

**Trabajo Fin de Grado - Universidad de La Laguna**

**Facultad de Farmacia**



# **Avances y nuevos retos en el tratamiento de la policitemia vera**

**Autor:** Saray Ramos Mendoza

**Tutores:** Dres. José María Raya Sánchez y Pablo Rios Rull

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría

# INDICE

	Página
<b>Resumen</b>	3
<b>Abstract</b>	5
<b>I. Introducción y objetivos</b>	6
<b>II. Material y métodos</b>	12
<b>III. Resultados y discusión</b>	13
IIIA. Gandotinib	13
IIIB. Givinostat	14
IIIC. Idasanutlin	15
IIID. Ropeginterferón alfa 2b	16
IIIE. Combinaciones: ruxolitinib + interferón alfa2	17
<b>IV. Conclusiones</b>	19
<b>Bibliografía</b>	20

## RESUMEN

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) caracterizada por un aumento significativo del número de eritrocitos (lo cual da nombre a la enfermedad), de origen clonal, es decir, independiente de los mecanismos que normalmente regulan la eritropoyesis, de naturaleza crónica, y acompañado a veces por incremento también de la cifra de leucocitos y plaquetas, todos ellos morfológicamente normales. Se engloba dentro de las NMP Filadelfia-negativas (junto a la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria) en contraposición a la leucemia mieloide crónica, que presenta el cromosoma Filadelfia como alteración citogenética responsable de dicha enfermedad.

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento curativo o que frene su progresión a fase de mielofibrosis o de transformación a fase blástica (preleucémica/leucémica), y el objetivo se centra en la prevención de la eventual aparición de fenómenos trombóticos. Así, el tratamiento clásico de esta enfermedad consiste en la realización de flebotomías (sangrías terapéuticas), con el objetivo de disminuir el hematocrito por debajo del 45%, y la antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico a bajas dosis, en pacientes sin antecedentes de trombosis y edad inferior a 60 años (denominados de “bajo riesgo” trombótico). A lo anterior (flebotomías + antiagregación) se añade un fármaco citorreductor (habitualmente hidroxiurea) en pacientes con antecedentes de trombosis o al menos 60 años (denominados de “alto riesgo” trombótico). Avances en el conocimiento de la fisiopatología de la PV, como es la mutación *JAK2* V617F, responsable en último término de la naturaleza clonal y la proliferación incontrolada de hematíes, han posibilitado la utilización de una nueva familia de fármacos, anti-JAK, siendo ruxolitinib el primero disponible, que se pauta cuando los pacientes son resistentes o refractarios a hidroxiurea.

La impresión generalizada entre especialistas que tratan a pacientes con PV es que el “arsenal” terapéutico actual es bastante reducido, y que, teniendo en cuenta los avances mencionados y otros más recientes, sería de gran interés la ampliación de dicho arsenal con la inclusión de medicamentos dirigidos a “dianas” terapéuticas más específicas. Nuestro objetivo fue analizar las publicaciones más recientes, de los últimos 5 años, relacionadas con avances en el tratamiento de la PV y la posibilidad de utilizar nuevos fármacos específicos (gandotinib, givinostat e idasanutlin,

principalmente), nuevas generaciones de ya conocidos (ropeginterferón alfa-2b) o combinación de fármacos ya utilizados previamente de forma independiente.

## ABSTRACT

Polycythemia vera (PV) is a myeloproliferative neoplasia (MPN) characterized by a significant increase in the number of erythrocytes (which gives its name to the disease), of clonal origin, that is, independent of the mechanisms that normally regulate erythropoiesis, of chronic nature, and sometimes accompanied by an increase in the number of leukocytes and platelets, all of them morphologically normal. It is included within the Philadelphia-negative MPN (together with essential thrombocythemia and primary myelofibrosis) in contrast to chronic myeloid leukemia, which presents the Philadelphia chromosome as the cytogenetic alteration responsible for this disease.

Currently, there is no curative treatment or therapy that stops its progression to the myelofibrosis phase or transformation to the blast phase (preleukemic / leukemic), and the objective is focused on the prevention of the eventual appearance of thrombotic phenomena. The classic treatment of this disease consists of performing phlebotomies (therapeutic bleeding), with the aim of reducing the hematocrit below 45%, and antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid at low doses, in patients without a history of thrombosis and an age younger than 60 years (called "low risk" thrombotic). To the above (phlebotomies + antiplatelet therapy) a cytoreductive drug (usually hydroxyurea) is added in patients with a history of thrombosis or at least 60 years of age (called "high risk" thrombotic). Advances in the knowledge of the pathophysiology of PV, such as the JAK2 V617F mutation, ultimately responsible for the clonal nature and uncontrolled proliferation of red blood cells, have made possible the use of a new family of drugs, anti-JAK, being ruxolitinib the first available, which is prescribed when patients are resistant or refractory to hydroxyurea.

The general impression among specialists who treat patients with PV is that the current therapeutic arsenal is quite small, and that, taking into account the aforementioned and other more recent advances, it would be of great interest to expand said arsenal with the inclusion of targeted drugs to more specific therapeutic "targets". Our objective was to analyze the most recent publications, from the last 5 years, related to advances in the treatment of PV and the possibility of using new specific drugs (mainly gandotinib, givinostat and idasanutin), new generations of known drugs (ropeginterferón alfa-2b) or combinations of previously known drugs, which have been used independently.

