



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-LENALIDOMIDA\_MM/V1/18122015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid<sup>®</sup>) en mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes no candidatos a trasplante

**Fecha de publicación: 18 de diciembre de 2015**

### INTRODUCCIÓN

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 severa o fracturas patológicas e insuficiencia renal). Además, la presencia de  $\geq 60\%$  de células plasmáticas clonales en médula ósea debería considerarse 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, 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  $\beta_2$ -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 progenitores hematopoyéticos (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 (6-9). 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).

En pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante (MMND-TNE) el objetivo terapéutico es el incremento de la supervivencia con calidad de vida. La estrategia terapéutica seguida hasta hace poco tiempo en estos pacientes era tratamiento combinado de melfalán más prednisona (MP) o ciclofosfamida más prednisona. El tratamiento MP obtenía un 50% de respuestas parciales (RP),  $< 5\%$  de respuestas completas (RC), una SLP de 21,1 meses y SG de 34 meses (10). Con regímenes en los que se combinaban agentes alquilantes con prednisona o dexametasona y vincristina con o sin adriamicina, se consiguió aumentar la tasa de respuestas, sin alargar la SG (protocolo M2 del SWOG). Con el régimen que combina vincristina, adriamicina y dexametasona (VAD) se obtenía una tasa de respuestas entre el 40 y el 70% (11, 12). Con el esquema que alterna vincristina, carmustina (BCNU), melfalán, ciclofosfamida y prednisona (VBMCP) con vincristina, BCNU, adriamicina y dexametasona (VBAD), la tasa de respuestas completas y parciales descrita por el Grupo Español de Mieloma (GEM) supera el 70% (13). La disponibilidad de nuevos tratamientos con menor toxicidad ha hecho que estos esquemas de quimioterapia se utilicen cada vez menos.

Las terapias actualmente existentes para MM consisten básicamente en 5 clases de agentes: inhibidores de proteosomas (bortezomib), inhibidores de la histona deacetilasa (panobinostat), inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), esteroides y agentes quimioterápicos (alquilantes, antraciclinas, nitrosoureas, bendamustina). Además, existe la opción del TAPH (trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos) para aquellos pacientes candidatos al mismo (pacientes  $<65-70$  años). Aproximadamente el 60% de los pacientes con MMND en Europa no son candidatos para TAPH, para quienes los objetivos y estrategias de tratamiento difieren enormemente (14). El objetivo en cualquier caso es lograr el control de la enfermedad, ya que a día de hoy no existe cura (15, 16).

### LENALIDOMIDA (REVLIMID<sup>®</sup>)

Lenalidomida está autorizado en (17):

Mieloma múltiple

- 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.

La indicación de lenalidomida objeto del informe es en pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que no son candidatos para TAPH bien en combinación con dexametasona hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o bien en combinación con melfalán y prednisona seguida de terapia de mantenimiento con lenalidomida hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida en combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes

con MMND-TNE es de 25 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día los días 1, 8, 15 y 22 en ciclos repetidos de 28 días. Para pacientes  $\geq 75$  años, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa o insuficiencia renal terminal se recomienda ajuste de dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento según aclaramiento de creatinina.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguida de mantenimiento con monoterapia en pacientes con MMND-TNE, es de 10 mg por vía oral una vez al día en los días 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos, melfalán 0,18 mg/kg por vía oral los días 1 al 4 de cada ciclo y prednisona 2 mg/kg por vía oral los días 1 al 4 de cada ciclo repetidos de 28 días. Los pacientes que completen 9 ciclos o que no sean capaces de completar la terapia de combinación debido a intolerancia, se tratan con 10 mg/día de lenalidomida sola, por vía oral en los días 1-21 de ciclos repetidos de 28 días hasta la progresión de la enfermedad.

Se presenta en cápsulas duras de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg y 25 mg.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

#### 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- $\alpha$  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 (17).

#### Eficacia

La eficacia clínica de lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante (MMND-TNE) se basa principalmente en los resultados de dos estudios fase III: estudio MM-020 (también conocido como FIRST) y estudio MM-015 (14).

##### Estudio MM-020 (14):

Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 3 brazos, diseñado con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad de lenalidomida en combinación con dexametasona a dosis bajas, cuando se administra hasta progresión de la enfermedad o durante 18 ciclos de 4 semanas en comparación con la combinación de melfalán, prednisona y talidomida durante 12 ciclos de seis semanas, en pacientes con MM no tratados previamente,  $\geq 65$  años, y si fueran menores de 65 años, no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Los principales criterios de inclusión en el estudio fueron pacientes con diagnóstico reciente de MM sintomático y con enfermedad mensurable (células plasmáticas monoclonales en la médula ósea  $\geq 10\%$  y/o presencia de plasmocitoma, proteína monoclonal presente en el suero y/o orina, disfunción de órganos

relacionado con mieloma), índice de Karnofsky  $\geq 60\%$  y el estado funcional ECOG de 0, 1 ó 2.

El principal criterio de exclusión del estudio fue tratamiento previo para el MM, excepto radioterapia, bisfosfonatos o ciclo corto con esteroides. Tampoco se permitió la participación en el estudio de pacientes con neuropatía de grado 2 o mayor.

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados (1: 1: 1) a uno de los siguientes 3 grupos de tratamiento:

- Brazo Rd: Tratamiento con lenalidomida 25 mg/día por vía oral los días 1 a 21 más dexametasona 40 mg/día por vía oral los días 1, 8, 15, y 22 de un ciclo de 28 días hasta progresión de la enfermedad;
- Brazo Rd18: Tratamiento con lenalidomida 25 mg/día por vía oral los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días más dexametasona 40 mg por vía oral los días 1, 8, 15, y 22 hasta un máximo de 18 ciclos;
- Brazo MPT: Tratamiento con melfalán 0,25 mg/kg/día por vía oral más prednisona 2 mg/kg/día por vía oral los días 1-4 de un ciclo de 42 días más talidomida 200 mg/día por vía oral los días 1-42, durante un máximo de 12 ciclos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad intolerable.

