

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON INOTUZUMAB OZOGAMICINA (BESPONSA®) REGISTRADOS EN VALTERMED

Mayo 2022

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.	3
2. SITUACIÓN ACTUAL DE VALTERMED.	5
2.1. Situación actual de VALTERMED Registro por Comunidades Autónomas.	5
2.2. Pacientes registrados.	5
2.3. Tratamientos administrados.	6
3. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.	6
3.1. Resultados de la primera evaluación.	9
3.2. Resultados de la segunda evaluación.	9
3.3. Resultados de la tercera evaluación.	10
3.4. Resultados de la cuarta evaluación.	11
3.5. Resultados de la última evaluación de cada paciente.	11
3.6. Pacientes que reciben alo-TPH TRAS administración del medicamento.	13
3.7. Supervivencia de los pacientes tras el inicio del tratamiento.	13
4. EFECTOS ADVERSOS COMUNICADOS.	14
5. DISCUSIÓN.	17

1. INTRODUCCIÓN.

Sobre VALTERMED

VALTERMED es el sistema de información corporativo del Sistema Nacional de Salud (SNS) que nació en septiembre de 2018, fruto del consenso en la Comisión Permanente de Farmacia del Consejo Interterritorial del SNS, órgano de co-gobernanza en materia de política y prestación farmacéutica en nuestro país. Se puso en marcha en noviembre de 2019 con el objetivo de aunar y compartir el conocimiento de la efectividad terapéutica, es decir, de los resultados de eficacia obtenidos en la práctica clínica real, de aquellos nuevos medicamentos que presentan elevada incertidumbre clínica y para los que es necesario generar evidencia para mejorar la utilización de los medicamentos en el SNS y reforzar así la sostenibilidad y la excelencia de nuestro sistema sanitario público, a través del conocimiento, el análisis y la evaluación, con rigor y con método. La base de VALTERMED son los protocolos farmacoclinicos de uso de los medicamentos que se sustentan en el consenso gestor, científico y profesional. Para ello se fijan las variables que permiten medir la efectividad del medicamento, (que suelen ser las mismas que las que se miden en los ensayos clínicos para mostrar su eficacia), se fijan las metas terapéuticas a alcanzar y se define con que periodicidad se miden. La cultura del registro y la mejora continua es esencial. El beneficio de generar esta información, y ponerla a disposición de todos los agentes es principalmente para los y las pacientes, dado que el SNS dispondrá de más información para tomar mejores decisiones en el ciclo de vida del medicamento: en el momento de la financiación y fijación o revisión de precios de los medicamentos, en el posicionamiento terapéutico, en el de selección y, fundamental, en el de la indicación clínica.

Sobre inotuzumab ozogamicina

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad hematológica heterogénea, caracterizada por la proliferación de células linfoides inmaduras (linfoblastos) en la médula ósea y/o en otros órganos.

La LLA representa aproximadamente el 20% de leucemias en adultos y el 80% de leucemias agudas en niños. En Europa tiene una incidencia bruta de 1,3 casos por 100.000 habitantes y año.

Las tasas de curación y supervivencia de la LLA-B han mejorado en las últimas décadas, sobre todo en niños y en adultos jóvenes. Existe acuerdo general en que en pacientes con LLA Ph+ en primera remisión completa, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) es la mejor opción de tratamiento tanto en niños como en adultos que estén físicamente bien y tengan un donante adecuado de progenitores hematopoyéticos.

El inotuzumab ozogamicina es un conjugado formado por un anticuerpo humanizado IgG4 contra CD22 (inotuzumab) con un agente citotóxico de la clase de las calicheamicinas llamado ozogamicina.

Inotuzumab ozogamicina está autorizado en monoterapia de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22, recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosinasa (ITC).

El objetivo del tratamiento es alcanzar una remisión completa para ser sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH), única opción terapéutica potencialmente curativa.

Inotuzumab ozogamicina (tuvo resolución de financiación en julio de 2019, para la indicación autorizada y en base a los criterios establecidos en el protocolo farmacoclínico aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia el 29 de octubre de 2019¹ .

Con el fin de garantizar la utilización equitativa, segura y eficiente del fármaco en el SNS, así como para poder realizar seguimiento de los pacientes y una evaluación a largo plazo del resultado del tratamiento en la práctica real, es necesario realizar un registro de monitorización farmacoterapéutica.

Este informe contiene la información disponible en VALTERMED a fecha 31 de diciembre de 2021.

¹ Protocolo farmacoclínico del uso de inotuzumab ozogamicina en la leucemia linfoblástica aguda en el Sistema Nacional de Salud. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20191029_Protocolo_farmacoclinico_INOTUZUMAB_OZOGAMICINA_LLA.pdf [acceso: 20/04/2022]

2. SITUACIÓN ACTUAL DE VALTERMED.

2.1. Situación actual de VALTERMED Registro por Comunidades Autónomas.

El protocolo fue puesto en producción en Valtermed el 29 de enero de 2020. A fecha 31 de diciembre de 2021 existen registrados en VALTERMED 67 pacientes con LLA.

En la figura 1 se recogen el número de pacientes registrados en VALTERMED desglosados por Comunidad Autónoma (CA).



Figura 1. Nº pacientes registrados por Comunidad Autónoma.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

2.2. Pacientes registrados.

La evolución del número de pacientes registrados mes a mes es la reflejada en la figura 2. De los 67 pacientes registrados, 31 son varones (46,27%) y 36 (53,73%) son mujeres.

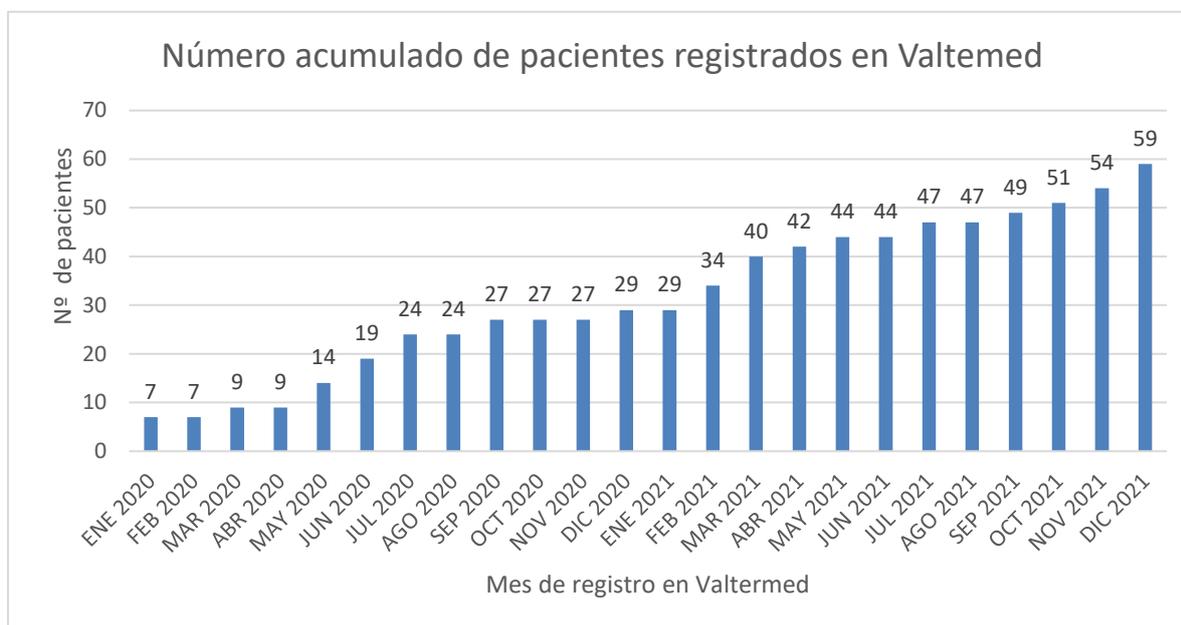


Figura 2. Evolución del número de pacientes registrados en VALTERMED.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

2.3. Tratamientos administrados.

De los 67 pacientes registrados, se ha iniciado el tratamiento en 49 pacientes (73,13%). Aunque inotuzumab ozogamicina está indicado para personas adultas (≥ 18 años), hay 5 pacientes en los que no se ha cumplido esta condición de los 49 pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento.

Del total de pacientes registrados que inician tratamiento con inotuzumab ozogamicina se obtiene una media de 38,31 años ($\pm 21,18$). De ellos, 23 son hombres, con una media de edad de 35,57 años ($\pm 19,69$); y 26 son mujeres, con una media de edad de 40,73 años ($\pm 22,53$). Las medias de edad se han calculado con las edades de los pacientes en el momento en que reciben la primera administración del tratamiento.

3. RESULTADOS DEL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

Tal como se indica en el protocolo farmacoclínico, se realizarán al menos dos evaluaciones de la respuesta, una inicial (aproximadamente al mes), otra a los 2 meses y a los tres meses; luego cada 3 meses durante 1 año y cada 6 meses durante el segundo año. Las valoraciones continuarán hasta progresión o según protocolos locales. La evaluación incluirá al menos un estudio morfológico y por citometría de flujo (CF) en médula ósea (MO) para CD22.

Las respuestas se recogerán en Valtermed bajo los siguientes términos:

- Respuesta Completa (RC) morfológica: Alcanza una respuesta completa morfológica (incluyendo RC con recuperación hematológica incompleta (RCi) sin otra terapia).
- RC con EMR por inmunofenotipo en MO sin otra terapia: Alcanza RC con enfermedad mínima residual ($EMR < 0,01\%$ o 10^{-4}) por Inmunofenotipo en MO sin otra terapia.
- Ausencia de respuesta.
- Recaída (antes de alo-TPH).
- Alo-TPH
- Fallecimiento.

A modo de resumen de las distintas respuestas que pueden obtener los pacientes, se ha elaborado la figura 3. Esta figura resume para cada paciente las diversas respuestas que ha obtenido a lo largo del tiempo hasta el final del seguimiento disponible (31 de diciembre de 2021). En los siguientes apartados se detallan las respuestas para cada evaluación.

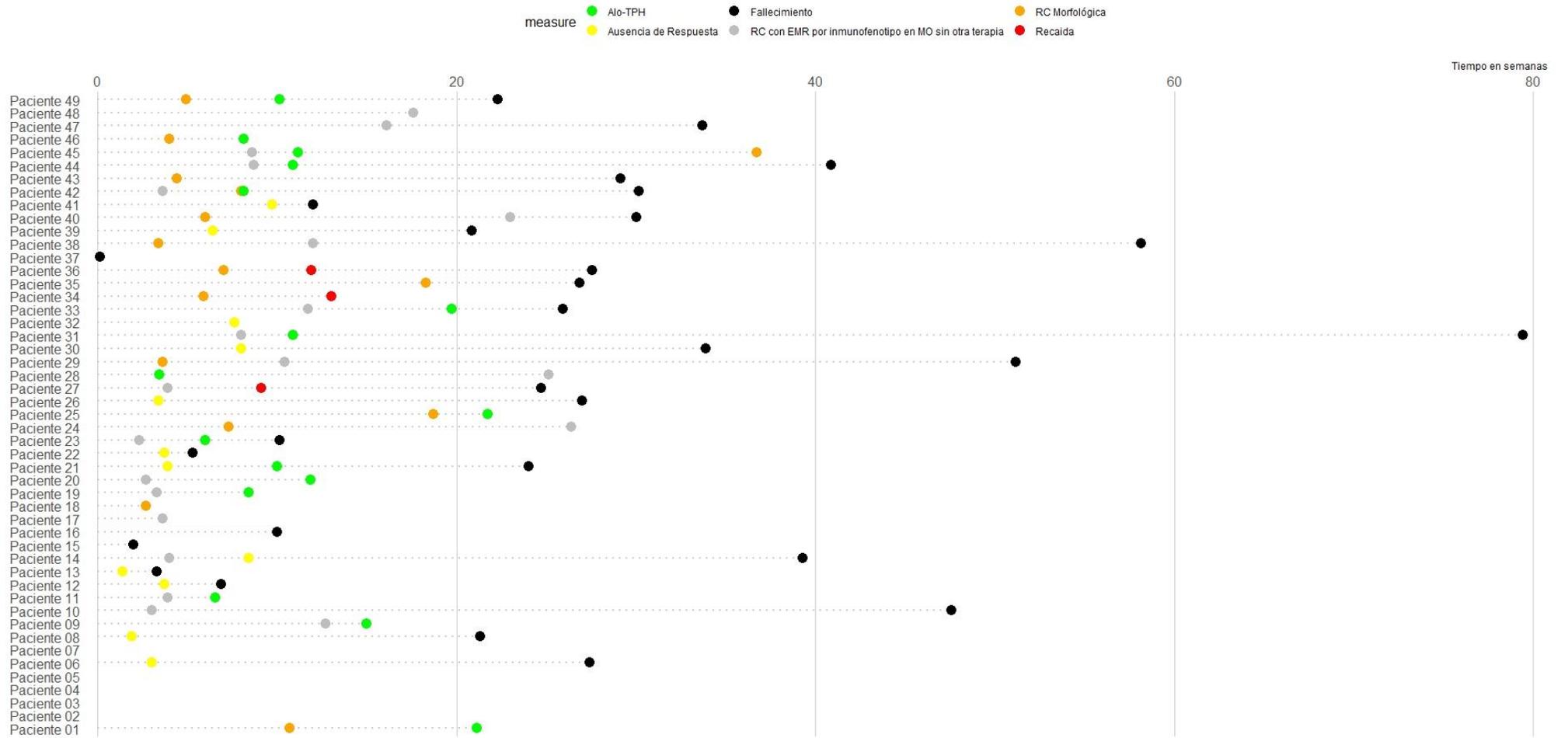


Figura 3. Línea de vida de los pacientes que inician tratamiento con inotuzumab ozogamicina. Incluye el tiempo de seguimiento (mostrado en semanas) desde el inicio del tratamiento, hasta la última información de seguimiento disponible sobre los mismos.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

3.1. Resultados de la primera evaluación.

De los 49 pacientes que inician tratamiento, la primera evaluación se realiza en 41 pacientes (84%). Entre ellos, 29 (71%) responden de manera favorable (RC morfológica + RC con EMR por inmunofenotipo en MO sin otra terapia). Por otro lado, 11 pacientes (27%) no responden al tratamiento, y 1 paciente fallece en este intervalo temporal. De 1 paciente no se tienen datos sobre esta evaluación, pero sí recibe evaluaciones posteriores.

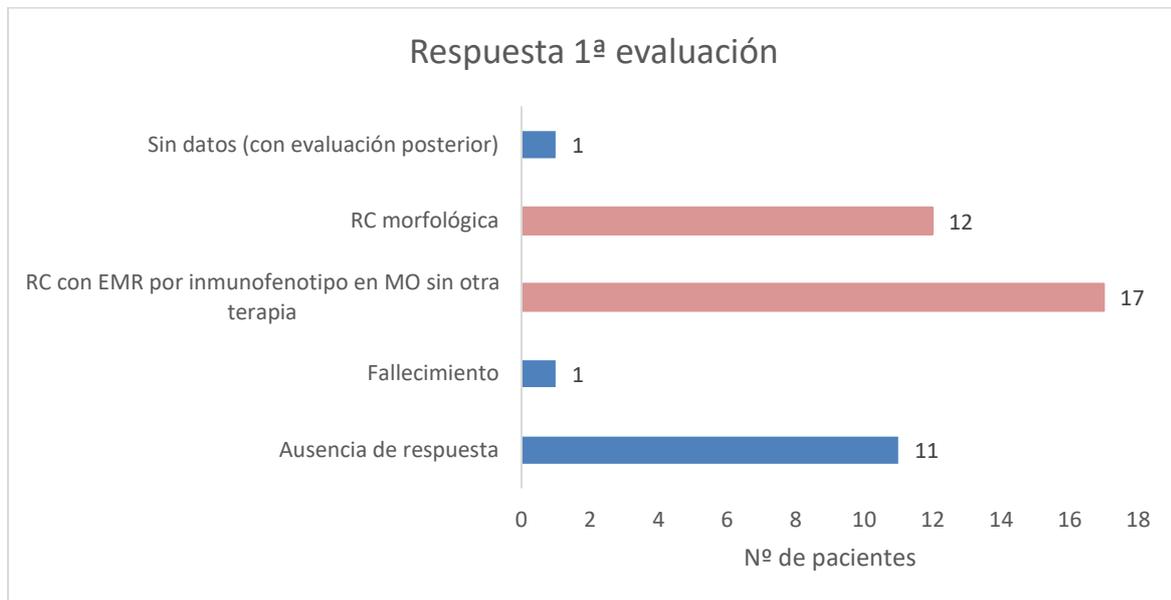


Figura 4. Resultados de la primera evaluación de la respuesta al tratamiento con inotuzumab ozogamicina en los pacientes que inician tratamiento.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de sanidad.

3.2. Resultados de la segunda evaluación.

De entre los 49 pacientes que inician tratamiento, la 2ª evaluación se realiza en 24 pacientes, que equivale a un 59% de los 41 pacientes en los que se realiza la evaluación anterior. Entre ellos, 15 pacientes responden adecuadamente al tratamiento (63%), mientras que 2 fallecen, 5 no responden y 2 presentan recaída con respecto al tramo anterior. En 2 pacientes no se realiza evaluación, pero sí reciben al menos una evaluación posterior.

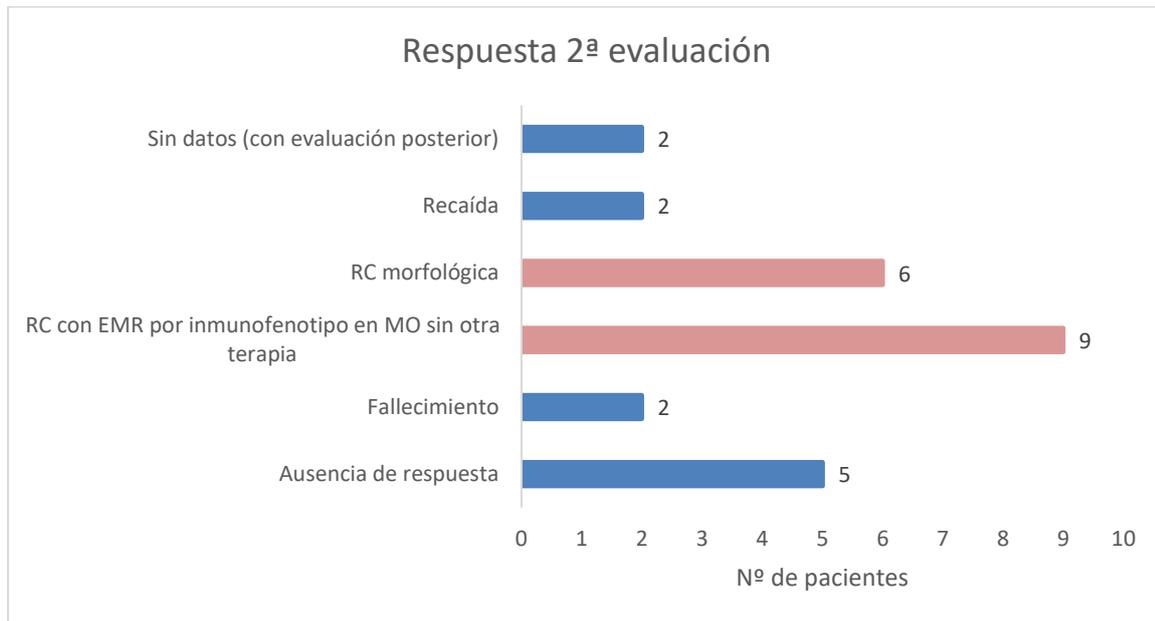


Figura 5. Resultados de la segunda evaluación de la respuesta al tratamiento con inotuzumab ozogamicina en los pacientes que inician tratamiento.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

3.3. Resultados de la tercera evaluación.

De entre los 49 pacientes que inician tratamiento, la 3ª evaluación se realiza en 11 pacientes (22%), que equivale a un 46% de los 24 pacientes que reciben la evaluación anterior. Entre ellos, 8 pacientes responden adecuadamente al tratamiento (73%), mientras que 1 no responde y 1 presenta recaída con respecto al tramo anterior. En 1 paciente no se realiza evaluación, pero sí recibe al menos una evaluación posterior.

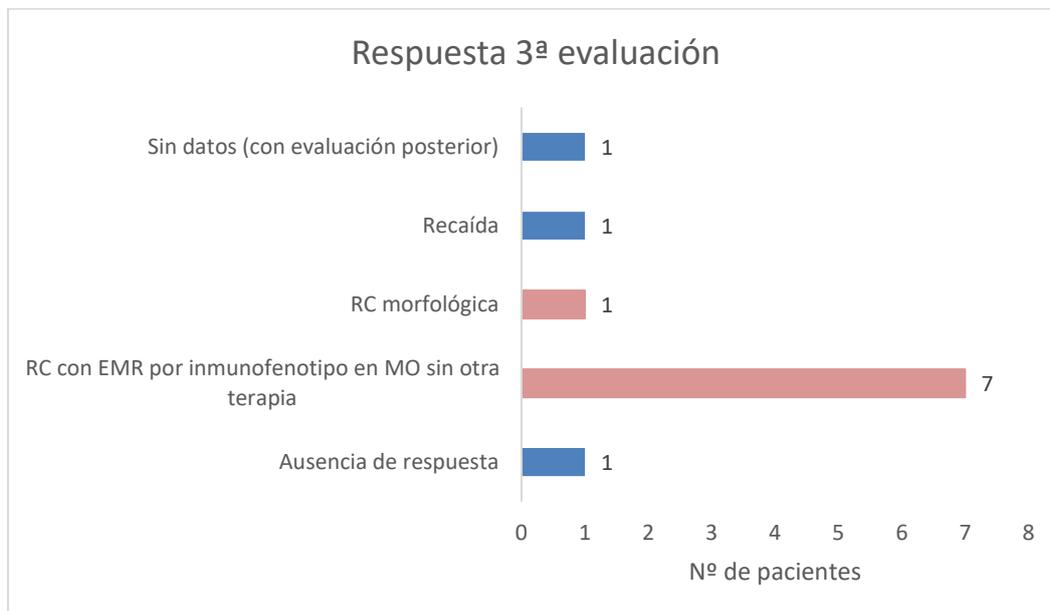


Figura 6. Resultados de la tercera evaluación de la respuesta al tratamiento con inotuzumab ozogamicina en los pacientes que inician tratamiento.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

3.4. Resultados de la cuarta evaluación.

De entre los 49 pacientes que inician tratamiento, la 4ª evaluación se realiza en 2 pacientes (4%), que equivale a un 18% de los 11 pacientes que reciben la evaluación anterior. Entre ellos, 1 posee una RC con EMR por inmunofenotipo en MO sin otra terapia, mientras que el otro fallece. No se dispone de datos sobre evaluaciones en ningún paciente más allá de la cuarta evaluación.

3.5. Resultados de la última evaluación de cada paciente.

En este apartado se toma como referencia la información sobre la última evaluación realizada por el médico acerca del estado de cada paciente. Este dato diferirá en cada individuo en base al número de evaluaciones que haya recibido, y al momento en que estas hayan sido realizadas. Sin embargo, es de interés porque representa el último estado registrado en Valtermed con respecto a la evolución de la enfermedad del paciente desde que inició el tratamiento.

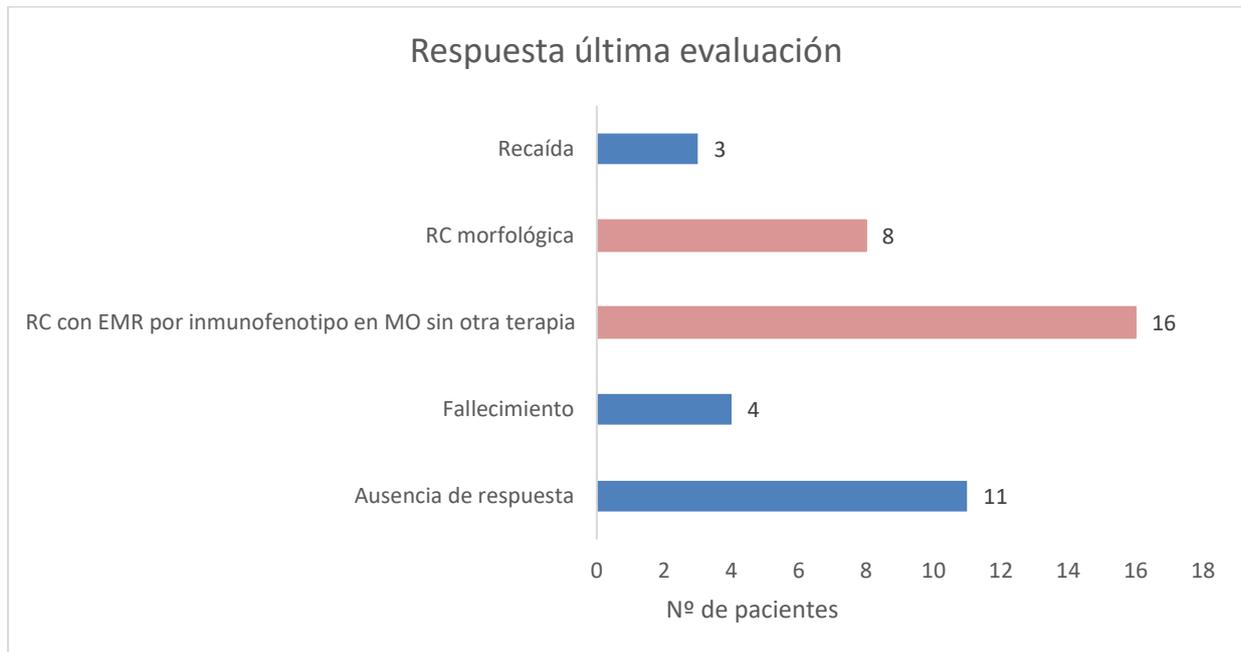


Figura 7. Resultados de la última evaluación de la respuesta al tratamiento con inotuzumab ozogamicina en los pacientes que inician tratamiento.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

De entre los 49 pacientes que inician tratamiento, al menos 42 pacientes poseen 1 evaluación (86%). Si bien el protocolo establece que deben realizarse al menos dos evaluaciones de la respuesta en cada paciente, se han hallado 16 pacientes a los que solo se les ha realizado una única evaluación de la respuesta. De estos 16, 9 pacientes responden satisfactoriamente al tratamiento (6 con RC con EMR por inmunofenotipo en MO sin otra terapia y 3 con RC morfológica, 5 pacientes alo-TPH tras la administración), 6 son no respondedores, y 1 fallece en el intervalo de tiempo previo a la primera evaluación. Debido al impacto que produciría en los resultados de eficacia la exclusión de estos pacientes del análisis, se ha decidido analizar la información sobre la respuesta de los pacientes en la última evaluación recibida teniendo en cuenta también los pacientes en los que solo se ha realizado una evaluación.

