

# **Guía para Profesionales Sanitarios de ▼BLENREP (belantamab mafodotina) 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión**

**Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Febrero 2021**

Disponible en la web de la AEMPS [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).

Lea estos materiales conjuntamente con la Ficha Técnica del producto disponible en [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es).

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento.

## Belantamab mafodotina es un anticuerpo monoclonal conjugado con mafodotina, un agente citotóxico relacionado con reacciones adversas corneales conocidas.<sup>1-4</sup>

Belantamab mafodotina se une al BCMA de la superficie celular y se internaliza rápidamente. Una vez en el interior de la célula tumoral, el agente citotóxico (cys-mcMMAF) se libera y altera la red de microtúbulos, lo que conlleva a una parada del ciclo celular y a la apoptosis.<sup>1-3</sup>

En estudios no clínicos, belantamab mafodotina se infiltró en otras células del cuerpo, las células epiteliales corneales, por un mecanismo no relacionado con la expresión del receptor BCMA en la membrana celular.<sup>1</sup>

Se han notificado reacciones adversas (RAs) con belantamab mafodotina.

Esta guía le proporcionará información básica para ayudarle a comprender las reacciones adversas corneales, cómo pueden aparecer los síntomas, y la anatomía de la parte de la córnea que puede verse afectada.

Esta guía está destinada a orientar sobre los cuidados de apoyo y las modificaciones de dosis relacionadas con las reacciones adversas corneales. Esta información se conoce como las **3 Ms en el manejo de las reacciones adversas corneales: Monitorizar, Minimizar y Modificar.**

Las reacciones adversas corneales no son las únicas reacciones adversas asociadas con belantamab mafodotina.<sup>1</sup>

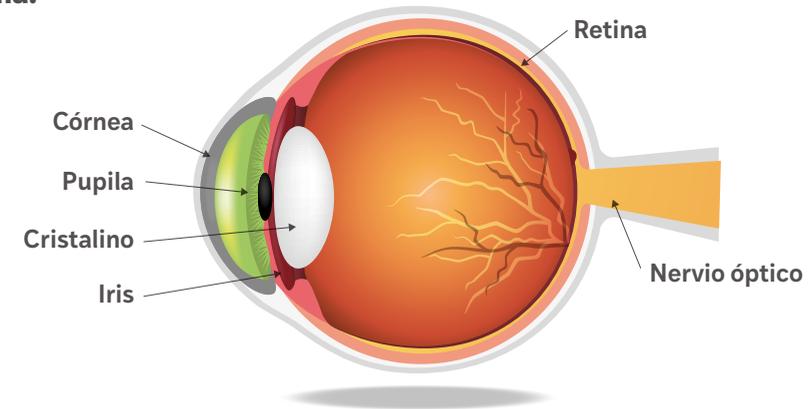
## Anatomía y fisiología del ojo

**El ojo es un órgano complejo compuesto por muchas estructuras que trabajan juntas para posibilitar la visión.<sup>5</sup>**

- La **córnea**, que cubre el iris y la pupila, es responsable de enfocar la mayor parte de la luz que entra en el ojo.<sup>5</sup>  
La córnea es donde pueden ocurrir las reacciones adversas asociadas con BLENREP.<sup>1,3,6</sup>
- La **pupila**, en el centro del iris, permite que la luz penetre en el ojo.<sup>5</sup>
- El **iris**, que forma la parte coloreada del ojo, controla el tamaño de la pupila, que, a su vez, controla la cantidad de luz que entra al ojo.<sup>5</sup>
- El **crystalino** es una estructura transparente en el ojo que, junto con la córnea, ayuda a refractar la luz y enfocarla en la retina.<sup>5</sup>

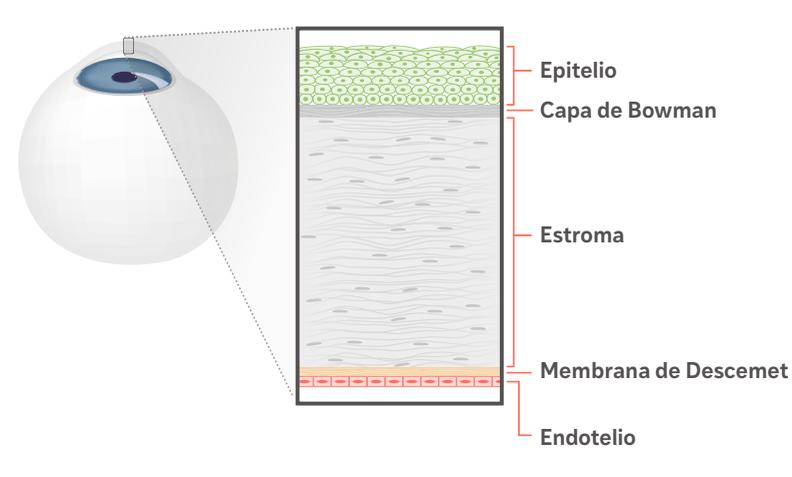
- La **retina** es la capa más interna del ojo que contiene células sensibles a la luz, que transmiten señales electroquímicas al cerebro a través del nervio óptico.<sup>5</sup>
- El **nervio óptico** consta de fibras nerviosas que transportan información visual desde la retina al cerebro.<sup>5</sup>

**Las reacciones adversas corneales están asociadas con el uso de belantamab mafodotina.<sup>1</sup>**



## Córnea

**Hay 5 capas de la córnea: epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.<sup>5</sup>**



**Las capas celulares del epitelio corneal se regeneran, permitiendo la reparación después de un trauma, generalmente sin dejar cicatrices.<sup>6</sup>**

La reacción adversa más común asociada con belantamab mafodotina fue la queratopatía (cambios epiteliales similares a microquistes en el epitelio corneal), que se caracterizó como cambios en el epitelio corneal (al examinar el ojo con lámpara de hendidura) con o sin cambios en la agudeza visual, visión borrosa y síntomas del ojo seco.<sup>1</sup>

## Reacciones adversas observadas en el ensayo clínico DREAMM-2 (estudio 205678)<sup>1</sup>

**La reacción adversa más común fue la queratopatía (cambios epiteliales similares a microquistes en el epitelio corneal), que se caracterizó como cambios en el epitelio corneal (al examinar el ojo) con o sin cambios en la agudeza visual, visión borrosa y síntomas del ojo seco.**

- Los trastornos oculares que se notificaron en más del 3 % de los pacientes fueron: **queratopatía (71 %)**, episodios de visión borrosa (25 %), episodios de ojo seco (15 %), fotofobia (4 %) e irritación ocular (3 %).
- Los pacientes con **antecedentes de ojo seco fueron más propensos** a desarrollar cambios en el epitelio corneal.

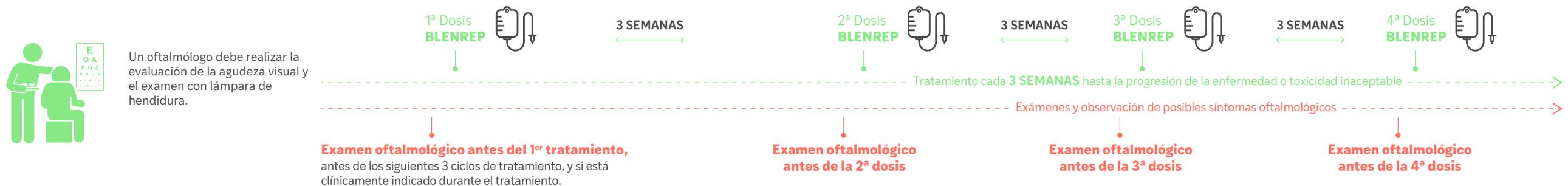
- Se notificó disminución de la visión (Agudeza Visual de Snellen peor que 20/50; 0,4 según el sistema decimal utilizado en España) en el mejor ojo en el 18 % de los pacientes y pérdida severa de la visión (20/200 o peor; de 0,1 o peor según el sistema decimal utilizado en España) en el mejor ojo en el 1 % de los pacientes.
- La mediana del tiempo hasta la aparición de hallazgos corneales de moderados a graves (mejor agudeza visual corregida [MAVC] o examen con lámpara de hendidura) fue de **36 días** (rango: 19 a 143 días), y el tiempo medio para la resolución de estos hallazgos corneales fue de **91 días** (rango: 21 a 201 días).
- Los hallazgos corneales (queratopatía) provocaron retrasos en la dosis en el 47 % de los pacientes y la reducción de la dosis en el 27 % de los pacientes. El 3 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas oculares.
- Se han notificado casos de úlcera corneal (defecto epitelial o queratitis infecciosa). Estos casos deben manejarse de inmediato y según esté clínicamente indicado por un oftalmólogo. El tratamiento con BLENREP debe interrumpirse hasta que la úlcera corneal haya cicatrizado.

## Las 3 Ms en el manejo de las reacciones adversas

**Monitorizar** su visión, buscando cambios en la córnea.

**Minimizar** cualquier reacción adversa que puedan tener.

**Modificar** la dosis del tratamiento cuando sea necesario.



## MONITORIZAR

### Examen oftalmológico

Se debe realizar un examen oftalmológico, incluyendo la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura, al inicio, antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento, y durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado.<sup>1</sup>

Los pacientes en tratamiento con belantamab mafodotina recibirán la "Tarjeta de información para el paciente" para facilitar la comunicación entre hematólogo y oftalmólogo.

**Los cambios en la agudeza visual pueden determinar si la modificación de la dosis está clínicamente justificada durante el tratamiento.**

### Evaluación de la agudeza visual

La agudeza visual, un "signo vital" de la función ocular, proporciona una medida de la capacidad del sistema visual para discernir diferencias precisas en el entorno visual.<sup>5</sup>

La MAVC se refiere a la agudeza visual lograda con corrección (gafas), medida en la Tabla Estándar de Snellen.<sup>8</sup>

#### ¿Qué se mide?

- La función visual de un paciente se mide evaluando su capacidad para distinguir detalles concretos con y sin lentes correctoras, monocularmente y binocularmente.<sup>9</sup>

#### ¿Cómo se mide?

- El paciente lee las letras más pequeñas que puede identificar en un gráfico (normalmente una Tabla de Snellen) ubicado a 6 metros de distancia o, si la tabla no se puede ajustar a 6 metros, se calibra la altura de las letras al tamaño apropiado.<sup>6,9,10</sup>

#### ¿Qué significan las medidas?

- Visión "normal", una puntuación de agudeza visual de 20/20 o mejor (de 1 o mejor según el sistema decimal utilizado en España), indica una refracción y claridad adecuadas, el funcionamiento adecuado de la retina y, en general, el nervio óptico y corteza visual.<sup>5,6,9</sup>
- Es posible que una puntuación de agudeza visual inferior a 20/20 (inferior a 1 según el sistema decimal utilizado en España) deba corregirse con unas gafas nuevas o actualizadas, o puede indicar la presencia de una afección ocular.<sup>10,11</sup>

### Examen con lámpara de hendidura

Los exámenes con lámpara de hendidura proporcionan información detallada sobre las estructuras anatómicas del ojo. Puede ayudar a detectar una serie de afecciones, incluido el ojo seco.<sup>12,13</sup>

La evaluación de la superficie del ojo se realiza con una lámpara de hendidura y puede ayudar a identificar erosiones superficiales del epitelio o células superficiales dañadas.<sup>13,14</sup>

#### Informar a los pacientes:

- Sobre las reacciones adversas corneales que pueden ocurrir durante el tratamiento con belantamab mafodotina.<sup>1</sup>
- Sobre la necesidad de realizar un examen oftalmológico, que incluya la evaluación de la agudeza visual y un examen con lámpara de hendidura, al inicio, antes de cada uno de los siguientes 3 ciclos de tratamiento, y durante el tratamiento cuando esté clínicamente indicado.<sup>1</sup>

#### Información para el paciente:

La evaluación de posibles reacciones adversas corneales antes y durante el tratamiento con belantamab mafodotina puede ayudar a identificar a los pacientes que necesitan un seguimiento adicional y/o manejo por un oftalmólogo.<sup>1</sup>

**Recuerde informar al paciente que debe llevar sus gafas graduadas a la visita oftalmológica.**

Se debe informar a los pacientes/cuidadores sobre los potenciales efectos adversos corneales.

## Puede evaluar posibles reacciones adversas corneales notificadas por el paciente con las preguntas:<sup>1</sup>

- ¿Está experimentando algún cambio en su visión?
- ¿Tiene antecedentes de problemas oculares?
- ¿Ha notado enrojecimiento, sequedad, picazón, sensación de ardor o arenosa en los ojos?
- ¿Tiene sensibilidad a la luz?
- ¿Alguna vez ha tenido visión borrosa?
- ¿Tiene algún dolor en los ojos?
- ¿Ha notado lagrimeo excesivo de sus ojos?
- ¿Los cambios notificados en su visión u ojos después de comenzar el tratamiento con belantamab mafodotina han mejorado, continuado o empeorado desde su última visita?
- ¿Ha estado usando gotas (lágrimas artificiales sin conservantes) para los ojos como se le indicó?

## Los pacientes que notifiquen síntomas corneales deben ser dirigidos a un oftalmólogo.<sup>1</sup>

## MINIMIZAR

- Recomendar a los pacientes la administración de **lágrimas artificiales sin conservantes al menos 4 veces al día en ambos ojos** desde el primer día de perfusión y continuar hasta completar el tratamiento, ya que esto puede reducir los síntomas corneales.<sup>1</sup>
- Se debe advertir a los pacientes que deben **evitar el uso de lentes de contacto** hasta el final del tratamiento.
- Se debe advertir a los pacientes que **tengan cuidado al conducir o utilizar máquinas**, ya que belantamab mafodotina puede afectar a su visión.<sup>1</sup>
- Es necesario recordar a los pacientes que deben **contactar de inmediato con su hematólogo si experimentan algún síntoma en la visión/el ojo**.
- **Para pacientes con síntomas de ojo seco**, se pueden considerar tratamientos adicionales según las recomendaciones de su oftalmólogo.<sup>1</sup>

Hay materiales de apoyo disponibles para pacientes y cuidadores, como imágenes para la agudeza visual, así como formas de describir los síntomas de estas reacciones adversas.

En cada visita al médico, se solicitará a los pacientes información sobre: medicamentos que están tomando, información de contacto de su hematólogo, oftalmólogo, médico de atención primaria y cualquier otro médico especialista.

# MODIFICAR

## Pueden ser necesarias modificaciones en la dosis de belantamab mafodotina para manejar las reacciones adversas corneales.<sup>1</sup>

Las reacciones adversas corneales pueden incluir hallazgos en el examen ocular y/o cambios en agudeza visual. Usted y su equipo deben revisar el examen oftalmológico del paciente antes de establecer la dosis de belantamab mafodotina y basarse en el evento de categoría más alta del informe del ojo más afectado, ya que ambos ojos pueden no estar afectados en el mismo grado.

Durante el examen oftalmológico, el oftalmólogo debe evaluar:

- Los hallazgos del examen corneal y la disminución de la MAVC.
- Si hay una disminución en la MAVC, se debe determinar la relación de los hallazgos del examen corneal con belantamab mafodotina.
- Se debe informar del hallazgo de categoría más alta y la MAVC al hematólogo.

| Categoría <sup>a,b</sup> | Resultados del examen ocular  | Modificación de dosis recomendada   |
|--------------------------|---|---|
| <b>Leve</b>              | <i>Hallazgo(s) del examen corneal</i><br>Queratopatía superficial leve. <sup>c</sup><br><i>Cambios en la MAVC</i><br>Disminución de menos de 1 línea desde la línea base en la Agudeza Visual de Snellen.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar el tratamiento con la dosis actual.</li> </ul>   |
| <b>Moderado</b>          | <i>Hallazgo(s) del examen corneal</i><br>Queratopatía superficial moderada. <sup>d</sup><br><i>Cambios en la MAVC</i><br>Disminución de 2 o 3 líneas desde la línea base (Agudeza Visual de Snellen no peor de 20/200 ; no peor de 0,1 según el sistema decimal utilizado en España). | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender el tratamiento hasta una mejoría a gravedad leve o mejor en los hallazgos del examen y de la MAVC.</li> <li>• Considere continuar el tratamiento con una dosis reducida de 1,9 mg/kg.</li> </ul>                                     |
| <b>Grave</b>             | <i>Hallazgo(s) del examen corneal</i><br>Queratopatía superficial grave. <sup>e</sup><br>Defectos en el epitelio corneal. <sup>f</sup><br><i>Cambios en la MAVC</i><br>Disminución de más de 3 líneas desde la línea base.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender hasta una mejoría a gravedad leve o mejor en los hallazgos del examen y de la MAVC.</li> <li>• Considerar la interrupción del tratamiento cuando los síntomas empeoran y no responden a un adecuado manejo de los mismos.</li> </ul> |

<sup>a</sup> Nota: Esta guía no cubre todas las posibles reacciones adversas ni las modificaciones de dosis recomendadas.

<sup>b</sup> La gravedad se define por el ojo más gravemente afectado, ya que ambos ojos pueden no verse afectados en el mismo grado.

<sup>c</sup> Queratopatía superficial leve (empeoramiento documentado desde el inicio), con o sin síntomas.

<sup>d</sup> Queratopatía superficial moderada con o sin depósitos parecidos a microquistes parcheados, turbidez subepitelial (periférica) o una nueva opacidad del estroma periférico.

<sup>e</sup> Queratopatía superficial grave con o sin depósitos similares a microquistes difusos involucrando la córnea central, turbidez subepitelial (central) o una nueva opacidad del estroma central.

<sup>f</sup> Un defecto epitelial puede provocar úlceras corneales. Debe tratarse enseguida y según esté clínicamente indicado por un oftalmólogo.

## Referencias

1. Ficha técnica de BLENREP.
2. Trudel S, *et al.* Lancet Oncol. 2018;19(12):1641-1653.
3. Trudel S, *et al.* Blood Cancer J. 2019;9(4):37.
4. Donaghy H. mAbs. 2016;8(4):659-671.
5. Shea C. Anatomy and physiology of the eye. BSM Consulting. 2010-2012.
6. Levenson JH, *et al.* Chapter 115 In: Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations. 3rd ed. 1990.
7. Segre L. <https://www.allaboutvision.com/eye-test>. Accessed 12 February 2020.
8. Elliott DB. Clinical Procedures in Primary Eye Care. 2007.
9. Mayo Clinic Eye exam. <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/eye-exam/about/pac-20384655>. Accessed 8 April 2020.
10. Table: Different notations of visual acuity values as decimal values, Snellen fractions, MAR and LogMAR. <http://www.lea-test.fi/en/vistests/instruct/contrast/lowsymbo/Snellen.pdf>. Accessed 19 March 2020.
11. European Council of Optometry and Optics (ECOO). Visual Standards for Driving in Europe. A consensus paper. January 2017.
12. What is a slit lamp exam? Medical News Today. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/322267.php>. Accessed 15 January 2020.
13. Elhusseiny AM, *et al.* Int J Ophthalmol. 019;12(10):1618-1628.
14. Messmer EM. Dtsch Arztebl Int. 2015;112(5):71-82.

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>.