

LENALIDOMIDA

Síndrome Mielodisplàsic

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 17/07/2008

Informe complementari a l' Informe de Lenalidomida en MM refractari o en recaiguda.
Segons Acta 2008_02 (17/04/08), es presenta l' avaluació de Lenalidomida en SMD, indicació en la qual actualment s' utilitza en règim d' Ús Compassiu.

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Lenalidomida.

Nom comercial: Revlimid®.

Laboratoris: Celgene Europe Limited.

Grups terapèutics: Immunomodulador. Codi ATC: L04 AX04.

Condicions de conservació i caducitat: Temperatures < 25°C durant 2 anys.

Via d' administració: Oral.

Tipus de dispensació:

- En la indicació de Mieloma Múltiple (MM) refractari o en recaiguda:
 - Espanya: DH (Diagnòstic hospitalari) (aportació reduïda). Catalunya: UH (Ús hospitalari).
- En la indicació de Síndrome Mielodisplàsic:
 - Medicació d' Ús Compassiu.

Via de registre: Centralitzat-EMEA en MM i FDA en SMD.

Presentacions i preu en SMD			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL+IVA)
Revlimid® Càpsules dures 5mg	Caixes de 21 càpsules	659 385.1	253,73€/cap
Revlimid® Càpsules dures 10mg	Caixes de 21 càpsules	659 386.8	268,66€ /cap

3.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **FDA**

- **Desembre/2005.** Revlimid® s'aprova pel tractament de pacients amb anèmia transfusió-depenent, causada per SMD de risc baix o intermig-1 i anormalitat citogenètica de deleció 5q, amb o sense altres anormalitats citogenètiques addicionals.
- **Juliol/2006.** Revlimid® en combinació amb dexametasona s'aprova en el tractament de pacients amb MM que hagin rebut una teràpia prèvia.

➤ **EMEA**

- **Juny/2007.** Revlimid® en combinació amb dexametasona s'aprova en el tractament de pacients amb MM que, com a mínim, hagin rebut un tractament previ.
- **Gener/2008.** Es rebutja l'aprovació de Revlimid® pel tractament de l'anèmia en SMD.

➤ **Espanya**

- **Setembre/2007.** Revlimid® en combinació amb dexametasona s'aprova en el tractament de pacients amb MM recaigut o refractari que, com a mínim, hagin rebut un tractament previ.

Tenint en compte que Lenalidomida està relacionada estructuralment amb la Talidomida, i que per tant, presenta un potencial efecte teratogènic, en tots els casos, l'aprovació de Revlimid® ha implicat establir amb Celgene, S.L. un programa especial de prescripció i distribució restringida, RevAssist Program (FDA) i Programa de Prevenció d' Embaràs (EMEA/Espanya). Aquests programes obliguen al compliment d' una sèrie de requisits que afecten tant a metges prescriptors, com a pacients, com a farmacèutics i que intenten garantir la seguretat i utilització eficaç del medicament.

3b.- Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

- **SMD**

Posologia inicial recomanada: Lenalidomida 10mg/dia oral.

La posologia inicial caldrà modificar-la segons les següents recomanacions:

Recomanacions de dosificacions de Revlimid® segons Toxicitat Hematològica:

TROMBOCITOPÈNIA DURANT les 4 PRIMERES setmanes post inici tractament amb 10mg/dia OR	
Plaquetes Inicials — 100.000/μL	Iniciar Tractament
Recompte Plaquetes	Mesures Recomanades
Reducció a < 50.000/ μ L	Interrompre tractament
Recuperació a \geq 50.000/ μ L	Reiniciar tractament amb 5mg/dia
Plaquetes Inicials < 100.000/μL	Iniciar Tractament
Recompte Plaquetes	Mesures Recomanades
Reducció al 50% del recompte inicial	Interrompre tractament
Si recompte inicial — 60.000/ μ L i recuperació fins a — 50.000/ μ L	Reiniciar tractament amb 5mg/dia
Si recompte inicial < 60.000/ μ L i recuperació fins a — 30.000/ μ L	

