

# Conociendo la Lenalidomida

International Myeloma Foundation 12650  
Riverside Drive, Suite 206 North Hollywood,  
CA 91607 USA

Telephone:

800-452-CURE (2873)

(USA y Canadá)

818-487-7455

Fax: 818-487-7454

TheIMF@myeloma.org

www.myeloma.org





## Introducción

Se le ha entregado este manual con el objetivo de conocer más sobre un nuevo fármaco llamado Lenalidomida. Después de haber leído este manual, usted debería saber:

- Qué es Lenalidomida
- Cómo funciona Lenalidomida
- Los posibles efectos secundarios de Lenalidomida
- Cómo se administra Lenalidomida

Este manual pretende aportarle únicamente una información general, que en ningún caso sustituirá la que le pueda dar su médico o enfermera. Cualquiera de ellos puede resolverle todas sus preguntas acerca del plan de su tratamiento.

## ¿Qué es el Mieloma Múltiple?

El **mieloma múltiple\*** (también conocido como mieloma y neoplasia de células plasmáticas) es una enfermedad maligna de las **células plasmáticas** productoras de **inmunoglobulinas** que se encuentran en la **médula ósea**.

Es una enfermedad hematológica como la leucemia. Sin embargo, las células plasmáticas malignas, o células de mieloma, raramente pasan a la sangre periférica como ocurre en la leucemia. Normalmente, las células de mieloma se acumulan en la médula ósea, produciendo:

- Alteración en la función normal de la médula ósea, produciéndose frecuentemente **anemia** (descenso de **hematíes** en la sangre periférica) aunque también pueden producirse descenso de **leucocitos** y **plaquetas**
- Daño al hueso que rodea la médula donde se acumulan las células del mieloma
- Aparición en la sangre periférica de una **proteína** anormal, llamada **proteína o componente monoclonal (proteína M)**
- Supresión de la función inmunológica normal, observándose niveles bajos de inmunoglobulinas normales, lo que condiciona un riesgo elevado de infección.

Las células del Mieloma también pueden crecer en forma de tumores localizados denominados **plasmocitomas**. Los plasmocitomas pueden ser únicos o múltiples y, o bien medulares (localizados dentro de la médula ósea) o extramedulares (fuera del hueso). Cuando existen múltiples plasmocitomas dentro o fuera de la médula ósea, también se denomina mieloma múltiple.

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de mieloma múltiple, es muy importante para su médico conocer el estadio de la enfermedad. El estadiaje ayudará a concretar la afectación exacta por la enfermedad y a decidir la mejor opción terapéutica.

## Estadios del Mieloma Múltiple

**Estadio I (masa celular baja):** Estadio precoz de la enfermedad. La estructura del hueso aparece normal o casi normal en las radiografías; el número de hematíes, así como el calcio en sangre, son normales o casi normales, y el nivel de proteína M es muy bajo.

### Estadio II (masa celular intermedia):

Un estadio intermedio entre los estadios I y III

**Estadio III (masa celular elevada):** Enfermedad más avanzada. Se encuentran presente uno o más de los siguientes signos:

- Anemia
- Hipercalcemia en sangre periférica
- Más de 3 áreas óseas afectadas por lesiones líticas
- Niveles altos de proteína M en suero u orina

Es muy importante saber que, aunque el mieloma múltiple es una neoplasia maligna, es una enfermedad tratable; para la mayoría de los pacientes, el curso clínico comprende respuestas al tratamiento, seguidas de recaídas y nuevas remisiones. Además, con la incorporación de nuevas opciones de tratamiento, la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple puede alargarse.

Una vez efectuado el diagnóstico, existen varias opciones de tratamiento de primera línea. Para pacientes que puedan ser candidatos a recibir altas dosis de quimioterapia y trasplante, inicialmente recibirán una serie de ciclos de inducción, consistentes en talidomida con dexametasona, dexametasona sola u otras combinaciones que contengan dexametasona



La combinación de un **agente alquilante** como el melfalán (Alkerán) asociado a prednisona, un esquema simple de administración oral, es otra opción de tratamiento para pacientes que no son candidatos a trasplante con altas dosis de melfalán intravenoso. En el momento de la recaída de la enfermedad, normalmente se necesitan nuevas drogas para adquirir futuras respuestas. En este sentido, Lenalidomida es una nueva droga disponible para su uso en este contexto. Igualmente, bortezomib también es una nueva droga disponible para pacientes en recaída.

