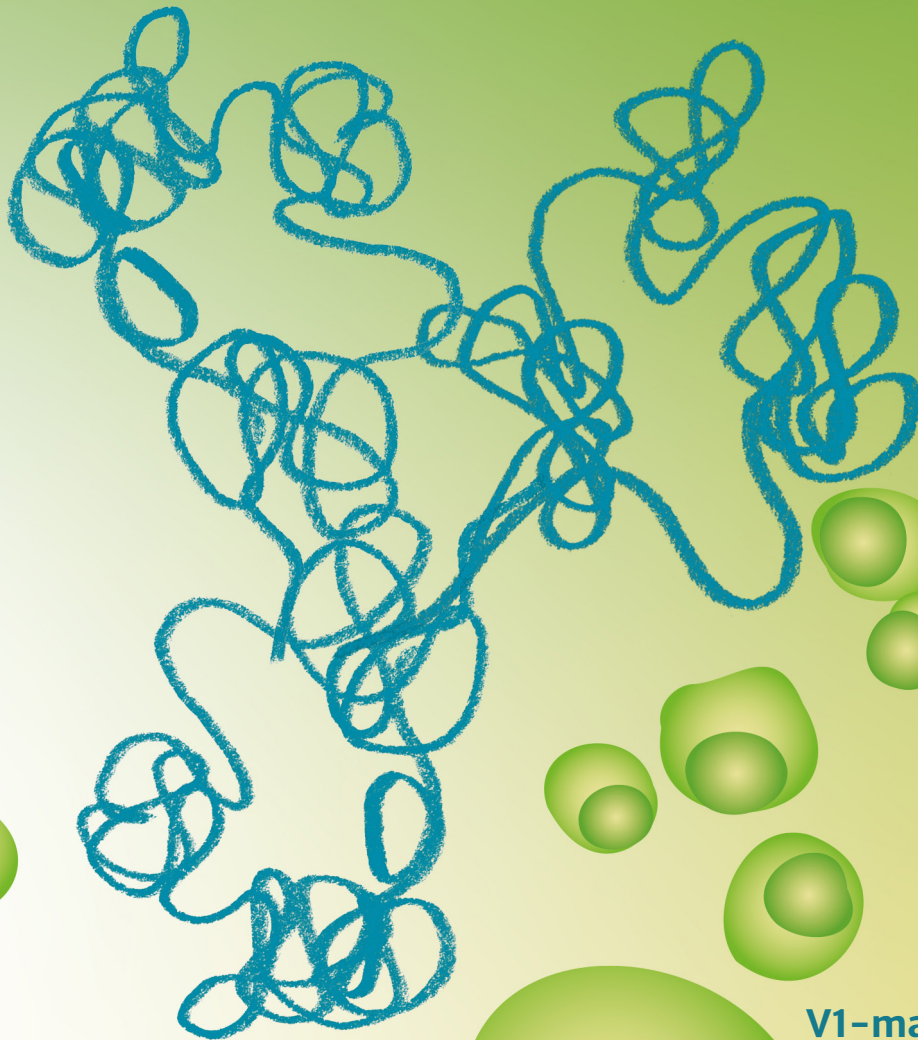
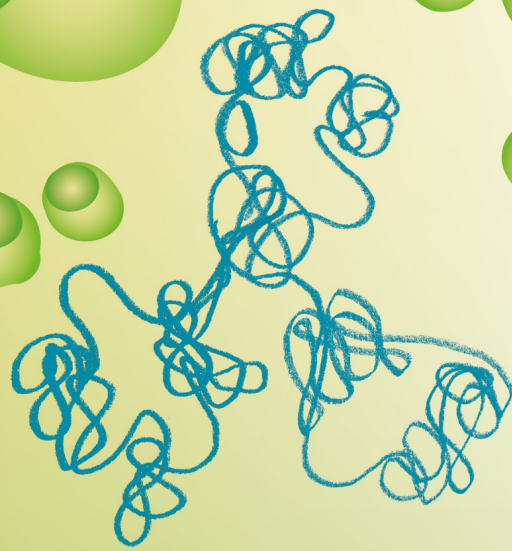


