



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenalidomida (Revlimid[®]) en linfoma de células del manto

IPT, 12/2017. V1

Fecha de publicación: 4 de mayo de 2017[†]

El linfoma de las células del manto (LCM) es un tipo poco frecuente de linfoma no Hodgkin (LNH) de línea B ya que supone el 6% de los LNH. Su incidencia anual en Europa se estima en 0,45 casos/ 100.000 habitantes al año (1). Sin embargo, supone un reto terapéutico porque, a diferencia de otros linfomas como el linfoma difuso de células grandes o el linfoma de Burkitt, el LCM sólo es curable mediante el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), y éste no es eficaz en todos los enfermos con LCM. En la actualidad, el tratamiento inicial de los LCM se basa en un esquema de poliquimio-inmunoterapia con Rituximab-CHOP o Rituximab-HyperCyVAD, que inducen respuestas completas en la mayoría de los enfermos (>90%). Estos tratamientos se continúan con la realización de un autoTPH. Sin embargo, la supervivencia sin progresión del LCM, aún con estos regímenes, es inferior a 5 años. Por ello, en casi la totalidad de enfermos con LCM es preciso administrar tratamiento de rescate a base de bortezomib, gemcitabina (si bien estos dos medicamentos no disponen de la indicación autorizada), ibrutinib, temsirolimus, solos o en combinación con otras moléculas como rituximab. El índice de respuestas completas oscila entre el 40% y el 90%, pero la mediana de la supervivencia global en los casos refractarios/recidivantes es de sólo 1 a 2 años (2-5).

LENALIDOMIDA (REVLIMID[®])

Lenalidomida (Revlimid[®]) es un fármaco inmunomodulador con propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas y estimulantes de la eritropoyesis con indicación aprobada en el mieloma múltiple y en síndrome mielodisplásico con delección (5q).

En el linfoma del manto lenalidomida se encuentra autorizado para pacientes adultos en recaída o refractarios (R/ R). En esta indicación se administra a una dosis y esquema similares a los usados en el mieloma múltiple: 25 mg por vía oral en una única dosis al día durante un periodo de 21 días con descansos de 7 días para completar un ciclo de 28 días. La dosis se modifica en relación con los efectos secundarios hematológicos que puede producir, como neutropenia o trombocitopenia y en insuficiencia renal.

Farmacología

Lenalidomida inhibe la proliferación de algunas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan pérdidas en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis mediante el

bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos (6).

En SMD con delección (5q), lenalidomida ha demostrado inhibir de forma selectiva el clon anómalo al aumentar la apoptosis de las células de la delección (5q).

Lenalidomida se une directamente a cereblon, un componente de un complejo enzimático Cullin -RING ubiquitin-ligasa E3 que incluye la proteína reparadora 1 (DDB1) de ácido desoxirribonucleico (ADN), la Cullin 4 (CUL4) y el regulador de las proteínas Cullin 1 (Roc1). En presencia de lenalidomida, cereblon se une a las proteínas sustrato Aiolos e Ikaros, que son factores de transcripción linfoides, dando lugar a su ubiquitinación y su posterior degradación, lo que produce efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

Eficacia

Se dispone de varios estudios controlados que han comparado la eficacia de lenalidomida tanto como fármaco único (7,8) como en combinación con rituximab (9) o dexametasona (10). El uso de combinaciones duplica la eficacia en términos de respuestas y de obtención de remisiones completas, así como prolonga la supervivencia sin progresión y la supervivencia global (7-11).

Sin embargo, sólo existe un estudio (MCL-002, SPRINT) que haya analizado de manera prospectiva y comparada la eficacia de lenalidomida frente a otro fármaco en los LCM en R/R (12,13). Por ello, la mayoría de la información disponible no parte de estudios aleatorizados sino de estudios con una sola rama de tratamiento. Esto es, en parte, justificable por la baja incidencia de esta enfermedad y por la población a estudio ya que se trata de enfermos que han recibido poliquimio-inmunoterapia seguida de TPH.