### ¿Qué es Lenalidomida y cómo funciona?

Lenalidomida es una droga inmunomoduladora. Puede modificar o regular el funcionamiento del sistema inmune. Estas drogas parece que tienen múltiples mecanismos de acción, incluyendo tanto actividad antitumoral como anti-inflamatoria. Las drogas inmunomoduladoras inducen respuesta inmune, potenciando la actividad de las células del sistema inmune, e inhibiendo la inflamación. Son capaces de alterar los niveles de varios factores de crecimiento, llamados **citoquinas y/o interleukinas**, y afectan a las células del sistema inmune. Las drogas inmunomoduladoras potencian la activación de leucocitos del sistema inmune especializados – tanto los **linfocitos T** como otras células T denominadas células NK o « Natural Killer» – las cuales contribuyen y

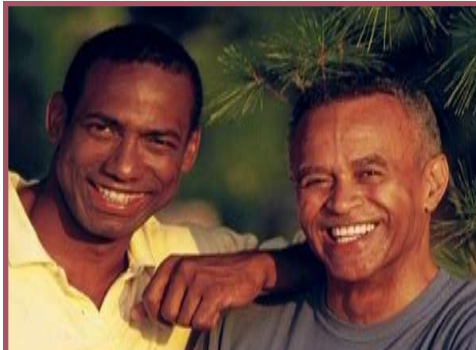
ayudan a destruir las células tumorales.

Lenalidomida es, por tanto, un factor inhibidor del crecimiento del endotelio vascular. Pertenece a un grupo de agentes inmuno- moduladores con capacidad para inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos de los cuales dependen las células tumorales. Lenalidomida está relacionado estructuralmente con la talidomida pero ha sido modificada por científicos que le confieren una serie de ventajas en sus propiedades antitumorales, y al mismo tiempo, reducen sustancialmente la posibilidad de efectos secundarios sobre el sistema nervioso (**neuropatía periférica**). Lenalidomida tiene efectos directos e indirectos sobre las células tumorales del mieloma, incluyendo la capacidad para inducir sobre ellas muerte celular programada, inhibir el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, y reducir la adhesión de las células del mieloma a las células del estroma de la médula ósea. Más aún, Lenalidomida puede actuar sinérgicamente con otras drogas eficaces para el mieloma y destruir células del mieloma que sean resistentes a la quimioterapia convencional.

Actualmente, existen estudios clínicos que están investigando los efectos de Lenalidomida, tanto en pacientes de nuevo diagnóstico como en pacientes con mieloma en recaída o refractarios.

Se han realizado dos ensayos clínicos pivotaes fase III con Lenalidomida y altas dosis de dexametasona comparando esta combinación frente a altas dosis de dexametasona sola en pacientes con mieloma refractario o en recaída, y el objetivo principal de eficacia, que era el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, fue alcanzado de una manera precoz y previa al primer análisis intermedio que se había programado. Como consecuencia de esto, los ensayos, que eran doble ciego, fueron abiertos varios meses antes de lo previsto, y todos los pacientes que no estaban recibiendo Lenalidomida tuvieron la oportunidad de añadirlo a su régimen de dexametasona si fue necesario.

Los ensayos, que eran internacionales incluyeron un total de 705 pacientes y se desarrollaron en 97 centros de Estados Unidos, Europa, Israel y Australia. Los pacientes fueron randomizados a recibir Lenalidomida (25 mg/día) y altas dosis de dexametasona o bien un placebo de apariencia idéntica y altas dosis de dexametasona.

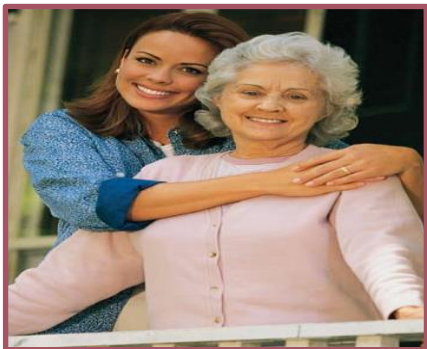


Todos los pacientes recibieron altas dosis de dexametasona a dosis estándar de 40 mg diarios los días 1–4, 9–12, y 17–20 cada 28 días y fueron randomizados a recibir, o bien Lenalidomida 25 mg diarios vía oral los días 1–21 de cada ciclo de 28 días, o placebo. Cada ciclo duraba 28 días. Al comenzar el ciclo 5, la intensidad de dosis de dexametasona se reducía a 40 mg diarios durante los días 1–4, cada 28 días. Los pacientes resistentes a dexametasona fueron excluidos. Los pacientes fueron randomizados a uno u otro brazo de tratamiento en función de la afectación de la médula ósea, haber recibido previamente un trasplante autólogo, y del número de líneas previas de tratamiento que hubieran recibido.