# MANEJO DE BELANTAMAB MAFODOTINA (BLENREP) en el tratamiento del MMRR

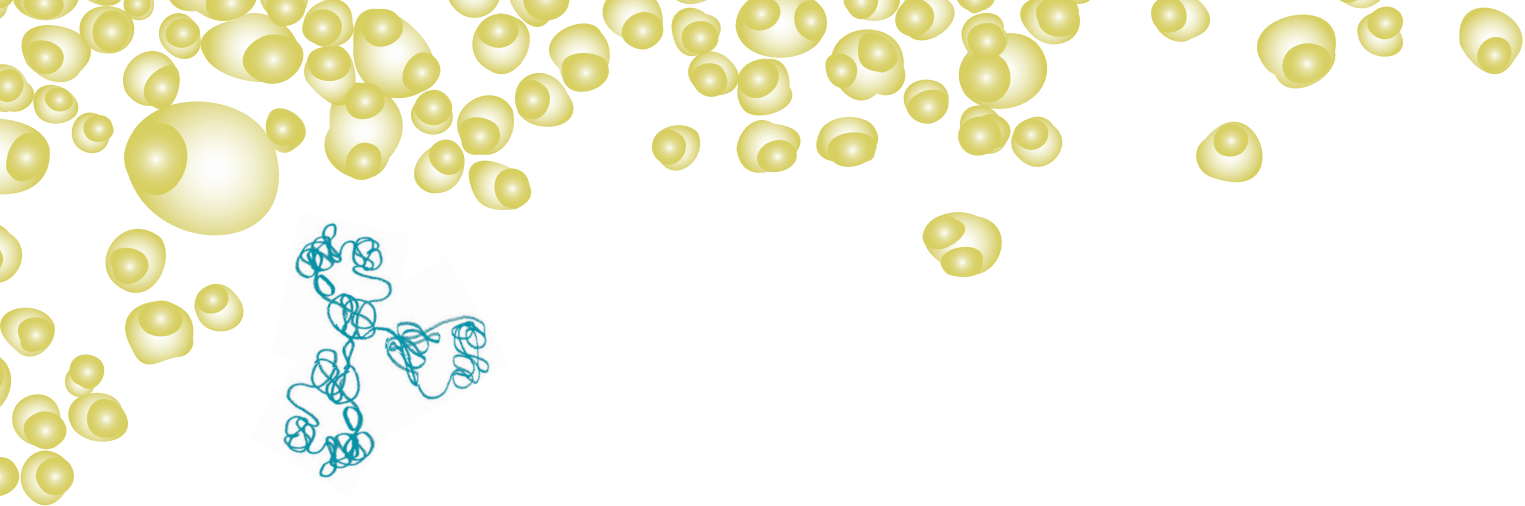


V1-marzo-2021



## Autores

- Dra. Maria Victoria Mateos
- Dr. Felipe de Arriba
- Dr. Fernando Escalante
- Dra. Elena Rubio
- Dr. Jose Manuel Benítez del Castillo



# Índice

Introducción .....	4
Indicación .....	4
Posología .....	5
Cuidados de Apoyo-Monitorización .....	6
Contraindicaciones .....	6
Examen Oftalmológico .....	6
Síntomas de Ojo Seco .....	9
Uso de Lágrimas Artificiales .....	9
Manejo de la Toxicidad .....	10
Trombocitopenia .....	10
Reacciones Infusionales .....	12
Alteración de Enzimas Hepáticas .....	13
Eventos Oculares .....	14
Conclusiones .....	17
Referencias .....	18

# Introducción

Belantamab mafodotina (BLENREP) es un anticuerpo (IgG1) monoclonal humanizado afucosilado, específico para el antígeno de maduración de células B (BCMA), que está conjugado con el inhibidor de microtúbulos maleimidocaproil monometil auristatina F (mcMMAF)<sup>1-3</sup>.

En agosto de 2020, en base a los resultados del estudio pivotal DREAMM-2, BLENREP recibió la aprobación por parte de la FDA y la EMA en monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en pacientes adultos, que hayan recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma (IP), un agente inmunomodulador (IMiD) y un anticuerpo monoclonal anti CD-38, y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia<sup>2,3</sup>.

BLENREP ofrece una alternativa terapéutica para los pacientes triple refractarios, cuyo pronóstico es muy desfavorable y para los que actualmente se disponen de muy pocas alternativas terapéuticas<sup>4</sup>.

## Indicación

BLENREP está indicado en monoterapia para el tratamiento del MM en pacientes adultos, que han recibido al menos cuatro terapias previas y cuya enfermedad es refractaria a un inhibidor del proteasoma, un agente inmunomodulador, y un anticuerpo monoclonal anti-CD38 y que hayan demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia<sup>1</sup>.



# Posología

La dosis recomendada de BLENREP es de **2,5 mg/kg una vez cada 3 semanas** como perfusión intravenosa (**IV**)<sup>1</sup> (duración: 30 minutos).

La cantidad necesaria de BLENREP se añade a una bolsa de perfusión que contiene 250ml de solución para inyección de cloruro de sodio de 9mg/ml (0,9%). La solución se administra por perfusión IV durante un mínimo de 30 minutos ( $\leq 500$ ml/hora).



B: BLENREP

Se recomienda continuar el tratamiento **hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable**<sup>1</sup>.

**No se requiere pre-medicación** para la perfusión IV.

**No se requiere ajuste** de BLENREP para pacientes:

- de **edad avanzada**.<sup>1</sup>
- con **insuficiencia renal\* leve o moderada**.<sup>1</sup>
  - No hay establecido un límite de aclaramiento de creatinina (CrCl) para su uso.
  - BLENREP se excreta por las heces no por vía renal.
- con **insuficiencia hepática\* leve**<sup>1</sup>

\*Los datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl < 30) e insuficiencia hepática moderada o grave no permiten recomendar una dosis<sup>1</sup>. Cada médico debe valorar de manera independiente cada caso.

BLENREP no se ha estudiado en pacientes con un peso corporal < 40 kg o > 130 kg y no hay datos disponibles para establecer la seguridad y eficacia de BLENREP en niños y adolescentes < 18 años<sup>1</sup>.

# Cuidados de Apoyo-Monitorización

## CONTRAINDICACIONES

No existe ninguna contraindicación para el uso de BLENREP, excepto la hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos<sup>1</sup>.

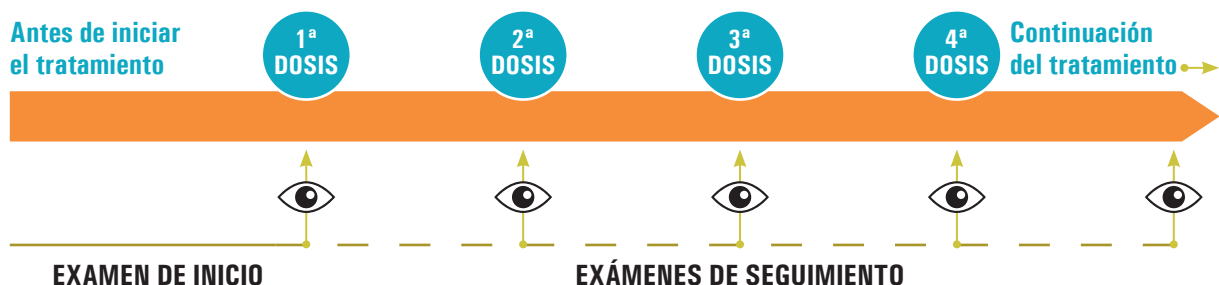
Contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 100 mg dosis por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Los pacientes deben evitar el uso de lentillas hasta el fin del tratamiento<sup>1</sup>.

## EXAMEN OFTALMOLÓGICO

Debe realizarse **antes de iniciarse el tratamiento (primera dosis)** y antes de cada uno de los **siguientes 3 ciclos de tratamiento**<sup>1</sup>.

**Posteriormente ha de realizarse cuando esté indicado clínicamente**<sup>1</sup>.



### Programación:

Con la indicación actual, el uso de BLENREP debe considerarse, en la mayoría de los casos, una urgencia de tratamiento.

Es conveniente dar a conocer esta circunstancia a los oftalmólogos para así conseguir la máxima colaboración con la programación de citas. Esto es especialmente relevante en la evaluación basal, que no debería demorarse más de **7 días** desde que el hematólogo solicita la valoración oftalmológica.

## Evaluaciones:

El examen oftalmológico incluirá la evaluación de la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura<sup>1</sup>.

En la revisión inicial se recomienda hacer fondo de ojo.

Se trata de procedimientos no invasivos, sencillos y rutinarios que pueden realizarse de forma rápida en cualquier consulta de oftalmología (< 10 minutos), sin requerir médicos especializados en córnea.

### Test de agudeza visual (corregido)

Se realiza utilizando la tabla de Agudeza Visual estándar de Snellen compuesta por 11 líneas con letras mayúsculas en tamaño decreciente. A cada una de esas filas se le asigna una determinada agudeza visual, mejor cuanto menor es el tamaño de las letras.



- El **paciente debe llevar las gafas a la consulta** (y avisar si cambia de gafas durante el tratamiento).
- Es aconsejable que el test sea realizado siempre por la misma persona para evitar variabilidad en las mediciones.
- En caso de **cataratas** (que limiten la agudeza visual), convendría retirarlas quirúrgicamente antes de iniciar el tratamiento siempre que el sistema lo permita y no implique retrasar el tratamiento.



### Lámpara de hendidura

Microscopio que permite examinar las estructuras del ojo.

La tinción con fluoresceína ayuda a examinar la córnea y la capa de lágrimas.

Se recomienda realizar una iluminación indirecta o retroiluminación para identificar mejor los cambios epiteliales en forma de microquistes.

El examen con lámpara de hendidura permite detectar afectaciones como:

- **Microquistes epiteliales** (microcyst-like epithelial changes [MEC])

Estructuras intraepiteliales que aparecen en la periferia de la córnea (en el limbo, donde se encuentran las células madre del epitelio corneal) y van desplazándose hacia el centro del ojo donde afectan (restan) a la agudeza visual.

Suelen aparecer en los primeros 4 ciclos de tratamiento.

Son frecuentes en los tratamientos con anticuerpos conjugados que contienen monometil auristatina F, aunque su patofisiología no está aún definida <sup>5</sup>.

- **Queratitis**

Inflamación de la córnea con posibles úlceras que pueden disminuir la agudeza visual por alteración de la transparencia<sup>6</sup>.

Se detecta por la tinción con fluoresceína (los MEC también pueden captar la fluoresceína cuando llegan a la superficie de la córnea tras la descamación que sufre el epitelio durante su regeneración).

- **Defectos subepiteliales**

Afectación inflamatoria constituida por infiltrados subepiteliales (sub-epithelial **haze**) situados por debajo del epitelio corneal. Se produce cuando hay mucha alteración en la córnea.

Son tratados con corticoides.

No existe contraindicación en los pacientes con **enfermedad oftalmológica existente o detectada en el examen basal**. En estos casos, las recomendaciones son:

- Hacer un estrecho **seguimiento** del paciente por parte de un **oftalmólogo durante todo el tratamiento**.
- También sería recomendable hacer un estudio del volumen lagrimal para determinar y poder hacer el seguimiento de la cantidad de lágrima producida por el ojo.

## SÍNTOMAS DE OJO SECO

No existe contraindicación para el uso de BLENREP en pacientes que presentan sintomatología de ojo seco como puede ser la sensación de arenilla, picor o ardor en los ojos o fotofobia. No obstante, en estos casos que son más propensos a desarrollar cambios en el epitelio corneal<sup>1</sup> con el uso de BLENREP, se pueden considerar pruebas y tratamientos adicionales (según el grado de afectación) en base a las recomendaciones del oftalmólogo.

## USO DE LÁGRIMAS ARTIFICIALES

Se debe recomendar a los pacientes la administración de **lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día en ambos ojos** durante el tratamiento<sup>1</sup>.

