

# POMALIDOMIDA

## en Mieloma Múltiple Refractario

### Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto Servicio de Salud del Principado de Asturias

Abril 2015

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME.....	3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN.....	3
3.- ÁREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD.....	3
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	3
3.2 Área descriptiva del problema de salud.....	4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.....	6
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares.....	9
4.- ÁREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	10
4.1 Mecanismo de acción.....	10
4.2 Indicaciones formalmente aprobadas y fecha de aprobación.....	10
4.3 Posología, forma de administración y preparación.....	10
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	11
4.5 Farmacocinética.....	11
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	12
5.1a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.....	12
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos.....	13
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.....	13
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados.....	16
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones.....	17
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	17
5.3.b Comparaciones indirectas (CCII).....	17
5.3.b.1 Comparaciones indirectas.....	17
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	18
5.4 Evaluación de fuentes secundarias.....	19
5.4.1 Guías de Práctica Clínica.....	19
5.4.2 Evaluación previas por organismos independientes.....	20
5.4.3 Opinión de expertos.....	22
6.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	23
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	23
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos.....	23
6.2 Ensayos clínicos comparativos.....	25
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad.....	25
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	25
7. ÁREA ECONÓMICA.....	29
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	29
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	30
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios.....	30
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital.....	30
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción en Atención Primaria.....	31
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal.....	31
8.- Evaluación de la conveniencia.....	31
8.1 Descripción de la conveniencia.....	31
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	31
9.- ÁREA DE CONCLUSIONES.....	31

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas.....	31
9.2 Decisión.....	33
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF).....	33
9.4 Plan de seguimiento.....	33
10. BIBLIOGRAFÍA.....	34

<p><b>Glosario:</b></p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group  IMWG: Internacional Myeloma Working Group  MM: mieloma múltiple  SG: supervivencia global  SLP: Supervivencia Libre de Progresión  VGPR. Very good partial response</p>
--

**1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME****Fármaco:** Pomalidomida**Indicación clínica solicitada:** En combinación con dexametasona en el tratamiento de mieloma múltiple resistente al tratamiento y recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib.**Autores / Revisores:** Pedro L. Martín García (Hospital Oriente de Asturias) y Lucía Ordóñez Fernández (Hospital Monte Naranco).**Tipo de informe:** Adaptado del informe realizado por el H.U. Puerto Real y H. Juan Ramón Jiménez. Grupo Génesis 30/09/2013**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ninguno**2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN****Justificación de la solicitud:** se realiza este informe a solicitud de la Comisión de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto (CEMAI).**3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD****3.1 Área descriptiva del medicamento****Nombre genérico:** Pomalidomida**Nombre comercial:** Imnovid<sup>®</sup>**Laboratorio:** Celgene**Grupo terapéutico:** Agente inmunomodulador**Código ATC:** L04 AX06**Vía de administración:** Oral**Tipo de dispensación:** Medicamento de uso hospitalario. Medicamento huérfano.**Información de registro:** Centralizado EMA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad ( PVL no notificado – 4% RLD 8/2010 + 4 % IVA )
Cápsulas duras, 3 mg	21	701016	442,15 €
Cápsulas duras, 4 mg	21	701017	442,15 €

**3.2 Área descriptiva del problema de salud****3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

<b>Descripción del problema de salud</b>	
Definición <sup>1,2</sup>	El mieloma múltiple es una neoplasia maligna de células plasmáticas que se caracteriza por infiltración de la médula ósea y destrucción esquelética extensa que produce anemia, dolor óseo y fracturas. En el mieloma, las células anormales del plasma producen solamente un tipo de anticuerpos llamados paraproteínas (proteína M) que impiden la formación de anticuerpos normales, con lo que el paciente es más propenso a las infecciones. La medida de estas paraproteínas proporciona información para el diagnóstico y control del mieloma. El mieloma múltiple (denominado habitualmente <i>mieloma</i> ) se define por la presencia del 10% o más de células plasmáticas clonales en el estudio de la médula ósea, proteína M en suero u orina (excepto en el caso del mieloma no secretor) y datos de hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia o lesiones óseas relacionadas al trastorno proliferativo de las células plasmáticas. Se deben diferenciar los pacientes con mieloma múltiple de aquéllos con GMSI (gammapatía monoclonal de significación intermedia) o mieloma múltiple latente.
Principales manifestaciones clínicas <sup>1</sup>	El dolor óseo, sobre todo en la espalda o el tórax y con menos frecuencia en las extremidades, está presente en el momento del diagnóstico en más de dos tercios de los pacientes. La estatura del paciente puede reducirse varios centímetros por el aplastamiento vertebral. Es frecuente encontrar debilidad y astenia, que a menudo se asocian a anemia. La fiebre es poco frecuente y, cuando aparece, se suele relacionar con una infección. En algunos pacientes, el dato inicial es una infección. Otros síntomas pueden deberse a insuficiencia renal, hipercalcemia, síndrome nefrótico, radiculopatía o amiloidosis. La palidez es el hallazgo clínico más frecuente. El hígado se puede palpar en el 5% de los pacientes y el bazo en el 1%. Puede encontrarse dolor a la palpación en los puntos de afectación ósea.
Incidencia y prevalencia <sup>2</sup>	Representa aproximadamente el 10% de los tumores hematológicos y en torno a un 1% de la totalidad de los tumores malignos. En la Unión Europea se diagnostican aproximadamente 30.000 nuevos casos cada año, con una tasa anual estandarizada por edad de 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año y una media de edad al diagnóstico de 65 años.
Evolución / Pronóstico <sup>1,2</sup>	Actualmente se considera que el mieloma múltiple es incurable, aunque la supervivencia ha mejorado mucho en los últimos años después de la introducción de nuevos fármacos como la lenalidomida y el bortezomib. La mediana de supervivencia es de aproximadamente 4 años, aunque varía mucho según el estadio clínico, los factores de estratificación del riesgo y la edad. Según el índice pronóstico de internacional (IPSS) son factores de mal pronóstico la hipoalbuminemia (<3,5 g/dL) o la $\beta$ 2-microglobulina elevada al diagnóstico, con dos puntos de corte: $\geq 3,5$ y $\geq 5,5$ mg/L. La enfermedad tiene un curso típico caracterizado por una fase crónica que dura varios años y una fase terminal agresiva.

Grados de gravedad / Estadiaje	ESTADIO/FACTOR DE RIESGO	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA (MESES)
	<b>SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN INTERNACIONAL</b>	
	Estadio I ( $\beta_2$ -microglobulina sérica <3,5 mg/l y albúmina sérica $\geq$ 3,5 g/dl)	62
	Estadio II (ni estadio I ni estadio III)	44
	Estadio III ( $\beta_2$ -microglobulina sérica $\geq$ 5,5 mg/l)	29
	<b>ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO</b>	
	Mieloma de riesgo elevado (cualquiera de los siguientes):  Hibridación in situ fluorescente: t14;16, t14;20, delección de 17p	24-36
	<b>OTROS FACTORES PRONÓSTICOS ADVERSOS</b>	
	Elevación de la concentración de lactato deshidrogenasa	
	Mala situación funcional	
	Aumento de las células plasmáticas circulantes	
	Morfología plasmablástica	
	Aumento del índice de marcado de las células plasmáticas $\geq$ 1%	

	<p>Los diferentes tipos de mieloma se basan en el tipo de inmunoglobulina (paraproteína) producida en la célula del mieloma. El 65% de los pacientes de mieloma tienen el tipo IgG. El segundo tipo más común es el mieloma IgA. Los tipos IgM, IgE, e IgD tienen una incidencia bastante menor.</p> <p>La clasificación más común es la de Durie y Salmon que clasifica el mieloma en tres estadios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Estadio I:</b> engloba a pacientes con hemoglobina mayor de 10 o normal, un calcio normal, una serie ósea normal y una cantidad de proteína relativamente alta.</li> <li>• <b>Estadio II:</b> engloba a los pacientes que no cumplen los criterios ni del Estadio I, ni del Estadio III; es decir, tienen lesiones óseas, pero tienen nada de lo demás y las lesiones no son muy avanzadas.</li> <li>• <b>Estadio III:</b> presentan anemia, hipercalcemia, lesiones óseas avanzadas o tienen la proteína alta. Cada uno de estos tres estadios se pueden subclasificar en A ó B en función de la alteración renal, si presenta una creatinina mayor de 2mg será B, y si no será A.</li> </ul> <p>A pesar de la utilidad de este sistema de estadiaje, éste no tiene en cuenta algunos factores importantes como la <math>\beta_2</math> microglobulina. Se ha desarrollado un nuevo sistema internacional de estadiaje mostrado arriba.</p>
--	--

### 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

#### Finalidad del tratamiento: Paliativo

El tratamiento de referencia del mieloma múltiple ha sido durante muchos años la combinación de melfalán y prednisona, a los que se unirían la ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, cisplatino y etopósido<sup>2</sup>.

En los últimos 20 años, el uso de melfalán a dosis elevadas seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) así como el empleo de nuevos fármacos inmunomoduladores (lenalidomida, talidomida) e inhibidores del proteosoma (bortezomib) han supuesto un cambio sustancial en el tratamiento del mieloma, que ha permitido incrementar las tasas de remisiones completas.<sup>2</sup>

El tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple varía principalmente según la estratificación del riesgo y si es candidato o no al trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TAPH). Todos los pacientes reciben un tratamiento de inducción que incluye corticoides, fármacos citotóxicos, agentes inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida), inhibidores del proteosoma (bortezomib) o combinación de estos fármacos<sup>3,4</sup>:

- Candidatos al TAPH: reciben tratamiento de inducción durante 2-4 meses para reducir el número de células tumorales en la médula ósea y sangre periférica. El tratamiento inicial habitualmente supone un régimen con fármacos que incluyan bortezomib como es bortezomib + talidomida + dexametasona (VTD), bortezomib + dexametasona (VD) o bortezomib + adriamidina + dexametasona (PAD). Como inducción antes del trasplante de células progenitoras en el mieloma no tratado previamente, se ha encontrado que la

combinación de bortezomib y dexametasona es superior a la de vincristina más doxorubicina más dexametasona (VAD). En pacientes con neuropatía en el momento del diagnóstico se debe evitar el bortezomid o talidomida y utilizar regímenes con lenalidomida. Lenalidomida más dexametasona a dosis elevada, en comparación con dexametasona a dosis elevada sola, se asocia a mayor supervivencia sin progresión al cabo de 1 año y a mayores tasas de respuesta total y parcial, pero no a mayor supervivencia total al cabo de 1 año. Después del tratamiento de inducción se obtienen células progenitoras de la sangre periférica adecuadas para los trasplantes de células progenitoras con el uso de factor estimulador de las colonias de granulocitos con o sin ciclofosfamida para facilitar la movilización. El trasplante de células progenitoras autólogas se realiza con melfalán como régimen acondicionador, seguido por la infusión de las células progenitoras de la sangre periférica.