Por lo tanto, en base a la última evaluación recibida por cada paciente, entre los 42 pacientes mencionados anteriormente, 24 responden adecuadamente al tratamiento (57%), 11 pacientes no responden, 3 presentan recaída con respecto al tramo anterior, y se recoge el fallecimiento en las evaluaciones en 4 de ellos. Al realizar el cruce de datos con la base de datos de la tarjeta sanitaria, se comprueba que el número de fallecidos llega a 29.

3.6. Pacientes que reciben alo-TPH TRAS administración del medicamento.

El objetivo último del tratamiento es posibilitar la realización posterior de alo-TPH en los pacientes tras obtener una remisión completa. De los 49 pacientes que inician tratamiento con inotuzumab ozogamicina, a 16 se les realiza alo-TPH tras recibir el tratamiento. El protocolo establece que para realizar alo-TPH el tratamiento previo con inotuzumab ozogamicina debe haber sido satisfactorio. Sin embargo, en un paciente se realizó alo-TPH sin haber respondido al tratamiento previamente. De los 16 pacientes sometidos alo-TPH 5 (31%) sufrieron enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal EVO/SOS tras recibir el trasplante, y con los datos disponibles hasta el momento también fallecieron 7 (43,75%) tras el alo-TPH. En la figura 8 se puede ver el gráfico Kaplan-Meier de supervivencia para los pacientes que han recibido alo-TPH. La mediana de supervivencia no se alcanza ya que hay 7 defunciones de las 16 personas que han recibido el trasplante. La media de supervivencia de aquellos que han sobrevivido a 31 de diciembre de 2021 es de 75,79 semanas (IC 95% 60,49-91,29).

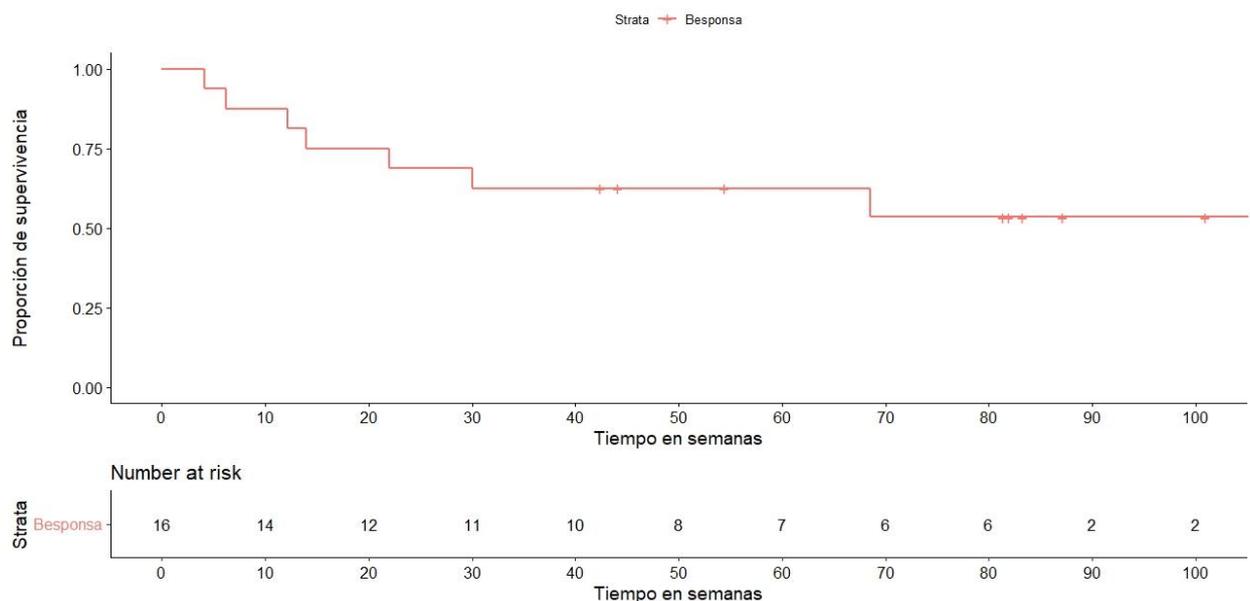


Figura 8 Diagrama de Kaplan Meier de supervivencia desde el alo-TPH

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

3.7. Supervivencia de los pacientes tras el inicio del tratamiento.

Por otro lado, se ha evaluado la supervivencia de los pacientes que inician tratamiento con inotuzumab ozogamicina. Para ello, se han suplementado los datos registrados en Valtermid con los datos de fallecimiento de Tarjeta Sanitaria. De esta manera, se ha analizado la supervivencia global de los pacientes que han iniciado tratamiento con inotuzumab ozogamicina desde que

comienzan con el mismo, considerando como fecha de censura la fecha límite de seguimiento o de cierre de datos establecida en este informe.

Solo se dispone de datos de supervivencia global de 44 pacientes, de estos, 29 han fallecido. La mediana del tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento es de 33,7 semanas (IC 95%: 27,4-51,6). Esta información se describe en la figura 9 y en la tabla 1.

