

Leniolisib, primer fármaco para el tratamiento del síndrome de fosfoinositida 3-quinasa δ activada.

Lorena Vidal Gil

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

El leniolisib (CDZ173), primer y único tratamiento para el síndrome de fosfoinositida 3-quinasa δ activada, APDS por sus singlas en inglés (activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome), fue aprobado el pasado 24 de marzo de 2023 por la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA) bajo el nombre de Joenja® (1,2). Actualmente el fármaco está siendo evaluado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (3).

El leniolisib, es un inhibidor selectivo de la enzima de fosfoinositida 3-quinasa δ (PI3K δ) (2,4) y su uso está indicado para el tratamiento oral de pacientes adultos y pediátricos a partir de 12 años (1,2). El APDS es una inmunodeficiencia primaria hereditaria autosómica dominante (5,6) causada por mutaciones, de ganancia o pérdida de función, de los genes que codifican la enzima heterodimérica PI3K δ . Estas variantes patogénicas pueden producirse en el gen PIK3CD (APDS1) que codifica la subunidad catalítica p110 δ de la enzima o, en el gen PIK3R1 (APDS2) que codifica la subunidad reguladora p85 α (5-7). La primera mutación da lugar a una hiperactivación de la ruta AKT/mTOR/pS6K (4) – crítica en la regulación del ciclo celular-mientras que la segunda, causa la pérdida de la inhibición que la subunidad p85 α ejerce sobre la subunidad p110 δ (10). Ambas mutaciones se traducen en una hiperactivación enzimática de la proteína PI3K δ (6,7), cuyo correcto funcionamiento resulta esencial para el desarrollo de las células B y T del sistema inmune (7). Esta hiperactivación da lugar a un cuadro clínico heterogéneo que se caracteriza por infecciones recurrentes, linfoproliferación, hepatomegalia, citopenias y linfoma

(5,7). Además, los estudios demuestran que este síndrome causa retraso en el desarrollo neurológico entre el 20-30% de los pacientes. Hasta el momento, el tratamiento del APDS incluía fármacos inmunomoduladores, antimicrobianos, terapia de reemplazo de inmunoglobulina y, en los casos más graves, trasplante de células madre hematopoyéticas (7).

El leniolisib, es una pequeña molécula que inhibe selectivamente la subunidad catalítica p110 δ de la enzima PI3K δ , bloqueando su centro activo (4,8,9). Estudios in vitro realizados en líneas celulares que sobreexpresan la subunidad p110 δ y en cultivos celulares primarios de células inmunes de pacientes con APDS, indican que el leniolisib reduce los niveles de pAKT de manera dosis-dependiente, disminuyendo por tanto la actividad aberrante de la vía PI3K/AKT (9).

El ensayo clínico multicéntrico en fase II/III (NCT02435173), con una duración de 12 semanas, fue dividido en dos subapartados. La primera parte del estudio (n=6), no aleatorizado, se centró en el análisis de ajuste de la dosis del fármaco. La dosis inicial fue de 10 mg incrementándose después

a 30 mg y 70 mg (4,10). El fármaco se administró por vía oral, dos veces al día, durante 4 semanas en cada una de las dosis (10). Este estudio demostró que esta molécula es un fármaco de rápida absorción ($T_{max} \sim 1h$) (4,3) con una vida media de entre 5-7 horas (4). Alrededor del 60% del leniolisib es metabolizado por el hígado (2,8); otras rutas de excreción sugeridas en el estudio incluyen la secreción intestinal por BCRP y metabolismo extrahepático mediado por CYP1A1 (9). Además, su farmacocinética no se encuentra afectada por la ingesta de comida (9). En general, el fármaco fue bien tolerado, por lo que estudio continuó con la administración de leniolisib 70 mg durante 12 semanas consecutivas (10).

La segunda parte del estudio incluyó 31 pacientes de Estados Unidos, Europa y Rusia de entre 12 y 75 años, con un peso superior a 45 Kg, con clínica APD y uno o más nodos linfáticos. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 recibiendo 70 mg de leniolisib o placebo dos veces al día ($n=21$ y $n=10$ respectivamente) (1,7,10). Tras 12 semanas de tratamiento, se evaluaron tanto el tamaño de los ganglios linfáticos como el porcentaje de células B naïve. Los resultados mostraron una reducción de la linfadenopatía de un 0,25 en pacientes tratados con el fármaco ($n=19$) frente al grupo placebo ($n=9$) (1,7,10). La mejora de la inmunodeficiencia, representada por el aumento del porcentaje de células B naïve, fue del 27,94 % en el grupo tratado ($n=13$) frente al grupo control ($n=8$). También se observó una disminución en el tamaño del bazo en los pacientes tratados con leniolisib así como una disminución en el aumento de la senescencia de las células T, típica de la actividad patogénica de PI3K δ . Además, los pacientes tratados con leniolisib presentaron un aumento de tolerancia a la actividad física y disminución de la fatiga comparado con el grupo control, aunque estos cambios no fueron estadísticamente significativos^{7,10}. Los efectos adversos reportados fueron considerados como leves, incluyendo dolor de cabeza, sinusitis y dermatitis atópica (2,7). Sin embargo, el fármaco está contraindicado en pacientes embarazadas, ya que puede provocar daño fetal, y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (2,8).