## I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La policitemia vera (PV) es una neoplasia mieloproliferativa (NMP) caracterizada por un aumento significativo del número de eritrocitos (lo cual da nombre a la enfermedad), de origen clonal, es decir, independiente de los mecanismos que normalmente regulan la eritropoyesis, de naturaleza crónica, y acompañado a veces por incremento también de la cifra de leucocitos y plaquetas, todos ellos morfológicamente normales. Se engloba dentro de las NMP Filadelfia-negativas (junto a la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria) en contraposición a la leucemia mieloide crónica, que presenta el cromosoma Filadelfia como alteración citogenética responsable de dicha enfermedad.

El primero en describir la PV, en 1892, fue el médico francés Louis Henri Váquez (1860 - 1936). Sin embargo, la afección todavía se conoce a veces como enfermedad de Osler-Váquez, reconociendo que William Osler (1849 - 1919) también describió un caso temprano. Sin embargo, no fue hasta un artículo fundamental en 1951, en el que Dameshek identificó las características de lo que llamó 'trastornos mieloproliferativos' (MPD), que este término se utilizó para lo que describió como PV, mielo fibrosis y leucemia mieloide crónica. A partir de ese momento se definieron las características clínicas y diagnósticas de la PV. Se identificó que los pacientes tenían una masa de glóbulos rojos aumentada (RCM) y combinaciones de esplenomegalia, marcadores genéticos de hematopoyesis clonal, trombocitosis, leucocitosis de neutrófilos, crecimiento de colonias eritroides endógenas y eritropoyetina sérica reducida.

La PV es el más frecuente de los trastornos mieloprofilerativos. Es ligeramente más frecuente en varones, con una media de edad al diagnóstico de 60 años, y una incidencia de 0,7-2,6 casos por 100.000 habitantes y año. En los Estados Unidos, se estima que la incidencia es de 1,9 casos/100.000 habitantes y que dicha incidencia aumenta con la edad.

En los últimos 15 años se ha avanzado mucho en la fisiopatología de esta entidad, al descubrirse que se debe a la activación endógena de la vía *JAK/STAT*, casi siempre debido a mutaciones en el gen que codifica para la síntesis de la proteína *JAK2*. En 2005, varios grupos identificaron una única mutación somática, *JAK2* (del gen *Janus kinasa 2*) V617F, en el exón 14, en la mayoría de los pacientes (> 95%) con PV. Poco después de esto, se identificaron mutaciones en el exón 12 de *JAK2* en la minoría de pacientes (< 5%) con PV que no tenían la mutación *JAK2* V617F. Esta mutación

somática de *JAK2* se traduce en una ganancia de función en la célula madre hematopoyética, y de ahí su capacidad proliferativa al margen de controles fisiológicos. El receptor de eritropoyetina se encuentra por este motivo constitutivamente activado, de tal forma que no requiere del ligando hormonal para estimular la eritropoyesis, y en menor medida también se encuentra sobreestimulada la granulo- y la trombocitopoyesis (situación que denominamos “panmielosis”).

Estos descubrimientos críticos significaron no solo que era posible demostrar un marcador clonal en la gran mayoría de los pacientes con PV, sino también que nuestros criterios de diagnóstico para PV podrían definirse con mayor precisión. Además, esta misma mutación *JAK2* V617F también se observó en las otras NMP, es decir, en la mielofibrosis primaria (MFP) y la trombocitemia esencial (TE), en un 50-60% de casos, así como ocasionalmente en unos pocos pacientes con otras neoplasias mieloides crónicas. Esto ha provocado investigaciones para definir cómo una mutación puede conducir a varios fenotipos de enfermedades diferentes y también una discusión sobre si las NMP no eran entidades separadas sino que formaban un continuo biológico. Por último, el descubrimiento de la mutación *JAK2* V617F también llevó a un enfoque más preciso de las NMP en general, lo que resultó en su redesignación como verdaderas neoplasias y el desarrollo muy reciente de nuevas opciones terapéuticas específicamente anti-JAK.

Desde un punto de vista clínico, la PV se caracteriza por (1):

- Síntomas derivados del aumento de viscosidad y la volemia:
  - ❖ Cefaleas
  - ❖ Visión borrosa
  - ❖ Diplopía
  - ❖ Acúfenos
  - ❖ Sensación vertiginosa
  - ❖ Parestesias en extremidades
  - ❖ HTA
  - ❖ Eritromelalgia (enfermedad vascular periférica rara que se manifiesta por crisis repetidas de dolor en manos y pies, que se desencadenan por el calor, teniendo sensación de “quemadura dolorosa” debido a un cuadro de vasodilatación aguda, de curso breve y muy molesto).
- Prurito “hidrogénico o acuagénico”
- Esplenomegalia moderada (30% de casos)
- Eritrosis o plétora facial + equimosis conjuntival

- Complicaciones trombóticas arteriales (2/3) o venosas (1/3)
- Complicaciones hemorrágicas (menos frecuentes)

De las anteriores, las manifestaciones clínicas más frecuentes incluyen esplenomegalia, eventos microvasculares y macrovasculares (p. ej., ataques isquémicos transitorios, eritromelalgia, migraña ocular) y prurito hidrogénico (picazón generalizada en la piel provocada por la exposición al agua caliente). Entre el 10 y el 30% de los pacientes finalmente desarrolla mielofibrosis e insuficiencia de la médula ósea, y la leucemia aguda ocurre espontáneamente en menos del 5% de los casos, como evolución clonal de la enfermedad. Existe un mayor riesgo de hemorragia y trombosis arterial o venosa.

