LENALIDOMIDA y RITUXIMAB

en linfoma folicular en recaída en estadios I-III

Lenalidomida en combinación con rituximab
para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (grado 1-3a)

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de elaboración:29/11/2022
Revisado en reunión GHEMA: 7/02/2023
Revisión final SAS: 29/11/2023

Tabla de contenido (control + clic para seguir hipervínculo)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 3
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 3
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTOY DEL PROBLEMA DE SALUD 3
3.1 Área descriptiva del medicamento 3
3.2 Área descriptiva del problema de salud 4
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 4
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencia 7
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 9
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 10
4.1 Mecanismo de acción. 10
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 11
4.3 Posología, forma de preparación y administración.[15,16] 12
4.4 Utilización en poblaciones especiales. 13
4.5 Farmacocinética. 14
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 15
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 15
5.1.b. Variables utilizadas en los ensayos 15
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 16
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 22
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios: 22
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital 26
C. Relevancia clínica de los resultados 26
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica. 28
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica. 28
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) 28
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 29
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones 29
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 29

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) ... 29
5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas ... 29
5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia ... 30
5.4 Evaluación de fuentes secundarias ... 30
5.4.1 Guías de Práctica clínica ... 30
5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes ... 30
5.4.3 Opiniones de expertos ... 31
5.4.4 Otras fuentes. ... 31
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ... 31
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica ... 31
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos ... 31
6.2 Ensayos Clínicos comparativos. ... 34
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad ... 34
6.4 Precauciones de empleoen casos especiales[15-16] ... 34
7. AREA ECONÓMICA ... 37
7.1 Coste tratamiento.Coste incremental ... 37
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados ... 39
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios ... 39
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital ... 40
7.4Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria ... 42
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA ... 42
8.1 Descripción de la conveniencia ... 42
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento ... 42
9. AREA DE CONCLUSIONES ... 43
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a las alternativas y propuestas ... 43
9.2 Decisión ... 44
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) ... 44
9.4 Plan de seguimiento ... 44
10. BIBLIOGRAFÍA ... 44
11. ANEXOS ... 47
APARTADO 5.2.b.A. Validez interna. ... 47
APARTADO 5.2.b.B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital ... 47

Glosario:

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
CHOP: Ciclofosfamida, clorhidrato de doxorrubicina, sulfato de vincristina y prednisona
CI: Consentimiento informado
CIMA: Centro de información de medicamentos de la AEMPS
CVP: Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona
CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DCRR: Tasa de respuesta completa duradera
DORC: Duración de la respuesta completa
DOR: Duración de la respuesta
EMA: Agencia Europea de Medicamentos
ESMO: European Society of Medical Oncology
FDA: Food and Drugs Administration
FLIPI Índice Pronóstico Internacional para Linfoma Folicular
IRC: Comité de Revisión Independiente
IWGRC: International Working Group Response Criteria
LF: Linfoma Folicular
LNH: Linfoma no Hodgkin
LZM: Linfoma de la Zona Marginal
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NHS: National Health Service
NICE: National Institute for Health and Care Excellence
OMS: Organización Mundial de la Salud

ORR: Tasa de respuesta global
PET: Tomografía por emisión de positrones
REAL: Revised European-American Lymphoma Classification
REDECAN: Red española de registros de cáncer
RC: Respuesta Completa
SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SG: Supervivencia global
SLE: Supervivencia Libre de Eventos
SLP: Supervivencia Libre de Progresión
TTNLT: Tiempo hasta el próximo tratamiento anti-linfoma

Este informe ha sido revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA)y por el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

Citar este informe como: Chinchilla Alarcón T, Espinosa Bosch M. Lenalidomida en combinación con rituximab para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (grado 1-3a). Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [noviembre 2023].

Disponible en: http://safh.org/historico-de-informes/
También en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH).**

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Lenalidomida + rituximab.
Indicación clínica: Linfoma folicular.
Autores / Revisores: Chinchilla Alarcón, Teresa; Espinosa Bosch, María
Tipo de informe: Original
Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a demanda del grupo GHEMA, por tratarse de un fármaco novedoso cuyo lugar en terapéutica precisa de la evaluación en el entorno hospitalario.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTOY DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico: LENALIDOMIDA
Nombre comercial: REVLIMID® y sus genéricos
Laboratorio: CELGENE EUROPE B.V. y proveedores de genéricos
Grupo terapéutico: Otros agentes inmunosupresores. **Código ATC**: L04AX04
Vía de administración: Oral
Tipo de dispensación: Dispensación hospitalaria
Información de registro: Autorizado 01/09/1998 (AEMPS)

Nombre genérico: RITUXIMAB
Nombre comercial: MABTHERA®, y sus biosimilares: RIXATHON®, TRUXIMA®, RUXIENCE®
Laboratorio: ROCHE REGISTRATION GMBH y proveedores de biosimilares.

Grupo terapéutico: Anticuerpos monoclonales antineoplásicos **Código ATC:** L01XC02
Vía de administración: Intravenosa
Tipo de dispensación: Uso hospitalario
Información de registro: Autorizado 02/07/2007 (AEMPS)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código Nacional	Coste por unidad PVL + IVA
Lenalidomida*	21 cápsulas	705654	6.025,71€
Rituximab*	1 vial 500 mg	657882	1.283,91€

*Existen presentaciones de genéricos de lenalidomida y de biosimilares de rituximab.
Revlimid genérico: lenalidomida.
Mabthera biosimilar: Rixathon®, Truxima®, Ruxience®.

3.2 Área descriptiva del problema de salud

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Descripción del problema de salud	
Definición[1,2,3]	Los linfomas son un conjunto de neoplasias hematológicas que se desarrollan en el sistema linfático. Fundamentalmente se basan en la proliferación maligna y descontrolada de los linfocitos, células del sistema inmune. Cuando dichos linfocitos son reconocidos como células de Reed-Sternberg, se clasifica como linfoma de Hodgkin o hodgkiniano, que constituyen únicamente el 10% del total de linfomas. Para el resto de linfomas, los no Hodgkin (90%), se han establecido varias clasificaciones a lo largo de los años, dada la dificultad de establecer una definición general y exacta para cada uno de los subtipos de linfoma. Actualmente, se utiliza la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): REAL (*Revised European-American Lymphoma Classification*) actualizada en 2016[(2)], en la que se clasifican los linfomas y leucemias en función de las características inmunofenotípicas y morfológicas de las células cancerígenas en tres grupos neoplasias de células B (al que pertenece el LF), neoplasias de células T y células *natural killer* (NK) y el linfoma de Hodgkin. El LF suele expresar CD10 y BCL6, propio de los tumores germinales, además en el 85 % de los casos, los linfomas foliculares se asocian con una translocación t (14;18) (q32;q21) que activa el gen BCL2. También es común la denominación de linfomas indolentes o de bajo grado de malignidad (de curso lento y no curables en estadios avanzados), y los agresivos o de alto grado de malignidad (curso rápido y potencialmente mortales a corto plazo, pero curables incluso en estadios avanzados). El linfoma folicular es el más común de los linfomas indolentes, representando hasta el 70% de ellos, y el segundo más común de todos los LNH (representa un 20% del total), tras el linfoma difuso de células B grandes (30%),

	estrechamente relacionado con los estadios avanzados del linfoma folicular.
Principales manifestaciones clínicas[1,2,3]	La sintomatología puede ser muy variada y dependerá del subtipo histológico concreto, la rapidez de crecimiento del tumor, la localización inicial, la edad del paciente y sus circunstancias particulares. En más de dos tercios de los pacientes, el linfoma no Hodgkin se presenta como un ganglio aumentado de tamaño, palpable (linfadenopatía), que es la que suele llevar al diagnóstico al ser biopsiado. Los síntomas de los LNH se clasifican también como síntomas A y B. Síntomas A: síntomas generales, siempre y cuando no cumpla ningún criterio de síntomas B. Síntomas B: fiebre mayor de 38ºC y pérdida de peso de más del 10% en 6 meses, o sudores nocturnos profusos que empapan al paciente.
Incidencia y prevalencia[4,5,]	Las estimaciones de incidencia de los LNH tanto en hombres como en mujeres según REDECAN para 2022, basadas en la evolución de los años anteriores, arrojan una incidencia de 9.514 nuevos casos de LNH al año (5.231 en hombres y 4.283 en mujeres, con una tasa de incidencia bruta de 20,1 casos por 100.000 personas (22,5 en hombres y 17,7 en mujeres). En la tasa adaptada a la población europea, las tasas son de 18,3 para ambos sexos, 22,3 en hombres y 15,6 en mujeres.[4]La edad media al diagnóstico del LF está entre los 60-65 años. El LNH constituye así la séptima causa de cáncer en ambos sexos en España (octava en hombres y novena en mujeres), si tenemos en cuenta la tasa ajustada a la población europea, sería la octava causa.[4] Teniendo en cuenta que el LF constituye el 20% de los casos, se esperan 1.838 nuevos pacientes/año diagnosticados, con una tasa bruta de 4/100.000 para ambos sexos (5-7 según la ESMO). En cuanto a la prevalencia, la supervivencia a 5 años del LNH es del 62,4% en mujeres, y 68,4% en hombres, y mayor en el LF al ser linfomas generalmente indolentes con una supervivencia del 80%-90% a 5 años (fuentes como la *American Cancer Society,* indican una supervivencia del 90%-95%), con una supervivencia media entre 14-16 años tras el diagnóstico, constituyendo una de las mayores en tumores hematológicos, gracias a la mejora del 2% anual por la mejora en los tratamientos. La prevalencia se estima en 1/3000 personas (15.000 pacientes en España y 2.670 en Andalucía)[5].

Evolución / Pronóstico[6]

Desde 2004, existe para este linfoma un Índice Pronóstico Internacional para el Linfoma Folicular (FLIPI) con cinco factores de riesgo que son la edad (< 60 vs.> 60 años), LDH sérica (normal vs. aumentada), estadio [I o II (iniciales) vs. III o IV (avanzados)], concentración de hemoglobina (>12 g/dL vs.< 12 g/dL), y número de regiones ganglionares afectadas (< 4 vs.> 4). A cada parámetro se le asigna un punto, relacionándose el resultado con la supervivencia global (SG) a 5 y 10 años. También existe un FLIPI-2, que desde 2009 mide también la afectación ganglionar y de la médula ósea.

Índice internacional para LF (FLIPI)

Categoría de riesgo	Nº factores pronósticos	Supervivencia 5 años (%)	Supervivencia a 10 años (%)
Bajo	0-1	91	71
Intermedio	2-3	78	51
Alto	4-5	52	36

Grados de gravedad / Estadiaje[1,2,3,5,7]

Normalmente, se utiliza la clasificación de Lugano, basado en la de Ann Arbor, modificada:

Estadio I
Afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE).

Estadio II
Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales, con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE).

Estadio III
Afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE), de la complicación a nivel del bazo (IIIS), o de ambos, (IIIS+E).

Estadio IV
Afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos asociada de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional).

Además, cada estadio puede clasificarse como A o B en función de la sintomatología explicada previamente.

Según la OMS, también existe una clasificación de la enfermedad, se clasifica morfológicamente en:
Grado 1 (<5 centroblastos/*high-powerfield*(hpf)
Grado 2 (6–15 centroblastos/hpf) (grados 1 y 2 constituyen el LF de bajo grado)
Grado 3 (>15 centroblastos/hpf), LF de alto grado, que a su vez se divide en:
Grado 3A (centrocitos aún presentes)
Grado 3B (los folículos consisten casi enteramente de centroblastos, estrechamente relacionado con el linfoma difuso de células B).

	El grado 3A se trata generalmente de manera similar al LF de grado 1 o 2. Mientras que el grado 3B se trata como un linfoma agresivo.
Carga de la enfermedad[8]	El linfoma folicular y el linfoma de la zona marginal son dos subtipos de linfoma no Hodgkin de células B indolentes que representan el 20% y 12% de todos los LNH, respectivamente. En una revisión sistemática de Monga et al. (2018), los autores encontraron que la incidencia en general de LF y LZM es baja, en consonancia con su designación de enfermedad rara, la incidencia por edad varió geográficamente. Un estudio informó sobre la prevalencia de LF a los 3,5 y 10 años. La prevalencia general a los 10 años de LF fue de 25,2/100.000 habitantes, con una prevalencia más alta en mujeres que en hombres (26,2 frente a 24,1/100.000). La prevalencia general de 10 años de LZM fue inferior a la de LF, 23,8/100.00 habitantes, con una prevalencia más alta en hombres que en mujeres (26,7 frente a 21,1/100.000). En LF, la SG fue mayor en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, las tasas de supervivencia que informaron Conconi et al. (2005) sugieren que los resultados han ido mejorando sustancialmente con el tiempo, datos respaldados por Prochazka et al. (2017).

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencia

Las guías NICE[9-13] para pacientes en recaída de linfoma folicular recomiendan las siguientes combinaciones de fármacos:

- Obinutuzumab + bendamustina (mayo 2020)
- Lenalidomida+rituximab (abril 2020)
- Idelalisib (en pacientes refractarios a dos líneas) (octubre 2019)
- Rituximab (enero 2012)
- Duvelisib (refractarios a dos líneas) (julio 2021)

Las guías NICE con respecto a los nuevos mecanismos de acción (terapias CAR-T o anticuerpos bi-específicos) son conservadoras y no recomiendan su uso (mayo-junio 2023).

Las guías NCCN[14], versión 6.2023, para las recaídas de linfoma folicular proponen las siguientes opciones de tratamiento:

Pautas de elección (orden alfabético, algunas de las alternativas indicadas a continuación no están autorizadas o financiadas en España en el momento de la redacción del informe):

- Bendamustina + obinutuzumab o rituximab

En el ensayo clínico (GADOLIN) fase III, aleatorizado y abierto, se incluyeron pacientes con linfoma no Hodgkin CD 20 positivo refractario a rituximab. Los pacientes fueron asignados al azar (1:1), y estratificados por subtipo de linfoma, refractario o no a rituximab, número de terapias previas y región geográfica. En un grupo, los pacientes recibieron obinutuzumab+bendamustina y en el otro, bendamustina en monoterapia. Cuando obinutuzumab se asociaba a bendamustina, la dosis de obinutuzumab fue de 1.000 mg (días 1, 8,y 15) y la de bendamustina era 90 mg/m2 (días 1 y 2); la dosis de bendamustina en monoterapia fue de 120 mg/m^2/ día (días 1 y 2 de todos los ciclos).

La variable principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP) y la mediana de seguimiento fue de 21,9 meses en el grupo de obinutuzumab más bendamustina y 20,3 meses en el grupo de bendamustina. La SLP fue más prolongada con obinutuzumab más bendamustina (mediana no alcanzada; IC95%: 22,5 meses-NE).

Obinutuzumab en combinación con bendamustina seguido de obinutuzumab en mantenimiento está indicado para el tratamiento de pacientes con LF que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab. Esta indicación presenta resolución expresa de no financiación, por lo que, en octubre de 2023, se encuentra excluido de la financiación del Sistema Nacional de Salud.

La combinación de rituximab + bendamustina es ampliamente utilizada, pero su uso es fuera de ficha técnica.

- CHOP + obinutuzumab o rituximab

Los pacientes se asignaron al azar a CHOP o R-CHOP, los que respondieron se asignaron al azar a dos años de rituximab en mantenimiento. Las tasas de remisión completa aumentaron en el grupo de R-CHOP, y la mediana de SLP mejoró en aproximadamente 12 meses. Con una mediana de seguimiento de 6 años, rituximab en mantenimiento también mejoró la mediana de SLP en 2,4 años. La SG a los 5 años fue del 74%frente al 64% del grupo de observación[11].

- CVP + obinutuzumab o rituximab
- Lenalidomida + rituximab

Otras pautas terapéuticas recomendadas (orden alfabético):

- Lenalidomida (si no es candidato para la terapia de anticuerpos monoclonales anti-CD20)
- Lenalidomida + obinutuzumab
- Obinutuzumab
- Rituximab

Rituximab también ha demostrado actividad como agente único en pacientes con enfermedades recidivantes o refractarias, con una tasa de respuesta del 48%.

El LF responde en gran medida a la radioterapia (RT). El uso del trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo o alogénico en el LF es controvertido y objeto de numerosos ensayos clínicos.

Como tercera línea de tratamiento se recomiendan:

- Inhibidores de células pequeñas:
- Inhibidores PI3K: Copanlisib, ha mostrado resultados en el tratamiento de la enfermedad prometedores después de 2 terapias previas. Copanlisib es el único inhibidor de PI3K aprobado, anteriormente, otros inhibidores de PI3K (duvelisib, idelalisib y umbralisib) tuvieron aprobación de FDA, sin embargo, hubo una retirada voluntaria debido a la toxicidad perjudicial en la SG en los últimos años.
- Inhibidor EZH2: Tazemotostat
- Terapia mediada con células T:

Anti-CD19 CAR-T

- Axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel

Son los dos anti-CD19 con receptor antígeno quimérico aprobadas por la FDA para recidivante/refractarios después de más de 2 regímenes de terapia sistémica previos.

- Terapia biespecífica con activador células T
- Mosunetuzumab

De las opciones de tratamiento que proponen las guías de la NCCN, a fecha de octubre de 2023 se encuentran autorizadas en Europa las siguientes:

- Bendamustina + obinutuzumab (No Financiado) o rituximab + bendamustina.
- CHOP + obinutuzumab (No Financiado) o rituximab
- CVP + obinutuzumab (No Financiado) o rituximab
- Lenalidomida + rituximab
- Lenalidomida (si no es candidato para la terapia de anticuerpos monoclonales anti-CD20)
- Lenalidomida + obinutuzumab (No Financiado)
- Obinutuzumab (No Financiado)
- Rituximab
- Inhibidores de células pequeñas:
    - Inhibidores PI3K: Copanlisib, no autorizado por EMA; duvelisib, autorizado por procedimiento centralizado en LF refractario en al menos dos líneas previas, idelalisib, autorizado y financiado en LF refractario en al menos dos líneas previas; y umbralisib, designación de huérfano por la EMA, pero no está autorizado aún.
    - Inhibidor EZH2: Tazemotostat, designación de huérfano por la EMA, pero no está autorizado aún.
- Terapia mediada con células T: Anti-CD19 CAR-T
    - Axicabtagén ciloleucel y tisagenlecleucel: Indicados en LF en recaída o refractario después de tres o más líneas de tratamiento sistémico. Pendientes de decisión de financiación.
- Terapia biespecífica con activador células T
    - Mosunetuzumab: Indicado en LF en recaída o refractario que han recibido al menos dos terapias previas. Pendiente de decisión de financiación

La finalidad del tratamiento es paliativa.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Las alternativas disponibles cuando se ha progresado durante o en los 6 meses siguientes al tratamiento, dependen de la primera línea usada y de las características del paciente. Normalmente se procura utilizar fármacos que no se hayan utilizado previamente.

	Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares				
Nombre	**Lenalidomida + rituximab**	**Bendamustina+/- rituximab**	**Idelalisib (Zydelig®)**	**Rituximab monoterapia**	**Obinutuzumab + bendamustina**
Presentación	Lenalidomida: comprimidos de 5, 10, 15, 20 mg Rituximab: vial 10 mg/ml concentrado solución para perfusión	**Bendamustina:** Vial 2,5 mg/mL polvo para solución inyectable **Rituximab:** Vial 10 mg/ml concentrado solución para perfusión	Comprimidos 100 mg	Vial 10 mg/ml concentrado solución para perfusión	**Bendamustina:** Vial 2,5 mg/mL polvo para solución inyectable **Obinutuzumab:** Vial 1.000 mg concentrado para solución para perfusión

Posología	**Lenalidomida:** días 1-21, ciclos de 28 días. **Rituximab** 375 mg/m^2 ciclo 1 D1-8-15-22 Ciclo 2-5: 375 mg/m^2	**Bendamustina:** Monoterapia120 mg/m^2 los días 1 y 2 cada 3 semanas. Terapia combinada: 90 mg/m2 días 1 y 2 cada 3 semanas **Rituximab:** 375 mg/m^2 Día 1 cada ciclo	150 mg dos veces al día	**Según Ficha Técnica:** 375 mg/m^2 una vez a la semana durante 4 semanas. **Según grupo control del ensayo** 375 mg/m^2 D1-8-15-22 ciclo 1 Ciclo 2-5 día 1	**Obinutuzumab:** Seis ciclos de 28 días en: Ciclo 1: (día 1,8, y15) Ciclo 2-6: Día 1. Mantenimiento: Cada 2 meses durante 2 años. **Bendamustina**: Día 1 y 2: 90 mg/m^2
Indicación aprobada en FT	Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab	Tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab	Monoterapia para el tratamiento de los pacientes adultos con linfoma folicular refractario a dos líneas de tratamiento anteriores	Monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no-Hodgkin folicular estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o posterior recidiva tras la quimioterapia	Pacientes con linfoma folicular que no han respondido o han progresado durante o hasta 6 meses después del tratamiento con rituximab o con un régimen con rituximab.
Eventos adversos	Mielosupresión, reacciones alérgicas	Mielosupresión, reacciones alérgicas	Mielosupresión, trastornos gastrointestinales y hepatobiliares.	Mielosupresión, reacciones alérgicas	Mielosupresión, infecciones, síndrome de lisis tumoral, hiperuricemia, insomnio, cefalea
Utilización de recursos	Hay que premedicar	Hay que premedicar		Hay que premedicar	Hay que premedicar
Conveniencia			Vía oral		
Otras características diferenciales		Uso fuera de ficha técnica	Después de dos líneas previas		**No financiado**

Otros regímenes de quimioterapia usados a partir de segunda línea incluyen: CVP, HiperCVAD, CHOP, etc.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Lenalidomida[15]:
Tiene propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, pro-eritropoyéticas e inmunomoduladoras. Específicamente, lenalidomida inhibe la proliferación de células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos NK y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis bloqueando la migración y adhesión de células endoteliales y 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, TNFα e IL6) por los monocitos.

Lenalidomida se une directamente 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, (factores de

transcripción linfoides), favoreciendo su ubiquitinación y degradación, induciendo efectos citotóxicos e inmunomoduladores.

Rituximab[16]:
Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une de forma específica a la molécula CD20 humana. El principal mecanismo de acción atribuido a rituximab es la eliminación de las células B CD20+ fundamentalmente facilitada por la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. La molécula CD20 se expresa en más del 90% de las células B del linfoma no hodgkiniano, pero no se detecta en las células madre, pro-B o plasmáticas. De este modo, cualquier terapia dirigida frente a CD20 no actuará sobre las células plasmáticas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

LENALIDOMIDA

AEMPS y EMA:

- En linfoma folicular, lenalidomida en combinación con rituximab (anticuerpo anti-CD20) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (Grado 1-3a) **[18/12/2019].**

Otras indicaciones:

- Mieloma múltiple: Lenalidomida en monoterapia está indicado en el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de células madre.
- MM en terapia combinada con dexametasona, o bortezomib y dexametasona, o melfalán y prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) sin tratamiento previo que no son candidatos para un trasplante.
- MM en combinación con dexametasona en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.
- Síndromes mielodisplásicos: Lenalidomida en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con anemia dependiente de transfusiones debida a síndromes mielodisplásicos (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 asociados a una anomalía citogenética de deleción 5q aislada cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas.
- Linfoma de células del manto: Lenalidomida en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída o refractario.

FDA:

- Lenalidomida en combinación con rituximab, indicado para el tratamiento de los pacientes adultos tratados previamente con linfoma folicular **[28/05/2019].**

RITUXIMAB

AEMPS y EMA:

- Rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en estadio III-IV no tratados previamente en combinación con quimioterapia.
- La terapia de mantenimiento con rituximab está indicada para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular en adultos que responden a la terapia de inducción.
- Rituximab en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular en estadio III-IV que son quimiorresistentes o están en su segunda o subsiguientes recaídas después de la quimioterapia.
- Rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma no Hodgkin difuso de células B grandes CD20 positivo en combinación con quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisolona).
- Rituximab en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos (de ≥ 6 meses a < 18 años) con linfoma difuso de células B grandes

(DLBCL) CD20 positivo en estadio avanzado no tratado previamente, linfoma de Burkitt (BL)/leucemia de Burkitt (leucemia aguda de células B maduras) (BAL) o linfoma tipo Burkitt (BLL).

- Rituximab en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con Leucemia Linfática Crónica (LLC) no tratada previamente y en recaída/refractaria.
- Rituximab en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa grave que han presentado una respuesta inadecuada o intolerancia a otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluidos uno o más tratamientos con inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).
- Rituximab, en combinación con glucocorticoides, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con granulomatosis activa grave con poliangeítis (Wegener) (GPA) y poliangeítis microscópica (MPA).
- Rituximab, en combinación con glucocorticoides, está indicado para la inducción de la remisión en pacientes pediátricos (de ≥ 2 a < 18 años de edad) con GPA activa (Wegener) y MPA grave y activa.
- Rituximab está indicado para el tratamiento de pacientes con pénfigo vulgar (PV) de moderado a grave.

FDA:
Rituximab está indicado en pacientes afectos de:

- Linfoma No-Hodgkin
- Leucemia Linfática Crónica
- Artritis Reumatoide en combinación con metotrexato en pacientes adultos con AR activa que tienen respuesta inadecuada a una o más terapias con antagonistas del TNF.
- Granulomatosis con poliangeítis (GPA), granulomatosis de Wegener y poliangeítis microscópica (MPA) en pacientes adultos en combinación con glucocorticoides.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.[15,16]

LENALIDOMIDA

Para linfoma folicular en combinación con rituximab
La dosis inicial recomendada es de 20 mg vía oral una vez al día, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días hasta un máximo de 12 ciclos de tratamiento.
La dosis inicial de rituximab recomendada es de 375 mg/m^2 IV cada semana del ciclo (día 1,8,15 y 22) y el día uno de cada ciclo de 28 días durante ciclos 2 a 5.

Lenalidomida puede tomarse con o sin alimentos. Debe tomarse aproximadamente a la misma hora de cada día. Si han transcurrido menos de 12 horas desde que se dejó de tomar una dosis, el paciente puede tomarla. Si han transcurrido más de 12 horas, el paciente no debe tomarla y tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual.

Para otras indicaciones se utilizan diferentes posologías de lenalidomida.

RITUXIMAB

Administración IV.
Siempre se debe administrar premedicación, consistente en un antipirético y un antihistamínico antes de cada administración En pacientes adultos con Linfoma no Hodgkin se debe considerar la premedicación con glucocorticoides.

Primera perfusión de rituximab:

La velocidad inicial recomendada para la perfusión es 50 mg/h, después de los primeros 30 minutos se puede aumentar en intervalos de 50 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Siguientes perfusiones de rituximab:
Las siguientes dosis pueden ser administradas a una velocidad inicial de 100 mg/h, que puede incrementarse en intervalos de 100 mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h.

Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados para detectar el inicio de un síndrome de liberación de citoquinas. Se debe interrumpir inmediatamente la perfusión en aquellos pacientes que muestren evidencia de reacciones graves, especialmente disnea grave, broncoespasmo o hipoxia. En los pacientes con linfoma no-Hodgkin se debe evaluar posteriormente la evidencia de síndrome de lisis tumoral incluyendo pruebas de laboratorio adecuadas, y la evidencia de infiltración pulmonar por radiología torácica. En ningún paciente debe reiniciarse la perfusión hasta la remisión completa de todos los síntomas, y normalización de los valores de laboratorio y de los resultados de la radiología torácica. A partir de ese momento, la perfusión puede reiniciarse inicialmente como máximo a la mitad de la velocidad de la perfusión previa. Si se presentasen por segunda vez las mismas reacciones adversas graves, se debe considerar, y caso por caso, la decisión de finalizar el tratamiento.
Las reacciones relacionadas con la perfusión de grado leve o moderado se resuelven generalmente reduciendo la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión puede incrementarse cuando mejoren los síntomas.

Para otras indicaciones se utilizan diferentes posologías de rituximab.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

LENALIDOMIDA[15]:
Pediatría: No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia en niños de 0 a 17 años.

Mayores de 65 años: No se han estudiado los efectos de la edad en la farmacocinética de lenalidomida. Se ha usado en ensayos clínicos con pacientes con mieloma múltiple de hasta 86 años. El porcentaje de pacientes de 65 años o más no fue significativamente diferente entre los grupos lenalidomida/dexametasona y placebo/dexametasona, y no se observó ninguna diferencia en cuanto a la seguridad, ni eficacia entre estos pacientes.

Insuficiencia renal: A medida que la función renal disminuye (<50 ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente, resultando un aumento del AUC. La t½ de lenalidomida en los pacientes con aclaramiento de creatinina superior > 50 ml/min es de 3,5 horas aproximadamente, y aumenta a más de 9 horas en los pacientes con aclaramiento de creatinina > 50 ml/min. Sin embargo, la insuficiencia renal no alteró la absorción oral de lenalidomida. La Cmáx fue similar en los pacientes sanos y en los pacientes con insuficiencia renal.

En insuficiencia renal leve no es necesario realizar ajuste de dosis. En ficha técnica se recomiendan los ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada, grave o terminal (diálisis).

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado el fármaco en este grupo de pacientes

RITUXIMAB[16]:
Pediatría: No se ha establecido la seguridad, ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años en indicaciones distintas de estadio avanzado no tratado previamente de linfoma de células grandes B.
Mayores de 65 años: No se requiere ajustar la dosis.
Insuficiencia renal e insuficiencia Hepática: No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

4.5 Farmacocinética.

LENALIDOMIDA[15]:

ABSORCIÓN
Lenalidomida se absorbe rápidamente por vía oral en voluntarios sanos en condiciones de ayuno, alcanzándose la Cmáx entre 0,5 y 2 horas después de administrar la dosis. Tanto en pacientes, como en voluntarios sanos, la Cmáx y el AUC aumentan proporcionalmente con los incrementos de la dosis. La administración de dosis repetidas del fármaco no causa una acumulación marcada del fármaco.
La administración conjunta con una comida rica en grasas y rica en calorías en voluntarios sanos reduce el grado de absorción, lo que da lugar a una disminución aproximada del 20% en el AUC y del 50% en la Cmáx. Sin embargo, en los ensayos pivotales de lenalidomida en mieloma múltiple en los que se establecieron la seguridad y la eficacia, se administró en fármaco sin tener en cuenta la ingesta de alimentos, de ahí que se pueda administrar con o sin alimentos.

DISTRIBUCIÓN
La unión *in vitro* de lenalidomida a las proteínas plasmáticas fue de un 23% en los pacientes con mieloma múltiple y del 29% en voluntarios sanos.
Lenalidomida está presenta en el semen humano (<0,01% de la dosis) después de la administración de 25 mg/día y es indetectable en el semen de sujetos sanos 3 días después de suspender el medicamento.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN
La mayor parte de lenalidomida se elimina por vía renal (90%), mientas que un 4% se elimina en heces. El metabolismo de lenalidomida es escaso, ya que un 82% de la dosis se excreta sin alterar en la orina, un 4,59% en forma de hidroxi-lenalidomida y un 1,83% en forma de N-acetil-lenalidomida. A las dosis recomendadas (5-25 mg/día), la t½ es aproximadamente de 3 horas, tanto en voluntarios sanos, como en pacientes con mieloma múltiple.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS
Los estudios de interacción *in vitro* indican que lenalidomida no se metaboliza por las enzimas del citocromo P450, lo que sugiere que es improbable que la administración del fármaco con medicamentos que inhiben dicha enzima de lugar a interacciones medicamentosas. Lenalidomida no tiene ningún efecto inhibitorio sobre las isoformas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A.

RITUXIMAB[16]:

DISTRIBUCIÓN
Los parámetros poblacionales típicos de aclaramiento no específico, aclaramiento específico a los que probablemente contribuyeron las células B o la carga tumoral, y el volumen de distribución en el compartimento central se estimaron en 0,14 l/día, 0,59 l/día y 2,7 l, respectivamente.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN
La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada de rituximab fue 22 días (intervalo 6,1 a 52 días).
La edad, sexo y estado funcional de la OMS no tuvieron efecto alguno sobre la farmacocinética de rituximab. No es de esperar que el ajuste de la dosis de rituximab en función de cualquiera de las covariables estudiadas conduzca a una reducción significativa en su variabilidad farmacocinética.
Se detectó rituximab en el plasma de los pacientes a los 3-6 meses de finalizar el último tratamiento.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS
Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones de otros medicamentos con rituximab.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Disponemos actualmente del informe EPAR de la EMA.[17]

En fecha 02/03/2022 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed utilizando como descriptores [lenalidomide] and [rituximab] and [folicular lymphoma] and [randomized controlled trial].

Se obtuvieron 5 resultados. Dos estudios hacen referencia al tratamiento de primera línea, y dos estudios hacen referencia a un mismo ensayo fase dos con pocos pacientes. Sólo se identifica un estudio fase III, que es el estudio pivotal AUGMENT[18] y que es el que se desarrollará a continuación.

