

Belumosudil: una nueva alternativa en el tratamiento de la enfermedad injerto *versus* huésped crónica

Belumosudil: a new therapeutic alternative in the management of chronic GVHD

Castellanos LR[✉]; Basquiera AL[✉]

Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina
Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba.

leandro.castellanos@hospitalprivado.com.ar;
ana.basquiera@hospitalprivado.com.ar

Fecha recepción: 3/9/2023
Fecha aprobación: 13/9/2023



NUEVAS
DROGAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 27 n° 2: 61-66
Mayo - Agosto 2023

Palabras claves: enfermedad injerto versus huésped, trasplante de progenitores hematopoyéticos, belumosudil.

Keywords: Graft-Versus-Host Disease, Stem Cell Transplantation, belumosudil.

Introducción

La enfermedad de injerto contra huésped crónica (EICHc) es un trastorno inflamatorio y fibroesclerosante inmunomediado que se caracteriza por daño tisular y afectación de órganos multisistémico⁽¹⁾. Es la principal causa de morbilidad, mortalidad tardía sin recaída y deterioro de la calidad de vida después de un trasplante alogénico de células hematopoyéticas (aloTCH)⁽¹⁻⁴⁾. La EICHc afecta hasta el 50 % de todos los receptores de aloTCH⁽²⁾. La fisiopatología involucra una desregulación de células T y B con una reparación deficiente de los tejidos con la consecuente reacción fibrótica⁽¹⁾.

El tratamiento estándar de primera línea en las formas moderadas y severas se basa en esteroides, con o sin la asociación de inhibidores de calcineurina o

sirolimus⁽⁵⁾. Hasta 70% de los pacientes requerirán líneas adicionales de tratamiento⁽⁶⁾. Actualmente se encuentran aprobados como tratamientos de segunda línea ruxolitinib (inhibidor selectivo del JAK1 y JAK2, basado en estudio clínico fase 3) e ibrutinib (inhibidor BTK, basado en estudio fase 2)⁽⁷⁾.

El 16 de julio de 2021, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) aprobó el belumosudil, para pacientes adultos y pediátricos mayores de 12 años o más con EICHc después del fracaso de al menos dos líneas previas de terapia sistémica⁽⁷⁾. El belumosudil es un inhibidor selectivo de ROCK2 (del inglés *Rho-associated coiled-coil containing kinase*). ROCK2 es una serina/treonina quinasa que regula múltiples funciones celulares, incluida la organización del citoesqueleto, la migración celular, y transcripción de genes⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Mecanismo de Acción

La fase proinflamatoria del EICHc está mediada por una subpoblación de células T Helper tipo 17 (TH17) en conjunto con células T helper foliculares (Tfh) que utilizan la activación de ROCK2, uniéndose al complejo JAK2/STAT3, favoreciendo la transcripción de factores inflamatorios como interleuquina 17 y 21 en células TH17 y Tfh. Esta liberación de factores inflamatorios, a su vez produce activación de células B y macrófagos, resultando en la inflamación autolesiva. ROCK2 además regula la transcripción del gen profibrótico relacionado con la miocardina (MRTF) en fibroblastos con la consecuente fibrosis de los tejidos⁽¹¹⁾ (Figura 1).

La inhibición selectiva de ROCK2 produce una disminución de la fosforilación del complejo STAT3, y otros factores de transcripción como IRF4, ROR γ T, BCL6 desencadenando una selección negativa de las células T. Además, la inhibición de ROCK2 promueve la interacción de ROCK2 con JAK3, lo que lleva a una mayor fosforilación de STAT5, logrando la regulación positiva de las células T reguladoras y la restauración de la homeostasis inmune con efecto antifibrótico⁽⁸⁻¹¹⁾ (Figura 1).

