

Ixazomib: un inhibidor del proteasoma oral

Ixaxomib: an oral proteasome inhibitor

Fantl D.

Hospital Italiano de Buenos Aires

dorotea.fantl@hospitalitaliano.org.ar

Fecha de recepción: 01/02/2016
Fecha de aprobación: 10/03/2016



**NUEVAS
DROGAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 1: 105-109
Enero - Abril 2016

Palabras clave: Mieloma múltiple.
Inhibidor de proteasoma.
Ixazomib.

Keywords: Multiple myeloma.
Proteasome inhibitor.
Ixazomib.

Resumen

Los inhibidores de proteasoma (IP) son hoy parte del tratamiento de los pacientes con mieloma de reciente diagnóstico como de aquéllos recaídos y refractarios. Su utilización se ha generalizado especialmente en combinación con otros fármacos, ya sean nuevos como los IMiDs o más antiguos como la ciclofosfamida o el melfalán. La introducción de un IP oral como el ixazomib puede tener un impacto significativo en el tratamiento del mieloma, ya que esto permitiría a todos los regímenes orales actuales la incorporación de un IP.

Abstract

Proteasome inhibitors (PI) are now part of the treatment of patients with newly diagnosed myeloma and relapsed or refractory disease. Its use is particularly widespread in combination with other drugs, either new one as IMiDs or older as cyclophosphamide or melphalan. The introduction of ixazomib as an oral PI can have a significant impact on the treatment of myeloma, as this would allow all current oral regimens the incorporation of a PI.

Introducción

El ixazomib (MLN9708) es el primer inhibidor oral del proteasoma. Fue aprobado por la FDA en noviembre 2015, en combinación con lenalidomida y dexametasona para el tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple (MM) que han recibido al menos una línea de tratamiento previa. Se administra en cápsulas de 4 mg semanalmente días 1, 8 y 15 cada 28 días. Los estudios realizados indican que la administración de ixazomib debe realizarse en ayunas, o por lo menos una hora antes o, al menos, dos horas después de comer⁽¹⁾.

Estructura química y mecanismo de acción del ixazomib

El ixazomib pertenece a la misma clase estructural (ácido borónico) que el bortezomib y actúa a través del mismo mecanismo, pero en contraste con el mismo tiene una vida media más corta y los estudios preclínicos demostraron una mayor penetración en los tejidos⁽²⁾.

En el plasma el citrato de ixazomib es hidrolizado a ixazomib que consta de un núcleo dipéptido alanina-leucina, con un ácido borónico biológicamente activo, que de manera inmediata y completa inhibe en forma reversible y selectiva la subunidad $\beta 5$ tipo quimotripsina del proteasoma 20S. También es un potente inhibidor del inmunoproteasoma 20S (una isoforma del proteasoma 20S encontrada en tejidos inmunes, como el bazo).

A altas concentraciones, el ixazomib es capaz de inhibir otros sitios proteolíticos del proteasoma 20S, incluyendo la subunidad $\beta 1$ similar-caspasa y la subunidad $\beta 2$ similar a la tripsina⁽²⁾.

El ixazomib cuando se expone a soluciones acuosas (por ejemplo, en el tracto gastrointestinal y en el plasma) se hidroliza a metabolitos libres del ácido borónico (MLN2238) que son los que tienen el efecto biológico⁽³⁾.

La inhibición del proteasoma resulta en la acumulación de sustratos poli-ubiquitinados dentro de la célula y conduce a la interrupción del ciclo celular, con la activación simultánea de las vías de apoptosis y muerte celular.

La potencia y selectividad de ixazomib para los sitios activos del proteasoma son muy similares al del bortezomib.

El ixazomib y el bortezomib demostraron inhibición del proteasoma 20S dependiente del tiempo debido

a la formación de una unión covalente entre el ácido borónico y el hidroxilo de la cadena lateral de la treonina *N* terminal. La unión es reversible y el equilibrio entre los complejos unidos y sin unir se alcanza con el tiempo. La facilidad con la que se hace o se rompe esa unión difiere para las dos moléculas.

En contraste con bortezomib, el ixazomib tiene una vida media de disociación del proteasoma más rápida y más corta, (18 minutos versus 110 minutos)⁽²⁾.

Los estudios *in vitro* realizados con diferentes líneas celulares de MM humano fueron tratadas con varias concentraciones de ixazomib, y éstos mostraron una disminución en la viabilidad de todas las líneas celulares dependiente de la concentración. Además, se ha demostrado que ixazomib induce apoptosis en líneas celulares de MM resistentes a las terapias convencionales y en las células de MM obtenidas de pacientes resistentes a bortezomib y lenalidomida⁽⁴⁾. La actividad apoptótica de ixazomib está mediada por la activación de la caspasa 8, de la caspasa 9 y de la caspasa 3 y otras vías de apoptosis tales como p53-p21, p53-NOXA-PUMA y Rb-E2F⁽⁴⁾.

In vitro, ixazomib inhibe la ruta de NF- κ B en las células del estroma del MM, lo que reduce la liberación de citoquinas que son vitales para el crecimiento y la supervivencia de las células plasmáticas. Por lo tanto, el tratamiento con ixazomib altera los efectos citoprotectores del microambiente de la médula ósea sobre las células MM e inhibe la proliferación de las mismas⁽⁴⁾.

Actividad antitumoral *in vivo*

El tratamiento con ixazomib de ratones CB-17 SCID hembra portadores de xenoinjertos de células MM.1S indujo una inhibición significativa del crecimiento del tumor mielomatoso y un aumento significativo en la supervivencia en comparación con los ratones tratados con placebo o bortezomib. De acuerdo con los datos *in vitro*, cuando se compara con los ratones tratados con placebo, los ratones tratados con ixazomib mostraron un aumento en el número de células clivadas caspasa-3 positivas, aumento en el número de células TUNEL positivas, y disminución del marcador de proliferación Ki-67⁽⁴⁾. Se demostró que ixazomib tiene un efecto positivo sobre las lesiones líticas óseas inducidas por las células plasmáticas, ya que inhibe la resorción de los osteoclastos con una eficiencia similar a bortezomib⁽⁵⁾.

Ixazomib. Ensayos clínicos.

Los dos estudios en fase I de Kumar y col. y de Richardson y col. en pacientes con mieloma múltiple recaídos/refractarios investigaron dos esquemas diferentes de administración de ixazomib: semanal y bisemanal. Kumar y col. determinaron que la máxima dosis tolerada (MDT) para el ixazomib como agente único dado semanalmente por 3 de 4 semanas era de 2.97mg/m² determinando que la vida media era prolongada (3.6-11.3 días)⁽⁶⁾.

Richardson y col. determinaron que la MDT dada en días 1-4-8-11, era de 2mg/m².⁽⁷⁾

De los 60 pacientes incorporados al protocolo con el régimen semanal, el 53% presentó eventos adversos grado 3: trombocitopenia (33%), transitoria y cíclica, neutropenia (18%), diarrea (17%) y fatiga (8%). Sólo 1 paciente presentó polineuropatía grado 3. En este protocolo se evaluaron para respuesta 8 de 30 pacientes (27%) y éstos alcanzaron una remisión parcial, con 6 líneas de tratamiento previas, siendo el 75% de ellos refractarios a la última línea de tratamiento. La duración media de la respuesta fue de 7.3 meses⁽⁶⁾.

Los eventos adversos grado 3 fueron similares con el régimen bisemanal, también en 60 pacientes: trombocitopenia (37%), neutropenia (17%), rash cutáneo (8%), y fatiga (7%). Se evaluaron el 15% de 55 respondedores que alcanzaron una remisión parcial o mejor que ésta, con un 76% de enfermedad estable y el 18% continúa en tratamiento con más de 12 ciclos. Estos pacientes recibieron previamente una media de 4 líneas de tratamiento y el 60% fueron refractarios al último tratamiento⁽⁷⁾.

Estos dos protocolos en fase I demostraron que los eventos adversos se manejaron con medidas de soporte y reducción de dosis, además sugieren que la dosis semanal podría ser con una dosis fija de 4 mg que permitiría una reducción de dosis si esto fuera necesario^(6, 7). La administración fija de 4 mg, sin ajustar por superficie corporal, está basada en estudios preclínicos que demostraron que la exposición a ixazomib no se vio afectada por un rango de superficie corporal entre 1.4 y 2.5 m².

En el paciente con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, la combinación de lenalidomida y baja dosis de dexametasona con bortezomib se utiliza como régimen de inducción antes del trasplante con o sin consolidación y mantenimiento posterior en algunos protocolos, alcanzando una elevada respuesta global

así como respuestas profundas⁽⁸⁾. Más recientemente se ha utilizado carfilzomib, con talidomida o lenalidomida como tratamiento inicial con similar efectividad^(9, 10).

Sin embargo, tanto el bortezomib como el carfilzomib requieren de administración parenteral. Kumar y col., en un ensayo fase I/II, publicaron la asociación de ixazomib con lenalidomida y dexametasona en pacientes de nuevo diagnóstico, siendo esta triple combinación de administración oral⁽¹¹⁾.

Se observó respuesta prácticamente en la totalidad de pacientes incluidos (59) lo que supone un 92%, con una MBRP en más de la mitad, con una remisión completa o una casi remisión completa en un tercio de los pacientes, con una mejoría de la respuesta con ciclos adicionales de tratamiento.

La combinación parece no tener efectos perjudiciales sobre la capacidad de recolección de células hematopoyéticas y su posterior injerto⁽¹¹⁾.

Estos resultados han condicionado un ensayo fase III en primera línea que compara lenalidomida y dexametasona más/menos ixazomib, actualmente en curso.

Dimopoulos y col. presentaron en el último congreso americano, un protocolo fase II aleatorizado de una combinación oral de ixazomib con ciclofosfamida y bajas dosis de dexametasona (ICD) en pacientes de reciente diagnóstico no candidatos a trasplante, comparando dos dosis de ciclofosfamida (300 o 400 mg/m² semanal durante 3 semanas). Aunque el seguimiento es corto (7 meses, 9 ciclos), la tasa de respuesta global con ICD-300 fue de 78,3% en comparación con 65% para ICD-400. A los 12 meses, 68% de los pacientes en la rama de ICD-300 estaban vivos y sin progresar frente a un 91% en la rama de ICD-400⁽¹²⁾. Sin embargo, la tasa de neutropenia y trombocitopenia grado 3-4 fue más elevada en la rama de ICD-400 (35% y 14% para neutropenia y trombocitopenia, respectivamente) que en ICD-300 (10 y 3%). En conclusión, ambos esquemas son eficaces y como ambas ramas continuarán con ixazomib como mantenimiento, habrá que esperar para ver si, aunque se administren dosis más bajas de ciclofosfamida, lo que se asocia a menos toxicidad, son compensadas por la mejoría de la calidad de la respuesta observada con tratamiento continuado⁽¹²⁾.

Moreau y col. presentaron en el congreso anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) 2015 el protocolo (NCT01564537) Tourmaline-MM1⁽¹³⁾,

un estudio de fase III, ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (IRd) vs placebo más lenalidomida y dexametasona en pacientes con MM recaídos y/o refractarios. Los resultados demostraron en un primer análisis interino que los pacientes que recibieron ixazomib vivieron una media de 20.6 meses sin progresión de enfermedad. Los pacientes que recibieron placebo tuvieron una sobrevida libre de progresión de 14.5 meses. El ixazomib tuvo una mejoría del 35% en SLP, aumentando la sobrevida en 6 meses, con una tasa de riesgo de 0.74, similar a la observada en otros ensayos randomizados fase III en que lenalidomida-dexametasona se ha comparado con lenalidomida-dexametasona más carfilzomib o elotuzumab.

La respuesta global en la rama del ixazomib fue del 78.3% con una duración media de 20.5 meses vs 71.5% y 15 meses en el grupo control. El subgrupo de pacientes de alto riesgo con del(17p) y/o t(4;14) tuvo una SLP similar a la observada en el grupo de riesgo estándar, lo que significa que esta combinación IRd es capaz de vencer completamente el mal pronóstico de la presencia de un citogenético adverso.

Los eventos adversos observados en la rama IRd fueron concordantes con los perfiles de seguridad reportados para los agentes individuales. Los eventos adversos grado >3 más comunes incluyeron neutropenia, anemia, trombocitopenia y neumonía. Los eventos gastrointestinales fueron diarrea, náuseas y vómitos. La polineuropatía en la rama IRd fue del 28% vs 21% en el brazo control, y del 35% vs 21% la erupción cutánea⁽¹³⁾. Además, la adición de ixazomib a la combinación Rd no supuso un impacto en la calidad de vida evaluada a través del cuestionario que los pacientes completaron cada dos ciclos. Este ensayo, que llevó a la aprobación de la combinación IRd por la FDA, permitió recopilar datos de eficacia y seguridad en pacientes de edad avanzada, con insuficiencia renal moderada y citogenético de alto riesgo.

Otros ensayos en fase III son Tourmaline MM2, MM3, MM4, estos dos últimos evalúan el mantenimiento con ixazomib en pacientes candidatos y no candidatos a trasplante. El MM3 evalúa la combinación IRd en pacientes con mieloma de reciente diagnóstico no candidatos a trasplante⁽¹⁴⁾.

Precauciones a tener en cuenta

MIELOTOXICIDAD: monitorear trombocitopenia al menos una vez por mes. El nadir plaquetario ocurre entre día 14 y 21 de cada ciclo y se recupera al inicio del ciclo siguiente. Aumentar la frecuencia de controles los primeros 3 meses.

TOXICIDAD GASTROINTESTINAL: diarrea, constipación, náuseas y vómitos. Usar antieméticos y antidiarreicos si el cuadro clínico lo requiere. Ajustar la dosis de ser necesario.

POLINEUROPATÍA: predominantemente sensorial. Monitorear a los pacientes y ajustar la dosis de ser necesario.

EDEMA PERIFÉRICO: monitorear la retención de líquidos, y descartar otras causas.

REACCIONES CUTÁNEAS: erupciones generalmente máculo-papulosas. Se pueden utilizar antihistamínicos y corticoides.

HEPATOTOXICIDAD: Monitorear las enzimas hepáticas, de ser necesario ajustar la dosis.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa iniciar el tratamiento con dosis reducida (3 mg).

INSUFICIENCIA RENAL: en pacientes con insuficiencia renal severa o que requieran diálisis iniciar con dosis reducida (3 mg) El ixazomib no es dializable.

TOXICIDAD EMBRIO-FETAL: se debe alertar a los pacientes sobre la necesidad de la utilización de métodos anticonceptivos.

Conclusiones

La terapéutica del mieloma múltiple ha experimentado una evolución significativa en los últimos años⁽¹⁵⁾. Esto ha llevado a una clara mejoría no sólo en la supervivencia de los pacientes con MM, sino también en su calidad de vida. Los nuevos agentes generalmente tienen un buen perfil de toxicidad y seguridad, reduciendo significativamente los síntomas y complicaciones de la enfermedad. La incorporación al armamentario terapéutico de nuevas drogas como el ixazomib y los anticuerpos monoclonales permitirán un mejor control de la enfermedad y una prolongación en la supervivencia con una calidad de vida acorde. Con respecto a ixazomib, IRd es el primer triplete de administración oral, que combina un inhibidor del proteasoma con un IMiDs en el tratamiento de los pacientes con MM en recaída después de al menos una línea de tratamiento previo.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara ser Asesor Científico Externo: Varifarma, Bristol Meyers Squibb.

Bibliografía

1. Gupta N, Hanley MJ y col. The Effect of a High-Fat Meal on the Pharmacokinetics of Ixazomib, an Oral Proteasome Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors or Lymphoma. *J Clin Pharmacol.* 2016 Feb 13. doi: 10.1002/jcph.719.
2. Kupperman E, Lee EC, Cao Y, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in pre-clinical models of human cancer. *Cancer Res.* 2010;70(5): 1970-1980.
3. Offidani M, Corvatta L, Caraffa P, et al. An evidence-based review of ixazomib citrate and its potential in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. *OncoTargetsTher.* 2014;7:1793-1800.
4. Chauhan D, Tian Z, Zou B, et al. In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells. *Clin Cancer Res.* 2011;17(16): 5311-5321.
5. Garcia-Gomez A, Quwaider D, Canavese M, et al. Preclinical activity of the oral proteasome inhibitor MLN9708 in Myeloma bone disease. *Clin Cancer Res.* 2014;20(6):1542-1554.
6. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood.* 2014;124(7):1047-1055.
7. Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. *Blood.* 2014;124(7):1038-1046.
8. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: 679-86.
9. Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Carfilzomib combined with thalidomide and dexamethasone (CTD) is an highly effective induction and consolidation treatment in newly diagnosed patients with multiple myeloma (MM) who are transplant candidate. *Blood* 2012; 120: 333 (abstr).
10. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012; 120: 1801-09.
11. Kumar SK, Berdeja JG et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014 Dec;15(13):1503-12.
12. Dimopoulos M, Grosiki S et al. Randomized Phase 2 Study of the ALL-Oral Combination of Investigational Proteasoma Inhibitor (PI) Ixazomib Plus Cyclophosphamide and Low-Dose Dexametasona (ICd) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Transplant- Ineligible (NCT02046070). *Blood* 2015;126, abst 26.
13. Moreu P, Maszi T, et al. Ixazomib, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor (PI), in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone (IRd), Significantly Extends Progression-Free Survival (PFS) for Patients (Pts) with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): The Phase 3 Tourmaline-MM1 Study (NCT01564537). *Blood* 2015; 126: oral presentation 727.
14. Muz B, Ghazarian RN. Spotlight on ixazomib: potential in the treatment of multiple myeloma. *Drug Design, Development and Therapy.* 2016;10:217-226.
15. Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG). *Leukemia.* 2014; 28(3):525-542.