

Experiencia multicéntrica argentina con el uso de carfilzomib en pacientes con mieloma múltiple recaído/refractario.

Argentine multicentric experience of carfilzomib use in relapsed / refractory multiple myeloma.

Duarte P¹, Schutz N², Ochoa P³, Quiroga L⁴, Corzo A⁵, Riva M E⁶, Salinas G⁷, Verri V⁸, Enrico A⁹, Orlando S¹⁰, Dufour C¹¹, Cruset S¹², Pintos N¹³, Bonder M¹⁴, Shanley C¹⁵, Remaggi G¹⁶, Real J¹⁷, Mariano R¹⁸, Ferro H¹⁹, Negri Aranguren P²⁰, Vaca M V²¹, Cerana S²², Fantl D².



ARTÍCULO ORIGINAL

¹CEMIC, CABA; ²Hospital Italiano, CABA; ³Instituto Alexander Fleming, CABA; ⁴Hospital Churrucá, CABA; ⁵Hospital de Clínicas, CABA; ⁶Hospital San Martín, La Plata; ⁷Instituto Rhesus, ⁸Hospital Durand, CABA; ⁹Hospital Italiano, La Plata; ¹⁰Hospital Rossi, La Plata; ¹¹Hospital Naval, CABA; ¹²Hospital El Cruce, F. Varela; ¹³Sanatorio Méndez, CABA; ¹⁴Sanatorio Mitre, CABA; ¹⁵Hospital Británico, CABA; ¹⁶Fundaleu, CABA; ¹⁷Hospital Alemán, CABA; ¹⁸Hospital San Martín, Paraná; ¹⁹Clínica Zavala, CABA; ²⁰IPHH, Paraná; ²¹Sanatorio Rosario, Jujuy; ²²Sanatorio Británico, Rosario.

En representación de la Subcomisión de Discrasias Plasmáticas de la SAH.

pjduartemd@gmail.com

Fecha de recepción: 12/05/2016
Fecha de aprobación: 28/06/2016

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 3: 284 - 291
Septiembre - Diciembre 2016

Palabras clave: carfilzomib, mieloma múltiple recaído/refractario, bortezomib, drogas inmunomoduladoras.

Keywords: carfilzomib, relapsed/refractory multiple myeloma, bortezomib, immunomodulatory drugs.

Resumen

Carfilzomib es un inhibidor selectivo del proteosoma recientemente aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple recaído/refractario (MMRR) en pacientes que recibieron bortezomib y drogas inmunomoduladoras. El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos basados en carfilzomib en este grupo de pacientes

en la práctica clínica. Se incluyeron en el estudio 60 pacientes con MMRR con al menos 2 líneas de tratamiento previas. Los pacientes recibieron carfilzomib endovenoso 20 mg/m² en ciclo 1 y luego 27 mg/m² en los ciclos sucesivos los días 1, 2, 8, 9, 15 y 22 en ciclos de 28 días, sólo o combinado a otros agentes. Todos los pacientes habían recibido

previamente bortezomib y drogas inmunomoduladoras (IMiDS) y un 55% (33 pacientes) eran refractarios a al menos una de esas drogas. La respuesta global (\geq respuesta parcial) fue del 54% (32/60 pacientes evaluables), alcanzando respuesta completa 2 pacientes (3%) y muy buena respuesta parcial 2 pacientes. Los pacientes refractarios a bortezomib tuvieron respuestas inferiores a los no refractarios, con respuestas globales del 26% (p : 0.016). La mediana de sobrevida libre de eventos fue 10 meses (IC95 5-15). La sobrevida media fue de 14 meses (IC95 8-20) para todo el grupo, siendo de 11 meses

(IC95 6-15) para los no respondedores y no se ha alcanzado aún para los respondedores (p : 0.0001). Siete pacientes (12%) suspendieron el tratamiento por un evento adverso (EA) relacionado a carfilzomib. Los EA (cualquier grado) más comunes fueron: anemia (40%), neutropenia (32%), trombocitopenia (22%), disnea (12%), alteraciones digestivas (11%) e hipertensión arterial (10%). Concluimos que carfilzomib sólo o combinado ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de pacientes con MMRR con un perfil de seguridad aceptable.

Abstract

Carfilzomib is a selective proteasome inhibitor recently approved for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) in patients treated with bortezomib and immunomodulatory drugs. We evaluated the efficacy and toxicity of carfilzomib based treatments in this group of patients. Data on 60 patients treated with at least 2 previous treatment lines were analyzed. Patients received carfilzomib intravenous 20 mg/m² on cycle 1 and 27 mg/m² in following cycles, on days 1, 2, 8, 9, 15 and 22 of 28 days cycles, alone or combined with other agents. All patients have been previously treated with bortezomib and immunomodulatory drugs, and 33 patients (55%) were refractory to at least one of these drugs. Overall response (\geq partial response) was 54% (32/60 of evaluable patients), complete response was found in 2 patients (3%) and very good

partial response in 2 patients. Bortezomib refractory patients had inferior responses compared to the not refractory ones, with an overall response of 26% (p : 0.016). Median progression free survival was 10 months (IC95 5-15). Median overall survival was 14 months (IC95 8-20) for the complete cohort, 11 months (IC95 6-15) for not responders and not yet reached for responders (p : 0.0001). Seven patients (12%) discontinued treatment due to adverse events (AEs) related to carfilzomib. The more common AEs (any grade) were: anemia (40%), neutropenia (32%), thrombocytopenia (22%), dyspnea (12%), gastrointestinal (11%) and arterial hypertension (10%). In conclusion carfilzomib alone or in combination with other agents has shown efficacy for the treatment of RRMM patients with an acceptable toxicity.

Introducción

El manejo del paciente con mieloma múltiple recaído refractario (MMRR) ha cambiado significativamente en la última década con la incorporación de nuevos agentes terapéuticos como las drogas inmunomoduladoras (IMiDs) talidomida/lenalidomida y el inhibidor de proteosoma bortezomib⁽¹⁾. Estudios clínicos han demostrado que las combinaciones de nuevos agentes asociados a corticoides y/o alquilantes han mejorado significativamente las respuestas y el control de la enfermedad en MMRR en comparación con tratamientos convencionales⁽²⁾.

Sin embargo, el mieloma múltiple continúa siendo

una enfermedad incurable en la mayoría de los pacientes, principalmente en el subgrupo de pacientes de alto riesgo definidos genéticamente⁽¹⁻³⁾. Las opciones terapéuticas para los pacientes que han recaído o son refractarios a IMiDs y a bortezomib son escasas, siendo su sobrevida global media de 6-9 meses según las series^(2,4,5).

El carfilzomib es un inhibidor selectivo irreversible del proteosoma que produce la inhibición sostenida de la actividad del sitio quimotripsina⁽⁶⁾. Ha demostrado ser una droga eficaz con adecuado perfil de seguridad para el tratamiento de pacientes con MMRR

con respuestas globales del 22.9% y una sobrevida global media de 15.6 meses⁽⁷⁻⁹⁾. Recientemente ha sido aprobado en nuestro país por la A.N.M.A.T. para el tratamiento del MMRR en pacientes que hayan recibido al menos una droga IMID y bortezomib.

Decidimos en esta experiencia multicéntrica argentina evaluar la eficacia y seguridad de tratamientos basados en carfilzomib en pacientes con MMRR a IMIDs y bortezomib en la práctica clínica fuera de un ensayo clínico.

Material y métodos

Estudio pragmático de cohorte retrospectiva multicéntrica. Se incluyeron pacientes adultos mayores de 18 años con MMRR tratados con dosis estándar de carfilzomib sólo o en combinación con otras drogas y que hubieran recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento que incluyeran bortezomib o IMIDs.

Los pacientes recibieron carfilzomib en infusión endovenosa de 10 minutos los días 1, 2, 8, 9, 15 y 22 en ciclos de 28 días sólo o combinado a otros agentes. La dosis en ciclo 1 fue de 20 mg/m² y de 27 mg/m² en los ciclos sucesivos.

Se diseñó un formulario estandarizado de reporte y se volcaron los datos de las historias clínicas de estos pacientes a una base de datos electrónica unificada.

Se utilizó estadística descriptiva básica informando las medidas de resumen como media y desvío estándar o mediana y rango. Se utilizó test de chi² y ANOVA para comparación de 2 ó más poblaciones. Se determinó la sobrevida de los pacientes utilizando curvas de Kaplan Meier y log Rank. Se utilizó para este análisis el programa estadístico SPSS11.

Resultados

Participaron en el estudio 22 centros de la República Argentina con un total de 60 pacientes incluidos en el estudio. La mediana de edad fue 62 años (34-78), 35 pacientes de sexo masculino (58%), 18 pacientes ISS 3 (30%), con una mediana de 4 (2-13) líneas previas de tratamiento. Un porcentaje minoritario de pacientes tenían alteraciones citogenéticas, delección del 17p o alteraciones en el cromosoma 1, sin embargo, no todos los pacientes habían sido estudiados con FISH. Todos los pacientes habían recibido bortezomib y al menos un IMID (talidomida y/o lenali-

domida) previamente, y 42 pacientes (70%) habían recibido un trasplante de médula ósea. Eran refractarios al tratamiento con bortezomib 18 pacientes (30%), al tratamiento con lenalidomida 15 pacientes (25%) y a ambos 7 pacientes (12%) (**Tabla 1**).

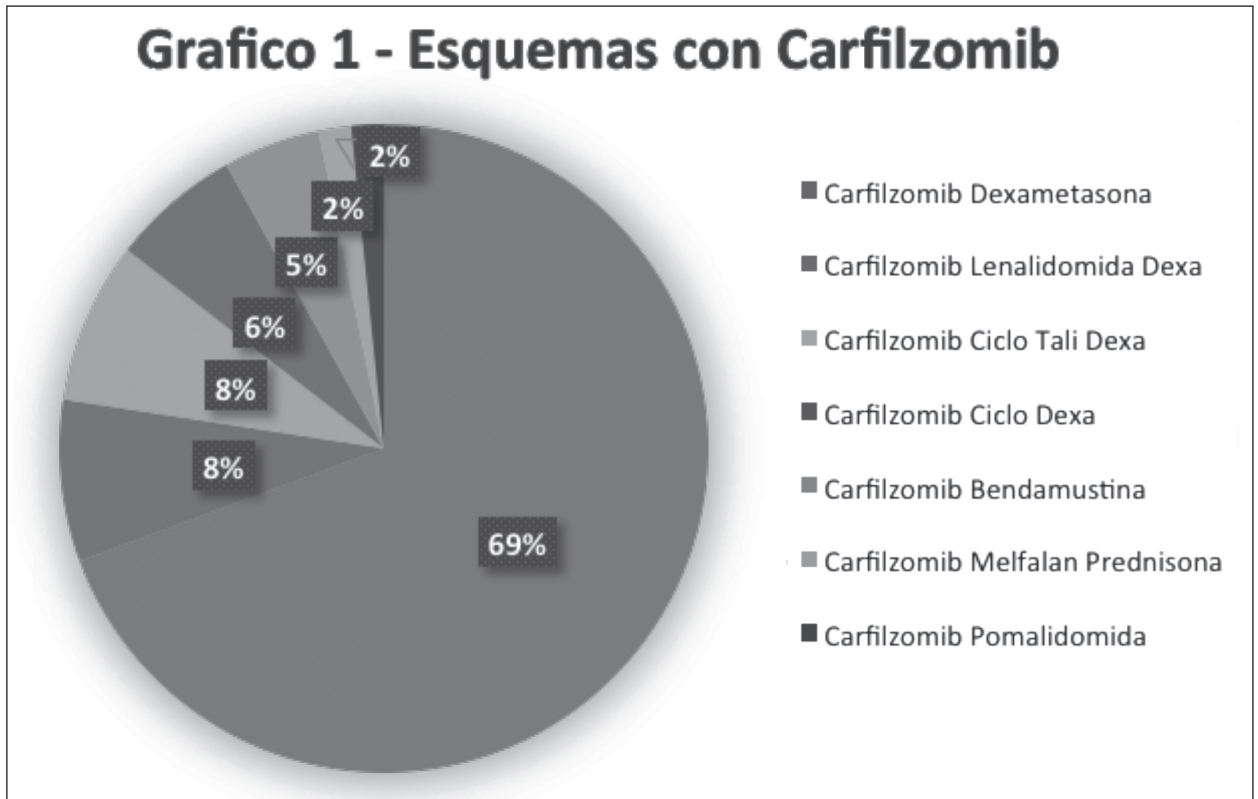
Tabla 1: características de los pacientes

Número de pacientes incluidos	60
Edad, mediana (rango) años	62 (34-78)
Sexo, n (%)	
Masculino	35 (58%)
Femenino	25 (42%)
MGUS previo, n (%)	9 (15%)
Tipo de paraproteína, n (%)	
IgG	30 (50%)
IgA	14 (23%)
IgM	0
Cadenas livianas	10 (17%)
No secretor	6 (10%)
Estadio ISS, n (%)	
ISS 1	10 (17%)
ISS 2	26 (43%)
ISS 3	18 (30%)
No data	6 (10%)
Daño de órgano blanco (CRAB), n (%)	
Anemia (Hb < 10,5 g/dl)	38 (68%)
Creatinina (Cr > 2 mg/dl)	8 (13%)
Hipercalemia (Ca >10,5 mg/dl)	5 (8%)
Lesiones osteolíticas	35 (58%)
Plasmocitomas, n (%)	
Óseos	12 (20%)
Extramedulares	6 (8%)
Alteraciones Moleculares, n (%)	
Cariotipo normal	36 (60%)
Alteraciones citogenéticas	5 (8%)
No data	19 (32%)
FISH del 17p	4 (7%)
FISH alteraciones del cromosoma 1	1 (2%)
Tratamientos previos	
Nº de líneas previas, mediana (rango)	4 (2-13)
VAD, n (%)	6 (10%)
Melfalan o ciclofosfamida, n (%)	11 (18%)
Talidomida, n (%)	43 (72%)
Lenalidomida, n (%)	51 (85%)
Bortezomib, n (%)	60 (100%)
Otros (DCEP, PACE, Doxo, Benda), n (%)	18 (30%)
Trasplante de médula ósea previo, n (%)	42 (70%)
Refractarios al tratamiento	
Refractarios a bortezomib	18 (30%)
Refractarios a lenalidomida	15 (25%)
Refractarios a bortezomib y lenalidomida	7 (12%)

La mediana de seguimiento desde el diagnóstico hasta el inicio de carfilzomib fue de 6 años (rango 2-18) y de 12 meses (rango 4-29) desde el inicio del tratamiento con carfilzomib. La mediana de ciclos

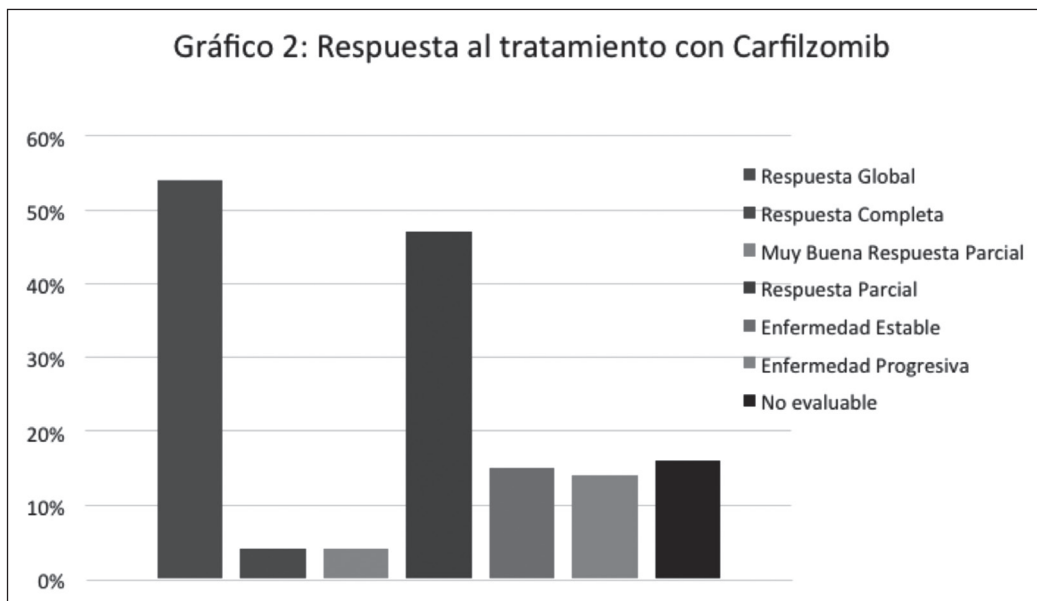
recibidos con carfilzomib fue de 5 (rango 1-18) con una mediana de 5 meses (rango 1-16) para lograr la mejor respuesta. El esquema más utilizado fue

carfilzomib + dexametasona (43 pacientes). Los esquemas terapéuticos recibidos y su distribución porcentual están expresados en el **Gráfico 1**.



La respuesta global (\geq respuesta parcial) fue del 54% (32 pacientes). La mayoría de los pacientes obtuvieron respuestas parciales, logrando respuesta completa 2 pacientes (5%) y muy buena respuesta

parcial 2 pacientes. No fueron evaluables 11 pacientes por tener enfermedad no secretora o haber discontinuado el tratamiento por toxicidad precozmente previo a la evaluación de respuesta (**Gráfico 2**).



En el análisis univariado el único factor que se asoció a peor respuesta fue la presencia de refractariedad al bortezomib (p: 0.016). La presencia de alteraciones

moleculares de mal pronóstico no se asoció a peor respuesta en este estudio (p: 0.6), pero sólo 29 pacientes habían sido estudiados con FISH (**Tabla 2**).

Tabla 2: análisis univariado de factores predictores de respuesta al tratamiento	
Variable	Probabilidad
Refractariedad al bortezomib	0.016
Refractariedad a la lenalidomida	0.128
Deleción o mutación de p53	0.6
≥ 3 líneas previas de tratamiento	0.098
Tratamiento con carfilzomib monodroga (KD)	0.181
ISS 3	0.125

Recayeron o progresaron 27 pacientes (63%). La mediana de sobrevida libre de eventos (SLE) fue 10 meses (IC95 5-15) en la población global. En los pa-

cientes que alcanzaron ≥RP la SLE fue de 13 meses (IC95 9-17) vs 4 meses (IC95 2-6) en los no respondedores (p: 0.001) (**Figuras 1 y 2**).

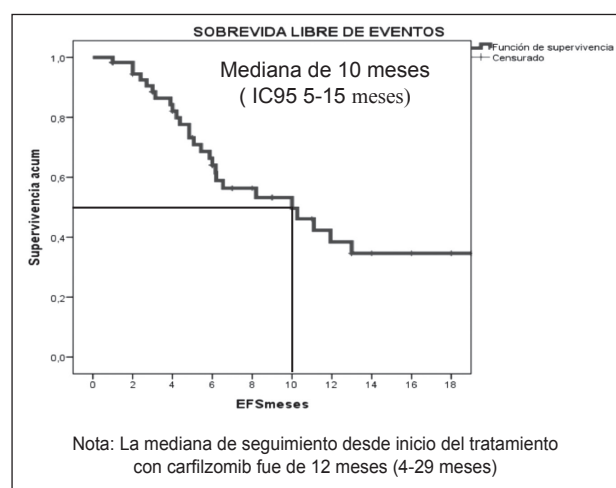


Figura 1. Sobrevida libre de eventos de la población general

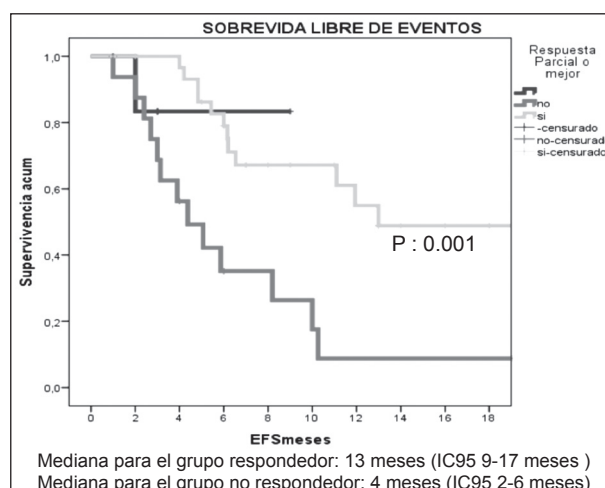


Figura 2. Sobrevida libre de eventos. Respondedores vs no respondedores.

La mediana de sobrevida global media fue de 14 meses (IC95 8-20) para toda la población, siendo de 11 meses (IC95 6-15) para los no respondedores y no habiéndose alcanzado aún para el grupo de respondedores (p: 0.001) (**Figuras 3 y 4**).

Los eventos adversos (cualquier grado) más comunes fueron: anemia (40%), neutropenia (32%), trombocitopenia (22%), cardiovasculares (32%), alteraciones digestivas (11%) y astenia (7%). Los eventos adversos cardiovasculares registrados fueron: insuficiencia cardíaca (n: 7), disnea (n: 6), hipertensión arterial (n: 4) e infarto agudo de miocardio (n: 1). La mayoría fueron grado 1 ó 2, excepto

4 pacientes (7%) que tuvieron toxicidad cardiovascular grado 3 ó 4. Hubo un fallecimiento atribuible a carfilzomib por muerte súbita de probable origen cardiovascular.

Sólo 2 pacientes (3%) presentaron neuropatía. Se comunicaron como eventos adversos aislados: empeoramiento de la función renal (n: 1), convulsiones (n: 1), hepatitis (n: 1) y TVP (n:1) (**Figura 5**).

Debieron suspender el tratamiento 11 pacientes (18%) en forma transitoria y 18 pacientes (30%) en forma definitiva. La mayoría de las suspensiones fueron por toxicidad, si bien 7 pacientes debieron suspender el tratamiento por falta de cobertura.

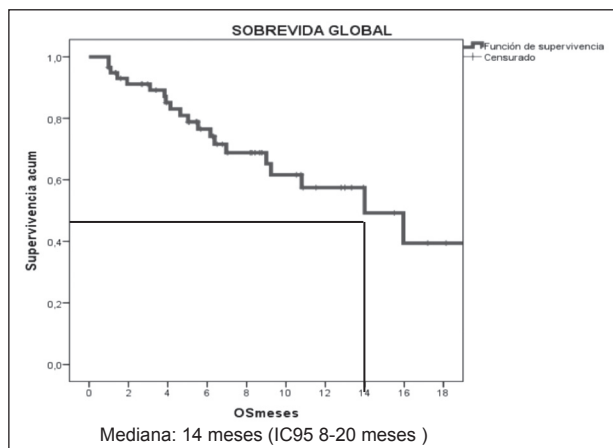


Figura 3. Sobrevida global de la cohorte

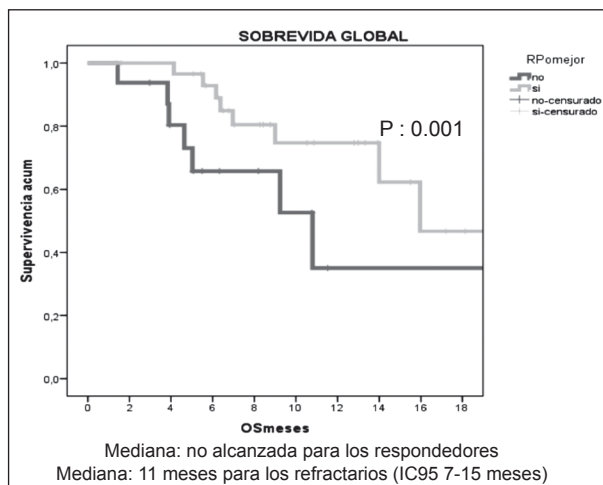


Figura 4. Sobrevida global. Respondedores vs no respondedores.

Figura 5: Eventos adversos asociados al uso de carfilzomib

Evento	Todos los grados	Grado 3 o mayor
Hematológicos n (%)		
Anemia	24 (40)	4 (7)
Neutropenia	19 (32)	5 (8)
Plaquetopenia	13 (22)	5 (8)
No hematológicos		
Cardiovasculares*	19 (32)	4 (7)
Infecciones**	11 (18)	4 (7)
Gastrointestinales***	7 (11)	1 (1.6)
Astenia	4 (7)	
Neuropatía	2 (3)	

* Incluye en orden de frecuencia: insuficiencia cardíaca, disnea, HTA, IAM, muerte súbita

**Incluye: neutropenia febril, neumonía, sepsis, Zoster, no especificada

***Incluye: distensión abdominal, diarrea, náuseas, abdomen agudo

Discusión

Este estudio representa la primera experiencia sobre el uso de tratamientos basados en carfilzomib en pacientes con MMRR en Argentina. Todos los pacientes habían sido expuestos a IMiDs y bortezomib previamente, con una media de 4 ciclos previos de tratamiento. Observamos una RG del 54% con 6% de \geq de MBRP, similares a las respuestas comunicadas para esta población en la literatura⁽⁷⁻⁹⁾.

Los pacientes que recibieron más de 3 líneas de tra-

tamientos tuvieron respuestas inferiores en comparación a los que recibieron menos de 3 líneas, con respuestas globales del 40% vs 60% respectivamente. Si bien no fue estadísticamente significativo en este estudio (p: 0.09), esto podría sugerir una mayor eficacia de carfilzomib en las etapas tempranas de la recaída de enfermedad, que valdría la pena explorar en próximos estudios con mayor número de pacientes.

La combinación más utilizada en nuestra cohorte fue carfilzomib / dexametasona (69% de los pacientes), no encontrando diferencias de respuestas cuando carfilzomib fue utilizado con otras combinaciones terapéuticas. Aunque esto puede estar influenciado por el escaso número de pacientes que recibieron otras combinaciones diferentes a carfilzomib / dexametasona.

La mediana de SLE fue de 10 meses y la mediana de SG fue de 14 meses para toda la población. Esto se compara favorablemente a controles históricos con MMRR donde se estima una SLE media de 5 meses con una SG media de 9 meses⁽¹⁰⁾. Como era de esperarse, los pacientes no respondedores tuvieron SLE y SG medias significativamente inferiores a los respondedores, de 4 vs 13 meses para SLE y de 11 meses vs no alcanzada para SG respectivamente.

Los pacientes refractarios a bortezomib suelen tener menores respuestas a carfilzomib⁽⁹⁾. Los 15 pacientes refractarios a bortezomib de nuestra cohorte tuvieron una RG del 26%, mientras que fue del 40% para los 8 pacientes refractarios a lenalidomida.

A su vez la mediana de sobrevida global para los pacientes refractarios a bortezomib fue de 11 meses vs no alcanzada para los no refractarios, lo que indicaría que en pacientes refractarios a bortezomib deberían intentarse tratamientos con diferente mecanismo de acción.

En relación a los datos de seguridad, nuestros resultados demuestran que los tratamientos basados en carfilzomib tienen un perfil de seguridad aceptable en esta población de MMRR. Los eventos adversos relacionados al tratamiento más frecuentes fueron los hematológicos (anemia, neutropenia y trombocitopenia) en su mayoría grados 1-2. Los eventos adversos hematológicos grado ≥ 3 no motivaron la suspensión del tratamiento con carfilzomib. La toxicidad hematológica de carfilzomib se compara favorablemente a la comunicada con pomalidomida⁽¹¹⁾ y bortezomib⁽¹²⁾.

Con respecto a toxicidades no hematológicas, las alteraciones cardiovasculares y las infecciones fueron las más frecuentes y ocurrieron en el 32 y 18% de los pacientes respectivamente. Dentro de las toxicidades cardiovasculares fueron de grado ≥ 3 en el 7% de los pacientes, con 1 paciente fallecido por muerte súbita. Estas tasas son similares a las encontradas en otros estudios de carfilzomib⁽¹³⁾.

La prevalencia de otras toxicidades no hematológi-

cas encontradas fueron similares a las comunicadas en otras series de pacientes con MMRR tratados con carfilzomib⁽¹⁴⁾. Sólo el 3% de nuestros pacientes presentaron neuropatía asociada a carfilzomib, ninguna de ellas severa, confirmando la baja neurotoxicidad de este fármaco.

Nuestro análisis presenta algunas limitaciones por la naturaleza retrospectiva del mismo, lo heterogéneo de la población estudiada, las diferentes combinaciones terapéuticas de carfilzomib utilizadas y la escasa realización de estudios genéticos para análisis de riesgo (sólo realizados en el 48% de los pacientes).

Sin embargo, consideramos importante la divulgación de estos datos por tratarse de la primera experiencia local sobre el uso de carfilzomib en pacientes con MMRR.

Concluimos que los tratamientos basados en carfilzomib constituyen una opción terapéutica eficaz para los pacientes con MMRR con un perfil de seguridad aceptable.

Declaración de conflictos de interés:

Duarte Patricio Jose: Ha recibido honorarios de parte de Laboratorio Janssen en concepto de actividades educativas en las que ha participado y en concepto de asesoría médica externa y honorarios por conferencias: BMS y Raffo.

Dra Dorotea Fantl: Comité asesor: BMS, Janssen, Takeda, Varifarma - Honorarios por Conferencias: BMS, Janssen, Raffo, Tecnofarma, Varifarma - Honorarios por Investigación: Glaxo, Janssen, Takeda, Roche.

Dra Guillermina Remaggi: Honorarios por conferencias: Varifarma y Raffo.

Schutz Natalia Paola: Ha recibido honorarios de parte de Varifarma por concepto de actividades educativas en las que ha participado

El resto de los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(1):101-119.
2. Cornell RF, Kassim AA. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: increased options and increased complexity. *Bone Mar Transp.* 2016;51: 479-491.

3. Corre J, Munshi N, Avet-Loiseau H. Genetics of multiple myeloma: another heterogeneity level?. *Blood*. 2015; 125(12):1870-1876.
4. Jakubowiak AJ, Siegel DS, Martin T et al. Treatments outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and high risk cytogenetics receiving single agents carfilzomib in the PX-171-003-A1 study. *Leukemia*. 2013;27:2351-2356.
5. San Miguel JF, Weisel K, Song K et al. Impact of previous treatments 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. *Haematol*. 2015;100(10):1334-1339.
6. Jakubowiak A. Evolution of carfilzomib dose and schedule in patients with multiple myeloma: A historical review. *Can Treat Rev*. 2014;40:781-790.
7. Siegel DS, Martin T, Wang M et al. A phase 2 study of single agent carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;120 (14):2817-2825.
8. Vij R, Wang M, Kauffman JL et al. An open label, single arm, phase 2 study of single agent carfilzomib in bortezomib naïve patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012;119(24):5661-5670.
9. Vij R, Siegel DS, Jagannath S, et al. An open label, single arm, phase 2 study of single agent carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma who have been previously treated with bortezomib. *Br J Haematol*. 2012;158 (6):739-748.
10. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ et al. International Myeloma Working Group. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*. 2012;26 (1):149-157.
11. Richardson PG, Siegel DS, Vij R et al. Randomized open label phase 2 study of pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib. *Blood*. 2014;123(12):1826-1832.
12. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global 3b phase expanded access program. *Br J Haematol*. 2009;144(2):169-175.
13. Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M et al. Nonproteosomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res*. 2011;17(9):2734-2743.
14. Siegel D, Martin T, Nooka A et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematol*. 2013;98 (11):1753-1761.