



Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Lenalidomide para tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple en recaída

Autores

Santiago Hasdeu
Dario Picoli
Guadalupe Montero
Noemi Alemany
Amanda Ramat
Daniela Villafañe
Betina Bega

Revisión externa

Se agradece la revisión externa y aportes de la Farm. Silvina Fontana del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fé (nodo de RedArets)

Fecha de realización

19 de Enero 2018

Fecha de última actualización

19 de Enero 2018

Conflictos de interés

No se presentaron. Se adjuntan declaraciones juradas.



Comité Provincial de Biotecnología

Resumen ejecutivo

Tecnología: Lenalidomide es un derivado de la Talidomida. Actúa como antiangiogénico e inmunomodulador, inhibiendo la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales.

Indicaciones: Mieloma Múltiple (MM) en recaída. Estudios muestran su rol en otras etapas del MM, en síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto. El MM es una enfermedad oncohematológica incurable que puede asociarse a alteraciones de la sangre, lesiones óseas, insuficiencia renal e infecciones.

Características de la tecnología: Lenalidomide se administra en comprimidos de 25 mg durante 21 días consecutivos/una vez al día, en ciclos de 28 días, hasta progresión de enfermedad o toxicidad severa.

Preguntas: ¿En pacientes con MM en recaída, el uso de Lenalidomide es más eficaz y seguro que otras alternativas terapéuticas (Talidomida, Melfalán, Esquema VAD, Bortezomid, Trasplante autólogo de médula ósea)?

¿Cuál es el costo, costo de oportunidad e impacto presupuestario de incorporar Lenalidomide para tratamiento de los pacientes con MM en recaída para el presupuesto de Salud Pública de Neuquén?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica: Se realizó una búsqueda no sistemática de bibliografía científica priorizando la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad, Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia científica y realizadas sin conflictos de intereses.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: No se han publicado estudios prospectivos comparando Lenalidomide con Talidomida. Son escasos los estudios comparando al Lenalidomide con otras drogas. Los estudios pivotaes se realizaron comparando con placebo, donde muestra ser más efectivo pero más tóxico que el uso de placebo. En los estudios comparados con placebo se asoció a mayor riesgo de toxicidad hematológica, enfermedad tromboembólica, neuropatía periférica e infecciones.

Costos: Presenta un costo de venta directa de 3,6 millones de pesos por paciente por año. Comparado con Talidomida, el tratamiento con Lenalidomide es 621 veces más costoso.

Impacto presupuestario: En los años recientes se tratan 4 pacientes por MM en Salud Pública por año, lo que implicaría un potencial impacto presupuestario de 14,7 millones anuales.

Políticas de cobertura: Algunos sistemas de salud pública y obras sociales de Argentina y países limítrofes lo cubren (ISSN en Neuquén, Salud Pública en Prov. Bs As y de Mendoza, IAPOS en Santa Fé) y otros no cubren Lenalidomide para MM. Entre ellas: Salud Pública de CABA y de Santa Fé (ésta última no lo compra, pero lo solicita al Ministerio de Desarrollo Social de Nación), tampoco lo cubre Salud Pública en Uruguay, Brasil, México y Colombia.

Recomendaciones: No se recomienda incluir la Lenalidomida en el Formulario Terapéutico. En casos seleccionados, ante el fracaso de otras líneas de tratamiento y contraindicación para el uso de Talidomida podría contemplarse por excepción, cumpliéndose criterios estrictos (Buen estado funcional, Consentimiento informado, monitoreo estricto de tolerancia y toxicidad, suspensión inmediata ante toxicidad o falta de respuesta).

Fuerza de las recomendaciones: Débil (Futuras investigaciones pueden modificar la recomendación)

Calidad de la Evidencia: Baja (evidencia proveniente de estudios observacionales con riesgo de sesgo elevado)



Contexto

El mieloma múltiple (MM) es un cáncer de las células que producen anticuerpos en la médula ósea. Causa la destrucción ósea y los pacientes generalmente presentan un riesgo mayor de infecciones y daño renal.

Se considera que el Mieloma es una enfermedad incurable (MSAL Uruguay, MSAL Brasil). La vida del paciente se puede prolongar con quimioterapia en altas dosis y rescate con células madres autólogas. Debido a que la mayoría de las células plasmáticas no se dividen, los agentes citotóxicos dependientes del ciclo celular son de efectividad limitada. Las células producidas en MM tienden a desarrollar resistencia a la medicación (Instituto Nacional de Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de EEUU).

El trasplante de células madre autólogas se ha establecido como tratamiento inicial estándar para los pacientes adecuados con mieloma múltiple sintomático. Es considerado actualmente el gold standard de tratamiento (MSAL Brasil). Pese a esto, en un lapso variable según las series publicadas, la regla es la recaída de la enfermedad. Durante el trasplante de células madre autólogas, las células madre hematopoyéticas se extraen del paciente antes de recibir quimioterapia intensa y posteriormente se administran nuevamente al mismo paciente. Pero muchos pacientes no son candidatos a trasplante. El tratamiento de estos pacientes se basa en quimioterapia, existiendo diferentes medicamentos y esquemas que han sido estudiados. El trasplante y la quimioterapia prolongan la sobrevida pero los pacientes tienden a recaer, ante lo cual existen diferentes opciones terapéuticas. Entre ellas nuevos esquemas de quimioterapia, segundos trasplantes autólogos de médula ósea, y eventualmente los cuidados paliativos (MSAL Brasil).

Globalmente pueden clasificarse todos los pacientes con MM sintomático en tres categorías (Messori 2011):

- Aquellos candidatos a trasplante autólogo de Médula Ósea
- Aquellos que no son candidatos a trasplante autólogo de Médula Ósea
- Aquellos que son refractarios o tienen recaídas luego del tratamiento.

