



MANEJO DE
POMALIDOMIDA
+
DEXAMETASONA
en el tratamiento del MMRR

Autores: R. Ríos, P. Rodríguez y M. V. Mateos





Manejo de **POMALIDOMIDA + DEXAMETASONA**
en el tratamiento del **MMRR**

Dr. Rafael Ríos

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Dra. Paula Rodríguez

Clínica Universidad de Navarra

Dra. María Victoria Mateos

Hospital Universitario de Salamanca

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. INDICACIÓN	5
3. POSOLOGÍA	6
4. MONITORIZACIÓN AL INICIO DEL TRATAMIENTO	7
5. MANEJO DE TOXICIDAD RELACIONADA CON POMALIDOMIDA	8
5.1 TOXICIDAD HEMATOLÓGICA	8
5.1.1 NEUTROPENIA	8
5.1.2 TROMBOCITOPENIA	9
5.2 TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA	10
5.2.1 TEV	10
5.2.2 INFECCIONES	11
5.2.3 ASTENIA	14
5.2.4 RASH	14
5.2.5 GI	15
6. IMPACTO EN QoL	16
7. CONCLUSIONES	17
8. BIBLIOGRAFÍA	18

1. INTRODUCCIÓN¹⁻⁹

Pomalidomida (POM) es un inmunomodulador de tercera generación más potente que sus predecesores, que surge ante la necesidad de poder ofrecer una alternativa terapéutica a pacientes con MM en recaída y/o refractarios que ya han recibido bortezomib (BORT) y lenalidomida (LEN) y así poder mejorar el pronóstico de estos pacientes, cuya SG no va más allá de 9 meses.

La evidencia existente, apoya el uso de POM en combinación con dosis bajas de dexametasona (LoDex) como tercera línea de tratamiento, especialmente si los pacientes han sido buenos respondedores a LEN.

Con la intención de optimizar la eficacia de POM + LoDex sin comprometer la seguridad, se está investigando la adición de terceros fármacos a la combinación, como POM + LoDex con ciclofosfamida, con la ventaja de ser una combinación totalmente administrada por vía oral. Además, se está explorando si la adición de claritromicina a POCYDEX (Guía asistencial GEM) aporta mayor beneficio, así como la combinación de POM con bortezomib o daratumumab y dexametasona, que son considerados muy prometedores.

2. INDICACIÓN³

Pomalidomida en combinación con dexametasona está indicada en el tratamiento de los pacientes adultos con MM en recaída o refractario **que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo BORT y LEN**, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

3. POSOLOGÍA^{3, 10-11}

- La dosis inicial recomendada de POM es de **4 mg una vez al día por vía oral**, en los **días 1 al 21** de cada ciclo de tratamiento de 28 días.
- La dosis recomendada de dexametasona es de **40 mg una vez al día por vía oral**, en los **días 1, 8, 15 y 22** de cada ciclo de 28 días. En pacientes mayores de 75 años la dosis recomendada es 20 mg con idéntica pauta.

El tratamiento se debe administrar de forma continuada hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

TODOS LOS CICLOS																																														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28																			
Pomalidomida																																														
D							D							D						D																										

No se requiere ajuste de POM en función de la edad, insuficiencia hepática o insuficiencia renal de cualquier grado, incluida severa (en pacientes sometidos a hemodiálisis, la dosis de POM se tomará después del procedimiento).

La dosis de POM debe tomarse a la misma hora cada día, sin romper ni masticar la cápsula, preferiblemente con agua, con o sin alimentos. Si se olvida tomar POM un día, esta dosis no se debe compensar. Se tomará la próxima dosis al día siguiente a la hora habitual.

En caso de que aparezca toxicidad, existen tres niveles de reducción de dosis:

Niveles de reducción de dosis	Nivel 0	4 mg
	Nivel -1	3 mg
	Nivel -2	2 mg*
	Nivel -3	1 mg

*No obstante, algunos autores recomiendan utilizar dosis alternas de POM de 4 mg en lugar de 2 mg.

4. MONITORIZACIÓN^{2-4, 10, 12}

Los **valores hematimétricos mínimos** requeridos para el tratamiento con POM + LoDex son:

	Día 1 de cada ciclo	Días intermedios del ciclo
Recuento absoluto de neutrófilos (RAN)	$\geq 1 \times 10^9/l$	$\geq 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de plaquetas	$\geq 50 \times 10^9/l$	$\geq 25 \times 10^9/l$

En caso de infiltración masiva de la médula ósea, estos valores pueden no ser considerados para el inicio de un nuevo ciclo*.

