



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

**Efectividad y seguridad de lenalidomida
comparada con terapia de soporte sin
lenalidomida en pacientes con síndrome
mielodisplásico y delección 5q**

Reporte N° 134

Diciembre de 2014

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros fundadores son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Laura Catalina Prieto Pinto. Médica, Especialista en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla (EV). Química Farmacéutica. Especialista en Gerencia en Salud Pública, MSc. en Diseño y Gestión de Procesos, Phd(c) en Ingeniería-Industria y Organizaciones. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Virginia Abello Polo. Médica, Especialista en Hematología. Asociación Colombiana de Hematología y Oncología.

Jheremy Enrique Reyes. Médico, Especialista en Hematología. Instituto Nacional de Cancerología.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a Luis Hernando Tocaruncho Ariza por sus comentarios al documento.

Revisión por pares

Lorena Andrea Cañón Betancour. Médica, Especialista en Epidemiología General. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación de tecnología

Esta evaluación de tecnología se realizó por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud para el año 2015.

Fuentes de financiación

Convenio de Asociación 755 de 2014 suscrito entre el Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Conflictos de interés

Los autores de este reporte declararon, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de esta evaluación de tecnología.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del reporte, así como la formulación de sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento, son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este documento debe citarse de la siguiente manera:

Prieto L, Vanegas E, Abello V, Reyes JE. Efectividad y seguridad de lenalidomida comparada con terapia de soporte sin lenalidomida en pacientes con síndrome mielodisplásico y deleción 5q. Reporte N° 134. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, 2014.

Contenido

Introducción	9
1. Condición de salud y tecnologías de interés	10
1.1 Condición de salud de interés.....	10
1.2 Tecnología en salud de interés	11
2. Preguntas de evaluación.....	13
2.1. Formulación de las preguntas de evaluación	13
2.2 Refinamiento de las preguntas de evaluación	14
2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	14
3. Metodología.....	15
3.1. Criterios de elegibilidad.....	16
3.2 Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia	21
3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia.....	21
4. Resultados.....	21
4.1 Búsqueda de evidencia	21
4.2 Tamización de referencias y selección de estudios.....	21
4.3 Calidad de la evidencia	22
4.4 Síntesis de la evidencia	22
4.5. Descripción de los estudios.....	22
4.6. Efectividad y seguridad	22
5. Discusión	25
6. Conclusiones	26
Referencias bibliográficas.....	27
Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.....	29
Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.....	30
Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.	31
Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda <i>de novo</i>).....	34
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.	35
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión	36

Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).....	37
Anexo 8. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.....	38

Abreviaturas y siglas

ATC	Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IPSS	Índice Pronóstico Internacional
IPSS-R	Índice Pronóstico Internacional revisado
IT	Indipendencia transfusional
ITT	Análisis por intención de tratar
LMA	Leucemia mieloide aguda
MeSH	Medical Subject Headings
POS	Plan Obligatorio de Salud
RC	Respuesta citogenética
RCC	Respuesta citogenética completa
RCP	Respuesta citogenética parcial
RE	Respuesta eritroide
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
SMD	Síndrome mielodisplásico
TVP	Trombosis Venosa Profunda

Resumen ejecutivo

Introducción: los síndromes mielodisplásicos (SMD) representan un grupo de neoplasias hematológicas de las células progenitoras hematopoyéticas que comparten características comunes como la presencia de citopenias y un riesgo variable de evolucionar a leucemia mieloblástica aguda (LMA). Se origina a partir de células madre hematopoyéticas con aberraciones genéticas adquiridas, dentro de las cuales se encuentra la delección aislada del 5q, presente en aproximadamente el 10% de los casos y que se caracteriza por un curso benigno y de bajo riesgo. El objetivo terapéutico en los pacientes con SMD de alto riesgo es modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la supervivencia, y en los pacientes con SMD de bajo riesgo, mejorar la sintomatología y la calidad de vida.

Objetivo: evaluar los beneficios y riesgos del uso de lenalidomida para el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico y delección 5q.

Metodología: se realizó una búsqueda de evidencia en las bases de datos: MEDLINE, EMBASE, la Librería Cochrane, LILACS, CENTRAL y en el Registro Internacional de ensayos clínicos. Dos evaluadores de manera independiente, tamizaron las referencias obtenidas, resolviendo las discrepancias por consenso. La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada empleando la herramienta de riesgo de sesgo de la colaboración Cochrane.

Resultados: se identificó un único ensayo clínico aleatorizado, controlado fase 3 y 4 ensayos clínicos fase 2. Se presentan los datos de efectividad y seguridad de la comparación de lenalidomida con placebo, en términos de parámetros de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y eventos adversos.

Conclusiones: lenalidomida es un tratamiento efectivo para el manejo de pacientes con síndrome mielodisplásico y delección 5q. Los eventos adversos más comúnmente relacionados con el uso de este medicamento son neutropenia y trombocitopenia.

Introducción

El Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud (POS) y como resultado de un proceso de priorización, seleccionó un conjunto de tecnologías con el fin de realizar su evaluación de efectividad y seguridad en indicaciones específicas, dentro de los que se encuentra lenalidomida en síndrome mielodisplásico.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) representan un grupo de neoplasias hematológicas de las células progenitoras hematopoyéticas que comparten características comunes como la presencia de citopenias y un riesgo variable de evolucionar a leucemia mieloblástica aguda (LMA). Se han identificado anormalidades citogenéticas en el 20% a 70% de los pacientes diagnosticados, dentro de las cuales se encuentra la delección aislada del 5q, presente en aproximadamente el 10 % de los casos y reconocida como entidad específica por los sistemas de clasificación actuales, la cual se caracteriza por un curso benigno y de bajo riesgo. Los sistemas de clasificación patológica y de riesgo para predecir la supervivencia general y la evolución de los SMD a leucemia mieloide aguda (LMA), permiten establecer categorías de riesgo y son utilizados en la planificación inicial del tratamiento, mediante una evaluación basada en el riesgo individual del paciente.

En esta evaluación de tecnología se realizó una revisión, apreciación crítica y síntesis de la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de lenalidomida en el tratamiento de pacientes con síndrome mielodisplásico y delección 5q, como uno de los criterios para informar la toma de decisiones relacionada con la posible inclusión de tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud, en el marco de su actualización integral para el año 2015.

1. Condición de salud y tecnologías de interés

1.1 Condición de salud de interés

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) representan un grupo de neoplasias hematológicas de las células progenitoras hematopoyéticas que comparten características comunes como la presencia de citopenias y un riesgo variable de evolucionar a leucemia mieloblástica aguda (LMA) (1). Los SMD son infrecuentes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, con una tasa de incidencia en menores de 40 años de 0.2 casos por 100,000 personas/año; sin embargo, en individuos entre 70 y 79 años, la tasa aumenta a cerca de 30 casos por 100,000 personas/año y alcanza una tasa de 51.5 por 100,000/personas/año en mayores de 80 años (2). Según el Sistema Integral de Información de la Protección Social - SISPRO el total de casos registrados en Colombia con diagnóstico de SMD, durante los años 2009 y 2013 fue de 2857, con un promedio de 571 casos por año.

El SMD se constituye como una de las neoplasias más comunes en personas de edad avanzada, en donde la edad promedio de diagnóstico es de 70 años y 25% de los casos se presentan en mayores de 80 años (3), siendo la edad uno de los principales factores de riesgo. Se ha identificado adicionalmente, un mayor número de casos en hombres que en mujeres. Otros factores de riesgo incluyen la exposición a medicamentos antineoplásicos, radiaciones ionizantes y exposición ocupacional a los derivados del benceno; en menor medida, se ha descrito que el hábito de fumar aumenta el riesgo de padecer SMD (4).

