PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 51-2022

LENALIDOMIDA

10 mg Cápsula

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLE POST TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

(Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

Lima, Julio de 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Equipo de Uso Racional de Medicamentos - ***EURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Lida Ether Hildebrandt Pinedo
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM

Equipo Técnico Decisor – Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DGIESP-DPCAN), el Seguro Integral de Salud (SIS), Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Lenalidomida 10 mg Cápsula para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Evaluación de tecnología sanitaria. Revisión Rápida N° 51-2022. Lima, Perú. Julio de 2022.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe

TABLA DE CONTENIDO

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA 4
1.1. Descripción de la condición de salud de interés 4
1.1.1. Descripción de la condición clínica 4
1.1.2. Datos epidemiológicos 5
1.1.3. Tratamiento 6
1.2. Descripción de la tecnología de interés 7
1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada 7
1.2.2. Farmacodinamia 7
1.2.3. Farmacocinética 8
1.2.4. Indicaciones autorizadas de Lenalidomida por las agencias reguladoras. 9
1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME) 9
1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) 10
2. PREGUNTA CLÍNICA 10
3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA) 11
3.1. Estrategia de búsqueda 11
3.2. Criterios de inclusión 11
3.3. Criterios de exclusión 11
3.4. Estudios identificados y seleccionados 12
4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA 12
4.1 SUMARIOS 12
4.2 Guías de Práctica Clínica 13
4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias 15
5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD 18
5.1 Revisiones Sistemáticas 18
5.2 Ensayos Clínicos Controlados 21
6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD 26
6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis 26
6.2 Ensayos Clínicos Controlados 27
6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) 28
6.4 VigiAccess 29

6.5 LEXICOMP 30

7. DATOS DE CONSUMO 32

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS 33

9. RESUMEN 33

10. CONCLUSIONES 37

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al PNUME.

1. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA DE LA SALUD PÚBLICA

ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) solicitó la inclusión de Lenalidomida 10mg Cápsula en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

En la solicitud se reporta 20 casos anuales para la indicación solicitada.

Denominación Común Internacional:	Lenalidomida
Formulación solicitada	Lenalidomida 10 mg Cápsula
Registro Sanitario[1]:	08 RS vigentes (*)
Alternativas en el PNUME[2]:	---

(*) 20 RS corresponden a lenalidomida capsula de diferentes concentraciones

1.1. Descripción de la condición de salud de interés

1.1.1. Descripción de la condición clínica

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizada por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, típicamente asociada a la presencia de una inmunoglobulina monoclonal (o fragmento de inmunoglobulina) en el suero y/o la orina.

El MM evoluciona desde una etapa premaligna asintomática de proliferación de células plasmáticas clonales denominada Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS, por sus siglas en ingles). El MM se caracteriza por daño de órganos diana, que incluye hipercalcemia, disfunción renal, anemia o lesiones óseas líticas. En algunos pacientes, se puede reconocer clínicamente una etapa premaligna intermedia asintomática pero más avanzada denominada mieloma múltiple latente.[3]

La mayoría de los casos de MM surgen de la transformación maligna de las células plasmáticas del centro posgerminal. La ascendencia posgerminal de estas células se apoya principalmente en la identificación de mutaciones somáticas en la región variable de los genes de inmunoglobulina (Ig), que sirven como marcador del tránsito del centro germinal. Por definición, el cambio de clase se demuestra en MM IgG e IgA; mientras que los casos raros de MM IgM surgen de una célula plasmática del centro pregerminal.

La patogénesis de MM se puede conceptualizar como dos procesos secuenciales:

- Establecimiento de MGUS: parece desarrollarse como resultado de anomalías citogenéticas, muchas de las cuales se cree que son el producto de una respuesta anormal de las células plasmáticas a la estimulación antigénica. El resultado es un clon de células plasmáticas que produce inmunoglobulina monoclonal.

[1] SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso. Mar 2022.
[2] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Mar 2022.
[3] UpTodate. Multiple myeloma: Pathobiology. [actualizado 24 mar 22. Citado el 28 de may 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com

- Progresión de MGUS a MM: las agresiones adicionales al clon de células plasmáticas, ya sea a través de anomalías genéticas adicionales o cambios en el microambiente de la médula ósea, dan como resultado la progresión de MGUS a MM.

La mayoría de los pacientes presentan signos o síntomas relacionados con la infiltración de células plasmáticas en el hueso u otros órganos o con daño renal por exceso de cadenas ligeras.[4]

- Las manifestaciones clínicas comunes incluyen anemia, dolor óseo, creatinina o proteína sérica elevada, fatiga e hipercalcemia.
- Las manifestaciones menos comunes que requieren evaluación urgente incluyen compresión de la médula espinal, insuficiencia renal aguda, hipercalcemia grave e hiperviscosidad.

En pacientes con sospecha de MM, se deben realizar las siguientes pruebas de diagnóstico:

- Pruebas de detección iniciales: electroforesis de proteínas junto con inmunofijación y un ensayo de cadena ligera libre (FLC, por sus siglas en ingles) en suero.
- Para confirmar el diagnóstico de MM, se puede incluir adicionalmente una aspiración y biopsia de médula ósea, imágenes, un hemograma completo con diferencial y pruebas bioquímicas; además de una recolección de orina de 24 horas para electroforesis e inmunofijación.
- La resonancia magnética nuclear (RMN) y/o la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) pueden ser útiles para localizar la enfermedad focal.

Según International Myeloma Working Group, los criterios que definen al MM son la presencia de células plasmáticas de médula ósea clonales ≥10% o biopsia que demuestre plasmocitoma óseo o extramedular y uno o más de los siguientes criterios:

- Evidencia de daño en órganos diana que puede atribuirse al trastorno proliferativo de células plasmáticas subyacente, específicamente:
  - Hipercalcemia: calcio sérico >0,25 mmol/L (>1 mg/dL) mayor que el límite superior normal o >2,75 mmol/L (>11 mg/dL)
  - Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina <40 mL/min o creatinina sérica >177 µmol/L (>2 mg/dL)
  - Anemia: valor de hemoglobina >2 g/dL por debajo del límite inferior normal, o un valor de hemoglobina <10 g/dL
  - Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas en radiografía, TC o PET-CT.
- Uno o más de los siguientes biomarcadores de malignidad:
  - Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea clonal ≥60%.
  - Relación de cadenas ligeras libres en suero ≥100 (cadenas involucradas: cadenas no involucradas)
  - >1 lesiones focales en estudios de resonancia magnética.

1.1.2. Datos epidemiológicos

En el año 2020, la base de datos de GLOBOCAN reportó[5]:

[4] UpTodate. Multiple myeloma: Clinical features, laboratory manifestations, and diagnosis. [actualizado 26 may 22. Citado el 05 de junio 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com
[5] International Agency for Research on Cancer. IARC-WHO. Global Cancer Observartory. GLOBOCAN 2020. [Internet]. [Citado el 10 jun 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr

- 176,404 casos nuevos de mieloma múltiple (0,9% de todos los casos nuevos de cáncer) y 117 077 defunciones por esta causa a nivel mundial (1,2% de todas las muertes por causa de cáncer).
  - En Perú, 850 casos nuevos de MM (1,2% de todos los casos nuevos de cáncer) y 640 defunciones por esta causa a nivel nacional (1,8% de todas las muertes por causa de cáncer).

- La tasa anual de incidencia estandarizada por edad, según sexo de MM fueron:
  - En todo el mundo: 2,2 por 100,000 en hombres y 1,5 por 100,000 en mujeres
  - En Sudamérica: 2,4 por 100,000 en hombres y 1,6 por 100,000 en mujeres
  - En Perú: 2,8 por 100,000 en hombres y 1,6 por 100,000 en mujeres

Según los datos estadísticos reportados por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el año 2018 se registraron 102 casos nuevos de MM (1,4% de todos los casos nuevos de cáncer), distribuidos en 57 casos de hombre y 45 casos de mujeres.[6]

1.1.3. Tratamiento[7]

Si el paciente presenta MM activo, el tratamiento está indicado en el momento del diagnóstico. El objetivo del tratamiento es inducir la remisión, prolongar la supervivencia del paciente y preservar la calidad de vida. Todos los pacientes que requieran tratamiento deben someterse a terapia antitumoral de inducción. La edad y las comorbilidades condicionan si un paciente es candidato para una terapia de dosis alta y un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Para los pacientes elegibles a trasplante (edad < 65-70 años), los regímenes de terapia de inducción incluyen regímenes basados en quimioterapia convencional y regímenes sin quimioterapia. Si los pacientes no responden a la terapia de inducción inicial, se debe probar una combinación o régimen diferente.

Los regímenes de acondicionamiento antes del TPH se basan en agentes alquilantes en dosis altas como el melfalán seguidas de TPH autólogo, debido a su efecto dosis-respuesta.

El TPH autólogo único logra tasas de remisión completa del 40%, pero la mediana de la duración de la respuesta es de solo 2 a 3 años. Los pacientes pueden someterse a un segundo TPH si no se logra una respuesta completa o una respuesta parcial muy buena. El TPH autólogo doble aumenta tanto la tasa de respuesta como la duración en un subgrupo de pacientes con MM de alto riesgo. La mortalidad por TPH autólogo es <1%.

Los estudios han demostrado beneficios de supervivencia con el uso de talidomida, lenalidomida, bortezomib o ixazomib como terapia de mantenimiento después de TPH.

- El mantenimiento con lenalidomida prolonga la sobrevida libre de progresión (SLP) después del TPH.

---

[6] Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Datos Epidemiológicos. Casos nuevos de cancer registrados en el INEN, Periodo 2009-2018 (Ambos sexos). [Fecha de consulta: may 2022] Disponible en: https://portal.inen.sld.pe/indicadores-anuales-de-gestion-produccion-hospitalaria/

[7] BMJ Best Practice. Multiple Myeloma. [actualizado 26 ago 21. Citado el 05 de junio 2022]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/179/management-approach

- Los regímenes combinados que han demostrado ser efectivos como terapia de mantenimiento incluyen talidomida o bortezomib más un corticosteroide, y lenalidomida más bortezomib con un corticosteroide.
  - Si bien hay evidencia que sugieren el uso de lenalidomida/bortezomib/dexametasona, algunos médicos pueden tratar sin dexametasona en la práctica.
  - La talidomida más bortezomib es eficaz; sin embargo, se asocia con neuropatía periférica de grado 3/4 y debe considerarse una opción secundaria cuando no se dispone de lenalidomida.
  - El régimen de lenalidomida/bortezomib/dexametasona puede ser particularmente apropiado en pacientes con mieloma de alto riesgo.

1.2. Descripción de la tecnología de interés[8]

1.2.1. Denominación Común Internacional y formulación solicitada

Lenalidomida 10 mg Capsula
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores/Agentes imunosupresores/otros agentes inmunosupresores.
Código ATC: L04AX04

1.2.2. Farmacodinamia

<u>Mecanismo de acción</u>:

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin-RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En las células hematopoyéticas, lenalidomida, unida a cereblon incorpora a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos directos citotóxicos e inmunomoduladores.

Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple, las células tumorales del linfoma folicular, 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 NK, T y NK T.

El mecanismo de acción de lenalidomida también incluye efectos adicionales como sus propiedades antiangiogénicas y proeritropoyéticas. Lenalidomida 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.

[8] CIMA AEMPS. REVLIMID 20 mg capsulas [Internet]. [citado 23 jun 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/107391009/FT_107391009.html#7-titular-de-la-autorizaci-n-de-comercializaci-n

1.2.3. Farmacocinética

Absorción:

Lenalidomida se absorbe rápidamente después de la administración por vía oral en voluntarios sanos, en condiciones de ayuno, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis.

Tanto en pacientes como en voluntarios sanos, la concentración máxima (Cmáx) y el área bajo la curva (AUC) aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas no causa una acumulación marcada del medicamento.

En los ensayos principales de registro de mieloma múltiple y de síndromes mielodisplásicos en los que se establecieron la eficacia y la seguridad de lenalidomida, el medicamento se administró sin tener en cuenta la ingesta de alimentos. Por tanto, lenalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

Distribución:

La unión *in vitro* de (^{14}C)-lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue baja, con un valor medio de la unión a proteínas plasmáticas del 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.

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

Biotransformación y eliminación:

Los resultados de estudios de metabolismo humano *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración de lenalidomida con medicamentos que inhiben las enzimas del citocromo P450 resulte en interacciones medicamentosas a nivel metabólico en humanos.

Los estudios *in vitro* indican que lenalidomida no tiene ningún efecto inhibidor sobre CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A o UGT1A1. Por lo tanto, es improbable que lenalidomida cause alguna interacción medicamentosa clínicamente relevante cuando se administre de forma concomitante con sustratos de estas enzimas.

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

El metabolismo de lenalidomida es escaso ya que el 82% de la dosis se excreta sin alteraciones en la orina. La hidroxi-lenalidomida y la N-acetil-lenalidomida representan el 4,59% y 1,83% de la dosis excretada, respectivamente.

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

1.2.4. Indicaciones autorizadas de Lenalidomida por las agencias reguladoras.

INDICACIONES APROBADAS	
FDA[9]	**EMA[10]**
• Mieloma múltiple (MM), en combinación con dexametasona. • MM, como mantenimiento tras trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH).	• En monoterapia, lenalidomida está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con MM de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre. • Lenalidomida en terapia combinada con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona, para el tratamiento de pacientes adultos con MM sin terapia previa que no son candidatos para un trasplante. • Lenalidomida en combinación con dexametasona para el tratamiento de los pacientes adultos con MM que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, se identificó 08 registros sanitarios vigentes de Lenalidomida 10mg capsulas para las siguientes indicaciones[11]:

- Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Lenalidomida está indicado como terapia de mantenimiento en pacientes con MM luego del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TACMH).
- Lenalidomida en combinación con bortezomib y dexametasona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratado previamente.
- Lenalidomida en combinación con dexametasona o en combinación con melfalán y prednisona, seguidos de la terapia de mantenimiento con Lenalidomida, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM que no son elegibles para trasplante.

1.2.5. Inclusión en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (LME)

Lenalidomida 10 mg Cápsula se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.[12]

En 2019[13], el Comité de Expertos de la OMS autorizo la inclusión de lenalidomida a la lista complementaria de la LME realizando las siguientes recomendaciones:

- El Comité recomendó la adición de bortezomib, lenalidomida y talidomida a la lista complementaria de la LME para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con

[9] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. REVLIMID (lenalidomide) capsules, for oral use. Ref ID 4987961, [Internet]. [actualizado may 2022, citado 22 jun 2022]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/
[10] Europe Medicine Agency (EMA). REVLIMID. EPAR - Product Information. [Internet]. [actualizado jul 2022, citado 22 jun 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid
[11] DIGEMID. Consulta de Fichas técnicas de especialidades farmacéuticas. REVLIMID ®. [Internet]. [actualizado may 2019, citado 22 jun 2022]. Disponible en:https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx
[12] World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines – 22nd List. 2021. [Internet]. [citado 12 jun 2022]. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02
[13] World Health Organization (WHO). The selection and use of essential medicines: Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2019 (including the 21st WHO Model List of Essential Medicines and the 7th WHO Model List of Essential Medicines for Children)). TRS Nº 1021. [citado 22 jun 2022]. Disponible en: https://list.essentialmeds.org/recommendations/864

o sin trasplante, así como los pacientes elegibles para trasplante, sobre la base de pruebas sólidas que muestran una gran mejora en los resultados de supervivencia con seguridad aceptable para pacientes con MM recién diagnosticado.

- Con respecto al tratamiento de MM en poblaciones elegibles para trasplante, el Comité señaló la evidencia adicional presentada como parte del proceso de revisión que respalda los regímenes estándar utilizados en la fase de inducción antes del TPH que involucran combinaciones de tres medicamentos: VTD (bortezomib, talidomida, dexametasona), VCD (bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona), PAD (bortezomib, doxorrubicina, dexametasona) y RVD (lenalidomida, bortezomib, dexametasona); y del beneficio de la terapia de mantenimiento con lenalidomida después del TPH.
- El Comité también consideró el beneficio de lenalidomida después del TPH, como terapia de mantenimiento hasta la recaída y tolerancia máxima. Esta recomendación tuvo como base de evidencia un metanálisis de tres ECA comparados con placebo (estudio CALGB/Alliance 100104, IFM 2005-02 Trial y el italiano GIMEMA RV-MM-PI-209) en el que participaron 1208 pacientes y se evaluó el efecto del mantenimiento con lenalidomida después del TPH en MM recién diagnosticado, demostrándose una ganancia significativa tanto en la SLP como en la SG. Además, el uso de lenalidomida resultó en más eventos adversos importantes comparados con el placebo, en particular las segundas neoplasias malignas.
- El comité recalco, que los datos maduros para SG en entornos elegibles para TPH requieren un seguimiento a largo plazo. Por esta razón, el comité decidió que las tasas de respuesta del mieloma y la SLP se consideren como criterios de valoración alternativos valiosos para la SG.

1.2.6. Inclusión en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)[14]

Lenalidomida 10 mg Cápsula no se encuentra incluido en el PNUME para el tratamiento de mieloma múltiple, ni alguna otra indicación.

2. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes adultos con mieloma múltiple que reciben terapia de mantenimiento post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, el uso de lenalidomida, en comparación con placebo o talidomida, es más eficaz y seguro?

Formulación PICO:	
Población	Pacientes adultos con mieloma múltiple que reciben terapia de mantenimiento post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
Intervención	Lenalidomida 10 mg al día
Comparador	• Placebo • Otros medicamentos del PNUME: Talidomida
Outocome (Desenlace)	• Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • tasa de respuesta

[14] Resolución Ministerial N° 1361-2018-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2018. Fecha de acceso Mar 2022.

3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN (EVIDENCIA)

3.1. Estrategia de búsqueda

Tipos de estudios:
La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes[15] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Evaluaciones de Tecnologías sanitarias (ETS)
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación ni del idioma para ningún estudio.

Fuentes de información:
- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

La estrategia de búsqueda se describe en el anexo Nº 1

3.2. Criterios de inclusión
- Estudios que respondan a la pregunta de investigación
- Diseño de estudios:
  - Eficacia: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs,
  - Seguridad: ETS, Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ECA, ECAs, revisiones sistemáticas de estudios observacionales (caso control / Cohortes)
- Tiempo de publicación: Sin restricciones

3.3. Criterios de exclusión
- Duplicidad de estudios
- Revisiones narrativas
- Guías de práctica clínica no basadas en evidencia

[15]Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.

3.4. Estudios identificados y seleccionados

Sumarios
- DynaMed
  - Initial Management of Multiple Myeloma
- UpTodate.
  - Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell transplantation

Guías de práctica clínica
Se encontraron 2 guías de práctica clínica
- 2022 NCCN Guidelines Versión 5.2022. Multiple Myeloma
- 2021 Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Revisiones sistemáticas y Meta-análisis
01 revisión sistemática

Estudios comparativos de eficacia y seguridad
02 ensayos clínicos

4. RECOMENDACIONES DE SUMARIOS Y GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

4.1 SUMARIOS

DYNAMED[16]

Para pacientes elegible para trasplante con respuesta a la terapia de inducción se recomienda continuar con un trasplante de células madre hematopoyéticas (Recomendación fuerte) seguido de terapia de mantenimiento (Recomendación fuerte)

- Lenalidomida como régimen preferido, pero se informa que está asociado con un mayor riesgo de neoplasias malignas secundarias. (NCCN Categoría 1, EHA/ESMO Grado A, Nivel I)
  - La terapia de mantenimiento con lenalidomida después del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TAPH) aumenta la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión, pero también aumenta las segundas neoplasias malignas primarias en pacientes con MM recién diagnosticado (Nivel DynaMed 1).
  - Recomendación basada de una revisión sistemática de 3 ensayos aleatorizado que compararon la terapia de mantenimiento con lenalidomida versus placebo u observación después del TAPH en 1208 adultos (mediana de edad 58 años).
- Bortezomib (Categoría 2A de la NCCN)
- Bortezomib más lenalidomida con o sin dexametasona, en pacientes con alto riesgo de recaída (NCCN Categoría 2A, EHA/ESMO Grado B, Nivel II)
- Ixazomib (NCCN Categoría 2B, EHA/ESMO Grado A, Nivel I)
- Talidomida: (Nivel Dynamed 2, evidencia de nivel medio)
  - Recomendación basada de una revisión sistemática de 6 ensayos aleatorizados y un ensayo clínico que comparaban la terapia de mantenimiento con talidomida versus no recibir ningún tratamiento. La terapia de mantenimiento basada en talidomida después del TAPH puede aumentar la sobrevida libre de progresión y puede conferir beneficios de sobrevida global dependiendo de los regímenes específicos y la población de pacientes. De hecho, la terapia de mantenimiento

[16] DynaMed. Initial Management of Multiple Myeloma. [citado el 22 jun 2022]. Disponible en: https://www.dynamed.com

con talidomida puede disminuir la SG en pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo.

UPTODATE [17]

La terapia de mantenimiento puede prolongar la sobrevida libre de progresión (SLP) y puede mejorar la sobrevida global (SG) en pacientes que recibieron TPH autólogo para el MM.

- Para todos los pacientes, se recomienda al menos dos años de terapia de mantenimiento en lugar de observación después del trasplante. (Grado 1B, recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)

- Para pacientes de riesgo estándar, se sugiere terapia de mantenimiento por dos años con lenalidomida (10 mg/día) en lugar de cursos más largos de lenalidomida o mantenimiento con otros agentes. (Grado 2B, recomendación débil, evidencia de calidad moderada)
  - Recomendación basada de la evidencia encontrada en una revisión sistemática de 3 ensayos clínicos que demostraron una mejora en SLP y SG con la terapia de mantenimiento con lenalidomida posterior al trasplante, en comparación con el placebo o la observación. También se encontró un mayor riesgo de segunda neoplasia maligna primaria en el tratamiento con lenalidomida, aunque el riesgo de progresión de enfermedad fue mayor que el riesgo de desarrollar segundos canceres independientemente del tratamiento con o sin lenalidomida.

- Para pacientes de alto riesgo, se sugiere terapia de mantenimiento de al menos 2 años con un régimen basado en inhibidores del proteasoma como bortezomib (1,3 mg/m^2). (Grado 2C, recomendación débil, evidencia de calidad baja)
  - Recomendación de un ensayo aleatorizado que comparo la terapia de mantenimiento con bortezomib versus talidomida, encontrando mejoría en la SLP y una probable mejoría de la SG en el subgrupo de paciente con MM de alto riesgo que recibió bortezomib.

Cabe mencionar que los sumarios mencionados centran la recomendación del uso de lenalidomida en base a la revisión sistemática de McCarthy et al (2017), evidencia que será desarrollada en esta ETS.

4.2 Guías de Práctica Clínica

Recomendaciones de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sobre el tratamiento de Mileloma Múltiple[18]

El Panel de NCCN ha considerado los siguientes regímenes de mantenimiento adecuados para pacientes con MM que recibieron TPH autólogo:

- Se recomienda Lenalidomida, como régimen preferido (Categoría 1, evidencia de alto nivel)
  - Esta recomendación tuvo como base 2 ensayos clínicos aleatorizados, CALGB 100104 e IFM 2005-02, y un meta-análisis que incluyo los ECA mencionados

[17] UpTodate. Multiple myeloma: Use of autologous hematopoietic cell transplantation. [actualizado 06 jun 22. Citado el 25 de junio 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com
[18] National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines Versión 5.2022. Mieloma multiple. [publicado 9 mar 2022, citado 12 jun 2022]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma-spanish-latin-america.pdf

anteriormente. Los estudios mostraron una mejora de la mediana de SLP y una SG mayor a los 7 años con terapia de mantenimiento de lenalidomida comparado con placebo. También el grupo lenalidomida tuvo índices más altos de segundas neoplasias malignas primarias. Cabe resaltar que en pacientes con MM de alto riesgo no se demostró un beneficio de SG con la terapia de mantenimiento con lenalidomida.

  - El panel de la NCCN resalto que lenalidomida no presenta toxicidad neurológica como se observó con la talidomida. Sin embargo, parece que hay un mayor riesgo de cánceres secundarios, especialmente después del trasplante, por lo que se debe analizar los beneficios y riesgo con los pacientes.

- Se recomienda Bortezomib, como otros regímenes (Categoría 2A, evidencia de bajo nivel)
  - Esta recomendación tuvo como base 2 ensayos clínicos aleatorizados, un ECA demostró mejores tasas de respuestas en los pacientes que recibieron bortezomib comparado con talidomida como terapia de mantenimiento luego de SCT antólogo. Mientras que en el otro ensayo de fase III, concluyo que bortezomib mejoro la SLP solo en pacientes que no alcanzaron al menos una respuesta parcial muy buena (RPMB) después de un TPH autólogo.

- Otro régimen de utilidad en determinadas circunstancias se recomienda bortezomib/lenalidomida/dexametasona para pacientes con MM de alto riesgo.

Recomendaciones de European Hematology Association (EHA) and European Society for Medical Oncology (ESMO) sobre el tratamiento de Mileloma Múltiple [19]

- El mantenimiento con lenalidomida se considera el tratamiento estándar para todos los pacientes con MM después de un TPH autólogo [I, A; evidencia de buena calidad, recomendación fuerte]
  - Esta recomendación tuvo como base los resultados del meta-análisis considerado por el panel de la NCCN, además de un ensayo que demostró una mejora en términos de SLP y SG en pacientes con MM de alto riesgo. Sin embargo, el comité evaluador de la ESMO señala que estos resultados deben tomarse con cautela ya que la definición de alto riesgo fue diferente en el meta-análisis y el ensayo, además que este último no fue diseñado para mostrar diferencias en las dos subpoblaciones.

- Bortezomib se puede considerar para pacientes con enfermedad de alto riesgo [II, B; recomendación general, evidencia de moderada calidad].
  - Recomendación en base a un ensayo que comparo bortezomib con talidomida en el entorno de pacientes post TPH. Cabe resaltar que a la fecha bortezomib no cuenta con aprobación de la EMA para el mantenimiento después del TPH antólogo.

Cabe mencionar que tanto las GPC de NCCN y ESMO no ofrecen a talidomida como alternativa de terapia de mantenimiento a pacientes con MM post TPH autólogo, debido al riesgo de toxicidad neurológica que presenta talidomida en comparación con lenalidomida.

[19] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al; EHA Guidelines Committee; ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. Erratum in: Ann Oncol. 2022 Jan;33(1):117. PMID: 33549387.

4.3 Evaluación de tecnologías sanitarias

Guía de evaluación de tecnología de National Institute for Health and Care Excellence (NICE)[20]

En el 2021, la NICE publicó la Guía de evaluación de tecnología "Tratamiento de mantenimiento con lenalidomida después de un trasplante autólogo de células madre para el mieloma múltiple de nuevo diagnóstico", en la cual se recomendó el uso de lenalidomida para esta indicación, solo si el programa de dosificación es de 10 mg por día en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días y la empresa proporciona lenalidomida según el acuerdo comercial.

Los expertos clínicos resaltaron la importancia de extender la primera remisión, debido a que maximiza las posibilidades de que las personas mantengan una mejor calidad de vida durante el período más largo posible. Los expertos en pacientes también explicaron que, durante la actual pandemia de coronavirus, es particularmente conveniente ya que se toma por vía oral y no necesita una visita al hospital. El comité concluyó que, si se recomendara la terapia de mantenimiento con lenalidomida, la mayoría de las personas con MM recién diagnosticado que se han sometido a un TPH autólogo lo tendrían.

El comité concluyó que la lenalidomida es un tratamiento de mantenimiento eficaz para el MM recién diagnosticado en personas que se han sometido a un TPH autólogo, según los resultados del ensayo Myeloma XI, ECA sin cegamiento, de la cual la empresa se centró en una cohorte de 1,032 personas que habían sido sometidas a un primer trasplante seguido de, una terapia de mantenimiento con lenalidomida 10 mg/día por 21 días de cada ciclo de 28 días, o tener un seguimiento de su enfermedad sin tratamiento; demostrando mejoras en la SLP y SG para el grupo que recibió lenalidomida.

Cabe resaltar que el comité concluyó que existía cierta incertidumbre sobre el riesgo de eventos adversos, ya que no había datos disponibles sobre seguridad en el ensayo Mieloma XI, y los datos de eventos adversos del ensayo CALGB 100104 no eran generalizables para la población del Reino Unido. Sin embargo, el comité tuvo en cuenta la opinión de los expertos clínicos y de pacientes que resaltaron que era probable que el perfil de seguridad de la lenalidomida como tratamiento de mantenimiento en comparación con el grupo control sea aceptable.

Así mismo el comité acordó que al considerar la dosificación de lenalidomida por 21 días en ciclos de 28 días, los ICER se encontraban dentro de un rango que normalmente se considera un uso rentable de los recursos del NHS (por debajo de £ 30,000 por año de vida ajustado por calidad [QALY] ganado).

Considerando que en la actualidad no existe una terapia de mantenimiento para el MM recién diagnosticado en personas que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre, sumado a la evidencia de eficacia y rentabilidad que apoya el uso de lenalidomida, el Comité considero recomendar lenalidomida para esta indicación.

[20] Technology appraisal guidance [TA680]. Lenalidomide maintenance treatment after an autologous stem cell transplant for newly diagnosed multiple myeloma. [publicado 3 mar 2021, citado 25 jun 2022]. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta680

Comité de transparencia de la Haute Autorité de Santé de Francia (HAS)[21]

En el 2020, el Comité de transparencia de la HAS evaluó la inclusión de lenalidomida en la lista de medicamentos aprobados para uso hospitalario en una extensión de indicación como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratados previamente que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.

Para esta evaluación, se tomó principalmente en cuenta, los resultados de dos ensayos clínicos, el estudio IFM 2005-02 y CALGB 100104, que tuvieron como objetivo demostrar la superioridad de la lenalidomida sobre el placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con MM postrasplante autólogo de células madres. Cabe resaltar que ambos estudios tuvieron diferentes secuencias de tratamiento, como es el caso de la consideración de terapias de consolidación con lenalidomida postrasplante (IFM 2005-02) y el empleo de diferentes terapias de inducción entre los estudios, lo cual género en la evaluación ciertas incertidumbres para la extrapolación de los resultados a la práctica clínica francesa.

El comité considero como resultados de eficacia la superioridad de lenalidomida sobre el placebo, demostrada en los estudios IFM 2005-02 y CALGB 100104, en términos de sobrevida libre de progresión (mejoría en SLP de 15 meses y 18,2 meses respectivamente) y la ausencia de resultados sólidos del beneficio en la sobrevida global y calidad de vida. Además, el comité recalco que los pacientes que recibieron terapia de mantenimiento con lenalidomida, en términos de seguridad, tuvieron mayor riesgo de cánceres secundarios al tratamiento y eventos adversos hematológicos e infecciosos potencialmente graves comparado con placebo.

Sin embargo, el comité resaltó que lenalidomida puede integrarse al tratamiento de MM con intención curativa, tomando en consideración que hasta la fecha de la evaluación no existe una alternativa médica que se recomiende en el tratamiento de mantenimiento del mieloma múltiple no tratado previamente en pacientes adultos que han recibido un autotrasplante de células madre, siendo la abstención terapéutica una alternativa farmacológica.

Por todo lo expuesto, el Comité de Transparencia considero que el beneficio clínico real de lenalidomida es bajo como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del mieloma múltiple no tratado previamente en pacientes adultos que han recibido un trasplante autólogo de células madre. Además, el comité consideró que lenalidomida no proporciona mejoría en el beneficio clínico real (ASMR V, por sus siglas en francés) en comparación con ningún tratamiento para la misma indicación.

El Comité de transparencia de la HAS, recomendó la inclusión de lenalidomida en la lista de medicamentos aprobados de uso hospitalario en la indicación de monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del mieloma múltiple no tratado previamente en pacientes adultos que han recibido un autoinjerto de células madre y en las dosis de la Autorización de Comercialización.

[21] HAS. Commission de la Transparence. Lénalidomide REVLIMID 5mg, 7.5mg, 10mg et 15 mg, gélule. Publicado 18 mar 2020. [citado 26 jun 2022]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3167441/fr/revlimid-lenalidomide

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD - INS[22]

En nuestro país, en junio de 2020, el INS realizo una ETS con el objetivo de describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple. Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), tres guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria nacional (ETS), que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificó evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina.

En términos de eficacia, esta ETS considero la RS, de McCarthy et al (2017), que comparó lenalidomida con placebo u observación, evidenciándose una reducción del 25% del riesgo de muerte y una reducción del 52% del riesgo de progresión o muerte. En el análisis de subgrupos se observó que la sobrevida global (SG) mejoró solo en menores de 59 años, de sexo masculino, con estadío de la enfermedad I/II, con respuesta parcial muy buena o superior después del trasplante, y en quienes recibieron terapia de inducción basada en lenalidomida.

Cabe resaltar, que la mediana SG no fue alcanzada en el grupo de mantenimiento con lenalidomida y la mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 52,8 meses, mientras que en el grupo placebo u observación fue de 23,5 meses; por lo que los autores concluyeron que lenalidomida incrementó significativamente la SG y SLP.

En términos de seguridad, se tomó en cuenta 03 RS, que concluyeron que la terapia de mantenimiento con lenalidomida se asoció con un aumento del riesgo de infecciones de grado 3 o 4, neutropenias, neoplasias hematológicas o tumores sólidos, y el riesgo de discontinuación del tratamiento por eventos adversos.

Las GPC de NCCN, ASCO y ESMO recomiendan lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al TPH autólogo. NCCN además recomienda discutir con los pacientes sobre un probable incremento del riesgo de neoplasias secundarias. La ETS de DIGEMID publicada en el año 2015 recomienda no dar cobertura a lenalidomida, considerando que a la fecha de la elaboración de la ETS no cuenta con información suficiente que respalde su utilización.

Así mismo, cabe mencionar que esta ETS realizo la evaluación de calidad de las fuentes de evidencia empleadas, encontrando que 02 RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo, y la restante como nivel de confianza críticamente bajo según AMSTAR 2, la calidad de evidencia según GRADE fue moderada para los desenlaces de eficacia y moderada para los desenlaces de seguridad. Las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de aproximadamente 60% en la valoración global de calidad metodológica.

MINISTERIO DE SALUD DEL PERÚ – MINSA[23]

En nuestro país, en el año 2017, el MINSA evaluó la eficacia y seguridad de lenalidomida tableta como terapia de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple post-trasplantados.

[22] Instituto Nacional de Salud (Perú). Lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida Nº 08-2020. [publicado junio 2020, citado 26 jun 2022]..Disponible en: https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias
[23] DIGEMID. Informe técnico Lenalidomida tableta. [publicado 2017, citado 28 jun 2022]. Disponible en: https://repositorio.digemid.minsa.gob.pe/handle/DIGEMID/79454

Al realizar la búsqueda sistemática, la evidencia encontrada corresponde a 3 sumarios, 4 guía de práctica clínica (GPC). A la fecha de evaluación, el Grupo Internacional de Mieloma (IMWG), Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH) consideraron como opción de terapia de mantenimiento a los fármacos inmunoduladores (IMiD) talidomida y lenalidomida; mientras que la NCCN solo recomendó la terapia de lenalidomida para esta indicación. Cabe resaltar que las GPC mencionan que talidomida puede prolongar la SLP y en menor grado la SG; sin embargo, para el caso de lenalidomida hay cierta incertidumbre sobre los datos de SG ya que aún las investigaciones continuaban en curso.

Tomando en cuenta que la pregunta clínica de interés tuvo como comparador a talidomida o quimioterapia, esta ETS no encontró revisiones sistemáticas. Sin embargo, se informó los datos de 3 meta-análisis cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de lenalidomida como terapia de inducción, consolidación o mantenimiento en MM, siendo los resultados en el análisis de subgrupo para lenalidomida como mantenimiento post TPH autólogo similares en términos de mejoría en la prolongación la SLP, pero no se encontró diferencias en SG debido a que a la fecha de revisión no se alcanzaba la mediana de SG.

En cuanto a los ECA tomados como evidencia en esta evaluación, se consideró estudios que compararon la terapia de mantenimiento con lenalidomida versus solo observación (GIMEMA) o placebo (IFM 2005-02 y CALGB 100104). En los tres ensayos, los resultados de sobrevida libre de progresión (desenlace principal) fueron mejores con la terapia de lenalidomida; mientras que solo en el ensayo CALGB 100104 se demostró probable mejoría en la sobrevida global.

Los autores resaltaron que las diferencias de estos hallazgos fueron a causa de la heterogeneidad presente en los estudios, como el empleo de diferentes regímenes de inducción, la duración de mantenimiento con lenalidomida o el uso de terapia de consolidación antes de la terapia de mantenimiento.

En términos de seguridad, la incidencia de los segundos cánceres primarios se relacionó significativamente con la asignación del grupo de lenalidomida comparado con placebo y no encontró diferencias en la incidencia de neuropatía periférica grado 3 o 4 en ambos grupos.

En base a la revisión de la literatura científica respecto al medicamento Lenalidomida tableta, el Equipo Técnico acordó no incluir en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), debido a que la evidencia que sustenta su eficacia y seguridad para la terapia de mantenimiento después del trasplante de células madre autólogo aún se encuentra en desarrollo.

Cabe mencionar que, en la actualidad, las GPC recomiendan de preferencia el uso de lenalidomida en lugar de talidomida para la indicación propuesta en la presente evaluación, debido a los nuevos hallazgos de seguimiento de los principales ensayos clínicos antes mencionados.

5. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

5.1 Revisiones Sistemáticas

Se encontró una revisión sistemática con meta-análisis que evaluó la eficacia de lenalidomida en pacientes adultos con mieloma múltiple que recibieron terapia de

mantenimiento post trasplante autólogo comparado con placebo u observación, que respondió a nuestra pregunta a clínica.

No se encontró revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia de lenalidomida comparado con talidomida en pacientes adultos con mieloma múltiple que recibieron terapia de mantenimiento post TPH autólogo.

McCarthy et al (2017)[24]

Realizaron un meta-análisis a solicitud de la FDA de los EEUU para evaluar el efecto del mantenimiento con lenalidomida posterior al trasplante autólogo de células madre (TAPH) comparado con placebo u observación en pacientes con reciente diagnóstico de MM. Solo tres ECA fueron considerados, el ensayo CALGB 100104, GIMEMA e IFM 2005-02, con un total de 1,208 pacientes (mediana de edad 58 años) que formaron parte del análisis por intención a tratar.

Cabe resaltar que 01 estudio tuvo diferente programa de dosificación de mantenimiento con lenalidomida (días 1 a 28 de un ciclo de 28 días para CALGB 100104 e IFM 2005-02 y días 1 a 21 de un ciclo de 28 días para GIMEMA).

Con una mediana de seguimiento de 79,5 meses y una duración media de la terapia de mantenimiento de 28 meses para el grupo de lenalidomida y 22 meses para el grupo placebo u observación, se obtuvieron los siguientes resultados:

- La mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) se alcanzó después de 52,8 meses en el grupo de lenalidomida y después de 23,5 meses en el grupo de placebo/observación (HR 0,48; IC 95% 0,41 - 0,55).

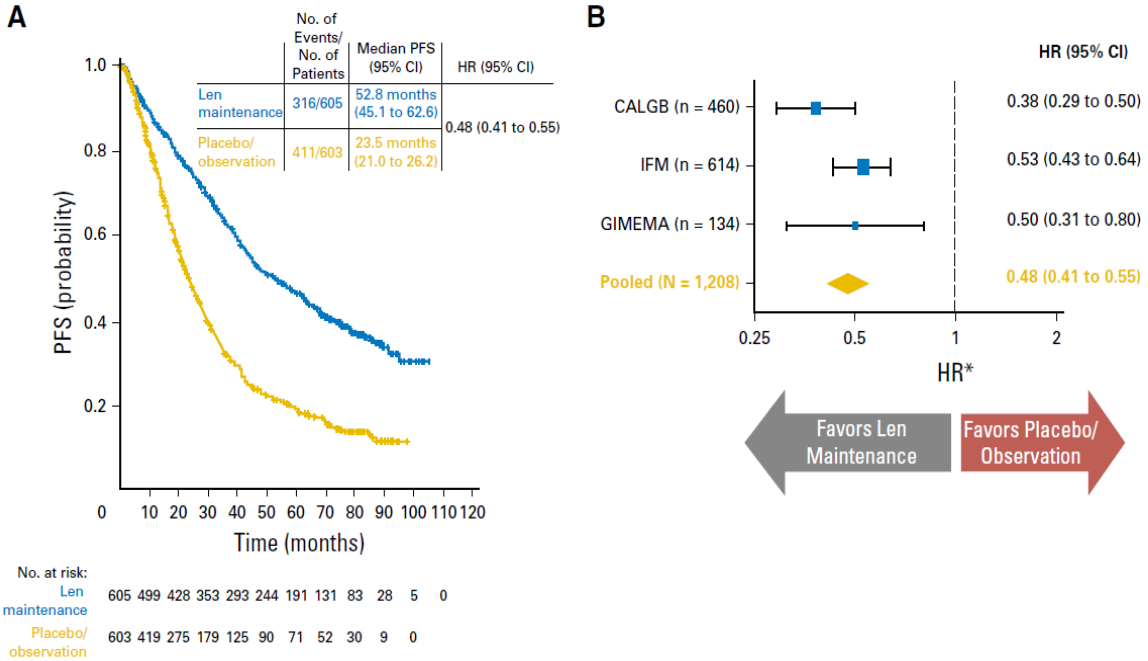

Figura 1. Análisis de supervivencia libre de progresión (PFS) (población por intención a tratar). (A) Estimaciones de Kaplan-Meier de PFS. (B) Cocientes de riesgos instantáneos (HR) para PFS por estudio individual.

[24] McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017 Oct 10;35(29):3279-3289. doi: 10.1200/JCO.2017.72.6679. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28742454; PMCID: PMC5652871.

- La mediana de sobrevida global (SG) no se alcanzó en el grupo de mantenimiento con lenalidomida y fue de 86,0 meses en el grupo de placebo/observación (HR 0,75; IC 95%, 0,63 - 0,90; p = 0,001, Reducción del riego de muerte: 25%)
  - En la mediana de tiempo de seguimiento de 79,5 meses, el 64% y el 54% de los pacientes estaban vivos en los grupos de mantenimiento con lenalidomida y placebo u observación, respectivamente.
  - La tasa de supervivencia a los 7 años fue del 62% con mantenimiento con lenalidomida y del 50% con placebo u observación.
  - En todos los análisis de subgrupos se observó mejoría favorable en la SG con lenalidomida, excepto para los pacientes con MM en estadio III según el Sistema Internacional de Estadificación (ISS). Además, se observó mayor mejoría en pacientes menores de 60 años, de sexo masculino, con mejores respuestas después del SCT y aquellos que recibieron terapia de inducción con lenalidomida.

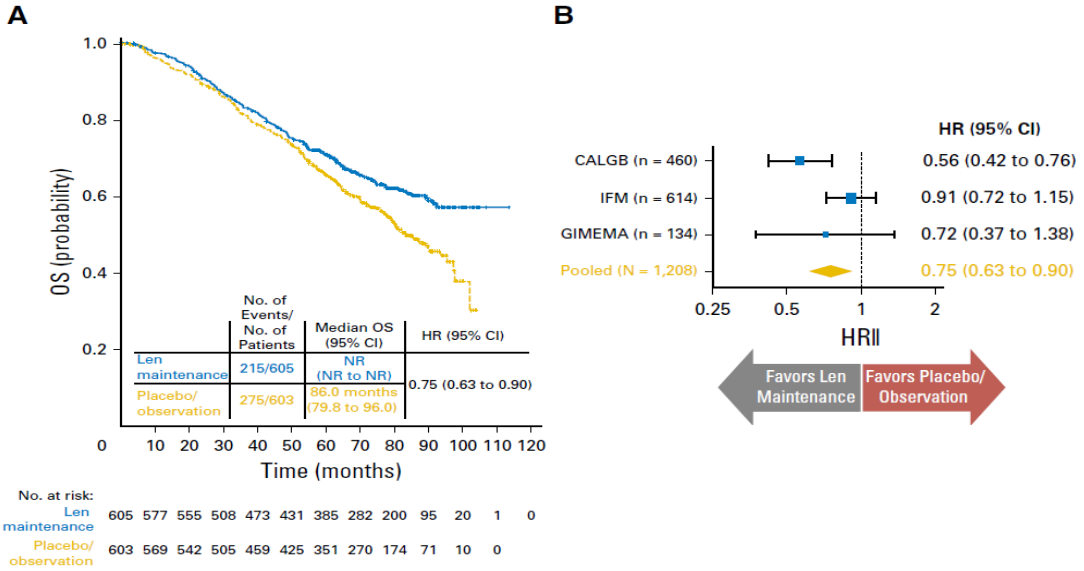

Figura 2. Análisis de supervivencia global (SG) (población por intención a tratar). (A) Estimaciones de Kaplan-Meier de SG. (B) HR para SG por estudio individual.

- La mediana de sobrevida libre de progresión después del tratamiento de segunda línea (SLP2) fue de 73,3 meses en el grupo de lenalidomida comparado con 56,7 meses en el grupo placebo (HR 0,72; IC 95% 0,62 - 0,84)

- El tiempo hasta la muerte como resultado de MM fue significativamente más largo en el grupo de lenalidomida (HR 0,66; IC 95%, 0,53 - 0,81; p < 0,001)

Se evalúo la calidad cuantitativa y cualitativa del meta-análisis encontrándose heterogeneidad cuantitativa (magnitud del efecto, p=0,047); mientras que no se encontró heterogeneidad cualitativa en la SG (dirección del efecto; p= 0,75) por lo tanto los estudios favorecieron el tratamiento con lenalidomida.

Sin embargo, cabe resaltar que las diferencias de la heterogeneidad cuantitativa en SG se debieron principalmente a las diferencias entre los estudios CALGB 100104 e IFM 2005-02, como las características de los pacientes previas al estudio, los regímenes de inducción; así como los cambios en la realización del estudio, como la terapia de consolidación de lenalidomida posterior al TAPH en el ensayo IFM 2005-02, el diseño

cross-over de placebo a lenalidomida después del desenmascaramiento en el ensayo CALGB 100104 y la suspensión de la terapia de mantenimiento con lenalidomida sin progresión de enfermedad en el ensayo IFM 2005-02. Así mismo, se debe tomar en cuenta que el ensayo GIMEMA no tuvo como objetivo principal comparar la eficacia de lenalidomida frente a ningún tratamiento de mantenimiento en el subgrupo de pacientes que habían recibido un trasplante autólogo de células madre.

Cabe mencionar que este meta-análisis informo resultados posteriores con una mediana de seguimiento de 88,8 meses, en el que la terapia de mantenimiento con lenalidomida redujo el riesgo de muerte en un 23% en comparación con el placebo o la observación (mediana de SG; 111,0 meses vs 86,9 meses; HR, 0,77; IC 95% 0,65 - 0,91; p= 0,002)

Los autores concluyeron que la terapia de mantenimiento con lenalidomida después del trasplante autólogo de células madre aumentó la SG y SLP comparado con placebo u observación en pacientes con MM.

Una limitación de este análisis es el pequeño número de estudios incluido, entre ellos la inclusión de estudios que consideraban la terapia de mantenimiento con lenalidomida precedido por una terapia de inducción o consolidación con el mismo fármaco, lo cual no se asemeja a la práctica clínica de nuestro país.

Por último, se recalca que se debe tomar con cautela los resultados de SG y SLP, incluido el análisis de subgrupo de pacientes con citogenética de alto riesgo, debido a la ausencia de datos citogenéticos disponibles en la mayoría de los pacientes de los tres estudios.

5.2 Ensayos Clínicos Controlados

Jackson et al (2019)[25]

Realizaron el ensayo Myeloma XI, ensayo abierto, aleatorizado, de fase 3, multicéntrico con el objetivo de evaluar la eficacia del mantenimiento con lenalidomida frente a la observación en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Entre enero 2011 y agosto 2017, se incorporaron 1,917 pacientes (mediana de 66 años) a la aleatorización del tratamiento de mantenimiento del ensayo (1,137 pacientes fueron asignados a mantenimiento con lenalidomida 10 mg por vía oral en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días y 834 pacientes a observación). Los desenlaces primarios fueron la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, analizadas por intención de tratar.

Después de una mediana de seguimiento de 31 meses los resultados del grupo lenalidomida comparado con el grupo observación fueron:

- La mediana de sobrevida libre de progresión fue mayor en el grupo de lenalidomida (39 meses vs 20 meses; HR 0,46 IC 95% 0,41–0,53; p<0,0001)
  - 40% (456) de pacientes en el grupo de lenalidomida y 64% (533) de pacientes en el grupo de observación tuvieron progresión de la enfermedad o fallecieron.

[25] Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):57-73. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30559051; PMCID: PMC6318225..

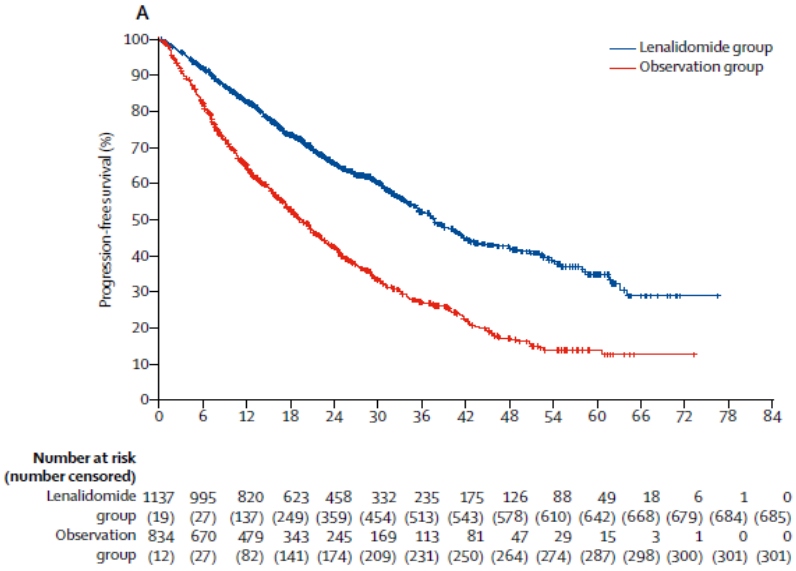

Figura 3. Gráficas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en la población por intención a tratar.

- La SLP mejoró con lenalidomida en comparación con la observación en todos los subgrupos incluido el grupo elegible para trasplante (57 meses vs 30 meses; HR 0,48; IC 95% 0,4–0,59; p<0,0001).

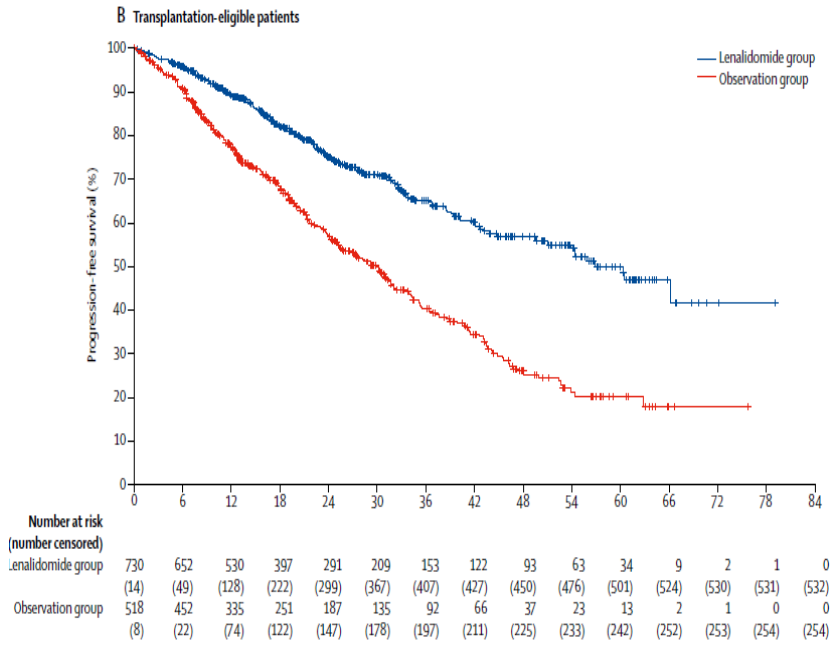

Figura 4. Gráfica de Kaplan-Meier de PFS en pacientes elegibles para trasplante.

- No se encontró diferencia significativa en términos de supervivencia global a 3 años en ambos grupos (78,6% vs 75,8%; HR 0,87; IC 95% 0,73–1,05; p=0,15).

  - 21% (234) de pacientes murieron en el grupo de lenalidomida y 27% (226) de pacientes en el grupo de observación. La mediana de SG no se alcanzó en ambos grupos.

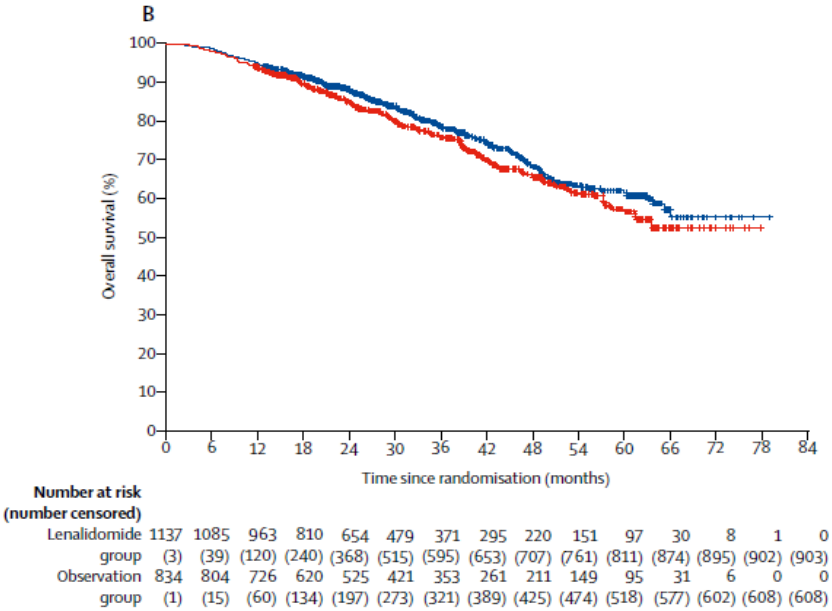

Figura 5. Gráficas de Kaplan-Meier de supervivencia general en la población por intención de tratar.

- En análisis de subgrupos preespecificados por estado de trasplante, la SG a los 3 años en pacientes aptos para trasplante fue ligeramente mayor en el grupo de lenalidomida (87,5% vs 80,2%; HR 0,69; IC 95% 0,52–0,93; p=0,014). La mediana de SG no se alcanzó en ambos grupos.
- Este beneficio se confirmó en los subgrupos según la edad, el estadio de la enfermedad, la terapia de inducción y la respuesta al inicio.

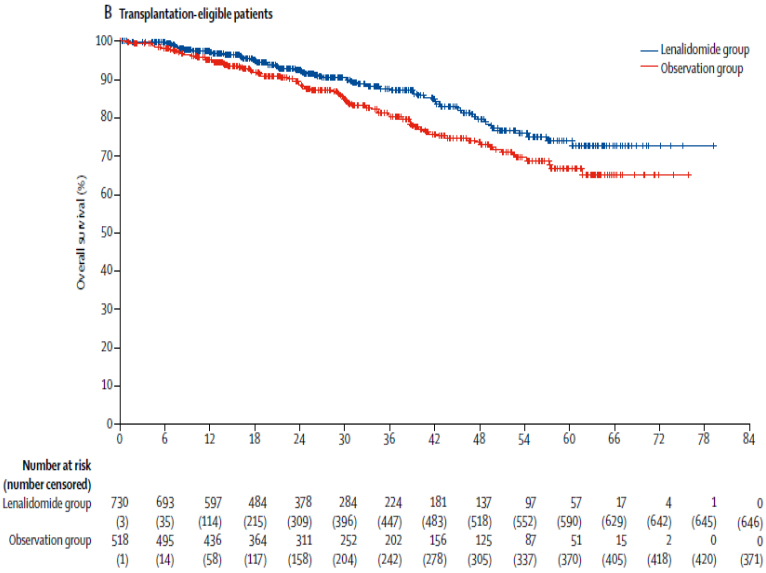

Figura 6. Gráfica de Kaplan-Meier de SG en pacientes elegibles para trasplante.

- La mediana de SLP hasta una progresión de enfermedad (SLP2) fue mayor en el grupo de lenalidomida (64 meses vs 45 meses; HR 0,65 IC 95% 0,56–0,77]; p<0,0001)

Los autores concluyeron que la terapia de mantenimiento con lenalidomida mejoró significativamente la PFS en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado en comparación con la observación, pero no mejoró la SG en el análisis por intención de tratar de toda la población del ensayo.

Esta conclusión está basada en el análisis primario de la población por intención a tratar, incluidos los pacientes elegibles y no elegibles para el trasplante autólogo de células madre, sin embargo, dando respuesta a la pregunta clínica de la presente ETS, este ensayo sugiere mejoría significativa de SG y SLP en los pacientes con MM que recibieron lenalidomida como terapia de mantenimiento, después del TPH autólogo. No obstante, se debe tomar con cautela estos resultados debido a la naturaleza exploratoria de este análisis, sumado a que no se alcanzó la mediana de SG en ambos grupos después de 31 meses de seguimiento.

Aunque este estudio tenía un tamaño de muestra mucho mayor que el de los estudios anteriores, una limitación es que la mayoría de los análisis de subgrupos no tenían potencia y, por lo tanto, no se consideran concluyentes siendo necesario una mayor investigación. Además, debe tomarse con cautela los resultados de SG y SLP en pacientes con riesgo citogenético debido a que estos datos no estaban disponibles para todos los pacientes.

Holstein et al (2017)[26] realizaron análisis actualizado de CALGB 100104 (Alliance), ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia de lenalidomida después de un trasplante autólogo de células madre (TACM) en pacientes con MM.

Se aleatorizó un total de 460 pacientes (231 para el grupo lenalidomida y 229 para el grupo placebo) menor de 71 años con mieloma múltiple y con enfermedad estable o respuesta marginal, parcial o completa dentro de los 100-110 días posteriores al TACM.

La dosis inicial fue de lenalidomida 10 mg diarios, que escaló a 15 mg diarios después de tres meses. El criterio principal de valoración fue TTP (tiempo de progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa) utilizando un análisis por intención de tratar.

Después de tres análisis intermedios, el estudio no fue enmascarado en la mediana de seguimiento de 18 meses y 86/128 (67%) pacientes que recibieron placebo sin enfermedad progresiva optaron por cambiar a lenalidomida debido a que el análisis intermedio indicó una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión entre los grupos.

En una mediana de seguimiento de 34 meses se obtuvieron los siguientes resultados del grupo lenalidomida comparado con placebo:

- La mediana del tiempo hasta la progresión fue mayor en el grupo de lenalidomida (46 meses vs 27 meses; p <0,001)
  - 86/231 pacientes que recibieron lenalidomida (37%) y 132/229 pacientes que recibieron placebo (58%) tuvieron progresión de la enfermedad o fallecieron. (HR 0,48; IC 95% 0,36 - 0,63).
- La tasa de SG a los 3 años fue del 88% entre los pacientes del grupo de lenalidomida y del 80% entre los pacientes del grupo del placebo, por lo tanto, no se alcanzó la mediana de SG en ningún grupo de tratamiento. (HR 0,62; IC 95% 0,40 - 0,95; p= 0,03)

[26] Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2017 Sep;4(9):e431-e442. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30140-0.

A una mediana de seguimiento de 91 meses se obtuvieron los siguientes resultados del grupo lenalidomida comparado con placebo:

- La mediana de TTP fue mayor para lenalidomida (57,3 meses vs 28,9 meses; HR: 0,57; IC 95% 0,46 – 0,71, p<0·0001). Figura 7A
  - 63% (146/231) de pacientes en el grupo de lenalidomida y 77% (176/229) de pacientes en el grupo placebo tuvieron progresión de la enfermedad o fallecieron.
  - El beneficio de TTP con lenalidomida se observó independientemente de si los pacientes tenían una respuesta completa en el momento de la aleatorización o si habían recibido talidomida o terapia de inducción con lenalidomida.
- La mediana de SG fue mayor en el grupo de lenalidomida (113,8 meses vs 84,1 meses; (HR 0,61; IC 95% 0,46 - 0,80, p<0,0004). Figura 7B
  - 38% (88/231) de pacientes en el grupo de lenalidomida y 52% (120/229) de pacientes en el grupo placebo fallecieron. No se alcanzó mediana de SG en el grupo de lenalidomida.
- Para aquellos pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad, la mediana del tiempo de supervivencia después de la progresión fue similar entre los dos brazos de tratamiento. De manera similar no se observó diferencias cuando los pacientes que recibieron placebo se cruzaron para recibir lenalidomida después de los 6 o 12 meses posteriores a la aleatorización.
- Se observaron tasas de respuesta completa similares en los brazos de placebo y lenalidomida al cabo de 1 año. Sin embargo, para el año 3, la mayoría de los pacientes que permanecieron en respuesta completa o VGPR estaban en el brazo de lenalidomida o en el brazo cruzado.

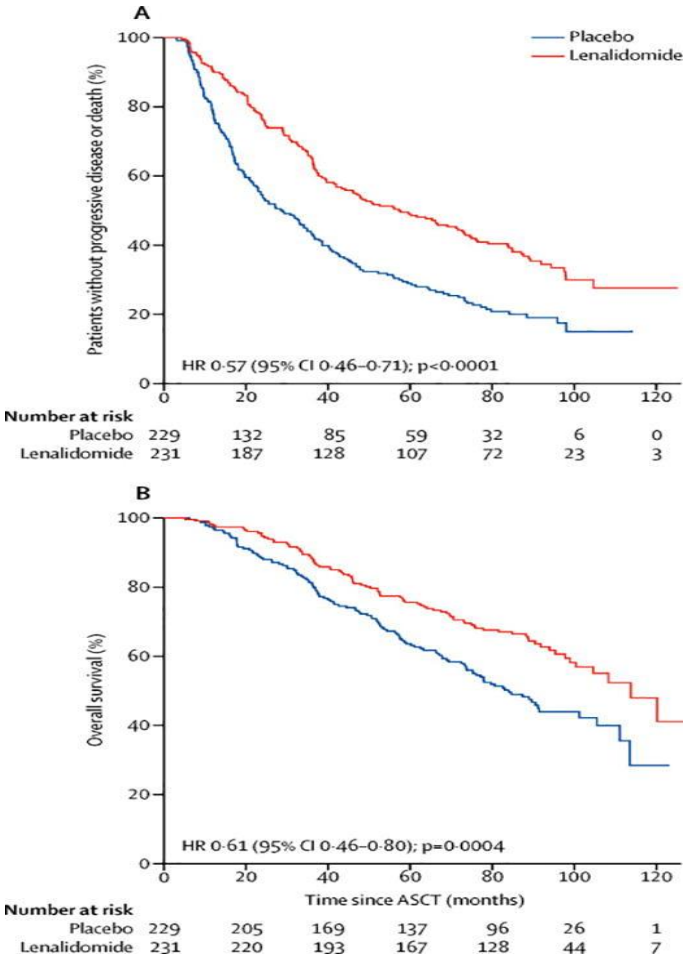

Figura 7. Estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo hasta la progresión (A) y la sobrevida global (B).

Los autores concluyeron que la terapia de mantenimiento con lenalidomida posterior al TACM en pacientes con MM confiere un beneficio significativo en la TTP y la sobrevida global. No obstante, se debe tomar con cautela los resultados de SG debido al número limitado de pacientes tratados con lenalidomida (tanto del grupo original más el grupo placebo que cambio a lenalidomida), el bajo número de pacientes en riesgo, la naturaleza exploratoria de este análisis, sumado a que no se alcanzó la mediana de SG en el grupo de lenalidomida después de 91 meses de seguimiento.

Otra de las limitaciones de este análisis de seguimiento es que, a pesar de los esfuerzos significativos de los sitios participantes para proporcionar datos de seguimiento, faltaban datos en momentos posteriores tales como biopsias de médula ósea, cuantificaciones de orina de 24 horas y análisis incompletos de electroforesis en suero y orina. A pesar de estas limitaciones, esta evaluación reveló que la tasa de respuesta completa/respuesta parcial muy buena (RC/RPMB) entre los dos brazos al año fueron similares mientras que al tercer año los datos de RC/RPMB fueron del grupo que recibió lenalidomida o en el subgrupo cruzado del brazo placebo, por lo que de tomarse con cautela estos resultados.

6. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

6.1 Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis

Se encontró una revisión sistemática con meta-análisis que evaluó la seguridad de lenalidomida en pacientes adultos con mieloma múltiple que recibieron terapia de mantenimiento post trasplante autólogo comparado con placebo u observación, que respondió a nuestra pregunta clínica.

No se encontró revisiones sistemáticas que evaluaron la eficacia de lenalidomida comparado con talidomida en pacientes adultos con mieloma múltiple que recibieron terapia de mantenimiento post trasplante autólogo.

McCarthy et al (2017)[23]

Realizaron un meta-análisis donde consideraron los resultados de seguridad de dos ensayos clínicos (CALGB 100104 e IFM 2005-02) que evaluaron la terapia de mantenimiento con lenalidomida posterior al ASCT comparado con placebo en pacientes con reciente diagnóstico de MM. De un total de 1,187 pacientes (mediana de edad 58 años) se encontraron los siguientes resultados del grupo de mantenimiento con lenalidomida comparado con el grupo placebo:

- Las tasas de interrupción del tratamiento como resultado de eventos adversos fueron del 29,1% en el grupo de lenalidomida y del 12,2% en el grupo de placebo.
  - Los eventos adversos fueron trastornos hematológicos como neutropenia y trombocitopenia (4,3% vs 2,1%), desarrollo de neoplasias (4,3% vs 1%), trastornos del sistema nervioso (3,4% vs 1,7%), diarrea (2,1% vs 0%)
- La incidencia de segundas neoplasias malignas primarias (SPM) hematológicas fueron mayores en el grupo de mantenimiento con lenalidomida (6,1% frente a 2,8%; HR 2,03; IC 95% 1,14 - 3,61; p = 0,015)
- La incidencia de SPM sólidas fueron mayores en grupo de lenalidomida (7,3% frente a 4,2%; HR 1,71; IC 95% 1,04 - 2,8; p = 0,031)
- El riesgo de desarrollar enfermedad progresiva o iniciar la terapia de segunda línea fue mayor que el riesgo de desarrollar SPM invasivas en ambos grupos.
- No hubo diferencias significativas en el tiempo hasta la muerte como resultado de SPM o evento adverso entre los dos grupos.

Con los resultados de este meta-análisis, a pesar de que tuvo un número limitado de estudios incluidos, se respalda los resultados de estudios anteriores que demuestran que la terapia de mantenimiento con lenalidomida presenta una mayor incidencia de segundas neoplasias malignas primarias, que a su vez es menor que la incidencia de presentar una enfermedad progresiva en pacientes con MM recién diagnosticado después de un TACM, debiéndose considerar la relación riesgo/beneficio al iniciar esta terapia.

6.2 Ensayos Clínicos Controlados

Jackson et al (2019)[24]

Realizaron el ensayo Myeloma XI, ensayo abierto, aleatorizado, de fase 3, multicéntrico con el objetivo de evaluar la seguridad del mantenimiento con lenalidomida frente a la observación en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado.

Los eventos adversos se evaluaron en 1,097 pacientes que completaron al menos una dosis del fármaco del estudio; 594 pacientes interrumpieron la terapia de mantenimiento con lenalidomida, de los cuales el 28% de pacientes descontinuaron el tratamiento por causa de eventos adversos.

- Los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes fueron hematológicos, incluyendo neutropenia (33%), trombocitopenia (7%) y anemia (4%).
- Se informaron eventos adversos graves en 45% de pacientes que recibieron lenalidomida en comparación con 17% de pacientes en observación.
  - Los eventos adversos graves más comunes fueron infecciones en ambos grupos.
- La incidencia acumulada de 3 años de segundas neoplasias malignas primarias fue baja, pero mayor en el grupo de lenalidomida comparado con el grupo observación (5,3% vs 3,1%; HR 1,85; IC 95% 1,18–2,90).
- La incidencia acumulada de 3 años de muertes relacionadas con segundas neoplasias malignas primarias fue baja en ambos grupos (2,0% vs 0,9%)

Estos resultados de seguridad concuerdan con la información proporcionada por ensayos anteriores; sin embargo, una limitación en términos de seguridad es que no se realizó un análisis de subgrupo para confirmar estos resultados en pacientes con MM que recibieron TPH, ya que para este análisis consideraron a pacientes legibles y no elegibles para trasplante.

Holstein et al (2017)[25]

En su análisis actualizado de CALGB 100104 (Alliance) evaluó la seguridad de lenalidomida después de un trasplante autólogo de células madre (TACM) en pacientes con MM.

- Se produjeron más eventos adversos hematológicos de grado 3 o 4 (neutropenia y trombocitopenia) y eventos adversos no hematológicos de grado 3 en pacientes que recibieron lenalidomida (p <0,001).
- Con un seguimiento más prolongado, se informó una pequeña cantidad de eventos adversos adicionales como fatiga, salpullido, diarrea, infección con mayor frecuencia en el grupo lenalidomida.
  - La mayoría de los eventos adversos hematológicos en los pacientes que recibieron placebo ocurrieron en aquellos que pasaron a recibir lenalidomida.

  - Ocurrieron un total de tres eventos adversos de grado 5 (dos en el grupo de lenalidomida [infección con recuento de neutrófilos normales y trastorno vascular] y uno en el grupo sin cruce de placebo [Anomalía de la conducción]).
- Hasta la fecha, se han diagnosticado un total de 18 segundas neoplasias malignas primarias (SPM) hematológicas (7,8%), 14 de tumor sólido (6,1%) y 11 no invasivas (4,8%) en el brazo de lenalidomida frente a un total de 3 SPM hematológicas (1,3%), 9 de tumor sólido (3,9%) y 6 (2,6%) SPM no invasivas en el brazo de placebo.
  - Las medianas de tiempo hasta las SPM hematológicas o de tumor sólido fueron similares para ambos grupos de tratamiento. (SPM hematológico placebo vs lenalidomida: 60,8 meses vs 49,8 meses; p= 0,86; SPM de tumor solido placebo vs lenalidomida: 27,0 meses vs 21,7 meses; p=0,45)
- Los Riesgos de incidencia acumulada (CIR) de desarrollar SPM es más alto para lenalidomida que para el grupo placebo (p=0,0073)

Este análisis actualizado confirma que la terapia de mantenimiento con lenalidomida tiene un mayor riesgo asociado de SPM, que puede estar asociado con múltiples factores, incluida la enfermedad subyacente, la edad y las terapias recibidas previamente para el MM; sin embargo, debido al pequeño número de SPM es difícil sacar conclusiones definitivas con respecto a las causas o asociación temporal de SPM con la exposición a lenalidomida.

6.3 Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)[27]

El CENAFyT, al 01 de junio de 2022, cuenta con 23 casos de reacciones adveras que reportaron 35 sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo lenalidomida. Las reacciones adversas reportadas con una frecuencia mayor al 5% fueron prurito, astenia, erupción y diarrea.

Nº	MedDRA TERMINOLOGY	TOTAL
1	SOC: Exploraciones complementarias	3
2	SOC: Infecciones e infestaciones	2
3	SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	1
4	SOC: Trastornos cardiacos	2
5	SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**8**
6	SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático	2
7	SOC: Trastornos del sistema nervioso	2
8	SOC: Trastornos gastrointestinales	5
9	SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	5
10	SOC: Trastornos psiquiátricos	2
11	SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1
12	SOC: Trastornos vasculares	2
	TOTAL	**35**

[27] Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia. DIGEMID. MINSA. [Internet]. [Fecha de consulta: jun 2022]. Disponible en: https://www.who-umc.org/vigibase/vigilyze/

6.4 VigiAccess[28]

La base de datos VigiAccess de la Organización Mundial de Salud (OMS) indica que, desde 2008 hasta el 2022, se recuperó un total de 281,147 registros que reportaron 475,525 tipos de sospechas de reacciones adversas al medicamento lenalidomida.

Nº	WHO-ART TERMINOLOGY	TOTAL
1	SOC: Infecciones e infestaciones	**46,328**
2	SOC: Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	20,062
3	SOC: Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	25,567
4	SOC: Problemas relativos a productos	264
5	SOC: Procedimientos médicos y quirúrgicos	1,114
6	SOC: Trastornos cardiacos	12,476
7	SOC: Trastornos congénitos, familiares y genéticos	166
8	SOC: Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	29,195
9	SOC: Trastornos de la sangre y del sistema linfático	21,965
10	SOC: Trastornos del aparato reproductor y de la mama	1,282
11	SOC: Trastornos del metabolismo y de la nutrición	12,939
12	SOC: Trastornos del oído y del laberinto	2,610
13	SOC: Trastornos del sistema inmunológico	4,935
14	SOC: Trastornos del sistema nervioso	34,903
15	SOC: Embarazo, puerperio y condiciones perinatales	46
16	SOC: Trastornos endocrinos	654
17	SOC: Trastornos gastrointestinales	**43,952**
18	SOC: Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**78,384**
19	SOC: Trastornos hepatobiliares	2,648
20	SOC: Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	22,570
21	SOC: Trastornos oculares	6,839
22	SOC: Trastornos psiquiátricos	9,290
23	SOC: Trastornos renales y urinarios	11,780
24	SOC: Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	21,643
25	SOC: Trastornos vasculares	17,481
26	SCO: Investigaciones	**45,950**
27	SOC: Circunstancias sociales	482
	TOTAL	**475,525**

[28] WHO. Uppsala Monitoring Centre. Lenalidomide. En: VigiAccess [Internet]. [Fecha de consulta: 21 jun 2022]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

6.5 LEXICOMP[29]

Las siguientes reacciones adversas a medicamentos e incidencias se derivan de la etiqueta del producto, a menos que se especifique lo contrario.

- >10%:
  - Cardiovascular: Edema periférico (16% a 20%)
  - Sistema nervioso central: Fatiga (11% a 34%), mareos (20%), dolor de cabeza (9% a 20%), parestesia (13%)
  - Dermatológico: erupción cutánea (8% a 36%), xerodermia (≤11%)
  - Endocrino y metabólico: pérdida de peso (13%), hipopotasemia (7% a 13%)
  - Gastrointestinales: Diarrea (mantenimiento de MM: 39% a 49%), náuseas (11% a 30%), estreñimiento (13% a 24%), gastroenteritis (23%), disminución del apetito (14%), dolor abdominal (10% a 12%), vómitos (6% a 12%)
  - Genitourinario: infección del tracto urinario (4% a 11%)
  - Hematológicos y oncológicos: Trombocitopenia (24% a 62%; grados 3/4: 13% a 50%), neutropenia (49% a 61%; grados 3/4: 43% a 54%), leucopenia (8% a 32%; grados 3/4: 5 % a 24%), anemia (mantenimiento de MM: 9% a 12%, grados 3/4: 4 % a 6 %)
  - Infección: Gripe (13%)
  - Neuromuscular y esquelético: espasmo muscular (mantenimiento de MM: 33%), astenia (14% a 30%), dolor de espalda (13% a 21%), calambres musculares (18%), dolor en las extremidades (11%)
  - Respiratorio: Bronquitis (MM: 44 %), nasofaringitis (≤35%), tos (20% a 28%), neumonía (12% a 17%), disnea (6% a 17%; incluye exacerbación), faringitis (16%), epistaxis (15%), infección del tracto respiratorio superior (11% a 15%), rinitis (7% a 15%), sinusitis (≤14%)
  - Varios: Fiebre (21% a 23%; puede ser intermitente) 1% a 10%:

- 1 a 10%
  - Cardiovascular: Edema (10%), hipotensión (7%), hipertensión (6%), dolor torácico (5%), palpitaciones (5%), trombosis venosa profunda (2% a 4%), embolismo pulmonar (1% a 2%), insuficiencia cardiaca
  - Sistema nervioso central: insomnio (10%), neuropatía periférica (5% a 10%), hipoestesia (7%), dolor (7%), miastenia (6%), escalofríos (6%), escalofríos, letargo, vértigo
  - Dermatológicos: sudores nocturnos (8%), diaforesis (7%), equimosis (5%), eritema de la piel (5%), celulitis (2% a 5%)
  - Endocrino y metabólico: Deshidratación (7%), hipotiroidismo (7%), hipomagnesemia (6%), hipocalcemia (3%), hiponatremia (2%)
  - Gastrointestinales: anorexia (10%), dolor abdominal superior (7% a 8%), xerostomía (7%), disgeusia (6%), heces blandas (6%), infección oral por herpes simple
  - Genitourinario: Disuria (7%), urolitiasis (uréter)
  - Hematológicos y oncológicos: brote tumoral (10%), hematomas (8%), linfocitopenia (4% a 7%; grados 3/4: 4 %), neutropenia febril (2% a 6%; grados 3/4: 2% a 6%), pancitopenia (4%; grados 3/4: 2%), carcinoma de células escamosas de piel (3%), granulocitopenia (grados 3/4: 2%), síndrome mielodisplásico (≤1%)

[29] Lexicomp. Daratumumab: Drug information. Topic 105443 Version 159.0 [Internet]. [citado 12 jun 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com

- Hepático: Aumento de la alanina aminotransferasa sérica (8%), hiperbilirrubinemia (1%)
- Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad
- Infección: Infección por herpes zoster (10 %), infección (6 %), sepsis (1% a 2%; incluidos enterobacter, klebsiella, estafilococo), bacteriemia (1%)
- Neuromuscular y esquelético: Mialgia (7% a 9%), hinchazón de las extremidades (8%), dolor musculoesquelético (7%)
- Renal: Síndrome de insuficiencia renal (4%)
- Respiratorio: Dolor orofaríngeo (10%), disnea de esfuerzo (7%), derrame pleural (7%), rinorrea (5%), infección pulmonar (3%), hipoxia (2%), dificultad respiratoria (1%), Infección del tracto respiratorio
- Varios: Deterioro de la salud física (2%), aumento de troponina en muestra de sangre (troponina I) Inmunológica: desarrollo de anticuerpos (incluida la neutralización)
- Infección: Reactivación del VHB

- Frecuencia no definida:
  - Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, tromboembolismo arterial, fibrilación auricular (incluida la exacerbación), bradicardia, trastorno cardíaco (trastorno aórtico), shock cardiogénico, miocardiopatía, infarto cerebral, accidente cerebrovascular, isquemia, cardiopatía isquémica, shock séptico, hemorragia subaracnoidea , tromboflebitis superficial, arritmia cardíaca supraventricular, taquicardia supraventricular, taquiarritmia, trombosis, ataques isquémicos transitorios, tromboembolismo venoso, disfunción ventricular
  - Sistema nervioso central: marcha anormal, afasia, infarto cerebeloso, confusión, depresión, disartria, caídas, alteración de la conciencia, migraña, compresión de la médula espinal
  - Dermatológicos: Eritema multiforme, erupción eritematosa, dermatitis exfoliativa, erupción folicular, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pruriginosa, erupción pustular, síndrome de Sweet
  - Endocrino y metabólico: gota, artritis gotosa, enfermedad de Graves, hipernatremia, hipoglucemia
  - Gastrointestinales: Obstrucción biliar, colecistitis (puede ser aguda), diarrea asociada a *Clostridium difficile*, colitis por *Clostridium difficile*, pólipos colónicos, diverticulitis del tracto gastrointestinal, disfagia, gastritis, hemorragia gastrointestinal, dolor gastrointestinal, enfermedad por reflujo gastrointestinal, infección de la boca, hernia inguinal (obstructiva), obstrucción intestinal (intestino delgado), perforación intestinal, síndrome del intestino irritable, colitis isquémica, dolor abdominal inferior, melena, pancreatitis
  - Genitourinario: Absceso del recto y/o área perirrectal, azotemia, hematuria, dolor pélvico, infección del tracto urinario con sepsis
  - Hematológicos y oncológicos: trastorno adquirido de la coagulación de la sangre, leucemia aguda, carcinoma de células basales de la piel, depresión de la médula ósea, carcinoma broncogénico, disminución de la hemoglobina, hemólisis, anemia hemolítica, linfoma maligno, neoplasia maligna de pulmón, leucemia mieloide (aguda), hemorragia posprocedimiento, progresión del cáncer, carcinoma de próstata, hemorragia rectal, infarto esplénico, anemia inmunohemolítica por anticuerpos calientes
  - Hepático: pruebas de función hepática anormales (pueden ser transitorias), insuficiencia hepática
  - Hipersensibilidad: reacción a la transfusión
  - Infección: infección por hongos, infección por el virus del herpes, infección renal, infección localizada, infección por pseudomonas, infección por estafilococos

- Local: infección del catéter
- Neuromuscular y esquelético: artritis (incluida la exacerbación), fractura ósea (fémur, cuello femoral, pelvis, cadera, costilla, compresión de la columna), enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, dolor de cuello
- Ótico: Infección ótica
- Renales: insuficiencia renal aguda, aumento de la creatinina sérica
- Respiratorio: sinusitis aguda, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (incluye exacerbación), enfermedad pulmonar intersticial, neumonía lobular, edema pulmonar, infiltrados pulmonares, insuficiencia respiratoria, sibilancias
- Varios: Lesión accidental (accidente de tránsito), masa (renal), nódulo Oftálmica: glaucoma agudo de ángulo cerrado, derrame coroideo (ciliocoroideo), miopía (aguda)

- <1%, posteriores a la comercialización y/o informes de casos: anafilaxia, angioedema, hepatitis colestásica, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad hematológica (movilización alterada de células madre), citólisis hepática, hipertiroidismo, rechazo de trasplante de órganos, neumonitis, leucoencefalopatía multifocal progresiva, reactivación del VPH, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, hepatitis tóxica, síndrome de lisis tumoral

7. DATOS DE CONSUMO

El consumo de Lenalidomida 10 mg Cápsula reportado por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud durante el año 2022 fue:

Producto Farmacéutico	Unidad de Manejo	Unidades Consumidas MINSA - 2021
Lenalidomida 10 mg	Tableta	5,179

La disponibilidad de Lenalidomida 10 mg Cápsula reportada por los establecimientos de salud del Ministerio de Salud a través de SISMED[30], actualizada al 20 junio de 2022, reporta que hay disponibilidad de este producto farmacéutico en 1 establecimiento farmacéutico público del MINSA.

MREG	DIRESA / GERESA / DIRIS	COD. IPRESS	IPRESS	COD. PRODUCTO	PRODUCTOS FARMACÉUTICO / DISPOSITIVO MÉDICO / PRODUCTO SANITARIO	TIPO SUM.	STOCK	CPMA	MSD	PRECIO MES ANTERIOR	INDICADOR	ULT FECH
LIMA	LIMA CENTRO	06210	INST. NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS	22685	LENALIDOMIDA 10 mg TABLETA	S	194	523,92	0,37	S/ 60,76	Substock	20/06/20

[30] MINSA. SISMED. Lenalidomida. En: Disponibilidad de productos farmacéuticos. [Internet]. [Fecha de actualización:20 jun 2022; Fecha de consulta: 20 jun 2022]. Disponible en: https://appsalud.minsa.gob.pe/portal_sismed/

8. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

Para el análisis se consideró los costos de Lenalidomida 10 mg Cápsula reportados por los establecimientos del Ministerio de Salud.

Reporte de Precio de Medicamento

Producto Farmacéutico	Unidad de manejo	Precio promedio por unidad (MINSA)
Lenalidomida 10 mg	Tableta	S/. 60.76

Costo tratamiento por paciente

Medicamento	Dosis titulable	Costo unitario (MINSA)	Cantidad por 12 mes	Costo tratamiento/ paciente/año
Lenalidomida 10 mg Cápsula	10 mg/día, los días 1-28 de cada ciclo de 28 días	S/. 60.76	336 cap	S/. 20,415.36

9. RESUMEN

- El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia caracterizado por la proliferación clonal de células plasmáticas en la médula ósea, asociada a la presencia de una inmunoglobulina monoclonal en el suero y/o la orina. Si el paciente presenta MM activo, el tratamiento está indicado en el momento del diagnóstico. El objetivo del tratamiento es inducir la remisión, prolongar la supervivencia del paciente y preservar la calidad de vida. En pacientes sintomáticos, el tratamiento de primera línea depende de si son elegibles o no para quimioterapia intensiva asociada con un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). El tratamiento de mantenimiento post-autoinjerto dirigido a retrasar la primera recidiva es una de las opciones terapéuticas que se pueden ofrecer en la estrategia de tratamiento de primera línea del mieloma múltiple.

- Lenalidomida inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple, las células tumorales del linfoma folicular, 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 NK, T y NK T. Lenalidomida 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 10 mg Cápusla se encuentra incluida en la 22da Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.
  - El Comité recomendó la adición de lenalidomida a la lista complementaria de la LME para el tratamiento de pacientes con MM con o sin trasplante, así como los pacientes elegibles para trasplante, sobre la base de pruebas sólidas que muestran una gran

mejora en los resultados de supervivencia con seguridad aceptable para pacientes con MM recién diagnosticado.
  - Con respecto al tratamiento de MM en poblaciones elegibles para trasplante, el Comité señaló la evidencia adicional presentada como parte del proceso de revisión que respalda el beneficio de la terapia de mantenimiento con lenalidomida después del TAPH hasta la recaída y tolerancia máxima. Esta recomendación tuvo como base de evidencia un meta-análisis de tres ECA comparados con placebo/observación (CALGB 100104, IFM 2005-02 y GIMEMA RV-MM-PI-209) en el que se demostró una ganancia significativa en la mediana de SLP y la tasa de SG. Además, el uso de lenalidomida resultó en más eventos adversos importantes comparados con el placebo, en particular las segundas neoplasias malignas.
  - El comité recalco, que los datos maduros para SG en pacientes elegibles para SCT requieren un seguimiento a largo plazo. Por esta razón, el comité decidió que las tasas de respuesta del MM y la SLP se consideren como criterios de valoración alternativos valiosos para la SG

- En los sumarios y Guía de práctica clínica de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y European Hematology Association/European Society for Medical Oncology (EHA/ESMO), se recomienda terapia de mantenimiento con lenalidomida como régimen preferido para todos los pacientes con MM después de un TPH autólogo.
  - Esta recomendación tuvo como base los ensayos CALGB 100104 e IFM 2005-02, y un meta-análisis que incluyó los ECA mencionados anteriormente, los cuales demostraron una mejora de la mediana de SLP y una tasa de SG mayor a los 7 años; y en términos de seguridad se encontró una mayor incidencia de segundas neoplasias malignas primarias (SPM) con la terapia de mantenimiento de lenalidomida comparado con placebo.
  - Cabe resaltar que las GPC revisadas no ofrecen a talidomida como alternativa de terapia de mantenimiento a pacientes con MM post TPH autólogo, debido al riesgo de toxicidad neurológica que presenta talidomida en comparación con lenalidomida.

- Se encontró 4 evaluaciones de tecnologías sanitarias de lenalidomida para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con MM que se han sometido a un TPH autólogo, de las cuales 02 ETS fueron nacionales.
  - En 2021, NICE recomendó el uso de lenalidomida para esta indicación, solo si el programa de dosificación es de 10 mg/día en los días 1 a 21 de un ciclo de 28 días y la empresa proporciona lenalidomida según el acuerdo comercial. NICE tomo como base de evidencia de eficacia el ensayo MYELOMA XI, el cual demostró mejoras en la SLP y SG para el grupo que recibió lenalidomida. En términos de seguridad se consideró la opinión de los expertos clínicos y de pacientes que resaltaron que era probable que el perfil de seguridad de la lenalidomida como tratamiento de mantenimiento en comparación con el grupo control sea aceptable.
  - En 2020, HAS recomendó la inclusión de lenalidomida en la lista de medicamentos aprobados de uso hospitalario en la indicación de monoterapia de mantenimiento del MM no tratado previamente en pacientes adultos que han recibido un TPH autólogo y en las dosis de la Autorización de Comercialización. Según los resultados de superioridad de lenalidomida en términos de SLP y la ausencia de resultados sólidos del beneficio en la SG y calidad de vida demostrados en los ensayos IFM 2005-02 y CALGB 100104; el Comité de Transparencia considero que el beneficio clínico real de lenalidomida es bajo como monoterapia para la indicación evaluada. Además, el comité consideró que lenalidomida no proporciona mejoría en el beneficio clínico real (ASMR V) en comparación con ningún tratamiento para la misma indicación.
  - En 2020, el INS realizo una ETS con el objetivo de describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de lenalidomida como terapia de

mantenimiento posterior al SCT autólogo en pacientes con MM. Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), de las cuales 01 RS pertenecía a la evidencia de eficacia de las GPC y sumarios, 03 GPC que recomendaron el uso de lenalidomida para la indicación evaluada y una ETS nacional del año 2015 que recomendó no dar cobertura a lenalidomida, considerando que a la fecha de la elaboración de la ETS no se contaba con información suficiente que respalde su utilización.

- En 2017, el MINSA evaluó la eficacia y seguridad de lenalidomida tableta comparado con talidomida como terapia de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple post-trasplantados. A pesar de no encontrar estudios que respondan directamente la pregunta clínica de la ETS, se informó los resultados de 3 RS y 3 ECA que evaluaron la eficacia y seguridad de lenalidomida comparado con placebo o solo observación en la indicación evaluada. El Equipo Técnico acordó no incluir lenalidomida en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades Neoplásica al PNUME, debido a que la evidencia que sustenta su eficacia y seguridad para la terapia de mantenimiento después del trasplante de células madre autólogo aún se encuentra en desarrollo

- Se encontró una revisión sistemática con meta-análisis que evaluó la eficacia y seguridad de lenalidomida en pacientes adultos con MM que recibieron terapia de mantenimiento post trasplante autólogo comparado con placebo u observación.
  - McCarthy et al (2017) realizaron un meta-análisis que evaluó el efecto del mantenimiento con lenalidomida posterior al TPH autólogo comparado con placebo u observación en pacientes con reciente diagnóstico de MM. Solo tres ECA fueron considerados, el ensayo CALGB 100104, GIMEMA e IFM 2005-02. Con un total de 1,208 pacientes y una mediana de seguimiento de 79,5 meses, se obtuvieron los siguientes resultados:
    - La mediana de SLP se alcanzó después de 52,8 meses en el grupo de lenalidomida y después de 23,5 meses en el grupo de placebo/observación (HR 0,48; IC 95% 0,41 - 0,55).
    - La mediana de SG no se alcanzó en el grupo de mantenimiento con lenalidomida y fue de 86,0 meses en el grupo de placebo/observación; siendo la tasa de SG a los 7 años del 62% para el grupo con lenalidomida y del 50% para el grupo placebo/observación (HR 0,75; IC 95%, 0,63 - 0,90; p = 0,001, Reducción del riesgo de muerte: 25%)
    - En términos de seguridad, a pesar de que se incluyó un número limitado de estudios incluidos, se respalda los resultados de estudios anteriores que demuestran que la terapia de mantenimiento con lenalidomida presenta una mayor incidencia de SPM, que a su vez es menor que la incidencia de presentar una enfermedad progresiva en pacientes con MM recién diagnosticado después de un SCT, debiéndose considerar la relación riesgo/beneficio al iniciar esta terapia.
    - Entre las limitaciones de este meta-análisis se debe señalar el pequeño número de estudios incluidos, entre ellos la inclusión de estudios que consideraban la terapia de mantenimiento con lenalidomida precedido por una terapia de inducción o consolidación con el mismo fármaco, lo cual no se asemeja a la práctica clínica de nuestro país. También se debe señalar la heterogeneidad cuantitativa encontrada en la SG, las cuales se debieron principalmente a las diferencias entre los estudios, como las características de los pacientes previas al estudio, los diferente regímenes de inducción, el uso o no de terapia de consolidación con lenalidomida posterior al TAPH, el diseño cross-over de placebo a lenalidomida después del desenmascaramiento y la suspensión de la terapia de mantenimiento con lenalidomida sin progresión de enfermedad. Así mismo, se debe tomar en cuenta que el ensayo GIMEMA no tuvo como objetivo principal dar respuesta a la pregunta clínica de interés en la presente evaluación.

Por lo expuesto, se debe tomar con cautela los resultados de SG y SLP publicados en este estudio.

- Se encontró 2 ECA que evaluaron la eficacia y seguridad de lenalidomida en pacientes adultos con MM que recibieron terapia de mantenimiento post trasplante autólogo comparado con placebo u observación.
  - El ensayo Myeloma XI, ensayo abierto, aleatorizado, de fase 3, multicéntrico, evaluó la eficacia del mantenimiento con lenalidomida (10 mg/d, días 1-21 de un ciclo de 28 días) frente a la observación en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado. Después de una mediana de seguimiento de 31 meses los resultados del grupo lenalidomida comparado con el grupo observación fueron:
    - La mediana de PFS fue mayor en el grupo de lenalidomida (39 meses vs 20 meses; HR 0,46 IC 95% 0,41–0,53; p<0,0001)
    - No se encontró diferencia significativa en términos de SG a 3 años en ambos grupos (78,6% vs 75,8%; HR 0,87; IC 95% 0,73–1,05; p=0,15).
    - Estos resultados fueron del análisis primario de la población por intención a tratar, incluidos los pacientes elegibles y no elegibles para el TPH autólogo. Sin embargo, dando respuesta a la pregunta clínica de la presente ETS, este ensayo sugirió mejoría significativa de la tasa SG y la mediana de SLP en los pacientes con MM que recibieron lenalidomida como terapia de mantenimiento después del TPH autólogo. No obstante, se debe tomar con cautela estos resultados debido a la naturaleza exploratoria de este análisis, sumado a que no se alcanzó la mediana de SG en ambos grupos de tratamiento después de 31 meses de seguimiento.
    - En términos de seguridad, la incidencia acumulada de 3 años de segundas neoplasias malignas primarias fue baja, pero mayor en el grupo de lenalidomida comparado con el grupo observación (5,3% vs 3,1%; HR 1,85; IC 95% 1,18–2,90). Sin embargo, una limitación es que no se realizó un análisis de subgrupo para confirmar estos resultados en pacientes con MM que recibieron SCT.
  - Holstein et al (2017) realizaron un análisis actualizado de CALGB 100104, ensayo de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con diseño cross-over, que evaluó la eficacia de lenalidomida (10 mg/d, ciclo de 28 dias) después de un TPH autólogo en pacientes con MM.
    - En el tercer análisis intermedio (análisis final), con una mediana de seguimiento de 34 meses se obtuvo una mejoría significativa en la mediana de TTP y una leve mejoría en la tasa de SG en el grupo lenalidomida, a pesar de que no se alcanzó la mediana de SG en ningún grupo de tratamiento
    - En el análisis actualizado, con una mediana de seguimiento de 91 meses, la mediana de TTP fue mayor para el grupo lenalidomida (57,3 meses vs 28,9 meses; HR: 0,57; IC 95% 0,46 – 0,71, p<0,0001). Así mismo, la mediana de SG fue mayor en el grupo de lenalidomida (113,8 meses vs 84,1 meses; HR 0,61; IC 95% 0,46 - 0,80, p<0,0004). No obstante, se debe tomar con cautela los resultados de SG debido a la naturaleza exploratoria de este análisis, sumado a que no se alcanzó la mediana de SG en el grupo de lenalidomida después de 91 meses de seguimiento.
    - En términos de seguridad, se confirma que la terapia de mantenimiento con lenalidomida tiene un mayor riesgo asociado de SPM, que puede estar asociado con múltiples factores, incluida la enfermedad subyacente, la edad y las terapias recibidas previamente para el MM; sin embargo, debido al pequeño número de SPM es difícil sacar conclusiones definitivas con respecto a las causas o asociación temporal de SPM con la exposición a lenalidomida.

- El CENAFyT, al 01 de junio de 2022, cuenta con 23 casos de reacciones adversas que reportaron 35 sospechas de reacciones adversas asociadas al principio activo lenalidomida. Las reacciones adversas reportadas con una frecuencia mayor al 5% fueron prurito, astenia, erupción y diarrea.

- El costo del tratamiento de Lenalidomida 10 mg Cápsula como terapia de mantenimiento para el tratamiento de un paciente durante 1 año asciende a S/. 20,415.36 soles.

10. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la solicitud presentada respecto al medicamento Lenalidomida 10 mg Cápsula para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con diagnóstico de mieloma múltiple post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** este medicamento en la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

ANEXO Nº 01: Estrategia de búsqueda de la información

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
MEDLINE PUBMED	**Árbol de búsqueda** **Resultados**	**1 MA** **2 ECA**
	("Multiple Myeloma"[Mesh]) AND ("Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[Mesh]) AND (maintenance therapy) AND ("Lenalidomide"[Mesh]) **Fecha de búsqueda:** Sin restricciones **Resultados:** 170 *Meta-Analysis, Systematic Review: 7* *Controlled Clinical Trial, Randomized Controlled Trial: 18*	