

# ADMINISTRAÇÃO SUBCUTÂNEA DE BORTEZOMIB: EVOLUÇÃO NO TRATAMENTO DO MIELOMA MÚLTIPLO - A EXPERIÊNCIA DO HFF

SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF BORTEZOMIB: DEVELOPMENTS IN TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA – THE EXPERIENCE OF THE HFF

Rui Santos<sup>1</sup>, Fernando R. Gomes<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O Mieloma Múltiplo representa 1% das neoplasias malignas humanas. Na última década as novas terapêuticas tiveram relevante impacto no aumento da sobrevivência. O bortezomib constitui uma das novas opções de tratamento, no entanto as neuropatias constituem as toxicidades limitantes de dose e podem impedir a otimização dos resultados. A administração subcutânea (SC) de bortezomib, foi aprovada pela European Medicines Agency (EMA) em Setembro de 2012 e constitui uma das estratégias para reduzir a incidência de neuropatias (NP) em relação à administração endovenosa tradicional. É usado no Hospital Fernando Fonseca (HFF) desde Fevereiro de 2012 após aprovação institucional.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo comparativo, unicêntrico, após revisão do processo clínico de 43 doentes, 28 tratados com bortezomib endovenoso (EV) e 21 com bortezomib SC, em 6 comutou-se para bortezomib SC. Administradas 497 inoculações. A administração foi protocolada: técnica de preparação do inóculo, modo de administração, registo individualizado, monitorização e intervenção precoce em reacções acessórias (RA). Avaliou-se a segurança: RA em relação com técnica de administração e RA sistémicas associadas a toxicidade aguda ou cumulativa.

**Resultados:** Análise de segurança em 497 inoculações de bortezomib SC, realizadas em 21 doentes em 18 meses consecutivos. Feita análise comparada com o histórico para o bortezomib EV. Identificadas como RA locais rash máculo-eritematoso no local do inóculo, com regressão em 95% dos casos até às 72h, em nenhum caso associado a sintomas constitucionais. Em relação à ocorrência de neuropatias para bortezomib SC versus (vs) EV, constatou-se ausência de NP em 80% vs 19%, NP sensitiva grau 1-2 em 19 vs 62%, NP motora em 0 vs 12%, NP autonómica em 9,5% vs 18%. Ocorreu redução de dose e suspensão em 12 e 31% vs 0 e 0% respectivamente para bortezomib SC e bortezomib EV.

**Conclusões:** O bortezomib SC preserva a eficácia com redução da incidência e gravidade das neuropatias limitantes de dose e boa tolerabilidade local. Não ocorreu suspensão por motivos iatrogénicos. A preparação e inoculação é exequível a partir da formulação parentérica EV, permitindo atingir doses cumulativas superiores, otimizando a eficácia e constituindo uma opção válida na gestão das neuropatias limitantes de dose.

**Palavras Chave:** Mieloma Múltiplo; Neuropatia Periférica; Administração Subcutânea; Bortezomib

## ABSTRACT

*Introduction: The Multiple Myeloma represents 1% of all the human neoplasm. In the last decade the new therapies had a survival positive impact. The bortezomib represents a new treatment option, but the neuropathies are toxicities dose limiting.*

*The use of subcutaneous bortezomib received approval by EMA in September 2012 and is one of the alternatives to reduce the neuropathies toxicity versus classical intravenous (IV) administration.*

*In HFF we used it since February 2012 after internal approval.*

*Methods: This is a retrospective comparative study, from a single center, based in clinical cases review. We analysed 43 patients, 28 were treated with bortezomib IV and 21 were treated with bortezomib SC, in 6 patients we changed from IV to SC administration. 497 inoculations.*

*The administration was protocolled: inoculum preparation, administration form, registration, monitorization and early intervention in secondary reactions (SA). We evaluated the security: SA related with the administration protocol and systemic SA related with acute or chronic toxicity.*

*Results: Security analysis of 497 inoculations of bortezomib SC, in 21 patients during consecutive 18 months. We did a comparative analysis with own historical experience with bortezomib IV.*

*We saw local reactions (maculo-eritematous rash) 95% of them disappeared in 72h, without association a constitutional symptom. In comparative neuropathies from bortezomib SC vs IV, we saw no neuropathies in 80% vs 19%, sensitive neuropathy grade 1-2 in 19% vs 62%, motor neuropathy in 0% vs 12%, autonomic neuropathy in 9,5% vs 18%. Dose reduction and dose stopped in 12 and 31% vs 0% and 0% respectively to bortezomib SC and bortezomib IV.*

<sup>1</sup> Enfermeiro Especialista em Enfermagem de Reabilitação

Enfermeiro Chefe na Unidade Clínica Autónoma de Oncologia – Hospital Fernando Fonseca, EPE

✉ rui.j.santos@hff.min-saude.pt

<sup>2</sup> Assistente Graduado de Oncologia Médica

Unidade Clínica Autónoma de Oncologia – Hospital Fernando Fonseca, EPE

Recebido 13/03/14; Aceite 23/06/14

*Conclusions: The SC bortezomib maintain the efficacy with lower neuropathy incidence and severity, this administration has also good local tolerance.*

*The administration is safe, normally obtained from IV formulation. With this SC method we obtain higher cumulative doses, optimizing the efficacy with lower neuropathy toxicity.*

**Keywords:** Multiple Myeloma; Peripheral Neuropathy; Subcutaneous Administration; Bortezomib

## INTRODUÇÃO

O Mieloma Múltiplo (MM) representa cerca de 1% das neoplasias malignas humanas. O impacto favorável das novas abordagens terapêuticas repercutiu-se num aumento de sobrevivência destes doentes, demonstrado de forma consistente nas últimas 3 décadas.

O bortezomib, constitui uma opção de tratamento em diferentes fases da doença e integrado em diferentes regimes.

A principal toxicidade limitante de dose do bortezomib é a neuropatia nas suas diferentes dimensões, sendo a sensitiva a mais incidente e a motora e a autonómica as mais preocupantes.

Está demonstrado que a resposta do bortezomib está dependente do tempo de exposição ao fármaco, sendo que em 25-30% dos doentes se optimiza a qualidade de resposta entre os 6 e os 9 ciclos de tratamento.

Após a instalação de neuropatia está preconizado um algoritmo de ajustamento de dose baseado nos Estudos SUMMIT e CREST, realizados por Richardson e Jagannath respectivamente.<sup>1,2</sup>

A doença por si só constitui o principal factor de risco para a neuropatia. Coloca-se então um desafio aos profissionais no desenvolvimento de estratégias de redução de incidência e de gravidade das neuropatias, são disso exemplo a redução de doses, alteração de periodicidade e administração subcutânea.

Os fundamentos clínicos para a administração subcutânea têm por base ensaios clínicos e estudos farmacológicos, desenvolvidos por Moreau<sup>3,4</sup> nomeadamente:

- Estudo CAN 1004 (ensaio fase I) que revelou idêntica exposição sistémica e inibição do proteassoma entre as administrações endovenosa (EV) e subcutânea;<sup>3</sup>

- Estudo MMY 3021 (ensaio fase III) que identificou redução de neuropatia, redução do número de doentes com necessidade de redução ou de interrupção de dose, prolongamento da dose cumulativa, ausência de neuropatia de início tardio;<sup>4,5</sup>

- Análise farmacológica conjunta dos ensaios CAN 1004 e MMY 3021: farmacocinética compatível com redução de concentração sérica máxima em 10 vezes e prolongamento para a sua obtenção, preservando o AUC. O prolongamento do tempo para o efeito máximo de inibição proteossómica, mantendo a percentagem de inibição e o AUE, foram os parâmetros farmacodinâmicos obtidos com a via SC. Nesta análise não se verificaram variações com relação demográfica, local de inoculação ou concentração dos inóculos.

No HFF, após tramitação da proposta de administração de bortezomib SC à Comissão de Farmácia e Terapêutica e Comissão de Ética, iniciámos protocolo de uso sistemático desde Fevereiro de 2012 em doentes com MM, exceptuando doentes com formas bulky de plasmocitoma, onde se admite

que a penetração tissular possa estar dependente do pico de concentração sérica.

## MATERIAL E MÉTODOS

Efectuado estudo retrospectivo comparativo, com revisão do processo clínico (registos médicos e de enfermagem) de todos os doentes admitidos na Unidade Clínica Autónoma de Oncologia (UCAO) com o diagnóstico de MM, entre Junho de 2003 e Agosto de 2013. Avaliou-se o perfil de segurança do fármaco, nomeadamente as reacções acessórias em relação com a técnica de administração e as reacções acessórias sistémicas associadas a toxicidade aguda ou cumulativa. No caso das reacções acessórias relevantes comparou-se com a administração de bortezomib EV.

A colheita de dados realizada garante a confidencialidade dos mesmos, tendo sido respeitados os preceitos ético-legais inerentes à pesquisa científica com seres humanos e obtida a autorização das Direcções Clínica e de Enfermagem.

Os dados foram analisados estatisticamente utilizando o software Microsoft Excel 2007.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre Junho de 2003 e Agosto de 2013 foram seguidos na UCAO 110 doentes com MM, correspondendo a cerca de 1% das neoplasias admitidas no serviço nesse período. Quanto ao género da amostra, à semelhança da literatura, constatou-se uma ligeira prevalência do sexo masculino com 57,5% dos casos. A mediana de idades foi de 68,7 anos, com uma idade mínima de 27 anos e idade máxima de 88 anos.

Dos 110 doentes estudados, 43 realizaram tratamento com Bortezomib, 28 dos quais com a via de administração EV e 21 com a via de administração SC, destes doentes, 15 realizaram exclusivamente tratamento com a via de administração SC e 6 doentes haviam iniciado tratamento com Bortezomib EV e, após Fevereiro de 2012 realizaram um “switch” para a via de administração SC, altura em que foi sistematizada esta prática na unidade. Dos 21 doentes tratados com a via de administração SC de Bortezomib entre Fevereiro de 2012 e Agosto de 2013, 15 realizaram tratamento em primeira linha, tendo sido realizadas um total de 497 inoculações.

A avaliação dos resultados obtidos nestes doentes quando comparados com o histórico da unidade com a via de administração EV, permite-nos confirmar a exequibilidade da via de administração SC, principalmente pela redução de reacções adversas, nomeadamente a ocorrência de neuropatia periférica, principal toxicidade limitante de dose e comprometedora da qualidade de vida destes doentes e, pela manutenção da eficácia, confirmando-se a exposição sistémica e o nível de inibição do proteassoma.<sup>6,7</sup>

Assim, em relação ao aparecimento de reacções inflamatórias locais (RI) pós inoculação, podemos constatar que as mesmas se caracterizaram por um discreto rubor e tumefacção local, que em 95% dos casos desapareceram até às 72 horas. Apenas em 5% dos casos estas se mantiveram para além das 72h, distribuídas essencialmente entre o 3º e o 8º dia, com uma incidência de 3% ao 3º dia e de 1,4% ao 8º dia. Não ocorreram outras reacções locais ou RI com sintomas constitucionais associados como febre, cefaleias, astenia ou outros. Estes dados confirmam a investigação de Moreau<sup>4</sup> que refere que a reacção mais comum verificada em 57% dos casos é rash eritematoso, com resolução em 100% dos casos em 6 dias. Os resultados apresentados permitem aferir a boa tolerabilidade local desta via de administração.

Quanto ao aparecimento de neuropatia periférica a leitura da tabela 1, permite-nos confirmar uma significativa menor ocorrência em todos os graus desta importante toxicidade.

Tabela 1 – Neuropatia Periférica: Bortezomib EV versus Bortezomib SC

	Bortezomib EV	Bortezomib SC
<b>NP sensitiva G1-2</b>	62%	9,5%
<b>NP sensitiva G3-4</b>	19%	0%
<b>NP motora</b>	12%	0%
<b>NP autonómica</b>	18%	9,5%
<b>NP ausente</b>	19%	80,9%
<b>Redução de dose</b>	31%	0%
<b>Interrupção transitória</b>	0%	4,7%
<b>Suspensão</b>	12%	0%

Um dado a realçar é então a ausência de neuropatia em 80,9% dos doentes a quem foi administrado bortezomib SC, contra 19% dos doentes que realizaram a via de adminis-

tração EV. Constatou-se ainda a ocorrência de neuropatia periférica sensitiva grau 1-2 em 62% dos doentes a realizar bortezomib EV versus 9,5% dos doentes a realizar bortezomib SC e neuropatia periférica sensitiva grau 3-4 em 19% dos doentes versus 0% dos doentes, respectivamente. Em relação às formas de apresentação de neuropatia periférica mais preocupantes, a neuropatia motora e a autonómica, verificou-se também aqui uma redução de ocorrência de 12% para 0% e de 18% para 9,5% respectivamente. Perante este resultado foi necessário realizar uma redução de dose em 31% dos doentes a quem foi administrado bortezomib EV e suspender definitivamente o tratamento em outros 12%, contra 0% nos doentes a realizar bortezomib SC.

## CONCLUSÃO

A administração de bortezomib SC foi aprovada pela Food and Drug Administration em Janeiro de 2012, pela Health Canada em Março de 2012 e pela European Medicines Agency em Setembro de 2012.<sup>6</sup>

No HFF, esta via de administração foi iniciada em Fevereiro de 2012. Dos dados da literatura e experiência relatada, concluímos que se preserva a eficácia reduzindo a incidência e a gravidade das reacções adversas, nomeadamente as neuropatias, cuja toxicidade constitui a principal “limitante de dose” do fármaco. Mantém-se a exposição sistémica.

A experiência do HFF é do ponto de vista de segurança concordante com os dados da literatura, verificando-se exequibilidade da preparação e inoculação, assim como tolerabilidade local e redução da incidência e da gravidade dos efeitos neuropáticos mais relevantes.

O HFF é a nível nacional instituição pioneira nesta forma de administração, quer no início do seu uso quer na manutenção sistemática desta forma de administração.

## BIBLIOGRAFIA

- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2609-17
- Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, Siegel D, Irwin D, Richardson PG, et al. - A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapses or refractory myeloma. *Br J Haematol.* 2004; 127: 165-172.
- Moreau P, Coiteux V, Hulin C, Leleu X, van de Velde H, Acharya M, et al. Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica.* 2008; 93: 1908-1911
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncology.* 2011; 12: 431-440.
- Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, van de Velde H, Arnulf B, et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica.* 2012; 97: 1925-1928.
- Gomes, F. – Bortezomib subcutâneo: progresso no tratamento do mieloma múltiplo. *Revista HematOncologia.* 2012; (19): 16-17.
- Santos, R. – Administração subcutânea de bortezomib: uma nova realidade no tratamento de doentes com mieloma múltiplo. *Revista OncoNews.* 2013; 6: 32-35.