Los ensayos incluían como variable principal de eficacia el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, calculado desde el momento de la randomización hasta la primera documentación de progresión de la enfermedad. La definición de remisión completa (RC) es la desaparición de la proteína M en suero y orina junto con una infiltración en médula ósea por células plasmáticas inferior al 5%, confirmado en dos momentos diferentes separados al menos 6 semanas. La definición de respuesta parcial (RP) es la reducción de la proteína M de al menos el 50%. Los pacientes que alcanzaban una respuesta o permanecían con la enfermedad estable continuaban en el ensayo con el tratamiento.

El estudio internacional incluyó 351 pacientes de 50 centros, y el estudio de América del Norte incluyó 354 pacientes de 47 centros. En ambos estudios, las respuestas obtenidas sobrepasaron las esperadas para alcanzar el objetivo principal de eficacia: el tiempo hasta la progresión de la enfermedad. Los datos de respuesta estuvieron disponibles en 691 pacientes de los 705 incluidos en el ensayo.

La tasa de respuestas obtenida con la combinación fue de alrededor del 60%: más del doble que las observadas con dexametasona sola. En conjunto, estos datos confirman un beneficio clínico significativo para los pacientes que recibieron Lenalidomida más dexametasona. Los datos de estos dos estudios continúan siendo recogidos en el momento actual.

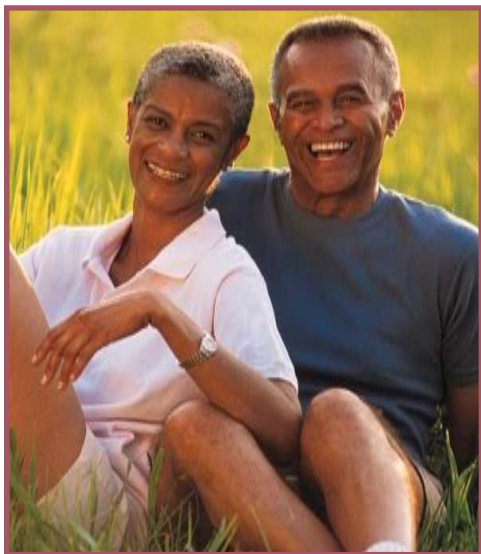


En ambos ensayos, los pacientes que recibieron la combinación tuvieron una incidencia más elevada de efectos

secundarios que los pacientes que recibieron dexametasona sola. Los efectos secundarios fueron generalmente manejables e incluyeron diarrea, estreñimiento, **neutropenia**, **trombocitopenia**, erupción, fatiga y trombosis venosa profunda (coágulos desangre).

Lenalidomida ha demostrado también ser eficaz en pacientes de nuevo diagnóstico. En un ensayo clínico, 34 pacientes recibieron Lenalidomida a dosis de 25 mg diarios los días 1–21 de cada ciclo de 28 días. La dexametasona se administraba vía oral a dosis de 40 mg los días 1–4, 9–12, 17–20 de cada ciclo. La dosis de dexametasona se reducía a 40 mg los días 1-4 de cada ciclo para los pacientes que continuaran con el tratamiento a partir de los 4 meses. Los pacientes recibían también aspirina diariamente para prevenir la aparición de coágulos sanguíneos.

Todos los pacientes fueron evaluados para respuesta y toxicidad. De los 34 pacientes, 31 (91%) alcanzaron una respuesta objetiva (una respuesta confirmada por un médico), incluyendo 2 pacientes (6%) que alcanzaron remisión completa (RC), 11 pacientes (32%) que alcanzaron una respuesta casi completa/muy buena respuesta parcial, y 18 pacientes (53%) una respuesta parcial (RP). De los tres pacientes que no alcanzaron respuesta objetiva, 2 cumplían criterios para respuesta menor, y uno enfermedad estable.



