

Moxetumomab pasudotox. Inmunotoxina recombinante anti-CD22

Moxetumomab. CD22-targeted immunotoxin

Sackmann F¹, Patronella V²

¹ *Fundaleu, Buenos Aires, Argentina*

² *AstraZeneca*

fsackmann@fundaleu.org.ar
vanesa.patronella@astrazeneca.com

Fecha recepción: 08/4/2020

Fecha aprobación: 20/4/2020



**NUEVAS
DROGAS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 N° 1: 86-90

Enero - Abril 2020

Palabras claves: leucemia células vellosas, inmunotoxina, CD22, moxetumomab pasudotox-tdfk.

Keywords: hairy cell leukemia, immunotoxin, CD22, moxetumomab pasudotox-tdfk.

Resumen

La leucemia de células vellosas (LCV) es una enfermedad rara e incurable que representa aproximadamente el 2% de las leucemias linfoides. El tratamiento está indicado en pacientes con enfermedad sintomática, ya sea por esplenomegalia, citopenias o infecciones graves. Los análogos de nucleósidos de purinas (ANP), como cladribina y pentostatina, son las drogas de elección para el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos, logrando altas tasas de remisión y largos períodos libres de enfermedad. Sin embargo, las recaídas son frecuentes. Los tratamientos de segunda línea incluyen ANP combinados con rituximab pero, si bien conservan eficacia, las terapias recurrentes se asocian a una toxicidad acumulada importante. Por tal motivo, es de suma importancia investigar y desarrollar nuevas alternativas terapéuticas como moxetumomab pasudotox (CAT-8015).

Dos estudios multicéntricos, uno en fase I y otro en fase III, tuvieron resultados positivos, ya que moxe-

tumomab pasudotox (CAT-8015) logró tasas elevadas de respuestas completas, respuestas duraderas y enfermedad mínima residual negativa demostrando, además, ser seguro para pacientes con LCV recaídos o refractarios.

Abstract

Hairy cell leukemia (HCL) is a rare and incurable disease that represents approximately 2% of lymphoid leukemias. Treatment is indicated for patients with symptomatic disease manifested by splenomegaly, cytopenias or serious infections. Purine nucleoside analogs (PNA), such as cladribine and pentostatin, are the preferred drugs for first line treatment in most cases. With PNA high rates of complete response and long disease-free periods are obtained, however, relapses are frequent. Second line treatment includes PNA combined with rituximab. Even active, recurring PNA are associated with a significant accumulated toxicity. Hence, the need for investigate new therapeutic alternatives as

moxetumomab pasudotox (CAT-8015). Two multicenter studies, one in phase I and one in phase III, had positive results, since moxetumomab pasudotox (CAT-8015) achieved high rates of complete responses, lasting responses and negative minimal residual disease, also proving safe for patients with relapsed or refractory HCL.

Introducción

La LCV es una leucemia linfocítica rara, incurable y de desarrollo lento, que se caracteriza por la acumulación de linfocitos B pequeños con proyecciones citoplasmáticas (“vellosas”) en sangre periférica, médula ósea y pulpa roja del bazo⁽¹⁾. Constituye aproximadamente el 2% de las leucemias, es 4-5 veces más frecuente en hombres y la mediana de edad al diagnóstico es 52 años⁽²⁾. Típicamente genera esplenomegalia y citopenias de distintas magnitudes, con riesgo aumentado de infecciones y sangrados. Diversos trabajos postulan que la LCV se origina a partir de un linfocito B post centrogerminal^(3,4) que sufre rearrreglos de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas, expresión de moléculas de membrana/marcadores pan-B (CD19, CD20 y CD22), junto a antígenos infrecuentes en células B, como CD11c (monocitos y neutrófilos), CD25 (linfocito T activado) y CD103 (linfocito T intraepitelial)⁽⁵⁾. Si bien el 80-90% de los casos se acompañan de una mutación somática, V600E en el BRAF, generando una activación constitutiva en la vía de RAF-MEK-ERK favoreciendo la proliferación y supervivencia celular⁽⁶⁾, hay una minoría que no la tienen⁽⁷⁾.

El tratamiento está indicado en pacientes con enfermedad sintomática, ya sea por esplenomegalia, citopenias o infecciones graves⁽⁸⁾. Los ANP, como cladribina y pentostatina, son las drogas de elección para el tratamiento de primera línea, logrando respuestas duraderas en la mayoría de los casos, con altas tasas de remisión completa y supervivencia global y con supervivencia libre de progresión mayor en aquellos pacientes que obtienen respuestas más profundas^(9,10). Sin embargo, el 30-40% de los pacientes recaen dentro de los cinco a diez años después del primer tratamiento⁽¹¹⁾.

