

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Mieloma Múltiple

Tecnología Sanitaria Evaluada: Bortezomib / Daratumumab / Plerixafor / lenalidomida / Bendamustina

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias
y Salud Basada en Evidencia

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Mieloma Múltiple. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD EVALUADA	5
3. TECNOLOGÍAS ANALIZADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
Tabla resumen de los tratamientos solicitados	8
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
Diagnóstico e identificación de subgrupos	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	12
Trasplante de médula Ósea	12
Tratamiento farmacológico.....	12
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	13
Bortezomib.....	13
Daratumumab.....	15
Plerixafor.....	15
Lenalidomida.....	16
Bendamustina	17
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	19
Pertinencia de la indicación	19
Seguridad	19
Umbral	19
Disponibilidad del Fondo	20
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	21
Resultados de la búsqueda de evidencia	21
Resumen de resultados.....	27
Consideraciones adicionales	37
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	40
Resultados y descripción de evidencia encontrada	40
Recomendaciones de otras agencias	44
Acuerdos de Riesgo Compartido.....	45

Precio Máximo Industrial	46
Impacto Presupuestario	48
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	53
Población Bajo Control.....	53
Especialidades requeridas.....	54
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	56
ANEXO SEGURIDAD	67



MIELOMA MÚLTIPLE

1. SOLICITUD

Bortezomib / Daratumumab / Plerixafor / Lenalidomida / Bendamustina para Mieloma múltiple

2. CONDICIÓN DE SALUD EVALUADA

Mieloma múltiple

3. TECNOLOGÍAS ANALIZADAS

Bortezomib / Daratumumab / Plerixafor / Lenalidomida / Bendamustina



4. RESUMEN EJECUTIVO

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, estas células plasmáticas proliferan en la médula ósea y, frecuentemente, dan como resultado una extensa destrucción esquelética con lesiones osteolíticas, osteopenia y / o fracturas patológicas.

La sospecha diagnóstica se inicia, generalmente debido a la presencia de dolor óseo con lesiones líticas, aumento de la concentración sérica total de proteínas o presencia de una proteína monoclonal en orina o suero, signos o síntomas sistémicos sugestivos de malignidad como anemia inexplicada, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda con un urinálisis suave o raramente el síndrome nefrótico debido a la amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina concurrente, pudiendo presentarse de forma copulativa. Es importante distinguir MM tanto de otras causas de las presentaciones clínicas anteriores, como de otras discrasias de células plasmáticas, para fines de pronóstico y tratamiento (1).

Eficacia de los tratamientos

Bortezomib

La adición de bortezomib al tratamiento del mieloma múltiple disminuye la mortalidad. En cuanto a los efectos adversos, la adición de bortezomib aumenta el riesgo de éstos.

Daratumumab

La adición de daratumumab al tratamiento del mieloma múltiple podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja. En cuanto a los efectos adversos, estos no son reportados.

Plerixafor

La adición de perixafor al tratamiento del mieloma múltiple podría tener poco o nulo efecto sobre la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja. En cuanto a los efectos adversos la adición de plerixafor probablemente no se asocia a efectos adversos, o estos son mínimos.

Lenalidomida

La adición de lenalidomida al tratamiento del mieloma múltiple probablemente no disminuye la mortalidad. En cuanto a los efectos adversos la adición de lenalidomida aumenta los estos efectos grado 3 y 4.

Bendamustina

No se encontró evidencia sobre la eficacia de la adición de bendamustina al tratamiento del mieloma múltiple. En cuanto a los efectos adversos, tampoco se encontraron estudios que evaluaran la seguridad de la adición de bendamustina.

Análisis Económico

Para Bortezomib se consideran los pacientes que logran una remisión completa de células cancerígenas, estimada aproximadamente en un 40%, junto con los que padecen mieloma múltiple y no logran remisión completa de la enfermedad, estimada aproximadamente en un 60% (2). Por lo que el impacto presupuestario proyectado para el año 2018 para pacientes que logran remisión y los que no remiten es de \$MM 1.491 y \$MM 4.473 respectivamente.

Para Bendamustina se considera la cantidad de pacientes que logran una remisión completa de células cancerígenas, estimada aproximadamente en un 40%, junto con la población que padece mieloma múltiple y que son refractarios o tiene una recaída, estimada aproximadamente en un 60% (2). Esto traducido en cantidad de personas aproximadas es 163 y 245, respectivamente, por lo que se proyecta un impacto presupuestario para el año 2018 de \$MM 971 para pacientes con remisión completa y de \$MM 2.185 para pacientes refractarios al tratamiento.

Para Daratumumab no se encuentra evidencia de evaluaciones económicas de este tratamiento para pacientes con mieloma múltiple. El impacto presupuestario proyectado para el año 2018 es de \$MM 44.775.

Para Lenalidomida se considera la cantidad de pacientes que con anterioridad cuenten con un tratamiento previo a tratarse con lenalidomida, para esto se considera al 60% de la población que desarrolla la enfermedad pero que con un primer diagnóstico no ha sido posible la remisión completa de su cuerpo. El número de personas correspondientes a este 60% es 245 (2).

El impacto presupuestario proyectado para el año 2018 es de \$MM 3.232.

Para el tratamiento con Plerixafor, el impacto presupuestario proyectado para el año 2018 es de \$MM 556.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe Red de atención para dar respuesta a este problema de Salud, pero con limitaciones principalmente en brecha de especialistas.

Tabla resumen de los tratamientos solicitados

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Mieloma múltiple	Bortezomib	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Mieloma múltiple	Daratumumab	Si	No favorable	Impacto Presupuestario	Supera el límite de \$MM 9.869 establecido por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.
Mieloma múltiple	Plerixafor	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Mieloma múltiple	Lenalidomida	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación
Mieloma múltiple	Bendamustina	Si	Favorable	No se excluye	Se realizan todas las etapas correspondientes a evaluación

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El mieloma múltiple (MM) se caracteriza por la proliferación neoplásica de células plasmáticas que producen una inmunoglobulina monoclonal, estas células plasmáticas proliferan en la médula ósea y frecuentemente dan como resultado una extensa destrucción esquelética con lesiones osteolíticas, osteopenia y / o fracturas patológicas. La sospecha diagnóstica se inicia, generalmente debido a la presencia de dolor óseo con lesiones líticas, aumento de la concentración sérica total de proteínas o presencia de una proteína monoclonal en orina o suero, signos o síntomas sistémicos sugestivos de malignidad como anemia inexplicada, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda con un urinalisis suave o raramente el síndrome nefrótico debido a la amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina concurrente, pudiendo presentarse de forma copulativa. Es importante distinguir MM tanto de otras causas de las presentaciones clínicas anteriores, como de otras discrasias de células plasmáticas, para fines de pronóstico y tratamiento (1).

En cuanto a la prevalencia para esta patología, se estima en un 0,02% de la población (3), representando a su vez aproximadamente 1% de la totalidad de los cánceres y algo más del 10% al hablar sólo de las neoplasias malignas hematológicas en Estados Unidos (4), mientras que su incidencia anual en este mismo país es de aproximadamente 4 a 5 por 100.000, cifra similar se reportado en el área del Támesis del Sur del Reino Unido y en Europa en general(5–7). Cabe mencionar que el MM es una patología principalmente de adultos mayores, donde la mediana de la edad a la cual se diagnostica es a los 66 años de edad en personas afroamericanas y 70 años en blancos, mientras que sólo el 10% corresponde a los menores de 50 años y el 2% a menores de 40 años (8).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Método diagnóstico

Los pacientes sospechosos de tener MM inicialmente se deben someter a una evaluación que considere su historia clínica completa y examen físico. La historia debe prestar atención específica a las quejas de dolor óseo, síntomas constitucionales, síntomas neurológicos e infecciones. El examen físico debe incluir un examen neurológico detallado.

Además, a modo de estudio inicial, se deben realizar los siguientes estudios de laboratorio para buscar MM (9–12):

- Recuento sanguíneo completo y diferencial con el examen del frotis de sangre periférica.
- Mediciones de calcio sérico, creatinina, albúmina, lactato deshidrogenasa, microglobulina beta-2 y proteína C reactiva.
- Análisis de la cadena ligera monoclonal libre de suero (FLC).
- Una electroforesis de proteínas séricas (SPEP) con inmunofijación y cuantificación de inmunoglobulinas.

- Una rutina de análisis de orina y una recolección de orina de 24 horas para electroforesis (UPEP) e inmunofijación. El análisis de suero FLC se puede utilizar en lugar de una recolección de orina de 24 horas en conjunción con SPEP e inmunofijación sólo con fines de cribado [100]. Sin embargo, si se identifica un trastorno proliferativo de las células plasmáticas, es necesaria la UPEP y la inmunofijación.
- Viscosidad del suero debe medirse si la concentración de proteína M es alta (es decir, >5g/dL) o hay síntomas que sugieren hiperviscosidad.
- Aspiración y biopsia de médula ósea con inmunofenotipificación, citogenética convencional e hibridación in situ por fluorescencia (FISH).
- Exploración ósea metastásica con radiografías simples, incluyendo el húmero y los huesos femorales.

Respecto a los criterios diagnósticos, el Grupo de Trabajo Internacional sobre el Mieloma dan importancia al daño en los órganos terminales al realizar el diagnóstico (13).

El diagnóstico de MM requiere el cumplimiento del siguiente criterio:

- Células plasmáticas de médula ósea clonales $\geq 10\%$ o plasmocitoma óseo o de tejido blando probado por biopsia

Más uno de los siguientes:

- Presencia de daño relacionado a órganos o tejidos (a menudo recordado por el acrónimo CRAB)
- El daño en el órgano final se sugiere por el aumento del nivel de calcio plasmático, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas.

Para estos efectos, se utilizan las siguientes definiciones:

- Anemia - Hemoglobina <10 g / dL (<100 g / L) o > 2 g / dL (> 20 g / L) por debajo de la normalidad.
- Hipercalcemia - Calcio sérico > 11 mg / dL ($> 2,75$ mmol / litro).
- Insuficiencia renal - Depuración estimada o medida de creatinina <40 ml / min (calculadora 1 y calculadora 2) o creatinina sérica > 2 mg / dL (177 μ mol / litro).
- Lesiones óseas - Una o más lesiones osteolíticas ≥ 5 mm de tamaño en la radiografía esquelética, MRI, CT o PET / CT. En ausencia de lesiones osteolíticas, los siguientes no son suficientes marcadores de lesiones óseas: aumento de la captación de FDG en PET, osteoporosis o fractura de compresión vertebral. Cuando un diagnóstico está en duda, la biopsia de la lesión ósea debe ser considerada.
- Presencia de un biomarcador asociado a una progresión casi inevitable de daño a órganos finales - $\geq 60\%$ de células plasmáticas clonales en la médula ósea; La relación de la cadena ligera libre (FLC) implicada / no comprometida de 100 o más (siempre que el nivel de FLC involucrado sea al menos 100 mg / l); O RM con más de una lesión focal (con hueso o médula ósea).

La mayoría, pero no todos los pacientes tendrán una proteína M en suero u orina. Aproximadamente el 40% de los pacientes con MM sintomática tendrá una proteína M de menos de 3 g / dL. En MM verdadera no secretora (aproximadamente 3% de MM), una proteína M no será detectable en el suero ni en la orina con inmunofijación.

Identificación de subgrupos:

Los subgrupos de pacientes para los cuales está indicado esta tecnología sanitaria son:

1. Pacientes con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente.
2. Pacientes con mieloma múltiple, que hayan recibido al menos una terapia previa.
3. Pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Trasplante de médula Ósea

Luego del diagnóstico se debe determinar la elegibilidad para un trasplante de células hematopoyéticas autólogo. Una minoría de los pacientes son elegibles para este trasplante.

Tratamiento farmacológico

Uso de combinaciones basadas en alquilantes, tales como melfalan, y prednisona, también los pacientes se pueden beneficiar de los otros agentes inmunomoduladores, como por ejemplo la talidomida, que también puede ser utilizada en combinación con la dexametasona.



7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Bortezomib es un fármaco anticanceroso que actúa por inhibición reversible del proteasoma. Al inhibir los proteasomas (complejos multi-enzimáticos presentes en todas las células), Bortezomib interfiere con el ciclo celular que conduce a la muerte celular (14).

Daratumumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1k contra el antígeno CD38, producido en una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino [OHC]) mediante tecnología de ADN recombinante (15).

Plerixafor es un antagonista potente, selectivo y transitorio del receptor de quimioquinas CXCR4 y bloquea la unión de su ligando afín, el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1), también conocido como CXCL12. Moviliza las células madre de la médula ósea aumentando su número en sangre periférica (16).

Lenalidomida es un agente inmunomodulador que pertenece a una clase de agentes a menudo denominados derivados inmunomoduladores, que son todos derivados estructurales de talidomida. El mecanismo de acción exacto de la lenalidomida no se comprende del todo actualmente, pero tiene propiedades anti-neoplásicas, anti-angiogénicas y pro-eritropoyéticas (17).

Bendamustina: El clorhidrato de Bendamustina es un agente antitumoral alquilante con actividad única. El efecto antineoplásico y citocida del clorhidrato de bendamustina se basa esencialmente en una reticulación de cadenas simples y dobles de ADN por alquilación. Como resultado, las funciones de la matriz de ADN y la síntesis y reparación del ADN se deterioran (18).

Bortezomib

Registro e Indicación

Bortezomib cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Liofilizada solución inyectable 3,5mg

Laboratorio

- Synthon Chile Ltda.
- Laboratorio Chile S.A.
- Eurofarma Chile S.A.
- Seven Pharma Chile S.P.A.
- Libra Chile S.A.
- Ascend laboratories S.P.A.
- Novartis Chile S.A.

- Laboratorios Recalcine S.A.
- Pisa Farmacéutica de Chile S.P.A.
- Pharma Investi de Chile S.A.
- Johnson & Johnson de Chile S.A.

Posología

Subgrupo	Posología
<p>Tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo) - Monoterapia</p>	<p>1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas.</p>
<p>Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos</p>	<p><i>Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona</i> 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa en combinación con melfalán y prednisona oral. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, se administra Bortezomib dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento. Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.</p>
	<p><i>Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida</i> 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.</p>



Daratumumab

Registro e Indicación

Daratumumab cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

- Concentrado para solución para perfusión 100 mg/ 5 ml
- Concentrado para solución para perfusión 400 mg/ 20 ml

Laboratorio

- Johnson & Johnson de Chile S.A.

Posología

Subgrupo	Posología								
Monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.	16 mg/kg de peso, administrada en perfusión intravenosa conforme a la siguiente pauta posológica:								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Frecuencia de administración</th> <th>Semanas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semanalmente</td> <td>Semanas 1 a 8</td> </tr> <tr> <td>Cada dos semanas</td> <td>Semanas 9 a 24</td> </tr> <tr> <td>Cada cuatro semanas</td> <td>Semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad</td> </tr> </tbody> </table>	Frecuencia de administración	Semanas	Semanalmente	Semanas 1 a 8	Cada dos semanas	Semanas 9 a 24	Cada cuatro semanas	Semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad
	Frecuencia de administración	Semanas							
	Semanalmente	Semanas 1 a 8							
Cada dos semanas	Semanas 9 a 24								
Cada cuatro semanas	Semana 25 en adelante, hasta la progresión de la enfermedad								

Plerixafor

Registro e Indicación

Plerixafor cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Solución inyectable 20 mg/mL

Laboratorio

- Laboratorio Genzyme Chile Ltda.

- Seven Pharma Chile S.P.A.
- Gador Ltda.

Posología

Subgrupo	Posología
Pacientes con más de 60 años de edad y/o quimioterapia mielosupresora previa y/o quimioterapia previa extensa y/o recuento máximo de células madre circulantes de menos de 20 células madre/microlitro como predictores de movilización deficiente.	<p>La dosis recomendada de Plerixafor es de 0,24 mg / kg de peso corporal / día</p> <p>En ensayos clínicos, Plerixafor se ha utilizado comúnmente durante 2 a 4 (y hasta 7) días consecutivos.</p> <p>En estudios clínicos, la dosis de Plerixafor se ha calculado sobre la base del peso corporal en pacientes hasta el 175% del peso corporal ideal.</p> <p>El peso corporal ideal se puede determinar usando las siguientes ecuaciones: Mujer(kg): $50 + 2.3 \times ((\text{talla}(\text{cm}) \times 0.394) - 60)$; Hombre (kg): $45.5 + 2.3 \times ((\text{talla}(\text{cm}) \times 0.394) - 60)$.</p>

Lenalidomida

Registro e Indicación

Lenalidomida cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Cápsulas 10mg, 15mg, 25mg, 20mg, 7,5mg, 2,5mg,

Laboratorio

- Synthon Chile Ltda.
- Laboratorio lkm S.P.A.
- Laboratorios Recalcine S.A.
- Tecnofarma S.A.

Posología

Subgrupo	Posología
Mantenimiento con lenalidomida en pacientes que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés)	10 mg, por vía oral, una vez al día de forma continuada (en los días del 1 al 28, de ciclos repetidos de 28 días) que se administrará hasta la progresión de la enfermedad o intolerancia
En combinación con dexametasona hasta la progresión de la enfermedad en pacientes que no son candidatos para un trasplante	25 mg por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 en ciclos repetidos de 28 días
Lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona seguido de mantenimiento con lenalidomida en pacientes que no son candidatos para un trasplante	10 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días durante un máximo de 9 ciclos
Mieloma múltiple con al menos un tratamiento previo	25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días.

Bendamustina

Registro e Indicación

Bendamustina cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Solución concentrada para perfusión 100 mg

Solución concentrada para perfusión 25 mg

Laboratorio

- Synthon Chile Ltda.
- Laboratorio LKM S.P.A.
- Gador Ltda.
- Pharma Investi de Chile S.A.
- Johnson & Johnson de Chile S.A.

