

## LENALIDOMIDA

**Herráez García R. Servicio Hematología Hospital Nuestra Señora del Prado**  
**Martín Alcalde E. Servicio de Farmacia Hospital Universitario de Guadalajara.**

*Lenalidomida es un nuevo fármaco inmunomodulador, análogo estructural de talidomida aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple en pacientes pretratados. Ha demostrado ser superior a dexametasona en términos de respuesta global y tiempo medio hasta progresión. Aún así, el elevado coste del tratamiento, en relación con sus alternativas, hace que su utilización se deba centrar en pacientes con mieloma múltiple refractario que no respondan, presenten progresión, intolerancia o contraindicación al resto de alternativas.*

### INDICACIONES (1)

Lenalidomida en combinación con dexametasona está indicada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

### POSOLOGÍA (1)

La dosis inicial recomendada es de 25 mg de lenalidomida, por vía oral, una vez al día, en los días 1 al 21 de ciclos repetidos cada 28 días. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg por vía oral, una vez al día, los días 1 al 4, 9 al 12 y 17 al 20 de cada ciclo de 28 días, durante los cuatro primeros ciclos, y en ciclos posteriores 40 mg, los días 1 al 4, cada 28 días. Las cápsulas deben tomarse, aproximadamente, a la misma hora cada día. No deben romperse ni masticarse, deben tomarse enteras, preferiblemente con agua, con o sin alimentos.

El tratamiento no debe iniciarse si el recuento absoluto de neutrófilos es  $< 1,0 \times 10^9/l$  y/o si el recuento de plaquetas es  $< 75 \times 10^9/l$  o si este último, debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, es  $< 30 \times 10^9/l$ .

Se deben realizar ajustes de dosis para controlar la neutropenia o trombocitopenia de grado 3 ó 4, u otra toxicidad de grado 3 ó 4 que se considere relacionada con lenalidomida.

### MECANISMO DE ACCIÓN (1, 2)

Se trata de un fármaco con propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. De forma específica inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales, potencia la inmunidad celular mediada por linfocitos T y células natural killer, inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales y de la formación de microvasos e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, por parte de los monocitos.

### FARMACOCINÉTICA (1)

Se absorbe rápidamente después de su administración por vía oral, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas entre 0,6 y 1,5 horas después de administrar la dosis. Su unión a proteínas plasmáticas es baja. La mayor parte de la lenalidomida se elimina inalterada por vía renal. La semivida de eliminación aumenta con la dosis. A medida que la función renal disminuye ( $< 50$  ml/min), el aclaramiento total del fármaco disminuye proporcionalmente.

### EFICACIA CLÍNICA (3 - 6)

Dos ensayos clínicos fase III, (ensayo MM-009 con n=353 pacientes y ensayo MM-010 con n=351 pacientes), (3,4) multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados paralelos, evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con lenalidomida y dexametasona, en comparación con placebo y dexametasona, en pacientes con mieloma múltiple que ya habían sido tratados previamente. La variable principal de eficacia en ambos ensayos fue el tiempo hasta progresión del tumor. Las variables secundarias fueron las tasas de respuesta global, respuesta completa, respuesta parcial y la supervivencia global.

El tiempo hasta la progresión fue significativamente mayor en el grupo tratado con lenalidomida y dexametasona, 11,1 meses vs 4,7 meses en MM-009 y 11,3 meses vs 4,7 meses en MM-010.

En el análisis combinado de los resultados de ambos ensayos las tasas de remisión completa (15% vs 2%); NNT= 8 IC95% (6-12), remisión parcial (45,6% vs 19,9%); NNT= 4 IC95% (4-6) y respuesta global (60,6% vs 21,9%); NNT= 3 IC95% (3-4) en el grupo tratado con lenalidomida y dexametasona fueron significativamente más altas que en el grupo tratado con placebo y dexametasona. En este análisis, la supervivencia global al año de iniciar el tratamiento fue del 82% en los pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona, en comparación con el 75% en los pacientes tratados con placebo y dexametasona. (5,6).

En el análisis por subgrupos, en relación a los pacientes que habían recibido previamente tratamiento con talidomida, la neuropatía preexistente relacionada con ésta, no empeoró al usar lenalidomida. El tiempo medio hasta progresión, en ambos ensayos, fue menor en pacientes tratados previamente con talidomida, aunque las diferencias no fueron significativas. Aún así, estos resultados pueden sugerir la existencia de algún tipo de resistencia cruzada con lenalidomida que deberá evaluarse en futuros ensayos.

Están en marcha numerosos ensayos clínicos en los que se espera que sus indicaciones y esquemas de administración actuales se amplíen, principalmente en combinación con otros fármacos.

### REACCIONES ADVERSAS (1, 5, 7)

En los ensayos pivotaes MM-009 y MM-010, 325 pacientes (92%) del grupo tratado con lenalidomida y dexametasona sufrieron, al menos, una reacción adversa, en comparación con 288 (82%) del grupo tratado con placebo y dexametasona. Las reacciones adversas más graves fueron tromboembolismo venoso y neutropenia grado 4.

Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron neutropenia (39,4%), fatiga (27,2%), astenia (17,6%), estreñimiento (23,5%), calambres musculares (20,1%), trombocitopenia (18,4%), anemia (17%), diarrea (14,2%) y erupción cutánea (10,2%).

Recientemente la FDA ha comunicado una alerta sobre el riesgo de aparición de reacciones adversas dermatológicas, incluyendo Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme y necrolisis epidérmica tóxica, en pacientes tratados con lenalidomida.

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

Lenalidomida está contraindicada en mujeres embarazadas y en aquéllas con capacidad de gestación (a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo) o si existe hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes.

Si se toma lenalidomida durante el embarazo, se espera un efecto teratogénico en los seres humanos. Las mujeres con capacidad de gestación deben usar un método anticonceptivo eficaz desde 4 semanas antes del inicio, durante y hasta 4 semanas después de su finalización. Los pacientes no deben donar sangre ni semen durante el tratamiento, ni en el plazo de 1 semana después de la interrupción del mismo.

Existe un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, por lo que se debe recomendar el uso profiláctico de medicamentos antitrombóticos, especialmente en los pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales. Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

Es preciso realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

### INTERACCIONES (1, 5)

Anticonceptivos orales: la dexametasona al ser un inductor del CYP3A4 puede hacer que la eficacia de los anticonceptivos orales se reduzca durante el tratamiento. Se deben tomar medidas eficaces para evitar el embarazo.

Se aconseja realizar una monitorización rigurosa de la concentración de anticoagulantes orales y digoxina en pacientes tratados con lenalidomida y dexametasona.

### CONCLUSIONES

1. Lenalidomida, fármaco inmunomodulador aprobado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario ha demostrado ser superior a dexametasona en este grupo de pacientes consiguiendo mayor tiempo hasta la progresión del tumor y mayor supervivencia global.
2. Su toxicidad es principalmente hematológica. Aunque se ha visto que el riesgo de tromboembolismo es elevado, especialmente en pacientes con factores de riesgo trombótico adicionales.
3. Es necesaria la realización de estudios acerca de la duración óptima del tratamiento.
4. El elevado coste que supone lenalidomida, en relación con sus alternativas, hace que su utilización se deba centrar en pacientes con mieloma múltiple refractario que no respondan, presenten progresión, intolerancia o contraindicación al resto de alternativas.

Principio activo	Nombre comercial	Posología	Coste día (€)	Coste ciclo (€)	Coste tratamiento completo o tratamiento/año (€)
Lenalidomida (DH)	Revlimid® 5 mg 21 cáps Revlimid® 10 mg 21 cáps Revlimid® 15 mg 21 cáps Revlimid® 25 mg 21 cáps	25 mg/día días 1-21 del ciclo repetidos cada 28 días	312,72	6.567,15	78.805,8
Talidomida (H)	Talidomida 50 mg 28 comp	100 mg/día	24,13	-----	8.807,45
Bortezomib (H)	Velcade® 3,5 mg vial	Inducción: 1,3 mg/m <sup>2</sup> 2 veces/semana durante 2 semanas (días 1,4,8 y 11) = 1 ciclo + Mantenimiento: 2 ciclos adicionales (máximo 8 ciclos)	735,6	2.942,33 (Calculado para SC= 1,7 m <sup>2</sup> y considerando que se agruparían pacientes para aprovechar los viales) Si no se aprovecharan los viales: 4.659,8	23.538,64  (considerando un máximo de 8 ciclos)  37.278,4

Fuente: Nomenclator Digitalis Septiembre 2008 (para lenalidomida) y PVL + IVA para Talidomida y Bortezomib por ser de uso hospitalario. Bortezomib no se consideran los costes indirectos derivados de la administración del fármaco (personal enfermería, coste hospital día, etc). Estos costes no se generan con el resto de alternativas. En los cálculos económicos de lenalidomida y talidomida no se ha tenido en cuenta el coste de dexametasona.

DH: Diagnóstico Hospitalario; H: Uso hospitalario

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Revlimid®. AGEMED. Ministerio de Sanidad y Consumo. [acceso en octubre 2008]. Disponible en <http://www.agemed.es>.
2. Dimopoulos M, Kastritis E, Rajkumar SV. Treatment of plasma cell dyscrasias with Lenalidomide. *Leukemia* 2008; 22: 1343-53.
3. Weber D, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-42.
4. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-32.
5. Informe de evaluación de Lenalidomida en el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [acceso en octubre 2008]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/102/html/Lenalidomida%20MM.pdf>.
6. European Medicines Agency. Revlimid® Scientific discussion [acceso en octubre 2008]. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/revlimid/H-717-en6.pdf>
7. FDA Drug Safety Newsletter Vol11, N.º 4 Summer 2008 [acceso en octubre 2008]. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/dsn/2008\\_summer/postmarketing.htm#lenalidomide](http://www.fda.gov/cder/dsn/2008_summer/postmarketing.htm#lenalidomide).

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Sánchez Cruzado M.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: [burm@sescam.jccm.es](mailto:burm@sescam.jccm.es)

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000