Este uso como profilaxis permitirá cubrir la alta incidencia de ojo seco que pueden tener los pacientes sin historia previa conocida (afectación infradiagnosticada) y que está relacionada con la edad.

Se recomiendan lágrimas artificiales multidosis **sin conservantes**. Advierta a los pacientes de la importancia de no reutilizar los envases para evitar infecciones si utilizan lágrimas artificiales monodosis.

Entre las lágrimas multidosis se recomiendan Hylo-comod ó HyabaK con ácido hialurónico.

# Manejo de la Toxicidad

## TROMBOCITOPENIA

Se notificaron muy frecuentemente eventos trombocitopénicos en el estudio DREAMM-2 (de todos los grados: 38% y Grado 3/4: 22%). La trombocitopenia severa puede ocasionar eventos graves de hemorragia, incluyendo hemorragia gastrointestinal e intracraneal<sup>1</sup>.

Se deben obtener recuentos sanguíneos al inicio y monitorizar durante el tratamiento cuando se indique clínicamente<sup>1</sup>.

No hay ninguna contraindicación para el uso de BLENREP basada en el recuento de plaquetas en la situación inicial, aunque en el ensayo clínico DREAMM-2 se requería un recuento de al menos 50.000 /microlitro.

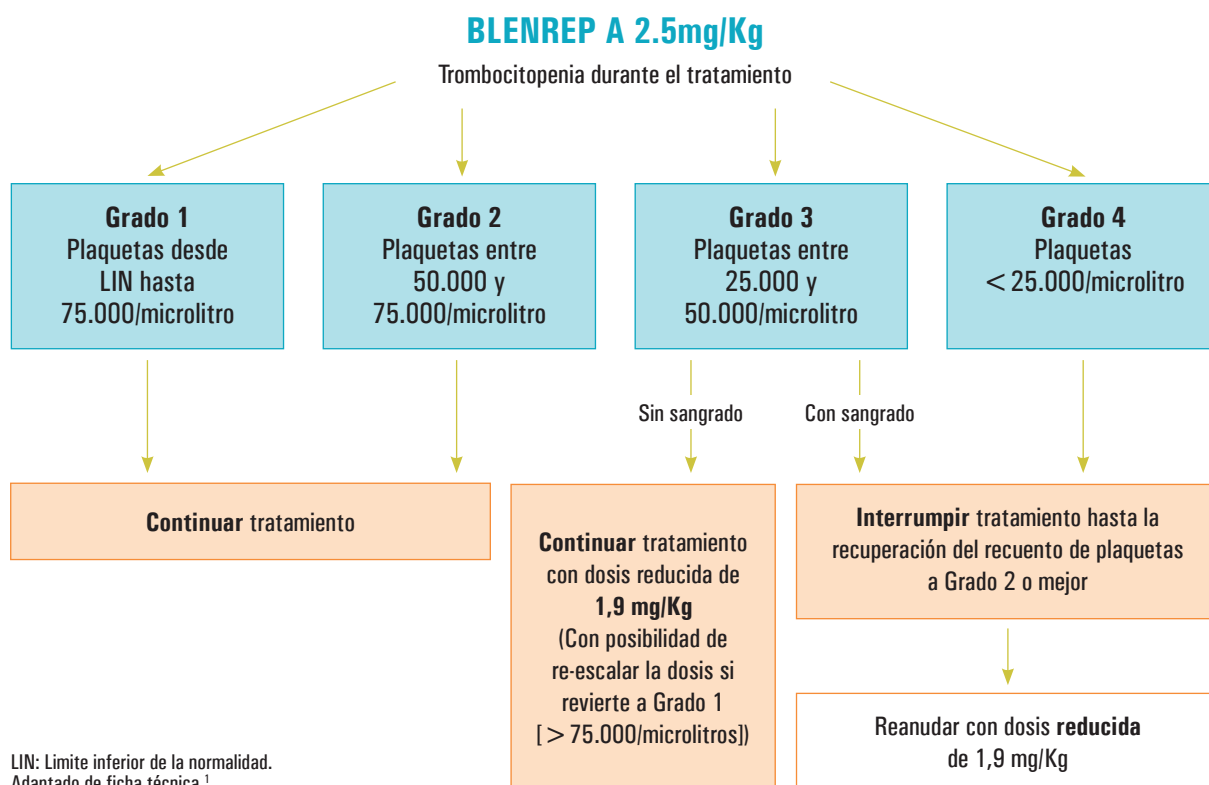
- Recomendaciones en caso de trombocitopenia **basal** (recuento de plaquetas 50.000–<75.000 /microlitro)
  - Consecuencia de una elevada **infiltración tumoral** (50% de células plasmáticas en médula ósea):  
Administrar BLENREP, valorando soporte de plaquetas.
  - Consecuencia de una **reserva medular limitada**, sin infiltración tumoral elevada (frecuente en pacientes muy tratados; ≥4 terapias).  
Administrar BLENREP valorando el riesgo/beneficio y la posibilidad de transfundir plaquetas, con un control estrecho del paciente.

En ambas situaciones se ha de valorar el soporte de plaquetas según práctica clínica habitual en pacientes con trombocitopenia >Grado 3 (<50.000/microlitro) y, sobre todo, en trombocitopenia >Grado 4 (<25.000/microlitro).