El MM se estadifica según los Criterios de Durie y Salmon en:

Estadio I: Baja Masa Tumoral. Todos los siguientes criterios:

- Hemoglobina >10 gr/dl
- Calcio sérico normal o <10.5 mg/dl
- Radiología ósea normal (grado 0) o plasmocitoma solitario único
- Bajo nivel de producción de proteína monoclonal
- IgG <5.000 mg/dl
- IgA <3.000 mg/dl
- Cadenas livianas en orina <4 gr/24 horas

Estadio II: Masa tumoral intermedia No cumple criterios de estadio I y III

Estadios III: Alta masa tumoral. Uno o más de los siguientes criterios:

- Hemoglobina <8.5 gr/dl
- Calcio sérico >12 mg/dl
- Lesiones óseas avanzadas (grado 3)
- Alto nivel de producción de paraproteína monoclonal:
- IgG >7.000 mg/dl
- IgA >5.000 mg/dl
- Cadenas livianas en orina >12 gr/24 hs.

Subclasificación

- A. Función renal relativamente normal (Creatinina sérica < 2 mg/dl)
- B. Creatinina sérica >2 mg/dl



Comité Provincial de Biotecnología

Grados de afectación ósea

- Grado 0: Radiología ósea normal
- Grado 1: Osteoporosis generalizada
- Grado 2: < 4 regiones con lesiones óseas
- Grado 3: > 4 regiones con lesiones óseas y/o fractura patológica no vertebral ni costal

Índice Pronóstico Internacional (IMWG) – (ISS)

Estadio I: B2 M < 3.5 mg/l ALB > 3.5 g/dl

Estadio II: B2 M < 3.5 mg/l ALB < 3.5 g/dl o B2 M 3.5 – 5.5 mg/l

Estadio III: B2 M > 5.5 mg/l

FACTORES PRONÓSTICOS:

En relación con la carga tumoral

- Beta 2 microglobulina
- LDH
- Estadío de ISS 300

Intrínsecos del tumor

- Morfología de la célula plasmática: plasmablástico es desfavorable.
- Labeling index
- Citogenético / FISH

Los pacientes potencialmente elegibles para trasplante de médula ósea son los que cumplan todos los requisitos siguientes:

- a) edad menor de 75 años (MSAL Brasil) o menor a 65 años (según los europeos)
- b) bilirrubina directa de hasta 2,0mg / dl;
- c) creatinina sérica de hasta 2,5 mg / dl, a menos que en diálisis crónica estable
- d) capacidad funcional (escala Zubrod) 0, 1 o 2, excepto si se compromete principalmente por el dolor óseo; y
- e) función cardíaca preservada (clase funcional I o II, de la escala New York Heart Association).

Preguntas

1- ¿Es eficaz el tratamiento con Lenalidomide en pacientes con recaída de Mieloma Múltiple que han recibido previamente tratamientos, comparado con medicamentos alternativos? (Talidomida, VAD, Dexametasona, Bortezomid, Melfalán)?

2- ¿Se puede definir con la evidencia disponible la ventaja terapéutica respecto la Talidomida?

3- ¿Es seguro el tratamiento con Lenalidomide en pacientes con recaída de Mieloma Múltiple que han recibido previamente tratamientos, comparado con medicamentos alternativos? (Talidomida, VAD, Dexametasona, Bortezomid, Melfalán)?

4- ¿Cuál es el costo por tratamiento y el potencial impacto presupuestario del tratamiento con Lenalidomide a los pacientes con recaída de Mieloma Múltiple?



Introducción

Información Epidemiológica

El MM es la segunda neoplasia hematológica más frecuente luego del Linfoma no-Hodgkin en los países occidentales. Causa cerca del 1% de todas neoplasias y el 13% de las neoplasias hematológicas. Los pacientes suelen ser mayores de 60 años al momento del diagnóstico y solo un 2% tienen menos de 40 años de edad. La incidencia anual es estimada en 4 por cada 100.000 habitantes [Raab 2009].

El Atlas de mortalidad por cáncer de Argentina INC (Abriata y colaboradores 2013) muestra que en Neuquén, entre los años 2007 y 2011 fallecieron por Mieloma 37 hombres y 25 mujeres. Esto arroja un promedio de 12,4 muertes por mieloma por año. La tasa cruda es de 2,7 y la tasa ajustada de 3,0 para hombres (tasas ajustadas por edad cada 100 mil habitantes). Para mujeres la tasa cruda es de 1,8 y la tasa ajustada de 1,7 (tasas ajustadas por edad cada 100 mil habitantes).

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

La sobrevida varía entre 3 años en los casos de MM de alto riesgo (25% del total) a más de 10 años en los casos de riesgo standard (Informe Uruguay)

Descripción de la Tecnología

Mecanismo de acción.

El mecanismo de acción de Lenalidomida 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.

Dosis

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. Se combina con dexametasona 40 mg los días 1-4, 9-12 y 17-20 de cada ciclo.

En base a los trabajos y evaluaciones se propone que el tratamiento debía continuar hasta la progresión de la enfermedad permitiendo ajustes de la dosis dependiendo de los resultados clínicos y analíticos (Webex 2007, Dimopoulos 2007).

Propiedades farmacocinéticas:

La Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. La concentración máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del medicamento.

Puede administrarse con o sin alimentos. Los análisis de la farmacocinética poblacional indican que la tasa de absorción oral de lenalidomida es similar entre los pacientes con MM, SMD y LCM.

La unión in vitro de (14C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión del 23 % en los pacientes con mieloma múltiple.

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.

La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal. La contribución de la excreción renal al aclaramiento total en pacientes con función renal normal fue del 90 %, con un 4 % de lenalidomida



Comité Provincial de Biotecnología

eliminada en heces. El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina.

El aclaramiento renal de lenalidomida supera la velocidad de filtración glomerular y por lo tanto, se excreta activamente al menos en cierto grado.