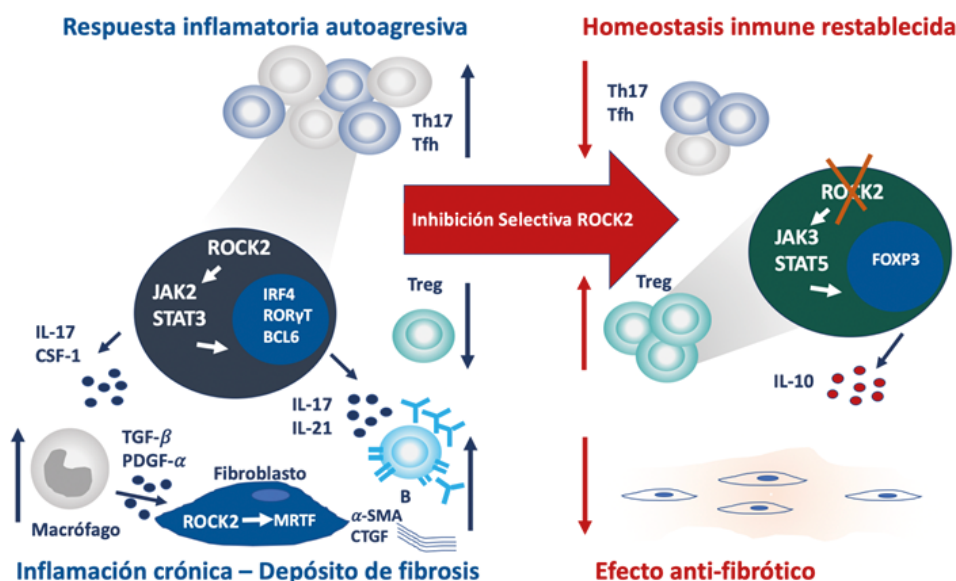
Belumosudil (Rezurock, KD025) demostró en

estudios *ex-vivo* o *in vitro* la inhibición de la secreción de IL-21 e IL-17, inhibición de la fosforilación de STAT3 y su actividad transcripcional, y la inhibición del gen mediado por MRTF⁽⁸⁻¹¹⁾. *In vitro*, belumosudil también inhibió la vía mTOR y, con menos potencia, la isoforma ROCK1. Los estudios *in vivo* en modelos de ratones con EICHc demostraron que el tratamiento con belumosudil resultó en una mejoría clínica de los síntomas de EICHc, con un efecto anti-inflamatorio y anti-fibrótico⁽⁸⁻¹¹⁾.

Estudios Clínicos

El primer ensayo clínico con el uso de belumosudil, fue un estudio de Fase IIa (KD025-208) abierto realizado por Jagasia y col,⁽¹²⁾ para determinar dosis y respuesta, con 3 cohortes de pacientes que recibieron belumosudil vía oral a dosis de 200 mg por día, 200 mg cada 12 hs y de 400 mg por día. Se incluyeron 54 pacientes con EICH crónico que habían recibido 1 a 3 líneas de tratamiento previo. El objetivo primario fue tasa de respuesta global (TRG). Del total de pacientes, 73% tenían EICHc severo, 50% tenían ≥ 4 órganos involucrados, 73% tuvieron EICHc refractario a la última línea de tratamiento y 50% habían recibido ≥ 3 líneas previas. Con una

Figura 1. Mecanismos involucrados en la respuesta inflamatoria que ocurre en la enfermedad injerto contra huésped crónica y la respuesta a la inhibición selectiva de ROCK2. Traducido y modificado de *Clin Immunol* 2021;230:108823. SMA: actina de músculo liso; CTGF: factor de crecimiento del tejido conectivo; CSF-1: factor estimulante de colonia 1; Th17: célula T helper tipo 17; Tfh: célula T helper folicular; MRTF: factor de transcripción relacionado a miocardina; ROCK2: proteína quinasa-2 que contiene bobinas enrolladas asociadas a rho.



mediana de seguimiento global de 29 meses, la TRG fue similar para las 3 cohortes, de 65%, 69% y 62%, respectivamente. Las respuestas se asociaron a mejoría en la calidad de vida y reducción de la dosis de esteroides (19% discontinuaron). La sobrevida libre de fallos fue de 47% a un año (IC 95% 33% a 60%). La sobrevida global a dos años fue de 82% (IC 95% 69% a 90%). No hubo eventos adversos inesperados. Dado los resultados similares con las 3 cohortes se escogieron las 2 cohortes con dosificaciones inferiores para continuar los estudios⁽¹²⁾.

