

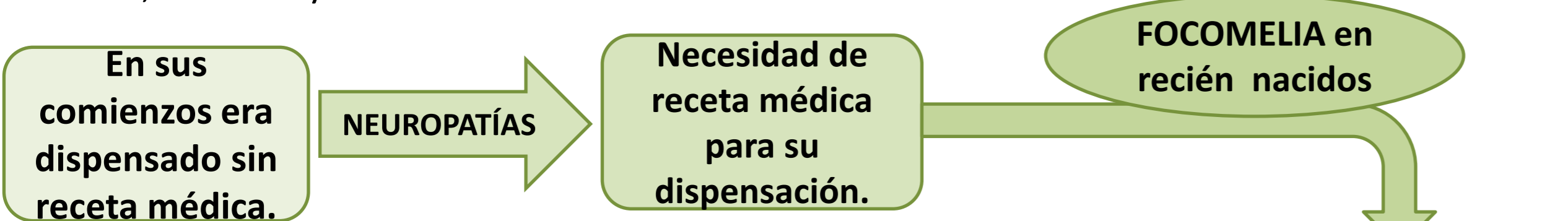


APLICACIÓN DE LA TALIDOMIDA EN MIELOMA MÚLTIPLE

García-Moreno Fernández de Santos, M^aCarmen. Rodríguez Dorrego, Sonia.
Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid.

INTRODUCCIÓN:

En la década de los 50-60 se emplea un medicamento llamado Contergan®, cuyo principio activo era la talidomida. Era empleado como sedante y en el tratamiento de los síntomas como náuseas, vómitos y ansiedad en embarazadas.



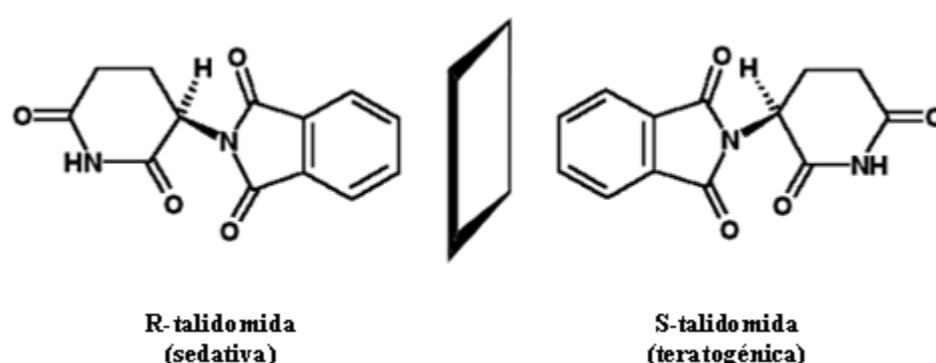
Se estudió la causa de la teratogenicidad, relacionándola con su estructura química. Se trataba de una mezcla racémica:

- (S)-talidomida, responsable de las malformaciones.
- (R)-talidomida, causante del efecto sedante.

Siendo el propio organismo capaz de transformar una en otra.

En 2006 se autorizó por la FDA para el tratamiento del mieloma múltiple. Sin embargo, no fue aprobada hasta 2013 por la AEMPS.

Se trata de un medicamento extranjero de especial control médico. Está considerado medicamento huérfano.



OBJETIVOS:

- Demostrar que el balance beneficio/riesgo es positivo.
- Revisar los protocolos de actuación en función de las características de los pacientes.
- Acceso y cumplimiento de los protocolos por parte de los centros hospitalarios.

METODOLOGÍA:

Revisión bibliográfica en bases de datos contrastadas, obtención de información en hospitales de prácticas tuteladas y legislación Española y Europea. Asimismo estudio de indicaciones recogidas en ficha técnica.

Bases de datos

PubMed (National Library of Medicine).

Embase.com (Elsvier).

Recopilatorio Jansen

Trabajos presentados en congresos como:

- American Society of Clinical Oncology (ASCO).
- Annual Meeting, European Hematology Association (EHA).
- Annual Meeting o International Myeloma Workshop (IMW).

Webs de instituciones oficiales.

Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Portal de Información de Enfermedades raras y Medicamentos Huérfanos (Orphanet).

Laboratorio fabricante: Celgene®

Programas de prevención del embarazo y protocolos

RESULTADOS:

INDICACIONES

- Descrita en ficha técnica de la EMA → Mieloma Múltiple en mayores de 65 años o no aptos para recibir quimioterapia a altas dosis.
- *Indicaciones off-label* (fuera de ficha) → enfermedades ulcerativas crónicas, aftas, Lupus nodoso en lepra (autorizado por la FDA, pero no por la EMA), artritis reumatoide, Enfermedad crónica de injerto contra el huésped, Prurito nodular

¿QUÉ ES EL MIELOMA MÚLTIPLE?

Cáncer hematológico catalogado dentro de las gammopatías monoclonales, caracterizadas por la aparición de tumores de células plasmáticas, produciendo inmunoglobulinas (Ig) o anticuerpos (Ac) de forma anormal.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA TALIDOMIDA

Actividad inmunomoduladora, anti-inflamatoria y potencialmente anti-neoplásica por inhibición selectiva del TNF- α y de la expresión de moléculas de adhesión involucradas en la actividad anti-angiogénica.

Aumenta la susceptibilidad de las células cancerosas a la apoptosis bajo la regulación de la proteína anti-apoptótica Bcl-2 y mejora la sensibilidad a la apoptosis inducida por Fas y NF-kB.

¿CÓMO SE ADMINISTRA LA TALIDOMIDA?

La dosis oral recomendada en ficha técnica es de 200 mg al día, durante un máximo de 12 ciclos de 6 semanas y un mínimo de 2 ciclos de 6 semanas

Talidomida, Melfalán y Prednisona (TMP)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que reciben un tratamiento por primera vez • Casos refractarios o tras la recaída.
Talidomida, Melfalán, Prednisona y Bortezomib (VMPT-VT)	<ul style="list-style-type: none"> • Desarrollado en los últimos años • Supervivencia sin progresión hasta 3 años en un 51%. • Mayor tasa de respuesta
Talidomida, Bortezomib y Dexametasona (VTD)	<ul style="list-style-type: none"> • El más extendido en la actualidad. • Terapia de consolidación tras trasplante autólogo de células madre

Base para el diseño de nuevas moléculas con similar utilidad terapéutica como la **lenalidomida** y **pomalidomida**, más efectivas y seguras.

PROTOCOLOS

Existe un plan de gestión de riesgos (PGR) revisado por la EMA con un titular de autorización de comercialización (TAC) encargado de realizar las actividades recogidas.

El TAC, en este caso Celgene®, es el responsable de elaborar:

1. Información para profesionales sanitarios.
2. Programa de Prevención del Embarazo (PPE) con distintos folletos informativos de seguimiento.
3. Formularios de inicio de tratamiento que varía según sea para mujeres con riesgo de embarazo, sin riesgo y varones.
- 4.-Tarjeta para el paciente que deberá ser actualizada en cada dispensación.

Es requisito obligatorio que las mujeres en edad de gestación aporten tests de embarazo (sensibilidad de 25mUI/ml) negativos para cada elaboración de la receta médica y la dispensación debe ser como máximo 7 días después de la prescripción.

Tienen que seguir métodos anticonceptivos no orales (debido al riesgo de tromboembolismo) desde 4 semanas antes del inicio del tratamiento hasta las 4 semanas posteriores del fin.

La talidomida está presente en semen y leche por lo que deben suspenderse lactancia y usar métodos anticonceptivos paran parejas en las que uno este sometido a dicho tratamiento.

En caso de embarazo existen unos informes a rellenar que se envían al laboratorio para el seguimiento y desenlace del embarazo, aunque es prioridad evitar que esto suceda.

REACCIONES ADVERSAS

Celgene® cuenta con protocolos para comunicar reacciones adversas, en especial neuropatías.

- Reacciones adversas en piel, amenorrea, estreñimiento, mareos, somnolencia, leucopenia (infección), síncope y bradicardia.
- Tromboembolismos arterial y venoso, siendo necesaria la tromboprolifaxis mínimo durante los 5 primeros meses de tratamiento.
- Neuropatía periférica en uso crónico. En caso de aparición corregir la dosis en casos leves y suspender temporalmente en casos graves.
- Teratogenicidad: PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DE EMBARAZO.

CONCLUSIONES:

1. La talidomida aplicada en mieloma múltiple presenta mejores resultados en la asociación VTD, a pesar de ser sus análogos actuales (lenalidomida y pomalidomida) los más empleados.
2. Son de gran importancia los protocolos de prevención de embarazo y comunicación de reacciones adversas que garantizan su uso seguro.
3. Supuso una concienciación social del uso racional del medicamento, así como el desarrollo de la Farmacovigilancia.

BIBLIOGRAFÍA:

[1] T. Eriksson, S. Björkman, B. Roth, Å. Fyge, P. Höglund. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro, and pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. *Chir* [Internet]. 1995 [citado 09/05/2015]; 7(1): 44-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7702998>

[2] E. Papasaita, O. García-Algarb, M. Farré. Thalidomide: an unfinished history. *An Pediatr*. 2013 [citado 08/05/2015]; 78(5): 283-287. Disponible en: <http://analesdepediatria.org/es/talidomida-una-historia-inacabada/articulo/S1695403312005383/>

[3] AEMPS [Internet]. España: aemps [05/11/2014; 08/05/2015]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=8443001>

[4] Ficha técnica Thalidomide Celgene 50mg cápsulas duras. EMA http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf

[5] Josep Ordi-Ros, y Francisco Javier Cosiglio. Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida. *Medicina clínica*. [Internet] 2013 [citado 06/05/2015]; 2592: 2-5. Disponible en: [http://www.elsevier.es/eop/S0025-7753\(13\)00329-1.pdf](http://www.elsevier.es/eop/S0025-7753(13)00329-1.pdf)

[6] C. Sigala, H. Nelle, J.Halabe. El resurgimiento de la talidomida. *Rev Fac Med UNAM* [Internet]. 2001 [citado 07/05/2015]; 44(5): 36-37. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/revista/Un15-resur.htm>

[7] American Cancer Society. [Internet]. Massachusetts. [Actualizado 09/03/2015; citado 9/05/2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/mielomamultiple/guadetallada/mieloma-multiple-what-is-what-is-multiple-myeloma>

[8] SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. [Internet]. Madrid. [Actualizado 20/03/2013; citado 09/05/2015]. Disponible en <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-topics-cancer/linfomas-y-mieloma/mieloma?start=1#content>

[9] Shuang Zhou, Fengfei Wang, Tze-Chen Hsieh, Joseph M. Wu, y Erxi Wu1. Thalidomide—A Notorious Sedative to a Wonder Anticancer Drug. *Curr. Med. Chem.* [Internet] 2013 [citado 09/05/15]. 20 (33): 4102-4108. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/eflink.fcgi?dbfrom=pubmed&retmode=ref&cmd=prlinks&id=23931282>

[10] Myeloma Euronet. Thalidomida (Thalomid®). Información útil para los pacientes y sus familiares. Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC). <http://www.gepac.es/docs/Talidomida-LR.pdf>

[11] H. Jung Chang, J. Hoon Lee, Y. Rok Do, S-H. Bae, J-L. Lee, S. Hyun Nam, S-S. Yoon. A Combination of Melphalan, Prednisone, and 50 mg Thalidomide Treatment in Non-Transplant-Candidate Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Korean J Intern Med.* 2011; [citado 25/05/2015] 26(4): 403–409. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3245388/>

[12] A. Palumbo, A. Larocca, I. M. Genuardi, I. K. Kotwica, F. Gay, Melphalan, prednisone, thalidomide and defibrotide in relapsed/refractory multiple myeloma: results of a multicenter phase I/II trial. *Haematologica.* 2010; [Citado 23/05/2015] 95(7): 1144–1149. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC285039/>

[13] A. Palumb, S. Bringhen, d. Rossi. Bortezomib, melphalan, prednisone and thalidomide followed by bortezomib and thalidomide (VMPT-VT) as initial treatment of Multiple myeloma (MM) patients older than 65 years: updated follow-up and prognostic factors. 13 th International Myeloma Workshop, 2011 3-6 May Paris

[14] Terragna C, Durante S, Zamagni E. Molecular remission after bortezomib-thalidomide-dexamethasone (TVD) compared with thalidomide-dexamethasone (TD) as consolidation therapy following double autologous transplantation (ASCT) for multiple myeloma (MM): results of a qualitative and quantitative analysis. 13 th International Myeloma Workshop, 2011 3-6 May Paris

[15] I. Jiménez Lozano y J. C. Juárez Jiménez. Revisión de la evidencia de talidomida y lenalidomida en diferentes enfermedades hematológicas: leucemia linfocítica crónica, amiloidosis primaria, mielofibrosis y síndrome mielodisplásico. *Farm Hosp. Madrid* jul.-ago. [citado 24/05/2015] 2013; 37(4):322-334. <http://www.grupoaulamedica.com/fh/pdf/677.pdf>

[16] Richardson P, Xie W, Jagannath S. Lenalidomide (R), bortezomib (V), and dexamethasone (D) in patients (PTS) with relapsed (REL) and relapsed/refractory (REL/REF) multiple myeloma (MM): efficacy and safety data after 3 years of follow up in a multicenter phase II trial. 13 th International Myeloma Workshop, 2011 3-6 May Paris

[17] Orpha.net [Internet]. Paris: Orphanet; 2000 [actualizado 23/05/2015; citado 24/05/2015]. Disponible en: http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=ES

[18] Europa.eu [Internet]. Europa. Síntesis de la legislación de la UE [Actualizado 15/11/2010; citado 24/05/2015]. Disponible en: http://europa.eu/legislation_summaries/internal_market/single_market_for_goods/pharmaceutical_and_cosmetic_products/121167_es.htm#amendingact

[19] BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO Núm. 174 Lunes 20 de julio de 2009 Sec. I. Pág. 60911-60912 [citado 24 May 2015]

[20] Celgene Corporation. Programa de prevención de embarazo. Dossier para el tratamiento con Thalidomide Celgene®. Información para el profesional Sanitario que receta o dispensa Thalidomide Celgene®. Reino Unido: laboratorios Celgene. 2011.

[21] Celgene Corporation. Programa de prevención de embarazo. Dossier para el tratamiento con Thalidomide Celgene®. Información para pacientes en tratamiento con Thalidomide Celgene®. Reino Unido: laboratorios Celgene. 2011.