



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid[®]) en mantenimiento en mieloma múltiple

IPT, 17/2018. V1

Fecha de publicación: 24 de abril de 2018[†]

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica que se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmáticas derivadas de células B de la médula ósea (1).

Representa aproximadamente el 10% de los tumores hematológicos y en torno a un 1% de la totalidad de los tumores malignos. En la Unión Europea se diagnostican aproximadamente 30.000 nuevos casos cada año, con una tasa anual estandarizada por edad de 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año y una media de edad al diagnóstico de 65 años (2-4).

Las características clínicas del MM son variadas, pero los criterios diagnósticos para el MM sintomático (para diferenciarlo del MM indolente o quiescente y la gammapatía monoclonal de significado incierto o MGUS) han sido actualizados recientemente por el International Myeloma Working Group (IMWG) (5). Estos criterios incluyen la infiltración de células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$ o biopsia con plasmocitoma y evidencia de daño orgánico por el MM (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteopenia grave o fracturas patológicas e insuficiencia renal). Además, la presencia de $\geq 60\%$ de células plasmáticas clonales en médula ósea, la ratio de cadenas ligeras libres en suero ≥ 100 , y >1 lesión focal identificadas por imagen de resonancia magnética se consideran MM activo independientemente de la presencia o ausencia de lesión en órganos diana (5). El daño orgánico determina la morbilidad progresiva de MM que en última instancia desembocará en mortalidad asociada a infección o a destrucción ósea y, menos frecuentemente, a complicaciones neurológicas e hiperviscosidad.

En cuanto a la estratificación del riesgo, en ausencia de trisomías concurrentes, los pacientes con delección 17p, ganancia de 1q, translocaciones t(4;14), t(14;16) y t(14;20) pueden ser considerados MM de alto riesgo, y todos los demás se pueden considerar de riesgo estándar (trisomías, t(11;14), t(6;14)) (5).

La tasa de progresión de la enfermedad, está influenciada por el tipo de enfermedad citogenética subyacente, pacientes con translocación t(4;14), delección 17p y amplificación 1q parecen tener mayor riesgo de progresión de MM quiescente a activo no quiescente (5).

El pronóstico depende de una gran variedad de factores, como la edad y estadio de la enfermedad al diagnóstico. Según el índice pronóstico internacional (ISS por sus siglas en inglés International Staging System) son factores de mal pronóstico la hipoalbuminemia ($<3,5$ g/dL) o la β_2 -microglobulina elevada al diagnóstico, con dos puntos de corte: $\geq 3,5$ y $\geq 5,5$ mg/l.

En los últimos 20 años, el uso de altas dosis de melfalán seguidas de trasplante autólogo de células madre (TAPH) así como la disponibilidad de nuevos fármacos como los agentes inmunomoduladores e inhibidores del proteasoma han supuesto un cambio sustancial en el tratamiento del MM. Este cambio de estrategia terapéutica ha comportado un aumento

de la tasa de remisiones completas con el consecuente aumento de la supervivencia global (6-9).

Las terapias actualmente existentes para MM consisten básicamente en 5 clases de agentes: inhibidores de proteosomas (bortezomib, carfilzomib), inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), esteroides y agentes quimioterápicos (alquilantes, antraciclinas, nitrosoureas, bendamustina), fármacos anti-CD38 (daratumumab) y anticuerpos monoclonales (elotuzumab).

Como esquema estándar de inducción se considera la incorporación de regímenes con 3 medicamentos incluyendo al menos, bortezomib o dexametasona (10). La terapia de inducción seguida de altas dosis de melfalán y TAPH se considera la terapia de elección en primera línea de tratamiento para pacientes jóvenes (pacientes $<65-70$ años) y en buen estado de salud. Sin embargo, y a pesar de los avances en las opciones terapéuticas y de los resultados que se han alcanzado en los últimos años, la mayoría de los pacientes presentan recaídas o progresión de la enfermedad.

El interferón alfa-2b se encuentra autorizado como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han alcanzado una remisión objetiva después de la quimioterapia de inducción inicial, si bien no se han demostrado efectos concluyentes sobre supervivencia global y su uso se encuentra limitado por la toxicidad. La guía ESMO y el European Myeloma Network recomiendan el uso de lenalidomida, talidomida, o bortezomib en este contexto, mientras que la guía NCCN recomienda lenalidomida o bortezomib (10-12).

LENALIDOMIDA (REVLIMID[®])

Lenalidomida está autorizado en (13):

Mieloma múltiple

- En monoterapia 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 el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante en combinación con dexametasona.
- En el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

Síndromes mielodisplásicos

- Para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos 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

- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

La indicación de lenalidomida objeto de este informe es en monoterapia 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.

El mantenimiento con lenalidomida se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el TAPH en pacientes sin evidencia de progresión. Lenalidomida no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $< 1,0 \times 10^9/l$ y/o el recuento de plaquetas es $< 75 \times 10^9/l$.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 10 mg, por vía oral, una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia. Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg una vez al día, si se tolera.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 4 de julio de 2017.