La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1 mes. En todos los pacientes se obtuvieron suficientes células stem (>3.0 millones de células stem [células CD34]/kg de peso) para poder realizar un trasplante autólogo. El perfil tóxico fue manejable, aunque hubo un 47% de toxicidad no hematológica grado 3 (y posibles grado 4): fatiga (15%), debilidad muscular (6%), ansiedad (6%), neumonitis (inflamación pulmonar) (6%), y



erupción (6%). Un paciente murió durante la participación en el estudio; la muerte fue considerada no relacionada con el tratamiento. Un paciente desarrolló un embolismo pulmonar (coágulos de sangre en los vasos del pulmón) pero se recuperó con el tratamiento adecuado. Existen en el momento actual dos grandes ensayos de grupos cooperativos realizándose en Estados Unidos con Lenalidomida/dexametasona como tratamiento de primera línea en pacientes con mieloma múltiple.

Lenalidomida también se está ensayando como droga única. Se está realizando un ensayo multicéntrico, fase II, con Lenalidomida a dosis de 30 mg diarios durante 21 días cada 28 días para evaluar la eficacia y seguridad de su administración como droga única. El estudio incluyó 222 pacientes, y todos han recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento para el mieloma. Los resultados preliminares han mostrado una respuesta de RP o mejor en 25% de los pacientes y enfermedad estable o mejor en 71%. La mediana de tiempo hasta la progresión fue de 22,4 semanas (intervalo entre 1,8 y 66 semanas). Los efectos secundarios más frecuentemente observados relacionados con el tratamiento fueron infección del tracto respiratorio inferior, neutropenia y trombocitopenia. Los efectos secundarios fueron manejables con una incidencia muy baja de trombosis venosa profunda (TVP) y mínima neuropatía producida por el tratamiento.

## ¿Cuáles son los efectos secundarios posibles de Lenalidomida?

La mayoría de los efectos secundarios asociados con Lenalidomida son manejables y predecibles. Los efectos secundarios más importantes se describen aquí. Su médico o enfermera le proporcionará más información en detalle sobre estos y otros posibles efectos secundarios.

En los ensayos clínicos realizados hasta el momento, Lenalidomida tiene un perfil de seguridad diferente al de la talidomida. La somnolencia, estreñimiento o neuropatía -efectos secundarios comúnmente observados con talidomida- son mucho menos frecuentes. Lenalidomida no parece producir las anomalías congénitas severas que fueron observadas con la talidomida en el pasado, si bien es un análogo de la talidomida. Se están realizando estudios adicionales en el momento actual para determinar el riesgo de malformaciones congénitas. Dentro de estos estudios que se están llevando a cabo en el momento actual, existe un plan de manejo del riesgo, denominado RevAssist<sup>SM</sup> para prevenir la exposición a la droga durante el embarazo. Con RevAssist<sup>SM</sup>, sólo farmacéuticos y médicos registrados pueden prescribir y dispensar Lenalidomida. El plan requiere que los pacientes, incluyendo las pacientes mujeres que potencialmente puedan tener hijos, se realicen tests de embarazo, y den su consentimiento informado antes de iniciar el tratamiento con Lenalidomida. Las pacientes mujeres que potencialmente puedan tener hijos y todos los pacientes varones es necesario que mensualmente realicen una entrevista telefónica. Los médicos deberán revisar los tests de embarazo, limitar la prescripción de tratamiento a tiempos no superiores a 28 días y comunicar cualquier embarazo a la Agencia del Medicamento.





La información acerca de la seguridad sobre Lenalidomida se ha obtenido de los ensayos clínicos, y como algunos de ellos todavía se están realizando, no se pueden extraer por el momento conclusiones definitivas. Los efectos secundarios que se han observado aparecen listados a continuación, de los más a los menos frecuentes.

- **Estreñimiento**
- **Neutropenia**
- **Diarrea**
- **Trombocitopenia**
- **Rash**
- **Fatiga**
- **Trombosis venosa profunda (TVP)**

**Recuerde, hable con su médico o enfermera si usted nota cualquier cambio en su salud.**

#### *Descenso en los niveles de plaquetas – trombocitopenia*

Los pacientes que tomen Lenalidomida pueden presentar trombocitopenia: un descenso de los niveles de plaquetas en la sangre. Las plaquetas ayudan a la coagulación de la sangre; la existencia de niveles bajos de plaquetas puede producir hematomas, sangrado y retraso en la cicatrización.

#### *Prevención y tratamiento de los niveles bajos de plaquetas*

Usted deberá informar a su médico si presenta hematomas excesivos o sangrado. El manejo puede incluir transfusiones de plaquetas a criterio de su médico.

### ***Descenso de los niveles de leucocitos – neutropenia***

Los pacientes que tomen Lenalidomida pueden presentar neutropenia: un descenso de los niveles de leucocitos (neutrófilos) en la sangre. Los neutrófilos ayudan a combatir la infección; la existencia de niveles bajos de neutrófilos puede favorecer la infección; la presencia de pocos neutrófilos puede contribuir a padecer catarros con fiebre, infecciones de garganta y úlceras en la boca.

### ***Prevención y Tratamiento de los niveles bajos de leucocitos***

Usted deberá informar a su médico si presenta fiebre, infección de garganta o úlceras en la boca. La fiebre es el síntoma que generalmente indica infección en una persona con neutropenia. Es un importante signo que hace que necesite atención médica inmediata. El tratamiento de la neutropenia depende de la causa y de su severidad. En algunas ocasiones la médula ósea se recupera por sí sola sin tratamiento. La neutropenia que se asocia con infecciones virales (como la influenza) puede ser transitoria y resolverse después de que la infección haya cedido. La neutropenia moderada generalmente no produce síntomas y no requiere ningún tratamiento.

### ***Fatiga***



La fatiga se asocia generalmente con el tratamiento con Lenalidomida. Aunque la fatiga generalmente no es severa, deberá tener precaución si trabaja con máquinas, incluyendo la conducción de automóviles.

### ***Prevención y Tratamiento de la Fatiga***

El manejo de la fatiga puede incluir medidas de soporte determinadas por su médico.

Los efectos de la fatiga pueden minimizarse manteniendo:

- Un nivel moderado de actividad
- Una dieta sana con abundante ingesta de líquidos
- Un esquema de sueño adecuado con bastante descanso

- Visitas regulares con su médico para discutir los aspectos de la fatiga

### **Trombosis Venosa Profunda**

La Trombosis Venosa Profunda (TVP) es una complicación seria que potencialmente puede poner en peligro la vida. La TVP consiste en la aparición de un coágulo de sangre en las venas profundas de las extremidades inferiores (generalmente ocurre en la pierna o muslo, y muy ocasionalmente en el cuello o extremidades superiores). Un coágulo sanguíneo desde una TVP puede soltarse (embolizar) y viajar a través de los vasos sanguíneos al corazón o pulmones. Un émbolo es muy peligroso. Si usted inicia tratamiento con Lenalidomida y presenta calor, inflamación, enrojecimiento, dificultad para respirar, y/o dolor en una extremidad, deberá notificarlo a su médico tan pronto como sea posible.

#### **Prevención y Tratamiento de la TVP**

Usted está avisado que deberá contactar con su médico si presenta inflamación y/o enrojecimiento y/o dolor en una pierna o muslo. Su médico le examinará para determinar si padece o no una TVP. El tratamiento de la TVP depende tanto de la localización como de la causa que lo haya producido. Su médico puede prescribir tratamiento para que la sangre no se coagule y evitar que el coágulo se haga más grande.

#### **Erupción**

La erupción es un problema serio. Aunque ocurre raramente, es potencialmente peligroso, ya que puede ser moderado al inicio y hacerse posteriormente severo. La erupción producida por los medicamentos varía en severidad desde enrojecimiento moderado con puntos diminutos en un área pequeña hasta descamación de toda la superficie corporal. La erupción puede aparecer súbitamente a los pocos minutos de haber tomado un medicamento, o bien, aparecer horas o días después.

**Prevención y Tratamiento de la erupción** Usted deberá notificar urgentemente a su médico si aparece erupción. Una evaluación precoz de la erupción cutánea requiere una visita a su médico. Si es detectado y manejado adecuadamente, la erupción es reversible.

### **Otros efectos secundarios para tener en cuenta cuando Lenalidomida se combina con Dexametasona**

Los principales estudios mencionados anteriormente, que han demostrado el beneficio de Lenalidomida en pacientes en recaída, utilizaban una combinación de Lenalidomida con dexametasona. Es importante tener en cuenta que pueden existir toxicidades añadidas cuando se produce esta combinación en comparación a cuando se utiliza Lenalidomida solo.

Los efectos secundarios que pueden aparecer con Lenalidomida más dexametasona incluyen debilidad muscular, ansiedad, agitación, arritmias cardíacas, náuseas, hiperglucemias, elevación de **enzimas** hepáticas, y estreñimiento y/o diarrea. Los detalles completos con respecto a la dexametasona se discuten en un manual

por separado. Recuerde comunicar cualquier cambio en su salud con su médico o enfermera.

