
Lenalidomida per al tractament de manteniment del mieloma múltiple després d'un trasplantament autòleg de cèl·lules mare

**Consell assessor de la medicació hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
27 de setembre del 2018**

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas, Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Maña, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Membres consultors del Consell assessor de la medicació hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Jordi Esteve.
- Experts clínics externs: Albert Oriol (Servei d'Hematologia Clínica de l'Institut Català d'Oncologia), Mercedes Gironella (Servei d'Hematologia Clínica de l'Hospital Vall d'Hebron) i Laura Rosiñol (Servei d'Hematologia Clínica de l'Hospital Clínic).
- Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Caridad Pontes.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau/ Institut Català d'Oncologia: Mireia Riba/ Sandra Fontanals

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Lenalidomida per al tractament de manteniment del mieloma múltiple després d'un trasplantament autòleg de cèl·lules mare. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.**

Alguns drets reservats

© 2018, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

Assessorament lingüístic:

Gerència d'Estratègia i Comunicació

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

1.	Punts clau	5
2.	Àrea descriptiva del problema de salut.....	6
2.1.	Descripció del problema de salut	6
2.2.	Tractament de la malaltia.....	7
3.	Àrea descriptiva del medicament	8
3.1.	Mecanisme d'acció	8
3.2.	Indicacions i data d'autorització.....	8
3.3.	Posologia i forma d'administració.....	9
3.4.	Utilització en poblacions especials	9
3.5.	Dades farmacocinètiques.....	10
4.	Evidència disponible	10
5.	Avaluació de l'eficàcia	10
5.1.	Assaigs clínics	10
5.1.1.	Característiques principals dels assaigs	10
5.1.2.	Variables utilitzades als assaigs	12
5.1.3.	Característiques dels pacients inclosos	12
5.1.4.	Resultats	13
6.	Avaluació de la seguretat.....	15
6.1.	Esdeveniments adversos	15
6.1.1.	Esdeveniments adversos més freqüents	16
6.1.2.	Esdeveniments adversos greus.....	16
6.1.3.	Morts	17
6.1.4.	Discontinuacions per esdeveniments adversos	17
6.1.5.	Altres esdeveniments adversos d'interès.....	17
6.2.	Contraindicacions, precaucions i interaccions	19
6.2.1.	Contraindicacions:	19
6.2.2.	Precaucions:.....	19
6.2.3.	Interaccions:	20

6.3. Pla de gestió de riscos.....	20
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	20
8. Àrea econòmica.....	23
8.1. Cost del tractament / Cost incremental.....	23
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	24
Annex 1. Avaluació de fonts secundàries	25
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	25
Avaluacions per altres organismes.....	26
Annex 2. Informació sobre els comparadors	27
Bibliografia.....	29

1. Punts clau

- Lenalidomida és un agent immunomodulador que té la indicació aprovada en el tractament de manteniment en el MM de nou diagnòstic en pacients que s'han sotmès a un TAPH.
- L'evidència per a l'aprovació d'aquesta indicació prové dels estudis CALGB 100104 i IFM 2005-02 que presenten algunes diferències en el seu disseny, població inclosa i tractament administrat.
- En l'anàlisi principal, ambdós estudis van presentar diferències estadísticament significatives i clínicament rellevants a favor del braç de lenalidomida en supervivència lliure de progressió, que s'ha mantingut en les anàlisis actualitzades posteriors (diferència entre braços últim tall de dades disponible: CALGB 28,4 mesos; IFM 20,6 mesos).
- A l'estudi CALGB 100104 es van obtenir diferències estadísticament significatives en supervivència global (tall octubre 2016: diferència entre braços de 29,7 mesos; lenalidomida 113,8 mesos vs. placebo 84,1 mesos; HR=0,58 [0,44-0,76]), que es van mantenir tot i el creuament al moment de l'obertura del cec. A l'estudi IFM 2005-02 no es van obtenir diferències estadísticament significatives en supervivència global entre els braços.
- L'estudi IFM 2005-02, es va aturar després d'observar que hi havia un desequilibri en les segones neoplàsies malignes primàries (SNMP) observades en el braç de lenalidomida respecte el de placebo.
- No s'ha avaluat la qualitat de vida en cap dels dos estudis pivot. No obstant això, es disposa de dades publicades recentment sobre l'impacte del tractament de manteniment amb lenalidomida després de TAPH en la pràctica clínica real que suggereixen que aquest tractament no impacta negativament en la qualitat de vida dels pacients.
- El perfil de seguretat de lenalidomida en manteniment és consistent amb el ja conegut per a aquest fàrmac, destacant les alteracions hematològiques i les infeccions. En els dos estudis hi va haver aproximadament el doble d'esdeveniments adversos greus al braç de lenalidomida enfront el de placebo.
- El risc augmentat de SNMP associat a lenalidomida és rellevant en el context de pacients amb nou diagnòstic de MM després del TAPH, tot i que encara no està del tot caracteritzat. Les neoplàsies de cèl·lules B i la leucèmia mieloide aguda (LMA) han estat classificades com a riscos importants identificats en el pla de gestió de riscos de lenalidomida. En els pacients amb MM s'ha observat una incidència augmentada de SNMP de síndrome mielodisplàstica i LMA, i en un menor grau, limfoma no Hodgkin.
- Tot i que la lenalidomida en manteniment post-TAPH s'administra fins a la progressió, existeix incertesa en la durada del tractament i no es disposa d'evidència d'ús de les noves combinacions de fàrmacs aprovades pel tractament del MM en recaiguda o refractari després d'haver rebut un tractament de manteniment amb lenalidomida post-TAPH.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut ^{1,2,3,4,5,6,7}

El mieloma múltiple (MM) és una neoplàsia de cèl·lules plasmàtiques que ocupen el moll d'os i que també poden tenir una expansió extramedul·lar. El MM es caracteritza per l'afectació d'òrgans diana (hematopoesi, cortical òssia i ronyó) i per la presència en sèrum i/o orina d'una immunoglobulina produïda per la clona de cèl·lules plasmàtiques (proteïna M, component monoclonal [CM]).

És una malaltia que afecta principalment a pacients d'edat avançada. La mediana d'edat en el moment del diagnòstic és de 65 anys.

El MM representa aproximadament l'1% de les malalties neoplàsiques i el 10% dels càncers hematològics. Segons la base de dades GLOBOCAN (2012) la taxa d'incidència estimada estandarditzada per edat del MM a Espanya és de 2,3 casos/100.000 habitants. No obstant, degut a l'envelliment de la població, la incidència anual aproximada a Europa és més elevada estimant-se 4,5-6 casos nous/100.000 habitants.

El curs clínic és recidivant i es caracteritza pel progressiu increment d'agressivitat i desenvolupament de resistència a fàrmacs en cada episodi de progressió. El pronòstic dels pacients amb MM depèn de factors relacionats amb l'estat general del pacient (edat, estat funcional, comorbiditats) i la biologia de la malaltia (estadi, presència de malaltia extramedul·lar, citogenètica). El curs natural de la malaltia pot ser molt heterogeni, amb pacients que desenvolupen refractarietat a tots els tractaments en 1-2 anys i pacients que poden romandre lliures de malaltia fins a 15 anys després del tractament inicial. Una proporció de pacients diagnosticats de MM poden no presentar afectació orgànica durant anys (mieloma quiescent) pel que l'absència o presència d'afectació orgànica (hipercalcèmia, insuficiència renal, anèmia o afectació òssia) és el principal criteri per iniciar tractament.

Al moment del diagnòstic l'anèmia està present en aproximadament el 73% dels pacients, hi ha lesions òssies en gairebé el 80% dels pacients, habitualment amb dolor (66%) i la insuficiència renal es detecta en un 20 % dels pacients.

El component monoclonal en sèrum i/o en orina, o la presència d'excés de cadenes lleugeres lliures es dona en més del 95% dels pacients amb MM, es correlaciona bé amb la massa tumoral i és el marcador tumoral d'elecció per a valorar la resposta del tractament i fer el seguiment de la malaltia. Per aquest motiu, la quantificació (per proteïnograma) i la tipificació (per immunofixació) del CM al diagnòstic serà essencial per al seguiment dels pacients. La correlació entre el CM i la massa tumoral es pot perdre en pacients amb múltiples recaigudes i amb malaltia avançada.

2.2. Tractament de la malaltia ^{1,6}

El tractament del MM es basa en la combinació de fàrmacs pertanyents a 5 classes principals d'agents: inhibidors del proteasoma (IP) (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), immunomoduladors (IMiD) (talidomida, lenalidomida, pomalidomida), corticoesteroides, agents quimioteràpics (principalment alquilants, menys sovint antraciclins o nitrosourees) i anticossos monoclonals (anti-CD38 com daratumumab o anti-SLAMF7 com elotuzumab). Addicionalment hi ha disponible un inhibidor de la histona deacetilasa, panobinostat.

Tot i les noves incorporacions terapèutiques, el MM es continua considerant una condició clínica incurable. Els objectius principals del tractament són allargar la supervivència i mantenir la qualitat de vida mitjançant el control de la malaltia i l'alleujament dels símptomes.