Esta patología se origina a partir de células madre hematopoyéticas CD34+ con aberraciones genéticas adquiridas, independiente del subtipo o la categoría de riesgo; la identificación de anormalidades citogenéticas específicas se ha descrito en 20% a 70% de los pacientes (5). La delección 5q, representa la anormalidad cromosómica más común, presente en 10-15% de los casos y reconocida como entidad específica por los sistemas de clasificación actuales. El SMD asociado a una delección 5q, conlleva a una serie de eventos que producen defectos y alteraciones en la eritropoyesis; sin embargo, se caracteriza por un curso benigno y de bajo riesgo.

La evaluación de los pacientes con sospecha de SMD incluye el examen de frotis de sangre periférica, recuentos sanguíneos, morfología de la médula ósea y análisis citogenético, entre otros (1). Estas evaluaciones son necesarias para determinar el diagnóstico, el pronóstico clínico y con base en estos aspectos decidir la mejor opción terapéutica.

La decisión de iniciar tratamiento en los pacientes con SMD, debe hacerse considerando el pronóstico individual. Los sistemas de clasificación patológica y de riesgo para predecir la supervivencia general y la evolución de los SMD a LMA, tales como el Índice Pronóstico Internacional (IPSS) o el Índice Pronóstico Internacional revisado (IPSS-R), permiten establecer categorías de riesgo y son utilizados en la planificación inicial del tratamiento, mediante una evaluación basada en el riesgo individual. Adicionalmente, factores como la

edad, el estado funcional y la presencia de comorbilidades, son determinantes críticos que influyen en la capacidad del paciente de tolerar algunos tratamientos intensivos (2).

El objetivo terapéutico en los pacientes con SMD de alto riesgo es modificar la historia natural de la enfermedad y prolongar la supervivencia, y en los pacientes con SMD de bajo riesgo, mejorar la sintomatología y la calidad de vida.

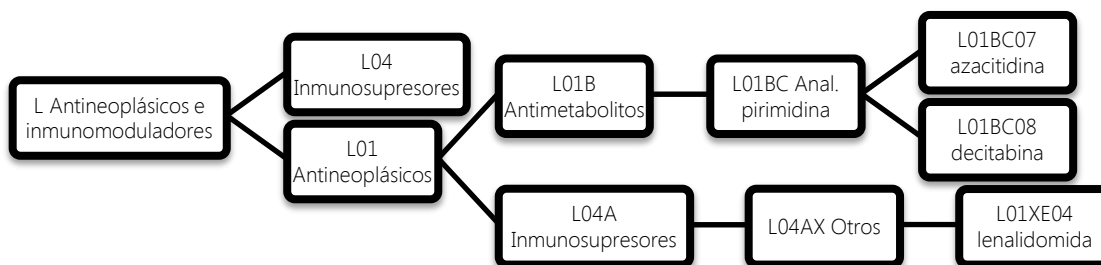
1.2 Tecnología en salud de interés

El síndrome mielodisplásico tiene tres tratamientos estándar establecidos: cuidados médicos de apoyo, entre los que se encuentran la terapia transfusional, suministro de sustancias que estimulan la eritropoyesis y terapia con antibióticos; el segundo bloque corresponde al tratamiento con medicamentos como: lenalidomida, azacitadina, decitabina y esquemas de quimioterapia empleados para leucemia mieloide aguda; el último abordaje para el tratamiento es el trasplante de médula ósea (6).

1.2.1 Clasificación ATC

Lenalidomida pertenece al grupo de antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, y está clasificado como otros inmunomoduladores. En la ilustración No. 1, se observa esta tecnología y algunos de los comparadores seleccionados para el desarrollo de la ETE.(7)

Ilustración 1. Estructura del grupo de y sus comparadores.



Fuente : construcción propia (7)

1.2.2 Información acerca del medicamento

Mecanismo de acción: posee acciones antineoplásicas, inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas. Inhibe la proliferación e induce la apoptosis de algunos tipos de células en condiciones de salud como mieloma múltiple, síndrome mielo displásico, linfoma del manto. Activa además la inmunidad celular mediado por los linfocitos T y lo *natural killer*, aumenta los niveles de células T/NK e inhibe citoquinas proinflamatorias por monocitos. Específicamente en el síndrome mielodisplásico (delección 5q) mostró inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células 5q. (8)

Dosificación y forma de administración: Para síndrome mielodisplásico se recomienda administrar 10mg por vía oral diaria, en ciclos de 28 días, los días 1 a 21. . La dosis se debe

ajustar de acuerdo a los análisis de laboratorio; puede ser necesario interrumpir el tratamiento en casos graves de trombocitopenia (plaquetas $< 25 \times 10^9/l$) o neutropenia (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$) (8).

Precauciones: Dentro de las alertas en la información del producto se incluyen (Black box warning): toxicidad hematológica grado 3 o 4 (neutropenia y trombocitopenia), puede ser necesario ajustar la dosis o interrumpir el tratamiento; tromboembolismo arterial y venoso, se debe monitorizar esta condición; no se recomienda emplear en pacientes con historia de toxicidad asociada al uso de talidomida (rash tipo 4); se ha reportado hepatotoxicidad, requiere monitoreo, interrupción y/o ajuste de dosis; en pacientes con falla renal (ClCr igual o menor a 60mL/min), incluyendo pacientes con diálisis requiere ajuste; se debe emplear métodos anticonceptivos especialmente en hombres sexualmente activos; no se deben realizar donaciones de semen hasta 28 días posteriores a la terminación del tratamiento; se ha reportado angiodedema fatal, si ocurre se debe interrumpir el tratamiento; no se debe donar sangre hasta un mes posterior a la administración de la última dosis; en pacientes ancianos puede incrementarse el riesgo de generar tromboembolismo, fibrilación atrial y falla renal; se ha reportado lisis tumoral, algunas veces fatal por lo que se debe hacer seguimiento (8-10).

Contraindicaciones: Embarazo es teratogénico (Categoría X FDA), hipersensibilidad a lenalidomida o a lactosa, mujeres con capacidad de gestación a menos que cumplan con programa de prevención de embarazo (10).

Reacciones adversas: de acuerdo a los estudios clínicos para síndrome mielodisplásico, la mayoría de los efectos adversos ocurrieron durante las 16 primeras semanas de tratamiento. Los principales RAM fueron tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar) y neutropenia grado 4. Las RAMS más frecuentes fueron neutropenia (76,8%), trombocitopenia (46,4%), diarrea (34,8%), estreñimiento (19,6%), náuseas (19,6%), prurito (25,4%), exantema (18,1%), fatiga (18,1%) y espasmos musculares (16,7%) (8).

Consideraciones de manejo: debe ser prescrito por un médico especializado (Hematólogo) clínico, puede ser empleado de forma ambulatoria, debe hacerse seguimiento farmacoterapéutico dadas las características del fármaco. Además tener consideración especial acerca de la recomendación de INVIMA: *“adoptar las recomendaciones del grupo de farmacovigilancia en cuanto a llevar a cabo seguimiento a los pacientes tratados con este medicamento por parte de los profesionales de la salud y reportar cualquier evento adverso al programa nacional de farmacovigilancia del Invima”*. Es necesario incluir a los pacientes en programas estrictos de prevención de embarazo antes de iniciar el tratamiento (8, 11).

1.2.3 Información de la agencia sanitaria – INVIMA

La búsqueda en la base de datos SIVICOS del INVIMA evidenció la existencia de cinco registros sanitarios, para capsulas duras en concentraciones de 5, 25, 15,10 y 20mg. En el anexo No.1 se describen de forma amplia los registros (12).

Indicación aprobada: De acuerdo a la ETE la indicación de la ETE el registro sanitario contempla: *síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5q* (12)

2. Preguntas de evaluación

2.1. Formulación de las preguntas de evaluación

Las preguntas de evaluación se plantearon mediante la estructura PICO (13):

- P: población
- I: tecnologías de interés
- C: comparadores
- O: desenlaces (del inglés outcomes)

Para la formulación preliminar de la pregunta de evaluación, se siguieron los siguientes pasos:

1. Se verificó que a la fecha, la tecnología de interés no estuviera incluida en el Plan Obligatorio de Salud. La consulta se realizó a través de la herramienta POS Pópuli, en el enlace: <http://pospopuli.minsalud.gov.co/pospopuli/Inicio20.aspx>
2. Se delimitó la población y los comparadores a través de la revisión de recomendaciones de guías de práctica clínica. Se consultaron las siguientes fuentes:
 - National Guideline Clearinghouse (NGC)
<http://www.guideline.gov/index.aspx>
 - Guidelines International Network (GIN)
<http://www.g-i-n.net/gin>
 - National Institute for Health and Care Excellence
<http://www.nice.org.uk/>
 - New Zealand Guidelines Group (NZGG)
<http://www.health.govt.nz/>
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
<http://www.sign.ac.uk/index.html>
 - Ministerio de Salud y Protección Social - IETS
<http://www.iets.org.co/>
 - GuíaSalud
<http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>
 - Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/>

2.2 Refinamiento de las preguntas de evaluación

Los aspectos a tratar por la presente evaluación estarán en el marco de la siguiente pregunta, la cual fue validada mediante consulta con actores clave incluyendo hematólogos y representantes de pacientes; fue publicada en la página web del IETS para comentarios, y después de 5 días hábiles, no se recibieron comentarios de ajustes, por lo cual se procedió a su publicación como pregunta definitiva de evaluación (14).

En pacientes con síndrome mielodisplásico y deleción 5q, ¿cuál es la efectividad y seguridad de lenalidomida comparada con terapia de soporte sin lenalidomida?

Cuadro 1. Pregunta de evaluación en estructura PICOT.

P I C O T	Población: la población elegible para el uso de la tecnología.	Pacientes con síndrome mielodisplásico y deleción 5q
	Intervención: la tecnología en salud de interés.	Lenalidomida
	Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición en salud de interés.	Terapia de soporte sin lenalidomida
	Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que se desean examinar del uso de las tecnologías.	<ul style="list-style-type: none"> - Supervivencia libre de progresión - Independencia transfusional o mejoría hematológica - Respuesta citogenética completa - Supervivencia global - Calidad de vida - Eventos adversos-toxicidad
	Tiempo	- 24 a 32 meses

2.3 Clasificación de la importancia de los desenlaces

La importancia relativa de los desenlaces descritos se calificó por parte de cada miembro del grupo desarrollador empleando la siguiente escala Likert, de acuerdo con la metodología propuesta por el GRADE Working Group.

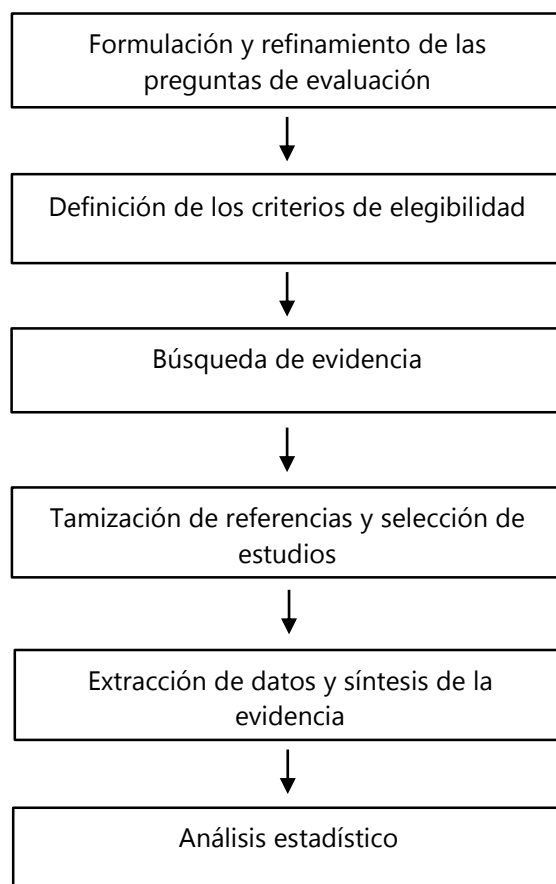
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Desenlace no importante para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace importante pero no crítico para la toma de decisiones (no se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).			Desenlace crítico para la toma de decisiones (se incluirá en el perfil de evidencia GRADE).		

Con base en la puntuación media del grupo, cada desenlace se clasificó en una de las tres categorías descritas. Todos los desenlaces definidos en la pregunta fueron clasificados como

desenlaces críticos. El Anexo 2 describe la puntuación media dada por el grupo para cada desenlace.

3. Metodología

A continuación se resumen los pasos de la evaluación:



La evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido *a priori* por el grupo desarrollador. Este protocolo se publicó en la página web del IETS, según la metodología propuesta en el “Manual de procesos participativos” del IETS (15).

La metodología seguida para este reporte de evaluación tecnológica se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (16).

3.1. Criterios de elegibilidad

3.1.1 Criterios de inclusión

Población

Pacientes con síndrome mielodisplásico y delección 5q.

Subgrupos

No aplica.

Tecnología de interés

Lenalidomida

Comparadores

Terapia de soporte (sin lenalidomida): la terapia de soporte debe ser administrada a todos los pacientes con SMD, independientemente del manejo farmacológico adicional. Incluye el manejo de la anemia mediante terapia transfusional de concentrados de hematíes y agentes estimulantes de la eritropoyesis como la epoetina, asociada o no, a factor estimulante de colonias de granulocitos. El tratamiento de soporte incluye además el manejo de la neutropenia, la trombocitopenia, la sobrecarga de hierro transfusional mediante agentes quelantes como el deferasirox, así como apoyo psicológico y rehabilitación.

Desenlaces

- Supervivencia libre de progresión
- Independencia transfusional o mejoría hematológica
- Respuesta citogenética completa
- Supervivencia global
- Calidad de vida
- Eventos adversos-toxicidad

Tiempo

Para el desenlace de supervivencia se tuvo en cuenta los resultados con el mayor tiempo de seguimiento, de acuerdo con lo reportado por los estudios identificados.

Estudios

Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados.

Idioma de publicación: inglés o español.

Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris.

Fecha de publicación: revisiones panorámicas y revisiones sistemáticas: últimos 5 años.

Estudios primarios: sin restricción.

Estudios que reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.

Diseño: Se priorizó la selección de revisiones sistemáticas considerando que actualmente este tipo de estudios aporta información clave para la toma de decisiones en salud. Sus resultados dan cuenta de los efectos (beneficios y daños) de las intervenciones en una población. En caso de no identificar evidencia proveniente de estas dos fuentes, se acude de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos, revisiones sistemáticas de estudios observacionales y estudios de cohortes analíticas.

3.1.2 Criterios de exclusion

Ninguno.

3.1.3 Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane.

3.1.4 Búsqueda en bases de datos electrónicas

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE (plataforma Wiley)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx)

Al requerirse la búsqueda de ensayos clínicos, se consultaron además de las anteriores, las siguientes bases de datos:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave "síndrome mielodisplásico", "deleción 5q" y "lenalidomida". La estrategia de búsqueda estuvo

compuesta por vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas. Esta estrategia se validó mediante una consulta con expertos y se adaptó para las diferentes fuentes de información.

Al no identificar revisiones sistemáticas, se realiza la búsqueda de estudios primarios, para la cual no aplica ninguna restricción en la fecha de publicación. Las búsquedas se realizaron sin restricción de idioma.

3.1.5 Otros métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados; adicionalmente, se realiza consulta con los expertos temáticos indagando sobre la existencia de estudios adicionales a los incluidos en la revisión y evaluando la vigencia de las conclusiones de la revisión. Durante el periodo de publicación del protocolo en la página web del IETS, se recibió además, información y evidencia por parte de productores y comercializadores.

Adicionalmente, se llevó a cabo una revisión de los reportes sobre vigilancia poscomercialización de la tecnología de interés en las siguientes fuentes:

- Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) – Colombia
- Uppsala Monitoring Centre (UMC)
- European Medicines Agency (EMA)
- Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) - Brasil
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) - Reino Unido
- Food and Drug Administration (FDA) - Estados Unidos

Tabla 1. Información relacionada con vigilancia poscomercialización para lenalidomida.

Agencia Sanitaria	Fecha	Observación	Fuente
FDA	02/09	Se requieren hacer ajustes de dosis en pacientes con falla renal severa a moderada y pacientes en diálisis.	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm299519.htm
	4/08/11 05/07/12	Aumento de la probabilidad de desarrollar nuevos tipos de cáncer en pacientes con diagnóstico nuevo de mieloma múltiple	http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm250606.htm
	03/12	Los pacientes con mieloma múltiple que han sido tratados con lenalidomida, con melfalan y trasplante de médula osea tienen mayor incidencia de presentar cáncer secundario particularmente leucemia mieloide aguda y linfoma no hodgkin. Es necesario monitorear a los pacientes y tener en cuenta el riesgo beneficio al emplear la lenalidomida.	http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm299519.htm
	05/12	Se incluyó dentro de la información al médico: Riesgo de desarrollar otros cánceres Revlimid contiene lactosa Alerta acerca de la presencia de lenalidomida en semen	
	11/13	Aumento de la mortalidad en pacientes con leucemia linfocítica crónica de estudio prospectivo randomizado al compararlo con clorambucilo	
	09/14	Aumento significativo de tromboembolismo venoso profundo y embolismo pulmonar, así como del riesgo de infarto del miocardio en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida.	
EMA	23/09/11	Se mantiene el balance riesgo beneficio de forma positiva, a pesar del riesgo de ocasionar cáncer secundario en el tratamiento de mieloma múltiple combinado con dexametasona.	http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
INVIMA	11/05/12	Riesgo de desarrollo de nuevos hallazgos malignos de acuerdo a FDA. "La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora considera, que los titulares de los productos con principio activo Lenalidomida, deben allegar información relacionada con el incremento de riesgos de desarrollar nuevas neoplasias con miras a evaluar la situación del medicamento en cuanto al balance beneficio/riesgo." Acta 43 de 2012	https://www.invia.gov.co/images/pdf/farmacovigilancia/alertas/Consolidado%20alertas_2012.pdf
	10/02/11	Riesgo de aparición de aparición de acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos. según MHRA "La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la	

		<i>Comisión Revisora recomienda llamar a revisión de oficio el producto Revlimid® (Lenalidomida) para evaluar los nuevos efectos adversos relacionados con acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos asociados al uso de este medicamento ,reportado en la alerta reciente". Acta 12 Numeral 3.6.5</i>	
	08/04/11	Riesgo de neoplasias malignas de acuerdo a información de FDA: "La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe de seguridad del medicamento lenalidomina y acepta las recomendaciones del grupo de farmacovigilancia en cuanto a llevar a cabo seguimiento a los pacientes tratados con este medicamento por parte de los profesionales de la salud y reportar cualquier evento adverso al programa nacional de farmacovigilancia del Invima" Acta 27 Numeral 3,6,2.	
	11/05/11	Riesgo de tumores secundarios de acuerdo a información de FDA: "La Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora acusa recibo del informe de seguridad del medicamento lenalidomina y acepta las recomendaciones del grupo de farmacovigilancia en cuanto a llevar a cabo seguimiento a los pacientes tratados con este medicamento por parte de los profesionales de la salud y reportar cualquier evento adverso al programa nacional de farmacovigilancia del Invima" Acta 27 Numeral 3,6,2	
MHRA	11/11	Los pacientes que reciben lenalidomida, el riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer es cuatro veces mayor. Los profesionales de la salud deben contemplar esta posibilidad al emplear este medicamento.	http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/DrugAlerts/index.htm
	07/02/11	Los pacientes que reciben lenalidomida deben ser monitorizados ampliamente para evidenciar eventos tromboembólicos venosos y arteriales. En caso de presentarse se debe suspender el tratamiento con lenalidomida y considerar emplear un anticoagulante apropiado.	
	01/13	La elevación de las enzimas hepáticas ocurre de 1 a 10 pacientes de cada 100 tratados con lenalidomida, la mayoría de estos eventos no son serios. Menos del 1% presentan daño hepático: falla hepática grave, hepatitis tóxica, hepatitis hepatocelular, hepatitis colestásica, Se recomienda monitorizar la función hepática con la misma frecuencia que las pruebas hematológicas, y tener especial cuidado en pacientes con antecedentes de problemas hepáticos o si se administra de manera concomitante medicamentos que afecten la función hepática.	

3.1.6 Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda y sus resultados fueron almacenados en formato electrónico. Los resultados de las búsquedas se descargaron en una biblioteca del programa EndNote X6®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de este paso se resumen mediante el diagrama de flujo PRISMA.

3.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente (LP/JC), examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor verificó que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tuvo en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente.

Los resultados de este paso se resumen mediante el diagrama de flujo PRISMA.

3.3 Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada por un experto metodólogo, empleando la siguiente herramienta:

- Ensayos clínicos: herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

3.4 Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Los hallazgos para cada comparación y desenlace de interés, se presentan en formato narrativo.

Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor, confrontando los resultados incluidos en el reporte de evaluación con los resultados presentados en las publicaciones originales.

4. Resultados

4.1 Búsqueda de evidencia

Los resultados de las estrategias de búsqueda se detallan en el Anexo 3.

4.2 Tamización de referencias y selección de estudios

Los resultados de la tamización de referencias y selección de estudios se presentan en el Anexo 4. El listado de estudios incluidos y excluidos se presenta los Anexos 5 y 6.

4.3 Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 7.

4.4 Síntesis de la evidencia

Los resultados y conclusiones de este reporte se basan en 1 ensayo clínico fase 3. Se incluye además en la síntesis de evidencia una descripción comparativa de 4 ensayos clínicos fase 2.

4.5. Descripción de los estudios

Las características de los estudios incluidos se presentan en el Anexo 8.

4.6. Efectividad y seguridad

Efectividad

El estudio de Fenaux 2011 (17), un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado, doble ciego, con fase de extensión abierta, fue el único ensayo clínico identificado que comparara el uso de lenalidomida contra placebo en pacientes con SMD con del5q y anemia dependiente de transfusión. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir lenalidomida 10 mg/día en los días 1-21, lenalidomida 5mg/día en los días 1-28 o placebo en los días 1-28. El desenlace primario evaluado, fue la independencia transfusional (IT) por 26 semanas consecutivas o más y los desenlaces secundarios incluyeron la respuesta eritroide (RE), duración de la IT, respuesta citogenética, supervivencia global (SG), progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), seguridad y calidad de vida. El tratamiento abierto se instauró en aquellos pacientes que después de iniciar el estudio tuvieron menor respuesta eritroide (RE) a la semana 16.

La población aleatorizada (N= 205) fue asignada a recibir lenalidomida 10mg (n=69), lenalidomida 5mg (n=69) o placebo (n=67), la cual fue incluida para el análisis por intención de tratar (ITT) y el análisis de seguridad. Posterior a un estudio de confirmación de la deleción5q y la morfología medular, realizadas después de la aleatorización, se definió la población para el análisis por intención de tratar modificado (ITTm), que incluyó un total de 139 pacientes (lenalidomida 10mg, n=41, lenalidomida 5mg, n=57, placebo, n=41).

