

LENALIDOMIDA

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 31/01/2008

3.- 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:

- Espanya: DH (Diagnòstic hospitalari). Aportació reduïda.
- Catalunya:.. Pendent de confirmació per part del Servei Català de la Salut que s'estableix que en l'àmbit del CatSalut la dispensació de Revlimida® es pugui efectuar des dels serveis de farmàcia dels hospitals de la XHUP..

Via de registre: Centralitzat.

| Presentacions i preu | | | |
|----------------------------------|-----------------------|---------------|---------------------------|
| Forma farmacèutica i dosi | Envàs | Codi nacional | Cost per unitat (PVL+IVA) |
| Revlimid® Càpsules dures 5mg | Caixes de 21 càpsules | 659 385.1 | 5.328,36 € |
| Revlimid® Càpsules dures 10mg | Caixes de 21 càpsules | 659 386.8 | 5.641,80 € |
| Revlimid® Càpsules dures 15mg | Caixes de 21 càpsules | 659 387.5 | 5.923,90 € |
| Revlimid® Càpsules dures 25mg | Caixes de 21 càpsules | 659 388.2 | 6.519,41 € |

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ Espanya(12/07) /EMEA (6/07)

- 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.
- **Gener/2008.** Es rebutja l' aprovació de Revlimid® per al tractament de l'anèmia en síndrome mielodisplàsic (SMD), designat com a medicament orfe.

➤ FDA

- **Desembre/2005.** Revlimid® s' aprova per al tractament de pacients amb un subtipus de SMD que presenta com anormalitat citogenètica la deleció del cromosoma 5q.
- **Juliol/2006.** Revlimid® en combinació amb dexametasona s' aprova en el tractament de pacients amb MM que hagin rebut una teràpia prèvia.

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).

Les autoritats competents acorden els detalls de distribució i la implementació de programes nacionals que garanteixen, abans del llançament i de la prescripció del producte, que tots els professionals sanitaris reben directament la informació necessària sobre el producte amb la inclusió d'una sèrie d'elements essencials com ara:

- Informació per a professionals sanitaris
- Kit educatiu per al professional sanitari
- Follets educatius per als pacients
- Tarja del pacient

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.

4b.- Mecanisme d'acció

La Lenalidomida és un fàrmac que presenta propietats antineoplàsiques, antiangiogèniques, proeritropoiètiques i immunomoduladores. Específicament:

- inhibeix la proliferació de determinades cèl·lules hematopoiètiques tumorals (incloses les cèl·lules plasmàtiques tumorals en MM i les que presenten delecions en el cromosoma 5)
- potencia la immunitat cel·lular de limfòcits T i limfòcits *natural killer* (NK) i augmenta el número 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 cèl·lules mare hematopoiètiques CD34+ i
- inhibeix la producció de citoquines proinflamàtores per monòcits (p. ex. TNF- α i IL-6)

4c.- Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

- **MM**

Posologia inicial recomanada:

- Lenalidomida 25mg/dia via oral, dies 1-21, en cicles de 28 dies
- Dexametasona 40mg/dia via oral, en cicles de 28 dies:
 - dies 1-4, 9-12 i 17-20, durant els primers 4 cicles
 - dies 1-4, en cicles posteriors

El tractament amb Revlimid® no s'ha d'iniciar en cas que:

- el recompte absolut de neutròfils (RAN) sigui $< 1 \times 10^9/L$ i/o
- el recompte de plaquetes sigui $< 75 \times 10^9/L$ o bé $< 30 \times 10^9/L$, en cas d'infiltració de moll d'ós per cèl·lules plasmàtiques

La posologia inicial es pot modificar seguint els nivells de dosi recomanats (Taula 1) i tenint en compte:

- l'aparició de toxicitats grau 3 ó 4, especialment, neutropènia o trombocitopènia (Taula 2)
- o l'existència o aparició d'insuficiència renal (Taula 3)

Taula 1. Nivells de dosi establerts per a Revlimid®

| | |
|--|----------|
| Dosi Inicial (Nivell de Dosi 0) | 25mg/dia |
| Nivell de Dosi 1 | 15mg/dia |

| | |
|-------------------------|----------|
| Nivell de Dosi 2 | 10mg/dia |
| Nivell de Dosi 3 | 5mg/dia |

Taula 2. Recomanacions de dosificacions de Revlimid® segons Grau de Toxicitat

| Trombocitopènia | |
|--|---|
| Recòmpte Plaquetes | Mesures Recomanades |
| Reducció a $< 30 \times 10^9/L$ | Interrompre tractament amb Revlimid® |
| Recuperació a $\geq 30 \times 10^9/L$ | Reiniciar tractament amb nivell de dosi 1 |
| Per cada reducció posterior a $< 30 \times 10^9/L$ | Interrompre tractament amb Revlimid® |
| Si torna a recuperar a $\geq 30 \times 10^9/L$ | Reiniciar tractament amb un nivell de dosi inferior (nivell 2 ó 3). No administrar $< 5mg/dia$. |

| Neutropènia | |
|--|---|
| RAN | Mesures Recomanades |
| Reducció a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompre tractament amb Revlimid® |
| Recuperació a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, si la neutropènia és la única toxicitat observada | Reiniciar tractament amb dosi inicial |
| Recuperació a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, si s'observen altres toxicitats hematològiques | Reiniciar tractament amb nivell de dosi 1 |
| Per cada reducció posterior a $< 0,5 \times 10^9/L$ | Interrompre tractament amb Revlimid® |
| Si torna a recuperar a $\geq 0,5 \times 10^9/L$ | Reiniciar tractament amb un nivell de dosi inferior (nivell 2 ó 3). No administrar $< 5mg/dia$. |

Taula 3. Recomanacions de dosificacions de Revlimid® en Insuficiència Renal

| Insuficiència Renal | |
|---|--|
| Funció Renal (ClCr) | Mesures Recomanades |
| IR Lleu ClCr ≥ 50 mL/min | Dosi inicial |
| IR Moderada ClCr ≥ 30 i < 50 mL/min | 10mg/dia* |
| IR Greu ClCr < 30 mL/min, no requereix diàlisi | 15 mg en dies alterns |
| IR Terminal ClCr < 30 mL/min, requereix diàlisi | 15 mg 3 cops/setmana després de cada sessió de diàlisi |

* La dosi pot augmentar-se a 15mg/dia després de 2 cicles de tractament si el pacient no respon al tractament i el tolera.