Un abordaje alternativo en pacientes con enfermedad de diagnóstico reciente es crioconservar las células progenitoras para su uso futuro tras el tratamiento inicial para la primera recaída.

Tras el tratamiento de inducción y de consolidación (TAPH), puede persistir enfermedad detectable y puede ser necesario un tratamiento de mantenimiento post-TAPH. Actualmente no existe en España aprobación formal para la administración de tratamiento de mantenimiento, el único fármaco aprobado hasta ahora es interferón en combinación con corticoides. El tratamiento de mantenimiento con talidomida, lenalidomida o bortezomib sería fuera de indicación aprobada.

- No candidatos al TAPH: durante décadas el tratamiento estándar ha sido la administración oral de melfalán y prednisona. La adición de talidomida al régimen estándar de melfalán más prednisona mejora la supervivencia total en comparación con el melfalán más prednisona solos. De manera similar, la adición de bortezomib al melfalán más prednisona mejora la supervivencia. De acuerdo con estos datos, melfalán y prednisona más talidomida (MPT) o bortezomib (VMP) son dos tratamientos recomendados en esta población de pacientes. La lenalidomida más dexametasona a dosis baja es la tercera opción debido a su elevada eficacia y su baja toxicidad en pacientes ancianos. La combinación de MPT habitualmente se administra durante 18 meses, mientras que VMP se administra durante 9 meses. Lenalidomida más dexametasona a dosis baja se puede administrar durante 1 año o hasta la progresión, dependiendo de la tolerancia. Generalmente no se recomienda tratamiento de mantenimiento después de MPT o VMP. Si se produce una recaída durante la fase de meseta, 6 a 12 meses o más después de la finalización del tratamiento, se puede reiniciar el régimen quimioterápico inicial. La mayoría de los pacientes responden, aunque la duración y la calidad de la respuesta habitualmente son menores que las de la respuesta inicial.

Los pacientes que recaen más de un año después de la quimioterapia probablemente responderán a un nuevo régimen de repetición de la terapia anterior, aunque, como ya se ha dicho, este régimen acabará fracasando y el paciente desarrollará la enfermedad progresiva, momento en el que se necesitarán otros regímenes. El tratamiento de rescate podrá diferir dependiendo de la velocidad a la que están aumentando los niveles de proteína monoclonal y la condición clínica del paciente<sup>5</sup>.

Hay una gran cantidad de agentes que han demostrado actividad en mieloma múltiple refractario o recidivante. Para los pacientes que recaen después del tratamiento inicial, UpToDate recomienda politerapia que incorpora la talidomida, lenalidomida o bortezomib. La elección entre estos agentes se hace en base a las terapias que el paciente ya ha probado y perfiles de efectos secundarios. Como ejemplos<sup>5</sup>:

- Fármacos inmunomoduladores: lenalidomida, pomalidomida y talidomida. Para los pacientes que no responden a un régimen que contiene uno de estos agentes, iniciar el tratamiento con un régimen que contenga un inhibidor del proteasoma como bortezomib puesto que tiene un mecanismo de acción diferente.
- Pacientes que han progresado a pesar de terapia inicial con bortezomib pueden tratarse con un régimen que contenga cualquier inmunomodulador. La elección entre estos agentes puede basarse en el perfil de efectos secundarios. Por ejemplo, el empleo de lenalidomida en vez de talidomida en pacientes con neuropatía preexistente debido al riesgo de neuropatía con el tratamiento de talidomida.
- Una alternativa para sustituir un régimen existente con nuevos fármacos es añadir nuevos fármacos a dicho régimen. Así, los pacientes que progresan con inmunomoduladores también pueden responder a la adición de otros fármacos a su régimen de tratamiento. Por ejemplo, los pacientes que progresan con lenalidomida y dexametasona pueden responder a la adición de bortezomib. Del mismo modo, los pacientes que progresan con bortezomib y dexametasona pueden responder a la adición de ciclofosfamida.
- Los pacientes cuya enfermedad progresa a pesar de tratamiento con un fármaco inmunomodulador y bortezomib, pueden ser candidatos a ser tratados con carfilzomib más lenalidomida y dexametasona o bien con pomalidomida más dexametasona. La elección de un régimen de tratamiento u otro dependerá del perfil de efectos adversos y los tratamientos anteriormente recibidos. Por ejemplo, se preferirá un régimen basado en pomalidomida si el paciente ya ha sido tratado con carfilzomib.

Talidomida, lenalidomida, bortezomib y carfilzomib todos tienen actividad como agentes únicos, pero tienen mayores tasas de respuesta cuando se administra en combinación con otros fármacos como dexametasona.



**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares						
Nombre	POMALIDOMIDA	TALIDOMIDA	LENALIDOMIDA	BORTEZOMIB	CARFILZOMIB	DEXAMETASONA
Presentación	Pomal. Cáps duras 3 mg Pomal. Cáps duras 4 mg	Tal. Cáps duras 50 mg	Cáps duras 5 mg Cáps duras 10 mg Cáps duras 15 mg Cáps duras 25 mg	Vial 3,5 mg polvo para solución inyectable	Vial 60 mg	Ampollas 40 mg
Posología	<i>Pomal.</i> : Oral, 4 mg/día días 1 a 21 DXM: Oral 40 mg los días 1,8,15 y 22 Ciclos de 28 días	En combinación: <i>Talidomida</i> : Oral, 100-200 mg/día DXM: Oral 40 mg los días 1-4 En monoterapia: <i>Talidomida</i> : Oral, 50-400 mg/día Ciclos de 28 días	Oral, 25 mg/día, días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días DXM: Oral 40 mg los días 1-4, 9-12 y 17-20	IV / SC, 1,3 mg/m <sup>2</sup> días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	20-27 mg/m <sup>2</sup> , días 1,2,8,9,15 y 16. Ciclo de 28 días.	Oral, IV; 40 mg/24h, días 1-4, 9-12,17-20 Ciclos de 28 días
Efectos adversos	Fatiga Neutropenia, anemia Alterac. Gastrointestinales Lumbalgia Neuropatía periférica Tromboembolismo venoso	Teratogenia Trombosis venosa profunda Embolia pulmonar Neuropatía periférica Reacciones cutáneas Síncope, bradicardia y mareos	Neutropenia, trombocitopenia, anemia Fatiga, astenia Calambres musculares Diarrea Erupción cutánea	Trastornos gastrointestinales Trombocitopenia, anemia y neutropenia, Neuropatía periférica Cefalea Parestesia Pérdida de apetito	Alterac. renales Neuropatía periférica Alterac. Gastrointestinales Cefalea, fatiga, fiebre	Inmunosupresión Infecciones Hiperglucemia
Utilización de recursos	No requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día	No requiere de hospital de día	Administración en hospital de día	Administración en hospital de día	No requiere de hospital de día, excepto uso IV
Observaciones	Único fármaco que tiene la indicación 3ª línea de tratamiento de MM refractario o en recaída (que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib)	Medicamento Extranjero Aprobado en Ficha Técnica en 1ª línea de MM	Aprobado en MM 2ª línea	Aprobado en MM en 1ª y 2ª línea	Medicamento Extranjero Aprobado por la FDA en el tratamiento del MM resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo un agente inmunomodulador y un inhibidor del proteosoma	Aprobado en procesos que requieran tratamiento antiinflamatorio e inmunosupresor

#### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

##### 4.1 Mecanismo de acción<sup>6</sup>.

Pomalidomida es un medicamento con actividad tumoricida directa contra el mieloma, actividad inmunomoduladora y actividad inhibidora del apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple. En concreto, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Además, pomalidomida inhibe la proliferación de las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona tanto en las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida como en las sensibles a lenalidomida para inducir la apoptosis de las células tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) e inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias (p. ej. TNF- $\alpha$  e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

##### 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

EMA: 05/08/2013 y AEMPS<sup>6</sup>: 20/12/13. En combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

FDA: 08/02/2013. Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluida la lenalidomida y bortezomib y han demostrado la progresión de la enfermedad en o dentro de 60 días de la finalización de la última terapia.

##### 4.3 Posología, forma de preparación y administración<sup>6</sup>.

Pomalidomida está disponible en cápsulas (3 y 4 mg) y se administra en ciclos de 4 semanas de tratamiento. La dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día, tomados a la misma hora cada día, durante las primeras 3 semanas del ciclo, seguido de 1 semana sin tratamiento. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg una vez al día, los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.

En la ficha técnica del medicamento se describen los ajustes de dosis recomendados de pomalidomida durante el tratamiento y el reinicio del mismo, para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3-4, u otra toxicidad de grado 3-4 relacionada con el fármaco. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

Las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. Este medicamento debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis de pomalidomida un día, el paciente debe entonces tomar la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual. Los pacientes no deben ajustar la dosis para compensar una dosis olvidada en días anteriores.

#### 4.4 Utilización en poblaciones especiales<sup>6</sup>.

Pediatría: No existe una recomendación de uso específica para pomalidomida en niños de 0 a 17 años para la indicación del mieloma múltiple.

Mayores de 65 años: No se requiere ningún ajuste de dosis de pomalidomida. En pacientes >75 años de edad, la dosis inicial de dexametasona es de 20 mg una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

Insuficiencia renal: No se ha realizado ningún estudio sobre el uso de pomalidomida en sujetos con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina <45 ml/min) se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas.