La durada de la primera resposta està molt relacionada amb la intensitat del tractament, pel que en els pacients menors de 65-70 anys i sense comorbiditats limitants la primera opció de tractament seria un tractament d'inducció amb tres fàrmacs (IMiD, IP i dexametasona) seguida d'una intensificació amb dosis altes de melfalà i trasplantament autogènic de progenitors hematopoètics (TAPH). El tractament d'intensificació té l'objectiu de minimitzar la malaltia residual i intentar assolir una resposta completa de màxima qualitat. No obstant això, aquest objectiu s'assoleix en menys del 60% de pacients i la majoria d'ells presenten recaiguda o progressió de la malaltia amb una mediana de temps fins a la progressió d'entre 2 i 3 anys. Menys del 20% de pacients es mantenen lliures de malaltia més enllà dels 10 anys.

El tractament de manteniment per a controlar la proliferació de la malaltia residual després del TAPH s'ha explorat amb diversos agents (prednisona, interferó, talidomida o bortezomib). Tot i això, el manteniment ha estat controvertit pel balanç entre un eventual benefici i altres factors com la manca de criteris per determinar-ne la durada adequada, l'impacte dels efectes indesitjables d'un tractament continuat a molt llarg termini i el possible impacte sobre l'eficàcia de les línies successives de tractament per la possible selecció de subclones resistents de malaltia. Només la lenalidomida té la indicació aprovada en el tractament de manteniment post-TAPH. La talidomida ha demostrat un benefici en supervivència lliure de progressió però l'impacte en la supervivència global és menys clar i tampoc és un fàrmac ben tolerat a llarg termini.

A l'annex 2 es poden consultar amb més detall les característiques comparatives dels diferents tractaments amb evidència disponible en la indicació avaluada.

3. Àrea descriptiva del medicament ⁸

Taula 1. Característiques del medicament

Lenalidomida (Revlimid [®])	
Laboratori	Celgene Europe Ltd.
Presentacions	Revlimid [®] 25 mg càpsules dures, 21 càpsules Revlimid [®] 20 mg càpsules dures, 21 càpsules Revlimid [®] 15 mg càpsules dures, 21 càpsules Revlimid [®] 10 mg càpsules dures, 21 càpsules Revlimid [®] 5 mg càpsules dures, 21 càpsules
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa
Codi ATC	L04AX04/ Altres immunosupressors
Procediment d'autorització	Centralitzat (EMA)
Data de comercialització/ finançament de la indicació	01/11/2011 / 01/01/2018
Condicions de dispensació	Hospitalària

Es recomana consultar la fitxa tècnica⁸ per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

La lenalidomida presenta propietats antineoplàsiques, antiangiogèniques, proeritropoètiques i immunomoduladores. Inhibeix la proliferació de determinades cèl·lules hematopoètiques tumorals (incloses les cèl·lules plasmàtiques tumorals de MM), potencia la immunitat cel·lular mediada pels limfòcits T i pels limfòcits natural killer (NK) i augmenta el nombre de cèl·lules T/NK, inhibeix l'angiogènesi mitjançant el bloqueig de la migració i adhesió de cèl·lules endotelials i de la formació de microvasos, augmenta la producció d'hemoglobina fetal per les cèl·lules CD34+, i inhibeix la producció de citocines proinflamatòries pels monòcits.

Es considera que el seu efecte terapèutic principal es produeix per la seva unió a la proteïna cereblon, interferint en la formació de complexes d'ubiquitinització de cereblon i l'acumulació intracel·lular de substrats com CK1a, IKZF1 i IKZF3, que induïrien l'apoptosi cel·lular.

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA/AEMPS:

Indicacions aprovades en el tractament del mieloma múltiple (en negreta la indicació avaluada):

- **En monoteràpia per al tractament de manteniment de pacients adults amb mieloma múltiple de nou diagnòstic que s'han sotmès a un trasplantament autòleg de cèl·lules mare. (23/02/2017)**
- En teràpia combinada per al tractament de pacients adults amb mieloma múltiple que no han rebut tractament previ i que no són candidats a un trasplantament. (19/02/2015)
- En combinació amb dexametasona en el tractament de pacients adults amb mieloma múltiple que hagin rebut almenys un tractament previ. (14/06/2007)

FDA:

Indicacions aprovades en el tractament del mieloma múltiple (en negreta la indicació avaluada):

- En combinació amb dexametasona. (29/06/2006)
- **Com a manteniment després d'un trasplantament autòleg de cèl·lules mare.**
(22/02/2017)

3.3. Posologia i forma d'administració

El manteniment amb lenalidomida s'ha d'iniciar després d'una recuperació hematològica adequada després d'un trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH) (típicament entre 90 i 100 dies després) en pacients sense evidència de progressió. No s'ha d'iniciar si el recompte absolut de neutròfils és $<1,0 \times 10^9/l$ i/o el recompte de plaquetes és $<75 \times 10^9/l$.

La dosi inicial recomanada de lenalidomida és de 10 mg/dia per via oral de forma continuada (dies 1-28, cicles repetits de 28 dies). S'administra fins a progressió de la malaltia o intolerància. Després de 3 cicles, es pot augmentar la dosi a 15 mg/dia si la tolerància és adequada.

La posologia es manté o modifica en funció de les toxicitats presentades (veure fitxa tècnica).

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Pacients d'edat avançada	No s'han dut a terme estudis específics per avaluar la farmacocinètica de lenalidomida en pacients d'edat avançada. Aquests pacients tenen major probabilitat de presentar un deteriorament de la funció renal, cal seleccionar acuradament la dosi i és recomanable monitorar la funció renal.
Pediatria	No utilitzar en nens i adolescents <18 anys per motius de seguretat.
Insuficiència renal	Insuficiència renal lleu ($Cl_{cr} \geq 50$ ml/min): no és necessari ajustar la dosi. Insuficiència renal moderada ($Cl_{cr} 49-30$ ml/min), greu ($Cl_{cr} < 30$ ml/min, sense diàlisi) o terminal ($Cl_{cr} < 30$ ml/min, amb diàlisi): ajustar la dosi a l'inici i durant el tractament (veure fitxa tècnica). No hi ha experiència en assaigs clínics de fase 3 en pacients amb insuficiència renal terminal.
Insuficiència hepàtica	No s'ha estudiat. No hi ha cap recomanació específica respecte a la dosi.
Embaràs i lactància	La lenalidomida està relacionada estructuralment amb la talidomida. La talidomida té acció teratògena coneguda en humans, que causa defectes congènits greus que poden posar en perill la vida del nadó. Lenalidomida va induir malformacions similars a talidomida en micos. Està contraindicada durant l'embaràs. Es desconeix si s'excreta per la llet materna. Interrompre la lactància durant el tractament.

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Dades farmacocinètiques

Absorció	En voluntaris sans, la lenalidomida s'absorbeix ràpidament, assolint les concentracions plasmàtiques màximes entre 0,625 i 1,5 hores després d'administrar la dosi. L'administració conjunta amb aliments no altera la magnitud de l'absorció. La C _{màx} i l'AUC augmenten proporcionalment amb els increments de la dosi.
Distribució	La unió <i>in vitro</i> de (14C)-lenalidomida a les proteïnes plasmàtiques va ser baixa, amb un valor mig del 23% en els pacients amb MM i del 29% en voluntaris sans.
Metabolisme	El metabolisme de lenalidomida és escàs. La major part s'excreta inalterada per via renal. La contribució de l'excreció renal a l'aclariment total en pacients amb funció renal normal va ser del 90%, amb un 4% de lenalidomida eliminada per la femta.
Eliminació	La semivida plasmàtica és aproximadament de 3 hores en voluntaris sans i entre 3 i 5 hores en pacients amb MM. A mesura que la funció renal disminueix (<50 ml/min), l'aclariment total de lenalidomida disminueix proporcionalment produint un increment de l'AUC que augmenta més com més alterada està la funció renal. La semivida augmenta des d'aproximadament 3,5 hores en els pacients amb un Cl _{cr} >50 ml/min a més de 9 hores en pacients amb un Cl _{cr} <50 ml/min.

4. Evidència disponible

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de lenalidomida en el tractament de manteniment en el MM després d'un TAPH prové de dos estudis pivot fase 3.

Estudis pivot:

Estudi CALGB 100104/ ECOG 100104 (NCT00114101) ^{9,10}

Estudi IFM 2005-02 (NCT00430365) ¹¹

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR¹² en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

5.1.1. Característiques principals dels assaigs

Taula 4. Característiques dels estudis.