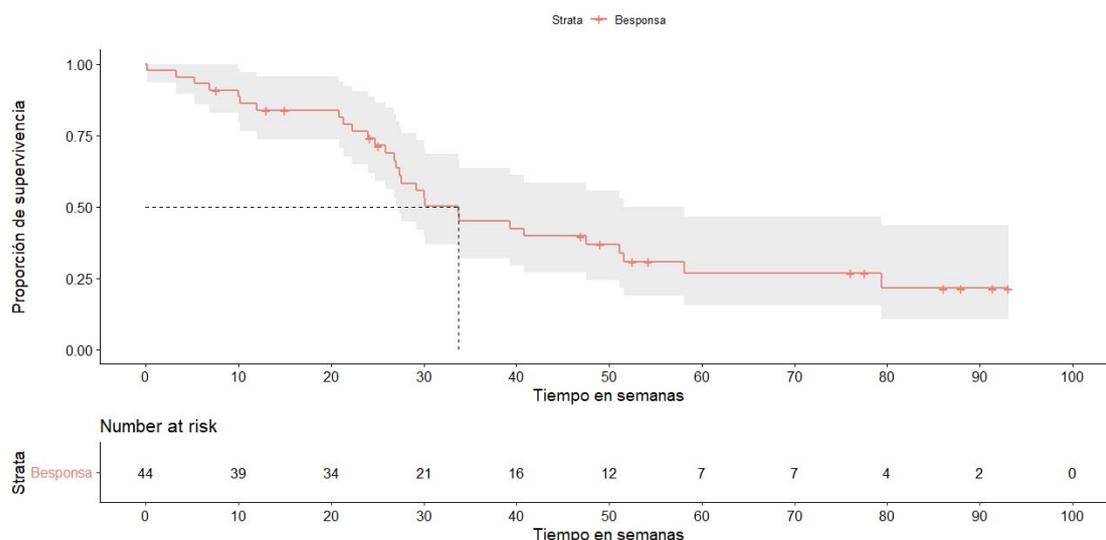


Figura 9. Diagrama de Kaplan Meier de supervivencia global desde el inicio del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

Tabla 1. Resumen de supervivencia global de los pacientes tratados con inotuzumab ozogamicina.

Total de pacientes con datos de supervivencia.	44
Número de muertes, n (%).	29 (66%)
Número de pacientes censurados, n (%).	15 (34%)
Probabilidad de supervivencia en el mes 24 desde inicio de tratamiento. (IC95%).	26% (11,5-38,1%)
Mediana de supervivencia en semanas (IC 95%).	33,7 (27,4-51,6)

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

4. EFECTOS ADVERSOS COMUNICADOS.

Se han recogido datos de efectos adversos en un total de 40 pacientes de los 49 que iniciaron el tratamiento, lo que equivale a un 82% del total de pacientes que han iniciado el tratamiento.

Se comunicaron 86 efectos adversos graves (EEAA) relacionados con el tratamiento, distribuidos en 31 pacientes, lo que supone el 63% con respecto al número de pacientes que ha iniciado el tratamiento. Entre ellos, se comunicaron datos sobre EEAA en 2 menores de 18 años.

El efecto adverso más registrado es trombocitopenia, notificado en 20 pacientes (65% de los pacientes en los que se ha notificado algún EA); seguido de neutropenia, notificado en 17 pacientes (55%), si bien hay que discernir entre los casos febriles (5 pacientes), y no febriles (12 pacientes); y linfopenia, descrito en 14 pacientes (45%). Como observamos, en consonancia con la ficha técnica del producto, los trastornos de la sangre y el sistema linfático son efectos adversos muy frecuentes producidos por el medicamento². (Respecto a los 2 pacientes menores de edad, se notificaron en ambos diversos trastornos de la sangre (neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia y linfopenia).

La información anterior se describe con mayor detalle en la tabla 2.

² Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), European Medicines Agency (EMA). Anexo I Ficha Técnica o resumen de las características del producto Besponsa (castellano). Ámsterdam, Países Bajos: Unión Europea. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besponsa-epar-product-information_es.pdf

Tabla 2. Efectos adversos graves comunicados.

Efectos adversos graves comunicados	Grado						Total de pacientes en los que se ha notificado información sobre el EA (N=40)	Total de EAs notificados	% de pacientes afectados sobre el total de pacientes con datos registrados del EA específico
	1	2	3	4	5	Desconocido			
Hepatotoxicidad	4	2				2	39	8	21%
EVO/SOS	2	1			1	1	33	5	15%
Síndrome de Lisis tumoral							37	0	0
Neutropenia (febril/no febril)	Febril		1	4		24		5	21%
	No febril	3	1	2	5	0	1	12	50%
Trombocitopenia	0	4	7	8	0	1	34	20	59%
Pancitopenia	1	0	3	6	0	1	32	11	34%
Linfopenia	0	4	3	5	0	2	31	14	45%
Reactivación EIRC (si alo-TPH previo)		2				1	37	3	8%
Desarrollo de segundas neoplasias							37	0	0
Otros efectos adversos	-	-	-	-	-	-	8	8	-

Fuente: Elaboración propia. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.

El grado de los eventos adversos indica la severidad de los mismos, clasificado en base a la clasificación “Common Terminology Criteria for Adverse Events”, establecida por el “National Cancer Institute” (NCI)³. Esta clasifica los eventos adversos en base a la siguiente escala de graduación:

- Grado 1: Leve; asintomático o con síntomas leves; solo observaciones diagnósticas o clínicas; intervención no indicada.
- Grado 2: Moderado; con intervención local, mínima o no invasiva.
- Grado 3: Severa o con significación médica, pero no pone el peligro la vida de manera inmediata; requiere de hospitalización o prolongación de la hospitalización ya indicada; incapacitante; limita las actividades de la vida diaria.
- Grado 4: Pone en peligro la vida; se requiere intervención urgente.
- Grado 5: Muerte relacionada con el evento adverso.

