

Nuevos Avances en el Tratamiento del Mieloma Múltiple

New Advances in the treatment of MM

Enrique M. Ocio, María Victoria Mateos

*Hospital Universitario de Salamanca
IBSAL, IBMCC (USAL-CSIC), Salamanca, España*

emocio@usal.es

*Fecha de recepción: 27/08/2014
Fecha de aprobación: 15/09/2014*



CONFERENCIA

HEMATOLOGÍA
Número Extraordinario: 63-66
Octubre 2014

Palabrsa clave: inhibidores de proteosoma, nuevos agentes alquilantes, nuevos agentes inmunomoduladores, inhibidores de istonas deacetilasa.

Keywords: proteasome inhibitors, new immunomodulator agents, new alkylating agents, monoclonal antibodies, deacetylase inhibitors, development of new drugs.

En las últimas décadas hemos asistido a una revolución en el tratamiento en oncología, pasando de estar basado en la quimioterapia al uso de terapias dirigidas, en la que los fármacos atacan mecanismos específicos de la célula tumoral. El Mieloma Múltiple (MM) ha experimentado esta misma evolución: así, los alquilantes como el melfalán, en combinación con esteroides, han sido el estándar de tratamiento para estos pacientes durante más de 30 años. Sin embargo, en la última década, diferentes fármacos (inhibidores de proteasoma y fármacos inmunomoduladores) con mecanismos de actuación particulares (revisado en1) han sido desarrollados y aprobados, resultando en una clara mejora en la supervivencia de los pacientes con MM. Además, siguiendo esta misma línea, fármacos que constituyen segundas o terceras generaciones de estas familias de fármacos e incluso fármacos con diferentes mecanismos de actuación están siendo desarrollados y evaluados tanto

en estudios preclínicos como clínicos⁽²⁾. A continuación se expondrán los datos referentes a los principales componentes de las nuevas generaciones de fármacos con mecanismos de actuación conocidos, y, posteriormente, se analizarán los fármacos con mecanismos de actuación novedosos.

1. Nuevos inhibidores de proteasoma

La actividad clínica demostrada por bortezomib, ha sido uno de los grandes avances terapéuticos en la historia reciente del MM. Tras él, otros nuevos inhibidores de proteasoma con diferentes propiedades biológicas y vías de administración, han sido sintetizados y desarrollados. Entre estos cabe destacar el carfilzomib que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos dos líneas previas de tratamiento, incluyendo bortezomib y un IMiD y que son refractarios a la última línea. Este fármaco en monoterapia indujo una tasa de respuestas de un 52% en pacientes

no expuestos a bortezomib, y, en torno a un 20% de respuestas en pacientes refractarios a este fármaco. Posteriormente, un ensayo clínico fase 3 (Focus) ha comparado carfilzomib frente al mejor tratamiento de soporte, pero los resultados aún no son conocidos. Con respecto a su perfil de seguridad, el carfilzomib es un fármaco bien tolerado, siendo la principal toxicidad hematológica con algunos casos reportados de toxicidad cardiopulmonar o renal. Además, a diferencia de bortezomib, no produce neuropatía periférica. Actualmente se está utilizando en múltiples combinaciones tanto en pacientes refractarios como en primera línea.

Oprozomib es un análogo estructural de carfilzomib que tiene como principal peculiaridad su biodisponibilidad oral. Aunque los resultados preliminares parecen prometedores, su desarrollo está más retrasado y la toxicidad gastrointestinal observada inicialmente está siendo difícil de controlar.

Otro exponente de este grupo de fármacos que también es de administración oral es ixazomib (MLN9708) Este fármaco ha sido evaluado en dos esquemas diferentes en pacientes previamente expuestos a bortezomib, con una tasa de respuestas entre 15-20% y un perfil de toxicidad similar al del bortezomib: gastrointestinal, exantema cutáneo y neuropatía periférica^(3, 4). Actualmente se está evaluando en diferentes combinaciones como con melfalán y prednisona o con lenalidomida y dexametasona.

2. Nuevos agentes inmunomoduladores

La talidomida y la lenalidomida aprobadas en la última década para el tratamiento de pacientes con MM en recaída. Pomalidomida ha surgido como un nuevo fármaco inmunomodulador que en combinación con dexametasona, ha mostrado gran eficacia en pacientes con MM refractario. En este sentido, en pacientes sensibles a IMiDs indujo un 63% de respuestas parciales o mejores. Posteriormente, basado en varios estudios fase 2 que mostraron eficacia en pacientes refractarios a lenalidomida, se condujo un estudio fase 3 en pacientes que han fracasado tanto lenalidomida como bortezomib y refractarios a la última línea. En este ensayo los pacientes fueron randomizados a recibir pomalidomida + dosis bajas de dexametasona frente a altas dosis de dexametasona. Pomalidomida + dexametasona, en este grupo de pacientes de muy mal pronóstico, indujo un 31%

de respuestas con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 4 meses⁽⁵⁾. De hecho, basado en estos datos, esta combinación ha sido ya aprobada por la FDA y la EMA con la misma indicación mencionada previamente para el carfilzomib. El perfil de seguridad es similar al de lenalidomida, siendo los efectos adversos hematológicos la principal causa de toxicidad. Como sucede con carfilzomib, varios ensayos en pacientes en recaída se están llevando a cabo con varias combinaciones.

3. Nuevos Fármacos Alquilantes

Los agentes alquilantes fueron los primeros fármacos en demostrar actividad en el MM, y, como se ha mencionado previamente, han sido y continúan siendo unos de los fármacos esenciales en el tratamiento del MM. De hecho nuevos fármacos con este mecanismo de actuación están siendo explorados. La bendamustina es uno de estos fármacos con un mecanismo de actuación peculiar ya que combina un anillo alquilante con un anillo de análogo de las purinas. Está aprobado en Europa en combinación con prednisona para pacientes de nuevo diagnóstico no candidatos a TASPE ni a recibir inhibidores de proteasomas o talidomida debido a neuropatía previa. Asimismo, distintos estudios piloto han mostrado eficacia de este fármaco en combinación con bortezomib, talidomida o lenalidomida. Otros fármacos en estadios más preliminares de investigación que buscan un efecto menos tóxico y más específico del alquilante, son el melflufen que induce una activación intracelular del melfalán específicamente en la célula plasmática y el TH-302 que es activado por la hipoxia presente en el nicho tumoral.

4. Anticuerpos Monoclonales

La activación del sistema inmune frente al tumor es uno de los campos donde se está llevando a cabo una investigación más activa en la oncología. En este sentido, uno de los grupos de fármacos más prometedores son los anticuerpos monoclonales, que además son un paradigma de la terapia dirigida, ya que van específicamente dirigidos frente a dianas de la célula tumoral.

Elotuzumab es un anticuerpo frente a SLAMF7 (Signaling Lymphocyte Activation Molecule-1), también llamada CS-1. Esta molécula es una glicoproteína de membrana presente en células plasmáticas, NK y células T CD8+. Aunque los resultados en monoterapia han sido muy modestos (con enfer-

medad estable como mejor respuesta), la combinación con lenalidomida y dexametasona ha producido resultados excelentes, con una tasa de respuestas parciales superior al 90% y una SLP superior a 33 meses en pacientes en recaídas precoces. El mecanismo de acción propuesto es un efecto sinérgico de activación del sistema inmune frente a la célula tumoral. Un estudio fase 3 estudiando lenalidomida + dexametasona con o sin elotuzumab ha sido recientemente finalizado.

El otro antígeno de la célula plasmática que ha demostrado ser una diana terapéutica eficaz en MM es el CD38. Al menos dos anticuerpos monoclonales están siendo evaluados frente a este antígeno: daratumumab y SAR650984. Ambos han producido una tasa de respuestas superior al 30% cuando se han utilizado a dosis terapéuticas en estudios fase I en pacientes previamente muy tratados y sin otra opción terapéutica^(6,7). El perfil de toxicidad es excelente y ya están siendo utilizados en diferentes combinaciones con diversos estándares de tratamiento, fundamentalmente con lenalidomida y dexametasona.

5. Inhibidores de histonas deacetilasas (DACi)

Las deacetilasas son proteínas sobreexpresadas en varios tumores, incluido el MM, que mediante su acción sobre las histonas y otras proteínas no-histonas tienen un efecto pro-oncogénico.⁸ Varios fármacos frente a estas proteínas han sido desarrollados y evaluados en oncología. Los más importantes evaluados en MM son panobinostat, vorinostat, romidepsina, givinostat y rocilinstat, todos ellos con muy modesta actividad como agentes únicos. Posteriormente, se combinaron con inhibidores del proteasoma, basándose en la inhibición simultánea de este complejo catalítico (mediante los inhibidores del proteasoma) y la inhibición de la formación del agrosoma (con los DACi). Sin embargo, tras varios estudios piloto combinando bortezomib con vorinostat o panobinostat que presentaron resultados prometedores, el primer estudio randomizado reportado que comparó bortezomib + vorinostat frente a bortezomib (Vantage-088) no fue positivo. De hecho, a pesar de mostrar una mejora en la tasa de respuestas (ORR 56% vs. 41%, $P < 0.0001$) y diferencias significativas en la SLP (7.6 vs. 6.8 meses, $p = 0.010$), estas diferencias fueron solo de 24 días por lo que no se consideró clínicamente relevante⁽²⁾. Por último, recientemente se han reportado los resultados del otro

estudio randomizado llevado a cabo (Panorama-1) que a diferencia del anterior, se basa en la utilización de panobinostat y que asocia dexametasona en ambos brazos. Este estudio mostró ventajas en la tasa de respuestas completas (28% vs. 16%) así como diferencias estadística y clínicamente significativas en la SLP (12.0 vs. 8.1 meses HR 0.63, $p < 0.0001$)⁽⁹⁾. Sin embargo, la combinación ha mostrado una toxicidad significativa, fundamentalmente con diarrea, astenia y trombopenia, que ha llevado a numerosas discontinuaciones, por lo que una asignatura pendiente es la optimización del esquema y de las dosis para conseguir mantener a los pacientes en tratamiento y así poder mejorar estos resultados. Además, estos fármacos parecen también capaces de vencer la resistencia a bortezomib en dos estudios diseñados específicamente para esta población de pacientes.

6. Otros fármacos en desarrollo

Entre este grupo de fármacos misceláneo hay que destacar otro de los fármacos con mejores expectativas en el futuro del MM: Filanesib (ARRY-520), un inhibidor específico de las "kinesin spindle proteins" que son unas proteínas necesarias para separación del centrosoma y la formación del huso mitótico bipolar.

Este fármaco ha demostrado un porcentaje de respuestas de en torno a un 15% tanto solo como en combinación con dexametasona en pacientes con una mediana de líneas de tratamiento de 6 y 9 respectivamente.

Numerosas combinaciones se están llevando a cabo con este fármaco, fundamentalmente con inhibidores de proteasomas.

Otros fármacos en investigación con resultados aún demasiado preliminares como para poder predecir su futuro son: Dinaciclib, un inhibidor de CDK 1, 2, 5 y 9, que se está explorando basado en que CDK-5 fue la molécula cuya inhibición demostró ser la que más sensibilizó a la acción de bortezomib en un estudio preclínico.

Los inhibidores de las "Heat-shock proteins 90" (Hsp-90), parecían tener un futuro prometedor hace algunos años, fundamentalmente en combinación con bortezomib, pero esos buenos resultados no se confirmaron en estudios fase 3.

Por último, dentro de los inhibidores de vías de señalización, quizá aquellos con más futuro son los inhibidores de la vía de PI3K/AKT/mTOR, pero, de

nuevo, aún no disponemos de resultados sólidos sobre estas moléculas.

Conclusiones

La naturaleza incurable del MM hace necesaria la incorporación de nuevos fármacos dentro del arsenal terapéutico para nuestros pacientes. Así, numerosos progresos han tenido lugar en las últimas décadas, con la síntesis, desarrollo y aprobación de nuevos fármacos como el bortezomib, la talidomida y la lenalidomida, que han mejorado de forma significativa las expectativas de vida de los pacientes con MM. Además, recientemente, nuevas generaciones de estas familias de fármacos (inhibidores del proteasoma y fármacos inmunomoduladores) han sido aprobadas, como es el caso del carfilzomib o de la pomalidomida en combinación con dexametasona. Además de este presente favorable, el futuro también se manifiesta prometedor, ya que existen numerosos grupos farmacológicos con nuevos mecanismos de actuación que están demostrando eficacia y que presumiblemente podrían ser aprobados en los próximos años. Entre estos fármacos más prometedores podríamos destacar: anticuerpos monoclonales anti-CD38 o anti SLAM-F7 (este último en combinación con lenalidomida + dexametasona), inhibidores de histonas deacetilasas (panobinostat en combinación con bortezomib y dexametasona) o el inhibidor de las “kinesin spindle proteins” Filanesib.

Estas nuevas alternativas terapéuticas permiten tener una visión optimista del futuro del tratamiento del MM. De esta forma, podemos soñar en conseguir, si no la curación, sí convertir esta enfermedad en una enfermedad crónica para la mayoría de nuestros pacientes.

Declaración de conflictos de interés: Enrique Ocio ha recibido honorarios de Onyx; Bristol Myers Skibbs; Pharmaceutical para conferencias o asesoramiento científico. Además ha recibido financiación para investigación de Celgene; Onyx; Pharmamar; Array Pharmaceuticals. M. Victoria Mateos ha recibido honorarios de Janssen-Cilag; Celgene; Millenium para conferencias o asesoramiento científico.

Bibliografía

- Mateos MV, Ocio EM, San Miguel JF. Novel generation of agents with proven clinical activity in multiple myeloma. *Seminars in oncology* 2013; 40(5): 618-633. e-pub ahead of print 2013/10/19; doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.07.005
- Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, Palumbo A, Mateos MV, Orlowski R 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. e-pub ahead of print 2013/11/21; doi: 10.1038/leu.2013.350
- Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, Reeder CB, Berenson JR, Berg D et al. Weekly dosing of the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma: results from a phase 1 study. *Blood* 2014. e-pub ahead of print 2014/06/07; doi: 10.1182/blood-2014-01-548941
- Richardson PG, Baz R, Wang M, Jakubowiak AJ, Laubach JP, Harvey RD et al. Phase 1 study of twice-weekly dosing of investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 2014. e-pub ahead of print 2014/06/13; doi: 10.1182/blood-2014-01-548826
- San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14(11): 1055-1066. e-pub ahead of print 2013/09/07; doi: 10.1016/s1470-2045(13)70380-2
- Martin TG, Hsu K, Strickland SA, Glenn MJ, Mikhael J, Charpentier E. A phase I trial of SAR650984, a CD38 monoclonal antibody, in relapsed or refractory multiple myeloma. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32(15_suppl): 8532.
- Lokhorst HM, Laubach J, Nahi H, Plesner T, Gimsing P, Hansson M et al. Dose-dependent efficacy of daratumumab (DARA) as monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RR MM). *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32(15_suppl): 8513.
- Ocio EM, San Miguel JF. The DAC system and associations with multiple myeloma. *Invest New Drugs* 2010; 28 Suppl 1: S28-35. e-pub ahead of print 2010/12/02; doi: 10.1007/s10637-010-9589-x
- Richardson PG, Hungria VTM, Yoon S-S, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A et al. Panorama 1: A randomized, double-blind, phase 3 study of panobinostat or placebo plus bortezomib and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *ASCO Meeting Abstracts* 2014; 32(15_suppl): 8510.