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.
- Oblit d'una presa:
 - Si el temps transcorregut des de l'oblit és < 12 hores, la dosi pot ser administrada.
 - Si el temps transcorregut des de l'oblit és > 12 hores, la dosi no pot ser administrada, però sí s'haurà de prendre la dosi corresponent del dia següent a l'hora habitual.

4d.- Farmacocinètica

Lenalidomida és un fàrmac estructuralment relacionat amb Talidomida. In vitro presenta una potència de 10-1000 vegades superior a la Talidomida.

Presenta un àtom de C asimètric i, per tant, pot existir com a formes òpticament actives S(-) i R(+). Lenalidomida es produeix com una barreja racèmica.

En voluntaris sans, Lenalidomida s'absorbeix ràpidament després de l'administració via oral, obtenint concentracions plasmàtiques màximes (C_{màx}) entre 0,625 i 1,5 hores post administració. L'administració conjunta amb aliments no altera la magnitud de l'absorció. La

Cmàx i l'àrea sota la corba (AUC) augmenten proporcionalment amb els augments de la dosi. L'administració de dosis repetides no provoca una acumulació marcada del fàrmac. En plasma, l'exposició relativa dels enantiòmers S i R de Lenalidomida s'aproxima al 56% vs 44%, respectivament.

Anàlisis farmacocinètiques de Lenalidomida en pacients amb MM indiquen que el fàrmac s'absorbeix ràpidament amb tots els nivells de dosi, assolint Cmàx a les 0,5 i 4 hores post administració. En aquests pacients, els valors de Cmàx i AUC també augmenten proporcionalment amb la dosi després d'administrar dosis úniques i múltiples.

In vitro, (¹⁴C)-Lenalidomida presenta una baixa unió a proteïnes plasmàtiques, amb un valor promig de 29,2% en voluntaris sans i 22,7% en pacients amb MM.

Lenalidomida no es metabolitza per la via del citocrom P450. Estudis in vitro mostren que tampoc presenta cap efecte inhibidor sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 i CYP3A.

La major part de Lenalidomida (65-85%) s'elimina de forma intacta via renal. Així, pacients amb disminució de l'excreció renal, presenten menor aclariment del fàrmac i per tant, major AUC.

La semivida d'eliminació de Lenalidomida augmenta amb la dosi, des d'aproximadament 3 hores amb 5mg fins a 9 hores amb dosis de 400mg. L'estat d'equilibri estacionari s'assoleix en el dia 4.

4e.- Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles en l'Hospital.

L'ICO, a través del Grup de Treball de Mieloma Múltiple constituït per recomanació de la Comissió Farmacoterapèutica, disposa d'una Guia de les Opcions terapèutiques en Mieloma Múltiple en pacients refractaris o en recaiguda (desembre/2005), i en ella consten:

| Característiques comparades amb altres medicaments similars | | |
|---|---|---------------------------|
| Nom | Bortezomib (Velcade®) | Talidomida (Thalidomide®) |
| Presentació | Vial 3,5 mg Liof | Càps 50 mg |
| Posologia | 1,3 mg/m ² IV 5 seg, dies 1, 4, 8 i 11 de cada 21 dies | 200mg – 800mg /dia OR |
| Característiques diferencials | Medicament Ús Hospitalari | Medicament Ús Compassiu |

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5a.- Assaigs clínics disponibles en la indicació clínica avaluada

En la bibliografia revisada relacionada amb Lenalidomida i la indicació de MM recaigut o refractari s'han trobat un total de 5 assaigs clínics realitzats amb un total de 1055 pacients inclosos:

- 1 assaig clínic Fase I/II (**CDC-501-001**) per definir farmacocinètica, seguretat i dosi màxima tolerada (DMT) en la indicació avaluada, (N=27 pacients):
 - *Richardson PG i cols, Blood, 2002; 100(9):3063-7*
- 2 assaigs clínics Fase II (**CC-5013-MM-007 i CC-5013-MM-014**) per avaluar eficàcia del tractament en la mateixa indicació, (N= 102 i 222 pacients, respectivament):
 - *Richardson PG i cols, Blood, 2006; 108(10):3458-64*
 - Informe EPAR 2007

- 2 assaigs clínics pivotals Fase III, amb idèntic disseny, (**CC-5013-MM-009 i CC-5013-MM-010**), per avaluar l'eficàcia i seguretat de la combinació de Lenalidomida-Dexametasona (Len/Dex) vs Placebo-Dexametasona (Plac/Dex) en MM recaigut o refractari, (N=353 i 351 pacients):
 - *Weber DM i cols, N Engl J Med, 2007; 357(21):2133-42.*
 - *Dimopoulos M i cols, N Engl J Med, 2007; 357(21):2123-32.*

Tenint en compte la similitud existent entre els 2 assaigs clínics pivotals, es realitza una descriptiva conjunta:

| |
|---|
| <p>Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America.</p> <p>Estudi CC-5013-MM- 009: <i>Weber DM. i cols. N Engl J Med, 2007; 21: 2133-42.</i></p> |
| <p>Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.</p> <p>Estudi CC-5013-MM- 010: <i>Dimopoulos M. i cols. N Engl J Med, 2007; 21: 2123-32.</i></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> - Disseny: Fase III, multicèntrics, doble-cecs, randomitzats, controlats amb placebo, amb grups paral·lels - Número de pacients: <ul style="list-style-type: none"> ○ MM-009: 353 pacients (Des de Febrer 2003 fins a Abril 2004). Participació de 44 hospitals d' EEUU i 4 de Canadà. Data de desenmascarament: Juny 2005 ○ MM-010: 351 pacients (Des de Setembre 2003 fins a Setembre 2004). Participació de 6 hospitals d' Austràlia, 41 d' Europa i 3 d' Israel. Data de desenmascarament: Agost 2005 - Criteris d'inclusió: ≥ 18 anys (edat promig: 63 anys), amb MM estadiatge II-III, amb progressió de la malaltia després de mínim 1 tractament antiMM, amb malaltia mesurable (concentració de proteïna monoclonal sèrica ≥ 0,5g/dL o proteïna en orina de Bence Jones ≥ 0,2g en 24 hores), ECOG de 0, 1 ó 2, AST o ALT < 3 vegades el límit superior de normalitat, Bilirrub < 2 vegades el límit superior de normalitat, Cr sèrica < 221µmol/L, RAN≥1 x 10⁹/L i plaquetes > 75 x 10⁹/L en pacients amb < 50% d'afectació de moll d'ós i >30 x 10⁹/L en pacients amb ≥ 50% d'afectació de moll d'ós Tractaments previs rebuts: RDT, TPH, combinacions amb Dex, Melfalà, Doxorubicina, Talidomida, Bortezomib i altres agents QT. - Criteris d'exclusió: <ul style="list-style-type: none"> ○ MM-009 i MM-010: pacients amb progressió de la malaltia durant el tractament amb dosis elevades de Dex (>200mg Dex/mes) ○ MM-010: pacients amb hipersensibilitat o efectes secundaris incontrolables associats a tractaments previs amb Talidomida o Dex - Branques de tractament: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Len/Dex: Len 25mg/dia OR, dies 1-21, cada 28 dies. Dex 40mg/dia OR, dies 1-4, 9-12 i 17-20 dies, cada 28 dies x 4 primers cicles. Posteriorment, Dex 40mg/dia OR, dies 1-4, cada 28 dies. ➢ Plac/Dex: Dex 40mg/dia OR, dies 1-4, 9-12 i 17-20 dies, cada 28 dies x 4 primers cicles. Posteriorment, Dex 40mg/dia OR, dies 1-4, cada 28 dies. ➢ Es varen permetre modificacions de les dosis de Len i Dex depenent dels resultats clínics i analítics. - Objectiu principal: Temps fins a la progressió (TFP): temps transcorregut des de l'assignació aleatòria fins a la primera evidència de progressió de la malaltia documentada (segons criteris progressió de la malaltia o suspensió del tractament per progressió de la malaltia de Bladé i cols. 1998 o exitus per progressió de la malaltia durant el període de tractament) - Objectius secundaris: Supervivència global (SG), resposta global (RG) i toxicitat (T) - Objectius addicionals: Temps fins a l'aparició del 1er esdeveniment simptomàtic relacionat amb l'esquelet (TFERE) i temps fins el 1er empitjorament de l'ECOG (TFECOG) - Tipus d'anàlisi: Per al TFP, es va considerar clínicament rellevant un increment del 50% en el TFP promig, des de 6 mesos per Dex sola fins a 9 mesos per Len/Dex - Període de tractament: fins a progressió de la malaltia o toxicitat inacceptable - Període de seguiment promig: <ul style="list-style-type: none"> ○ MM-009: 17,6 mesos ○ MM-010: 16,4 mesos <p><u>Avantatges dels estudis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - En ambdós estudis, el disseny es va realitzar entre els investigadors principals, els coinvestigadors i Celgene. El laboratori promotor va realitzar la recollida de dades i va realitzar l'anàlisi final en col·laboració amb un Comitè de monitorització independent i els investigadors principals. - Les característiques demogràfiques i relacionades amb la malaltia, incloent l'estat general i el nombre i tipus de tractaments previs rebuts, varen ser comparables en ambdues branques de tractament i en ambdós assaigs. Així, per a mantenir un balanç adequat de pacients amb diferent pronòstic entre les 2 branques de tractament, l'aleatorització va ser estratificada considerant els següents factors pronòstic: <ul style="list-style-type: none"> ○ el nivell sèric de β2-microglobulina (<2.5mg/L vs ≥2.5mg/L) ○ realització prèvia o no de TPH (0 vs ≥1) ○ nombre previ de tractaments rebuts (1 vs ≥ 2) - Les respostes varen ser avaluades segons els criteris del European Group for Blood and Marrow Transplantation: <ul style="list-style-type: none"> ○ RC: desaparició completa de la proteïna M en sèrum i orina, mitjançant confirmació de 2 mesures per immunofixació, i < 5% de plasmocitosis en moll d'ós. ○ RC Propera: desaparició completa de la proteïna M en sèrum i orina, mitjançant confirmació de 2 mesures per |

- o immunofixació.
 - o **RP:** reducció de la proteïna M $\geq 50\%$ en sèrum ó $\geq 90\%$ en orina o ambdues, mitjançant confirmació de mínim 2 mesures electroforètiques.
 - o **Progressió de la malaltia:** $\geq 25\%$ proteïna M des del nadir; increment absolut de proteïna M $> 500\text{mg/dL}$, comparant amb el valor nadir; increment absolut de proteïna M en orina $> 200\text{mg}$ en orina de 24 hores; aparició de qualsevol nova lesió o plasmocitoma o concentració sèrica de $\text{Ca} > 2,9\text{mmol/L}$.
 - En ambdós estudis es va planificar una anàlisi preliminar si algun esdeveniment s'observava en el 50% dels pacients per tal de determinar si els estudis s'havien d'aturar per superioritat, futilitat o toxicitat no favorable
 - S'inclouen pacients recaiguts o refractaris a Bortezomib o Talidomida, podent analitzar els resultats obtinguts amb Len en aquests subgrups de pacients
- Limitacions dels estudis:
- Cap estudi fa una comparativa directa de Len vs altres alternatives en MM recaigut o refractari com ara Bortezomib o Talidomida

• **Anàlisi combinada MM-009 i MM-010**

L'anàlisi combinada d'ambdós estudis MM-009 i MM-010, en les dates d'obertura d'aquests, amb una durada promig de tractament de 28,1 setmanes, mostra els següents resultats d'eficàcia:

**Anàlisi Combinada de Resultats d'Eficàcia
MM-009 i MM-010**

| Variables Avaluades | Len/Dex N=353 | Plac/Dex N=351 | Hazard Ratio/Odds Ratio* IC 95% P-valor |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|---|
| TFP Promig (Setmanes) [IC 95%] | 48,3 [41,1-60,1] | 20,1 [19,9-20,7] | 0,35 [0,29-0,43] p<0,001 |
| R Global (N,%) | 214 (60,6%) | 77 (21,9%) | 0,18 [0,13-0,25], p<0,001 |
| R Completa (N,%) | 53 (15,0%) | 7 (2,0%) | 0,12 [0,05-0,26], p<0,001 |
| RC P- RP | 161 (45,6%) | 70 (19,9%) | 0,30 [0,21-0,42], p<0,001 |
| SLP Promig (Setmanes) [IC 95%] | 47,3 [36,9-58,4] | 20,1 [18,1-20,3] | 0,38 [0,32-0,46], p<0,001 |
| SG a 1 any | 82% | 75% | 0,75 [0,59-0,95], p = 0,015 |

En l'anàlisi combinada d'ambdós estudis, la SG a l'any va ser del 82% en pacients tractats amb Len/Dex vs 75% en pacients tractats amb Plac/Dex, després d'iniciar el tractament i amb seguiment promig de 98 setmanes (mínim: 0,3 i màxim: 163,3).

Malgrat 170 pacients dels 351 randomitzats en la branca Plac/Dex varen rebre tractament amb Len/Dex després de l'obertura del cec, en l'anàlisi combinada, la SG mostra un avantatge significatiu en la branca Len/Dex vs Plac/Dex.

