

LENALIDOMIDA EN SEGONA LINIA DE MIELOMA MULTIPLE

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer
Fecha 15/10/09

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: LENALIDOMIDA

Indicación clínica solicitada: SEGONA LINIA DE MIELOMA MULTIPLE RESISTENT A BORTEZOMIB EN PACIENTS NO CANDIDATS A DUR TALIDOMIDA

Autores / Revisores: Montse Vilanova, adaptat dels informes del ICO, Virgen del Rocío, i Guia dels Hospitals d'Andalusia

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud:

Servicio: Hematología

Justificación de la solicitud:

Fecha recepción de la solicitud:

Petición a título: consens del servei

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nom genèric: LENALIDOMIDA

Nom comercial: REVLIMID

Laboratori: CELGENE EUROPE LIMITED

Grup terapèutic. Denominació: IMMUNOMODULADORS Codi ATC: L04AX04

Vía d'administració: oral

Tipus de dispensació: hospitals ib-salut dispensació hospitalària com la resta de medicaments citostàtics i coadjuvants de oncologia i hematologia

Vía de registre: centralitzat

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

4.- AREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA.

4.1 Mecanisme de acció.

La lenalidomida és un medicament amb característiques antineoplàsiques, immunomoduladores, antiangiogèniques i proeritropoietiques.

- inhibeix la proliferació de determinades cèl.lules hematopoietiques tumorals incloses les cèl.lules plasmàtiques tumorals en mieloma múltiple i les que presenten delecions al cromosoma 5
- potencia la immunitat cel.lular de limfòcits T i limfòcits natural killer NK i augmenta el nombre de cèl.lules T/NK
- inhibeix l'angiogènesi mitjançant el bloqueig de la migració i adhesió de cèl.lules endotelials i de la formació de microvasos
- augmenta la producció d'hemoglobina fetal per part de les cèl.lules mare hematopoietiques CD34+
- inhibeix la producció de citoquines proinflamàtores com el TNF α i la IL-6 per part dels monòcits

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMyPS(12/07)/EMEA (6/07)

- en combinació amb DEXAMETASONA s'aprova per al tractament de pacients amb MM en recaiguda o refractari que com a mínim hagin rebut un tractament previ
- gener 2008 es rebutja l'aprovació de Revlimid per al tractament de l'anèmia en síndrome mielodisplàsic (SMD)

FDA:

- desembre 2005 S'aprova per al tractament de pacients amb un subtipus de SMD que presenta com a anormalitat citogenètica la deleción del cromosoma 5q
- juliol 2006: en combinació amb dexametasona s'aprova en el tractament de pacients amb MM que hagin rebut una teràpia prèvia

Donat que la lenalidomida està relacionada estructuralment amb la talidomida i per tant presenten ambdues un potencial teratogènic, ha calgut establir per part del laboratori fabricant un programa especial de prescripció i distribució restringida, que implica garantir la correcta informació tant a professionals sanitaris com als pacients, obligant al compliment d'una sèrie de requisits per tal de garantir la seguretat i utilització eficaç del medicament.

4.3 Posologia, forma de preparació y administració.

MM

Posologia inicial recomanada

- LENALIDOMIDA 25 mg/dia via oral dies 1-21 en cicles de 28 dies +
- DEXAMETASONA 40 mg/dia via oral en cicles de 28 dies
 - o Dies 1-4,9-12 i 17-20 durant els primers 4 cicles
 - o Dies 1-4 en cicles posteriors

El tractament amb lenalidomida no s'ha d'iniciar en cas que

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

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

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

Taula 1. Nivells de dosi establerts per a LENALIDOMIDA

Dosi inicial (nivell de dosi 0)	25 mg/dia
Nivell de dosi 1	15 mg/dia
Nivell de dosi 2	10 mg/dia
Nivell de dosi 3	5 mg/dia

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

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

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

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

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

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

Consells per a l'administració

- les càpsules de lenalidomida s'han de prendre aproximadament a la mateixa hora del dia, senceres (no poden trencar-se ni mastegar-se) preferiblement amb aigua, amb o sense menjar
- si s'oblida una presa
 - o si fa menys de 12 h, la dosi es pot administrar
 - o si fa més de 12 h la dosi no pot ser administrada però caldrà administrar la dosi corresponent el dia següent a l'hora habitual

4.4 Farmacocinètica.

Lenalidomida és un fàrmac estructuralment relacionat amb la talidomida; in Vitro presenta una potència de 10-1000 vegades superior a talidomida.