Posología

Subgrupo	Posología
<p>Tratamiento de primera línea del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o Bortezomib.</p>	<p>Bendamustina clorhidrato, 120 a 150 mg/m² de superficie corporal, los días 1 y 2. Cada 4 días. (prednisona 2 de 12 60 mg/m² de superficie corporal, por vía i.v. u oral, los días 1 a 4)</p>



8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Todos los fármacos evaluados cumplen con este criterio ya que se encuentran indicados para el tratamiento de la patología para los cuales fueron solicitados. Esta indicación se encuentra registrada tanto en el Instituto de Salud Pública de Chile, como en agencias internacionales reconocidas.

Seguridad

Los fármacos evaluados cuentan con la seguridad para ser administrados según las agencias, tanto nacionales como internacionales. Sin embargo, para el caso de la Lenalidomida se notificó sobre una modificación en el registro sanitario, donde se agrega una advertencia.

Lenalidomida: FDA notificó a la opinión pública de un mayor riesgo de segundos tumores primarios (nuevos tipos de cáncer) en pacientes con Mieloma Múltiple que reciben Lenalidomida, esta información de seguridad, se ha añadido a la sección de advertencias y precauciones del medicamento(19).

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo Seguridad. La información contenida en este anexo corresponde a la reportada en la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre, a través de Ordinario N°2062, el Instituto de Salud Pública emitió Informe Técnico N°41 sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

Para el tratamiento del mieloma múltiple con bortezomib, el precio del tratamiento para una posología de 3.5 mg por paciente es de \$8.076.768.

Para el tratamiento del mieloma múltiple con bendamustina, el precio del tratamiento para una posología de 100 mg por paciente es de \$4.462.078.

Para el tratamiento del mieloma múltiple con daratumumab, el precio del tratamiento para una posología de 400 mg por paciente es de \$182.838.845.

Para el tratamiento del mieloma múltiple con lenalidomida, el precio del tratamiento para una posología de 25 mg por paciente es de \$13.199.963.

Para el tratamiento del mieloma múltiple con plerixafor, el precio del tratamiento para una posología de 20 mg por paciente es de \$3.861.705.

En el caso de los 5 fármacos evaluados, todos superan el umbral de alto costo, por lo que cumplen con este criterio.

Disponibilidad del Fondo

Los tratamientos bortezomib, bendamustina, lenalidomida y plerixafor cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.



9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de Bortezomib, daratumumab, plerixafor, lenalidomida y bendamustina en pacientes con mieloma múltiple.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de 47 **revisiones sistemáticas** publicadas entre los años 2007 a 2017, que evaluaron el tratamiento de Mieloma Múltiple. La mayoría de las comparaciones corresponden a algunos de los medicamentos evaluados versus placebo, según lo presentado en este resumen. Además, se encontró evidencia de comparaciones indirectas entre tratamientos, las cuales no fueron incluidas en este resumen. A continuación, en la Tabla 1, 2, 3, 4 y 5, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada para Bortezomib

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos 23 revisiones sistemáticas (20), (21), (22), (23), (24), (25), (26), (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42) que incluyen 6 estudios primarios (43), (44), (45), (46), (47), (48); todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Tres ensayos (43), (45), (48) incluyeron pacientes adultos con rango de edad 18-75 años, uno (44) pacientes menores de 75 años, uno (46) incluyó mayores de 65 años y uno (47) menores de 65 años.</p> <p>Cinco ensayos (43), (44), (46), (47), (48) incluyeron pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado sin tratamiento previo. Un ensayo (45) incluyó pacientes con recaída.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos utilizaron bortezomib endovenoso, con dosis que en cinco ensayos (43), (45), (46), (47), (48) fue 1,3 mg/m², en cambio en un ensayo (44) fue una rama con 1 mg/m² y otra rama 1,5 mg/m².</p> <p>Todos los ensayos compararon contra el mismo esquema basal, excepto uno (48) que comparó bortezomib versus placebo sin tener tratamiento adicional. Tres ensayos (43), (45), (47) utilizaron talidomida y dos ensayos (44), (46) utilizaron melphalan. Cuatro ensayos utilizaron corticoides (tres dexametasona (43), (45), (47) y uno prednisona (46) y uno (44) usó ácido ascórbico.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Entre los principales desenlaces medidos por las revisiones sistemáticas se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalidad ▪ Sobrevida libre de progresión ▪ Efectos adversos totales ▪ Efectos adversos grado 3 o 4
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>Respecto de la fuente de financiamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Un ensayo (43) fue realizado por Seràgnoli Institute of Haematology at the University of Bologna y financiado por Janssen-Cilag. ▪ Un ensayo (44) por M.D. Anderson Cancer Center y Cephalon Oncology. ▪ Un ensayo (45) por European Group for Blood and Marrow Transplantation. ▪ Un ensayo (46) por Millennium Pharmaceuticals/Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development ▪ Un ensayo (47) por PETHEMA Foundation y Janssen-Cilag and Pharmion. ▪ Un ensayo (48) por Nordic Myeloma Study Group.



Tabla 2. Características de la evidencia encontrada para Daratumumab

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas (49),(50) que incluyen cuatro estudios primarios (51),(52),(53),(54); uno correspondiente a un ensayo controlado aleatorizado pertinente (estudio POLLUX) (50).</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>El ensayo aleatorizado (50) incluyó pacientes mayores de 18 años con mieloma múltiple refractario o recaída que hubiese recibido tratamiento con algún tratamiento previo incluyendo al menos un inhibidor de proteasoma.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>El ensayo (50) utilizó daratumumab como intervención con dosis de 16 mg/kg endovenoso semanal por 8 semanas, luego cada 2 semanas por 16 semanas y luego mensual hasta completar el tratamiento.</p> <p>Ambos grupos recibieron de cointervención dexametasona y lenalidomida.</p> <p>El grupo comparación no recibió placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los desenlaces reportados por las revisiones sistemáticas y ensayos aleatorizados fueron: Mortalidad, sobrevida global, sobrevida libre enfermedad, tiempo de progresión, tasa de efectos adversos.</p>
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>El ensayo fue financiado y realizado por Janssen Research and Development.</p>

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada para Plerixafor

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos dos revisiones sistemáticas (55),(56), las cuales incluyen 3 estudios primarios (57),(58),(59), todos correspondientes a ensayos controlados aleatorizados (57),(58),(59)</p> <p>Dos de los 3 ensayos no han sido publicados (58),(59), a pesar de múltiples contactos reportados por el autor de la revisión sistemática Cochrane (55), por lo que la información sobre ellos es limitada</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos incluyeron pacientes con mieloma en etapa I, II y III.</p> <p>Un ensayo (57) fue multicéntrico, del resto de los ensayos no se tienen esos datos.</p> <p>Un ensayo (57) incluyó 68% de hombres con edad promedio de 58 años, del resto de los ensayos no se tienen esos datos.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>En todos los ensayos se utilizó como intervención plerixafor subcutáneo en dosis de 240 ug/kg diarios desde el día 4to a 8vo del inicio de terapia con estimulante de colonias.</p> <p>En todos los ensayos, en ambos grupos (intervención y control), se utilizó estimulante de colonia una vez al día. En un ensayo (57) se especificó fármaco y dosis: Filgrastim 10 mcg/kg al día subcutáneo.</p> <p>En 2 ensayos (57),(58) se utilizó 8 días de estimulante de colonias y en un ensayo (59) se utilizó 7 días.</p> <p>Todos los ensayos se manejaron con aféresis y trasplante según criterio definido por cada ensayo. El ensayo más grande (57) realizó la aféresis desde el día 5 hasta máximo 4 días hasta conseguir al menos 6×10^6 células CD34+/kg. El trasplante fue realizado 5 semanas después de la última aféresis.</p> <p>Todos los ensayos compararon contra placebo</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los desenlaces medidos por las revisiones sistemáticas fueron: mortalidad, efectos adversos, recuperación de neutrófilos, plaquetas, sobrevida libre de enfermedad, tiempo de injerto, entre otros.</p>
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>Un ensayo (59) fue financiado por Case Comprehensive Cancer Center y los otros dos ensayos (57),(58) fueron financiado por Genzyme Corporation</p>



Tabla 4. Características de la evidencia encontrada para Lenalidomida

<p>Cuál es la evidencia</p> <p>Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos 20 revisiones sistemáticas (50), (60), (61), (62), (31), (32), (63), (34), (30), (64), (36), (65), (66), (67), (39), (68), (41), (42), (69), (70), que incluyen 8 ensayos controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta (71),(72),(73),(72)(74),(75),(76), (77), (78).</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos incluyeron pacientes adultos.</p> <p>Tres ensayos incluyeron tratamiento de primera línea (71),(73),(78).</p> <p>Un ensayo (75) incluyó tratamiento de segunda línea.</p> <p>Tres ensayos evaluaron la mantención post-transplante (72),(76),(77) y otro la mantención en pacientes no candidatos a transplante (74)</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Los ensayos utilizaron lenalidomida 25 mg al día (71), (73),(75),(76),(78) o 10 mg al día (72).</p> <p>En un ensayo la dosis siguió un esquema específico (77) y en otro no se reportó la dosis (74)</p> <p>Todos los ensayos compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Entre los principales desenlaces medidos por las revisiones sistemáticas se encuentran:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalidad ▪ Sobrevida libre de progresión ▪ Efectos adversos totales ▪ Efectos adversos grado 3 o 4
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>Respecto de la fuente de financiamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Celgene (71),(74),(75) ▪ University Hospital, Toulouse (72) ▪ Southwest Oncology Group (73) ▪ Fondazione Neoplasie Sangue Onlus (76) ▪ National Cancer Institute (NCI) (77) ▪ Millennium Pharmaceuticals, Inc. (78)

Tabla 5. Características de la evidencia encontrada para Bendamustina

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>No identificamos revisiones sistemáticas. Una búsqueda abreviada de la literatura, si bien identificó estudios no aleatorizados en pacientes refractarios, y estudios de fase 1-2, sin grupo control, en primera línea, no pesquisó ningún ensayo controlado aleatorizado contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>--</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>..</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>--</p>
<p>Fuente de financiamiento</p>	<p>--.</p>



Resumen de resultados

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Bortezomib



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura 2. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Daratumumab



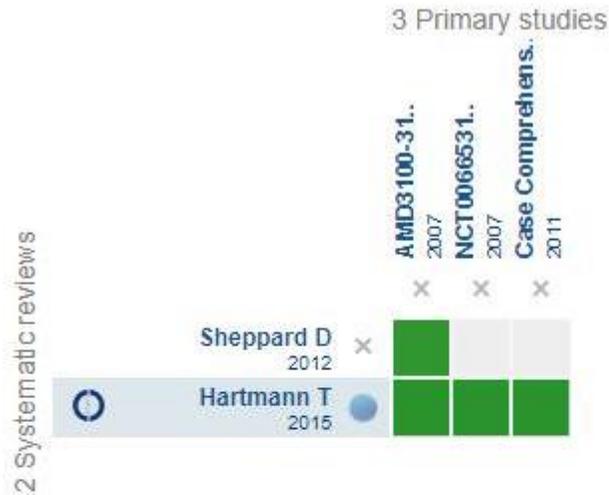
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura 3. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Plerixafor



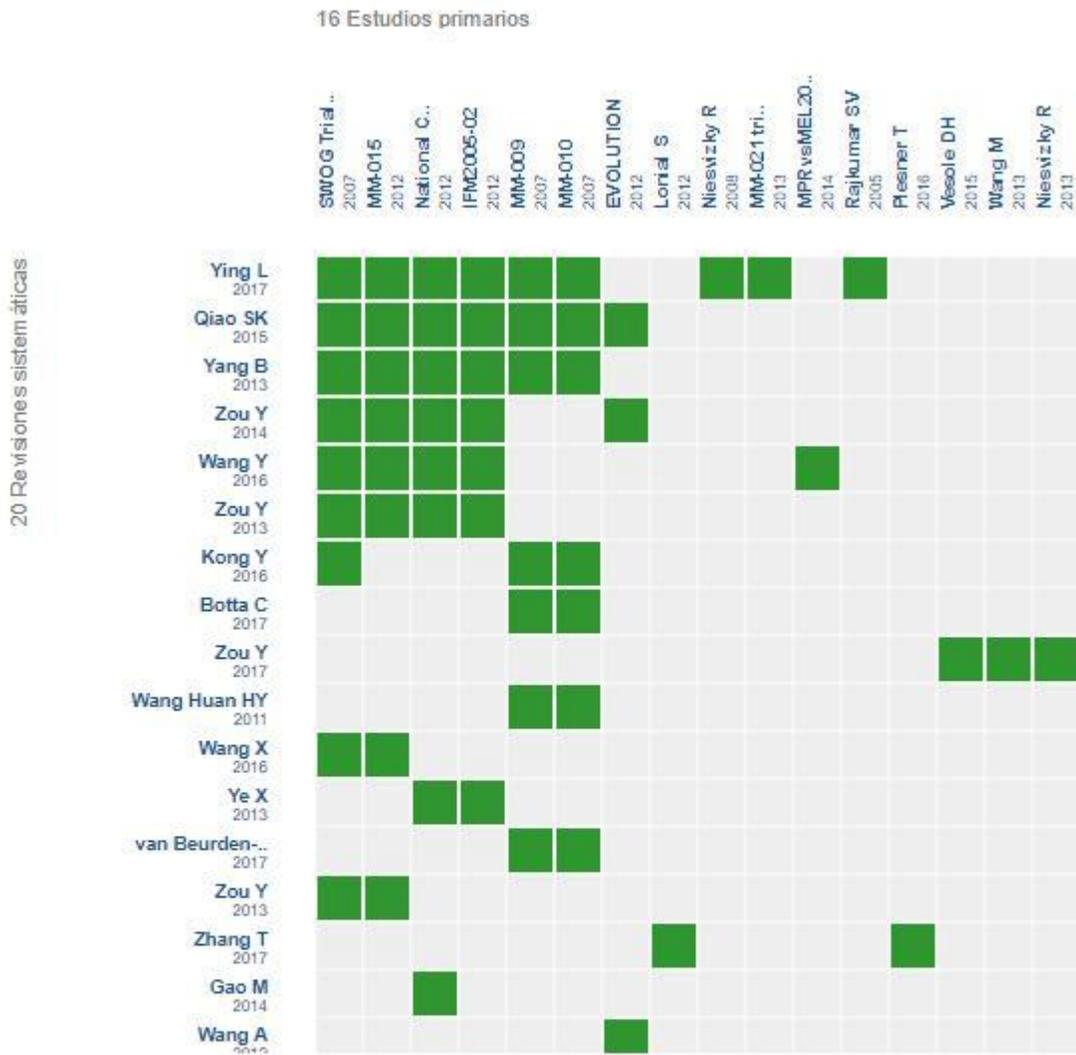
Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura 4. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Lenalidomida



Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta. Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones. El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Figura 5. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Bendamustina

Matriz de evidencia (Epistemonikos):

No se identificaron estudios

Tabla 6. Resumen de evidencia para Bortezomib en pacientes con Mieloma múltiple.

Pacientes	Mieloma múltiple					
Intervención	Bortezomib adicionado al esquema de tratamiento					
Comparación	Mismo esquema de tratamiento + placebo o no tratamiento con bortezomib					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN bortezomib	CON bortezomib	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,04 (0,93 a 1,17) (4 ensayos/ 1586 pacientes) [24], [25], [27], [29]	646 por 1000	672 por 1000	26 más (45 menos a 110 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de bortezomib al tratamiento del mieloma no disminuye la mortalidad.
Trombocitopenia	RR 1,47 (0,98 a 2,19) (3 ensayos/ 1196 pacientes) [26], [27], [28]	197 por 1000	290 por 1000	93 más (4 menos a 235 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de bortezomib aumenta el riesgo de trombocitopenia
Neuropatía periférica	RR 3,64 (1,88 a 7,03) (5 ensayos/ 2040 pacientes) [24], [26], [27], [28], [29]	31 por 1000	111 por 1000	81 más (27 a 184 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de bortezomib aumenta el riesgo de neuropatía periférica.

Margen de error = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).
 *Los riesgos SIN bortezomib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON bortezomib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

Tabla 7. Resumen de evidencia para Daratumumab en pacientes con Mieloma múltiple.

Pacientes	Mieloma múltiple refractario a inhibidor de proteasoma					
Intervención	Daratumumab (agregado a lenalidomida + dexametasona)					
Comparación	No uso de daratumumab (agregado a lenalidomida + dexametasona)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Daratumumab	CON Daratumumab	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,66 (0,43 a 1,02) (1 ensayo /571 pacientes) [4]	158 por 1000	104 por 1000	54 menos (90 menos a 3 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Daratumumab podría disminuir la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	No reportado					
<p>IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i></p> <p>*Los riesgos SIN daratumumab están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON daratumumab (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza incluye la probabilidad de no efecto. ² Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por riesgo de sesgo, ya que el ensayo aleatorizado no era ciego para pacientes, tratantes ni investigadores.</p>						

Tabla 8. Resumen de evidencia para Plerixafor en pacientes con Mieloma múltiple.

Pacientes	Mieloma múltiple etapa I, II y III					
Intervención	Plerixafor (agregado a G-CSF)					
Comparación	Placebo (agregado a G-CSF)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Plerixafor	CON Plerixafor	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 1,21 (0,42 a 3,53) (1 ensayo / 302 pacientes) [3]	39 por 1000	47 por 1000	8 más (23 menos a 99 más)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Plerixafor podría tener poco o nulo efecto sobre la mortalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Eventos adversos	RR 1,03 (0,97 a 1,09) (1 ensayo/ 302 pacientes) [3]	927 por 1000	955 por 1000	28 más (28 menos a 83 más)	⊕⊕⊕○ ^{2,3} Moderada	Plerixafor probablemente no se asocia a efectos adverso, o estos son mínimos

IC = Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*
 *Los riesgos **SIN plerixafor** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON plerixafor** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).
¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es muy amplio, llevando a decisiones muy opuestas en cada extremo.
² Si bien existen 2 estudios no publicados, no se disminuyó la certeza por este factor, ya que lo más probable es que esto favorece la conclusión.
³ Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es amplio, llevando a probables decisiones opuestas en cada extremo.