• **Anàlisi preliminar**

En l'anàlisi preliminar planificat, realitzat en Febrer de 2005, es va comprovar que el criteri predeterminat per tal d'aturar els estudis per superioritat en el principal objectiu s'havia assolit. El TFP promig en la branca control Plac/Dex era de 20,1 setmanes en ambdós estudis, mentre que en la branca Len/Dex, l'estudi MM-009 presentava un TFP promig de 41,1 setmanes, i en l'estudi MM-010 encara no s'havia assolit, trobant-se diferències estadísticament significatives entre ambdues branques.

**Temps Fins a Progressió segons protocol: Anàlisi Preliminar
MM-009: Juliol-2004
MM-010: Setembre-2004**

| TFP | Estadística | Estudi MM-009 | | Estudi-MM-010 | |
|---------------|-------------------|------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | Len/Dex N=170 | Plac/Dex N=171 | Len/Dex N=176 | Plac/Dex N=175 |
| Progressió | N (%) | 44 (25,9%) | 98 (57,3%) | 39 (22,2%) | 99 (56,6%) |
| No Progressió | N (%) | 126 (74,1%) | 73 (42,7%) | 137 (77,8%) | 76 (43,4%) |
| TFP Global | Promig (Setmanes) | 41,1 | 20,1 | NE | 20,1 |
| | IC 95% | [30,3-NE] | [16,7-24,1] | [36,1-NE] | [20,0-22,1] |

| | | |
|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Hazard Ratio IC 95% | 3,073 [2,149, 4,395] | 3,246 [2,239, 4,708] |
| Log-rank Test P- valor | < 0,001 | < 0,001 |

NE: No estimable.

Aquest fet va provocar el desenmascarament dels tractaments, permetent l'administració de Lenalidomida als pacients de la branca control.

- Anàlisi secundària (posterior a obertura del cec)**

L'anàlisi secundària final, posterior a l'obertura del cec, va generar els següents resultats:

Temps Fins a Progressió segons protocol: Anàlisi Secundari

MM-009: Juny-2005

MM-010: Agost-2005

| TFP | Estadística | Estudi MM-009 | | Estudi-MM-010 | |
|-------------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------|
| | | Len/Dex N=177 | Plac/Dex N=176 | Len/Dex N=176 | Plac/Dex N=175 |
| Progressió | N (%) | 92 (52,0%) | 132 (75,0%) | 82 (46,6%) | 142 (81,1%) |
| No Progressió | N (%) | 85 (48,0%) | 44 (25,0%) | 94 (53,4%) | 33 (18,9%) |
| TFP Global | Promig (Setmanes) | 48,1 | 20,1 | 48,7 | 20,1 |
| | IC 95% | [36,9-1,4] | [16,7-23,1] | [40,9-72,1] | [18,1-20,7] |
| Hazard Ratio IC 95% | | 2,822 [2,146, 3,701] | | 2,850 [2,159, 3,762] | |
| Log-rank Test P- valor | | < 0,001 | | < 0,001 | |

Pel que fa a l'índex de resposta al tractament, tant l'anàlisi preliminar com l'anàlisi secundària final varen mostrar, en ambdós estudis, que la RG de la branca Len/Dex presentava millors resultats vs la branca Plac/Dex, amb diferències estadísticament significatives.

Índex de Resposta: Anàlisi Secundari

MM-009: Juny-2005

MM-010: Agost-2005

| Respostes | Estudi MM-009 | | Estudi-MM-010 | |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | Len/Dex N=177 | Plac/Dex N=176 | Len/Dex N=176 | Plac/Dex N=175 |
| Resposta Global | 108 (61,0%) | 35 (19,9%) | 106 (60,2%) | 42 (24,0%) |
| RC | 25 (14,1%) | 1 (0,6%) | 28 (15,9%) | 6 (3,4%) |
| RC Propera | 52 (29,4%) | 16 (9,1%) | 46 (26,1%) | 16 (9,1) |
| RP | 31 (17,5%) | 18 (10,2) | 32 (18,2%) | 20 (11,4%) |
| No Resposta | 69 (39,0%) | 141 (80,1%) | 70 (39,8%) | 133 (76,0%) |
| Malaltia Estable | 54 (30,5%) | 102 (58,0%) | 53 (30,1%) | 97 (55,4%) |
| Progressió Malaltia | 5 (2,8%) | 25 (14,2%) | 3 (1,7%) | 25 (14,3%) |
| No Avaluable | 10 (5,6%) | 14 (8,0%) | 14 (8,0%) | 11 (6,3%) |
| P- valor | < 0,001 | | < 0,001 | |

La següent taula recull els resultats obtinguts en l'anàlisi d'altres variables avaluades com ara el TFECOG:

Temps Fins a 1er Empitjorament ECOG (TFECOG): Anàlisi Secundari

MM-009: Juny-2005

MM-010: Agost-2005

| Estadística | | Estudi MM-009 | | Estudi-MM-010 | |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | Len/Dex N=177 | Plac/Dex N=176 | Len/Dex N=176 | Plac/Dex N=175 |
| TFECOG | N | 171 | 174 | 173 | 172 |
| Empitjorament | N (%) | 88 (51,5%) | 101 (58,0%) | 111 (64,2%) | 97 (56,4%) |
| No Empitjorament | N (%) | 83 (48,5%) | 73 (42,0%) | 62 (35,8%) | 75 (43,6%) |
| TFECOG Global | Promig (Setmanes) | 36,3 | 12,1 | 10,1 | 12,3 |
| | IC 95% | [16,1-NE] | [8,3-16,4] | [8,1-16,1] | [10,1-24,1] |
| Log-rank Test P- valor | | 0,012 | | 0,271 | |

Pel que fa als resultats obtinguts en relació a **SG**:

- L' estudi MM-009 va mostrar diferències estadísticament significatives en la branca Len/Dex vs Plac/Dex. El 20,9% dels pacients de la branca Len/Dex (37/177) havien mort vs el 35,2% dels pacients de la branca Plac/Dex (62/176).
- L'estudi MM-010 no va mostrar diferències estadísticament significatives entre ambdues branques 27% (47/176) vs 34% (59/175) exitus, respectivament.
- **Anàlisi de subgrups**

Altres anàlisis per subgrups de pacients, realitzats per separat en ambdós estudis pivotals, segons, sexe, edat, concentració sèrica de β 2-microglobulina, teràpies prèvies i nombre de teràpies prèvies també varen mostrar diferències en el TFP que afavorien a la branca Len/Dex. La següent taula recull les dades d' anàlisis, obtingudes durant l' anàlisi preliminar, sobre l' índex de resposta per subgrups segons el tipus de teràpies prèvies rebudes:

Índex de Resposta en Subgrups de Pacients Seleccionats: Anàlisi Preliminar
MM-009: Juliol-2004
MM-010: Setembre-2004

| Respostes Globals | Estudi MM-009 | | | Estudi-MM-010 | | |
|----------------------------|-------------------|-------------------|---------|-------------------|-------------------|---------|
| | Len/Dex N=177 | Plac/Dex N=176 | P-valor | Len/Dex N=176 | Plac/Dex N=175 | P-valor |
| Talidomida Prèvia | | | | | | |
| Sí | 42/74 (56,8%) | 10/80 (12,5%) | < 0,001 | 26/53 (49,1%) | 11/67 (16,4%) | 0,002 |
| No | 66/103 (64,1%) | 25/96 (26,0%) | < 0,001 | 80/123 (65,0%) | 31/108 (28,7%) | < 0,001 |
| Bortezomib Previ | | | | | | |
| Sí | 13/19 (68,4%) | 2/20 (10,0%) | < 0,001 | 0/8 | 0/7 | - |
| No | 95/158 (60,1%) | 33/156 (21,2%) | < 0,001 | - | - | - |
| Nº Teràpies Prèvies | | | | | | |
| 1 | 44/68 (64,7%) | 15/67 (22,4%) | < 0,001 | 37/56 (66,1%) | 17/57 (29,8%) | < 0,001 |
| ≥ 2 | 64/109 (58,7%) | 20/109 (18,3%) | < 0,001 | 69/120 (57,5%) | 25/118 (21,2%) | < 0,001 |
| TPH Previs | | | | | | |
| Sí | 72/109 (66,1%) | 21/108 (19,4%) | < 0,001 | 60/97 (61,9%) | 27/95 (28,4%) | < 0,001 |
| No | 36/68 (52,9%) | 14/68 (20,6%) | < 0,001 | 46/79 (58,2%) | 15/80 (18,8%) | < 0,001 |

Els resultats de TFP i SLP en pacients que presentaven resistència primària a Talidomida varen confirmar l' efectivitat de Len/Dex vs Plac/Dex. Fins i tot, pacients que havien estat tractats prèviament amb Talidomida i que havien desenvolupat progressió de la malaltia o que tenien progressió de la malaltia com a millor resposta, el TFP i la SLP varen ser significativament més perllongats en el grup Len/Dex.

En els assaigs pivotals, només una minoria de pacients va rebre com a teràpia prèvia Bortezomib (54/704). No obstant, el TFP va ser significativament superior en la branca Len/Dex vs Plac/Dex. Així, sembla que el tractament previ amb Bortezomib no afecta l' eficàcia de la combinació Len/Dex.

5b.- Avaluació de fonts secundàries

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

En MM recaigut o refractari:

- **Lenalidomida/Dexametasona** apareix recomanat com a **categoria 2B**, malgrat s' especifica que el panel d' experts està esperant la publicació dels 2 estudis pivotals Fase III per tal d' establir una recomanació de **categoria 1**.
- **Bortezomib** apareix com a **categoria 1**, malgrat també s' especifica que es prefereix la combinació Bortezomib/Doxorubicina liposomal pegilada vs Bortezomib com a agent únic, així com que també es prefereix la utilització de Bortezomib com a agent únic vs la combinació Bortezomib/Dexametasona.
- **Talidomida i Talidomida/Dexametasona** apareixen com a **categoria 2B**.

Des d' octubre de 2007, inclou la combinació de Velcade® i Caelyx® com a recomanació de Categoria 1 per al tractament de MM recaigut o refractari en les següents situacions clíniques:

- Pacients amb progressió de la malaltia després d' auto o al·lo-TPH.
- Pacients amb progressió primària de la malaltia després d' auto o al·lo-TPH inicial.
- Pacients no candidats a TPH i que presenten progressió de la malaltia o recaiguda després d' una teràpia inicial d' inducció.

Aquesta recomanació es basa en la recent aprovació de la FDA per la combinació Velcade® i Caelyx® en pacients que no han rebut prèviament Velcade® i han rebut com a mínim una teràpia prèvia.

➤ **CCO (Cancer Care Ontario)**

- Última actualització: Gener/2008. Lenalidomida no apareix com a alternativa de tractament en MM recaigut o refractari. Sí apareixen Bortezomib i Talidomida.

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

- No s'ha trobat cap referència sobre Lenalidomida ni sobre talidomida.
- Bortezomib: està desenvolupada una Guia en MM en recaiguda en monoteràpia. A conseqüència de l'anàlisi cost-eficàcia realitzat per aquesta guia i de la negociació amb el laboratori proveïdor, s'ha arribat a una solució "win-win". Aquesta solució significa que el tractament està disponible en aquesta indicació en el NHS però el tractament administrat dels malalts que fan resposta completa o parcial és finançat pel NHS i si fan resposta mínima o no resposta és finançat pel laboratori proveïdor (veure <http://www.nice.org.uk/newsevents/pressreleases/2007056MultipleMyelomaPressRelease.jsp>)

6.- AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

6a.- Descripció dels efectes secundaris més significatius. Assaigs clínics pivotals Fase III (MM-009 i MM-010)

El perfil de seguretat de Lenalidomida en MM recaigut o refractari s'ha avaluat partint dels resultats combinats obtinguts en els 2 assaigs clínics pivotals MM-009 i MM-010 on es comparaven la combinació Len/Dex vs Plac/Dex. Aquesta anàlisi inclou dades de seguretat de 703 pacients (353 Len/Dex vs 350 Plac/Dex).

La durada promig del tractament Len/Dex vs Plac/Dex va ser significativament superior en la branca estudiada: 44,0 (0,1-161,7) setmanes vs 23,1 (0,3-124) setmanes, respectivament.

Per les avaluacions de seguretat es realitzaven: exàmens físics, determinació de constants vitals, controls bioquímics i hematològics, controls de funció tiroidea, ECG, estudis adequats d'imatge i tests d'embaràs per les dones participants.

El 92% dels pacients del grup Len/Dex va presentar com a mínim un efecte secundari vs el 82% dels pacients del grup control.