Durante el tratamiento, se recomienda un **hemograma completo cada dos semanas durante los dos primeros ciclos, y después mensualmente**, salvo que el contexto clínico aconseje una evaluación más estrecha.

Ante la evidencia de progresión del MM, definida ésta según los criterios del IMWG, el tratamiento debe suspenderse. Por tanto,

*Opinión de los autores.

se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión en los pacientes con RM y EE, ya que en ellos también se observa beneficio clínico.

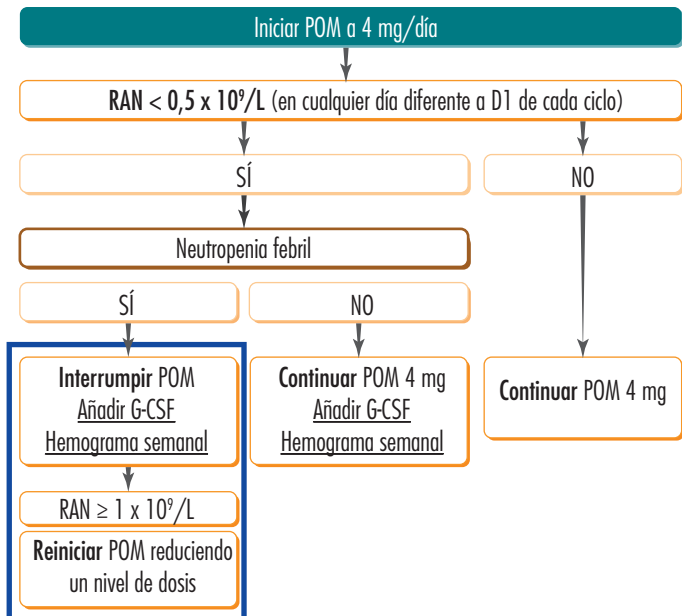
5. MANEJO DE LA TOXICIDAD

5.1 TOXICIDAD HEMATOLÓGICA^{3-4, 10, 13-16}

El perfil de toxicidad de POM es similar al de LEN, siendo la de mayor frecuencia la mielotoxicidad. En los ensayos clínicos realizados la incidencia de neutropenia, trombopenia y anemia grados 3-4 osciló entre 41-62%, 19-27% y 22 a 36% respectivamente. El uso de POM en líneas tempranas podría reducir la incidencia de toxicidad hematológica.

5.1.1 NEUTROPENIA:

A pesar de las tasas de neutropenia, la incidencia de neutropenia febril fue inferior al 10%.



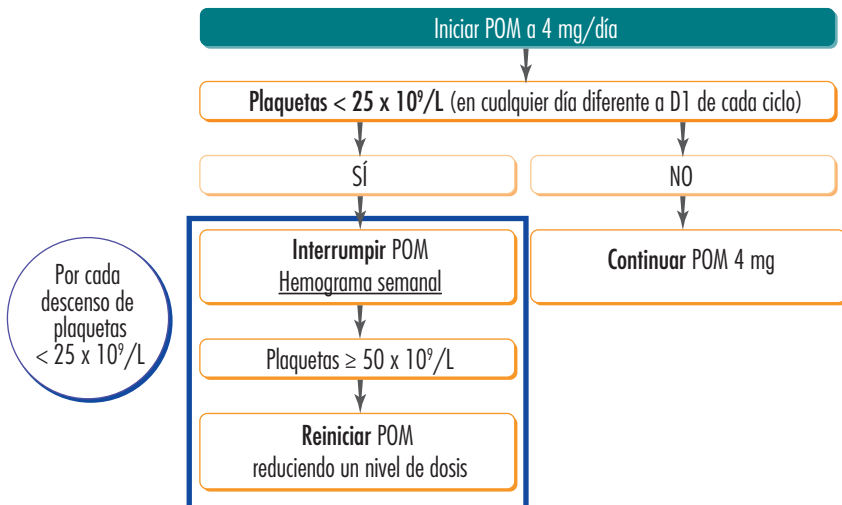
Por cada descenso de RAN $< 0,5 \times 10^9/L$

El uso de tratamiento profiláctico con **G-CSF** se debe valorar en aquellos pacientes que ya han presentado antecedentes de neutropenia grado 3-4, o neutropenia febril en un intento por mantener al paciente en tratamiento y disminuir, en la medida de lo posible, las reducciones de dosis.

