

Acerca de las dosis del carfilzomib

On carfilzomib dosage

Rubén Niesvizky

Director clínico del Servicio de Mieloma. División de Hematología y Oncología Médica, Departamento de Medicina, Weill Cornell Medical College, Nueva York, Estados Unidos.

El carfilzomib (Kyprolis, Onyx) es un inhibidor de proteosoma de segunda generación, derivado de la epoximicina, de la clase de las epoxicetonas;¹ está aprobado por la Dirección de Alimentos y Fármacos para su administración en el tratamiento del mieloma múltiple resistente o en recaída. Este fármaco se une covalente e irreversiblemente a las subunidades tipo quimiotripsina del proteosoma eucariótico.^{2,3} El desarrollo preclínico del fármaco se realizó en ratones y simios, administrando dos dosis consecutivas semanales durante tres semanas o cinco días consecutivos cada dos semanas, se administra como bolo intravenoso. Con estos esquemas se demostró la inhibición acumulativa de la actividad proteosómica.² Los estudios en xenoinjertos demostraron actividad antitumoral efectiva sólo en esquemas de posología consecutiva (días 1, 2 o días 1-5) y con mucho menor actividad en esquemas de dosis semanales o dos veces por semana (días 1 y 8 o días 1 y 4), no consecutivas, que permitía la recuperación de la actividad proteosómica.²

Los primeros trabajos en humanos se iniciaron con una serie de estudios fase I en neoplasias malignas. El ensayo clínico que dio lugar a la dosis recomendada actual permitió escalar la dosis incluso de 20 mg/m² en los dos primeros días para luego escalar a 27 mg/m² en dosis subsecuentes. Se administró dexametasona a 20 mg por vía oral como coadyuvante en pacientes que no tenían respuestas adecuadas. En este estudio no se demostró neurotoxicidad ni dosis limitante.⁴ La administración durante estos ensayos clínicos se complicó en algunos pacientes debido a la aparición del síndrome de lisis tumoral y las correlaciones farmacodinámicas mostraron una inhibición proteosómica de 70-80% con este esquema.^{4,5} Otro estudio paralelo que pretendía dosificar en cinco días consecutivos encontró toxicidades no hematológicas aceptando una dosis máxima de 15 mg/m².⁶ El estudio fase II en mieloma múltiple que finalmente llevó a la aprobación del fármaco inició con dosis de 20 mg/m² y luego se

Correspondencia: Dr. Rubén Niesvizky
run9001@med.cornell.edu

Este artículo debe citarse como
Niesvizky R. Acerca de las dosis del carfilzomib. Rev Hematol Mex 2014;15:153-155.

modificó para imitar el estudio fase I (001) con dosis escalada a 20/27 mg/m². Este programa incluía prehidratación como medida profiláctica contra lisis tumoral, así como dosis de esteroides antes de cada administración de carfilzomib. En estos programas se administraba el fármaco en infusiones cortas de 10 minutos, aproximadamente. Con este esquema de tratamiento los pacientes que participaban en este estudio con enfermedad en recaída o resistente, que hubieran recibido un inmunomodulador y bortezomib como tratamiento, se beneficiaron con una respuesta global al tratamiento de 23.7%.⁷ La falta de toxicidad dosis limitante propició que en nuevos estudios clínicos la dosis se escalara a esquemas de 20/36 mg/m² en tratamientos de primera línea y de 20/56 mg/m² en enfermedad resistente y en recaída. Todos estos programas incluyen infusiones más prolongadas de 30 minutos, lo que reduce aún más otros eventos adversos observados en el pasado, como reacciones inflamatorias sistémicas. Los resultados demostraron el incremento en la eficacia sin aumento significativo de la toxicidad.⁸⁻¹⁰ Uno de los retos en la administración cotidiana del fármaco es la necesidad de repetir las dosis en días consecutivos para inhibir 80% de la función proteosómica total y, por ende, alcanzar eficacia. Lo que queda por aclarar es cuánta inhibición proteosómica se necesita para obtener una respuesta clínica significativa. Tradicionalmente, la inhibición proteosómica se determina *in vitro* en sangre total o en células mononucleares. En la clínica estos estudios de actividad proteosómica ayudaron a definir la farmacodinamia del fármaco en cuestión. En el congreso de la Asociación Europea de Hematología de 2012, Lee y colaboradores informaron que existe una correlación entre los efectos inhibidores del proteosoma obtenidos con carfilzomib y la respuesta. Por ejemplo, a dosis de 56 mg/m² en dosis pareadas tradicionales se alcanzan cifras de inhibición de aproximadamente 90% con respuestas globales de 60%, mientras que la dosis de 15 mg/m², también en esquemas tradicionales, otorga respuestas más limitadas.¹¹

En contraste, varios grupos demostraron que la administración semanal de bortezomib reduce su toxicidad y, en consecuencia, permite una intensidad de dosis más adecuada con actividad antitumoral comparable o mayor, especialmente en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple.^{12,13} En consecuencia, la inhibición proteosómica parece correlacionar con la actividad antitumoral, pero existen otros factores a aclarar, como el efecto del fármaco en combinación con agentes alquilantes o inmunomoduladores. Hasta ahora no existe un estudio prospectivo, con distribución al azar que determine a ciencia cierta las diferencias en seguridad, toxicología y eficacia entre la administración tradicional *versus* semanal del fármaco. No obstante, la administración semanal del bortezomib es aceptada universalmente como una alternativa efectiva en el tratamiento del mieloma múltiple.

Algunos grupos de investigación reconocen lo mismo respecto del carfilzomib y se han iniciado programas de experimentación que cambian el esquema original del carfilzomib en días consecutivos a la posología menos intensa de administración semanal, con lo que además se aprovecha que la dosis puede incrementarse gracias a la administración de infusiones más prolongadas de 30 minutos y las medidas de hidratación y profilaxis esteroidea. El estudio Champion-I, dirigido por Berenson y colaboradores, está explorando escalar de 20/45, 20/56, 20/70 y 20/88 mg/m² con dosis administradas una vez por semana. En este estudio se alcanzó sin toxicidad limitante la dosis de 20/70, con respuestas globales de 60% en pacientes con mieloma resistente o en recaída.¹⁴

En el informe de Ruiz-Delgado y su grupo, recientemente publicado,¹⁵ se hace evidente la actividad del fármaco a la dosis inicial, pero administrada semanalmente en vez de dos veces a la semana. La paciente del caso comunicado parece ser resistente a los inmunomoduladores en combinación con esteroides y bortezomib se-

manal. Los autores sugieren que la dosis semanal de 27 mg/m² puede ser efectiva en estos casos. Si bien la interrogante es pertinente, cabe destacar que es difícil generalizar esta observación:

1. Se genera la hipótesis que la dosificación semanal puede ser efectiva y estos esquemas de tratamiento requieren la interrogación con estudios prospectivos fases 2 y 3.
2. Debemos encontrar otros biomarcadores que sean más relevantes a la clínica en relación con la inhibición proteosómica y correlacionarlos con la respuesta y la supervivencia.
3. La administración de dosis semanales tiene ventajas de comodidad y costo.
4. La combinación de carfilzomib con otros agentes requiere escrutinio clínico.
5. A pesar de la importancia del caso informado, esta descripción no debe cambiar nuestra práctica diaria y, por ahora, es necesario continuar con la dosis y posología indicadas, particularmente en pacientes doblemente resistentes.
6. Desde luego, como en cualquier ámbito médico, hacer cambios y ajustes individuales en cada paciente es fundamental, tomando siempre en cuenta los factores biológicos, psicológicos, económicos y sociales que afectan a cada paciente.

REFERENCIAS

1. Meng L, Mohan R, Kwok HB, et al. Epoxomicin, a potent and selective proteasome inhibitor, exhibits *in vivo* anti-inflammatory activity. *PNAS* 1999;96:10403-10408.
2. Demo SD, Kirk CJ, Aujay MA, et al. Antitumor activity of PR-171, a novel irreversible inhibitor of the proteasome. *Cancer Res* 2007;67:6383-6391.
3. Eloffsson M, Splittgerber U, Myung J, et al. Towards subunit-specific proteasome inhibitors: synthesis and evaluation of peptide alpha',beta'-epoxyketones. *Chem Biol* 1999;6:811-822.
4. O'Connor OA, Stewart AK, Vallone M, et al. A phase 1 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.
5. Alsina M1, Trudel S, Furman RR, 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;18:4830-4840.
6. Jakubowiak AJ. Evolution of carfilzomib dose and schedule in patients with multiple myeloma: a historical overview. *Cancer Treat Rev* 2014;40:781-790.
7. Siegel DS1, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2012;120:2817-2825.
8. Niesvizky R, Martin TG 3rd, Bensinger WI, et al. Phase Ib dose-escalation study (PX-171-006) of carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in relapsed or progressive multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2013;19:2248-2256.
9. Wang M, Martin T, Bensinger W, 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;122:3122-3128.
10. Siegel D1, Martin T, Niesvizky R, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753-1761.
11. Lee SJ, Arastu-Kapur S, Kellerman L, et al. Potent inhibition of select proteasome subunits by carfilzomib in multiple myeloma and solid tumor patients is associated with patient response. *Haematologica* 2012;97:344.
12. Palumbo A1, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014;32:634-640.
13. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once-versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416-3417.
14. Berenson JR, Klein L, Rifkin RM, et al. A phase 1, dose-escalation study (CHAMPION-1) investigating weekly carfilzomib in combination with dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *ASH* 2013;1934.
15. Ruiz-Delgado GJ, Vallejo-Villalobos MF, Galindo Becerra S, Ruiz-Argüelles GJ. Low-dose carfilzomib induced a dramatic response of the symptoms and paraproteinemia in a heavily pre-treated multiple myeloma patient refractory to lenalidomidebortezomib-dexametasone. *Rev Hematol Mex* 2014;15:137-141.