	Estudi CALGB 100104	Estudi IFM 2005-02
Disseny	Fase 3, multicèntric, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo. Els pacients eren aleatoritzats entre els 90-100 dies després del TAPH i havien d'iniciar el manteniment entre els 100-110 dies post-TAPH.	Fase 3, multicèntric, aleatoritzat (1:1), doble cec, controlat amb placebo. Els pacients eren aleatoritzats en els 6 mesos després del TAPH.
Nombre de pacients	460 pacients	614 pacients
Criteris d'estratificació	-β2 microglobulina (elevada [≥2,5 mg/L] vs. normal) -Tractament amb talidomida durant la inducció (si vs. no) -Tractament amb lenalidomida durant la inducció (si vs. no)	-β2 microglobulina al diagnòstic (≤3 mg/L vs. >3 mg/L) -Deleció del cromosoma 13 (presència vs. absència) -Resposta post-TAPH aconseguida al moment de l'aleatorització (RC, MBRP/RP, ME)*

Críteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> • 18-70 anys • MM actiu que requereix tractament (estadi Durie-Salmon ≥ 1) i tenir ME o haver respost a almenys 2 mesos de qualsevol tractament d'inducció. • No més de 12 mesos de qualsevol tractament previ. • Es permetia haver rebut 2 tractaments d'inducció (excloent dexametasona sola). • ME o amb resposta marginal, RP o RC en els 100 primers dies després d'un TAPH • Recol·lecció de cèl·lules mare de sang perifèrica de $\geq 2 \cdot 10^6$ CD34+ cèls/kg i preferentment $5 \cdot 10^6$ CD34+ cèls/kg • ECOG PS 0-1 • Capacitat de difusió pulmonar del monòxid de carboni (DLCO) $> 50\%$ sense malaltia pulmonar simptomàtica • Fracció d'ejecció del ventricle esquerre $\geq 40\%$ per MUGA o ecocardiograma • No trasplantament previ de sang perifèrica, moll d'os o òrgan sòlid. 	<ul style="list-style-type: none"> • 18-65 anys • Diagnòstic MM <i>de novo</i> abans de TAPH • Període post-TAPH ≤ 6 mesos • RAN $< 1000/\text{mm}^3$, plaquetes $> 75.000/\text{mm}^3$, bilirubina total $\leq 35 \mu\text{mol/L}$, AST/ALT/fosfatasa alcalina $< 3 \times$ LSN, Cr $< 160 \mu\text{mol/L}$ • Podien haver rebut 1 o 2 TAPH (es feia un segon TAPH als pacients que no tenien una RC o MBRP després del primer)
Críteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> • MM quiescent, excepte si ha progressat a estadi ≥ 1 • Tractament previ (incloent lenalidomida i talidomida) durant > 12 mesos • > 12 mesos des de l'inici del tractament d'inducció • Progressió prèvia després de tractament inicial. • Infecció greu activa. VIH, antigen hepatitis B, o hepatitis C positiu • Diabetis mellitus no controlada • Embaràs o lactància • RAN $< 1000/\mu\text{L}$, plaquetes $< 100.000/\mu\text{L}$, Clcr < 40 mL/min, Cr > 2 mg/dL, bilirubina total > 2 mg/dL, AST o ALT $> 3 \times$ LSN 	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedents o neoplàsia actual • Insuficiència cardíaca o malaltia coronària simptomàtica, i fracció ejecció $\leq 40\%$ • Alteracions hepàtiques o pulmonars (proves de ventilació o DLCO $< 50\%$) • Infecció crònica i greu activa • Signes de progressió després del TAPH • Infecció crònica activa • Embaràs o lactància
Durada	Fins progressió de la malaltia o intolerància al tractament	Fase de consolidació (2 cicles de 28 dies) seguit de fase de manteniment fins a recaiguda o toxicitat inacceptable
Grup intervenció	<p><u>Lenalidomida (n=231)</u>: 10 mg/dia, augment a 15 mg/dia des del cicle 4 si bona tolerància (dies 1-28, cicle 28 dies)</p> <p>Després de l'obertura del cec, els pacients podien continuar rebent lenalidomida segons el protocol original de l'estudi.</p> <p>S'administrava profilaxi antitrombòtica en els pacients amb elevat risc de desenvolupar esdeveniments tromboembòlics durant el manteniment, excepte si aquesta estava contraindicada.</p>	<p><u>Grup lenalidomida (n=307)</u></p> <p>Consolidació: lenalidomida 25 mg/dia (dies 1-21, cicle 28 dies, 2 cicles)</p> <p>Manteniment: lenalidomida 10 mg/dia, augment a 15 mg/dia des del cicle 4 si bona tolerància (dies 1-28, cicle 28 dies)</p>
Grup control	<p><u>Placebo (n=229)</u>: dies 1-28, cicle 28 dies</p> <p>Després de l'obertura del cec, als pacients que rebien placebo se'ls permetia creuar a lenalidomida abans de la progressió de la malaltia.</p>	<p><u>Grup placebo (n=307)</u></p> <p>Consolidació: lenalidomida 25 mg/dia (dies 1-21, cicle 28 dies, 2 cicles)</p> <p>Manteniment: placebo (dies 1-28, cicle 28 dies)</p> <p>No es permetia el creuament abans de la progressió de la malaltia.</p>
Variable principal i tipus d'anàlisi	SLP/ ITT	SLP/ ITT
Càlcul de mida mostral	L'estudi estava dissenyat per tenir una potència del 90%, amb l'ús de la prova de log-rank amb un nivell de significació unilateral de 0,05, per detectar una HR=1,4 (equivalent a una HR=0,71 si es pren com a referència el grup experimental) (mediana temps fins progressió de 2 anys al grup control vs. 2,8 anys al grup experimental). S'esperaven 309 esdeveniments. El percentatge esperat d'abandonaments era del 15%.	La mida de la mostra es va calcular assumint una taxa d'SLP a 4 anys de 37,5% al grup de placebo i d'un 50% al grup de lenalidomida. L'estudi tenia un 85% de potència per detectar diferències significatives en la supervivència amb una HR=1,42 mitjançant un test de log-rank amb un nivell de significació global de 0,025, i un nivell alfa final de 0,024. Es va preveure una anàlisi intermèdia quan s'haguessin produït 180 esdeveniments (60%).

TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics; RC: resposta completa; MBRP: molt bona resposta parcial; RP: resposta parcial; ME: malaltia estable; SLP: supervivència lliure de progressió.

¶ L'estratificació inicial també comprenia el nombre de trasplantaments (un o dos). Una esmena al protocol va modificar aquest estrat que va esdevenir resposta després del trasplantament. El nombre de pacients aleatoritzats abans d'aquesta esmena va ser de 312.

5.1.2. Variables utilitzades als assaigs

Taula 5. Variables utilitzades als assaigs clínics.

Variable principal	Comentaris
Supervivència lliure de progressió (SLP)	<p><u>Estudi CALGB 100104</u>: aquesta variable era descrita com a temps fins progressió (TFP) al protocol; no obstant, segons el protocol, l'anàlisi de TFP era equivalent a l'anàlisi d'SLP. Es definia com a temps des del moment del TAPH fins a la progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa després del TAPH. Valorat per comitè de revisió independent.</p> <p>Les respostes i progressió es van definir inicialment segons els criteris de l'<i>European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT)</i>, que després es van canviar per ser consistents amb els criteris de l'<i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i>.</p> <p><u>Estudi IFM 2005-02</u>: temps des de l'aleatorització fins a la progressió de la malaltia o mort per qualsevol causa. Valorat per comitè de revisió independent.</p> <p>Les respostes i progressió es van avaluar segons l'<i>International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria</i>.</p>
Variables secundàries rellevants	Comentaris
Supervivència global (SG)	Temps des de l'aleatorització fins a la mort per qualsevol causa.
Supervivència lliure d'esdeveniment (SLE) (variable exploratòria)	Temps des de l'aleatorització fins a la progressió, segona neoplàsia maligna primària o mort per qualsevol causa.
SLP2 (variable exploratòria)	Temps des de l'aleatorització fins a la segona progressió objectiva de la malaltia, o mort per qualsevol causa, el que passi primer.

5.1.3. Característiques dels pacients inclosos

Estudi CALGB 100104:

La mediana d'edat dels pacients inclosos va ser de 59 anys; amb una proporció de pacients de ≥ 60 anys de 43,3% al braç de lenalidomida i de 41,9% al braç placebo. Un 54% de pacients eren homes. L'estadi ISS de la malaltia en el moment del diagnòstic en els braços de lenalidomida i placebo, respectivament, va ser: estadi I 26,8% vs. 37,1%, estadi II 25,1% vs. 20,1%, estadi III 16,9% vs. 15,3%; un 23,4% del grup lenalidomida i un 30,1% del grup placebo presentaven malaltia extramedul·lar al diagnòstic. Respecte al tipus de tractament d'inducció previ els dos braços estaven equilibrats entre ells, un 35% de pacients havien rebut lenalidomida, un 41% bortezomib i un 45% talidomida. La resposta al TAPH previ en el moment de l'aleatorització en els braços de lenalidomida i placebo, respectivament, va ser: RC 21% vs. 23%, MBRP 35% vs. 44%, RP 34% vs. 23%, malaltia estable 3% vs. 2%. No es requeria anàlisi citogenètica.

No es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups en les característiques basals, excepte en l'estadi ISS (estadi ISS I superior al grup placebo, $p < 0,1$).