La aprobación por FDA se basó en el estudio ROC-Kstar Study realizado por Cutler y cols⁽¹³⁾. Fue un estudio fase II (KD025-213) aleatorizado, multicéntrico, en el que participaron 28 centros de EE.UU. ⁽¹³⁾. Los criterios de elegibilidad fueron: aloTCH, ≥ 12 años de edad, con manifestaciones persistentes de EICHc después de recibir de 2 a 5 líneas de tratamiento sistémicos previos. Los pacientes debían recibir ciclosporina (Cs) durante 2 semanas previas a la selección y tener una puntuación en la escala de Karnofsky o Lansky > 60 . Fueron excluidos los pacientes que presentaron progresión de su enfermedad de base, VEF1 menor a 39 % con compromiso pulmonar extenso, PTLT (síndrome

linfoproliferativo postrasplante), aumento de enzimas hepáticas mayor a 3 veces el límite normal o aumento de bilirrubina total mayor 1,5 de cualquier causa⁽¹³⁾. El punto final primario fue la mejor TRG en cualquier momento, definida como la proporción de pacientes que lograron una respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) según los criterios del Consenso NIH de 2014. Los puntos finales secundarios incluyeron la duración de la respuesta, el tiempo a la respuesta, cambios en la puntuación resumida de la escala de síntomas de Lee^(14,15), sobrevida libre de fallos, reducciones de dosis de CS, sobrevida global y eventos adversos⁽¹³⁾.

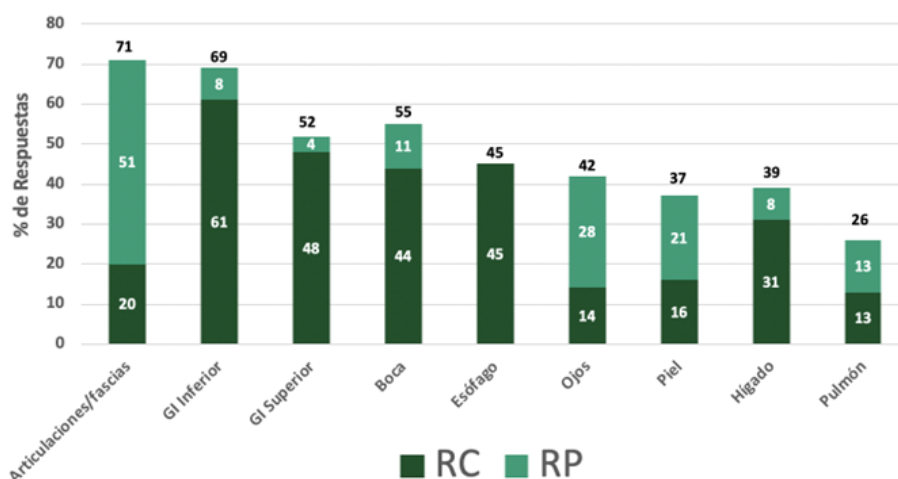
La TRG para belumosudil 200 mg diarios y 200 mg dos veces diaria fue 74% (IC 95%, 62-84) y 77% (IC 95%, 65-87), respectivamente, a los 12 meses de tratamiento. Se mantuvo la eficacia de belumosudil, independientemente de ibrutinib previo (n 46) o ruxolitinib previo (n 38). La TRG para el subgrupo con tratamiento previo con ruxolitinib fue del 68% (IC 95%, 51-83). La TRG para el subgrupo con el tratamiento previo con ibrutinib fue del 74 % (IC del 95 %, 59-86). (Tabla 1) En la población modificada con intento de tratamiento, definida como los pacientes que recibieron más de 1 dosis

Tabla 1. Principales resultados de eficacia. Traducido y modificado de Cutler y cols⁽¹³⁾ *

Eficacia	Belumosudil 200 mg/día N=66	Belumosudil 200mg/12hs N=66	Total N=132
TRG,	49 (74%)	51 (77%)	100 (77%)
IC 95 %	62-84	65-87	68-83
TRG dentro 6 meses de tratamiento	47 (71%)	48 (73%)	95 (72%)
IC 95%	59-82	60-83	64-80
Respuesta completa	4 (6%)	2 (3%)	3 (2%)
Respuesta parcial	45 (68%)	48 (73%)	92 (70%)
TRG dentro 12 meses de tratamiento	49 (74%)	50 (76%)	99 (75%)
IC 95%	62-84	64-86	67-82
Respuesta completa	4 (6%)	2 (3%)	6 (5%)
Respuesta parcial	45 (68%)	48 (73%)	93 (71%)
Mejoría clínicamente significativa Score LEE			
Total	39 (59%)	41 (62%)	80 (61%)
SLF a 6 meses	73 %	76 %	75 %
SLF a 12 meses	57 %	56 %	56%
Proporción con reducción de ciclosporina	42 (64%)	44 (67%)	86 (65%)
Discontinuación ciclosporina	13 (20%)	15 (23%)	28 (21%)

*IC: intervalo de confianza. TRG= tasa de respuesta global. SLF: sobrevida libre de fallos.