TROMBOCITOPÈNIA DESPRÉS de les 4 PRIMERES setmanes post inici tractament amb 10mg/dia OR	
Recompte Plaquetes	Mesures Recomanades
Reducció a < 30.000/ μ L o < 50.000/ μ L i transfusió de plaquetes	Interrompre tractament
Recuperació a \geq 30.000/ μ L (sense fallida hemostàtica)	Reiniciar tractament amb 5mg/dia

TROMBOCITOPÈNIA durant tractament amb 5mg/dia OR	
Recompte Plaquetes	Mesures Recomanades
Reducció a < 30.000/ μ L o < 50.000/ μ L i transfusió de plaquetes	Interrompre tractament
Recuperació a \geq 30.000/ μ L (sense fallida hemostàtica)	Reiniciar tractament amb 5mg/dies alterns

NEUTROPÈNIA DURANT les 4 PRIMERES setmanes post inici tractament amb 10mg/dia OR	
RAN Inicial — 1.000/μL	Iniciar Tractament
RAN	Mesures Recomanades
Reducció RAN < 750/ μ L	Interrompre tractament
Recuperació RAN \geq 1.000/ μ L	Reiniciar tractament amb 5mg/dia
RAN Inicial 1.000/μL	Iniciar Tractament

RAN	Mesures Recomanades
Reducció < 500/ μ L	Interrompre tractament
Recuperació RAN \geq 500/ μ L	Reiniciar tractament amb 5mg/dia

NEUTROPÈNIA DESPRÉS de les 4 PRIMERES setmanes post inici tractament amb 10mg/dia OR	
RAN	Mesures Recomanades
Reducció RAN < 500/ μ L x — 7 dies o < 500/ μ L i febre	Interrompre tractament
Recuperació RAN \geq 500/ μ L	Reiniciar tractament amb 5mg/dia

NEUTROPÈNIA durant tractament amb 5mg/dia OR	
RAN	Mesures Recomanades
Reducció RAN < 500/ μ L x — 7 dies o < 500/ μ L i febre	Interrompre tractament
Recuperació a \geq 500/ μ L	Reiniciar tractament amb 5mg/dies alterns

Recomanacions de dosificacions de Revlimid® segons Funció Renal
(Giagounidis A i cols, Ann Hematol 2008):

Funció Renal	Mesures Recomanades
Cl Cr — 50mL/min	10mg/dia
Cl Cr —30 i < 50mL/min	5mg/dia
Cl Cr < 30mL/min (sense diàlisi)	5mg/dies alterns
Cl Cr < 30mL/min (amb diàlisi)	5mg 3 vegades/setmana després de cada diàlisi

Administració:

- Les càpsules de Revlimid® s'han de prendre, aproximadament, a la mateixa hora diària, senceres (no poden trencar-se, ni mastegar-se), preferiblement, amb aigua, amb o sense menjar.

3e.- Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles en l' Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments o opcions terapèutiques similars en SMD				
Nom	Azacitidina	Lenalidomida	Tractaments Suport: CH, CPlaquetes, EPOs, G-CSF, Immunosupressors (Timoglobulina, Cys-A), Anabolitzants	QT Ara-C Dosis Baixes QT Estàndard Al-lo-TPH
Presentació	Vial 100mg Liof.	Càps. 10 i 5mg.	-	-
Posologia	75mg/m ² /dia SC x 7 dies i cada 28 dies.	10mg/dia OR.	-	-
Característiques diferencials	Medicament Ús Compassiu Aprovat FDA: 5 subtipus SMD amb IPSS risc-intermig-alt. Benefici en termes de supervivència en SMD de risc intermig-alt. Requereix de preparació i administració hospitalària, però en règim ambulatori.	Medicament Ús Compassiu Aprovat FDA: SMD 5q- i dependència transfusional amb IPSS risc baix-intermig1. Benefici en termes d' independència transfusional. Permet tractament totalment ambulatori.	Indicats en SMD baix-intermig-1.	QT Ara-C BD: Requereix de preparació i administració hospitalària, però en règim ambulatori. QT Estàndard i Al-lo-TPH: No possible en pacients d' edats molt avançades.