Estudi IFM 2005-02:

La mediana d'edat dels pacients inclosos va ser de 58 anys; amb una proporció de pacients de ≥ 60 anys de 35,5% al braç de lenalidomida i de 36,8% al braç placebo. Un 57% de pacients eren homes. L'estadi ISS de la malaltia en el moment del diagnòstic en els braços de lenalidomida i placebo, respectivament, va ser: estadi I 41,7% vs. 46,6%, estadi II 33,9% vs. 34,9%, estadi III 21,5% vs. 15%; un 9,8% del grup lenalidomida i un 9,1% del grup placebo presentaven malaltia extramedul·lar al diagnòstic. Els perfils citogenètics desfavorables [t(4;14) o deleció 17p] van ser més freqüents en el grup de lenalidomida (13,4% vs. 7,8%).

La teràpia d'inducció prèvia va incloure talidomida-dexametasona en un 3,3% de pacients en ambdós fàrmacs, bortezomib-dexametasona en un 45,6% a lenalidomida vs. 44% a placebo, vincristina-doxorubicina-dexametasona en un 45,9% a lenalidomida vs. 51,1% a placebo. Un 20,8% del total de pacients havien rebut dos TAPH. La resposta al TAPH previ abans d'iniciar el manteniment en els braços de lenalidomida i placebo, respectivament, va ser: RC 4,2% vs. 6,8%, MBRP 48,6% vs. 45,3%.

No es van observar diferències estadísticament significatives entre els grups en les característiques basals, excepte en de la teràpia d'inducció rebuda i el risc citogenètic ($p < 0,1$).

5.1.4. Resultats

Taula 6. Resultats dels assaigs clínics.

Anàlisi principal	Estudi CALGB 100104 (tall dades 17/12/2009; seguiment 18 mesos)		Estudi IFM 2005-02 (tall dades 07/07/2010; seguiment 30 mesos)	
	Lenalidomida (n=231)	Placebo (n=229)	Lenalidomida (n=307)	Placebo (n=307)
Esdeveniments SLP; n (%)	46 (20%)	98 (43%)	117 (38%)	171 (56%)
SLP mediana (mesos) (IC95%)	33,9 (NA-NA)	19 (16,2-25,6)	40,1 (35,7-42,4)	22,8 (20,7-27,4)
HR (IC95%); p	0,38 (0,27-0,54); <0,001		0,52 (0,41-0,66); <0,001	
Anàlisi <i>ad hoc</i>	Estudi CALGB 100104 (tall dades 19/10/2016; seguiment 91 mesos)		Estudi IFM 2005-02 (tall dades 01/02/2016; seguiment 96,7 mesos)	
	Lenalidomida (n=231)	Placebo (n=229)	Lenalidomida (n=307)	Placebo (n=307)
Esdeveniments SLP; n (%)	146 (63%)	176 (77%)	218 (71%)	257 (83,7%)
SLP mediana (mesos) (IC95%)	57,3 (44,2-73,3)	28,9 (23-36,3)	44,4 (39,6-52)	23,8 (21,2-27,3)
HR (IC95%); p	0,57 (0,46-0,71); <0,0001 0,53 (0,43-0,66); <0,0001 [‡]		0,57 (0,47-0,68); <0,001	
Variables secundàries/ exploràtores				
Esdeveniments SG; n (%)	88 (38%)	120 (52%)	143 (47%)	160 (52%)
SG mediana (mesos) (IC95%)	113,8 (100,4-NA)	84,1 (73,8-106)	105,9 (88,8-NA)	88,1 (80,7-108,4)
HR (IC95%); p	0,61 (0,46-0,80); 0,00040 0,58 (0,44-0,76); <0,0001 [‡]		0,90 (0,72-1,13); 0,355	
% SG als 5 anys	76%	64%	67,9%	68,5%
% SG als 9 anys	ND	ND	48,7%	44,2%

SLE mediana (mesos) (IC95%)	44,2 (37,3-56,1)	27 (21,8-34,9)	ND	ND
HR (IC95%); p	0,63 (0,51-0,78); <0,0001		ND	
SLP2 mediana (mesos) (IC95%)	80,2 (63,3-101,8)	52,8 (41,3-64)	69,9 (58,1-80)	58,4 (51,1-65)
HR (IC95%); p	0,61 (0,48-0,78); <0,001 [§]		0,80 (0,66-0,98); 0,026	

‡ Calculat després d'ajustar les dades segons el crossover.

§ Tall de dades 01/02/2016. Variable exploratòria. La lenalidomida administrada als pacients del grup de placebo que van creuar abans de la progressió de la malaltia quan es va obrir el cec, no es va considerar un tractament de segona línia.

NA: no assolit; ND: no disponible

Estudi CALGB 100104: es va obrir el cec el 17 de desembre 2009 (seguiment 18 mesos; 3a anàlisi intermèdia) després que en una anàlisi intermèdia es va creuar el límit preespecificat de superioritat per l'SLP (decisió basada basada en un 28% dels 309 esdeveniments d'SLP esperats). En aquest moment, un 20% de pacients del braç de lenalidomida i un 44% del braç de placebo estaven en progressió o havien mort ($p < 0,001$). Dels 128 pacients del braç placebo que no havien progressat, 86 van creuar a rebre lenalidomida. La mediana de temps per a creuar a lenalidomida pels pacients del grup placebo va ser d'11 mesos.

Estudi IFM 2005-02: es va obrir el cec el 7 de juliol 2010 després que en una anàlisi intermèdia es va creuar el límit preespecificat de superioritat ($p < 0,004$) per l'SLP (decisió basada en un 60% dels 300 esdeveniments d'SLP esperats). Cap pacient del grup placebo va rebre lenalidomida abans de la progressió de la malaltia. El gener de 2011 es va observar una incidència augmentada de segones neoplàsies malignes primàries al grup de lenalidomida i el comitè independent de monitoratge de dades va recomanar aturar el manteniment amb lenalidomida i continuar el seguiment per determinar la supervivència i detectar segones neoplàsies malignes primàries.

Figura 1. Estudi CALGB 100104. SLP (A) i SG (B) (tall de dades 19 octubre 2016)

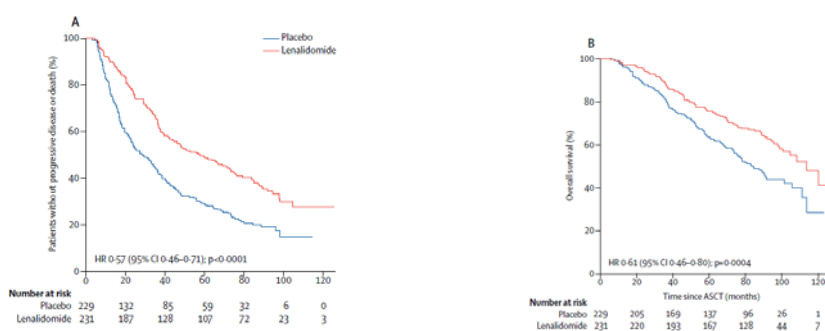
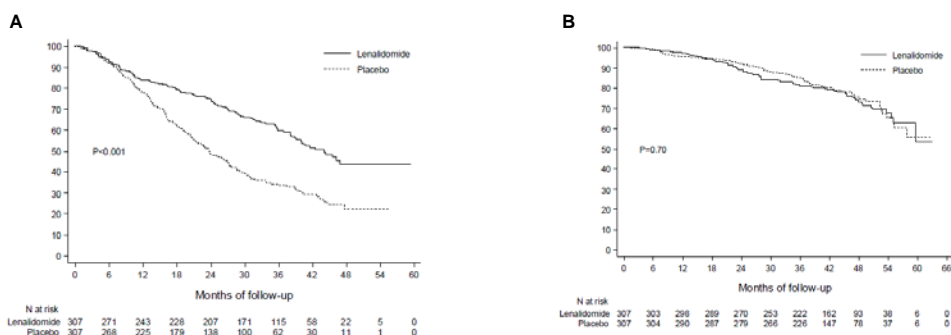


Figura 2. Estudi IFM 2005-02. SLP (A) i SG (B) (tall de dades octubre 2011)



Resultats de subgrups

En general, els resultats de subgrups dels dos estudis van ser consistents amb els de la població global.

A l'estudi CALGB 100104, els pacients amb estadi ISS III van presentar un resultat que podria ser inferior (HR=0,87 [IC95% 0,52-1,46]) però cal tenir en compte que això no es va veure a l'estudi IFM 2005-02 i que la mida mostral del subgrup era petita. El mateix va passar a l'estudi IFM 2005-02 en el subgrup de risc citogenètic alt (HR=0,91 [IC95% 0,52-1,61]) però també es basa en una mostra petita, i a més, hi havia més pacients amb perfil citogenètic desfavorable al braç de lenalidomida. A l'estudi CALGB 100104 no es va fer l'anàlisi citogenètica.

Qualitat de vida

No es va avaluar la qualitat de vida en cap dels dos estudis pivot.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos ^{9,10,11,12}

S'indiquen les dades de seguretat incloses a l'EPAR i les dades més actualitzades de l'estudi CALGB 100104 de les que es disposa (tall de dades octubre 2016).