A las dosis de 5 a 25 mg/día, la semivida plasmática es aproximadamente de 3 horas en voluntarios sanos y oscila entre 3 y 5 horas en pacientes con mieloma múltiple, con síndromes mielodisplásicos o con linfoma de células del manto.

Indicaciones

ANMAT: Lenalidomida en combinación con dexametasona en el tratamiento de mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa (Disposición 5458, 11/09/2012). En nuestro país se autoriza la comercialización bajo Plan de Gestión de Riesgo.

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

EMA: Lenalidomide en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo (14/06/2007) igual autorización que FDA = http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf

FDA: Lenalidomide en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo (29/06/2006). Lenalidomide está indicado también para el tratamiento de anemias dependientes de transfusión debido a síndrome mielodisplásico asociado a una anomalía en la deleción del cromosoma 5 q con o sin anomalías citogenéticas adicionales. (28/12/2005).

Población pediátrica

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

Población anciana

No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Lenalidomida se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos

Lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona. No se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad y eficacia entre estos pacientes y los de menor edad; sin embargo, no puede descartarse una mayor predisposición en los pacientes de mayor edad. Debido a que los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de presentar un deterioro de la función renal, se debe seleccionar cuidadosamente la dosis y sería prudente monitorizar la función renal.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

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

Función renal	Ajuste de dosis
Insuficiencia renal leve (CLcr \geq 50 ml/min)	25 mg una vez al día (Dosis completa)
Insuficiencia renal moderada (CLcr < 50 ml/min y \geq 30)	10 mg una vez al día
Insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min, no requiere diálisis)	15 mg en días alternos
Insuficiencia renal terminal (CLcr < 30 ml/min, requiere diálisis)	15 mg, 3 veces por semana después de cada diálisis.

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

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado formalmente Lenalidomida en estos pacientes.

Embarazo



Comité Provincial de Biotecnología

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida induce en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Por lo tanto, se espera un efecto teratógeno de la lenalidomida ligado al mecanismo de acción y, como consecuencia, está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres con capacidad de gestación deben emplear un método anticonceptivo eficaz.

El tratamiento con lenalidomida no se debe iniciar si el RAN es $<1,5 \times 10^9/l$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/l$.

Riesgos

Neutropenia, mielotoxicidad, Dolor Neuropático, Embriotoxicidad con malformaciones en los miembros, enfermedad tromboembólica.

Precio

Kairos fecha de consulta 16/1/18:

Lenalidomide comprimidos laboratorio Raffo: 21 cápsulas de 25 mg: \$ 306.800,23

En el Vademecum Nacional de Medicamentos se obtienen precios menores, pero estos son sugeridos, y no siempre se encuentran actualizados, como se ilustra en la siguiente tabla

(Tomado de <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>)

LABORATORIO VARIFARMA S.A.	KYLEND	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$142.245,22
LABORATORIOS ASPEN S.A.	LEDAMIN 25 MG	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$185.193,94
LABORATORIO DOSA S.A.	LENOMEL 25	CAPSULA DURA	1 BLISTER por 21 UNIDADES	\$230.523,57
LABORATORIO KEMEX S.A.	RENGED	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$250.556,35
BIOPROFARMA BAGO SA	MYELENZ	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$252.245,25
LABORATORIO LKM S.A.	LADEVINA 25	CAPSULA DURA	1 BLISTER por 21 UNIDADES	\$262.004,46
CELNOVA ARGENTINA SA	LENALINOVA	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$266.126,06
IVAX ARGENTINA SOCIEDAD ANONIMA	HEMALEN	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$266.913,12
ORIENTAL FARMACEUTICA INDUSTRIAL COMERCIAL E INMOBILIARIA SOCIEDAD ANONIMA	MIZARID	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$279.145,57
TUTEUR S A C I F I A	LUNADIN	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$283.119,27
MONTE VERDE S A	REVLIMID 25	CAPSULA DURA	BLISTER por 21 UNIDADES	\$306.800,22

Tecnologías alternativas

Talidomida
VAD (Vincristina más Adriamicina mas Dexametasona)
Dexametasona en altas dosis (20mg/m²)
Melfalán más Prednisona
Bortezomib
Trasplante autólogo de médula ósea
Tratamiento paliativo

Estrategia de Búsqueda



Comité Provincial de Biotecnología

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan más abajo. Se realizó además una búsqueda del precio de las tecnologías en Kairos (www.kairosweb.com con fecha 17/1/18), así como el último precio de adquisición de Salud Pública (fecha de octubre 2017) y de ISSN (fecha de diciembre 2017) y de la cobertura de la misma dentro de los siguientes sistemas de salud: Subsector Público: Provincia de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Mendoza, Santa Fe, Rio Negro, Uruguay y Brasil, Banco Nacional de Drogas Oncológicas, Ministerio de Desarrollo Social de la Nación Subsector de Obras Sociales: ISSN (Neuquén), IAPOS (Santa Fé), SuperIntendencia de Servicios de Salud de la Nación. Se amplió la consulta a los nodos miembros de RedArets (Red Argentina Pública de ETS) y RedETSA (Red de ETS de las Américas).

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o portugués a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados hasta el 17 de enero de 2018.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Resultados:

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	(title:multiple myeloma)(title:lenalidomide)	286	22
COCHRANE DATA BASE	Hametologic malignancies review group. Lenalidomide	Se inició una revisión que fue suspendida	Ninguno
LILACS	Lenalidomide	7	2
LILACS	Mieloma Múltiple	519	4
PUBMED	("lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Multiple Myeloma"[Majr] AND "Recurrence"[Mesh] filtros para systematic review y meta analysis	5	3
PUBMED	("lenalidomide" [Supplementary Concept]) AND "Multiple Myeloma"[Majr] AND "Recurrence"[Mesh] filtros para randomized controlled trial	14	7

Se complementó la búsqueda en Epistemonikos, CRD York y sitios especializados en informes de ETS y GPC basadas en la evidencia.