Por todo lo anterior, los resultados se basan en el tratamiento de 201 enfermos sin aleatorizar y 167 enfermos aleatorizados, con LCM en R/ R (7-13).

El estudio SPRINT (MCL-002) es el que puede aportar más información al tratarse de un estudio aleatorizado (2:1 a favor de lenalidomida), de fase II, multicéntrico y abierto frente a un solo medicamento a elección del investigador en pacientes refractarios a su último esquema de tratamiento o que habían presentado de una a tres recaídas. Participaron pacientes de al menos 18 años con linfoma de células del manto histológicamente documentado y con enfermedad medible mediante TC. Los pacientes tenían que haber recibido un tratamiento previo adecuado con al menos una pauta previa de quimioterapia combinada. Además, los pacientes no podían ser candidatos para recibir quimioterapia intensiva y/ o trasplante en el momento de la inclusión en el estudio. Se aleatorizaron los pacientes a lenalidomida o tratamiento elegido por el investigador, que consistió en clorambucilo, citarabina, rituximab, fludarabina o gemcitabina en monoterapia. Los principales criterios de exclusión fueron pacientes con afectación del SNC activa, pacientes con historia previa de otras enfermedades neoplásicas, excepto carcinoma de piel de células basales y escamosas, carcinoma de cérvix o mama, o hallazgo casual de cáncer de próstata, a menos que llevaran 5 años o más libres de enfermedad, la incapacidad para el empleo de profilaxis tromboembólica, excepto si estaba contraindicada, el uso previo de lenalidomida, radioterapia previa a las 4 semanas de la aleatorización, la terapia con corticoides siete días previos a la aleatorización, excepto para prednisona \leq 10 mg/ día o equivalente y determinados parámetros de laboratorio anormales.

Las características demográficas basales fueron comparables entre el grupo de lenalidomida y el grupo de control. En ambas poblaciones de pacientes la mediana de edad fue de 68,5 años y la

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 12 de abril de 2016

proporción hombre/ mujer fue comparable. El estado funcional de la escala ECOG fue comparable entre ambos grupos, con un 85% de los pacientes con un ECOG de 0-1. El 90% en el grupo de lenalidomida y el 94% en el grupo control presentaron un estadio III-IV. Mientras que marcador Ki-67 >30% estuvo presente en un 18,2% de los pacientes tratados con lenalidomida y en un 22,6% de los aleatorizados al grupo control. Existen diferencias tanto en el número de tratamientos previos (dos líneas previas en el 41% de pacientes en el brazo de lenalidomida frente al 27% en el brazo control), como en el porcentaje de pacientes en recaída (59% vs. 70%) o refractarios al último tratamiento (41% vs. 30%).

La variable principal de eficacia del estudio MCL-002 fue la supervivencia libre de progresión (SLP). La tasa de respuesta (TR), el tiempo hasta la progresión (TP) y la supervivencia global (SG) fueron algunas de las variables secundarias.

El Comité Independiente de Revisión evaluó los resultados de eficacia para la población por intención de tratar (ITT), que incluye 254 enfermos con LCM en R/R, de los cuales 170 fueron aleatorizados al brazo de lenalidomida y 84 a la monoterapia elegida por el investigador.

Los resultados del estudio MCL-002 (SPRINT) revelaron que los enfermos tratados con lenalidomida presentaron una SLP superior a la rama control, con una mediana de 37,6 semanas vs 22,7 semanas; HR estratificado 0,63; IC95% 0,43-0,90. Las variables de estratificación incluyeron el tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis (<3 años y ≥3 años), tiempo desde el último tratamiento sistémico previo para el linfoma hasta la primera dosis (<6 meses y ≥6 meses), TCM previo (sí o no) y MIPI basal (riesgo bajo, intermedio y alto). Tanto el análisis por parte del investigador (HR = 0,63; IC95%: 0,45, 0,86) como los diversos análisis de sensibilidad fueron concordantes con el análisis principal (tabla1).

Tabla 1. Resultados de eficacia del estudio MCL-002

	Grupo de lenalidomida N = 170	Grupo de control N = 84
SLP		
SLP, mediana [IC del 95%] (semanas)	37,6 [24,0; 52,6]	22,7 [15,9; 30,1]
HR estratificado [IC del 95%]	0,63 [0,43; 0,90]	
Prueba de rangos logarítmicos secuencial, valor p	0,004	
Respuesta, n (%)		
Respuesta completa (RC)	8 (4,7)	0 (0,0)
Respuesta parcial (RP)	60 (35,3)	9 (10,7)
Enfermedad estable (EE)	50 (29,4)	44 (52,4)
Enfermedad progresiva (EP)	34 (20,0)	26 (31,0)
No realizado/Ausente	18 (10,6)	5 (6,0)
TRG (RC, RCn, RP), n (%) [IC del 95%]	68 (40,0) [32,58; 47,78]	9 (10,7) [5,02; 19,37]
Valor p	< 0,001	
TRC (RC, RCn), n (%) [IC del 95%]	8 (4,7) [2,05; 9,06]	0 (0,0) [95,70; 100,00]
Valor p	0,043	
Duración de la respuesta, mediana [IC del 95%] (semanas)	69,6 [41,1; 86,7]	45,1 [36,3; 80,9]
Supervivencia global		
HR [IC del 95%] ^a	0,89 [0,62; 1,28]	
Prueba de rangos logarítmicos, valor p	0,520	

En el análisis multivariable, los factores pronóstico con significación fueron: la LDH normal o baja (p= 0,005), haber recibido menos de 3 tipos de quimioterapia previa (p= 0,002), el tiempo desde el último ciclo de rituximab recibido hasta la primera

dosis de lenalidomida (>230 días) (p= 0,005), el no tener grandes masas al diagnóstico (p= 0,037) y el tener una expresión del antígeno Ki-67 normal o baja (p< 0,001).

En relación a las principales variables secundarias, este estudio no demostró una mayor supervivencia en el grupo de enfermos tratados con lenalidomida (HR 0,89; IC95% 0,62-1,28; 51% de eventos, si bien el análisis en ese momento era inmaduro) mostrando incluso un aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con lenalidomida durante las primeras 40 semanas de tratamiento. Un análisis multivariante efectuado en los pacientes que murieron durante las primeras 20 semanas tras la aleatorización, reveló que una carga tumoral alta era significativa (Odds ratio 0,262; IC95% 0,099-0,690; p= 0,007).

La TR fue mayor para los pacientes tratados con lenalidomida vs aquellos tratados en el grupo control (40% vs 10,7% respectivamente; p< 0,001)

Respecto al resto de estudios, tanto el estudio MCL-001 (EMERGE) como el NHL-002 o el NHL-003 son estudios que incluyen un número reducido de enfermos (134, 15 y 57 respectivamente) y sus resultados son superponibles en cuanto a tasa de respuestas y de supervivencia sin progresión de la enfermedad (7-11).

Seguridad

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

Las reacciones adversas graves observadas con mayor frecuencia en el estudio MCL-002 (con una diferencia de al menos 2 puntos porcentuales) en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control fueron: neutropenia (3,6%), embolia pulmonar (3,6%) y diarrea (3,6%). Las reacciones adversas observadas que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de lenalidomida en comparación con el grupo de control en el estudio MCL-002 fueron neutropenia (50,9%), anemia (28,7%), diarrea (22,8%), fatiga (21,0%), estreñimiento (17,4%), pirexia (16,8%) y exantema (incluyendo dermatitis alérgica) (16,2%).

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

Durante el ciclo 1 de tratamiento, 11/81 (14%) pacientes con una carga tumoral elevada fueron retirados del tratamiento en el grupo de lenalidomida frente a 1/ 28 (4%) en el grupo de control. El motivo principal fueron los acontecimientos adversos, 7/ 11 (64%).

La carga tumoral elevada se definió como al menos una lesión de ≥ 5 cm de diámetro o 3 lesiones de ≥ 3 cm.