La pauta y dosis de G-CSF se debe adaptar a la evolución analítica del paciente. Las distintas opciones recomendadas son **5 mcg/kg: 300 o 480 mcg 1 ó 2 veces por semana o 3 días consecutivos al final de cada ciclo (días 22 a 24 de cada ciclo de 28 días).**

5.1.2 TROMBOPENIA:

Las **transfusiones profilácticas** para llegar a la cifra de plaquetas superior o igual a $50 \times 10^9/l$ podrían estar recomendadas en pacientes con mucha carga tumoral, que presenten una trombopenia secundaria a infiltración por mieloma.

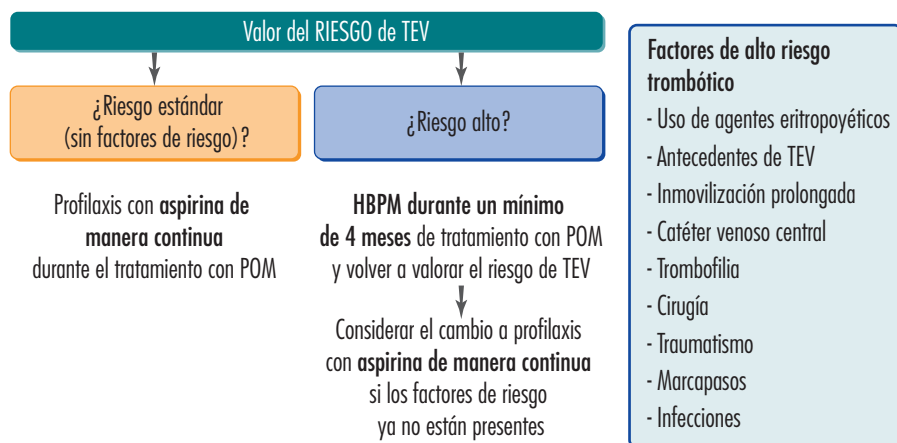


5.2 TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA

5.2.1 TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV):^{10, 17}

Todos los pacientes tratados con fármacos inmunomoduladores, incluido POM, deben recibir profilaxis antitrombótica. Con la tromboprofilaxis adecuada, el riesgo de complicaciones trombóticas (trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar) asociadas a IMIDs es inferior al 5%.

El tipo de profilaxis recomendada dependerá del riesgo individual del paciente:

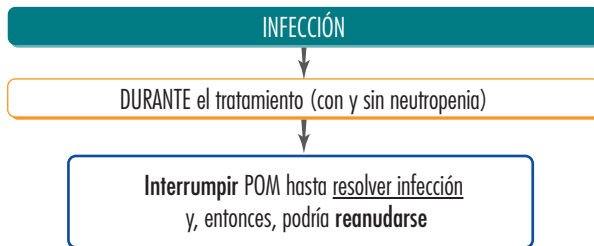


Sin embargo, cuando un paciente en tratamiento con POM es diagnosticado de TEV, se debe **interrumpir POM e iniciar de forma inmediata el tratamiento anticoagulante adecuado** (preferiblemente heparina de bajo peso molecular en la fase temprana). El tratamiento con POM se puede **reiniciar una vez el TEV esté controlado (1-2 semanas, en la mayoría de los casos)**.

5.2.2 INFECCIONES:^{3, 10, 18-37}

Los pacientes con mieloma, y en especial aquellos con enfermedad en recaída o refractaria, presentan una mayor susceptibilidad a padecer infecciones en especial de vías respiratorias y urinarias. Los gérmenes más comunes en infecciones respiratorias son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae*, mientras que en las infecciones de vías urinarias son *Escherichia coli* y otras bacterias Gram negativas.

a) El tratamiento de la infección se debe resolver siguiendo los protocolos de cada centro, siendo recomendable iniciar tratamiento con antibiótico de amplio espectro de forma empírica y, posteriormente, ajustarlo a los aislamientos microbiológicos disponibles. Se deben evitar quinolonas, como ciprofloxacino o enoxacino, que inhiben de forma potente el CYP1A2 responsable del metabolismo de POM.

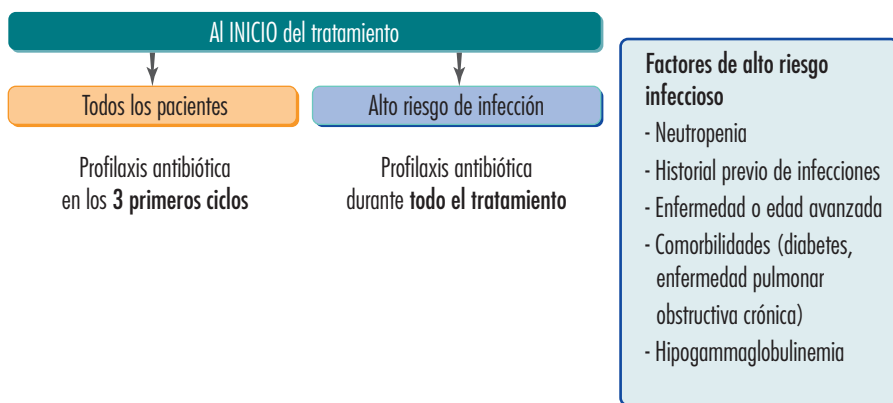


Dado el elevado riesgo de complicaciones infecciosas es recomendable:

b) **Vacunar**, a todos los pacientes y a sus contactos más estrechos

- **Vacunación antigripal**
- **Antineumocócica** (como por ejemplo, 3 dosis de PCV13-valente y una dosis de PPSV23-valente)
- ***Haemophilus influenza B* (HiB)**
- **Antimeningococo C** (en pacientes en riesgo o que viven en regiones endémicas)

c) Valorar **profilaxis anti-bacteriana** en todos los pacientes que reciban tratamiento con POM, sobre todo en los primeros 3 meses del tratamiento, cuando el riesgo infeccioso es máximo.



Los antibióticos más empleados son:

- **Quinolonas, preferiblemente Levofloxacino 500mg/día.** Se deben evitar ciprofloxacino o enoxacino, que inhiben de forma potente el CYP1A2 responsable del metabolismo de POM o reducir la dosis de POM un 50% si se administran de forma concomitante.
- **Trimetoprim/Sulfametoxazol Forte 160/800mg** (profi-

laxis para *Pneumocistis carinii*): 1 cp/día cada 12 horas (precaución porque presenta también toxicidad hematológica) o 2/3 veces por semana.

- **Betalactámicos (Cefditoreno 200mg/12h) o Amoxicilina 500mg/12h.**

d) Por otro lado, aunque el tratamiento con IMiDs y en concreto con POM, no incrementa el riesgo de infecciones herpéticas, en pacientes con infecciones herpéticas de repetición o antecedentes de herpes zóster, es recomendable mantener el **tratamiento antiviral profiláctico** con, por ejemplo, **Aciclovir 800mg/día o Valaciclovir 500mg/día.**

e) En pacientes con hipogammaglobulinemia severa e infecciones de repetición a pesar de profilaxis antimicrobiana, se puede evaluar el tratamiento sustitutivo con **inmunoglobulinas endovenosas (0,5g/kg mensual) o subcutáneas.**

f) Por último, en todos los pacientes con cáncer se recomienda realizar **cribado de hepatitis B y C.**

Hepatitis B: se recomienda determinar HbsAg (antígeno de Australia) y anticuerpos anti-core (anti-HBc).

Determinación	Procedimiento	Duración
HBsAg -, anti-HBC -	Vacunación	
HBsAg +, anti-HBC ±	Entecavir	Durante el tratamiento y hasta 12 meses después
HBsAg -, anti-HBC + con ADN detectable	Tenofovir	
HBsAg -, anti-HBC + sin ADN detectable	Seguimiento periódico de carga viral	

Hepatitis C, se recomienda detectar anticuerpos anti HVC. En caso de ser positivos se deberá determinar las copias de RNA viral en suero y si es positivo se debe valorar el inicio de tratamiento antiviral. En estos pacientes, dadas las nuevas opciones terapéuticas se recomienda valoración por un especialista en Hepatología.

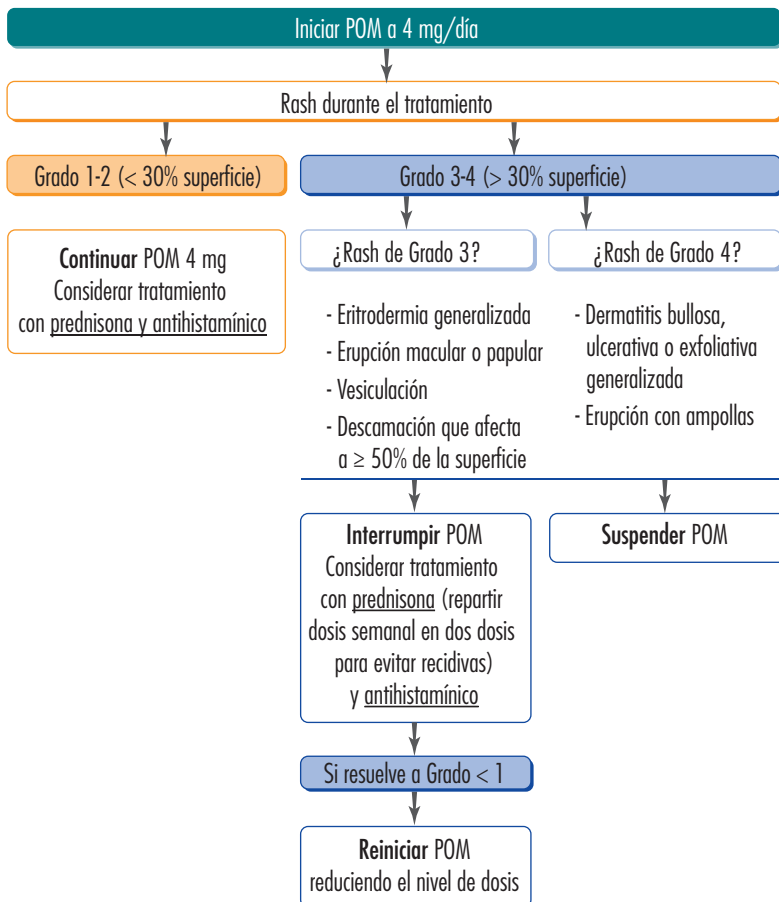
5.2.3 ASTENIA:¹⁰

En el estudio MM-003 un 34% de los pacientes presentó algún grado de astenia aunque sólo en un 5% de los casos fue de grado 3 y ningún paciente presentó grado 4.

La astenia es un síntoma presente en muchos de los pacientes con MM y su incidencia va en aumento cuando se van acumulando las líneas de tratamiento. Su abordaje se debe hacer de forma global ya que debido a su origen multifactorial hay que descartar causas de astenia tratables no vinculadas a toxicidad farmacológica.

5.2.4 RASH:¹⁰

La incidencia de rash cutáneo en pacientes tratados con POM + LoDex fue < 10% por lo que la incidencia de esta complicación parece menor que con LEN.



5.2.5 TOXICIDAD GASTROINTESTINAL:^{10, 31}

La incidencia reportada de diarrea, estreñimiento y náuseas en cualquier grado fue respectivamente 22%, 22% y 15% en el estudio MM-003, aunque los eventos grado 3 fueron raros y su incidencia no superó el 3%.

En caso de toxicidad gastrointestinal grado 3-4, hay que **interrumpir el tratamiento con POM**, instaurar medidas de soporte y **reiniciar cuando la toxicidad se haya resuelto a grado 1**.

Las medidas de soporte se realizarán siguiendo las recomendaciones generales de manejo en pacientes sometidos a tratamientos anticancerosos.

Diarrea	Descartar diarrea infecciosa Dieta blanda y antidiarreicos Si resistencia, iniciar tratamiento con resincolestiramina
Estreñimiento	Dieta rica en fibra e ingesta hídrica adecuada Asociar fármacos laxantes según protocolo centro
Émesis	Procinéticos (metoclopramida) o antagonistas de 5HT3 (ondansetrón)

6. IMPACTO EN CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD (CVRS)³⁸⁻³⁹

El ensayo MM-003 ha demostrado una mejoría significativa de POM + LoDex con respecto a la CVRS. Los instrumentos utilizados fueron el *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 y EQ-5D. Los pacientes en la rama experimental POM + LoDex demostraron mejor CVRS tanto en el análisis longitudinal (en 7 de los 8 dominios clínicamente relevantes) como en el transversal (durante los primeros 10 ciclos). Además, POM presenta la comodidad de ser un tratamiento oral que permite al paciente continuar con su vida diaria.

