

Lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple

Ciudad de Lima / Perú / junio de 2020

Lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 08-2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gov.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnolog%C3%ADas-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2020. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 08-2020.

Lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 08-2020

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	13
III. MÉTODO.....	13
IV. RESULTADOS	15
V. CONCLUSIONES	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	21
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS.....	22
X. ANEXOS.....	24

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.
- El mieloma múltiple (MM) consiste en una proliferación maligna de células plasmáticas en la médula ósea, cuyas manifestaciones clínicas incluyen afectación esquelética, hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y/o plasmocitoma de tejidos blandos.
- Lenalidomida es un medicamento con propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas indicado como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre en pacientes con MM. La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2017. En Perú, cuenta con diecinueve registros sanitarios vigentes y siete registros con vigencia prorrogada provisional.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Pacientes adultos con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células madre; **I:** lenalidomida 10 mg; **C:** placebo u observación; **O:** sobrevida global, sobrevida libre de progresión y eventos adversos.
- Se identificó tres revisiones sistemáticas (RS), tres guías de práctica clínica (GPC) y una evaluación de tecnología sanitaria (ETS).
- Comparado con placebo u observación, la terapia de mantenimiento con lenalidomida incrementó la sobrevida global y sobrevida libre de progresión, aunque aumentó el riesgo de infecciones de grado 3 o 4, neutropenias, neoplasias hematológicas o tumores sólidos, y el riesgo de discontinuación del tratamiento por eventos adversos.
- En el análisis de subgrupos se observó que la sobrevida global mejoró solo en menores de 59 años, de sexo masculino, con estadio de la enfermedad I/II, con respuesta parcial muy buena o superior después del trasplante, y en quienes recibieron terapia de inducción basada en lenalidomida.
- Las GPC de NCCN, ASCO y ESMO recomiendan lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre. NCCN además recomienda discutir con los pacientes sobre un probable incremento del riesgo de neoplasias secundarias.
- La ETS de DIGEMID recomienda no dar cobertura a lenalidomida, considerando que a la fecha de la elaboración de la ETS no cuenta con información suficiente que respalde su utilización.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo y la restante como nivel de confianza críticamente bajo. La calidad de la evidencia según GRADE fue moderada para los desenlaces de eficacia, y moderada a baja para los desenlaces de seguridad. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje ligeramente superior al 60% en la valoración global de calidad.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** Pacientes adultos con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células madre; **I:** lenalidomida 10 mg; **C:** placebo u observación; **O:** sobrevida global, sobrevida libre de progresión y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

El mieloma múltiple (MM) consiste en una proliferación maligna de células plasmáticas en la médula ósea, cuyas manifestaciones clínicas incluyen afectación esquelética, hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y/o plasmocitoma de tejidos blandos. En Perú, se producen anualmente un promedio de 995 nuevos casos de MM y un total de 599 defunciones. El tratamiento en pacientes con buena salud y menores de 70 a 75 años comprende un fármaco inmunomodulador y un inhibidor de proteasoma en combinación con glucocorticoides, seguido de trasplante autólogo de células madre y terapia de mantenimiento con un fármaco inmunomodulador en dosis bajas o inhibidor de proteasoma. La terapia de mantenimiento tiene como objetivo extender el período de inactividad de la enfermedad.

b. Tecnología sanitaria

Lenalidomida es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas indicado como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con MM. La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día. Cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) desde el año 2017. En Perú, cuenta con diecinueve registros sanitarios vigentes y siete registros con vigencia prorrogada provisional.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia

en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando AMSTAR 2 para RS y la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos, AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC y GRADE para evaluar la calidad de los desenlaces.

RESULTADOS

Se identificó tres revisiones sistemáticas, tres guías de práctica clínica y una evaluación de tecnología sanitaria que respondieron a la pregunta PICO de interés.

- Comparado con placebo u observación, la terapia de mantenimiento con lenalidomida redujo en un 25% el riesgo de muerte (hazard ratio [HR]: 0,75; IC 95%: 0,63 a 0,90). En el análisis de subgrupos, solo se observó diferencias significativas a favor de lenalidomida en menores de 59 años (HR: 0,68; IC 95%: 0,54 a 0,86), pacientes de sexo masculino (HR: 0,66; IC 95%: 0,52 a 0,83), con estadio de la enfermedad I/II (HR: 0,66; IC 95%: 0,52 a 0,82), con respuesta parcial muy buena o superior después del trasplante (HR: 0,70; IC 95%: 0,54 a 0,90) y en quienes recibieron terapia de inducción basada en lenalidomida (HR: 0,50; IC 95%: 0,32 a 0,77).
- Comparado con placebo u observación, la terapia de mantenimiento con lenalidomida redujo en un 52% el riesgo de progresión o muerte (HR: 0,48; IC 95%: 0,41 a 0,55; IC 95%: 0,001). Estas diferencias a favor del mantenimiento con lenalidomida se mantuvieron significativas independientemente de la edad, sexo, estadio de la enfermedad, respuesta después del trasplante o régimen de terapia de inducción previa.
- Comparado con placebo, la terapia de mantenimiento con lenalidomida incrementó el riesgo de infecciones de grado 3 o 4 (riesgo relativo [RR]: 2,61; IC 95%: 1,69 a 4,03), neutropenia (razón de riesgos [OR]: 4,88; IC 95%: 3,67 a 6,50), neoplasias hematológicas (OR: 3,31; IC 95%: 1,30 a 8,41) y tumores sólidos (OR: 2,24; IC 95%: 1,01 a 4,98).