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 (13).

Eficacia

La eficacia clínica de lenalidomida en monoterapia en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un TAPH se conoce principalmente a partir de los resultados de dos estudios en fase III: el estudio CALGB 100104 y el estudio IFM 2005-02.

CALGB 100104

El estudio CALGB 100104, también conocido como ECOG 100104, fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y diseñado con el objetivo de determinar la eficacia de lenalidomida administrada como terapia de mantenimiento hasta progresión de la enfermedad o intolerancia del tratamiento en pacientes que había recibido un TAPH (14).

Los principales criterios de inclusión fueron mieloma múltiple activo con necesidad de tratamiento (estadio Durie-Salmon ≥ 1) y enfermedad estable o respuesta a la administración de 2 meses de cualquier terapia de inducción; células madre en sangre periférica $\geq 2,10^6$ CD34+ células/kg (peso corporal) y preferiblemente $5,10^6$ células/kg (peso corporal); al menos 18 y no más de 70 años; estado funcional ECOG de 0 a 1, capacidad pulmonar de difusión monóxido de carbono (DLCO) superior al 50% de la capacidad de difusión predicha sin que haya enfermedad pulmonar sintomática; fracción de eyección del ventrículo izquierdo de al menos el 40% medido por ventriculografía nuclear MUGA o ecocardiograma.

Los principales criterios de exclusión fueron mieloma quiescente, a menos que la enfermedad hubiese progresado a estadio ≥ 1 ; terapia previa con lenalidomida o talidomida durante más de 12 meses; más de 12 meses desde el inicio de la terapia de inducción; y progresión tras la terapia inicial. No se permitió la administración de más de dos regímenes de tratamiento, excluyendo dexametasona en monoterapia. Se excluyeron pacientes con trasplante de células madre de sangre periférica, médula ósea y órgano sólido, diabetes mellitus no controlada, e infecciones activas graves.

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados 1:1 en los 90 –100 días posteriores al trasplante para recibir terapia de mantenimiento con lenalidomida una vez al día de forma continuada o placebo. La primera dosis se administró entre los días 100 y 110 tras el trasplante y se comenzó con una dosis de 10 mg/día. La dosis se pudo aumentar a 15 mg/día tras 3 meses si los pacientes toleraban bien el tratamiento. La dosis se redujo o el tratamiento se paró por motivos de toxicidad.

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a los siguientes factores: $\beta 2$ microglobulina (elevada $[\geq 2,5$ mg/L] vs. normal), terapia previa con lenalidomida (sí vs. no) y terapia previa con talidomida (sí vs. no).

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Esta variable en el estudio se indicó como tiempo hasta la progresión (THP). No obstante, debido a la definición especificada en el protocolo se consideró equivalente a la SLP definida como progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa. Sin embargo, la THP se definió como el tiempo desde el momento del TAPH en lugar de desde la aleatorización. Entre las variables secundarias la de mayor relevancia es la supervivencia global (SG). Adicionalmente, como variable exploratoria se consideró la SLP2 que se definía como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa.

Los análisis de eficacia se llevaron a cabo en la población por intención de tratar (ITT).

El estudio incluyó 460 pacientes, 231 aleatorizados en el brazo de lenalidomida y 229 en el brazo de placebo. Los pacientes presentaron las siguientes características basales en los brazos de lenalidomida y de placebo, respectivamente. La mediana de edad fue de 58 años en ambos brazos de tratamiento; la proporción de pacientes ≥ 60 años fue del 43,3% y 41,9%; los varones fueron un 52,4% y 56,3%; la proporción de pacientes de raza blanca fue de 75,8% y 74,7%; los pacientes con estadio I ISS en el momento del diagnóstico fueron el 26,8% y 37,1%; con estadio II ISS el 25,1% y 20,1%; y con estadio III ISS el 16,9% y 15,3% (el estadio al diagnóstico según ISS no estuvo disponible en el 31,2% y 27,5% de los pacientes); la proporción de enfermedad extramedular en el momento del diagnóstico fue del 23,4% y 30,1%; y el aclaramiento de creatinina < 50 mL/min se dio en el 4,8% y 3,9% de los pacientes (se debe de tener en cuenta que este dato no estuvo disponible en el 69,3% y 68,1% de los pacientes).

En relación al tratamiento previo, los pacientes que habían recibido terapia de inducción con lenalidomida fueron el 34,6% y el 34,1%, los que habían recibido terapia de inducción con talidomida fueron 44,2% y 45,4%, con bortezomib 42,9% y 39,3% y con antraciclinas 19% y 13,5%. El tipo de respuesta tras recibir el trasplante fue RC en el 20,8% y 23,1% de los pacientes y de muy buena RP (MBRP) en el 34,6% y 43,7%, en los brazos de lenalidomida y de placebo, respectivamente. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a las características basales, a excepción del estadio ISS (el porcentaje de pacientes con ISS I fue superior en el grupo placebo, $p < 0,1$).

En el estudio CALGB 100104, el comité de vigilancia de datos y seguridad, tras revisar los resultados del análisis intermedio, solicitó análisis de confirmación posteriores. El análisis que se realizó en septiembre de 2009, cuando hubo un 28% de eventos, demostró una SLP significativamente más larga en los pacientes que recibieron lenalidomida frente a aquellos que recibieron placebo. Esto supuso la interrupción de la aleatorización y la obtención de los resultados en diciembre de 2009. Los pacientes en el brazo de lenalidomida continuaron el tratamiento como se había planeado, mientras que los pacientes en el brazo de placebo dejaron de recibir placebo y tuvieron la oportunidad de cruzar al brazo de lenalidomida antes de la progresión de la enfermedad. En estos pacientes, lenalidomida no se consideró como una nueva línea de tratamiento.

El estudio CALGB 100104 había demostrado la eficacia de lenalidomida con resultados clínicamente relevantes y estadísticamente significativos para la SLP frente a placebo. El riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte (SLP desde el trasplante y SLP desde la aleatorización) se redujo en un 62%

(HR=0,38; IC 95%: 0,27% – 0,54%; p<0,001) (resultados de la fecha de corte diciembre 2009). Las medianas de SLP desde la aleatorización fueron de 33,9 (IC 95%: NE) y 19,0 (IC 95%: 16,2 – 25,6) meses para lenalidomida y placebo, respectivamente.

El resultado del análisis intermedio se confirmó por un nuevo análisis en marzo de 2015. El riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte se redujo en un 55% (HR=0,45; IC 95%: 0,35 – 0,57; p<0,001), con medianas de SLP de 58,4 (IC 95%: 42,7 – 82,0) y 22,5 (IC 95%: 18,6 – 30) meses en el brazo de lenalidomida y de placebo, respectivamente (resultados teniendo en consideración las reglas de censura de la EMA y considerando el ajuste por crossover). Posteriormente, en febrero de 2016 el riesgo de progresión o de muerte estuvo reducido en un 39% (HR=0,61; IC 95%: 0,48 – 0,76; p<0,001) con medianas de SLP desde la aleatorización de 56,9 (IC 95%: 41,9 – 71,7) y 29,4 (IC 95%: 20,7 – 35,5) para lenalidomida y placebo, respectivamente (resultados teniendo también en consideración las reglas de censura de la EMA, pero sin ajuste tras el cruce de pacientes) (tabla 1).

Los datos de SG fueron inmaduros en el momento del análisis intermedio (fecha de corte 2009). En marzo de 2015, la mediana de SG no se había alcanzado, pero el HR fue estadísticamente significativo y favorable para el brazo de lenalidomida (HR= 0,57, IC 95%: 0,42 – 0,76), p<0,001. En el análisis posterior (febrero de 2016), la mediana de SG de lenalidomida fue de 111,0 (IC 95%: 101,8 – NE) meses frente a 84,2 (IC 95%: 71 – 102,7) meses en el brazo de placebo (HR= 0,61, IC 95%: 0,46 – 0,81; p<0,001 (en los resultados de SG indicados de las dos fechas de corte de los datos no se consideró el ajuste por crossover). Por otra parte, no se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a las segundas líneas recibidas.

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio CALGB. Fecha de corte de los datos: 01 de febrero de 2016. Análisis con reglas de censura de la EMA y sin ajuste por crossover

	Lenalidomida (N = 231)	Placebo (N = 229)
SLP evaluada por el investigador^b		
Mediana ^a de tiempo de SLP, meses (IC del 95 %)	56,9 (41,9; 71,7)	29,4 (20,7; 35,5)
HR [IC del 95 %]; valor p	0,61 (0,48; 0,76); <0,001	
SLP2^a		
Mediana ^a de tiempo de SLP2, meses (IC del 95 %)	80,2 (63,3; 101,8)	52,8 (41,3; 64,0)
HR [IC del 95 %]; valor p	0,61 (0,48; 0,78); <0,001	
Supervivencia global^b		
Mediana ^a de tiempo de SG, meses (IC del 95 %)	111,0 (101,8; NE)	84,2 (71,0; 102,7)
Supervivencia global a los 8 años, % (EE)	60,9 (3,78)	44,6 (3,98)
HR [IC del 95 %]; valor p	0,61 (0,46; 0,81); <0,001	

IC = intervalo de confianza; HR = Hazard Ratio; NE = no estimable; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión; EE = error estándar;

^a La mediana se basa en la estimación de Kaplan-Meier.

IFM 2005-02

El estudio IFM 2005-02 fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento con lenalidomida tras recibir TAPH (14).

Los principales criterios de inclusión fueron: Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico antes de recibir TAPH, edad entre 18 y 65 años, periodo postrasplante ≤6 meses y parámetros hematológicos dentro del rango de la normalidad. Los principales criterios de exclusión fueron historia tumoral, insuficiencia cardíaca sintomática o enfermedad coronaria y una fracción de eyección ventricular <40%; trastorno hepático o pulmonar, historia de trastorno renal no relacionada con la enfermedad, infección activa crónica y grave; y signos de progresión tras el trasplante.

El tratamiento consistió en 2 fases, una fase de consolidación, que recibieron todos los pacientes tras la enmienda 2 del estudio realizada a los 4 meses de iniciar el reclutamiento (ya se habían incluido 15 y 17 pacientes en cada grupo), y la fase de mantenimiento. Durante la fase de consolidación los pacientes recibieron 21 días tratamiento con lenalidomida 25 mg/día durante dos ciclos de 28 días. En la fase de mantenimiento, los pacientes recibieron tratamiento con placebo o lenalidomida 10mg/día diariamente durante ciclos de 28 días. Esta dosis se pudo aumentar a 15 mg/día en aquellos pacientes que presentaban buena tolerabilidad.

La variable principal de eficacia fue SLP, definida como el periodo desde la aleatorización hasta la fecha de progresión o de muerte por cualquier causa.

Las principales variables secundarias fueron la SLP desde el diagnóstico; la SG, calculada desde la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. Las variables de eficacia se midieron en la población ITT. Se planeó un análisis intermedio tras ocurrir un 60% de eventos.

Se aleatorizaron un total de 614 pacientes, 307 en cada brazo. Las características basales de los pacientes fueron las siguientes para los brazos de lenalidomida y placebo, respectivamente. La mediana de la edad fue de 57,5 y 58,1 años. La proporción de pacientes ≥ 60 años fue del 35,5% y 36,8%. Hubo un 55% y un 59% de varones. La proporción de pacientes con estadio ISS I fue de 41,7% y 46,6%, la de pacientes en estadio II 33,9% y 34,9%; y la de estadio III de 21,5% y 15%. El diagnóstico de enfermedad extramedular fue del 9,8% y 9,1%, la presencia de alto riesgo citogenético [t(4;14) o delección 17p] fue del 13,4% y 7,8%; y la proporción de los pacientes con LDH con niveles >LSN fue del 13% y del 13,4%. El aclaramiento de creatinina (CrCL) al diagnóstico fue ≥ 50 mL/min en el 27% de pacientes. Mientras que un 4% de pacientes presentaron CrCL < 50 mL/min (para el resto de pacientes no se disponía de este dato).

La terapia de inducción previa incluyó talidomida y dexametasona en un 3,3% de pacientes en ambos brazos, bortezomib y dexametasona en el 45,6% y 44,0%, y vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD) en el 45,9% y 51,1% en los brazos de lenalidomida y placebo, respectivamente. Un 20,8% del total de los pacientes habían recibido dos trasplantes autólogos de células madre. La respuesta tras el trasplante (antes de la terapia de mantenimiento) fue RC en un 4,2% y 6,8%, MBRP en un 48,6% y 45,3%. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación a las características basales, a excepción de la terapia de inducción recibida, del riesgo citogenético en el momento del diagnóstico, y del aclaramiento de creatinina al diagnóstico (los porcentajes de pacientes con riesgo citogenético y con aclaramiento de creatinina < 50mL/min fueron superiores en el grupo con lenalidomida, p<0,1).

El estudio IFM 2005-002 mostró una diferencia de SLP estadísticamente significativa, favorable para el brazo de lenalidomida (HR= 0,45, IC 95%: 0,34 – 0,60; p<0,001). La mediana de SLP no se había alcanzado en el brazo de lenalidomida y fue de 23 (IC 95%: 20,6 – 26,3) meses en el brazo de placebo (corte septiembre 2009). Este resultado se confirmó en los análisis posteriores. En marzo de 2015 el riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte estaba reducido en un 45% (HR= 0,55, IC 95%: 0,46% – 0,66%; p<0,001) y en febrero de 2016 el riesgo de

progresión o de muerte estaba reducido en un 43% (HR= 0,57, IC 95%: 0,47% – 0,68%, p<0,001). La mediana de SLP fue de 44,4 meses (IC 95%: 39,6 – 52,0) en el brazo de lenalidomida y de 23,8 meses (IC 95%: 21,2 – 27,3) en el brazo control.

Se llevaron a cabo análisis adicionales en la población ITT que había recibido la terapia de mantenimiento (n=573), es decir, excluyendo aquellos pacientes que iniciaron la fase de consolidación del estudio pero discontinuaron el tratamiento antes de iniciar la terapia de mantenimiento. En marzo de 2015, el HR de SLP en esta población de pacientes fue 0,54 (IC 95%: 0,44 – 0,65). La mediana de SLP fue de 24,1 meses (IC 95%: 21,3 – 27,5) en el brazo de placebo frente a 46,9 meses (IC 95%: 40,8 – 55,1) en el brazo de lenalidomida.

Los datos de SG no eran suficientemente maduros en el momento del análisis intermedio (septiembre 2009). En un análisis posterior (febrero 2016), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento (HR: 0,90; IC 95%: 0,72 – 1,13; p=0,355). Por otra parte, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en mantenimiento en cuanto a los porcentajes de pacientes que recibieron cualquier segunda línea terapéutica, los que recibieron bortezomib con o sin dexametasona y los pacientes que recibieron tras progresión lenalidomida asociada o no a dexametasona.

Considerando ambos estudios, los resultados de SLP no mostraron diferencias de consideración en los distintos subgrupos analizados. En el estudio CALGB 10104, los pacientes con estatus ISS III presentaban un resultado que podría ser inferior, si bien esto no apareció en el estudio IFM 2005-02. Sólo este último estudio valoró el subgrupo con riesgo citogénico alto, con resultado dudoso, si bien la muestra fue muy reducida. Los resultados fueron favorables independientemente del tratamiento recibido en la fase de inducción.

Seguridad

La evaluación de seguridad deriva principalmente de los estudios CALGB 100104 e IFM 2005-02. Estos estudios aleatorizaron un total de 1074 pacientes de los cuales 1018 recibieron al menos una dosis en la fase de mantenimiento (517 lenalidomida y 501 placebo) (14). La mediana de duración del tratamiento con lenalidomida fue de 25,4 (rango: 0,3 – 107,5) y 26,1 (0,4 – 50,7) meses en los estudios CALGB 100104 e IFM 2005-02, respectivamente; mientras que el tratamiento con placebo duró 10,9 (0,1 – 55,2) y 20,4 (0,2 – 48,8) meses, respectivamente. (La fecha de corte en el estudio CALGB fue marzo de 2015 y en el estudio IFM fue abril de 2013).

Para los siguientes resultados la fecha de corte fue marzo 2015. En relación a los pacientes del grupo placebo del estudio CALGB 100104, solo se incluyeron los eventos adversos hasta el cruce al grupo de tratamiento con lenalidomida. Por otra parte en relación al estudio IFM 2005-02, se excluyeron los resultados de todos los pacientes del estudio que habían recibido 2 ciclos de consolidación con lenalidomida 25 mg/día. La frecuencia de acontecimientos adversos emergentes relacionados con el tratamiento en el brazo de lenalidomida fue 96% y 99,3% en los estudios CALGB 100104 e IFM 2005-02, respectivamente, frente al 85,1% y 97,1% en los brazos de placebo. Los acontecimientos adversos emergentes relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 en el pool de pacientes de ambos estudios ocurrieron en un 77% y un 42,3% en los brazos de lenalidomida y placebo, respectivamente; y los acontecimientos adversos de grado 5 ocurrieron en un 1,9% frente a un 1,2%. La frecuencia de acontecimientos adversos graves fue de 37,5% y de 18,2%, en los brazos de lenalidomida y placebo, respectivamente; y los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento que ocasionaron la interrupción del mismo ocurrieron en un 27,9% y un 6,8%.

En el estudio CALGB la proporción de acontecimientos adversos grado 3 o 4 fue del 79,5% en el brazo de lenalidomida y del 55,2% en el brazo de placebo. Los acontecimientos adversos de grado 3 o 4 más comunes en el brazo de lenalidomida (vs. placebo) en el estudio fueron neutropenia (59,4 vs. 33%), trombocitopenia (37,5 vs. 30,3%) y leucopenia (20,1 vs. 10,0%) (>15%); seguido de linfopenia, infección neutropénica, infección pulmonar, fatiga, neutropenia febril, diarrea y neumonía (>5%).

Los acontecimientos adversos de cualquier grado que se observaron de forma más frecuente en el brazo de lenalidomida frente al brazo de placebo en el estudio IFM 2005-02 fueron neutropenia (60,8% vs. 11,8%), bronquitis (47,4% vs. 37,1%), diarrea (38,9% vs. 12,1%), nasofaringitis (34,8% vs. 30%), espasmos musculares (33,4% vs. 15,4%), leucopenia (31,7% vs. 7,5%), astenia (29,7% vs. 18,9%), tos (27,3% vs. 20%), trombocitopenia (23,5% vs. 10,4%), gastroenteritis (22,5% vs. 19,6%) y pirexia (20,5% vs. 9,3%).

En el estudio IFM la proporción de acontecimientos adversos grado 3 o 4 fue del 75,1% en el brazo de lenalidomida y del 32,1% en el brazo de placebo. Los acontecimientos adversos grado 3 o 4 más comunes en el brazo de lenalidomida (vs. placebo) fueron neutropenia (53,9% vs. 7,5%) y leucopenia (24,2% vs. 1,8%) (>15%); seguido de trombocitopenia y trastornos pulmonares (>5%).

Los acontecimientos adversos de cualquier grado que se observaron de forma más frecuente en el brazo de lenalidomida frente al brazo de placebo en el estudio CALGB 100104 fueron neutropenia (79% vs. 42,5%), trombocitopenia (72,3% vs. 45,7%), diarrea (54,5% vs. 37,6%), rash (31,7% vs. 21,7%), infección del tracto respiratorio superior (26,8% vs. 15,8%), fatiga (22,8% vs. 13,6%), leucopenia (22,8% vs. 11,3%) y anemia (21% vs. 12,2%).

Los acontecimientos adversos graves fueron principalmente alteraciones de la sangre y del sistema linfático (8,1 vs. 1,6%), e infecciones e infestaciones (14,7 vs. 4,2%). Las infecciones fueron en su mayoría de tipo respiratorio siendo principalmente bronquitis PT e infecciones pulmonares y del tracto respiratorio superior.

El mantenimiento con lenalidomida tras el TAPH se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 16,4 % frente al 0,7 % en IFM 2005-02, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en CALGB 100104 y el 2,4 % de los pacientes en IFM 2005-02, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 0,3 % frente al 0 % en IFM 2005-02, respectivamente).

El mantenimiento con lenalidomida tras el TAPH se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 37,5 % frente al 30,3 % [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 13,0 % frente al 2,9 % en IFM 2005-02, respectivamente).

En el estudio IFM, tras observar un desequilibrio entre ambos grupos de tratamiento en la aparición de neoplasias secundarias, se interrumpió el tratamiento de mantenimiento en el grupo de lenalidomida, como medida proactiva de seguridad en enero de 2011. Con datos de febrero de 2016, en ambos estudios se observaron diferencias estadísticamente significativas con una mayor frecuencia de segundas neoplasias malignas primarias en el brazo de lenalidomida frente al brazo placebo: 20,5% vs. 11,8% en

el estudio CALGB con una mediana de seguimiento para los pacientes “vivos” de 81,6 meses (rango: 3,4 – 119,8) y 16,7 vs. 10,9% en el estudio IFM, con una mediana de seguimiento para los pacientes “vivos” de 96,7 meses (rango: 3,0 – 115,5 meses). La tasa de incidencia de tumores hematológicos, principalmente de leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico (SMD) y tumores de células B (incluyendo linfoma de Hodgking) fue de 1,31 (IC 95%: 0,96 – 1,79) por 100 pacientes-año en el brazo de lenalidomida frente a un 0,58 (0,36 – 0,94) por 100 pacientes-año en el brazo de placebo (datos del pool de ambos estudios). La incidencia de tumores sólidos fue de 1,36 (1,00 – 1,85) por 100 pacientes-año en el brazo de lenalidomida frente a 1,05 (0,73 – 1,50) por 100 pacientes-año en el brazo de placebo.

DISCUSIÓN

Lenalidomida esta autorizada 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.

De acuerdo con la guía ESMO publicada en abril de 2017, la terapia de mantenimiento con fármacos inmunomoduladores, bien lenalidomida o talidomida (no se recomienda la administración de talidomida en tratamiento prolongado debido a su toxicidad neurológica), prolonga la SLP (10). La guía de la NCCN versión 3.2017 también determina la administración de lenalidomida como terapia de mantenimiento en este contexto en categoría I (consenso general de que la intervención es apropiada basado en evidencia de calidad alta), y también se recomienda el uso de bortezomib. Sin embargo, dado que ninguno de estos tres medicamentos tenían autorización de comercialización como terapia de mantenimiento, no se recomendaba su uso de forma sistemática (11).

Actualmente, la evidencia que sustenta la indicación de lenalidomida en mantenimiento son dos ensayos clínicos fase III CALGB 100104 e IFM 2005-02 que utilizaron placebo como grupo comparador. Los estudios difieren en relación a las características basales de los pacientes incluidos (en el estudio CALGB los pacientes solo recibieron un TAPH, mientras que en el estudio IFM hasta el 21% de los pacientes recibió un segundo TAPH). El diseño de los estudios difiere en relación al tratamiento recibido durante el estudio [en el estudio CALGB tras el trasplante, los pacientes recibieron terapia de mantenimiento, mientras que en el estudio IFM, todos los pacientes recibieron consolidación con lenalidomida a dosis elevadas previo a la terapia de mantenimiento (la fase de consolidación no es un tratamiento estándar en esta población y no hay ningún fármaco autorizado con esa indicación)]; en relación a la definición de las variables principales (SLP desde el TAPH o SLP desde el diagnóstico de la patología) y en relación al cruce de pacientes (en el estudio CALGB, los pacientes del grupo placebo pudieron pasar al grupo de lenalidomida antes de la progresión, mientras que en el estudio IFM, el cruce fue tras progresión).

De acuerdo con los resultados de eficacia expuestos, el estudio CALGB 100104 aporta datos relevantes de la eficacia clínica de lenalidomida en la fase de mantenimiento en términos de SLP comparado con placebo en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que han recibido un TAPH. Este estudio también demostró resultados estadísticamente significativos en términos de SG. No obstante, se debe tener en cuenta que tras el análisis intermedio en 2009 finalizó el cegamiento del estudio y los pacientes que estaban recibiendo placebo pasaron al grupo de tratamiento con lenalidomida sin haber progresado (76 pacientes cruzaron de grupo). Por tanto, los resultados de eficacia procedentes de las fechas de corte posteriores en los que no se ha realizado ajuste por crossover deben tomarse con precaución y deben considerarse análisis de soporte.

En el estudio IFM 2005-02, la terapia de mantenimiento con lenalidomida dio lugar a resultados estadísticamente significativos en términos de SLP, no así de SG, si bien en los resultados pueden considerarse relevantes para la práctica clínica. En la valoración de la SG de ambos estudios, hay que tener en cuenta que se trata de ensayos con reclutamiento de pacientes anterior al 2010, y los tratamientos posteriores disponibles se encontraban mucho más limitados que en la actualidad. Al decidir el tratamiento es necesario considerar la estrategia terapéutica global: un uso temprano de lenalidomida hasta progresión descarta el uso de combinaciones con este fármaco en líneas siguientes. La calidad de vida no ha sido determinada en ninguno de los dos estudios evaluados.

A la hora de seleccionar un tratamiento es importante también tener en cuenta el perfil de toxicidad del medicamento, principalmente en lo que respecta al riesgo de aparición de segundas neoplasias malignas primarias. Los pacientes tratados con lenalidomida presentaron un incremento estadísticamente significativo del riesgo de aparición de neoplasias malignas hematológicas, mientras que las diferencias no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los dos ensayos clínicos en relación a la aparición de tumores sólidos.

Por otra parte, en los dos estudios hubo el doble de acontecimientos adversos emergentes graves asociados con el tratamiento en el brazo de lenalidomida frente al brazo de placebo. En particular, se produjo un notable incremento de infecciones e infestaciones, principalmente de tipo respiratorio. Por otro lado, los acontecimientos adversos más frecuentes de grado 3 o 4 en ambos estudios fueron neutropenia, trombocitopenia y leucopenia. La toxicidad determinada en estos estudios está en línea con el perfil de seguridad conocido de lenalidomida.

La alternativa que proponen las guías de práctica clínica, bortezomib, fue investigado en un ensayo clínico como terapia de inducción y de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico (15). En este estudio se aleatorizaron 827 pacientes para recibir: a) terapia de inducción con vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD), seguido de altas dosis de melfalán y TAPH; posteriormente se administró la terapia de mantenimiento con talidomida una vez al día o b) bortezomib, doxorubicina y dexametasona (PAD), seguido de altas dosis de melfalán y TAPH, posteriormente se administró como terapia de mantenimiento con bortezomib 1,3 mg/m² una vez cada dos semanas durante 2 años.

Los resultados de SLP y SG son desde la aleatorización, es decir, consideran el tiempo de las fases de inducción, trasplante, y mantenimiento y por tanto no se pueden comparar indirectamente con los de los ensayos clínicos en los que lenalidomida se administró en el mantenimiento tras TAPH.

Tras una mediana de seguimiento de 41 meses, la SLP, la variable principal de eficacia, fue superior en el brazo que recibió PAD seguido de terapia de mantenimiento con bortezomib con una mediana de 28 meses vs. 35 meses (HR=0,75; IC 95%: 0,62 – 0,90; p=0,002). A pesar de que los resultados de eficacia fueron favorables para la intervención estudiada, el efecto atribuible a la administración de bortezomib como terapia de mantenimiento es difícil de determinar dado el diseño del estudio. Además, no es posible establecer comparaciones entre el ensayo clínico HOVON-65/GMMG-HD4 y los estudios CALGB e IFM.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica, cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y migraña. Los acontecimientos adversos grado 3 o 4 que se presentan más frecuentemente son neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, infecciones y trastornos pulmonares, fatiga y diarrea.

En relación a talidomida, un ensayo clínico fase 3 (MRC-IX) con diseño factorial, aleatorizado, abierto y multicéntrico investigó la administración de bifosfonato y talidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico. Todos los pacientes recibieron terapia con bifosfonato (16). Los pacientes jóvenes fueron aleatorizados para recibir terapia de inducción con ciclofosfamida, talidomida y dexametasona (CTD) o ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, y dexametasona (CVAD) durante 6 ciclos antes de recibir el trasplante. Los pacientes que no eran candidatos a trasplante fueron aleatorizados a recibir tratamiento con CTD atenuado o melfalán y prednisona (MP) durante 6 a 9 ciclos. Tras esta fase todos los pacientes fueron aleatorizados para recibir terapia de mantenimiento con bajas dosis de talidomida hasta progresión de la enfermedad (50 mg/d durante 4 semanas que se incrementó a 100 mg/d si era bien tolerado) o a no recibir terapia de mantenimiento.

En total 820 pacientes fueron aleatorizados para recibir terapia de mantenimiento con talidomida o no recibir terapia de mantenimiento de los cuales 492 habían recibido trasplante. En el grupo de pacientes que recibieron trasplante la SLP fue de 30 meses en el brazo de talidomida y de 23 meses en el brazo sin terapia de mantenimiento (HR= 1,42, IC 95%: 1,13 -1,79, p=0,03). La mediana de SG no se había alcanzado en ninguno de los grupos y la diferencia en la tasa de supervivientes a los 3 años no fue estadísticamente significativa.