- Manejo de la trombocitopenia **como reacción adversa**<sup>1</sup>

Los pacientes que experimenten **trombocitopenia de cualquier grado** requerirán una monitorización más frecuente, valorándose el retraso o reducción de la dosis<sup>1</sup> y el soporte hemoterápico con transfusión de plaquetas.

**Modificaciones de dosis** para el manejo de la trombocitopenia como reacción adversa:



El **tratamiento de soporte** se debe proporcionar de acuerdo con la práctica clínica habitual<sup>1</sup>.

La transfusión de plaquetas es el único tratamiento de soporte para la trombopenia inducida por BLENREP.

El umbral mínimo de plaquetas para considerar la transfusión dependerá de la política transfusional de cada centro.

Si los pacientes están recibiendo **tratamiento anticoagulante o antiagregante** (dosis altas o doble-antiagregados), además de ser monitorizados con más frecuencia, hay que valorar el soporte de plaquetas por debajo de 50.000 para poder poner el fármaco.

# REACCIONES INFUSIONALES

**No se requiere premedicación** para la perfusión IV de BLENREP.

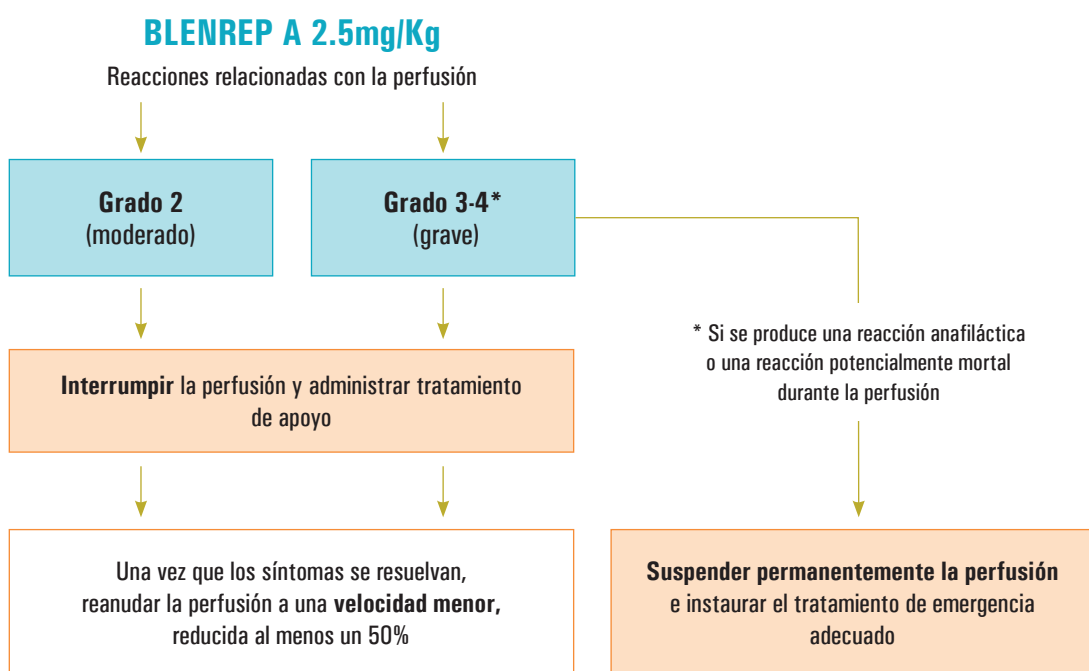
Pueden experimentarse reacciones alérgicas al recibir la infusión (generalmente en minutos u horas, aunque pueden aparecer hasta 24 horas tras el tratamiento). Los síntomas pueden incluir: enrojecimiento, escalofríos, fiebre, disnea, taquicardia y disminución de la presión arterial.

En el estudio DREAMM-2<sup>7</sup>, se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión (RRP; pirexia y fatiga) con BLENREP en hasta el 21 % de los pacientes con la dosis de 2,5 mg/Kg<sup>7</sup>; la mayoría (90%) durante la primera perfusión<sup>1</sup>. Las RRP notificadas fueron principalmente de Grado 1 (6%) y Grado 2 (12%) (únicamente se notificaron RRP Grado 1 en 6 pacientes) y la mayoría se resolvieron en el mismo día<sup>1</sup>. No se notificaron RRP de Grado 4 o 5<sup>1</sup>.

Si se produce una RRP Grado 2 o mayor durante la administración de BLENREP ha de reducirse la velocidad de perfusión o interrumpir la perfusión en función de la gravedad de los síntomas<sup>1</sup>.

Proporcione el tratamiento médico apropiado en función de la sintomatología presentada y si el paciente está estable, se podrá reiniciar la perfusión a una velocidad menor<sup>1</sup>.