Los resultados muestran, que en ambas poblaciones de estudio (ITTm e ITT), se alcanzó la IT \geq 26 semanas, con un 56.1% de pacientes en el grupo de lenalidomida 10mg, 42.2% en el grupo de lenalidomida 5mg, comparado con 5.9% en el grupo que recibió placebo, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$). El tiempo promedio para alcanzar

esta respuesta fue de 1 ciclo en el 48.8% de los casos, 2 ciclos en el 37.2%, 3 ciclos en el 9.3% y 4 ciclos para 4.7% de los pacientes. Al analizar los datos por subgrupos de dosis de lenalidomida, se reportaron diferencias significativas a favor de la dosis de 10mg, comparado con la de 5mg.

Para el análisis de respuesta citogenética (completa + parcial) se reporta para la población ITTm, que 50% de los pacientes en el grupo de lenalidomida 10mg y 25% en el grupo de lenalidomida 5mg alcanzaron este desenlace. Para la respuesta citogenética completa (RCC) específicamente, los resultados fueron de 29.4% y 15.6% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos de lenalidomida; sin embargo, no se presentó ningún caso de RC en el grupo que recibió placebo, estableciéndose una diferencia significativa para la comparación entre placebo y ambos grupos de lenalidomida ($p < 0.01$).

Al evaluar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), se reportó un cambio significativo en los puntajes del cuestionario FACT-An en los dos grupos de lenalidomida después de la semana 12 de tratamiento con relación a la línea de base, estableciéndose diferencias significativas al compararlos con los puntajes del grupo que recibió placebo ($p < 0.05$).

Para la población de estudio analizada para seguridad (ITT), el tiempo promedio de seguimiento para evaluar progresión a LMA fue de 30.9 meses en el grupo que recibió placebo, de 31.8 meses en el grupo de lenalidomida 5mg y de 36.1 meses en el grupo de lenalidomida 10mg. Incluyendo las dos fases del estudio, 21 pacientes del grupo placebo progresaron a LMA (4 de 11 que recibieron placebo y no recibieron lenalidomida a lo largo del estudio y 17 de 56 pacientes que iniciaron con placebo y recibieron posteriormente lenalidomida 5mg), 16 (23.2%) de los 69 pacientes que recibieron lenalidomida 5mg y 15 (21.7%) de los 69 pacientes que recibieron lenalidomida 10mg, determinándose un riesgo acumulado de progresión a AML para ambos grupos de lenalidomida de 16.8% (IC 95%, 9.8-23.7) a 2 años y de 25.1% (IC 95%, 17.1-33.1) a 3 años.

En relación a la tasa de SG se estimó un promedio de 42.4 meses, 35.5 meses y 44.5 meses para los grupos placebo, lenalidomida 5mg y lenalidomida 10mg respectivamente, con una SG a 3 años en el grupo de lenalidomida de 56.5% (IC 95% 49.5%-63.4%).

Seguridad

Los eventos adversos Grado III/IV durante la fase doble-ciego del estudio, fueron mielosupresión y trombosis venosa profunda (TVP), ésta última en 5.8% de los pacientes que recibieron lenalidomida 10mg, 1.4% de los pacientes del grupo de lenalidomida 5mg, y 1.5% de los pacientes que recibieron placebo. Otros eventos adversos reportados fueron infección (10 mg: 16%; 5 mg: 9%), y neutropenia febril (10 mg: 1%; 5 mg: 3%) en los tres grupos respectivamente. El abandono del tratamiento secundario a eventos adversos serios se reportó en 8.7% de los pacientes del grupo de lenalidomida 10mg, 17.4% en el grupo de 5mg, y en 4.5% de los del grupo placebo.

A continuación se realiza una descripción comparativa de los ensayos clínicos de un solo brazo, identificados.

Oliva 2013 (18)		List 2006 (19)	Le Bras 2011 (20)	Harada 2009 (21)
Características				
Tipo de estudio	Ensayo clínico multicéntrico, de un brazo, abierto.	Ensayo clínico, abierto de un solo brazo	Ensayo clínico multicéntrico, de un brazo, abierto.	Ensayo clínico multicéntrico, de un brazo, abierto.
Población	Pacientes con SMD de riesgo bajo-intermedio, del5q y anemia de causa no especificada.	Pacientes con SMD de riesgo bajo-intermedio, del5q y anemia dependiente de transfusión.	Pacientes con SMD de riesgo bajo-intermedio, del5q y anemia dependiente de transfusión.	Pacientes con SMD de riesgo bajo-intermedio, del5q y anemia dependiente de transfusión.
No. de participantes	N=45	N=148	N=95	N=11
Desenlaces				
Intervención	Lenalidomida 10mg/d por 21 días.	Lenalidomida 10mg/d por 21 días por cada ciclo de 28 días.	Lenalidomida 10mg/d por 21 días cada 28 días durante mínimo 16 semanas.	Lenalidomida 10mg/d por 21 días.
Tiempo de seguimiento	21.9 meses	24 semanas	18 meses	48.1 semanas (28.1–56.1)
Supervivencia libre de progresión	22.3 meses (0.4-38.5 meses)	No evaluada	No evaluada	No evaluada
Independencia transfusional o mejoría hematológica-RE	82% de los pacientes alcanzó RE en las 24 sem, con un tiempo promedio de 9 sem.	112 (76%) tuvieron respuesta al tratamiento; de éstos, 99 (67%) no requirieron transfusiones a la sem 24. Tiempo para IT: de 4.6 sem	62 pacientes (65%)	11 (100%) con un tiempo promedio de 6.3 semanas
Respuesta citogenética (RCC o RCP)	22% alcanzó RCC	38 (45%) presentaron RCC (IC 95% 34-56) y 24 (28%) presentaron RCP (IC 95% 9-39)	De los 62 pacientes que alcanzaron IT, 15 fueron evaluados para RC; de éstos, 9 (60%) obtuvieron RC incluyendo 3 (20%) con RCC y 6 (40%) con RCP	3 pacientes alcanzaron RC

	Oliva 2013 (18)	List 2006 (19)	Le Bras 2011 (20)	Harada 2009 (21)
Supervivencia global	No evaluada	No evaluada	No evaluada	No evaluada
Calidad de vida	Cambios en el cuestionario de CVRS en dominio físico basal: 39±22; a las 12 sem: 52±25; 24 sem:69±1	No evaluada	No evaluada	No evaluada
Eventos adversos-toxicidad	EA GIII/IV más frecuentes: neutropenia y trombocitopenia	Los EA más frecuentes fueron neutropenia y trombocitopenia 54.7% y 43.9% respectivamente	EA GIII/IV más frecuentes: neutropenia y trombocitopenia 74% y 37.9% respectivamente; 8.5% presentaron TVP.	neutropenia (n=10), leucopenia (n=6), linfopenia (n=3), trombocitopenia (n=1).

CVRS: calidad de vida relacionada con la salud. RE: respuesta eritroide. RCC: Respuesta citogenética completa.

TVP: trombosis venosa profunda

5. Discusión

El tratamiento efectivo para pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio y anemia dependiente de transfusiones es limitado; la delección del brazo largo del cromosoma 5 (del5q) es una de las anormalidades cromosómicas más frecuentes en estos pacientes que confiere un mejor pronóstico de la enfermedad; sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren transfusiones sanguíneas, dependencia que se constituye como un factor de mal pronóstico que genera además un impacto negativo en la calidad de vida. (22)

Lenalidomida es un agente inmunomodulador aprobado por la FDA, recientemente aprobado por la agencia regulatoria europea (23) y en el contexto nacional por el INVIMA, para el tratamiento de pacientes con SMD de riesgo bajo o intermedio con anemia dependiente de transfusión, asociado a del5q.

Esta evaluación analizó la efectividad y seguridad de lenalidomida en pacientes con SMD y delección 5q. Como resultado de la búsqueda de evidencia, se identificó un único ensayo clínico fase 3 que compara el uso de este medicamento contra placebo.

El estudio de Fenaux muestra que el uso de lenalidomida se asocia con una respuesta efectiva en términos de alcanzar IT por más de 26 semanas consecutivas cuando se compara con placebo, principalmente a dosis de 10mg, dosis con la cual 57% de los pacientes alcanzó esta respuesta. El análisis demuestra que la dosis de 10mg es más efectiva, con diferencias estadísticamente significativas comparado con la dosis de 5mg. De forma similar, la RC se presenta en una mayor proporción con la dosis de 10mg, comparado con la dosis de 5mg

(50% vs 25% respectivamente); los resultados resultan similares para una RCC. Estos resultados coinciden con los estudios identificados de un solo brazo.

Los resultados del estudio no demuestran diferencias en relación a la progresión a LMA entre los 3 grupos evaluados, lo que sugiere que lenalidomida no influye de manera significativa en la progresión de la enfermedad; sin embargo, el estudio de List 2014 (19), el cual reporta los desenlaces a largo plazo del estudio MDS 003 (fase 2 de Fenaux 2011) con un seguimiento de aproximadamente 3 años, describe que este riesgo de progresión se encuentra ligado a la duración de la IT y a la respuesta citogenética; adicionalmente afirma que el tiempo de progresión fue mayor en pacientes con del5q aislada, comparada con aquellos que presentaban otras anormalidades citogenéticas adicionales.

Se estimó una SG promedio de 42.4 meses, 35.5 meses y 44.5 meses para los grupos placebo, lenalidomida 5mg y lenalidomida 10mg respectivamente; sin embargo, no se identificaron diferencias significativas entre los grupos. Nuevamente, el estudio de List 2006 describe que la SG en pacientes que reciben lenalidomida depende principalmente de la respuesta obtenida en IT y RC, siendo mayor en este estudio, en los pacientes que alcanzaron IT mayor a 8 semanas (4.3 vs 2 años, $p < 0.0001$) y RC (4.9 vs 3.1 años $p = 0.01$)

La evidencia identificada en el presente reporte es escasa en términos de ensayos clínicos controlados, con solo un estudio identificado; sin embargo, los resultados de este estudio son consistentes con los de estudios de un solo brazo descritos también en el presente informe. En conjunto, se demuestra la efectividad de lenalidomida principalmente en términos de IT y RC; así mismo, estos desenlaces influyen en la SPL Y SG de estos pacientes.

6. Conclusiones

La evidencia que sustenta estos hallazgos se basa en un solo ensayo clínico controlado, aleatorizado; sin embargo, su efectividad clínica es consistente y similar a la de los estudios identificados de un solo brazo.

Efectividad: lenalidomida es una intervención terapéutica efectiva para el tratamiento del SMD con delección 5q, el cual ha demostrado su beneficio clínico, principalmente en parámetros específicos de respuesta (IT, RC), demostrando una mayor efectividad en dosis de 10mg/día.

Seguridad: dentro de los eventos adversos más comúnmente relacionados con el uso de lenalidomida en SMD, se reportan neutropenia y trombocitopenia. Estos eventos deben ser considerados para realizar un seguimiento estricto y realizar ajustes de dosis pertinentes.

Referencias bibliográficas

1. Malcovati L, Hm-LE, Bowen D., et al. . Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122(17):2943-64.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. 2015.
3. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD), Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Guías españolas de diagnóstico y tratamiento de los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielomonocítica crónica. 2012.
4. J. TAAV. Myelodysplastic Syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1872-5.
5. Gaballa MR, Besa EC. Myelodysplastic syndromes with 5q deletion: pathophysiology and role of lenalidomide. *Annals of Hematology*. 2014;93(5):723-33. PubMed PMID: 24627193.
6. Instituto Nacional del Cáncer. Síndromes mielodisplásicos: Tratamiento (PDQ) Instituto Nacional del Cáncer de los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/sindromemielodisplastico/Patient/page2>.
7. Methodology WCCfDS. WHOCC - ATC/DDD Index 2012 [cited 2013]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
8. EMA. European Medicines Agency - Human medicine - Revlimid European Medicines Agency 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
9. Truven Health Analytics Inc. Drug details - MICROMEDEX®. Micromedex 2.0 2014.
10. Home - MICROMEDEX® [Internet]. 2014 [cited 10/11/14]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>.
11. INVIMA. Búsqueda por principio activo - Farmacovigilancia 2014 [cited 2014 10 de noviembre]. Available from: https://www.invima.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=3620%3Abusqueda-por-principio-activo&catid=191%3Afarmacovigilancia&Itemid=323.
12. INVIMA. Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos 2014 [cited 2014 01/05/14]. Available from: http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.
13. Sackett D, Straus S, Richardson W. Formulando preguntas contestables. In: Sackett D, Straus S, Richardson W, Rosenberg W, Haynes B, editors. *Medicina Basada en la Evidencia: Cómo practicar y enseñar la MBE*. 2a ed. Barcelona: Ediciones Harcourt; 2001. p. 11-24.
14. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual metodológico de procesos participativos. Bogotá DC., 2014.
15. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual de procesos participativos. Bogotá D.C. 2014.
16. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.

17. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-76. PubMed PMID: 21753188.
18. Oliva EN, Latagliata R, Lagana C, Breccia M, Galimberti S, Morabito F, et al. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(11):2458-65. PubMed PMID: 23432724.
19. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1456-65. PubMed PMID: 17021321.
20. Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, Delaunay J, et al. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion--the GFM experience. *Leukemia Research*. 2011;35(11):1444-8. PubMed PMID: 21715006.
21. Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, et al. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *International Journal of Hematology*. 2009;90(3):353-60. PubMed PMID: 19705057.
22. Goss TF, Szende A, Schaefer C, Totten PJ, Knight R, Jadersten M, et al. Cost effectiveness of lenalidomide in the treatment of transfusion-dependent myelodysplastic syndromes in the United States. *Cancer Control*. 2006;13 Suppl:17-25. PubMed PMID: 17242663.
23. Garcia-Manero G. Myelodysplastic syndromes: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*. 2014;89(1):97-108. PubMed PMID: 24464505.

Anexos

Anexo 1. Registros sanitarios vigentes para las tecnologías de interés.

Registro sanitario	Nombre comercial	Consideraciones farmacéuticas	Indicación de acuerdo a la condición de salud evaluada	Titular del registro
INVIMA 2009m-0009533	Revlimid® 5 mg cápsulas	Forma farmacéutica: CD- cápsula dura Concentración: 5mg Vía de administración: Oral Presentación: Caja por 21 cápsulas en blister PVC/PCTFE con folia de aluminio "	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED
INVIMA 2009m-0009600	Revlimid® 25 mg cápsulas	Forma farmacéutica: cd - cápsula dura concentración: 5mg vía de administración: oral presentación:caja por 21 cápsulas en blister pvc/pctfe con folia de aluminio	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED
INVIMA 2009m-0009602	Revlimid® 15 mg cápsulas	Forma farmacéutica: cd - cápsula dura concentración: 5mg vía de administración: oral presentación:caja por 21 cápsulas en blister pvc/pctfe con folia de aluminio	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED
INVIMA 2009m-0009590	Revlimid® 10 mg cápsulas	Forma farmacéutica: cd - cápsula dura concentración: 5mg vía de administración: oral presentación:caja por 21 cápsulas en blister pvc/pctfe con folia de aluminio	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED
INVIMA 2009m-0009600	Revlimid® 25 mg cápsulas	Forma farmacéutica: cd - cápsula dura concentración: 5mg vía de administración: oral presentación:caja por 21 cápsulas en blister pvc/pctfe con folia de aluminio	Síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q y en mieloma múltiple en combinación con dexametasona en pacientes que han recibido una terapia anterior	CELGENE EUROPE LIMITED

Fuente: Construcción propia con base en (12)

Anexo 2. Clasificación de la importancia de los desenlaces.

Desenlace	Puntuación media del grupo
Supervivencia libre de progresión	8,2
Independencia transfusional o mejoría hematológica	8,6
Respuesta citogenética completa	7,8
Supervivencia global	7,8
Calidad de vida	8,2
Eventos adversos-toxicidad	8

Anexo 3. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica No. 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	27/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp myelodysplastic syndromes/ (16965) 2. myelodysplastic syndromes.tw. (5668) 3. (myelodysplastic adj3 syndrome\$.tw. (12518) 4. (dysmyelopoietic adj3 syndrome\$.tw. (56) 5. (hematopoietic adj3 myelodysplasia\$.tw. (0) 6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (20340) 7. 5q syndrome.tw. (286) 8. (5q adj3 syndrome).tw. (362) 9. (chromosome adj3 5q adj3 deletion adj3 syndrome).tw. (14) 10. (5q adj3 deletion adj3 syndrome).tw. (59) 11. (refractory adj3 macrocytic adj3 anemia adj3 due to adj3 5q deletion).tw. (0) 12. 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (371) 13. lenalidomide.tw. (2213) 14. 6 or 12 (20420) 15. 13 and 14 (391) 16. limit 15 to "therapy (maximizes sensitivity)" (327)
Referencias identificadas	327
Referencias sin duplicados	327

Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Elsevier
Fecha de búsqueda	27/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Controlled clinical trial, randomized controlled trial
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 'myelodysplastic syndrome'/exp (28,966) #2 'myelodysplastic syndrome':ab,ti (10,321) #3 bone:ab,ti AND (marrow NEAR/3 dysplasia):ab,ti (193) #4 myelodysplastic:ab,ti AND syndrome:ab,ti AND mds:ab,ti (5,911)

Reporte de búsqueda electrónica No. 2	
	#5 myelodysplasia:ab,ti (3,679) #6 (myelodysplastic NEAR/3 syndrome*):ab,ti (16,767) #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 (31,465) #8 '5q- syndrome'/exp (501) #9 '5q- syndrome':ab,ti (482) #10 myelodysplastic:ab,ti AND (syndrome NEAR/5 associated):ab,ti AND with:ab,ti AND isolated:ab,ti AND del:ab,ti AND 5q:ab,ti (7) #11 #8 OR #9 OR #10 (697) #12 'lenalidomide'/exp (8,772) #13 'lenalidomide':ab,ti (4,668) #14 #12 OR #13 (8,998) #15 #7 OR #11 (31,510) #16 #14 AND #15 (1,675) #17 #16 AND ('article'/it OR 'article in press'/it) (486) #18 #16 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) (42)
Referencias identificadas	42
Referencias sin duplicados	42

Reporte de búsqueda electrónica No. 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews + DARE
Plataforma	Cochrane Library
Fecha de búsqueda	28/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	#1 "Myelodysplastic Syndrome" (393) #2 5q deletion (13) #3 lenalidomide 207 #4 #1 or #2 (399) #5 #4 and #3 (23)
Referencias identificadas	23
Referencias sin duplicados	23

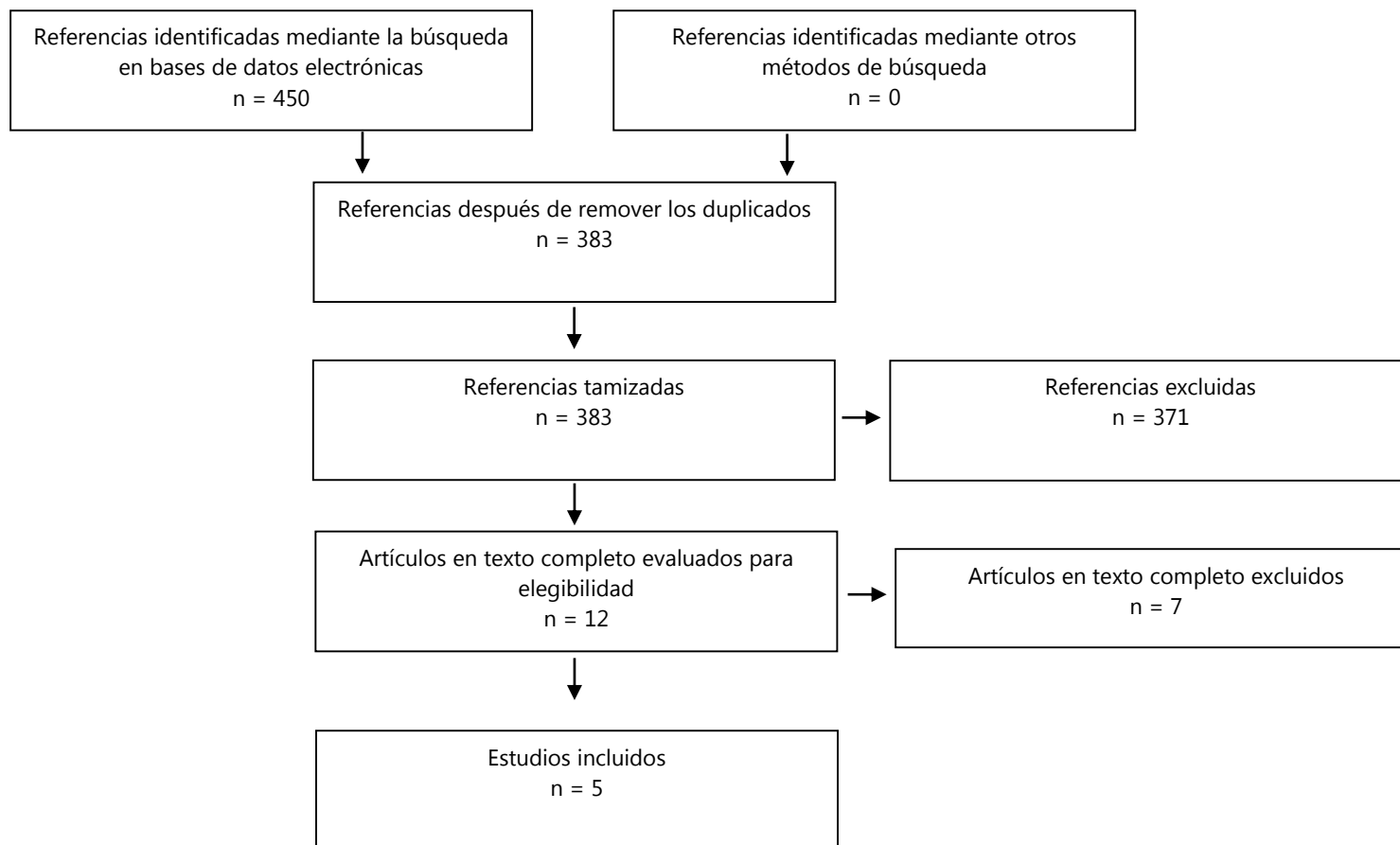
Reporte de búsqueda electrónica No. 4	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual de la Salud (Búsqueda vía formulario iAH)
Fecha de búsqueda	28/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno

Estrategia de búsqueda (resultados)	(tw:(síndrome mielodisplásico)) OR (tw:(deleción 5q)) AND (tw:(lenalidomida))
Referencias identificadas	1
Referencias sin duplicados	1

Reporte de búsqueda electrónica No. 5	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	CENTRAL
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	28/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp myelodysplastic syndromes/ (237) 2. myelodysplastic syndromes.tw. (215) 3. (myelodysplastic adj3 syndrome\$).tw. (448) 4. (dysmyelopoietic adj3 syndrome\$).tw. (0) 5. (hematopoetic adj3 myelodysplasia\$).tw. (0) 6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 (519) 7. 5q syndrome.tw. (1) 8. (5q adj3 syndrome).tw. (2) 9. (chromosome adj3 5q adj3 deletion adj3 syndrome).tw. (0) 10. (5q adj3 deletion adj3 syndrome).tw. (0) 11. (refractory adj3 macrocytic anemia adj3 due to 5q deletion).tw. (0) 12. 7 or 8 or 9 or 10 or 11 (2) 13. 6 or 12 (519) 14. lenalidomide.tw. (143) 15. 13 and 14 (11)
Referencias identificadas	11
Referencias sin duplicados	11

Reporte de búsqueda electrónica No. 6	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP
Plataforma	Portal
Fecha de búsqueda	28/11/2014
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	In the Title: myelodysplastic syndrome OR 5q In the Intervention: lenalidomide
Referencias identificadas	46
Referencias sin duplicados	46

Anexo 4. Diagrama de flujo de la búsqueda, tamización y selección de evidencia (búsqueda *de novo*).



Tomado de Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*. 2009 Oct;62(10):e1-34.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la evaluación.

- Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood*. 2011;118(14):3765-76. PubMed PMID: 21753188.
- Harada H, Watanabe M, Suzuki K, Yanagita S, Suzuki T, Yoshida Y, et al. Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with a deletion 5q abnormality. *International Journal of Hematology*. 2009;90(3):353-60. PubMed PMID: 19705057.
- Le Bras F, Sebert M, Kelaidi C, Lamy T, Dreyfus F, Delaunay J, et al. Treatment by Lenalidomide in lower risk myelodysplastic syndrome with 5q deletion--the GFM experience. *Leukemia Research*. 2011;35(11):1444-8. PubMed PMID: 21715006.
- List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(14):1456-65. PubMed PMID: 17021321.
- Oliva EN, Latagliata R, Lagana C, Breccia M, Galimberti S, Morabito F, et al. Lenalidomide in International Prognostic Scoring System Low and Intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. *Leukemia & Lymphoma*. 2013;54(11):2458-65. PubMed PMID: 23432724.

Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la evaluación y razones para su exclusión

- Giagounidis A, Mufti GJ, Mittelman M, Sanz G, Platzbecker U, Muus P, et al. Outcomes in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with isolated deletion 5q treated with lenalidomide: a subset analysis from the MDS-004 study. *European Journal of Haematology*. 2014;93(5):429-38. PubMed PMID: 24813620.

Razón: El diseño del estudio no corresponde con el definido para la evaluación. Realiza el análisis de los resultados del MDS-004 (Fenaux 2011).

- Gohring G, Giagounidis A, Busche G, Kreipe HH, Zimmermann M, Hellstrom-Lindberg E, et al. Patients with del(5q) MDS who fail to achieve sustained erythroid or cytogenetic remission after treatment with lenalidomide have an increased risk for clonal evolution and AML progression. *Annals of Hematology*. 2010;89(4):365-74. PubMed PMID: 19855965.

Razón: El diseño del estudio no corresponde con el definido para la evaluación.

- List A, Kurtin S, Roe DJ, Buresh A, Mahadevan D, Fuchs D, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(6):549-57. PubMed PMID: 15703420.

Razón: La población no corresponde a la definida para esta evaluación

- List AF, Bennett JM, Sekeres MA, Skikne B, Fu T, Shammo JM, et al. Extended survival and reduced risk of AML progression in erythroid-responsive lenalidomide-treated patients with lower-risk del(5q) MDS. *Leukemia*. 2014;28(5):1033-40. PubMed PMID: 24150217. Pubmed Central PMCID: PMC4017258.

Razón: El diseño del estudio no corresponde con el definido para la evaluación. Realiza el análisis de los resultados del MDS-003 (List 2006)

- Oliva EN, Cuzzola M, Aloe Spiriti MA, Poloni A, Lagana C, Rigolino C, et al. Biological activity of lenalidomide in myelodysplastic syndromes with del5q: results of gene expression profiling from a multicenter phase II study. *Annals of Hematology*. 2013;92(1):25-32. PubMed PMID: 22983750.

Razón: El diseño del estudio no corresponde con el definido para la evaluación.

- Revicki DA, Brandenburg NA, Muus P, Yu R, Knight R, Fenaux P. Health-related quality of life outcomes of lenalidomide in transfusion-dependent patients with Low- or Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with a chromosome 5q deletion: results from a randomized clinical trial. *Leukemia Research*. 2013;37(3):259-65. PubMed PMID: 23273538.

Razón: El diseño del estudio no corresponde con el definido para la evaluación. Realiza el análisis de los resultados del MDS-004 (Fenaux 2011).

- Ximeri M, Galanopoulos A, Klaus M, Parcharidou A, Giannikou K, Psyllaki M, et al. Effect of lenalidomide therapy on hematopoiesis of patients with myelodysplastic syndrome

associated with chromosome 5q deletion. Haematologica. 2010;95(3):406-14. PubMed PMID: 19773257. Pubmed Central PMCID: PMC2833070.

Razón: No evalúa los desenlaces de interés

Anexo 7. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane).

Dominio	Fenaux 2011 (17)
Generación de la secuencia de aleatorización (sesgo de selección)	Bajo
Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	No claro
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo
Cegamiento de los evaluadores del resultado (sesgo de detección)	No claro
Datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste)	Bajo
Reporte selectivo de los resultados (sesgo de notificación)	Bajo
Otras fuentes de sesgo †	Bajo
Resumen del riesgo de sesgo ††	No claro

†

†† Resumen del riesgo de sesgo: bajo (bajo riesgo de sesgo para todos los dominios), alto (alto riesgo de sesgo para uno o más dominios) y no claro (riesgo de sesgo no claro para uno o más dominios).

Tomado de Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] 2011.

Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 8. Características de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la síntesis de evidencia.

Fenaux 2011 (17)	
Estado de publicación	Publicado
Diseño	Ensayo clínico fase 3, multicéntrico controlado, aleatorizado, doble ciego, con fase de extensión no cegada
Población	Pacientes con SMD y delección 5q y anemia dependiente de transfusión
Lugar	RU, Francia, Alemania, Italia, España, Bélgica, Holanda, Suiza e Israel
Comparaciones	Lenalidomida 10mg/día, lenalidomida 5mg/día, placebo
Desenlaces	IT>26 semanas consecutivas, respuesta hematológica, duración de la IT, respuesta citogenética, SG, progresión a LMA y calidad de vida relacionada con la salud
Hipótesis de investigación y tipo de análisis (por protocolo o intención de tratar)	Comparar la efectividad y seguridad de lenalidomida comparado con placebo. Análisis por intención de tratar
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	N=205 (placebo n=67, lenalidomida 5mg n=69, lenalidomida 10mg n=69)
Tiempo de seguimiento	52 semanas, primera evaluación a las 16 semanas
Pérdidas (%)	No se describe de manera específica
Fuentes de financiación	Corporación Celgene
Conclusiones	Lenalidomida, tanto en dosis de 5mg como de 10mg mostraron respuestas significativas en IT, respuesta citogenética y fueron generalmente bien tolerados

IT: Independencia transfusional. SG: supervivencia global. LMA: Leucemia mieloide aguda



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



ietscolombia.blogspot.com



[@ietscolombia](#)