Els efectes secundaris més freqüentment observats i que es varen produir amb una freqüència significativament major en el grup Len/Dex vs el grup Plac/Dex, varen ser: neutropènia, anèmia, trombocitopènia, constipació, diarrea, pneumònia, pèrdua de pes, hipokalèmia, hipocalcèmia, fatiga, astènia, rampes musculars, erupció cutània i accidents tromboembòlics. En la següent taula es recull el grau de toxicitat reportat per a cada un d'aquests efectes secundaris, excepte pels accidents tromboembòlics dels quals només apareix la freqüència:

**Anàlisi Combinada de Resultats de Toxicitat Més Freqüents en el grup Len/Dex
MM-009 i MM-010**

| Efectes Secundaris Més Freqüents | Len/Dex N=353 | | Plac/Dex N=350 | |
|-------------------------------------|------------------|----------|-------------------|----------|
| | Grau 1-2 | Grau 3-4 | Grau 1-2 | Grau 3-4 |
| Hematològics | | | | |
| Neutropènia | 43,1% | 35,4% | 6,6% | 3,4% |
| Anèmia | 33,7% | 10,8% | 23,7% | 6,0% |
| Trombocitopènia | 22,7% | 13,0% | 10,6% | 6,3% |
| Gastrointestinals | | | | |
| Constipació | 42,2% | 2,3% | 21,7% | 0,6% |
| Diarrea | 38,8% | 3,1% | 28% | 1,1% |
| Alteracions Generals | | | | |
| Fatiga | 45,6% | 6,5% | 37,4% | 4,9% |
| Astènia | 29,2% | 4,8% | 24,9% | 5,1% |
| Alteracions Musculars | | | | |
| Rampes Musculars | 34,3% | 0,9% | 21,7% | 0,3% |
| Infeccions | | | | |
| Pneumònia | 13,9% | 9,1% | 8,6% | 5,4% |
| Alteracions Metabòliques | | | | |
| Pèrdua Pes | 19,3% | 0,9% | 15,1% | 0,3% |
| Hipocalcèmia | 16,1% | 7,6% | 14,3% | 7,7% |
| Hipokalèmia | 14,7% | 5,7% | 6,0% | 1,4% |
| Alteracions Dermatològiques | | | | |
| Rash | 21,5% | 0,6% | 10,0% | 0% |
| Alteracions Vasculars | | | | |
| TVP | 9,1% | | 4,3% | |
| TEP | 4,0% | | 0,9% | |

A partir de les dades anteriors, observem que la toxicitat més destacable de Lenalidomida és la hematològica, especialment la neutropènia i trombocitopènia graus 3-4, que va obligar a aplicar reduccions en les dosis dels pacients tractats en branca Len/Dex en els estudis pivotals.

Pel que fa a alteracions vasculars, es va observar un increment significatiu en el risc de desenvolupar fenòmens tromboembòlics (TVP i TEP) en el grup Len/Dex vs Plac/Dex de 9,1% vs 4,3% per TVP i 4,0% vs 0,9% per TEP. Existeixen alguns factors de risc identificats com ara:

- Administració concomitant d'eritropoietina
- Historial mèdic de trombosi
- Pacients d'edat avançada
- Menor recompte basal de cèl·lules plasmàtiques

D'altres efectes secundaris també més freqüents en la branca Len/Dex vs Plac/Dex varen ser els efectes cardiovasculars (18,1% vs 11,1%), particularment, la fibril·lació auricular 4,2% (fins al 3,1% de greus) en el grup Len/Dex vs 1,1% en el grup Plac/Dex (0,6% de greus).

Dels 69 pacients del grup Len/Dex que varen presentar efectes cardíacs (incloent ritme cardíac irregular, disminució de la fracció d' ejecció, ECG anormal, etc), 56 patologies cardíques basals o prenien medicaments concomitants tipus betabloquejants, bloquejants de canals de calci, antiarrítmics, etc.

Pel que fa a la neuropatia perifèrica, només apareixen alguns casos reportats en ambdós estudis i la seva incidència és comparable entre Len/Dex i Plac/Dex (aproximadament, 5-8% de parestèsies i neuropaties sensorials perifèriques).

Finalment, cal destacar que en l' anàlisi realitzat en Desembre de 2005, la notificació de morts per ambdues branques de tractament va ser de 107 pacients (30,3%) en la branca Len/Dex vs 142 pacients (40,5%) en la branca Plac/Dex.

La principal causa de mort en ambdues branques va ser la progressió de la malaltia: 65% (70/107) per Len/Dex vs 71% (101/142) per Plac/Dex.

Del total de morts de la branca Len/Dex, el 22% (24/107) estava relacionat amb el tractament rebut en els estudis vs 17% (24/142) de la branca Len/Plac.

El perfil de toxicitat de Lenalidomida vs altres alternatives utilitzades en MM recaigut o refractari presenta certes diferències:

- **Lenalidomida s' associa a major toxicitat hematològica i tromboembòlica**
- **Talidomida s' associa a neurotoxicitat, trombosi venosa, constipació, sedació i diabetes iatrogènica**
- **Bortezomib s' associa a toxicitat hematològica i neurotoxicitat**

6b.- Precaucions generals d' utilització

- Advertència sobre l'embaràs. Lenalidomida està relacionada estructuralment amb la Talidomida, fàrmac amb acció teratogènica coneguda en humans, que provoca defectes congènits de naixement greus que poden posar en perill la vida del nen. No es pot descartar l'efecte teratogènic de Lenalidomida si s'administra durant l'embaràs.

Per això, en totes les pacients han de complir-se estrictament totes les condicions del **Programa de Prevenció d'Embaràs**, tal i com es descriu a continuació de forma resumida:

- En el cas de **dones amb evidència fiable sobre la seva incapacitat de gestació** es podrà iniciar el tractament amb Lenalidomida. En aquests casos, no caldrà prendre mesures anticonceptives ni tampoc realitzar tests d' embaràs.

Situacions en les que existeix incapacitat de gestació fiable:

- Edat ≥ 50 anys i amenorrea natural des de fa ≥ 1 any.
 - Insuficiència ovàrica prematura confirmada per un ginecòleg especialista.
 - Salpingo-ooforectomia bilateral o histerectomia prèvies.
 - Genotip XY, síndrome de Turner, agenèsia uterina.
- En el cas de **dones amb capacitat de gestació**, s' adoptaran les següents mesures:
 - En cas de no utilitzar cap mètode anticonceptiu eficaç, es començaran a aplicar mesures eficaces en el moment apropiat, en funció del mètode utilitzat i del cicle menstrual, excepte si la pacient es compromet a practicar abstinència sexual completa i contínua. Mesures anticonceptives recomanades:
 - Implants, sistemes intrauterins alliberadors de Levonogestrel, Acetat de Medroxiprogesterona depot, lligadura de trompes, parella vasectomitzada, píndola inhibidora de l' ovulació de Progesterona.
 - Els mètodes anticonceptius s' hauran d' aplicar durant tot el tractament i fins a 4 setmanes després de la seva finalització.

- Realització de prova d' embaràs 4 setmanes després d' haver iniciat el mètode anticonceptiu eficaç (fins i tot en abstinència sexual)
 - Si la prova d' embaràs resulta negativa, es podrà iniciar el tractament amb Lenalidomida. No obstant, caldrà realitzar un nou test d' embaràs cada 4 setmanes (fins i tot en cas d' abstinència).
 - Si la prova d' embaràs resulta positiva, no es podrà iniciar el tractament. Caldrà remetre la pacient a un professional sanitari adequat.
- En el cas dels **homes**, es podrà iniciar el tractament amb Lenalidomida. En cas que mantinguin relacions sexuals amb dones amb capacitat de gestació i que no utilitzin mètodes anticonceptius, caldrà utilitzar preservatius durant tot el tractament i fins a una setmana després de la seva finalització. Aquestes mesures també s' apliquen a homes vasectomitzats.
- Els homes i dones amb capacitat de gestació han de rebre tota la informació necessària per tal d' entendre i evitar l' embaràs. També hauran de ser capaços de complir els requisits establerts per a la utilització de Lenalidomida.
- Tromboembolisme venós. En pacients amb MM, la combinació de Lenalidomida i Dexametasona s' associa a major risc de TVP i TEP. En aquests pacients l' administració concomitant d' EPOs o d' altres fàrmacs associats a risc trombòtic o historial de de TVP augmenten més aquest risc.
Es recomana la utilització profilàctica de fàrmacs antitrombòtics tipus HBPM o warfarina, especialment, en pacients que puguin presentar factors de risc trombòtic addicionals.
- Neutropènia i trombocitopènia.
La combinació de Lenalidomida i Dexametasona en pacients amb MM s' associa a major incidència de neutropènia grau 4, observant-se alguns episodis de neutropènia febril grau 4. En cas de neutropènia, cal seguir les recomanacions de reducció de dosis establertes segons fitxa tècnica de la Lenalidomida i es pot considerar la utilització de factors estimulants de colònies per al tractament del pacient.
Per altra banda, la combinació Lenalidomida i Dexametasona també s' associa a una major incidència de trombocitopènia grau 3 i 4. En aquests casos, també es seguiran les recomanacions de reducció de dosis establertes.
Cal realitzar hemogrames complets per tal de monitoritzar les possibles citopènies, incloent la fórmula leucocitària, plaquetes, hemoglobina i hematòcrit, tant a l' inici del tractament, setmanalment durant les primeres 8 setmanes de tractament i, posteriorment, cada mes.
Caldrà tenir una especial cura en l' administració de Lenalidomida i altres agents immunosupressors.
- Insuficiència renal. La Lenalidomida s' excreta principalment pel ronyó. Per tant, cal monitoritzar la funció renal dels pacients, especialment, aquells amb insuficiència renal i seleccionar les dosis de tractaments segons les recomanacions establertes per fitxa tècnica.
- Funció tiroidea. S' han descrit casos d' hipotiroïdisme, per la qual cosa es recomana la monitorització de la funció tiroidea.
- Neuropatia perifèrica. La Lenalidomida està relacionada estructuralment amb la Talidomida, la qual ha demostrat induir neuropatia perifèrica greu. Amb les dades disponibles actualment, no es pot descartar el potencial neurotòxic de la utilització de Lenalidomida a llarg termini.
- Intolerància a la lactosa. Les càpsules de Revlimid® contenen lactosa.
- Pacients pediàtrics. No es recomana la utilització de Revlimid® en nens < 18 anys ja que no existeixen dades de seguretat i eficàcia.

- Pacients d'edat avançada. No s'han fet estudis sobre els efectes de l'edat en la farmacocinètica de Lenalidomida. No obstant, Lenalidomida s'ha utilitzat en assaigs clínics amb pacients amb MM de fins a 86 anys. No es va trobar cap diferència en quant a seguretat i eficàcia en pacients < 65 o ≥ 65 anys. No obstant, es recomana la seva utilització amb precaució en pacients ≥ 65 anys, ja que aquests pacients solen tenir major probabilitat de presentar deteriorament de la funció renal.
- Insuficiència hepàtica. No s'ha estudiat formalment l'administració de Lenalidomida en pacients amb insuficiència hepàtica i no existeix cap recomanació específica pel que fa a la dosificació a utilitzar.

6c.- Contraindicacions

- Hipersensibilitat a Lenalidomida o algun dels seus excipients.
- Dones embarassades.
- Dones amb capacitat de gestació, excepte si compleixen totes les condicions del Programa de Prevenció d'Embaràs.

6d.- Interaccions

- Eritropoietines o altres fàrmacs que puguin augmentar el risc de trombosis: L'administració d'eritropoietines o altres fàrmacs que presentin un risc associat de trombosis, com ara la teràpia de substitució hormonal, s'hauran d'utilitzar amb precaució en pacients amb MM tractats amb la combinació Lenalidomida i Dexametasona.
- Anticonceptius orals: No s'ha realitzat cap estudi d'interacció amb anticonceptius orals. No obstant, la Dexametasona és un conegut inductor lleu o moderat del CYP3A4 i és probable que també pugui afectar a d'altres enzims, així com a transportadors. Per això no es pot descartar que l'eficàcia dels anticonceptius orals pugui trobar-se reduïda durant el tractament amb la combinació Lenalidomida i Dexametasona. Cal prendre mesures eficaces per tal d'evitar l'embaràs.
Per altra banda, els resultats d'estudis de metabolisme humà *in vitro* indiquen que Lenalidomida no es metabolitza per enzims del citocrom P450, i tampoc sembla que Lenalidomida presenti algun efecte inhibitori sobre altres isoformes com ara CYP1A2, etc.. Per tant, sembla improbable que l'administració de Lenalidomida amb altres medicaments que siguin metabolitzats per aquestes vies o que inhibeixen aquests enzims pugui generar interaccions medicamentoses.
- Warfarina: La coadministració de Lenalidomida i Warfarina no ha demostrat presentar cap efecte a nivell de la farmacocinètica d'ambdós fàrmacs.
- Digoxina: La coadministració de Lenalidomida 10mg/dia amb Digoxina va suposar un augment en l'exposició plasmàtica d'una dosi única de 0,5mg de Digoxina del 14%. Es desconeix si aquest efecte pot ser diferent en les condicions d'ús clínic (dosis de Lenalidomida de 25mg/dia i en combinació amb Dexametasona). Així, en cas que existeixi una administració concomitant d'aquests fàrmacs es recomana una estricta monitorització de les concentracions plasmàtiques de Digoxina.
- Proves funcionals i analítiques: No s'han detectat alteracions en les determinacions dels principals paràmetres clínics de laboratori, incloent proves de la funció tioridea.

7.- ÀREA ECONÒMICA

7a.- Cost tractament. Cost incremental

De cara al càlcul econòmic del règim avaluat, Lenalidomida en combinació amb elevades dosis de Dexametasona vs altres alternatives utilitzades en el tractament del MM recaigut o refractari

Els càlculs s'han realitzat per a un pacient de 65kg i un superfície corporal d'1,7m². Els costos reflectits només fan referència als medicaments antineoplàsics.

| Comparativa de Costos de Tractament Front Altres Alternatives | | | | |
|---|---------------------------------|---|--|---|
| | Règim Avaluat | Règims Comparats | | |
| | Lenalidomida | Bortezomib | Talidomida | Bortezomib/Doxorubicina Liposomal Pegilada |
| Preu Unitari (PVL+IVA) | Revlimid® 25mg Càp: 310,45 € | Velcade® 3,5mg Vial Liof: 1.188,72 € (339,6 €/mg) | Thalidomide ® 50mg Càp: 11,6 € | Velcade® 3,5mg Vial Liof: 1.188,72 € (339,6 €/mg) Caelyx® 20mg/10mL Vial: 384,64 € (19,23 €/mg) |
| Posologia | 25mg/dia OR x 21 dies | 1,3mg/m ² IV dies 1,4,8 i 11 de cada 21 dies | 200mg/dia OR x 28 dies 800mg/dia OR x 28 dies | Bortezomib: 1,3mg/m ² IV dies 1,4,8 i 11 de cada 21 dies Doxorubicina Lip Peg: 30mg/m ² IV dia 4 de cada 21 dies |
| Cost Tractament Complet/Cicle | 6.519,4 € | 3.002,06 € | 1.299,2 € - 5.196,8 € | 3.982,79 € |
| Costos Associats | 25 € | - | - | - |
| Cost Global/Cicle | 6.544,4 € | 3.002,06 € | 1.299,2 € - 5.196,8 € | 3.982,79 € |
| Cost Tractament Any | 78.532,8 € | 24.016,48 € | 16.701,22 € - 66.804,9 € | 31.862,32 € |

Bortezomib: El tractament complet inclou un màxim de 8 cicles de cada 21 dies.

Lenalidomida: El cost del tractament de la Dexametasona s'ha contemplat com a costos associats, considerant el següent esquema: Dexametasona 40mg/dia OR dies 1-4, 9-12 i 17-20 de cada cicle de 28 dies, durant els 4 primers cicles, posteriorment, continuar amb Dexametasona 40mg/dia OR dies 1-4.

7b.- Cost Eficàcia Incremental

- **Variable: Supervivència global a l'any:**

Comparació directe segons assaigs Weber i cols i Dimopoulos i cols:

| Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaigs Pivotals) | | | | | | |
|--|-----------------------------|------------------------------|---------------------|------------------|-----|-------------------------------|
| Referència | Tractament | Variable Avaluada | Cost Tractament Any | Cost Incremental | NNT | Cost Eficàcia Incremental Any |
| | | Supervivència Global a 1 any | | | | |
| Weber DM. i cols. N Engl J Med, 2007. | Lenalidomida + Dexametasona | 82% | 78.532,8 € | 78.232,8 € | 14 | 1.095.262 € |
| Dimopoulos M. i cols. N Engl J Med, 2007. | Dexametasona | 75% | 300 € | | | |

Comparació indirecte vs bortezomib (assaig APEX)

| Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaigs Pivotals) | | | | | | |
|--|------------|------------------------------|---------------------|------------------|-----|-------------------------------|
| Referència | Tractament | Variable Avaluada | Cost Tractament Any | Cost Incremental | NNT | Cost Eficàcia Incremental Any |
| | | Supervivència Global a 1 any | | | | |

| | | | | | | |
|--|------------------------------------|------------|--------------------|----------------|-----------|-------------------|
| Weber DM. i cols. N Engl J Med, 2007. Dimopoulos M. i cols. N Engl J Med, 2007. Richardson PG, N Engl J Med 2005; 352: 2487-98 | Lenalidomida + Dexametasona | 82% | 78.532,8 € | 54.516€ | 50 | 2.725.800€ |
| | Bortezomib | 80% | 24.016,48 € | | | |

- **Variable: resposta global:**

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Assaigs Pivots)

| Referència | Tractament | Variable Avaluada Resposta Global | Cost Tractament Any | Cost Incremental | NNT | Cost Eficàcia Incremental Any |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------|-------------|-------------------------------|
| Weber DM. i cols. N Engl J Med, 2007. Dimopoulos M. i cols. N Engl J Med, 2007. | Lenalidomida + Dexametasona | 60,6% | 78.532,8 € | 78.232,8 € | 2,58 | 201.840,62 € |
| | Dexametasona | 21,9% | 300 € | | | |

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Comparació Indirecta)

| Referència | Tractament | Variable Avaluada Resposta Global | Cost Tractament | Cost Incremental | NNT | Cost Eficàcia Incremental |
|--|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------|------------------|----------|---------------------------|
| Weber DM. i cols. N Engl J Med, 2007. Dimopoulos M. i cols. N Engl J Med, 2007. | Lenalidomida + Dexametasona | 60,6% | 78.532,8 € | 54.516 € | 4 | 218.065,28 € |
| | Bortezomib | 35,0% | 24.016,48 € | | | |

9.- BIBLIOGRAFIA

- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2007
- Fitxa tècnica Revlimid®
- Informe EPAR Revlimid® EMEA 2007
- www.fda.gov
- Weber DM. i cols. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. N Engl J Med, 2007; 21: 2133-42.
- Dimopoulos M. i cols. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma.. N Engl J Med, 2007; 21: 2123-32.
- <http://www.nice.org.uk/newsevents/pressreleases/2007056MultipleMyelomaPressRelease.jsp>
- <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=38001>
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005; 352: 2487-98
- Ficha Técnica Velcade.
- EMEA. CMPM/1661/04 Velcade.
- FDA/MPI Finalized US Package Insert. May 13 2003.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Application Number 21-602. NDA 21-602 Velcade (bortezomib). Clinical NDA Review.
- Lenalidomida. Informe Comisión de Farmacia y Terapéutica 10/2007. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- Web Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa MADRE. www.genesis-sefh.net