**Modificaciones de dosis** por reacciones relacionadas con la perfusión<sup>1</sup>:



Adaptado de ficha técnica.<sup>1</sup>

Si se produjeran RRP Grado 2 o superiores en alguna perfusión se recomienda administrar **premedicación** para las perfusiones subsiguientes<sup>1</sup>, entre 30 minutos y una hora antes de la perfusión de BLENREP:

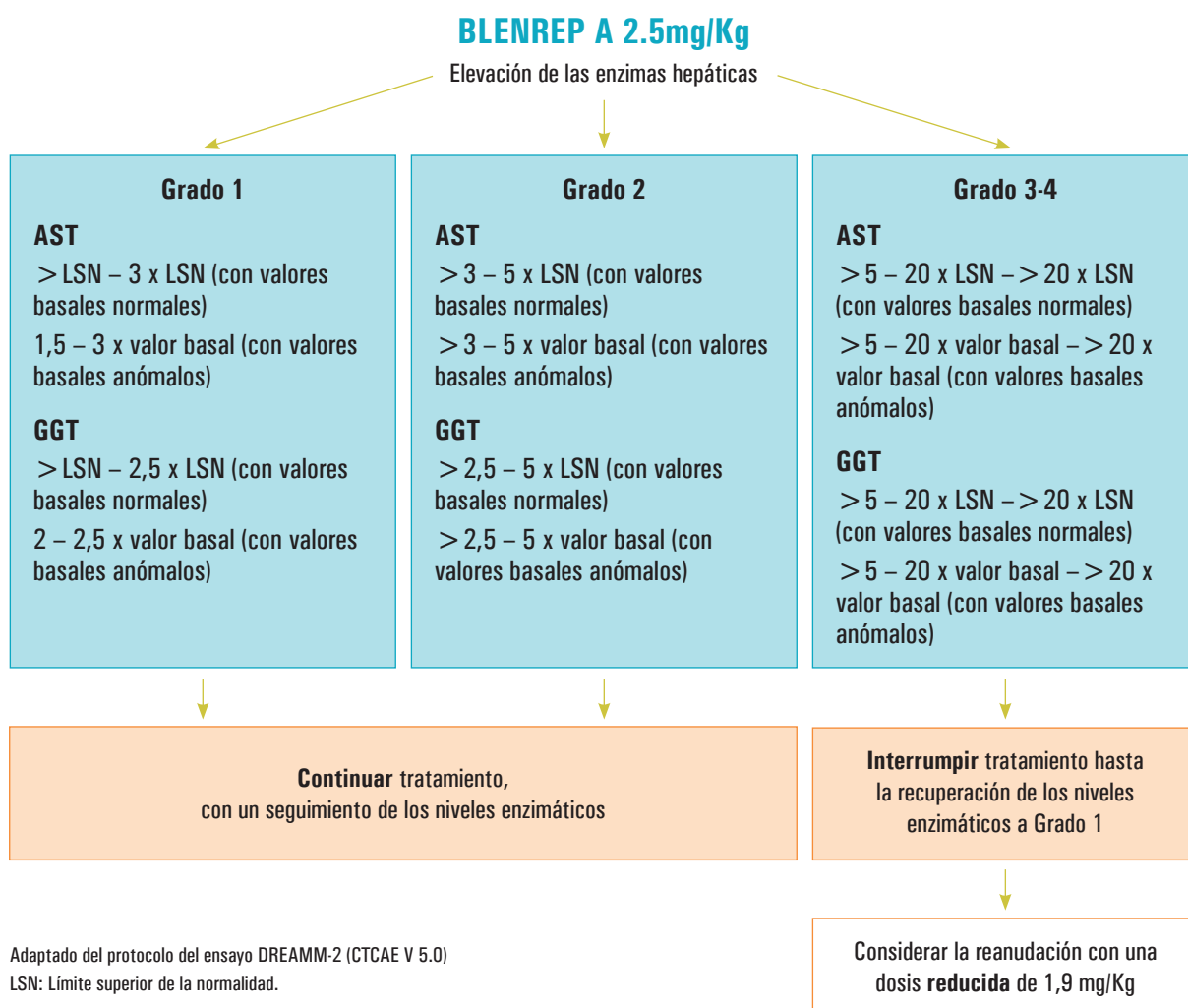
- Paracetamol: 1 gramo vía oral
- Antihistamínico: 5 mg vía oral
- Corticoide: metilprednisolona 100 mg o equivalente

## ALTERACIÓN DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS

BLENREP no es un fármaco hepatotóxico.

Se notificó elevación de aspartato aminotransferasa (AST) y gamma glutamiltransferasa (GGT) de todos los grados en el 21% y 11% de los pacientes del estudio DREAMM-2, respectivamente (en el 2% y 3% de los pacientes de Grado 3/4)<sup>1</sup>.

**Modificaciones de dosis** por elevación de encimas hepáticas:



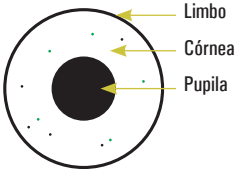
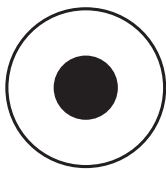
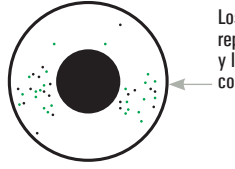
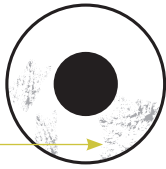
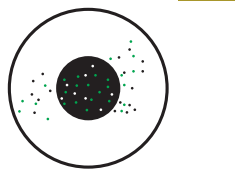
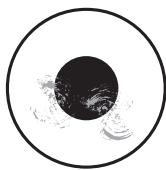
# EVENTOS OCULARES

Los efectos adversos más frecuentemente notificados con el uso BLENREP fueron los eventos oculares, que incluyen queratopatía (MEC), visión borrosa (cambios en la agudeza visual) y síntomas de ojo seco<sup>1,3</sup>.

Esta toxicidad es reversible y manejable con la interrupción y reducción de dosis<sup>3</sup>.

