

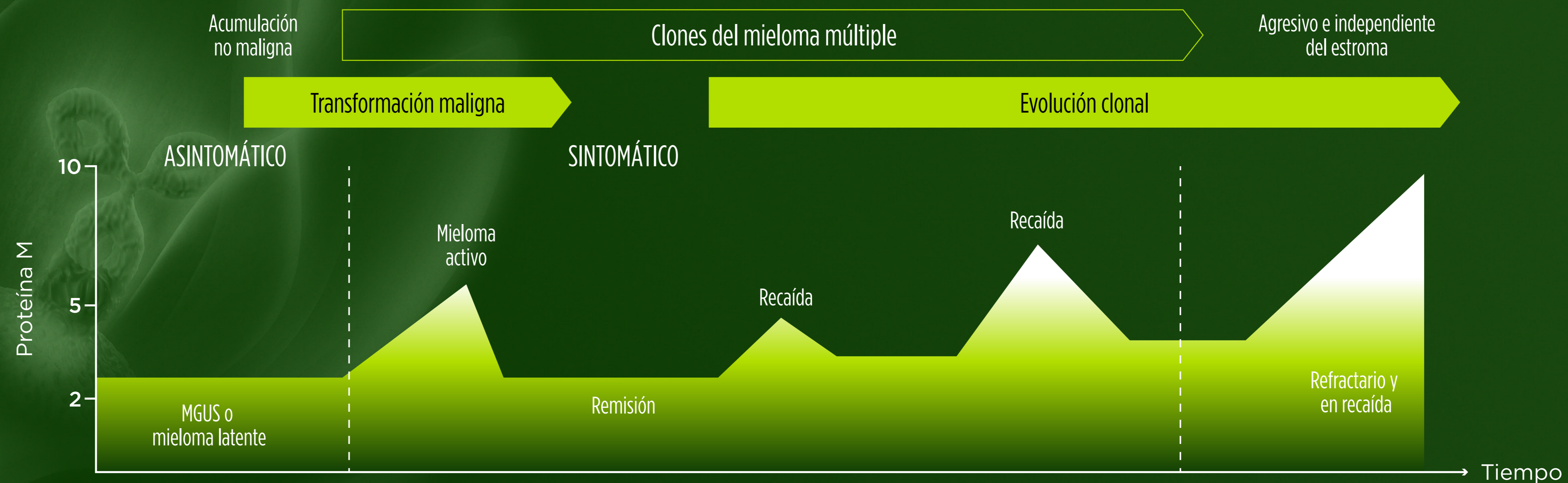
¿QUÉ ES LA REFRACTARIEDAD A LENALIDOMIDA?

PREGUNTAS MÁS FRECUENTES

Prácticamente todos los pacientes con MM recaen

NUEVAS **MM** Metas
NUEVOS **RR** Retos

- El mieloma múltiple (MM) **continúa siendo incurable** debido a la **aparición de resistencias** a los diferentes tratamientos empleados.¹
- Prácticamente todos los pacientes con MM **recaen, independientemente** de cuál haya sido el **tratamiento de 1ª línea** que hayan recibido.²



Espacio de tiempo variable en función de factores de riesgo individuales (como cambios genéticos y fenotípicos, profundidad y duración de la respuesta a la terapia, persistencia de una célula madre maligna de mieloma múltiple y evolución clonal competitiva)

Figura adaptada de Kurtin SE. J Adv Pract Oncol 2013; 4(Suppl 1): 5-14.

MGUS: Gammapatía monoclonal de significado incierto

1. Gooding S, et al. Blood 2021; 137(2): 232-7. 2. Siegel DS, et al. British Journal of Haematology 2020; 188(4): 501-10.



¿Está aumentando el uso de lenalidomida en el tratamiento del mieloma múltiple?

¿Cuál es la definición de refractariedad a lenalidomida?

¿Qué factores afectan a la refractariedad a lenalidomida?

¿En qué líneas de tratamiento con lenalidomida puede aparecer la refractariedad?

¿Afecta la dosis del tratamiento previo con lenalidomida a la refractariedad?

¿Afecta la duración del tratamiento previo a la refractariedad a lenalidomida?

¿Qué opciones hay actualmente para el paciente con MM refractario a lenalidomida?

NUEVAS **MM** **Metas**
NUEVOS **RR** **Retos**



¿Está aumentando el uso de lenalidomida en el tratamiento del mieloma múltiple?

NUEVAS **MM** Metas
NUEVOS **RR** Retos

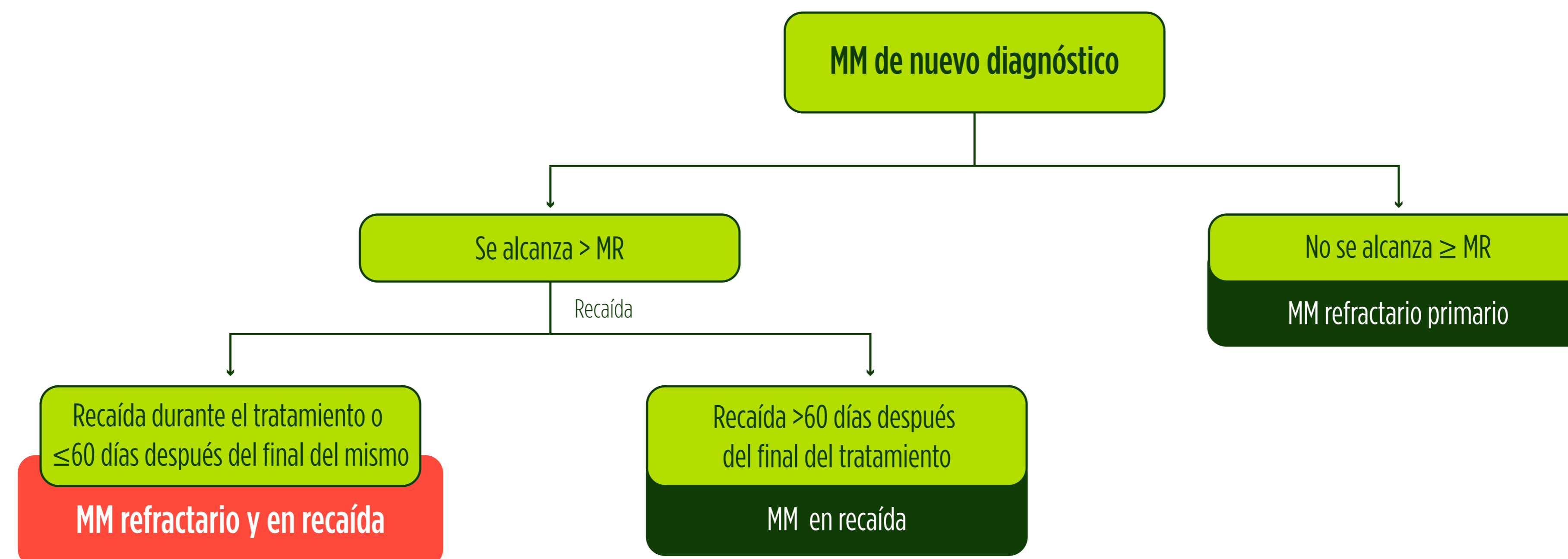
- Cada vez son más los tratamientos en MM que incluyen lenalidomida³ como uno de los agentes empleados, tanto en recaída como, más recientemente, en nuevo diagnóstico.
- Los pacientes para los que se han agotado los beneficios terapéuticos de lenalidomida constituyen una población clínicamente relevante.²
- Por tanto, es importante caracterizar el desarrollo de resistencias a lenalidomida y explorar qué opciones de tratamiento hay disponibles.⁴

2. Siegel DS, et al. British Journal of Haematology 2020; 188(4): 501-10.
3. Moreau P, et al. Blood Cancer J. 2019; 9(4): 38.
4. Kastiris E. Blood Adv (2019) 3 (23): 4095-4103.



¿Cuál es la definición de refractariedad a lenalidomida?

- De acuerdo con los criterios del IMWG, definiríamos un MM en recaída y refractario a lenalidomida como aquél en el que:⁵
 - **Se ha alcanzado, al menos, una respuesta mínima (MR) y**
 - **Se registra progresión durante el tratamiento con lenalidomida (o dentro de los 60 días tras la última dosis)**



5. Rajkumar SV, et al. Blood 2011; 117(18): 4691-5.

IMWG: International Myeloma Workshop Group;
MM: mieloma múltiple; **MR:** respuesta mínima.



¿Qué factores afectan a la refractariedad a lenalidomida?

NUEVAS **MM** Metas
NUEVOS **RR** Retos

Más allá de la definición general, no existe consenso en relación a qué factores afectan a la refractariedad a lenalidomida:³

- Dosis de lenalidomida en el momento de la progresión.
- Recaída clínica vs biológica.
- Duración del tratamiento con lenalidomida.
- Etc.

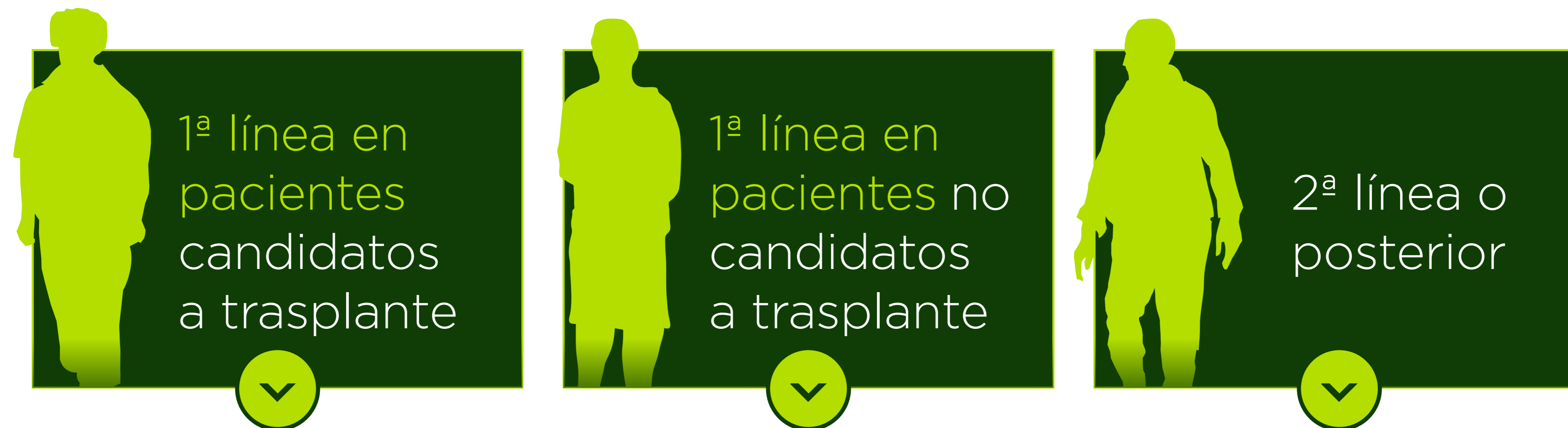
3. Moreau P, *et al.* Blood Cancer J. 2019; 9(4): 38.



¿En qué líneas de tratamiento con lenalidomida puede aparecer la refractariedad?

NUEVAS **MM**etas
NUEVOS **RR**etos

Dado que las guías posicionan **el tratamiento con lenalidomida en varios escenarios** y combinaciones, esta refractariedad puede aparecer en cualquiera de ellos:^{6,7}



6. Dimopoulos MA, et al. Ann Oncol. 2021; 32(3): 309-22. 7. Kumar SK, et al. J Natl Compr Canc Netw. 2020; 18(12): 1685-717.



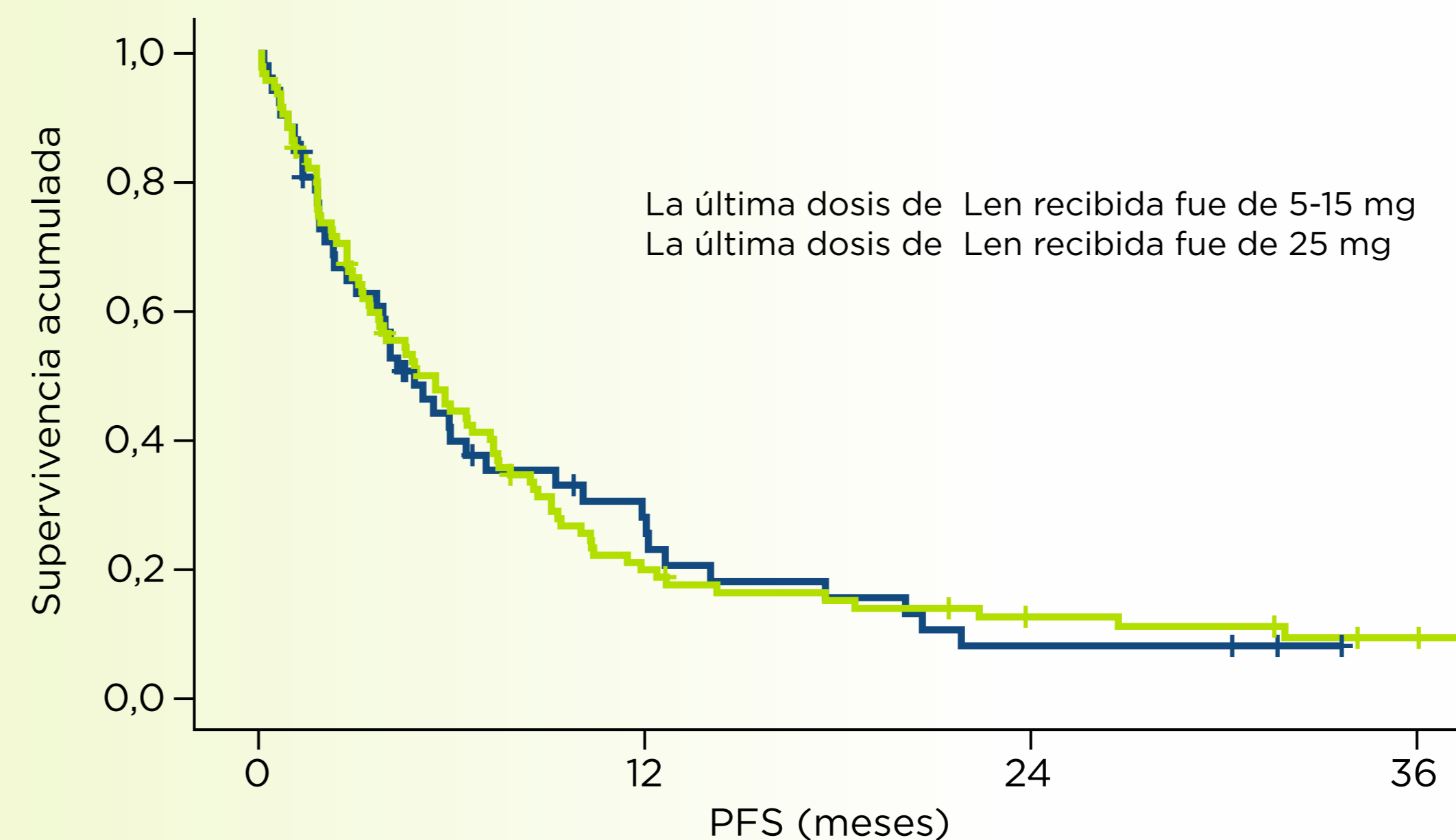
¿Afecta la dosis del tratamiento previo con lenalidomida a la refractariedad?

NUEVAS **MM**etas
NUEVOS **RR**etos

- Un estudio comparó la evolución que habían **seguido pacientes tratados con diferentes dosis de lenalidomida y rescatados con Pd.**¹²
- La **dosis previa de lenalidomida no tuvo impacto** en la ORR, la PFS ni en la OS.¹²

PFS según la última dosis de lenalidomida recibida¹²

Kastritis E, *et al.* Blood Advances 2019;3(23):4095-4103



Los pacientes que progresan mientras están en mantenimiento con lenalidomida a dosis bajas se consideran **refractarios a lenalidomida.**^{3,4,5,}

PFS: supervivencia libre de progresión

3. Moreau P, *et al.* Blood Cancer J. 2019;9(4):38; **4.** Kastritis E. Blood Adv (2019) 3 (23): 4095-4103. **5.** Rajkumar SV, *et al.* Blood 2011; 117(18): 4691-5;



¿Afecta la duración del tratamiento previo a la refractariedad a lenalidomida?

NUEVAS **MM**etas
NUEVOS **RR**etos

- Respecto a la **duración del tratamiento previo**, la resistencia a lenalidomida puede aparecer **tras un tratamiento** corto o **prolongado**.⁴
- Aunque una mayor duración del tratamiento previo con lenalidomida se relaciona con un mejor pronóstico (PFS, SG)³, en ambos casos se definiría como **refractariedad a lenalidomida, independientemente de la duración del tratamiento**.¹²

SG: supervivencia global; **PFS:** supervivencia libre de progresión

3. Moreau P, *et al.* Blood Cancer J. 2019;9(4):38; **4.** Kastiris E. Blood Adv (2019) 3 (23): 4095–4103.

12. Rajkumar SV, *et al.* Blood 2011; 117(18): 4691-5.



¿Qué opciones hay actualmente para el paciente con MM refractario a lenalidomida?

NUEVAS **MM** Metas
NUEVOS **RR** Retos

- Uno de los **mayores retos actuales** en el panorama del MM es identificar cuál es la **opción más apropiada** para **pacientes refractarios a lenalidomida**, una población creciente que tiene un mal pronóstico.¹³
- Los pacientes **refractarios a lenalidomida han sido excluidos en la mayoría de los ensayos clínicos recientes** en MMRR² y, hasta la fecha, muy pocos ensayos tenían como objetivo definir el régimen de rescate óptimo en esta población de pacientes.³
- Los resultados **disponibles en las combinaciones aprobadas** se limitan a un **número muy bajo de pacientes** y muestran **resultados subóptimos**.³

IP: Inhibidores del proteasoma; **MMRR:** Mieloma múltiple recidivante refractario

2. Siegel DS, *et al.* British Journal of Haematology 2020; 188(4): 501-10. **3.** Moreau P, *et al.* Blood Cancer J. 2019; 9(4): 38.



¿Puede haber refractariedad a la lenalidomida en pacientes candidatos a trasplante?

NUEVAS **MM** Metas
NUEVOS **RR** Retos

El mantenimiento con lenalidomida es el tratamiento estándar para todos los pacientes con MM que han recibido un trasplante autólogo de células madre.⁸

Regímenes
basados en
Len + Btz-

VRd*
Dara-VTd*
VTd, VCd
+
Mel200

R hasta
progresión

- **Dosis inicial recomendada:**
10 mg/día hasta progresión^{9,10}
- **La dosis puede aumentarse**
a 15 mg/día si hay tolerancia^{9,10}

La mayoría de los pacientes trasplantados progresarán mientras están en mantenimiento con dosis bajas de lenalidomida.^{3,11}

*Combinación no comercializada en España. (Revisar estatus P&R en MSCBS: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>)

3. Moreau P, *et al.* Blood Cancer J. 2019;9(4):38; **8.** Dimopoulos MA, *et al.* ESMO Guidelines 2021; **9.** Información para el prescriptor de Revlimid. Disponible en: <https://media.celgene.com/content/uploads/revlimid-pi.pdf>; **10.** Revlimid: resumen de características del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf; **11.** Van de Donk Hematology 2020 ASH Education Program; 5



¿Puede haber refractariedad a la lenalidomida en pacientes no candidatos a trasplante?

NUEVAS **MM** Metas
NUEVOS **RR** Retos

Rd en pacientes con MM no candidatos a trasplante autólogo de células madre

Regímenes basados en Len + Btz-

VRd*

Regímenes basados en Len

Rd
Dara-Rd*

- Dosis recomendada lenalidomida = 25 mg/día (D1-21)^{9,10}
- El tratamiento se continuará hasta **progresión de la enfermedad** o toxicidad inaceptable^{9,10}

El número de pacientes tratados con lenalidomida de primera línea que progresarán durante el tratamiento muy probablemente aumentará en los próximos años.³

Refractariedad a lenalidomida

*Combinación no comercializada en España. (Revisar estatus P&R en MSCBS: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>)

Btz/V, bortezomib; **d/dex**, dexametasona; **Dara**, daratumumab; **R/Len**, lenalidomida;

Adaptado de Dimopoulos MA, *et al.* ESMO Guidelines 2021. **3.** Moreau P, *et al.* Blood Cancer J. 2019;9(4):38; **9.** Información para el prescriptor de Revlimid. Disponible en: <https://media.celgene.com/content/uploads/revlimid-pi.pdf>; **10.** Revlimid: resumen de características del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf;



¿Puede haber refractariedad a la lenalidomida en una 2ª línea o posterior?

NUEVAS **MM** Metas
NUEVOS **RR** Retos

Rd en pacientes con MM que han recibido al menos una terapia previa

Dosis recomendada de lenalidomida = 25 mg/día (D1-21)^{9,10}

El tratamiento se continuará hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.^{9,10}

Dara-VMP
VMP

1L

>

Rd, K-Rd, Dara-Rd*,
Elo-Rd*, Ixa-Rd*

2L

La mayoría de los pacientes con MM progresarán durante el tratamiento con lenalidomida^{3,11}

Refractariedad a lenalidomida

*Combinación no comercializada en España. (Revisar estatus P&R en MSCBS: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>)

d/dex, dexamethasone; **Dara**, daratumumab; **R/Len**, lenalidomide; **VMP**, bortezomib-melphalan-prednisone; **K**, carfilzomib; **Elo**, elotuzumab; **Ixa**, ixazomib;

Adaptado de Dimopoulos MA, *et al.* ESMO Guidelines 2021. **3.** Moreau P, *et al.* Blood Cancer J. 2019;9(4):38; **9.** Información para el prescriptor de Revlimid. Disponible en: <https://media.celgene.com/content/uploads/revlimid-pi.pdf>; **10.** Revlimid: resumen de características del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf; **11.** Van de Donk Hematology 2020 ASH Education Program