Figura 2. Tasa de respuestas en la población modificada con intento de tratamiento, de acuerdo al órgano/sistema involucrado. GI: gastrointestinal. RC: respuesta completa. RP: respuesta parcial. Traducido y modificado de Cutler y cols⁽¹²⁾.



de belumosudil, los análisis específicos de órganos demostraron respuesta en todos los órganos afectados incluyendo una TRG de 37% en la piel, 42% en los ojos, 55% en la boca, 39% en el hígado, 26% en los pulmones, 71% en las articulaciones/fascia, 52% en el tracto gastrointestinal (GI) superior, 69% en el tracto GI inferior, y 45% en el esófago (Figura 2). Las respuestas ocurrieron en una mediana de 5 semanas del inicio de belumosudil y 59% de los respondedores mantuvieron la respuesta por ≥ 20 semanas (la mediana de duración de la respuesta fue 54 semanas en la población respondedora). La sobrevida libre de fallo se muestra en la Tabla 1; el evento de fallo más frecuente fue la iniciación de una nueva línea de tratamiento para EICHc (38%). La sobrevida global a 2 años fue 89%. Los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron la neumonía (8%), hipertensión (6%) e hiperglucemia (5%)⁽¹³⁾. Este estudio demostró una TRG de 73 % en pacientes refractarios a terapias efectivas previas como ruxolitinib, ibrutinib y rituximab, con aceptable perfil de toxicidad⁽¹³⁾.

Entre las numerosas manifestaciones de la EICHc, el pulmón está asociado con peor pronóstico. Belumosudil tiene un mecanismo de acción particular ya que combina efecto anti-inflamatorio y antifibrótico, por lo que se llevó un análisis que combinó datos de los estudios KD025-208 y KD025-213, para conocer el rol de belumosudil en pacientes con bronquiolitis obliterante (BOS) como manifestación de la EICHc luego del aloTCH⁽¹⁶⁾. Se identificaron un total de 66

pacientes con BOS de los dos estudios clínicos; 59 pacientes fueron evaluables de los cuales 81% con formas severas de EICHc de acuerdo al score global de severidad. De acuerdo al índice NIH para BOS, antes del inicio del belumosudil, 51% tenían un grado 1 (VEF1 60%-79%), 39% grado 2 (40%-9%) y 10% grado 3 (<40%). La mejor TRG fue de 32%, la mediana de tiempo a la primera respuesta fue 5 ciclos y la mediana de tiempo a la mejor respuesta fue 7 ciclos. La TRG de acuerdo al índice NIH basal para BOS fue de 50% para el grado 1, 17% para el grado 2 y 0% para el grado 3. Con una mediana de seguimiento de 27 meses, la sobrevida global a dos años fue de 82%. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de iniciar el tratamiento en estadios precoces del compromiso pulmonar ya que formas avanzadas podrían asociarse a cambios fibróticos irreversibles y destrucción pulmonar⁽¹⁶⁾.

Interacción con otros inmunosupresores

Si bien en el estudio de Cutler y cols⁽¹³⁾ se asoció el uso de belumosudil con Cs, la evaluación clínica de las posibles interacciones con inmunosupresores no está clara. Un estudio retrospectivo de Rebeca Gonzalez y col⁽¹⁶⁾ evaluó la variabilidad en los niveles de sirolimus y tacrolimus en pacientes que recibieron conjuntamente estos inmunosupresores con belumosudil. El objetivo primario fue analizar la relación concentración-dosis (C/D) analizada antes y después de la adición de belumosudil. El objetivo

secundario fue evaluar la incidencia de niveles de inmunosupresión fuera del rango terapéutico (sub-terapéutico o supratrapéutico) y cambios medios de dosis a lo largo del tiempo. Los pacientes que tomaban sirolimus ($n = 30$) o tacrolimus ($n = 16$) simultáneamente con belumosudil tuvieron un aumento estadísticamente significativo en la relación C/D (receptores de sirolimus, 160 % ($p < 0,001$); receptores de tacrolimus, 113 % ($p = 0,013$) entre las evaluaciones previas al belumosudil y finales posteriores al belumosudil. Las proporciones C/D para los receptores de tacrolimus y sirolimus continuaron aumentando en varios momentos después del inicio de belumosudil, lo que indica que pueden ser necesarios múltiples ajustes de dosis del fármaco. Después del inicio de belumosudil, el 19% de los niveles de tacrolimus y el 57% de los niveles de sirolimus fueron supratrapéuticos. Los 12 pacientes que discontinuaron belumosudil durante el período de estudio (100%) mostraron un retorno a su relación C/D inicial, lo que confirma que el cambio en la relación C/D puede atribuirse a belumosudil. El impacto de belumosudil en los niveles de inmunosupresor es clínicamente significativo y justifica ajustes