5. DISCUSIÓN.

A fecha de 31 de diciembre de 2021, 49 pacientes han iniciado tratamiento con inotuzumab ozogamicina de los 67 pacientes registrados en Valtermed. La media de edad entre los que han iniciado tratamiento es de aproximadamente 38 años, siendo mayor el porcentaje de mujeres (53,06%).

En cuanto a la **eficacia** del tratamiento, el objetivo principal es la obtención de una remisión completa de la enfermedad para ser sometido a alo-TPH.

En base a los datos observados, un total de 24 pacientes (48,9%) obtiene como resultado de la última evaluación: RC morfológica o RC con EMR por inmunofenotipo en MO sin otra terapia de entre los 49 pacientes que inician tratamiento con inotuzumab ozogamicina. No se dispone en estos momentos de datos robustos sobre la duración de la remisión.

De estos 49 pacientes, se dispone de datos sobre evaluación de la respuesta en 42 de ellos. Utilizando esta última cifra como referencia, se estima una efectividad del 57%, aunque este dato puede estar sobreestimando la efectividad real dado que no se dispone del registro de evaluación de la respuesta en el 14% de los pacientes que han iniciado tratamientos.

Estos resultados distan notoriamente de los obtenidos en el ensayo clínico pivotal Fase III aleatorizado abierto (B1931022), que con una muestra de 164 pacientes en el grupo tratado con inotuzumab ozogamicina obtiene una tasa de respuesta del 80,7% [72,1-87,7].⁴ Sin embargo, hay

³ Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP), National Institute of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5. Maryland, Estados Unidos; 2017. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf [acceso:20/04/2022]

⁴ Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtk M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicina versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 2016; 375(8), 740-753.

que considerar que el análisis de resultados en el ensayo pivotal es por intención de tratar, mientras que el análisis de la respuesta al tratamiento realizada con los datos de Valtermed se ha llevado a cabo utilizando información de la última evaluación de la respuesta realizada a los pacientes.

En lo que se refiere al objetivo último del tratamiento que es recibir el alo-TPH, en 16 pacientes éste se realiza tras recibir el tratamiento, lo que equivaldría a un 32,6% de los 49 pacientes que inician tratamiento, y un 38,1% de los 42 que poseen al menos una evaluación de la respuesta. De ellos, un paciente recibe el trasplante sin haber respondido previamente al tratamiento. En el ensayo clínico pivotal, el 47% (77 de 164 pacientes) de los pacientes que reciben el tratamiento son sometidos a alo-TPH y, por tanto, los datos de Valtermed son peores que en el ensayo clínico.

Si tenemos en cuenta el requisito de haber tenido RC morfológica o RC con EMR previa a recibir alo-TPH, en la última evaluación, un 62,5% (15 de 24 pacientes) de los pacientes se someten a alo-TPH. Finalmente, de los 16 pacientes trasplantados, 5 (31,3%) desarrollan EVO/SOS después de recibir el trasplante y 7 (43,8%) fallecen tras el trasplante.

Es interesante mencionar que en Valtermed, 3 (12,5%) pacientes recaen tras al menos una evaluación con RC morfológica o RC con EMR y por tanto, no llegan a recibir un alo-TPH.

Por último, en relación con la **supervivencia tras el inicio del tratamiento**, un total de 29 pacientes fallecen durante el seguimiento desde la primera infusión (66%), 7 (15,9%) de ellos tras trasplante, con una media de supervivencia tras el trasplante de 75,89 semanas (IC95% 60,49-91,29). La mediana de supervivencia de los 44 pacientes sobre los que tenemos datos es de 33,7 semanas (7,75 meses). Este valor es muy similar al obtenido en el ensayo clínico B1931022, que tiene una mediana de 7,7 meses (6,0-9,2). Por otro lado, la supervivencia tras el inicio de tratamiento a los 2 años (aproximadamente 105 semanas) fue del 26% (IC95% 11,5-38,1), resultado ligeramente superior al aportado por el ensayo clínico (22,6%, IC95 15,8-30,0). A pesar de ello, debemos seguir teniendo presente que no se puede hacer una comparación directa entre el ensayo clínico y los datos de Valtermed, debido a que existen muchas limitaciones. Así, existen diferencias tanto en el tamaño de la muestra como en las características de los pacientes, los pacientes registrados en Valtermed tiene una media de edad menor a los del ensayo y el porcentaje de mujeres es superior al de hombres. Además, si consideramos los factores pronósticos, la muestra recogida en Valtermed presenta factores más favorables, mayor porcentaje de pacientes menor de 55 años y remisión antes de los 12 meses. Por otro lado, se precisarían técnicas estadísticas que no se incluyen en este informe.

En cuanto a la **seguridad**, se han notificado efectos adversos graves en un total de 31 pacientes. Sin embargo, solo se han registrado datos de efectos adversos en el 81,6% (40) de los pacientes, en comparación con los 49 que inician tratamiento. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia han sido trombocitopenia y neutropenia. En general, en consonancia con la ficha técnica, los efectos adversos relacionados con trastornos de la sangre y del sistema linfático han sido los más notificados.

Por el momento, aun siendo de alto interés los resultados que se recogen en este informe, no pueden extraerse conclusiones robustas con los datos disponibles dado que es necesario disponer de un mayor registro en todos los pacientes que han iniciado tratamiento y, como en todos los estudios, de resultados a más largo plazo.