Lenalidomida es produeix en barreja racèmica, amb dues formes òpticament actives R (+) i S (-).

En voluntaris sans s'absorbeix ràpidament després de l'administració per via oral, obtenint la cmàx entre 0,625 i 1,5 hores després de l'administració. L'absorció no s'altera amb l'administració conjunta d'aliments. La cmàx i la AUC augmenten de manera proporcional amb

els augments de dosi. L'administració de dosis repetides no provoca l'acumulació marcada del fàrmac. En plasma els enantiomers S i R es troben en un 56% i 44% respectivament.

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

In vitro la lenalidomida presenta una baixa unió a proteïnes plasmàtiques (29,2% en voluntaris sans i 22,7% en pacients amb MM).

Lenalidomida no es metabolitza per la via del citocrom P450. Estudis in vitro demostren que tampoc presenta cap efecte inhibidor sobre el CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1E1 i CYP3A.

S'elimina en un 65-86% de manera intacta per via renal. Pacients amb disminució de l'excreció renal presenten menor aclariment del fàrmac i major AUC. La semivida d'eliminació augmenta amb la dosi des de 3 h amb 5 mg fins a 9 h amb dosis de 400 mg. L'estat d'equilibri estacionari s'assoleix el dia 4.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l' Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments similars		
Nom	Bortezomib (Velcade)	talidomida
Presentació	Vial 3,5 mg lioflitzat	Càps 50 mg
Posologia	1,3 mg/m ² IV 5 segons dies 1,4,8 i 11 cicles cada 21 dies	200-800 mg/dia via oral
Característiques diferencials	Medicament us hospitalari (administració hospital de dia)	Medicament us compassiu, administració ambulatoria

5.- EVALUACIÓ DE LA EFICÀCIA.

5.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

A la bibliografia revisada s'han trobat un total de 5 assaigs clínics relacionats amb la indicació de MM en recaiguda o refractari amb 1055 pacients inclosos

- 1 assaig clínic Fase I/II (**CDC-501-001**) per a definir farmacocinètica, Seguretat i dosi màxima tolerada (DMT) a la indicació avaluada (n=27 pacients)
 - o Richardson PG i cols Blood 2006; 100(9):3063-7
- 2 assaigs clínics Fase II (**CC-501-MM-007 i CC-5013-MM014**) per a avaluar eficàcia del tractament per a la mateixa indicació (N=102 i 222 pacients respectivament)
 - o Richardson PG i cols, Blood, 2006; 108(10):3458-64
 - o Informe EPAR 2007
- 2 assaigs clínics pivotals Fase III amb idèntic disseny (**CC-5013-MM-009 i CC-5013-MM-010**) per a avaluar l'eficàcia i Seguretat de la combinació lenalidomida-dexametasona (Len/Dex) vs Placebo-Dexametasona (Plac/Dex) en MM en recaiguda o refractari (N=353 i 351 pacients)
 - o Weber DM i cols N Engl J Med,2007;357(21):2133-42
 - o Dimopoulos M I cols, N Engl, J Med, 2007; 357(21): 2123-32

5.2.a Resultats dels assaigs clínics

Per la similitud entre els dos assaigs clínics pivotals es descriuen de manera conjunta

Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America Estudi CC-5013-MM-009 Weber DM I cols N Engl J Med, 2007; 357(21): 2133-42

Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Estudi CC-5013-MM-010 Dimopoulos M I cols, N Engl, J Med, 2007; 357(21): 2123-32