El ensayo clínico concluye que la toma oral de leniolisib 70 mg, dos veces al día, disminuye la linfadenopatía y aumenta el porcentaje de células B naïve comparado con el grupo placebo en pacientes de APDS. Sin embargo, cabe destacar que este estudio no es lo suficientemente prolongado como para evaluar el impacto en una enfermedad crónica con complicaciones infecciosas y autoinmunes (7). Por ello, actualmente se está llevando

a cabo un análisis de evaluación de seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo (NCT02859727) (11). Además, al tratarse de un fármaco frente a la activación patológica de la vía PI3K δ , el leniolisib se postula como un posible tratamiento para enfermedades como neoplasias malignas de células B y trastornos autoinmunes (4).

REFERENCIAS

1. FDA News: FDA approves first treatment for activated phosphoinositide 3-kinase delta syndrome.
2. FDA Approved Drug Products: JOENJA (leniolisib) tablets, for oral use.
3. Pharming (2023.Mayo). Pharming provides update on EMA regulatory review of leniolisib for APDS in Europe. <https://www.pharming.com/news/pharming-provides-update-ema-regulatory-review-leniolisib-apds-europe>
4. Rao VK, Webster S, Dalm VASH, Šedivá A, van Hagen PM, Holland S, Rosenzweig SD, Christ AD, Sloth B, Cabanski M, Joshi AD, de Buck S, Doucet J, Guerini D, Kalis C, Pylvaenaenen I, Soldermann N, Kashyap A, Uzel G, Lenardo MJ, Patel DD, Lucas CL, Burkhart C. Effective "activated PI3K δ syndrome"-targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood*. 2017 Nov 23;130(21):2307-2316. doi: 10.1182/blood-2017-08-801191. Epub 2017 Sep 29. PMID: 28972011; PMCID: PMC5701526.
5. Jamee M, Moniri S, Zaki-Dizaji M, Olbrich P, Yazdani R, Jadidi-Niaragh F, Aghamahdi F, Abolhassani H, Condliffe AM, Aghamohammadi A, Azizi G. Clinical, Immunological, and Genetic Features in Patients with Activated PI3K δ Syndrome (APDS): a Systematic Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Dec;59(3):323-333. doi: 10.1007/s12016-019-08738-9. PMID: 31111319.
6. Michalovich D, Nejentsev S. Activated PI3 Kinase Delta Syndrome: From Genetics to Therapy. *Front Immunol*. 2018 Feb 27;9:369. doi: 10.3389/fimmu.2018.00369. PMID: 29535736; PMCID: PMC5835040.
7. Newman H, Teachey DT. PI3king apart a rare disease with targeted therapy. *Blood*. 2023 Mar 2;141(9):963-964. doi: 10.1182/blood.2022019105. PMID: 36862438.
8. Drugbank (2023, Mayo). <https://go.drugbank.com/drugs/DB16217>.
9. Rao VK, Webster S, Šedivá A, Plebani A, Schuetz C, Shcherbina A, Conlon N, Coulter T, Dalm VA, Trizzino A, Zharankova Y, Kulm E, Körholz J, Lougaris V, Rodina Y, Radford K, Bradt J, Kucher K, Relan A, Holland SM, Lenardo MJ, Uzel G. A randomized, placebo-controlled phase 3 trial of the PI3K δ inhibitor leniolisib for activated PI3K δ syndrome. *Blood*. 2023 Mar 2;141(9):971-983. doi: 10.1182/blood.2022018546. PMID: 36399712; PMCID: PMC10163280.
10. National Library of Medicine (U.S.). Study of Efficacy of CDZ173 in Patients With APDS/PASLI. Identifier NCT02435173 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435173>.
11. National Library of Medicine (U.S.). Extension to the Study of Efficacy of CDZ173 in Patients With APDS/PASLI. Identifier NCT02859727. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02859727>.