de dosis de los inmunosupresores concurrentes. Un número significativo de pacientes que tomaron sirolimus con belumosudil tuvieron niveles >15 ng/ml durante el período de estudio, lo que indica un riesgo potencial de toxicidad si esta interacción no se controla. En este estudio recomienda reducciones empíricas de la dosis del 25 % para tacrolimus y del 25 % al 50 % para sirolimus cuando se agrega belumosudil, así como una estrecha monitorización de los niveles de inmunosupresión durante las primeras semanas de tratamiento con belumosudil⁽¹⁶⁾. Se necesitan estudios futuros para describir mejor el impacto de belumosudil en pacientes que toman inhibidores de CYP3A.

Conclusiones

La inhibición selectiva de ROCK2 con el agente oral belumosudil demostró una alta tasa de respuesta y un perfil de efectos adversos favorables y baja tasa de infecciones. Se trata de una nueva opción terapéutica, con diferente mecanismo de acción, para pacientes con EICH crónico mayor o igual a 12 años después de haber recibido al menos dos líneas de tratamiento previo.

Conflictos de intereses: Ana Lisa Basquiera declara haber recibido honorarios por parte de Novartis, Sanofi y Janssen por concepto de conferencias y consultorías / asesorías en las que ha participado. Leandro Castellanos declara no poseer conflictos de interés.

References

1. Cooke KR, Luznik L, Sarantopoulos S, y col. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):211-234.
2. Arora M, Cutler CS, Jagasia MH, y col. Late acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):449-455.
3. Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, y col. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2011;29(16):2230-2239.
4. Wong FL, Francisco L, Togawa K, y col. Long term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns. *Blood*. 2010;115(12):2508-2519.
5. Carpenter PA, Logan BR, Lee SJ, Weisdorf DJ, Johnston L, Costa LJ, Kitko CL, Bolaños-Meade J, Sarantopoulos S, Alousi AM, Abhyankar S, Waller EK, Mendizabal A, Zhu J, O'Brien KA, Lazaryan A, y col.. A phase II/III randomized, multicenter trial of prednisone/sirolimus versus prednisone/ sirolimus/calcineurin inhibitor for the treatment of chronic graft-versus-host disease: BMT CTN 0801. *Haematologica*. 2018 Nov;103(11):1915-1924.
6. Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, y coll. Success of immunosuppressive treatments in patients with chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(3):555-562.
7. Zeiser R. Novel Approaches to the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 1;41(10):1820-1824.
8. Amin E, Dubey BN, Zhang SC, y col. Rho-kinase: regulation, (dys)function, and inhibition. *Biol Chem*. 2013;394(11):1399-410.

9. Julian L, Olson MF. Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation, and functions. *Small GTPases*. 2014;5:e29846.
10. Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Nyuydzefe MS, y col. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(47):16814–9.
11. Zanin-Zhorov A, Blazar BR. ROCK2, a critical regulator of immune modulation and fibrosis has emerged as a therapeutic target in chronic graft-versus-host disease. *Clin Immunol*. 2021;230:108823.
12. Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, y col. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol*. 2021;39(17):1888–1898.
13. Cutler CS, Lee SJ, Arai S, y col. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease (cGVHD) after 2 or more prior lines of therapy: The ROCKstar Study. *Blood*. 2021;138(22):2278–2289.
14. Lee SJ, Wolff D, Kitko C, y col. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):984–999.
15. Lee SJ, Onstad L, Chow EJ, y col. Patient reported outcomes and health status associated with chronic graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2018;103(9):1535–1541.
16. DeFilipp Z, Kim HT, Yang Z, Noonan J, Blazar BR, Lee SJ, Pavletic SZ, Cutler C. Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials. *Blood Adv*. 2022;6(24):6263–6270.
17. Gonzalez R, Gaskill E, Padilla M, y col. belumosudil Impacts Immunosuppression Pharmacokinetics in Patients with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther*. 2023 Sep;29(9):577.e1–577.e9.



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.