- **Disseny** : Fase III multicèntrica, doble cecs, randomitzats, controlats amb placebo, amb grups paral·lels
- **Núm de pacients** :
 - MM-009 : 353 pacients (febrer 2003-abril 2004) 44 hospitals EEUU i 4 de Canadà. Data desemascament juny 2005
 - MM-010 : 351 pacients (set 2003-set 2004) 6 hospitals Austràlia, 41 Europa, 3 d'Israel. Data desemascament Agost 2005
- **Criteris d'inclusió** : = 18 anys (edat promig 63 anys), amb MM estadiatge II-III, amb progressió de la malaltia després de mínim un tractament anti MM, amb malaltia mesurable (concentració de proteïna monoclonal sèrica =0,5g/dL o proteïna en orina de Bence Jones =0,2 g en 24 h), ECOG de 0, 1 o 2; AST o ALT <3 vegades el límit superior normal, BiliRb <2 vegades el límit superior normal, Cr sèrica <221µmol/L, RAN= 1x 10⁹/L i plaquetes >75 x 10⁹/L en pacients amb < 50% d'afectació de moll d'ós i > 30 x 10⁹/L en pacients amb =50% afectació moll d'ós.
- Tractaments previs rebuts : RDT, TPH, combinacions amb Dex, melfalan, doxorubicina, talidomida, bortezomib i altres agents de quimioteràpia
- **Criteris exclusió** :
 - MM-009 i MM-010 : progressió de malaltia durant el tractament amb dosis elevades de Dex (>200 mg Dex/mes)
 - MM-010 : hipersensibilitat o efectes secundaris incontrolables associats a tractaments previs amb talidomida o dex
- **Branques de tractament** :
 - Len/Dex** : Len 25 mg/dia OR dies 1-21 cada 28 dies
Dex 40 mg/dia OR dies 1-4, 9-12, 17-20, cada 28 dies 4 primers cicles
Posteriorment Dex 40 mg/dia OR dies 1-4 cada 28 dies
 - Plac/Dex** : Dex 40 mg/dia OR dies 1-4, 9-12, 17-20, cada 28 dies 4 primers cicles
Posteriorment Dex 40 mg/dia OR dies 1-4 cada 28 dies
- **Es varen permetre modificacions de les dosis de Len i Dex segons els resultats clínics i analítics**
- **Objectiu principal** : Temps fins a progressió (TFP) : temps transcorregut entre l'assignació aleatòria fins a la primera evidència de progressió de la malaltia documentada (segons criteris de progressió de la malaltia o suspensió del tractament per progressió de la malaltia de Bladé i cols 1998 o èxits per progressió de la malaltia durant el període de tractament)
- **Objectius secundaris** : supervivència global (SG), resposta global (RG) i toxicitat (T)
- **Objectius addicionals** : temps fins a l'aparició del primer esdeveniment simptomàtic relacionat amb l'esquelet (TFERE) i temps fins al primer empitjorament de l'ECOG (TFECOG)
- **Tipus d'anàlisi** : per al TFP es va considerar clínicament rellevant un increment del 50% del TFP promig, des de 6 mesos per a Dex sola fins a 9 mesos per Len/Dex
- **Període de tractament** : fins a progressió de malaltia o toxicitat inacceptable
- **Període de seguiment promig** : MM-009 17,6 mesos ; MM-010 16,4 mesos

Avantatges dels estudis :

- En ambdós estudis el disseny es va realitzar entre els investigadors principals, els coinvestigadors i Celgene. El laboratori promotor va realitzar la recollida de dades i va realitzar l'anàlisi final juntament amb un Comitè de monitorització independent i els investigadors principals
- Les característiques demogràfiques i les relacionades amb la malaltia, incloent estat general i el nombre i tipus de tractaments previs rebuts, varen ser comparables en ambdues branques de tractament i en amndós assaigs. Això per a mantenir un equilibri adequat de pacients amb diferent pronòstic entre les dues branques de tractament, l'aleatorització va ser estratificada considerant els següents factors pronòstic :
 - Nivell sèric de β_2 microglobulina (<2,5 mg/L vs= 2,5 mg/L)
 - Realització prèvia o no de TPH (0 vs = 1)
 - Nombre previ de tractaments rebuts (1 vs = 2)
- Les respostes van ser avaluades segons els criteris del European Group for Blood and Marrow Transplantation :
 - RC : desaparició completa de la proteïna M en sèrum i orina, mitjançant confirmació de 2 mesures per immunofixació i < 5% plasmocitosi en moll d'ós
 - RC propra : desaparició completa de la proteïna M en sèrum i orina, mitjançant confirmació de 2 mesures per immunofixació
 - RP : reducció de la proteïna M = 50% en sèrum o = 90% en orina o ambdues mitjançant confirmació de mínim 2 mesures electroforètiques
- Progressió de la malaltia : =25% proteïna M des del nadir ; increment absolut de proteïna M >500 mg/dL, comparat amb el valor nadir ; increment absolut de proteïna M en orina > 200 mg en orina de 24 h ; aparició de qualsevol nova lesió o plasmocitoma o concentració sèrica de Ca>2,9 mmol/L.

- En ambdós estudis es va planificar un anàlisi preliminar si algun esdeveniment s'observava en el 50% dels pacients per tal de determinar si els estudis s'havien d'aturar per superioritat, futilitat o toxicitat no favorable
- S'inclouen pacients en recaiguda o refractaris a bortezomib o talidomida, podent analitzar els resultats obtinguts amb Len en aquests subgrups de pacients

Limitacions dels estudis :

- cap estudi fa una comparativa directa de Len vs altres alternatives en MM en recaiguda o refractari com ara Bortezomib o talidomida

Anàlisi combinada dels dos assaigs

Aquesta anàlisi mostra els següents resultats d'eficàcia

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

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

La SG a l'any va ser del 82% en pacients tractats amb Len/Dex vs 75% en pacients tractats amb Plac/Dex, després de l'inici del tractament i amb un promig de seguiment de 98 setmanes (min 0,3 màx 163,3). Malgrat que 170 pacients dels 351 randomitzats a la branca Plac/Dex van rebre tractament amb Len/Dex després de l'obertura del cec, a l'anàlisi combinada la SG mostra un avantatge significatiu de la branca Len/Dex vs la Plac/Dex.

Anàlisi preliminar

A l'anàlisi preliminar del febrer 2005, es comprova que el criteri predeterminat per tal d'aturar els estudis per superioritat en el principal objectiu s'havia assolit. El TFP promig de la branca control era de 20.1 setmanes en ambdós estudis, mentre que la branca estudi a l'estudi MM-009 el TFP promig era de 41.1 setmanes i a MM-010 no s'havia assolit encara, trobant-se diferències estadísticament significatives entre ambdues branques.

Temps Fins a Progressió segons protocol: Anàlisi Preliminar

MM-009: Juliol-2004

MM-010: Setembre-2004

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

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

NE: No estimable.

Aquest fet va provocar el desemmascament dels tractaments permetent l'administració de Len als pacients de la branca control

Anàlisi secundària (posterior a obertura de cec)

Temps Fins a Progressió segons protocol: Anàlisi Secundari

MM-009: Juny-2005

MM-010: Agost-2005

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

Pel que fa a l'índex de resposta al tractament tant l'anàlisi preliminar com l'anàlisi secundària mostren que la RG de la branca Len/Dex presenta millors resultats que la branca control amb diferències estadísticament significatives

Índex de Resposta: Anàlisi Secundari

MM-009: Juny-2005

MM-010: Agost-2005

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

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

MM-009: Juny-2005

MM-010: Agost-2005

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

Pel que fa als resultats en relació amb la SG

- MM-009 va mostrar diferències estadísticament significatives a la branca Len/Dex. El 20.9% dels pacients de la branca Len/Dex havien mort (37/177) vs el 35.2% de la branca control (62/176)
- MM-010 no va mostrar diferències estadísticament significatives entre ambdues branques 27% vs 34% exitus respectivament

Anàlisi de subgrups

Altres anàlisis per subgrups de pacients realitzats per separat en ambdós estudis pivotals segons sexe, edat, concentració sèrica de $\beta 2$ microglobulina, teràpies prèvies i nombre de teràpies prèvies també varen mostrar diferències en el TFP que afavorien a la branca Len/Dex. A continuació s'exposen els resultats de l'índex de resposta per subgrups segons el tipus de teràpies prèvies rebudes

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

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

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

Als assaigs pivotals només una minoria de pacients va rebre com a teràpia prèvia Bortezomib (54/704). No obstant el TFP va ser significativament superior a la branca Len/Dex vs Plac/dex. Això indica que el tractament previa amb Bortezomib no afecta l'eficàcia de la combinació Len/Dex.