La dosis de lenalidomida, melfalán, prednisona y talidomida se ajustaron de acuerdo a la edad, función renal de los pacientes y reserva medular.

En total, 1.623 pacientes fueron incluidos en el estudio, 535 pacientes fueron aleatorizados al grupo Rd, 541 pacientes al grupo Rd18 y 547 pacientes al grupo MPT.

**Tabla 1: Resultados del estudio MM-020**

Basado en criterios del Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma (IMWG)	Rd (n=535)	Rd18 (n=541)	MPT (n=547)
<b>Supervivencia Libre de Progresión (SLP) medida por investigador</b>			
Mediana SLP (meses)	26,0	21,0	21,9
Rd vs. MPT	HR 0,69 (IC95% 0,59; 0,80)		
Rd vs. Rd18	HR 0,71 (IC95% 0,61; 0,83)		
Rd18 vs. MPT	HR 0,99 (IC95% 0,86; 1,14)		
<b>SLP 2 (meses)</b>			
Tiempo SLP2 (meses)	42,9	40,0	35,0
Rd vs. MPT	HR 0,74 (IC95% 0,63; 0,86)		
Rd vs. Rd18	HR 0,92 (IC95% 0,78; 1,08)		
Rd18 vs. MPT	HR 0,80 (IC95% 0,69; 0,93)		
<b>Supervivencia Global (SG)</b>			
Mediana SG (meses)	58,9	56,7	48,5
Rd vs. MPT	HR 0,75 (IC95% 0,62; 0,90)		
Rd vs. Rd18	HR 0,91 (IC95% 0,75; 1,09)		
Rd18 vs. MPT	HR 0,83 (IC95% 0,69; 0,99)		
Mediana seguimiento (meses)	40,8	40,1	38,7
<b>Respuesta al MM (fecha corte 24/05/2013) (%)</b>			
CR (Respuesta Completa)	15,1%	14,2%	9,3%
RPMB (RP Muy Buena)	28,4%	28,5%	18,8%
PR (Respuesta Parcial)	31,6%	30,7%	34,2%
<b>Duración de la respuesta evaluada por investigador</b>			
Mediana DR (meses)	35,0	22,1	22,3

IMWG: International Myeloma Working Group

Rd: Lenalidomida+dexametasona hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Rd18: Lenalidomida+dexametasona hasta un máximo de 18 ciclos (72 semanas)

MPT: melfalán+prednisona+talidomida hasta un máximo de 12 ciclos (72 semanas)

La SLP2 (variable de evaluación exploratoria) se definió para todos los pacientes aleatorizados (intención de tratar, ITT) como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio del tratamiento para el mieloma de 3ª línea o la muerte.

La variable principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), tiempo hasta la progresión (TP); tipo y duración de la respuesta (DR), tiempo hasta la respuesta (TR); tiempo hasta el inicio de una 2ª línea de tratamiento; o tiempo hasta el inicio de la 3ª línea de tratamiento para el MM o muerte por

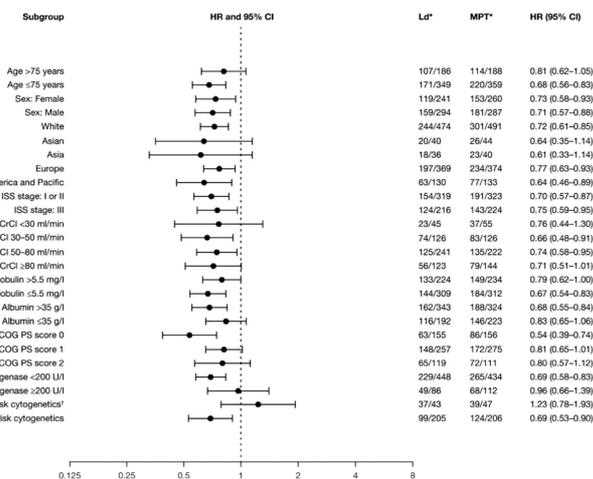
cualquier causa (SLP2) y calidad de vida (medida a través de distintos cuestionarios EORTC QLQ-C30, QLQ-MY20, EQ-5D)

Los pacientes fueron estratificados incluyendo como estratos de la aleatorización, la edad ( $\leq 75$  vs  $> 75$  años), el estadio ISS (I y II vs III) y país de procedencia.

Las características básicas relacionadas con la enfermedad y las características demográficas de los pacientes estuvieron bien equilibradas en los 3 brazos. La mediana de edad en los 3 brazos fue de 73 años, siendo un 34,9% mayores de 75 años, 41% de los pacientes tenían ISS estadio III, el 21% ECOG PS  $\geq 2$  y el 9% tenía insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina [CLCr]  $< 30$  ml/min).

Se realizó un análisis actualizado de la SLP, SLP2, SG y respuesta del mieloma en el que la mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 45,5 meses. Los resultados del estudio MM-020 así como los análisis por subgrupos de la SLP (análisis final de SLP planeado cuando al menos se produjeran 950 eventos de progresión o muerte) y de la SG se encuentran en la tabla 1 y en la figura 1 y 2, respectivamente (17, 18).