Recomendaciones en GPC:

- La GPC de NCCN recomienda lenalidomida como esquema preferido para terapia de mantenimiento post trasplante en pacientes con MM, enfatizando la necesidad de discutir con los pacientes sobre el posible incremento del riesgo de neoplasias secundarias. La GPC de ASCO recomienda lenalidomida como terapia de mantenimiento post trasplante en pacientes

con riesgo estándar con una duración de al menos dos años. La GPC de ESMO recomienda terapia de mantenimiento con lenalidomida o talidomida.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

- La ETS desarrollada DIGEMID no considera la inclusión de lenalidomida al PNUME, debido a que a la fecha de publicación no cuenta con información suficiente que respalde su utilización.

Evaluación de la calidad metodológica:

- Dos RS fueron considerada como nivel de confianza bajo y la restante como nivel de confianza críticamente bajo. La calidad de la evidencia según GRADE fue moderada para los desenlaces de eficacia, y moderada a baja para los desenlaces de seguridad. Las GPC de NCCN, ASCO y ESMO obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad de 61,1%, 62,3% y 60,0%.

CONCLUSIONES

- Comparado con placebo u observación, la terapia de mantenimiento post trasplante con lenalidomida incrementó la sobrevida global y sobrevida libre de progresión, aunque también aumentó el riesgo de infecciones de grado 3 o 4, neutropenia, neoplasias hematológicas o tumores sólidos, y el riesgo de discontinuación del tratamiento por eventos adversos.
- La sobrevida global mejoró significativamente solo en menores de 59 años, de sexo masculino, con estadio de la enfermedad I/II, con respuesta parcial muy buena o superior después del trasplante y en quienes recibieron terapia de inducción basada en lenalidomida.
- Las GPC de NCCN, ASCO y ESMO recomiendan lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre. NCCN recomienda además discutir con los pacientes los beneficios y riesgos de la terapia, especialmente sobre un probable incremento del riesgo de neoplasias secundarias. Asimismo, ASCO recomienda mantener la terapia de mantenimiento durante al menos dos años.
- La ETS de DIGEMID recomienda no dar cobertura a lenalidomida, considerando que a la fecha de la elaboración de la ETS no cuenta con información suficiente que respalde su utilización.
- Dos RS fueron consideradas como nivel de confianza bajo y la restante como nivel de confianza críticamente bajo. La calidad de la evidencia según GRADE fue moderada para los desenlaces de eficacia, y moderada a baja para los desenlaces de seguridad. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje ligeramente superior al 60% en la valoración global de calidad.

PALABRAS CLAVES: lenalidomida, mieloma múltiple, evaluación de la tecnología biomédica.

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de las instituciones solicitantes se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.

a. Cuadro clínico

El mieloma múltiple (MM) consiste en una proliferación maligna de células plasmáticas en la médula ósea, las cuales producen una proteína monoclonal, cuya acumulación origina afectación esquelética, hipercalcemia, anemia, insuficiencia renal y/o plasmocitoma de tejidos blandos (1).

El MM constituye el segundo cáncer hematológico más común (2). A nivel mundial, se estima una tasa de incidencia anual estandarizada según edad de 2,1 casos por cada 100 000 y una tasa de mortalidad de 1,5 por cada 100 000 (3). En Perú, se producen anualmente un promedio de 995 nuevos casos de MM ($\approx 1,5\%$ del total de casos de cáncer en el país) y un total de 599 defunciones ($\approx 1,8\%$ del total de fallecimientos por cáncer en el país) (4).

El diagnóstico de MM requiere la presencia de uno o más eventos definitorios de mieloma (MDE), así como evidencia de 10% o más de células plasmáticas clonales en examen de médula ósea, o plasmocitoma probado por biopsia. El MDE consta de características establecidas de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones líticas óseas, así como 3 biomarcadores específicos: células plasmáticas clonales de médula ósea $\geq 60\%$, índice de cadenas ligeras libres en suero (FLC) >100 (además, la FLC de la cadena alterada debe ser ≥ 100 mg/L) y más de una lesión focal en estudio de resonancia magnética (5).

El tratamiento estándar para el MM depende en gran medida del estado físico y estado de salud subyacente del paciente. En pacientes con buena salud y menores de 70 a 75 años, el tratamiento preferido de MM recién diagnosticado comprende un fármaco inmunomodulador (talidomida o lenalidomida) y un inhibidor de proteasoma en combinación con glucocorticoides, seguido de trasplante autólogo de células madre (ASCT) y terapia de mantenimiento con un fármaco inmunomodulador en dosis bajas o inhibidor de proteasoma. Para aquellos que no pueden someterse a ASCT, la terapia

estándar incluye inducción con fármacos inmunomoduladores y/o un inhibidor de proteasoma, y terapia de mantenimiento con dosis bajas de estos medicamentos (3).

El ASCT ha sido parte esencial del tratamiento del MM desde que los primeros estudios demostraron su eficacia en la enfermedad recidivante, y los posteriores ensayos de fase III demostraron una mejor respuesta y supervivencia, en comparación con la quimioterapia estándar. Sin embargo, los avances en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos ha abierto un debate cada vez mayor en torno a varios aspectos del ASCT, incluyendo el momento óptimo, el rol del ASCT único versus tándem, y la práctica de terapia de consolidación y mantenimiento post-ASCT (6).

La terapia de mantenimiento tiene como objetivo extender el período de inactividad de la enfermedad a través del tratamiento continuo y, por lo tanto, extender la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global. Debido a que el tratamiento se administra durante un período prolongado de tiempo, se debe tener especial cuidado en la tolerabilidad y la toxicidad de la terapia (7). Diversos fármacos se han empleado como parte de la terapia de mantenimiento post ASCT en pacientes con MM, incluyendo corticosteroides, talidomida, lenalidomida y bortezomib en varias combinaciones. Las guías de práctica clínica comúnmente recomiendan el uso de lenalidomida para enfermedades de riesgo estándar y bortezomib para enfermedades de riesgo intermedio y alto basadas en citogenética (8).

b. Tecnología sanitaria

Lenalidomida es un análogo de la talidomida con propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas. Lenalidomida inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por linfocitos *natural killer* (NK), y aumenta el número de células NK, T y NKT (9).

Lenalidomida se indica como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con MM en dosis de 10 mg por vía oral una vez al día de forma continua en los días del 1 al 28 de ciclos repetidos de 28 días (9).

Las reacciones adversas más comunes incluyen diarrea, fatiga, anemia, estreñimiento, neutropenia, leucopenia, edema periférico, insomnio, calambres, dolor abdominal, dolor de espalda, náuseas, astenia, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, bronquitis, nasofaringitis, gastroenteritis, tos, erupción

cutánea, disnea, mareos, disminución del apetito, trombocitopenia y temblores. Asimismo, se ha observado una mayor incidencia de segundas neoplasias primarias en pacientes con MM (9).

Lenalidomida cuenta con aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) como terapia de mantenimiento después del trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con MM desde el año 2017, bajo la denominación comercial de Revlimid® (9).

En Perú, lenalidomida cuenta con diecinueve registros sanitarios vigentes y siete registro con vigencia prorrogada provisional, como denominación genérica y bajo las denominaciones comerciales de Revlimid®, Lenadex®, Lenalid®, Ladevina®, Domidalid®, Ledamin® y Bomilen®, en dosis de 5, 10, 15 y 25 mg (10).

Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (11), el costo mensual de tratamiento con lenalidomida en un paciente adulto asciende a S/. 1 399,72, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes (**Tabla 1**).

Tabla 1. Costos del medicamento por un mes de tratamiento*.

Nombre del medicamento	Costo unitario (S/.)	Dosis recomendada	N° de comprimidos al día	N° de comprimidos al mes**	Costo total (S/.)
Lenalid® 10 mg	49,99	10 mg/día	1	28	1399,72

* Los precios corresponden al más bajo en el sector público

** Considerando ciclos mensuales de 28 días

Fuente: Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple.

III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

Lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 08-2020

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Pacientes adultos con mieloma múltiple sometidos a trasplante autólogo de células madre
I	Lenalidomida 10 mg
C	Placebo u observación
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos.

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 01 de marzo de 2020. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes tipos de documentos pueden ser consultadas en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos

aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (12). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (13), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.

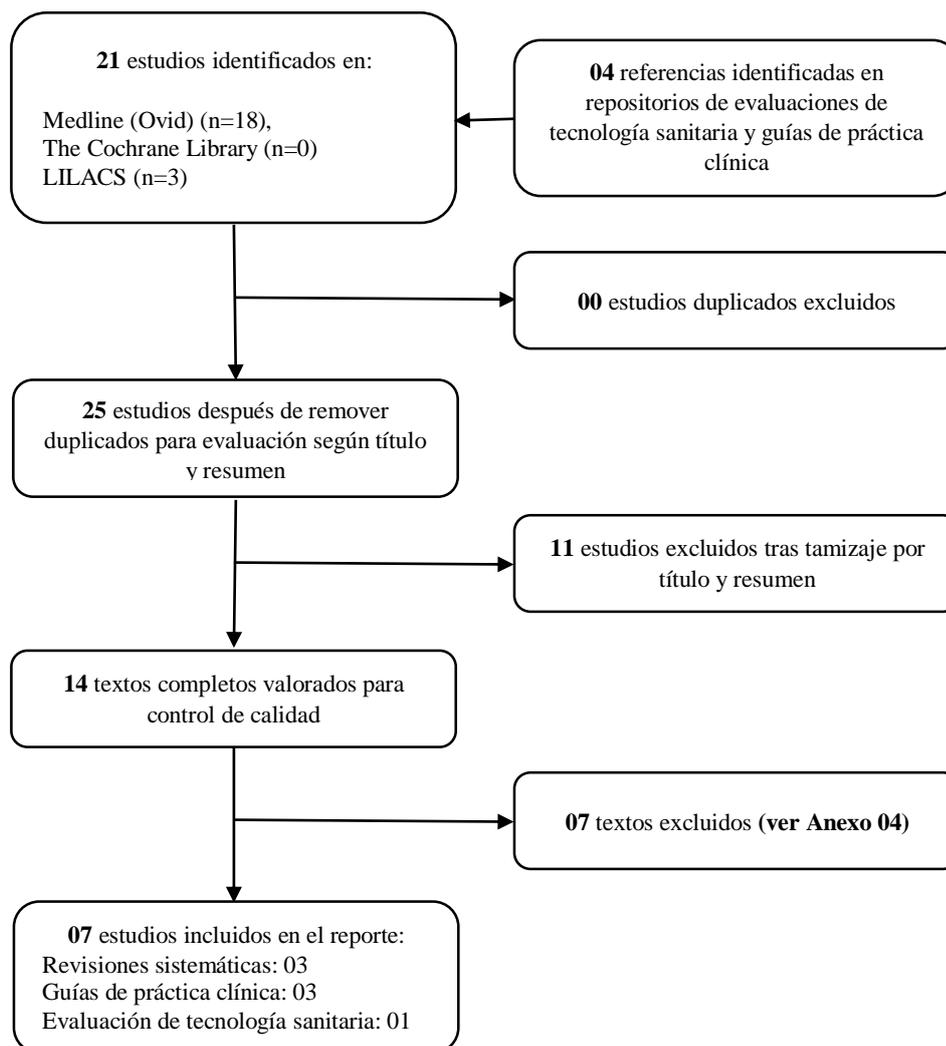
Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (14), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificó tres revisiones sistemáticas (15–17), tres guías de práctica clínica (18–20) y una evaluación de tecnología sanitaria (21) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificó evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



Las revisiones sistemáticas identificadas fueron publicadas entre los años 2014 y 2017, y desarrollaron meta-análisis tradicional de ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de mantenimiento con lenalidomida posterior al trasplante autólogo de células madre en pacientes con mieloma múltiple. El financiamiento de dichas revisiones procedió de un laboratorio farmacéutico (15), de una asociación sin fines de lucro (16) y de fondos gubernamentales (17). Las características de las revisiones sistemáticas incluidas se describen el **Anexo 5a**.

Las Guías de Práctica Clínica seleccionadas fueron desarrolladas por la National Comprehensive Cancer Network (18), la American Society of Clinical Oncology (19) y la European Society for Medical Oncology (20). El periodo de publicación comprendió los años 2017 y 2019.

La Evaluación de Tecnología Sanitaria seleccionada fue desarrollada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) y publicada en el año 2015, como parte de la evaluación para la incorporación al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas (21).

b. Principales resultados

Resultados relacionados con la eficacia

Sobrevida global

Comparado con placebo u observación, la terapia de mantenimiento post trasplante con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple redujo en un 25% el riesgo de muerte (hazard ratio [HR]: 0,75; IC 95%: 0,63 a 0,90; IC 95%: 0,001). La mediana de sobrevida no fue alcanzada en el grupo de mantenimiento con lenalidomida, mientras que en el grupo placebo u observación fue 86 meses. En el análisis de subgrupos, se observó diferencias significativas a favor del mantenimiento con lenalidomida solo en pacientes menores de 59 años (HR: 0,68; IC 95%: 0,54 a 0,86), en pacientes de sexo masculino (HR: 0,66; IC 95%: 0,52 a 0,83), con estadio de la enfermedad I/II según ISS (HR: 0,66; IC 95%: 0,52 a 0,82), con respuesta parcial muy buena o superior (HR: 0,70; IC 95%: 0,54 a 0,90) y en quienes recibieron terapia de inducción basada en lenalidomida (HR: 0,50; IC 95%: 0,32 a 0,77) (15).

Sobrevida libre de progresión

Comparado con placebo u observación, la terapia de mantenimiento post trasplante con lenalidomida en pacientes con mieloma múltiple redujo en un 52% el riesgo de progresión o muerte (HR: 0,48; IC 95%: 0,41 a 0,55; IC 95%: 0,001). La mediana de sobrevida libre de progresión en el grupo de mantenimiento con lenalidomida fue 52,8 meses (IC 95%: 45,1 a 62,6 meses), mientras en el grupo placebo u observación fue 23,5 meses (IC 95%: 0,48; IC 95%: 0,41 a 0,55 meses). Estas diferencias a favor del mantenimiento con lenalidomida se mantuvieron significativas independientemente de la edad, sexo, estadio de la enfermedad, respuesta después del trasplante o régimen de terapia de inducción previa (15).

Resultados relacionados con la seguridad

Eventos adversos

Discontinuación por eventos adversos

Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos fueron 29,1% en el grupo de mantenimiento con lenalidomida, en comparación con 12,2% en el grupo placebo (15).

Infecciones de grado 3 o 4

Comparado con placebo, la terapia de mantenimiento con lenalidomida produjo un incremento significativo del riesgo de infecciones de grado 3 o 4 (riesgo relativo [RR]: 2,61; IC 95%: 1,69 a 4,03) (16).

Neutropenia

Comparado con placebo, la terapia de mantenimiento con lenalidomida produjo un incremento significativo del riesgo de neutropenia (razón de riesgos [OR]: 4,88; IC 95%: 3,67 a 6,50) (17).

Neoplasias

Comparado con placebo, la terapia de mantenimiento con lenalidomida produjo un incremento significativo del riesgo de neoplasias hematológicas (OR: 3,31; IC 95%: 1,30 a 8,41) y tumores sólidos (OR: 2,24; IC 95%: 1,01 a 4,98) (17). El tiempo hasta el desarrollo de una segunda neoplasia primaria invasiva fue más corto en el grupo tratado con lenalidomida como mantenimiento, en comparación con placebo u observación (HR: 2,67; IC 95%: 1,54 a 4,62; p <0,001); sin embargo, el tiempo hasta la muerte debido a una segunda neoplasia primaria fue similar en ambos grupos (15).

Trombosis venosa profunda

Comparado con placebo, la terapia de mantenimiento con lenalidomida no incrementó significativamente el riesgo de trombosis venosa profunda (OR: 2,15; IC 95%: 0,92 a 5,06) (17).

Neuropatía periférica

Comparado con placebo, la terapia de mantenimiento con lenalidomida no incrementó significativamente el riesgo de neuropatía periférica (OR: 1,50; IC 95%: 0,53 a 4,25) (17).

Trombocitopenia

Comparado con placebo, la terapia de mantenimiento con lenalidomida no incrementó significativamente el riesgo de trombocitopenia (OR: 1,05; IC 95%: 0,12 a 9,54) (17).

Anemia

Comparado con placebo, la terapia de mantenimiento con lenalidomida no incrementó significativamente el riesgo de anemia (OR: 1,36; IC 95%: 0,02 a 83,86) (17).

Evaluaciones de tecnología sanitaria

La ETS desarrollada por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) en el año 2015, no considera la inclusión de lenalidomida al PNUME, debido a que considera que a la fecha de publicación de dicha ETS no se cuenta con información suficiente que respalde su utilización (21).

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC de NCCN (18) incluye el uso de lenalidomida como único esquema preferido para terapia de mantenimiento post trasplante en pacientes con mieloma múltiple; sin embargo, se enfatiza la necesidad de discutir con los pacientes los beneficios y riesgos, especialmente sobre un posible incremento del riesgo de neoplasias secundarias. La GPC de ASCO (19) recomienda el uso rutinario de lenalidomida como terapia de mantenimiento post trasplante para pacientes con riesgo estándar con una duración de al menos dos años. La GPC de ESMO (20) recomienda la terapia de mantenimiento con inmunomoduladores como lenalidomida o talidomida, debido a que se ha demostrado que incrementan la sobrevida libre de progresión.

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú u otros países de América Latina.

c. Evaluación de calidad

Dos revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo (16,17) y la restante como nivel de confianza críticamente bajo (15) (**Anexo 08a**). La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue moderada para los desenlaces de eficacia, y moderada a baja para los desenlaces de seguridad. Las GPC de NCCN, ASCO y ESMO obtuvieron un puntaje en la valoración global de calidad de 61,1%, 62,3% y 60,0%; y 57,1%, 64,3% y 62,5% en el dominio de rigor de elaboración. (**Anexo 08b**).

V. CONCLUSIONES

- Comparado con placebo u observación, la terapia de mantenimiento post trasplante con lenalidomida incrementó significativamente la supervivencia global y supervivencia libre de progresión, aunque también aumentó el riesgo de eventos adversos serios como infecciones de grado 3 o 4, neoplasias hematológicas o tumores sólidos, y el riesgo de discontinuación del tratamiento por eventos adversos.
- La mejoría en la supervivencia libre de progresión fue independiente de la edad, sexo, estadio de la enfermedad, respuesta después del trasplante o régimen de terapia de inducción previa, mientras que la supervivencia global mejoró significativamente solo en los pacientes menores de 59 años, de sexo masculino, con estadio de la enfermedad I/II según ISS, con respuesta parcial muy buena o superior y en quienes recibieron terapia de inducción basada en lenalidomida.
- Las GPC de NCCN, ASCO y ESMO recomiendan el uso de lenalidomida como terapia de mantenimiento posterior al trasplante autólogo de células madre. NCCN recomienda además discutir con los pacientes los beneficios y riesgos de la terapia, especialmente sobre un probable incremento del riesgo de neoplasias secundarias. Asimismo, ASCO recomienda mantener la terapia de mantenimiento durante al menos dos años.
- La ETS de DIGEMID recomienda no dar cobertura obligatoria a lenalidomida, considerando que a la fecha de la elaboración de la ETS no se cuenta con información suficiente que respalde su utilización.

- Dos revisiones sistemáticas fueron consideradas como nivel de confianza bajo y la restante como nivel de confianza críticamente bajo. La calidad de la evidencia utilizando el sistema GRADE fue moderada para los desenlaces de eficacia, y moderada a baja para los desenlaces de seguridad. Las GPC incluidas obtuvieron un puntaje ligeramente superior al 60% en la valoración global de calidad.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. Bladé J, Bruno B, Mohty M. Multiple Myeloma. En: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editores. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019 [citado 27 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553937/>
2. Pinto V, Bergantim R, Caires HR, Seca H, Guimarães JE, Vasconcelos MH. Multiple Myeloma: Available Therapies and Causes of Drug Resistance. *Cancers*. 2020;12(2).
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol*. 2018;4(9):1221-7.
4. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado 27 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
5. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk- stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93(8):981-1114.
6. Soekoyo CY, Kumar SK. Stem-cell transplantation in multiple myeloma: how far have we come? *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620719888111.
7. Lipe B, Vukas R, Mikhael J. The role of maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood Cancer J*. 2016;6(10):e485.
8. Huang J, Phillips S, Byrne M, Chinratanalab W, Engelhardt BG, Goodman SA, et al. Lenalidomide vs bortezomib maintenance choice post-autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(6):701-7.
9. Celgene. Revlimid®. US Prescribing Information [Internet]. [citado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125554lbl.pdf
10. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP>
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
12. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
13. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
14. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Internet]. [citado 3 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>

15. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(29):3279-89.
16. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2016;67(arv, 9005373):21-37.
17. Gao M, Gao L, Yang G, Tao Y, Tompkins VS, Wu X, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(6):3073-80.
18. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Multiple myeloma, versión 2.2020. Pennsylvania. Estados Unidos: NCCN; 2019.
19. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2019;37(14):1228-63.
20. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv52-61.
21. Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Lenalidomida tableta como tratamiento de primera línea para mieloma múltiple en pacientes candidatos a trasplante, recaída y mantenimiento. Lima, Perú: DIGEMID; 2015.
22. Gay F, Jackson G, Rosinol L, Holstein SA, Moreau P, Spada S, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1389-97.
23. Richardson PG, Holstein SA, Schlossman RL, Anderson KC, Attal M, McCarthy PL. Lenalidomide in combination or alone as maintenance therapy following autologous stem cell transplant in patients with multiple myeloma: a review of options for and against. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1975-85.
24. Wang Y, Yang F, Shen Y, Zhang W, Wang J, Chang VT, et al. Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(3).
25. Qiao S-K, Guo X-N, Ren J-H, Ren H-Y. Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(9):1215-22.
26. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, Lupparelli G, Usmani S, Waage A, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2014;15(3):333-42.
27. Zou Y, Sheng Z, Lu H, Yu J. Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma. *Anticancer Drugs*. 2013;24(5):527-33.
28. Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2013;8(8):e72635.

X. ANEXOS

ANEXO 01
DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline (Ovid)

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp Multiple Myeloma/	40404
2	"Multiple Myeloma".ti,ab.	35473
3	1 or 2	50455
4	exp Lenalidomide/	2527
5	lenalidomide.ti,ab.	4005
6	Revlimid.ti,ab.	116
7	4 or 5 or 6	4403
8	maintenance.ti,ab.	267531
9	3 and 7 and 8	398
10	(spa or spanish or eng or english).lg.	26324526
11	9 and 10	380
12	(systematic review or meta-analysis).ti. or (systematic review or meta-analysis).pt.	230978
13	11 and 12	18

Fecha de búsqueda: 01 de marzo de 2020

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

N°	Términos de búsqueda	Resultado
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees	1536
#2	(Multiple Myeloma):ti,ab,kw	4782
#3	#1 or #2	4782
#4	MeSH descriptor: [Lenalidomide] explode all trees	364
#5	(Lenalidomide):ti,ab,kw	1840
#6	(Revlimid):ti,ab,kw	168
#7	#4 or #5 or #6	1853
#8	(maintenance):ti,ab,kw	41619
#9	#3 and #7 and #8	394
#10	#3 and #7 and #8 in Cochrane Reviews	0

Fecha de búsqueda: 01 de marzo de 2020

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	lenalidomide [Palabras del título] and multiple myeloma [Palabras]	3

Fecha de búsqueda: 01 de marzo de 2020

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
World Health Organization	Multiple myeloma	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	“Multiple myeloma” Nice Guidelines	0	0	
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Multiple myeloma	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Multiple myeloma Filter by product line, methods and guideline	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Mieloma múltiple	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Mieloma múltiple	1	0	Fecha de publicación previa a la aprobación de lenalidomida como terapia de mantenimiento
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Mieloma múltiple	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Mieloma múltiple	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Mieloma múltiple	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Mieloma múltiple	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Mieloma múltiple	0	0	
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Multiple myeloma	1	1	
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Multiple myeloma	1	1	
European Society for Medical Oncology (ESMO)	Multiple myeloma	1	1	

ANEXO 03

**ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA
SANITARIA**

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	lenalidomida	0	0	
Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de Las Américas (BRISA)	lenalidomida AND mieloma	12	0	Diferente tecnología (8), no mantenimiento (2), diferente patología (1), diferente tipo de publicación (1)
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	lenalidomida AND mieloma	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	lenalidomide AND myeloma Filter by product line, Health Technology Assessment	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	lenalidomide	5	0	Diferente tecnología (5)
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	lenalidomide	0	1	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	lenalidomide Filter: Technology appraisal guidance, published	14	0	Diferente tecnología (12), en desarrollo (1), no mantenimiento (1)

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Nº	Artículo excluido	Motivo
1	Gay <i>et al.</i> (22)	No distingue terapia de mantenimiento post trasplante
2	Richardson <i>et al.</i> (23)	Revisión narrativa
3	Wang <i>et al.</i> (24)	Desactualizado
4	Qiao <i>et al.</i> (25)	Desactualizado
5	Palumbo <i>et al.</i> (26)	Desactualizado
6	Zou <i>et al.</i> (27)	Desactualizado
7	Ye <i>et al.</i> (28)	Desactualizado

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Anexo 5a. Características de las revisiones sistemáticas incluidas

Autor y año de publicación	Fuentes de información y periodo de búsqueda	Tipos de estudio incluidos	N° de estudios incluidos	Tipo de análisis desarrollado	Intervenciones evaluadas	Desenlaces evaluados	Financiamiento
McCarthy <i>et al.</i> (2017) (15)	Pubmed Periodo de búsqueda: Hasta marzo 2015	Ensayos clínicos aleatorios en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron lenalidomida post trasplante autólogo de células madre comparado con placebo u observación	03 estudios (1208 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomida vs placebo u observación 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Eventos adversos 	Celgene Corporation (laboratorio farmacéutico)
Teh <i>et al.</i> (2016) (16)	Medline, Embase y Cochrane Controlled Trials Register Periodo de búsqueda: 1990 a 2015	Ensayos clínicos aleatorios en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron medicamentos inmunomoduladores o inhibidores de proteasoma comparado con terapia convencional durante periodos de tratamiento de inducción, mantenimiento y rescate	04 estudios (1784 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomida vs placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones de grado 3 o 4 	Fight Cancer Foundation (Asociación sin fines de lucro)
Gao <i>et al.</i> (2014) (17)	Pubmed, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov Periodo de búsqueda: Hasta marzo 2015	Ensayos clínicos aleatorios de fase 3 que comparen terapia de mantenimiento con lenalidomida y placebo post trasplante autólogo de células madre para pacientes con mieloma múltiple	02 estudios (1074 pacientes)	Meta-análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomida vs placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida libre de progresión • Eventos adversos 	Natural Science Foundation China (fondos gubernamentales)

ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Pregunta: Lenalidomida comparado con placebo u observación para terapia de mantenimiento en pacientes con mieloma múltiple que han sido sometidos a trasplante autólogo de células madre

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lenalidomida	Placebo u observación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Sobrevida global (seguimiento: mediana 79.5 meses)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	215/605 (35.5%)	275/603 (45.6%)	HR 0.75 (0.63 a 0.90)	89 menos por 1000 (de 137 menos a 34 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Sobrevida libre de progresión (seguimiento: mediana 79.5 meses)												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	316/605 (52.2%)	411/603 (68.2%)	HR 0.48 (0.41 a 0.55)	259 menos por 1000 (de 307 menos a 214 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Riesgo de infecciones de grado 3 o 4												
4	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	67/741 (9.0%)	28/842 (3.3%)	RR 2.61 (1.69 a 4.03)	54 más por 1000 (de 23 más a 101 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Riesgo de neutropenia												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	261/538 (48.5%)	87/536 (16.2%)	OR 4.88 (3.67 a 6.50)	324 más por 1000 (de 253 más a 395 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lenalidomida	Placebo u observación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Riesgo de neoplasias hematológicas												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	21/537 (3.9%)	6/531 (1.1%)	OR 3.31 (1.30 a 8.41)	25 más por 1000 (de 3 más a 76 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Riesgo de desarrollar tumores sólidos												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/537 (3.7%)	9/531 (1.7%)	OR 2.24 (1.01 a 4.98)	20 más por 1000 (de 0 menos a 62 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Riesgo de trombosis venosa profunda												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	17/538 (3.2%)	8/536 (1.5%)	OR 2.15 (0.92 a 5.06)	17 más por 1000 (de 1 menos a 56 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Riesgo de neuropatía periférica												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	9/538 (1.7%)	6/536 (1.1%)	OR 1.50 (0.53 a 4.25)	6 más por 1000 (de 5 menos a 35 más)	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

Evaluación de la calidad							Nº de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Lenalidomida	Placebo u observación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Riesgo de trombocitopenia												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	serio ^e	no es serio	serio ^d	ninguno	39/538 (7.2%)	31/536 (5.8%)	OR 1.05 (0.12 a 9.54)	3 más por 1000 (de 51 menos a 311 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Riesgo de anemia												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	serio ^e	no es serio	serio ^d	ninguno	21/538 (3.9%)	45/536 (8.4%)	OR 1.36 (0.02 a 83.86)	27 más por 1000 (de 82 menos a 801 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Discontinuación debido a eventos adversos												
2	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	154/530 (29.1%)	64/523 (12.2%)	RR 2.37 (1.82 a 3.10)	168 más por 1000 (de 100 más a 257 más)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo; OR: Razón de momios

Explicaciones

- El ensayo clínico IFM (Palumbo, 2014) tuvo alto riesgo de sesgo de realización por falta de cegamiento del personal y los participantes, y de detección por falta de cegamiento de los evaluadores. Los ensayos clínicos CALGB (McCarthy, 2012) y GIMEMA (Attal, 2012) tuvieron riesgo de sesgo de selección poco claro por falta de detalles sobre la generación y ocultamiento de la secuencia de asignación.
- Insuficiente detalle sobre los métodos para detectar y diagnosticar infecciones
- En el ensayo GIMEMA (Attal, 2012) el incremento de la incidencia de segundas neoplasias primarias hizo que no pudiera mantener el tratamiento con lenalidomida por más tiempo. En el ensayo CALGB (McCarthy, 2012) los pacientes en el grupo placebo podrían cruzar al grupo de lenalidomida
- Intervalos de confianza amplios
- Elevada heterogeneidad

ANEXO 07

RESUMEN DE RECOMENDACIONES EN GUIAS DE PRACTICA CLINICA

National Comprehensive Cancer Network (2019) (18)

Terapia de mantenimiento:

- **Regímenes preferidos:** Lenalidomida (categoría 1). Parece haber un mayor riesgo de cánceres secundarios, especialmente con el mantenimiento con lenalidomida después del trasplante. Los beneficios y riesgos de la terapia de mantenimiento deben discutirse con los pacientes.
- **Otros regímenes recomendados:** Ixazomib (categoría 1) y bortezomib.
- **Útiles en determinadas circunstancias:** Bortezomib/lenalidomida

American Society of Clinical Oncology (2019) (19)

- La terapia de mantenimiento con lenalidomida se debe ofrecer de forma rutinaria a los pacientes de riesgo estándar a partir de aproximadamente el día 90 a 110, con 10 a 15 mg diarios hasta la progresión. Un mínimo de 2 años de terapia de mantenimiento se asocia con una mejor supervivencia. Se recomienda mantener la terapia durante al menos esta duración (**Calidad de evidencia: alta; fuerza de la recomendación: fuerte**).
- Para pacientes intolerantes o que no pueden recibir lenalidomida, se puede considerar el mantenimiento de bortezomib cada 2 semanas (**Calidad de la evidencia: baja/intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada**).
- Para pacientes de alto riesgo, se puede considerar terapia de mantenimiento con un inhibidor de proteasoma con o sin lenalidomida (**Calidad de la evidencia: baja/intermedia; Fuerza de la recomendación: moderada**).

European Society for Medical Oncology (2017) (20)

- En pacientes jóvenes, los ensayos aleatorios de fase III han demostrado que el mantenimiento con inmunomoduladores (talidomida o lenalidomida) después del trasplante prolonga la supervivencia libre de progresión. Un metanálisis reciente demuestra que el mantenimiento con lenalidomida se asocia con un beneficio en la supervivencia global de más de dos años. En febrero de 2017, EMA aprobó lenalidomida como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de adultos con MM recién diagnosticado sometidos a trasplante. Bortezomib y talidomida no están aprobados para esta indicación.

ANEXO 08

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 8a. Evaluación de las revisiones sistemáticas identificadas, mediante AMSTAR 2 (12)

Descripción del ítem	McCarthy <i>et al.</i> (2017) (15)	Teh <i>et al.</i> (2016) (16)	Gao <i>et al.</i> (2014) (17)
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Si	Si	Si
¿El informe de la revisión contiene una declaración explícita que los métodos de revisión se establecieron antes de su realización y justifica el informe cualquier desviación significativa del protocolo?	No	Si parcial	No
¿Los autores de la revisión describen la selección de diseños de estudio para su inclusión en la revisión?	No	No	No
¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia exhaustiva de búsqueda de literatura?	No	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	Si parcial	Si parcial
¿Los autores de la revisión describieron detalladamente los estudios incluidos?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	No	Si	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	No	No	No
Si se realizó un metanálisis ¿utilizaron los autores de la revisión los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si	Si	Si
Si se realizó el metanálisis, ¿evaluaron los autores el impacto potencial del riesgo de sesgo de los estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión dieron cuenta del riesgo de sesgo en los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si	Si	Si
Si realizaron una síntesis cuantitativa, ¿realizaron los autores de la revisión una investigación adecuada del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	No	No	Si
¿Los autores de la revisión informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si	Si	Si
Debilidades críticas	5	1	1
Debilidades no críticas	2	2	2
Nivel de confianza	Críticamente baja	Baja	Baja

ANEXO 8b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (14)

Dominio	Ítems	NCCN, 2019 (18)	ASCO, 2019 (19)	ESMO, 2017 (20)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	5	5
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	5	4
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	5	5	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	71,4	61,9
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	6	5
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	3	3	3
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	5	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	61,9	66,7	57,1
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	5	4
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	4	5	5
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	4	5
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	4	5	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	5	5	5
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	4	5	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	4	3
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	3	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	64,3	62,5
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	5	5	5
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	5	5	5
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	4	5	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	71,4	71,4
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	3	3
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	3	3	3
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	3	3
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3	3	3
	Puntaje promedio del dominio (%)	42,9	42,9	42,9
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5	4	5
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5	4	4
	Puntaje promedio del dominio (%)	71,4	57,1	64,3
Valoración global de la GPC		5	6	5
Promedio global (%)		61,1	62,3	60,0