5.1.b. Variables utilizadas en los ensayos

Tabla 1. Variables estudiadas en el ensayo pivotal AUGMENT

EFICACIA	ENUNCIADO	DESCRIPCIÓN	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Es el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad o muerte, lo que ocurra primero.	Intermedia
Variable secundaria	Tasa de respuesta global/completa (ORR y CRR)	ORR: Proporción de pacientes con al menos respuesta parcial (RP) durante el seguimiento sin administración de una nueva terapia anti linfoma. El número y porcentaje de pacientes con RC/RP se midió por brazo de tratamiento. CRR: Proporción de pacientes con respuesta completa durante el estudio sin administración de nueva terapia anti linfoma. Se midió el porcentaje de pacientes con RC por cada brazo	Intermedia
Variable secundaria	Respuesta completa (RC)	Ausencia de signos de linfoma	Intermedia
Variable secundaria	Duración de la respuesta (DOR)	Tiempo desde la respuesta inicial (al menos respuesta parcial) hasta progresión de la enfermedad documentada o muerte.	Intermedia
Variable secundaria	Duración de la respuesta completa (DORC)	Tiempo de remisión completa inicial hasta enfermedad documentada o muerte.	Intermedia
Variable secundaria	Supervivencia libre de eventos (SLE)	Tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de la primera progresión documentada de la enfermedad, inicio de un nuevo tratamiento o muerte	Intermedia

Variable secundaria	Tasa de respuesta competa duradera (DCRR)	Proporción de pacientes con una mejor respuesta de RC que duró no menos de un año (>48 semanas) durante el estudio antes de administración de una nueva terapia anti linfoma	Intermedia
Variable secundaria	Supervivencia global (SG)	Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.	Final
Variable secundaria	Tiempo hasta el próximo tratamiento anti linfoma (TTNLT)	Tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de primera administración documentada de un nuevo tratamiento anti linfoma (incluye QT, RT, radio-inmunoterapia o inmunoterapia)	Intermedia
Variables exploratorias	Calidad de vida relacionada con la salud (QOL), QLQ-C30 y EQ-5D		Final
SEGURIDAD	**ENUNCIADO**	**DESCRIPCIÓN**	**Variable intermedia o final**
Seguridad	Seguridad	Eventos adversos (frecuencia y grado de eventos adversos)	Final

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

***Tabla 2. ENSAYO CLÍNICO AUGMENT*:**
Referencia: Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, Zhang H, et al.; AUGMENT Trial Investigators. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J ClinOncol. 2019;37(14):1188-1199. doi: 10.1200/JCO.19.00010.

-**Nº de pacientes:** 358 pacientes
-**Diseño:** Ensayo en fase III, aleatorio (1:1), doble ciego, hipótesis de superioridad.
-**Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:** Lenalidomida + rituximab (n=178): lenalidomida día 1-21, ciclos de 28 días + rituximab 375 mg/m^2 día 1 ciclo 1-8-15-22, día 1 ciclos 2 -6 vs. Rituximab + placebo (n=180)
-**Estratificación:** Tratamiento previo con rituximab (sí vs. no), tiempo desde la última terapia anti linfoma (más de 2 años vs. menos de 2 años) e histología de la enfermedad (LF, LCM).
-**Criterios de inclusión:**

- ✓ Pacientes mayores de 18 años que firmen consentimiento informado (CI);
- ✓ Linfoma de la zona marginal confirmado histológicamente o Linfoma folicular de grado 1,2 o 3a (CD20 + citometría de flujo o histoquímica) según lo evaluado por investigador o clínico;
- ✓ Tratados previamente con al menos una QT sistémica, inmunoterapia o rituximab más QT y que hubiesen recibido al menos 2 dosis previas de rituximab (no debían haber recibido anticuerpos en las 8 semanas antes del Ciclo1, Día 1, ni radio inmunoterapia en los 6 meses antes del ciclo1, día1);
- ✓ Recaída documentada después del tratamiento con terapia sistémica y no refractario a rituximab;
- ✓ Enfermedad medible bidimensionalmente con al menos una lesión ganglionar + 1,5 cm de diámetro o al menos una lesión extra ganglionar + 1 cm en diámetro largo y corto;
- ✓ Estado funcional en la escala de ECOG menor 2;
- ✓ Función adecuada de médula ósea, hígado y riñón.

-**Criterios de exclusión:**

- ✓ Histología distinta de linfoma folicular y linfoma de la zona marginal o evidencia clínica de linfoma transformado por evaluación del investigador;
- ✓ Linfoma folicular de grado 3b.
- ✓ Administración de corticosteroides durante la última semana antes del ciclo 1 día 1, a menos que se

administren en una dosis equivalente inferior a 20 mg/día de prednisona o prednisolona (durante esa semana);
- ✓ Cirugía mayor (excluyendo ganglio linfático o biopsia de medula ósea) en los 28 días antes a la firma del CI;
- ✓ Terapia sistémica en los 28 días antes al día 1 ciclo 1:
  - Anticuerpos en las 8 semanas previas
  - Radio inmunoterapia en los 6 meses antes;
- ✓ Infección viral activa o seropositiva por el virus de la hepatitis B
  - Antígeno de superficie de la hepatitis B positivo
  - Anticuerpo de superficie de la hepatitis B positivo y/o anticuerpo del núcleo de la hepatitis B positivo y HbsAg negativo y ADN viral detectable

  Nota: Los pacientes que fueron anti-HBs positivos y / o anti-HBc positivos, y HBs Ag negativos, pero con ADN viral negativos se incluyeron; los pacientes que fueron seropositivos debido a la vacunación contra el VHB también se incluyeron (anti-HBs positivo, anti-HBc negativo y HBsAg negativo);
- ✓ Pacientes con hepatitis crónica por VHC o con un VHC activo que requiere un antiviral (en el momento de la aleatorización);
- ✓ Infección viral activa o seropositiva conocida por el VIH;
- ✓ Esperanza de vida menor de 6 meses;
- ✓ Sensibilidad o alergia conocida a productos murinos;
- ✓ Historia previa de neoplasias (distintas de LF y MZL) a menos que el paciente haya estado libre de enfermedad durante más de 5 años. Las excepciones incluyeron antecedentes de tratamiento previo a carcinoma de células basales de piel, carcinoma de células escamosas de piel y cáncer de piel no melanoma localizado relacionado, carcinoma in situ de cuello uterino;
- ✓ Uso previo de lenalidomida;
- ✓ Alergia conocida a talidomida;
- ✓ Neuropatía de más de grado 1;
- ✓ Presencia o antecedentes de afectación del SNC por linfoma;
- ✓ Pacientes en riesgo de sufrir un evento tromboembólico y que no estaban dispuestos a profilaxis de TEV;
- ✓ No firma del consentimiento informado;
- ✓ Mujeres embarazadas o lactantes;
- ✓ Cualquier enfermedad que pueda poner en peligro al sujeto si participase en el estudio.

-**Pérdidas:** rituximab + lenalidomida: 54 pacientes; rituximab + placebo: 73 pacientes. Total 127 pacientes
-**Tipo de análisis:** Análisis por intención de tratar
- **Cálculo de tamaño muestral:** Se planteó la hipótesis de que la mediana de SLP fuera de 17,6 meses en el grupo experimental y 11 meses en el grupo control. Para una potencia estadística del 90% para detectar diferencias entre el grupo experimental y control con un nivel alfa unilateral de 0,025, se requirió un total de 193 eventos de SLP. Se planteó aleatorizar, considerando una tasa de abandono del 5%, a un total de 350 pacientes en proporción 1:1 y se esperaba que el tiempo para alcanzar los eventos de SLP fuese de 43 meses.

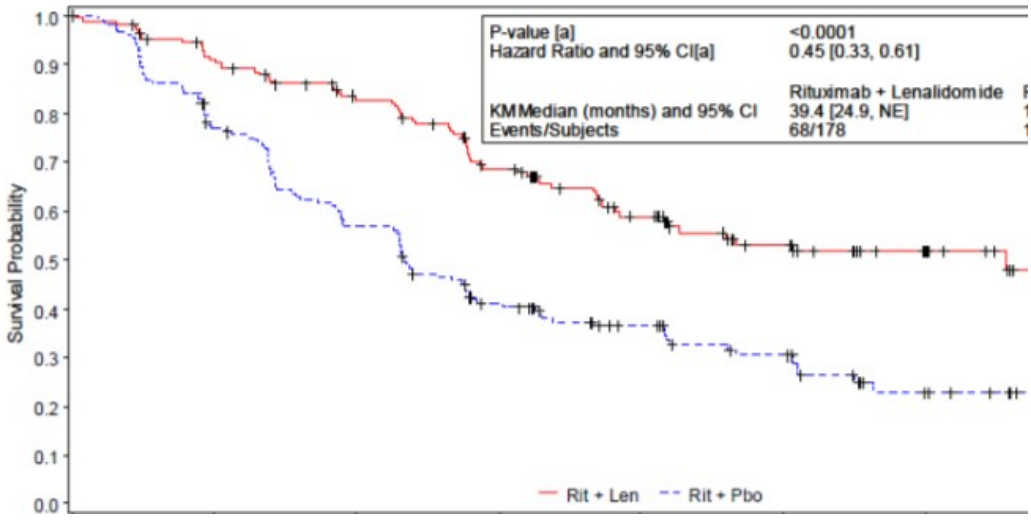
Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Lenalidomida + rituximab N= 178***	***Rituximab + placebo N=180***	***Diferencia HR (IC 95%)***	***p***
SLP	*39,4 meses (22,9-NA)*	*14,1 meses (11,4-16,7)*	*HR 0,46 (0,34-0,62)*	*<0,0001*
Tasa de respuesta global (ORR)	*78% (IC 95% 71%-83%)*	*53% (IC 95% 46%-61%)*	*ND*	*<0,0001*
Respuesta completa (RC)	*34% (IC 95% 27%-41%)*	*18% (IC 95% 13%-25%)*	*ND*	*0,0010*
Respuesta parcial (RP)	*44%*	*35%*	*ND*	*ND*
Enfermedad estable	*11%*	*31%*	*ND*	*ND*
Duración de la respuesta completa 12 meses /24 meses	*84,2% (71,8%-91,5%)//67,4% (60,8%-79,6%)*	*77% (57,6%-88,3)//61,7% (41,2%-76,8%)*	*ND*	*ND*
Supervivencia Global (SG)	*NR (NR-NR)*	*NR (NR-NR)*	*HR 0,61 (0,33-1,13)*	*No significativo*
Duración de la respuesta (DOR)	*36,6 meses (IC 95% 22,9- NR)*	*21,7 meses (IC 95% 12,8-27,6)*	*HR 0,53 (0,36-0,79)*	*0,0015*
Supervivencia libre de eventos (SLE)	*27,6 meses (IC 95%22,1-NR)*	*13,9 meses (IC 95% 11,4-16,7)*	*HR 0,51 (0,38-0,67)*	*<0,001*
Tiempo hasta el próximo	*NR (NR-NR)*	*32,2 meses*	*HR 0,54*	*0,0007*

tratamiento anti linfoma (TTNLT)		*(IC 95%23,2-NR)*	*(0,38-0,78)*	
Tiempo hasta próxima quimioterapia anti linfoma	*NR (NR-NR)*	*NR (NR-NR)*	*HR 0,50 (0,32-0,78)*	*<0,0017*
*ND = No disponible NR = no alcanzado				

Resultado de la variable principal:

- **Figura 1 extraída del EPAR. Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Progresión en el ensayo clínico AUGMENT por el IRC comité, en la población por ITT.**



En la población general, en la variable principal, SLP medida por el IRC utilizando criterios de respuesta del IWGRC sin tomografía por emisión de positrones (PET), como se muestra en la figura 1, se observa un mayor tiempo hasta la progresión o muerte en el grupo de lenalidomida+rituximab frente a rituximab + placebo: 39,4 meses vs 14,1 meses, respectivamente, HR: 0,46, p<0,0001 (IC 95%: 0,34-0,62). Los resultados fueron comparables en la población general del subgrupo LF (HR: 0,45, p<0,0001; IC 95%: 0,29 - 0,55), al aplicar las reglas de censura de la EMA, hubo una reducción del 60% en el riesgo de progresión o muerte en el grupo experimental en comparación con el grupo control.

La tasa de respuesta objetiva según la evaluación del IRC fue estadísticamente significativa a favor del grupo rituximab más lenalidomida en la población general (77,5%, IC 95%: 70,7-83,4%) frente 53,3%, IC95%: 45,8:60,8) en el grupo control. En el subgrupo de LF se pudo observar similar tendencia 80,3% (IC 95%: 72,9%-86,4%) frente 55,4% (IC95%: 47%-63,3%), p<0,0001.

En general, la mediana de DOR (IC95%) según la evaluación del IRC según el IWGRC de 2008 entre los respondedores fue de 36,6 meses (22,9-NE) en el grupo experimental y 21,7 meses (12,8-27,6) en el grupo control. Se observaron resultados similares para sujetos del subgrupo de LF.

Las curvas Kaplan-Meier, representadas en la figura 1, muestran que el tratamiento experimental se separa en los primeros meses del tratamiento control, en la variable principal SLP.

En las siguientes tablas, se indica la SLP en determinados puntos de corte en el estudio, a los 6 meses, 1 año y 2 años, calculando los RAR a determinados tiempos, así como el NNT para la población general y población del subgrupo de pacientes con LF.

- **Tabla 3: Extraída del EPAR. Supervivencia Libre de Progresión según la evaluación del comité de revisión independiente (IRC) según IWGRC 2007 con reglas de censura basadas en las guías de la EMA - población ITT y los subgrupos por tipo histológico**

	FL		MZL		
	Len + Rit (N = 147)	Pbo + Rit (N = 148)	Len + Rit (N = 31)	Pbo + Rit (N = 32)	Len + R (N = 17
Number of subjects, n (%)					
With event	56 (38.1)	101 (68.2)	12 (38.7)	16 (50.0)	68 (38.2
Censored	91 (61.9)	47 (31.8)	19 (61.3)	16 (50.0)	110 (61.
Median PFS (95% CI) (months)[a]	39.4 (25.1, NE)	13.8 (11.2, 16.0)	24.9 (16.7, NE)	25.2 (11.1, NE)	39.4 (24.9,
PFS rate at 6 months (95% CI)	92.2% (86.3%, 95.6%)	76.7% (68.9%, 82.7%)	84.8% (64.3%, 94.0%)	78.0% (59.3%, 88.9%)	91.0% (85.5%, 94.
PFS rate at 1 year (95% CI)	82.6% (75.1%, 88.0%)	54.4% (45.8%, 62.2%)	84.8% (64.3%, 94.0%)	68.3% (49.0%, 81.5%)	82.9% (76.2%, 87.
PFS rate at 2 years (95% CI)	60.1% (50.7%, 68.3%)	31.8% (24.0%, 39.9%)	51.7% (29.1%, 70.2%)	60.0% (40.0%, 75.3%)	58.8% (50.2%, 66.
p-value	< 0.0001[b]		0.7068[b]		
Hazard ratio (95% CI)	0.40 (0.29, 0.55)[d]		0.87 (0.41, 1.83)[d]		0.

CI = confidence interval; EMA = European Medicines Agency; FL = follicular lymphoma; IRC = Independent Review Committee; IT
IWGRC = International Working Group Response Criteria; Len + Rit = lenalidomide in combination with rituximab (R^2 Arm); MZL
lymphoma; NE = not estimable; Pbo + Rit = placebo plus rituximab (Control Arm); PFS = progression-free survival.
[a] Median estimate is from Kaplan-Meier analysis.
[b] P-value from log-rank test.

Entre la población ITT y los subgrupos por tipo histológico, únicamente se encuentran diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con LF.

Tabla 4: Resultados de análisis de supervivencia: RAR y NNT a un tiempo determinado. Resultados para el total de la población				
Variable evaluada en el estudio y tiempo	***Lenalidomida + rituximab N= 178***	***Placebo + rituximab N= 180***	***RAR (IC 95%)*** * Diferencia Riesgo Absoluto *	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal SLP 6 meses	*91% (85,5%-94,5%)*	*76,9% (70%-82,4%)*	*14,3% (21,8-6,9)*	7 (5-14)
SLP 1 año	*82,9% (76,2%-87,9%)*	*56,8% (49,1%-63,8%)*	*26,5% (35,6-17,4%)*	4 (3-6)
SLP 2 años	*58,8% (50,2%-66,5%)*	*36,6% (29,1%-44%)*	*22,3% (32,4-12,2)*	4 (3-8)
	HR 0,45 (0,33-0,61) p<0,0001			
Ref: Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. BMJ 1999; 319: 1492-5				

Tabla 5: Resultados de análisis de supervivencia para el subgrupo de LF: RAR y NNT a un tiempo determinado.				
Variable evaluada en el estudio y tiempo	***Lenalidomida + rituximab N= 147***	***Placebo + rituximab N= 148***	***RAR (IC 95%)*** * Diferencia Riesgo Absoluto*	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal SLP 6 meses	*92,2% (86,3-95,6)*	*76,7% (68,9-82,7)*	*15,5% (23,5-7,5)*	*6 (4-13)*
SLP 1 año	*82,6% (75,1-88)*	*54,4% (45,8-62,2)*	28,3% (38,3-18,2)	4 (3-5)

SLP 2 años	*60,1% (50,7-68,3)*	*31,8% (24-39,9)*	*28,1% (39-17,2)*	4 (3-6)
	HR 0,40 (0,29-0,55) p<0,0001			
Ref: Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. BMJ 1999; 319: 1492-5				

En la tabla 4, se muestra la SLP en determinados cortes de tiempo en el estudio en la población global. En la SLP a los 6 meses, el NNT es de 7, es decir, que sería necesario tratar a 7 personas para que una evitara la progresión durante ese periodo de tiempo. Este NNT se reduce a 4 si medimos de SLP al año. Se puede observar, que el NNT es el mismo al año de tratamiento que a los dos años de tratamiento.
En el subgrupo de tratamiento de pacientes con LF, y considerando la SLP a los 6 meses, el NNT sería de 6, es decir, que sería necesario tratar a 6 personas para que una evitara la progresión en ese período de tiempo.

La Calidad de vida relacionada con la salud se midió mediante el cuestionario de calidad de vida Core 30 (QLQ-C30) de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y el cuestionario de 5 dimensiones del grupo EuroQol (EQ-5D). Se usó como diferencia mínima importante un cambio de más de 10 puntos desde el inicio para definir la proporción de pacientes que reportaron una diferencia significativa en la calidad de vida para QLQ-C30. Para la utilidad de salud de EQ-5D se usó una diferencia mínima de 7 puntos.

Las tasas de cumplimiento de los cuestionarios fueron más del 89% en todas las visitas de evaluación durante la fase de tratamiento.
A nivel subgrupos, no hubo cambios desde el inicio hasta el final del tratamiento que excedieran el umbral de diferencia mínima, independientemente del tratamiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el empeoramiento del estado de salud entre los grupos de tratamiento en todas las visitas, excepto para la visita del Día 1 Ciclo 4 donde el grupo de lenalidomida + rituximab mostró un porcentaje estadísticamente significativo de empeoramiento (p=0,049). El tiempo hasta el primer empeoramiento clínicamente significativo no fue estadísticamente significativo (HR=1,22, p=0,1594). Sin embargo, el grupo experimental tuvo un porcentaje significativamente mayor de empeoramiento durante al menos 2 visitas consecutivas incluyendo fatiga, pérdida de peso, estreñimiento y diarrea.

Entre las alternativas terapéuticas autorizadas en esta indicación, algunas se incorporaron a los protocolos de tratamiento hace tiempo y no cuentan con ensayos clínicos aleatorizados y comparativos frente a los que poder evaluar. La única alternativa que ha sido ensayada en un estudio similar al AUGMENT es la combinación de obinutuzumab – bendamustina, aunque se compara frente a bendamustina en monoterapia, y no frente a rituximab en monoterapia (ensayo GADOLIN). Esta combinación no se encuentra financiada en nuestro país.

***Tabla 6. ENSAYO CLÍNICO* GADOLIN**
Referencia: Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1081-1093. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30097-3.

-Nº de pacientes: 396 pacientes: 194 pacientes en obinutuzumab+bendamustina y 202 en bendamustina en monoterapia.
-Diseño: Ensayo en fase III, aleatorizado, abierto, se incluyeron pacientes con linfoma no Hodgkin CD 20 positivo refractario a rituximab. Diseño 1:1, estratificación por tipo de linfoma (folicular u otro), tipo de quimioterapia refractaria (rituximab monoterapia o rituximab más quimioterapia), número de terapias previas y región geográfica.
-Tratamiento grupo A: obinutuzumab más bendamustina seguido de obinutuzumab en mantenimiento, tratamiento grupo B: bendamustina.

-Criterios de inclusión:
- Mayor de 18 años;
- Linfoma de Hodgkin CD20 indolente (linfoma folicular grado 1-3a, linfoma de la zona marginal, linfoma de las células pequeñas, macroglobulinemia de Waldenstrom) refractarios a rituximab;
- Lesión medible;
- ECOG 0-2;
- Expectativa de vida de más de 5 años;
- Haya recibido tratamiento anti-linfoma.

-Criterios de exclusión:
- Haber recibido terapia con un anticuerpo monoclonal en los 3 meses previos;
- Haber recibido quimioterapia en los 28 días previos;
- Tratamiento previo con obinutuzumab o bendamustina;
- Existencia de enfermedad cardiovascular o pulmonar;
- Infección activa;
- Linfoma SNC;
- Evidencia de transformación a linfoma de alto grado;
- Función hepática, renal y hematológica no adecuada.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Obinutuzumab+ bendamustina (n=194)***	***Bendamustina (n=202)***	***Diferencia HR (IC 95%)***	***p***
SLP medida por comité independiente	*29,2 (20,5 -NA)*	*14,1 meses (11,7-16,6)*	*0,53 (0,40-0,74)*	*0,0001*
Tasa de respuesta global (parcial+completa)	*136 (66,7%)*	*134 (64,4%)*	*2,24 (-7,2-11,69)*	*0,8347*
Duración de la respuesta (mediana)	*NA (25,4-NA)*	*13,2 (11-14,1)*	*0,42 (0,29-0,61)*	*ND*
Supervivencia libre de evento (mediana)	*26,8 meses (14,1-NA)*	*13,7 m (11,4-16,2)*	*0,57 (0,43-0,76)*	*0,0001*
Supervivencia libre de enfermedad	*NA*	*13,2 (8,5-NA)*	*0,13 (0,04-0,45)*	*ND*
Supervivencia Global	*NA (NA-NA)*	*NA (39,8:NA)*	*0,82(0,52-1,3)*	*0,4*

ND= No disponible
NA = No alcanzada

Ensayo clínico GADOLIN[19]: es un ensayo clínico fase III, abierto, multinacional, multicéntrico, aleatorizado, con dos grupos de tratamiento, en el que se comparó la eficacia, medida por la SLP, de bendamustina combinada con obinutuzumab frente a monoterapia con bendamustina en pacientes con linfoma indolente resistente a rituximab (413 pacientes; 335 tuvieron LF; 164 aleatorizados a bendamustina con obinutuzumab; y 171 en monoterapia con bendamustina).
Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de la SLP medida por el comité independiente, fue significativamente mayor con bendamustina con obinutuzumab en comparación con la monoterapia con bendamustina (29,2 meses frente a 14,1 meses; p< 0,001, HR: 0,53: (IC 95%: 0,4 - 0,7).
En el subgrupo de LF, que fue el 81,1% de la población por ITT, con una mediana de observación de 24,1 meses se objetivó un aumento de la SLP siendo de 29,2 meses (IC95%: 20,5-NA) en el grupo experimental y 13,8 meses (IC 95%:11,5-15,8) en el grupo de bendamustina en monoterapia. En los datos iniciales publicados en el ensayo no se había alcanzado la mediana de SG en ninguno de los dos grupos de tratamiento. En una publicación posterior se indicaron los resultados una vez alcanzada la mediana de SG en el grupo de bendamustina [53,9 meses (IC 95% 40,9-NA)]. No se alcanzó la mediana de la SG en el grupo de la bendamustina con obinutuzumab, en comparación con los 54 meses del grupo de la bendamustina, HR = 0,58 (IC95%:0,39 a 0,86); p = 0,0061.[20]

Otro fármaco con la indicación en LF en pacientes previamente tratados es **idelalisib**[21], en pacientes con al menos dos líneas previas, que obtuvo su aprobación en base a los resultados de un ensayo fase II no comparativo con un único grupo de tratamiento. En el estudio se incluyeron

125 pacientes con LNH indolente refractario a rituximab y a quimioterapia con un agente alquilante.
La variable principal fue la tasa global de respuesta evaluada por un comité independiente y como variables secundarias se evaluaron la SG, SLP, tiempo hasta la respuesta y duración de la respuesta.

La tasa de respuesta con idelalisib en monoterapia fue del 57% (IC95%: 48-66), con 71 respuestas en los 125 pacientes. Idelalisib dio lugar a reducciones tumorales en el 90% de los pacientes con una ORR del 57% (6% RC). La mediana de duración de la respuesta y mediana de SLP fueron 13 y 11 meses, respectivamente. En un análisis de subgrupos a posteriori de 72 pacientes con LF, la ORR fue del 56% (RC: 14%; y RP: 42%) y la tasa general de control de la enfermedad fue del 87%. La tasa de SLP a los 12 meses y la tasa estimada de SG a 24 meses fueron del 43% y el 70%, respectivamente.

Tabla 7. Resultados Idelalisib
Gopal AK, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. N Engl J Med. 2014 Mar 13;370:1008-18

Variable	***PACIENTES con LF (n=72)***	***TOTAL DE PACIENTES (N=125)***
Respuesta Global % (IC95)	54 (42-66)	57 (48-66)
RC n (%)	NA	7(6%)
RP n (%)	NA	63 (50%)
SG mediana (meses)	NA	20,3 (0,7-22)
SG estimada al año (%)	NA	80
SLP mediana (meses)	8,5 (5,7-13,1)	11 (0,03-16,6)
Duración de la respuesta	7,4 (3,8-NA)	12,5 (0,03-14,8)

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

En el ensayo AUGMENT, fase III, aleatorio (1:1), doble ciego, el criterio de inclusión: pacientes tratados previamente con al menos una QT sistémica, inmunoterapia o rituximab más quimioterapia y que hubiesen recibido al menos 2 dosis previas de rituximab fue un criterio de inclusión modificado (enmienda 3 del protocolo, 21 octubre 2015) para no permitir pacientes sin tratamiento previo con rituximab en el estudio. Esta modificación se realizó en base a los consejos de algunas agencias reguladoras que sugirieron limitar la población candidata a pacientes que habían recibido rituximab para limitar el sesgo en el análisis final.

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

Los resultados de la eficacia de lenalidomida + rituximab proceden principalmente del estudio AUGMENT, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de fase III diseñado para comparar la eficacia y seguridad de rituximab más lenalidomida frente a rituximab en monoterapia en pacientes con linfoma folicular en recaída/refractario o linfoma de la zona marginal en recaída o refractario.

Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir rituximab 375 mg/m^2 cada semana en el ciclo 1 y en el día 1 en los ciclos del 2 al 5 de 28 días, más lenalidomida una vez al día en los días 1 al 21 de cada ciclo de 28 días, hasta 12 ciclos en el grupo experimental (rituximab más lenalidomida) o grupo control (rituximab con la misma posología asociado a placebo).
La determinación de la eficacia se basó en la variable principal SLP, definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización en el estudio hasta la primera observación de progresión documentada, como variable principal evaluada por un comité independiente (IRC), utilizando

criterios de respuesta del grupo de trabajo internacional (IWGR) de 2007. Las principales variables secundarias fueron ORR, tasa RC, DOCR, DOR, SG, SSC, y TTNLT.

Se incluyeron 358 pacientes (178 en el brazo experimental y 180 en el brazo control). La población con linfoma folicular estuvo compuesta por 295 pacientes (más del 80% de la población total); 147 pacientes en el grupo experimental y 148 en el grupo control; y la población en linfoma de la zona marginal estuvo compuesta por un número menor de pacientes, 63 (31 en brazo experimental y 32 en el brazo control).
La asignación fue aleatoria: La aleatorización se estratifica según: tratamiento con rituximab previo (Sí, No), tiempo desde la última terapia anti-linfoma (menos de 2 o más de 2 años), e histología de la enfermedad (linfoma folicular, linfoma de la zona marginal).

El análisis principal de eficacia fue por intención de tratar (ITT): todos los pacientes que fueron aleatorizados en el ensayo, independientemente de si recibieron o no el tratamiento del estudio.

Se hizo seguimiento de todos los pacientes: Hubo reglas de censura, que se muestran en la figura 2.

- **Figura 2 extraída del EPAR. Reglas de censura para el objetivo principal SLP**

Situation	Date of Progression or Censoring
Death before first PD assessment while on study	Date of death
Death between adequate assessment visits	Date of death
Progression documented	Date of earliest assessment which revea progression determined by IRC
Death or progression after more than 1 missed scheduled visit	Date of last adequate assessment which revealed no progression
No baseline assessment	Randomization
No progression, nor death	Date of last adequate assessment with evidence of no progression by IRC
Study discontinuation for any reason other than death or disease progression	Date of last adequate assessment with evidence of no progression by IRC
Non-protocol new antilymphoma treatment started	Date of last adequate assessment with

Fuente: EPAR. Datos que se consideraron censurados/evento para el análisis de SLP.

El enmascaramiento fue doble ciego. Se especifican convenientemente las pérdidas del análisis, siendo estas similares entre ambos grupos de tratamiento, a diferencia de las pérdidas por progresión de enfermedad que son mayores en el grupo control (54 pacientes) que en el grupo experimental (21 pacientes).

En la tabla 8 se muestran las características basales de los pacientes incluidos en el ensayo, se puede objetivar que, en el grupo experimental, la mediana de edad es ligeramente superior al grupo control, así como la histología del LF es de un grado mayor en el brazo experimental, la categoría Ann Arbor también está a favor del brazo control y en el brazo control tenían más sujetos en ECOG 0 basal que en el brazo experimental.

El comparador es adecuado, ya que es una de las alternativas disponibles para estos pacientes. Otro comparador interesante podría ser rituximab + bendamustina, ampliamente utilizado en la práctica clínica, si bien tiene poca evidencia científica de calidad que lo respalde.

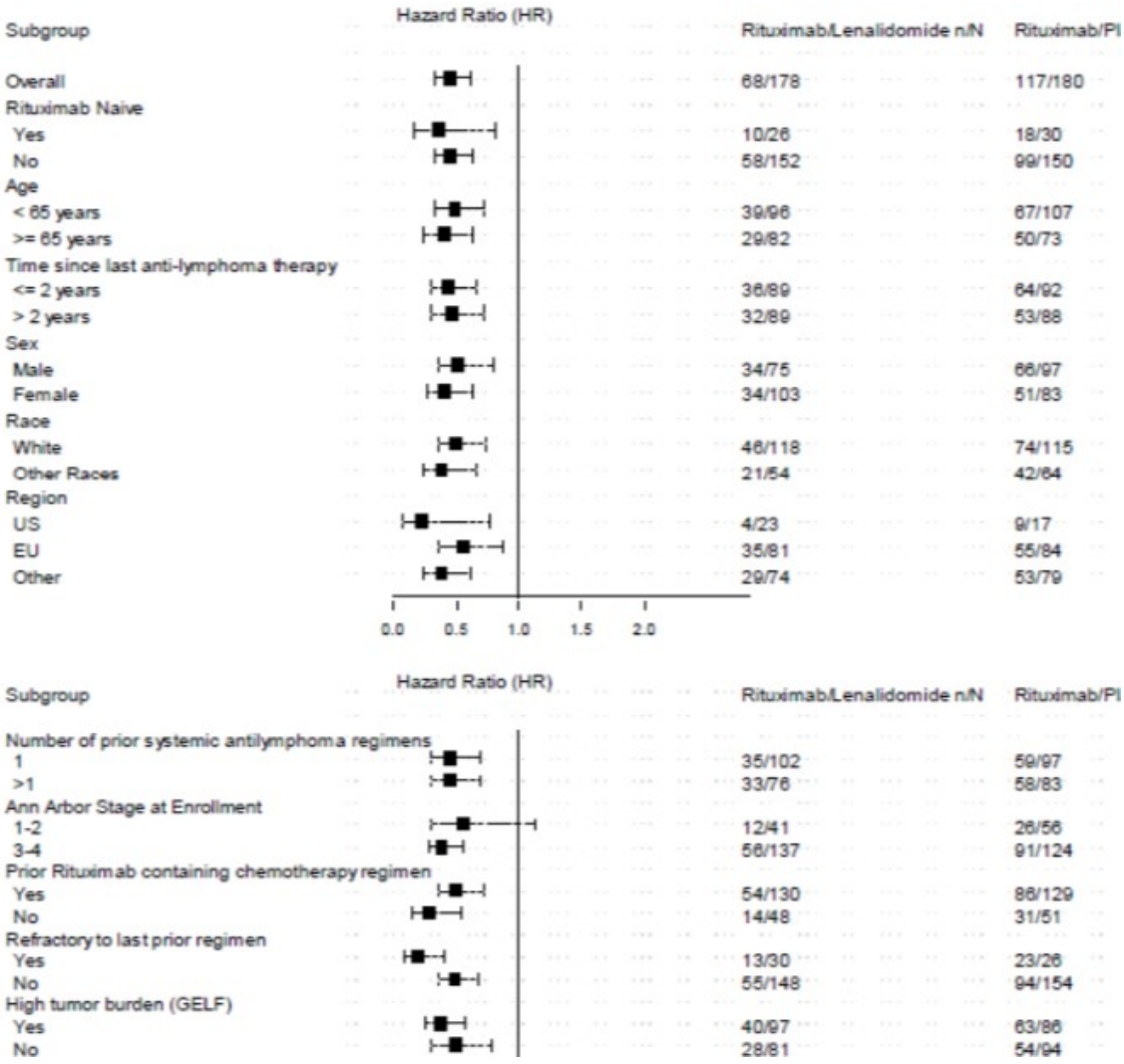
Tabla 8. Características basales ensayo clínico AUGMENT

	Población general		Linfoma Folicular		Linfoma de zona marginal	
	Grupo experimental Lenalidomida + Rituximab (n=178)	Grupo control Rituximab + placebo (n=180)	Grupo experimental Lenalidomida + Rituximab (n=147)	Grupo control Rituximab + placebo (n=148)	Grupo experimental Lenalidomida + Rituximab (n=31)	Grupo control Rituximab + placebo (n=32)
Edad (años)						
Mediana (años)	64 años (26-86)	62 años (35-88)	62 años (26-86)	61 años (35-88)	68 años (37-80)	66 años (36-82)
<65 (n, %)	96 (53,9%)	107 (59,4%)	86 (58,5%)	94 (63,5%)	10 (32,3%)	13(40,6%)
>65 (n)	82 (46,1%)	73 (40,6%)	61 (41,5%)	54 (36,5%)	21 (67,7%)	19 (59,4%)
>70 (n)	47 (26,4%)	44 (24,4%)	34 (23,1%)	32 (21,6%)	13 (41,9%)	12 (37,5%)
Sexo						
Femenino n (%)	103 (57,9%)	83 (46,1%)	86 (58,5%)	68 (45,9%)	17 (54,8%)	15 (46,9%)
Masculino	75 (42,1%)	97 (53,9%)	61 (41,5%)	80 (54,1%)	14 (45,2%)	17 (53,1%)
Histología (LF)						
Grado 1 n (%)	50 (28,1)	62 (34,4)	50 (34)	62 (41,9)		
Grado 2	75 (42,1)	62 (34,4)	75 (51)	61 (41,2)		
Grado 3a	22 (12,4)	25 (13,9)	22 (15)	25 (16,9)		
Ann Arbor Stage en la aleatorización						
I-II n (%)	41 (23)	56 (31,1)	34 (23,1)	42 (28,4)	7 (22,6)	14 (43,8)
III-IV	137 (77)	124 (68,9)	113 (76,9)	106 (71,6)	24 (77,4)	18 (56,3)
Categoría FLIPI						
Baja (0,1) n (%)	52 (29,2)	67 (37,2)	45 (30,6)	53 (35,8)	7 (22,6)	14 (43,8)
Intermedia (2)	55 (30,9)	58 (32,2)	46 (31,3)	48 (32,4)	9 (29)	10 (31,3)
Alta (+3)	69 (38,8)	54 (30)	54 (36,7)	46 (31,1)	15 (48,4)	8 (25)
Pérdidas	2 (1)	1 (0,6)	2(1,4)	1 (0,7)	0	0
ECOG						
0 n (%)	116 (65,2)	128 (71,1)	99 (67,3)	105 (70,9)	17 (54,8)	23 (71,9)
1	60 (33,7)	50 (27,8)	47 (32)	42 (28,4)	13 (41,9)	8 (25)
2	2 (1,1)	2 (1,1)	1 (0,7)	1 (0,7)	1 (3,2)	1 (3,2)
Tratamiento previo con rituximab						
Sí n (%)	152 (85,4)	150 (83,3)	125 (85)	124 (83,8)	27 (87,1)	26 (81,3)
No	26 (14,6)	30 (16,7	22 (15)	24 (16,2)	4 (12,9)	6 (18,8)
Quimiorresistentes						

Sí n (%)	25 (14)	26 (14,4)	22 (15)	24 (16,2)	3 (9,7)	2 (6,3)
No	153 (86)	154 (85,6)	125 (85)	124 (83,3)	28 (90,3)	30 (93,8)

Los diferentes subgrupos, que están representados en la figura 3, medidos en el ensayo clínico AUGMENT fueron los siguientes:

- **Figura 3 extraída del EPAR. Subgrupos del ensayo clínico AUGMENT**



Para el análisis de los resultados por subgrupos, se presta especial atención al diagrama "forest-plot", en el cual se puede observar un cierto grado de solapamiento en la mayoría de los subgrupos, esto implica que no hay interacción entre ellos, por lo que se puede concluir que los resultados de cada subgrupo son consistentes con el global del estudio.
Sin embargo, se puede observar que en tres subgrupos podría haber una diferencia estadísticamente significativa.
Al utilizar la calculadora de Joaquín Primo nos salen diferencias estadísticamente significativas en los subgrupos de LF/LZM: p=0,0612, subgrupo quimiorresistentes (sí/no): p=0,0277y subgrupo refractario al último régimen (sí/no): p=0,0249.

Con respecto a la diferencia estadísticamente significativa entre los subgrupos de LF/LZM, se

puede respaldar la decisión de indicación solo en pacientes con afectos de LF. El análisis del subgrupo de pacientes con LZM no se analizará en profundidad pues esta población no es objeto del presente informe.

En los subgrupos de pacientes quimiorresistentes y refractarios al último régimen, a pesar de las diferencias estadísticas, no se encontró plausibilidad biológica, ni consistencia que permitiera hacer una recomendación diferente según el subgrupo.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

5.2.b.2 Tabla 9
CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	sí	El comparador es el tratamiento estándar con rituximab. En la práctica se usa rituximab + bendamustina, si bien esta combinación es fuera de ficha técnica, y no basada en ensayos clínicos de calidad
¿Son importantes clínicamente los resultados?	si	Sí, retrasa la progresión de la enfermedad.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	no	La variable principal podría haber sido la supervivencia global
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	si	Las características basales de los participantes del ensayo son similares a las de los pacientes de la práctica habitual
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	sí	Es un esquema de fácil aplicación en nuestro medio, sobre todo tratándose de medicamentos con patente vencida

C. Relevancia clínica de los resultados

En la recaída de LF, la selección del tratamiento depende de la eficacia de los regímenes anteriormente utilizados. En recaídas tempranas (antes de 1-2 años tras finalizar el tratamiento), se prefiere un esquema sin resistencias cruzadas (ej. bendamustina después de CHOP o viceversa). Se debe agregar rituximab si el esquema anterior contenía anticuerpos CD20 y logró una duración de remisión de al menos 6 meses. En casos sintomáticos con baja carga tumoral, se puede proponer monoterapia con rituximab.

En pacientes con LF previamente tratados, la monoterapia con rituximab se asocia con una ORR de aproximadamente de 38% a 59%. No obstante, con el tiempo muchos pacientes se vuelven refractarios a rituximab.

Obinutuzumab, anticuerpo anti-CD20, también ha sido aprobado, en combinación con bendamustina seguido de obinutuzumab de mantenimiento, para el tratamiento de pacientes con LF que no respondieron o que progresaron después de 6 meses de tratamiento con rituximab o régimen que contenga rituximab. En el territorio nacional tiene, a fecha de elaboración de este informe, decisión de no financiación.
La radio-inmunoterapia (ibritumomab marcado con 90Yitrio-touxetan) también está autorizada para el tratamiento de pacientes con linfoma folicular B CD20+ en recaída o refractario a rituximab. La radio-inmunoterapia podría representar otro enfoque terapéutico en pacientes con edad avanzada y comorbilidades no apropiadas para la administración de quimioterapia según Dreyling et al[22].
Idelalisib está indicado y financiado en el SNS como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LF refractario a dos líneas de tratamiento previas.

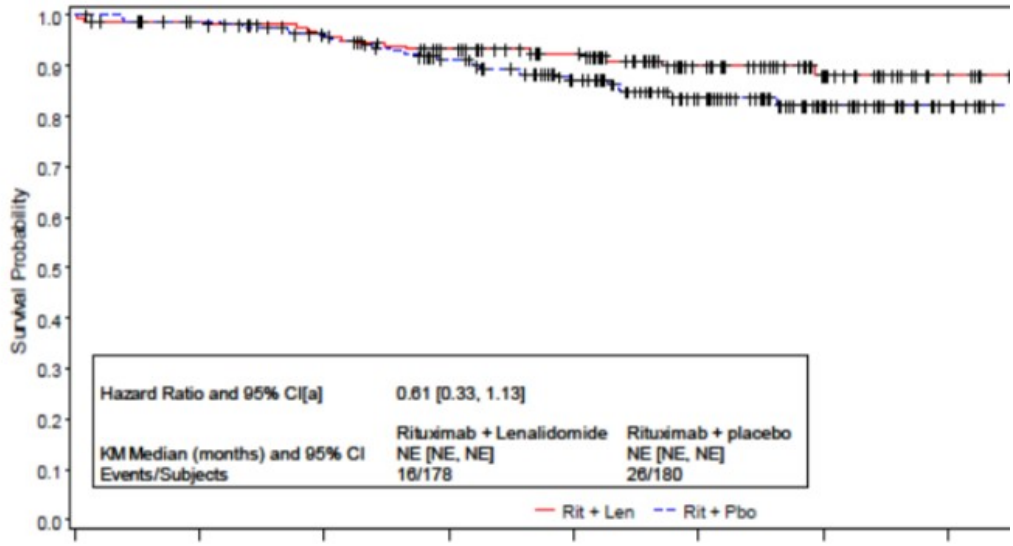
Dada la naturaleza incurable del LF previamente tratado, las limitaciones de eficacia y seguridad de los tratamientos actuales y el hecho de que los pacientes suelen ser mayores y con comorbilidades, existe una necesidad clínica no cubierta y, por tanto, son necesarias nuevas opciones de tratamiento.

Lenalidomida con rituximab fue superior a la monoterapia con rituximab en términos de SLP en pacientes con linfoma folicular previamente tratados. Con una mediana de seguimiento de 28,3meses, la mediana de la SLP fue de 39 meses para la lenalidomida con rituximab, en comparación con los 14 meses de la monoterapia con rituximab (p< 0,0001). Las tasas estimadas de SG a los 2 años fueron del 95 % y el 86 % para la lenalidomida con rituximab y la monoterapia con rituximab, respectivamente.

Supervivencia Global (SG)
Con una mediana de seguimiento de 28,3 meses, se informaron 16 muertes en el grupo de rituximab más lenalidomida frente a 26 en el grupo control [HR: 0,61 (IC 95%:0,33-1,13)]; no se han alcanzado las medianas de SG para ambos grupos de tratamiento.
Las curvas Kaplan-Meier, como muestra la figura 4, se superpusieron hasta el año, a partir de ese momento se comenzaron a separar. El seguimiento es insuficiente para obtener diferencias estadísticamente significativas.

- **Figura 4 extraída del EPAR. Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Global en el ensayo clínico AUGMENT por el IRC**

Figure 5 Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in AUGMENT – ITT Population



Calidad de vida
La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se midió mediante el cuestionario de calidad de vida core 30 (QLQ-C30) de la EORTC y el cuestionario de 5 dimensiones del Grupo EuroQol (EQ-5D). Se usó la diferencia mínima importante (MID) de un cambio de 10 puntos desde el inicio para definir una diferencia clínicamente significativa en la calidad de vida en EORTC QLQ30. En el EQ-5D, la MID se definió como un cambio desde el inicio de 0,08 para la mejora y 0,10 para el deterioro.

Las tasas de cumplimiento de la CVRS fueron superiores al 89% en todas las visitas, independiente del grupo de tratamiento.

Los análisis de CVRS se realizaron en función de la población evaluable de CVRS, que incluía pacientes de la población ITT que tenían una evaluación de la CV en el momento de cribado (es decir, visita inicial) y al menos una evaluación posterior al inicio. De la población por ITT (n = 358), el 94,4% (n = 338) cumplió con los criterios de inclusión para la población evaluable por CVRS en el cribado (165 [92,7%] pacientes en el grupo de tratamiento con lenalidomida-rituximab y 173 [96,1%] pacientes en el grupo control).

La CVRS se evaluó mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 (V3) y el EQ5D en el inicio, después de cada 3 ciclos de tratamiento y al final del tratamiento. Las evaluaciones se completaron cada 6 meses hasta la progresión de la enfermedad después de la finalización del

tratamiento. En QLQ-C30 no hubo cambios que excedieran el MID, independientemente del grupo de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cada visita en la calidad de vida, ni en el tiempo hasta el primer empeoramiento clínicamente significativo, entre los diferentes grupos de tratamiento.

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

El tratamiento con rituximab más lenalidomida no solo retrasa la progresión de la enfermedad, sino que también mejora la tasa de respuesta general. Sin embargo, en pacientes con linfoma de la zona marginal, la combinación de lenalidomida con rituximab no tiene impacto en la SLP, ni en la tasa de respuesta objetiva. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido al bajo número de pacientes incluidos con LZM en el ensayo clínico.

El aprobar la indicación de LZM dependía de la suposición de homogeneidad de respuesta entre LF y LZM, que no se pudo demostrar en base a los datos de AUGMENT, tras estas incertidumbres el comité de expertos de la EMA ha retirado la indicación LZM propuesta.

Para reflejar adecuadamente la población estudiada, en ficha técnica viene específicamente "Indicado para tratamiento de pacientes adultos con linfoma folicular previamente tratado (grado 1-3a).

Además, se especificaron algunas características de la población (adecuación de la monoterapia con rituximab y esperanza de vida de menos de 6 meses).

Para valorar la magnitud del beneficio, según la escala que se publicó en 2015 por la ESMO, para la mejor toma de decisiones, se sigue la puntuación del formulario 2b "Terapias que probablemente no sean curativas con criterios de SLP". Una vez aplicado el formulario 2b, se obtiene un resultado de 4 puntos (3 puntos por HR<0,65 y ganancia de > 3 meses el SLP + 1 punto porque la diferencia en SLP se mantiene > 10% a los dos años, sin tener que restar ningún punto por toxicidad). Esto indica una magnitud sustancial de beneficio clínico. Si bien es cierto que esta escala no está validada para tumores hematológicos, se adapta bastante bien a la hora de evaluar la magnitud del beneficio para el linfoma folicular[22].

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

No se dispone de comparaciones directas de las 3 alternativas consideradas y no se pueden realizar comparaciones indirectas ajustadas debido a que en el caso de idelalisib, no hubo grupo control y en el caso de obinutuzumab + bendamustina, el comparador fue bendamustina y no se dispone de comparador común para poder realizar las comparaciones indirectas ajustadas, ya que en el ECA AUGMENT el comparador usado fue rituximab.

Los resultados principales obtenidos en el ensayo clínico AUGMENT, que evaluó rituximab más lenalidomida frente a rituximab en monoterapia, muestran una SLP medida por el comité independiente de 39,4 meses frente a 14,1 meses [HR: 0,46 (IC 95%: 0,34-0,62)]. Mientras que en el caso del ensayo clínico GADOLIN, obinutuzumab con bendamustina frente a bendamustina en monoterapia muestra una SLP medida por comité independiente de 29,2 meses frente a 14,1 mes [HR: 0,53 (IC95%: 0,40-0,74) y en el caso de idelalisib, la SLP en el total de los pacientes fue de 11 meses.

Estas combinaciones no se pueden comparar puesto que las poblaciones de los dos ensayos clínicos son distintas y el grupo control de AUGMENT (rituximab) y del GADOLIN (bendamustina) es distinto.

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

No procede

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No procede

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas[23-25]

Existen numerosas revisiones sobre el diagnóstico y tratamiento del linfoma folicular. En general hacen una exposición de las diferentes opciones terapéuticas disponibles en cada estadio de la enfermedad. Para no ser redundante se resumen aquí las revisiones más actualizadas.

En una revisión de la actualización en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del linfoma folicular de Mozas et al. (2021) se indica que la evidencia disponible en cuanto al tratamiento de la recaída es de baja calidad, esto se debe en gran parte a la heterogeneidad de esta situación clínica. En base a los consensos de expertos y a la extrapolación de estudios no controlados, el tratamiento del LF en recaída depende de la percepción de la agresividad clínica, evaluando la duración de la primera respuesta, la carga tumoral y el FLIPI en el momento de la recaída.
La elección del tratamiento debe hacerse entre esquemas no empleados en primera línea, con el objetivo de maximizar la eficacia y minimizar toxicidad.
Para recaídas tardías: abstención terapéutica, radioterapia, rituximab en monoterapia, combinación de rituximab y lenalidomida e inmunoquimioterapia, tanto basada en agentes alquilantes, como en bendamustina o antraciclinas.
Para recaídas precoces y de alto riesgo, se debe priorizar ensayos clínicos y obinutuzumab combinado con bendamustina, lenalidomida con rituximab u otro esquema de inmunoquimioterapia.
Para los pacientes que obtienen remisión con la segunda línea de alto riesgo se recomienda trasplante de progenitores hematopoyéticos (TAPH).

En otra revisión sistemática de Sorigueÿ et al. (2019), se concluye que para pacientes con LF recidivantes se dispone de un arsenal terapéutico amplio con diferentes opciones, como son la espera expectante, la monoterapia con antiCD20 e inmunoquimioterapia, y se elige en función del paciente y de la enfermedad. Lenalidomida + rituximab se incluye dentro de las opciones de la recidiva. Obinutuzumab combinado con CHOP o bendamustina es otra de las opciones terapéuticas. Para los pacientes que logran remisión completa se considerará el TAPH. En las segundas recaídas podrían posicionarse los inhibidores de PI3K que son idelalisib, copanlisib y duvelisib (los dos últimos nos están autorizados/financiados en España).

Por último, en otra revisión de Freedman et al. (2022), se indica que los pacientes en recidiva de LF pueden tratarse con:

- Inmunoterapia con rituximab en monoterapia.
- Quimioimnunoterapia con anti-CD20 (obinutuzumab o rituximab)
- Lenalidomida
- Nuevos agentes (umbralisib, copanlisib, tazemetostat) (No autorizados en Unión Europea).
- Para muchos pacientes con recaídas tardías, se ofrece el tratamiento con anti-CD20 en monoterapia o en combinación con quimioterapia o lenalidomida.

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 04/03/2022se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline, y no se localizó ninguna publicación que cumpliera los criterios de la búsqueda.

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Por las características de los estudios de las alternativas disponibles para pacientes con LF en recaída o refractarios, no es posible realizar comparaciones indirectas ajustadas de elaboración propia debido a que (como se ha indicado previamente):

- Obinutuzumab+bendamustina – bendamustina (GADOLIN): utiliza un grupo comparador diferente;
- Idelalisib: el ensayo fase II es no comparativo, sin grupo control.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

NCCN [14] (versión 6.2023)
NCCN lo incluye como opción de tratamiento de segunda línea en recaída.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMATOTERAPIA[26]

En caso de recaída, es muy importante excluir que no se haya producido una transformación histológica (tasa anual del3% en 15 años) especialmente si:

- Se constatan niveles muy elevados de LDH.
- Se objetiva un gran crecimiento aislado de una afectación ganglionar en concreto.
- Existen síntomas sistémicos.
- Existe el desarrollo de afectación extra ganglionar.
- Existe alta captación del SUV max en los hallazgos del PET/TC.

Pacientes en recaída asintomática:
La opción de "Esperar y Ver", o espera expectante, hasta progresión de síntomas es la actualmente recomendada.

Pacientes en recaída sintomática:
Los esquemas terapéuticos a emplear en esta situación son:

- Rituximab + Bendamustina (RB);
- Obinutuzumab + Bendamustina (en pacientes refractarios a rituximab);
- R-CHOP (especialmente si se ha utilizado el esquema RB en1a línea);
- Rituximab + Etopósido + Prednisolona + ARA-C + Cis-Platino
- R-ESHAP (solo para pacientes en los que la respuesta alcanzada se va a consolidar posteriormente con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos).
- R-CVP.
- Los datos del ensayo clínico AUGMENT indican que la opción del esquema R2 (**Lenalidomida + Rituximab**) constituye una alternativa para estos pacientes, con un perfil de toxicidad manejable.

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

- NICE[27]

El grupo revisó la evidencia de efectividad clínica y coste-efectividad de rituximab más lenalidomida para la indicación de LF, debido a que la autorización de comercialización final está acotada a LF previamente tratado (grado 1-3A). El ensayo AUGMENT muestra resultados favorables para rituximab más lenalidomida en comparación con rituximab en monoterapia en términos de SLP, con una mediana de SLP mayor. Sin embargo, no hubo evidencia de una diferencia en la supervivencia global. En el momento del análisis de datos, la SG era inmadura, con 16 muertes en rituximab más lenalidomida y 26 muertes en rituximab en monoterapia. La ORR fue mayor de forma estadísticamente significativa para rituximab más lenalidomida en comparación con rituximab en monoterapia (78% frente a 53%; p<0,0001). En relación a la

calidad de vida relacionada con la salud, no hubo cambios significativos desde el inicio. Las diferencias entre grupos fueron pequeñas y no fueron estadísticamente significativas, ni clínicamente relevantes. El 7 abril de 2020 NICE recomendó lenalidomida con rituximab dentro de su autorización como una opción para el LF previamente tratado. Solo se recomienda si se proporciona lenalidomida según el acuerdo comercial establecido. Se dictaminó que puede considerarse rentable en los recursos del NHS (*National Health Service* británico).

- **SMC**[28]

En el estudio AUGMENT, lenalidomida más rituximab en comparación con la monoterapia con rituximab aumentó de forma estadísticamente significativa la mediana de SLP en aproximadamente 25 meses en pacientes no refractarios a rituximab, tanto en la población total del estudio como en el subgrupo de linfoma folicular, representativo de la indicación. También aumentó la ORR en aproximadamente un 25 % en ambos grupos de población. Los datos de supervivencia global siguen siendo inmaduros. Sin embargo, estos resultados sugieren un beneficio con lenalidomida, con las curvas de supervivencia que se separan después de un año. No hubo ensayos con comparaciones directas frente a los comparadores relevantes. En la comparación indirecta con R-CHOP/R-CVP/R-bendamustina, se sugirió que la combinación lenalidomida más rituximab tenía una probabilidad ligeramente menor de progresión en pacientes no refractarios a rituximab. Sin embargo, el intervalo de confianza alrededor del HR para la SLP cruzó el valor uno, lo que sugiere que puede no haber diferencia en la SLP entre lenalidomida más rituximab versus R CHOP/R-CVP/R-bendamustina. Se concluyó que lenalidomida más rituximab proporcionaría una opción de tratamiento para pacientes con linfoma folicular previamente tratado que podría mejorar la supervivencia libre de progresión. Las opciones de tratamiento fueron bien toleradas y pueden brindar a los pacientes períodos más prolongados de remisión que son importantes para los pacientes

5.4.3 Opiniones de expertos

5.4.4 Otras fuentes.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio principal AUGMENT, los eventos adversos de cualquier grado que ocurrieron con mayor frecuencia (> 10%) con lenalidomida más rituximab versus placebo más rituximab incluyeron neutropenia (58% frente a 22%), estreñimiento (26% frente a 4%), leucopenia (20% frente a 9%), anemia (16% frente a 4%), trombocitopenia (15 frente a 4%) y reactivación tumoral (11% frente a 1%), respectivamente.

Más pacientes que recibieron el tratamiento experimental (69%) tuvieron al menos un evento adverso de grado 3 o 4 en comparación con placebo más rituximab (32%). El aumento de las tasas de los eventos se atribuyó a la neutropenia (50% frente a 13%) y leucopenia (7% frente a 2%).

Eventos hematológicos grado 3-4	***Rituximab + lenalidomida (n=176)***	***Rituximab monoterapia (n=180)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***NNH o NND (IC 95%)***

-Neutropenia	*50 %*	*13 %*	*21,2 % (13, 5% a 28,8%)*	*5 (3 a 7)*
-Leucopenia	*7 %*	*2 %*	*2, 9% (-0, 4 % a 6,1%)*	-
-Anemia	*5 %*	*1 %*	*2, 3% (-0,4% a 5%)*	-
-Trombocitopenia	*2 %*	*1 %*	*0,6% (-1, 3% a 2,5%)*	-
Eventos no hematológicos grado 3-4	***Trat estudiado N (nº pac)***	***Trat control N (nº pac)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***NNH o NND (IC 95%)***
-Diarrea	*3 %*	*0 %*	*1, 7 % (-0, 2% a 3,6%)*	-
-Tos	*1 %*	*0 %*	*0, 6 % (-0, 5% a 1,7%)*	-
-Cansancio	*1 %*	*1 %*	*0 % (-1, 5 % a 1,6%)*	-
- Pirexia	*1 %*	*2 %*	*-0, 5 % (-2, 4% a 1,3%)*	-
- Infecciones Tracto Respiratorio Superior	*1 %*	*2 %*	*-0,5 % (-2,4% a 1,3%)*	-
- Cefalea	*1 %*	*0 %*	*0,6 % (-0,5% a 1,7%)*	-
- Reacciones en el lugar de inyección	*2 %*	*0 %*	*1,1 % (-0,4% a 2,7%)*	-
- Astenia	*1 %*	*1 %*	*0 % (-1,5 % a 1,6%)*	
-Disminución del apetito	*1 %*	*0 %*	*0,6 % (-0,5% a 1,7%)*	-
- Espasmo muscular	*1 %*	*1 %*	*0 % (-1,5 % a 1,6%)*	-
- Dolor abdominal	*1 %*	*0 %*	*0,6 % (-0,5% a 1,7%)*	-
- Prurito	*1 %*	*0 %*	*0,6 % (-0,5% a 1,7%)*	-
- Náusea	*0 %*	*1 %*	*-0,6% (-1,6% a 0,5%)*	-
- Disnea	*1 %*	*1 %*	*0 % (1,5 % a 1,6%)*	-
- Rash	*1 %*	*1 %*	*0 % (-1,5 % a 1,6%)*	-
- Reactivación tumoral	*1 %*	*0 %*	*0,6 % (-0,5% a 1,7%)*	-
-Incremento alanina aminotransferasa	*2 %*	*1 %*	*0,6% (1,3% a 2,5%)*	-
- Gripe	*1 %*	*0 %*	*0,6 % (-0,5% a 1,7%)*	-

En la tabla se detallan los eventos adversos de grado 3-4 de la población de seguridad.
Las infecciones (63 % frente al 49 %), las reacciones cutáneas (32 % frente al 12 %), el estreñimiento (26 % frente al 14 %), la trombocitopenia (15 % frente al 4 %) y la reacción de reactivación tumoral (11 % frente al 1 %) fueron más comunes con la combinación de lenalidomida con rituximab. La neutropenia (50 % frente al 13 %) y la leucopenia (7 % frente al 2 %) fueron las toxicidades más comunes de grado 3 o 4.

Pacientes que interrumpen tratamiento: El EA informado en al menos 1%de los pacientes que interrumpieron tratamiento fue la neutropenia (2,8% grupo experimental y 0,6% en el grupo control). En la población de seguridad de LF, la neumonía también se notificó como un EA que condujo a interrupción el tratamiento, en el grupo experimental.

Disminución de dosis: Los EA que llevaron a una reducción de la dosis de lenalidomida que se informaron en al menos el 1% de los pacientes incluyeron neutropenia febril, prurito, anemia, erupción maculopapular, fatiga, hipersensibilidad, erupción pruriginosa, diarrea y náuseas en la población de seguridad de LF y neuropatía periférica en la población de seguridad de LCM.

Eventos adversos de especial interés:

Neutropenia
En la población de seguridad se informó de neutropenia, incluyendo todos los grados, en el 58% de los pacientes en el grupo experimental frente al 22,8% en el grupo control. Se informó de neutropenias de grado 3 o 4, en el 50% de los pacientes en el grupo experimental y en el 13% en el grupo control. En el estudio, menos de un tercio de los pacientes del grupo experimental con neutropenia de grado 3 o más tenían una infección simultánea [28/88 (31,8%) y 9,1% (8/88) tuvieron una infección simultánea con neutropenia de grado 3 o 4]. Solo 5 pacientes del grupo experimental interrumpieron el tratamiento del estudio debido a neutropenia.
El tiempo medio hasta el inicio de neutropenia de grado 3 o 4 fue aproximadamente de 14 semanas en el grupo rituximab más lenalidomida y de 12 semanas en el grupo de rituximab en monoterapia. Mientras que el tiempo medio hasta la mejora y resolución del evento fue de 9 días en ambos grupos. Los eventos de neutropenia se manejaron mediante modificaciones de dosis, incluidas reducciones de dosis, interrupciones de dosis y/o apoyo con factores de crecimiento.

Infecciones:
Los pacientes que sufrieron infección fueron un 6,7% en el grupo control frente al 14,8% en el grupo experimental. Las infecciones informadas con mayor frecuencia fueron infección del tracto respiratorio superior, sinusitis, e infección del tracto urinario.

Reacciones cutáneas:
La mediana del tiempo hasta aparición de la reacción cutánea de grado 2 a 4 fue inferior a 3 semanas en cada grupo, mientras que el tiempo hasta la resolución del evento fue de 16 días con rituximab más lenalidomida y 6,5 días en el grupo control. Se informó de reacción cutánea de grado 3 o 4, en el 2,8% de los pacientes en el grupo experimental frente al 1,1% en el grupo control.

Diarrea:
Se notificó diarrea en el 31,3% de los pacientes en el grupo experimental frente a 22,8% en el grupo de rituximab en monoterapia.

Trastorno hepático:
Se informó de alteraciones hepáticas en los parámetros de laboratorio en el 20,5% de los pacientes con rituximab más lenalidomida frente al 11,1% de los pacientes en el grupo control. Los eventos informados con mayor frecuencia en el conjunto de datos agrupados fueron aumento de alaninaaminotransferasa, aumento de la aspartatoaminotransferasa, aumento de la bilirrubina en sangre y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.
Los eventos de grado 3-4 fueron 2,8% en pacientes del grupo experimental frente al 0,6% en el grupo control.

Trombocitopenia
Se notificó trombocitopenia en 14,8% de los pacientes del grupo rituximab más lenalidomida frente al 4,4% en el grupo control. En la población de seguridad de LF se observaron cifras similares, mientras que en la población de LZM se observaron frecuencias más altas de trombocitopenia.

Hemorragia
La profilaxis antitrombótica que está asociada con efectos secundarios de sangrado, se recomendó por protocolo a los pacientes de alto riesgo de eventos tromboembólicos.
El 9,1% de los pacientes del grupo experimental frente al 11,1% del grupo control presentó hemorragias (aproximadamente el 70% de los sujetos usó medicación antiagregante plaquetaria y/o anticoagulante de manera concomitante).

Arritmia cardíaca
Se informó en el 10,2% de los pacientes del grupo experimental frente al 8,3% de los pacientes en el grupo control.

Insuficiencia renal

En la población general de seguridad, se observó en el 6,8% pacientes del grupo experimental y 3,9% de los pacientes del grupo control.

Hipersensibilidad y angioedema
En la población de seguridad, se notificó hipersensibilidad en el 2,3 % de los pacientes tratados con rituximab más lenalidomida frente al 2,2 % del control. El angioedema ocurrió con frecuencias inferiores al 5 % en todos los grupos.

Evento tromboembólico
Se informó de eventos de TEV de grado 3 o 4 en el 2,3 % de los sujetos del grupo rituximab más lenalidomida frente al 0,6 % en el grupo control.

Cardiopatía isquémica
Se notificaron casos de cardiopatía isquémica en menos del 5% de los sujetos. Todos los eventos ocurrieron en pacientes del subgrupo del LF.

Síndrome de lisis tumoral
Los pacientes debían recibir profilaxis para el síndrome de lisis tumoral. Se informó en menos del 2% de los pacientes y todos los eventos ocurrieron en LF.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

No se disponen de ensayos clínicos comparativos.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

→ Alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios referente al **posible riesgo de segundas neoplasias primarias por Lenalidomida[29]:**
Los resultados procedentes de los estudios clínicos realizados con lenalidomida fuera de sus indicaciones autorizadas muestran una mayor incidencia de segundas neoplasias malignas de tipo primario en pacientes tratados con lenalidomida.

→ Alerta de la *European Medicines Agency* para incluir entre los efectos adversos el riesgo de **rabdomiolisis**, sobre todo cuando se combina con estatinas[30].

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales[15-16]

RITUXIMAB

Advertencias de empleo:
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP)
Los pacientes deben ser monitorizados a intervalos regulares para detectar cualquier nuevo signo o síntoma neurológico, así como cualquier empeoramiento que pueda indicar LMP.

Reacciones relacionadas con la perfusión
Rituximab está asociado con reacciones relacionadas con la perfusión, que pueden estar relacionadas con la liberación de citoquinas y/o otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citoquinas puede ser clínicamente indistinguible de las reacciones de hipersensibilidad aguda. El síndrome de liberación de citoquinas grave se caracteriza por disnea grave, frecuentemente acompañada de broncoespasmo e hipoxia, además de fiebre, escalofríos, rigidez, urticaria y angioedema. Este síndrome puede estar asociado con algunas características del síndrome de lisis tumoral, tales como hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, fallo renal agudo, elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH)y puede estar asociado con fallo respiratorio agudo y muerte.

Trastornos cardiacos

Se han notificado casos de angina de pecho, arritmias cardiacas tales como *flutter* y fibrilación auricular, fallo cardiaco y/o infarto de miocardio en pacientes tratados con rituximab. Por lo tanto, se deben monitorizar cuidadosamente los pacientes con historial de enfermedad cardiaca y/o cardiotoxicidad asociada a la quimioterapia.

Toxicidad hematológica
Aunque rituximab en monoterapia no tiene efecto mielosupresor, se recomienda prudencia antes de aplicar el tratamiento a pacientes con un recuento de neutrófilos menor 1,5 x10^9/l y/o un recuento de plaquetas menor a 75.000 unidades, puesto que la experiencia clínica en esta población es limitada.

Infecciones
Durante el tratamiento con rituximab pueden producirse infecciones graves e incluso mortales.

Reacciones de la piel:
Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves tales como la necrólisis epidérmica tóxica.

Población pediátrica
Se dispone solo de datos limitados para pacientes menores de 3 años.

INTERACCIONES
Actualmente existen datos limitados sobre las posibles interacciones medicamentosas con rituximab.

LENALIDOMIDA
Advertencias sobre el embarazo:

Lenalidomida está relacionada con la talidomida. La talidomida es un principio activo con acción teratógena conocida en humanos, que causa defectos congénitos de nacimiento graves que pueden poner en peligro la vida del niño. Lenalidomida indujo en monos malformaciones similares a las descritas con talidomida. Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratógeno de lenalidomida en los seres humanos.

Anticoncepción: Las mujeres con capacidad de gestación deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante 4 semanas antes del tratamiento, durante y hasta 4 semanas después del tratamiento con lenalidomida, e incluso en el caso de interrupción de la administración, a menos que la paciente se comprometa a mantener una abstinencia sexual absoluta y continua, que será confirmada mensualmente.

Otras advertencias y precauciones de empleo:
Infarto de miocardio
Se han notificado casos de infarto de miocardio en paciente que reciben lenalidomida, especialmente en aquellos con factores de riesgo conocidos y en los primeros 12 meses de tratamiento combinado con lenalidomida. Los pacientes con factores de riesgo conocidos, incluida una trombosis previa, deben ser estrechamente controlados y se deben tomar medidas para intentar minimizar todos los factores de riesgo modificables (tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia)

Eventos tromboembólicos venosos y arteriales.
Se aconseja a médicos y pacientes que estén atentos a los signos y síntomas de tromboembolismo. Se debe advertir a los pacientes que soliciten atención médica si presenta síntomas como respiración entrecortada, dolor torácico, edema en las extremidades.
Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal, etc.

Neutropenia y trombocitopenia
Las principales toxicidades limitantes de la dosis de lenalidomida incluyen neutropenia y trombocitopenia. Se debe realizar un hemograma completo que incluya recuento de leucocitos con diferencial, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito al inicio, cada semana durante las primeras 8 semanas del tratamiento con lenalidomida y, a partir de entonces, mensualmente para vigilar las citopenias.

Trastornos tiroideos
Se han notificado casos de hipotiroidismo y casos de hipertiroidismo. Se recomienda un control óptimo de las comorbilidades que afectan a la función tiroidea antes de comenzar el tratamiento. Se recomienda una monitorización basal y continua de la función tiroidea.

Neuropatía periférica
Lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida, que se conoce que induce neuropatía periférica grave. No se observó un aumento de neuropatía periférica con el uso prolongado de lenalidomida para el tratamiento del mieloma múltiple de nuevo diagnóstico
Reacción de exacerbación tumoral y síndrome de lisis tumoral
Debido a que lenalidomida tiene actividad antineoplásica, se pueden presentar las complicaciones derivadas del síndrome de lisis tumoral (SLT)

Reacciones alérgicas y reacciones cutáneas graves.
Se han notificado casos de reacciones alérgicas que incluyen angioedema, reacción anafiláctica y reacciones cutáneas graves. Los prescriptores deben informar a los pacientes de los signos y síntomas de estas reacciones y se les debe indicar que busquen atención médica de inmediato si desarrollan estos síntomas.

Trastornos hepáticos
Se han notificado casos de insuficiencia hepática, incluyendo casos mortales, en pacientes tratados con lenalidomida en terapia combinada: fallo hepático agudo, hepatitis tóxica, hepatitis citolítica, hepatitis colestásica y hepatitis colestásica/citolítica mixta. Siguen sin conocerse los mecanismos de hepatotoxicidad grave inducida por medicamentos, aunque, en algunos casos, una enfermedad hepática vírica preexistente, un nivel basal elevado de enzimas hepáticas y posiblemente un tratamiento con antibióticos pueden ser factores de riesgo.

Reactivación viral
Se han notificado casos de reactivación viral en pacientes tratados con lenalidomida, incluidos casos graves de reactivación del herpes zóster o del virus de la hepatitis B (VHB).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Se han notificado casos de LMP, incluidos casos mortales, con lenalidomida.

Cataratas
Se han notificado casos de cataratas con más frecuencia en los pacientes que reciben lenalidomida en combinación con dexametasona, especialmente cuando se administran durante un periodo de tiempo prolongado. Se recomienda una supervisión periódica de la capacidad visual.

INTERACCIONES
Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal.
Interacciones con inhibidores de la glicoproteína P (Gp-P)
In vitro, lenalidomida es un sustrato de la Gp-P, pero no es un inhibidor de la Gp-P.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento				
	Lenalidomida +rituximab	**Rituximab monoterapia**	**Idelalisib**	**Obinutuzumab +bendamustina (NO FINANCIADA)**
Precio (PVL) *	**Lenalidomida (Revlimid)** 20 mg 21 cáps: 5.793,96€ **Rituximab biosimilar:** 1.049,35€ **Lenalidomida genérica**: 1.768,29€ **Rituximab biosimilar:** 1.049,35€	**Rituximab biosimilar:** 1.049,35€	4.200€	**Obinutuzumab:** 3970,00€ **Bendamustina:**821,44€
Posología	**Lenalidomida** 20 mg: 1-21 días c/24horas **Rituximab:** Ciclo 1: 375 mg/m^2/semanal (día 1-8-15-22): Ciclo 2-5: 375 mg/m^2 día 1	**Rituximab:** Ciclo 1: 375 mg/m^2/semanal (día 1-8-15-22): Ciclo 2-5: 375 mg/m^2 día 1***	150 mg c/12 horas	**Obinutuzumab:** Ciclo 1: 1000 mg/D1-8-15 Ciclo 2-6: 1000 mg día 1 Mantenimiento: 1000 mg c/2 meses **Bendamustina**:** 90 mg/m^2/ días 1 y 2
Coste día	**Lenalidomida:** 206,92€/día **Rituximab*:** ciclo 1: 203,49€ Ciclo 2-6: 37,47€ **Genérico: Lenalidomida:** 63,15€/día + **Rituximab*;** ciclo 1: 203,49€ Ciclo 2-6: 37,47€	**Rituximab*;** ciclo 1: 203,49€ Ciclo 2-6: 37,47€	140 €/día	Obinutuzumab: Ciclo 1: 425,35€ Ciclo 2-6: 141,78€ Bendamustina*: 95,58 €
Coste tratamiento completo**	Marca: 80.923,46 € Genérico: 32.615,42 €	11.395,941 €	46.200€	95.457,50 €
Costes directos asociados ****	1.704€	1.704€	-	5.538 €
Coste global ******	Marca: 82.627,46€ Genérico:	13.099,941€	46.200€	100.995,51€

	34.319,42€			
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia**	Marca: + 69.527,52€ Genérico: + 21.219,48€	REFERENCIA	+ 33.100,06€	+ 87.895,57€

*Calculado con coste/mg
** Suponiendo peso=70 kg y estatura= 1,7m, SC: 1,81.
*** La pauta de rituximab en monoterapia que se calcula es la usada en el brazo control del ECA AUGMENT.
****Coste de hospital de día: 213 €. Consultado en www.esalud.oblikue.com
***** Coste de tratamiento global por mediana de seguimiento/SLP
Mediana de duración de tratamiento:[17]

- Lenalidomida + Rituximab: 11,2 meses
- Rituximab monoterapia: 11 meses

Mediana SLP (en los casos en los que no se dispone de mediana de duración de tratamiento, se utiliza la mediana de SLP como aproximación)[19-21]

- Idelalisib: 11 meses
- Bendamustina más obinutuzumab: 29,2 meses

Con respecto a la situación de financiación en el momento de elaboración y revisión del informe, realizando una búsqueda en el buscador de información sobre la situación de financiación de los medicamentos (BIFIMED) a fecha octubre 2023, se encuentra que las distintas presentaciones de lenalidomida genérica tienen la financiación junto a rituximab en linfoma folicular en recaída, pero esta indicación en Revlimid® se encuentra sin petición de financiación.

Si calculásemos la opción de obinutuzumab+bendamustina sin los ciclos de mantenimiento que vienen indicados en el ensayo clínico GADOLIN, el coste global final sería de 50.799,51€, con un coste incremental frente a la referencia de 37.699,57 €. No obstante, se debe tener en cuenta que esta combinación de medicamentos no está financiada en el SNS en el momento de revisión de este informe.

Suponiendo un 98% de descuento en la lenalidomida genérica, un 69% de descuento en rituximab, un 51% de descuento en idelalisib, 23% en obinutuzumab y 88% en bendamustina, se hace un análisis de sensibilidad de los costes de las alternativas:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento

	Lenalidomida + rituximab	**Rituximab monoterapia**	**Idelalisib**	**Obinutuzumab + bendamustina (NO FINANCIADO)**
Precio con descuento (PVL) *	**Lenalidomida:** 31,20€ **Rituximab biosimilar:** 325€	**Rituximab biosimilar:** 325€	2.020€	**Obinutuzumab:** 3.031€ **Bendamustina:** 88,07€
Posología	**Lenalidomida** 20 mg: 1-21 días c/24horas **Rituximab:** Ciclo 1: 375 mg/m^2/semanal (día 1-8-15-22): Ciclo 2-5: 375 mg/m^2 día 1	**Rituximab:** Ciclo 1: 375 mg/m^2/semanal (día 1-8-15-22): Ciclo 2-5: 375 mg/m^2 día 1	150 mg c/12 horas	**Obinutuzumab:** Ciclo 1: 1000 mg/semanal Ciclo 2-6: 1000 mg día 1 Mantenimiento: 1000 mg c/2 meses **Bendamustina:** 90 mg/m$_2$/ días 1 y 2

Coste día	**Lenalidomida:** 1,11€/día **Rituximab:** Ciclo 1: 63,02 €/día Ciclo 2-5: 11,6€/ 28 días	**Rituximab:** Ciclo 1: 63,02 €/día Ciclo 2-5: 11,6€/días	67,33€/día	**Obinutuzumab**: Ciclo 1:324,75€ Ciclo 2-6: 108,28€ **Bendamustina**: 11,403€
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	3.903,9€	3.529,5€	22.220 €	62.341,59 €
Costes directos asociados **	1.704€	1.704€	-	5.538 €
Coste global *** o coste global tratamiento/año	5.607,9€	5.233,5€	22.220€	67.978,59 €
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia**	+374,40 €	**REFERENCIA**	+16.986,50€	+62.646,09 €

*Calculado con coste/mg
** Suponiendo peso=70 kg y estatura= 1,7m, SC: 1,81.
*** La pauta de rituximab en monoterapia que se calcula es la usada en el brazo control del EECC AUGMENT.
****Coste de Hospital de Día: 213€. Consultado en www.esalud.oblikue.com
***** Coste de tratamiento global por mediana de seguimiento/SLP
Mediana de duración de tratamiento:[17]

- Lenalidomida + Rituximab: 11,2 meses
- Rituximab monoterapia: 11 meses

Mediana SLP (en los casos en los que no se dispone de mediana de duración de tratamiento, se utiliza la mediana de SLP como aproximación)[19-21]

- Idelalisib: 11 meses

Bendamustina más Obinutuzumab: 29,2 meses

Si se calcula la opción terapéutica de obinutuzumab+bendamustina sin los ciclos de mantenimiento indicados en el ensayo clínico GADOLIN, se obtendría un coste global final de 28.951,59 €, con un coste incremental frente al comparador de referencia de 23.718,09 €.

Se puede objetivar que lenalidomida + rituximab, en la opción de medicamento genérico más biosimilar, ofrece un coste incremental considerablemente más reducido con respecto a sus comparadores.
En especial frente a obinutuzumab más bendamustina, aunque se debe considerar que el Ministerio de Sanidad publicó una resolución de no financiación de la combinación para tratar pacientes con LF.

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

No se dispone de estudios fármaco-económicos publicados.

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

Para el cálculo del CEI se empleará el ensayo clínico AUGMENT.

El CEI para lenalidomida genérica y rituximab biosimilar sería:

Coste Eficacia Incremental (CEI)									
		VARIABLE evaluada	**Lenalidomida + rituximab**	**Rituximab + placebo**	**Diferencia de eficacia**	**Coste de Lenalidomida + Rituximab**	**Coste de Rituximab más Placebo**	**Coste incremental**	**CEI**

ECA AUGMENT	Variable principal	SLP global	39,4 meses	14,1 meses	25,3 meses= D (2,108 años)	34.319,42 €	13.099,94€	+21.219,48 €	834,71€/ mes 10.066,16 €/año
	Variable principal	SLP LF a los 2 años	39,4 meses	13,8 meses	25,6 meses (2,13 años)	34.319,42 €	13.099,94€	+21.219,48 €	828,88 €/mes 9.962€/año
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1									

Interpretación: Según los datos del estudio AUGMENT y el coste del tratamiento, teniendo en cuenta los precios oficiales de lenalidomida genérica y rituximab biosimilar, por cada mes de vida libre de progresión ganado, el coste adicional estimado es de 834,71€.

Para el subgrupo de interés, pacientes con LF, calculado para lenalidomida genérica y rituximab biosimilar, el coste de tratamiento por cada año de vida libre de progresión estimado sería de 9.962 € y por cada mes de vida libre de progresión sería 828,88€.

Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial

Se realiza un análisis de sensibilidad considerando los siguientes descuentos aproximados:98% de descuento en lenalidomida genérica, un 69% de descuento en rituximab. Se hace un análisis de sensibilidad de los CEI.

Coste Eficacia Incremental (CEI)									
		VARIABLE evaluada	**Lenalidomida + rituximab**	**Rituximab + placebo**	**Diferencia de eficacia**	**Coste de A**	**Coste de B**	**Coste incremental**	**CEI**
ECA AUGMENT	Variable principal	SLP global	39,4 meses	14,1 meses	25,3 meses= D (2,108 años)	5.607,9€	5.233,5€	+374,40 €	14,79 €/mes 177,60 €/año
	Variable principal	SLP LF a los 2 años	39,4 meses	13,8 meses	25,6 meses (2,13 años)	5.607,9€	5.233,5€	+374,40 €	14,63€/mes 175,77€/ año
Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1									

Haciendo un análisis de sensibilidad, por cada mes de vida libre de progresión ganado, el coste adicional estimado es de 14,79 €/mes.
Para el subgrupo de pacientes de LF sería de 14,63 €/mes.

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

Tomando como referencia el cálculo de población del NICE[32].
En el ámbito nacional, si España tiene 47.326.687 habitantes, y si la incidencia calculada de LNH es de 0,03% de la totalidad de la población, se estima que aproximadamente 14.198 habitantes estarían afectados en el territorio nacional, de los cuales el 18,1% serían pacientes con linfoma folicular (2.570). De la totalidad de pacientes con LF estimados, recibirán 1º línea de tratamiento 1.758 pacientes; de estos pacientes, se calcula que recaerán el 44,4% (781 pacientes), en base al informe del NICE, de estos recibirán rituximab más lenalidomida unos312 pacientes en España.
Suponiendo que se prescribieran los medicamentos genéricos y biosimilares de lenalidomida y rituximab, respectivamente:

Estimación del número de pacientes año candidatos a nivel estatal al tratamiento, coste estimado anual y unidades de eficacia anual.				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente lenalidomida + rituximab vs. rituximab	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
312 pacientes	+21.219,48 €	2,108 años de vida libre de progresión	6.620.477.76 €	657,696
Población Española 47.326.687 habitantes (INE 2021)				

Suponiendo un descuento 98% en lenalidomida genérica, y un 69% en rituximab, se hace una estimación del número de pacientes año a nivel nacional aplicando un análisis de sensibilidad de los costes.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente lenalidomida + rituximab vs. rituximab	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
312 pacientes	+374,40 €	2,108 años de vida libre de progresión	116.812,8 €	657,696
Población Española 47.326.687 habitantes (INE 2021)				

Para la población española se estima un impacto económico anual de 6.620.477.76 € con la introducción del tratamiento con lenalidomida + rituximab frente al uso de rituximab en monoterapia. Haciendo un análisis de sensibilidad, el **impacto económico anual sería de 116.812,8 €**.

Con respecto a la Comunidad Autónoma de Andalucía, con 8.427.407 habitantes, si la incidencia calculada de LNH es de 0,03%, de la totalidad de la población, habría 2.528 habitantes afectados aproximadamente en la comunidad, de los cuales el 458 son de linfoma folicular. De la totalidad de LF recibirán 1º línea de tratamiento 313 pacientes, de estos pacientes, se calcula que recaerán 138 pacientes, y de estos recibirán rituximab más lenalidomida; 56 pacientes en Andalucía. Suponiendo que se prescribiera lenalidomida genérica y el biosimilar de rituximab:

Estimación del número de pacientes año candidatos a nivel de la comunidad autónoma, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente lenalidomida + rituximab vs. rituximab	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
56 pacientes	+21.219,48 €	2,108 años de vida libre de progresión	1.188.290,88€	118,048
Población Andaluza 8.427.407 habitantes (INE 2021)				

Suponiendo un descuento aproximado del 98% en lenalidomida genérica, y de un 69% en rituximab, se hace una estimación del número de pacientes año a nivel autonómico aplicando un análisis de sensibilidad de los costes

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente lenalidomida + rituximab vs.	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales

	rituximab			
56 pacientes	+374,40 €	2,108 años de vida libre de progresión	20.966,4 €	118,048
Población Andaluza 8.427.407 habitantes (INE 2021)				

Para la población Andaluza se estima un impacto económico anual de 1.188.290,88€ con la introducción del tratamiento con lenalidomida + rituximab frente al uso de rituximab en monoterapia. Haciendo un análisis de sensibilidad, el **impacto económico sería de 20.966,4 €**

Para un hospital con una población de referencia de 300.000 habitantes, según los cálculos de NICE se estiman2 pacientes cada año.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual a nivel de un hospital				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
2 pacientes	+21.219,48 €	2,108 años de vida libre de progresión	42.438,96 €	4,216
Población considerada: 300.000 habitantes				

Realizando el análisis de sensibilidad anteriormente descrito.

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
2 pacientes	+374,40 €	2,108 años de vida libre de progresión	748,8€	4,216
Población considerada: 300.000 habitantes				

Se estima que durante un año serán tratados un total de 2 pacientes con la combinación de lenalidomida + rituximab (para un hospital de 300.000 habitantes). El coste anual adicional para el hospital será de 42.438,96 € y realizando un análisis de sensibilidad, de 748,8 € euros.

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

No procede por no tener impacto sobre AP

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

8.1 Descripción de la conveniencia

Tratamiento vía oral + vía intravenosa con visitas a hospital de día 1 vez en semana en el ciclo 1 y una vez al mes los siguientes ciclos hasta ciclo 5. Entre los comparadores, casi todos requieren visitas a hospital de día, a excepción de idealisib cuya administración es vía oral.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a las alternativas y propuestas

EFICACIA

Variable principal del estudio pivotal en la patología estudiada

La variable principal, SLP medida por un IRC utilizando criterios de respuesta del IWGRC, muestra una mejora estadísticamente significativa en el grupo de lenalidomida + rituximab frente a rituximab en monoterapia de 39,4 meses (22,9-NA) frente a 14,1 meses (11,4-16,7), respectivamente, HR: 0,46, p<0,0001.
Para el subgrupo de población aprobado por la EMA y la AEMPS [pacientes adultos que han recibido tratamiento previo para el linfoma folicular (Grado 1-3a)], la variable principal SLP muestra también una mejora en el tiempo hasta la progresión o muerte siendo de 39,4 (25,1-NE) meses frente a 13,8 (11,2-16) meses en el grupo de lenalidomida + rituximab frente a rituximab en monoterapia, respectivamente.

Otras variables
Para la SG, en el periodo de seguimiento del ensayo clínico no se alcanzó la mediana en ninguno de los grupos de tratamiento [grupo experimental NA (NA-NA) frente a grupo control NA (39,8.NA)].

Relevancia clínica
La combinación de lenalidomida con rituximab fue superior a la monoterapia con rituximab en términos de SLP en todos los subtipos histológicos de linfomas indolentes previamente tratados, excepto en el LZM.

Las tasas estimadas de SG a 2 años fueron del 95 % y el 86 %, para la lenalidomida con rituximab y la monoterapia con rituximab, respectivamente.

Subpoblaciones
Para la subpoblación de pacientes con LF, la combinación de lenalidomida con rituximab ofrece una ventaja estadísticamente significativa que está respaldada por consistencia y plausibilidad biológica. El comité de expertos de la EMA, solo dio la aprobación de la combinación lenalidomida más rituximab en el subgrupo de pacientes con LF.

Limitaciones
La SG es una variable final, sin embargo, en el ensayo clínico se evalúa como una variable secundaria.

SEGURIDAD
Las infecciones (el 63 % frente al 49 %), las reacciones cutáneas (el 32 % frente al 12 %), el estreñimiento (el 26 % frente al 14 %), la trombocitopenia (el 15 % frente al 4 %) y la reacción de reactivación tumoral (el 11 % frente al 1 %) fueron más comunes con lenalidomida más rituximab que con rituximab en monoterapia.

La neutropenia (el 50 % frente al 13 %) y la leucopenia (el 7 % frente al 2 %) fueron las toxicidades más comunes de grado 3 o 4.

ADECUACIÓN
No aporta ventajas frente a las alternativas a nivel de adecuación, puesto que es tratamiento oral más tratamiento por vía parenteral con visitas a hospital de día de oncohematología.

COSTE
Teniendo en cuenta que lenalidomida dispone actualmente de genéricos y rituximab de biosimilares comercializados y financiados en el Sistema Nacional de Salud, el coste del tratamiento con acuerdos comerciales puede llegar a ser de5.608 €. Esto supone un CEI de 176 € por año de vida libre de progresión adicional con respecto a rituximab en monoterapia en pacientes con LF, que está dentro de cualquier umbral de CEI publicado en nuestro entorno. El impacto presupuestario a nivel estatal, con una población anual aproximada de 312 pacientes, se estima en 6.620.478 €. Por lo que, entre las opciones de tratamiento para pacientes en recaída, es la más rentable frente a su comparador.

9.2 Decisión

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

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

- Pacientes mayores de 18 años
- Linfoma folicular de grado 1,2 o 3a (CD20 + citometría de flujo o histoquímica)
- Tratados previamente con al menos una QT sistémica, inmunoterapia o rituximab más quimioterapia y que hayan recibido al menos 2 dosis previas de rituximab
- Recaída documentada después del tratamiento con terapia sistémica y no refractario a rituximab
- Estado funcional en la escala de ECOG menor 2
- Función adecuada de médula ósea, hígado y riñón

Se excluyen:
- Histología distinta de linfoma folicular o evidencia clínica de linfoma transformado
- Grado 3b linfoma folicular.
- Esperanza de vida menor de 6 meses
- Uso previo de lenalidomida
- Neuropatía de más de grado 1
- Presencia o antecedentes de afectación del SNC por linfoma
- Mujeres embarazadas o lactantes

9.4 Plan de seguimiento

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Información sobre tipos de cáncer, SEOM. [Consultado el 10/11/2021]. Disponible en:https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?showall=1
2. Jaffe, E. S. et al. in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (edSwerdlow, S. H. et al.) 266-277 (IARC, 2017).
3. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA,et al. . The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 2016 May 19;127(20):2375-90.
4. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). [página web]. España: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN); 2022 [Consultado 11/02/2022]. Disponible en: https://redecan.org/es/proyectos/14/estimaciones-de-la-incidencia-del-cancer-en-espana-2022
5. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos (ORPHANET). Información adicional sobre el linfoma folicular. [página web]. Francia: Le portail des maladiesrares et des médicamentsorphelins (ORPHANET); 2010; [Consultado

11/02/2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=545

6. Solal-celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicullarlymphomainternationalprognosticindex. Blood 2004; 104: 1258-1265.
7. Carbone, A., Roulland, S., Gloghini, A. et al. Follicular lymphoma. Nat Rev Dis Primers 5, 83 (2019). https://doi.org/10.1038/s41572-019-0132-x
8. Monga N, Nastoupil L, Garside J, Quigley J, Hudson M, O'Donovan P, et al. Burden of illness of follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. Ann Hematol.2019 ;98(1):175–83. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30315345/
9. Overview | Idelalisib for treating refractory follicular lymphoma | Guidance | NICE. [11/1/2022]; Disponibleen: https://www.nice.org.uk/guidance/ta604
10. Overview | Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma | Guidance | NICE. [11/1/2022]; Disponibleen: https://www.nice.org.uk/guidance/ta627
11. Overview | Obinutuzumab with bendamustine for treating follicular lymphoma after rituximab | Guidance | NICE. [11/1/2022]; Disponibleen: https://www.nice.org.uk/guidance/ta629
12. Recommendations | Non-Hodgkin's lymphoma: diagnosis and management | Guidance | NICE.[11/1/2022]; Disponibleen: https://www.nice.org.uk/guidance/NG52/chapter/Recommendations
13. Overview | Duvelisib for treating relapsed follicular lymphoma after 2 or more systemic therapies (terminated appraisal) | Guidance | NICE. [11/1/2022]; Disponibleen: https://www.nice.org.uk/guidance/ta717
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-Cell Lymphomas. Version 6.2023.
15. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Revlimid® lenalidomida. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07391002/FT_07391002.html
16. AEMPS. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Mabthera® Rituximab. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/98067002/FT_98067002.html
17. EMA. Revlimid [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [13/2/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/revlimid
18. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, Fowler NH, Hong X, Zhu J, et al. AUGMENT: A phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. J ClinOncol .2019 [10/1/2022];37(14):1188–99. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897038/
19. Sehn LH, Chua N, Mayer J, Dueck G, Trněný M, Bouabdallah K, Fowler N et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2016;17(8):1081-1093. doi: 10.1016/S1470
20. AEMPS. IPT Informe de Posicionamiento Terapéutico de obinutuzumab (Gazyvaro®) en segunda línea de linfoma folicular. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-obinutuzumab-Gazyvaro-LF-2L.pdf?x28822
21. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de idelalisib (Zydelig®) en Linfoma Folicular. Diponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-idelalisib-zydelig-LF.pdf
22. ESMO-MCBS evaluation forms [Internet]. Esmo.org. [8/3/2022]. Disponible en: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms
23. Mozas P, Sorigué M, López-Guillermo A. Actualización en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del linfoma folicular. MedClin (Barc) [Internet]. 2021;157(9):440–8. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.03.041
24. Sorigue M, Sancho J-M. Recent landmark studies in follicular lymphoma. Blood Rev [Internet]. 2019;35:68–80. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2019.03.006
25. Freedman A, Friedberg J. Treatment of relapsed or refractory follicular lumphoma. [Internet] 2022 Uptodate. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-relapsed-or-refractory-follicular-lymphoma

26. Albarrán Severo B., Caballero Barrigón MD., Cabezudo Moreno M., Cabo López E., Cidoncha Morcillo B., Díaz Gálvez FJ. Et al. Guía de Linfomas 2020. CreativosArga. 2020 ISBN: 978-84-09-17278-8
27. Witlox WJA, Grimm SE, Riemsma R, Armstrong N, Ryder S, Duffy S, et al. Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma and marginal zone lymphoma: An Evidence Review Group perspective of a NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics [Internet]. 2021;39(2):171–80. Disponibleen: http://dx.doi.org/10.1007/s40273-020-00971-x
28. Ltd C. and 25mg hard capsules (Revlimid®) [Internet]. Org.uk. 2020 [citado el 13 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5465/lenalidomide-revlimid-fl-final-september-2020-for-website.pdf
29. Lenalidomida (Revlimid®): posible riesgo de segundas neoplasias primarias. Información sobre seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Marzo 2011. [Internet]. Recuperado a partir de: http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/marzo/informe-medicamentos.htm
30. Alerta de la European Medicines Agency para incluir entre los efectos adversos el riesgo de rabdomiolisis, sobre todo cuando se combina con estatinas
31. NICE. Resource impact report: Lenalidomide with rituximab for previously treated follicular lymphoma. 2020 Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/ta627/resources/resource-impact-report-pdf-8714083645
32. Thielen FW, Kersten M-J, Kuizenga P, Hoogendoorn M, Posthuma EF, Stevens WB, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus rituximab versus rituximab monotherapy in patients with previously treated follicular lymphoma: a societal view. Expert Rev Anticancer Ther [Internet]. 2021;21(12):1411–22. Disponibleen: http://dx.doi.org/10.1080/14737140.2021.1971520

11. ANEXOS

APARTADO 5.2.b.A. Validez interna.

Tabla 5.2.b.1
Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)
Evaluaciones del riesgo de sesgo

Ítem	**Apoyo para la valoración**, observaciones que fundamentan la evaluación.	**Evaluación del riesgo de sesgo** (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección		
Generación de la secuencia de aleatorización	Pacientes fueron elegidos al azar (1:1)	Riesgo bajo
Ocultación de la asignación	La asignación aleatoria se estratificó según el tratamiento previo (sí o no), el tiempo trascurrido desde la última terapia (+ de 2 años frente a 2 años) y la histología	Riesgo poco claro
Sesgo de realización		
Cegamiento de los participantes y del personal	El ensayo fue doble ciego. Las capsulas de placebo y lenalidomida eran idénticas. Cegamiento de sujetos de estudio, investigadores y personas y representantes médicos. Ej. En los ajustes de dosis el personal sanitario puede desenmascarar el ciego	Riesgo poco claro
Sesgo de detección		
Cegamiento de los evaluadores	El ensayo fue doble ciego. Las capsulas de placebo y lenalidomida eran idénticas. Cegamiento de sujetos de estudio, investigadores y personas y representantes médicos.	Bajo riesgo
Cegamiento de los evaluadores del resultado	Las variables principales de eficacia son evaluadas por un comité independiente	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste		
Manejo de los datos de resultado incompletos	-	-
Sesgo de notificación		
Notificación selectiva de resultados	Se comentan los resultados relevantes. Además, aportan apéndice suplementario	**Bajo riesgo**
Otros sesgos		

APARTADO 5.2.b.B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

5.2.b.2 Tabla 3
CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	**JUSTIFICAR**
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		Comparador, pauta, dosis, ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?
¿Son importantes clínicamente los resultados?		¿Se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?

¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		¿Es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		¿La práctica asistencial ensayada es factible?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Comentarios

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– Nombre y apellidos: Teresa Chinchilla Alarcón

– Institución en la que trabaja: Hospital San Agustín

– Institución que le vincula al informe. Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales(En caso afirmativo especificar**): NO**

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos…)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar**): NO**

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			

Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– Nombre y apellidos: María Espinosa Bosch

– Institución en la que trabaja: Hospital Regional Universitario de Málaga

– Institución que le vincula al informe. Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria

Participación en el informe de evaluación como:
2-Tutor/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales(En caso afirmativo especificar**): NO**

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos…)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar**): NO**

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA **FIRMA**

30 noviembre 2022

FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES
TUTOR: María Espinosa Bosch

Alegaciones al borrador público de: Lenalidomida y Rituximab en Linfoma Folicular en recaída en estadios I-III		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	**Texto de la alegación**	**Respuesta**
Esther Mariscal Jurado, Market Access Partnet de Roche	Alegación al área económica Sección 7: El precio de Lenalidomida (Revlimid), Rituximab biosimilar, Idelalisib, Obinutuzumab y Bendamustina utilizado tanto en la comparativa de costes del tratamiento, así como en el análisis de sensibilidad, no incluye el IVA, sino que figura el precio notificado (PVL sin IVA). Se solicita modificar el título de la fila correspondiente para adecuarlo al precio utilizado en los cálculos.	Se ha modificado el título de la fila de la tabla de sección 7 para adecuarlo al precio usado en los cálculos.