**Figura 1. Análisis de SLP por subgrupos estudio MM-020**



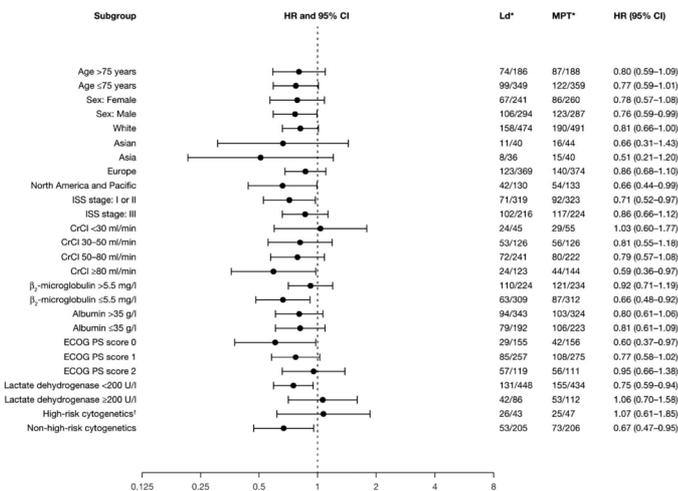
Ld: Lenalidomida+dexametasona hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable  
MPT: melfalan+prednisona+talidomida hasta un máximo de 12 ciclos (72 semanas)  
\*Values are number of events/number of patients.  
†A high-risk cytogenetic profile was defined as translocations (4;14) or (14;16) or deletion 17p.

### Estudio MM-015 (14):

Estudio fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 brazos de grupos paralelos, en pacientes  $\geq 65$  años, con creatinina sérica  $< 2,5$  mg/dl, diseñado para determinar la eficacia y seguridad de lenalidomida en combinación con melfalan y prednisona con o sin monoterapia de mantenimiento con lenalidomida hasta la progresión de la enfermedad frente a la administración de melfalan y prednisona durante un máximo de 9 ciclos.

Los principales criterios de inclusión en el estudio fueron pacientes con diagnóstico reciente de MM sintomático y con enfermedad mensurable (células plasmáticas monoclonales en la médula ósea  $\geq 10\%$  y/o presencia de plasmocitoma, proteína monoclonal presente en el suero y/o orina [proteína-M sérica  $\geq 1,0$  g/dL (IgG, IgM y cadenas ligeras-MM), proteína-M sérica  $\geq 0,5$  g/dL (IgA-MM), proteína-M sérica  $\geq 0,05$  g/dL (IgD-MM) o proteína-M en orina  $\geq 200$  mg/24 horas]), disfunción de órganos relacionado con mieloma) e índice de Karnofsky  $\geq 60\%$  (estado funcional).

**Figura 2. Análisis de SG por subgrupos estudio MM-020**



Ld: Lenalidomida+dexametasona hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable  
MPT: melfalan+prednisona+talidomida hasta un máximo de 12 ciclos (72 semanas)  
\*Values are number of events/number of patients.  
†A high-risk cytogenetic profile was defined as translocations (4;14) or (14;16) or deletion 17p.

El principal criterio de exclusión del estudio fue tratamiento previo para el mieloma (excepto radioterapia, bisfosfonatos, o un solo ciclo corto de corticoides, y pacientes que habían recibido plasmaféresis, estableciéndose un límite de tiempo para cada una de estas condiciones previo a la aleatorización). Tampoco se permitió la participación en el estudio de pacientes con neuropatía de grado 2 o mayor, o con cualquier condición médica grave, anomalías de laboratorio (como neutropenia  $< 1.500/mm^3$ , trombopenia  $< 75.000/mm^3$ , Hb  $< 8$  g/dl), mujeres embarazadas o en período de lactancia y sujetos con antecedentes de tumores malignos, que no fueran MM, a menos que el paciente hubiera estado libre de la enfermedad durante  $\geq 3$  años (las excepciones fueron carcinoma de células basales de la piel; carcinoma de células escamosas de piel; carcinoma in situ de cuello uterino; carcinoma in situ de mama; cáncer de próstata (T1a o T1b)).

Este estudio consistió en 3 fases: una fase de tratamiento doble ciego, una fase abierta de extensión (para los sujetos que progresaban y optasen por tratamiento de segunda línea con lenalidomida), y una fase de seguimiento.

Los pacientes elegibles fueron aleatorizados (1: 1: 1) a uno de los siguientes 3 grupos de tratamiento:

- Brazo MPR+R: Tratamiento de inducción con melfalan (0,18 mg/kg por vía oral) más prednisona (2 mg/kg por vía oral) días 1-4 y lenalidomida 10 mg/día por vía oral, días 1-21 cada 28 días seguido de tratamiento de mantenimiento con lenalidomida (10 mg/día días 1-21 de un ciclo de 28 días) como agente único.
- Brazo MPR+p: Tratamiento de inducción con melfalan (0,18 mg/kg) más prednisona (2 mg/kg) días 1-4 y lenalidomida 10 mg/día días 1-21 cada 28 días seguido de tratamiento de mantenimiento con placebo.
- Brazo MPp+p: Tratamiento de inducción con melfalan (0,18 mg/kg) más prednisona (2 mg/kg) días 1-4 y placebo días 1-21 cada 28 días seguido de tratamiento de mantenimiento con placebo.

El tratamiento de inducción se dio hasta 9 ciclos y el tratamiento de mantenimiento se continuó hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En los tres grupos se ofreció tratamiento con lenalidomida 25 mg/día, días 1-21 cada 28 días tras progresión con el mantenimiento asignado.

En total 459 pacientes fueron incluidos en el estudio, 152 pacientes en el brazo MPR+R, 153 pacientes en el brazo MPR+p y 154 pacientes en el brazo MPp+p. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP). Entre las variables secundarias se incluyeron la supervivencia global (SG), tiempo hasta la progresión (TP); duración de la respuesta (DR), tiempo hasta la respuesta (TR); tiempo hasta el inicio de una 2ª línea de tratamiento (PFS1); tiempo hasta el inicio de la 3ª línea de tratamiento para el MM o muerte por cualquier causa (PFS2); y distintos cuestionarios de calidad de vida (EORTC QLQ-C30, QLQ-MY24).

Los pacientes fueron estratificados incluyendo como estratos de la aleatorización, la edad ( $\leq 75$  vs  $> 75$  años) y el estadio ISS (I y II vs III).

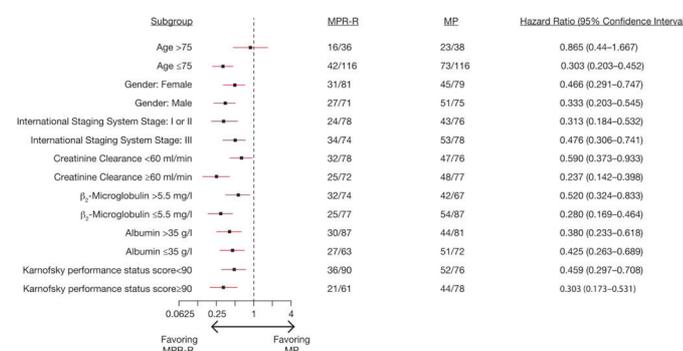
Salvo el índice de Karnofsky, que fue mayor en el grupo de MPp+p que en los otros dos grupos, el resto de datos demográficos y enfermedades relacionadas con las características basales de los pacientes estuvieron bien equilibradas en los 3 brazos; aproximadamente el 50% de los pacientes en cada brazo tenía ISS estadio III y CLcr  $<60$  ml/min. La mediana de edad fue de 71 años en los brazos MPR+R y MPR+p y 72 años en el brazo MPp+p, siendo una cuarta parte aproximadamente en los tres brazos mayores de 75 años (23,7%; 24,2% y 24,7% respectivamente) y mayoritariamente de raza blanca (99,3%, 98,7% y 98,1% respectivamente); un 50,4% fueron mujeres.

La mejora de la SLP en el brazo MPR+R en comparación con MPR+p y MPp+p en los pacientes de 65 a 75 años fue estadísticamente significativa, sin embargo no lo fue en el subgrupo de pacientes mayores de 75 años.

39% de los sujetos no han progresado o muerto en el brazo MPR+R en comparación con el 6% de los sujetos en el brazo MPp+p. A los 4 años después de la aleatorización, el 29% de los sujetos en el brazo MPR+R se mantuvo libre de eventos en comparación con el 5% de los sujetos en el brazo MPp+p. Sin embargo, este aumento en la SLP no se tradujo en una diferencia estadísticamente significativa en la SG en el brazo MPR+R vs MPp+p [HR 0,95; IC95% (0,70; 1,29)] si bien el porcentaje de eventos no fue lo suficientemente maduro (35%). La tasa de SG a 5 años estimada fue de 47% para MPR+R y 44% para el brazo MPp+p.

En un análisis de la SLP, SLP2 y SG (fecha de corte de abril de 2013) en el que la mediana de tiempo de seguimiento para todos los sujetos que sobrevivieron fue de 62,4 meses. Los resultados del estudio MM-015 (17, 19), así como los análisis de subgrupos para la SLP, se presentan en la tabla 2 y figura 3.

**Figura 3. Análisis de SLP (MPR+R vs MP) por subgrupos. Estudio MM-015**



**Tabla 2: resultados del estudio MM-015**

Basado en los criterios Bladé/EBMT	MPR+R (n=152)	MPR+p (n=153)	MPp+p (n=154)
<b>Supervivencia Libre de Progresión (SLP) evaluada por investigador</b>			
Mediana SLP (meses)	27,4	14,3	13,1
MPR+R vs. MPp+p	HR 0,37 (IC95% 0,27; 0,50)		
MPR+R vs. MPR+p	HR 0,47 (IC95% 0,35; 0,65)		
MPR+p vs. MPp+p	HR 0,78 (IC95% 0,60; 1,01)		
<b>SLP 2 (meses)</b>			
Mediana SLP2 (meses)	39,7	27,8	28,8
MPR+R vs. MPp+p	HR 0,70 (IC95% 0,54; 0,92)		
MPR+R vs. MPR+p	HR 0,77 (IC95% 0,59; 1,02)		
MPR+p vs. MPp+p	HR 0,92 (IC95% 0,71; 1,19)		
<b>Supervivencia Global (SG)</b>			
Mediana SG (meses)	55,9	51,9	53,9
MPR+R vs. MPp+p	HR 0,95 (IC95% 0,70; 1,29)		
MPR+R vs. MPR+p	HR 0,88 (IC95% 0,65; 1,20)		
MPR+p vs. MPp+p	HR 1,07 (IC95% 0,79; 1,45)		
Mediana seguimiento (meses)	48,4	46,3	50,4
<b>Respuesta al MM evaluada por el investigador (%)</b>			
CR (Respuesta Completa)	19,7%	11,1%	5,8%
PR (Respuesta Parcial)	59,2%	64,7%	48,7%
<b>Duración de la respuesta evaluada por investigador</b>			
Mediana DR (meses)	26,5	12,4	12,0
MPR+R vs. MPp+p	HR 0,37, IC95% (0,26; 0,53)		
MPR+R vs. MPR+p	HR 0,43, IC95% (0,31; 0,61)		

EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplant  
 MPR+R: Melfalán + Prednisona + Lenalidomina y terapia de mantenimiento con lenalidomina  
 MPR+p: Melfalán + Prednisona + Lenalidomina y terapia de mantenimiento con placebo  
 MPp+p: Melfalán + Prednisona + Placebo y terapia de mantenimiento con placebo  
 La SLP2 (variable de evaluación exploratoria) se definió para todos los pacientes aleatorizados (intención de tratar, ITT) como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta el inicio del tratamiento contra el mieloma de 3ª línea o la muerte.