7. CONCLUSIONES^{3-4, 8, 10, 40}

- Pomalidomida en combinación con dexametasona está indicada en el tratamiento de los pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario 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.
- La toxicidad relacionada con POM es habitualmente predecible y manejable mediante medidas de educación al paciente y cuidador, profilaxis, adecuada monitorización, tratamiento de soporte y modificación en la posología si es necesario.
- El tratamiento de soporte es siempre esencial, en particular el tratamiento para la prevención de neutropenia con G-CSF, profilaxis antitrombótica con aspirina o HBPM según el riesgo y principalmente profilaxis anti-infecciosa, ya que la infección en el contexto del MMRR tiene un gran impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Quach H, *et al.* Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDS) in multiple myeloma. *Leukemia*. 2010 Jan;24(1):22-32.
2. San Miguel J, *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; 14: 1055–66.
3. Ficha técnica de Pomalidomida.
4. Siegel DS, *et al.* Pomalidomide (POM) + Low-Dose Dexamethasone (LoDex) After Second-Line Lenalidomide (LEN)-Based Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Updated Progression-Free Survival Analysis. Poster E1248 presented at the 22nd Congress of the European Hematology Association; June 22-25, 2017; Madrid, Spain.
5. Baz C, *et al.* Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood*. 2016;127(21):2561-2568. *Blood*. 2016;128(3):461-461.
6. Chari A, *et al.* Abstract 4520. A Phase II Study of Pomalidomide, Daily Low Dose Oral Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma.
7. Guía asistencial MMRR Grupo Español de Mieloma [Internet]. *Fundacionpethema.com*. [citada 20 septiembre de 2018]. Disponible en: https://fundacionpethema.com/guia_mmrr_doc.
8. Richardson P, *et al.* Abstract S847. Optimism: Phase 3 trial of pomalidomide, bortezomib and low-dose dexamethasone vs bortezomib and low-dose dexamethasone in lenalidomide-exposed patients with relapsed/refractory multiple myeloma.
9. Facon T, *et al.* Daratumumab in combination with pomalidomide and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma (MMRR) patients with = 2 prior lines of therapy: Updated analysis of MMY1001. *ASH 2017*. #1824.
10. Dimopoulos M, *et al.* Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia*. 2014;28(8):1573-1585.
11. Streetly MJ, *et al.* Alternate day pomalidomide retains anti-myeloma effect with reduced adverse events and evidence of in vivo immunomodulation. *British Journal of Haematology*. 2008;141(1):41-51.
12. Kyle R, *et al.* Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia*. 2008;23(1):3-9.
13. Ficha técnica de Lenalidomida.
14. Leleu X, *et al.* Incidence of neutropenia and use of granulocyte colony-stimulating factors in multiple myeloma: is current clinical practice adequate? *Annals of Hematology*. 2017;97(3):387-400.
15. Ficha técnica de Filgrastim.
16. Mateos MV, *et al.* Should prophylactic granulocyte-colony stimulating factor be used in multiple myeloma patients developing neutropenia under lenalidomide-based therapy? *Br J Haematol*. 2008 Feb; 140(3): 324-6
17. Ficha técnica de NeoRecormon.

18. Ficha técnica de Prevenar.
19. Ficha técnica de Pneumovax.
20. Ficha técnica de Levofloxacino.
21. Ficha técnica de Septrin Forte.
22. Ficha técnica de Meiact.
23. Ficha técnica de Amoxicilina.
24. Ficha técnica de Aciclovir.
25. Ficha técnica de Valaciclovir.
26. Ficha técnica de Intratect.
27. Bozza C, *et al.* Hepatitis B and cancer: A practical guide for the oncologist. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;98:137-146.
28. Ficha técnica de Baraclude.
29. Ficha técnica de Viread.
30. Hwang J, *et al.* Hepatitis C Virus Screening in Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice*. 2014;10(3):e167-e174.
31. Delforge M, *et al.* How I manage the toxicities of myeloma drugs. *Blood*. 2017;129(17):2359-2367.
32. Gardner ID. The effect of aging on susceptibility to infection. *Rev Infect Dis*. 1980; Sept-Oct; 2(5):801-10.
33. Homsí J, *et al.* Infectious complications of advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2000; Nov;8(6):487-92.
34. Carey I, *et al.* Risk of infection in Type 1 and Type 2 Diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care* 2018 Mar; 41(3): 513-521.
35. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J*. 2010; 35: 1209-1215.
36. Noopur Raje. Consensus Guidelines 3: Infection Prevention and Vaccinations in Myeloma. Presented at the International Myeloma Workshop; March 1-4 2017; New Delhi, India.
37. Snowden JA, *et al.* Guidelines for screening and management of late and long-term consequences of myeloma and its treatment. *Br J Haematol* 2017.
38. Song KW, *et al.* Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2015;100(2).
39. Weisel K, *et al.* Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2015;15(9):519-530.
40. Moreau P, *et al.* Adverse event management in patients with relapsed and refractory multiple myeloma taking pomalidomide plus low-dose dexamethasone: A pooled analysis. *European Journal of Haematology*. 2017;99(3):199-206.



Con la colaboración de:

