

Carfilzomib: un inhibidor del proteasoma de segunda generación

Carfilzomib: a second generation proteasome inhibitor

Fantl Dorotea

Hospital Italiano de Buenos Aires

dorotea.fantl@hospitalitaliano.org.ar



NUEVAS DROGAS

Fecha de recepción: 08/03/2014
Fecha de aprobación: 15/03/2014

HEMATOLOGÍA, Vol.18 N° 1: 53-59
Enero - Abril 2014

Resumen

El carfilzomib es un inhibidor del proteasoma de segunda generación que se caracteriza por tener un efecto selectivo e irreversible. Tiene una actividad clínica bien documentada como agente único en pacientes con mieloma múltiple en recaída y /o refractarios. Sus respuestas son generalmente rápidas en la mayoría de los casos, pudiendo superar la resistencia en pacientes refractarios al bortezomib. Por otra parte, el carfilzomib tiene la ventaja de un perfil de seguridad favorable, especialmente una baja incidencia de neuropatía periférica, que es a menudo el factor limitante de la dosis en la talidomida y en los regímenes basados en bortezomib. El evento adverso hematológico más frecuentemente observado es la citopenia, sin embargo, la tolerabilidad a largo plazo es buena sin toxicidad acumulativa. El lugar del carfilzomib en el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con enfermedad avanzada o de reciente diagnóstico es actualmente objeto de varios ensayos clínicos en fase 3.

Palabras clave: carfilzomib, toxicidad de drogas, mieloma múltiple, inhibidores del proteasoma

Abstract

Carfilzomib is a second generation proteasome inhibitor being selective and irreversible with well-documented clinical activity as a single agent in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Responses generally occur rapidly. Carfilzomib can partially overcome resistance in bortezomibrefractory patients. Moreover, carfilzomib has the advantage of a favorable safety profile, especially a low incidence of peripheral neuropathy, which is often the dose limiting factor in thalidomide and bortezomib based regimens. The most frequently observed high grade adverse event is cytopenia. However, long term tolerability is good with no cumulative toxicity. The place of carfilzomib in the treatment of the advanced and the newly diagnosed myeloma patient is currently under examination in several ongoing phase 3 clinical trials.

Keywords: carfilzomib, drug toxicity, multiple myeloma, proteasome inhibitors

Introducción

La aprobación hace 10 años del uso del Bortezomib para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) refractarios y/o en recaída y luego para su utilización en primera línea ha prolongado efectivamente la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, abriendo un nuevo camino en el tratamiento de estos pacientes.

Recientemente ha sido aprobado, el Carfilzomib, para pacientes que han recibido al menos dos tratamientos incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador y han demostrado progresión durante el tratamiento o en los 60 días posteriores a finalización del último tratamiento

El proteasoma es un complejo enzimático multicatalítico, cuya función es la degradación de la mayoría de las proteínas intracelulares. Posee 3 subunidades catalíticas: la $\beta 1$ (similar a la caspasa), $\beta 2$ (similar a la tripsina), y $\beta 5$ (tipo quimotripsina), que, en algunas condiciones tales como después de la exposición al interferón- γ (IFN- γ) o al factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), pueden ser sustituidas con $\beta 1i$ (LMP2), $\beta 2i$ (MECL1 o LMP10) y $\beta 5i$ (LMP7) para formar lo que se llama el inmunoproteasoma.

La inhibición del mismo conduce a la acumulación de proteínas mal plegadas y a la apoptosis de las células.

Se ha demostrado que las células tumorales son más susceptibles que las células normales a los efectos citotóxicos de la inhibición convirtiéndose este mecanismo en un blanco atractivo para el tratamiento de las enfermedades malignas.

El Carfilzomib previamente conocido como PR-171 es una epoxi-quetona estructuralmente distinta al bortezomib⁽¹⁻²⁾ que se une de forma irreversible a los anillos $\beta 5$ y $\beta 7$ del proteasoma.⁽³⁻⁴⁾ Su actividad quimotriptica es más selectiva y su efecto sobre enzimas no relacionadas con el proteasoma como las serin-proteasas es menor que la del bortezomib, lo que podría explicar su menor neurotoxicidad.⁽⁵⁻⁶⁾ Es un inhibidor del proteasoma selectivo e irreversible. Induce apoptosis a través de la vía c-Jun-N-terminal kinasa (JNK), y activa la vía intrínseca y extrínseca de las caspasas. Además del efecto anti tumoral, se demostró que tiene efectos sobre el hueso aumentando la actividad anabólica e inhibiendo la resorción ósea.⁽⁷⁾

Produce una inhibición más sostenida en comparación con el bortezomib, y requiere de la síntesis de

nuevos complejos proteasoma para revertir su efectividad. En comparación con el bortezomib, el carfilzomib es un inhibidor más potente y más selectivo de la actividad de tipo quimotripsina del proteasoma y del inmunoproteasoma.

Estas diferencias biológicas y de estructura química, dan lugar a diferencias en su actividad clínica, y de hecho, experimentos preclínicos han demostrado que el carfilzomib puede superar la resistencia al bortezomib con perfiles de toxicidad diferente al mismo. Los diferentes mecanismos de resistencia, no han sido aún elucidados. Algunas publicaciones hacen referencia a la sobre regulación de la glicoproteína-P luego de la administración del Carfilzomib, sugiriendo que el transporte de la droga podría contribuir a la resistencia.⁽⁸⁾

El carfilzomib penetra en todos los tejidos y extensamente en el cerebro. Se metaboliza en gran parte en forma extrahepática, no interviniendo el citocromo P450 hepático. Se elimina rápidamente por la bilis y por la orina, con una vida media plasmática de 15-30 minutos.⁽⁹⁾

De acuerdo a los estudios preclínicos⁽³⁾ se eligió el esquema de administración de dos días consecutivos. Se observó en experimentos preclínicos, en cultivos celulares, que la administración del carfilzomib durante cinco días, seguidos de nueve días de descanso comparados con la administración de dos días consecutivos, tenía mayor citotoxicidad, debido a una inhibición sostenida del proteasoma por 48 hs.

La recuperación de la actividad proteasómica siguiendo la administración de dosis únicas fue indistinta de la observada tras la administración de cinco dosis consecutivas lo que llevo a desarrollar el diseño del primer estudio fase I de dosis crecientes. En este primer ensayo clínico,⁽¹⁰⁾ se seleccionaron 29 pacientes con patologías hematológicas: mieloma múltiple en recaída o refractario, linfomas Hodgkin y no Hodgkin y macroglobulinemia de Waldenström

Todos los pacientes fueron tratados durante 5 días consecutivos, seguidos por nueve días sin tratamiento, hasta completar el ciclo de catorce días, a dosis escaladas, (1,2mg/m² a 20mg/m²) La actividad antitumoral se alcanzó con una dosis de >11mg/m² observando una remisión parcial y una respuesta mínima en pacientes con MM. La dosis máxima tolerada se determinó en 15,0 mg/m². La toxicidad no hematológica fue fatiga, náuseas y diarrea G 1/2 en un tercio de los pacientes, y no se comunicó poli-

neuropatía G3 o G4.

El primer protocolo que evaluó la administración del Carfilzomib en pacientes con MM en recaída y/o refractarios, en días consecutivos (días 1° y 2°; 8° y 9°; y, 15° y 16°) por 3 semanas en ciclos de 28 días fue realizado por Alsina y col. (PX-171-002)⁽¹¹⁾, un ensayo en fase I, con dosis escaladas que incluyó 28 pacientes. Los resultados mostraron que la dosis mínima efectiva fue de 15 mg/m², consiguiéndose una inhibición del proteasoma superior al 80%, con buena tolerancia.

La duración de la respuesta fue desde 134 hasta 392 días, incluyendo a pacientes que habían recaído tras una respuesta inicial a bortezomib, talidomida, lenalidomida y/o trasplante de médula ósea.

No se observó toxicidad limitante de dosis con la máxima dosis planeada en este estudio que fue 27 mg/m². Siete de los 26 pacientes evaluables tuvieron respuesta, cinco remisión parcial, y dos respuestas mínimas.

De todos los pacientes incluidos 3 presentaron eventos adversos serios: sepsis, aumento de enzimas hepáticas y pancreáticas. Cinco pacientes en la cohorte de expansión del protocolo, tuvieron 9 eventos adversos serios (1 paciente experimentó hipoxia, 1 paciente profundizó la insuficiencia renal). Ningún paciente agravó la polineuropatía.

Basados en los datos de los estudios en fase I se diseñaron dos estudios en fase II, en El PX-171-003-AO¹²/A1 y el PX-171-004. El primero incorporó 46 pacientes en recaída con al menos 2 líneas de tratamiento previas y todos refractarios al último tratamiento. Recibieron carfilzomib 20 mg/m² los días 1-2, 8-9, 15-16 cada 28 días por 12 ciclos. La respuesta global fue del 12%.

El protocolo PX-171-A1⁽¹³⁻¹⁴⁾ es una extensión del anterior e incorporó 266 pacientes que previamente habían recibido, bortezomib, un inmunomodulador y un agente alquilante. La dosis del primer ciclo fue de 20 mg/m² y a partir del segundo ciclo 27mg/m². La respuesta global fue del 24% con una duración de 7.8 meses y una supervivencia global de 15.6 meses. El ensayo clínico PX-171-003-004⁽¹⁵⁾ incorporó 129 pts en recaída o refractarios, que no habían recibido bortezomib previamente y fueron estratificados en 2 cohortes. La primera recibió 20mg/m² de carfilzomib por 12 ciclos y la segunda 20 mg/m² el primer ciclo y a partir del segundo 27mg/m². En la primera cohorte la \geq RP fue del 42.4% siendo en la segunda

del 52.2%. En la cohorte 1 la duración media de la respuesta y el tiempo medio a la progresión fue de 13 meses y 8.3 meses, respectivamente, sin haber alcanzado la mediana en la cohorte 2. La conclusión es que hay una relación dosis-respuesta, que fue confirmada y cuantificada en un análisis multivariado incluyendo 430 pacientes de los ensayos en fase 2.

El protocolo PX-171-005 fue diseñado para evaluar el carfilzomib en pacientes con insuficiencia renal. Si incluyeron 39 pacientes con diferente grado de insuficiencia renal. Se inició con una dosis de 15 mg/m² en el primer ciclo, 20 mg/m² en el segundo y 27 mg/m² en el tercer ciclo en días consecutivos como es esquema standart. Los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos fueron similares en todos los pacientes, y no fue necesario ajustar la dosis. La respuesta objetivable de RP o MBRP fue del 25% con una duración de la misma de 7.9 meses.⁽¹⁶⁾

Es importante remarcar que aún no se ha encontrado la dosis máxima tolerada para el carfilzomib como agente único, y se están ensayando protocolos con dosis de 56 mg/m² y hasta 70 mg/m², prolongando la infusión de 2-10 minutos a 30 minutos logrando una respuesta global del 60%.⁽¹⁷⁾

La toxicidad fue analizada evaluando 526 pacientes incluidos en 3 ensayos (003, 004, 005)⁽¹⁸⁾. Los eventos adversos presentados en más del 30% de los pacientes fueron: fatiga (55%), anemia (47%), náuseas (45%), trombocitopenia (36%), disnea (35%), diarrea (33%) y fiebre (30%). Trombocitopenia (23%), anemia (22%), linfopenia (18%), y neutropenia (10%) fueron reportados en \geq 10% pacientes: sólo el 14% desarrolló neuropatía periférica (grado 3,1.3%).

En cuanto a la toxicidad cardíaca se reportó insuficiencia cardíaca en el 7% de los pacientes independientemente de la causalidad. Los eventos cardíacos que llevaron a la discontinuación de la droga fueron: insuficiencia cardíaca (2%), paro cardíaco (1%), e isquemia miocárdica en menos del 1%. No se pudo determinar si los eventos cardíacos eran secundarios a las comorbilidades de los pacientes, toxicidad por tratamientos previos, por el carfilzomib o la combinación de todos los factores. La conclusión del trabajo es que el carfilzomib tiene un perfil de seguridad aceptable en pacientes con mieloma recaídos o refractarios.

Teniendo en cuenta los resultados de los ensayos anteriores, varios ensayos fase II están evaluando la combinación de carfilzomib con otros agentes. El

ensayo fase II realizado por Wang et al. incluyó 52 pacientes en recaída y/o refractarios a los que se les administró carfilzomib en combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona. Con una mediana de seguimiento de 24.4 meses, la respuesta global fue del 76.9%, y con una mediana de tiempo hasta la respuesta de 0.95 meses (rango, 0.5-4.6) y una duración de la respuesta de 22.1 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 15.4 meses⁽¹⁹⁾. Como consecuencia de estos resultados, el ensayo ASPIRE, es un protocolo fase III que está evaluando si la adición de carfilzomib al estándar de tratamiento para pacientes con MM en recaída y/o refractarios, lenalidomida y bajas dosis de dexametasona es superior a lenalidomida y bajas dosis de dexametasona solos, siendo la supervivencia libre de progresión el objetivo primario del ensayo. El carfilzomib en combinación con pomalidomida o panobinostat también está siendo evaluado en ensayos clínicos fase I/II. El ensayo fase III ENDEAVOR está comparando carfilzomib/dexametasona vs velcade/dexametasona con dosis de carfilzomib de 56 mg/m² en infusiones de 30 minutos en pacientes con MM en recaída y/o refractarios; finalmente, el ensayo FOCUS condicionaría la aprobación de carfilzomib como agente único en Europa al ser comparado en un ensayo fase III con el mejor tratamiento de soporte en pacientes con MM en recaída y/o refractarios.

El carfilzomib también está siendo evaluado en pacientes de diagnóstico reciente y Jakubowiak et al. reportaron excelentes resultados de eficacia y toxicidad con la combinación carfilzomib, lenalidomida y bajas dosis de dexametasona. La máxima dosis tolerada de carfilzomib fue de 36 mg/m² y el 100% de los pacientes respondieron a esta combinación. Sonneveld P. y col han investigado la asociación de carfilzomib/talidomida /dexametasona en pacientes de diagnóstico reciente siendo la respuesta global del 84% con una tasa de remisiones completas del 21%. La toxicidad de esta combinación es mayor, reportando 2 síndromes de lisis tumoral, 5 eventos cardíacos y polineuropatía grado I/II atribuible probablemente a la talidomida en el 35% de los pacientes.⁽²⁰⁾ El grupo europeo de mieloma (EMN) también ha evaluado la combinación de carfilzomib con ciclofosfamida y dexametasona en pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a trasplante con resultados prometedores en eficacia y toxicidad.

Guía Práctica⁽²¹⁻²²⁾

El carfilzomib está aprobado para pacientes que han recibido al menos dos tratamientos, incluyendo bortezomib y un agente inmunomodulador y han demostrado progresión durante el tratamiento o en los 60 días posteriores a finalizado el último tratamiento.

El vial es de 60 mg, la administración es endovenosa entre 2 y 10 minutos. La dosis recomendada es de 20 mg/m² en el primer ciclo Día 1-2, 8-9, 15-16 cada 28 días y si la tolerancia es buena, la dosis del segundo ciclo es de 27 mg/m² en los mismos días hasta 12 ciclos.

Al comenzar el tratamiento, es importante considerar las comorbilidades del paciente, así como la toxicidad residual procedente de los tratamientos anteriores para poder evaluar correctamente el perfil de seguridad de carfilzomib.

Toxicidad no Hematológica

Reacción durante la infusión Se han descrito en menos del 1%, especialmente durante el primer ciclo, como fiebre, escalofríos, mialgias, edema facial o disnea. Se recomienda, si aparecen reacciones a la infusión, el uso de dexametasona 4 mg previo a la infusión, o disminuir la dosis a 20 mg/m², o prolongar su infusión a 30 minutos. Si el paciente tolera la administración sin reacción, se recomienda suspender la dexametasona.

Síndrome de lisis tumoral En los protocolos de fase II se observó en algunos pacientes un síndrome de lisis tumoral durante el primer ciclo, por lo cual se recomienda su profilaxis con una adecuada hidratación especialmente en aquellos pacientes que tiene una importante masa tumoral, además de la utilización de alopurinol. Es de buena práctica clínica realizar análisis los días 1, 2, 3, 8 y 15 del primer ciclo y en los ciclos subsiguientes en los días 1,8 y 15. A partir del segundo ciclo se recomienda la hidratación oral.

Fatiga: la administración de 250-500 ml de solución salina previa a la infusión del carfilzomib puede ayudar a disminuir o prevenir este efecto.

Disnea: puede ocurrir como efecto secundaria a

insuficiencia cardíaca o sin estar asociada a ella. Se recomienda evaluar la hidratación del paciente al inicio de la infusión

Insuficiencia cardíaca: puede ser una complicación grave, y se debe realizar una adecuada selección y evaluación del paciente antes y durante el tratamiento. Su incidencia es menos del 8%. El cuadro clínico descrito es edema agudo de pulmón, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico y muerte. El compromiso cardíaco puede ocurrir sin antecedentes previos. Se recomienda un examen cardiológico previo con la realización de un ecocardiograma. Si se detecta que el paciente desarrolla insuficiencia cardíaca se debe suspender el carfilzomib hasta la resolución del cuadro clínico, o suspender definitivamente si no se resuelve en 4 semanas. En pacientes hipertensos se debe ajustar la dosis de la medicación antihipertensiva.

Toxicidad gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea o constipación. Se pueden indicar antieméticos como el ondasetron previa infusión. Para la diarrea, lorperamida o crema de bismuto.

Toxicidad hepática: es infrecuente. Se describió un leve a moderado aumento de las enzimas hepáticas. Si el paciente desarrolla un aumento de las enzimas, o aumento de la bilirrubina grado 3-4 se debe suspender el carfilzomib hasta la recuperación. Se recomienda el monitoreo de la función hepática.

Toxicidad renal: la insuficiencia renal es infrecuente, aún no se conoce una asociación cierta entre el compromiso renal y el carfilzomib. Se ha descrito en los primeros ciclos de la administración un aumento transitorio de la creatinina, sin ser este un motivo para disminuir la dosis ni suspender el tratamiento. Los pacientes con insuficiencia renal o en diálisis no requieren ajuste de dosis del carfilzomib y no se han observado diferencias en la toxicidad en pacientes con aclaramientos de creatinina < 15 ml/minuto o una creatinina > 2.5 mg/dl en comparación con pacientes con valores normales.

Polineuropatía: la polineuropatía de novo tras administración del carfilzomib es infrecuente. Si el paciente desarrolla una PN de grado III/IV, se debe suspender el carfilzomib hasta su resolución, pu-

diendo reanudarse a la dosis previa o a una dosis más reducida de acuerdo al criterio médico.

Infecciones: se recomienda profilaxis antiviral y antibacteriana.

Toxicidad Hematológica

Trombocitopenia: es cíclica y el nadir se produce habitualmente tras la segunda dosis de cada semana, con recuperación generalmente a la siguiente dosis. La severidad de la plaquetopenia esta relacionada con el recuento inicial de plaquetas. Los cuadros hemorrágicos se han descrito en menos del 5%. La trombocitopenia que se produce durante el tratamiento con carfilzomib tiene indicación de reducción de la dosis y de transfusión de plaquetas (si el recuento de plaquetas cae por debajo de 25.000 mm^3). En el caso de trombocitopenia grado IV, se recomienda suspender la dosis carfilzomib hasta que el recuento de plaquetas se eleve por encima de 25.000 mm^3 . Si el recuento plaquetario se recupera antes de la siguiente dosis, el carfilzomib se puede volver a administrar con la misma dosis, sin embargo, si el recuento de plaquetas es de 25.000 a $< 50.000 \text{ mm}^3$, se debe reducir la dosis en un nivel (27 mg/m^2 a 20 mg/m^2 o de 20 mg/m^2 a 15 mg/m^2) Si se tolera la dosis reducida, el tratamiento puede aumentarse a la dosis anterior a criterio del médico.

Neutropenia: es cíclica, al igual que la trombopenia y en ocasiones, se ha descrito neutropenia febril. Si el paciente tiene $< 1000 \text{ mm}^3$ neutrófilos en el día 1 del ciclo, este se debe posponer y si tiene $< 500 \text{ mm}^3$ en los días subsiguientes se debe suspender por 10 días. Se pueden utilizar factores de crecimiento G-CSF en aquellos pacientes que tiene un compromiso importante de la médula ósea o que lo requieran por su neutropenia.

Anemia: la anemia grado I/II puede manejarse con agentes estimulantes de la eritropoyesis. En pacientes con anemia grado ≥ 3 se aconseja transfundir con glóbulos rojos.

Declaración de conflictos de interés:

La autora es Consultora de Laboratorio Varifarma.

Bibliografía

1. Kastiris E, Zervas K, Symeonidis A, et al. Improved survival of patients with multiple mieloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): An analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG). *Leukemia*. 2009; 23: 1152-1157.
2. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A Phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory mieloma. *N Engl J Med*. 2003; 348: 2609-2617.
3. Demo S., Kirk C., Aujay M., Buchholz T., Dajee M., Ho M., et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* (2007) 67: 6383-6391
4. Khun DJ, Chen Q, Voorhees, et al. Potent activity of carfilzomib, a novel clinical irreversible inhibitor of the ubiquitin-proteasome pathway, against pre-clinical models of multiple myeloma. *Blood*. 2007; 110: 3281-3290.
5. Adams J, Behnke M, Chen S, et al. Potent and selective inhibitors of the proteasome: Dipeptidyl boronic acids. *Bioorg Med Chem Lett*. 1998; 8: 333-338.
6. Dorsey BD, Iqbal M, Chatterjee S, et al. Discovery of a potent, selective, and orally active proteasome inhibitor for the treatment of cancer. *J Med Chem*. 2008; 51: 1068-1072.
7. Hu B, Chen Y, Usmani SZ, Ye S, Qiang W, Papanikolaou X, et al. Characterization of the molecular mechanism of the bone-anabolic activity of carfilzomib in multiple myeloma. *PLoS One*. 2013 Sep 16;8(9):e74191
8. Gutman D, Morales AA, Boise LH. Acquisition of a multidrug-resistant phenotype with a proteasome inhibitor in multiple myeloma. *Leukemia*. 2009;23(11):2181-2183.
9. Kirk CJ, Bennett MK, Buchholz TJ, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and anti-tumor efficacy of PR-171, a novel inhibitor of the 20S proteasome. *Blood*. 2005; 106: Abstr 609
10. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, et al. A Phase I dose escalation study of the safety and pharmacokinetics of the novel proteasome inhibitor carfilzomib (PR-171) in patients with hematologic malignancies. *Clin Cancer Res*. 2009; 15: 7085-7091.
11. Alsina M, Trudel S, Furman RR, Rosen PJ, O'Connor OA, et al. A phase I single-agent study of twice-weekly consecutive-day dosing of the proteasome inhibitor carfilzomib in patients with relapsed or refractory multiple myeloma or lymphoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Sep 1;18(17):4830-40.
12. Jagannath S, Vij R, Stewart AK, Trudel S, Jakubowiak AJ et al. An open-label single-arm pilot phase II study (PX-171-003-A0) of low-dose, single-agent carfilzomib in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2012 Oct;12(5):310-8
13. Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R, Jakubowiak AJ et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012 Oct 4;120(14):2817-25
14. Jakubowiak AJ, Siegel DS, Martin T, Wang M, Vij R et al. Treatment outcomes in patients with relapsed and refractory multiple myeloma and high-risk cytogenetics receiving single-agent carfilzomib in the PX-171-003-A1 study. *Leukemia*. 2013 Dec;27(12):2351-6
15. Vij R, Wang M, Kaufman JL, Lonial S, Jakubowiak AJ. An open-label, single-arm, phase 2 (PX-171-004) study of single-agent carfilzomib in bortezomib-naive patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2012 Jun 14;119(24):5661-70
16. Badros, A., Vij, R., Martin, T., Zonder, J., Kunkel, L., Wang, Z. et al. Carfilzomib in multiple myeloma patients with renal impairment: pharmacokinetics and safety. *Leukemia* (2013) 27: 1707-1714.
17. Papadopoulos, K., Lee, P., Singhal, S., Holahan, J., Vesole, D., Rosen, S. et al. A phase 1b/2 study of prolonged infusion carfilzomib in patients with relapsed and/or refractory (R/R) multiple myeloma: updated efficacy and tolerability from the completed 20/56mg/m² expansion cohort of PX-171-007. *Blood*. (2011) 118(21): abstract 2930.
18. Siegel D, Martin T, Nooka A, Harvey RD, Vij R, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013 Nov;98(11):1753-61

19. Wang M, Martin T, Bensinger W, Alsina M, Siegel DS, et al Phase 2 dose-expansion study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Blood*. 2013 Oct 31;122(18):3122-8.
20. Sonneveld P, Hacker E, Zweegman S, Kersten MJ, et al Carfilzomib Combined with Thalidomide and Dexamethasone (CARTHADEX) As Induction Treatment Prior to High-Dose Melphalan (HDM) in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma (MM). A Trial of the European Myeloma Network EMN ASH Blood Abst. 2011 118:633
21. Kortuem KM, Stewart K. Carfilzomib. *Blood* 2013;121(6): 893-897.
22. Siegel DS. From clinical trials to clinical practice: single-agent carfilzomib adverse events and their management in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2013 Dec;4(6):354-365.