Las principales condiciones de ajuste de dosis son la existencia de neutropenia y/o de trombopenia. En la actualidad se dispone de abundantes datos en el tratamiento del mieloma y de los síndromes mielodisplásicos que recomiendan interrumpir la dosis de lenalidomida en función de la cifra de neutrófilos y plaquetas. En el caso concreto de LCM debe interrumpirse el tratamiento con lenalidomida cuando las cifra de neutrófilos es inferior a 1x10⁹/ L o la de plaquetas es inferior a 50 x10⁹/ L.

No se debe administrar lenalidomida a enfermos menores de 18 años, si bien la incidencia del LCM en este grupo de edad es nula, a embarazadas y en el caso de las personas mayores de 65 años o con comorbilidades debe administrarse con una especial precaución y con un mayor control por la mayor frecuencia de efectos

secundarios. Lenalidomida no debe administrarse nunca en embarazadas puesto que es una molécula similar a talidomida y ha inducido en primates efectos teratogénicos similares a los descritos con talidomida.

En pacientes con insuficiencia renal leve no es necesario realizar ajustes de la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave o insuficiencia renal terminal, se recomiendan seguir los ajustes de la dosis al inicio del tratamiento y durante el tratamiento propuestos en la ficha técnica del medicamento.

Otros efectos secundarios que deben valorarse en el tratamiento con lenalidomida son:

- Fenómenos tromboembólicos. Se ha observado una mayor incidencia de tromboembolismos en enfermos tratados con lenalidomida por lo que deben extremarse las recomendaciones acerca de prevención de otros factores de riesgo cardiovascular en estos enfermos.
- Toxicidad cutánea: se han descrito reacciones de hipersensibilidad así como casos de síndrome de Stevens-Johnson y de necrolisis epidérmica tóxica por lo que cualquier erupción cutánea durante el tratamiento con lenalidomida debe ser evaluada por personal especializado e interrumpir el tratamiento ante la sospecha de cualquiera de los mencionados efectos secundarios.
- Neurotoxicidad. Debe explorarse de manera sistemática la aparición de neuropatías periférica en enfermos que reciben lenalidomida.
- Hepatotoxicidad. Debe monitorizarse las pruebas de función hepática por la aparición de casos con toxicidad hepática durante el tratamiento con lenalidomida.
- Nefrotoxicidad. El fármaco se elimina por vía renal por lo que debe evaluarse la función renal de manera sistemática.

Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución durante el uso de lenalidomida. El resto de interacciones están descritas en ficha técnica.

Se ha descrito la aparición de efectos adversos en el 86% de los enfermos con LCM tratados con lenalidomida. Los efectos secundarios son más frecuentes a nivel hematológico (60,3% de enfermos), gastrointestinal (35,1%), dermatológico (29,8%), síntomas generales (31,4%), a nivel del sistema nervioso (16,4%), infecciones (16,6%), alteraciones analíticas (14,7%), alteraciones del metabolismo (12,6%), alteraciones respiratorias (13,4%) y trastornos músculo-esqueléticos (11,5%). En el 9,4% de los enfermos se han observado segundas neoplasias, tanto benignas como malignas (entre ellas leucemias agudas mieloblásticas) y un 7,2% han presentado trombosis venosas durante el tratamiento con lenalidomida. Es importante consignar la detección de una respuesta por lisis tumoral en los casos con grandes masas tumorales (1-7).

Respecto a los efectos secundarios grado 3 o 4, los más frecuentes han sido:

- Hematológicos (57,1%), entre los que destacan la neutropenia severa (43,7%) y la trombopenia severa (23,9%).
- Infecciones (18%), neumonía en el 3%.
- Alteraciones respiratorias (11,8%), con un 2,7% de enfermos con tromboembolismo pulmonar.
- Alteraciones gastrointestinales graves (10,5%), diarrea en el 4,8% de los enfermos.
- Manifestaciones generales graves en el 11,8%. El 4,8% de los enfermos con LCM tuvieron fatiga.