4.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

4a.- Assaigs clínics disponibles en la indicació clínica avaluada

De la bibliografia revisada sobre Lenalidomida (Len) i SMD, s' ha trobat un total de 3 assaigs clínics:

- 1 assaig clínic Fase I/II (**CC-5013-MDS-001**), obert, en un únic centre, per tal d' avaluar eficàcia i seguretat de Lenalidomida (Len) en SMD associat a anèmia simptomàtica. (*List A i cols, N Engl J Med, 2005*).
- 2 assaigs clínics Fase II, multicèntrics, oberts i no controlats:
 - **CC-5013-MDS-002** assaig dissenyat per tal d' avaluar l' eficàcia de Len en SMD de risc baix-intermig-1 dependent de transfusions i sense deleció 5q. (*Raza A i cols, Blood 2008*).
 - **CC-5013-MDS-003**, assaig pivotal en la indicació clínica aprovada per la FDA. (*List i cols, N Engl J Med 2006*), tractament de pacients amb anèmia transfusió-dependent, causada per SMD de risc baix o intermig-1 i anormalitat citogenètica de deleció 5q, amb o sense altres anormalitats citogenètiques addicionals

Està en marxa l'assaig CC-5013-MDS-004, fase III comparatiu

- **Assaig clínic Fase I/II (CC-5013-MDS-001)**, obert, en un únic centre, per tal d' avaluar eficàcia i seguretat de Lenalidomida (Len) en **SMD associat a anèmia simptomàtica**. (*List A i cols, N Engl J Med, 2005*).

Va incloure 43 pacients

- 77% amb AR o RARS, segons classificació French-American-British (FAB),
- 88% amb risc baix-intermig-1, segons International Prognostic Scoring System (IPSS)

S'avaluen 3 esquemes de dosificació diferents, amb avaluació de resposta a les 16 setmanes:

- Len 25mg/dia OR, Len 10mg/dia OR i Len 10mg/dia x 21 dies i cada 28 dies

Resultats globals:

56% dels pacients varen respondre al tractament (83% varen resultar transfusió-independents (TI), 13% varen reduir $\geq 50\%$ els seus requeriments transfusionals i 4% varen incrementar la concentració Hb $\geq 2\text{g/dL}$). La taxa de respostes va ser superior en:

- pacients amb deleció del cromosoma 5q31.1 vs pacients amb cariotip normal i vs altres cariotips (83% vs 57% i 12%, $p=0,007$)
- pacients amb menor risc segons IPSS

Després d' un seguiment promig de 81 setmanes, la durada mitja de la TI no havia estat assolida i el valor promig de concentració Hb era de 13,2g/dL.

- **Assaig Clínic CC-5013-MDS-002 assaig dissenyat per tal d' avaluar l' eficàcia de Len en SMD de risc baix-intermig-1 dependent de transfusions i sense deleció 5q.** (*Raza A i cols, Blood 2008*).

Va incloure un total de 214 pacients

- 62% amb RA o RARS
- 79% amb risc baix-intermig-1 IPSS i ≥ 2 CH en les 8 setmanes prèvies a l' inici de l' estudi)

S'avaluen 2 esquemes de dosificació diferents, amb avaluació de resposta hematològica, citogenètica i patològica central a les 24 setmanes:

- o Len D (N=100) o Len 21-D (N=114)

L' objectiu principal de l' estudi va ser TI.

