



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/04022015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Pomalidomida (Imnovid®)

Fecha de publicación: 4 de febrero de 2015

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad neoplásica que se caracteriza por una proliferación clonal de células plasmáticas derivadas de células B de la médula ósea. (1).

Representa aproximadamente el 10% de los tumores hematológicos y en torno a un 1% de la totalidad de los tumores malignos. En la Unión Europea se diagnostican aproximadamente 30.000 nuevos casos cada año, con una tasa anual estandarizada por edad de 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año y una media de edad al diagnóstico de 65 años (2-4).

Las características clínicas del MM son variadas, pero los criterios diagnósticos más frecuentemente utilizados en la actualidad en el diagnóstico del MM sintomático (para diferenciarlo del MM indolente o quiescente y la gammapatía monoclonal de significado incierto o MGUS) son los propuestos por el International Myeloma Working Group (IMWG). Estos criterios incluyen la infiltración de células plasmáticas en médula ósea >10% y la presencia en suero de la proteína monoclonal en concentraciones superiores a 3g/dl asociado a signos de daño orgánico por el MM (anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas, osteoporosis con fracturas, insuficiencia renal, síndrome de hiperviscosidad, presencia de amiloidosis y más de dos infecciones bacterianas por año) (1, 5). Además, la presencia de daño orgánico relacionado con el mieloma junto a la presencia de componente M e infiltrado plasmocitario monoclonal sería suficiente para establecer el diagnóstico de mieloma sintomático independientemente de que la cantidad de componente o infiltrado plasmocitario alcance o no el umbral antes señalado. El daño orgánico determina la morbilidad progresiva de MM que en última instancia desembocará en mortalidad por infección junto a destrucción ósea y, menos frecuentemente, con complicaciones neurológicas e hiperviscosidad.

El pronóstico depende de una gran variedad de factores, como la edad y estadio de la enfermedad al diagnóstico. Según el índice pronóstico internacional (IPSS) son factores de mal pronóstico la hipoalbuminemia (<3,5 g/dL) o la β 2-microglobulina elevada al diagnóstico, con dos puntos de corte: $\geq 3,5$ y $\geq 5,5$ mg/l.

El tratamiento de referencia aprobado para MM ha sido durante muchos años la combinación de melfalán y prednisona, a los que se unirían la ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, cisplatino y etopósido.

En los últimos 20 años, el uso de altas dosis de melfalán seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) así como la disponibilidad de nuevos fármacos como los agentes inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) e inhibidores del proteasoma (bortezomib) han supuesto un cambio sustancial en el tratamiento del MM (6-9). Este cambio de estrategia terapéutica ha supuesto el aumento de la tasa de remisiones completas con el consecuente aumento de la supervivencia global (6-9).

POMALIDOMIDA (IMNOVID®)

Pomalidomida en combinación con dexametasona ha sido autorizado en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento (10).

Se dispone de cápsulas duras de pomalidomida de 1, 2, 3 y 4 mg.

La dosis inicial recomendada es de 4 mg de pomalidomida una vez al día por vía oral, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral una vez al día, en los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo de tratamiento de 28 días.

La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio.

El tratamiento debe interrumpirse si existe evidencia de progresión de la enfermedad.

Farmacología

En relación a su mecanismo de acción, pomalidomida inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Pomalidomida potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos NK e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF α e IL 6) por los monocitos. También inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.

Eficacia

En los estudios CC-4047-MM-002 y IFM-2009-02 (11) de fase II, se evaluó la administración de pomalidomida en monoterapia o en combinación con dosis bajas de dexametasona (MM-002) y la eficacia y seguridad de dos regímenes (21/28 días) de administración de pomalidomida junto a dosis bajas de dexametasona (IFM-2009-02) (12). Estos estudios fueron la base para el diseño y realización del estudio pivotal.

Se evaluó la eficacia y seguridad de pomalidomida (POM) en combinación con dexametasona en un ensayo de fase III, multicéntrico, aleatorizado (2:1) y abierto (CC-4047-MM-003) (11,13). Se comparó el tratamiento de pomalidomida más una dosis baja de dexametasona (Pom + LD-Dex) frente a una dosis alta de dexametasona sola (HD-Dex), en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario que ya habían recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que habían mostrado progresión de la enfermedad durante el último tratamiento.