Insuficiencia hepática: No se ha realizado ningún estudio sobre el uso de pomalidomida en sujetos con insuficiencia hepática. Los pacientes con una concentración sérica de bilirrubina total >2,0 mg/dl se excluyeron de los estudios clínicos. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas.

#### 4.5 Farmacocinética<sup>6</sup>.

##### ABSORCIÓN:

Pomalidomida se absorbe alcanzando una concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) a las 2 o 3 horas y, por lo menos, un 73 % se absorbe después de administrar una dosis única por vía oral. El área bajo la curva (AUC) de pomalidomida aumenta, aproximadamente, lineal y proporcionalmente con los incrementos de la dosis. Tras la administración de múltiples dosis, pomalidomida tiene un ratio de acumulación del 27 al 31 % en el AUC.

La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías reduce la tasa de absorción, disminuyendo la C<sub>máx</sub> plasmática en, aproximadamente, un 25 %, pero con un efecto mínimo sobre la extensión de la absorción global con una disminución del 8 % en el AUC. Por tanto, pomalidomida puede administrarse con o sin alimentos.

### DISTRIBUCIÓN:

Pomalidomida tiene un volumen aparente de distribución (Vd) medio de entre 62 y 138 litros en estado estable. En el semen de sujetos sanos, pomalidomida se distribuye a una concentración de aproximadamente el 67 % del nivel de plasma a las 4 horas posteriores a la administración (aproximadamente T<sub>máx</sub>) tras 4 días de administración de 2 mg una vez al día. La unión *in vitro* de los enantiómeros de pomalidomida a las proteínas plasmáticas en humanos oscila entre el 12 % y el 44 % y no es dependiente de la concentración.

### ELIMINACIÓN:

En sujetos sanos pomalidomida se elimina con una mediana de semivida plasmática de aproximadamente 9,5 horas y de unas 7,5 horas en pacientes con mieloma múltiple. Pomalidomida tiene un aclaramiento total medio del organismo (CL/F) de aproximadamente 7-10 l/h.

Tras una dosis única por vía oral de pomalidomida (2 mg) en sujetos sanos, aproximadamente el 73 % y el 15 % de la dosis radioactiva se eliminó por la orina y las heces, respectivamente, con aproximadamente el 2 % y el 8 % del radiocarbono administrado eliminado como pomalidomida en orina y heces.

Pomalidomida se metaboliza ampliamente antes de la excreción, con los metabolitos resultantes eliminados principalmente por la orina. Los tres metabolitos predominantes en la orina (formados mediante hidrólisis o hidroxilación con posterior glucuronidación) representan, aproximadamente, el 23 %, 17 % y 12 %, respectivamente, de la dosis en la orina.

Los metabolitos dependientes del CYP representan aproximadamente el 43 % de la radiactividad total excretada, mientras que los metabolitos hidrolíticos no dependientes del CYP representan el 25 %, y la excreción de pomalidomida inalterada representa el 10 % (2 % en orina y 8 % en heces).

## **5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR de la EMA (13/08/2013)<sup>7</sup> y del informe CDER de la FDA (2012)<sup>8</sup>. En los mismos se describen 1 ensayo pivotal fase III (CC-4047-MM-003)<sup>9</sup> y 2 ensayos fase II que fueron estudios de soporte para la realización del estudio pivotal:

- CC-4047MM-002: A Phase 1/2 Multi-center, Randomized, Open-label Dose Escalation Study to Determine the Maximum Tolerated Dose, Safety, and Efficacy of Pomalidomide Alone Or in Combination With Low-dose Dexamethasone in Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Who Have Received Prior Treatment That Includes Lenalidomide and Bortezomib<sup>10</sup>

- IFM-2009-02: A Multicenter Randomized Open Label Phase II Study of Pomalidomide and Dexamethasone in Relapse and Refractory Multiple Myeloma Patients Who Are Progressive and Did Not Achieve at Least a Partial Response to Bortezomib and Lenalidomide<sup>11</sup>

En fecha 11/03/2015 se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, utilizando como descriptor [pomalidomide AND multiple myeloma] y el filtro "Clinical Trial" obteniéndose 12 resultados en la categoría de estudios clínicos. Sólo una de las referencias era un ensayo en fase III, que coincide con el estudio pivotal del informe CDER de la FDA y EPAR de la EMA.

### 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variables empleadas en el ensayo clínico pivotal			
EFICACIA	Enunciado	Comentarios	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Según los criterios del IMWG	Intermedia
Variable secundaria a	Supervivencia Global (SG)		Final
Variable secundaria b	Tasa de Respuesta	Según los criterios del IMWG	Intermedia
Variable secundaria c	Tiempo de Progresión		Intermedia
Variable secundaria e	Calidad de Vida	Según los cuestionarios EORTC QLQ-MY20 (20 preguntas) y QLQ-C30(30 preguntas).	Intermedia

### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

**Estudio CC-4047-MM-003<sup>9</sup>:** Miguel JS, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11)

-**Nº de pacientes:** fueron aleatorizados 455 pacientes en proporción 2:1, 302 en el grupo de pomalidomida y dosis bajas de dexametasona y 153 en el grupo control de dexametasona a dosis altas.

-**Diseño:** Estudio fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional.

-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Todos los tratamientos fueron administrados por vía oral en ciclos de 28 días: Grupo activo: Pomalidomida (4 mg diariamente días 1-21) dosis bajas de dexametasona (40 mg diarios días 1,8,15 y 22) ; grupo control: altas dosis de dexametasona (40 mg diariamente días 1-4, 9-12, 17-20). Pacientes > 75 años en ambos grupos recibieron dexametasona en una dosis más baja (20 mg).

-**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de mieloma múltiple (proteína M en suero  $\geq 0.5$  g/dL o proteína M en orina  $\geq 200$  mg/24 horas), que hayan recibido tratamiento previo con líneas  $\geq 2$  de terapia anti-mieloma. La terapia de inducción seguida de consolidación y mantenimiento se considerarán como una línea. Los pacientes deben haber fallado al tratamiento (enfermedad progresiva antes de 60 días después de completar su último tratamiento, la enfermedad progresiva  $\leq 6$  meses después de lograr respuesta parcial, o intolerancia al bortezomib) con bortezomib o lenalidomida. Haber recibido al menos 2 ciclos consecutivos de la terapia previa con lenalidomida y bortezomib, solos o en los regímenes de combinación y también habían recibido tratamiento previo de un fármaco alquilante. También se incluyeron los pacientes que desarrollaron intolerancia al tratamiento después de un mínimo de dos ciclos de bortezomib y habían desarrollado la enfermedad progresiva antes de 60 días después de completar su último tratamiento.

-**Criterios de exclusión:** Neuropatía periférica  $\geq$  grado 2, pacientes candidatos para el trasplante de células madres,

aclareamiento de creatinina <45 ml/min, resistencia a altas dosis de dexametasona utilizada en la última línea de terapia, pomalidomida previa, pacientes que requieren tratamiento de forma crónica con corticoides u otros inmunosupresores, hipersensibilidad a talidomida, lenalidomida o dexametasona.

**-Pérdidas:** 56 pérdidas en el grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona (26 por efectos adversos, 8 por abandono, 2 por pérdidas de seguimiento y 20 por otras causas), 33 pérdidas en el grupo de dexametasona a altas dosis (16 por efectos adversos, 6 por abandono, 1 por pérdida de seguimiento y 10 por otras causas).

**-Tipo de análisis:** Análisis por Intención de Tratar.

**Resultados (Corte de datos 1 marzo 2013, tras una mediana de seguimiento de 10 meses)**

Variable evaluada en el estudio	Grupo activo N= 302 resultado (IC95%)	Grupo Control N= 153 resultado (IC95%)	Diferencia de medianas	HR (IC 95%)	P
<u>Resultado principal</u>				0.48	
<b>-Supervivencia Libre de Progresión (mediana)</b>	4 meses (3.6-4.7)	1.9 meses (1.9-2.2)	2.1 meses	(0.39-0.60)	<0.001
Resultados por subgrupos					
- Refractarios a lenalidomida	3.9 meses (3.5-4.6)	1.9 meses (1.9-2.2)	2.0 meses	0.50 (0.40-0.62)	<0.0001
- Refractarios a bortezomib y a lenalidomida	3.7 meses (3.0-4.6)	2.0 meses (1.9-2.2)	1.7 meses	0.52 (0.41-0.68)	<0.0001
- Intolerantes a bortezomib	4.0 meses (2.8-6.7)	2.0 meses (1.9-3.7)	2.0 meses	0.48 (0.28-0.84)	= 0.0073
- Con lenalidomida como su último tratamiento	4.6 meses (3.5-6.0)	1.9 meses (1.1-2.5)	2.7 meses	0.38 (0.26-0.58)	<0.0001
- Con bortezomib como su último tratamiento	3.8 meses (2.8-4.9)	1.9 meses (1.8-2.6)	1.9 meses	0.52 (0.37-0.73)	<0.0001

Variable evaluada en el estudio	Grupo activo N= 302 resultado (IC95%)	Grupo Control N= 153 resultado (IC95%)	Diferencia de medianas	HR (IC 95%)	P
<u>Resultados secundarios de interés</u>				0.74	
<b>-Supervivencia global (mediana)</b>	12.7 meses (10.4-15.5)	8.1 meses (6.9-10.8)	4.6 meses	(0.56-0.97)	= 0.0285
Resultados por subgrupos					
- Refractarios a lenalidomida	12.7 meses (10.4-15.5)	8.0 meses (6.4-10.1)	4.7 meses	0.73 (0.55-0.96)	=0.0234
- Refractarios a bortezomib y a lenalidomida	11.1 meses (9.2-15.5)	7.7 meses (5.4-10.1)	3.4 meses	0.77 (0.56-1.05)	=0.0957
- Intolerantes a bortezomib	15.5 meses (11.1-19.2)	8.6 meses (5.4-no recogidos)	6.9 meses	0.59 (0.29-1.20)	=0.1405
- Con lenalidomida como su último tratamiento	12.3 meses (9.8-16.4)	7.3 meses (4.5-10.1)	5.0 meses	0.53 (0.33-0.87)	=0.0097
- Con bortezomib como su último tratamiento	13.1 meses (10.4-16.4)	12.3 meses (6.2-no recogidos)	0.8 meses	0.87 (0.56-1.36)	=0.5457