Resultats Globals:

Utilitzant una anàlisi ITT el 26% dels pacients varen ser TI després d' un període promig de tractament de 4,8 setmanes, amb una durada promig de resposta de 41 setmanes. Un 37% dels pacients va aconseguir reduir $\geq 50\%$ els seus requeriments transfusionals. La taxa global de resposta hematològica va ser del 43%.

Resposta Hematològica a Lenalidomida
Resultats Estudi CC-5013-MDS-002

Variable	Len D (N=110)*	Len 21-D (N=114)*	Total (N=214)
% Pacients Transfusió-Independents (setmana 24)	27%	25%	26%
% Pacients amb Reducció $\geq 50\%$ Requeriments Transf. (setmana 24)	15%	19%	17%
% Pacients amb Resposta Hematològica Total (setmana 24)	42%	45%	43%
Temps fins a la Resposta (setmanes) (interval)	7,4 (1-24)	4,1 (1-39)	4,8 (1-39)
Durada de la Resposta (setmanes)			44
Hb (g/dL) Inicial (interval)	7,9 (6,2-9,7)	8,1 (6,1-10,6)	8,0 (6,1-10,6)
Hb (g/dL) Resposta (interval)	11,6 (9,1-16,8)	11,0 (7,3-18,0)	11,6 (7,3-18,0)
Increment Hb (g/dL) (interval)	3,3 (1,5-9,2)	3,1 (1,0-9,8)	3,2 (1,0-9,8)

*La dosi diària va ser 10mg.

Hb inicial: valor mínim obtingut durant el període inicial. Hb resposta: valor màxim obtingut durant el període transfusió-independent.

- **CC-5013-MDS-003, assaig pivotal en la indicació clínica aprovada per la FDA.**
(List i cols, N Engl J Med 2006).

ASSAIG PIVOTAL Lenalidomide in the Myelodysplastic Syndrome with Chromosome 5q Deletion. Estudi CC-5013-MDS- 003: List i cols. N Engl J Med, 2006; 355: 1456-65.	
-	Disseny: Fase II, multicèntric, obert i no controlat (Període: Juliol 2003-Juliol 2005)
-	Número de pacients: 148 pacients, edat promig 71 anys (37-95), 34% homes i 66% dones.
-	Criteris d'inclusió: SMD segons criteris FAB, risc baix o intermig-1 segons IPSS, deleció 5q31-33 \pm altres anomalies citogenètiques i anèmia transfusió-depenents (≥ 2 CH en les 8 setmanes prèvies a l' inici de l'estudi), $> 10\%$ blasts en MO si deleció 5q aïllada. <ul style="list-style-type: none"> o La freqüència de transfusions i el valor d' Hb pretransfusió en les 8 setmanes prèvies a l' inici varen ser considerats valors de referència per tal d' avaluar la resposta. o Els criteris establerts de cara a administrar transfusions varen ser: 2 CH si hematòcrit 24-21%, 3 CH si 20-18% i 4 CH si $< 18\%$.
-	Criteris d'exclusió: neutròfils $< 500/\mu\text{L}$, plaquetes $< 50.000/\mu\text{L}$, CMMoL proliferativa (>12.000 leucòcits/ μL), factors de creixement o altres teràpies no transfusionals < 28 dies, tractaments associats a SMD, hipersensibilitat coneguda a Talidomida o altres malalties associades clínicament significatives.
-	Branques de tractament: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Len 21-D: Lenalidomida 10 mg/dia OR, dies 1-21, cada 28 dies.(N=46) . ➤ Len D: Lenalidomida 10 mg/dia OR (N=102). <ul style="list-style-type: none"> o L' esquema Len 21-D va ser aplicat a l' inici de l'assaig, però va ser posteriorment modificat a l' esquema Len D, tenint en compte el temps transcorregut entre l' inici del tractament i la resposta en l' estudi pilot. o En cas de toxicitats grau 3-4: suspensió del tractament fins a recuperació. Reinici amb 5mg/dia o 5mg/dies alterns OR, segons tolerància. o Es va permetre la utilització de factors de creixement en les neutropènies.
-	Objectiu principal: Resposta Hematològica amb % Pacients TI: no requeriments transfusionals durant 8 setmanes consecutives i augment en la concentració d' Hb en $\geq 1\text{g/dL}$.
-	Objectius secundaris: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Durada de la resposta ➤ % Pacients amb Resposta Hematològica Menor (RHM): reducció $\geq 50\%$ en els requeriments transfusionals ➤ % Pacients amb Resposta Citogenètica: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resposta Citogenètica Completa: absència de cèl·lules en metafase amb alguna clona anormal ▪ Resposta Citogenètica Parcial: reducció $\geq 50\%$ en la proporció de cèl·lules anormals en metafase

