

Pequeñas moléculas para el tratamiento de la LLC. Inhibidores de la BTK de segunda generación: acalabrutinib

Small molecules for the treatment of CLL.
Second generation BTK inhibitors: acalabrutinib

Guanchiale L

Hospital Privado Universitario de Córdoba

lucianaguanchiale@hotmail.com

Fecha recepción: 25/02/2018
Fecha aprobación: 28/03/2018



NUEVAS
DROGAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 1: 81-85
Enero - Abril 2018

Palabras claves: inhibidores de la tirosina kinasa de Bruton, terapias diana, acalabrutinib.

Keywords: BTK inhibitors, target therapies, acalabrutinib.

Resumen

El uso de inhibidores irreversibles de la BTK representa un importante avance terapéutico para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC). El primero de la clase, ibrutinib, se utiliza actualmente para el tratamiento de la LLC, linfoma del manto (LM) y macroglobulinemia de Waldenström. Actualmente están en desarrollo numerosos inhibidores de la BTK más selectivos; uno de ellos, acalabrutinib (ACP-196), es un inhibidor irreversible de la BTK de nueva generación. Con respecto a ibrutinib ha mostrado mayor potencia de bloqueo de la enzima. Esta cualidad puede disminuir la resistencia

a la droga relacionada con la inhibición incompleta de la misma que muestra su predecesor. Presenta además mayor selectividad, lo que reduce la actividad *off-target* ejercida sobre otras kinasas: EGFR, ITK, familia de kinasas TEC, etc., mejorando su perfil de toxicidad.

Estudiado en pacientes con LLC recaída/refractaria, también está siendo evaluado en primera línea y en combinación con otras drogas. Recientemente ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con LM que hayan recibido al menos una línea previa de tratamiento.

Abstract

The use of irreversible inhibitors of Bruton tyrosine kinase (BTK) represents an important therapeutic advance for the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL).

The first in-class, ibrutinib, has been in clinical use for the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL), mantle cell lymphoma (MCL) and Waldenström's macroglobulinemia.

More selective inhibitors are being studied. Acalabrutinib is a novel irreversible second-generation BTK inhibitor that was shown to be more selective

and potent than ibrutinib. This may reduce toxicity related to off-target activity of ibrutinib on other kinases including EGFR, ITK and Tec family kinases, and may also overcome drug resistance related to incomplete BTK inhibition with the last, and may improve its toxicity profile.

Studied for patients with CLL R/R, acalabrutinib is also being investigated for the frontline treatment of CLL as monotherapy and in combination.

Recently it has received approval for the treatment for MCL in the relapsed/refractory setting.

Introducción

En la actualidad la *terapia dirigida* es el campo en donde se centra la mayor atención y la inversión más fuerte para la investigación y el desarrollo de fármacos contra el cáncer.

Las terapias dirigidas son fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la diseminación de las células tumorales al interferir en moléculas específicas implicadas en estos mecanismos, los llamados "*blancos moleculares*". Este mecanismo de acción constituye la principal diferencia entre estas terapias y la quimioterapia tradicional y es de donde derivan sus principales beneficios potenciales.

Muchas terapias dirigidas han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para tratar tipos específicos de cáncer. Otras se investigan en estudios clínicos y otras muchas más se encuentran en la fase pre-clínica de investigación.

La mayoría de las terapias dirigidas son *pequeñas moléculas* o *anticuerpos monoclonales*. Los compuestos de molécula pequeñas se crean generalmente para blancos que están ubicados dentro de las células. En cambio los anticuerpos monoclonales, debido a su tamaño no pueden, en la mayoría de los casos, penetrar fácilmente las células, por lo que se dirigen a blancos que están por fuera o en la superficie celular⁽¹⁾.

Este tipo de terapia tiene limitaciones. Una de ellas es que las células pueden hacerse resistentes mediante la mutación del blanco o buscando un nuevo camino para sobrevivir que sea independiente del blanco.

Son en general drogas citostáticas. Las reacciones adversas están presentes y llegan a alcanzar gran importancia clínica en algunos casos; dependen fundamentalmente de los efectos *off-target* del compuesto, es decir, de la inhibición no buscada de enzimas o compuestos más allá del blanco terapéutico^(2,3).

Como en otras patologías oncohematológicas, en los últimos años la leucemia linfocítica crónica (LLC) ha visto incrementado su armamento terapéutico a expensas, fundamentalmente, de la aparición de anticuerpos monoclonales y de pequeñas moléculas dirigidos contra diferentes blancos moleculares⁽²⁾.

La LLC es la leucemia más prevalente en el adulto. A pesar de que la inmunoterapia clásica prolonga la duración de la remisión y la supervivencia global, en la mayoría de los pacientes la recaída es un evento frecuente.

La vía de señalización dependiente del *receptor del linfocito B* (receptor B) es fundamental para el normal funcionamiento de la célula B como así también para la supervivencia de la célula tumoral. Esta vía involucra numerosas quinasas que son estudiadas como probables blancos terapéuticos. La *Bruton tyrosin kinase* (BTK) es una de ellas. Situada inmediatamente después del receptor B en la cascada de la señalización intracelular, es esencial para la activación de muchas señales indispensables para la supervivencia de las células tumorales⁽⁴⁻⁶⁾. La BTK está involucrada también en el "*homing*" y en la adhesión de las células leucémicas a su microambiente, lo que contribuye a su mantenimiento y proliferación⁽⁴⁾.

Inhibidores de la BTK

La incorporación de los inhibidores irreversibles de la BTK representó un gran avance en el tratamiento de los pacientes con LLC y otros síndromes linfoproliferativos B.

El ibrutinib es el primer inhibidor irreversible de la BTK, es una pequeña molécula que logra su efecto uniéndose en forma covalente a un residuo cistina (C481) de la kinasa. La mutación en este sitio es uno de los mecanismos de resistencia a la droga. Ha demostrado importante actividad como monoterapia en pacientes con LLC recaídos/refractarios y en pacientes vírgenes de tratamiento, inclusive en los de alto riesgo citogenético. Su mayor desventaja reside en sus reacciones adversas que representan probablemente el bloqueo irreversible de otras kinasas: *receptor de crecimiento epidérmico* (EGFR), *tirosin kinasa expresada en hepatocarcinoma* (TEC), *interleukina-2 dependiente de linfocitos T* (ITK), *kinasa asociada al cromosoma X dependiente de linfocitos T*, entre otras⁽⁷⁾.

Acalabrutinib (ACP-196) es un inhibidor oral altamente selectivo de segunda generación que inhibe de forma irreversible la BTK. Con respecto a ibrutinib, muestra aspectos farmacodinámicos favorables y un mejor perfil de toxicidad: rápida absorción oral, vida media corta, ocupación cercana al 100% de la enzima sin inhibición de las kinasas consideradas *off-target*⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Luego de los estudios preclínicos de rigor, el estudio clínico multicéntrico de fase 1-2 (ACE-CL-001 -*Clinical trials.gov.ar* NCT02029443) fue iniciado en el año 2014 y sus primeros resultados publicados en la revista *New England Journal of Medicine* en el año 2015⁽⁷⁾.

Dicho ensayo fue diseñado para establecer dosis recomendada, seguridad, eficacia, aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de acalabrutinib en pacientes con LLC recaídos al menos a una línea previa de tratamiento⁽⁷⁾.

Los pacientes incluidos fueron 61, de diferentes centros de los EUA y del Reino Unido, diagnosticados con LLC o con SLL (*small lymphocitic lymphoma*) con una media de 3 líneas de tratamiento previas (rango 1-13). La edad media fue de 62 años, la del(17p) estuvo presente en el 31% de los pacientes, la del(11q) en 18% y la IGHV no mutada en el 75%. Un 67% de los pacientes fueron considerados de alto riesgo según la clasificación de Rai⁽⁷⁾.

La fase 1 evaluó seguridad (dosis máxima tolerada), farmacodinamia y farmacocinética, la fase 2 evaluó tasa de respuesta global (TRG), sobrevida libre de progresión (SLP) y efectos adversos a largo plazo⁽⁷⁾. Con una mediana de seguimiento de 14.3 meses, 8 pacientes discontinuaron el tratamiento, 2 por decisión del médico tratante o del paciente, 1 por anemia hemolítica que necesitó tratamiento adicional, un paciente falleció por neumonía y 4 más por disnea, diarrea, gastritis y progresión de la enfermedad, respectivamente. Esto último sucedió en el seguimiento a los 16 meses y se trataba de un paciente con delección del 17p⁽⁷⁾.

La dosis establecida en la fase de expansión fue de 100 mg cada 12 horas^(7,8).

La mayoría de los efectos adversos fueron grados 1 y 2 y se resolvieron completamente: cefalea grado 1-2 en un 43%, diarrea todos los grados: 39%, con sólo 2% grados 3-4, aumento de peso todos los grados: 24%, sólo 2% grado 3-4, infecciones del tracto respiratorio superior todos los grados: 23% y ningún grado 3 ó 4. No se observaron hemorragias mayores ni fibrilación auricular. Sólo hubo una muerte al inicio del tratamiento y fue por neumonía. Los niveles de IgA, IgM e IgG no se vieron afectados como tampoco los niveles de células *natural killers*, linfocitos T o monocitos⁽⁷⁾.

La tasa de respuesta global fue del 95%, con 85% de respuestas parciales y 10% de respuestas parciales con linfocitosis. La enfermedad permaneció estable en el 5% de los pacientes. Entre los 18 pacientes con delección del 17p la tasa de respuesta fue del 100%, con 89% de respuestas parciales y 11 % de respuestas parciales con linfocitosis. No se observaron hasta ese momento casos de transformación a síndrome de Richter⁽⁷⁾.

La vida media corta de acalabrutinib y sus propiedades selectivas permiten administrarlo dos veces al día logrando inhibición completa y continua de la BTK sin aumentar toxicidad⁽⁷⁻⁹⁾.

En la reunión anual del año 2017 de la *American Society of Hematology* (ASH-San Diego), fue presentada en forma oral una actualización del presente estudio a 20 meses de seguimiento. Se estudiaron un total de 134 pacientes: con del(17p) 23%, con del(11) 18% y con IGHV no mutada 73%. La tasa global de respuestas fue del 93% incluyendo las respuestas parciales con linfocitosis. La mediana de tiempo para alcanzar una respuesta fue de 4.7 meses

y la mediana de la duración de la respuesta no fue alcanzada como así tampoco la mediana de SLP. En pacientes con del(11)(q22.3) o del(17)(p13.1) la mediana de tiempo de duración de la respuesta no fue alcanzada y la evaluada a 18 meses fue del 100% para los primeros y del 71% para los últimos. La mediana de SLP no fue alcanzada para ninguno de los grupos. El perfil de toxicidad se mantuvo similar al reporte inicial. Se reportaron 3 síndromes de Richter. Los efectos adversos que produjeron discontinuación del tratamiento fueron neumonía (3), anemia (2), neutropenia (2) y trombocitopenia (11). Actualmente se encuentran en desarrollo numerosos estudios clínicos que estudian la acción de acalabrutinib en pacientes vírgenes de tratamiento⁽¹²⁾, en comparación con ibrutinib en recaídos⁽¹³⁾ y en combinación con otros agentes terapéuticos.

El estudio ELEVATE CLL R/R es un estudio fase 3 que estudia acalabrutinib vs ibrutinib en pacientes con LLC de alto riesgo recaídos o refractarios que hayan recibido al menos una línea terapéutica (*Clinical Trials.gov* NTC02477696)⁽¹⁴⁾. El estudio ELEVATE CLL TN estudia la combinación de obinutuzumab más clorambucilo vs obinutuzumab más acalabrutinib vs acalabrutinib en pacientes con LLC sin tratamiento previo⁽¹³⁾.

Existen además en desarrollo otros inhibidores de la BTK, como el ONO 4059 y el BGB-3111, éste último estudiado en pacientes con LLC R/R con delección del 17 y mostró una tasa global de respuesta del 96%⁽¹⁵⁾. El mismo se ensaya actualmente en combinación en otros tres estudios clínicos⁽¹⁵⁻¹⁸⁾.

En octubre del año 2017 acalabrutinib recibió aprobación por la FDA para linfoma del manto en primera recaída. El estudio que motivó su aprobación incluyó 124 pacientes con LM que habían recibido al menos una terapia, fue de una sola rama y mostró tasas de respuesta globales de 80% con 40% de remisiones completas⁽²⁰⁾.

Conclusión

Numerosos agentes terapéuticos dentro de la terapia dirigida o terapias *target* están disponibles y se encuentran en desarrollo para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica (LLC) y otras malignidades, con potencia y precisión crecientes.

El primer inhibidor irreversible de la BTK, ibrutinib, es el único de esta clase de fármacos aprobado al día de hoy para el tratamiento de la leucemia linfocítica

crónica, linfoma del manto y macroglobulinemia de Waldenström.

Acalabrutinib es un inhibidor de segunda generación con mayor potencia y mejor perfil de toxicidad que ibrutinib. Debe estas características a su menor actividad *off-target* sobre las kinasas EGFR, ITK, familia TEC, etc.

Acalabrutinib logra altas tasas de respuesta con duración prolongada de las mismas en pacientes con LLC recaída o refractaria al menos a una línea previa de tratamiento y con un perfil de toxicidad tolerable. Asimismo, y como otros de su clase, se encuentra en estudio como monoterapia y en combinación con otros agentes para enfermos vírgenes de tratamiento y en aquéllos que han recaído.

La aprobación de acalabrutinib para leucemia linfocítica crónica por organismos oficiales (FDA, EMA) no ha llegado aún. No obstante las guías americanas lo agregan a la lista de drogas recomendadas en monoterapia para pacientes con LLC recaída⁽¹⁹⁾.

Declaración de conflictos de interés:

el autor declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por concepto de conferencias en las que ha participado y por parte de Roche por concepto de asesoría.

Bibliografía

1. Jeyakumar D, O'Brien S. The Next Generation of Targeted Molecules for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncology* (Williston Park). 2016 Nov 15;30(11):1008-15.
2. Fan G, Wang Z, Hao M, Li J. Bispecific antibodies and their applications. *J Hematol Oncol*. 2015; 8(1):1-4.
3. Wu J, Mingzhi Z and Delong L. Acalabrutinib (ACP-196): a selective second-generation BTK inhibitor. *J Hematol Oncol*. 2016; 9: 21. DOI 10.186/s13045-016-0250-9.
4. Quiroga MP, Balakrishnam K, Kurtova AV et al. B-cell antigen receptor signaling enhances chronic lymphocytic leukemia cell migration and survival: specific targeting with novel spleen tyrosine kinase inhibitor, R406. *Blood* 2009; 114: 1029-37.

5. Herishanu Y, Pérez-Galván P, Liu D et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling. NF kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011; 117: 563-74.
6. Herman SE, Gordon AL, Hertlein E et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PC 1-32765. *Blood*. 2011; 117: 6287-96.
7. Byrd JC, Harrington B, O'Brien S et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(4):323-332.
8. Wu J, Liu C, Tsui ST, Liu D. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):80.
9. Covey T, Barf T, Gulrajani M, Krantz F, van Lith B, Bibikova E et al. Abstract 2596: ACP-196: a novel covalent Bruton's tyrosine kinase (Btk) inhibitor with improved selectivity and in vivo target coverage in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients. *Cancer Res*. 2015;75(15 Supplement):2596.
10. Harrington BK, Gulrajani M, Covey T, Kaptein A, Van Lith B, Izumi R et al. ACP-196 is a second generation inhibitor of Bruton tyrosine kinase (BTK) with enhanced target specificity. *Blood*. 2015;126(23):2908.
11. Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Updated Results from the Phase 1/2 ACE-CL-001 Study. Abstract 498
12. Byrd JC, Jones JA, Furman RR. Acalabrutinib, a second-generation Bruton tyrosine kinase (Btk) inhibitor, in previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol*. 2016;34(suppl; abstr 7521).
13. Elevate CLL TN: study of Wu J, Liu C, Tsui ST, Liu D. Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):80. doi: 10.1186/s13045-016-0313-y. ClinicalTrials.gov website. Identifier: NCT02475681. Updated February 14, 2017. Accessed May 18, 2017.
14. National Institutes of Health Clinical Trials Registry. Elevate CLL R/R: study of acalabrutinib (ACP-196) versus ibrutinib in previously treated subjects with high risk chronic lymphocytic leukemia. ClinicalTrials.gov website. Identifier: NCT02477696. Updated November 28, 2016. Accessed May 18, 2017.
15. Tam CS, Grigg AP, Opat S et al. Twice daily dosing with the highly specific BTK inhibitor, Bgb-3111, achieves complete and continuous BTK occupancy in lymph nodes, and is associated with durable responses in patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL). Presented at: 58th ASH Annual Meeting and Exposition; December 2-6, 2016; San Diego, CA. Abstract 642.
16. BeiGene presents updated clinical data on BTK inhibitor BGB-3111 in patients with chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic leukemia at the 2016 American Society of Hematology annual meeting 2016. Available at: <http://ir.beigene.com>. Accessed May 18, 2017.
17. National Institutes of Health Clinical Trials Registry. BGB 3111 in combination with obinutuzumab in subjects with B-cell lymphoid malignancies. ClinicalTrials.gov website. Identifier: NCT02569476. Updated August 30, 2016. Accessed May 18, 2017.
18. National Institutes of Health Clinical Trials Registry. BGB-3111 in combination with BGB-A317 in subjects with B-cell malignancies. ClinicalTrials.gov website. Identifier: NCT02795182. Updated August 30, 2016. Accessed May 18, 2017.
19. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. NCCN org 2017; Version 2.2017.
20. Wang M, Rule S, Zinzani PL et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single arm, multicenter, phase 2 trial. *The Lancet*. (2018).391;10121:659-667.