Los principales criterios de inclusión en el estudio incluyeron el diagnóstico documentado de MM con enfermedad mensurable (proteína-M sérica $\geq 0,5$ g/dL o proteína-M en orina ≥ 200 mg/24 horas) y el tratamiento previo con al menos dos líneas de terapia frente al MM (la terapia de inducción seguida por trasplante con consolidación/mantenimiento fue considerada una sola línea) con fallo al menos dos ciclos consecutivos de tratamiento con lenalidomida y bortezomib (solos o en combinación) y haber recibido una terapia previa alquilante (ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida o treosulfán; o que lo hayan recibido como parte del trasplante). No se permitió la participación en el estudio de aquellos pacientes candidatos a trasplante o que presentasen neuropatía periférica grado 2 o mayor. Los pacientes debían presentar un estado funcional según ECOG de entre 0 y 2.

302 pacientes fueron aleatorizados al grupo POM + LD-Dex y 153 al grupo de HD-Dex.

Los pacientes del grupo POM + LD-Dex tomaron 4 mg de pomalidomida por vía oral en los días 1 a 21 en cada ciclo de 28 días. Se administró la dosis de LD-Dex (40mg) una vez al día en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. En el grupo HD-Dex, los pacientes tomaron dexametasona (40 mg) una vez al día en los días 1 hasta el 4, 9 hasta el 12 y 17 hasta el 20 en un ciclo de 28 días. Los pacientes mayores de 75 años iniciaron el tratamiento con dexametasona 20 mg. Los pacientes continuaron con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. A los sujetos aleatorizados en el grupo de tratamiento con HD-Dex, una vez confirmada la progresión se les ofreció la posibilidad de recibir pomalidomida como parte de un estudio complementario (CC-4047-MM-003/C). La compañía se ha comprometido a presentar estos resultados para su evaluación.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por un comité independiente de revisión de acuerdo con los criterios del International Myeloma Working Group (IMWG) (5,14). Entre las variables secundarias se incluyeron supervivencia global (SG), respuesta global (RG), respuesta objetiva (RO), tiempo hasta la progresión (TP), tiempo hasta la respuesta (TR), duración de la respuesta (DR) y distintos cuestionarios de calidad de vida.

Los pacientes fueron estratificados incluyendo como estratos de la aleatorización: la edad (≤ 75 vs. > 75 años), tipo de respuesta previa (refractarios vs. recaídas y refractarios vs. refractarios/intolerantes) y número de terapias previas (2 vs. > 2).

La mayoría de los pacientes fueron hombres (58,9%), de raza blanca (78,5%) y con una mediana de edad de 64 años (un 8% estuvo por encima de los 75 años). El 61 % de los sujetos presentaba un estadio III de la enfermedad previo a la entrada en el estudio. La mediana de terapias previas fue de 5, y la mayoría (72%) habían sido refractarios tanto a lenalidomida como a bortezomib. Hasta un 23,3% lo habían sido a talidomida, lenalidomida y bortezomib. Solo un 3% de los pacientes fue considerado resistente y recidivante. Los pacientes del estudio recibieron profilaxis tromboembólica.

El análisis final de eficacia (SLP) se llevó a cabo con 267 eventos. Además, se realizó un análisis de SG en septiembre de 2012. La mediana de seguimiento fue de 18,1 semanas.

Para la población por intención de tratar (ITT), la mediana del tiempo de SLP según revisión del *Independent Review Adjudication Committee* (IRAC) basada en los criterios del IMWG fue de 15,7 semanas (IC de 95 %: 13,0; 20,1) en el grupo POM + LD-Dex; la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 35,99 % ($\pm 3,46$ %). En el grupo HD-Dex, la mediana del tiempo de SLP fue de 8,0 semanas (IC de 95 %: 7,0; 9,0); la tasa estimada de supervivencia libre de eventos a las 26 semanas fue del 12,15 % ($\pm 3,63$ %) (*). El tratamiento con POM + LD-Dex produjo una reducción del riesgo de progresión o muerte del 55% [HR 0,45 (IC 95% 0,35; 0,59)] frente al tratamiento con HD-Dex.

Respecto a la SG, un total de 226 pacientes (74,8 %) del grupo POM + LD-Dex y 95 pacientes (62,1 %) del grupo HD-Dex vivían en el momento de la fecha de corte (7 de septiembre de 2012). La mediana del tiempo de SG no fue alcanzado por el grupo POM + LD-Dex, pero podría esperarse que fuera al menos de 48 semanas, que corresponde al umbral más bajo del IC de 95 %. La mediana del tiempo de SG del grupo HD-Dex fue de 34 semanas (IC de 95 %: 23,4; 39,9). La tasa libre de eventos al año fue del 52,6 % ($\pm 5,72$ %) para el grupo POM + LD-Dex y del 28,4 % ($\pm 7,51$ %) para el grupo HD-Dex. La diferencia en términos de SG entre los dos grupos de

tratamiento fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). El tratamiento con POM + LD-Dex produjo una reducción del riesgo de muerte del 47 % [HR 0,53 (IC 95% 0,37; 0,74)] frente al tratamiento con dosis altas de dexametasona.