Comité Provincial de Biotecnología

1- Eficacia

Lenalidomide vs placebo:

Lenalidomida comparado con placebo para mieloma múltiple refractario. Ensayo Randomizado Controlado.
Comentario: Ambos ensayos tienen sponsor de la industria farmacéutica.

Bibliografía: Weber DM¹, Chen C, Niesvizky R. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007 Nov 22;357(21):2133-42.

Desenlaces	Nº de participantes	Certeza en la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con lenal
Tiempo de progresión (dicotómico)	353	⊕⊕⊕○ MODERADO	HR 0.35 (0.27 a 0.47)	No se aportan datos absolutos	No se aportan datos absolutos
Sobrevida global seguimiento: 20 meses	353	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 2.83 (1.91 a 4.20)	15 por 100	27 más por 100 13 más a 47 más
Respuesta global (completa, cercana y parcial)*	353	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 3.07 (2.23 a 4.22)	20 por 100	41 más por 100 24 más a 64 más
Enfermedad estable	353	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 0.53 (0.41 a 0.68)	58 por 100	27 menos por 100
Enfermedad Progresiva	353	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 0.20 (0.08 a 0.51)	14 por 100	11 menos por 100 13 menos a 7 menos
Mortalidad	353	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 0.77 (0.57 a 1.05)	36 por 100	8 menos por 100 15 menos a 2 más

(*EGBMT: criterios de European Group for Blood and Marrow Transplantation, respuesta parcial disminución del 50% de proteína M y 90% en orina o ambos confirmado por dos procedimientos de electroforesis; respuesta completa es la desaparición completa de la proteína M y la presencia de menos del 5% de células plasmáticas en médula ósea)

Lenalidomida comparado con placebo para mieloma múltiple refractario

Bibliografía: Dimopoulos M., Spencer, A., Attal, M. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.

Desenlaces	Nº de participantes	Certeza de la evidencia (GRADE)	Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados	
				Riesgo con placebo	La diferencia de riesgo con lenal
Sobrevida global seguimiento: 20 meses	351	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 2.19 (1.35 a 3.55)	11 por 100	14 más por 100 (4 más a 29 más)
Respuesta global (completa, cercana y parcial)	351	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 2.51 (1.88 a 3.35)	24 por 100	36 más por 100 (21 más a 56 más)
Enfermedad estable	351	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 0.54 (0.42 a 0.71)	55 por 100	25 menos por 100 (32 menos a 16 menos)
Enfermedad Progresiva	351	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 0.12 (0.04 a 0.39)	14 por 100	13 menos por 100 (14 menos a 9 menos)
Mortalidad (Weber 2007)	351	⊕⊕⊕○ MODERADO	RR 0.78 (0.57 a 1.07)	34 por 100	8 menos por 100 (15 menos a 2 más)



Comité Provincial de Biotecnología

Lenalidomide comparado con Talidomide:

Tanto la revisión sistemática de 2013 (Bo Yang) como el network meta-análisis de Chrissy 2017 y la búsqueda actualizada de estudios controlados en Medline arrojan que no hay estudios publicados que sean de diseño prospectivo comparando cabeza a cabeza la Lenalidomide con Talidomida.

Lenalidomide comparado con otros fármacos:

Son escasos o nulos los estudios que comparen las drogas entre sí, siendo más frecuente la comparación contra placebo (Yang 2013, Chrissy 2017).

Interpretación de los resultados

Los estudios comparados con placebo no son el diseño de comparador adecuado para poder establecer recomendaciones terapéuticas.

Se encuentran dos estudios comparados contra placebo (en ambos casos el paciente recibía Dexametasona), el de Weber 2007 y el de Dimopoulos 2007.

El ERC de Weber et al 2007, reclutó pacientes de Estados Unidos y Canadá con diagnóstico de mieloma múltiple refractario con al menos un tratamiento previo y los randomizó en dos grupos: lenalidomida (25 mg por día) más dexametasona en ciclos de 21 días vs placebo, se reclutaron pacientes de más de 18 años. En los resultados se informa respuestas completas, casi completas o parciales en 108 pacientes (61,0%) en el grupo de lenalidomida y en 35 pacientes (19,9%) en el grupo de placebo; las respuestas completas ocurrieron en 14,1% y 0,6%, respectivamente. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 11,1 meses en el grupo de lenalidomida y de 4,7 meses en el grupo de placebo. La mediana de los tiempos de supervivencia global en los dos grupos fue de 29,6 meses y 20,2 meses, respectivamente (ver resultados en Tabla) La neutropenia de grado 3 o 4 y la tromboembolia venosa fueron más comunes en el grupo de lenalidomida que en el grupo de placebo (41,2% vs. 4,6% y 14,7% vs. 3,4%, respectivamente; $p < 0.001$ para ambas comparaciones). El estudio fue financiado por la industria farmacéutica que participó en el análisis de los datos junto con los investigadores.

El ensayo de Dimopoulos se realizó en tiempos similares a los citados previamente. La intervención y el control, así como la asignación de resultados tiene el mismo diseño que el ensayo de Weber et al. Se reclutaron pacientes de Europa, Australia e Israel. El tiempo hasta la progresión fue significativamente más prolongado en los pacientes que recibieron lenalidomida más dexametasona que en aquellos que recibieron placebo más dexametasona (mediana, 11,3 meses vs. 4,7 meses; $P < 0.001$). Se produjo una respuesta completa o parcial en 106 pacientes con lenalidomida (60,2%) y en 42 pacientes en el grupo placebo (24,0%), con una respuesta completa en 15,9% y 3,4% de los pacientes, respectivamente. En general la supervivencia mejoró significativamente en el grupo de lenalidomida. (Ver tabla) Los eventos adversos de grado 3 o 4 que ocurrieron en más del 10% de los pacientes en el grupo de lenalidomida fueron neutropenia (29,5%, vs. 2,3% en el placebo grupo), trombocitopenia (11,4% vs. 5,7%) y tromboembolismo venoso (11,4% vs. 4,6%). Este ensayo fue financiado por la industria farmacéutica que participó en el análisis de los datos.

Un estudio retrospectivo (Gay 2010) compara resultados con Lenalidomide y resultados con Talidomide. Por su propio diseño, las debilidades metodológicas hacen poco fiable este estudio, y los mismos autores concluyen que son necesarios estudios controlados prospectivos para confirmar estos resultados. Sin embargo es citado en repetidas guías, estudios y protocolos para justificar el posicionamiento de la Lenalidomide. En el estudio de Gay 2010, se realizó un diseño de casos y controles retrospectivo, con pacientes que tenían MM recientemente diagnosticado. Además de tener un diseño con alto riesgo de sesgos, la indicación no es la misma que se estudia en este informe. Sin embargo, se mencionan los resultados de seguridad, que podrían resultar extrapolables.

Fue similar la proporción de pacientes que presentaron al menos un evento adverso grave (grado 3 o 4): 57,5% en el grupo Lena/Dexa y 54,6% en el grupo Tali/Dexa).

La toxicidad más frecuente en Lena/Dexa fue la afectación hematológica, predominantemente neutropenia (14,6% vs 0,6%)

La toxicidad más frecuente en Tali/Dexa fue la enfermedad tromboembólica y neuropatía periférica (10,4% vs 0,9%).



Comité Provincial de Biotecnología

Una Guía basada en la evidencia realizada en 2016 por el NICE (UK) plantea como pregunta de investigación cuál es el manejo óptimo de la enfermedad renal en pacientes con MM. Luego de la búsqueda bibliográfica concluye que los esquemas de quimioterapia con Talidomida comparados con la quimioterapia basada en lenalidomide no encuentran diferencias significativas en los puntos finales renales, tasa de respuesta mayor renal, cualquier respuesta renal, tiempo a la respuesta renal, tasa de filtrado glomerular, ni en la sobrevida global, muerte precoz ni respuesta del mieloma. Encuentran que un solo estudio [Dimopoulos 2013], N = 90; de muy baja calidad) intenta responder este interrogante.

La Guía del Ministerio de Salud de Brasil considera que en la primera línea del tto del MM sintomático se pueden utilizar combinaciones diferentes de los siguientes medicamentos: bortezomid, ciclofosfamida, cisplatino, dexametasona, doxorubicina, doxorubicina liposomal, etoposido, melfalan, vincristina e talidomida. La misma guía plantea que para el MM recidivado no está bien establecido el tratamiento de elección. Las recidivas pueden ser clasificadas como clínicas o bioquímicas. La recidiva clínica es definida como una nueva lesión de órgano, nuevas lesiones óseas o en expansión, plasmocitomas, I.Renal, anemia o hipercalcemia conforme a las definiciones de IMWG [Durie BG, 2006], que establece criterios internacionales de respuesta al tratamiento del MM.

Las opciones de tratamiento para MM recidivado o refractario a la quimioterapia incluyen nuevo trasplante autólogo de médula ósea, repetición de agentes quimioterápicos utilizados anteriormente o uso de otros agentes con actividad clínica anti-mieloma aún no utilizados en la primera línea. La decisión terapéutica debe considerar el curso de la enfermedad, la respuesta terapéutica obtenida y la toxicidad a tratamientos previos. No se ha establecido la mejor secuencia, combinación y dosis de medicamentos para el tratamiento del MM recidivado [Palumbo, 2008]. Para la selección de la conducta terapéutica, es importante considerar la posibilidad de selección clonal después de recaídas recurrentes o progresión tumoral, la agresividad de la enfermedad y factores relacionados con los pacientes, tales como edad, función renal, preferencia, efectos colaterales y comorbilidades.



Comité Provincial de Biotecnología

2- Seguridad

En los estudios de corta duración comparados con placebo las reacciones adversas más graves fueron:

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

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

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

La revisión sistemática de Bo Yang 2013, reporta una mayor probabilidad de presentar neutropenia (RR= 4.74; IC 95% 2.96, 7.57) en el grupo de pacientes que recibieron lenalidomida; Mayor riesgo de presentar trombosis venosa profunda (RR= 2.52; IC 95% 1.60, 3.98), Mayor riesgo de presentar infecciones (RR= 1.98; IC 95% 1.50, 2.62) en este grupo de pacientes. No se encontraron diferencias significativas para el desarrollo de anemia, trombocitopenia ni neuropatía periférica. Al evaluar el riesgo de presentar una segunda neoplasia primaria, desenlace reportado por dos ensayos clínicos, se demuestra que éste aumenta en los pacientes del grupo de lenalidomida con una mayor probabilidad, cercana a tres veces, para el desarrollo de neoplasias hematológicas (RR= 3.20; IC 95% 1.28, 7.98) y de dos veces, para tumores sólidos (RR= 2.19; IC 95% 1.01, 4.77).

La revisión sistemática y meta-análisis de Li Ying 2017 encuentra mayor riesgo de infecciones severas con el uso de Lenalidomide, e incluso encuentra casos de infecciones fatales con este medicamento.



3-¿Es el Lenalidomide un medicamento “me-too” de la Talidomida?:

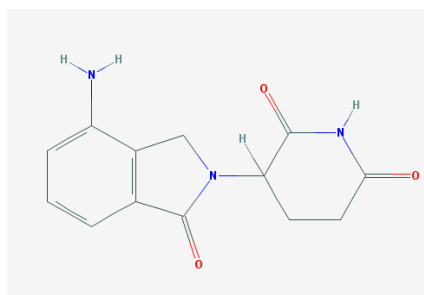
Los medicamentos “me-too” son una estrategia de mercado de las farmacéuticas que ha sido ampliamente estudiado y denunciado públicamente (Angel 2009, Goldacre 2012). Según estos autores, una vez que un laboratorio ha instalado en el mercado un medicamento, y expira la patente, comienzan a aparecer imitaciones, y con la competencia el precio debe reducirse y disminuyen sus ganancias. Entonces, una alternativa es desarrollar algún cambio molecular menor (como por ejemplo buscar la forma dextrógira o levógira en los enantiómeros, etc.). Esto puede acarrear ventajas comparativas con la droga original, o no. En algunos casos como ocurrió con el Es-Omeprazol a partir del Omeprazol, la Des-Loratadina a partir de la Loratadina, etc. no se evidencian beneficios clínicos, pero permiten a la Farmacéutica lograr una nueva patente que los protege de la competencia, ampliar su porción de mercado, acompañando el lanzamiento de importantes campañas de marketing, sin realizar estudios comparativos con la droga original y con importantes ganancias económicas (Goldacre 2012). En este caso no está reflejada la inversión en investigación y desarrollo para justificar los costos, pero más grave aún, no existe evidencia científica de que la “nueva droga” sea superior en algún aspecto a la droga original.

En el caso de la Lenalidomide, algunos autores plantean que se trata de un me-too de la Talidomida (Francisco J. R. Paumgarten 2014). Independientemente de las opiniones, pueden describirse los siguientes hechos objetivos:

- La droga original Talidomide lleva muchos años de su primer aparición en el mercado y ya no está protegida por patentes
- La modificación molecular de Talidomida a Lenalidomide se ilustra a continuación:

Lenalidomide

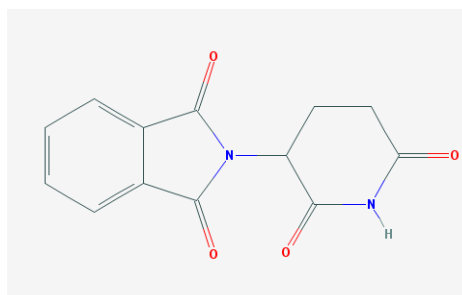
Formula molecular: $C_{13}H_{13}N_3O_3$



Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>

Talidomide

Fórmula molecular: $C_{13}H_{10}N_2O_4$



Fuente: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>

- No se han realizado estudios prospectivos comparativos entre Lenalidomide y Talidomide
- Las pequeñas diferencias indirectas, obtenidas a partir de estudios observacionales con alto riesgo de sesgo, han sido repetidas una y otra vez en las guías y Protocolos, justificando posicionar la Lenalidomide.
- El incremento de costos de Talidomida a Lenalidomida es de más de 3 millones de pesos por paciente por año, y unas 621 veces más costoso (ver desarrollo más abajo).
- Comienzan a aparecer otros derivados de la droga original repitiéndose los mismos pasos antes descriptos (IETSI-Pomalidomide)



Comité Provincial de Biotecnología

4- Costos comparativos:

Para realizar un estudio de costos comparativos es necesario contar con los costos de compra en un mismo período de las alternativas. Lo más fidedigno y representativo sería el precio de adquisición actual por salud pública; Lamentablemente no se realizan compras centralizadas por Talidomida desde 2015 (hace más de dos años) y no se ha comprado Lenalidomide en los últimos meses. Se solicitó cotización actual de ambos medicamentos al momento de realización de este informe ultra-rápido, pero solo se obtuvo respuesta del precio de la Talidomida (\$ 20 por comprimido considerando el gasto de envío). El más cercano valor de compra de Lenalidomide fue en Octubre 2017 a un costo de \$2.200 por comprimido.

Para ilustrar la comparación de costos se tomaron ambos del sitio online Kairos fecha de consulta 16/1/18

Talidomida comprimidos laboratorio Raffo: 100 comprimidos de 100 mg: \$ 1622.95

Lenalidomide comprimidos laboratorio Raffo: 21 cápsulas de 25 mg: \$ 306.800,23

Fármaco/Tecnología	Nombre genérico	Presentación (en mg)	Número de comprimidos por envase	DDD (en mg)	Número de DDD por envase	Precio unitario envase (\$)	Precio por DDD	Nro de DDD requeridas anulamente	Nro envases requeridos por año	Gasto total anual por paciente (\$)
Nuevo fármaco (Intervención)	Lenalidomide	25,00	21	25,00	21	306.800,23	14.609,53	252,00	12,00	3.681.602,76
Fármaco/s en uso en el sistema de Salud (comparador/es)	Talidomide	100,00	100	100,00	100	1.622,95	16,23	365,00	3,65	5.923,77
Diferencia marginal en costos por paciente (\$)										3.675.678,99
Relación de costo total (Intervención más costosa/Intervención menos costosa)										621,50

En la tabla superior se observa que la diferencia marginal de costos entre tratar a un paciente por un año con Lenalidomide en lugar de Talidomida es de \$3.675.678,99.

Esto implica un costo 621 veces superior al de tratar al paciente con Talidomida.

Potencial impacto presupuestario:

En caso de tener dos pacientes por año para tratamiento con Lenalidomide (y asumiendo que solo sean tratados por un año), el impacto presupuestario asciende a pesos 7.363.205,52 por año.

En caso que los pacientes presenten respuesta sostenida luego de un año, el impacto presupuestario se incrementa en forma ostensible.

En el Servicio de Farmacia del Hospital Provincial Neuquén, en el año 2016 hubo seis (6) pacientes con MM en tratamiento registrados, y en 2017 fueron ocho (8) pacientes.

Existiendo publicaciones que mencionan el uso de Lenalidomide como opción en primera línea, puede proyectarse un escenario donde 7 pacientes anuales pudieran recibir la indicación de lenalidomide.

Teniendo la mitad cobertura por obra social, quedarían 4 pacientes anuales, lo que puede equivaler a \$14.702.715,92.

Este valor puede ser menor en caso de poder conseguirse costos de adquisición más económicos (por mecanismos de licitación, compra en escala junto a ISSN, etc.)

Costo de oportunidad:

El costo de oportunidad de la incorporación de Lenalidomide es importante. Por mencionar dos tecnologías sanitarias solicitadas exclusivamente para diagnóstico y tratamiento de patología hematológica, han sido solicitados equipamientos diagnósticos para cadenas livianas y gamapatías (Equipo para detectar hemoglobinopatías por Nefelometría SPA-FLUOS en sector proteínas de HPN, cuyo costo anual en comodato es similar al costo de medio tratamiento con Lenalidomide). También fue priorizada la incorporación de un Tromboelastógrafo para el HPN, que aún no pudo ser incorporado aguardando asignación presupuestaria. Este equipo que sirve para análisis del coágulo y reposición precisa en pacientes politransfundidos., reduciendo la utilización de hemoderivados. El costo de este equipamiento es de us\$45.603. Con el costo de un tratamiento anual de Lenalidomide se podrían comprar cuatro equipos de Tromboelastografía.



Comité Provincial de Biotecnología

Políticas de cobertura:

Salud Pública en Argentina:

En Ciudad de Bs As, Salud Pública no cubre el Lenalidomide para MM en recaída.
El Ministerio de Salud Pública de Santa Fé lo gestiona a través del Ministerio de Desarrollo Social.
En Provincia de Bs As, Salud Pública cubre el Lenalidomide para MM en recaída.
La Provincia de Rio Negro ha cubierto un único tratamiento en 2017 para un paciente con MM en recaída
La Provincia de Mendoza lo cubre actualmente.
El Banco Nacional de Drogas Oncológicas no tiene contemplado el Lenalidomide en su formulario.
El Ministerio de Desarrollo Social de Nación ha cubierto algunos tratamientos en años previos.

Obras Sociales de Argentina:

En Neuquén el ISSN cubre el Lenalidomide para MM en recaída. Tienen actualmente 4 pacientes en tratamiento crónico.
En la provincia de Santa Fe, la obra social provincial (IAPOS) cubre el tratamiento para MM refractarios.
También es cubierto por la Obra Social Provincial SEMPRE en La Pampa que tiene actualmente dos pacientes en recaída bajo tratamiento con Lenalidomide.

Salud Pública en otros países:

En Uruguay el sistema de salud público en su FTM incluye a la Talidomida como droga para el tratamiento del MM al igual que la quimioterapia estándar y el FNR financia el Bortezomib en situaciones particulares. No cubren al Lenalidomide y al estudiarlo consideraron que una reducción significativa en el precio de la Lenalidomida (70%) es el único parámetro que podría modificar el resultado de su evaluación económica (donde no lo encuentran con un balance de costo-utilidad favorable) ya que este es por lejos el principal responsable de los costos.
Colombia recomienda su cobertura en un documento técnico del IETS, pero no lo cubre efectivamente hasta el momento (DIME 2018).
En Mexico este tratamiento forma parte de su cuadro básico, sin embargo no es actualmente cubierto (DIME 2018)
Las Directrices de tratamiento del Ministerio de Salud de Brasil no mencionan a Lenalidomide como tratamiento cubierto por el SUS, sin embargo recientemente en septiembre 2017 realizaron una consulta pública para discutir el tema en su agencia regulatoria (ANVISA). Se contactó al Ministerio de Salud de Brasil, siendo la respuesta la siguiente (a 18 de enero de 2018): Lenalidomide aún no se cubre ni ha sido evaluado. Tiene registro en ANVISA en la fecha el 19/12/2017. En Brasil, para que un medicamento pueda ser comercializado, es necesario que él tenga precio en CMED. En general, el precio es determinado tres meses después de la concesión del registro. Y solo después, puede hacerse la evaluación de la tecnología sanitaria en el CONITEC.
En Reino Unido lo cubren para pacientes con MM que tuvieron al menos dos tratamientos previos y recayeron.



Comité Provincial de Biotecnología

Conclusiones

El Mieloma múltiple es una enfermedad onco-hematológica incurable. Existen diversos medicamentos que pueden utilizarse, la mayoría de los cuales no fueron adecuadamente estudiados en forma comparativa.

Lenalidomide es un derivado de Talidomide que no fue estudiado en forma comparativa en forma prospectiva para Mieloma Múltiple en recaída. Por tal motivo existe una importante incertidumbre respecto a sus verdaderos resultados de eficacia y seguridad comparativas en este tipo de pacientes.

No puede establecerse una superioridad en eficacia comparativa en pacientes con recaída de MM.

Lenalidomide presenta un riesgo de efectos adversos severos aparentemente similar a Talidomide, presentándolos en más de la mitad de los pacientes que lo utilizan. En el estudio observacional publicado, existiría un menor riesgo de toxicidad de tipo tromboembólico y neuropatía periférica. Sin embargo esta comparación entre Lenalidomide y Talidomide, es a partir de estudios retrospectivos y observacionales que presentan alto riesgo de sesgo. Se ha observado un incremento en el riesgo de infecciones, segundas neoplasias, tromboembolismo, neutropenia, plaquetopenia y neuropatía periférica cuando se ha comparado Lenalidomide con placebo.

El costo del tratamiento con Lenalidomide a valores de venta al por menor actualmente es de 3,7 millones de pesos por paciente por año, lo que representa un costo 621 veces más elevado que con Talidomide. Ante cuatro potenciales pacientes anuales para ser cubiertos por salud pública, el impacto presupuestario asciende a 14,8 millones. El costo de oportunidad es importante. Por mencionar dos tecnologías sanitarias solicitadas exclusivamente para diagnóstico y tratamiento de patologías hematológicas, han sido solicitados y aún no pudieron incorporarse aguardando asignación presupuestaria los equipamientos diagnósticos para cadenas livianas, gamapatías y hemoglobinopatías por Nefelometría, y el Tromboelastógrafo para reposición de hemoderivados en pacientes politransfundidos. El primero de estos equipos podría incorporarse en comodato con un costo anual equivalente a medio tratamiento con Lenalidomide. El Tromboelastógrafo podría comprarse con el costo de un cuarto de tratamiento anual con Lenalidomide

Recomendaciones

No se recomienda incluir la Lenalidomida en el Formulario Terapéutico para uso rutinario.

En casos seleccionados, ante el fracaso de otras líneas de tratamiento y contraindicación para el uso de Talidomida podría contemplarse por excepción, cumpliéndose criterios estrictos (Buen estado funcional, Consentimiento informado, monitoreo estricto de tolerancia y toxicidad, suspensión inmediata ante toxicidad o falta de respuesta). □



Referencias Bibliográficas

- Raab MS, Podar K, Breikreutz I, et al. Multiple myeloma. *Lancet* 2009 Jul 25; 374 (9686): 324-39
- Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*, 2008; 112(8):3107-14.
- Abriata y colaboradores. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Argentina 2007-2011. Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación 2013.
- Yang B, Yu R-l, Chi X-h, Lu X-c (2013) Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 8(5): e64354. doi:10.1371/journal.pone.0064354
- Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al., Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial [published erratum appears in *Lancet Oncol* 2010 Jan; 11 (1):14]. *Lancet Oncol* 2010 Jan; 11 (1): 29-37
- Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232 [abstract 77]. The American Society of Hematology 49th Annual Meeting; 2007 Dec 8-11; Atlanta (GA). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007; 110 (11): 77
- Bahlis NJ, Mansoor A, Lategan JC, et al. Lenalidomide overcomes poor prognosis conferred by deletion of chromosome 13 and t(4;14) in multiple myeloma: MM016 trial [abstract 3557]. The American Society of Hematology 49th Annual Meeting; 2006 Dec 9-12; Orlando (FL). *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108 (11): 3557
- Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71
- Andrea Messori, Dario Maratea, Chiara Nozzoli and Alberto Bosi. The Role of Bortezomib, Thalidomide and Lenalidomide in the Management of Multiple Myeloma. *Pharmacoeconomics* 2011; 29 (4): 269-285
- Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; 20(9):1467-73.
- Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2005; 23(15):3412-20.
- Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas – Mieloma Múltiplo. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Atenção à Saúde. PORTARIA Nº 708, DE 6 DE AGOSTO 2015. Disponible en www.saude.gov.br/sas
- Consulta Pública sobre Lenalidomide en Mieloma Múltiplo: Disponible en http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/uso-da-lenalidomida-esta-em-consulta-publica/219201/pop_up?inheritRedirect=false
- Li Ying, Tong YinHui, Zheng Yunliang and Haozhen Sun Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 28), pp: 46593-46600
- Lenalidomida en combinación con dexametasona para el tratamiento de recaída del mieloma múltiple Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 25/6/2008.



Comité Provincial de Biotecnología

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015

Prieto L, Vanegas E, Abello V, Reyes JE. Efectividad y seguridad de bortezomib y lenalidomida comparados con regímenes que no los contienen para pacientes con mieloma múltiple. Reporte N° 135. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Weber DM, Chen C, Niesvizky R. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2133-42.

Dimopoulos M., Spencer, A., Attal, M. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32

Chrissy H.Y. van Beurden-Tan, Margreet G. Franken, Hedwig M. Blommestein, Carin A. Uyl-de Groot, and Pieter Sonneveld .Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 35. 2017. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.1663

Villamil E, Alemán A, Pérez-Galán A. Evaluación Costo-Utilidad del uso de lenalidomida para el tratamiento de mieloma múltiple (2ª línea). IP-10-013-056. Octubre, 2013. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria. Dirección General de la Salud. Ministerio de Salud Pública, Uruguay

Informe técnico de evaluación. Lenalidomida. Mieloma Múltiple. Servicio de Farmacia. Comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Universitario. Virgen de Arrixaca. Junio 2009

Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy (TA171). National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance. 2009 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta171>)

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad del uso de pomalidomida en combinación con dexametasona en bajas dosis en pacientes con mieloma múltiple que han fallado a tratamiento con lenalidomida y bortezomib, trasplantados o no trasplantados. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 053—SDEPFYOTS-DETSIETSI-2017. Lima, Perú. 2017

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar) (<https://www.iecs.org.ar/>). Efectividad de la lenalidomida en pacientes con Mieloma múltiple. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 142. Buenos Aires, Argentina. Junio 2008.

Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento del mieloma múltiple. México, Secretaria de Salud 2010. (<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>)

National Collaborating Centre for Cancer. Myeloma: diagnosis and management NICE Guideline 35 Full guideline. Commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence. February 2016

DIME (Decisiones Informadas de Medicamentos de alto impacto financiero). Disponible en <http://www.omaif.org/medicamentos-observados/113-medicamentos/387-lenalidomide-l04ax04>

Sociedad Argentina de Hematología. Guía de práctica clínica de Mieloma Múltiple. Coordinadora: Fantl, Dorotea. 2012

Francisco J. R. Paumgarten Thalidomide and its analogues: comparative clinical efficacy and safety, and cost-effectiveness. *Cad. Saúde Pública* vol.30 no.4 Rio de Janeiro Apr. 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311XPE010414>



Comité Provincial de Biotecnología

Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, _____ (Nombre y Apellido) declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actué como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

_____ (firma)

_____ (fecha)

Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo; RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuales con > 80% seguimiento; regal de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor



Comité Provincial de Biotecnología

				sensibilidad		absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos ¹	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estadares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

Determinantes de la fuerza de una recomendación (GRADE working group)²

Fuerza de la recomendación	Calidad de la Evidencia	Balance entre efectos deseables e indeseables	Preferencias	Consumo de recursos o costo
Fuerte	Alta Moderada	Los efectos deseables superan claramente los indeseables	Baja variación o incertidumbre	Tiende a ser moderado o bajo
Débil	Baja Muy baja	Los efectos deseables e indeseables casi se equiparan	Alta variación o incertidumbre	Tiende a ser elevado

² <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index.htm>