El diagnóstico de la PV se basa en criterios publicados en 2017 por la OMS (Tabla 1).

<b>CRITERIOS MAYORES</b>
1. Hemoglobina > 16,5 g/dL en varones / > 16,0 g/dL en mujeres, o bien Hematocrito > 49% en varones / > 48% en mujeres, o bien Masa eritrocitaria aumentada > 25% de lo previsto para edad y peso del paciente
2. Biopsia de médula ósea hipercelular para la edad, con aumento de las tres series hematopoyéticas (panmielosis), incluyendo una proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica, con megacariocitos maduros pleomórficos (diferentes tamaños)
3. Presencia de la mutación <i>JAK2</i> V617F o mutación <i>JAK2</i> exón 12
<b>CRITERIO MENOR</b>
1. Niveles de eritropoyetina sérica inferiores a los normales
El diagnóstico de PV requiere que se cumplan los 3 criterios mayores, o los dos primeros y el criterio menor

**TABLA 1.** Criterios diagnósticos de PV de acuerdo a la clasificación OMS 2017.

Si bien, en general, podemos decir que la PV tiene buen pronóstico, éste varía sustancialmente de un paciente a otro en función de diferentes factores (1,2). En los pacientes no tratados sintomáticos, la supervivencia está entre 6 y 18 meses. En aquéllos tratados, la mediana de supervivencia se sitúa en 14 años en mayores de 60



años, y en 24 años en menores a esta edad. Factores desfavorables en cuanto a supervivencia son la edad, la presencia de leucocitosis y el antecedente de trombosis; en cuanto a su posible evolución a mielofibrosis o a leucemia aguda, el grado de esplenomegalia y ser portador de un cariotipo aberrante se han asociado con mayor probabilidad, y por tanto, también, a un peor pronóstico.

En la actualidad, no se dispone de un tratamiento curativo o que frene su progresión a fase de mielofibrosis o de transformación a fase blástica (preleucémica/leucémica), y el objetivo se centra en la prevención de la eventual aparición de fenómenos trombóticos. El tratamiento clásico de esta enfermedad consiste en la realización de flebotomías (sangrías terapéuticas), con el objetivo de disminuir el hematocrito por debajo del 45%, y la antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico a bajas dosis, en pacientes sin antecedentes de trombosis y edad inferior a 60 años (denominados de “bajo riesgo” trombótico). A lo anterior (flebotomías + antiagregación) se añade un fármaco citorreductor (habitualmente hidroxiurea) en pacientes con antecedentes de trombosis o al menos 60 años (denominados de “alto riesgo” trombótico). En la Tabla 2 se exponen las posibilidades terapéuticas actuales para la PV.

Fármaco o procedimiento	Dosis u objetivo
Flebotomías	Con objetivo de mantener hematocrito < 45%
Aspirina (profilaxis antitrombótica)	81-100 mg/día
Hidroxiurea	0,5 – 2,0 g/día
Ruxolitinib	10 mg/12 horas
Interferón alfa	Desde 0,5 – 1,0 millones UI iniciales hasta alcanzar 2-3 millones, 3 veces en semana
Busulfán	2 mg/día en ciclos periódicos según hemograma

**TABLA 2.** Posología y esquema de los tratamientos aprobados más comunes en PV

Los criterios de respuesta para PV de la *European Leukemia Net* (ELN) y el *International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment* (IWG-MRT) clasificaron la enfermedad en remisión completa (RC), respuesta parcial (RP), no respuesta y enfermedad progresiva (EP) (3). Los criterios incluyen la evaluación de signos y síntomas, recuentos de sangre periférica, y ausencia de eventos vasculares, de progresión de la enfermedad y de anomalías histológicas de la médula ósea. La RC se logra cuando se cumplen todos estos criterios; la RP se define

si solo se cumplen los dos primeros criterios. La evaluación de la carga del alelo *JAK2* V617F no se utiliza de forma rutinaria y no influye en las decisiones de tratamiento.

Sin embargo, no es infrecuente la intolerancia o refractariedad a los principales fármacos actualmente más utilizados, lo cual limita o impide su administración, y obliga a buscar alternativas (4-6). De hecho, aproximadamente un 25% de pacientes tratados con el más frecuente de ellos, la hidroxiurea, se hacen refractarios o intolerantes al mismo. En este caso mencionado, ésta se puede sustituir por interferón o ruxolitinib (este último fármaco es el único en la actualidad disponible para PV que tiene un mecanismo de acción anti-JAK, más específico). En la Tabla 3 se exponen los criterios de resistencia e intolerancia a los tratamientos más habituales en PV.

	<b>RESISTENCIA</b>	<b>INTOLERANCIA</b>
<b>HIDROXIUREA</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Necesidad de sangrías para mantener un hematocrito &lt;45% después de 3 meses de hidroxiurea a dosis máxima diaria (2 g), o bien</li> <li>2. Mieloproliferación no controlada (plaquetas &gt; 400.000/mm<sup>3</sup> y leucocitos &gt; 10.000/mm<sup>3</sup>) después de 3 meses de hidroxiurea a dosis máxima diaria (2 g), o bien</li> <li>3. Fracaso para reducir la esplenomegalia masiva (10 cm por debajo del margen costal) en más del 50% según lo medido por palpación, o fracaso para aliviar por completo los síntomas relacionados con la esplenomegalia, después de 3 meses de hidroxiurea a dosis máxima diaria (2 g), o bien</li> <li>4. Recuento absoluto de neutrófilos &lt; 1000/mm<sup>3</sup> o recuento de plaquetas &lt;100.000/mm<sup>3</sup> o hemoglobina &lt; 10 g/dL a la dosis más baja de hidroxiurea necesaria para lograr una respuesta clínico-hematológica completa o parcial.</li> </ol>	Presencia de úlceras en las piernas u otras toxicidades no hematológicas inaceptables relacionadas con la hidroxiurea, como manifestaciones mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, neumonitis o fiebre a cualquier dosis de hidroxiurea.
<b>RUXOLITINIB</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Refractario: tratamiento con ruxolitinib durante ≥ 3 meses con una reducción del volumen del bazo &lt;10% o una reducción del tamaño del bazo &lt;30% desde el valor inicial, o bien</li> <li>2. Recaída: tratamiento con ruxolitinib durante ≥ 3 meses con recrecimiento del bazo (&lt;10% de reducción del volumen del bazo o &lt;30% de reducción del tamaño del bazo con respecto al valor inicial), después de una respuesta inicial.</li> </ol>	Tratamiento con ruxolitinib durante ≥ 28 días complicado por el desarrollo de la necesidad de transfusión de glóbulos rojos (≥ 2 unidades por mes durante ≥ 2 meses), o trombocitopenia, anemia, hematoma y / o hemorragia de grado ≥ 3
<b>INTERFERÓN</b>		Toxicidades no hematológicas inaceptables relacionadas, como fatiga, dolor musculoesquelético, debilidad y dolores de cabeza, depresión o toxicidades cutáneas

**TABLA 3.** Criterios de resistencia e intolerancia a los tratamientos más habituales en PV

La impresión generalizada entre especialistas que tratan a pacientes con PV es que el “arsenal” terapéutico actual es bastante reducido, y que, teniendo en cuenta los avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, sería de gran interés la ampliación de dicho arsenal con la inclusión de medicamentos dirigidos a “dianas” terapéuticas más específicas, además del ya conocido y utilizado ruxolitinib.

Nuestro objetivo fue analizar las publicaciones más recientes, de los últimos 5 años, relacionadas con avances en el tratamiento de la policitemia vera, que tengan que ver con la posibilidad de utilizar nuevos fármacos específicos o combinación de fármacos.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

Se procedió a una búsqueda bibliográfica sistemática en la base de datos PUBMED para identificar aquellos artículos que fueran relevantes en el área de nuestro trabajo, con la siguiente estrategia de búsqueda:

- Acotar el periodo de tiempo de la publicación entre 2016 y 2021.
- Utilizar las palabras claves siguientes: “polycythemia vera”, “treatment”, “therapy”, “new agents”, “new drugs”, “advances”.
- Revisamos los listados de referencias bibliográficas de cada artículo considerado relevante, para identificar más estudios potencialmente útiles.

Los criterios para incluir estudios fueron los siguientes: (i) la patología tratada era la policitemia vera; (ii) el lenguaje de la publicación debía ser inglés o español.

Los criterios de exclusión fueron: (i) abstracts, cartas al director, casos clínicos aislados y revisiones (ii) estudios sin datos específicos relacionados con la patología objeto de análisis; (iii) trabajos múltiples sobre una misma serie (cuando hubo varias publicaciones que analizaran la misma cohorte de pacientes, se incluyó la más reciente).

De todos los trabajos seleccionados se tuvieron en cuenta para su inclusión en la lista definitiva aquéllos que aportaran novedades y avances significativos en el tratamiento de la policitemia vera, con fármacos o estrategias terapéuticas no contemplados hasta entonces en el manejo “clasico” de estos pacientes.

Finalmente, de cada artículo seleccionado, se extrajeron los siguientes datos considerados relevantes: primer autor, año de publicación, país de origen, tamaño muestral y periodo de seguimiento. La extracción de la información relevante aportada por cada trabajo se realizó durante reuniones periódicas entre alumno y profesor, haciendo una lectura crítica exhaustiva del mismo.

### III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los nuevos fármacos ensayados en los últimos años y eventualmente útiles en el tratamiento de la PV, incluyen principalmente a gandotinib, givinostat e idasanutlin; además, ha aparecido un nuevo interferón alfa monopegilado (ropeginterferón alfa-2b) y estudios de combinaciones de fármacos ya conocidos, estas últimas con el fin de potenciar y mejorar el efecto de cada uno de ellos separadamente, y disminuir sus efectos secundarios individuales. Presentamos a continuación los principales nuevos agentes y las combinaciones recogidos en la bibliografía seleccionada en este trabajo.

#### IIIA. GANDOTINIB

Gandotinib (LY2784544) es un potente inhibidor selectivo de JAK2 con una aparente afinidad dosis-dependiente por la mutación *JAK2* V617F, además de inhibir también otras mutaciones como las del exón 12 y otras activadoras de dominios catalíticos. Diversos estudios han demostrado que es equipotente a otros inhibidores de *JAK2* como ruxolitinib y AZD1480, e incluso más potente que fedratinib y momelotinib, siendo más selectivo sobre JAK2 que sobre JAK1 en comparación a los dos primeros citados (7). En base a un estudio previo, los resultados de seguridad en un ensayo fase 1 demostraron que la dosis de gandotinib de 120 mg orales diarios se asociaba a una buena tolerancia y a una mejoría clínica (8). En el ensayo fase 2 publicado en 2018 sobre 20 pacientes afectados de PV y a la dosis mencionada de gandotinib en monoterapia, Berdeja y cols. obtienen un 20% de respuestas completas y un 75% de respuestas parciales, siendo la respuesta mejor en cuanto a control de sintomatología que en reducción del tamaño del bazo (9). Los efectos secundarios recogidos en más del 2% del conjunto de pacientes tratados con gandotinib (el trabajo incluye un total de 138 pacientes, 118 de ellos con otras neoplasias mieloproliferativas crónicas) fueron anemia (11,6%), hiperuricemia (3,2%), cansancio (2,9%), diarrea (2,2%) y trombocitopenia (2,2%). Globalmente, un 44% de los enfermos incluidos experimentaron una mejora de más del 50% en su sintomatología después de un año de tratamiento, medida mediante formularios ampliamente validados.

## IIIB. GIVINOSTAT

Las desacetilasas de histonas (HDAC) catalizan la eliminación de grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas, lo que conduce a una regulación negativa de la expresión del gen supresor de tumores. En diversas neoplasias hematológicas se ha demostrado hipoacetilación celular, lo cual ha abierto la puerta a la posibilidad de utilizar estos fármacos como agentes antineoplásicos (10). Givinostat es un inhibidor de HDAC que se evaluó inicialmente *in vitro* en células positivas para *JAK2* V617F de pacientes con PV y ET, comprobándose en estos estudios experimentales que, al suprimir la actividad clonogénica de las células mutadas, permitió el crecimiento de colonias no mutadas. Se demostró así una inhibición específica de la proteína *JAK2* V617F y de su señalización descendente (11).

Ya en humanos, dos estudios iniciales demostraron que el givinostat es clínicamente activo como monoterapia (12) o en combinación con HU (13). En el primero de ellos, la eficacia y seguridad de givinostat a 50 mg diarios se evaluaron en un estudio de fase II en 12 pacientes con PV positivos para la mutación *JAK2* V617F, logrando una respuesta hematológica completa y seis parciales, independencia de flebotomías en siete pacientes, y una reducción de la esplenomegalia, mejoría del prurito y descenso de la carga alélica de *JAK2* V617F. Además, la terapia fue bien tolerada y no se registraron toxicidades de grado 4. En el segundo estudio, un fase II aleatorizado de pacientes con PV que no respondían a la monoterapia con HU en la dosis máxima tolerada (MTD), 44 enfermos fueron aleatorizados para recibir 50 mg de givinostat una vez al día o dos veces al día en combinación con HU. En ambos grupos se registraron respuestas completas más parciales en el 55% y 50% de casos respectivamente, y control del prurito en más del 60% de los pacientes en ambos brazos, con efectos adversos grado 3 sólo en el 4,5%.

Más recientemente, dos nuevos ensayos avanzan en la utilidad de este fármaco en PV. En 2017, se planteó un estudio que pretendía investigar la dosis idónea y el beneficio de givinostat a más largo plazo con dicha dosis (14). Un total de 45 pacientes fueron incluidos y la dosis de 100 mg dos veces al día se consideró la dosis recomendada. Con ella, tras una media de seguimiento de 4 años, se consiguieron remisiones hematológicas completas y parciales en el 11% y el 89% de los pacientes, respectivamente, y un 56% alcanzaron un hematocrito normal sin necesidad de

flebotomías y un tamaño de bazo normal, ya sea por palpación o por imágenes. El 50% de los pacientes informaron una mejoría sintomática (prurito, dolor de cabeza) con el tratamiento, y casi todos los pacientes experimentaron un evento adverso relacionado con el tratamiento de grado 1/2: diarrea 51%, trombocitopenia 45%, aumento de la creatinina sérica 37%. En 2020, ya sobre la base de estos resultados previos, el mismo grupo está realizando un ensayo fase Ib/II de registro de givinostat en pacientes con PV (15). Con 35 pacientes reclutados, una dosis de 100 mg dos veces al día en ciclos de 4 semanas ha demostrado una tasa de respuestas global del 80,6%, siendo bien tolerado, con solo dos casos de efectos adverso grado 3.

### IIIC. IDASANUTLIN

El eje P53-MDM2 constituye una nueva “diana” terapéutica en NMPC. La proteína MDM2 (de *murine double minute 2*) es una reguladora negativa de p53, promueve su degradación e inhibe su transcripción. A su vez, p53 es una proteína supresora tumoral frecuentemente inactivada en cánceres humanos, la cual controla vías celulares cruciales que protegen a las células de una transformación maligna (16). En estudios realizados en cultivos *in vitro*, se observó que MDM2 estaba sobreexpresada en células portadoras de la mutación *JAK2* V617F, así como una pobre respuesta de p53 al daño del ADN en progenitores eritroides derivados de células CD34 provenientes de pacientes con NMP. El tratamiento celular con pequeñas moléculas selectivas antagonistas de MDM2 (nutlina-3 o la más activa RG7112) solas o en combinación con interferón alfa-2a pegilado, reactivó la respuesta de p53, aumentando sus niveles y la apoptosis en las células neoplásicas, con una consecuente disminución de su carga alélica (17-19).