Además de éste, otros estudios muestran resultados favorables para talidomida en este contexto. Sin embargo, hay que tener en cuenta que talidomida presenta reacciones adversas agudas y a largo plazo que dan lugar a la interrupción del tratamiento en un alto porcentaje de pacientes (17-23).

CONCLUSIÓN

En el tratamiento de mantenimiento del mieloma múltiple tras TAPH, lenalidomida ha mostrado ser eficaz en comparación con placebo en dos estudios fase III, con medianas de SLP de 56,9 vs. 29,4 meses y 46,9 vs. 24,1 meses en los estudios CALGB e IFM, respectivamente; y medianas de SG de 111 vs. 84 meses, en el estudio CALGB (datos no significativos en el estudio IFM). No se dispone de datos sobre la calidad de vida en esta población.

Las terapias recomendadas hasta ahora por las guías internacionales de práctica clínica para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos son lenalidomida, talidomida y bortezomib. Lenalidomida es el primer medicamento autorizado en este contexto y sus resultados de eficacia se consideran de clara relevancia clínica. No se dispone de datos comparativos con las alternativas disponibles, de manera que se desconoce el beneficio frente a éstas.

Aún en el contexto de un balance del beneficio/riesgo positivo para lenalidomida, cabe resaltar que este fármaco aumenta de forma significativa el desarrollo de segundas neoplasias malignas, por lo que la utilización de lenalidomida en el tratamiento en mantenimiento en mieloma múltiple tras TAPH debe considerar este riesgo, así como la estrategia global del tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

El análisis farmacoeconómico muestra un elevado ratio coste-utilidad incremental e impacto presupuestario por lo que existe incertidumbre respecto a la máxima duración prudente de tratamiento. El balance beneficio/riesgo/coste es dudoso, especialmente en pacientes sin alto riesgo de recidiva.

La evidencia del tratamiento prolongado (más de 4-5 años) en pacientes, es limitada por la aparición de neoplasias secundarias en

el estudio IFM y la proporción de pacientes en tratamiento durante más de 4 años en el estudio CALGB. Será necesario esperar a datos más maduros incluyendo a pacientes con larga duración del tratamiento para solventar estas incertidumbres.

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assesment of Multiple Myeloma. *Leukemia* 2009.
2. Sabín P. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/mieloma>.
3. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/mielomamultiple.aspx>.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2008 Database: Summary Table by Cancer. Available at <http://www-dep.iarc.fr/>.
5. Rajkumar V. Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk stratification, and management. Annual clinical updates in hematological malignancies. *American Journal of Hematology*, Vol. 89, No. 10, October 2014 (doi:10.1002/ajh.23810).
6. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW et al. Patterns of survival in Multiple Myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *JCO* 2007.
7. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008.
8. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008.
9. Durie BG, Harousseau J-L, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* (2006), 1-7.
10. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Apr 27.
11. Kumar SK, Callander NS, Alsina M et al. Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Feb; 15 (2):230-269
12. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al. European Myeloma Network Guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015 Oct;100(10):1254-66.
13. Ficha técnica Revlimid (lenalidomida): Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf. (Consultado junio 2017).
14. European Public Assessment Report for Revlimid® (lenalidomida). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500225259.pdf. (Consultado junio 2017).
15. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van der Holt B et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55.



16. G. J. Morgan, W. M. Gregory, F. E. Davies et al., “The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis,” *Blood*, vol. 119, no. 1, pp. 7–15, 2012.
17. A. Krishnan, M. C. Pasquini, B. Logan et al., “Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial,” *The Lancet Oncology*, vol. 12, no. 13, pp. 1195–1203, 2011.
18. M. Attal, J. L. Harousseau, S. Leyvraz et al., “Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma,” *Blood*, vol. 108, no. 10, pp. 3289–3294, 2006.
19. B. Barlogie, M. Pineda-Roman, F. van Rhee et al., “Thalidomide arm of total therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities,” *Blood*, vol. 112, no. 8, pp. 3115–3121, 2008.
20. H. M. Lokhorst, B. Van Der Holt, S. Zweegman et al., “A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma,” *Blood*, vol. 115, no. 6, pp. 1113–1120, 2010.
21. A. Maiolino, V. T. M. Hungria, M. Garnica et al., “Thalidomide plus dexamethasone as a maintenance therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation improves progression-free survival in multiple myeloma,” *American Journal of Hematology*, vol. 87, no. 10, pp. 948–952, 2012.
22. A. Spencer, H. M. Prince, A. W. Roberts et al., “Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 27, no. 11, pp. 1788–1793, 2009.
23. A. K. Stewart, S. Trudel, N. J. Bahlis et al., “A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the national cancer Institute of Canada clinicals trials group myeloma 10 trial,” *Blood*, vol. 121, no. 9, pp. 1517–1523, 2013.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Comunidad Española de Pacientes con Mieloma Múltiple y la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.