## ¿Cambiaría la eficacia del tratamiento una reducción de dosis de Lenalidomida?

Es importante hablar abiertamente con su médico y mantener citas periódicas para mantener su esquema de tratamiento con Lenalidomida. Su médico puede elegir modificarle la dosis de Lenalidomida como parte de un plan global para manejar un **efecto secundario** particular que usted presente. La dosis usada en los ensayos clínicos fase III fue de 25 mg diarios. Si usted presentase un efecto secundario severo, su médico podrá modificar su dosis, bien en cantidad o esquema, con el objetivo de reducir la severidad del efecto secundario manteniendo el tratamiento.

## ¿Cómo se administra Lenalidomida?

Lenalidomida se administra en cápsulas. La dosis más frecuente usada en mieloma múltiple es 25 mg diarios vía oral durante los días 1–21 de cada ciclo de 28 días (los días 22–28 son días de descanso). La dosis serán modificadas en función de los efectos secundarios.

## Glosario

**Agente alquilante:** Un agente que previene el crecimiento y división de nuevas células tumorales mediante la Inhibición de su capacidad para replicar el ADN.

**Agente Inmunomodulador:** Droga que afecta, estimula o deprime el sistema inmune.

**Anemia:** Bajo nivel de hemáties en la sangre periférica. **Anticuerpo:** Una proteína producida por algunos de los leucocitos de la sangre que ayudan a combatir las Infecciones.

**Célula Plasmática:** Un tipo de leucocito que produce anticuerpos.

**Célula:** La más pequeña unidad de vida. Cada órgano del cuerpo está compuesto por millones de células microscópicas.

**Células estromales:** Células estructurales de la médula ósea que contribuyen al soporte y alimento de las células que producen las distintas células de la sangre.

**Citoquina:** Un factor de crecimiento producido por las células T que estimulan a su vez, el crecimiento de células B y T.

**Efecto Secundario:** Un efecto causado por el tratamiento con una droga. El término se refiere generalmente a efectos no esperados, pero algunos efectos secundarios pueden ser beneficiosos.

**Enzima:** Un tipo de proteína que controla reacciones químicas de otras sustancias sin que se vea afectada por el proceso.

**Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):** Un factor de crecimiento que promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis).

**Hematíe:** Célula de la sangre que transporta oxígeno desde los pulmones a través de todos el cuerpo.

**Inmunoglobulina:** Un anticuerpo.

**Interleukina:** Son determinadas citoquinas involucradas en el crecimiento y supervivencia de las células del mieloma.

**Leucocito:** Una célula producida por la médula ósea que ayuda a controlar la infección y/o la enfermedad.

**Linfocito:** Un tipo de leucocito, que puede ser B (la mayoría) y producen Inmunoglobulinas o T y producen citoquinas e Interleukinas. También Incluyen las células natural killer (célula NK). Son un tipo de linfocitos con enzimas que pueden destruir células tumorales o células con microbios.

**Lisis (Lítico):** Destrucción o disolución de células.

**Médula Osea:** Un tejido esponjoso blando que se encuentra en la mayoría de los huesos largos y produce hematíes, leucocitos y plaquetas.

**Mieloma Multiple:** Una neoplasia que tiene su origen en las células plasmáticas de la médula ósea. Las células plasmáticas en pacientes con mieloma múltiple forman anticuerpos anormales, alterna posiblemente el hueso, la médula ósea y otros órganos.

**Neuropatía Periférica:** Entumecimiento, cosquilleo y/o dolor en las manos, pies, brazos y/o piernas..

**Neutrófilo:** Un tipo de leucocito.

**Neutropenia febril:** Fiebre que se asocia a bajo nivel de neutrófilos en la sangre; puede indicar la presencia de infección.

**Neutropenia:** Bajo nivel de leucocitos en la sangre periférica.

**Plaqueta:** Una célula de la sangre que ayuda a la coagulación, contribuyendo a reparar los vasos sanguíneos dañados.

**Plasmocitoma:** Un tumor compuesto de células plasmáticas tumorales.

**Proteína Monoclonal (proteína M):** Una proteína anormal producida por células del mieloma que se acumula y produce daño en el hueso y en la médula ósea. Un elevado nivel de proteína M indica que las células del mieloma están presentes en gran cantidad.

**Proteína:** Un grupo de compuestos que son los principales compuestos de la célula.

**Trombocitopenia:** Bajo nivel de plaquetas en la sangre. Estos niveles bajos pueden causar hematomas o sangrados así como retraso en la cicatrización de las heridas.