Con una mediana de seguimiento de 10 meses se alcanzó el número de eventos necesarios para la evaluación final del análisis de supervivencia (SG 12,7 vs. 8,1 meses, HR=0,74; $p=0,028$) y se proporcionan resultados actualizados de SLP. La mediana de SLP fue 4,0 meses (IC95%: 3,6-4,7) vs. 1,9 meses (IC95%: 1,9-2,2), para los grupos POM + LD-Dex y HD-Dex, respectivamente (HR: 0,48; IC95%: 0,39-0,60) (13).

En general, las demás variables secundarias también mostraron un beneficio para el brazo de pomalidomida.

Los resultados de subgrupos en SLP según IRAC y basado en criterios del IMWG (sexo, raza, edad, ECOG, tipo de respuesta previa, número de terapias previas, factores pronóstico) fueron concordantes con el resultado en la variable primaria, mostrando un efecto positivo de POM + LD-Dex versus HD-Dex. Esta concordancia también se encontró en los subgrupos de especial interés, tales como: refractarios a lenalidomida, bortezomib, lenalidomida y bortezomib, lenalidomida y talidomida o lenalidomida, bortezomib y talidomida.

Sobre la base de los resultados finales en SLP y los datos preliminares de SG, el comité de monitorización de datos del estudio, recomendó que los pacientes tratados en el brazo de HD-Dex pasaran a recibir pomalidomida con o sin dexametasona.

Por el momento no se dispone de resultados completos sobre la calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio.

Los resultados del estudio de soporte CC-4047-MM-002 estuvieron en línea con los del estudio pivotal en términos de SLP (mediana de SLP 16,6 semanas).

Seguridad

En el estudio aleatorizado CC-4047-MM-003, un total de 302 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario fueron tratados con 4 mg de pomalidomida administrada una vez al día durante 21 días en cada ciclo de 28 días, en combinación con una dosis baja semanal de dexametasona.

La mediana de duración del tratamiento con pomalidomida fue de 12,4 semanas, con una mediana de 3 ciclos.

El grupo tratado con pomalidomida y dosis bajas de dexametasona tuvo un porcentaje mayor de pacientes con efectos adversos (EA) y efectos adversos graves (EAG) que condujeron a discontinuaciones, reducciones e interrupciones de dosis (discontinuaciones por EA: 9,7% vs. 5,4%; discontinuaciones por EAG: 6,7% vs. 5,4%; reducciones por EA: 33% vs. 23,5%; interrupciones por EA: 64,3% vs. 43,6% para POM + LD-Dex vs. HD-Dex, respectivamente). Las infecciones (neumonía) y trastornos renales (fallo renal) fueron los EA más frecuentes como causa de discontinuación para POM + LD-Dex, las cuales podrían ser atribuidas a la progresión de la enfermedad.

El 60,7% de los pacientes del brazo POM + LD-Dex experimentaron un efecto adverso grado 3-4 frente al 43% en el grupo de HD-Dex. El porcentaje de pacientes con al menos un efecto adverso grave fue similar entre grupos (50-51%).

A fecha de 7 de septiembre de 2012, un 12,7% de los pacientes en el grupo de POM + LD-Dex y un 14,1% de pacientes en el grupo de HD-Dex murieron durante el periodo de tratamiento (muertes

ocurridas tras la administración del fármaco y hasta 30 días después de la última dosis).

Las reacciones adversas observadas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos han sido las citopenias y trastornos del sistema linfático, incluyendo anemia (45,7 %), neutropenia (45,3 %) y trombocitopenia (27 %); trastornos generales, incluyendo fatiga (28,3 %), pirexia (21 %) y edema periférico (13 %); e infecciones e infestaciones incluyendo neumonía (10,7 %). Las reacciones adversas relacionadas con neuropatía periférica fueron notificadas en el 12,3 % de los pacientes y las reacciones adversas de embolismo o tromboembolismo venoso (TEV) fueron notificadas en el 3,3 % de los pacientes.