Tabla 9. Resumen de evidencia para Lenalidomida en pacientes con Mieloma múltiple.

Lenalidomida para mieloma múltiple						
Pacientes	Mieloma múltiple					
Intervención	Lenalidomida como monoterapia o adicionada al esquema de tratamiento					
Comparación	placebo o no tratamiento (+ mismo esquema de tratamiento basal)					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN lenalidomida	CON lenalidomida	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad	RR 0,87 (0,60 a 1,28) (8 ensayos/ 2302 pacientes) [21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28]	270 por 1000	235 por 1000	35 menos (108 menos a 76 más)	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	La adición de lenalidomida probablemente no disminuye la mortalidad.
Eventos adversos Grado 3 y 4	RR 1,72 (1,49 a 1,97) (2 ensayos/ 961 pacientes) [21],[22]	316 por 1000	543 por 1000	227 más (155 a 306 más)	⊕⊕⊕⊕ Alta	La adición de lenalidomida aumenta los efectos adversos grado 3 y 4.
<p>IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i></p> <p>*Los riesgos SIN lenalidomida están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON lenalidomida (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p>¹ El intervalo de confianza incluye la posibilidad de beneficio o no efecto.</p>						

Tabla 10. Resumen de evidencia para Bendamustina en pacientes con Mieloma múltiple.

No se identificaron estudios.

Bendamustina en primera línea de mieloma múltiple						
Pacientes	Mieloma múltiple en primera línea, no candidato a trasplante					
Intervención	Bendamustina (adicionado a otras terapias. Típicamente en ensayos clínicos, a lenalidomida o bortezomib)					
Comparación	Mismo esquema de tratamiento + placebo o no tratamiento con bendamustina					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Impacto			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Mortalidad	--	--	--	--	--	No se identificaron estudios
Efectos adversos	--	--	--	--	-	No se identificaron estudios
IC 95% = Intervalo de confianza del 95%. GRADE: grados de evidencia del GRADE <i>Working Group</i> *Los riesgos SIN bortezomib están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON bortezomib (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).						



Consideraciones adicionales

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Bortezomib

Los resultados de este resumen se aplican de manera amplia a los pacientes con mieloma en distintas etapas en que se plantea la adición de bortezomib al esquema habitual.

Si bien a primera vista podría parecer una desventaja agrupar estudios correspondientes a pacientes en distintas etapas (primera línea y recaída) o con diferentes esquemas, esta aproximación permite obtener un estimador suficientemente preciso sobre el efecto aditivo de bortezomib sobre los desenlaces críticos para la toma de decisión.

La evidencia existente no permite afirmar que bortezomib sea efectivo en algún escenario específico, ni en algún tipo de paciente con mieloma en particular

Daratumumab

Estos resultados se aplican a pacientes adultos con mieloma múltiple refractario a tratamiento, en particular si la refractariedad se define en base a un inhibidor de proteasoma.

No es conveniente extrapolar estas conclusiones a otros escenarios, ya que de hacerlo la certeza de la evidencia sería aún más baja, por tratarse de evidencia indirecta.

Plerixafor

Los resultados de este resumen se aplican en la etapa de movilización de células hematopoyéticas en el contexto de trasplante autólogo en mieloma múltiple.

La evidencia existente no permite afirmar que plerixafor sea efectivo en algún escenario específico, ni en algún tipo de paciente con mieloma en particular, como por ejemplo en pacientes seleccionados cuando no se puede utilizar quimioterapia, en pacientes con recuentos periféricos bajos de CD34+ o con recolección por aféresis inadecuada el primer día. Igualmente, en pacientes que han fallado previamente en la movilización.

La no publicación de dos de los 3 estudios, concluidos hace un tiempo sustantivo, pone una nota de cautela sobre los datos presentados, y refuerza la conclusión de no efecto

Lenalidomida

Los resultados de este resumen se aplican de manera amplia a los pacientes con mieloma en distintas etapas en que se plantea la adición de lenalidomida al esquema habitual.

Si bien a primera vista podría parecer una desventaja agrupar estudios correspondientes a pacientes en distintas etapas (primera línea y recaída) o con diferentes esquemas, esta aproximación permite obtener un estimador suficientemente preciso sobre el efecto aditivo de lenalidomida sobre los desenlaces críticos para la toma de decisión.

La evidencia existente no permite afirmar que lenalidomida sea efectivo en algún escenario específico, ni en algún tipo de paciente con mieloma en particular.

Bendamustina

No se identificaron estudios evaluando el rol de bendamustina en pacientes no candidatos a trasplante, en primera línea.

No se evaluó en este resumen el rol de bendamustina en otros escenarios, como mieloma refractario o recidiva

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Bortezomib

Los desenlaces seleccionados son aquellos críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores del resumen, y concuerdan con aquellos escogidos como primarios por la mayoría de las revisiones sistemáticas

Daratumumab

Los desenlaces presentados son los críticos para la toma de decisión, esto se basa en la opinión de los autores del resumen y está en concordancia con la principal revisión sistemática. Se decidió no incluir desenlaces sustitutos, ya que no necesariamente conllevan a beneficios esperados por el paciente.

Respecto al desenlace efectos adversos, el ensayo [4] no reporta la totalidad de pacientes afectados por algún efecto adverso o efecto adverso grado 3 o 4 en cada grupo. Solo reporta tasa separada de cada efecto adverso, siendo llamativa la mayor incidencia de neutropenia grado 3-4 en el grupo intervención (51 vs 37%).

Plerixafor

Los desenlaces presentados son los críticos para la toma de decisión, esto se basa en la opinión de los autores del resumen y está en concordancia con la principal revisión sistemática. El único estudio del cual se obtuvieron datos no reportó calidad de vida, sobrevida libre de progresión ni tiempo del *engraftment*.

No se incluyó el desenlace recolección exitosa de *stem cells*, debido a su menor importancia relativa para informar la toma de decisión, aunque la existencia de efecto sobre esto no descarta que futura investigación pueda demostrar efectos en poblaciones seleccionadas.

Lenalidomida

Los desenlaces seleccionados son aquellos críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores del resumen, y concuerdan con aquellos escogidos como primarios por la mayoría de las revisiones sistemáticas

Bendamustina

Los desenlaces seleccionados son aquellos críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores del resumen. No se identificaron estudios, por lo que no es posible discutir sobre efecto en otros desenlaces no incluidos en la tabla de resumen.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron económicamente los tratamientos bortezomib, daratumumab, plerixafor, lenalidomida y bendamustina para el tratamiento de mieloma múltiple.

Resultados y descripción de evidencia encontrada

El hallazgo de la búsqueda reporta un total de 127 publicaciones y se decidió reportar los resultados de una revisión sistemática de evaluaciones económicas que contiene evidencia sobre distintos métodos y comparaciones de los tratamientos con Bortezomib y Lenalidomida, que contiene evidencia hasta el año 2015, que es el período en el cual fueron aprobados estos tratamientos (79) por último se complementa esta revisión examinando los artículos para el año 2016 en adelante.

Para los tratamientos de la enfermedad con Bendamustina y Daratumumab, no se encontraron análisis de costo-efectividad.

Junto con esto, se realizó una búsqueda dirigida en agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias internacionales que contuvieran recomendaciones basadas en informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

Los modelos utilizados para analizar el impacto del costo y los beneficios que trae implementar nuevas tecnologías para tratar el mieloma múltiple se diferencian según el tratamiento evaluado, es así como para pacientes con rechazo o refractarios en donde se comparan lenalidomida o bortezomib se utilizan modelos de simulación discreta con distintas proyecciones de tiempo, 2 (80), y 30 (81) años, como también una proyección de Lifetime (82). Otro modelo considerado con una proyección de 10 años es el análisis de sobrevivencia particionada que utiliza prácticamente los mismos comparadores (83).

Además, para el tratamiento con plerixafor, que pretende ayudar a la movilización de células madres, se utilizan modelos que permiten medir la movilización y así el éxito del tratamiento. Debido a esto en (84).la movilización de células fue monitoreada diariamente contabilizando la circulación de células blancas y células CD34+ en la sangre periférica, por último en (85) se trabaja con un modelo de árbol de decisión que considera el comienzo de la primera movilización y el final, con la conclusión de movilización de éxito o falla.

Tabla 11. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Bortezomib y Lenalidomide

Autor. (año)	Pais, moneda, año.	Población	Comparadores	Tipo de Modelo	Horizonte de tiempo	Tasa de descuento	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones
Mehta <i>et al</i> 2004	USA US dollar 2003	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple	Bortezomib vs BSC Bortezomib + Thalidomide vs BSC Bortezomib vs Thalidomide	No reportado	No reportado	No Reportado	U.S. pagador de tercera parte o seguro de gobierno	Industrial	Para el caso base analizado, el costo de la terapia para MM es: Bortezomib \$65,220 Thalidomide \$37,265 BSC \$14,423	Análisis sobre variables claves, como el precio, unidireccionales. One-Way Analysis	\$45,356/LY \$49,797/LY \$21,483/LY	El umbral para EEUU \$ 50,000	Bortezomib fue encontrado ser costo efectivo en comparación a su BSC y Thalidomide, para el tratamiento de recaída y rechazo de mieloma.
Hornberger <i>et al</i> 2010	Suecia Corona Sueca (SEK) 2010	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple	Bortezomib vs Lenalidomide + Dexametasone Bortezomib vs Dexametasone	Análisis de sobrevivencia particionado	10 años	3,0% (Costo y resultados)	Perspectiva Sueca de cuidado de la salud	Industrial	Costo total del tratamiento: Bortezomib SEK 1904462 Lenalidomida plus Dexamethasona SEK 2450588 Dexamethasona SEK 1278854	Fueron utilizados dos tipos de análisis de sensibilidad, one-way (unidireccional) y Probabilístico (PSA), para evaluar el impacto de parámetros claves	SEK 902874/QALY Bortezomib es cost saving con respecto a Lenalidomina más Dexamethasona	SEK 500,000	Bortezomib y Lenalidomida más Dexamethasona son proyectados a prolongar la vida con respecto a Dexamethasona. Desde la perspectiva Sueca, el Bortezomib es costo-efectivo comparado con Dexamethasona y Dexamethasona con Lenalidomida

Tabla 11 (Continuación). Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Bortezomib y Lenalidomide

Autor. (año)	Pais, moneda, año.	Población	Comparadores	Tipo de Modelo	Horizonte de tiempo	Tasa de descuento	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones
Möller <i>et al</i> 2011	Noruega Corona Nuruega (NOK)	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple	Lenalidomida + Dexamethasona vs Bortezomib	Simulación de eventos en tiempo discreto	2 años	4,0% (Costos y resultados)	Perspectiva Noruega de pagadores de tercera parte	Industrial	Costo Promedio Lenalidomina más Dexamethasona NOK 689,207 Bortezomib NOK 500,962	One-way (unidireccional)	NOK 247,978/QALY NOK 198,714/LY	\$83,000/QALY	El incremento del ratio de costo-efectividad indica que el tratamiento con Lenalidomina y Dexamethasona es costo-efectivo comparado con el tratamiento con Bortezomib
Brown <i>et al</i> 2013	Inglaterra y Gales Libra Esterlina 2010	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple (Primera terapia fallada)	Lenalidomida + Dexamethasona vs Dexamethasona	Simulación de eventos en tiempo discreto	30 años	3,5% (Costos y resultados)	Inglaterra y Gales perspectiva Servicio Nacional de Salud	Industrial	Costo del ciclo Libra 4,073	One-way (unidireccional) y Probabilístico	Libra 30,153/QALY	Libras 20,000 - 30,000	Lenalidomida con Dexametasona es una terapia oncológica es costo efectiva desde la perspectiva de la NHS para pacientes con MM y con un tratamiento realizado anteriormente.
Fragoulakis <i>et al</i> 2013	Greece Euro 2012	Pacientes con recaída o refractario en Mieloma Múltiple	Lenalidomida + Dexamethasona vs Bortezomib	Simulación de eventos en tiempo discreto	Lifetime	3,5% (Costos y resultados)	Grecia Sistema público de cuidado de la salud	Industrial	Costo por paciente Euro 77,670	One-way (unidireccional) y Probabilístico	Euro 38,268/QALY	Euro 60,000/QALY	La combinación de Lenalidomida con Dexametasona puede representar una elección costo-efectiva en comparación con Bortezomib monoterapia para pacientes en Grecia con tratamientos anteriores contra MM

Tabla 12. Resumen de las evaluaciones económicas publicadas para Plerixafor

Autor. (año)	Pais, moneda, año.	Población	Comparadores	Tipo de Modelo	Horizonte de tiempo	Tasa de descuento	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	ICER	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones
Abdel-Rahman <i>et al</i> 2013	Jordania US\$ NR	Pacientes que han experimentado al menos una intento previo de PBSCs	Plerixafor + GCSF (PG) vs GCSF +/- Chemotherapy (GC)	Mobilization Process La movilización de células fue monitoreada diariamente contabilizando la circulación de células blancas y células CD34+ en la sangre periférica	menor a un año	No aplicable por el horizonte de tiempo aplicado	Perspectiva Ministerio de Salud Jordania	Esta investigación no recibió pago alguno, de agencia pública, comercial o sin fines de lucro.	US\$ 25,700	One-way (unidireccional)	US\$ 244,714/Movilización Exitosa	\$284 - \$1316	Plerixafor como tratamiento de rescate en este grupo de pacientes mostró algún mejoramiento en el éxito de la tasa de movilización de PBSCs y el subsecuente trasplante pero con un incremento significativo del costo.
Tichopád <i>et al</i> 2013	República Checa Dólar 2012	Pacientes con problemas de movilización de células madres Poor mobilizers (PM)	Plerixafor "on demand" (POD) vs Mobilización estándar (SSP) vs Remobilización estándar sin Plerixafor (SSNP)	Modelo de árbol de decisión	Considera el comienzo de la primera movilización y el final la conclusión de movilización de éxito o falla, considerando la re-movilización en caso de que alguien lo requiera	NA	Perspectiva del pagador	NR	\$7,197 \$8,049 \$5,991	NA	94,9% 94,7% 84,7%	1,000,000 Kč/QALY (3 × GDP)	Plerixafor es mejor y más barato si es usada "on deman" que dentro de una subsecuencia de re-movilización

Recomendaciones de otras agencias

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias para cada uno de los tratamientos evaluados son los siguientes:

Bortezomib

- **Canadá, CADTH:** El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda el financiamiento para bortezomib para el tratamiento en pacientes que han rechazado o son reincidentes después del último tratamiento realizado, como también es recomendado como un componente de inducción para la terapia del trasplante de células madre pre-autólogo (ASCT por sus siglas en inglés) para pacientes recientemente diagnosticados con Mieloma Múltiple quienes son aptos para el trasplante de ASCT. El comité no recomienda el financiamiento para bortezomib (Bortezomib) post-ASCT como una consolidación o terapia de mantenimiento para pacientes con MM. (86,87)
- **Australia, PBAC:** Recomienda el financiamiento de bortezomib para el tratamiento de Mieloma Múltiple para pacientes que reúnen criterios certeros sobre la base del costo-efectivo aceptable. (88)
- **Inglaterra, NICE:** Es recomendado como una opción para mieloma múltiple en gente que está en el primer rechazo habiendo recibido una terapia antes y quienes han sufrido, o no están aptos para el trasplante de médula ósea. (89)
- **Uruguay, FNR:** El FNR incorpora a sus prestaciones la cobertura del tratamiento del mieloma múltiple con Bortezomib, de acuerdo a criterios establecidos como, presencia de lesiones líticas u osteoporosis severa, Insuficiencia renal vinculable al mieloma (creatinina > 2 mg/dl), Anemia (hemoglobina << 10 gr/dl o 2 gr/dl << la normal), Hipercalcemia (> 11.5 mg/dl) y Plasmocitoma extramedular. (90)

Bendamustina

- **Canadá, CADTH:** Bendamustina arroja 15 resultados de los cuales ninguno habla del tratamiento para Mieloma Múltiple.
- **Australia, PBAC:** Bendamustina arroja 55 resultados de los cuales ninguno habla del tratamiento para Mieloma Múltiple
- **Inglaterra, NICE:** Bendamustina arroja 27 resultados de los cuales ninguno habla del tratamiento para Mieloma Múltiple

Daratumumab

- **Canadá, CADTH:** El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) no recomienda el reembolso para daratumumab para pacientes con mieloma múltiple(91).
- **Australia, PBAC:** Daratumumab no arroja resultados (próximamente en revisión)(92).
- **Inglaterra, NICE:** Es incapaz de hacer una recomendación sobre el uso de daratumumab con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de recaída o refractario de mieloma múltiple debido a que no posee evidencia (93).

Lenalidomida

- **Canadá, CADTH:** El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda el financiamiento de lenalidomida (Revlimid) como una opción para el tratamiento de primera línea de pacientes con mieloma múltiple que no están aptos para el trasplante autólogo de células madres condicional sobre el costo efectividad, siendo mejorado a un nivel aceptable. El tratamiento debería ser en combinación con dexametasona para pacientes con un ECOG OS menor o igual a 2 y aún con la enfermedad en progresión (94).
- **Australia, PBAC:** Recomienda el financiamiento de lenalidomida, en combinación con dexametasona como terapia de primera línea para pacientes que son diagnosticados recientemente con mieloma múltiple, sobre la base de ser mayormente costo efectivo en comparación con thalidomida más melphalan más prednisona(95).
- **Inglaterra, NICE:** Lenalidomida en combinación con dexametasona es rocomendado, como una opción para el tratamiento de mieloma múltiple solo en gente que ha recibido dos o más terapias anteriores. También para gente que actualmente recibe lenalidomida y que no ha recibido tratamientos anteriores para el mieloma múltiple(17).