Clásicamente, los tratamientos de segunda línea incluyen ANP solos o combinados con rituximab, logrando respuestas menos profundas y de menor duración⁽¹²⁾. Por otro lado, los tratamientos combinados aumentan las toxicidades⁽¹³⁾.

El interferón y la esplenectomía son tratamientos válidos en pacientes recaídos o refractarios, pero hay una tendencia a utilizarlos cada vez menos y, por ende, suelen reservarse para casos aislados^(14,15). Mas recientemente, el vemurafenib⁽¹⁶⁾, ibrutinib⁽¹⁷⁾ y moxetumomab pasudotox⁽¹⁸⁾ han sido estudiados en pacientes refractarios o recaídos.

Moxetumomab pasudotox es una inmunotoxina recombinante anti-CD22, primera en su clase, y ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de pacientes adultos con LCV recaída/refractaria que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas, incluyendo un tratamiento con ANP⁽¹⁹⁾.

Mecanismo de acción

Moxetumomab es una molécula compuesta por la exotoxina de *Pseudomonas truncada* PE38 que inhibe la síntesis de proteínas y se encuentra fusionada a un dominio variable de inmunoglobulina murina recombinante, diseñada para unirse al antígeno de superficie CD22 en células que expresan CD22⁽²⁰⁾. Al unirse al CD22 en las células B, se internaliza a través de endocitosis mediada por el receptor. Una vez dentro de las células, el complejo CD22-moxetumomab, transita hacia los endosomas donde, en condiciones de pH bajo, moxetumomab se disocia del CD22 y sufre un cambio conformacional que conduce a la proteólisis por furina y a la liberación del fragmento de PE38 citotóxico truncado. Este fragmento de PE38 truncado, a su vez, inhibe la traducción de proteínas e induce la muerte celular a través de la apoptosis (Fig. 1)⁽²¹⁾.

Moxetumomab en LCV

Moxetumomab monoterapia fue evaluado en un estudio clínico de fase III, multicéntrico, de una sola rama, (“1053”, clinicaltrials.gov, identificador: NCT01829711), que incluyó 80 pacientes con LCV recaída o refractaria y se llevó a cabo en 32 centros de 14 países.

El diagnóstico de LCV se realizó por histología y los pacientes debían cumplir con alguno de los siguientes criterios de tratamiento: neutrófilos $<1.0 \times 10^9/L$, plaquetas $<100 \times 10^9/L$, hemoglobina $<10\text{ g/dL}$ o esplenomegalia sintomática. Adicionalmente, los pacientes debían haber recibido al menos dos tratamientos sistémicos previos, incluyendo dos cursos de ANP, un curso de rituximab o un inhibidor de BRAF