Por consiguiente, los efectos secundarios son similares a los descritos con lenalidomida en otras indicaciones con una clara menor incidencia de anemia en el grupo de los enfermos con LCM (6).

DISCUSIÓN

El linfoma de células del manto (LCM) es un subtipo de LNH-B muy poco frecuente e incurable con los regímenes habituales de tratamiento. En primera línea existe consenso en el uso de la poli quimio-inmunoterapia seguida de autotrasplante de progenitores hemopoyéticos (TPH) como la mejor opción terapéutica a pesar de los cual los enfermos recaen y son necesarios regímenes de rescate. Se han usado diferentes fármacos solos o en combinación, entre los que se encuentran la fludarabina, temsirolimus y bortezomib y más recientemente ibrutinib. Lenalidomida es un fármaco inmunomodulador con un mecanismo de acción antineoplásico y antiangiogénico aprobado en el tratamiento del mieloma múltiple y de un tipo especial de síndrome mielodisplásico (5q-).

Se dispone de pocos estudios que hayan demostrado la eficacia de lenalidomida en el LCM en recaída o refractario y sólo un estudio aleatorizado ha demostrado que este tratamiento es mejor que las otras opciones terapéuticas estudiadas (rituximab, citarabina, fludarabina o gemcitabina) pese a la teórica desventaja de diversos factores pronóstico que podrían haber favorecido al grupo control en el estudio MCL-002 (proporción de MIPI, LDH, número de líneas previa y carga tumoral) si bien otros factores podrían haber beneficiado al grupo de lenalidomida (Ki-67). Además, considerando las líneas de tratamiento a las que iría dirigida lenalidomida, hubiera sido deseable disponer de datos comparativos con opciones terapéuticas más eficaces (por ejemplo, combinaciones de fármacos).

Además hay varios estudios no aleatorizados que revelan que este fármaco es eficaz en este grupo especial de enfermos, aunque las diferencias en las poblaciones reclutadas y el diseño de estos, impiden comparar entre si todos los estudios de lenalidomida. Además, no se dispone de datos de ningún estudio en el que lenalidomida se haya contrastado en cuanto a eficacia y seguridad frente a bortezomib, temsirolimus o frente a ibrutinib lo que impide saber si este agente inmunomodulador puede ser más eficaz que los inhibidores de proteasoma o que los inhibidores de BTK.

Con estos precedentes, escasos en cuanto al número de enfermos estudiados y respecto a la falta de contraste con otros fármacos potencialmente eficaces en esta enfermedad, es cuestionable decidir una posición definitiva respecto del papel de este fármaco en el LCM R/ R. Sin embargo, esta enfermedad es en la actualidad incurable y la práctica totalidad de enfermos recaen en un periodo de cinco años, aún con el mejor de los esquemas terapéuticos. Se ha descrito que otros agentes como ibrutinib pueden ser superiores en eficacia a lenalidomida en los LCM R/ R, aunque no se dispone de estudios que comparen estos dos agentes. Ibrutinib en un estudio fase II no controlado, no comparativo PCYC-1104-CA, en 111 pacientes con LCM refractario o en recaída, mostró una tasa de respuesta según investigador del 68% (RC 21%, RP 47%), sin que las diversas variables analizadas, incluyendo el tratamiento previo con bortezomib o la histología blastoide, influyeran en la tasas de respuestas. La mediana de duración de las respuestas fue de 17,5 meses. La respuesta global evaluada por un comité de revisión independiente fue algo superior a la realizada por los investigadores: respuesta global del 69% (RC 21%, RP 48%) con una mediana de duración de 19,6 meses. La mediana de tiempo a inicio de respuesta y respuesta completa fue de 1,9 y 5,5 meses respectivamente. El inicio de respuesta después del 6º mes fue raro. La supervivencia global estimada a 18 meses fue del 58% y la mediana de la SLP fue de 13,9 meses.