Plerixafor

- **Canadá, CADTH:** El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) no recomienda el financiamiento para plerixafor para pacientes con mieloma múltiple (96).
- **Australia, PBAC:** Recomienda financiar plerixafor bajo el programa de 100 Drogas de alta especialidad como una autoridad requerida, el beneficio por uso en combinación con G-CSF, en pacientes con mieloma múltiple que requieren un trasplante de células madres autólogo quienes reúnen ciertos criterios. La recomendación fue realizada sobre la base de comparaciones aceptables de efectividad y costo-efectividad sobre G-CSF + quimioterapia (97).
- **Inglaterra, NICE:** Plerixafor no arroja resultados.

Acuerdos de Riesgo Compartido

Bortezomib

En Inglaterra se encuentra un esquema de acceso al paciente que consiste en un compromiso de “Response scheme” el cual se concreta como la respuesta mínima que alcanzó la enfermedad (medida como al menos un 25% de reducción en la primera consulta en el suero de proteína M) luego del primer rechazo del tratamiento de cuatro ciclos con Bortezomib. Para personas con mieloma múltiple que no tengan medida del suero del nivel de proteína M (aproximadamente entre 10% y 15% de los pacientes) la respuesta sería juzgada en términos de reducción en la excreción en la orina de una libre ligera cadena (proteína Bence Jones).

Los laboratorios proveedores de este tratamiento no ofrecieron acuerdos de riesgo compartido ni descuentos asociados a volumen.

Bendamustina

No se encuentran acuerdos de riesgo compartido.

El laboratorio proveedor de este tratamiento ofrece un 25% de descuento sobre el precio, siempre y cuando se adquieran 500 o más unidades anuales.

Daratumumab

No se encuentran acuerdos de riesgos compartido.

El laboratorio proveedor de este tratamiento no ofreció acuerdos de riesgo.

Lenalidomida

En Inglaterra se encuentra un esquema de acceso al paciente que consiste en un compromiso de “Dose cap” el cual se concreta limitando el máximo costo de lenalidomida para un paciente individual en 26 ciclos de 28 días cada uno, equivalente a 2 años.

El laboratorio proveedor de este tratamiento ofrece costear gratis los 2 primeros ciclos de tratamiento, además de dar un 10% de descuento de los de los 6 meses.

Plerixafor

No se encuentran acuerdos de riesgos compartido.

El laboratorio proveedor de este tratamiento no ofreció acuerdos de riesgo compartido ni descuentos asociados a volumen.

Precio Máximo Industrial

Bortezomib

Los precios considerados para el tratamiento del mieloma múltiple asistido con Bortezomib, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para una ampolla de 3.5 miligramos de solución son \$428.031 y \$462.963 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional de \$445.497.

En el ámbito nacional, se cuenta con una licitación reciente ID 621-573-LE17 en Mercado Público donde el promedio de las 5 ofertas de menor precio fue de \$385.587 por una ampolla de 3.5 mg.

Se recibieron dos ofertas de bortezomib 3.5 mg por \$420.000 (Laboratorios Chile) y \$475.000 (Synthon). De esta forma, el precio promedio de las ofertas recibidas por este tratamiento fue de \$447.500.

Promediando las ofertas más bajas tanto de mercado público como de las ofertas recibidas durante sexta evaluación, el precio promedio es de \$ 493.110. Sin embargo, considerando lo



dispuesto en el inciso segundo 19, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, el precio máximo industrial no puede ser superior al promedio de las ofertas recibidas, por lo que este precio es de \$447.500.

Bendamustina

Los precios considerados para el tratamiento del mieloma múltiple asistido con Bendamustina, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Colombia y Perú. Los precios obtenidos para una ampolla de 100 miligramos solución son \$460.033 y \$712.079 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional de \$586.056.

En el ámbito nacional, se encuentran 3 proveedores de bendamustina 100 mg (Ribomustin® de Johnson y Johnson, Bendavar® de Gador, y un genérico de Laboratorio LKM). Con esto, el precio el precio en Mercado Público se calcula promediando el valor de cada oferente, en la licitación 636-412-L117, obteniendo \$343.333 por 1 vial de 100 mg.

Se recibieron dos oferta: Laboratorio Johnson & Johnson por \$495.000 por vial de 100 mg, y Gador por USD\$390 por vial de 100 mg (\$255.450 aprox). El promedio de estos 2 valores es de \$375.225.

Para este tratamiento el precio máximo industrial es \$343.333, que corresponde al promedio de las ofertas recibidas por el Estado, ya sea a través de Mercado Público o del Ministerio de Salud.

Daratumumab

No se encontró evidencia que pudiera arrojar precios para obtener el precio de referencia internacional para el tratamiento del mieloma múltiple con Daratumumab.

En el ámbito nacional, no se encuentra un precio para este tratamiento.

Para este tratamiento el precio máximo industrial es \$1.207.340, para 400 mg.

Lenalidomida

Los precios considerados para el tratamiento del mieloma múltiple asistido con Lenalidomida, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Colombia y Perú. Los precios obtenidos para una pastilla de 25 miligramos son \$142.669 y \$134.503 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional de \$138.586.

En el ámbito nacional, se obtuvo una licitación del año 2017 (5209-40-LQ17) donde se obtiene el precio de dos oferentes (Revlimid® de Tecnofarma y un genérico de LKM). Considerando ambos valores se obtiene un promedio de \$159.338 por un comprimido de 25 mg.

Se recibió una cotización de Tecnofarma por un precio de \$204.643 por comprimido de 25 mg de lenalidomida.

Para este tratamiento el precio máximo industrial es \$159.338, que corresponde al promedio de las ofertas recibidas por el Estado a través de Mercado Público.

Plerixafor

Los precios considerados para el tratamiento del mieloma múltiple asistido con Plerixafor, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos por compuesto de 20 miligramos son \$2.269.373 y \$4.461.579 respectivamente, con estos precios se calcula el precio de referencia internacional de \$3.315.476.

En el ámbito nacional, se contemplaron los precios ofertados en una reciente licitación (2165-186-LQ17) donde se presentaron 3 oferentes (Mozobil® de Sanofi Genzyme con \$4.199.063, Revixil® de Gador con \$1.800.000, y un genérico de Seven Pharma que ofrece \$1.985.000). El promedio de estas ofertas el precio de compras públicas es de \$2.661.354 por un vial de 20 mg.

Se recibieron dos ofertas para este tratamiento de parte del laboratorio Gador y Sanofi Genzyme. Gador ofreció un precio de \$3.213.000 y Sanofi-Genzyme de \$4.199.000. El promedio de ambas ofertas da un precio de \$3.706.000 por vial de 20 mg.

A este respecto, cabe destacar que el precio ofertado por el Laboratorio Gador es sustantivamente más alto a los precios ofertados habitualmente a través de Mercado Público.

Para este tratamiento el precio máximo industrial, considerando la oferta del proveedor es de \$2.661.353, que corresponde al promedio de las ofertas recibidas por el Estado a través de Mercado Público.

Impacto Presupuestario

El impacto presupuestario se estima de acuerdo a la cantidad de beneficiarios que se pueden encontrar de cada uno de los tratamientos considerados para el mieloma múltiple de acuerdo con la incidencia reportada internacional de 0,8 a 5,1 por cada 100.000 habitantes, para Chile es de 2 a 3 por cada 100.000 habitantes según (98). De acuerdo a lo anterior la estimación para cada uno de los presupuestos son los siguientes:

Bortezomib

Para Bortezomib se considera la cantidad de pacientes que logran una remisión completa de células cancerígenas, estimada aproximadamente en un 40%, junto con la población que padece

mieloma múltiple y que no logra la remisión completa de la enfermedad, estimada aproximadamente en un 60% (2). Esto traducido en cantidad de personas aproximadas es 163 y 245, respectivamente.

El precio utilizado para la proyección del impacto presupuestario es el promedio de las ofertas recibidas para una ampolla de 3.5 mg, \$447.500.

Tabla 13. Impacto presupuestario Bortezomib remisión completa

Año	Precio Tratamiento	Precio Total
2018	\$ 8.605.604	\$ 1.404.946.765
2019	\$ 8.863.772	\$ 1.447.095.168
2020	\$ 9.129.685	\$ 1.490.508.023
2021	\$ 9.403.576	\$ 1.535.223.263
2022	\$ 9.685.683	\$ 1.581.279.961

Tabla 14. Impacto presupuestario Bortezomib sin remisión completa

Año	Precio Tratamiento	Precio Total
2018	\$ 17.211.208	\$ 4.214.840.294
2019	\$ 17.727.544	\$ 4.341.285.503
2020	\$ 18.259.371	\$ 4.471.524.068
2021	\$ 18.807.152	\$ 4.605.669.790
2022	\$ 19.371.366	\$ 4.743.839.883

Bendamustina

Para Bendamustina se considera la cantidad de pacientes que logran una remisión completa de células cancerígenas, estimada aproximadamente en un 40%, junto con la población que padece mieloma múltiple y que son refractarios o tiene una recaída, estimada aproximadamente en un 60% (2). Esto traducido en cantidad de personas aproximadas es 163 y 245, respectivamente.

El precio utilizado para la proyección del impacto presupuestario es el promedio de las 2 ofertas recibidas (\$495.000 de Johnson & Johnson, y USD\$390 de Gador) para 100 mg de solución. Con esto, el promedio utilizado es de \$375.225.

Tabla 15. Impacto presupuestario Bendamustina remisión completa

Año	Precio Tratamiento	Precio Total
2018	\$ 5.411.795	\$ 883.527.067
2019	\$ 5.574.149	\$ 910.032.879
2020	\$ 5.741.373	\$ 937.333.865
2021	\$ 5.913.615	\$ 965.453.881
2022	\$ 6.091.023	\$ 994.417.497



Tabla 16. Impacto presupuestario Bendamustina refractarios o recaída

Año	Precio Tratamiento	Precio Total
2018	\$ 8.117.693	\$ 1.987.935.900
2019	\$ 8.361.223	\$ 2.047.573.977
2020	\$ 8.612.060	\$ 2.109.001.196
2021	\$ 8.870.422	\$ 2.172.271.232
2022	\$ 9.136.535	\$ 2.237.439.369

Daratumumab

El precio utilizado para la proyección del impacto presupuestario es el ofertado por el proveedor \$1.207.340 para 400 mg de solución.

Tabla 17. Impacto presupuestario Daratumumab

Año	Precio Tratamiento	Precio Total
2018	\$182.838.845	\$44.775.272.717
2019	\$188.324.011	\$46.118.530.899
2020	\$193.973.731	\$47.502.086.826
2021	\$199.792.943	\$48.927.149.431
2022	\$205.786.731	\$50.394.963.913

Lenalidomida

Para Lenalidomida se considera la cantidad de pacientes que con anterioridad cuenten con un tratamiento previo a tratarse con lenalidomida, para esto se considera al 60% de la población que desarrolla la enfermedad pero que con un primer diagnóstico no ha sido posible la remisión completa de su cuerpo. El número de personas correspondientes a este 60% es 245 (2).

El precio utilizado para la proyección del impacto presupuestario es el ofrecido por el proveedor \$184.179 para un comprimido de 25 mg.

Tabla 18. Impacto presupuestario Lenalidomida con tratamiento previo

Año	Precio Tratamiento	Precio Total
2018	\$ 18.594.595	\$ 4.553.616.912
2019	\$ 19.152.433	\$ 4.690.225.420
2020	\$ 19.727.006	\$ 4.830.932.182
2021	\$ 20.318.816	\$ 4.975.860.148
2022	\$ 20.928.380	\$ 5.125.135.952

Plerixafor

Para el tratamiento con Plerixafor, que considera la movilidad de las células para pacientes con mieloma múltiple, se tienen aproximadamente, para el año 2016, 36 trasplantes autólogos.

El precio utilizado para la proyección del impacto presupuestario es el promedio de las ofertas recibidas para 20 mg de plerixafor \$3.706.000.

Tabla 19. Impacto presupuestario Plerixafor

Año	Precio Tratamiento	Precio Total
2018	\$ 17.816.966	\$ 641.410.762
2019	\$ 18.351.475	\$ 660.653.084
2020	\$ 18.902.019	\$ 680.472.677
2021	\$ 19.469.079	\$ 700.886.857
2022	\$ 20.053.152	\$ 721.913.463

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Población Bajo Control

No existe un registro que cuente con este dato, sin embargo según incidencia debiera acercarse a 360 casos.

SERVICIO DE SALUD	Tasa 20*100.000
ARICA	4
IQUIQUE	7
ANTOFAGASTA	11
ATACAMA	6
COQUIMBO	17
VALPARAÍSO - SAN ANTONIO	11
VIÑA DEL MAR – QUILLOTA	20
ACONCAGUA	6
METROPOLITANO NORTE	18
METROPOLITANO OCCIDENTE	26
METROPOLITANO CENTRAL	20
METROPOLITANO ORIENTE	16
METROPOLITANO SUR	25
METROPOLITANO SUR ORIENTE	30
O'HIGGINS	20
MAULE	24
ÑUBLE	11
CONCEPCIÓN	13
TALCAHUANO	8
BIO-BÍO	9
ARAUCO	4
ARAUCANÍA NORTE	5
ARAUCANÍA SUR	17
VALDIVIA	8
OSORNO	6
RELONCAVÍ	9
CHILOÉ	4
AYSÉN	2
MAGALLANES	3
Total general	360

Especialidades requeridas

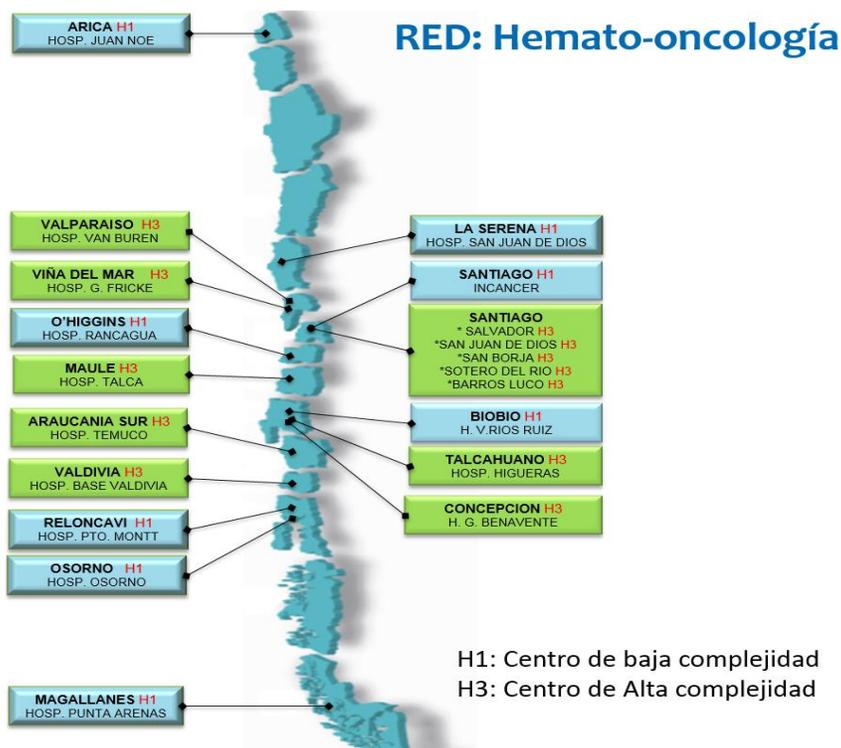
Hematoncólogo, Nefrólogo, Radioterapeuta, Traumatólogo.

Equipo Profesional de Apoyo

Enfermería.

Red de atención Potencial

Red de Atención de patología Hematoncológicas según mapa de Red.



Brechas

Oferta de Oncólogos y Urólogos en la RED.

Conclusión: Se recomienda con Observaciones

Existe Red de atención para dar respuesta a este problema de Salud, pero con limitaciones principalmente en brecha de especialistas.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, en relación a los estudios de Bortezomib fueron financiado respectivamente por Janssen-Cilag (43), M.D. Anderson Cancer Center y Cephalon Oncology (44), el European Group for Blood and Marrow Transplantation(45), por el Millennium Pharmaceuticals/Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development(46), por PETHEMA Foundation y Janssen-Cilag and Pharmion(47) y por Nordic Myeloma Study Group (48). En relación a los estudios de Daratumumab (50), el estudio fue financiado y realizado por Janssen Research and Development. Sobre los estudios relacionados con Plerixafor, uno fue financiado por Case Comprehensive Cancer Center (59) y los otros dos ensayos (57,58) por Genzyme Corporation. En el caso de Lenalidomida, los estudios fueron financiados respectivamente por Celgene (71,74, 75), University Hospital, Toulouse (72), Southwest Oncology Group (73), Fondazione Neoplasie Sangue Onlus (76), National Cancer Institute (NCI) (77) y por Millennium Pharmaceuticals, Inc. (78). No se encontraron ECA para Bendamustina.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, en relación a Plerixafor, un estudio declaró no haber recibido financiamiento (84) y otro no reportó si recibió o no financiamiento (85). En relación a Bortezomib y Lenalidomide los estudios declaran haber recibido financiamiento por parte de la Industria farmacéutica (80,81, 82, 83). Para Bendamustina y Daratumumab no se reportan estudios de costo-efectividad.

Repercusiones sociales

Debe tenerse en consideración que el mieloma múltiple afecta principalmente a personas de la tercera edad, aunque también puede presentarse en personas más jóvenes. Las lesiones óseas líticas producen dolor óseo y discapacidad funcional. Esto afecta en la vida de las personas haciéndolas requerir asistencia en actividades la vida diaria, afectando su empleabilidad y alterando potencialmente las dinámicas familiares. El uso de bortezomib en el tratamiento de las personas con Mieloma Múltiple disminuye la mortalidad en estas personas; el uso de daratumumab y plerixafor podría tener efecto en la mortalidad de las personas con mieloma múltiple; la lenalidomida probablemente no disminuye la mortalidad; sobre bendamustina no se obtuvieron estudios. No se obtuvo información sobre los efectos de los tratamientos evaluados en la calidad de vida o funcionalidad de las personas con mieloma múltiple.