## Guía de Graduación de Eventos Oculares

### EVENTOS CORNEALES

GRADO DE SEVERIDAD*	CAMBIOS EN LA AGUDEZA VISUAL: TEST DE SNELLEN	HALLAZGOS CORNEALES: LÁMPARA DE HENDIDURA	REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS HALLAZGOS CORNEALES	
			Microquistes epiteliales (MECs) y queratopatía superficial punteada	Turbidez subepitelial u opacidad estromal
<b>Leve</b>	Disminución de 1 línea desde la medida basal	Queratopatía superficial <b>leve</b> con o sin síntomas		
<b>Moderada</b>	Disminución de 2 ó 3 líneas desde la medida basal (agudeza visual 0.1 o mejor)	Queratopatía superficial <b>moderada</b> con o sin MECs, turbidez subepitelial (periférica) u opacidad estromal periférica		
<b>Grave</b>	Disminución de más de 3 líneas desde la medida basal	Queratopatía superficial <b>grave</b> con o sin MECs, turbidez subepitelial (central) u opacidad estromal central. Defecto epitelial persistente (úlceras corneales), cualquiera que sea su localización		

\* EL PEOR RESULTADO EN EL EXÁMEN DE LA AGUDEZA VISUAL O EN EL ESTUDIO DE LA CÓRNEA CON LA LÁMPARA DE HENDIDURA, EN CUALQUIERA DE LOS OJOS, ES LO QUE DETERMINA EL GRADO DE SEVERIDAD.

En cada examen ocular el oftalmólogo completará un informe en el que indicará la existencia de cualquier evento ocular y su grado de severidad.

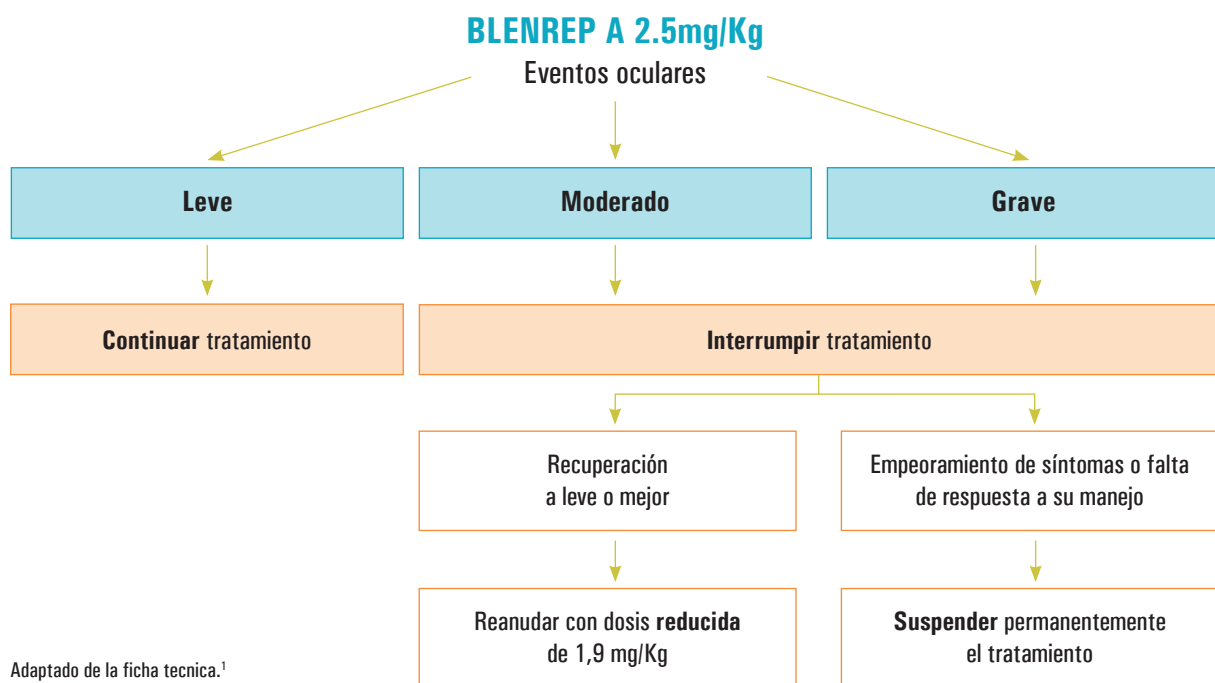
La gravedad (leve, moderada o grave) quedará definida por el evento ocular de mayor severidad del ojo más gravemente afectado.

## Manejo de la toxicidad:

Los pacientes que sufran un evento ocular con o sin cambios en la agudeza visual pueden requerir un ajuste de dosis (retraso y/o reducción) o la interrupción del tratamiento según la gravedad de los hallazgos<sup>1</sup>.

En caso de detectarse úlcera corneal debe tratarse de inmediato y según esté clínicamente indicado por un oftalmólogo. El tratamiento con BLENREP debe interrumpirse hasta que la úlcera corneal haya cicatrizado<sup>1</sup>.

**Modificación de dosis** para el manejo de los eventos oculares:



Adaptado de la ficha técnica.<sup>1</sup>

Para que la **disminución de la agudeza visual** implique una modificación en la dosis de BLENREP debe corresponderse a alteraciones en la córnea relacionadas con el tratamiento.

Si el paciente tiene una disminución de la agudeza visual que no se corresponde con los hallazgos corneales, por favor se ha de investigar otras causas.