El riesgo de progresión de la enfermedad o muerte se redujo en un 63% en el brazo con lenalidomina en mantenimiento (MPR+R) en comparación con el brazo de MPp+p [HR 0,37; IC95% (0,27; 0,50)]. La mejoría en la mediana de tiempo entre SLP en los brazos de tratamiento MPR+R (27,4 meses) y MPp+p (13,1 meses) fue de 14,3 meses. A los 3 años después de la aleatorización, se estima que

### Seguridad

El perfil de seguridad de lenalidomina en pacientes con MMND, se ha obtenido fundamentalmente de los estudios fase III, MM-015 y MM-020 (14). Las diferencias en las características de los pacientes, el diseño de los estudios y los regímenes de dosis, así como la duración del tratamiento justifican que los datos de seguridad de los dos estudios se presenten por separado.

En el estudio MM-020, las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con lenalidomina en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT, fueron neumonía (9,8%) e insuficiencia renal (6,3%) (10). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 en comparación con MPT fueron: diarrea (45,5%), fatiga (32,8%), dolor de espalda (32%), astenia (28,2%), insomnio (27,6%), erupción (24,3%), disminución del apetito (23,1%), tos (22,7%), pirexia (21,4%) y espasmos musculares (20,5%). Las toxicidades hematológicas fueron: neutropenia grado 4 (8,5% en los brazos Rd y Rd18 vs 15% en el brazo MPT), neutropenia febril grado 4 (0,6% en Rd y Rd18 vs 0,7% en el brazo MPT), trombocitopenia grado 3 o 4 (8,1% vs 11,1%, respectivamente). En el brazo de Rd hubo mayor frecuencia de infecciones que con MPT y más infecciones graves de grado 3-4 en el brazo Rd en comparación con Rd18 y con MPT.

En el brazo Rd, las reacciones graves que provocaron interrupción o discontinuación del tratamiento fueron las infecciones (28,8% y 3,4% respectivamente). Las reducciones de dosis se debieron a eventos hematológicos (10,7%).

En los primeros 6 meses de tratamiento es cuando se produjeron la mayor parte de eventos adversos, entre los que hay que destacar eventos cardíacos (infarto de miocardio y cardiopatía isquémica),

con el esquema de tratamiento Rd. Sin embargo, la frecuencia de cataratas fue superior en el 2º año de tratamiento (9,6%).

En el estudio MM-015, las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) en el brazo MPR+R o MPR+p en comparación con MPP+p fueron neutropenia febril (6%) y anemia (5,3%) (17). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con los grupos de tratamiento MPR+R o MPR+p en comparación con el brazo MPP+p fueron: neutropenia (83,3%), anemia (70,7%), trombocitopenia (70%), leucopenia (38,8%), estreñimiento (34%), diarrea (33,3%), erupción cutánea (28,9%), pirexia (27%), edema periférico (25%), tos (24%), disminución del apetito (23,7%) y astenia (22%). Neutropenia grado 4 (34,1% en los brazos MPR+R y MPR+p vs 7,8% en los pacientes tratados con MPP+p), neutropenia febril grado 4 (1,7% en MPR+R/MPR+p vs 0% en del brazo MPP+p, trombocitopenia grado 3 y 4 (40,4% en MPR+R/MPR+p vs 13,7% en los pacientes tratados con MPP+p).

En la fase de mantenimiento los eventos más comunes fueron de tipo hematológico, sobre todo en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo control (MPP+p). Las infecciones fueron el evento adverso no hematológico más común, seguido de eventos tromboembólicos, que ocurrieron en un 3% de pacientes tratados con lenalidomida frente al 1% del grupo placebo. En la fase de mantenimiento de MPR+R, la aparición de nuevos eventos adversos de grado 3-4 fue muy baja (del 0 al 6%). La tasa anual de tumores primarios invasivos de aparición secundaria fue del 7% con MPR+R, 7% con MPR+p, y del 3% con MPP+p, no significativo en ningún caso (19).

En los ensayos clínicos de pacientes con MMND-TNE (mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidato a trasplante), se ha observado un aumento de 4,9 veces la tasa de incidencia de segundas neoplasias malignas primarias (SNMP) hematológicas (leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos) en pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona hasta la progresión (1,75% personas-año) en comparación con melfalán en combinación con prednisona (0,36% personas-año) y un aumento de 2,12 veces en la tasa de incidencia de SNMP de tumores sólidos en los pacientes que recibieron lenalidomida (9 ciclos) en combinación con melfalán y prednisona (1,57% personas-año) en comparación con melfalán y prednisona (0,74% personas-año). En el ensayo MM 020, la frecuencia de SNMP fue del 6% en el brazo Rd18 y del 3% en el brazo Rd, pero los pacientes tratados con MPT presentaron una discreta mayor incidencia de leucemia mieloblástica aguda y síndrome mielodisplásico (2%), que los pacientes tratados con Rd o Rd18 (< 1% en cada grupo). Los pacientes tratados con MPT parecen tener un mayor riesgo de desarrollar SNMP hematológica (0,78% personas-año) que los pacientes tratados con Rd o Rd18 (0,16% personas-año). Se debe tener en cuenta el riesgo de aparición de SNMP antes de iniciar el tratamiento con lenalidomida (17), aunque el beneficio asociado al tratamiento en este caso supera el riesgo.

En pacientes con MMND-TNE hubo una mayor tasa de intolerancia (efectos adversos de grado 3 o 4, efectos adversos graves, interrupción) en pacientes >75 años, ISS estadio III, estado funcional ECOG >2 o CLcr < 60 ml/min cuando lenalidomida se administra en combinación.

La catarata se ha reportado con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron lenalidomida en combinación con dexametasona especialmente cuando se utiliza durante un tiempo prolongado.