Repercusiones jurídicas

- A) Medicamento Bortezomib:

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento bortezomib, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a las ofertas económicas recibidas, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley”*, la recibida de parte del Laboratorio Chile se ajusta a la norma, sin embargo la recibida por Synthron no, al tener una vigencia hasta el 28 de diciembre del presente año.

Por su parte, la determinación del Precio Máximo Industrial se ha ajustado a derecho.

Asimismo, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición.

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

B) Medicamento Bendamustina

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento bendamustina, desde el año 2012 a abril de 2017, se registran un recurso acogido en el sistema FONASA y un acuerdo extracontractual en el sistema ISAPRE. Ambos solicitados para Linfoma.

En cuanto a las ofertas económicas recibidas, la del laboratorio Jhonson y Jhonson se ajusta a lo dispuesto en el artículo 17, del Reglamento antes citado, no así la del laboratorio Gador, la cual se envió en dólares americanos, siendo que según la normativa ésta debe estar expresada en pesos chilenos: artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de*

entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley”,

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Se hace presente que, el precio máximo industrial fijado en esta instancia se ha ajustado a derecho.

C) Plerixafor

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento plerixafor, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

En cuanto a la oferta recibida del proveedor, no se formulan observaciones, considerando además que la evaluación no sugiere acuerdos de riesgo compartido. De este modo, la oferta se ajusta a lo dispuesto en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850.

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Se hace presente que, el precio máximo industrial fijado en esta instancia se ha ajustado a derecho.

D) Lenalidomida

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento lenalidomida, desde el año 2012 a abril de 2017, se registran un recurso acogido en el sistema ISAPRE y un acuerdo extracontractual en el mismo sistema.

En cuanto a la oferta económica recibida, ésta se ajusta a lo dispuesto en el artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que *“La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su*

vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley N° 19.886 y el Título VIII de la ley”,

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Se hace presente que la oferta recibida en este Ministerio de Salud, contempla mecanismo de riesgo compartido, por lo que se sugiere que la CENABAST en una eventual compra, considere dicha modalidad contractual.

Asimismo, cabe indicar que la determinación del Precio Máximo Industrial se ha ajustado a derecho.

Por último y sin perjuicio de lo antes señalado, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

REFERENCIAS

1. Kariyawan CC, Hughes DA, Jayatillake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM*. 2007;100(10):635–40.
2. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A-I, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma. *Lancet Oncol*. 2010;11(10):934–41.
3. National Institute for Health and Care Excellence. multiple-myeloma-costing-statement-TA171. 2009.
4. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7–30.
5. Phekoo KJ, Schey SA, Richards MA, Bevan DH, Bell S, Gillett D, et al. A population study to define the incidence and survival of multiple myeloma in a National Health Service Region in UK. *Br J Haematol*. 2004;127(3):299–304.
6. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematological malignancies in Europe by morphological subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):blood-2010-05-282632.
7. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684–92.
8. Waxman AJ, Mink PJ, Devesa SS, Anderson WF, Weiss BM, Kristinsson SY, et al. Racial disparities in incidence and outcome in multiple myeloma: a population-based study. *Blood*. 2015;116(25):5501–7.
9. D'Sa S, Abildgaard N, Tighe J, Shaw P, Hall-Craggs M. Guidelines for the use of imaging in the management of myeloma. *Br J Haematol*. 2007;137(1):49–63.
10. Pahade JK, LeBedis CA, Raptopoulos VD, Avigan DE, Yam CS, Kruskal JB, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT. *Am J Roentgenol*. 2011;196(5):1094–101.
11. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*. 2006;132(4):410–51.
12. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol*. 2003;121:749–57.
13. Rajkumar SV, Larson D, Kyle RA. Diagnosis of Smoldering Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2011 Aug;365(5):474–5.
14. National Institute for Health and Care Excellence. Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. 2014;(April).
15. (EMA) EMA. Resumen De Las Características Del Producto. Darzalex. 2013;196.
16. NHS England. Clinical Commissioning Policy: Use of Plerixafor for Stem Cell Mobilisation. 2014;
17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. 2009;
18. Bendamustine Hydrochloride 2.5mg/ml Powder for Concentrate for Solution for Infusion - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC).
19. Chile ISP de. Resolución exenta 557. Modifica los registros sanitarios de los productos

- farmacéuticos que contienen Lenalidomida. 2013.
20. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. In: Scott K, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016. p. CD010816.
 21. Gao M, Yang G, Han Y, Kong Y, Wu H, Tao Y, et al. Single-agent bortezomib or bortezomib-based regimens as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(8):12202–10.
 22. Huang H, Zhou L, Peng L, Fu W, Zhang C, Hou J. Bortezomib–thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res*. 2014 Sep;38(9):1048–54.
 23. Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC. Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. *Curr Oncol*. 2014 Aug;21(4):e573-603.
 24. Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review. *Am J Hematol*. 2011 Jan;86(1):18–24.
 25. Leiba M, Kedmi M, Duek A, Freidman T, Weiss M, Leiba R, et al. Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (VCD) versus Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone (VTD) -based regimens as induction therapies in newly diagnosed transplant eligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Br J Haematol*. 2014 Sep;166(5):702–10.
 26. Liu X, He CK, Meng X, He L, Li K, Liang Q, et al. Bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation treatment in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis of Phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther*. 2015;8:1459–69.
 27. Peng L, Ye X, Zhou Y, Zhang J, Zhao Q. Meta-analysis of incidence and risk of peripheral neuropathy associated with intravenous bortezomib. *Support Care Cancer*. 2015 Sep;23(9):2813–24.
 28. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2011 Dec;15(41):1–204.
 29. Piro E, Molica S. A Systematic Review on the Use of Bortezomib in Multiple Myeloma Patients with Renal Impairment: What Is the Published Evidence. *Acta Haematol*. 2011;126(3):163–8.
 30. 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*. 2016 Nov;67:21–37.
 31. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017 Apr;35(12):1312–9.
 32. Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, et al. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2012 Nov;91(11):1779–84.
 33. Wang L, Ran X, Wang B, Sheng Z, Liu L. Novel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-

- analysis of randomized controlled trials. *Hematol Oncol*. 2012 Jun;30(2):57–61.
34. Wang L, Xu Y-L, Zhang X-Q. Bortezomib in combination with thalidomide or lenalidomide or doxorubicin regimens for the treatment of multiple myeloma: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jul;55(7):1479–88.
 35. Wang X, Li Y, Yan X. Efficacy and Safety of Novel Agent-Based Therapies for Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2016 Feb;2016:1–17.
 36. Weisel K, Doyen C, Dimopoulos M, Yee A, Lahuerta JJ, Martin A, et al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2017 Jan;58(1):153–61.
 37. Xiao Y, Yin J, Wei J, Shang Z. Incidence and risk of cardiotoxicity associated with bortezomib in the treatment of cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(1):e87671.
 38. Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol*. 2013 Jul;92(7):935–43.
 39. Zeng Z-H, Chen J-F, Li Y-X, Zhang R, Xiao L-F, Meng X-Y. Induction regimens for transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Manag Res*. 2017;9:287–98.
 40. Zhu W, Chen W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(46):e5202.
 41. Zou Y, Sheng Z, Lu H, Yu J. Continuous treatment with new agents for newly diagnosed multiple myeloma. *Anticancer Drugs*. 2013 Jun;24(5):527–33.
 42. Zou Y, Lin M, Sheng Z, Niu S. Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2014 Sep;55(9):2024–31.
 43. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3. *Lancet*. 2010 Dec;376(9758):2075–85.
 44. Sharma M, Khan H, Thall PF, Orlowski RZ, Bassett RL, Shah N, et al. A randomized phase 2 trial of a preparative regimen of bortezomib, high-dose melphalan, arsenic trioxide, and ascorbic acid. *Cancer*. 2012 May;118(9):2507–15.
 45. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P, Dib M, Lafon I, Niederwieser D, et al. Superiority of the Triple Combination of Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Over the Dual Combination of Thalidomide-Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma Progressing or Relapsing After Autologous Transplantation: The MMVAR/IFM 2005-04 Randomi. *J Clin Oncol*. 2012 Jul;30(20):2475–82.
 46. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib Plus Melphalan and Prednisone Compared With Melphalan and Prednisone in Previously Untreated Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Impact of Subsequent Therapy in the Phase III VISTA Trial. *J Clin Oncol*. 2010 May;28(13):2259–66.
 47. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, Hernandez D, Lopez-Jimenez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug;120(8):1589–96.
 48. Mellqvist U-H, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic

- Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013 Jun;121(23):4647–54.
49. Zhou Z-R, Liu S-X, Zhang T-S, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(3):1313–20.
 50. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, Staropoli N, Cucè M, Galeano T, et al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*. 2017 Feb;1(7):455–66.
 51. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct;375(14):1319–31.
 52. Plesner T, Arkenau H-T, Gimsing P, Krejcik J, Lemech C, Minnema MC, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *Blood*. 2016 Oct;128(14):1821–8.
 53. Chari A, Lonial S, Suvannasankha A, Fay JW, Arnulf B, Iftikharuddin JJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase 1b Study of Daratumumab in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone in Patients with at Least 2 Lines of Prior Therapy and Relapsed or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2015;126(23).
 54. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2015 Sep;373(13):1207–19.
 55. Hartmann T, Hübel K, Monsef I, Engert A, Skoetz N. Additional plerixafor to granulocyte colony-stimulating factors for haematopoietic stem cell mobilisation for autologous transplantation in people with malignant lymphoma or multiple myeloma. In: Skoetz N, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. CD010615.
 56. Sheppard D, Bredeson C, Allan D, Tay J. Systematic Review of Randomized Controlled Trials of Hematopoietic Stem Cell Mobilization Strategies for Autologous Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug;18(8):1191–203.
 57. DiPersio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A, Micallef INM, Stiff PJ, Kaufman JL, et al. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009 Apr;113(23):5720–6.
 58. Genzyme a SC. Evaluation of the Safety and Efficacy of the Addition of AMD3100 to a G-CSF Mobilization Regimen in Patients With Lymphoma (NHL and HD) and Multiple Myeloma (MM). - Full Text View - ClinicalTrials.gov. clinicaltrials.gov. 2007.
 59. Case Comprehensive Cancer Center. Filgrastim With or Without Plerixafor in Treating Patients With Multiple Myeloma Previously Treated With Lenalidomide - Full Text View - ClinicalTrials.gov. clinicaltrials.gov. 2011.
 60. 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.
 61. Kong Y, Hu L, Chen G, Wang H, Yang G, Gao M, Wu X, Zhang Y, Zhan F, Dai B SJ. Combination therapy with lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma: A meta-analysis of phase iii randomized controlled trials. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016. p. 10838–46.
 62. 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 May;128(9):1215–22.
63. Wang H, Halida Y WT. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). 2011.
 64. 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. JNCI J Natl Cancer Inst. 2016 Mar;108(3).
 65. Yang B, Yu R, Chi X, Lu X. Lenalidomide Treatment for Multiple Myeloma: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. D’Incalci M, editor. PLoS One. 2013 May;8(5):e64354.
 66. 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. Hills RK, editor. PLoS One. 2013 Aug;8(8):e72635.
 67. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jul;8(28):46593–600.
 68. Zhang T, Wang S, Lin T, Xie J, Zhao L, Liang Z, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Oncotarget. 2017 May;8(20):34001–17.
 69. Zou Y, Ma X, Yu H, Hu C, Fan L, Ran X. Carfilzomib/pomalidomide single-agent or in combination with other agents for the management of relapsed/refractory multiple myeloma : a meta-analysis of 37 trials. Oncotarget. 2015 Jul;8(24):39805–17.
 70. Zou Y, Sheng Z, Niu S, Wang H, Yu J, Xu J. Lenalidomide versus thalidomide based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma. Leuk Lymphoma. 2013 Oct;54(10):2219–25.
 71. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. N Engl J Med. 2007 Nov;357(21):2133–42.
 72. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al. Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2012 May;366(19):1782–91.
 73. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, Bolejack V, Moore DF, Whittenberger BF, et al. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial (S0232). Blood. 2010 Dec;116(26):5838–41.
 74. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, et al. Continuous Lenalidomide Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2012 May;366(19):1759–69.
 75. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2007 Nov;357(21):2123–32.
 76. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, Di Raimondo F, Ben Yehuda D, Petrucci MT, et al. Autologous Transplantation and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2014 Sep;371(10):895–905.
 77. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2012 May;366(19):1770–81.

78. Lanza B, Martinelli G, Yee KWL, Jukofsky L, Reis B, Blotner S, et al. Minimal Residual Disease (MRD) Assessment By Multiparametric Flow Cytometry Is Prognostic for Progression-Free Survival in Phase 1/1b Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients Treated with Idasanutlin MDM2 Antagonist. *Blood*. 2016;128(22).
79. Aguiar PM, Lima TM, Storpirtis S. Systematic review of the economic evaluations of novel therapeutic agents in multiple myeloma: what is the reporting quality? *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(2):189–97.
80. Möller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *J Med Econ*. 2011;14(6):690–7.
81. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, Schey S. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Heal Econ*. 2013;14(3):507–14.
82. Fragoulakis V, Kastritis E, Psaltopoulou T, Maniadas N. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. *Cancer Manag Res*. 2013;5:37.
83. Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, Liwing J, Aschan J, Löthgren M. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *Eur J Haematol*. 2010;85(6):484–91.
84. Abdel-Rahman F, Tuffaha HW, Sharma S, Jazar HA, Hussein N, Saad A, et al. GCSF with or without chemotherapy compared to Plerixafor with GCSF as salvage mobilization regimen in patients with multiple myeloma and lymphoma: Collection effectiveness and cost effectiveness analysis. *J Oncol Pharm Pract*. 2014;20(2):130–6.
85. Tichopád A, Vítová V, Kořístek Z, Lysák D. Cost-effectiveness of hematopoietic stem cell mobilization strategies including plerixafor in multiple myeloma and lymphoma patients. *J Clin Apher*. 2013;28(6):395–403.
86. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. Provincial funding summary, Bortezomib (Velcade) for Multiple Myeloma. 2013;
87. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. pCODR Expert Review Committee (pERC), Final Recommendation. 2013;
88. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document. 2007;
89. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma. 2007;
90. Fondo Nacional de Recursos. Tratamiento del Mieloma Múltiple con Bortezomib. 2013;
91. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. Final Recommendation for Daratumumab (Darzalex) for Multiple Myeloma. 2016;
92. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Meeting Agenda November 2017 PBAC Meeting. 2017;
93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone for treating relapsed or refractory multiple myeloma (terminated appraisal). 2017;
94. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. Final Recommendation for Lenalidomide (Revlimid) Newly Diagnosed Multiple Myeloma. 2015;
95. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document, Lenalidomide. 2016;
96. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. Final Recommendation for Plerixafor. 2012;
97. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Public Summary Document, Plerixafor. 2013;

98. Conté G, Figueroa G, Lois V, Cabrera ME, León A, García H, et al. Mieloma múltiple en Chile: Características clínicas y sobrevida. Rev Med Chil. 2007;135(9):1111–7.



ANEXO SEGURIDAD

BORTEZOMIB

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con BORTEZOMIB incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con BORTEZOMIB son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Tabla de reacciones adversas

Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 7, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con BORTEZOMIB. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con BORTEZOMIB a 1,3 mg/m² e incluidos en la Tabla 7. En total, BORTEZOMIB fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La Tabla 7 se ha generado usando la Versión 14.1 de MedDRA. Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Tabla 17. Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con BORTEZOMIB enmonoterapia o en combinación

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética#, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema#, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*,
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos

	Raras	Hipermagnesiemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE

Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco [#] , Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular [#] , Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfodema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar [#] , Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica [#] , Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*



	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito#, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares

Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Reacción adversa postcomercialización

Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad de BORTEZOMIB en 240 pacientes con LCM tratados con BORTEZOMIB a 1,3 mg/m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VcR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R- CHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (VcR-CAP) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento, es indicativo de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a BORTEZOMIB. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.

A continuación en la tabla 8 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior en el brazo VcR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo VcR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo VcR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con BORTEZOMIB en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

A continuación se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La Tabla 8 se ha generado usando la Versión 16 de MedDRA.

Tabla 8. Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con VcR-CAP

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus Herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*, Herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía*, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo*, Disgeusia*, Neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma Múltiple

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama Vc+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento Vc+M+P fue del 17% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% en los pacientes que sí la recibieron.

Linfoma de células del manto

Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo VcR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento VcR-CAP fue del 10,7% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3,6% en los pacientes que sí recibieron profilaxis antiviral.

Reactivación e infección por Virus de la Hepatitis B (VHB)

Linfoma de células del manto

En el grupo de pacientes no tratados con BORTEZOMIB (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; R-CHOP) se produjo infección con VHB con desenlace mortal en el 0,8% (n = 2) y en el 0,4% (n = 1) de los pacientes que recibieron BORTEZOMIB en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VcR-CAP). La incidencia global de las infecciones por hepatitis B fue similar en pacientes tratados con VcR-CAP o con R-CHOP (0,8% frente al 1,2% respectivamente).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma Múltiple

En los ensayos en los que BORTEZOMIB fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona (estudio IFM-2005-01), y dexametasona-talidomida (estudio MMY- 3010), la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes en combinación se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 9: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica.

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VAD	VcDx	TDx	VcTDx
	(N = 239)	(N = 239)	(N = 126)	(N = 130)
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados de NP	3	15	12	45
≥ Grado 2 NP	1	10	2	31
≥ Grado 3 NP	< 1	5	0	5
Interrupción por NP (%)	< 1	2	1	5

VAD = vincristina, adriamicina, dexametasona; VcDx = BORTEZOMIB, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; VcTDx = BORTEZOMIB, talidomida, dexametasona; NP = neuropatía periférica

Nota: Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva, y polineuropatía.