5.2.b Evaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Als assaigs clínics pivotals no queda molt clar en quina data s'obre el cec. No es sap quanta pacients, en quina situació de resposta i en quin moment del desenvolupament de l'AC passen de Placebo a Lenalidomida. Per aquesta raó és difícil establir conclusions fiables sobre els resultats de les variables mesurades a l'anàlisi combinat els dos AC

Hi ha un alt nombre de finalitzacions de tractament als dos assaigs clínics
- 114 pacients branca Len/Dex i 163 Plac/Dex a MM-009 i 121 branca Len/Dex i 156 branca Plac/Dex a MM-010 van abandonar l'estudi

Valoració segons l'escala de JADAD de 3, estudi de baixa qualitat
Aplicabilitat: comparador no adequat, resultats clínics rellevants, variable de mesura adequada, criteris inclusió adequats, resulta aplicable a la pràctica clínica

5.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions 5.4 Avaluació de fonts secundàries

- NCCN (National Comprehensive Cancer Network)

En MM en recaiguda o refractari:

- **Lenalidomida/dexametasona:** recomanació **categoría 2B**, i s'especifica que el panel d'experts espera la publicació dels dos pivotals Fase III per a establir recomanació **categoría 1**
- **Bortezomib** apareix com a **categoría 1**, s'especifica que es prefereix la combinació bortezomib/doxorubicina liposomal pegilada vs bortezomib com a agent únic i es prefereix l'ús de Bortezomib com a agent únic vs la combinació Bortezomib/dexametasona
- **Bortezomib + doxo liposomal categoría 1** en MM en recaiguda o refractari en pacients amb progressió de la malaltia després de auto o al.lo TPH; progressió primària de la malaltia després d'auto o al.lo TPH inicial i en no candidats a TPH que presenten progressió de la malaltia o recaiguda després d'una terapia inicial d'inducció
- **Talidomida i talidomida/dexametasona tenen categoría 2B**

Avaluacions prèvies per organismes independents a nivell nacional

- Santos Ramos B Lenalidomida Informe para la comisión de farmacia y terapéutica del hospital Universitario Virgen del Rocío
- Clopés Estela A Lenalidomida Informe per a la comissió de farmacia i terapèutica de l'Institut Català d'Oncologia
- Asensi R, Ruano R. Lenalidomida en combinación con dexametasona para el tratamiento de recaída del MM Informe de evaluación para la Guia Farmacoterapèutica de hospitales de andalucia

6. AVALUACIÓ DE LA SEURETAT

6.1. Descripció dels efectes adversos més significatius MM-009 i MM-010

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

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

Per a les avaluacions de seruretat es realitzaven exàmens físics, determinació de constants vitals, controls bioquímics i hematològics, funció tiroïdea, ECG, estudis d'imatge i tests d'embarac per a les dones participants. El 92% dels pacients del grup estudi van presentar com a mínim 1 efecte secundari vs el 82% dels pacients en el grup control.

Els efectes secundaris més freqüentment observats i que es van produir amb una freqüència significativament major en el grup Len/Dex vs el control van ser neutropènia, anèmia, trombocitopènia, constipació, diarrea, pneumònia, pèrdua de pes, hipokalèmia, hipocalcèmia, fatiga, astènia, rampes musculars, erupció cutània, i accidents tromboembòlics.

A continuació s'exposa el grau de toxicitat reportat per a cadascun d'aquets efectes secundaris

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

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

La toxicitat més destacable de lenalidomida és l'hematològica, especialment la neutropènia i trombocitopènia Graus 3-4, que va obligar a reduir dosis en els pacients de la branca Len/Dex als estudis pivotals.

Pel que fa a alteracions vasculares, es va observar un increment significatiu del risc de desenvolupar fenòmens tromboembòlics (TVP i TEP) al grup Len/Dex vs Plac/Dex de 9,1% vs 4,3% per a TVP i de 4% vs 0,9% per a TEP. S'identifiquen alguns factors de risc

- administració concomitant d'EPO
- antecedents de trombosi
- edat avançada
- menor recompte basal de cèl.lules plasmàtiques

Altres efectes secundaris més freqüents a la branca Len/Dex varen ser els efectes cardiovasculars 8 18,1% vs 11,1%) sobretot la fibrilació auricular 4,2% (fins al 3,1% de greus) al grup Len/Dex vs 1,1% al grup Plac/Dex (0,6% de greus). Dels 69 pacients del grup Len/Dex que van presentar efectes cardíacs (incloent ritme cardíac irregular, disminució de la fracció d'ejecció, ECG anormal etc.) 56 presentaven patologies cardíques basals o prenen medicaments concomitants tipus betabloquejants, bloquejants dels Canals de calci, antiarítmics, etc.