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes estaban relacionadas con trastornos de la sangre y del sistema linfático, incluyendo neutropenia (41,7%), anemia (27%) y trombocitopenia (20,7%); hubo neumonías en el 9%; y trastornos generales como fatiga (4,7 %), pirexia (3 %) y edema periférico (1,3 %). La reacción adversa grave observada notificada con mayor frecuencia fue la neumonía (9,3 %). Otras reacciones adversas graves observadas notificadas incluyen neutropenia (2,0 %), trombocitopenia (1,7 %) y reacciones adversas de TEV (1,7 %). Cabe destacar que hubo neutropenia febril grado 3 o superior en el 10% de los pacientes tratados con POM + LD-Dex, frente a menos del 1% de los tratados con HD-Dex.

Se observó que las reacciones adversas tendían a ocurrir con mayor frecuencia dentro de los primeros 2 ciclos de tratamiento con pomalidomida.

De manera general, el perfil de toxicidad de pomalidomida junto con dexametasona parece caracterizarse por los EAs hematológicos (anemia, neutropenia y neutropenia febril) y la aparición de astenia, infecciones, estreñimiento y diarrea. Podría existir un menor efecto mielosupresor que con lenalidomida y menor estreñimiento, astenia y neuropatía que con talidomida. Los efectos cutáneos normalmente asociados con lenalidomida y talidomida parecen igualmente ser menos frecuentes con pomalidomida.

DISCUSIÓN

La asociación de pomalidomida junto a dosis bajas de dexametasona en pacientes resistentes al tratamiento previo o recidivantes que hayan recibido al menos dos tratamientos anteriores, incluyendo lenalidomida y bortezomib, ha mostrado ser superior a dosis altas de dexametasona en términos de SLP y SG.

La mayor expectativa de vida para el grupo tratado con pomalidomida fue demostrada incluso considerando que un 50% de los pacientes tratados con HD-Dex recibieron pomalidomida tras mostrar progresión a dexametasona. Los sujetos tratados con POM + LD-Dex tuvieron una duración del tratamiento mayor en comparación a los tratados con HD-Dex (medianas de 12,4 y 8 semanas para LD-Dex y HD-Dex respectivamente), lo cual intuitivamente refuerza la idea de una mayor eficacia del tratamiento con pomalidomida a la vez que una toxicidad aceptable.

Las terapias actualmente existentes para MM consisten básicamente en 6 clases de agentes: inhibidores de proteosomas (bortezomib), inmunomoduladores (talidomida y lenalidomida), esteroides, alquilantes, antraciclinas y en menor medida nitrosoureas. Además, existe la opción del TAPH para aquellos pacientes candidatos al mismo. Aunque actualmente no existe una terapia comúnmente aceptada como tratamiento de 1ª línea, es aceptado el empleo de bortezomib o inmunomoduladores en el tratamiento inicial de los pacientes con MM, seguido del trasplante si es adecuado. Tras el TAPH se podría considerar recibir una terapia de

mantenimiento, mayoritariamente basada en inmunomoduladores y/o inhibidores de proteosomas. Lamentablemente, la mayoría de los pacientes están avocados a la recaída, disminuyendo la duración de la respuesta en la medida del número de tratamientos recibidos. A la hora de elegir el tratamiento para aquellos pacientes con MM refractario o en recaída, son varios los factores a considerar, como las terapias previas recibidas, la edad, condición física, la presencia o no de enfermedad extramedular, perfil citogenético, etc. El objetivo en cualquier caso es lograr el control de la enfermedad, ya que a día de hoy no existe cura (15,16).

En la primera recaída, se recomienda utilizar un fármaco o una combinación diferente a la ya usada en la terapia de inducción, a no ser que la remisión fuese lo suficientemente duradera como para considerar el re-tratamiento con el mismo régimen. En este sentido, tanto bortezomib como talidomida y lenalidomida forman la base del tratamiento en estos pacientes (15,16). En las segundas y subsecuentes recaídas y una vez los pacientes ya han sido expuestos a bortezomib e inmunomoduladores, las opciones de tratamiento son realmente muy limitadas y entre los pacientes que llegan a ser refractarios a bortezomib y refractarios o no elegibles para talidomida y lenalidomida, la esperanza de vida alcanza una mediana de 9 meses (16,17). En este tipo de pacientes, las altas dosis de dexametasona han demostrado ser un tratamiento eficaz en el pasado (18-21).