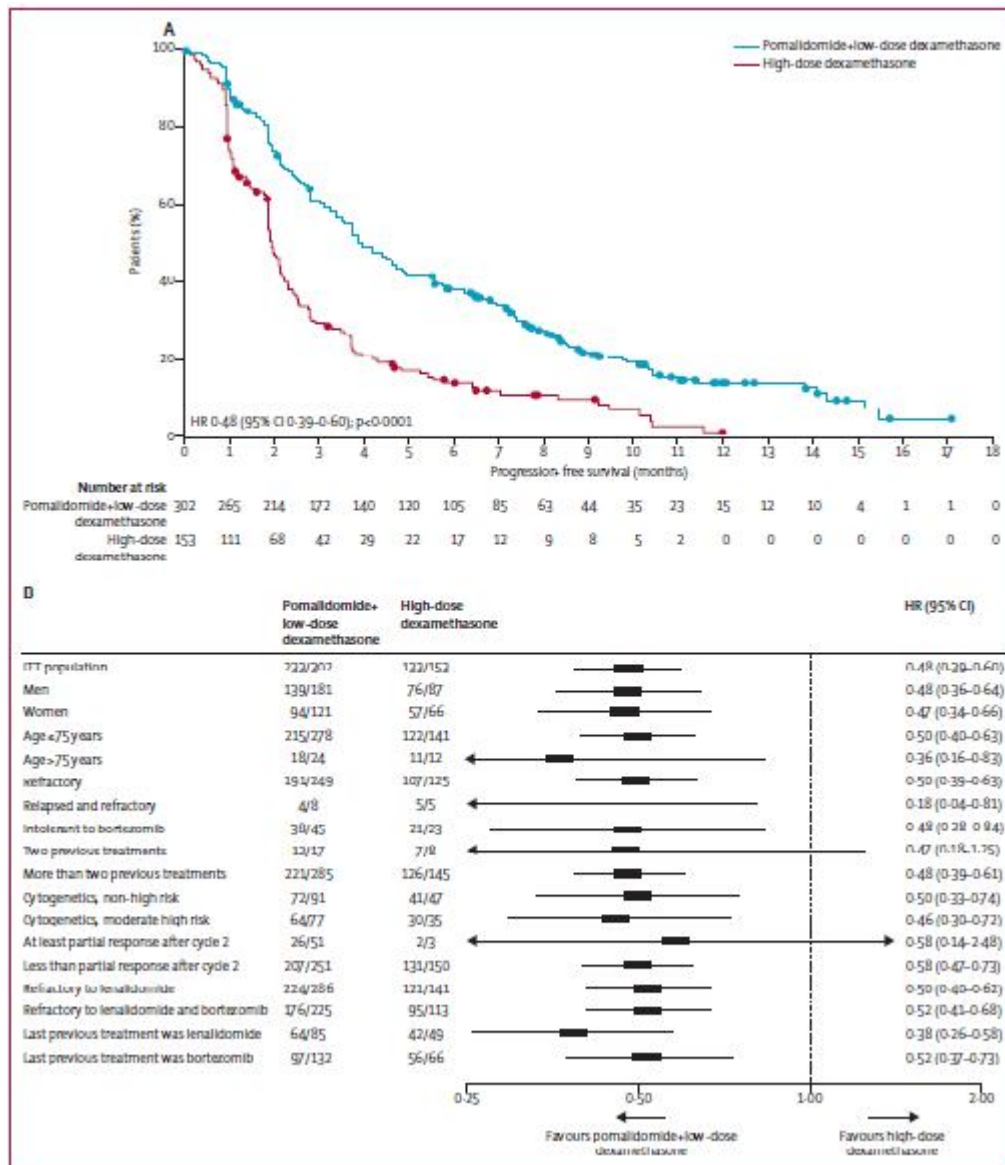
Los resultados de las variables Tasa de Respuesta y Tiempo de Progresión, también fueron favorables al grupo Pom + LD-Dex.

Algunos de los resultado de la variable Calidad de Vida que han sido presentados por el laboratorio sugieran también un beneficio en el grupo Pom + LD-Dex.

Basándose en los resultados de las variables SLP y SG, el Comité de Monitorización de Datos para este estudio recomendó que se completara el estudio y que los pacientes en el grupo HD-Dex fueran cruzados al grupo Pom + LD-Dex.

Las figuras 1 y 2 presentan las curvas de Kaplan-Meier de la SLP y de SG respectivamente para la población por intención de tratar (IDT).

**Figura 1. Supervivencia libre de progresión.**



**Figure 2: Progression-free survival**  
(A) Kaplan-Meier progression-free survival curves by treatment group in the ITT population. (B) Forest plot for progression-free survival for subgroup analysis by age.

Figura 2: Supervivencia global

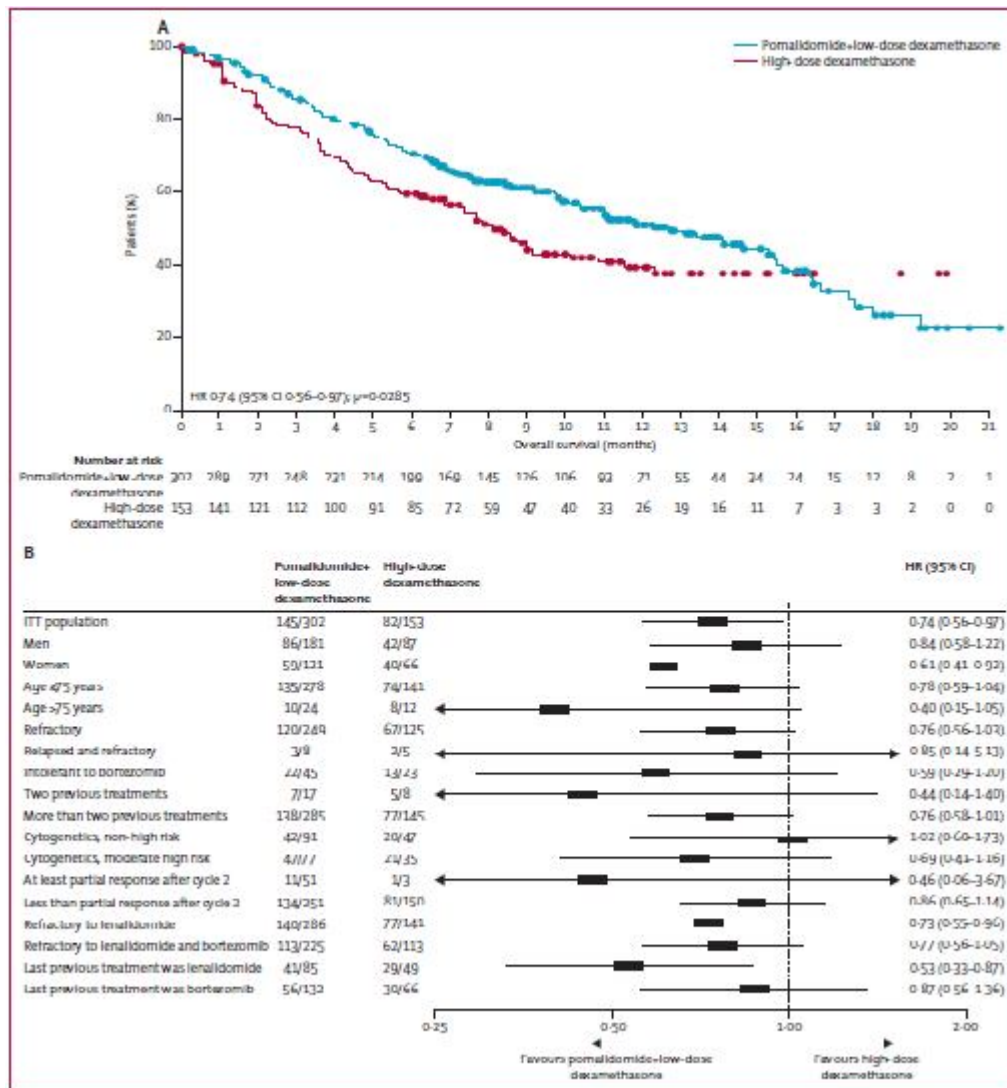


Figure 3: Overall survival (A) Kaplan-Meier overall survival curves by treatment group in the ITT population. (B) Forest plot for overall survival for subgroup analysis by age, sex, and nature of previous treatments. Data are presented until the cutoff date (March 1, 2015). For (B) patients could be included in more than one subgroup. ITT=Intention to treat.

**5.2. b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

**A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

Se trata de un estudio multicéntrico y aleatorizado en una proporción 2:1 para recibir pomalidomida (4 mg/24h) con dexametasona a bajas dosis o dexametasona a altas dosis. El análisis de la variable de eficacia primaria fue realizado por intención de tratar. Presenta una limitación importante a su validez interna por la ausencia de enmascaramiento que afecta, sobre todo, a la variable principal de supervivencia libre de progresión pudiendo existir sesgo al medir los resultados.



## B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

El ensayo de pomalidomida demostró de forma significativa un aumento en la supervivencia en estos pacientes. Este ensayo tomó como comparador dexametasona. En un principio no estaría justificado dicho comparador por existir alternativas terapéuticas más eficaces empleadas en la práctica clínica habitual. Sin embargo, teniendo en cuenta que la media del número de tratamientos que los pacientes habían recibido, previo al ensayo clínico, es de 5 y que el 58.46% de los pacientes habían sido tratados previamente con talidomida, podría ser aceptable emplear dexametasona como comparador, por haber agotado prácticamente todas las alternativas terapéuticas empleadas actualmente en la práctica clínica.

Las variables estudiadas se consideran adecuadas.

En cuanto a los criterios de selección de pacientes, el ensayo clínico excluye a aquellos pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  grado 2 y a los pacientes con un aclaramiento de creatinina  $<45$  ml/min. Consideramos esta situación una limitación en su aplicabilidad puesto que muchos pacientes podrían haber sufrido neuropatía periférica tras el tratamiento con bortezomib, lenalidomida o talidomida. Además, creemos necesario tener en cuenta a los pacientes con insuficiencia renal ya que de esta forma se ajustaría a la realidad de la práctica clínica. Ambas situaciones son habituales en los pacientes que puedan ser beneficiarios del tratamiento con pomalidomida.

## C. Relevancia clínica de los resultados

El ensayo clínico demostró un incremento de la supervivencia global en el grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona.

Según el informe EPAR de la EMA (13/08/2013) la mejora en SLP y SG es considerada clínicamente relevante en pacientes con MM que han fracasado a lenalidomida y bortezomib el balance beneficio-riesgo se considera positivo.

### 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

#### 5.3. a Revisiones sistemáticas publicadas

No disponibles.

#### 5.3. b Comparaciones indirectas (CCII)

##### 5.3. b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

No disponibles.

**5.3. b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

Ante la falta de comparaciones directas vamos a recurrir a comparaciones indirectas realizadas frente a las mejores alternativas en la misma indicación. Como alternativas terapéuticas tenemos talidomida, carfilzomib o la reintroducción de bortezomib en los pacientes no refractarios.

**TALIDOMIDA:**

- Estudio del grupo Nórdico<sup>12</sup> fase III, multicéntrico, randomizado, abierto, donde se compara bortezomib-dexametasona vs. talidomida-dexametasona, en 2ª línea de tratamiento tras primera línea de tratamiento basada en melfalán. La diferencia de medianas libre de progresión fue de 1.8 meses (9 vs. 7.2). La diferencia de mediana en supervivencia global fue de 3.8 meses (22.8 vs. 19.0).
- En una revisión sistemática con 1.912 pacientes con MM en recaída o refractario, tratados con talidomida + dexametasona en 8 ensayos clínicos (n = 283) y con talidomida monoterapia en 42 ensayos clínicos (n = 1629), se confirmó un mayor beneficio-riesgo de la combinación, con tasas de respuesta global del 51% con talidomida + dexametasona respecto del 29% lograda con talidomida en monoterapia<sup>13</sup>.
- También se dispone de una cohorte de pacientes dentro del estudio de seguimiento del ensayo VISTA<sup>14</sup>, que son tratados con terapia basada en talidomida en segunda línea tras primera línea con bortezomib-melfalán-prednisona. El resultado de respuesta completa fue de 3% (N=63).

**BORTEZOMIB:**

- Se dispone de una cohorte de pacientes dentro del estudio de seguimiento del ensayo VISTA<sup>14</sup>, que son tratados con terapia basada en bortezomib en segunda línea tras primera línea con bortezomib-melfalán-prednisona. El resultado de respuesta completa fue 9% (N=22).
- Estudio APEX<sup>15</sup>: fase III, multicéntrico, randomizado, abierto donde se compara bortezomib en monoterapia vs. dexametasona en 669 pacientes con mieloma múltiple que hayan tenido de 1 a 3 tratamientos previos pero no con bortezomib (corticoides, agentes alquilantes, antraciclinas, talidomida, alcaloides de la vinca, trasplante de células madre u otras terapias). La diferencia de medianas del tiempo hasta progresión fue de 2.7 meses (6.2 vs. 3.5) HR: 0.55, p<0.001.

**CARFILZOMIB:**

- Estudio PX-171-003 A1<sup>16</sup>: Estudio fase II, multicéntrico, abierto de un solo brazo. Los pacientes habían recibido una mediana de 5 líneas previas para el tratamiento del MM (rango 1-20). El 82 % habían recibido 4 ó más líneas y el 95 % habían progresado al último tratamiento recibido. Excepto un paciente, todos habían recibido bortezomib previo. Todos los pacientes habían recibido tratamiento inmunomodulador, el 98 % corticosteroides en altas dosis y el 92 % terapia alquilante. El 74 % de los pacientes habían recibido un trasplante de médula. Los resultados de este estudio muestran una SLP de 3,7 meses, comparable a la obtenida para pomalidomida (4,0 meses)

**5.4 Evaluación de fuentes secundarias****5.4.1 Guías de Práctica clínica**

**NCCN Guidelines Version 4.2015 Multiple Myeloma<sup>17</sup>:** Incluye la combinación de pomalidomida con dexametasona como una nueva opción terapéutica en pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo, que hayan incluido un fármaco inmunomodulador y bortezomib, y en los que se haya demostrado progresión de la enfermedad durante el tratamiento o en los 60 días tras la última dosis (categoría 2A). Para pacientes que no toleran corticoides, se plantea la posibilidad de pomalidomida en monoterapia.

**Multiple mieloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.**

**Agosto 2013<sup>18</sup>:** De acuerdo a la guía europea, en caso de recaída, la elección de tratamiento dependerá de múltiples factores como la edad, co-morbilidades, el tipo, eficacia y tolerancia de tratamientos previos, el número de líneas de tratamientos previos, la disponibilidad de las distintas opciones y el tiempo desde el último tratamiento. La guía recoge la opción de tratamiento con lenalidomida más dexametasona y bortezomib en monoterapia o combinado con doxorubicina pegilada o con dexametasona. Pomalidomida y carfilzomib no estaban aprobados por la EMA en el momento de la publicación y solo son mencionados como nuevos fármacos a tener en cuenta en un futuro.

**Oncoguía de Mieloma Múltiple 2014. Grupo Cooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León<sup>19</sup>:** Incluye la combinación de pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos 2 tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib y que hayan experimentado un progresión de la enfermedad tras el último tratamiento.

**NICE<sup>20</sup>**: Califica el tratamiento con pomalidomida no costo-efectivo. Como primera línea de tratamiento recomiendan el empleo de talidomida, para aquellos en los que no sea posible la administración de talidomida o en caso de fracaso, recomiendan bortezomib. Para los pacientes con recaída que ya han recibido dos tratamientos, recomienda lenalidomida.

#### 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

##### A nivel nacional:

##### **a) Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (30/09/2013)<sup>21</sup>:**

En combinación con dexametasona, pomalidomida está indicada en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Además, se deben cumplir los siguientes requisitos:

1. Pomalidomida debe ser usada sólo en pacientes que hayan sido considerados refractarios a lenalidomida y bortezomib; entendiéndose por refractariedad la falta de respuesta de la enfermedad a un determinado tratamiento. Si la enfermedad progresa en menos de un año tras el tratamiento, se considera refractaria al mismo.
2. Es preciso que se hayan agotado todas las alternativas, incluyendo también talidomida y melfalán, salvo contraindicación. No se recomienda usar pomalidomida si el paciente no ha recibido tres líneas previas de tratamiento.
3. Se deben cumplir los criterios fundamentales de inclusión y exclusión del ensayo clínico pivotal: ausencia de afectación renal significativa (aclaramiento de creatinina menor a 45 ml/min), ausencia de neuropatía de grado 2 o superior, no haber mostrado hipersensibilidad a talidomida, lenalidomida o dexametasona, ausencia de enfermedad cardíaca sustancial (New York Heart Association Clase III o IV, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio o angina de pecho mal controlada), o no mostrar alguna de las siguientes anormalidades de laboratorio: recuento absoluto de neutrófilos menor de  $1 \times 10^9/L$ , recuento de plaquetas de menor de  $75 \times 10^9/L$  ( $<30 \times 10^9/L$  si  $\geq 50\%$  de las células nucleadas de la médula ósea son células plasmáticas); calcio sérico corregido mayor de 3,5 mmol/L; bilirrubina total mayor de 34,2 mmol/L; hemoglobina inferior a 80 g/L (4,9 mmol/L); o las concentraciones de enzimas hepáticas superior a tres veces el límite superior de la normalidad

##### **b) Dictamen de la Comisión Farmacoterapéutica de Medicamentos de Dispensación Hospitalaria a pacientes ambulantes del Servicio de Salud Catalán (17/14/2014)<sup>22</sup>:**

Establece unos criterios de utilización de pomalidomida en combinación con dexametasona en el tratamiento de mieloma múltiple:

1. Pacientes diagnosticados de mieloma múltiple refractario con progresión de la enfermedad durante el tratamiento con bortezomib o lenalidomida o en recaída durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento con estos fármacos.
2. Pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo, incluyendo un agente alquilante, lenalidomida y bortezomib.
3. Que presenten un ECOG 0-2 (ECOG 3 si ECOG previo  $\leq 2$  y el empeoramiento está relacionado con complicaciones secundarias a la progresión del mieloma).

Siempre que se cumplan los criterios anteriores, no se considerará contraindicado, y por tanto, podría considerarse también el tratamiento en pacientes que presenten:

- Neuropatía de grado  $\leq 2$
- Mieloma oligosecretor
- Mieloma no secretor

No se considera adecuado el tratamiento con pomalidomida en combinación con dexametasona en pacientes que presenten:

- Insuficiencia renal (filtrado glomerular estimado  $< 50$  mL/min)
- Insuficiencia cardíaca
- Otras neoplasias activas

Se recomienda instaurar profilaxis tromboembólica con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico. Se recomienda, asimismo, hacer una valoración de la respuesta de forma mensual. El tratamiento debe detenerse después de 4 ciclos si no se ha alcanzado al menos una respuesta mínima (reducción del componente sérico  $\geq 25\%$  y urinario  $\geq 50\%$  y  $\geq 25\%$  de los plasmocitomas).

**c) Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida de la AEMPS (PT/V1/04022015)<sup>2</sup>:**

El uso de pomalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante. Se consideran resistentes los pacientes que han progresado durante el tratamiento o en los 60 días tras la última dosis.

Para considerar indicado el fármaco, el paciente debe haber recibido al menos 2 líneas de tratamiento previo, con un mínimo de 2 ciclos cada una y debe haber sido expuesto de forma necesaria a lenalidomida, bortezomib y un agente alquilante. Cuando existe progresión en el último tratamiento, su uso se considera clínicamente relevante, no existiendo alternativa disponible a fecha de elaboración de este informe.

En aquellos pacientes que hubiesen obtenido una respuesta a lenalidomida o bortezomib y la recaída se produjese más allá de los 6 meses tras la finalización del tratamiento, se valorará el retratamiento con el mismo fármaco antes de administrar pomalidomida.

El uso previo de talidomida quedará a discreción de cada centro.

Por último, señalar que a pesar de que se excluyeron pacientes con mieloma oligosecretor o no secretor, es razonable esperar un beneficio clínico para este tipo de pacientes al ser tratados con pomalidomida.

#### **Otros países**

##### **a) Scottish Medicines Consortium (8/12/2014;972/14)<sup>23</sup>:**

Se aprueba el uso de pomalidomida en combinación con dexametasona a dosis bajas en pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamientos previos, incluidos lenalidomida y bortezomib, y en los que se haya demostrado progresión de la enfermedad durante el último tratamiento.

##### **b) Australian Public Assessment Report for Pomalidomide (October 2014)<sup>24</sup>:**

Aprueba el tratamiento de pomalidomida en combinación con dexametasona en mieloma múltiple refractario o recidivante en pacientes que han recibido al menos tratamiento con lenalidomida y bortezomib y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

#### **5.4.3 Opiniones de expertos**

Para los pacientes que recaen después del tratamiento inicial, UpToDate recomienda politerapia que incorpora la talidomida, lenalidomida o bortezomib. La elección entre estos agentes se hace en base a las terapias que el paciente ya ha probado y perfiles de efectos secundarios. Como ejemplos<sup>4</sup>:

- Fármacos inmunomoduladores: lenalidomida, pomalidomida y talidomida. Para los pacientes que no responden a un régimen que contiene uno de estos agentes, iniciar el tratamiento con un régimen que contenga un inhibidor del proteasoma como bortezomib puesto que tiene un mecanismo de acción diferente.
- Pacientes que han progresado a pesar de terapia inicial con bortezomib pueden tratarse con un régimen que contenga cualquier inmunomodulador. La elección entre estos agentes puede basarse en el perfil de efectos secundarios. Por ejemplo, el empleo de lenalidomida en vez de talidomida en pacientes con neuropatía preexistente debido al riesgo de neuropatía con el tratamiento de talidomida.
- Una alternativa para sustituir un régimen existente con nuevos fármacos es añadir nuevos fármacos a dicho régimen. Así, los pacientes que progresan con inmunomoduladores también pueden responder a la adición de otros fármacos a su régimen de tratamiento. Por ejemplo, los pacientes que progresan con lenalidomida y dexametasona pueden

responder a la adición de bortezomib. Del mismo modo, los pacientes que progresan con bortezomib y dexametasona pueden responder a la adición de ciclofosfamida.

- Los pacientes cuya enfermedad progresa a pesar de tratamiento con un fármaco inmunomodulador y bortezomib, pueden ser candidatos a ser tratados con carfilzomib más lenalidomida y dexametasona o bien con pomalidomida más dexametasona. La elección de un régimen de tratamiento u otro dependerá del perfil de efectos adversos y los tratamientos anteriormente recibidos. Por ejemplo, se preferirá un régimen basado en pomalidomida si el paciente ya ha sido tratado con carfilzomib.

Talidomida, lenalidomida, bortezomib y carfilzomib todos tienen actividad como agentes únicos, pero tienen mayores tasas de respuesta cuando se administra en combinación con otros fármacos como dexametasona.

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

### 6.1. a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Para la evaluación de la seguridad de pomalidomida se recurrió tanto a su ficha técnica como al ensayo clínico pivotal.

### 6.1. b Descripción de los efectos adversos más significativos<sup>6,9</sup>

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos hematológicos más frecuentes en el grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona frente a altas dosis de dexametasona son neutropenia (51% vs. 21%), anemia (52% vs. 51%) y trombocitopenia (30% vs. 29%). La mayoría de estas reacciones adversas fueron de gravedad 3-4. De los efectos adversos no hematológicos destacan neumonía (15% vs. 11%), dolor óseo (17% vs. 13%) y náuseas (34% vs. 27%), todos ellos clasificados de gravedad 3-4.

<b>Referencia: MM-003<sup>B</sup>: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma. Lancet Oncol. 2013 Sep 2.</b>					
<i>Fase III, abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado por altas dosis de dexametasona</i>					
<b>Resultados de seguridad</b>					
<b>Variable de seguridad evaluada en el estudio</b>	<b>Trat estudiado N (300)</b>	<b>Trat control N (150)</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>P</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)</b>
Neutropenia	51% (152)	21% (31)	30% (21.4-38.6)	<0.05	3 ( 3 a 5)
Anemia	52% (157)	51% (76)	1% [-8.1%-11.5%]		
Trombocitopenia	30% (90)	29% (44)	1% [-8.3%-9.6%]		
Neumonía	15% (46)	11% (16)	4% [-1.7%-11.1%]		
Dolor óseo	17% (52)	13% (19)	4% [-2.2%-11.5%]		
Náuseas	15% (45)	11% (16)	4% [-2.0%-10.7%]		

La mayoría de las infecciones (cualquier grado) se produjo en ausencia de neutropenia (133 [66%] de 203 vs 68 [86%] de 79, respectivamente).

En el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona la incidencia de grado 3 o peor por neutropenia febril (29 [10%]) era bastante baja. Sin embargo, la tasa fue menor en el grupo de altas dosis de dexametasona (un < 1%, grado < 3).

La tasa de discontinuación de pomalidomida debido a una infección (siete [2%]) fue baja (datos no mostrados en el estudio). Se empleó factor estimulante de colonias de granulocitos en 130 pacientes (43%) en el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona y 19 (13%) en el grupo de altas dosis de dexametasona.

148 (49%) pacientes en el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona y 79 (53%) en el grupo de alta dosis de dexametasona necesitaron transfusiones sanguíneas y 61 (20%) y 32 (21%) pacientes, respectivamente, transfusiones de plaquetas.

46 (15%) de 300 pacientes en el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona y 16 (11%) de 150 pacientes en el grupo de altas dosis de dexametasona presentaron neuropatía periférica de cualquier grado, cuatro (1%) en el primer grupo y dos (1%) en el grupo control desarrollaron neuropatía de grado  $\geq 3$ .

La mediana de tiempo para el inicio de la trombosis venosa profunda o embolia pulmonar fue de 4.0 meses en el grupo de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona y 2.3 meses en el grupo de altas dosis de dexametasona. Se produjo la muerte de un paciente en cada grupo de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar como consecuencia de la progresión de la enfermedad.

Cuatro pacientes en el grupo de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona y uno en el grupo de altas dosis de dexametasona desarrollaron una segunda malignidad primaria. Además, dos pacientes en el grupo de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona tenían cánceres invasivos sólidos, y dos pacientes de este grupo y uno en el grupo de altas dosis de dexametasona tenían cánceres de piel (células basales) no invasiva.

Se informaron eventos adversos graves (definidos como grado 5, requiriendo hospitalización, o que resulten en invalidez o incapacidad) en 183 (61%) de 300 pacientes en el grupo de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona y 80 (53%) de 150 pacientes en el grupo de altas dosis de dexametasona; 144 (48%) y 80 (53%) pacientes murieron, respectivamente. La causa más común de muerte fue la progresión del mieloma múltiple, que representaron 98 muertes (68%) en el grupo de pomalidomida con bajas dosis dexametasona y 51 (64%) en el grupos de alta dosis de dexametasona. En general, la infección fue la segunda causa más común de muerte, pero representaron más muertes en el grupo de altas dosis de dexametasona que en el grupo de pomalidomida con bajas dosis de dexametasona (14 [10%] de 144 muertes vs 15 [19%] de 80).



Hubo 11 muertes (4%) relacionadas con el tratamiento de pomalidomida con dosis bajas de dexametasona (ocho casos de infecciones, dos casos de fallo multiorgánico o muerte súbita y un trastorno del sistema nervioso) y siete (5%) en el grupo de altas dosis de dexametasona (infecciones).

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se disponen de ellos.

## 6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

No se han encontrado otras fuentes sobre seguridad.

## 6.4 Precauciones de empleo en casos especiales<sup>6</sup>

### Contraindicaciones:

- Embarazo (riesgo de teratogenicidad)
- Mujeres con capacidad de gestación (con la excepción, según ficha técnica, de que se cumplan las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo).
- Pacientes hombres incapaces de seguir o cumplir las medidas requeridas en el Programa de Prevención de Embarazo, según ficha técnica.
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### Precauciones:

#### Fertilidad

Se sabe que pomalidomida tiene un efecto negativo sobre la fertilidad y que es teratogénica en los animales. Tras su administración a conejas embarazadas, pomalidomida atravesó la placenta y se detectó en la sangre fetal.

#### Lactancia

Se desconoce si pomalidomida se excreta en la leche materna. Se detectó la presencia de pomalidomida en la leche de ratas que estaban siendo amamantadas tras administrar el medicamento a la madre. Debido a las posibles reacciones adversas en lactantes asociadas a pomalidomida, se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar la importancia del tratamiento para la madre.

#### Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre la administración de pomalidomida en niños o adolescentes (<18 años de edad). La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con pomalidomida en los diferentes grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple.

#### Población de edad avanzada

No existen datos farmacocinéticos disponibles en personas de edad avanzada. En los estudios clínicos los pacientes de edad avanzada (> 65 años) expuestos a pomalidomida no requirieron ningún ajuste de dosis.

#### Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio con pomalidomida en sujetos con insuficiencia renal.

#### Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio con pomalidomida en sujetos con insuficiencia hepática.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de pomalidomida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Se han notificado casos de fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión y mareo relacionados con el uso de pomalidomida. Si notan estos efectos, se debe advertir a los pacientes de que no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa durante su tratamiento con pomalidomida.

### **Interacciones**

#### Efecto de pomalidomida en otros medicamentos:

No se espera que pomalidomida pueda causar interacciones medicamentosas farmacocinéticas clínicamente relevantes debido a la inhibición o inducción de la isoenzima P450, o inhibición de transportadores cuando se administra de forma concomitante con sustratos de estas enzimas o transportadores. No se ha evaluado clínicamente el potencial de estas interacciones medicamentosas, incluyendo el posible impacto de pomalidomida en la farmacocinética de los anticonceptivos orales combinados.

#### Efecto de otros medicamentos sobre pomalidomida:

Pomalidomida se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5. También es un sustrato de la glicoproteína P. La administración concomitante de pomalidomida con ketoconazol, inhibidor potente del CYP3A4/5 y de la Gp-P, o con el inductor potente del CYP3A4/5, carbamazepina, no demostró ningún efecto clínicamente relevante a la exposición a pomalidomida. La administración concomitante de pomalidomida con el inhibidor potente del CYP1A2 fluvoxamina en presencia de ketoconazol, incrementó la exposición a pomalidomida en un 104 %, con un intervalo de confianza del 90 % [88 % a 122 %], frente a pomalidomida más ketoconazol. Se debe vigilar de cerca a los pacientes por la aparición de reacciones adversas, si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 (p. ej., ciprofloxacino, enoxacino y fluvoxamina) de forma concomitante con pomalidomida.

### Dexametasona

La administración concomitante de múltiples dosis de hasta 4 mg de pomalidomida con dexametasona de 20 mg a 40 mg (un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A) en pacientes con mieloma múltiple no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de pomalidomida frente a pomalidomida administrada sola. Se desconoce el efecto de dexametasona sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de warfarina durante el tratamiento.

### **Monitorización de efectos adversos**

Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser  $\geq 1 \times 10^9/L$  y el recuento de plaquetas debe ser  $\geq 50 \times 10^9/L$ .

En el caso de otras reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con pomalidomida, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento y reanudarlo con un 1 mg menos que la dosis previa una vez que se haya disminuido la reacción adversa a un grado inferior o igual a 2. Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe interrumpirse el tratamiento con este medicamento.

### Eventos hematológicos

La reacción adversa hematológica de Grado 3 o 4 notificada con mayor frecuencia en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario fue la neutropenia, seguido de anemia y trombocitopenia. Se debe monitorizar a los pacientes en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Los médicos deben estar atentos a los signos de hemorragia en los pacientes, incluyendo epistaxis, especialmente en el caso de medicación concomitante conocida por aumentar el riesgo de sangrado. Debe efectuarse a los pacientes un hemograma completo semanal en el momento basal, durante las primeras 8 semanas y después mensualmente. Puede ser necesaria una modificación de la dosis. Los pacientes pueden requerir el uso de hemoderivados y/o factores de crecimiento.

### Eventos tromboembólicos

Se han observado eventos tromboembólicos venosos (predominantemente trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y eventos trombóticos arteriales en pacientes tratados con pomalidomida en combinación con dexametasona. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo, incluida una trombosis previa, deben estar estrechamente monitorizados. Se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (p. ej. tabaquismo, hipertensión e hiperlipidemia). Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si

presentan síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico o edema de las extremidades. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada), como el ácido acetilsalicílico, warfarina, heparina o clopidogrel, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Después de una cuidadosa evaluación de los factores de riesgo subyacentes del paciente individual, se debe tomar una decisión respecto al uso de medidas profilácticas. En los estudios clínicos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico profiláctico o terapia antitrombótica alternativa. El uso de agentes eritropoyéticos conlleva un riesgo de eventos trombóticos incluyendo tromboembolismo. Por lo tanto, deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos.

#### Neuropatía periférica

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con neuropatía periférica en curso de Grado  $\geq 2$ . Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

#### Disfunción cardíaca significativa

Se excluyó de los estudios clínicos con pomalidomida a los pacientes con una disfunción cardíaca significativa (insuficiencia cardíaca congestiva [Clase III o IV de la NY Heart Association]; infarto de miocardio dentro de los 12 meses desde el inicio del estudio; angina de pecho inestable o mal controlada). Se deben adoptar las precauciones adecuadas al considerar el tratamiento de estos pacientes con pomalidomida.

#### Síndrome de lisis tumoral

Puede producirse un síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir un síndrome de lisis tumoral son aquellos que presentan una carga tumoral elevada antes del tratamiento. Se debe monitorizar estrechamente a estos pacientes y se deben adoptar las precauciones adecuadas.

#### Segundas neoplasias malignas primarias

Se han notificado segundas neoplasias malignas primarias en pacientes en tratamiento con pomalidomida. Los médicos deben evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento, utilizando pruebas estándar de detección de cáncer por si aparecieran segundas neoplasias malignas primarias e instaurar el tratamiento indicado.

#### Reacciones alérgicas

Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida. Estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben tomar pomalidomida.

Mareo y confusión

Se han notificado mareo y estados de confusión con pomalidomida. Los pacientes deben evitar las situaciones en que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico.

**7. AREA ECONÓMICA****7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	Medicamento					
	POMALIDOMIDA+ DEXAMETASONA	LENALIDOMIDA Capsulas 25 mg	TALIDOMIDA Cápsulas 50 mg	BORTEZOMIB Viales 3.5 mg	CARFILZOMIB Viales 60 mg	DEXAMETASONA
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	442,15 €(1) DXM: 2,24 €/amp 40 mg	287,49 €(1) DXM: 2,24 €/amp 40 mg	14,10 €(2) DXM: 2,24 €/amp 40 mg	1077,44 €(1)	284,77 €(2)	2,24 €/amp 40 mg (1)
<b>Posología</b>	<i>Pomal.:</i> Oral, 4 mg/día días 1 a 21 DXM: Oral 40 mg los días 1,8,15 y 22 Ciclos de 28 días	<i>Lenal.:</i> Oral, 25 mg/día, días 1 a 21 de cada ciclo de 28 días DXM: Oral 40 mg los días 1-4, 9-12 y 17-20	En combinación: <i>Talidomida:</i> Oral, 100-200 mg/día DXM: Oral 40 mg los días 1-4 En monoterapia: <i>Talidomida:</i> Oral, 50-400 mg/día Ciclos de 28 días	IV / SC, 1,3 mg/m <sup>2</sup> días 1,4,8 y 11 de cada ciclo de 21 días	20-27 mg/m <sup>2</sup> , días 1,2,8,9,15 y 16. Ciclo de 28 días	Oral, IV; 40 mg/24h, días 1-4, 9-12,17-20 Ciclos de 28 días
<b>Coste por ciclo</b>	9.294,11 €	6.046,25 €	En combinación 798,56-1.588,16 € En monoterapia: 394,8-3.158,4 €	4.309,76 €	4.371,4 € (primer mes) 5.901,4 € (a partir 2º mes)	26,88 €
<b>Coste tratamiento/ 4 meses(3)</b>	37.176,44 €	24.185,00 €	En combinación 3.194,24-6.352,64 € En monoterapia: 1.579,2-12.633,6 €	21.588,80€	22.075,6 €	107,52 €
<b>Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia</b>	REFERENCIA	-12.991,44 € /4 meses	-35.597,24 a -24542,84 €/4 meses	-15.587,64 € /4meses	-15.100,84 € /4 meses	-37.068,92 € /4 meses

1)PVL- 4% RD + IVA

2)Coste de adquisición a través de Medicamentos Extranjeros

3) Se establece como duración de tratamiento la obtenida en los resultados de supervivencia libre de progresión del grupo de pomalidomida más bajas dosis de dexametasona del ensayo clínico MM-003, que es de 4 meses. Para el coste de bortezomib hemos valorado el coste de 5 ciclos, sin tener en cuenta los costes derivados de la administración, ni el posible ahorro del aprovechamiento de viales.

Pomalidomida supone un coste global de 37.176,44 €/4 meses, valor muy superior al resto de alternativas terapéuticas disponibles actualmente.

**7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados**

No hemos encontrado ningún estudio publicado.

**NICE<sup>20</sup>**: el Comité de Evaluación del NICE valoró el análisis coste-efectividad presentado por el laboratorio farmacéutico titular de pomalidomida. La evaluación económica del laboratorio se basó en un modelo semi-Markov con 4 estados de salud: enfermedad libre de progresión con tratamiento o sin tratamiento, progresión de enfermedad y muerte. En este modelo los tratamientos de los pacientes se dividieron en los siguientes regímenes:

- Pomalidomida más dexametasona a dosis bajas
- Bortezomib más dexametasona a dosis altas
- Talidomida más dexametasona a dosis altas y ciclofosfamida
- Bendamustina más talidomida y dexametasona a dosis bajas

El Comité evaluador, califica el tratamiento con pomalidomida no coste-efectivo porque el coste incremental por QALY (años de vida ajustados por calidad) es mayor de 50.000 £ comparado con bortezomib (50.366 £) y mayor de 70.000 £ comparado con bendamustina + talidomida (72.250 £).

### 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

VARIABLE evaluada	Eficacia de pomalidomida + dexametasona	Eficacia Dexametasona dosis altas	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI (IC95%)
SLP	4.0 meses	1.9 meses	2.1 meses	37.068,92 €	211.822,39 €/año SLP
SG	12.7 meses	8.1 meses	4.6 meses (0.383 años)	37.068,92 €	96.701,53 €/AVG

### 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

El protocolo habitual de muchos hospitales es emplear como primera línea de tratamiento bortezomib, melfalan y prednisona, consecuencia del resultado del ensayo VISTA<sup>14</sup>. Como segunda línea, es habitual la reintroducción de bortezomib en los casos en los cuales el tratamiento no haya sido refractario.

Y para aquellos pacientes que necesiten una tercera línea, ésta se tratará con lenalidomida hasta progresión o intolerancia. Por tanto, cabría esperar que para estos pacientes pomalidomida se sitúe en una cuarta línea.

Por otro lado, en aquellos hospitales donde se emplea talidomida como línea de tratamiento, ésta lo hará en una segunda línea tras bortezomib, melfalan y prednisona. Tras progresión de talidomida, se emplearía lenalidomida hasta progresión o intolerancia. Por tanto, cabría esperar que para estos pacientes pomalidomida se sitúe en una cuarta línea o incluso una quinta línea (en

el caso de la posibilidad de la reintroducción de bortezomib). Lo cual un menor número de pacientes comenzarían tratamiento con pomalidomida.

#### 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede. Todos los fármacos evaluados son de uso hospitalario.

#### 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Según el Instituto Nacional de Estadística, a enero del 2014 Asturias cuenta con 1.061.756 habitantes.

Según los datos aportados por la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)<sup>25</sup> la tasa anual de incidencia en España de MM es de 3-5 casos por cada 100.000 habitantes. Con la población de Asturias se estima que se diagnosticarían entre 30-50 nuevos casos al año. Se estima que de estos un 40-50% podrían ser candidatos a una tercera línea de tratamiento (12-25 pacientes). De estos se estima que puedan recibir tratamiento con pomalidomida un 45%, entre 6-12 pacientes.

Teniendo en cuenta el coste incremental frente altas dosis de dexametasona el impacto anual en Asturias sería de 222.413,52 – 444.827,04 €

### 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

#### 8.1 Descripción de la conveniencia

Pomalidomida es un tratamiento oral que no presenta diferencias en comodidad con talidomida o dexamentasona a altas dosis pero sí con bortezomib o bendamustina, ya que éstos requieren administración intravenosa en hospital de día.

#### 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

No estimamos que influya de forma apreciable. Para evitar desventajas, es preciso insistir en la adherencia y evitar cualquier polimedicación innecesaria.

### 9. AREA DE CONCLUSIONES.

#### 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

**EFICACIA:** Pomalidomida ha demostrado su superioridad frente a dexametasona a altas dosis. Aumenta tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global de los pacientes con mieloma múltiple que han empleado varias líneas de tratamiento, entre ellas lenalidomida y bortezomib, y que han progresado.

Al no tener estudios de comparaciones directas y no poderse llevar a cabo comparaciones indirectas adecuadas, la eficacia de pomalidomida frente al resto de alternativas terapéuticas debe ser comparada en estudios posteriores.

El estudio nórdico<sup>12</sup> señala que no hay diferencias en supervivencia global y supervivencia libre de progresión entre talidomida y bortezomib. Sin embargo, tras el cruzamiento de pacientes entre ambas ramas de tratamiento por progresión de la enfermedad, se obtiene una mayor respuesta en los pacientes de la rama talidomida-dexametasona que reciben bortezomib-dexametasona que de forma contraria. Por ello, a pesar de que no existen estudios que demuestren la eficacia de talidomida tras varias líneas de tratamiento, cabría esperar que pudiera ser una alternativa terapéutica de uso previo a pomalidomida. Además, en el ensayo MM-003 el 58.46% de los pacientes habían recibido previamente talidomida. Este hecho apoya la posibilidad de emplear talidomida en líneas previas antes de emplear pomalidomida.

Además, el ensayo MM-003 muestra cómo la media de tratamientos que han recibido los pacientes antes de comenzar el estudio fue de 5 y el 98.50% de los pacientes del ensayo habían recibido más de 2 tratamientos previos. Según este último dato, ya no estaríamos ante una 3º línea de tratamiento con pomalidomida sino que el 98,50% de los pacientes habrían recibido dicho tratamiento como mínimo en una 4º línea. Por lo tanto, los resultados que se muestran son prácticamente resultados a partir de una 4º línea hacia delante.

**SEGURIDAD:** El perfil de seguridad de estos fármacos es complejo, si bien, en gran medida, siguen un patrón similar de reacciones adversas. El perfil de seguridad de pomalidomida se asemeja al perfil de sus análogos inmunomoduladores, talidomida y lenalidomida.

Pomalidomida presenta como principales reacciones adversas los problemas tromboembólicos y neutropenia. Estos efectos adversos pueden controlarse, antes de decidir la discontinuación del tratamiento, con terapia de soporte (factores estimulantes y anticoagulantes) y con disminución de la dosis.

Talidomida y bortezomib coinciden en sus principales causas de discontinuación de tratamiento y/o no comienzo del mismo. El principal problema de seguridad que condiciona, tanto el abandono del tratamiento como su indicación en los pacientes con mieloma, es la neuropatía periférica y el dolor neuropático, por lo que se pueden considerar principales determinantes de la elección de un tratamiento u otro en términos de seguridad. Otra causa de discontinuación es la triada de problemas hematológicos (trombocitopenia, neutropenia, anemia), que puede ser tratada con terapia de soporte (factores eritropoyéticos y estimulantes). Este problema se acentúa más en el caso de talidomida.



En el ensayo MM-003, no tiene en cuenta a los pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  grado 2 ni a los pacientes con aclaramiento de creatinina  $<45$  ml/min. Sin embargo, entendiendo que son pacientes han recibido una media de 5 líneas de tratamiento podría ser probable que en la práctica clínica habitual estas situaciones se den con cierta frecuencia.

**EFICIENCIA:** Pomalidomida supone un coste global de 37.176,44 €/ 4 meses, valor muy superior al resto de alternativas terapéuticas disponibles actualmente.

El coste eficacia incremental sobre el comparador en el estudio CC-4047-MM-003 fue de 211.822,39 €/año SLP y 96.701,53 €/AVG.

El número de pacientes candidatos a tratamiento en un año con pomalidomida en nuestra Comunidad serían aproximadamente entre 6-12 pacientes. Teniendo en cuenta el coste incremental frente altas dosis de dexametasona el impacto anual en Asturias sería de 222.413,52 – 444.827,04 €.

En resumen, se trata de una opción que aporta una eficacia pobre, en pacientes muy refractarios a tratamientos previos, y que si se aprueba a un coste excesivo puede suponer un impacto presupuestario importante e injustificado por sus beneficios clínicos.

## 9.2 Decisión

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

## 9.4 Plan de seguimiento

Se recomienda realizar una hoja de prescripción de pomalidomida a pacientes ambulatorios, que incluya la verificación de los puntos anteriores.

**10. BIBLIOGRAFÍA**

1. Rajkumar V. S. Trastornos de las células plasmáticas. En: [Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna](#). 24ª edición. Elsevier España, S.L., 2013, 193, 1237-1247.
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida (Imnovid®). Disponible en <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-pomalidomida-imnovid.pdf> (Acceso marzo 2015).
3. Rajkumar V.S., Kyle R.A., Connor R.F. Overview of the management of multiple myeloma, Feb 2015. UpToDate. <http://uptodate.asturias.csinet.es/contents/overview-of-the-management-of-multiple-myeloma?ACTION=CHECKED&DATA=iDnt6GeHDLSIFJpAsk1ITcZe6ZgHrwzRia0xyWMeKhsB5%2BxslWbc5yUZyak%2BfaaZe0ZuTCUflqvR%0AiNWjaV3778sBHJZ2hQ11YVA7MMbVnivgG14%2B0qFVcq%2FAzz%2BIFef9t8bQ2c6eHetGnayz98QXPgnw%0AhcDh4GVv1hNKzclRMbg%3D%0A> (Acceso marzo 2015).
4. Guías de Diagnóstico y Tratamiento del Grupo de Asturiano de Linfoma y Mieloma. Protocolos de actuación en Mieloma Múltiple, 2012 [http://www.sahh.es/privado/guias\\_galm.pdf](http://www.sahh.es/privado/guias_galm.pdf) (Acceso marzo 2015).
5. Rajkumar V.S., Kyle R.A., Connor R.F. Treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. Mar, 2015. UpToDate. [http://uptodate.asturias.csinet.es/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma?source=search\\_result&search=mieloma+multiple+tratamiento&selectedTitle=3%7E150](http://uptodate.asturias.csinet.es/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-multiple-myeloma?source=search_result&search=mieloma+multiple+tratamiento&selectedTitle=3%7E150) (Acceso marzo 2015).
6. Ficha Técnica Imnovid. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002682/WC500147717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf). (Acceso marzo 2015).
7. Pomalidomida (Imnovid(R)). European Public Assessment Report (EPAR). Disponible: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human\\_med\\_001669.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002682/human_med_001669.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). (Acceso marzo 2015).
8. Pomalidomida (Pomalyst(R)). Disponible: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm339286.htm>. (Acceso marzo 2015).
9. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1055-1066.
10. Richardson PG, Siegel DS, Vij R, Hofmeister CC, Baz R, Jagannath S, et al. Pomalidomide Alone Or in combination With Low-dose Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: a randomized Phase 2 study. *Blood*. 2014 Mar 20;123(12):1826-32.
11. Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1968-75.
12. Hjorth M, Hjertner Ø, Knudsen LM, Gulbrandsen N, Holmberg E, Pedersen PT, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol*. 2012 Jun;88(6):485–96.
13. Glasmacher A, Hahn C, Hoffmann F, et al. Thalidomide in Relapsed or Refractory Patients with Multiple Myeloma: Monotherapy or Combination Therapy. A Report from Systematic Reviews. *Blood* 2005;106: abstr 5125.

14. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2259–66.
15. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487–98.
16. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ, Lonial S, Trudel S, Kukreti V, Bahlis N, Alsina M et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012 Oct 4.
17. NCCN Guidelines Version 4.2015. Multiple Myeloma. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf) (Acceso marzo 2015).
18. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, Dreyling M. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2013 24 (Supplement 6): vi133-vi137.
19. Oncoguía de Mieloma Múltiple 2014. Grupo Coooperativo para el Estudio de Gammapatías Monoclonales de Castilla y León <http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos/2839-oncoguia-mieloma-multiple-2014.html> (Acceso abril 2015).
20. National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide for relapsed and refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib. February 2015 <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag448/documents/multiple-myeloma-relapsed-refractory-pomalidomide-id666-final-appraisal-determination-document2> (Acceso marzo 2015).
21. Pomalidomida en Mieloma Múltiple refractario. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (30/09/2013).
22. Dictamen de la Comisión Farmacoterapéutica de Medicamentos de Dispensación Hospitalaria sobre Pomalidomida en combinación con dexametasona en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple refractario o recidivante a al menos dos tratamientos previos, incluido lenalidomida y bortezomib (1714/2014, 1 de diciembre de 2014).
23. Scottish Medicines Consortium, SMC 972/14 (8/12/2014). Pomalidomide [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/972\\_14\\_pomalidomide\\_Imnovid/pomalidomide\\_Imnovid\\_Resubmission](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/972_14_pomalidomide_Imnovid/pomalidomide_Imnovid_Resubmission) (Acceso marzo 2015).
24. Australian Public Assessment Report for pomalidomide [https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-pomalidomidehttp://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/phf\\_mhda/informes/pomalidomida/dictamen\\_pomalidomida.pdf](https://www.tga.gov.au/auspar/auspar-pomalidomidehttp://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_mhda/informes/pomalidomida/dictamen_pomalidomida.pdf) (Acceso marzo 2015).
25. Asociación Española Contra el Cáncer, datos actualizados de marzo 2015. <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/MIELOMAMULTIPLE/Paginas/incidencia.aspx> (Acceso abril 2015)

FECHA

FIRMA