

# **GUÍA CLÍNICA ASISTENCIAL PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE EN RECAÍDA Y REFRACTARIO CON POMALIDOMIDA, CICLOFOSFAMIDA Y DEXAMETASONA ASOCIADO O NO A CLARITROMICINA EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA (PoCyDex-C).**

## **Introducción:**

El Mieloma Múltiple (MM) es una neoplasia de células plasmáticas que representa el segundo tumor hematológico más frecuente. La introducción de nuevos fármacos como el Bortezomib, Lenalidomida o Talidomida, tanto en el tratamiento de primera línea como en la recaída, ha aumentado significativamente la supervivencia de los pacientes con esta enfermedad, que se ha duplicado en los últimos 5-7 años. Sin embargo, a excepción de un pequeño porcentaje de pacientes, inferior al 10%, en la mayor parte de los casos el MM se comporta como una enfermedad incurable con un curso clínico caracterizado por recaídas sucesivas, con periodos de remisión cada vez más cortos y con desarrollo de refractariedad a los distintos tratamientos (Bortezomib o Lenalidomida) y en esta situación la supervivencia de la enfermedad suele ser inferior a los 9 meses. Esta realidad subraya la necesidad de desarrollar nuevos agentes terapéuticos.

En este contexto de enfermedad en recaída y refractaria, la Pomalidomida, la tercera generación de agentes inmunomoduladores (IMiDs) ha demostrado actividad, con tasas de respuestas globales que oscilan entre un 30% y un 60% dependiendo de si se administra en combinación con dosis bajas de dexametasona o si se asocia además con otros citostáticos como la Ciclosfosfamida.

En el estudio CC-4047-MM-003, el tratamiento con Pomalidomida y dosis bajas de Dexametasona en pacientes con MM refractario o intolerante a bortezomib y lenalidomida, consiguió rescatar a un 30% de los pacientes con una supervivencia libre de progresión (PFS) de 4 meses (San Miguel et al, Lancet Oncol 2014). La asociación de ciclofosfamida a la dosis de 400mg/día los días 1, 8 y 15 de cada ciclo consigue mejorar las tasas de respuestas globales de un 39% (Poma-Dexa) a un 65% (Pomalidomida, ciclofosfamida,

dexametasona, -PCD-), y una PFS de 9.2 meses (PCD) frente a 4.4 meses (Poma-Dexa) (Baz R, Abstract 303, ASH 2014). La tripleta tiene además un adecuado perfil de tolerancia.

Por otro lado la asociación de Bortezomib a Pomalidomida-Dexametasona consigue aumentar las tasas de respuestas globales a un 81% con una PFS de 17.7 meses y una supervivencia global de 16 vs 10 meses (Lacy MQ, Abstract 304, ASH 2014).

El estudio BiRd (Lenalidomida- Dexa más Claritromicina) sugiere que la Claritromicina potencia el efecto de los corticosteroides y por tanto la eficacia antimieloma de este esquema terapéutico. En un estudio con Pomalidomida-Dexa junto a Claritromicina en pacientes con mieloma en recaída/refractarios la tasa de respuestas  $\geq$  RP fue del 57% y el beneficio clínico (considerado como  $\geq$  RM) fue del 66% (Mark T.M. ASH 2012. Abstract 77).

Recientemente en España se ha aprobado la utilización de Pomalidomida (Imnovid®) en combinación con Dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos líneas de tratamiento previas (incluyendo bortezomib y lenalidomida) y que han demostrado progresión de la enfermedad en la última línea de tratamiento.

En base a todo lo expuesto anteriormente proponemos la puesta en marcha de una guía clínica asistencial para el tratamiento de pacientes con MM candidatos a Pomalidomida, en el que asociaremos Ciclofosfamida (50mg/diarios) al tratamiento con Pomalidomida-Dexametasona con el objetivo de mejorar la tasa de respuestas, la calidad de las mismas y la supervivencia libre de progresión. En aquel subgrupo de pacientes con respuesta subóptima (enfermedad estable tras los tres primeros ciclos o menos que respuesta parcial tras los seis primero ciclos, según criterios del IMWG) se añadirá un cuarto fármaco al tratamiento, la Claritromicina a las dosis de 500mg dos veces al día los días 1 a 28 de cada ciclo. El tratamiento se mantendrá hasta progresión.

## **Población elegible**

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Mieloma Múltiple, confirmado histológicamente, que hayan recibido dos líneas de tratamiento previas, incluyendo bortezomib y lenalidomida y que hayan progresado a la última línea de tratamiento. La progresión se define siguiendo los criterios del IMWG.
- Se excluirán de la guía clínica a los pacientes con otras gammapatías monoclonales no MM: Amiloidosis AL, Sd. POEMS o Macroglobulinemia de Waldenström. Sí se podrán tratar dentro del protocolo asistencial pacientes con Leucemia de células plasmáticas.
- Antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida el paciente debe tener una cifra de neutrófilos por encima de  $1000/\text{mm}^3$  y una cifra de plaquetas igual o por encima de  $50.000/\text{mm}^3$ . En caso de infiltración medular por más del 50% de células plasmáticas, es aceptable una cifra de plaquetas superior o igual a  $30.000/\text{mm}^3$ .
- Los pacientes deben tener una adecuada función hepática y renal (Cl Cr > 45 ml/min).
- Dado que la Pomalidomida es un agente teratogénico, a todos los pacientes se les debe informar sobre los riesgos y entregar la documentación al respecto, así como garantizar un correcto control anticonceptivo.

## **Esquema de tratamiento**

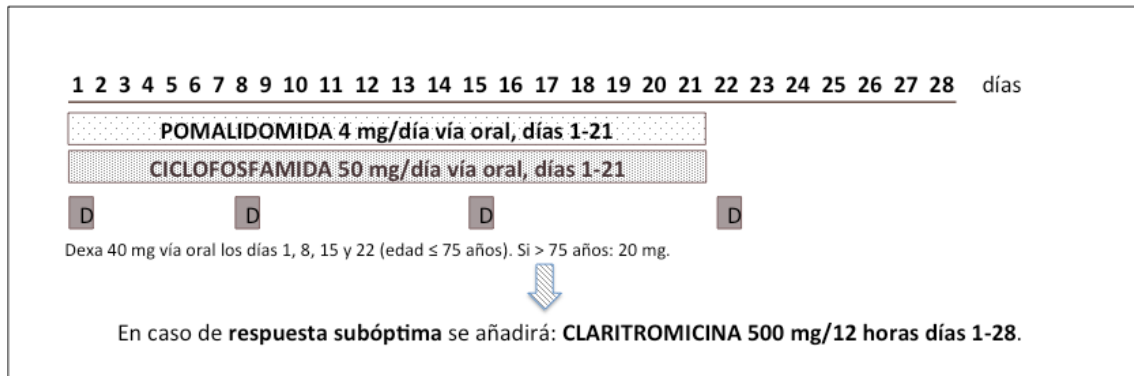
El tratamiento se administra en ciclos de 28 días (ver figura 1):

- Pomalidomida (Imnovid): 4 mg al día, días 1 a 21 de cada ciclo.
- Dexametasona: 40 mg semanales, los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo. En sujetos mayores de 75 años o con comorbilidades importantes se puede reducir la dosis a 20mg semanales los días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo.
- Ciclofosfamida: 50mg al día, días 1 a 21 de cada ciclo.

En caso de respuesta subóptima se añadirá al tratamiento un cuarto fármaco:

- Claritromicina 500 mg cada 12 horas días 1 a 28 de cada ciclo.

Figura 1. Esquema de tratamiento



En aquellos pacientes que tengan una respuesta subóptima, que se define como enfermedad estable tras los tres primeros ciclos o menos que respuesta parcial tras los seis primeros, se asociará al tratamiento: Claritromicina 500mg cada 12 horas los días 1 a 28 de cada ciclo.

### Tratamiento profiláctico concomitante

Se debe administrar concomitantemente al tratamiento:

- Profilaxis antitrombótica con ADIRO 100mg en aquellos pacientes sin factores de riesgo trombótico, o HBPM a dosis profilácticas (por ejemplo HIBOR 3.500UI) en aquellos pacientes con al menos 1 factor de riesgo (inmovilización, antecedente de trombosis, tratamiento con EPO, cirugía, infección, traumatismo, trombofilia conocida).

- No es necesario realizar tratamiento profiláctico con Aciclovir, a excepción de aquellos pacientes con herpes recurrente o antecedente de herpes zoster.

### Seguimiento clínico y analítico

Antes de iniciar el tratamiento es recomendable realizar una evaluación completa de la enfermedad que incluya:

- Aspirado de médula ósea, citogenética y FISH y fenotipo.
- Serie ósea o en su lugar TAC de esqueleto de baja dosis de radiación.
- En pacientes con enfermedad extramedular se recomienda realizar un PET-TAC antes del inicio de la nueva línea de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con Pomalidomida es necesario que el paciente tenga:

- PMN > 1000/mm<sup>3</sup>.

- Plaquetas  $> 50.000/\text{mm}^3$  o  $> 30.000/\text{mm}^3$  en caso de que la infiltración de médula ósea por células plasmáticas sea superior al 50%.

Los pacientes se deben ver en consulta cada mes y se les solicitará una analítica completa que debe incluir, hemograma y reticulocitos, pruebas de función hepática completas, función renal, ionograma, calcio, magnesio y LDH. Así mismo se realizará una evaluación completa de la enfermedad al inicio de cada ciclo que debe incluir:

- Proteinograma en suero
- Dosificación de inmunoglobulinas
- Proteinuria de Bence Jones en orina de 24 horas.
- Cadenas ligeras libres en suero.
- Inmunofijación en suero y orina en caso de desaparición del CM.

En los primeros 4 ciclos de tratamiento es recomendable realizar un hemograma cada 15 días para evaluar la mielotoxicidad de la Pomalidomida. En pacientes que han presentado neutropenia, se recomienda valorar el tratamiento profiláctico con G-CSF.

### **Manejo de las reacciones adversas**

Nota: Las reacciones adversas deberán ser comunicadas a las Autoridades Sanitarias, siguiendo el procedimiento legal vigente.

#### Manejo de la mielosupresión secundaria a Pomalidomida:

##### (a) NEUTROPENIA:

- En caso de neutropenia grado 1 - 2 (neutrófilos entre  $1000-500/\text{mm}^3$ ) se reducirá inicialmente la dosis de Ciclofosfamida a 50 mg a días alternos, manteniendo la misma dosis de Pomalidomida. Se valorará la administración preventiva de G-CSF.

- En caso de neutropenia ( $\text{PMN} < 500/\text{mm}^3$ ) afebril: se suspenderá el tratamiento con Pomalidomida y se iniciará tratamiento con G-CSF hasta recuperar una cifra de neutrófilos por encima de  $1000/\text{mm}^3$ . Una vez recuperada la neutropenia ( $\text{PMN} > 1000$ ) se puede reintroducir la Pomalidomida a la misma dosis (4mg) y se debe valorar la administración preventiva de G-CSF.

- En caso de neutropenia febril ( $\text{PMN} < 500/\text{mm}^3$ ): Se suspenderá el tratamiento con Pomalidomida y se iniciará tratamiento con G-CSF hasta

recuperar una cifra de neutrófilos por encima de 1000/mm<sup>3</sup>. Una vez recuperada la neutropenia se reintroducirá la Pomalidomida pero disminuyendo un nivel de dosis (4mg > 3mg). Se debe valorar la administración preventiva de G-CSF. En caso de necesitar reducciones de dosis en pacientes que estén ya recibiendo 3 mg de pomalidomida, podría plantearse como siguiente nivel de reducción de dosis la administración de 4 mg días alternos y posteriormente 3 mg cada 72 horas.

- Si la cifra de neutrófilos está entre 500 - 1000/mm<sup>3</sup> se mantendrá el tratamiento con Pomalidomida y se añadirá G-CSF profiláctico para evitar descensos mayores.

#### (B) TROMBOPENIA:

- En caso de trombopenia (Plaquetas < 25.000/mm<sup>3</sup>): se suspenderá el tratamiento con Pomalidomida y se realizarán analíticas de control hasta que se recupere una cifra de plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>. Una vez alcanzada esta cifra se reintroducirá la Pomalidomida pero disminuyendo un nivel de dosis (4mg > 3mg)

- Si se repite un nuevo descenso de plaquetas por debajo de 25.000/mm<sup>3</sup>, se suspenderá de nuevo la Pomalidomida y se reintroducirá a un nivel inferior de dosis (3mg) una vez se recupere una cifra de plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>. E igualmente a lo comentado para la neutropenia si se requieren reducciones de dosis adicionales.

#### (C) TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA:

- En caso de presentar un episodio trombótico a pesar de tratamiento profiláctico durante el tratamiento con Pomalidomida, se recomienda suspender el tratamiento con Pomalidomida, instaurar el tratamiento anticoagulante adecuado y una vez transcurridas las primeras semanas y siempre que la evolución de la trombosis haya sido favorable, se puede reiniciar el tratamiento con Pomalidomida a la misma dosis.

#### (D) OTROS EVENTOS ADVERSOS GRADO 3:

- En todos los casos se debe suspender el tratamiento con Pomalidomida hasta que el evento adverso mejore (grado 1). En ese momento se reiniciará el tratamiento con Pomalidomida en un nivel inferior de dosis (4mg > 3mg).

(E) NEUMONITIS INTERSTICIAL

- Es un evento adverso raro pero grave. Si ocurre se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Pomalidomida.