Pel que fa a la neuropatia perifèrica només apareixen alguns casos reportats en ambdós estudis i la seva incidència és comparable a les dues branques (5-8% parestèsies i neuropaties sensorials perifèriques)

Finalment cal destacar que a l'anàlisi de des 2005 la notificació d'èxitus va ser de 107 pacients (30,3%) a la branca Len/Dex vs 142 pacients (40,5%) a la branca Plac/Dex. La causa principal de mort a les dues branques fou la progressió de la malaltia: 65% (70/107) del grup Len/Dex vs 71% (101/142) del grup Plac/Dex. Del total de morts de la branca Len/Dex el 22% estava relacionat amb el tractament rebut als estudis vs un 17% de la branca Plac/Dex.

El perfil de toxicitat de lenalidomida vs les altres alternatives usades en MM refractari presenta certes diferències

- lenalidomida s'associa a major toxicitat hematològica i tromboembòlica

- talidomida s'associa a neurotoxicitat, trombosi venosa, constipació, sedació i diabetes iatrogènica
- bortezomib s'associa a toxicitat hematològica i neurotoxicitat

6.4. Precaucions generals d'utilització

- **advertència en cas d'embarç:** Lenalidomida està relacionada estructuralment amb talidomida, fàrmac amb acció teratogènica coneguda en humans, que provoca defectes congènits de naixement greus que poden posar en perill la vida del nen. No es pot descartar l'efecte teratogènic de lenalidomida si s'administra durant l'embarç. Totes les pacients han de complir estrictament les condicions del Programa de Prevenció d'Embaràs, resumit a continuació

* **en cas de dones amb evidència fiable sobre la seva incapacitat de gestació** es podrà iniciar el tractament amb lenalidomida. No caldrà prendre mesures anticonceptives ni realitzar test d'embaràs. Situacions en les que existeix incapacitat de gestació fiable

- v Edat= 50 anys i amenorrea natural de més d'un any
- v Insuficiència ovàrica prematura confirmada per un ginecòleg especialista
- v Salpingo-ooforectomia bilateral o histerectomia prèvies
- v Genotip XY, síndrome de Turnes, agenèsia uterina

* **en cas de dones amb capacitat de gestació:**

? En cas de no utilitzar cap mètode anticonceptiu eficaç, es començaran a aplicar mesures eficaçes en el moment apropiat, en funció del mètode utilitzat i del cicle menstrual, excepte si la pacient es compromet a practicar abstinència sexual completa i continua. Mesures recomanades

v implants, sistemes intrauterins alliberadors de levonorgestrel, acetil de medroxiprogesterona, lligadura de trompes, parella vasectomitzada, píndola inhibidora de l'ovulació de progesterona

v els mètodes s'hauran d'aplicar durant tot el tractament i fins a 4 setmanes després de la seva finalització.

? caldrà fer una prova d'embaràs 4 setmanes després d'haver iniciat el mètode anticonceptiu eficaç (fins i tot en cas d'abstinència sexual)

v Si la prova resulta negativa es podrà iniciar el tractament; caldrà fer un nou test cada 4 setmanes fins i tot en cas d'abstinència

v si es positiva no es podrà iniciar el tractament. Caldrà remetre la pacient a un professional sanitari adequat

- en cas dels **homes**, es podrà iniciar tractament. En cas que mantinguin relacions sexuals amb dones amb capacitat de gestació, i que no utilitzin mètodes anticonceptius, caldrà usar preservatius durant tot el tractament i fins a una setmana després de la seva finalització. Aquestes mesures també s'apliquen a homes vasectomitzats
- els homes i dones amb capacitat de gestació han de rebre tota la informació necessària per tal d'entendre i evitar l'embaràs; també hauran de ser capaços de complir els requisits establerts per a l'ús de Lenalidomida
- **Tromboembolisme venós:** en pacients amb MM, la combinació de Lenalidomida i Dexametasona s'associa a un major risc de TVP i TEP. En aquests pacients l'administració concomitant d'EPO o altres fàrmacs associats a risc trombòtic o història del TVP augmenten aquest risc. Es recomana administració profilàctica de fàrmacs antitrombòtics tipus HBPM o warfarina, especialment en pacients que puguin presentar factors de risc trombòtic adicional
- **Neutropènia i trombocitopènia:** la combinació de Len/Dex en pacients amb MM s'associa a major incidència de neutropènia Grau 4, observant-se alguns episodis de neutropènia febril Grau 4. En cas de neutropènia s'han de seguir les recomanacions de

reducció de dosi establertes i es pot considerar la utilització de factors estimulants de colònies com a tractament adjuvant del pacient.