Teniendo en cuenta dichos hallazgos experimentales, en 2014 se llevó a cabo un ensayo clínico fase I con idasanutlin, una nutlina oral de segunda generación, bien sola o en combinación con interferón alfa, en pacientes con PV en los que al menos una línea terapéutica previa no había sido eficaz (20). Se incluyeron 11 enfermos con PV y uno con TE, que se trataron a dos dosis diferentes, 100 y 150 mg diarios, durante 5 días consecutivos en ciclos de 28 días. En aquellos que no se obtuvo al menos una respuesta parcial tras 6 ciclos, se añadió interferón alfa-2a pegilado a dosis bajas. La tasa de respuestas tras 6 ciclos de idasanutlin en monoterapia fue del 58% y del 50% en combinación con interferón, con una tasa de respuesta global del 75% y una

duración media de la respuesta de 16,8 meses. Así mismo, se registró un descenso en el número medio de flebotomías en los 12 meses siguientes a entrar en el ensayo, una mejoría de los síntomas asociados a la enfermedad, una reducción del tamaño del bazo y una reducción de la carga alélica de JAK2 V617F. Idasanutlin fue bien tolerado, sin efectos adversos limitantes de dosis, si bien 5 pacientes experimentaron efectos adversos no hematológicos grado 3, y 10 padecieron náuseas o diarreas grado 1/2 (éstos últimos bien manejados con tratamiento sintomático). Sin embargo, existe la preocupación de que la terapia con nutlinas pueda estimular la aparición o expansión de subclonas mutantes de TP53, si bien su carácter parece ser transitorio y no influir en el curso evolutivo de la enfermedad (21).

En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico global fase dos con idasanutlin en pacientes con PV refractarios o resistentes a HU (código de ensayo NCT03287245), y otro ensayo con otra pequeña molécula oral inhibidora de MDM2 denominada KRT232, como tratamiento de segunda línea en pacientes con PV dependientes de flebotomías (código NCT03669965).

### III.D. ROPEGINTERFERON ALFA-2B

El ropeginterferón alfa-2b es un nuevo interferón mono-pegilado, en concreto se trata de un interferón alfa-2b recombinado humano que se actúa uniéndose a un receptor transmembrana (receptor del interferón alfa), lo cual pone en marcha una cascada de transducción de señales celulares mediante la activación de cinasas (cinasa Jano de tipo 1 y la tirosincinasa de tipo 2) y de las proteínas transductoras de la señal y activadoras de la transcripción. Se ha demostrado que el interferón alfa tiene un efecto inhibitorio de la proliferación de las células hematopoyéticas en la médula ósea, y que antagoniza la acción de los factores de crecimiento y de otras citocinas que tienen una función en el desarrollo de la mielofibrosis. Asimismo, los interferones modulan la producción de inmunoglobulinas e inhiben la citotoxicidad producida por las células T y la actividad de macrófagos y monocitos.

En los últimos años se ha investigado su posible papel en el tratamiento de pacientes con PV sin esplenomegalia. Los datos de eficacia provienen de un único estudio pivotal de fase III (PROUD-PV). Posteriormente, los pacientes tuvieron la oportunidad de continuar el tratamiento en el estudio de extensión (CONTINUATION-PV) (22).



Adicionalmente, se dispone de dos ensayos clínicos PEGINVERA-PV de fase I/II para determinar la dosis máxima tolerable y farmacocinética y PEN-PV que evaluaba la auto-administración de ropeginterferón alfa-2b en pluma precargada. Finalmente, este año se han publicado los resultados preliminares de un ensayo fase II randomizado y multicéntrico (LOW-PV) italiano (código NCT03003325) para comparar flebotomías solo frente a flebotomías + ropeginterferón alfa-2b, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes de bajo riesgo trombótico (23).

En general, de todos estos estudios se concluye que el ropeginterferón alfa-2b es un medicamento seguro y eficaz en mantener el hematocrito de los pacientes en rango (es decir, inferior al 45%), solo o en adición a las flebotomías clásicas. La diferencia observada entre pacientes en cuanto a respuesta obtenida puede deberse a factores genéticos individuales, en concreto, a ser o no portador del diplotipo *IFNL4*, interferón lambda 4 locus (24).

A diferencia de otros interferones, el fármaco debe inyectarse por vía subcutánea solo cada 2 semanas, siendo posibles intervalos de 4 semanas después de un uso prolongado (25). Por lo general, como decimos, se tolera bien, y otro aspecto importante que está en fase de estudio, es que se ha visto que podría dar lugar a respuestas moleculares profundas (disminuciones sustanciales de la carga alélica de *JAK2 V617F*) (26) Está por ver si este último aspecto puede redundar en que el fármaco pudiera modificar el curso clínico de la enfermedad (es decir, su eventual progresión a mielofibrosis o transformación a leucemia aguda).

Este fármaco ha sido recientemente autorizado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento en monoterapia de la policitemia vera sin esplenomegalia en adultos, y está pendiente su posicionamiento terapéutico en nuestro país, dependiente del Ministerio de Sanidad.