En general, el tratamiento a largo plazo con lenalidomida fue bien tolerado. Así, la mayor parte de los efectos adversos se observaron durante los primeros 18 meses de tratamiento, a excepción de las infecciones que permanecieron estables y la

incidencia de cataratas que aumentó en los pacientes tratados más allá de los 18 meses.

## DISCUSIÓN

En el momento actual las combinaciones de melfalán y prednisona (MP) bien con talidomida o bortezomib en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante (MMND-TNE) se pueden considerar como el estándar de tratamiento.

Se ha estudiado la eficacia de diferentes combinaciones de lenalidomida en pacientes con MMND-TNE que no han recibido tratamiento previo (estudios MM-020 y MM-015) (14).

En el estudio FIRST (MM-020) la combinación de lenalidomida con dexametasona administrada hasta progresión (Rd) mostró ser superior, en términos de SLP, a la combinación de melfalán más prednisona y talidomida hasta un máximo de 12 ciclos (MPT) (26 vs 21,9 meses) y a la combinación de lenalidomida con dexametasona hasta un máximo de 18 ciclos (Rd18) (26 vs 21 meses), con un perfil de toxicidad manejable (18). El grupo tratado con Rd mostró ser superior al grupo tratado con MPT (58,9 vs 48,5 meses) en términos de SG, con diferencias estadísticamente significativas (HR 0,75). Sería interesante disponer de comparaciones directas del tratamiento de lenalidomida hasta progresión frente al tratamiento hasta progresión con talidomida o bortezomib.

En el análisis de subgrupos del estudio MM-020 se observa que el beneficio de Rd no fue numéricamente consistente en pacientes con un perfil de alto riesgo citogenético o con peor estado funcional (ECOG 1-2). En pacientes con riesgo citogenético bajo (82%), se obtiene un HR de 0,69; frente al HR de 1,23 en pacientes con riesgo citogenético elevado, si bien el tamaño de muestra del subgrupo de alto riesgo citogenético (43+47) limita la solidez de las conclusiones. En cuanto al estado funcional ECOG (ECOG PS), los pacientes con ECOG PS 0 (29%) se asocian a un HR de 0,54 vs 0,81 y 0,80 con ECOG PS 1 y ECOG PS 2 respectivamente. Parece por tanto, que el riesgo citogenético junto con el estado funcional podría influir a la hora de maximizar el beneficio, aunque debido al carácter exploratorio inherente al análisis de subgrupos, es difícil establecer recomendaciones. En Rd, las reacciones graves que provocaron interrupción o discontinuación del tratamiento fueron las infecciones (28,8% y 3,4% respectivamente); las reducciones de dosis se debieron a eventos hematológicos (10,7%).

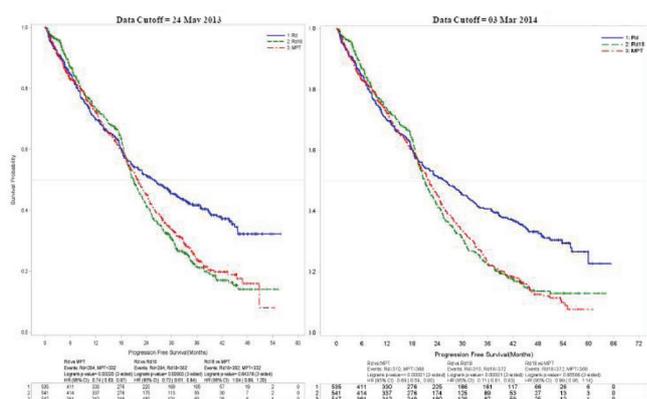
La administración de lenalidomida en combinación con dexametasona hasta progresión de la enfermedad (Rd) parece que no tiene efecto negativo en el tratamiento de segunda línea, tal como indican los datos de SLP2 del estudio MM-020, pero en qué medida el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida afecta a la actividad de la terapia de última línea es todavía una cuestión abierta. Para bortezomib, en caso de utilizarse en primera línea, las alternativas de segunda línea incluyen inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida, pomalidomida) a la fecha de la realización del presente informe.

Lenalidomida en combinación con dexametasona de forma continua (Rd), se considera un régimen de tratamiento más eficaz que la administración de 18 ciclos de lenalidomida y dexametasona (Rd18), dado que el régimen continuo (Rd) se asoció con una reducción en el riesgo de progresión o muerte (HR 0,70), en comparación con 18 ciclos (Rd18) y una duración más larga de la respuesta hasta la progresión. Este beneficio se observa en todos los subgrupos de respuesta, siendo más significativo en los pacientes con  $\geq$ VGPR (muy buena respuesta parcial) [HR 0,46 Rd vs Rd18]. La mediana de tiempo hasta el inicio de una segunda línea de tratamiento fue de 39,1 meses vs 28,5 meses, con Rd y Rd18

respectivamente. Esto podría ser una ventaja clínicamente relevante, especialmente para los pacientes de edad avanzada, en los que una respuesta a la terapia de rescate en el momento de la primera recaída puede ser difícil de lograr.

Del análisis de las curvas de SLP del estudio MM-020 se desprende que el beneficio es mayor en aquellos pacientes que continúan el tratamiento de mantenimiento con lenalidomida (ver figura 4).

**Figura 4. Supervivencia libre de progresión del estudio MM-020 (14)**



Por otro lado, en el estudio MM-015 (17) lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de terapia de mantenimiento con monoterapia con lenalidomida (MPR+R) también ha mostrado mayor SLP (27,4 meses) que la inducción con melfalán y prednisona (MP) (13,1 meses) y que melfalán, prednisona y lenalidomida (MPR) (14,3 meses) en ambos casos sin terapia de mantenimiento, sin embargo, el aumento en la SLP no se traduce en un aumento de la SG estadísticamente significativo.

En el análisis de subgrupos del estudio MM-015 se observa que MPR+R podría no mejorar la SLP en comparación con MP en pacientes >75 años. En cuanto a la seguridad, la tasa de abandonos debido a eventos adversos fue del 12% en el brazo MPR vs 4% en el brazo MP. Los eventos hematológicos más comunes de grado 4 durante la fase de iniciación para MPR y MP incluyeron neutropenia (31% vs 7%), trombocitopenia (7% vs 4%) y anemia (2% vs 2%). Los eventos adversos no hematológicos de grado 3 ó 4 más frecuentes fueron infecciones (5% vs 3%), dolor óseo (5% vs 1%) y fatiga (3% vs 1%).

Adicionalmente, los resultados del ensayo SO232 del Southwest Oncology Group (SWOG) (20) que incluía pacientes no candidatos para trasplante y del ensayo E4A03 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (21) que incluía pacientes adultos mayores con MM demostraron que lenalidomida más dexametasona a dosis bajas es un régimen bien tolerado y eficaz en estos grupos de pacientes.

La eficacia de bortezomib en MMND se demostró en un ensayo clínico fase III, MMY-3002 VISTA (Velcade as Initial Standard Treatment: Assessment with melphalan and prednisone) (22), que comparó la combinación bortezomib, melfalán y prednisona (MPV) con la combinación melfalán y prednisona (MP) en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente hasta un máximo de 9 ciclos. Este estudio mostró que añadir bortezomib a melfalán y prednisona (MPV) mejoraba la SLP (18,3 vs 14 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 (este beneficio en la SG de 13,3 meses se observó en la mayoría de los subgrupos excepto en el grupo con

alteraciones citogenéticas de alto riesgo) (23), con un perfil de toxicidad manejable (neutropenia G3-4 en el 40% de los casos y trombopenia cíclica y reversible (37%), toxicidad gastrointestinal (20%) y la neuropatía periférica (13%) reversible en 2/3 de los casos si se hace un manejo adecuado de la misma, fatiga (12%) y neutropenia (11%) (24). La neuropatía se puede reducir con la administración semanal de bortezomib en lugar de bisemanal y si se utiliza la vía subcutánea (25).

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de diferentes combinaciones de bortezomib en pacientes MMND-TNE, que no han recibido tratamiento previo, algunas de ellas todavía en estudio (25-27).

No existen comparaciones directas ni indirectas ajustadas entre el tratamiento de lenalidomida en combinación con dexametasona hasta progresión de la enfermedad (Rd) y esquemas basados en bortezomib como para determinar la mejor estrategia de tratamiento. Si bien en términos de SLP el esquema Rd vs MPV es mejor, no podemos afirmar que sea superior.

Para talidomida, se ha publicado un metaanálisis de 6 ensayos clínicos randomizados que incluyen datos de 1.685 pacientes con MMND >65 años (28) que compara MP con MPT (MP más talidomida), en el que la adición de talidomida a MP se asocia con una mejora significativa en la SLP [HR 0,68, IC95% (0,61; 0,76)] 20,3 meses con MPT vs 14,9 meses con MP. En cuanto a SG la diferencia no fue estadísticamente significativa [HR 0,82, IC95% (0,66; 1,02)], 39,3 meses con MPT vs 32,7 meses con MP. La ventaja en SG sólo se confirmó en 3 de los 6 ensayos incluidos en el metaanálisis. En cuanto a las reacciones adversas, se observó una incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (6-12%), neuropatía periférica grado 3 o superior (6-20%) e interrupciones prematuras debido a toxicidad.

Recientemente se han presentado los resultados del ensayo HOVON 87-NMSG 18, en el que se comparó MPT vs MPR, en ambos casos con mantenimiento con el IMID correspondiente. La suspensión del tratamiento por efectos adversos fue mayor en el brazo de talidomida, con una mediana de mantenimiento del tratamiento de 5 meses, por 16 meses con lenalidomida. Pese a ello, no se apreciaron diferencias significativas en supervivencia libre de progresión ni supervivencia global. Lenalidomida presentó más efectos adversos grado 3-4 hematológicos, y menos neurológicos (29).

Lenalidomida tiene un perfil de toxicidad más seguro que talidomida y la tolerancia es mejor, siendo su principal efecto secundario la mielosupresión, especialmente la neutropenia que puede aparecer en un tercio de los pacientes en grado 3 o superior y fenómenos tromboembólicos, en general son de intensidad leve o moderada, y pueden tratarse adecuadamente con un ajuste de la dosis y/o asociando fármacos antitrombóticos.

Por la elevada incidencia de eventos tromboembólicos, con lenalidomida y talidomida, se deberá prescribir tratamiento tromboprolifáctico (AAS, HBPM) si no hay contraindicación. Con bortezomib se recomienda profilaxis de herpes zoster.

Se ha publicado una revisión sistemática, en la que se realiza una comparación indirecta entre los tratamientos del MM basados en talidomida frente a bortezomib. En resumen, los autores manifiestan que entre ambos hay diferencias en acontecimientos adversos grados 3-4 y en RC, pero no la hay en SG, SLE, MRT, TVP, VGPR ni en PR (30). No habiéndose publicado hasta la fecha comparaciones indirectas de tratamientos basados en lenalidomida vs bortezomib.

La administración de lenalidomida y talidomida es por vía oral y bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea, lo cual podría ser un factor más a tener en cuenta a la hora de seleccionar el tratamiento.

Bendamustina asociada a prednisona tiene indicación en primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon), en >65 años, no candidatos a autotrasplante de células progenitoras, con neuropatía clínica que impida el uso de talidomida o bortezomib (31), y aunque su uso es infrecuente, podría estar indicado en pacientes mayores con estadios avanzados de la enfermedad que no sean candidatos a trasplante y no se puedan emplear las otras alternativas disponibles. Los principales efectos adversos incluyen mielosupresión y reacciones alérgicas.

Las comparaciones entre los estudios son difíciles debido a las diferencias en las poblaciones de pacientes, la duración del tratamiento y el uso de regímenes de mantenimiento. El ensayo clínico con lenalidomida MM-020 reclutó a una población de mayor edad y con peor pronóstico que los ensayos con otros fármacos.

Se debe tener en cuenta que en personas mayores de 75 años el beneficio se puede perder al combinar los tratamientos con prednisona y que la exposición al melfalán se asocia a un riesgo incrementado de mielodisplasia o leucemia aguda. En este subgrupo se debe tener precaución, así como en aquellos pacientes con Clcr <60 ml/min. En estos casos, bortezomib no precisa ajuste de dosis según filtrado glomerular (22), a diferencia de lenalidomida (17).

## CONCLUSIÓN

Las combinaciones de lenalidomida (lenalidomida con dexametasona y lenalidomida con melfalán más prednisona seguido del tratamiento continuado con lenalidomida en monoterapia) hasta progresión o toxicidad inaceptable, aportan beneficio, especialmente en supervivencia libre de progresión, frente a la combinación de talidomida con melfalán y prednisona o melfalán y prednisona respectivamente en pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante autólogo.

Las comparaciones indirectas parecen mostrar que lenalidomida presenta mayor supervivencia libre de progresión que bortezomib. Sin embargo, con los datos disponibles no es posible concluir que las combinaciones con lenalidomida sean superiores a las combinaciones de bortezomib. En la elección del tratamiento se deberán considerar la tolerabilidad y efectos adversos propios de cada alternativa.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*La elección entre las combinaciones de lenalidomida y las de bortezomib deberán considerar criterios de eficiencia.*

## 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. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. *Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol*. 1998; 16: 3832-42.
11. Lefrere F, Zohar S, Ghez D, Delarue R, Audat F, Suarez F, et al. The VAD chemotherapy regimen plus a G-CSF dose of 10 microg/kg is as effective and less toxic than high-dose cyclophosphamide plus a CSF dose of 5 microg/kg for progenitor cell mobilization: results from a monocentric study of 82 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37:725-9.
12. Holowiecki J, Wojciechowska M, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Wojnar J, Kachel L, et al. Ifosfamide, etoposide, epirubicine, and G-CSF: an effective mobilization regimen for PBSCT in heavily pretreated patients. *Transplant Proc*. 2000; 32:1412-5.
13. Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Garcia-Larana J, et al; Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005; 106:3755-9.
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/WC500184943.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500184943.pdf). (Consultado marzo 2015).
15. Jakubowiak A. Management Strategies for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current Clinical Perspectives. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S16-S32

16. Moreau P. The Future of Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Emerging Agents and Novel Treatment Strategies. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S33-S46.
17. Ficha técnica Revlimid (lenalidomida): Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/000717/WC500056018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf). (Consultado marzo 2015).
18. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, Catalano J, Belch AR, Cavo M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *Supplementary Appendix. N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):906–17.
19. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Supplementary Appendix. N Engl J Med*. 2012 May 10; 366(19):1759–69.
20. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF, Whittenberger BF, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). *Blood*. 2010 Dec 23; 116(26):5838–41.
21. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. 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. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):29–37.
22. Ficha técnica VELCADE (Bortezomib). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR-Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR-Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf). (Consultado marzo 2015).
23. Protocolos de actuación en mieloma múltiple. Grupo Asturiano de Linfoma y Mieloma. 2012; Available from: [http://www.sahh.es/privado/guias\\_galm.pdf](http://www.sahh.es/privado/guias_galm.pdf).
24. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008; 359:906-917.
25. Antonio Palumbo, S. et al. International Myeloma Working Group Consensus Statement for the Management, Treatment, and Supportive Care of Patients with Myeloma Not Eligible for Standard Autologous Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2014, 32:587-600. Published online ahead of print at [www.jco.org](http://www.jco.org) on January 13, 2014.
26. Ruben Niesvizky et al. Phase 3b UPFRONT Study: Safety and Efficacy of Weekly Bortezomib Maintenance Therapy After Bortezomib-Based Induction Regimens in Elderly, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients. *J Clin Oncol*. 2014.58.7618; published online on June 8, 2015.
27. Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, Magarotto V, Di Raimondo F, Ria R et al. A prospective, randomized, phase III study of bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide (VMPT) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed myeloma patients. *Blood* 2008b; 112 (abstract 652).
28. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011; 118(5):1239-1247.
29. Zweegman S, et al. Randomized Phase III Trial in Non-Transplant Eligible patients with Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma Comparing Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Thalidomide maintenance (MPT-T) versus Melphalan-Prednisone-Lenalidomide followed by maintenance by Lenalidomide (MPR-R); A Joint Study of the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hematology Oncology (HOVON) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG). Abstract 179. 56th ASH Annual Meeting and Exposition. Dec 2014.
30. A. Kumar, I. Hozo, K. Wheatley, B. Djulbegovic. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review *Am. J. Hematol.*, 86 (2011), pp. 18–24
31. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K, Herold M, Assmann M, Wilhelm G, et al. Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Apr; 132(4):205–12.



## **GRUPO DE EXPERTOS**

(Por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

**Grupo de Evaluación de Novedades Terapéuticas en Oncología  
de la Comunidad de Madrid.**

**Subdirección General de Posicionamiento Terapéutico y  
Farmacoeconomía. Dirección General de Farmacia y Productos  
Sanitarios. Conselleria de Sanitat. Valencia.**

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

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