També s'associa a una major incidència de trombocitopènia grau 3 i 4, en aquests casos es seguiran les recomanacions establertes de reducció de dosi. Cal realitzar hemogrames complets per tal de monitoritzar les possibles citopènies, incloent la fórmula leucocitària, plaquetes, hemoglobina, hematòcrit, tant a l'inici, setmanalment les primeres 8 setmanes i posteriorment cada mes. Caldrà tenir especial cura en l'administració de lenalidomida i altres agents immunosupressors.

- **Insuficiència renal:** la Len s'excreta fonamentalment pel ronyó, per tant cal monitoritzar la funció renal dels pacients especialment aquells amb IR i seleccionar la dosi segons les recomanacions establertes
- **Funció tiroïdea:** s'han descrit casos d'hipotiroïdisme de manera que cal monitoritzar la funció tiroïdea
- **Neuropatia perifèrica:** no es pot descartar el potencial neurotòxic de la utilització de lenalidomida a llarg termini
- **Intolerància a la lactosa:** les càpsules de Revlimid® contenen lactosa
- **Pacients pediàtrics:** no es recomana la utilització de Lenalidomida en nens < 18 anys perquè no hi ha dades de seguretat i eficàcia
- **Pacients d'edat avançada:** no s'han fet estudis sobre els efectes de l'edat en la farmacocinètica de lenalidomida. La Len es va usar als AC amb pacients amb MM fins a 86 anys. No es va torbar cap diferència pel que fa a seguretat i eficàcia en pacients < o = 65 anys. De totes maneres es recomana la utilització amb precaució en pacients majors de 65 anys donat que aquests pacients solen presentar amb major probabilitat deteriorament de la funció renal.
- **Insuficiència hepàtica:** no s'ha estudiat formalment la utilització de lenalidomida en pacients amb IH i no hi ha cap recomanació específica pel que fa a la dosificació a utilitzar.
- **Contraindicacions**
 - Hipersensibilitat a lenalidomida o algun dels seus excipients
 - Dones embarassades
 - Dones amb capacitat de gestació excepte si compleixen totes les condicions del programa de prevenció d'embaràs
- **Interaccions**
 - **Eritropoietines o altres fàrmacs que puguin augmentar el risc de trombotosi;** l'administració d'EPOs o altres fàrmacs que presentin un risc associat de trombotosi com ara la teràpia de substitució hormonal, s'haurà d'utilitzar amb precaució en pacients amb MM tractats amb la combinació lenalidomida dexametasona
 - **Anticonceptius orals:** no s'ha realitzat cap estudi d'interacció amb anticonceptius orals. Malgrat això dexametasona és un conegut inductor lleu o moderat del CYP3A4 i és probable que també pugui afectar a altres enzims, així com a transportadors. Per això no es pot descartar que l'eficàcia dels anticonceptius orals pugui trobar-se reduïda durant el tractament combinat de Lenalidomida + dexametasona. Cal prendre mesures eficaces per a evitar l'embaràs. D'altra banda, els resultats d'estudis de metabolisme humà in Vitro indiquen que lenalidomida no es metabolitza per enzims del citocrom P450 ni que presenti algun efecte inhibitori en les altres isoformes. Per tant sembla

improbable que l'administració de lenalidomida amb altres medicaments que siguin metabolitzats per aquestes vies o que inhibeixin aquests enzims pugui generar interaccions medicamentoses.

- **Warfarina:** la coadministració de lenalidomida i warfarina no ha demostrat presentar cap efecte a nivell de la farmacocinètica d'aquests fàrmacs
- **Digoxina;** la coadministració de lenalidomida 10 mg/dia amb DGX va suposar un augment en l'exposició plasmàtica d'una dosi única de DGX del 14%. En cas que hi hagi administració concomitant dels dos fàrmacs es recomana estricta monitorització de les concentracions plasmàtiques de DGX

7. AREA ECONÒMICA

7.1-Cost tractament. Cost incremental.

Es comparen el cost de la terapia combinada Len/Dex vs les altres alternatives usades en MM en recaiguda o refractari. Els càlculs es basen en un pacient de 65 kg i sc de 1,7 m². Només es fa referència a la despesa generada pels medicaments antineoplàsics

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

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

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

7.2.b-Cost eficàcia incremental sobre els estudis publicats

- Variable SG a l'any

Comparació directa segons MM-009 i MM-010

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

Comparació indirecta vs bortezomib

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

- Variable resposta global

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

Cost Eficàcia Incremental (CEI) (Comparació Indirecta)						
Referència	Tractament	Variable Avaluada Resposta Global	Cost Tractament	Cost Incremental	NNT	Cost Eficàcia Incremental
Weber DM. i cols. N Engl J Med, 2007. Dimopoulos M. i cols. N Engl J Med, 2007. Richardson i cols, 2003.	Lenalidomida + Dexametasona	60,6%	78.532,8 €	54.516 €	4	218.065,28 €
	Bortezomib	35,0%	24.016,48 €			

7.3. Estimació del número de pacients/any candidats al tractament a l' hospital, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals.

Estimació del número de pacients/any candidats al tractament a l' hospital, cost estimat anual i unitats d'eficàcia anuals.				
Nº anual de pacients	Cost incremental per pacient	NNT	Impacte econòmic anual	Unitats d'eficàcia anuals
8	78233,4	14	625864	0.57

Servicio de Hematologia 2.34% del pressupost total de farmacia de l'hospital

8.- AREA DE CONCLUSIONS.

8.1 Resum dels aspectes més significatius i proposta.

- **Eficàcia:** la combinació Len-Dex ha demostrat ser superior en termes de RG i temps mig fins a la progressió tenint en compte que es compara vs Plac/Dex. Malgrat tot els temps mitjos fins a la progressió de la malaltia són més curts en aquells pacients que ja havien estat tractats prèviament amb dalidomida la qual cosa suggereix algun tipus de resistència creuada amb lanalidomida. En ambdós AC les diferències dels temps mitjos fins a la progressió entre els pacients que havien rebut prèviament talidomida no van ser significatius respecte dels que no ho havien rebut.

Pel que fa a les taxes de RG al MM-009 el tractament previ amb talidomida no va afectar la resposta a lenalidomidamentre que al MM-010 la RG a lenalidomida va ser major en aquells pacients que no havien rebut prèviament talidomida. Això duu a la conclusió que faran falta futurs assaigs per tal d'avaluar l'eficàcia clínica de lenalidomida en pacients amb resistència a talidomida i que puguin clarificar la resistència creuada i si realment els pacients que hagin

estat en tractament amb talidomida es poden beneficiar o no d'una segona línia de tractament amb lenalidomida.

- **seguretat:** hi ha un alt nombre d'abandonaments del tractament en ambdós assaigs. En general els efectes adversos foren similars en ambdós assaigs. Presenta avanatge davant de talidomida de no tenir marcats efectes a nivells neurològic.

- **cost:** el cost del tractament és bastant elevat en comparació amb les alternatives disponibles

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Es proposa com a segona línia en MM, en pacients que ha progressat amb tractament amb Bortezomib i que no son candidats a TPH o pacients que no puguin rebre bortezomib o talidomida per la seva toxicitat

El servei d'Hematologia elaborarà un protocol de maneig del MM refractari i en recaiguda.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Servei d'hematologia

9.- BIBLIOGRAFÍA.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

ANEXO

APARTADO 1 del informe modelo completo

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, Montse Vilanova declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

Montse Vilanova i Boltó 18/10/2009

ANEXO

APARTADO 5.2.b del informe modelo base

Referencia del ensayo evaluado:

a-1) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

5.2.b Tabla 1 ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACION
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	
TOTAL	
(*) SI= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

a-2) Análisis de validez interna del ensayo de equivalencia

5.2.b Tabla 2 CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UN ENSAYO DE EQUIVALENCIA O NO INFERIORIDAD		
	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Está claramente definido el objetivo como un estudio de no inferioridad o de equivalencia?		
-¿El comparador es adecuado?		
-¿Se ha establecido un margen de equivalencia?		
-¿El seguimiento ha sido completo?		
-¿Se analizan los resultados según análisis por ITT y también <i>per protocol</i> ?		
-¿El Intervalo de Confianza permite asegurar la equivalencia?		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

b) Análisis de Aplicabilidad

5.2.b Tabla 3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		
¿Son importantes clínicamente los resultados?		
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

[Pulse aquí para instrucciones](#)