- Progressió Citogenètica: aparició d' una nova clona cromosòmica anormal
- Resposta Patològica: avaluació morfològica de MO per a establir categoria FAB
- Seguretat del tractament
- **Tipus d'anàlisi:** anàlisi per intenció de tractar (ITT)
- **Període de tractament:** fins a fallida del tractament, progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable
- **Període de seguiment promig:** els recomptes hematològics complets es varen aplicar setmanalment, durant les primeres 8 setmanes. Posteriorment, es varen realitzar cada 15 dies. Les proves diagnòstiques amb aspirat de MO, biòpsia i anàlisi citogenètica es varen repetir 24 setmanes després d' haver iniciat el tractament. Els pacients amb resposta a la setmana 24 varen continuar amb el tractament.
- **Utilitat i validesa pràctica:**
 El disseny no permet avaluar prospectivament el règim posològic més efectiu.
 L' assaig va ser dissenyat, monitoritzat i avaluat per l' investigador principal. Les anàlisis citogenètiques i patològiques varen ser revisades per Celgene.
 Es conclou que la resposta hematològica a Len no es veu afectada negativament per IPSS, però el nombre de pacients inclosos amb risc IPSS intermig-2 o alt és molt reduït. No es valora supervivència, però seria una variable difícil d' assolir en aquests subgrups de malalts (IPSS baix o int-1).
 El disseny és de fase II i no comparatiu, raó per la que és difícil valorar la validesa interna dels resultats. Possiblement el millor comparador seria teràpia de suport (transfusions principalment).
 Les dades només són aplicables a la població analitzada: : SMD segons criteris FAB, risc baix o intermig-1 segons IPSS, deleció 5q31-33. Fora d'aquesta població els resultats no són extrapolables.

Característiques Clíniques i Hematològiques a Destacar	
Durada de SMD	2,5 anys (0,1-20,7)
CH Transfesos en 8 setmanes prèvies a estudi	6 (0-18)
% Pacients \geq 2 CH/mes	71%
Categoria SMD segons FAB:	
AR	52%
RARS	12%
AREB	20%
CMMoL	2%
LMA	1%
LMC Atípica	2%
Mostra MO Inadequada o No SMD	11%
Categoria AR i RARS segons FAB	
	64%
Risc segons IPSS:	
Baix	37%
Intermig-1	44%
Intermig-2 o Alt	5%
No Classificat	14%
(Mostra MO inadequada, no SMD, incapacitat d' estimar complexitat cariotip)	
Risc Baix-Intermig-1 segons IPSS	
	81%
% Pacients amb del 5q aïllada	
	73%
% Pacients amb del 5q + altres anormalitats citogenètiques	
	27%
% Pacients amb Neutròfils $<$ 1.500/ μ L	
	30%
% Pacients amb Plaquetes $<$ 100.000/ μ L	
	19%
% Pacients prèviament tractats amb EPOs	
	73%
% Pacients prèviament tractats amb QT	
	39%
% Pacients prèviament tractats amb Quelants Fe	
	37%