### IIIE. COMBINACIONES: RUXOLITINIB + INTERFERÓN ALFA2

El inhibidor de JAK1 y JAK2 ruxolitinib fue el primer fármaco con diana terapéutica en el tratamiento de las NMP, que ha demostrado su efectividad y seguridad en el manejo de la MF, y más recientemente en pacientes con PV resistentes o refractarios a hidroxiurea, al reducir la esplenomegalia y disminuir los síntomas constitucionales. Se trata, además, de un potente antiinflamatorio. Sin embargo, en la gran mayoría de

los pacientes, ruxolitinib no reduce significativamente la carga del alelo *JAK2* V617F. Por su parte, el interferón- $\alpha$ 2 (IFN $\alpha$ 2) posee potentes efectos antiproliferativos e inmunomoduladores. Ambos fármacos carecen de sospecha de leucemogenicidad, a diferencia de la mayoría de los agentes citorreductores “clásicos” (hidroxiurea, busulfán).

Las formas pegiladas de IFN $\alpha$ 2 (PEG-IFN $\alpha$ 2) permiten la administración una vez a la semana y han demostrado ser eficaces en TE y PV disminuyendo las cifras de plaquetas y hematocrito respectivamente, e incluso puede inducir remisión molecular a largo plazo, con disminución de carga alélica, en un subgrupo de pacientes. Sin embargo, el uso de IFN $\alpha$ 2 está limitado por la toxicidad (sobre todo cansancio, mialgias, fiebre, como un proceso pseudogripal) con una tasa promedio de interrupción del 10-30%.

La terapia combinada (TC) ruxolitinib + PEG-IFN $\alpha$ 2 (este último a bajas dosis) aprovecharía la acción antiinflamatoria del primero y permitiría reducir las dosis del segundo, con el añadido de que ambos independientemente ya se han demostrado eficaces en NMP. En 2014 se publicaron los resultados preliminares de una primera aproximación al uso de esta TC en PV (27), y más recientemente se han publicado los resultados del primer ensayo clínico, en fase II (28). En este último se incluyeron 32 pacientes con PV, la gran mayoría de ellos intolerantes o refractarios a PEGIFN $\alpha$ 2, con el objetivo primario de evaluar la eficacia (según los parámetros hematológicos), la calidad de vida y la carga alélica de *JAK2* V617F. Después de 2 años de seguimiento, 20 de los 32 pacientes completaron el estudio por protocolo, y usando criterios de respuesta internacionalmente aceptados, diez pacientes (50%) lograron una remisión de la enfermedad, que fue una remisión completa en tres (15%) casos y parcial en siete (35%). Se constató una reducción media de la carga alélica del 47% al 12% en el conjunto de pacientes. La tasa de abandono fue del 6%. Los autores concluyen que esta TC mejoró los recuentos celulares periféricos, disminuyó la carga de *JAK2* V617F y redujo la carga de síntomas con toxicidad aceptable en el grupo de pacientes estudiados. Estos resultados, sin embargo, deben ser confirmados en estudios más amplios y que no estén constituidos por un único brazo terapéutico, sino en comparación con otro brazo usado como control. Otra limitación de este trabajo es no estar precedido por un estudio que específicamente buscara la dosis idónea de ambos fármacos.

## CONCLUSIONES

1. En los últimos años hemos encontrado en la literatura un interés creciente en el tratamiento de la policitemia vera, mediante el estudio y ensayo de nuevos fármacos y el diseño de nuevas estrategias terapéuticas.
2. Entre los nuevos fármacos analizados, incluidos en ensayos clínicos, los más “prometedores” a medio plazo son gandotinib, givinostat e idasanutlin, si bien aún no están disponibles en la práctica clínica. A ellos se añade un nuevo interferón alfa monopegilado (ropeginterferón alfa-2b), ya aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).
3. La combinación de medicamentos ya empleados desde hace años como terapias independientes, se consolida como una alternativa terapéutica, con las ventajas de aunar diferentes mecanismos de acción citorreductores y de disminuir los efectos secundarios dependientes de dosis de cada uno por separado.
4. Todos estos avances en el manejo de la policitemia vera posibilitarán que el especialista pueda disponer de terapias alternativas cuando el tratamiento clásico resulte insatisfactorio, y en definitiva, y más importante, abren nuevas puertas de esperanza a los pacientes con esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia* 2013; 27: 1874–1881.
2. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020; 95: 1599-1613.
3. Barosi G, Mesa R, Finazzi G, et al. Revised response criteria for polycythemia vera and essential thrombocythemia: an ELN and IWG-MRT consensus project. *Blood* 2013; 121: 4778–4781.
4. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol* 2010; 148: 961–963.
5. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Tiu RV, Zachee P, et al. Janus kinase-2 inhibitor fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (JAKARTA-2): a single-arm, open-label, non-randomised, phase 2, multicentre study. *Lancet Haematol* 2017; 4: 317-324.
6. Samuelsson J, Hasselbalch H, Bruserud O, et al. A phase II trial of pegylated interferon  $\alpha$ -2b therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia: feasibility, clinical and biologic effects, and impact on quality of life. *Cancer* 2006; 106: 2397–2405.
7. Tam CS, Verstovsek S. Investigational janus kinase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2013; 22: 687–699.
8. Verstovsek S, Mesa R, Salama ME, et al. A phase 1 study of the Janus kinase 2 (JAK2) V617F inhibitor, gandotinib (LY2784544), in patients with primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Leuk Res* 2017; 61: 89-95.
9. Berdeja J, Palandri F, Baer MR, et al. Phase 2 study of gandotinib (LY2784544) in patients with myeloproliferative neoplasms. *Leuk Res* 2018; 71: 82-88.
10. Liu T, Kuljaca S, Tee A, Marshall GM. Histone deacetylase inhibitors: Multifunctional anticancer agents. *Cancer Treat. Rev* 2006; 32: 157–165.

