

POMALID[®]

Pomalidomida / Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg

MONOGRAFÍA DE PRODUCTO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	2
CRITERIOS DE RESPUESTA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE	2
<i>Criterios de Respuesta de los Pacientes con Mieloma Múltiple (EBMT)</i>	3
<i>Remisión Completa (RC)</i>	3
<i>Remisión Parcial (RP)</i>	3
<i>Respuesta Mínima (RM)</i>	3
<i>Enfermedad Estable</i>	3
<i>Recaída Tras RC</i>	4
<i>Progresión</i>	4
EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE.....	4
<i>Subtipos</i>	4
<i>Diagnóstico</i>	6
<i>Pronóstico</i>	6
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS	6
<i>Pacientes sin Indicación de Trasplante</i>	9
<i>Criterios de Tratamiento en las Recaídas</i>	9
POMALID® (pomalidomida)	10
<i>Indicación</i>	10
<i>Mecanismo de Acción</i>	11
<i>Farmacocinética</i>	12
<i>Ventajas</i>	12
<i>Seguridad de POMALID® (pomalidomida)</i>	12
<i>Eventos Adversos</i>	13
<i>Uso en Poblaciones Específicas</i>	14
<i>Contraindicaciones</i>	14
<i>Dosis y administración</i>	15
ENSAYOS CLÍNICOS DE EFICACIA DE POMALIDOMIDA.....	15
<i>Estudios de Fase I</i>	15
<i>Estudios de Fase II</i>	16
<i>Estudios de Fase III</i>	18
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Argentina de Hematología (SAH) define el mieloma múltiple (MM) como una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por presentar una banda monoclonal, infiltración de la médula ósea (MO) por células plasmáticas clonales y daño de órgano blanco. Es una enfermedad poco frecuente: corresponde al 1% de las neoplasias y al 13% de las hemopatías malignas.¹

La incidencia aumenta progresivamente con la edad, alcanza un pico entre los 50 y 70 años, en tanto que su presentación es rara antes de los 35 años.² La enfermedad es más frecuente en los hombres. Es una enfermedad heterogénea, ya que algunos pacientes fallecen a las pocas semanas del diagnóstico, mientras que otros viven más de 10 años.¹ Afecta de 1 a 5 por 100 000 individuos y tiene mayor incidencia en el mundo desarrollado. En los EE.UU., la *American Cancer Society* identificó 24 850 casos nuevos en 2015 y 11 240 muertes secundarias a esta neoplasia. En los últimos años se incrementaron las tasas de sobrevida.

Los regímenes utilizados para el tratamiento abarcaron desde talidomida, aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2006, hasta bortezomib, carfilzomib y lenalidomida, en combinación con corticosteroides, como dexametasona.

La mayoría de los pacientes presenta recaídas o son refractarios al tratamiento con los fármacos tradicionales, por lo que se requieren nuevas opciones terapéuticas para lograr una mayor sobrevida (sin tratamiento farmacológico, la sobrevida alcanza los 3 meses).^{3,4,5,6}

El tratamiento puede reducir los signos y los síntomas de la enfermedad o hacerlos desaparecer durante un tiempo. Cuando esto ocurre, se denomina *respuesta*.^{7,8} Una investigación reciente del *International Myeloma Working Group* (IMWG) planteó la redefinición de la respuesta al tratamiento del MM, en particular los casos de enfermedad residual mínima. A partir de la introducción de nuevos tratamientos surgió la necesidad de identificar diferentes tipos de respuesta terapéutica con metodologías más adecuadas, como la identificación de células tumorales residuales en la MO mediante la secuenciación de genes o la citometría de flujo y el uso de nuevas metodologías de diagnóstico por imágenes para identificar lesiones tumorales extramedulares.⁹

CRITERIOS DE RESPUESTA DE LOS PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE

El *IMWG Uniform Response Criteria* enumera los siguientes criterios de respuesta del MM: respuesta completa, respuesta completa restringida, muy buena remisión parcial y remisión parcial; si bien también se describe la enfermedad estable, no se recomienda su uso como un indicador de respuesta.^{1,7} La *respuesta completa* se define ante la inmunofijación negativa en suero y orina, la desaparición de todos los plasmocitomas de partes blandas y < 5% de células plasmáticas en MO. La *respuesta completa restringida* requiere de una respuesta completa, cadenas libres normales en suero y ausencia de células clonales en MO, evaluadas por inmunohistoquímica o inmunofluorescencia. En la *muy buena remisión parcial* se detecta la proteína monoclonal en suero y en orina por inmunofijación, pero no por electroforesis; a esto debe sumarse la reducción de > 90% o más del componente monoclonal en suero y de las cadenas livianas en orina (< 100 mg en 24 horas). Los criterios de *remisión parcial* incluyen la reducción $\geq 50\%$ de la proteína monoclonal en suero y $\geq 90\%$ en la excreción de cadenas livianas en orina en 24 horas, o < de 200 mg/24 horas. Si en suero u orina el componente monoclonal es indetectable, es necesario comprobar una reducción $\geq 50\%$ en la diferencia entre la cadena liviana comprometida y no comprometida. Cuando el componente monoclonal es indetectable en suero u orina y las cadenas livianas son indetectables en suero

por FLC se requiere una reducción $\geq 50\%$ de las células plasmáticas en lugar de la proteína monoclonal, siendo la infiltración basal de la MO $\geq 30\%$. Sumado a los criterios anteriores, si existiera un plasmocitoma extramedular se debe constatar una reducción $\geq 50\%$ del mismo.¹

La clasificación de la *European Bone Marrow Transplantation* (EBMT) presenta similitudes y algunas diferencias con la señalada previamente para describir los criterios de respuesta de los pacientes con MM. Define la remisión completa, la remisión parcial, la respuesta mínima, la enfermedad estable, la recaída luego de una remisión completa y la progresión de la enfermedad.¹

Criterios de Respuesta de los Pacientes con Mieloma Múltiple (EBMT)

Remisión Completa (RC)

Se requieren todos los siguientes criterios:

- A. Ausencia de la proteína monoclonal en suero y orina por inmunofijación, mantenida un mínimo de 6 semanas.
- B. Menos de 5% de células plasmáticas en la médula ósea y en la biopsia ósea.
- C. El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar.
- D. Desaparición de plasmocitomas de tejidos blandos.

Remisión Parcial (RP)

Se requieren todos los siguientes criterios:

- A. Reducción de $> 50\%$ de la proteína monoclonal en suero, mantenida un mínimo de 6 semanas.
- B. Reducción de $> 90\%$ en la excreción de cadenas livianas en orina de 24 horas (o menos de 200 mg/24 horas), manteniendo un mínimo de 6 semanas.
- C. En pacientes con mieloma no secretor, reducción de $> 50\%$ de células plasmáticas en el medulograma o en la biopsia, manteniendo un mínimo de 6 semanas.
- D. Reducción de 50% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiografías o examen físico).
- E. El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar.

Respuesta Mínima (RM)

Se requieren todos los siguientes criterios:

- A. Reducción del 25% al 49% de la proteína monoclonal en suero, mantenida un mínimo de 6 semanas.
- B. Reducción del 50% al 89% en la excreción de cadenas livianas en orina de 24 horas (que siempre será de > 200 mg/24 horas), mantenida un mínimo de 6 semanas.
- C. En pacientes con mieloma no secretor, reducción del 25% al 49% de células plasmáticas en el medulograma o en la biopsia ósea, mantenida un mínimo de 6 semanas.
- D. Reducción de 25% al 49% en el tamaño de los plasmocitomas de tejidos blandos (por radiografías o examen físico).
- E. El tamaño y el número de las lesiones líticas no deben aumentar.

Enfermedad Estable

- A. Valores estables, cambios de $< 25\%$ sobre el dato documentado en el momento de la valoración de respuesta mantenida un mínimo de 3 meses.

Recaída tras RC

Se requiere al menos uno de los siguientes criterios:

A. Reparación de la paraproteína sérica o urinaria por inmunofijación o en electroforesis rutinaria, en 2 determinaciones seguidas una vez descartada la reconstitución oligoclonal inmune.

B. Plasmocitosis medular > 5% en aspirado de MO o en biopsia ósea.

C. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas en tejidos blandos o claro aumento de tamaño de lesiones óseas residuales (las fracturas por compresión o aplastamiento no excluyen la respuesta mantenida y pueden no indicar progresión).

D. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido > 11,5 mg/dl o 2,8 mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

Progresión

Se requieren todos los criterios siguientes:

A. Aumento del nivel de paraproteína monoclonal sérica > 25%, o un incremento en valor absoluto de al menos 500 mg/dl confirmado al menos una vez en nueva determinación analítica.

B. Aumento del 25% en el nivel de excreción de cadenas livianas por la orina de 24 horas o un incremento en valor absoluto de al menos 200 mg/24 horas, confirmado en nueva determinación analítica.

C. Incremento superior al 25% en la cifra de células plasmáticas previa en aspirado medular o biopsia ósea, siempre que el porcentaje total de células plasmáticas sea superior al 10%.

D. Claro aumento de las lesiones líticas o de plasmocitomas de tejidos blandos existentes previamente.

E. Aparición de nuevas lesiones líticas o plasmocitomas de tejido blando (las fracturas por aplastamiento o compresión no excluyen la respuesta y pueden no indicar progresión).

F. Desarrollo de hipercalcemia (calcio sérico corregido > 11,5 mg/dl o 2,8 mmol/l) no atribuible a ninguna otra causa.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DEL MIELOMA MÚLTIPLE

El MM es un tipo de cáncer que se caracteriza por la proliferación y la expansión clonal de las células plasmáticas con una producción excesiva de inmunoglobulinas (Ig) monoclonales (como la paraproteína o la proteína M), que resultan en hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia normocrómica y normocítica, infecciones recurrentes y lesiones óseas. Los síntomas se describen en la Tabla 1.^{5,10}

La interacción entre las células del MM y las accesorias de la MO y de la matriz extracelular inducen crecimiento autocrino y paracrino del tumor y mecanismos supresores de la respuesta inmune mediados por factores supresores de las señales de citoquinas y de factores de crecimiento. Los factores de crecimiento y antiapoptosis, como la interleuquina (IL) 6, el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y la producción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) desempeñan un papel importante en la progresión de la enfermedad y en su fisiopatología; además, son importantes objetivos terapéuticos.¹¹

Subtipos

El MM tiene lesiones precursoras, como la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que se define por la presencia de una proteína monoclonal en el suero o la

orina de un sujeto sin signos de MM, amiloidosis, macroglobulinemia de Waldenström u otras enfermedades relacionadas, y el mieloma latente, también denominado MM asintomático o indolente, que produce poca o ninguna Ig, pero está más avanzado que la GMSI. Ambas lesiones son precursoras de MM; los pacientes no tienen síntomas, pero deben ser controlados, ya que el MM progresa (se observa mayor riesgo de progresión en el mieloma latente en comparación con la GMSI; 10% frente a 1% a los 5 años del diagnóstico).^{2,10}

Tabla 1. Síntomas de los pacientes con mieloma múltiple.

Síntomas	Causas	Frecuencia*	Cuándo considerar mieloma múltiple	Observaciones
Fatiga. Disnea en ejercicio. Angina.	Anemia grave.	70%	Resultados normales en evaluación de vitamina B ₁₂ , folato y hierro. Sin antecedente de pérdidas de sangre. Sin hemólisis.	Anemia normocítica normocrómica. Puede observarse macrocitosis leve.
Confusión, desorientación o ambas. Debilidad muscular. Estreñimiento. Anorexia. Poliuria. Polidipsia. Elevaciones extremas: coma y arritmia cardíaca.	Hipercalcemia.	13%	PTH suprimida. Vitamina D normal. Sin antecedentes de malignidad, sarcoidosis o uso de tiazidas.	El nivel del calcio se debe interpretar luego de corregir la albúmina.
Elevación asintomática de la creatinina. Oliguria o uremia (poco frecuente).	Daño renal.	20% a 40%	Sin explicación clara, incluidas causas prerrenales, alteraciones renales principales o enfermedad obstructiva.	Depósito de cadenas livianas en túbulos distales y colectores o hipercalcemia.
Dolor lumbar. Fracturas patológicas.	Dolor óseo.	58% 80% (lesiones líticas)	Signos de lesiones óseas en las imágenes diagnósticas. Fracturas por aplastamiento en pacientes jóvenes.	
Más de 2 episodios de infecciones bacterianas en un año.	Infecciones bacterianas recurrentes.	Poco frecuente.	Asociado con hipogammaglobulinemia.	
Confusión. Cambios visuales. Cefaleas. Vértigo.	Hiperviscosidad.	Poco frecuente.		

* Porcentaje de pacientes afectados al momento del diagnóstico.

PTH: hormona paratiroidea.

Adaptado de Esllick R. *Multiple myeloma: from diagnosis to treatment*. Australian Family Physician 42(10):684-688, Oct 2013.

Diagnóstico

Según la SAH, el criterio más importante que distingue al MM sintomático es la aparición de lesiones orgánicas, provocadas por la infiltración de células plasmáticas o por la Ig alterada (cadenas pesadas o livianas de la gammapatía monoclonal). Estas lesiones se denominan con el acrónimo CRAB (calcio elevado, lesión renal, anemia y lesiones óseas líticas u osteoporosis grave) (Figura 1).¹

Es necesario realizar estudios complementarios generales y, específicamente, hematológicos (Figura 2).¹⁰

Pronóstico

El pronóstico depende de factores del paciente (estado funcional, edad, comorbilidades), el estadio, la agresividad del tumor y la respuesta terapéutica, y se define mediante el índice pronóstico internacional (IMWG-IPI), que divide a la enfermedad en tres estadios, determinados por la masa tumoral:¹⁰ en el estadio I de la enfermedad, los pacientes presentan niveles de beta2-microglobulina $< 3,5$ mg/l y de albúmina sérica $\geq 3,5$ g/dl, con un promedio de supervivencia de 62 meses. Los enfermos en estadio II, con un promedio de supervivencia de 44 meses, tienen niveles de beta2-microglobulina $< 3,5$ mg/l y de albúmina sérica $< 3,5$ g/dl, o un valor de beta2-microglobulina entre 3,5 mg/l y 5,5 mg/l. En el estadio III, los niveles de beta2-microglobulina son mayores de 5,5 mg/l, y la media de supervivencia es de 29 meses.

En la GMSI, el tipo y la cantidad de paraproteína y la presencia de niveles alterados de cadenas ligeras libres de Ig séricas determinan el riesgo de evolución a MM. Estos parámetros determinan la periodicidad del seguimiento.

Actualmente, las alteraciones citogenéticas constituyen un factor pronóstico muy importante sumado a los anteriormente mencionados.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

A nivel global, los fármacos actualmente disponibles son los IMiD, como talidomida, lenalidomida y pomalidomida, los inhibidores del proteosoma, como bortezomib y carfilzomib,

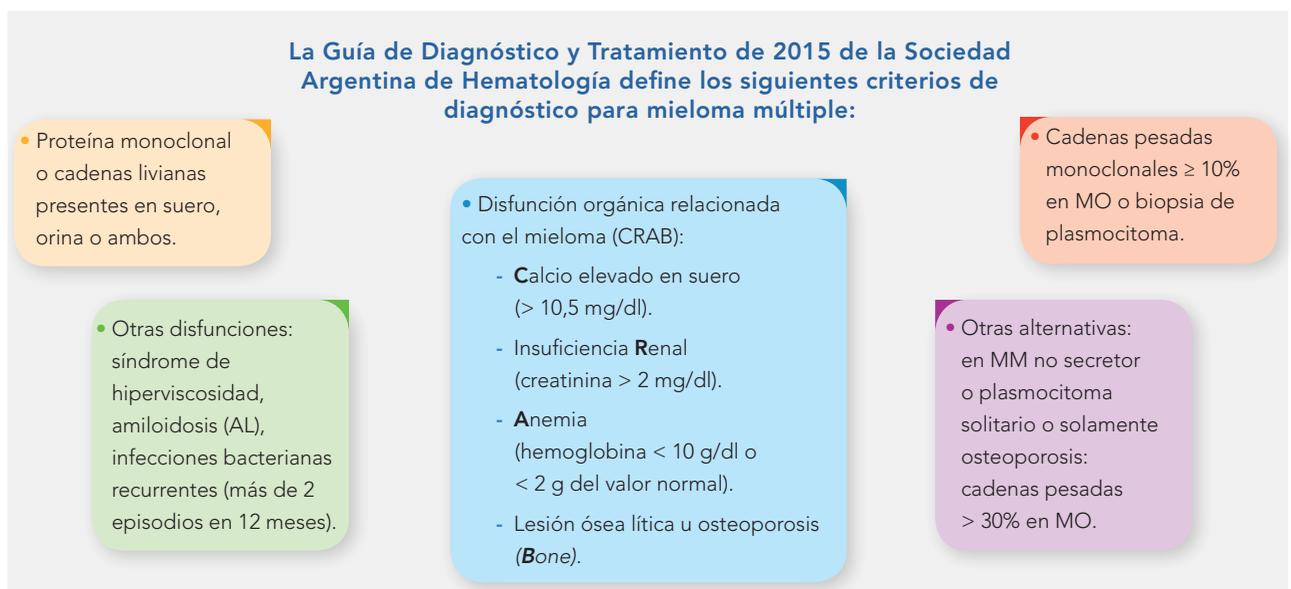


Figura 1. Criterios de diagnóstico.
MM: mieloma múltiple; MO: médula ósea.



Figura 2. Estrategia diagnóstica en el mieloma múltiple.

Ig: inmunoglobulina; MM: mieloma múltiple; Rx: radiografía; TAC: tomografía axial computarizada; PET: tomografía por emisión de positrones; MO: médula ósea.

Adaptado de Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Guías hematológicas de diagnóstico y tratamiento; 2015.

y los anticuerpos monoclonales, como daratumumab y elotuzumab. La talidomida fue el primer IMID que demostró actividad contra el MM; las citoquinas angiogénicas y la vascularización de la MO son sus objetivos principales. La combinación de talidomida y dexametasona resultó en tasas de respuesta del 40% a 50% en pacientes con MM en recaída. Con lenalidomida, un agente más nuevo, se obtuvieron tasas de respuesta del 55% a 60% al añadir dexametasona. Sin embargo, en el MM, las recaídas aún son inevitables en casi todos los casos.⁴

Para los individuos de menos de 65 años o aquellos entre 65 y 70 años, con comorbilidades leves, el tratamiento indicado es el trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas. Antes del trasplante, los pacientes reciben de 3 a 6 ciclos de inducción con quimioterapia, con IMID, quimioterapia citotóxica, como ciclofosfamida o doxorrubicina, o bortezomib, y se trata de evitar el melfalán.¹⁰

El tratamiento actual para los pacientes con MM sintomático se puede dividir en inducción, de consolidación (que se utilizan menos para los pacientes de edad muy avanzada), de mantenimiento y cuidados médicos de soporte.

En la Figura 3 se enumeran las diferentes clases de fármacos disponibles a nivel global para el tratamiento del MM:^{2, 12}

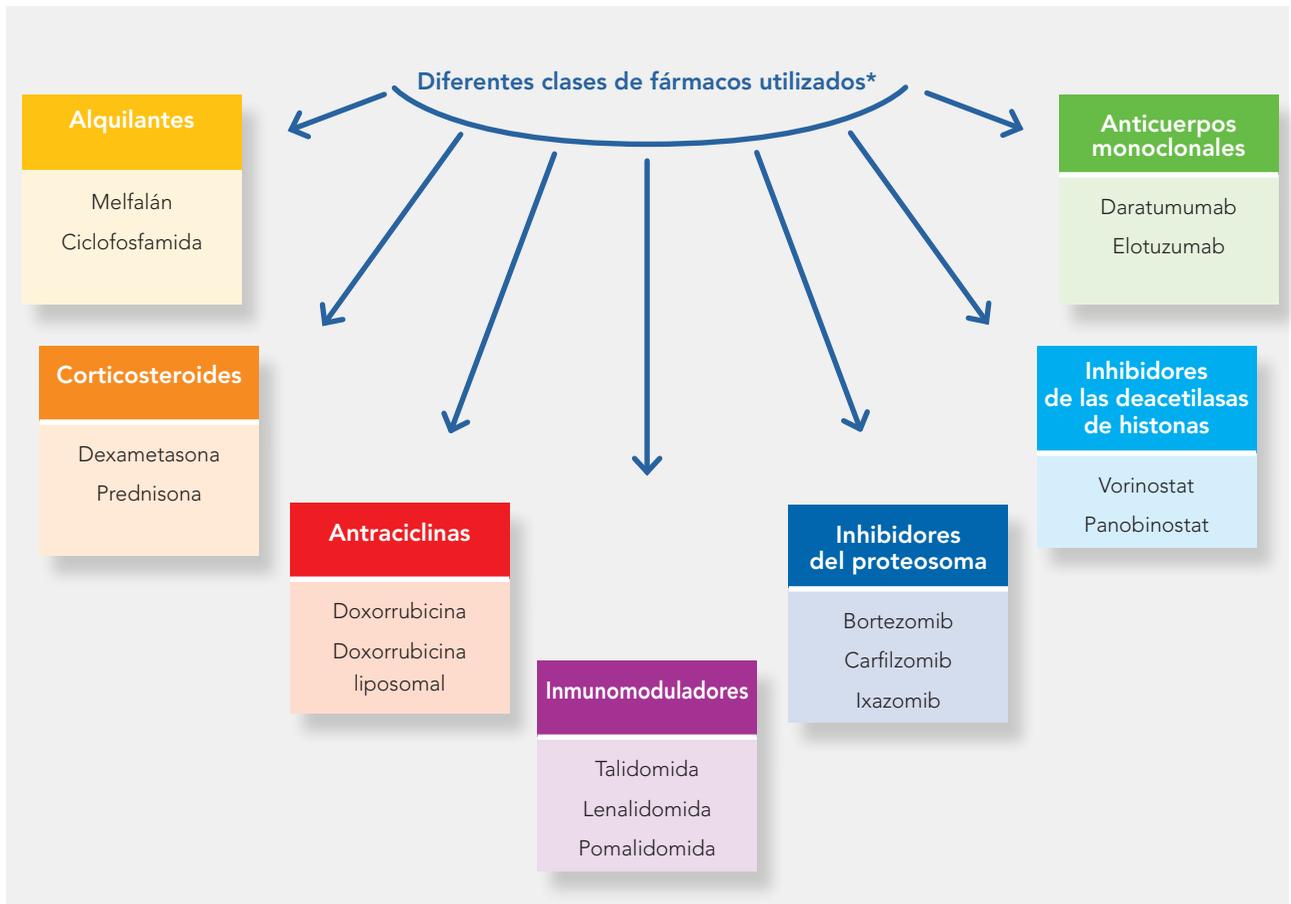


Figura 3. Fármacos utilizados en el tratamiento del mieloma múltiple.

Adaptado de Rajkumar SV. CME *Information multiple myeloma 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management*. American Journal of Hematology 89(10):999-1010, Oct 2014 y Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D et al. *NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2016*. J Natl Compr Canc Netw 14(4):389-400. Abril 2016

* No todos los fármacos mencionados están disponibles en la Argentina.

La Guía de Diagnóstico y Tratamiento 2015 de la SAH sugiere los siguientes esquemas terapéuticos para los pacientes con indicación de trasplante: 4 a 6 cursos de quimioterapia antes de la recolección de células hematopoyéticas, a fin de alcanzar la máxima reducción de la masa tumoral antes del trasplante y lograr la remisión completa. Los esquemas deben reevaluarse luego del segundo ciclo; los propuestos son:¹

- bortezomib/dexametasona (BD; nivel de evidencia 1)
- bortezomib/dexametasona/doxorubicina (PAD; nivel de evidencia 1)
- bortezomib/dexametasona/talidomida (VTD; nivel de evidencia 1)
- lenalidomida/dexametasona (RD; nivel de evidencia 1)
- bortezomib/dexametasona/ciclofosfamida (CyBORD, nivel de evidencia 2A)
- bortezomib/dexametasona/lenalidomida (RVD).

En la inducción del tratamiento debe utilizarse siempre una combinación con bortezomib, ya que se ha demostrado su alta efectividad en alcanzar la respuesta.¹

Pacientes sin Indicación de Trasplante

Los pacientes mayores de 65 años o que no alcanzan dicha edad y tienen comorbilidades graves no pueden ser sometidos a un trasplante autólogo, pero pueden recibir un esquema de tratamiento que contenga alquilantes:¹

- melfalán/prednisona/talidomida (MPT; nivel de evidencia 1)
- ciclofosfamida/talidomida/dexametasona (CTD)
- bortezomib/melfalán/prednisona (VMP; nivel de evidencia 1)
- bortezomib/talidomida/prednisona (VTP; nivel de evidencia 1)
- bortezomib/lenalidomida/dexametasona en bajas dosis (VRd; nivel de evidencia 1)
- lenalidomida/dexametasona en bajas dosis (Rd; nivel de evidencia 1)
- melfalán/prednisona/lenalidomida (MPR; nivel de evidencia 1)
- bortezomib/ciclofosfamida/dexametasona (CyBORD; nivel de evidencia 2A)
- talidomida/dexametasona (TD; nivel de evidencia 2B).

Para los pacientes en recaída o refractarios a los tratamientos anteriores, la elección de la terapia se basa en la duración de la respuesta al tratamiento previo y a la tolerabilidad del paciente a los fármacos. En general, los pacientes que presentan recaídas luego de 6 meses de completado el tratamiento pueden volver a recibir los fármacos que resultaron eficaces y se utilizaron previamente. Si la recaída es en un tiempo menor de los 6 meses desde el último tratamiento se debe implementar un esquema con fármacos diferentes. Si se trata de enfermedad refractaria, se debe garantizar el cambio completo del esquema terapéutico.⁵

Criterios de Tratamiento en las Recaídas

Las guías del IMGW sugieren que los pacientes en recaída deben presentar, como mínimo, el doble de componente M en 2 mediciones consecutivas separadas por ≤ 2 meses o elevación en los niveles absolutos de proteína M de ≥ 1 g/dl, además de cadenas ligeras libres ≥ 20 mg/dl (junto con un radio alterado de cadenas ligeras libres de Ig), o un valor de proteína M en orina ≥ 500 mg/24 horas en 2 muestras consecutivas separadas por ≤ 2 meses.¹³

Al tratar las recaídas se deben tener en cuenta los factores mencionados en la Figura 4. Al momento de elegir el fármaco para el tratamiento de las recaídas se debe considerar no solo la eficacia sino también la toxicidad y el costo del esquema.¹³

POMALID® (pomalidomida)

La pomalidomida, un análogo estructural de la talidomida y la lenalidomida, pertenece a la clase de los agentes inmunomoduladores (IMiD) y fue aprobada por la FDA en 2013; ha demostrado su utilidad como tratamiento de rescate en pacientes con MM refractario o en recaída, que recibieron al menos 2 regímenes de tratamiento que incluyeron lenalidomida o un inhibidor del proteosoma, y en los que se demostró progresión de la enfermedad en el último ciclo terapéutico.^{3,4} También se observó la eficacia de la pomalidomida en la enfermedad extramedular (EE), que es común en pacientes con MM en etapas terminales y que afecta a los nódulos linfáticos, los tejidos blandos, la piel, los músculos y otros órganos.

La EE se presentó en 13 de 174 pacientes con MM refractario o en recaída, incluidos en un estudio de fase II de la *Mayo Clinic*. La tasa de respuesta con pomalidomida fue de 31%; en 2 pacientes se logró la remisión completa.⁴

POMALID® (pomalidomida) es un nuevo IMiD indicado en pacientes adultos con MM resistente y recidivante, tratados con al menos 2 terapias anteriores que hayan incluido lenalidomida y bortezomib, y que experimentaron progresión de la enfermedad con el último tratamiento.⁴

Indicación

POMALID® (pomalidomida), en combinación con dexametasona, está indicado para pacientes adultos con mieloma múltiple resistente y recidivante que hayan recibido al menos

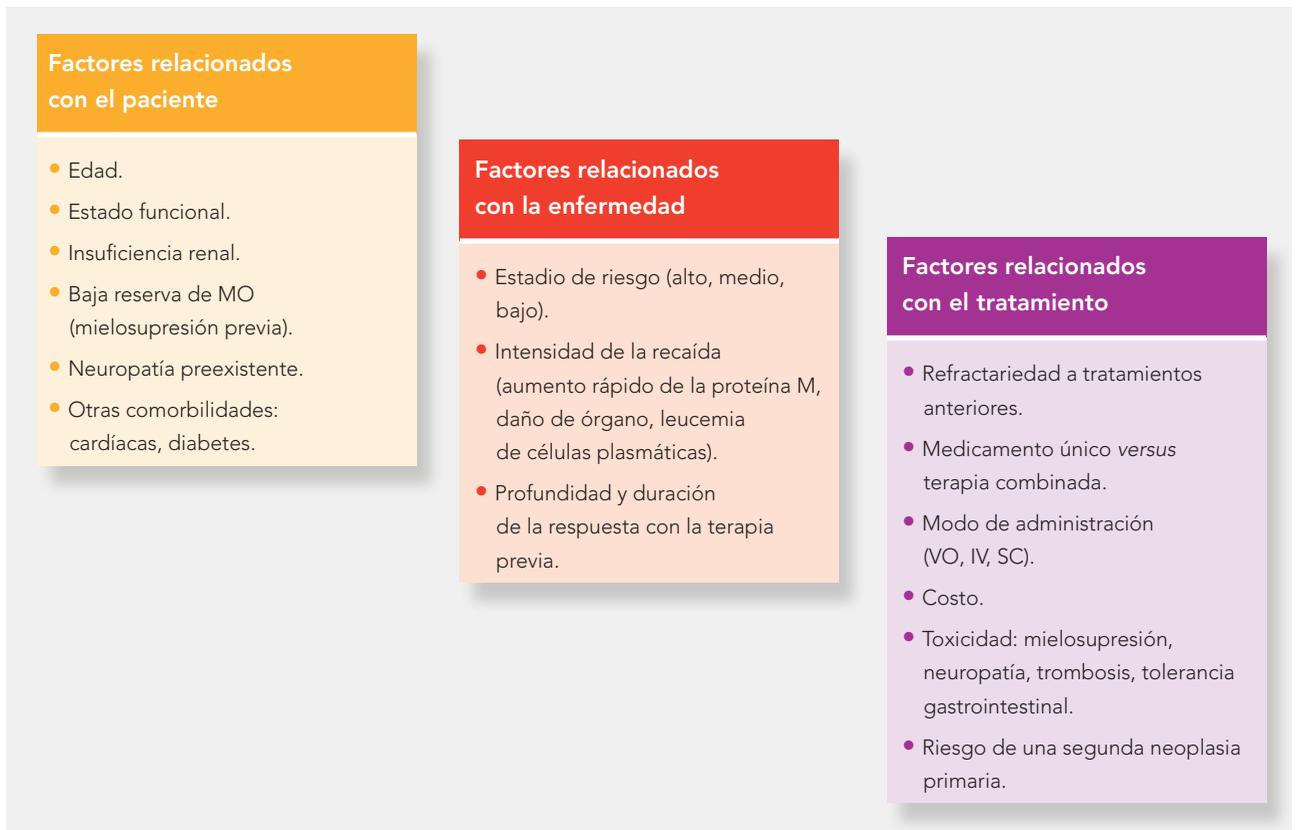


Figura 4. Factores que se deben tener en cuenta para seleccionar el medicamento indicado en recaídas de mieloma múltiple.

MO: médula ósea; VO: vía oral; IV: intravenoso; SC: subcutáneo.

Adaptado de Eslick R, Talaulikar D. *Multiple myeloma: from diagnosis to treatment*. Australian Family Physician 42(10):684-688, Oct 2013.

dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

Mecanismo de Acción

POMALID® (pomalidomida) deriva de la talidomida al añadirle un grupo amino al cuarto carbono del anillo de ftalimida. Aunque el mecanismo de acción aún no es del todo claro, involucra efectos antiangiogénicos, de inmunomodulación, antiinflamatorios en el microambiente del tumor y sobre la proteína cereblon, identificada de manera reciente como objetivo de los IMiD.⁴ POMALID® (pomalidomida) es un potente agente IMiD de la tercera generación, con actividad antimieloma que puede superar la resistencia a la lenalidomida. Los efectos de la pomalidomida se observan tanto a nivel de las células plasmáticas malignas como del microambiente medular, con fuerte sinergia tumoricida en combinación con dexametasona.^{14, 15}

Un mecanismo muy importante de los IMiD es la acción antitumoral directa a través de la estimulación de las células T citotóxicas y el aumento de la actividad de las células *natural killer*, con el incremento en la producción de IL-2 e interferón gamma (citotoxicidad, efecto antiproliferativo y proapoptótico), que es más potente con pomalidomida.^{4,14}

Además, POMALID® (pomalidomida) modula el microambiente medular a través de su efecto antiangiogénico y antiinflamatorio. El efecto *antiangiogénico* es superior al de otros IMiD; inhibe la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento de los fibroblastos y del VEGF, de manera independiente a la producción del TNF-alfa, lo que disminuye la formación de vasos de sangre y el crecimiento del tumor.^{14,15}

Los efectos *antiinflamatorios* de POMALID® (pomalidomida) recaen en la habilidad para inhibir la producción de ciclooxigenasa-2 y la generación de prostaglandinas por parte de los monocitos estimulados por los lipopolisacáridos.

Los IMiD se caracterizan por inhibir el TNF-alfa, que es una de las citoquinas proinflamatorias más importantes en la aparición de cáncer, ya que modula la interacción para la adhesión de las células del mieloma dentro del microambiente tumoral.

También, POMALID® (pomalidomida) tiene una acción inmunomoduladora, ya que mejora la inmunidad celular dirigida contra las células de mieloma, estimulando los linfocitos T citotóxicos, incrementando la actividad de los linfocitos *natural killer* e inhibiendo los linfocitos T regulatorios.^{14,15}

La proliferación y la supervivencia de las células del MM no se ven afectadas por la talidomida, pero sí por POMALID® (pomalidomida), que induce la apoptosis a través de P21 WAF de manera independiente a P53.⁴

La actividad de los diferentes IMiD en el MM depende de la expresión de cereblon, una proteína E3 ligasa. La menor expresión del ARNm de cereblon se relacionó con resistencia a la lenalidomida, no así a POMALID® (pomalidomida), que es eficaz en las células resistentes a la lenalidomida. Por lo tanto, con POMALID® (pomalidomida) no se observa resistencia cruzada.⁴

En un estudio reciente se evaluó la expresión de cereblon en 53 pacientes con MM refractario o en recaída, tratados con pomalidomida y dexametasona. En este estudio, la expresión de cereblon predijo tanto la supervivencia libre de progresión (SLP) como la supervivencia general (SG). Cuando los pacientes en el cuartil más bajo de expresión de cereblon fueron comparados con aquellos en el cuartil más alto, la SLP fue de 3 meses contra 8,9 meses y la SG, de 9,1 meses contra 27,2 meses.⁴ POMALID® (pomalidomida) ejerce efectos antineoplásicos, inmunomoduladores e inhibitorios de la angiogénesis.^{14, 15}

Farmacocinética

Después de la administración por vía oral, el 73% de la pomalidomida se absorbe y las concentraciones máximas en plasma se alcanzan entre las 2 a 3 horas. El tiempo de vida media plasmática es de 7,5 horas en pacientes con MM.^{3,6} En condiciones estables la pomalidomida tiene un volumen medio aparente de distribución de 62 a 138 L. También se distribuye en el semen, a una concentración aproximada de 67% del nivel plasmático, 4 horas después de la administración de la dosis. La pomalidomida es metabolizada por hidroxilación con glucuronidación e hidrólisis, de manera predominante por el sistema enzimático citocromo P450 (CYP) 1A2 y 3A4, aunque también es sustrato de la glucoproteína P.

La depuración corporal global de la pomalidomida es de 7 a 10 L/h. El 10% de la pomalidomida se excreta sin cambios, 2% en orina y 8% en heces. Los metabolitos son eliminados en la orina (73%) y con las deposiciones (15%).⁶

Ventajas

- La pomalidomida no tiene resistencia cruzada; por lo tanto, es eficaz en pacientes resistentes/refractarios a lenalidomida y bortezomib.^{2,7}
- La pomalidomida mejora la SLP y la SG.^{16,17}
- La combinación de pomalidomida/dexametasona en dosis bajas brinda una SLP significativamente más prolongada, con una reducción del 50% en el riesgo de progresión o muerte* (*hazard ratio* [HR]: 0,50; $p < 0,001$).^{16,17}
- La combinación de pomalidomida/dexametasona en dosis bajas prolonga significativamente la SG, con una reducción en el riesgo de muerte del 28%* (HR: 0,72; $p = 0,009$).^{16,17}
- Los beneficios fueron observados tanto en pacientes con perfiles citogenéticos de riesgo estándar como en aquellos con alteraciones citogenéticas específicas asociadas con un pronóstico desfavorable [del(17p) o t(4;14)].¹⁷
- La combinación de pomalidomida/dexametasona en bajas dosis puede brindar beneficios clínicos consistentes a los pacientes con MM refractario o en recaída, independientemente de la terapia previa.¹⁸
- La combinación de pomalidomida/dexametasona en bajas dosis tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes y ofrece alivio sintomático sostenido en pacientes con MM refractario/recidivante fuertemente pretratados.¹⁹
- POMALID® (pomalidomida) es un tratamiento oral que el paciente puede recibir en su domicilio.²⁰

Seguridad de POMALID® (pomalidomida)

El perfil de seguridad de POMALID® (pomalidomida) es favorable y manejable siguiendo las recomendaciones vigentes para la adecuada utilización del producto.^{14,15}

En concordancia con los programas estratégicos de seguridad implementados internacionalmente, tendientes a minimizar los riesgos potenciales de un medicamento preservando sus beneficios terapéuticos, GADOR SA ha desarrollado un plan de gestión de riesgos (PGR) para POMALID® (pomalidomida), refrendado por la Asociación Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Este plan tiene como objetivo identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados con el uso de POMALID®

* Estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, abierto, que evaluó comparativamente la eficacia y la seguridad de pomalidomida/dexametasona en dosis bajas frente a dosis altas de dexametasona en 455 pacientes con MM refractario o en recaída, que habían recibido al menos 2 tratamientos previos con lenalidomida/bortezomib (tiempo medio de seguimiento: 15,4 meses).

(pomalidomida), especialmente los riesgos asociados con el empleo del producto durante el embarazo y la lactancia, y comunicar esos riesgos a los profesionales de la salud.

Los puntos clave del PGR de POMALID® (pomalidomida) son los siguientes:

- Para evitar la exposición embriofetal, POMALID® (pomalidomida) está disponible únicamente en un programa de distribución restringida.
- POMALID® (pomalidomida) está contraindicado en embarazadas y en mujeres en edad reproductiva –a menos que se tomen las precauciones adecuadas para evitar el embarazo–.
- Dado que se ha demostrado la presencia de pomalidomida en el semen humano, los pacientes que utilizan POMALID® (pomalidomida) deben emplear preservativos durante todo contacto sexual con embarazadas o mujeres en edad reproductiva, incluso si han sido sometidos a una vasectomía exitosa.
- Solo los médicos registrados en el PGR pueden prescribir POMALID® (pomalidomida), exclusivamente a pacientes incluidos y que cumplan con todas las condiciones del programa.

Eventos Adversos

Toxicidad Hepática: Se produjeron casos graves de hepatitis aguda con pomalidomida que requirieron la hospitalización del paciente y la suspensión del tratamiento.

Se recomienda monitorizar periódicamente la función hepática durante los 6 primeros meses de tratamiento con pomalidomida y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

Se han registrado casos infrecuentes de reactivación del virus de la hepatitis B, generando en algunos de ellos insuficiencia hepática aguda y discontinuación del tratamiento. Se sugiere realizar una monitorización estricta de los pacientes.

Enfermedad Pulmonar Intersticial: Se observaron casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y otros acontecimientos asociados con esta enfermedad con el uso de pomalidomida.

Para descartar la aparición de EPI debe realizarse una evaluación cuidadosa de los pacientes que presenten un inicio repentino o un empeoramiento idiopático de los síntomas pulmonares. El tratamiento con pomalidomida debe interrumpirse durante la investigación de estos síntomas.

Si se confirma el diagnóstico de EPI, se deberá iniciar el tratamiento adecuado. La administración de pomalidomida solo debe reanudarse tras realizar una evaluación exhaustiva de los beneficios y los riesgos de su reintroducción.

Insuficiencia Cardíaca: Se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, principalmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o factores de riesgo asociados.

POMALID® (pomalidomida) debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo y, en caso de administrarse, los pacientes deben ser controlados para detectar la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

Pomalidomida está asociada con:^{3,4,6,20,21,22,23}

- Tromboembolismo arterial y venoso, por lo que se recomienda la profilaxis antitrombótica.
- Toxicidad hematológica y hepática. Es necesaria la monitorización de los pacientes y la observancia de las recomendaciones posológicas.
- Reacciones de hipersensibilidad, incluidos el angioedema y las alteraciones dermatológicas graves.
- Síndrome de lisis tumoral.

En síntesis, POMALID® (pomalidomida) tiene un perfil de seguridad favorable, con un balance riesgo-beneficio positivo, considerando que se utiliza en combinación con corticosteroides y que los pacientes tratados ya recibieron varias terapias previamente. *La administración de pomalidomida causa menos riesgo de neuropatía periférica que talidomida y menos riesgo de tromboembolismo que lenalidomida.*^{3,5,16}

Las reacciones adversas referidas con mayor frecuencia son neutropenia, neumonía, trombocitopenia, leucopenia, anemia, disminución del apetito, disnea, tos, síntomas digestivos (náuseas, diarrea o constipación) u osteoarticulares (espasmos musculares, dolor óseo). Ocasionalmente, se ha informado sepsis neutropénica, síntomas respiratorios (bronconeumonía, bronquitis, nasofaringitis), neutropenia febril, pancitopenia, alteraciones del medio interno (hiperpotasemia, hiponatremia), disminución del nivel de conciencia, neuropatía sensitiva periférica, mareos, temblores y vértigo, afectación hepática, entre otros.

Se solicita remitirse al prospecto de POMALID® para información detallada acerca del producto. Para mayor información sobre el PGR de POMALID®, consulte el siguiente link www.gador.com.ar/farmacovigilancia o comuníquese al 0800-220-2273 (CARE).

Uso en Poblaciones Específicas

Los pacientes con **factores de riesgo conocidos de tromboembolismo** deben estar estrechamente monitorizados y se deben tomar medidas para intentar minimizar aquellos factores modificables.

Insuficiencia Renal: Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas; evitar el empleo de POMALID® en pacientes con creatinina sérica superior a 3,0 mg/dl.

Insuficiencia Hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas; evitar el empleo de POMALID® en pacientes con bilirrubina sérica superior a 2,0 mg/dl y niveles de transaminasas superiores a 3,0 veces el límite superior normal.

Población Pediátrica: No se han establecido la seguridad y la eficacia de la pomalidomida en pacientes de menos de 18 años.

Población Geriátrica: No se necesita ajustar la dosis de POMALID®.

Contraindicaciones

La administración de POMALID® (pomalidomida) está contraindicada durante el embarazo y en las mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo. También, en los pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas.

POMALID® (pomalidomida) está contraindicado en los casos de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes.²⁰

Tabla 2. Ajustes de la dosis de POMALID® (pomalidomida).

Evento	Conducta	Observaciones
Neutropenia RAN < 500/ μ l o neutropenia febril (fiebre $\geq 38,5^{\circ}$ C y RAN < 1000/ μ l). Para cada disminución posterior a menos de 500/ μ l.	Interrumpir el tratamiento. Control semanal con hemograma completo. Interrumpir el tratamiento.	Reanudar el tratamiento con 3 mg de pomalidomida al día con RAN $\geq 500/\mu$ l. Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de pomalidomida que la dosis previa con RAN $\geq 500/\mu$ l.
Trombocitopenia Plaquetas < 25 000 / μ l. Para cada disminución posterior a menos de 25 000/ μ l.	Interrumpir el tratamiento. Control semanal con hemograma completo. Interrumpir el tratamiento.	Reanudar el tratamiento con 3 mg de pomalidomida al día con plaquetas $\geq 50 000/\mu$ l. Reanudar el tratamiento con 1 mg menos de pomalidomida que la dosis previa con plaquetas $\geq 50 000 \times \mu$ l.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos.

Adaptado de POMALID®, prospecto. Fecha última revisión ANMAT: Julio 2016.²⁰

Dosis y Administración

El tratamiento debe iniciarse y ser monitorizado por médicos con experiencia en el tratamiento del MM.²⁰

La dosis inicial recomendada de POMALID® (pomalidomida) es de 4 mg una vez al día, por vía oral. La cápsula debe tomarse entera, preferentemente con agua, con alimentos o sin ellos, a la misma hora. Se administra en una sola dosis diaria los días 1 a 21 de ciclos repetidos de 28 días, combinada con dexametasona.^{5,13,20} La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio. El tratamiento debe suspenderse si existen signos de progresión de la enfermedad.

Evitar la coadministración de inhibidores potentes de CYP1A2. Si fuera necesario coadministrar inhibidores potentes de CYP1A2 en presencia de inhibidores potentes de CYP3A4 y gp-P, reducir la dosis de POMALID® (pomalidomida) a la mitad.

Las modificaciones en las dosis por toxicidad hematológica se muestran en la Tabla 2.^{5,20}

En el caso de otras reacciones adversas de grado 3 o 4 relacionadas con la pomalidomida, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento y reanudarlo con un 1 mg menos que la dosis previa una vez que haya disminuido la reacción adversa a un grado inferior o igual a 2.

Si la reacción adversa ocurre tras disminuciones de la dosis a 1 mg, entonces debe suspenderse el tratamiento con POMALID®

ENSAYOS CLÍNICOS DE EFICACIA DE POMALIDOMIDA

Estudios de Fase I

En un estudio de fase I, abierto, con escalonamiento de dosis (1, 2, 5 y 10 mg) se analizaron 24 pacientes con MM refractario o en recaída. Con una mediana de 3 líneas terapéuticas utilizadas previamente, en las que se incluyeron, entre otros, talidomida y trasplante autólogo de células madre, el 54% de los pacientes tuvo al menos una respuesta parcial al tratamiento

con pomalidomida y el 17% alcanzó la remisión completa. Los resultados se confirmaron con una segunda fase, en 20 pacientes fuertemente pretratados, que recibieron un régimen de dosis de día alternante; el 50% obtuvo una respuesta parcial y el 10% alcanzó la remisión completa.⁴

El MM-002 fue un estudio aleatorizado y abierto, en fase I/II, realizado en pacientes refractarios a lenalidomida y bortezomib. Este trabajo estableció una dosis máxima tolerada de 4 mg por 21 días. En los 38 pacientes fuertemente pretratados, la tasa de respuesta general fue de 21%. En sujetos refractarios, tanto a lenalidomida como a dexametasona, el 25% obtuvo respuesta. No se halló una relación entre la dosis de pomalidomida y la presencia de efectos adversos, a excepción de la neutropenia.^{4,22}

Estudios de Fase II

El primer estudio de fase II de pomalidomida y dexametasona evaluó a 60 pacientes con MM refractario o en recaída con 1 a 3 tratamientos previos. Se administró pomalidomida en dosis de 2 mg diarios de manera continua (ciclos de 28 días), con dexametasona en dosis de 40 mg semanales. Evaluados según los criterios del IMGW, el 63% de los pacientes respondió al tratamiento, mientras que el 5% presentó remisión completa. El 28% y el 30% de los enfermos obtuvieron una muy buena respuesta parcial o una respuesta parcial, respectivamente. Es de destacar que se observó respuesta en el 40% de los pacientes refractarios a lenalidomida, en el 37% de los sujetos refractarios a talidomida y en el 60% de los participantes refractarios a bortezomib. El promedio de la SLP fue de 11,6 meses.⁴

En el estudio de fase II MM-002, aleatorizado, multicéntrico y abierto, se evaluó la eficacia y la seguridad de pomalidomida; fueron aleatorizados 221 pacientes para recibir pomalidomida (4 mg/día, días 1 a 21 en ciclos de 28 días) o pomalidomida más dexametasona en dosis bajas (40 mg por semana). Se observó respuesta parcial superior en el 34% de los individuos del grupo de tratamiento combinado y en el 15% del grupo de monoterapia. En pacientes con enfermedad refractaria a bortezomib y lenalidomida, el 30% tratado con pomalidomida y dexametasona y el 16% que recibió solamente pomalidomida lograron la remisión parcial de la enfermedad. El seguimiento fue de 14,2 meses y el promedio de la SLP fue de 4,2 y 2,7 meses, respectivamente, en tanto que la SG fue de 16,5 y 13,6 meses, en igual orden. Según lo observado, pomalidomida y dexametasona confirmaron su acción sinérgica; así, constituye una opción importante para los pacientes resistentes o refractarios con MM.^{4,24}

El grupo de la *Mayo Clinic* reunió a una cohorte de 34 pacientes refractarios a lenalidomida que fueron tratados con 2 mg/día de pomalidomida de manera continua y dexametasona en dosis de 40 mg semanales. El porcentaje de respuesta fue del 47%, con un 31% de los participantes que alcanzó, al menos, la respuesta parcial. El promedio de tiempo hasta lograr la respuesta fue de 2 meses, el de la duración de la respuesta fue de 9,1 meses y el del tiempo total de sobrevida, de 13,9 meses.⁴

En 2 estudios secuenciales de fase II, también el grupo de la *Mayo Clinic* evaluó 2 estrategias diferentes de tratamiento en pacientes refractarios a bortezomib y lenalidomida: pomalidomida en dosis de 2 mg/día o 4 mg/día con dexametasona en dosis de 40 mg semanales (días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo, en ciclos de 28 días). Cada cohorte contó con 35 pacientes; el 49% de los individuos que recibió 2 mg respondió, en comparación con el 43% del grupo tratado con 4 mg. En ambas cohortes, el 26% logró al menos una respuesta parcial. Las tasas de sobrevida global fueron del 78% y 67% a los 6 meses en las cohortes de 2 mg y 4 mg, respectivamente.

Tabla 3. Tratamiento del mieloma múltiple con pomalidomida y dosis bajas o altas de dexametasona. Porcentaje de respuesta.

Tipo de respuesta	Pomalidomida	
	Dosis bajas de dexametasona	Dosis altas de dexametasona
Respuesta general	31%	10%
- Completa/completa restringida	1%	0%
- Parcial muy buena	5%	< 1%
- Respuesta parcial	26%	9%
Respuesta menor	8%	6%
Enfermedad estable	43%	46%
Enfermedad progresiva	10%	27%
No apreciable	9%	12%

Adaptado de San Miguel JF, Weisel K, Dimopoulos M, 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 Oncology 14(11):1055-1066, Oct 2013.

Tabla 4. Sobrevida según tratamiento seleccionado.

Sobrevida libre de progresión	POM-dex	DEX
Casos censurados	138 (45,7%)	50 (32,7%)
Casos con progresión u óbito	164 (54,3%)	103 (67,3%)
Mediana de sobrevida en semanas (IC95%)	15,7 (13,0-20,1)	8,0 (7,0-9,0)

POM-dex: pomalidomida y dosis bajas de dexametasona; DEX: dosis altas de dexametasona

Adaptado de Hanaizi Z, Flores B, Pignatti F y col. *The European Medicines Agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use.* The Oncologist 20(3):329-334, Mar 2015.

En el estudio 2009-02, de fase II, el *Intergroupe Francophone du Myélome* evaluó a 84 pacientes con enfermedad sintomática progresiva y antecedente de al menos 2 ciclos de tratamiento con bortezomib y 2 ciclos con lenalidomida, en combinación o por separado. Los investigadores analizaron 2 esquemas de pomalidomida: 4 mg/día, por 21 días, en un ciclo de 28 días, o 4 mg/día de manera continua, por 28 días, en un ciclo de 28 días, ambos acompañados por 40 mg de dexametasona semanales. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos. Se obtuvo respuesta en el 35% del grupo que recibió pomalidomida por 21 días y en el 34% de los pacientes tratados de manera continua. La duración media de la respuesta, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y la SLP fueron de 7,3, 5,4 y 4,6 meses, respectivamente, similares entre las cohortes. A los 23 meses de seguimiento, la media de la SG fue de 14,9 meses, con 44% de los pacientes vivos a los 18 meses. El efecto

adverso más frecuente fue la mielosupresión, que pudo ser manejada. El estudio evidenció que la combinación de pomalidomida y dexametasona en bajas dosis es muy eficaz y bien tolerada para el tratamiento de MM en recaída y refractario, especialmente en pacientes fuertemente pretratados refractarios a pomalidomida y bortezomib.

Estudios de Fase III

El estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico MM-003 comparó la administración de pomalidomida más dexametasona en dosis bajas o altas en 455 pacientes mayores de 18 años con MM refractario a lenalidomida, bortezomib o ambos y en recaída. Los pacientes fueron asignados a recibir 4 mg de pomalidomida por 21 días más 40 mg semanales de dexametasona ($n = 302$) o 40 mg de dexametasona los días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 de un ciclo de 28 días ($n = 153$). Luego de una mediana de seguimiento de 10 meses, las tasas de respuesta, la SLP y la SG fueron mayores y estadísticamente significativas para el grupo de pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Tabla 3). La SLP, estimada con el método de Kaplan-Meier y con la prueba de *log rank* estratificada, fue de 15,7 semanas para el primer grupo y de 8,0 semanas para los pacientes que recibieron solo dexametasona (Tabla 4). El análisis de la SG se realizó luego de la muerte de 212 pacientes de ambos grupos del estudio. Los beneficios también se observaron en pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento, incluso aquellos con antecedente de trasplante y > 75 años (en quienes la dosis de dexametasona se disminuyó a 20 mg/día). Los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones (68% de los pacientes), la anemia y la neutropenia.^{3,4,6,16}

En una puesta al día del estudio STRATUS (MM-010) se evaluó la seguridad y la eficacia de pomalidomida y de dexametasona en dosis bajas en una amplia muestra de pacientes ($n = 682$) con MM refractario a lenalidomida y bortezomib y en recaída, o solamente refractarios. La pomalidomida se administró en dosis de 4 mg, los días 1 a 21 de ciclos de 28 días, en combinación con 40 mg de dexametasona (20 mg en los pacientes > 75 años), los días 1, 8, 15 y 22, hasta lograr una respuesta parcial o hasta que la toxicidad producida fuera inaceptable. Todos los pacientes recibieron tromboprolifaxis. El tiempo medio de seguimiento fue de 16,8 meses. La mediana de la SLP y de la SG fue de 4,6 meses y 11,9 meses, respectivamente. Los efectos adversos hematológicos más frecuentes fueron la neutropenia (49,7%), la anemia (33,0%) y la trombocitopenia (24,1%), en tanto que los no hematológicos incluyeron la neumonía (12,9%), la fatiga (5,9%) y la hipercalcemia (5%). Los porcentajes de trombosis venosa profunda y de neuropatía fueron muy bajos (1,6% y 1,5%, respectivamente). El estudio confirmó que el esquema de pomalidomida y dexametasona en dosis bajas fue eficaz y bien tolerado.²⁵

CONCLUSIONES

- ▲ La pomalidomida es un IMiD de nueva generación, análogo estructural de la talidomida y la lenalidomida.^{3,4}
- ▲ En las investigaciones realizadas se ha demostrado:^{3,4,22,24,25}
 - Una acción inmunomoduladora potente, con actividad antimieloma que puede superar la resistencia a la lenalidomida y el bortezomib.
 - Mejora de la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de los pacientes con MM en recaída o refractario al tratamiento.
 - La combinación de pomalidomida y dexametasona en dosis bajas, utilizada como tratamiento de rescate en los pacientes con MM refractario o en recaída fuertemente pretratados, tiene un impacto positivo sostenido sobre la calidad de vida de los enfermos.
- ▲ POMALID® (pomalidomida) es un nuevo IMiD indicado en pacientes adultos con MM resistente y recidivante, tratados con al menos 2 terapias anteriores que hayan incluido lenalidomida y bortezomib, y que experimentaron progresión de la enfermedad con el último tratamiento.⁴
- ▲ El perfil de seguridad de POMALID® (pomalidomida) es favorable y manejable siguiendo las recomendaciones vigentes para la adecuada utilización del producto.²⁰

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Hematología (SAH). Guías hematológicas de diagnóstico y tratamiento; 2015.
2. Rajkumar SV. CME Information multiple myeloma 2014 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology* 89(10):999-1010, Oct 2014.
3. Hanaizi Z, Flores B, Pignatti F y col. The European Medicines Agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *The Oncologist* 20(3):329-334, Mar 2015.
4. McCurdy AR y Lacy MQ. Pomalidomide and its clinical potential for relapsed or refractory multiple myeloma: an update for the hematologist. *Therapeutic Advances in Hematology* 4(3):211-216, Jun 2013.
5. Clarck SM, Steinbach A, Clemmons AB. Pomalidomide for the treatment of multiple myeloma. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* 5(1):51-56, Ene-Feb 2014.
6. Editorial Executive Committee. Pomalidomide. *Australian Prescriber* 38(1):1-2, Feb 2015.
7. Anderson KC, Alsina M, Yahalom J y col. NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Clinical Practice in Oncology Multiple Myeloma Version 2.2016; 2016.
8. Lacy MQ, Allred JB, Mikhael JR y col. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood* 118(11):2970-2975, Sep 2011.
9. Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncology* 17:e328-e346, Ago 2016.
10. Eslick R. Multiple myeloma: from diagnosis to treatment. *Australian Family Physician* 42(10):684-688, Oct 2013.
11. Görgün G, Calabrese E, Anderson KC y col. Immunomodulatory effects of lenalidomide and pomalidomide on interaction of tumor and bone marrow accessory cells in multiple myeloma. *Blood* 116(17):3227-3237, Oct 2010.
12. Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, et al. NCCN Guidelines Insights: multiple myeloma, version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 14(4):389-400, Abr 2016.
13. Mikhael JR. A practical approach to relapsed multiple myeloma. *American Society of Hematology. Education Program* 2014(1):262-267, Dic 2014.
14. Richardson P, Mark TM, Lacy MQ. Pomalidomide: new immunomodulatory agent with potent antiproliferative effects. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 88:S36-S44, 2013.
15. Fouquet G, Bories C, Guidez S, et al. Pomalidomide for multiple myeloma. *Expert Rev Hematol* 7(6):719-731, Dic 2014.
16. San Miguel JF, Weisel K, Dimopoulos M, 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 Oncology* 14(11):1055-1066, Oct 2013.
17. Dimopoulos M, Weisel WK, Song KW, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica* 100(10):1327-1333, Oct 2015.
18. San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, et al. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(10):1334-1339, Oct 2015.
19. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, 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 & Leukemia* 15(9):519-530, Sep 2015.
20. POMALID®, prospecto. ANMAT Certificado 58003, disposición 7583, 14/7/2016. Buenos Aires: Laboratorio GADOR SA.
21. Lacy MQ y McCurdy AR. Pomalidomide. *Blood* 122(14):2305-2309, Oct 2013.
22. Richardson PG, Siegel D, Anderson KC, et al. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. *Blood* 121(11):1961-1967, Mar 2013.
23. Dimopoulos MA, Palumbo A, Moreau P, et al. Safety and efficacy in the Stratus (MM-010) trial, a single-arm phase 3b study evaluating pomalidomide + low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 124(21):80, Dic 2014.
24. Richardson PG, Siegel DS, Anderson KC, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood* 123(12):1826-1832, Mar 2014.
25. Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Weisel KC, et al. An updated analysis of the Stratus trial (MM-010): safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 126(23):4225, 2015.



Los textos de este fascículo han sido seleccionados por el Laboratorio Gador S.A.

Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran sólo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto.

Monografía de producto POMALID es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

POMALID® 1-2-3-4 mg. Cápsulas duras. Venta bajo receta archivada. COMPOSICION: Cada cápsula dura de 1 mg – 2 mg – 3 mg – 4 mg contiene: Pomalidomida 1 – 2 – 3 – 4 mg respectivamente; excipientes c.s. ACCION TERAPEUTICA: Agente inmunomodulador antineoplásico. INDICACIONES: En combinación con dexametasona, está indicado para pacientes adultos con mieloma múltiple resistente y recidivante 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. POSOLOGIA Y FORMA ADMINISTRACION: Las mujeres en edad fértil deberán tener pruebas de embarazo negativas y emplear métodos anticonceptivos antes de iniciar el tratamiento con POMALID®. La dosis inicial recomendada es de 4 mg de POMALID® una vez al día por vía oral, en los días del 1 al 21 de ciclos repetidos de 28 días, hasta la progresión de la enfermedad. Se administra en combinación con dexametasona. Debe tomarse entero, preferiblemente con agua, con o sin alimentos, a la misma hora cada día; las cápsulas no deben abrirse, romperse ni masticarse. La posología se mantiene o modifica en función de los resultados clínicos y de laboratorio (consultar prospecto completo del producto). El tratamiento debe suspenderse si existe evidencia de progresión de la enfermedad. CONTRAINDICACIONES: Embarazo. Mujeres con capacidad de gestación, a menos que se cumplan todas las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo. Pacientes varones incapaces de seguir o cumplir las medidas anticonceptivas requeridas. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus componentes. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Teratogenicidad. Es esperable un efecto teratogénico. Todas las pacientes deben cumplir las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo a menos que exista evidencia fiable de que la paciente no tiene capacidad de gestación. Dado que la pomalidomida está presente en el semen humano durante el tratamiento, todos los pacientes varones que tomen POMALID® deben usar preservativos en cualquier tipo de contacto sexual heterosexual durante todo el tratamiento, durante la interrupción de la administración y hasta 28 días después del final de la terapia, si su pareja está embarazada o tiene capacidad de gestación y no está usando ningún método anticonceptivo. Los pacientes no deben donar sangre, semen o esperma durante el tratamiento ni en el plazo de 28 días después de la suspensión del tratamiento con POMALID®. Toxicidad hematológica. Se debe monitorizar a los pacientes y estar atento en busca de posibles reacciones adversas hematológicas, especialmente neutropenia y signos de hemorragia. Se debe advertir a los pacientes que informen rápidamente acerca de los episodios febriles que presenten. Efectuar un hemograma completo al inicio del tratamiento, semanalmente durante las primeras 8 semanas, y después en forma mensual. Eventos tromboembólicos. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo deben estar estrechamente monitorizados y deben tomarse medidas para intentar minimizar aquéllos modificables. Es recomendable el uso de terapia anticoagulante (si no está contraindicada). Neuropatía periférica/Disfunción cardíaca significativa/Síndrome de lisis tumoral. Se deben adoptar las precauciones adecuadas. Segundas neoplasias malignas primarias. Evaluar cuidadosamente a los pacientes antes y durante el tratamiento. Reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas graves asociadas a talidomida o lenalidomida pueden presentar un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad y no deben utilizar POMALID®. Mareos y confusión. Los pacientes deben evitar las situaciones en las que el mareo o la confusión puedan representar un problema y no deben tomar otros medicamentos que puedan causar mareo o confusión sin solicitar antes consejo médico. Insuficiencia renal: Los pacientes con insuficiencia renal deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas; evitar el empleo en pacientes con creatinina sérica superior a 3,0 mg/dl. Insuficiencia hepática: Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser monitorizados cuidadosamente por la aparición de reacciones adversas; evitar el empleo en pacientes con bilirrubina sérica superior a 2,0 mg/dl y niveles de transaminasas superiores a 3,0 veces el límite superior normal. Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y la eficacia de la pomalidomida en pacientes de menos de 18 años de edad. Embarazo: Se espera un efecto teratogénico de la pomalidomida en humanos. Lactancia: Se debe decidir entre suspender la lactancia o el tratamiento con POMALID®, tras considerar la importancia de la terapia para la madre. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: De producirse fatiga, disminución del nivel de conciencia, confusión o mareos, los pacientes no deben conducir automóviles, utilizar máquinas o realizar cualquier actividad peligrosa. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción: Evitar la coadministración de inhibidores potentes de CYP1A2. Si fuera necesario coadministrar inhibidores potentes de CYP1A2 en presencia de inhibidores potentes de CYP3A4 y gp-P, reducir la dosis de POMALID® a la mitad. El hábito de fumar cigarrillos puede reducir la exposición a la pomalidomida. Deben emplearse con precaución los agentes eritropoyéticos así como otros agentes que puedan aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos. REACCIONES ADVERSAS: Frecuentes: neumonía; neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia; disminución del apetito; disnea, tos; diarrea, náuseas, estreñimiento; dolor óseo, espasmos musculares; fatiga, pírexia, edema periférico. Ocasionales: sepsis neutropénica, bronconeumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio, nasofaringitis; neutropenia febril, pancitopenia; hiperpotasemia, hiponatremia; estado de confusión; disminución del nivel de conciencia, neuropatía sensitiva periférica, mareos, temblor; vértigo; trombosis venosa profunda; embolia pulmonar, epistaxis; vómitos; erupción, prurito; insuficiencia renal, retención urinaria; dolor pélvico; disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de leucocitos, disminución del recuento de plaquetas, aumento de la alanina aminotransferasa. Raras: síndrome de lisis tumoral; hiperbilirrubinemia. Frecuencia no establecida: infección del tracto urinario; linfopenia; hiperglucemia, hipercalcemia, hipocalcemia; insomnio, ansiedad; cefalea; enfermedad pulmonar intersticial; hiperhidrosis, sudoración nocturna, piel seca; dolor de espalda, dolor musculoesquelético, artralgia, dolor de extremidades, debilidad muscular; escalofríos, dolor; elevación de la creatinemia. Ante la presencia de eventos adversos agradeceremos comunicarse telefónicamente al 0800-220-2273(CARE) o por mail a farmacovigilancia@gador.com. Toda presunta exposición fetal a POMALID® debe ser comunicada a las autoridades sanitarias o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., al teléfono +54 11 4858 9000 (interno 229) o por correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com. Plan de Gestión de Riesgos de POMALID®: En concordancia con los programas estratégicos de seguridad implementados internacionalmente, tendientes a minimizar los riesgos potenciales de un medicamento preservando sus beneficios terapéuticos, GADOR S.A. ha desarrollado un Plan de Gestión de Riesgos para POMALID®. PRESENTACION: Envases conteniendo 21 capsulas. GADOR S.A. Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel: (011) 4858-9000. Para mayor información leer el prospecto completo del producto o consultar en www.gador.com.ar. Fecha de última revisión ANMAT: Jul-2016.

POMALID[®]

Pomalidomida / Cápsulas 1, 2, 3 y 4 mg

UNA NUEVA OPCIÓN TERAPÉUTICA PARA EL PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE



Presentaciones:

Cápsulas de 1, 2, 3 y 4 mg

EL POTENCIAL DE CAMBIAR EL CURSO DE LA ENFERMEDAD Y MEJORAR A LOS PACIENTES¹



POMALID[®]
(pomalidomida)
es un potente agente
inmunomodulador de la nueva
generación, con actividad
anti-mieloma que puede
superar la resistencia a la
lenalidomida^{2,3}



POMALID[®]
(pomalidomida)
mejora la supervivencia libre
de progresión y la supervivencia
global^{4,5}



La combinación de
pomalidomida + dexametasona
en bajas dosis tiene un
impacto positivo en la calidad
de vida de los pacientes, y
ofrece un alivio sintomático
sostenido en pacientes con MM
refractario o en recaída
fuertemente pretratados⁶