Linfoma de células del manto

En el estudio LYM-3002 en que BORTEZOMIB se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 10. Incidencia de neuropatía periférica en el estudio LYM-3002 por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica.

	VcR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidencia de NP (%)		
Todos los grados de NP	30	29
≥ Grado 2 NP	18	9
≥ Grado 3 NP	8	4
Interrupción por NP (%)	2	< 1

VcR-CAP = BORTEZOMIB, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; NP = Neuropatía periférica

Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivomotora.

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

El 42,9% y el 10,4% de los pacientes en el brazo VcR-CAP estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. Aunque en pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes VcR-CAP y R-CHOP, fueron menos tolerados, la tasa de acontecimientos adversos graves en los grupos VcR-CAP fue de 68%, comparado con 42% en el grupo R-CHOP.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio en el que el retratamiento con BORTEZOMIB fue administrado a 130 pacientes con mieloma múltiple en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía BORTEZOMIB, los acontecimientos adversos más frecuentes de todos los grados que aparecieron en al menos el 25% de los pacientes

fueron trombocitopenia (55%), neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%), y estreñimiento (28%). Todos los grados de neuropatía periférica y neuropatía periférica de grado ≥ 3 se observaron en un 40% y un 8,5% de los pacientes, respectivamente.

DARATUMUMAB

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad mostrados a continuación reflejan la exposición a DARATUMUMAB (16 mg/kg) en 820 pacientes con mieloma múltiple, que incluyen 526 pacientes de dos ensayos clínicos fase III controlados, con tratamiento activo, que recibieron DARATUMUMAB en combinación con lenalidomida (DRd; n = 283; estudio MMY3003) o con bortezomib (Dvd; n = 243; estudio MMY3004), así como cinco ensayos clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron DARATUMUMAB en combinación con pomalidomida (DPd; n = 103), en combinación con lenalidomida (n = 35) o en monoterapia (n = 156). Las reacciones adversas más frecuentes (> 20%) en estudios individuales aleatorizados controlados fueron reacciones relacionadas con la perfusión, fatiga, náuseas, diarrea, espasmos musculares, fiebre, tos, disnea, neutropenia, trombocitopenia e infección del tracto respiratorio superior. Además, en combinación con bortezomib se notificaron de forma frecuente edema periférico y neuropatía periférica sensitiva. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, infección del tracto respiratorio superior, gripe, fiebre, diarrea y fibrilación auricular.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas al medicamento ocurridas en pacientes tratados con DARATUMUMAB.

Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan, según proceda, en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con DARATUMUMAB 16 mg/kg

Sistema de Clasificación	Reacción adversa	Frecuencia	Incidencia (%)
--------------------------	------------------	------------	----------------

de Órganos			Todos los grados	Grado 3-4
Infecciones e infestaciones	Neumonía ⁺	Muy frecuentes	16	10
	Infección del tracto respiratorio superior ⁺		52	5
	Gripe	Frecuentes	5	1*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia	Muy frecuentes	44	37
	Trombocitopenia		37	23
	Anemia		31	16
	Linfopenia		10	8
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica sensitiva	Muy frecuentes	20	2*
	Cefalea	Muy frecuentes	13	< 1*
Trastornos cardiacos	Fibrilación auricular	Frecuentes	3	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ⁺	Muy frecuentes	31	< 1*
	Disnea ⁺		22	3
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	34	4
	Náuseas		22	1*
	Vómitos		15	1*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Muy frecuentes	18	< 1*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Muy frecuentes	34	5
	Fiebre		20	1*
	Edema periférico ⁺		19	1*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión [#]	Muy frecuentes	48	6*

+ Indica agrupamiento de términos

* No de Grado 4

Reacción relacionada con la perfusión incluye términos definidos por los investigadores como asociados a la perfusión, ver más adelante

Reacciones relacionadas con la perfusión

En ensayos clínicos (monoterapia y tratamientos en combinación; N = 820), la incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión de cualquier grado fue del 46% con la primera perfusión de DARATUMUMAB, del 2% con la segunda perfusión y del 3% con las perfusiones subsiguientes. Menos del 1% de los pacientes presentó una reacción relacionada con la perfusión de Grado 3 con la segunda perfusión y con las perfusiones subsiguientes.

La mediana del tiempo hasta la aparición de una reacción fue de 1,4 horas (intervalo: de 0,02 a 72,8 horas). La incidencia de interrupciones de la perfusión debidas a reacciones fue del 42%. La mediana de la duración de la perfusión para la primera, la segunda y subsiguientes perfusiones fue de 7; 4,3 y 3,5 horas, respectivamente.

Las reacciones relacionadas con la perfusión graves (Grado 3) incluyeron broncoespasmo, disnea, edema laríngeo, edema pulmonar, hipoxia e hipertensión. Otras reacciones adversas relacionadas con la perfusión (todos los Grados, $\geq 5\%$) fueron congestión nasal, tos, escalofríos, irritación de la garganta, vómitos y náuseas.

Infecciones

En los pacientes que recibieron DARATUMUMAB como tratamiento en combinación, se notificaron infecciones de Grado 3 o 4 con DARATUMUMAB en combinación con tratamientos convencionales (DVd: 21%, Vd: 19%; DRd: 27%, Rd: 23%; DPd: 28%). La neumonía fue la infección grave (Grado 3 o 4) notificada con mayor frecuencia en los estudios. Se notificaron interrupciones del tratamiento en el 2% al 5% de los pacientes. Se notificaron infecciones mortales en el 0,8% al 2% de los pacientes en los estudios, debidas a neumonía y septicemia, de forma principal.

Hemólisis

Hay un riesgo teórico de hemólisis. Se deberá realizar una monitorización continua de esta señal de seguridad en los estudios clínicos y en los datos de seguridad postcomercialización.

PLERIXAFOR

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad de la administración de Plerixafor junto con G-CSF en pacientes oncológicos con linfoma y mieloma múltiple se obtuvieron de dos estudios en fase III (301 pacientes) controlados con placebo y de 10 estudios en fase II (242 pacientes) no controlados. A los pacientes mayoritariamente se les administraron dosis diarias de 0,24 mg/kg de plerixafor mediante inyección subcutánea. La exposición a plerixafor en estos estudios oscilaba de 1 a 7 días consecutivos (mediana = 2 días).

En los dos estudios en fase III en pacientes con linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple (AMD3100-3101 y AMD3100-3102, respectivamente), un total de 301 pacientes recibieron tratamiento en el grupo de Plerixafor y G-CSF y un total de 292 pacientes fueron tratados en el grupo de placebo y G-CSF. Los pacientes recibieron dosis matutinas diarias de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de G-CSF durante 4 días antes de la primera dosis de plerixafor o placebo y cada mañana antes de la aféresis. En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia con Plerixafor y G-CSF que con placebo y G-CSF y que se notificaron como relacionadas con el tratamiento en $\geq 1\%$ de los pacientes que recibieron Plerixafor, durante la movilización de células madre hematopoyéticas y la aféresis y antes de la quimioterapia / tratamiento ablativo como preparación para el trasplante.

Desde la quimioterapia / tratamiento ablativo como preparación para el trasplante hasta 12 meses después del trasplante, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los distintos grupos de tratamiento.

Tabla de las reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos. Las frecuencias se definen según el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas producidas con más frecuencia con Plerixafor que con placebo y consideradas relacionadas con Plerixafor durante la movilización y aféresis en estudios en fase III.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
No conocida	Esplenomegalia, rotura esplénica (ver sección 4.4)**
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Reacciones alérgicas* Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Poco frecuentes	Sueños alterados, pesadillas
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Mareos, cefalea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Diarrea, náuseas
Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, molestias estomacales, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, hipoestesia oral, sequedad de boca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Hiperhidrosis, eritema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	Artralgia, dolor musculoesquelético
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección y perfusión
Frecuentes	Fatiga, malestar

* La frecuencia de las reacciones alérgicas presentadas se basa en las reacciones adversas ocurridas en los estudios de oncología (679 pacientes). Estas reacciones incluyeron uno o más de los siguientes: urticaria (n = 2), inflamación periorbital (n = 2), disnea (n = 1) o hipoxia (n = 1). Estos efectos fueron generalmente leves o moderados y aparecieron aproximadamente en los 30 minutos siguientes a la administración de Plerixafor.

Son similares las reacciones adversas notificadas en pacientes con linfoma y mieloma múltiple que recibieron Plerixafor en los estudios en fase III controlados y en estudios no controlados, incluyendo un estudio en fase II de Plerixafor como monoterapia para la movilización de células madre hematopoyéticas. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de reacciones adversas en los pacientes oncológicos por enfermedad, edad o sexo.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infartode miocardio

En los estudios clínicos, 7 de los 679 pacientes oncológicos sufrieron infartos de miocardio después de la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Todos los acontecimientos se produjeron al menos 14 días después de la última administración de Plerixafor. Además, en el programa de uso compasivo, dos pacientes oncológicos del sexo femenino sufrieron infarto de miocardio tras la movilización de células madre hematopoyéticas con plerixafor y G-CSF. Una de estas reacciones se produjo 4 días después de la última administración de Plerixafor. La falta de relación temporal en 8 de los 9 pacientes junto con el perfil de riesgo de los pacientes con infarto de miocardio, no sugiere que Plerixafor produzca un riesgo independiente de infarto de miocardio en pacientes que también reciben G-CSF.

Hiperleucocitosis

En los estudios en fase III se observaron recuentos de leucocitos de $100 \times 10^9/l$ o superior, el día anterior o cualquiera de los días de aféresis, en el 7% de los pacientes que recibieron Plerixafor y en el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No se observaron complicaciones ni síntomas clínicos de leucostasis.

Reacciones vasovagales

En estudios clínicos con Plerixafor en pacientes oncológicos y voluntarios sanos, menos del 1% de los sujetos experimentaron reacciones vasovagales (hipotensión ortostática y/o síncope) tras la administración subcutánea de dosis de plerixafor $\leq 0,24$ mg/kg. La mayoría de estas reacciones se produjeron en el plazo de 1 hora tras la administración de Plerixafor.

Trastornos gastrointestinales

En los estudios clínicos de Plerixafor en pacientes oncológicos, se han descrito en raras ocasiones reacciones gastrointestinales severas, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal.

Parestesia

La parestesia se observa frecuentemente en pacientes oncológicos sometidos a trasplante autólogo tras intervenciones múltiples relacionadas con la enfermedad. En los estudios en fase III controlados con placebo, la incidencia de parestesia fue del 20,6% y del 21,2% en los grupos de plerixafor y placebo, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

En los dos estudios clínicos controlados con placebo de plerixafor, el 24% de los pacientes eran \geq de

65 años. No se observaron diferencias destacables en la incidencia de reacciones adversas en estos pacientes de edad avanzada cuando se comparaban con pacientes más jóvenes.

LENALIDOMIDA

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Resumen del perfil de seguridad

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a ASCT tratados con mantenimiento con lenalidomida

Se aplicó un enfoque conservador para determinar las reacciones adversas en CALGB 100104. Las reacciones adversas descritas en la tabla 1 incluyeron acontecimientos notificados después de HDM/ASCT, así como acontecimientos correspondientes al periodo de tratamiento de mantenimiento. Un segundo análisis que identificó los acontecimientos que se produjeron tras el inicio del tratamiento de mantenimiento sugiere que las frecuencias descritas en la tabla 1 pueden ser superiores a las observadas realmente durante el período de tratamiento de mantenimiento. En IFM 2005-02, las reacciones adversas correspondían sólo al periodo de tratamiento de mantenimiento.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron:

- neumonías (10,6 %; término combinado) en IFM 2005-02
- infección pulmonar (9,4 % [9,4 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]) en CALGB 100104

En el estudio IFM 2005-02, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (60,8 %), bronquitis (47,4 %), diarrea (38,9 %), nasofaringitis (34,8 %), espasmos musculares (33,4 %), leucopenia (31,7 %), astenia (29,7 %), tos (27,3 %), trombocitopenia (23,5 %), gastroenteritis (22,5 %) y pirexia (20,5 %).

En el estudio CALGB 100104, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con el mantenimiento con lenalidomida que con placebo fueron neutropenia (79,0 % [71,9 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento]), trombocitopenia (72,3 % [61,6 %]), diarrea (54,5 % [46,4 %]), exantema (31,7 % [25,0 %]), infección de las vías respiratorias altas (26,8 % [26,8 %]), fatiga (22,8 % [17,9 %]), leucopenia (22,8 % [18,8 %]) y anemia (21,0 % [13,8 %]).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona (Rd y Rd18) que con MPT fueron:

- neumonía (9,8 %)
- insuficiencia renal (incluida aguda) (6,3 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con Rd o Rd18 que con MPT fueron: diarrea (45,5 %), fatiga (32,8 %), dolor de espalda (32,0 %), astenia (28,2 %), insomnio (27,6 %), exantema (24,3 %), disminución del apetito (23,1 %), tos (22,7 %), pirexia (21,4 %) y espasmos musculares (20,5 %).

Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos a trasplante tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia (≥ 5 %) con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de mantenimiento con lenalidomida (MPR+R) o con melfalán, prednisona y lenalidomida seguido de placebo (MPR+p) que con melfalán, prednisona y placebo seguido de placebo (MPp+p) fueron:

- neutropenia febril (6,0 %)
- anemia (5,3 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia con MPR+R o MPR+ p que con MPp+p fueron: neutropenia (83,3 %), anemia (70,7 %), trombocitopenia (70,0 %), leucopenia (38,8 %), estreñimiento (34,0 %), diarrea (33,3 %), erupción cutánea (28,9 %), pirexia (27,0 %), edema periférico (25,0 %), tos (24,0 %), disminución del apetito (23,7 %) y astenia (22,0 %).

Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

En dos ensayos clínicos fase III, controlados con placebo, 353 pacientes con mieloma múltiple fueron tratados con la combinación de lenalidomida/dexametasona, y 351 con la combinación de placebo/dexametasona. Las reacciones adversas más graves observadas con mayor frecuencia con lenalidomida/dexametasona que con la combinación de placebo/dexametasona fueron:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Neutropenia de grado 4.

Las reacciones adversas observadas que se produjeron con mayor frecuencia con lenalidomida y dexametasona que con placebo y dexametasona en ensayos clínicos de mieloma múltiple agrupados (MM-009 y MM-010) fueron fatiga (43,9 %), neutropenia (42,2 %), estreñimiento (40,5 %), diarrea (38,5 %), calambres musculares (33,4 %), anemia (31,4 %), trombocitopenia (21,5 %) y erupción cutánea (21,2 %).

Síndromes mielodisplásicos

El perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos se basa en los datos de un total de 286 pacientes procedentes de un estudio de fase II y de un estudio de fase III (ver sección 5.1). En la fase II, cada uno de los 148 pacientes fue tratado con lenalidomida. En el estudio de fase III, 69 pacientes fueron tratados con 5 mg de lenalidomida, 69 pacientes con 10 mg de lenalidomida y 67 pacientes con placebo durante la fase doble ciego del estudio.

La mayoría de las reacciones adversas tendieron a ocurrir durante las primeras 16 semanas de tratamiento con lenalidomida.

Las reacciones adversas graves incluyen:

- Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar)
- Neutropenia de grado 3 o 4, neutropenia febril y trombocitopenia de grado 3 o 4

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en los grupos de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio de fase III fueron neutropenia (76,8 %), trombocitopenia (46,4 %), diarrea (34,8 %), estreñimiento (19,6 %), náuseas (19,6 %), prurito (25,4 %), exantema (18,1 %), fatiga (18,1 %) y espasmos musculares (16,7 %).

Linfoma de células del manto

El perfil de seguridad global de lenalidomida en pacientes con linfoma de células del manto se basa en los datos de 254 pacientes procedentes del estudio MCL-002 de fase II, aleatorizado y controlado.

Además, se han incluido en la tabla 3 las reacciones adversas al medicamento del estudio de soporte MCL-001.

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el estudio MCL-002 (con una diferencia de al menos 2 puntos porcentuales) en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron:

- Neutropenia (3,6 %)
- Embolia pulmonar (3,6 %)
- Diarrea (3,6 %)

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio MCL-002 fueron neutropenia (50,9 %), anemia (28,7 %), diarrea (22,8 %), fatiga (21,0 %), estreñimiento (17,4 %), pirexia (16,8 %) y exantema (incluyendo dermatitis alérgica) (16,2 %).

En el estudio MCL-002 hubo en general un aumento evidente en el número de muertes tempranas (en las primeras 20 semanas). Los pacientes con una carga tumoral basal elevada corren mayor riesgo de muerte temprana, 16/81 (20 %) muertes tempranas en el grupo de lenalidomida y 2/28 (7 %) muertes tempranas en el grupo de control. A las 52 semanas las cifras correspondientes eran 32/81 (39,5 %) y 6/28 (21 %).

Durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14 %) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de lenalidomida frente a 1/28 (4 %) en el grupo de control. El motivo principal para retirar el tratamiento a los pacientes con una carga tumoral elevada durante el ciclo 1 de tratamiento en el grupo de lenalidomida fue los acontecimientos adversos, 7/11 (64 %). La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones de ≥ 3 cm.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con lenalidomida se enumeran a continuación, según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

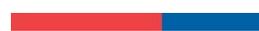
Las reacciones adversas se han incluido en la categoría apropiada en la siguiente tabla, en función de la mayor frecuencia observada en cualquiera de los ensayos clínicos principales.

Tabla resumen para monoterapia en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes que se habían sometido a un ASCT y que recibieron tratamiento de mantenimiento con lenalidomida. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos de placebo en los estudios pivotaes de mieloma múltiple.

Tabla 1. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple con tratamiento de mantenimiento con lenalidomida.

Sistema de Clasificación de Órganos/Término Preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonías ^{o, a} , infección de las vías respiratorias altas, infección neutropénica, bronquitis ^o , gripe ^o , gastroenteritis ^o , sinusitis, nasofaringitis, rinitis <u>Frecuentes</u> Infección ^o , infección del tracto urinario ^{o*} , infección de las vías respiratorias bajas, infección pulmonar	<u>Muy frecuentes</u> Neumonías ^{o, a} , infección neutropénica <u>Frecuentes</u> Sepsis ^{o, b} , bacteriemia, infección pulmonar ^o , infección bacteriana de las vías respiratorias bajas, bronquitis ^o , gripe ^o , gastroenteritis ^o , herpes zóster ^o , infección ^o
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	<u>Frecuentes</u> Síndrome mielodisplásico ^{o*}	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^, o, Δ} , neutropenia febril ^{^, o, Δ} , trombocitopenia ^{^, o, Δ, ,} , anemia, leucopenia ^Δ , linfopenia	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia ^{^, o} , neutropenia febril ^{^, o} , trombocitopenia ^{^, o} , anemia, leucopenia ^o , linfopenia <u>Frecuentes</u> Pancitopenia Δ
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Parestesia <u>Frecuentes</u> Neuropatía periférica ^c	<u>Frecuentes</u> Cefalea
Trastornos vasculares	<u>Frecuentes</u> Embolia pulmonar ^{o*}	<u>Frecuentes</u> Trombosis venosa profunda ^{^, o, d}



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Tos <u>Frecuentes</u> Disnea ^o , rinorrea	<u>Frecuentes</u> Disnea ^o
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas <u>Frecuentes</u> Vómitos, dolor abdominal superior	<u>Frecuentes</u> Diarrea, vómitos, náuseas
Trastornos hepatobiliares	<u>Muy frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática	<u>Frecuentes</u> Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<u>Muy frecuentes</u> Exantema, sequedad de la piel	<u>Frecuentes</u> Exantema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<u>Muy frecuentes</u> Espasmos musculares <u>Frecuentes</u> Mialgia, dolor musculoesquelético	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<u>Muy frecuentes</u> Fatiga, astenia, pirexia	<u>Frecuentes</u> Fatiga, astenia

^oReacciones adversas notificadas como graves en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se habían sometido a un ASCT

* Se aplica únicamente a reacciones adversas graves a medicamentos ^ Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

a El término combinado del efecto adverso “Neumonía” incluye los siguientes TP: bronconeumonía, neumonía lobular, neumonía por Pneumocystis jiroveci, neumonía, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía por micoplasma, neumonía por neumococos, neumonía por estreptococos, neumonía viral, trastorno pulmonar y neumonitis

b El término combinado del efecto adverso “Sepsis” incluye los siguientes TP: sepsis bacteriana, sepsis por neumococos, choque séptico y sepsis por estafilococos

c El término combinado del efecto adverso “Neuropatía periférica” incluye los siguientes términos preferentes (TP): neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica y polineuropatía

d El término combinado del efecto adverso “Trombosis venosa profunda” incluye los siguientes TP: trombosis venosa profunda, trombosis y trombosis venosa

Tabla resumen para terapia combinada en MM

La siguiente tabla se ha elaborado con los datos recopilados durante los estudios de mieloma múltiple con terapia combinada. Los datos no fueron ajustados conforme a la mayor duración del tratamiento en los grupos que contenían lenalidomida que continuaron hasta la progresión de la enfermedad frente a los grupos comparadores en los estudios pivotaes de mieloma.

Tabla 2. Reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida en combinación con dexametasona, o con melfalán y prednisona

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	<u>Muy frecuentes</u> Neumonía, infección de las vías respiratorias altas, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, faringitis, bronquitis <u>Frecuentes</u> Sepsis, sinusitis	<u>Frecuentes</u> Neumonía, infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), sepsis, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<u>Poco frecuentes</u> Carcinoma basocelular Carcinoma epidermoide de piel ^{^*}	<u>Frecuentes</u> Leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, carcinoma epidermoide de piel ^{**} <u>Poco frecuentes</u> Leucemia aguda de células T, carcinoma basocelular, síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, trastorno hemorrágico [^] , leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril, pancitopenia <u>Poco frecuentes</u> Hemólisis, anemia hemolítica autoinmune, anemia hemolítica	<u>Muy frecuentes</u> Neutropenia [^] , trombocitopenia [^] , anemia, leucopenias <u>Frecuentes</u> Neutropenia febril [^] , pancitopenia, anemia hemolítica <u>Poco frecuentes</u> Hipercoagulación, coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico	<u>Poco frecuentes</u> Hipersensibilidad [^]	
Trastornos endocrinos	<u>Frecuentes</u> Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<u>Muy frecuentes</u> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, disminución del apetito, pérdida de peso <u>Frecuentes</u> Hipomagnesemia, hiperuricemia, deshidratación	<u>Frecuentes</u> Hipopotasemia, hiperglucemia, hipocalcemia, diabetes mellitus, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperuricemia, gota, disminución del apetito, pérdida de peso

Trastornos psiquiátricos	<u>Muy frecuentes</u> Depresión, insomnio <u>Poco frecuentes</u> Pérdida de la libido	<u>Frecuentes</u> Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<u>Muy frecuentes</u> Neuropatías periféricas (excluida neuropatía motora), mareos, temblor, disgeusia, cefalea <u>Frecuentes</u> Ataxia, alteración del equilibrio	<u>Frecuentes</u> Accidente cerebrovascular, mareos, síncope <u>Poco frecuentes</u> Hemorragia intracraneal [^] , ataque isquémico transitorio, isquemia cerebral
Trastornos oculares	<u>Muy frecuentes</u> Cataratas, visión borrosa <u>Frecuentes</u> Disminución de la agudeza visual	<u>Frecuentes</u> Cataratas <u>Poco frecuentes</u> Ceguera
Trastornos del oído y del laberinto	<u>Frecuentes</u> Sordera (incluida hipoacusia), tinnitus	
Trastornos cardíacos	<u>Frecuentes</u> Fibrilación auricular, bradicardia <u>Poco frecuentes</u> Arritmia, prolongación del intervalo QT, aleteo auricular, extrasístole ventricular	<u>Frecuentes</u> Infarto de miocardio (incluido agudo) [^] , fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica
Trastornos vasculares	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Hipotensión, hipertensión, equimosis [^]	<u>Muy frecuentes</u> Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar [^] <u>Frecuentes</u> Vasculitis <u>Poco frecuentes</u> Isquemia, isquemia periférica, trombosis del seno venoso intracraneal
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<u>Muy frecuentes</u> Disnea, epistaxis [^]	<u>Frecuentes</u> Distrés respiratorio, disnea
Trastornos gastrointestinales	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia <u>Frecuentes</u> Hemorragia digestiva (incluidas hemorragia rectal, hemorragia hemorroidal, hemorragia por úlcera péptica y hemorragia gingival) [^] ,	<u>Frecuentes</u> Diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos



	<p>sequedad de boca, estomatitis, disfagia</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Colitis, tiflitis</p>	
Trastornos hepatobiliares	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Pruebas anormales de la función hepática</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Fallo hepático^</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Colestasis, pruebas anormales de la función hepática</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Fallo hepático^</p>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Exantemas, prurito</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Urticaria, hiperhidrosis, sequedad de la piel, hiperpigmentación de la piel, eccema, eritema</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Decoloración de la piel, reacción de fotosensibilidad</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Exantemas</p>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Espasmos musculares, dolor óseo, dolor y malestar musculoesquelético y del tejido conjuntivo, artralgia</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Debilidad muscular, inflamación de las articulaciones, mialgia</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Debilidad muscular, dolor óseo</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Inflamación de las articulaciones</p>
Trastornos renales y urinarios	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Insuficiencia renal (incluida aguda)</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Hematuria^, retención urinaria, incontinencia urinaria</p> <p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Síndrome de Fanconi adquirido</p>	<p><u>Poco frecuentes</u></p> <p>Necrosis tubular renal</p>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Disfunción eréctil</p>	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<p><u>Muy frecuentes</u></p> <p>Fatiga, edema (incluido edema periférico), pirexia, astenia, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea y escalofríos)</p> <p><u>Frecuentes</u></p> <p>Dolor torácico, letargia</p>	<p><u>Frecuentes</u></p> <p>Fatiga, pirexia, astenia</p>



Exploraciones complementarias	<u>Frecuentes</u> Aumento de la proteína C reactiva	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<u>Frecuentes</u> Caídas, contusión^	

[^]Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Se notificó carcinoma epidermoide de piel en los ensayos clínicos en pacientes con mieloma tratados previamente con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

**Se notificó carcinoma epidermoide de piel en un ensayo clínico en pacientes con mieloma de nuevo diagnóstico tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los grupos de control.

Tabla resumen para monoterapia

Las siguientes tablas se han elaborado con los datos recopilados durante los principales estudios de síndromes mielodisplásicos y linfoma de células del manto con monoterapia.

Tabla 3. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos tratados con lenalidomida#

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)	Muy Frecuentes Neumonía \diamond Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas) \diamond , bronquitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia [^] , neutropenia [^] , leucopenias	Muy frecuentes Trombocitopenia [^] \diamond , neutropenia [^] \diamond , leucopenias Frecuentes Neutropenia febril [^] \diamond
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito Frecuentes Sobrecarga férrica, pérdida de peso	Frecuentes Hiperglucemia \diamond , disminución del apetito
Trastornos psiquiátricos		Frecuentes Alteración del estado de ánimo \diamond ~
Trastornos del sistema	Muy frecuentes	



nervioso	Mareos, cefalea Frecuentes Parestesia	
Trastornos cardiacos		Frecuentes Infarto de miocardio agudo^∅, fibrilación auricular∅, insuficiencia cardíaca∅
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipertensión, hematoma	Frecuentes Eventos tromboembólicos venosos, predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar^∅
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Epistaxis^	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea, dolor abdominal (incluida la parte superior del abdomen), náuseas, vómitos, estreñimiento Frecuentes Sequedad de boca, dispepsia	Frecuentes Diarrea∅, náuseas, dolor dental
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática	Frecuentes Pruebas anormales de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas, sequedad de la piel, prurito	Frecuentes Exantemas, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor musculoesquelético (incluido dolor de espalda y dolor en las extremidades) artralgia, mialgia	Frecuentes Dolor de espalda∅
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Insuficiencia renal∅
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos, faringitis, mialgia, dolor musculoesquelético, cefalea)	Frecuentes Pirexia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de		Frecuentes Caídas

procedimientos terapéuticos		
-----------------------------	--	--

^Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

◇Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de síndromes mielodisplásicos.

~La alteración del estado de ánimo se notificó como un efecto adverso grave frecuente en el estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos no se notificó como un efecto adverso de grado 3 o 4.

Algoritmo aplicado para la inclusión en la ficha técnica. Todas las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase III se incluyen en la ficha técnica de la UE. Para estas RAM, se realizó una comprobación adicional de la frecuencia de las RAM capturadas por el algoritmo del estudio de fase II y, si la frecuencia de las RAM en el estudio de fase II era mayor que en el estudio de fase III, el efecto se incluyó en la ficha técnica de la UE con la frecuencia con la que ocurrió en el estudio de fase II.

#Algoritmo aplicado para los síndromes mielodisplásicos:

- Estudio de fase III de síndromes mielodisplásicos (población de seguridad doble ciego, diferencia entre lenalidomida 5/10 mg y placebo por régimen de dosis inicial que ocurriera en al menos 2 sujetos)
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida y al menos una diferencia del 1 % en la proporción entre lenalidomida y placebo
- Estudio de fase II de síndromes mielodisplásicos
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el 1 % de sujetos tratados con lenalidomida



Tabla 4. Reacciones adversas medicamentosas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas), nasofaringitis, neumonía Frecuentes Sinusitis	Frecuentes Infecciones bacterianas, víricas y fúngicas (incluidas infecciones oportunistas)∅, neumonía∅
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes Reacción de exacerbación tumoral	Frecuentes Reacción de exacerbación tumoral, cáncer de piel de células escamosas^∅, carcinoma basocelular∅
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia^, neutropenia^, leucopenias, anemia Frecuentes Neutropenia febril	Muy frecuentes Trombocitopenia^, neutropenia^∅, anemia∅ Frecuentes Neutropenia febril^∅, leucopenias∅
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Disminución del apetito, pérdida de peso, hipopotasemia Frecuentes Deshidratación	Frecuentes Deshidratación∅, hiponatremia, hipocalcemia
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica	Frecuentes Neuropatía sensorial periférica, letargo
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes Vértigo	
Trastornos cardiacos		Frecuentes Infarto de miocardio agudo (incluido agudo)^∅, insuficiencia cardiaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Hipotensión	Frecuentes Trombosis venosa profunda∅, embolia pulmonar^∅,

		hipotensión∅
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea	Frecuentes Disnea∅
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Diarrea, náuseas∅, vómitos∅, estreñimiento Frecuentes Dolor abdominal	Frecuentes Diarrea∅, dolor abdominal∅, estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes Exantemas (incluida dermatitis alérgica), prurito Frecuentes Sudoración nocturna, sequedad de la piel	Frecuentes Exantemas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Espasmos musculares, dolor de espalda Frecuentes Artralgia, dolor en las extremidades, debilidad muscular	Frecuentes Dolor de espalda, debilidad muscular∅, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios		Frecuentes Insuficiencia renal∅
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia, edema periférico, síndrome seudogripal (incluidos pirexia, tos) Frecuentes Escalofríos	Frecuentes Pirexia∅, astenia∅, fatiga

[^]Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

∅Efectos adversos notificados como graves en los ensayos clínicos de linfoma de células del manto.

Algoritmo aplicado para el linfoma de células del manto:

- Estudio de fase II controlado de linfoma de células del manto
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 2 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento en el ≥ 1 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron del tratamiento en el ≥ 1 % de sujetos del grupo de lenalidomida y al menos una diferencia del 1,0 % en la proporción entre lenalidomida y el grupo de control
- Estudio de fase II de un solo grupo de linfoma de células del manto
 - Todos los efectos adversos que surgieron del tratamiento con ≥ 5 % de sujetos
 - Todos los efectos adversos de grado 3 o 4 que surgieron del tratamiento notificados en 2 o más sujetos
 - Todos los efectos adversos graves que surgieron los tratamientos notificados en 2 o más sujetos.

Tabla resumen de las reacciones adversas poscomercialización

Además de las reacciones adversas anteriores que se identificaron durante los ensayos clínicos pivotaes, la siguiente tabla se ha elaborado con la información recopilada a partir de los datos de poscomercialización.

Tabla 5. Reacciones adversas medicamentosas notificadas durante el uso poscomercialización en pacientes tratados con lenalidomida

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Todas las RAM/frecuencia	RAM de grado 3-4/frecuencia
Infecciones e infestaciones	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B	Frecuencia no conocida Infecciones virales, que incluyen reactivación del herpes zóster y del virus de la hepatitis B
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)		Raras Síndrome de lisis tumoral
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuencia no conocida Hemofilia adquirida	
Trastornos endocrinos	Frecuentes Hipertiroidismo	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Frecuencia no conocida Neumonitis intersticial
Trastornos gastrointestinales		Frecuencia no conocida Pancreatitis, perforación gastrointestinal (incluyendo perforaciones diverticulares, intestinales y del intestino grueso)^
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^, hepatitis citolítica^, hepatitis colestásica^, hepatitis citolítica/colestásica mixta^	Frecuencia no conocida Fallo hepático agudo^, hepatitis tóxica^
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Poco frecuentes Angioedema Raras Síndrome de Stevens-Johnson^, necrólisis epidérmica tóxica^ Frecuencia no conocida Vasculitis leucocitoclástica, Reacción a fármaco asociada a eosinofilia y síntomas sistémicos^

[^]Ver sección 4.8 Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Teratogenicidad

Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratogena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogeno de lenalidomida en los seres humanos.

Neutropenia y trombocitopenia

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que se han sometido a un ASCT tratados con mantenimiento con lenalidomida

El mantenimiento con lenalidomida tras el ASCT se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 32,1 % frente al 26,7 % [el 16,1 % frente al 1,8 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 16,4 % frente al 0,7 % en IFM 2005-02, respectivamente). Se notificaron efectos adversos de neutropenia resultantes del tratamiento y que dieron lugar a la interrupción de lenalidomida en el 2,2 % de los pacientes en CALGB 100104 y el 2,4 % de los pacientes en IFM 2005-02, respectivamente. Se notificó neutropenia febril de grado 4 con una frecuencia similar en los grupos de mantenimiento con lenalidomida comparado con los grupos de mantenimiento con placebo en ambos estudios (el 0,4 % frente al 0,5 % [el 0,4 % frente al 0,5 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 0,3 % frente al 0 % en IFM 2005-02, respectivamente).

El mantenimiento con lenalidomida tras el trasplante autólogo de células madre se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 comparado con el mantenimiento con placebo (el 37,5 % frente al 30,3 % [el 17,9 % frente al 4,1 % tras el inicio del tratamiento de mantenimiento] en CALGB 100104 y el 13,0 % frente al 2,9 % en IFM 2005-02, respectivamente).

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona

La combinación de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de neutropenia de grado 4 (8,5 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (15 %). Se



observó con poca frecuencia neutropenia febril de grado 4 (0,6 % en Rd y Rd18 en comparación con 0,7 % en MPT).

La combinación de lenalidomida con dosis bajas de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una menor frecuencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (8,1 % en Rd y Rd18), en comparación con MPT (11 %).

- Mieloma múltiple de nuevo diagnóstico: pacientes que no son candidatos para trasplante tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de neutropenia de grado 4 (34,1 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (7,8 %). Se observó una frecuencia mayor de neutropenia febril de grado 4 (1,7 % en MPR+R/MPR+p, en comparación con el 0,0 % en MPp+p).

