



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza

Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario)

Lenalidomida en pacientes adultos con síndrome POEMS

Reporte No. 1

Diciembre 2020

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 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

León Guzmán Érika. Odontóloga. Especialista en Epidemiología. MSc Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud- IETS

Revisores

Velandia María Constanza. Química Farmacéutica. MSc Efectividad Clínica. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de actualización de metodologías que contribuyan a la reglamentación e implementación de políticas, planes y programas relacionados con tecnologías en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 568 de 2020.

Conflictos de interés

Los autores declaran, 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 este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

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.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tendrán un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante para la toma de decisiones por parte del Ministerio de Salud y Protección Social.

El desarrollo de este estudio técnico se limita al análisis de la nominación como esta fue publicada por el Min Salud, y se circunscribe al estudio de los criterios por los cuales la tecnología fue nominada.

Citación

León-Guzmán E. Resumen de evidencia UNIRS (Uso No Indicado en el Registro Sanitario) Lenalidomida en pacientes adultos con síndrome POEMS. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co © Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Lenalidomida en pacientes con síndrome POEMS

1. Descripción del medicamento

Principio activo del medicamento: lenalidomida

Forma farmacéutica: cápsula dura

Concentración: 5, 10 y 25 mg

Vía de administración: oral

Indicación INVIMA: síndrome mielodisplásico de riesgo bajo a intermedio y con delección 5 q. en mieloma múltiple en combinación con dexametasona.

Uso UNIRS: síndrome POEMS:(P) polirradiculoneuropatía , (O) organomegalia, E endocrinopatía , (M) trastorno de proliferación clonal de células plasmáticas y (S)cambios cutáneos

2. Pregunta de investigación

¿Es la lenalidomida efectiva y segura para el tratamiento del síndrome de POEMS?

Población	Pacientes adultos con síndrome de POEMS (La edad de inicio promedio de la enfermedad se sitúa en la quinta o sexta décadas de vida)
Intervenciones	Lenalidomida
Comparador	Cuidado estándar
Desenlaces	Efectividad/Eficacia : Progresión enfermedad Seguridad :Eventos adversos, toxicidad

3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura a partir de una pregunta PICO previamente estructurada y exhaustiva en bases de datos electrónicas (MEDLINE (vía ovid), EMBASE (vía ovid), LILACS, Cochrane Library, Epistemonikos), en literatura gris (opengrey, google) y la estrategia de bola de nieve. Utilizando como términos clave "POEMS syndrome", "lenalodomide"; la búsqueda se limitó a revisiones sistemáticas y los resultados se restringieron a los idiomas: inglés y español. Se identifica una revisión sistemática publicada en 2014, así que nuevamente se hace la búsqueda pero limitado a ensayos clínicos publicados desde 2013.

En los registros identificados, se eliminaron los duplicados y las publicaciones restantes

fueron tamizadas por título y resumen por un investigador; la selección de los estudios se realizó de acuerdo a los criterios de elegibilidad predefinidos, aquellos seleccionados se revisaron en texto completo. Finalmente, se realizó una síntesis cualitativa de los hallazgos obtenidos.

4. Resultados

Síntesis de la evidencia

Se identifica una revisión sistemática de *Zagouri et al.* publicada en 2014 de estudios observacionales, que agrupa 11 estudios (51 pacientes con síndrome POEMS) quienes reciben lenalidomida a una dosis de 25 mg (días 1 a 21) en combinación con dexametasona (40 mg semanales en ciclos de 28 días), hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad. Esta revisión reporta Supervivencia Libre de Progresión (SLP) lograda con lenalidomida fue a los 12 meses de 93,9% y mejoría de los pacientes en términos de respuesta hematológica y reducción de neuropatía, sin presentarse eventos adversos serios(1). Al actualizar la información se encuentran tres ensayos clínicos de un solo brazo (sin comparador), de los cuales uno evalúa dosis de 15 mg y el otro de 25 mg de lenalidomida combinada con dexametasona y un tercero con una dosis más baja de lenalidomida de 10 mg.

El primero corresponde a una publicación de este año 2020, realizada por *Suichi et al.* quienes reportan tratamiento en 5 pacientes ≥ 20 años con síndrome de POEMS refractario, se presentó remisión parcial y completa en el 80% y el 20% de los pacientes, respectivamente y una tasa media de reducción en el suero de VEGF a las 24 semanas de $59,6\% \pm 8,3\%$ (IC del 90%, 50,8- 68,4%; $p = 0,0003$) (H_0 : tasa media de reducción, $\leq 10\%$). El nivel sérico medio de VEGF disminuyó de 2.466 ± 771 pg / ml hasta 974 ± 340 pg / mL ($p = 0,0055$). Los eventos adversos que se presentaron fueron leves(2).

La investigación de *Nozza et al.* publicada en 2017 evalúa pacientes con y sin tratamiento previo para síndrome de POEMS, se analizan los datos de 18 pacientes adultos de los cuales doce(67%) mostraron una mejora ≥ 3 puntos en puntuación de la escala de respuesta clínica (CRES: Clinical Response Evaluation Scale) en comparación con el valor inicial (puntuación media: 10 al ingreso; 6 a los seis meses; $P < 0,001$); también se reporta que diez de los 18 (56%) pacientes mejoraron su puntuación en la escala de evaluación neurológica (ONLS: Overall Neuropathy Limitation scale) en ≥ 1 punto (puntuación media: 4,5 al inicio; 4,0 a los seis meses; $P = 0,015$). Con una mediana de seguimiento de 39 meses, ningún paciente murió y seis progresaron. La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) a los 3 años fue del 59% y la supervivencia global (SG) fue del 100%. Ninguno de los 15 pacientes que completaron los 6 ciclos de talidomida + dexametasona interrumpió el tratamiento por toxicidad. La lenalidomida se redujo por toxicidad hematológica (grado II-III; 1 paciente a 20 mg / día, 3 a 15 mg / día y 2 a 10 mg / día) en seis pacientes, mientras que la dexametasona se redujo en todos los pacientes y posteriormente se suspendió en 30 % de ellos. No se reportaron eventos adversos serios durante el seguimiento(3).

El tercer estudio fue publicado en 2014 por *Cai et al.*, en el cual se reporta la información de doce pacientes adultos tratados con lenalidomida + dexametasona con una mediana de seguimiento de 20 meses, de nueve pacientes que fueron evaluables, cuatro (44%) tuvieron una respuesta hematológica completa (RC), tres (33%) tuvieron una respuesta

parcial (RP), y dos (22%) tenían enfermedad estable (SD). La tasa de respuesta hematológica global fue del 78%. De los nueve pacientes que fueron evaluables, cuatro (44%) tuvieron una respuesta hematológica completa (RC), tres (33%) tuvieron una respuesta parcial (RP), y dos (22%) tenían enfermedad estable (SD). La tasa de respuesta hematológica global fue del 78%. El esquema de dosis bajas de lenalidomida y dexametasona fue bien tolerado, sin reportar muertes relacionadas con el tratamiento ni toxicidad de grado 3 o 4(4).

6. Agencias sanitarias

FDA

En consulta realizada el 03 de diciembre de 2020 a través de la página web de la Food & Drug Administration, la lenalidomida no tiene uso designado de medicamento huérfano (5). En revisión en la plataforma UpToDate (Lexicomp), de Estados Unidos en la sección Drug Information no se reconoce el medicamento lenalidomida como uso “off label” en pacientes con síndrome de POEMS(6).

EMA

El portal web de la European Medicines Agency fue consultado el 03 de diciembre de 2020. A través de la sección “Medicines” no se encontró información relacionada con el uso de lenalidomida en pacientes con síndrome de POEMS.

5. Conclusiones

La lenalidomida (10,15 y 25 mg) junto con dexametasona se ha evaluado en diferentes grupos de pacientes desde inicio de tratamiento hasta refractarios. Los estudios reportan la dificultad debido a que el síndrome de POEMS (o también llamado Síndrome de Crow-Fukase) es una enfermedad huérfana, y los estudios se ven limitados a pequeños números de pacientes. Sin embargo se ha reportado que la lenalidomida podría ser útil en estos pacientes dado su bajo perfil de seguridad y los datos sugieren que puede ser favorable en términos de supervivencia libre de progresión y global.

Puntos clave de la evidencia: El contenido de este resumen de evidencia se actualizó en diciembre de 2020. Ver resúmenes de medicamentos a un clic o el sitio web del Instituto de Vigilancia de Alimentos y Medicamentos (INVIMA) para obtener información actualizada.

Acerca de este resumen de evidencia

Los resúmenes de evidencia para medicamentos UNIRS sintetizan la evidencia publicada para fármacos seleccionados sin uso clínico aprobado que se consideran importantes para el Ministerio de Salud, donde no existen alternativas terapéuticas autorizadas y clínicamente apropiadas. Los resúmenes proporcionan información para el INVIMA con el fin de apoyar la construcción y actualización de indicaciones.

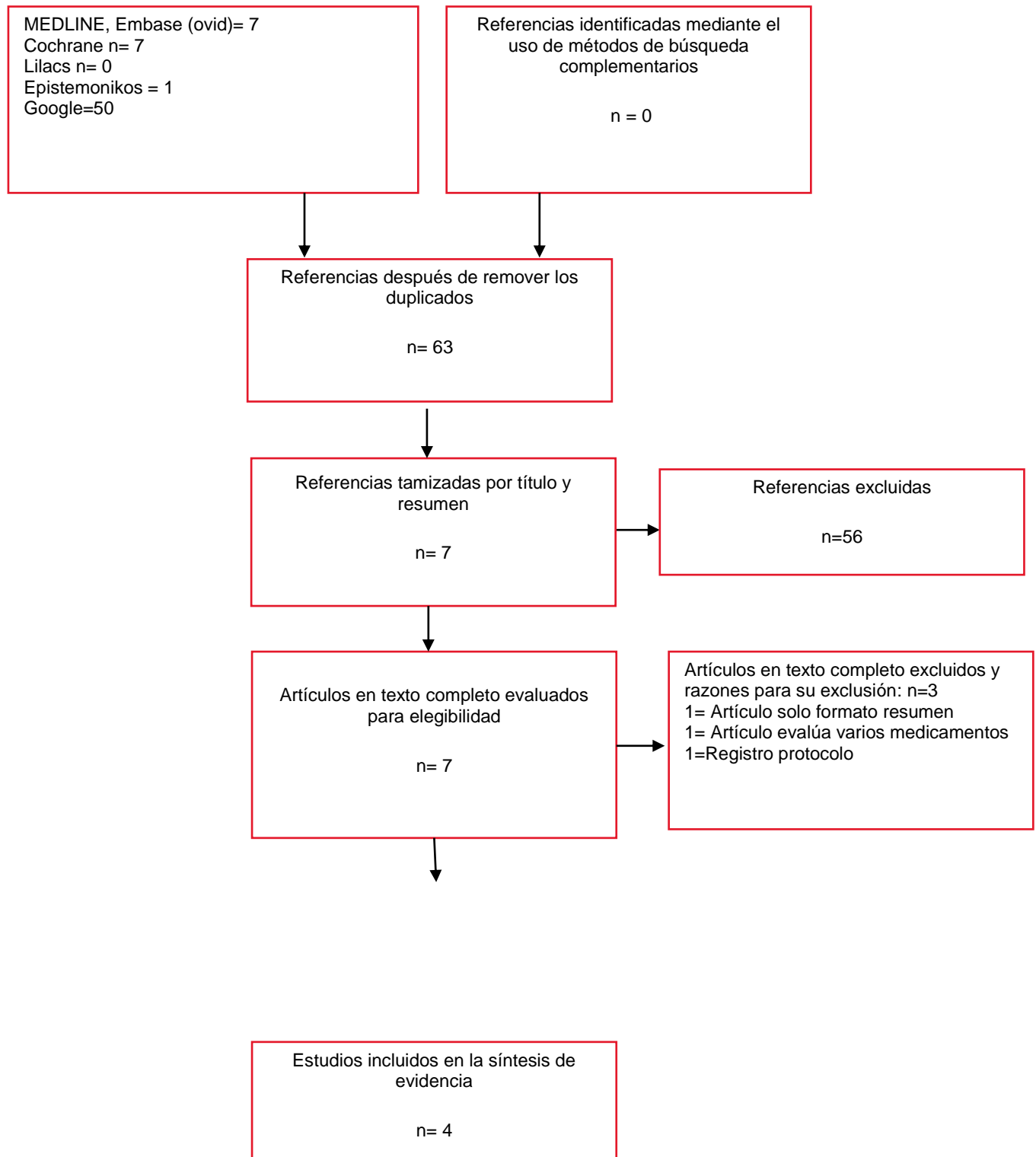
Los resúmenes apoyan la toma de decisiones sobre el uso de un medicamento UNIRS para un paciente individual, donde hay buenas razones clínicas para su uso, generalmente cuando no hay un medicamento con registro para la afección que requiere tratamiento, o el medicamento con registro no es apropiado para ese individuo.

Las fortalezas y debilidades de la evidencia relevante se revisan críticamente dentro de este informe, sin embargo, este resumen no es una guía de práctica clínica.

6. Referencias

1. Zagouri F, Kastritis E, Gavriatopoulou M, Sergeantanis TN, Psaltopoulou T, Terpos E, et al. Lenalidomide in patients with POEMS syndrome: A systematic review and pooled analysis. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(9):2018–23.
2. Suichi T, Misawa S, Nagashima K, Sato Y, Iwai Y, Katayama K, et al. Lenalidomide Treatment for Thalidomide-refractory POEMS Syndrome: A prospective single-arm clinical trial. *Intern Med*. 2020;59(9):1149–53.
3. Nozza A, Terenghi F, Gallia F, Adami F, Briani C, Merlini G, et al. Lenalidomide and dexamethasone in patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. *Br J Haematol*. 2017;179(5):748–55.
4. Cai QQ, Wang C, Cao XX, Cai H, Zhou D Bin, Li J. Efficacy and safety of low-dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory POEMS syndrome. *Eur J Haematol*. 2015;95(4):325–30.
5. Search Orphan Drug Designations and Approvals [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/listResult.cfm>
6. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/home>

7. Anexos





Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



www.iets.org.co



Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)