



Lenalidomida: efectos adversos y comercialización

Sr. Director:

Lenalidomida es un fármaco relacionado con talidomida, con el que comparte sus propiedades inmunomoduladoras, antiangiogénicas y antineoplásicas, designado por la European Medicine Agency (EMA) como medicamento huérfano en 2001. En combinación con dexametasona está indicada (FDA y EMA) en el tratamiento del mieloma múltiple (MM) en los pacientes que hayan recibido un tratamiento previo¹. También está indicada (FDA) para el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusiones, producida por síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio asociados a la anomalía citogenética 5q, con o sin anomalías citogenéticas adicionales, indicación que fue denegada por la EMA en 2007².

No está exenta de efectos adversos entre los que destacan: toxicidad hematológica (trombocitopenia y neutropenia), neuropatías, accidentes tromboembólicos, diarrea, exantemas, fatiga, infecciones y síntomas osteomusculares. Ante el riesgo de teratogenicidad, para evitar la exposición fetal al medicamento, se encuentra bajo un programa de control de riesgos específico. Recientemente ha sido comercializada en España, para MM, y con la categoría de diagnóstico hospitalario¹.

Tanto por la novedad terapéutica que supone, como por la frecuencia y severidad de los efectos adversos, consideramos interesante comunicar nuestra experiencia con este fármaco en 15 pacientes tratados en nuestro hospital, previa a su comercialización y bajo tratamiento compasivo, centrándonos en los aspectos de seguridad que motivaron modificaciones en las pautas previstas, como base para una reflexión a propósito de su comercialización.

Descripción de la serie de casos

De los 15 pacientes tratados, 5 son mujeres (33,3%) y 10 varones (66,6%). Todos comenzaron con la dosis estándar para su proceso: 25 mg/día para MM³, 10 mg/día para el síndrome mielodisplásico (SMD)⁴, 10 mg/día para mielofibrosis idiopática⁵ y 15 mg/día en amiloidosis primaria⁶ (tabla 1).

Sólo en 2 (ambos con SMD 5q) de los 15 pacientes se pudo administrar la dosis y pauta programada, y fue eficaz y bien tolerada. En los 13 restantes (86,6%) fue necesario modificar el esquema terapéutico inicialmente previsto como consecuencia de los efectos adversos hematológicos y neurológicos que presentaron.

En 11 pacientes (73,3%) se optó por suspender temporalmente la administración del fármaco, reiniciando el tratamiento una vez recuperada una situación clínica aceptable.

Por otra parte, el 86,6% de los pacientes precisó tratamiento concomitante con filgrastim durante una mediana de 4 días.

Independientemente de la enfermedad subyacente, los efectos adversos más frecuentes fueron astenia moderada y alteraciones

en el sueño, presentes en todos los pacientes al comienzo del tratamiento y que en 5 de ellos (33,3%) remitieron.

Por patologías, en SMD, 3 pacientes (37,5%) manifestaron neutropenias de grados II-III (500-1.500 neutrófilos/ml), en 4 (50%) hubo trombopenia con cifras de 50.000-75.000 plaquetas/ml; 3 (37,5%) presentaron exantemas, y 1 (12,5%) refirió dolores óseos.

Los mismos efectos adversos aparecieron en los pacientes con MM, excepto por una menor mielotoxicidad.

Las reacciones adversas y su incidencia son similares a las descritas en la bibliografía^{2,6-8} con la excepción de las polineuropatías en los pacientes con MM que fueron más frecuentes en nuestra serie (ocurriendo en 2 de los 3 pacientes). Estos efectos adversos fueron notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Discusión

Con las limitaciones propias de una pequeña y heterogénea serie de casos, pero con la ventaja de mostrar la realidad asistencial fuera del contexto sobreprotegido de los ensayos clínicos, lenalidomida se presenta en nuestro estudio como una herramienta terapéutica potente con la que se requiere un seguimiento clínico minucioso que debe ir más allá del programa de gestión de riesgos específico. Muy por delante de la falta de respuesta, los efectos adversos observados, variados y severos, son el elemento limitante del tratamiento.

En nuestra serie todos los pacientes recibieron en fármaco con protocolo de uso compasivo, y al realizarse la dispensación en el servicio de farmacia los pacientes se han beneficiado de una atención farmacéutica especializada y de una fluida comunicación con el equipo de hematólogos que atienden estos procesos. Esta atención especial hace que de modo no reglado se realice una farmacovigilancia activa, que no sólo facilita la toma de decisiones precozmente, evitando problemas relacionados con la medicación, sino que además permite estudios como el presente, en el que se registra y difunde información de seguridad, contribuyendo a aumentar nuestros conocimientos acerca de un fármaco que si bien se perfila como una alternativa eficiente, también presenta contrapartidas en materia de seguridad.

En estas condiciones, creemos que la comercialización del fármaco con la consideración de diagnóstico hospitalario no parece aportar ninguna ventaja frente a la alternativa de uso hospitalario, y así parecen haberlo entendido algunos sistemas de salud de determinadas comunidades autónomas, que han limitado su dispensación al ámbito hospitalario. Al evitar la centralización de la dispensación en los servicios de farmacia se pierde, o al menos se dificulta, la continuidad en los cuidados del paciente; el seguimiento terapéutico y la atención farmacéutica continuada pueden verse perjudicados, y pensamos que con ello no se contribuye a un uso más seguro de un fármaco novedoso, prometedor pero complejo. El seguimiento analítico y clínico que procede con estos procesos exige visitas frecuentes al hospital, por lo que la dispensación en el servicio de farmacia no debería suponer un esfuerzo gravoso para el paciente. En cualquier caso, la

Tabla 1. Pacientes tratados con lenalidomida: diagnóstico, pautas y modificaciones

Pa- ciente	Diagnóstico	Pauta inicial	Cambio de dosis y causas	Número ciclos totales	Número ciclos interrumpidos y causas	Suspensión del tratamiento y causas
1	MFI	10 mg/día × 21 días	No	3	1 por vómitos	Sí, falta de respuesta
2	MFI	10 mg/día × 21 días	No	4	0	Sí, anemia, LDH aumentada y falta de respuesta al tratamiento
3	MFI	10 mg/día × 21 días	No	2	2 por exantema invasivo en torso, cuello y brazos, vómitos y anemia (Hb, 6,9)	Sí, anemia
4	SMD tipo 5q	10 mg/día × 21 días	No	2	0	Sí, astenia y falta de respuesta
5	SMD tipo 5q	10 mg/día × 21 días	No	8	2 por trombopenia y exantema	No
6	SMD tipo 5q	10 mg/día × 21 días	Reducción a 5 mg por trombopenia y granulocitopenia de grado III	5	2 por citopenia de grados III y IV	No
7	SMD tipo 5q	10 mg/día × 21 días	No	3	0	No
8	SMD tipo 5q	10 mg/día × 21 días	No	4	1 por exantema	Sí, fallecimiento
9	SMD tipo 5q	15 mg/día × 21 días	Reducción a 10 mg (7 ciclos) y nueva reducción a 5 mg (2 ciclos) por trombopenia grado III y anemia	10	0	No
10	SMD tipo 5q	10 mg/día × 21 días	No	0	1 por bajo porcentaje de blastos en médula ósea, dolores óseos en brazos y piernas	Sí, las mismas que dieron lugar a la interrupción del ciclo
11	SMD tipo AREB	10 mg × 21 días	Reducción a 5 mg por trombopenia y granulocitopenia de grado III	4	1 por trombopenia y granulocitopenia de grado III	No
12	MM con AM-AL	15 mg/día × 21 días	Aumento a 25 mg	5	1 por astenia, polineuropatía grado III	Sí, toxicidad neuropática de grado III
13	MM	25 mg/día continua	No	1	1 por neuropatía grado III en piernas que evoluciona a polineuropatía sensitiva desmielinizante que mejora tras la suspensión del tratamiento pasando a grado I	Sí, las mismas que dieron lugar a la interrupción del ciclo
14	MM	25 mg/día continua	Reducción de 25 mg (6 ciclos) a 15 mg (2 ciclos) y posteriormente a 10 mg (3 ciclos), que es la dosis actual por granulocitopenia de grado II	12	1 por trombopenia	No
15	AM primaria	15 mg/48 h	15 mg/72 h por insuficiencia renal (paciente en hemodiálisis), granulocitopenia de grado III y anemia	3	2 por trombopenia	No

AM: amiloidosis; AREB: anemia refractaria con exceso de blastos; LDH: lactato deshidrogenasa; MFI: mielofibrosis idiopática; MM: mieloma múltiple; SMD: síndrome mielodisplásico.

comodidad no parece un argumento relevante en un escenario en el que casi el 90% de los pacientes ven modificadas sus pautas como consecuencia de los efectos adversos.

A todo ello, la dispensación fuera del hospital suma otra notable desventaja para el sistema sanitario, no desdeñable considerando el precio del fármaco que, dependiendo de la dosis, ronda los 6.000 € por envase. Tanto las reducciones de dosis, como las interrupciones de los ciclos, conllevan un desaprovechamiento del fármaco, que en nuestro caso podría alcanzar un coste potencial muy importante. Manteniendo la dispensación dentro del ámbito hospitalario, el seguimiento farmacéutico permite, como valor añadido a la labor de farmacovigilancia, una optimización de la gestión económica.

Posiblemente en el establecimiento de la categoría de diagnóstico hospitalario para lenalidomida no se hayan valorado suficientemente los argumentos que aquí presentamos.

**L. Ortega Valín^a, J.J. del Pozo Ruiz^a,
C. Rodríguez Lage^a y F. Ramos Ortega^b**

^aServicio de Farmacia. Complejo Asistencial de León. León. España.

^bServicio de Hematología. Complejo Asistencial de León. León. España.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Revlimid®. Laboratorios Celgene. Enero 2007.
2. European Medicine Agency (EMA). Informe 564577/2007. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Q&A_Lenalidomide_56457707en.pdf
3. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexametazone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2007;357:2123-32.
4. List A, Kurtin S, Denise Roe J, Buresh A, Madahevan D, Rimsza L, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med.* 2005;352:549-57.
5. Tefferi A, Cortes J, Vertovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho T, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2006;108:1158-64.
6. Santhorawala V, Wright DG, Skinner M, Zeldis JB, Finn KT, Seldin DC. Lenalidomide and dexametazone in the treatment of amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood.* 2007;109:492-6.
7. White DJ, Paul N, Macdonald DA, Meyer RM, Sepherd LE. Addition of lenalidomide to melphalan in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MY.11 trial. *Curr Oncol.* 2007;14:61-5.
8. Knop S, Einsele H, Bargou R, Cosgrove D, List A. Adjusted dose lenalidomide is safe and effective in patients with deletion (5q) myelodysplastic syndrome and severe renal impairment. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49:346-9.

Revisión del tratamiento con gemtuzumab ozogamicin a propósito de 3 casos clínicos

Sr. Director:

El gemtuzumab ozogamicin (GO) es un anticuerpo CD33 humanizado unido al antibiótico antitumoral calicheamicina. El anti-

geno CD33 se expresa en las células mieloides normales (precursores mieloides, granulocitos, monocitos), pero está ausente en las células linfoides, células madre pluripotenciales y células no hematopoyéticas. Entre un 80-90% de los blastos de las leucemias mieloides agudas expresa el antígeno CD33, por ello es una excelente diana en la terapia con anticuerpos¹.

La indicación autorizada para su utilización es en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) CD33+, en primera recaída, con 60 años o más, y que no son candidatos a otros tratamientos quimioterápicos. La dosis recomendada es de 9 mg/m², perfundidos durante un período de 2 h. Se recomienda la administración de 2 dosis en un intervalo de 14 días¹.

El GO se utiliza también en terapia de combinación en pacientes con LMA refractaria o en recaída, bajo autorización de uso compasivo².

Se presentan 3 casos clínicos:

A. Varón de 27 años, que en abril de 2005 acude a urgencias. El mielograma realizado mostró infiltración difusa por elementos inmaduros de carácter blástico. El inmunofenotipo de la médula ósea (MO) fue población blástica mieloide CD33+ y con marcador anómalo linfoide CD7+ débil.

Con el diagnóstico de LMA M1 se inició tratamiento de quimioterapia según esquema IdiCE (idarrubicina 12 mg/m² intravenosa [i.v.] días 1, 3, 5 administrada en 30 min [3 dosis]; citarabina 500 mg/m² i.v. en 2 h cada 12 h los días 1, 3, 5, 7 [8 dosis]; VP-16 100 mg/m² i.v. días 1, 2, 3 en 1 h [3 dosis]) del Grupo Cooperativo de Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (CETLAM).

Tras los ciclos de inducción se alcanzó la remisión completa. Al ser un paciente de riesgo elevado y no disponer de hermano HLA idéntico, se propuso tratamiento de consolidación con GO 5 mg (en el pre y postrasplante autólogo de sangre periférica [TASP]), para ello se necesitó la autorización como uso compasivo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED).

A los 5 meses del diagnóstico se programó la aféresis de precursores hematopoyéticos en sangre periférica. El acondicionamiento del TASP se realizó según el esquema terapéutico BuCy4 (busulfán 1 mg/kg cada 6 h vía oral durante 4 días; ciclofosfamida 60 mg/kg/día i.v. durante 2 días). A los 3 meses post-TASP, y ya recuperado de las cifras hematopoyéticas, se perfundió sin complicaciones la segunda dosis de GO 5 mg. El seguimiento clínico-analítico realizado a los 18 meses objetivó una remisión completa y un excelente estado general del paciente.

B. Paciente de 16 años, que ingresó en septiembre de 2005 para estudio de anemia y trombocitopenia. Con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL) común con hiperdiploidia, se inició a los pocos días el primer ciclo de tratamiento quimioterápico según el esquema LAL del Programa Español para el Tratamiento de las Hematopatías Malignas.