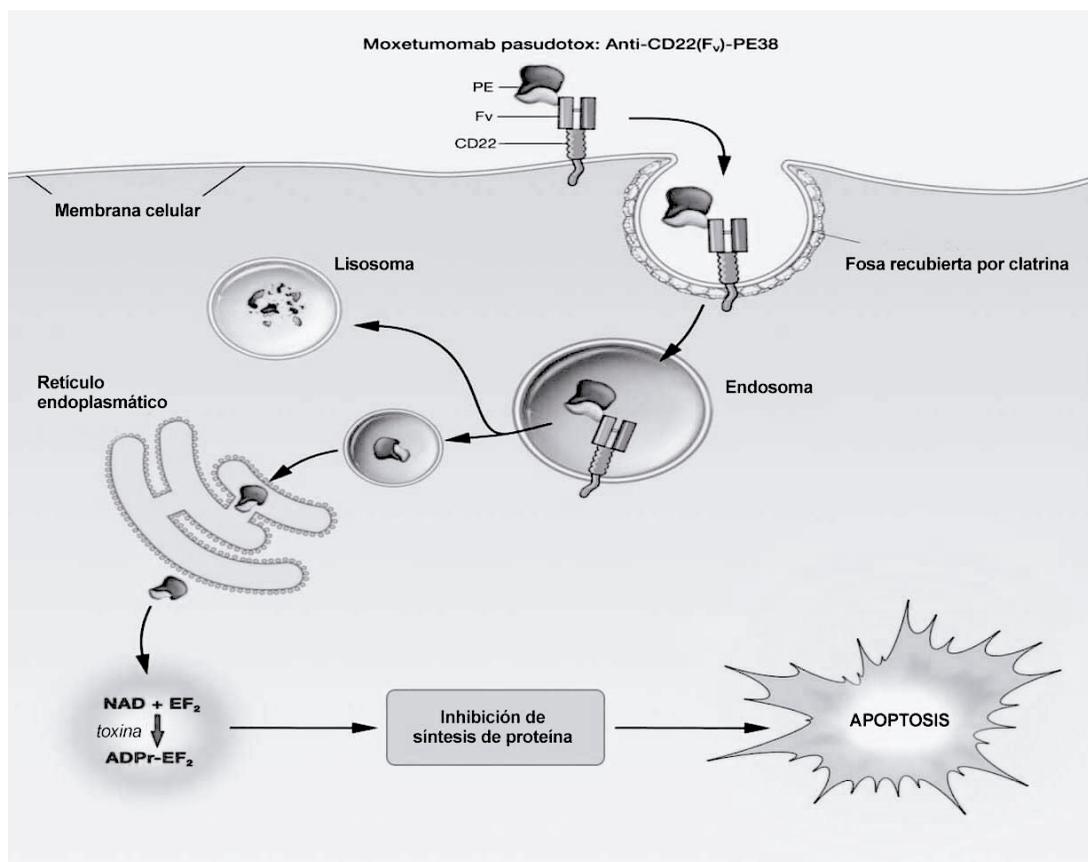


Figura 1. Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (21)

posterior a un único curso previo de ANP. El objetivo primario fue evaluar la tasa de respuesta completa duradera, definida como respuesta completa con remisión hematológica por más de 180 días. Los objetivos secundarios fueron la tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta completa y objetiva, supervivencia libre de progresión, seguridad/tolerabilidad, inmunogenicidad y farmacocinética. Entre los pacientes incluidos, la mediana de cantidad de tratamientos previos fue de 3 (rango: 2-11). De acuerdo a los criterios de inclusión, todos los pacientes recibieron terapia previa con ANP. El 29% recibió ANP combinado con rituximab. Otros regímenes de tratamiento recibidos previamente fueron rituximab monoterapia (51%), interferón alfa (25%) y un inhibidor de BRAF (18%). La tasa de respuesta completa duradera fue del 30% (IC95% 20-41), la tasa de respuesta global de 75% (IC95% 64-84), la tasa de respuesta completa de 41% (IC95% 30-53) y la tasa de respuesta parcial de 34% (IC95% 24-45). La mediana del tiempo hasta la remisión hematológica

fue de 1,1 meses (rango: 0.2 a 13). El 80 % de los pacientes lograron una remisión hematológica al mes de iniciar el tratamiento (IC95% 1.0-1.2). Con una mediana de seguimiento de 16,7 meses (2-49), la mediana de duración de la respuesta completa no se alcanzó⁽¹⁸⁾.

Dosis y administración

La dosis de moxetumomab pasudotox es 0,04 mg / kg y se aplica por vía endovenosa (EV) en 30 minutos, los días 1, 3 y 5, en ciclos de 28 días, por un máximo de seis ciclos o hasta la documentación de respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben recibir profilaxis para la insuficiencia renal (hidratación EV pre y post infusión), tromboprofilaxis con dosis bajas de aspirina y profilaxis para reacciones de hipersensibilidad (paracetamol, antihistamínico y ranitidina) entre 30 a 90 minutos previos a la infusión.

Moxetumomab no se recomienda en pacientes con

insuficiencia renal grave (depuración de creatinina ≤ 29 ml / min)⁽²⁰⁾.

Toxicidad. Eventos adversos

Las reacciones adversas > 3 más frecuentes (notificadas en al menos $\geq 5\%$ de los pacientes) fueron hipertensión, neutropenia febril y síndrome urémico hemolítico (SUH).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$), de cualquier grado, fueron reacciones relacionadas con la infusión (50%), edema periférico (39%), náuseas (35%), fatiga (34%), cefalea (33%), pirexia (31%), estreñimiento (23%), anemia (21%) y diarrea (21%).

Las anormalidades de laboratorio más comunes ($\geq 20\%$), de cualquier grado, fueron aumento de creatinina, aumento de GOT/GPT, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, disminución de hemoglobina, disminución del recuento de neutrófilos, hiponatremia, aumento de la bilirrubina en sangre, hipokalemia, aumento de GGT, hipomagnesemia, disminución del recuento de plaquetas, hiperuricemia y aumento de la fosfatasa alcalina^(18,20).

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de moxetumomab en el 15% (12/80) de los pacientes. La reacción adversa más común que condujo a la interrupción fue SUH (5%). La reacción adversa más común que resultó en retrasos, omisiones o interrupciones de la dosis fue la pirexia (3,8%)⁽²⁰⁾.

Advertencia

Síndrome de extravasación capilar (“*capillary leak*”): es necesario controlar el peso y la presión sanguínea; verificar los resultados de laboratorio, incluida la albúmina. Si se sospecha síndrome de extravasación capilar, retrasar la dosificación o sus-

pende moxetumomab según la gravedad.

