

LENALIDOMIDA (Revlimid®)

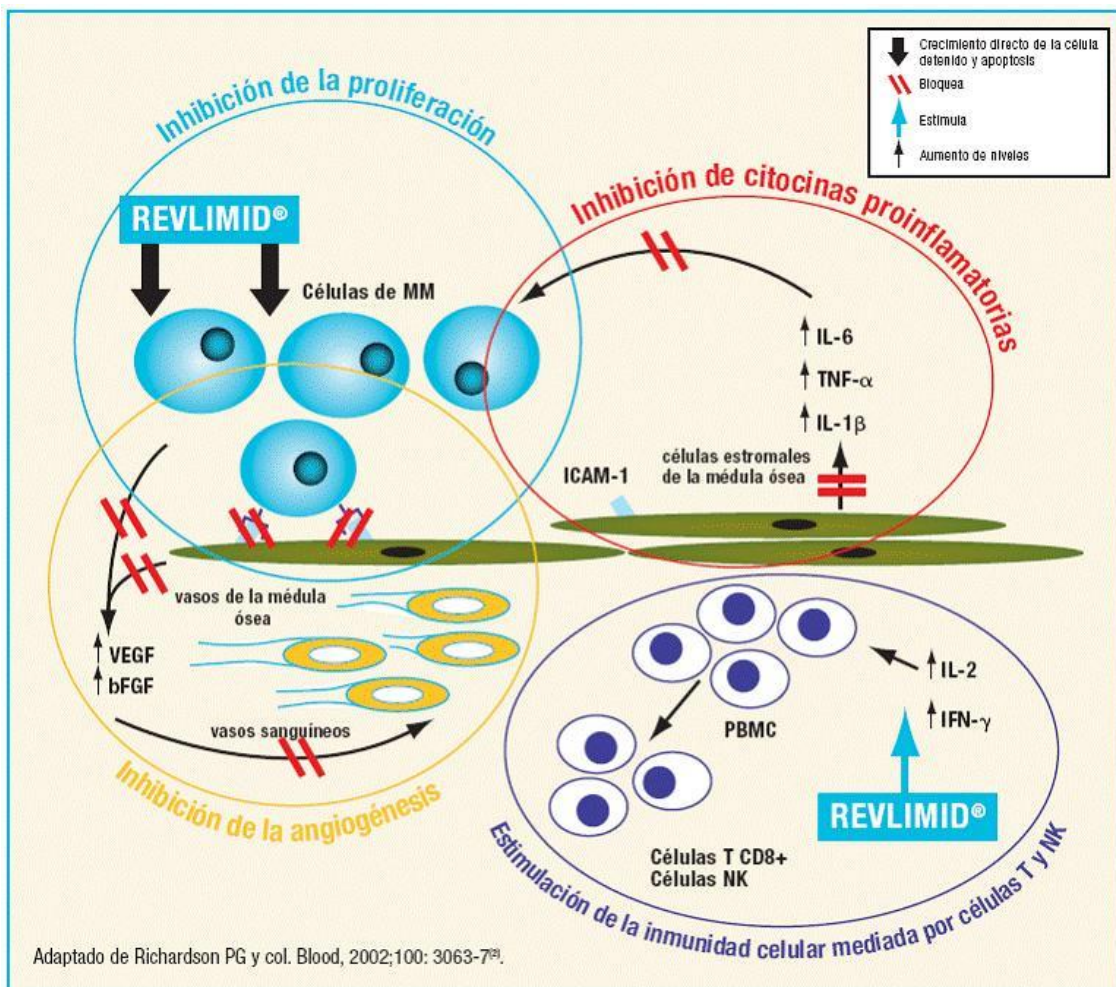
La Lenalidomida (Revlimid®) es un análogo de la Talidomida, que se incluye dentro de las drogas inmunomoduladoras (IMiDs), con efectos terapéuticos prometedores en diversas patologías oncohematológicas. Está aprobada en combinación con dexametasona para el tratamiento del Mieloma Múltiple en recaída o refractario y en monoterapia en Síndromes mielodisplásicos asociados a la delección 5q. La Lenalidomida (Len) también ha demostrado su actividad en varios síndromes linfoproliferativos como en la Leucemia linfática crónica y en el Linfoma T cutáneo, así como en Linfoma no Hodgkin (LNH) en monoterapia o en combinación con Rituximab. Se han hecho múltiples hipótesis en relación a su mecanismo de acción que incluiría por un lado una actividad inmunomoduladora y otra no inmunomoduladora.⁽¹⁾

Los mecanismos de acción de la Lenalidomida son múltiples, pero debemos destacar entre ellos:

- 1°- Inhibición de la proliferación de algunas células tumorales hematopoyéticas, como las células del mieloma múltiple.
- 2°- Inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias, como TNF-alfa, IL-6 y/o IL-1 beta.
- 3°- Inhibición de la angiogénesis, bloqueando la migración y la adhesión de células endoteliales y la formación de microcapilares.

4º- Estimulación de la inmunidad celular mediada por células T y NK, aumentando la proliferación, activación y producción de las mismas. (2)

En la siguiente imagen se puede ver de modo gráfico el mecanismo de acción de la Lenalidomida en la patología oncohematológica en la que más se ha estudiado, el mieloma múltiple (figura 1).



VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
bFGF: Basic Fibroblast Growth Factor

ICAM: Inhibitor of Cell Adhesion Molecule
PBMCs: Peripheral Blood Mononuclear Cells

"© American Society of Hematology. The research was originally published in Blood. Richardson PG et al. Blood 2002, 100: 3063-7. Reprinted with permission from the American Society of Hematology, which does not endorse any particular uses of this document. The American Society of Hematology is not responsible for the completeness or the accuracy of the translation."

TRATAMIENTO CON LENALIDOMIDA

Se han comunicado los resultados del tratamiento con Lenalidomida en múltiples ensayos clínicos, para diferentes síndromes linfoproliferativos que comentaremos separadamente en los siguientes apartados:

1. Linfomas indolentes

Inicialmente, se comunican los resultados de diversos estudios fase II al congreso de la Sociedad Americana de Hematología (ASH). Witzig et al, comunican los resultados de un ensayo fase II valorando seguridad y eficacia con Lenalidomida en monoterapia en pacientes con Linfoma no Hodgkin indolente en recaída o refractario, que hubieran recibido al menos una línea terapéutica previa. 23 pacientes recibieron Lenalidomida a dosis de 25 mg/día oral durante 21 días cada 28 días continuando tratamiento durante 52 semanas según tolerancia o hasta progresión de la enfermedad. Las histologías incluidas fueron diversas: linfoma linfocítico de célula pequeña, linfoma folicular grado 1 y 2, linfoma B marginal ganglionar. La mediana de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento con Len fue de 7.6 años y la mediana de regímenes terapéuticos previos fue de tres. La tasa de control tumoral fueron del 60% con un 13% de los pacientes que obtuvieron respuesta parcial, 30% estabilización y 26% progresión de la enfermedad. La toxicidad grado 3 o 4 ocurrió en el 39% de los pacientes, predominantemente toxicidad hematológica grado 3.

Lenalidomida en monoterapia en LNH indolentes muestra actividad con toxicidad manejable. ⁽³⁾

Posteriormente los mismos autores con el mismo esquema terapéutico sobre 43 pacientes con LNH indolente en recaída o refractario (linfoma linfocítico, linfoma folicular grado 1 y 2, linfoma B marginal del ganglio y linfoma marginal extranodal tipo MALT). Obtuvieron un 26% de respuestas objetivas, con un 34% de estabilizaciones y un 30% de progresiones. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.6 meses para todos los pacientes. La toxicidad hematológica grado 4 fue del 14% (neutropenia), grado 3 del 21% (neutropenia) y 12% (trombopenia), por lo que concluyen que Lenalidomida oral en monoterapia es activa con efectos secundarios manejables en pacientes con LNH indolente en recaída o refractarios. ⁽⁴⁾

Otra comunicación reciente muestra los resultados de eficacia y seguridad dentro de un ensayo fase II con Lenalidomida oral en monoterapia en pacientes con LNH indolente en recaída o refractarios. Los 43 pacientes incluidos en el estudio, habían recibido al menos una línea terapéutica previa, y recibieron Lenalidomida oral 25 mg/día, durante 21 días cada 28 días, continuando dicho tratamiento 52 semanas según tolerancia o hasta progresión de la enfermedad. Las histologías incluidas fueron iguales a los estudios previos. De todos los pacientes el 26% presentaron respuesta objetiva (2 respuestas completas, 1 respuesta completa no confirmada, y 8 respuestas parciales), 15 pacientes presentaron enfermedad estable y 13 progresión. La mediana de tiempo de respuesta fue de 3.6 meses y la

mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.6 meses para todos los pacientes y al menos de 7.7 meses para los pacientes que respondieron. Los efectos adversos grado 4 más frecuentes fueron neutropenia (14%) y grado 3 la neutropenia (21%) y trombopenia (12%). Estos autores concluyen que, la Lenalidamida oral en monoterapia es activa en LNH indolente en recaída o refractario, con respuestas en el 26% de los pacientes con efectos secundarios manejables. ⁽⁵⁾

2. Linfoma del manto

En un ensayo fase I/II con Lenalidamida oral en combinación con Rituximab® en pacientes con linfoma del manto en recaída o refractario, muestra actividad a través de un doble mecanismo de actuación: Rituximab dirigido contra el antígeno CD20 y la Len sobre el microambiente del linfoma del manto. El esquema utilizado consistió en Len oral diariamente los días 1 a 21 cada 28 días y Rituximab 375 mg/m² i.v. semanalmente 4 semanas. Se evaluaron 13 pacientes, con una mediana de 3 líneas terapéuticas previas, incluyendo tratamiento previo con Talidomida o Rituximab independientemente de la resistencia. Cuando se determinó la MTD con Len se objetivó que no había respuestas con 10 o 15 mg. Con 20 mg después de 2 ciclos, se objetivó respuesta en todos los pacientes con excepción de 1 paciente que progresó. Los pacientes con respuesta menor o respuesta parcial que continúan recibiendo Len pueden mejorar la respuesta a respuesta parcial o completa.

Concluyen en este estudio que la MTD para la Len con Rituximab en pacientes con Linfoma del manto en recaída

o refractario fue de 20 mg oral y diariamente durante 21 días seguidos cada 28 días con respuestas objetivas y adecuado perfil de toxicidad. ⁽⁶⁾

En una comunicación posterior de los mismos autores previos con el mismo régimen terapéutico en pacientes con linfoma del manto en recaída o refractarios, confirman una tasa de respuestas globales del 70%, con una media de tiempo a respuesta de 2 ciclos, y con un buen perfil de toxicidad. ⁽⁷⁾

Otros autores comunican también resultados preeliminares de actividad y seguridad del tratamiento con Lenalidomida oral en pacientes con Linfoma del manto en recaída o refractario. Incluyeron en este estudio 15 pacientes con Linfoma del manto en recaída o refractario con una mediana de regímenes terapéuticos previos de 4. Los pacientes recibieron Lenalidomida 25 mg oral diariamente durante 21 días cada 28 días y continuaron tratamiento durante 52 semanas siempre que la tolerancia fuese buena o hasta progresión de la enfermedad. Objetivaron respuestas objetivas en el 53% de los pacientes con toxicidad manejable. Cabe destacar que no se produjeron respuestas en los pacientes con alta carga tumoral ($\geq 50 \text{ cm}^2$) o en aquellos cuyo tiempo desde la última dosis de rituximab fue corto (< 230 días). ⁽⁸⁾

Otros estudios en marcha exploran la utilidad de Lenalidomida en combinación con otros fármacos como Talidomida y Rituximab. ⁽⁹⁾

3. Linfomas agresivos

En el estudio de Wiernik et al. comunicado en el ASH del 2006, presenta sus resultados de un ensayo fase II en 31 pacientes, utilizando Lenalidomida en monoterapia (25 mg/día, 21 días seguidos cada 28 días durante 52 semanas según tolerancia o hasta progresión de la enfermedad), en pacientes con Linfoma no Hodgkin agresivo (la mayoría Linfoma B difuso de células grandes-LBDCG-) en recaída o refractario, incluyendo un 67% de pacientes que habían recibido trasplante de precursores hematopoyéticos.

Los resultados fueron prometedores con un 32% de respuestas objetivas, con una mediana de tiempo a respuesta de 2 meses. La toxicidad predominante fue la hematológica, con sólo el 13% de efectos adversos grado 4.

Los autores concluyen que en pacientes con LNH agresivo en recaída o refractario la Lenalidomida en monoterapia es activa con efectos secundarios manejables. ⁽¹⁰⁾

Posteriormente los mismos autores comunican sus resultados en 49 pacientes con LNH agresivos en recaída o refractarios tratados con Lenalidomida oral con el mismo esquema previo, analizando la respuesta a Lenalidomida en relación con tratamiento previo con Rituximab y carga tumoral. La respuesta a Lenalidomida estaba asociada a tumores con baja carga tumoral (52% para $<50 \text{ cm}^2$ vs 0% para $\geq 50 \text{ cm}^2$ y un intervalo prolongado de tiempo desde un tratamiento con Rituximab al tratamiento con Lenalidomida (52% para ≥ 230 días vs 6% para < 230 días) ⁽¹¹⁾

Posteriormente nuevas comunicaciones confirman la actividad y buen perfil de toxicidad de la Lenalidomida, en pacientes con Linfomas no Hodgkin (LNH) agresivos en recaída o refractarios. ⁽¹²⁾

Otros estudios analizan exclusivamente la seguridad del tratamiento con Lenalidomida en pacientes con LNH agresivos en recaída o refractarios. Así en la comunicación de Habermann et al., analizan perfil de seguridad en 136 pacientes con LNH agresivos en recaída o refractarios incluidos en 2 ensayos fase II (NHL-002 y NHL-003). Objetivan que los efectos adversos comunes (independientemente del grado) son fatiga, neutropenia, rash, trombopenia, estreñimiento, anemia, diarrea, fiebre, náuseas, edema periférico, anorexia y tos. Los efectos adversos grado 3/4 más comunes son la neutropenia (21%), y la trombopenia (15%) y efectos adversos graves sólo se objetivaron en el 2% de los pacientes. Tras este análisis concluyen que la Lenalidomida en monoterapia tiene un perfil de seguridad muy bueno en pacientes con LNH agresivos en recaída o refractarios. ⁽¹³⁾

En esta línea otras comunicaciones confirman que la Lenalidomida tiene actividad en pacientes con LNH agresivos en recaída o refractarios, con toxicidad manejable. ^(14,15)

Posteriormente se publican los resultados de un ensayo fase II, confirmando la actividad de la Lenalidomida. Se incluyeron 49 pacientes con LNH agresivos, mayoritariamente Linfomas B difusos de células grandes (LBDCG) en recaída o refractarios (mediana de 4 tratamientos previos) que recibieron tratamiento con

Lenalidomida oral a dosis de 25mg/día, 21 días seguidos, cada 28 días, durante 52 semanas si la tolerancia era adecuada o hasta progresión de la enfermedad.

El objetivo primario fue la respuesta: 35% de los pacientes respondieron con un 12% de respuestas completas. Los objetivos secundarios fueron duración de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y seguridad. La mediana de duración de respuesta fue de 6.2 meses y supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 4 meses. Además se evaluó la seguridad, siendo los efectos adversos más frecuentes la toxicidad hematológica, astenia, toxicidad gastrointestinal y el rash. La toxicidad grado 4 más común fue la neutropenia (8.2%) y trombopenia (8.2%) y la toxicidad grado 3 más común la neutropenia (24.5%), leucopenia (14.3%) y trombopenia (12.2%), precisando aproximadamente el 37% de los pacientes reducción de dosis.

Los resultados de este ensayo fase II demuestran actividad de la Lenalidomida oral en monoterapia en pacientes con LNH agresivos en recaída o refractarios, con toxicidad manejable. ⁽¹⁶⁾

4. Linfoma de Hodgkin

Dado que la Len es una droga inmunomoduladora con múltiples propiedades incluyendo la inhibición del TNF-alfa y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), modulación de actividad de célula T e impacto en el microambiente, es probable que en base a estas características la Len juegue un papel en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin (LH), dado que las células de Hodgkin son muy dependientes de su microambiente. En

este sentido se comunican los resultados de algunos grupos de trabajo. En un estudio alemán sobre 8 pacientes con LH refractarios a quimioterapia, con enfermedad activa y sin opciones curativas, se les administró Len 25 mg diariamente durante 21 días, seguido de 1 semana de descanso. Tras 2 ciclos de tratamiento, 3 pacientes obtuvieron respuesta parcial y otros 3 estabilización, sin efectos secundarios severos. Concluyen que Lenalidomida es activa en pacientes con LH refractarios en progresión muy pretratados. ⁽¹⁷⁾

5. Linfoma T periférico

Resultados preliminares indican que la Len tiene actividad en el linfoma T cutáneo (micosis fungoide). En base a esto se desarrolló un ensayo clínico fase II en pacientes con linfoma T periférico en recaída o refractario o pacientes sin tratamiento previo que por comorbilidad asociada no puedan recibir tratamiento con intención curativa con Len oral 25 mg 21 días seguidos cada 28 días hasta progresión, muerte o toxicidad inaceptable. De los 10 pacientes incluidos 4 pacientes tuvieron respuesta parcial, 1 estabilización y 2 progresaron, con un perfil de toxicidad aceptable. ⁽¹⁸⁾

Podemos concluir que la Lenalidomida es un fármaco prometedor en distintos síndromes linfoproliferativos, aunque todavía faltan estudios más sólidos con mayor número de enfermos y seguimiento más prolongado. En los linfomas en los que se ha explorado la actividad de la Lenalidomida, esta ha mostrado ser activa con una toxicidad manejable.

Dosificación y efectos secundarios de la Lenalidomida

La *dosis* de Lenalidomida (Revlimid®) habitualmente utilizada son 25 mg/día por vía oral durante los días 1 a 21, cada 28 días.

La *toxicidad hematológica* es la más frecuente, siendo limitante de dosis. Por orden de frecuencia la neutropenia aparece en el 39% de los casos (2% de neutropenia febril), trombopenia en el 18% y anemia 17%. Se aconseja la monitorización hematológica con hemograma de control cada semana durante los dos primeros meses y cada mes a partir de entonces.

Existen *efectos secundarios no hematológicos* entre los que cabe destacar un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar por lo que se recomienda utilizar de forma profiláctica medicamentos antitrombóticos. Cabe destacar entre otros efectos secundarios, poco frecuentes comparativamente con Talidomida, la baja incidencia de neuropatía periférica (1,7%). Otros efectos secundarios que podemos objetivar son: fatiga, hipopotasemia, estreñimiento, diarrea, anorexia, náuseas y exantema entre otros.

A veces se precisan modificaciones de dosis, según ficha técnica, por lo que existen 4 presentaciones de Lenalidomida distintas para flexibilizar la dosificación si fuera necesario (25 mg, 15 mg, 10 mg y 5 mg).

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett JB, Dredge K, Dalglish AG: The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:314-22.
2. Richardson PG, Schlossman RL, S  ller E et al: Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*, 2002;100(9): 3063-7.
3. Thomas E. Witzig, Julie M. Vose, Henry P. Kaplan et al: Early results from a phase II study of lenalidomide monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 2482. ASH 2006, 48th Annual Meeting, Orlando, FL.
4. Thomas E. Witzig, Julie M. Vose, Timothy D. Moore et al: Results from a phase II study of lenalidomide oral monotherapy in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 2560. ASH 2007, Atlanta, GA.
5. Peter Wiernik, Vose Julie, Moore Timothy et al: Results from a phase II study investigating the efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 0263. EHA 2008, Copenhagen, Denmark.
6. M. Wang, L. Fayad, F. Hagemeister: A phase I/II study of lenalidomide (Len) in combination with rituximab (R) in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) with early evidence of efficacy. Abstract 8030. ASCO 2007, Chicago, IL.
7. M. Wang, L. Fayad, F. Hagemeister: Lenalidomide (Len) in combination with Rituximab (R) demonstrated early evidence of efficacy in a phase I/II study in relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL). Abstract 2562. ASH 2007, Atlanta, GA.
8. Joseph M. Tuscano, Izidore S. Lossos, Glen Justice, et al: Lenalidomide oral monotherapy produces a 53% response rate in patients with relapsed/refractory mantle-cell non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 2563. ASH 2007, Atlanta, GA.
9. M. Coleman, P. Martin, J. Ruan, et al: The THRIL (thalidomide [T], rituximab [R], and Lenalidomide [L]) regimen for chronic lymphocytic leukemia, small lymphocytic lymphoma, and mantle cell lymphoma: daily alternating IMiDs and rituximab maintenance. Abstract 7079. ASCO 2008, Chicago, IL.
10. Peter H. Wiernik, Izidore Lossos, Joseph Tuscano: Preliminary results from a phase II study of lenalidomide monotherapy in

- relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 531. ASH 2006, 48th Annual Meeting, Orlando, FL.
11. Peter H. Wiernik, Izidore Lossos, Joseph Tuscano: Lenalidomide response in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma is related to tumor burden and time from Rituximab treatment. Abstract 2565. ASH 2007, 49th Annual Meeting, Atlanta, GA.
 12. M. S. Czuczman, C. B. Reeder, J. Polikoff: Internacional study of lenalidomide in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 8509. ASCO 2008, Annual Meeting, Chicago, IL.
 13. T. M. Habermann, T.E. Witzig, I. S. Lossos: Safety of lenalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 8603. ASCO 2008, Annual Meeting, Chicago, IL.
 14. Haioun et al: Results from an internacional study investigating the efficacy and safety of lenalidomide in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 0399. EHA 2008, 13th Congress. Copenhagen. Denmark.
 15. Peter Wiernik et al: Results from a phase II trial investigating the efficacy and safety of lenalidomide oral monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Abstract 0764. EHA 2008, 13th Congress. Copenhagen. Denmark.
 16. Peter H. Wiernik, Izidore S. Lossos, Joseph M. Tuscano: Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4988-93.
 17. P. Borchmann, M. Topp, K. Reiners, et al: Early report on the activity of lenalidomide in Chemotherapy-refractory hodgkin lymphoma patients. Abstract 0167. ICML, 10th Conference, 2008. Suiza. *Ann Oncol.* 2008;19(4):136.
 18. Tony Reiman, Daygen Finch, Neil Chua et al: First report of a phase II clinical trial of lenalidomide oral therapy for peripheral T-cell lymphoma. Abstract 2579. ASCO 2007, Atlanta, GA.