La combinación de lenalidomida con melfalán y prednisona en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico se asocia con una frecuencia mayor de trombocitopenia de grado 3 y grado 4 (40,4 % en MPR+R/MPR+p) en comparación con MPp+p (13,7 %).

- Mieloma múltiple: pacientes con al menos un tratamiento previo

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 4 (5,1 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,6 % de los tratados con placebo/dexametasona). Se observaron episodios poco frecuentes de neutropenia febril de grado 4 (0,6 % de los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 0,0 % de los tratados con placebo/dexametasona).

La combinación de lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple se asocia con una mayor incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 (9,9 % y 1,4 %, respectivamente, en los pacientes tratados con lenalidomida/dexametasona, en comparación con 2,3 % y 0,0 % en los tratados con placebo/dexametasona).

- Pacientes con síndromes mielodisplásicos

En los pacientes con síndromes mielodisplásicos, lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (74,6 % en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 14,9 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 2,2 % de los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 0,0 % en los pacientes tratados con placebo. Lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de trombocitopenia de grado 3 o 4 (37 % en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 1,5 % en los pacientes tratados con placebo en el estudio de fase III).

- Pacientes con linfoma de células del manto

En los pacientes con linfoma de células del manto, lenalidomida se asocia con una incidencia mayor de neutropenia de grado 3 o 4 (43,7 % en los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 33,7 % en los pacientes del grupo de control en el estudio de fase II). Se observaron episodios de neutropenia febril de grado 3 o 4 en el 6,0 % de los pacientes tratados con lenalidomida en comparación con el 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

Tromboembolismo venoso

El uso de la combinación de lenalidomida con dexametasona se asocia con un aumento de TVP y de EP en pacientes con mieloma múltiple, y en menor medida en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con melfalán y prednisona o en pacientes con mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos y con linfoma de células del manto tratados con lenalidomida en monoterapia.

En estos pacientes, la administración concomitante de agentes eritropoyéticos o los antecedentes de trombosis venosa profunda también pueden aumentar el riesgo trombótico.

Infarto de miocardio

Se han notificado casos de infarto de miocardio en pacientes que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo.

Trastornos hemorrágicos

Los trastornos hemorrágicos se enumeran en los diferentes apartados de la clasificación de órganos del sistema: trastornos de la sangre y del sistema linfático; trastornos del sistema nervioso (hemorragia intracraneal); trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (epistaxis); trastornos gastrointestinales (hemorragia gingival, hemorragia hemorroidal, hemorragia rectal); trastornos renales y urinarios (hematuria); lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos (contusión) y trastornos vasculares (equimosis).

Reacciones alérgicas

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad/alérgicas. Se ha descrito en la literatura la posibilidad de que se produzca una reacción cruzada entre lenalidomida y talidomida.

Reacciones cutáneas graves



Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, incluidas SSJ, NET y DRESS con el uso de lenalidomida. Los pacientes con historia de exantema grave asociado al tratamiento con talidomida no deberán recibir lenalidomida.

Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado casos de segundas neoplasias malignas primarias en los ensayos clínicos con pacientes con mieloma previamente tratados con lenalidomida/dexametasona en comparación con los controles, que fueron, principalmente, carcinomas de piel basocelulares o epidermoides.

Leucemia mieloide aguda

- Mieloma múltiple

Se han observado casos de LMA en ensayos clínicos en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que fueron tratados con lenalidomida en combinación con melfalán o inmediatamente después de HDM/ASCT (ver sección 4.4). Este aumento no se observó en ensayos clínicos de mieloma múltiple de nuevo diagnóstico en pacientes tratados con lenalidomida en combinación con dosis bajas de dexametasona en comparación con talidomida en combinación con melfalán y prednisona.

- Síndromes mielodisplásicos

Las variables basales que incluyen una citogenética compleja y mutación TP53 están asociadas a progresión a LMA en sujetos dependientes de transfusiones y que presentan una anomalía de deleción (5q) (ver sección 4.4). El riesgo acumulativo de progresión a LMA estimado a 2 años fue del 13,8 % en pacientes con una anomalía de deleción (5q) aislada en comparación con el 17,3 % en pacientes con deleción (5q) y una anomalía citogenética adicional y el 38,6 % en pacientes con un cariotipo complejo. En un análisis retrospectivo de un ensayo clínico de lenalidomida en pacientes con síndromes mielodisplásicos, la tasa de progresión a LMA estimada a 2 años fue del 27,5 % en pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53 y del 3,6 % en pacientes con negatividad inmunohistoquímica para p53 ($p = 0,0038$). En los pacientes con positividad inmunohistoquímica para p53, se observó una menor tasa de progresión a LMA entre los pacientes que alcanzaron una respuesta de independencia transfusional (11,1 %), en comparación con los no respondedores (34,8%).

Trastornos hepáticos

Se han notificado las siguientes reacciones adversas poscomercialización (frecuencia no conocida): fallo hepático agudo y colestasis (ambos potencialmente mortales), hepatitis tóxica, hepatitis citolítica y hepatitis citolítica/colestásica mixta.

Rabdomiólisis

Se han observado casos raros de rabdomiólisis, algunos de ellos cuando se administra lenalidomida con una estatina.

Trastornos tiroideos

Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo.

Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral

En el estudio MCL-002, aproximadamente el 10 % de los pacientes tratados con lenalidomida presentaron RET en comparación con el 0% del grupo de control. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1, y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento y la mayoría de las notificaciones fueron de grado 1 o 2. Los pacientes con un MIPI alto en el diagnóstico o una enfermedad voluminosa o Bulky (al menos una lesión ≥ 7 cm en su diámetro mayor) al inicio pueden correr riesgo de RET. En el estudio MCL-002, se notificó SLT en un paciente de cada uno de los dos grupos de tratamiento. En el estudio de soporte MCL-001, aproximadamente el 10 % de los pacientes presentaron RET; todas las notificaciones fueron de grado 1 o 2 en cuanto a la gravedad y todos fueron evaluados como efectos asociados al tratamiento. La mayoría de los eventos ocurrieron en el ciclo 1. No se notificó ningún caso de SLT en el estudio MCL-001.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado perforaciones gastrointestinales durante el tratamiento con lenalidomida. Las perforaciones gastrointestinales pueden dar lugar a complicaciones sépticas y pueden asociarse con un desenlace mortal.

BENDAMUSTINA**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*****Mielosupresión***

Bendamustina HCl para inyección causó mielosupresión severa (Grado 3-4) en el 98% de los pacientes en dos estudios para otra indicación. Tres pacientes (2%) murieron por reacciones adversas relacionadas con la mielosupresión; uno por sepsis neutropénica, hemorragia alveolar difusa con trombocitopenia grado 3 y neumonía por una infección oportunista (CMV).

En caso de mielosupresión relacionada con el tratamiento, monitorear con frecuencia los leucocitos, las plaquetas, la hemoglobina (Hgb) y los neutrófilos. En los ensayos clínicos, los recuentos de sangre se monitorearon todas las semanas inicialmente. Los nadirs hematológicos se observaron predominantemente en la tercera semana de tratamiento. La mielosupresión puede requerir retrasos de dosis y/o reducciones de dosis posteriores si la recuperación a los valores recomendados no ha ocurrido antes del primer día del siguiente ciclo programado. Antes del inicio del siguiente ciclo de terapia, el ANC debe ser $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas debe ser $\geq 75 \times 10^9/L$.

Infecciones

La infección, incluida la neumonía, la sepsis, el shock séptico, la hepatitis y la muerte, se han producido en pacientes adultos y pediátricos en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. Los pacientes con mielosupresión después del tratamiento con bendamustina HCl en inyección son más susceptibles a las infecciones. Aconseje a los pacientes con mielosupresión que siguen tratamiento con bendamustina HCl por inyección, a contactar a un médico si tienen síntomas o signos de infección.

Los pacientes tratados con bendamustina HCl inyección están en riesgo de reactivación de infecciones que incluyen (pero no se limitan a) hepatitis B, citomegalovirus, tuberculosis Mycobacterium y herpes zóster. Los pacientes deben someterse a las medidas apropiadas (incluida la monitorización clínica, de laboratorio, profilaxis y tratamiento) para la infección y la reactivación de la infección antes de la administración.

Anafilaxis y reacciones de infusión

Las reacciones de infusión por bendamustina HCl inyección se han presentado comúnmente en ensayos clínicos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, prurito y erupción cutánea. En raras ocasiones, se han producido reacciones anafilácticas y anafilácticas severas, particularmente en el segundo y subsiguiente ciclo de terapia. Haga un seguimiento clínico y

suspenda el medicamento para detectar reacciones graves. Pregúntele a los pacientes acerca de los síntomas que sugieren reacciones de infusión después del primer ciclo de tratamiento. Los pacientes que experimentan reacciones de tipo alérgico de grado 3 o peores no deben ser reincorporados. Considere medidas para prevenir reacciones graves, incluidos los antihistamínicos, los antipiréticos y los corticosteroides en ciclos posteriores en pacientes que hayan experimentado anteriormente reacciones de infusión de Grado 1 o 2. Suspenda la bendamustina HCl para inyección en pacientes con reacciones de infusión de grado 4. Considere la posibilidad de interrumpir las reacciones de infusión de Grado 3 como clínicamente apropiado considerando los beneficios individuales, los riesgos y la atención de apoyo.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral asociado con bendamustina HCl inyección, se ha producido en pacientes en ensayos clínicos y en informes posteriores a la comercialización. El inicio tiende a estar dentro del primer ciclo de tratamiento de bendamustina HCl inyección y, sin intervención, puede conducir a insuficiencia renal aguda y muerte. Las medidas preventivas incluyen una hidratación vigorosa y un control estricto de la química sanguínea, en particular los niveles de potasio y ácido úrico. El alopurinol también se ha usado durante el comienzo de bendamustina HCl para la terapia de inyección. Sin embargo, puede haber un mayor riesgo de toxicidad severa de la piel cuando el clorhidrato de bendamustina para inyección y el alopurinol se administran de forma concomitante.

Reacciones Cutáneas

Se han notificado reacciones cutáneas con el tratamiento de bendamustina HCl inyección en ensayos clínicos y en informes de seguridad posteriores a la comercialización, que incluyen erupción cutánea, reacciones tóxicas en la piel y exantema ampoloso. Algunos eventos ocurrieron cuando se administró bendamustina HCl inyección en combinación con otros agentes anticáncer.

En un estudio de bendamustina HCl inyección (90 mg / m²) en combinación con rituximab, ocurrió un caso de necrólisis epidérmica tóxica (TEN). Se ha informado TEN para rituximab (ver inserto de paquete de rituximab). Se informaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y TEN, algunos fatales, cuando se administró bendamustina HCl inyección concomitantemente con alopurinol y otros medicamentos que se sabe que causan estos síndromes. No se puede determinar la relación con bendamustina HCl inyección.

Donde ocurren las reacciones de la piel, pueden ser progresivas y aumentar de gravedad con el tratamiento adicional. Supervise de cerca a los pacientes con reacciones cutáneas. Si las reacciones cutáneas son severas o progresivas, suspenda o descontinúe el HCl de bendamustina inyección.

Otras neoplasias

Existen informes de enfermedades premalignas y malignas que se han desarrollado en pacientes que han sido tratados con bendamustina HCl inyección, incluido el síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, leucemia mieloide aguda y carcinoma bronquial. La asociación con la terapia de bendamustina HCl inyección no se ha determinado.

Lesión por extravasación

Bendamustine HCl inyección ha producido extravasaciones que se han informado en la post-comercialización, produciéndose hospitalizaciones por eritema, hinchazón marcada y dolor. Asegure un buen acceso venoso antes de comenzar con bendamustina HCl para la infusión de inyección y controle el sitio de infusión intravenoso para detectar enrojecimiento, hinchazón, dolor, infección y necrosis durante y después de la administración de bendamustina HCl para inyección.

Toxicidad Embrifetal

Bendamustine HCl inyección puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Las dosis intraperitoneales únicas de bendamustina en ratones y ratas administradas durante la organogénesis causaron un aumento en las resorpciones, malformaciones esqueléticas y viscerales y disminución de los pesos corporales fetales.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Leucemia linfocítica crónica

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a bendamustina en 153 pacientes con CLL estudiados en un ensayo aleatorizado y controlado de forma activa. La población tenía entre 45 y 77 años de edad, el 63% de hombres, el 100% de blancos y el tratamiento era ingenuo. Todos los pacientes comenzaron el estudio con una dosis de 100 mg/m² por vía intravenosa durante 30 minutos en los días 1 y 2 cada 28 días.

Las reacciones adversas se informaron de acuerdo con NCI CTC v.2.0. Las reacciones adversas no hematológicas (cualquier grado) en el grupo de bendamustina HCl inyección que ocurrieron con una frecuencia superior al 15% fueron pirexia (24%), náuseas (20%) y vómitos (16%).

Otras reacciones adversas observadas con frecuencia en uno o más estudios incluyeron astenia, fatiga, malestar general y debilidad; boca seca; somnolencia; tos; estreñimiento; dolor de cabeza; inflamación de la mucosa y estomatitis.

Se informó empeoramiento de la hipertensión en 4 pacientes tratados con bendamustina HCl inyección en el ensayo CLL y en ninguno tratado con clorambucil. Tres de estas 4 reacciones adversas se describieron como una crisis hipertensiva y se manejaron con medicamentos orales y se resolvieron.

Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron al estudio de abstinencia para los pacientes que recibieron bendamustina HCl inyección fueron hipersensibilidad (2%) y pirexia (1%).

La Tabla 1 contiene las reacciones adversas emergentes del tratamiento, independientemente de la atribución, que se informaron en $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento en el estudio clínico CLL aleatorizado.

Tabla 1. Reacciones adversas no hematológicas que ocurren en un estudio clínico CLL aleatorizado en al menos el 5% de los pacientes.

Sistema de Clasificación de Órganos / Término preferente	Número (%) de pacientes*			
	Bendamustina HCl inyección (N=153)		Clorambucil (N=143)	
	Todos los grados	Grado 3/4	Todos los grados	Grado 3/4
Total de número de pacientes con al menos 1 reacción adversa	127(79)	52(34)	96 (67)	25 (17)
Desordenes gastrointestinales				
Nausea	31 (20)	1 (<1)	21 (15)	1 (<1)
Vomitos	24 (16)	1 (<1)	9 (6)	0
Diarrea	14 (9)	2 (1)	5 (3)	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	36 (24)	6 (4)	8 (6)	2 (1)
Fatiga	14 (9)	2 (1)	8 (6)	0
Astenia	13 (8)	0	6 (4)	0
Escalofríos	9 (6)	0	1 (<1)	0
Desordenes del sistema inmune				
Hipersensibilidad	7 (5)	2 (1)	3 (2)	0
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	10 (7)	0	12 (8)	0
Infección	9 (6)	3 (2)	1 (<1)	1 (<1)
Herpes Simple	5 (3)	0	7 (5)	0
Investigaciones				
Baja de peso	11 (7)	0	5 (3)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hiperuricemia	11 (7)	3 (2)	2 (1)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	6 (4)	1 (<1)	7 (5)	1 (<1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				

Sarpullido	12 (8)	4 (3)	7 (5)	3 (2)
Prurito	8 (5)	0	2 (1)	0

Los valores de prueba de laboratorio de hematología de Grado 3 y 4 por grupo de tratamiento en el estudio clínico de CLL aleatorizado se describen en la Tabla 2. Estos hallazgos confirman los efectos mielosupresores observados en pacientes tratados con bendamustina HCl inyección. Se administraron transfusiones de glóbulos rojos al 20% de los pacientes que recibieron bendamustina HCl inyección en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron clorambucil.

Tabla 2. Incidencia de anomalías en el laboratorio de hematología en pacientes que recibieron hidrocloreto de bendamustina o clorambucil en el estudio clínico aleatorizado de CLL

Anormalidad de laboratorio	Bendamustina HCl inyección N=150		Clorambucil N=141	
	Todos los grados n(%)	Grado 3/4 n(%)	Todos los grados n(%)	Grado 3/4 n(%)
Disminución Hemoglobina	134 (89)	20 (13)	115 (82)	12 (9)
Disminución Plaquetas	116 (77)	16 (11)	110 (78)	14 (10)
Disminución Leucocitos	92 (61)	42 (28)	26 (18)	4 (3)
Disminución Linfocitos	102 (68)	70 (47)	27 (19)	6 (4)
Disminución Neutrófilos	113 (75)	65 (43)	86 (61)	30 (21)

En el ensayo CLL, el 34% de los pacientes tenían elevaciones de bilirrubina, algunas sin elevaciones significativas asociadas en AST y ALT. Grado 3 o 4 aumentó la bilirrubina en el 3% de los pacientes. Los aumentos en AST y ALT de Grado 3 o 4 se limitaron al 1% y al 3% de los pacientes, respectivamente. Los pacientes tratados con bendamustina HCl inyección también pueden tener cambios en sus niveles de creatinina. Si se detectan anomalías, se debe continuar monitoreando estos parámetros para garantizar que no se produzca un mayor deterioro.

Experiencia postmarketing

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de bendamustina HCl inyección. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- *Trastornos de la sangre y los sistemas linfáticos:* pancitopenia
- *Trastornos cardiovasculares:* fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca congestiva (algunos mortales), infarto de miocardio (algunos mortales), palpitaciones.

- *Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:* reacciones en el sitio de inyección (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón), reacciones en el sitio de infusión (incluyendo flebitis, prurito, irritación, dolor, hinchazón)
- *Trastornos del sistema inmunitario:* anafilaxia
- *Infecciones e infestaciones:* Pneumocystis jiroveci pneumonia.
- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* neumonitis
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* síndrome de Stevens-Johnson (con alopurinol y otros medicamentos concomitantes que se sabe que causan el síndrome), necrólisis epidérmica tóxica (con alopurinol concomitante y otros medicamentos que causan la afección)