SUH: es necesario monitorear la hemoglobina, el recuento de plaquetas, la creatinina sérica y asegurar una hidratación adecuada. Se debe suspender moxetumomab en pacientes con SUH^(18,20).

Conclusiones

La LCV se considera una enfermedad crónica. Aunque el primer tratamiento puede conducir a una remisión prolongada, el 30% al 40% de los pacientes recaerán entre cinco y diez años después. Con los tratamientos posteriores, la duración de la respuesta disminuye y la toxicidad se acumula.

Hay muy pocas opciones terapéuticas disponibles para las personas con LCV recaída/refractaria, y no existe un estándar de tratamiento para pacientes con LCV en la tercera línea o posterior que hayan sido tratados previamente con ANP.

Moxetumomab es el primer tratamiento aprobado por FDA para pacientes con LCV recaída o refractaria luego de más de 20 años sin innovación en esta enfermedad, demostrando ser eficaz y con un perfil de toxicidad aceptable. Para pacientes que progresan antes de los 24 meses y que tienen indicación de tratamiento, las opciones son repetir un ANP combinado seguido de rituximab o moxetumomab pasudotox.

Los pacientes que reciben moxetumomab requieren una hidratación previa, premedicación para reducir las reacciones infusionales y monitoreo de la función renal y electrolitos.

A pesar de que se requiere mayor seguimiento para determinar la duración de las respuestas y toxicidades a largo plazo, moxetumomab tiene el potencial de convertirse en una opción de tratamiento para pacientes con LCV recaída o refractaria.

Conflictos de interés: El Dr. Sackman declara haber recibido honorarios de parte de Novartis, Janssen, Varifarma y Raffo por concepto de actividades educativas en las que ha participado. La Dra. Vanesa Patronella declara ser empleada del Laboratorio AstraZeneca.

Bibliografía

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA y col. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Troussard X, Cornet E. Hairy cell leukemia 2018: Update on diagnosis, risk-stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2017; 92:1382-1390.
3. Chung SS, Kim E, Park JH y col. Hematopoietic stem cell origin of BRAFV600E mutations in hairy cell leukemia. *Sci Transl Med*. 2014; 6(238):238ra71.
4. Tiacci E, Liso A, Piris M y col. Evolving concepts in

- the pathogenesis of hairy cell leukemia. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6:437.
5. Grever MR, Abdel Wahab O, Andritsos LA y col. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017;129(5):553-560.
 6. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G y col. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2305-2315.
 7. Tschernitz S, Flossbach L, Bonengel M y col. Alternative BRAF mutations in BRAF V600E-negative hairy cell leukaemias. *Br J Haematol*. 2014;165(4):529-33.
 8. Thompson P, Ravandi F. How I manage patients with hairy cell leukaemia. *Br J Haematol*. 2017;177(4):543-556.
 9. Else M, Dearden CE, Matutes E y col. Long term follow up of 233 patients with hairy cell leukemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009; 145:733.
 10. Else M, Ruchlemer R, Osuji N y col. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow up of 12.5 years. *Cancer*. 2005; 104:2442.
 11. Lopez-Rubio M, Garcia-Marco JA. Current and emerging treatment options for hairy cell leukemia. *Onco Targets Ther*. 2015; 8:2147-2156.
 12. Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S y col. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. *Br J Haematol*. 2016;174(5):760-766.
 13. Zinzani PL, Pellegrini C, Stefoni V y col. Hairy cell leukemia: evaluation of the long-term outcome in 121 patients. *Cancer*. 2010;116(20):4788-4792.
 14. Berman E, Heller G, Kempin y col. Incidence of response and long-term follow-up in patients with hairy cell leukemia treated with recombinant interferon alfa-2a. *Blood*. 1990; 75: 839-845.
 15. Habermann TM y Rai K. Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leukaemia & Lymphoma*. 2011; 52: 18-20.
 16. Tiacci E, Park JH, De Carolis L y col. Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373 (18):1733-1747.
 17. Bohn JP, Wanner D, Steurer M. Ibrutinib for relapsed refractory hairy cell leukemia variant. *Leuk Lymphoma*. 2017;58(5):1224-1226.
 18. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL y col. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia*. 2018;32(8):1768-1777.
 19. <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2018>
 20. LUMOXITIM (moxetumomab pasudotox-tdfk) [prescribing information]. Wilmington, DE: Astra-Zeneca Pharmaceuticals LP; 2018.
 21. Schneider AK, Vainshtein I, Roskos LK y col. An immunoinhibition approach to overcome the impact of pre-existing antibodies on cut point establishment for immunogenicity assessment of moxetumomab pasudotox. *Journal of Immunological Methods*. 2016; 435:68-76.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.