11. Guerini V, Barbui V, Spinelli O, et al. The histone deacetylase inhibitor ITF2357 selectively targets cells bearing mutated JAK2 (V617F). *Leukemia* 2008; 22: 740–747.
12. Rambaldi A, Dellacasa CM, Finazzi G, et al. A pilot study of the Histone-Deacetylase inhibitor Givinostat in patients with JAK2V617F positive chronic myeloproliferative neoplasms. *Br J Haematol* 2010; 150: 446–455.
13. Finazzi G, Vannucchi AM, Martinelli V, et al. A phase II study of Givinostat in combination with hydroxycarbamide in patients with polycythaemia vera unresponsive to hydroxycarbamide monotherapy. *Br J Haematol.* 2013; 161: 688–694.
14. Finazzi G, Iurlo A, Martino B, Carli G, Guarini A, Noble R. A long-term safety and efficacy study of givinostat in patients with polycythemia vera: The first 4 years of treatment. *Blood* 2017; 130: 1648.
15. Rambaldi A, Iurlo A, Vannucchi A. Safety and efficacy of the maximum tolerated dose of givinostat in polycythemia vera: A two-part Phase Ib/II study. *Leukemia* 2020; 34: 2234–2237.
16. Konopleva M, Martinelli G, Daver N, et al. MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy. *Leukemia* 2020; 34: 2858-2874.
17. Nakatake M, Monte-Mor B, Debili N, et al. JAK2 (V617F) negatively regulates p53 stabilization by enhancing MDM2 via La expression in myeloproliferative neoplasms. *Oncogene* 2012; 31: 1323-1333.
18. Lu M, Wang X, Li Y, et al. Combination treatment in vitro with Nutlin, a small-molecule antagonist of MDM2, and pegylated interferon- $\alpha$  2a specifically targets JAK2V617F-positive polycythemia vera cells. *Blood* 2012; 120: 3098–3105.
19. Lu M, Xia L, Li Y, Wang X, Hoffman R. The orally bioavailable MDM2 antagonist RG7112 and pegylated interferon  $\alpha$  2a target JAK2V617F-positive progenitor and stem cells. *Blood* 2014; 124: 771–779.
20. Mascarenhas J, Lu M, Kosiorek H, et al. Oral idasanutlin in patients with polycythemia vera. *Blood* 2019, 134, 525–533.
21. Marcellino BK, Farnoud N, Cassinat B, et al. Transient expansion of TP53 mutated clones in polycythemia vera patients treated with idasanutlin. *Blood Adv* 2020; 4: 5735-5744.
22. Gisslinger H, Klade C, Georgiev P, Krochmalczyk D, Gercheva-Kyuchukova L, Egyed M, et al. Ropeginterferon alfa-2b versus standard therapy for polycythaemia

vera (PROUD-PV and CONTINUATION-PV): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial and its extension study. *Lancet Haematol* 2020; 7: e196-e208.

23. Barbui T, Vannuchi AM, De Stefano V, Masciulli A, Carobbio A, Ferrari A, et al. Ropoginterferón alfa-2b versus phlebotomy in low-risk patients with polycythaemia vera (Low-PV study): a multicentre, randomised phase II trial. *Lancet Haematol* 2021; 8: e175-e184.

24. Jäger R, Gisslinger H, Fuchs E, Bogner E, Milosevic Feenstra JD, et al. Germline genetic factors influence the outcome of interferon- $\alpha$  therapy in polycythemia vera. *Blood* 2021; 137: 387-391.

25. Illés Á, Pinczés LI, Egyed M. A pharmacokinetic evaluation of ropoginterferon alfa-2b in the treatment of polycythemia vera. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2021; 17: 3-7.

26. Wagner SM, Melchardt T, Greil R. Ropoginterferon alfa-2b for the treatment of patients with polycythemia vera. *Drugs Today (Barc)* 2020; 56: 195-202.

27. Bjørn ME, de Stricker K, Kjær L, Ellemann K, Hasselbalch HC. Combination therapy with interferon and JAK1-2 inhibitor is feasible: proof of concept with rapid reduction in JAK2V617F-allele burden in polycythemia vera. *Leuk Res Rep.* 2014; 3: 73-75.

28. Sørensen AL, Mikkelsen SU, Knudsen TA, et al. Ruxolitinib and interferon- $\alpha$ 2 combination therapy for patients with polycythemia vera or myelofibrosis: a phase II study. *Haematologica* 2020; 105: 2262-2272.

## **¿QUÉ HE APRENDIDO CON LA REALIZACIÓN DE ESTE TFG?**

Durante el desarrollo de este Trabajo de Fin de Grado:

1. He adquirido las competencias básicas para realizar una búsqueda bibliográfica de calidad, que constituye un pilar fundamental para comenzar cualquier estudio de estas características y, en general, cualquier trabajo de investigación.
2. Así mismo, destacaría el aprendizaje que he obtenido en cuanto al trabajo en equipo, con mi tutor.
3. Además, he aprendido a realizar una evaluación crítica de artículos científicos, en el sentido de valorar su calidad y su grado de trascendencia en la materia en que se sustentan.