Resposta Hematològica a Lenalidomida Resultats Estudi CC-5013-MDS-003

Variable	Len D (N=102)*	Len 21-D (N=46)*	Total (N=148)
% Pacients Transfusió-Independents (setmana 24)	70%	61%	67%
% Pacients amb Reducció \geq 50% Requeriments Transf. (setmana 24)	8%	11%	9%
% Pacients amb Resposta Hematològica Total (setmana 24)	77%	72%	76%
Temps fins a la Resposta (setmanes)	4,7	4,3	4,6
Durada de la Resposta (setmanes)			44
Hb (g/dL) Inicial	7,7	8,0	7,8
Hb (g/dL) Resposta	13,4	13,5	13,4
Increment Hb (g/dL)	5,4	5,4	5,4

*La dosi diària va ser 10mg.

Hb inicial: valor mínim obtingut durant el període inicial. Hb resposta: valor màxim obtingut durant el període transfusió-independent.

Durant un any, el 62% dels pacients responedors es va mantenir transfusió-independent. Amb promig de seguiment de 104 setmanes, el 53% dels pacients responedors continuaven sent transfusió-independents.

Les taxes de resposta no es varen veure afectades significativament per factors com ara l'edat, sexe, categoria FAB, IPSS o patró citogenètic.

La taxa de pacients transfusió-independent va ser significativament menor en pacients amb trombocitopènia inicial vs la resta (39% vs 73%, $p=0,001$).

Una anàlisi multivariant va demostrar que la resposta hematològica a Lenalidomida s'afectava negativament per 2 variables: trombocitopènia i elevats requeriments transfusionals.

Resposta Hematològica a Lenalidomida segons Patró Citogenètic **Resultats Estudi CC-5013-MDS-003**

Variable	N=147	Pacients amb Independència-Transf. (%)	Valor P
Complexitat Cariotip			0,232
Del 5q aïllada	108	69%	
Del 5q + 1 Addicional	27	52%	
Complex ≥ 3	12	67%	

Resposta Citogenètica a Lenalidomida **Resultats Estudi CC-5013-MDS-003**

Complexitat Cariotip	Pacients Avaluats*	Resposta Citogenètica	Resposta Citogenètica Completa
Total	N=85	N=62/85 73%	N=38/85 45%
Pacients amb del aïllada 5q	N=64	N=49/64 77%	N=29/64 45%
Pacients amb del 5q + 1 anormalitat addicional	N=15	N=10/15 67%	N=6/15 40%
Cariotip complex (≥ 3 anormalitats) Valor P	N=6	N=3/6 50% 0,27	N=3/6 50% 0,93

* En la resposta citogenètica, només 85 pacients varen poder ser avaluats a l'inici i a la setmana 24.

Les respostes citogenètiques es varen correlacionar amb les respostes hematològiques, de tal forma que 61 de 62 pacients amb respostes citogenètiques parcials o completes varen ser T1.

Una anàlisi multivariant va demostrar que només 2 variables es podien associar amb una baixa probabilitat de resposta citogenètica: trombocitopènia i edat ≤ 60 anys.

L'avaluació de la progressió citogenètica es va poder realitzar en 119 pacients. Dels 62 pacients amb resposta citogenètica: 17 (27%) varen retornar al patró inicial, 14 (23%) varen incrementar el nombre de cèl·lules anormals en metafase, 4 (6%) varen presentar una nova clona associada a del 5q i 6 (10%) varen presentar nova clona sense del 5q.

Dels 106 pacients avaluats per la resposta patològica central, el 82% varen ser IT. En la setmana 24, 38 pacients d'aquests 106 (36%) varen presentar una completa resolució de la displàsia citològica en totes les línies hematològiques. El 74% dels pacients que presentaven excés de blasts (promig inicial $7,0 \pm 2,4\%$) varen aconseguir retornar a $< 5\%$ blasts, amb un % promig en la setmana 24 d' $1,0 \pm 1,8\%$. Un 64% dels pacients amb RARS i avaluats varen passar d'uns valors inicials de sideroblasts en anell del $40 \pm 10\%$ fins a $0 \pm 2,8\%$ en la setmana 24. 8 pacients varen progressar a SMD de categoria FAB més avançada i 8 a LMA.