En relación a temsirolimus (14), los datos de un estudio aleatorizado fase III en el que se comparaban 2 posologías de temsirolimus en monoterapia (175/ 75 vs 175/ 25) con la monoterapia elegida por el investigador (42% gemcitabina, 27% fludarabina, otros agentes resto de casos) en pacientes con linfoma de células del manto en recaída y/o refractario, mostró una diferencia en la mediana de la SLP del grupo de temsirolimus 175/ 75 mg (4,8 meses) de 2,9 meses mayor que en el grupo de la terapia elegida por el investigador (1,9 meses) (hazard ratio = 0,44; IC 97,5% 0,25-0,78). El grupo de tratamiento con temsirolimus 175/ 25 (175 mg a la semana durante 3 semanas seguidos por 25 mg a la semana) (54 pacientes) no presentó un aumento significativo de la SLP en comparación con el tratamiento elegido por el investigador (mediana 3,4 vs. 1,9 meses, hazard ratio = 0,65, IC95% = 0,39). La supervivencia global al año fue similar para temsirolimus vs monoterapia elegida por el investigador (47% vs 46%). La tasa objetiva de respuesta fue de 22% en temsirolimus vs 1,9% en monoterapia elegida por el investigador (p 0,0019). Grado 3-4 de neutropenia y trombopenia ocurrió en el 15% y 59% de los pacientes tratados con temsirolimus 175/ 75.

En el estudio PINNACLE (15,16), bortezomib en monoterapia consiguió una respuesta global (RC/ RP) del 33% (8% RC/ RCu) con una mediana de duración de la respuesta de 9,2 meses. La SG estimada al año fue del 69%. En este estudio los criterios de inclusión limitaban a un máximo de 2 líneas de tratamiento previo, aunque hubo 6 casos (4%) que habían recibido 3 líneas.

El resto de alternativas en monoterapia (cuando debido a la edad o fragilidad del paciente, éste no pueda tolerar otros tratamientos) descritas en las guías clínicas europeas de consenso (ESMO) incluyen bendamustina, rituximab o clorambucilo.

Los tratamientos en combinación ofrecen distintos resultados en función del régimen utilizado. La combinación de bendamustina-rituximab logró un 75% de respuestas globales (50% RC) con una mediana de SLP de 18 meses (17). La combinación de bortezomib-rituximab-dexametasona consiguió un 81,3% de respuestas (44% RC), con una mediana de supervivencia libre de progresión de 12 meses y una SG del 38,6% a 3 años, en un serie corta de pacientes (16 pacientes) (18). La combinación de bendamustina-rituximab-bortezomib (7 pacientes) obtuvo un 71% de respuestas (19). La cladribina en 25 pacientes obtuvo un 46% de respuestas (21% de RC), con una mediana de SLP de 5,4 meses. La supervivencia a 2 años fue del 36% (20).

Se ha comunicado un estudio fase I en 40 pacientes con LCM refractario/ recidivante con idelalisib con el que se obtuvo una respuesta global de 40% con una mediana de SLP de 3,7 meses (21).

En conjunto, parece que ibrutinib sería el que conseguiría mejores respuestas en LCM refractario/ recidivante en monoterapia (con resultados similares a la quimioterapia combinada) siendo la lenalidomida en monoterapia una alternativa con a priori peores resultados de eficacia que ibrutinib, si bien se debe tener en cuenta la ausencia de comparaciones directas y las limitaciones de las comparaciones realizadas y el distinto número y perfil de los pacientes incluidos en los diversos estudios comentados.

Sería conveniente disponer de estudios que valoraran nuevos biomarcadores de respuesta al tratamiento y que permitieran definir qué enfermos van a responder con mayor certeza. Además, es necesario explorar la posibilidad del uso de combinaciones de fármacos para valorar la existencia de efectos sinérgicos y, de esta manera, aumentar la eficacia en el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Lenalidomida es un fármaco que ha demostrado un balance beneficio riesgo positivo como agente único en el tratamiento de rescate en enfermos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractarios y que no sean candidatos para recibir quimioterapia intensiva y/ o trasplante.