## **Seguimiento**

Se debe realizar seguimiento oftalmológico antes de la administración de los 4 primeros ciclos (o 4 primeras dosis) que, en caso de queratopatía, se prolongará el tiempo necesario según la evolución del cuadro clínico (Apéndice I).

Pero tras la valoración oftalmológica basal, se recomienda una implicación tanto del hematólogo (proactividad) como del paciente y/o cuidadores para valorar el estado de la córnea durante todo el tratamiento.

En los pacientes en tratamiento con BLENREP que ya no están en seguimiento por oftalmología, el hematólogo deberá estar atento a la aparición de síntomas que pueden hacer sospechar la presencia de toxicidad ocular por el fármaco e indicar una nueva evaluación ocular (Apéndice II).

Los síntomas que pueden sugerir esta situación son:

- Visión borrosa
- Fotofobia
- Lagrimeo excesivo
- Picor ocular, sensación de cuerpo extraño o de arenilla en el ojo
- Dolor en los ojos

## **Medidas para tratar los hallazgos corneales- alternativas terapéuticas**

- Antibiótico profiláctico
- Corticoides tópicos (vigilando la tensión y la aparición de cataratas)
- Suero autólogo
- Suero alogénico
- Colirio de insulina  
Insulina diluida en lágrima artificial sin conservantes
- Lentes de contacto terapéuticas

# Conclusiones

- BLENREP ofrece una alternativa terapéutica a los pacientes con MM triple refractarios.
- No existen contraindicaciones para el uso de BLENREP (en espera de disponer de más datos, se recomienda una valoración individualizada en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada o grave).
- No se requiere el uso de premedicación previa a la perfusión.
- Las reacciones adversas Grado 3/4 más frecuentemente comunicadas con el uso de BLENREP fueron trombocitopenia, y hallazgos corneales con o sin síntomas<sup>7</sup>, que resultaron reversibles y manejables con la modificación de la dosis (retrasos y/o reducción)
- Los hallazgos corneales requieren:
  - La implicación de un oftalmólogo.
  - Examen oftalmológico previo a las 4 primeras dosis del tratamiento.
  - Uso de lágrimas artificiales como profilaxis.
  - Otras recomendaciones como la proactividad de los hematólogos y los pacientes en la identificación de los síntomas oculares.
  - NO utilizar lentillas durante todo el periodo de tratamiento con BLENREP.

# Referencias

1. EMA. Blenrep (belantamab mafodotin): Authorisation details. 2020.
2. Markham A. Belantamab Mafodotin: First Approval. *Drugs*. 2020;80(15):1607–13.
3. Tzogani K, Penttilä K, Lähteenvuo J, Lapveteläinen T, Lopez Anglada L, Prieto C, et al. EMA Review of Belantamab Mafodotin (Blenrep) for the Treatment of Adult Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *The oncologist*. 2021;26(1):70–6.
4. Mikhael J. Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2020;20(1):1–7.
5. Farooq AV, Degli Esposti S, Papat R, Thulasi P, Lonial S, Nooka AK, et al. Corneal Epithelial Findings in Patients with Multiple Myeloma Treated with Antibody–Drug Conjugate Belantamab Mafodotin in the Pivotal, Randomized, DREAMM–2 Study. *Ophthalmology and therapy*. 2020;9(4):889–911.
6. Real Academia Nacional de Medicina (RANM). *Diccionario de términos médicos*. 2012; Editorial: Panamericana.
7. Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM–2): a two–arm, randomised, open–label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207–21.

# Apéndice I

## Hoja de evaluación oftalmológica para el paciente



### ***Sección 1: Examen oftalmológico basal***

Fecha evaluación:

**Comentarios:**

### ***Sección 2: Examen oftalmológico antes de la 2ª dosis***

Fecha de evaluación:

**Cambios en el examen oftalmológico respecto a la evaluación basal:**

No

Sí



Graduación de la severidad:

Leve

Moderado

Grave

### ***Sección 3: Examen oftalmológico antes de la 3ª dosis***

Fecha de evaluación:

**Cambios en el examen oftalmológico respecto a la evaluación basal:**

No

Sí



Graduación de la severidad:

Leve

Moderado

Grave

### ***Sección 4: Examen oftalmológico antes de la 4ª dosis***

Fecha de evaluación:

**Cambios en el examen oftalmológico respecto a la evaluación basal:**

No

Sí



Graduación de la severidad:

Leve

Moderado

Grave



## Apéndice II

### Cuestionario para identificar síntomas que pueden hacer sospechar la presencia de toxicidad ocular:

<i>Cuestionario al paciente</i>	<i>Sí</i>	<i>No</i>	<i>Comentarios</i>
¿Tiene antecedentes de problemas oculares (como ojo seco)?			
¿Siente algún dolor en los ojos?			
¿Está experimentando algún cambio en su visión?			
¿Ha notado visión borrosa en alguna ocasión?			
¿Ha notado enrojecimiento, sequedad, picor, sensación de ardor o sensación de arena o arenilla en los ojos?			
¿Ha notado mayor sensibilidad a la luz?			
¿Ha notado lagrimeo excesivo en sus ojos?			
¿Ha notado cambios en sus ojos en su visión después de iniciar el tratamiento con el nuevo fármaco? (mejoró, persistió sin cambios o empeoró desde la última revisión)			
¿Utiliza las lágrimas artificiales como se le indicó?			