L'avaluació de la seguretat de lenalidomida està basada en dades dels estudis CALGB 100104 (estudi CALGB) i IFM 2005-02 (estudi IFM) que van començar el 2005 i 2006, respectivament. Aquests van aleatoritzar 1074 pacients; 1018 d'aquests pacients van iniciar tractament de manteniment (517 pacients van rebre lenalidomida i 501 van rebre placebo). A data 1 de març 2015, el tractament amb lenalidomida continuava actiu en 67 pacients de l'estudi CALGB (48 del braç de lenalidomida i 19 que van crear del braç placebo), i també el seguiment de seguretat a llarg termini per a tots els pacients. El tractament de l'estudi IFM es va discontinuar el gener 2011, però continua el seguiment a llarg termini per a les morts i segones neoplàsies malignes primàries.

Estudi CALGB: la durada mediana del tractament va ser de 31 mesos al grup de lenalidomida enfront 18,1 mesos al grup de placebo. En el grup de placebo la durada mediana en els pacients de *crossover* va ser de 30,7 mesos i va ser de 14,5 mesos pels pacients que no havien creuat. Un 24,1% de pacients del grup de lenalidomida van rebre tractament ≥ 4 anys.

Estudi IFM: la durada mediana del tractament va ser de 26,1 mesos (mitjana 24 mesos) al grup de lenalidomida enfront 20,4 mesos (mitjana 19,7 mesos) al grup de placebo.

6.1.1. Esdeveniments adversos més freqüents

Estudi CALGB:

Al tall de dades de febrer de 2016, la proporció de pacients que va experimentar algun esdeveniment advers (EA) va ser de 96% en el grup de lenalidomida (grau 3-4: 79,5%) comparat amb 85,1% en el grup control (grau 3-4: 55,2%).

Els EA observats més freqüentment amb lenalidomida que amb placebo van ser: neutropènia (79% vs. 42,5%), trombocitopènia (72,3% vs. 45,7%), diarrea (54,5% vs. 37,6%), erupció cutània (31,7% vs. 21,7%), infecció del tracte respiratori superior (26,8% vs. 15,8%), fatiga (22,8% vs. 13,6%), leucopènia (22,8% vs. 11,3%) i anèmia (21% vs. 12,2%).

Els EA de grau 3-4 més freqüents del braç de lenalidomida van ser: neutropènia (59,4% vs. 33%), trombocitopènia i leucopènia (20,1% vs. 10%); seguit de limfopènia, infecció per neutropènia, infecció pulmonar, fatiga, neutropènia febril, diarrea i pneumònia (>5% pacients en cadascun).

Amb dades a major seguiment (tall de dades octubre 2016), es van notificar un nombre baix d'EA addicionals. Els EA de grau 3-4 més freqüents van ser la neutropènia (50%) i trombocitopènia (5%). Els EA del grup placebo van ser categoritzats en subgrup *crossover* i subgrup *no-crossover*. Quasi tots els EA hematològics del grup placebo van produir-se en pacients que havien creuat a rebre lenalidomida.

Estudi IFM:

La proporció de pacients que va experimentar algun EA va ser de 99,3% en el grup de lenalidomida (grau 3-4: 75,1%) comparat amb 97,1% en el grup control (grau 3-4: 32,1%).

Els EA observats més freqüentment amb lenalidomida que amb placebo van ser: neutropènia (60,8% vs. 11,8%), bronquitis (47,4% vs. 37,1%), diarrea (38,9% vs. 12,1%), nasofaringitis (34,8% vs. 30%), espasmes musculars (33,4% vs. 15,4%), leucopènia (31,7% vs. 7,5%), astènia (29,7% vs. 18,9%), tos (27,3% vs. 20%), trombocitopènia (23,5% vs. 10,4%), gastroenteritis (22,5% vs. 19,6%) i pirèxia (20,5% vs. 9,3%).

Els EA de grau 3-4 més freqüents del braç de lenalidomida van ser: neutropènia (53,9% vs. 7,5%) i leucopènia (24,2% vs. 1,8%); seguit de trombocitopènia i alteracions pulmonars (>5% pacients en cadascun).

6.1.2. Esdeveniments adversos greus

A l'estudi CALGB, els EA greus apareguts durant el tractament o en els 30 dies posteriors a l'última dosi van ser d'un 28,1% al braç de lenalidomida i un 12,2% al braç de placebo. A l'estudi IFM aquests van ser d'un 44,7% al braç de lenalidomida i un 22,9% al braç de placebo.

Els EA greus observats més freqüentment ($\geq 5\%$) amb el manteniment amb lenalidomida que amb placebo van ser: pneumònies (10,6%) a l'estudi IFM i infecció pulmonar (9,4%) a l'estudi CALGB.

6.1.3. Morts

Estudi CALGB: es van reportar 3 morts (1,3%) per EA al braç de lenalidomida i 4 (1,8%) al braç de placebo. Les causes de mort al braç de lenalidomida van ser sèpsia (n=2) i mort sobtada (n=1). Dues de les morts (1 sèpsia, mort sobtada) van produir-se en els 30 dies posteriors a l'última dosi de lenalidomida. Al seguiment a més llarg termini es van notificar 2 morts (infecció i esdeveniment vascular) al braç de lenalidomida i una mort (arítmia cardíaca) al grup placebo no-crossover.

Estudi IFM: es van reportar 7 morts (2,4%) per EA al braç de lenalidomida i 2 (0,7%) al braç de placebo. Les causes de mort al braç de lenalidomida van ser leucèmia mieloide aguda (LMA), càncer de colon metastàtic, carcinoma esofàgic, isquèmia, síndrome mielodisplàstica (SMD), sèpsia estafilocòccica i mort sobtada. Quatre de les morts es van produir entre la primera dosi i els 30 dies després de l'última dosi i tres morts es van produir més enllà dels 30 dies posteriors a l'última dosi de lenalidomida (càncer de colon metastàtic, carcinoma esofàgic, SMD).

6.1.4. Discontinuations per esdeveniments adversos

Estudi CALGB: es van produir un 28,1% de discontinuacions degudes a EA al braç de lenalidomida enfront un 2,7% al braç de placebo. Aquestes discontinuacions van produir-se principalment per alteracions hematològiques.

Estudi IFM: es van produir un 27,6% de discontinuacions degudes a EA al braç de lenalidomida enfront un 10% al braç de placebo. Aquestes discontinuacions van produir-se principalment per alteracions hematològiques.

6.1.5. Altres esdeveniments adversos d'interès

Segones neoplàsies malignes primàries (SNMP)

Anàlisi agrupada dels estudis CALGB i IFM:

Un total de 156 (14,8%) de 1053 pacients van experimentar almenys una SNMP a la data de tall de 01/02/2016. D'aquests, es va observar una freqüència més elevada al braç agrupat de lenalidomida comparat amb el de placebo (97 [18,3%] vs. 59 [11,3%]).

La freqüència de pacients amb SNMP invasives va ser superior al braç agrupat de lenalidomida comparat amb el de placebo (79 [14,9%] vs. 46 [8,8%]).

La taxa d'incidència de neoplàsies hematològiques va ser d'1,31 per 100 persones-any pel braç de lenalidomida i de 0,58 per 100 persones-any pel braç de placebo (1,02 per 100 persones-any pels pacients exposats a lenalidomida després del TAPH i 0,60 per 100 persones-any pels pacients no exposats a lenalidomida després del TAPH). La taxa d'incidència de tumors sòlids va ser d'1,36 per 100 persones-any pel braç de lenalidomida i 1,05 per 100 persones-any pel braç de placebo

(1,26 per 100 persones-any pels pacients exposats a lenalidomida després del TAPH i 0,60 per 100 persones-any pels pacients no exposats a lenalidomida després del TAPH).

Taula 7. Pacients amb SNMP. Dades agrupades estudis CALGB i IFM. Data de tall 1 febrer 2016.

Categoria de SNMP	Lenalidomida (n=530)	Placebo (n=523)
Neoplàsies hematològiques	40 (7,5%)	17 (3,3%)
Leucèmia mieloide aguda (LMA)	8 (1,5%)	3 (0,6%)
Síndrome mielodisplàstica (SMD) transformada a LMA	5 (0,9%)	0
SMD	8 (1,5%)	7 (1,3%)
Neoplàsies de cèl·lules B (leucèmia limfoblàstica aguda i limfoma de Hodgkin)	19 (3,6%)	5 (1%)
Altres	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Tumors sòlids	41 (7,7%)	30 (5,7%)
SNMP invasives	79 (14,9%)	46 (8,8%)
SNMP no invasives (càncer de pell no-melanoma)	22 (4,2%)	17 (3,3%)
TOTAL SNMP	97 (18,3%)	59 (11,3%)

Taula 8. Pacients amb SNMP. Dades agrupades estudis CALGB i IFM segons exposició o no a lenalidomida post-TAPH. Data de tall 1 març 2015.

SNMP invasives	Exposició a lenalidomida (n=979)	No exposició a lenalidomida (n=54)*
Taxa d'incidència/100 persones-any (IC95%)	2,22 (1,83-2,68)	1,36 (0,44-4,21)
Neoplàsies hematològiques	51	2
LMA	10	1
SMD transformada a LMA	5	0
SMD	14	1
Neoplàsies de cèl·lules B (leucèmia limfoblàstica aguda i limfoma de Hodgkin)	20	0
Altres	3	0
Tumors sòlids	58	3
SNMP invasives	107 (10,9%)	3 (5,6%)

*No s'inclouen 20 pacients que havien estat exposats a lenalidomida durant la inducció. En aquests no s'havia produït cap SNMP invasiva en el moment de l'anàlisi.

Anàlisi actualitzada estudi CALGB (tall de dades octubre 2016):

Quasi totes les SNMP "tumors sòlids" es van reportar en els primers 3 anys després de l'aleatorització, però amb un major seguiment, les SNMP "hematològiques" es van continuar desenvolupant. La mediana de temps fins a desenvolupar una SNMP tumor sòlid o hematològic va ser similar en ambdós grups de tractament: 60,8 mesos les hematològiques i 27 mesos els tumors sòlids al grup placebo comparat amb 49,8 mesos per les hematològiques ($p=0,86$) i 21,7 mesos ($p=0,45$) pels tumors sòlids en el grup de lenalidomida.

Es va analitzar el risc d'incidència acumulada (CIR) de progressió, mort i SNMP. El CIR de progressió o mort va ser major per placebo (HR=0,57 [0,45-0,72]; $p<0,0001$), mentre que el CIR de desenvolupar SNMP va ser superior per lenalidomida (HR=2,34 [1,29-4,23]; $p=0,0073$). El CIR de mort per qualsevol causa va ser major per placebo (HR=0,57 [0,45-0,72]; $p<0,0001$) i de mort per MM també (HR=0,53 [0,39-0,71]; $p<0,0001$). El CIR de mort per SNMP va ser major per lenalidomida (HR=3,23 [1,06-9,84]; $p=0,031$).

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions ⁸

Es recomana consultar la fitxa tècnica per a obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.2.1. Contraindicacions:

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Dones embarassades.
- Dones amb capacitat de gestació, a no ser que compleixen totes les condicions del Programa de Prevenció d'Embaràs.

6.2.2. Precaucions:

- Embaràs: s'han de complir les condicions del Programa de Prevenció de l'Embaràs, a no ser que existeixi evidència fiable de que la pacient no té capacitat de gestació. En el cas dels homes que prenguin lenalidomida també cal prendre mesures anticonceptives adequades.
- Trastorns cardiovasculars:
 - Infart de miocardi: controlar estretament pacients amb factors de risc i intentar minimitzar tots els factors de risc modificables.
 - Esdeveniments tromboembòlics venosos i arterials: el risc de tromboembolisme arterial és menor en els pacients amb MM tractats amb lenalidomida en monoteràpia que els tractats amb lenalidomida en teràpia combinada.
- Neutropènia i trombocitopènia: principal toxicitat limitant de dosi. Realitzar un hemograma complet cada setmana durant les primeres 8 setmanes de tractament i, posteriorment, de forma mensual. Pot ser necessari modificar la dosi i l'ús de factors de creixement.
- Trastorns tiroïdals: monitoratge basal i continu de la funció tiroïdal.
- Reaccions cutànies greus: s'han notificat casos de síndrome d'Stevens-Johnson (SSJ) i necrolisi epidèrmica tòxica (NET). Suspendre el tractament en el cas d'exantema vesicular o exfoliatiu, o si se sospita de SSJ o NET. No reiniciar quan s'hagi resolt.
- SNMP: tenir en compte el risc d'aparició de SNMP abans d'iniciar el tractament de lenalidomida immediatament després de rebre altes dosis de melfalà i un TAPH.
- Trastorns hepàtics: monitoritzar la funció hepàtica, sobretot quan hi ha antecedents o hi ha una infecció hepàtica vírica concomitant o quan es combina amb fàrmacs que estan associats a insuficiència hepàtica.

- Reactivació virus hepatitis B o herpes zòster: s'han notificat casos de reactivació viral. Abans d'iniciar el tractament s'ha de realitzar una serologia del VHB. Vigilar estretament els pacients amb antecedents d'infecció per VHB.

6.2.3. Interaccions:

Els agents eritropoètics o altres agents que puguin augmentar el risc de trombosi, com el tractament de reemplaçament hormonal, haurien d'utilitzar-se amb precaució.

L'administració concomitant de lenalidomida 10 mg va incrementar l'exposició plasmàtica de digoxina en un 14%. Es desconeix si l'efecte pot ser diferent en dosis més altes de lenalidomida. Es recomana realitzar monitoratge estret de digoxina durant el tractament.

L'administració concomitant de lenalidomida i estatines produeix un augment del risc de rabdomiòlisi. Augment del monitoratge clínic i de laboratori, sobretot les primeres setmanes de tractament.

6.3. Pla de gestió de riscos ¹²

El pla de gestió de riscos inclou els següents riscos importants considerats rellevants: teratogènia, trombocitopènia i sagnat, neutropènia i infecció, esdeveniments tromboembòlics, reaccions cutànies, hipersensibilitat i angioedema, diarrea i restrenyiment, síndrome de lisi tumoral, LMA, neoplàsies de cèl·lules B (identificats) i neuropatia perifèrica, insuficiència cardíaca, arrítmies cardíacques, insuficiència renal, cardiopatia isquèmica, malaltia pulmonar intersticial, alteracions hepàtiques, ús *off-label*, càncer de pell no-melanoma, altres SNMP (potencials). Es considera que falta informació o que les dades són limitades en pediatria, insuficiència hepàtica moderada o greu i lactància.

Es troben en marxa estudis observacionals que pretenen obtenir més dades del perfil de seguretat de lenalidomida en la pràctica clínica habitual.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els estudis pivot CALGB 100104 i IFM 2005-02 són de fase 3, aleatoritzats, doble cec, controlats amb placebo, multicèntrics i de superioritat. El disseny es considera adequat. Els dos estudis presenten algunes diferències en el seu disseny.

L'estudi IFM es va fer en població europea, mentre l'estudi CALGB es va fer només en població d'EEUU. Presenten algunes diferències en les característiques basals dels pacients inclosos. A l'estudi CALGB els pacients només podien rebre un TAPH previ mentre que a l'estudi IFM en podien rebre dos (fins un 21% de pacients n'havien rebut dos).

El tractament rebut en els dos estudis és diferent. A l'estudi CALGB els pacients rebien manteniment després del TAPH però a l'estudi IFM els pacients rebien consolidació amb lenalidomida a dosis elevades abans d'iniciar el tractament de manteniment. La consolidació no és un tractament estàndard en aquesta població i no hi ha cap fàrmac aprovat en aquesta indicació.

El comparador placebo es considera adequat ja que fins ara no hi havia cap tractament estàndard de manteniment després d'un TAPH i una de les estratègies a la pràctica clínica és no administrar cap tractament fins a la recaiguda. Altres comparadors que es podrien haver considerat són talidomida o bortezomib però el seu paper en aquest context no està clarament definit i cap d'ells té indicació aprovada en manteniment.

La variable principal dels dos estudis va ser l'SLP però presenten diferències en la seva definició. A l'estudi CALGB aquesta variable s'anomena temps fins progressió (tot i que la definició era la d'SLP) i es mesurava des del TAPH mentre que a l'estudi IFM es mesurava des de l'aleatorització. L'SG era variable secundària. Seria més adequada l'SG com a variable principal però cal tenir en compte que el MM és una malaltia que pot presentar una evolució i supervivència llargues, pel que pot ser complicat avaluar-la. A més, es tracta d'un escenari en què els pacients poden rebre moltes línies posteriors que poden complicar l'anàlisi de l'SG. Cal tenir en compte també que a l'estudi CALGB els pacients del braç placebo van poder passar a rebre lenalidomida abans de la progressió en el moment de l'obertura del cec, mentre que a l'estudi IFM el creuament només podia ser després de la progressió.

A l'anàlisi principal (desembre 2009), l'estudi CALGB va presentar una millora en l'SLP de lenalidomida comparat amb placebo (33,9 mesos vs. 19 mesos; HR=0,38 [0,27-0,54]) estadísticament significativa i clínicament rellevant. Les anàlisis actualitzades que s'han anat fent posteriorment han donat suport a l'anàlisi principal, sent l'última anàlisi del tall de dades d'octubre de 2016 (57,3 mesos vs. 28,9 mesos, HR=0,53 [0,43-0,66]). L'SG en aquesta última anàlisi va mostrar una diferència estadísticament significativa de 29,7 mesos entre els dos braços (113,8 mesos vs. 84,1 mesos; HR=0,58 [0,44-0,76]). El benefici en SG del braç de lenalidomida es va mantenir tot i el creuament del grup placebo a lenalidomida al moment de l'obertura del cec.

A l'anàlisi principal de l'estudi IFM (juliol 2010), es va mostrar una millora en SLP entre els braços de tractament a favor del braç de lenalidomida (40,1 mesos vs. 22,8 mesos; HR=0,52 [0,41-0,66]) estadísticament significativa i clínicament rellevant. L'última anàlisi actualitzada (febrer 2016) va donar suport a aquests resultats (44,4 mesos vs. 23,8 mesos; HR=0,57 [0,47-0,68]). Tanmateix, l'SG no va mostrar diferències significatives entre els dos braços de tractament (105,8 mesos vs. 88,1 mesos; HR=0,90 [0,72-1,13]).

Cal tenir en compte que a l'estudi IFM, el gener de 2011, es va aturar el tractament amb lenalidomida en aquells pacients que encara rebien manteniment (n=119), després d'observar que hi havia un desequilibri en les SNMP detectades en el braç de lenalidomida respecte el de placebo (mediana de temps de manteniment de 2 anys [rang 1-3 anys]). Això podria haver influït en els resultats de l'SG.

No s'ha avaluat la qualitat de vida en cap dels dos estudis pivot. No obstant això, es disposa de dades publicades recentment sobre l'impacte del tractament de manteniment amb lenalidomida després de TAPH en la pràctica clínica real (Connect MM Registry)¹³ que suggereixen que aquest tractament no impacta negativament en la qualitat de vida dels pacients (segons qüestionaris FACT-G, FACT-MM, BPI i EQ-5D).

Globalment, el perfil de seguretat de lenalidomida en manteniment és consistent amb el ja conegut per a aquest fàrmac, destacant les alteracions hematològiques i les infeccions. En els dos estudis hi va haver aproximadament el doble d'EA greus al braç de lenalidomida enfront del de placebo.

El risc augmentat de SNMP associat a lenalidomida és rellevant en el context de pacients amb nou diagnòstic de MM després del TAPH, tot i que encara no està del tot caracteritzat. Lenalidomida no actuaria com a agent mutagènic sinó com a facilitadora del desenvolupament de SNMP, però no es coneixen els mecanismes exactes. A l'anàlisi agrupada dels dos estudis pivot segons l'exposició a lenalidomida, la freqüència i la taxa d'incidència de SNMP invasives va ser superior a la població exposada a lenalidomida que a la no exposada. A l'anàlisi actualitzada de l'estudi CALGB, es va mostrar un increment del risc de SNMP associades al tractament de manteniment amb lenalidomida. Tanmateix, els riscos de progressió de la malaltia i mort deguda al MM eren superiors al risc de SNMP en ambdues cohorts. Les neoplàsies de cèl·lules B i l'LMA han estat classificades com a riscos importants identificats en el pla de gestió de riscos de lenalidomida. Cal tenir en compte que en els pacients amb MM s'ha observat una incidència augmentada de SNMP de SMD i LMA, i en un menor grau, limfoma no Hodgkin¹⁴.

L'EMA considera positiu el balanç benefici-risc de lenalidomida en manteniment per a pacients amb MM de nou diagnòstic que han rebut un TAPH.

No es disposa d'evidència de si l'ús de lenalidomida en manteniment post-TAPH podria afectar a les línies posteriors de tractament amb combinacions de fàrmacs nous (carfilzomib, daratumumab, entre d'altres) ja que els estudis van realitzar-se abans de disposar d'aquests fàrmacs a la pràctica clínica.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / Cost incremental

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb lenalidomida davant del cost dels comparadors. Només lenalidomida té la indicació de manteniment aprovada a la fitxa tècnica. Cal tenir en compte però, que actualment la pràctica clínica habitual en el nostre àmbit és l'observació sense tractament actiu fins a la recaiguda.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

Taula 9. Cost de lenalidomida i dels seus comparadors

	Lenalidomida	Talidomida	Bortezomib
Presentació	Càpsules 5, 10, 15, 20 i 25 mg	Càpsules 50 mg	Vial 3,5 mg
Preu envàs / Preu unitari[†]	250,38 €/càps. 10 mg 263,44 €/càps. 15 mg	13,52 €/càp 50 mg	1.077,57 €/vial 3,5 mg
Posologia	10 mg/d, podent augmentar a 15 mg/d després de 3 cicles	50 - 400 mg/d	1,3 mg/m ² /2 setmanes
Cost cicle (28 dies)	7.011 - 7.376 €	379 - 3.028 €	2.155 €
Cost anual	91.143 - 94.793 € (13 cicles)	4.927 - 39.364 € (13 cicles)	28.015 € (13 cicles)
Cost tractament[§]	231.363 - 242.313 € (31 mesos)	12.507 - 99.924 € (31 mesos)	56.030 € (24 mesos)

[†] Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juny 2018 (PVL notificat + IVA4%) – RD% . Per talidomida s'utilitza el preu com a medicament estranger.

[§] Per a lenalidomida i talidomida es calcula tenint en compte la mediana de cicles de l'assaig CALGB 100104 de lenalidomida. Per a bortezomib es calcula una durada màxima de 2 anys segons l'estudi HOVON-65/GMMG-HD4.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Taula 10. Estimació de la població diana

Estimació de la població diana en tractaments de durada limitada		
Escenari: Pacients amb MM candidats a manteniment amb lenalidomida després d'un TAPH.		
Àmbit i horitzó temporal: Catalunya/SISCAT. Horitzó temporal 1 any.		
Estimació: Dades epidemiològiques segons Gencat, recerca bibliogràfica, opinió d'experts.		
Població de referència (habitants) ^a		7.534.813
Nous diagnòstics de MM ^b	4,5-6/100.000 hab	339-452
Pacients amb nou diagnòstic de MM elegibles per tractament ^c	95%	322-429
Pacients elegibles per a TAPH ^{c,d}	40-44%	128-189
Pacients elegibles per a trasplantament que realitzen un TAPH ^c	70%	90-132
Pacients amb MM sotmesos a TAPH i candidats a manteniment amb lenalidomida ^e	95%	85-125
Bibliografia: ^a Idescat. Institut d'estadística de Catalunya. Generalitat de Catalunya. [citad juny 2018]. Disponible a: http://www.idescat.cat/ ^b Moreau P, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017; 28 (suppl. 4): iv52-iv61. ^c Raab MS, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. Br J Haematol. 2016;175 (1):66-76. ^d European Public Assessment Report (EPAR) de l'EMA de Revlimid [®] 2015 (Procedure No. EMEA/H/C/000717/X/0073/G). Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500184943.pdf ^e Opinió d'experts. S'exclourien pacients amb complicacions post-TAPH, recaigudes precoces o manca de recuperació hemoperifèrica.		

La població diana anual de candidats al tractament amb lenalidomida de manteniment post-TAPH s'estima que seria de 85-125 pacients en l'àmbit de Catalunya.

Segons les estimacions de pacients, el potencial tractament de 85-125 pacients en l'àmbit de Catalunya, suposaria un impacte pressupostari anual de 8.057.405 - 11.849.125 € (13 cicles-assumint que tots els pacients passen a 15 mg després dels 3 primers cicles) o 7.747.155 - 11.392.875 € (13 cicles-assumint que tots els pacients reben 10 mg durant tot el tractament).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

ESMO Guidelines 2017 ¹

Consideren l'ús de lenalidomida com a tractament de manteniment després d'un TAPH (nivell d'evidència I, grau de recomanació A).

European Myeloma Network Guidelines 2014 ¹⁵

Recomanen l'ús de lenalidomida (1A), talidomida (1B) i bortezomib (1C) com a tractament de manteniment després d'un TAPH.

NCCN Guidelines version 4.2018 ¹⁶

Si després del TAPH es determina resposta o malaltia estable, recomanen realitzar tractament de manteniment (lenalidomida [categoria 1] o bortezomib [categoria 2A]) o incloure el pacient en un assaig clínic.

Indiquen que amb lenalidomida sembla que hi ha un risc augmentat de neoplàsies secundàries, especialment en el manteniment després d'un TAPH. Cal valorar amb el pacient els beneficis i riscos del tractament de manteniment vs. neoplàsies secundàries.

Informe de posicionament terapèutic ¹⁷

La conclusió de l'*Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid®) en mantenimiento en mieloma múltiple* (24/05/2018), és la següent:

En el tractament de manteniment del MM després de TAPH, lenalidomida ha mostrat ser eficaç en comparació amb placebo en dos estudis fase III, amb medianes d'SLP de 56,9 vs. 29,4 mesos i 46,9 vs. 24,1 mesos en els estudis CALGB i IFM, respectivament; i medianes d'SG de 111 vs. 84 mesos, a l'estudi CALGB (dades no significatives a l'estudi IFM). No es disposa de dades sobre la qualitat de vida en aquesta població. Les teràpies recomanades fins ara per les guies internacionals de pràctica clínica per al tractament de manteniment de pacients adults amb MM de nou diagnòstic que s'han sotmès a un TAPH són lenalidomida, talidomida i bortezomib. Lenalidomida és el primer medicament autoritzat en aquest context i els seus resultats d'eficàcia es consideren de clara rellevància clínica. No es disposa de dades comparatives amb les alternatives disponibles, de manera que es desconeix el benefici enfront d'aquestes. Tot i el context d'un balanç benefici/risc positiu per a lenalidomida, cal ressaltar que aquest fàrmac augmenta de forma significativa el desenvolupament de segones neoplàsies malignes, pel que la utilització de lenalidomida en el tractament de manteniment en MM després d'un TAPH ha de considerar aquest risc, així com també l'estratègia global del tractament.

CONSIDERACIONS FINALS DEL GCPT

L'anàlisi farmacoeconòmica mostra una ràtio cost-utilitat incremental i impacte pressupostari elevats pel que existeix incertesa respecte a la durada màxima prudent de tractament. El balanç benefici/risc/cost és dubtós, especialment en pacients sense alt risc de recidiva. L'evidència del tractament prolongat (més de 4-5 anys) en pacients és limitada per l'aparició de neoplàsies secundàries a l'estudi IFM i la proporció de pacients en tractament durant més de 4 anys a l'estudi CALGB. Serà necessari esperar a dades més madures incloent a pacients amb llarga durada del tractament per solucionar aquestes incerteses.

Avaluacions per altres organismes

Taula 11. Recomanacions d'altres organismes sobre lenalidomida.

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	08.12.2016: L'avaluació va quedar aturada a l'espera de més dades requerides al laboratori titular de lenalidomida.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	No s'ha localitzat cap avaluació realitzada ni en curs.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)¹⁸	Canadà	22.10.2013: Recomanen el finançament de lenalidomida en el tractament de manteniment en MM de nou diagnòstic després d'un TAPH condicionat a una millora a un nivell acceptable del cost-efectivitat. Es considera que lenalidomida no es cost-efectiu comparat amb placebo.
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	No s'ha localitzat cap avaluació realitzada ni en curs.

Annex 2. Informació sobre els comparadors

Taula 12. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari.

	Lenalidomida	Talidomida	Bortezomib
Posologia	10 mg/dia, podent augmenta a 15 mg/d després de 3 cicles Fins a progressió de la malaltia o intolerància	50-400 mg/dia Fins a progressió de la malaltia o intolerància	1,3 mg/m ² /2 setmanes Durant 2 anys o fins progressió o intolerància
Via d'administració	Oral	Oral	Endovenosa o subcutània
Indicació aprovada en l'escenari avaluat	Tractament de manteniment de pacients adults amb MM de nou diagnòstic que s'han sotmès a un TAPH	Fora fitxa tècnica No està comercialitzada a Espanya (medicament estranger)	Fora fitxa tècnica
EA destacables	Mielosupressió, tromboembolisme, exantema, infecció, diarrea, segones neoplàsies malignes primàries	Neutropènia, trombocitopènia, neuropatia perifèrica	Neuropatia perifèrica, fatiga, diarrea, nàusees/vòmits, mielosupressió, hipotensió

Taula 13. Eficàcia dels comparadors utilitzats en el mateix context.

Estudi	Disseny	Tractament	Variable principal	Variables secundàries
Attal et al. ¹⁹	Fase III, aleatoritzat, obert N=597	A: placebo B: pamidronat C: talidomida 400 mg/d + pamidronat Fins progressió o toxicitat	SLE a 3 anys: 36% vs. 37% vs. 52% p<0,009	SLR a 3 anys: 38% vs. 39% vs. 51% p<0,008 SG a 4 anys post-diagnòstic: 77% vs. 74% vs. 87% p<0,04
Barlogie et al. ^{20,21}	Fase III, aleatoritzat, obert N=668	Tractament durant inducció, TAPH i manteniment. A: talidomida 400 mg/d B: placebo Fins progressió o toxicitat	SLE a 5 anys: 56% vs. 45% p=0,0005	SG a 5 anys: 67% vs. 65% p=0,09
Spencer et al. ²²	Fase III, aleatoritzat, obert N=243	A: talidomida 100-200 mg/d x 12 mesos + prednisolona B: prednisolona	SLP a 3 anys: 42% vs. 23% p<0,001	SG a 3 anys: 86% vs. 75% p=0,004
HOVON-50 ²³	Fase III, aleatoritzat, obert N=556	A: inducció (TAD) x 3 → melfalà + TAPH Manteniment: talidomida 50 mg/dia B: inducció (VAD) x 3 → melfalà + TAPH Manteniment: interferó alfa Fins progressió o toxicitat	SLE: 34 mesos vs. 22 mesos HR=0,60; p<0,001	SLP: 34 mesos vs. 25 mesos HR=0,67; p<0,001 SG: 73 mesos vs. 60 mesos HR=0,96; p=0,77
MRC Myeloma IX ²⁴	Fase III, aleatoritzat, obert (inclou pacients de TAPH i no TAPH) N=818	A: talidomida 100 mg/d B: placebo Fins progressió o toxicitat	SLP: 30 mesos vs. 23 mesos HR=1,42; p=0,003	SG a 3 anys: 75% vs. 80% p=0,26

Myeloma 10 ²⁵	Fase III, aleatoritzat, obert N=332	A: talidomida 200 mg/d+prednisona B: observació Durant 4 anys o fins progressió o toxicitat	SG a 4 anys: 68% vs. 60% HR=0,77; p=0,18	SLP a 4 anys: 32% vs. 14% HR=0,56; p<0,0001
HOVON-65/GMMG- HD4 ²⁶	Fase III, aleatoritzat, obert N=827	A: inducció (PAD) x 3 → melfalà + TAPH Manteniment: bortezomib 1,3 mg/m ² /2 setmanes x 2 anys B: inducció (VAD) x 3 → melfalà + TAPH Manteniment: talidomida 50 mg/d x 2 anys	SLP: 35 mesos vs. 28 mesos HR=0,75; p=0,002	SG: HR=0,77; p=0,049 SG a 5 anys: 61% vs. 55%
PETHEMA/GEM ²⁷	Fase III, aleatoritzat, N=271	A: bortezomib 1,3 mg/m ² /3 mesos + talidomida 100 mg/d B: talidomida 100 mg/d C: interferó alfa 1 MU/3 cops setmana Durant 3 anys o fins progressió o toxicitat	SLP: 50,6 mesos vs. 40,3 mesos vs. 32,5 mesos p=0,03	SG a 5 anys: 78% vs. 72% vs. 70%

SLE: supervivència lliure d'esdeveniment; SLR: supervivència lliure de recaiguda; SLP: supervivència lliure de progressió; SG: supervivència global; PAD: bortezomib-doxorubicina-dexametasona; VAD: vincristina-doxorubicina-dexametasona; TAPH: trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.

Bibliografia

- ¹ Moreau P, et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28 (suppl. 4): iv52-iv61.
- ² Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33.
- ³ Globocan: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [citat juny 2018]. Disponible a: <https://goo.gl/24D8iy>
- ⁴ La situación del càncer en España. Disponible a: <http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
- ⁵ Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood* 2009;113: 5412-7.
- ⁶ ICOPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del mieloma múltiple 2^a edició: abril 2016. Disponible a: <https://goo.gl/q6hPng>
- ⁷ Cancer Facts and Figures 2016. American Cancer Society. Disponible a: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-047079.pdf>
- ⁸ Fitxa tècnica Revlimid[®] (lenalidomida). Celgene Europe Ltd. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2018 [citat juny 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
- ⁹ McCarthy PL, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012; 366(19): 1770-1781.
- ¹⁰ Holstein SA, 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; 4(9): e431-e442.
- ¹¹ Attal M, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012; 366(19): 1782-91.
- ¹² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Revlimid[®] (lenalidomida). EMA/CHMP/108277/2017. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); gener 2017 [citat juny 2018]. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500225259.pdf
- ¹³ Abonour R, et al. Impact of post-transplantation maintenance therapy on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: data from the Connect[®] MM Registry. *Ann Hematol.* 2018 Jul 29. doi: 10.1007/s00277-018-3446-y. [Epub ahead of print]
- ¹⁴ Musto P, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol.* 2017; 28(2): 228-245.
- ¹⁵ Engelhardt M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2014; 99: 232-242.

¹⁶ NCCN Guidelines[®]: Multiple Myeloma. Version 4.2018. Disponible a:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

¹⁷ Informe de posicionamiento terapéutico de lenalidomida (Revlimid[®]) en mantenimiento en mieloma múltiple. IPT, 17/2018. V1. Madrid (España): Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); abril 2018 [citad maig 2018]. Disponible a:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lenalidomida-Revlimid-mantenimiento-mieloma-multiple.pdf>

¹⁸ Lenalidomide. Ottawa (Canada): Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health (CADTH); octubre 2013 [citad maig 2018]. Disponible a: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-revlimid-mm-fn-rec.pdf>

¹⁹ Attal M, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. Blood 2006;108:3289-94.

²⁰ Barlogie B, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2006; 354 (10):1021-30.

²¹ Barlogie B, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. Blood 2008; 112 (8):3115-21.

²² Spencer A, et al. Consolidation Therapy With Low-Dose Thalidomide and Prednisolone Prolongs the Survival of Multiple Myeloma Patients Undergoing a Single Autologous Stem-Cell Transplantation Procedure. J Clin Oncol 2009; 27(11): 1788-93.

²³ Lokhorst HM, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. Blood 2010; 115:1113-20.

²⁴ Morgan GJ, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. Blood 2012;119 (1):7-15.

²⁵ Stewart AK, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. Blood. 2013; 121(9):1517-23.

²⁶ Sonneveld P, et al. Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/GMMG-HD4 Trial. J Clin Oncol 2012; 30: 2946-55.

²⁷ Rosiñol L, et al. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial. Leukemia. 2017; 31 (9):1922-27.