El uso de lenalidomida no está recomendado en pacientes con una carga tumoral elevada si hay otras opciones terapéuticas disponibles.

En el tratamiento de los pacientes con LCM refractarios/ recidivantes, lenalidomida se posiciona como una alternativa de tratamiento en función de las características del paciente, siendo superior a la monoterapia con rituximab, citarabina, fludarabina o gemcitabina, si bien no en términos de SG, sin que pueda asegurarse que sea tan eficaz como ibrutinib o la terapia combinada.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

La elección entre lenalidomida y las alternativas existentes se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. The Surveillance E, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. All Lymphoid Neoplasms With Detailed Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes. 2015 [11 may 2015]; Available from: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2010/results_merged/sect_19_nhl.pdf.
2. Chen Y, Wang M, Romaguera J. Current regimens and novel agents for mantle cell lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2014;167(1):n/a-n/a.
3. McKay P, Leach M, Jackson R, Cook G, Rule S, British Committee for Standards in H. Guidelines for the investigation and management of mantle cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2012;159(4):405-26.
4. Goy A, Kahl B. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;80(1):69-86.
5. Vose JM. Mantle cell lymphoma: 2013 Update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1082-8.1. Dreyling M. Mantle cell lymphoma: biology, clinical presentation, and therapeutic approaches. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:191-8.
6. Lenalidomida. Ficha técnica (http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf)
7. Zinzani PL, Vose JM, Czuczman MS, Reeder CB, Haioun C, Polikoff J, Tilly H, Zhang L, Prandi K, Li J, Witzig TE. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. *Ann Oncol*. 2013; 24: 2892-7.
8. Goy A, Sinha R, Williams ME, Kalayoglu Besisik S, Drach J, Ramchandren R, Zhang L, Cicero S, Fu T, Witzig TE. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 3688-95.
9. Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, Zhang L, Hagemester F, Neelapu SS, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 716-23.



10. Zaja F1, De Luca S, Vitolo U, Orsucci L, Levis A, Salvi F, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers. *Haematologica*. 2012; 97: 416-22.
11. Vose JM, Habermann TM, Czuczman MS, Zinzani PL, Reeder CB, Tuscano JM, Lossos IS, Li J, Pietronigro D, Witzig TE. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2013; 162: 639-47.
12. Trněný M, Lamy T, Walewski J, Belada D, Mayer J, Radford J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial; SPRINT trial investigators and in collaboration with the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet Oncol* 2016;17:319-31.
13. Informe de evaluación de lelidomida en LCM. Agencia Europea del Medicamento. Disponible en: pendiente de publicación (acceso abril 2016).
14. EPAR de temsirolimus disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPA_R_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000799/WC500039918.pdf
15. Fisher RI, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(30):4867-74.
16. Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, Djulbegovic B, Robertson MJ, de Vos S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study. *Annals of Oncology*. 2009;20(3):520-5.
17. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, Welslau M, Hecker R, Kofahl-Krause D, et al. Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3383-9.
18. Lamm W, Kaufmann H, Raderer M, Hoffmann M, Chott A, Zielinski C, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2011;96(7):1008-14.
19. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;117(10):2807-12.
20. Inwards DJ, Fishkin PA, Hillman DW, Brown DW, Ansell SM, Kurtin PJ, et al. Long-term results of the treatment of patients with mantle cell lymphoma with cladribine (2-CDA) alone (95-80-53) or 2-CDA and rituximab (N0189) in the North Central Cancer Treatment Group. *Cancer*. 2008;113(1):108-16.
21. Kahl BS, Spurgeon SE, Furman RR, Flinn IW, Coutre SE, Brown JR, et al. A phase 1 study of the PI3Kdelta inhibitor idelalisib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). *Blood*. 2014;123(22):3398-405.

GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Jesús María Hernández

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca.

Servicio Aragonés de Salud

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Asociación de Pacientes de Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos y la Fundación Josep Carreras contra la Leucemia han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.