

Selinexor un inhibidor de XPO1

Selinexor an XPO1 inhibitor

Cristian Maximiliano Seehaus

Hospital Italiano de Buenos Aires

cristian.seehaus@hospitalitaliano.org.ar

Fecha recepción: 11/4/2021

Fecha aprobación: 20/04/2021



**NUEVAS
DROGAS**

HEMATOLOGÍA
Volumen 25 n° 1: 56-61
Enero - Abril 2021

Palabras claves: Selinexor,
mieloma múltiple,
inhibidor selectivo de la exportación nuclear (ISEN),
exportina-1 (XPO-1).

Keywords: Selinexor,
multiple myeloma,
selective inhibitor of nuclear export (SINE),
exportin-1 (XPO-1).

Resumen

El mieloma múltiple (MM) continúa siendo una enfermedad incurable a pesar de los avances en su tratamiento. Selinexor es el primer inhibidor oral de exportina-1 (XPO-1), con un mecanismo de acción distinto a los fármacos actualmente disponibles. Fue aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU (FDA) en combinación con dexametasona o con bortezomib y dexametasona para pacientes con MM recaído o refractario (MMRR). Actualmente hay varios ensayos clínicos en curso en combinación con diferentes regímenes de tratamiento con resultados muy alentadores. Las principales toxicidades del selinexor son hematológicas (trombocitopenia) y trastornos gastrointestinales, (náuseas y diarrea), sin embargo son manejables con medidas de sostén adecuadas.

Selinexor, es un fármaco novedoso, siendo una alternativa para pacientes que no tienen otras opciones terapéuticas como los “refractarios de triple clase”.

Abstract

Despite improvements in treatment, multiple myeloma (MM) remains an incurable disease. Selinexor is a first-in-class, oral, selective inhibitor of exportin-1 (XPO1), with a different mechanism of action than currently available drugs. The US Food and Drug Administration (FDA) approved it in combination with dexamethasone or with bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed/refractory MM (RRMM). There are several ongoing clinical trials in combination with different treatment regimens with promising results. The main toxicities of selinexor are hematological (mainly thrombocytopenia) and

gastrointestinal disorders (nausea and diarrhea), however they are manageable with adequate support measures. Selinexor is a novel drug, an alternative for patients "triple-class refractory" who do not have other therapeutic options.

Introducción

El MM continúa siendo una enfermedad incurable a pesar de los importantes avances en los últimos años. Su tratamiento incluye la combinación de fármacos inmunomoduladores (IMiD), inhibidores del proteosoma (IP) y anticuerpos monoclonales (AcMo); que han mejorado notablemente la supervivencia de los pacientes⁽¹⁾.

El MM se caracteriza por recaídas y resistencia (R/R) a los tratamientos, surge así la necesidad de encontrar mejores drogas o terapias dirigidas que minimicen o eliminen la probabilidad de recaídas. Es cada vez es más frecuente encontrar pacientes denominados "refractarios de triple clase" (refractarios a IMiD, IP y AcMo), donde las opciones terapéuticas son escasas. Muchos de ellos reciben tratamiento con cinco de los agentes actualmente en uso (bortezomib, carfilzomib, lenalidomida, pomalidomida y daratumumab) siendo penta-expuestos. La supervivencia global (SG) en pacientes con MMRR a estos fármacos es corta; un ejemplo son los refractarios a daratumumab con una mediana de SG de 1,7 a 3,0 meses^(2,3).

Los mecanismos implicados en la R/R del MM son múltiples. Las células plasmáticas (CPs) se encuentran principalmente en la médula ósea (MO), en un microambiente hipóxico, lo cual juega un rol fundamental en la proliferación, supervivencia y resistencia a los fármacos. Las CPs en la enfermedad R/R, son menos dependientes del microambiente, ya que surgen clones proliferativos que adquieren alteraciones genéticas adicionales⁽⁴⁾. La identificación de moléculas expresadas en la superficie celular, así como las vías involucradas en la supervivencia celular, ayudan a identificar nuevos objetivos farmacológicos. Así surgen diversas opciones terapéuticas contra estas moléculas, como el selinexor, que en un futuro podrían cambiar el pronóstico de los pacientes con MMRR.

Selinexor - Mecanismo de acción

Selinexor es el primer inhibidor oral selectivo de la exportación nuclear (SINE), lentamente reversible,

que bloquea la XPO1⁽⁵⁾. La XPO1, también conocida como región de mantenimiento del cromosoma 1 (CRM-1), es una proteína que media la exportación nuclear de la mayoría de las proteínas supresoras de tumores, el receptor de glucocorticoides y los ARNm de oncoproteínas unidos al factor de iniciación eucariota 4E (elf4E). Selinexor se une a Cys528 en el bolsillo de unión de XPO1, forzando la localización nuclear y la activación de proteínas supresoras de tumores (por ej. p53), atrapando IκBα en el núcleo para suprimir la actividad del factor nuclear κB y evitando la traducción de ARNm de oncoproteínas (por ej. c-myc y ciclina-D). La inhibición de XPO1 por selinexor promueve la apoptosis en células tumorales al bloquear los mecanismos detallados anteriormente. La XPO1 se sobreexpresa en diferentes tumores, incluido el MM donde se relaciona con un aumento de la enfermedad ósea, enfermedad avanzada, resistencia a los tratamientos y una supervivencia más corta.

La hipoxia media la progresión tumoral y la resistencia a los fármacos en las células del MM. Selinexor podría volver a sensibilizar las células a bortezomib según estudios in vitro e in vivo, pudiendo superar la resistencia a fármacos inducida por hipoxia⁽⁶⁾. Las células normales sufren una detención reversible del ciclo celular después de la inhibición de XPO1 y se recuperan cuando se elimina el bloqueo. Selinexor tiene biodisponibilidad oral, con una vida media (t_{1/2}) de aproximadamente 6 a 8 hs.

Selinexor en el tratamiento del MMRR

El primer ensayo que llevó a la aprobación del selinexor fue el estudio multicéntrico de fase IIB STORM⁽⁷⁾, que evaluó selinexor con dexametasona en 122 pacientes con MMRR que habían sido tratados previamente con tres o más regímenes de tratamiento, incluido un agente alquilante, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, carfilzomib y daratumumab. La mediana de edad fue 65 años (rango 40-86) y la mediana de regímenes previos fue de 7 (rango 3-18). El 53% presentó anomalías citogenéticas de alto riesgo. El estudio alcanzó su criterio de valoración principal con una tasa de respuesta global (TRG), definida como respuesta parcial (RP) o mejor, de 26.0% (IC 95%, 19.0-35.0), incluidas dos remisiones completas (RC), seis muy buena respuesta parcial (MBRP) y 24 RP. La tasa de beneficio clínico (TBC) definida como respuesta mínima (RM) o

mejor fue del 39%. La mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 3.7 meses (IC 95% 3.0-5.3), y la de SG fue de 8.6 meses (IC 95% 6.2-11.3). Para los pacientes que lograron una RM o mejor (mínima, parcial o completa), la SG media fue de 15.6 meses. En un análisis de subgrupos de 83 pacientes con enfermedad penta-refractaria, la TRG fue del 25.3% (IC 95% 16.4-36.0).

Los eventos adversos (EA) de grado 3 o 4 (G3-4) más comunes fueron trombocitopenia (59%), anemia (44%), fatiga (25%), hiponatremia (22%) y neutropenia (21%). Los eventos adversos emergentes del tratamiento (EAET), definido como la presencia uno o más EA cualquier grado, fueron del 100%. En total, el 18% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a EA relacionados con selinexor.

El esquema de dosificación de selinexor fue 80 mg por vía oral en combinación con 20 mg de dexametasona, semanalmente los días 1 y 3, en ciclos de 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad, la muerte o la interrupción del tratamiento. Esta forma de dosificación intenta lograr la máxima destrucción celular en pacientes refractarios. Se destaca que la población estudiada en el STORM además de ser penta-refractaria también tenía una enfermedad rápidamente progresiva. Como resultado, las reducciones de dosis fueron frecuentes.

El estudio fase III BOSTON⁽⁸⁾ es un ensayo aleatorizado (1:1), multicéntrico con un comparador activo de 402 pacientes con MMRR que recibieron al menos una y como máximo tres terapias previas. Comparó SVd (selinexor, bortezomib y dexametasona) versus Vd. Utilizó una dosis semanal de 100 mg de selinexor, 1.3 mg/m² de bortezomib y 20 mg de dexametasona en la rama experimental y una dosis bisemanal de bortezomib y dexametasona en la rama control. La mediana de edad fue 67 años (RIC 59-73). Presentaron alteraciones citogenéticas de alto riesgo 192 pacientes (48%). La mediana del número de regímenes previos fue de dos (1-2), con 75 pacientes (19%) que recibieron tres líneas de terapia previas. El objetivo principal fue la SLP. En comparación SVd se asoció con una mejora significativa en las tasas de respuesta y sobrevida, tanto en la población general como por subgrupo de pacientes (edad, riesgo citogenético, número de terapias previas y función renal). La TRG fue significativamente mayor en el grupo SVd (76.4% [IC 95% 69.8-82.2]) que en el grupo Vd (62.3% [55.3-68%.0]; odds ratio (OR)

1.96 [IC 95% 1.3-3.1], p=0.0012). La proporción de pacientes con una MBRP o mejor fue 44.6% (IC 95% 37.5-51.9) en SVd vs. 32.4% (26.0-39.2) en Vd (OR 1.66 [1.1-2.5], p=0.0082). A los pacientes del grupo de control que progresaron, se les ofreció pasar a un tratamiento basado en selinexor. La mediana de SLP fue de 13.9 meses (IC 95% 11.7-NE) con SVd y de 9.5 meses (IC 95% 8.11-10.78) con Vd (HR 0.70 [IC 95% 0.53-0.93], p=0.0075).

Los EA G3-4 más frecuentes fueron en la rama SVd vs. Vd trombocitopenia (39% vs. 17%), astenia (13% vs. 1%), anemia (16% vs. 10%) y neumonía (11% vs. 11%). La tasa de interrupción del tratamiento por EA fue del 19% y un 64% de los pacientes tuvieron una reducción en la dosis de selinexor. Si bien la neuropatía periférica G₂ fue menos frecuente con SVd (21%) que en el grupo control (34%; OR 0.50 [IC 95% 0.32-0.79], p=0.0013), la misma fue el EA más común que resultó en la interrupción del tratamiento (4,6% vs. 7,4%). Se debe tener en cuenta, que en SVd el bortezomib se administró una vez por semana mientras que en Vd dos veces por semana. La combinación de selinexor con bortezomib es un régimen clínicamente relevante. Muchos pacientes son sensibles al bortezomib, tanto en recaídas tempranas o tardías. Hay estudios donde se ha probado que la inhibición de XPO1 supera la resistencia a los IP mediante la inactivación de la vía NFκB por IκBα. Esto se observó en pacientes refractarios tanto a bortezomib como a carfilzomib⁽⁹⁾. No contamos con datos aún sobre el rol de ixazomib en este grupo de pacientes.

El estudio STOMP, es un ensayo de expansión y escalada de dosis de fase Ib/II que evaluó selinexor en combinación con ocho terapias establecidas en nueve brazos para el tratamiento de pacientes con MMRR (incluyen combinación con IMiD, IP y AcMo)⁽¹⁰⁾.

La combinación con carfilzomib (SKd) es una de sus ramas, administrando dos veces por semana 60 mg de selinexor y 20/27 mg/m² de carfilzomib en un grupo de pacientes muy pretratados, con una mediana de cuatro líneas de terapia previa (rango 2-10). La mayoría eran doble refractarios-cuádruple expuestos (81%). La mediana de SLP fue de 3,7 meses y la de SG fue de 22,4 meses. La TBC fue del 71% con un perfil de toxicidad aceptable. Los EA fueron de G1-2 y en su mayoría hematológicos, los EANH más comunes fueron fatiga, náuseas y disnea⁽¹¹⁾. El

estudio STOMP ha utilizado además la dosificación semanal de carfilzomib, luego de los resultados del estudio ARROW⁽¹²⁾. Se administró 80 mg de selinexor semanales con 56 mg/m² de carfilzomib semanal. Los resultados fueron una TRG del 78% en pacientes con una mediana de 4 líneas de tratamiento previas (rango 2-8)⁽¹³⁾.

Otra de las ramas del estudio es la combinación con daratumumab (SDd), utilizando 100 mg de selinexor semanales con 16 mg/kg de daratumumab. Se presentaron los resultados de los primeros 34 pacientes. La mediana de terapias previas fue de 3 (rango 2-10). La TRG para toda la población fue del 69%, con una TRG del 73% en el grupo sin exposición previa a daratumumab. La mediana de SLP fue de 12,5 meses en todo el grupo. El régimen fue bien tolerado, con las toxicidades hematológicas esperadas y EANE manejables.

Selinexor se ha combinado también con otras quimioterapias orales habituales en el MM en ensayos fase Ib/II. La combinación con lenalidomida (SRd) mostró que el triplete podría ser eficaz en pacientes con MMRR no expuestos a lenalidomida⁽¹⁴⁾. La combinación con pomalidomida (SPd), obtuvo resultados similares a otros ensayos previos con regímenes de tripletes basados en pomalidomida con una TRG del 58%⁽¹⁵⁾. Mientras que en la combinación con ixazomib (SId) el 72% de los pacientes presentaron trombocitopenia (G3-4 en el 62%) y la interrupción del tratamiento debido a toxicidad gastrointestinal fue frecuente, por lo tanto el estudio no pasó a la fase de expansión⁽¹⁶⁾. Era un grupo de pacientes con una mediana de 5 líneas de tratamiento previo (rango 1-11).

Dentro de los ensayos disponibles a la fecha, siete pacientes que recibieron tratamiento basado en selinexor (1 Sd, 1 SVd, 5 SKd) después de la progresión a la terapia con CAR T-cells. Presentaban una mediana de 10 líneas de tratamiento previo y 4 de ellos eran penta-refractarios. Las respuestas a los regímenes basados en selinexor fueron una RC estricta, tres MBRP, dos RP y una RM. Estos datos sugieren que los tratamientos basados en selinexor son una alternativa posible en pacientes R/R a terapias celulares, probablemente debido al mecanismo de acción distinto⁽¹⁷⁾.

Posología y precauciones a tener en cuenta

Las tabletas se deben tragar y no se deben triturar ni masticar.

Régimen Sd (pacientes que han recibido al menos 4 líneas previas): 80 mg/dosis dos veces por semana los días 1 y 3 de cada semana (en combinación con dexametasona 20 mg). Régimen de SVd (pacientes que han recibido al menos 1 tratamiento previo): 100 mg una vez a la semana el día 1 de cada semana (en combinación con bortezomib y dexametasona). Las combinaciones con otros tripletes a la fecha no han sido aprobadas fuera de un ensayo clínico.

No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, en paciente en hemodiálisis o insuficiencia hepática.

En cuanto a su toxicidad, presenta un tropismo por las plaquetas, siendo la trombocitopenia el principal EA hematológico. Fue la principal causa de modificación de dosis en los ensayos clínicos. En pacientes con tratamiento inicial y citopenias relacionadas con la enfermedad, puede ser necesario el uso de ATPO (eltrombopag o romiplostim) para continuar con el tratamiento. La utilización de eritropoyetina para corregir la anemia puede ayudar tanto a compensar la fatiga inducida por la anemia como a prevenir la necesidad de soporte transfusional. Filgrastim o peg-filgrastim se pueden administrar concomitantemente con selinexor según necesidad para corregir o prevenir la neutropenia.

Las náuseas son una de los EANH más comunes. La mayoría de los pacientes requerirán múltiples agentes antieméticos para manejarlas adecuadamente. Incluye el uso profiláctico de esteroides y ondansetrón. Se sugiere evaluar el uso de olanzapina o aprepitant en aquellos pacientes con alto riesgo de náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia. Para los síntomas gastrointestinales inferiores como diarrea, la loperamida es eficaz.

Los primeros ensayos con selinexor describieron hiponatremia. La mayoría fueron clínicamente leves. Se debe monitorear el estado de hidratación y corregir según sea la magnitud y causa.

Se sugiere monitorizar el recuento de glóbulos rojos y blancos, plaquetas, ionograma, función renal, peso y estado nutricional, al inicio del tratamiento y durante todo el tratamiento, con más frecuencia durante los primeros 3 meses de tratamiento.

Aprobación

La FDA en base a los resultados del ensayo STORM otorgó una aprobación acelerada en julio de 2019 para el tratamiento de pacientes adultos con MMRR que han recibido al menos cuatro líneas previas para

el MM y cuya enfermedad es refractaria a al menos dos IP, dos IMiD y un AcMo. Luego de esta aprobación inicial, en diciembre de 2020, la FDA aprobó selinexor en combinación con bortezomib y dexametasona para pacientes con MMRR que han recibido al menos una terapia previa. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aún no ha aprobado su uso. En la Argentina tampoco aún fue aprobada por ANMAT, existiendo un programa de uso pasivo.

Conclusión

Los pacientes con MMRR que no responden a los tratamientos actualmente disponibles, tienen un pronóstico desfavorable, con pocos meses de supervivencia. En este grupo se encuentran los pacientes tratados con cinco líneas terapéuticas previas, denominados “penta-refractarios”. Incluso a pesar del desarrollo y resultado alentadores de las terapias

celulares, los pacientes recaen, transformándose en pacientes “hexa-refractarios”. El uso de tripletes y cuadrupletes en la inducción, si bien han mejorado las respuestas y supervivencia, ha permitido que existan pacientes “refractarios de triple clase” en forma cada vez más temprana.

Selinexor es un fármaco oral, con un mecanismo de acción distinto e innovador para los pacientes con MMRR que no tienen otras opciones terapéuticas. La adición de selinexor a otros tratamientos estándares del MM han demostrado resultados prometedores. Es necesaria la correcta selección del paciente para determinar la combinación óptima basada en selinexor según el estado de su enfermedad, los tratamientos previos y sus antecedentes. Se necesitan estudios para evaluar el efecto de selinexor en otros subgrupos de pacientes, como enfermedad extramedular, compromiso del sistema nervioso central o leucemia de células plasmáticas.

Conflictos de interés: EEL autor declara haber recibido honorarios por parte de Amgen, Janssen, Novartis y Takeda por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

- van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM y col. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35: 1312–1319.
- Kumar SK, Dimopoulos MA, Kastritis E y col. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia*. 2017;31: 2443–2448.
- Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A y col. Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. *Leukemia*. 2019;33: 2266–2275.
- Giuliani N, Accardi F, Marchica V y col. Novel targets for the treatment of relapsing multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2019;12: 481–496.
- Richter J, Madduri D, Richard S y col. Selinexor in relapsed/refractory multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2020;11: 2040620720930629.
- Barbara Muz, Fedá Azab, Pilar de la Puente y col. Selinexor Overcomes Hypoxia-Induced Drug Resistance in Multiple Myeloma. *Transl Oncol*. 2017;10: 632–640.
- Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M y col. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2019;381: 727–738.
- Grosicki S, Simonova M, Spicka I y col. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396: 1563–1573.
- Turner JG, Kashyap T, Dawson JL y col. XPO1 inhibitor combination therapy with bortezomib or carfilzomib induces nuclear localization of IκBα and overcomes acquired proteasome inhibitor resistance in human multiple myeloma. *Oncotarget*. 2016;7: 78896–78909.
- Selinexor and Backbone Treatments of Multiple Myeloma Patients - ClinicalTrials.gov. [cited 1 Apr 2021]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02343042>
- Jakubowiak AJ, Jasielc JK, Rosenbaum CA y col. Phase 1 study of selinexor plus carfilzomib and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2019;186: 549–560.
- Moreau P, Mateos MV, Berenson JR y col. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple my-

- eloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2018. pp. 953–964.
13. Gasparetto C, Schiller GJ, Callander NS y col. A Phase 1b/2 Study of selinexor, carfilzomib, and dexamethasone (SKd) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *ASH*; 2019. Available: https://ashpublications.org/blood/article-abstract/134/Supplement_1/3157/423953
 14. White D, LeBlanc R, Venner C y col. Safety and Efficacy of the Combination of Selinexor, Lenalidomide and Dexamethasone (SRd) in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. 2019. p. e55.
 15. Chen CI, Bahlis NJ, Gasparetto C y col. Selinexor in Combination with Pomalidomide and Dexamethasone (SPd) for Treatment of Patients with Relapsed Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2020. pp. 18–19.
 16. Li C, Cao W, Que Y y col. A phase I study of anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma and plasma cell leukemia. *Clin Transl Med*. 2021;11: e346.
 17. Mikhael J, Noonan KR, Faiman B y col. Consensus Recommendations for the Clinical Management of Patients With Multiple Myeloma Treated With Selinexor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20: 351–357.



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.