Una anàlisi multivariant amb factors pronòstic com: % blasts ($\geq 5\%$ vs 5% ...), complexitat del cariotip, durada de la malaltia, concentració LDH, presència o absència de neutropènia, trombocitopènia, síndrome 5q-, resposta hematològica i resposta citogenètica va demostrar que la progressió de la malaltia s' associava únicament amb una baixa freqüència de la resposta citogenètica (13% vs 45%, $p=0,05$).

4b.- Avaluació de fonts secundàries

➤ **NCCN (National Comprehensive Cancer Network)**

En la **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology v.1.2007** sobre **Myelodysplastic Syndromes**, la Len apareix recomanada amb **Categoria 2A** en la següent indicació:

➤ **SMD de risc baix-intermig-1 IPSS i amb del 5q ± altres anomalies citogenètiques i citopènies significatives: Len després de tractament de suport.**

El tractament de suport inclou: transfusions (CH i plaquetes), antibiòtics, antifibrinolítics, quelants de ferro i citoquines (EPOs, G-CSF en pacients neutropènics amb infeccions resistents o recurrents).

Categoria 2A: Consens NCCN uniform, basat en un nivell d' evidència menor que inclou experiència clínica i que fa que la recomanació sigui apropiada.

➤ **CCO (Cancer Care Ontario)**

Amb data d' abril de 2008, Len apareix en el formulari del CCO en la indicació SMD 5q-.

➤ **NICE (National Institut for Health and Clinical Excellence)**

No s' ha trobat cap referència en relació a Len en SMD.

5.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5a.- Descripció dels efectes secundaris més significatius. Assaigs clínic pivotals

Els principals efectes secundaris reportats en l' estudi clínic pivotals CC-5013-MDS-003 amb un total de 148 pacients varen ser: trombocitopènia 61,5% i neutropènia 58,8%. D' altres efectes secundaris més freqüents varen ser diarrea 48,6%, prurit 41,9%, rash 35,8% i fatiga 31,1%

Pel que fa als efectes secundaris greus grau 3-4 més freqüents:

Efectes secundaris greus grau 3-4 més freqüents (>4%)	% (N=148)
Total pacients amb mínim 1 efecte secundari greu	88,5%
Neutropènia	53,4%
Trombocitopènia	50,0%
Pneumònia	7,4%
Rash	6,8%
Anèmia	6,1%
Leucopènia	5,4%
Fatiga	4,7%
Disnea	4,7%
Dolor esquena	4,7%
Neutropènia febril	4,1%
Nàusees	4,1%

Generalment, la toxicitat hematològica grau 3-4 es produïa ràpidament. Així, el 62% dels pacients varen presentar aquest tipus de toxicitat durant les primeres 8 setmanes de tractament.

La neutropènia grau 4 va ser més freqüent en el grup Len D vs Len 21-D: 44,1% vs 17,4% ($p < 0.001$), mentre que la trombocitopènia grau 4 va ser més freqüent en el grup Len 21-D vs Len D: 15,2% vs 6,9% ($p = 0,05$).

Pel que fa a les morts produïdes durant l'estudi: 11 pacients varen morir mentre rebien tractament o després de 30 dies d'haver rebut l'última dosi de Len. Només 3 casos amb neutropènia i infecció varen ser relacionats amb el tractament.

L'ajustament de la dosi de Len es va requerir en 124 pacients (84%): 93 del grup Len D (91%) i 31 del grup Len 21-D (67%).

En la setmana 24, 32% dels pacients prenen 10mg/dia, 44% 5mg/dia i 24% 5mg/dies alterns.

6.- ÀREA ECONÒMICA

6a.- Cost tractament. Cost incremental

Comparativa de Costos de Tractament Front Altres Alternatives				
	Règim Avaluat	Règims Comparats		
	Lenalidomida	Azacitidina	Ara-C DB Citarabina	Al-lo-TPH
Preu Unitari (PVL+IVA)	Revlimid® 10mg Càps:	Vidaza™ 100mg Vial Liof: 381 € (3,81 €/mg)	Citarabina vial 500mg 11,1072€	
Posologia	10mg/dia OR.	75mg/m ² /dia SC x 7 dies cada 28 dies.		
Cost Tractament Complet/Cicle*	7.522,40€	5.334 €		-
Costos Associats	-	Hospital de Dia i Preparació		-
Cost Global/Cicle (28 dies)	7.522,40 €	5.334 €		40.060€***
Cost Tractament **	90.269€	64.008€	400€ aprox	40.060€***
Cost-incremental		26.261€ però valorar que el període de tractament i el grup IPSS són diferents	89.869€	50.209€

*El càlcul s'ha realitzat tenint en compte el nombre de vials utilitzats per a cada dia de tractament. Per motius d'estabilitat del fàrmac, les restes de medicació no es poden aprofitar.

**Azacitidina: Segons mitjana de resposta clínica de 330 dies (12 cicles). Lenalidomida: S'utilitza càlcul d'Segons assaig pivotal la independència transfusional es va mantenir més d'1 any en el 62% dels malalts amb resposta. La mitjana (segons anàlisi Kaplan-Meier) no es va poder calcular (rang 8,6 a 89 o més setmanes).

***Segons estudi Alexion (veure informe Eculizumab)

Comparativa de Costos i Eficàcia del Tractament Segons Subgrups de malalts		
	Del 5q	No del 5q
	Lenalidomida	Lenalidomida
Cost Tractament	90.269€/any	90.269€/any
% Pacients amb IT (setmana 24)	67%	26%

6b.- Cost Eficàcia Incremental (CEI)

No es pot realitzar el càlcul del CEI degut a que no es disposen de dades que avaluin Len en vers altres alternatives.

6c.- Cost Eficàcia Incremental. Estudis publicats

Estudi Goss i cols

Estudi cost-efectivitat de lenalidomida vs la millor teràpia de suport en SMD baix risc o risc intermig-1 i deleció 5q. Es realitza a través d'un model analític de decisió on l'objectiu principal és la independència transfusional. Els costos valorats són: transfusions, medicació, quelació, proves de laboratori, visites mèdiques i altres.

Dades costos:

- Cost branca Len: 63.385\$/any
- Cost branca millor suport: 54.940\$/any

Dades ganancia incremental:

- No transfusió: 0,53
- QALY 0,25

Cost-eficàcia incremental:

- No transfusió: 16.066\$/no transfusió
- QALY 35.050\$/QALY

Els autors conclouen que Len és cost-efectiva en aquests subgrups de malalts.

8.- BIBLIOGRAFIA

- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2007
- Fitxa tècnica Revlimid®
- www.fda.gov
- Melchert M, List A. Targeted therapies in myelodysplastic syndrome. Semin Hematol. 2008 Jan;45(1):31-8.
- Raza A i cols..Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood. 2008 Jan 1;111(1):86-93. Epub 2007 Sep 24
- Goss TF i cols. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. Cancer Control. 2006 Dec;13 Suppl:17-25
- List A i cols Myelodysplastic Syndrome-003 Study Investigators. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med. 2006 Oct 5;355(14):1456-65.
- List A i cols. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2005 Feb 10;352(6):549-57.
- Giagounidis A i cols Practical recommendations on the use of lenalidomide in the management of myelodysplastic syndromes. Ann Hematol. 2008 May;87(5):345-52.