La población reclutada en el estudio pivotal (pacientes con una mediana de 5 terapias previas, entre ellas un alquilante) representa un conjunto de pacientes con no muchas alternativas disponibles, dado que la mayoría (72%) eran refractarios tanto a lenalidomida como a bortezomib mientras que un 23,3% lo fueron a talidomida, lenalidomida y bortezomib. Todos ya habían sido tratados con corticosteroides e incluso alrededor de un 65-67% de los pacientes habían recibido un TAPH. Cerca de un 80% de los pacientes fueron refractarios y progresaron en los siguientes 60 días tras el tratamiento con lenalidomida y bortezomib y un 95,6% fue refractario a la última terapia recibida. Todo ello, en conjunto, apoya el uso de dexametasona como tratamiento comparador en el estudio principal. Además, en los pacientes aleatorizados a recibir pomalidomida, tras la progresión, la mayoría recibió dexametasona (8,3%), ciclofosfamida (6,0%) y bendamustina (5,3%) como tratamiento subsecuente tras pomalidomida.

En resumen, podemos afirmar que debido a las pocas alternativas disponibles en los pacientes refractarios a lenalidomida y bortezomib, el uso de pomalidomida en este tipo de pacientes es relevante y significativo, habiendo demostrado un beneficio clínico tanto en SLP y SG.

CONCLUSIÓN

El uso de pomalidomida en combinación con dexametasona está indicado en el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante. Se consideran resistentes los pacientes que han progresado durante el tratamiento o en los 60 días tras la última dosis.

Para considerar indicado el fármaco, el paciente debe haber recibido al menos 2 líneas de tratamiento previo, con un mínimo de 2 ciclos cada una y debe haber sido expuesto de forma necesaria a lenalidomida, bortezomib y un agente alquilante. Cuando existe progresión en el último tratamiento, su uso se considera clínicamente relevante, no existiendo alternativa disponible a fecha de elaboración de este informe.

En aquellos pacientes que hubiesen obtenido una respuesta a lenalidomida o bortezomib y la recaída se produjese mas allá de los

6 meses tras la finalización del tratamiento, se valorará el re-tratamiento con el mismo fármaco antes de administrar pomalidomida.

El uso previo de talidomida quedará a discreción de cada centro.

Por último señalar que a pesar de que se excluyeron pacientes con mieloma oligosecretor o no secretor, es razonable esperar un beneficio clínico para este tipo de pacientes al ser tratados con pomalidomida.

REFERENCIAS

1. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assesment of Multiple Myeloma. *Leukemia* 2009.
2. Sabín P. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/mieloma>.
3. Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/mielomamultiple/Paginas/mielomamultiple.aspx>.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2008 Database: Summary Table by Cancer. Available at <http://www-dep.iarc.fr/>.
5. The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749–757.
6. Kristinsson SY, Landgren O, Dickman PW et al. Patterns of survival in Multiple Myeloma: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003. *JCO* 2007.
7. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood* 2008.
8. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008.
9. Durie BG, Harousseau J-L, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* (2006), 1–7.
10. Ficha Técnica Pomalidomida. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf
11. Informe Público de Evaluación para pomalidomida. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002682/WC500147721.pdf.
12. Leleu X, Attal M, Arnulf B, Moreau P, Traulle C, Marit G, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1968-75.
13. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, et al., Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1055-1066.
14. Siegel DS, Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Defining Refractory Disease and Identifying Strategies to Overcome Resistance *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S3-S15.
15. Jakubowiak A. Management Strategies for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Current Clinical Perspectives. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S16-S32.
16. Moreau P. The Future of Therapy for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Emerging Agents and Novel Treatment Strategies. *Seminars in Hematology*, Vol 49, No 3, Suppl 1, July 2012, pp S33-S46.

17. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012 Jan; 26(1):149-57.

18. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2487-98.

19. Kumar A, Loughran T, Alsina M, Durie BG, Djulbegovic B. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003; 4: 293-304.

20. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. Highdose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 1986; 105:8-11.

21. Friedenberg WR, Kyle RA, Knospe WH, Bennett JM, Tsatis AA, Oken MM. Highdose dexamethasone for refractory or relapsing multiple myeloma. *Am J Hematol* 1991; 36:171-5.

(*) Datos no publicados.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Agencia de Evolución de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Cristina Castilla Llorente

Servicio de Hematología y Oncología Médica.

Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia.

Programa de Armonización Farmacoterapéutica del Servicio Catalán de la Salud

Los miembros del Consejo asesor y de la Comisión farmacoterapéutica en el ámbito hospitalario pueden consultarse en la página web www.gencat.cat/catsalut

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico.