

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Lenalidomida (Revlimid®) en combinación con Bortezomib y Dexametasona para pacientes de Mieloma Múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

IPT, 54/2021. V1

Fecha de publicación: 12 de noviembre de 2021[†]

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia con proliferación clonal de células plasmáticas en médula ósea que producen una paraproteína (inmunoglobulina) monoclonal que puede ser detectada en suero o en orina por electroforesis (1).

Supone un 1% del número total de casos de cáncer y aproximadamente un 10% de las neoplasias hematológicas. La incidencia en Europa es 4,5-6,0 casos/100.000 habitantes/año con una mediana de edad al diagnóstico de 72 años. La mortalidad es de unas 4,1 muertes/100.000 habitantes/año (2). Actualmente ocupa el puesto 23 en el ranking en cuanto a su incidencia y el 19 en mortalidad (3).

El MM es una patología profundamente heterogénea, casi siempre precedida de una entidad asintomática y premaligna conocida como Gammapatía Monoclonal de Significado Incierto (MGUS). La tasa de progresión de MGUS a MM es de, aproximadamente, 0,5-1% al año (4).

El diagnóstico de MM ha sido tradicionalmente clínico, siendo los criterios utilizados, los definidos por el *International Myeloma Working Group* (IMWG) que incluyen infiltración de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$, presencia de plasmocitoma confirmado mediante biopsia y, al menos, un evento definitorio de mieloma como son la hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y lesiones óseas (conocidos clásicamente por el acrónimo CRAB) (4).

Sin embargo, el avance de las opciones terapéuticas y la identificación de una entidad clínica intermedia, llamada mieloma quiescente, caracterizada por una concentración de $\geq 3\text{g/dL}$ de componente monoclonal en suero (al igual que el MM) y/o una infiltración de células plasmáticas en la médula entre el 10% y el 60%, pero ausencia de sintomatología clínica (5), han hecho necesaria la definición de ciertos biomarcadores que permitan identificar al subgrupo de pacientes que se encuentran en riesgo inminente de progresión clínica y se beneficiarían de tratamiento antes de presentar un daño orgánico irreversible. Estos biomarcadores de malignidad, que también forman parte de los llamados eventos definitorios de MM, según los criterios diagnósticos revisados del IMWG, son una infiltración monoclonal de células plasmáticas en médula ósea $\geq 60\%$, un ratio de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas en suero >100 , al menos, más de una lesión focal $\geq 5\text{mm}$ detectada en una RMN (4).

El pronóstico del MM depende de diferentes factores como pueden ser la edad, el estado funcional y la presencia de comorbilidades, así

como la carga tumoral. Existe un índice pronóstico, el ISS (*International Staging System*) que estratifica a los pacientes en tres grupos en base a los valores de albúmina y β_2 -microglobulina al diagnóstico, calificándolos de ISS I, II o III en orden ascendente de riesgo (6). Este índice pronóstico ha sido revisado, dando lugar al R-ISS, para incluir los niveles séricos de LDH y determinadas alteraciones citogenéticas, detectadas por hibridación fluorescente in situ (FISH), y que le confieren un peor pronóstico, como son: Del (17p), t (4;14) y t (14;16); aunque el resultado sigue siendo la estratificación de los pacientes en tres grupos con un pronóstico similar al que resultaba en la anterior versión (7).

Actualmente, el tratamiento del MM en primera línea se divide en tres fases: inducción, consolidación y mantenimiento, siendo el punto central el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH); por tanto, el abordaje del MM de nuevo diagnóstico dependerá de si el paciente es candidato o no a ese trasplante según su edad, comorbilidades o preferencia (8). En los pacientes no candidatos a trasplante, el objetivo del tratamiento será aumentar la supervivencia con la mejor calidad de vida posible.

LENALIDOMIDA (REVLIMID®)

Revlimid® (lenalidomida) está autorizado en (9):

Mieloma múltiple:

-En monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

-En terapia combinada con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

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

Síndromes mielodisplásicos:

En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de delección 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.

Linfoma de células del manto:

-En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

La indicación objeto de este informe es el tratamiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos a TAPH, en combinación con bortezomib y dexametasona.

La dosis inicial de lenalidomida en esta combinación es de 25 mg una vez al día durante los días 1-14 de cada ciclo de 21 días. Bortezomib se administrará por vía subcutánea a una dosis de 1,3 mg/m² de superficie corporal los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo. Se administrarán, generalmente, 20 mg de dexametasona oral los días en que se administra bortezomib y también al día siguiente de su administración.

La dosis de lenalidomida se ajustará al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo en función del recuento de neutrófilos y plaquetas. Así mismo, será necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada-grave.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de abril de 2020.

Se recomiendan hasta 8 ciclos de tratamiento combinado, tras los cuales, el paciente podrá continuar tratamiento de mantenimiento con lenalidomida y dexametasona hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Farmacología

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.

Lenalidomida se une directamente a cereblon, el cual se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores (10).

Eficacia

La evaluación de la eficacia de lenalidomida, en combinación con bortezomib y dexametasona, en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante (MMND-TNE) se ha basado principalmente en los resultados de un estudio fase III: estudio SWOG S0777 (11).

Estudio SWOG S0777 (10,11,12)

Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 2 brazos, diseñado con el objetivo de determinar la eficacia de lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona en comparación con la combinación de lenalidomida y dexametasona, en pacientes adultos con MM, no tratados previamente y que no van a someterse a un TAPH inmediatamente.

Los principales criterios de inclusión fueron: pacientes adultos con MM sintomático de nuevo diagnóstico con enfermedad cuantificable (medida por la valoración de cadenas ligeras libres), adecuada función medular (plaquetas $\geq 80 \times 10^3$ /microlitro, recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1000 /microlitro, Hb ≥ 9 g/dL) y CrCl (real o estimado) obtenido en los 28 días previos > 30 mL/min.

Los principales criterios de exclusión fueron: infección activa, patología cardiovascular severa, diabetes mellitus no controlada, VHB, VHC, VIH positivos, antecedentes de ACV o déficit neurológico persistente.

El estudio consistió en dos partes: un tratamiento inicial y una fase de mantenimiento para aquellos pacientes que completaron los ciclos correspondientes al tratamiento inicial. En la fase inicial, los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- Brazo A (Rd): Lenalidomida 25 mg/día los días 1 al 21 y Dexametasona 40 mg/día los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de 28 días. Se administraban 6 ciclos (24 semanas) para luego continuar con el mismo esquema como tratamiento de mantenimiento hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- Brazo B (VRd): lenalidomida 25 mg/día los días 1 al 14, bortezomib 1,3 mg/m² iv los días 1, 4, 8 y 11; y dexametasona 20 mg/día los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 de cada ciclo de 21 días. El tratamiento se administró durante 8 ciclos (24 semanas) para luego continuar con el esquema Rd como tratamiento de mantenimiento, al igual que el otro brazo.

Se incluyeron 525 pacientes en total, 264 pacientes fueron aleatorizados al brazo VRd y 261 al brazo Rd.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta (según criterios IMWG). Como variables exploratorias se incluyeron: tiempo hasta la respuesta, duración de la respuesta y tiempo hasta el inicio de la siguiente línea de tratamiento.

Los pacientes fueron estratificados en función del estadio ISS (I, II o III) y de la intención de trasplante a la progresión. Los análisis de eficacia se llevaron a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

Los pacientes incluidos tuvieron una mediana de edad de 63 años en ambos grupos, sin embargo, en el brazo de VRd un 36,5% de los pacientes fueron mayores de 65 años mientras que en el brazo tratado con Rd fue del 42,3%, algo superior. En cuanto al sexo, en el brazo VRd había un 37,6% de mujeres frente a un 47,3% en el brazo de Rd. Por lo demás, las características basales de los pacientes estuvieron bien balanceadas entre ambos brazos de tratamiento.

Los resultados de supervivencia obtenidos, para los dos análisis realizados, se exponen en la tabla 1 (10, 12):

Tabla 1: Resultados del estudio SWOG S0777

| | VRd (n=263) | Rd (n=260) | VRd (n=263) | Rd (n=260) |
|-----------------------------|--|------------------|--|------------------|
| | Fecha de corte: 01/12/2016 | | Fecha de corte: 15/05/2018 | |
| Mediana seguimiento (meses) | 69,0 | | 84,2 | |
| SLP | | | | |
| SLP eventos, n (%) | 170 (64,6) | 204 (78,5) | 182 (69,2) | 211 (81,2) |
| SLP mediana tiempo (meses) | 43,9 (39,4-52,5) | 32,8 (25,3-39,9) | 43,9 (39,4-52,5) | 32,8 (25,3-39,9) |
| HR | 0,71 (IC95% 0,58-0,86); p=0,00075 | | 0,72 (IC95% 0,59-0,88); p = 0,00117 | |
| SG | | | | |
| Mediana seguimiento (meses) | 69,0 | | 84,2 | |
| SG eventos, n (%) | 104 (39,5) | 132 (50,8) | 116 (44,8) | 144 (55,4) |
| SG mediana tiempo (meses) | 89,1 (76,1-NA) | 67,2 (58,4-90,8) | NA (79,9-NA) | 68,9 (59,1-86,2) |
| HR | 0,72 (IC95% 0,56-0,94); p=0,01335 | | 0,73 (IC95% 0,57-0,94); p=0,01373 | |

NA: no alcanzado

En cuanto al análisis de subgrupos, con fecha de corte a 01/12/2016, los resultados de la mediana de SLP para los pacientes sin intención de trasplante a la progresión (n=162) fueron 37,5 meses (22,6 - 50,3) en el brazo de VRd (n=81) y 22,5 meses (15,6 - 28,6) para el grupo de pacientes que recibió Rd; con un HR (95% CI) de 0,70 (0,49 - 1,00); p

= 0,04938. En los pacientes candidatos a trasplante, la diferencia encontrada no fue estadísticamente significativa.

Para las variables secundarias, a fecha del primer análisis, los resultados también fueron favorables al grupo de VRd. La tasa de respuesta al final del tratamiento inicial fue de una 75,7% para VRd frente a un 65,4% en el grupo de Rd. Entre las variables exploratorias, la mediana de duración de la respuesta fue de 48,6 meses para VRd y 38,9 meses en el grupo de Rd, siendo el HR de 0,83 (IC95% 0,61-1,12).

Seguridad

Los datos de seguridad se basan en el estudio SWOG S0777 (brazos VRd y Rd) y en los estudios de soporte PETHEMA GEM2012 (ambos brazos combinados) e IFM 2009 (brazo VRd) (10).

Un total de 1076 pacientes fueron incluidos en el análisis, de ellos, 262 pacientes procedían del estudio SWOG S0777, 458 del estudio PETHEMA GEM2012 y 356 pacientes procedentes del estudio IFM 2009.

La población incluida en el análisis de seguridad está formada por todos los pacientes aleatorizados que recibieron, al menos, una dosis del tratamiento de estudio. Respecto al tiempo de exposición al tratamiento, en el estudio SWOG S0777, en el brazo VRd la mediana de tiempo de exposición fue de 24,0 (0,4-36,6) semanas mientras que en el brazo de Rd fue de 24,1 (1,3-35,1) semanas. En el estudio PETHEMA GEM2012, la mediana de la duración del tratamiento con VRd fue de 27,0 (0,6-60,0) semanas y en el estudio IFM 2009, la mediana de tiempo de exposición al tratamiento en el brazo que recibió sólo VRd fue de 24,1 (3,0-36,0) semanas.

En el estudio SWOG S0777 (punto de corte 1 diciembre 2016), 255 pacientes (97,3%) presentaron algún evento adverso de cualquier tipo, entre los cuales, en 251 pacientes (95,8%) se encontró relación con el tratamiento en estudio, en el brazo de VRd mientras que entre los pacientes que recibieron tratamiento con Rd, 250 (97,7%) sufrieron algún evento adverso y en 245 (95,8%) se encontró relación con el tratamiento.

Respecto a las reacciones adversas al tratamiento grado 3 o 4, se presentaron en 210 pacientes (80,2%) del brazo de VRd frente a 190 pacientes (74,2%) en el grupo de Rd. En cuanto a los eventos grado 5, fallecieron 10 pacientes (3,8%) en el grupo VRd frente a 7 pacientes (2,7%) en el brazo que recibió tratamiento con Rd. Por último, 97 pacientes (37%) del brazo de VRd discontinuaron el tratamiento a causa de los eventos adversos mientras que en el brazo de Rd fueron 64 pacientes (25%).

En el estudio PETHEMA GEM2012, teniendo en cuenta el total de pacientes (n=458), 402 pacientes (87,8%) presentaron algún evento adverso, entre ellos, en 183 pacientes (40%) se catalogaron como grado 3 o 4, y 9 pacientes (2%) fallecieron durante el tratamiento. En cuanto a las discontinuaciones a causa del tratamiento con VRd, 14 pacientes (3,1%) abandonaron el estudio, y en 99 pacientes (21,6%) se produjo alguna reducción de dosis.

Respecto a la población de seguridad del estudio IFM 2009, se tuvieron en cuenta sólo los pacientes incluidos en el brazo A, que fueron los pacientes que recibieron tratamiento con VRd de forma continua al no ser sometidos a TPH. De un total de 356 pacientes, se reportó, al menos, algún evento adverso en 354 pacientes (99,4%); de los cuales, en 306 pacientes (86%) se consideraron grado 3 o 4, evento grado 5 tuvo lugar en 1 paciente, y 30 pacientes (8,4%) discontinuaron el tratamiento a causa de los eventos adversos.

En cuanto a las reacciones adversas de cualquier grado, observadas en el estudio SWOG S0777 con mayor frecuencia y que ocurrieron en un mayor número de pacientes del brazo que recibió VRd frente al que se trató con Rd, encontramos: neuropatía periférica sensorial (70,2% vs. 33,2%), fatiga (73,7% vs. 65,2%), trombocitopenia (57,6% vs. 45,7%), estreñimiento (56,1% vs. 44,9%). También se observaron diferencias

entre ambos grupos en trastornos hepáticos (diferencia 9,6%), arritmias (diferencia 8,2%) e infecciones (diferencia 6,2%).

Los eventos adversos grado 3 o 4 observados con mayor frecuencia en este mismo estudio fueron: neuropatía periférica sensorial (20,6% vs. 1,6%), trombocitopenia (17,2% vs. 9,4%), infecciones (13,7% vs. 9,4%) y diarrea (9,2% vs. 1,6%).

Teniendo en cuenta los datos de seguridad obtenidos en los estudios PETHEMA GEM2012 e IFM 2009, no se encuentran grandes diferencias respecto a los reportados en el estudio SWOG S0777. Podemos señalar como diferencias más destacables: la neuropatía periférica se observó en un 52,2% de los pacientes evaluados en el estudio IFM 2009, mientras que en el PETHEMA GEM2012 se dio en un 38% de los mismos (13); lo mismo ocurrió con la fatiga, que en el IFM se produjo en un 43,3% de los sujetos y en ninguno de los incluidos en el estudio de PETHEMA. Las reacciones adversas gastrointestinales también se reportaron de forma más frecuente en el estudio IFM 2009, así como, en general, las relacionadas con la sangre y el sistema linfático. El uso combinado de lenalidomida con dexametasona en pacientes con MM se ha asociado a un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, tanto tromboembolismo venoso (principalmente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) como tromboembolismo arterial (infarto de miocardio y eventos cerebrovasculares). En cuanto al uso de lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona, en el estudio SWOG S0777, se observó tromboembolismo venoso de cualquier grado, como evento adverso de especial interés, en 9 pacientes (3,4%) del brazo VRd, siendo de grado 3 o 4 en 4 pacientes (1,5%) y, en el grupo de tratamiento con Rd ocurrió en 3 pacientes (1,2%) siendo catalogado de grado 3 o 4 en 2 de ellos (0,8%). En los estudios IFM2009 y PETHEMA GEM2012 estas frecuencias fueron ligeramente mayores, encontrando 17 pacientes (4,8%) del estudio IFM que sufrieron un tromboembolismo venoso de cualquier grado, siendo de grado 3 o 4 en 6 de ellos (1,7%). En el estudio de PETHEMA, se observó algún evento tromboembólico venoso de cualquier grado en 12 pacientes (2,6%), siendo de grado 3 o 4 en 6 pacientes (1,3%). Estas frecuencias fueron algo menores en los eventos reportados como tromboembolismo arterial.

Respecto a las segundas neoplasias malignas primarias, se conoce que su frecuencia está incrementada en los pacientes tratados con lenalidomida, habiéndose confirmado en distintos estudios con pacientes de nuevo diagnóstico que recibían lenalidomida en combinación con melfalán oral y prednisona, así como en pacientes que recibían mantenimiento a largo plazo con lenalidomida tras haber sido sometidos a acondicionamiento con melfalán a altas dosis y TPH autólogo. Por este motivo, todos los protocolos de los estudios con lenalidomida incluyen que estas segundas neoplasias malignas primarias sean consideradas como eventos adversos graves y se continúe el seguimiento de estos pacientes tras la finalización del estudio. Se realizó una descripción de los datos tras el tratamiento de inducción con la combinación de lenalidomida, bortezomib y dexametasona (VRd) en los pacientes de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Las tasas de incidencia observadas para tumores hematológicos (0 a 0,16 por 100 personas/año) y sólidos (0,21 a 1,04 por 100 personas/año) en los pacientes tratados con VRd en los tres estudios analizados fueron consistentes con la obtenida en el brazo tratado con Rd en el estudio SWOG S0777 (0,16 por 100 personas/año en neoplasias hematológicas y 0,90 por cada 100 personas/año para tumores sólidos). Además, estas incidencias fueron comparables a las observadas en el estudio MM-020 (14), incluidas en la información aprobada para lenalidomida.

Respecto a las discontinuaciones debidas a eventos adversos, las infecciones fueron la causa de discontinuación del tratamiento en 4 pacientes del brazo de VRd y 1 paciente del brazo tratado con Rd en el estudio SWOG S0777. Por este mismo motivo, 1 paciente del estudio IFM 2009 discontinuó el tratamiento con VRd y 4 pacientes del estudio

PETHEMA GEM2012. La neuropatía periférica fue una causa importante de discontinuación del tratamiento en los pacientes tratados con VRd del estudio SWOG S0777, donde 12 pacientes abandonaron el tratamiento, sin embargo, esto no ocurrió en ningún paciente del grupo tratado con Rd. En el estudio IFM2009, la neuropatía periférica también fue la causa de discontinuación en 6 pacientes.

En el estudio SWOG S0777, 5 pacientes tratados con VRd discontinuaron el tratamiento a causa de la fatiga mientras que esto ocurrió en sólo 1 paciente del brazo de tratamiento con Rd. En el estudio IFM 2009 también hubo un paciente que discontinuó tratamiento por esta causa y ninguno en el estudio de PETHEMA.

La prescripción y dispensación de lenalidomida está sujeta a un Programa de Prevención de Embarazo por el efecto teratogénico del fármaco.

DISCUSIÓN

Las opciones de tratamiento disponibles para los pacientes no candidatos a trasplante se basan en combinaciones de varios fármacos activos en mieloma múltiple.

Podríamos considerar como el estándar clásico de tratamiento en España, la combinación de bortezomib/melfalán/prednisona (VMP), que procede del estudio VISTA. Este estudio mostró que añadir bortezomib a melfalán y prednisona (MP) mejoraba la SLP (18,3 vs 14,0 meses) (HR 0,61; IC95% 0,49-0,76) y la SG (56,4 vs 43,1 meses) (HR 0,695; IC95% 0,567-0,852) frente a MP. La tasa de SG a los 5 años obtenida en este estudio fue del 46% para VMP frente a un 34,4% para MP (14).

La combinación de lenalidomida y dexametasona (Rd), administrada hasta progresión, demostró en el estudio FIRST, ser superior, en términos de SLP, a la combinación de melfalán más prednisona y talidomida (MPT) hasta un máximo de 12 ciclos (25,5 vs 21,2 meses) y a la combinación de lenalidomida con dexametasona hasta un máximo de 18 ciclos (25,5 vs 20,7 meses). El grupo tratado con Rd mostró ser superior al grupo tratado con MPT (59,1 vs 49,1 meses) en términos de SG, con diferencias estadísticamente significativas (HR 0,75). La tasa de SG a los 4 años fue del 59% para Rd y 51,7% para MPT. Por este motivo, la combinación Rd se considera otro estándar de tratamiento (15, 16,17).

Otro esquema de tratamiento que puede utilizarse en este escenario es la combinación bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (VCD). Este esquema se comparó frente a bortezomib/talidomida/dexametasona (VTD) en el estudio IFM2013-04 donde se evaluó la tasa de Respuesta Parcial Muy Buena (RPMB). tras cuatro ciclos de tratamiento en pacientes que posteriormente iban a ser sometidos a un TPH autólogo. VTD fue superior a VCD (66,3% vs 56,2%) apoyando su uso preferente, aunque, como se ha indicado, fue un estudio realizado en pacientes candidatos a trasplante (18). VCD puede ser una alternativa de tratamiento en pacientes no candidatos a trasplante que no puedan recibir melfalán.

Recientemente, se ha aprobado el uso de daratumumab en combinación con VMP en pacientes con MMND no candidatos a trasplante. En el estudio MMY3007 se comparó la eficacia de daratumumab en combinación con VMP (D-VMP) vs VMP incluyendo pacientes con diagnóstico clínico de mieloma múltiple que no habían recibido ninguna terapia sistémica previa y que no eran candidatos a someterse a un TPH autólogo por edad >65 años o por presentar importante comorbilidad. La variable principal fue SLP, en el momento del análisis principal, su mediana fue de 18,1 meses en el grupo VMP (HR 0,5; IC95% 0,38-0,65, $p < 0,0001$) mientras que no se había alcanzado para los pacientes tratados con D-VMP. Respecto a las variables secundarias, con una mediana de seguimiento de 16,5 meses, la mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los dos grupos. Respecto a la seguridad, cabe destacar que en este estudio se

excluyeron los pacientes que presentaban neuropatía periférica o dolor neuropático grado ≥ 2 ; además bortezomib se administró por vía subcutánea, lo que se ha asociado a un menor grado de neuropatía periférica en distintos estudios (19).

Recientemente se ha publicado un metaanálisis en red (20) desarrollado mediante un método bayesiano, que compara la eficacia en términos de SLP de diferentes opciones de tratamiento en pacientes con MM de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. En dicho metaanálisis se incluyeron 10 ensayos clínicos de diferentes combinaciones de fármacos con lenalidomida, talidomida, bortezomib y daratumumab. El análisis principal, con todos los estudios (incluyendo el estudio SWOG S077 de pacientes candidatos o no candidatos a trasplante, a diferencia del resto de estudios, que incluyeron únicamente pacientes no candidatos), se realizó utilizando los resultados del modelo de efectos fijos. Además de la combinación D-VMP, utilizada como referencia en la comparación, los mejores resultados de SLP se mostraron para las combinaciones daratumumab/lenalidomida/dexametasona (DRd) (HR 1,2, IC95% (intervalo de credibilidad) 0,64-2,4) y bortezomib/lenalidomida/dexametasona (VRd) (HR 1,6, IC95% 0,81-3,0). También se realizó un análisis de sensibilidad, excluyendo el estudio SWOG S0777 para que la población fuera más homogénea. Teniendo en cuenta las limitaciones en la comparación derivadas de la población más heterogénea procedente del estudio SWOG S077, el metaanálisis concluye que, respecto a otros regímenes establecidos anteriormente, se dispone de opciones de mayor eficacia como D-VMP, D-Rd y VRd, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

En el estudio SWOG S0777 (10,11) se incluyeron pacientes sin intención inmediata de trasplante, un 49,9% eran >65 años y/o considerados frágiles. Además, esta fue una de las diferencias existentes entre los grupos ya que en el brazo de VRd estos pacientes suponían un 46% mientras que en el grupo tratado con Rd eran el 53,8% de los pacientes. A la vista de estos datos y teniendo en cuenta que la edad es un factor pronóstico tanto para SLP como para SG, se realizó un análisis de supervivencia ajustado por edad y las diferencias entre los grupos continuaron siendo significativas. Los pacientes, además, fueron estratificados según la intención de trasplante en caso de progresión, representando estos un 69% del total. Al analizar el riesgo citogenético de todos los pacientes incluidos, los pacientes considerados de alto riesgo, que presentaban $t(4;14)$, $t(14;16)$ o $del(17p)$ fueron 66 (12,6%), 417 (79,7%) pacientes no fueron considerados de alto riesgo y en 40 (7,6%) pacientes se desconocía ya que la evaluación del riesgo citogenético no se requería en el protocolo. Al analizarlo por grupos de tratamiento, en el brazo tratado con VRd había un 11,4% de pacientes con alto riesgo, un 79,8% no considerados como alto riesgo y un 8,7% desconocido, mientras que en el grupo de Rd estos porcentajes fueron del 13,8% para alto riesgo citogenético, 79,6% no de alto riesgo y desconocido para un 6,5% de los pacientes incluidos. Teniendo en cuenta el riesgo citogenético, el índice de fragilidad y la edad, los pacientes del brazo de VRd parecían tener un mejor estado global que los pacientes en el grupo de Rd, pero estas pequeñas diferencias no se consideraron clínicamente relevantes.

El estudio de soporte PETHEMA GEM2012 (10) no se diseñó para evaluar el esquema VRd, sino para comparar dos regímenes de acondicionamiento usando VRd como tratamiento de inducción en pacientes candidatos a trasplante; por tanto, los resultados obtenidos no permiten obtener conclusiones sobre la eficacia de lenalidomida en esta indicación o su posicionamiento.

De forma similar ocurre con el otro estudio de soporte evaluado, IFM 2009 (10), que comparaba dos estrategias terapéuticas distintas usando VRd como tratamiento inicial, por tanto, no aporta datos útiles para la evaluación de su eficacia en estos pacientes.

Tanto las guías ESMO europeas como las NCCN americanas contemplan el uso de VRd como una opción de tratamiento en los pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante. Las guías ESMO contemplan como opciones en este escenario los esquemas VMP, Rd, MPT y VCD, además de VRd. Las guías NCCN, por su parte, indican como terapias preferentes, además de VRd, Rd y VCD. Cabe destacar que las guías NCCN eliminaron como opción de tratamiento en estos pacientes las combinaciones con melfalán ya que consideran que puede reducir la capacidad de movilización de progenitores hematopoyéticos en caso de una decisión posterior de trasplante, sin embargo, en Europa, esta combinación sigue siendo el estándar de tratamiento (21, 22).

En cuanto a la seguridad, se analizaron los eventos adversos en un total de 1076 pacientes procedentes del estudio principal SWOG S0777 y los estudios de soporte IFM 2009 y PETHEMA GEM2012.

En el estudio SWOG S0777, el tratamiento con VRd se asoció a más reacciones grado 3 o 4 relacionadas con el tratamiento en estudio y más discontinuaciones de tratamiento a causa de toxicidad comparado con el brazo que recibió Rd. Se observaron eventos adversos grado 3/4 en 210 pacientes (80,2%) del brazo de VRd frente a 190 pacientes (74,2%) en el grupo de Rd. En cuanto a los eventos grado 5, fallecieron 10 pacientes (3,8%) en el grupo VRd frente a 7 pacientes (2,7%) en el brazo que recibió tratamiento con Rd. Por último, 97 pacientes (37%) del brazo de VRd discontinuaron el tratamiento a causa de los eventos adversos mientras que en el brazo de Rd fueron 64 pacientes (25%). Los eventos adversos informados en el grupo de pacientes tratados con Rd fueron comparables al perfil de seguridad ya conocido para dicha combinación.

Centrándonos en las reacciones adversas de especial interés para la toxicidad conjunta de lenalidomida y bortezomib, también fue mayor la frecuencia en el brazo de VRd comparada con Rd para la neuropatía periférica (diferencia del 36,6%), trombocitopenia (diferencia del 11,9%), alteración de la función hepática (diferencia del 9,6%), arritmias cardíacas (diferencia de un 8,2%) e infecciones (diferencia del 6,2%).

La adición de bortezomib al tratamiento tuvo, por tanto, como consecuencia un significativo aumento del riesgo de neuropatía periférica, como se ha descrito anteriormente. Esta reacción adversa, que ocurrió en una frecuencia similar a la descrita en la ficha técnica de Velcade®, podría reducirse con la administración subcutánea de bortezomib.

El riesgo de eventos tromboembólicos detectado en la población de seguridad analizada fue comparable al clásicamente asociado al tratamiento con lenalidomida. Todos los pacientes incluidos en el ensayo SWOG S0777 recibieron profilaxis con ácido acetilsalicílico 325 mg/ día para reducir el riesgo de las complicaciones tromboembólicas.

Por último, el uso de lenalidomida está asociado a un aumento del riesgo de segundas neoplasias, pero no hubo evidencia de una mayor incidencia al añadir bortezomib a la combinación.

La inclusión de lenalidomida en la primera línea de tratamiento de estos pacientes puede tener un impacto en la elección del tratamiento tras la progresión, sin embargo, al disponer de moléculas como pomalidomida o daratumumab, con indicación en este escenario, no se considera que la utilización de lenalidomida en primera línea constituya una limitación de las opciones terapéuticas disponibles en la progresión.

CONCLUSIÓN

Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona (VRd) demostró ser una opción eficaz en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante

hematopoyético en el estudio SWOG S0777 donde se midió la SLP frente a la combinación de lenalidomida y dexametasona, uno de los estándares de tratamiento en este grupo de pacientes. VRd obtuvo una mediana de SLP de 43,9 meses frente a los 32,8 meses para Rd, con un HR 0,71; $p = 0,00075$. En cuanto a la SG, VRd obtuvo una mediana de 89,1 meses frente a los 67,2 meses del brazo de Rd, HR 0,72; $p = 0,01335$. Las diferencias obtenidas en las variables se consideran clínicamente relevantes.

Esta combinación se ha autorizado en pacientes no candidatos a someterse a un trasplante hematopoyético, bien por edad o por comorbilidad. Los pacientes incluidos en el estudio, aunque no candidatos a trasplante de forma inmediata, eran relativamente jóvenes respecto a lo que en la práctica clínica se considera no candidatos a trasplante (50,1% de pacientes ≤ 65 años y considerados no frágiles) lo que genera dudas sobre la extrapolación de las conclusiones de este estudio a toda la población no candidata a TPH, especialmente en una patología donde la mediana de edad al diagnóstico es tan alta. Puede ser útil la utilización de escalas de fragilidad ya que los pacientes clasificados como frágiles podrían ser mejores candidatos a otros esquemas de tratamiento como Rd y VMP (23).

Los efectos adversos observados estuvieron en línea con los conocidos para lenalidomida y bortezomib. Hubo un considerable aumento de la neuropatía periférica en comparación con la observada con estos fármacos por separado, si bien la administración de bortezomib fue intravenosa, mientras que en la práctica clínica la administración suele ser subcutánea para reducir el riesgo de esta reacción adversa.

En términos generales, el perfil de seguridad de esta combinación se corresponde con lo ya conocido para ambos medicamentos y no se ha detectado ninguna nueva señal de seguridad.

No existen comparaciones directas de este esquema de tratamiento frente a otros utilizados en esta línea de tratamiento (VMP, VCD, D-VMP, VTD). Se considera que VRd es una opción de tratamiento alternativa a otras opciones de alta eficacia (como D-VMP y DRd) en pacientes con MMND no candidatos a trasplante, no frágiles. La elección del esquema más adecuado se realizará teniendo en cuenta las características del paciente: edad, comorbilidades, perfil citogenético, riesgo de presentar determinada toxicidad y opciones de tratamiento en segunda línea.

CONSIDERACIONES FINALES DE REVALMED

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para la indicación de REVLIMID® (lenalidomida) en terapia combinada con bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.

La elección entre REVLIMID® (lenalidomida) en terapia combinada con bortezomib y dexametasona y las otras alternativas en combinación existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med. 2011;364(11):1046-60.
2. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN). Blood 2011; 118: 4519-4529.
3. Globocan 2018. Cancer incidence, mortality and prevalence. Cancer sheets. Disponible en:

- <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
4. Rajkumar S, Dimopoulos M, Palumbo A et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538-548.
 5. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003; 121: 749-57.
 6. Greipp P, San Miguel J, Durie B et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3412-3420.
 7. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863-2869.
 8. Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99(2): 232-242.
 9. Ficha técnica Revlimid® (lenalidomida). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07391002/FT_07391002.html.pdf
 10. Informe público de evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de Revlimid®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 11. Durie B, Hoering A, Abidi M, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 519-527.
 12. Durie B, Hoering A, Sexton R, et al. Longer Term Follow up of the A Randomized Phase III Trial SWOG S0777: Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT). *Blood* 2018; 132 (Supplement 1): 1992.
 13. Rosiñol L, Oriol A, Ríos R, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in Multiple Myeloma. *Blood* 2019 ; 134 (16): 1337-1345.
 14. San Miguel J, Schlag R, Khuageva N, et al. Persistent Overall Survival Benefit and No Increased Risk of Second Malignancies with Bortezomib-Melphalan-Prednisone versus Melphalan-Prednisones in patients with Previously Untreated Multiple Myeloma (VISTA). *J Clin Oncol* 2012; 31: 448-455.
 15. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-Ineligible Patients with Myeloma. *NEJM* 2014; 371: 906-17.
 16. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 2018; 131 (3): 301-310.
 17. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid.pdf?x15721>
 18. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood*. 2016; 127(21): 2569-2574.
 19. Informe público de evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de Darzalex®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0011-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 20. Gil Sierra MD, Gimeno Ballester V, Fenix Caballero S, Alegre del Rey EJ. Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol*. 2020;00:1-10. DOI: 10.1111/ejh.13407
 21. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6); vi133-vi137.
 22. NCCN Guidelines Version 1.2020 Multiple Myeloma. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
 23. Avet-Loiseau H, Facon T. Front-line therapies for elderly patients with transplant-ineligible multiple myeloma and high-risk cytogenetics in the era of novel agents. *Leukemia* (2018) 32: 1267-1276.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Subdirección General de Optimización e Integración terapéutica

Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple y la Asociación de pacientes con Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.