

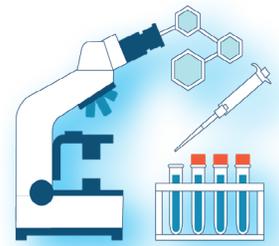


Toma de decisiones compartida con los pacientes y cuidadores

¿Qué opciones de tratamiento de segunda línea están disponibles, derivación a ensayos clínicos; cómo elegir?

Autora colaboradora: Sandra Kurtin, PhD, ANP-C, AOCN, FAPO
The University of Arizona Cancer Center
Tucson, Arizona

Después de tantos años de opciones limitadas de tratamiento de la mielofibrosis (MF), tanto los médicos como los pacientes enfrentan decisiones de tratamiento más complejas. Para guiar las conversaciones con los pacientes de manera más efectiva, los médicos deben entender la literatura, las pautas y los estándares de tratamiento existentes.



Esto es particularmente importante con el ritmo robusto de los descubrimientos científicos y la creciente cantidad de nuevos agentes.

El primer paso en el proceso de la toma de decisiones de tratamiento es la estratificación del riesgo, que se debe repetir en cada punto de progresión o intolerancia. Las herramientas de estratificación de riesgo más comunes utilizadas en la toma de decisiones de tratamientos de segunda línea son el Dynamic International Prognostic Scoring System Plus (DIPSS-Plus) y la mutación más nueva y las herramientas cariotípicas mejoradas que están ajustadas para 70 años de edad o menos (MIPSS-70+ versión 2) o el modelo de pronóstico MYSEC (MYSEC-PM) para

pospolicitemia vera o MF trombocitemia posesencial. Es importante recordar que las pruebas moleculares en cada punto de la trayectoria de la enfermedad son esenciales para la estratificación de riesgo precisa, ya que se pueden adquirir mutaciones conductoras con el tiempo.¹⁻⁵ Si bien se puede enviar sangre periférica para la secuenciación de la siguiente generación (next generation sequencing, NGS) y la citometría de flujo, se recomienda una biopsia y un aspirado de médula ósea para incluir blastos de médula ósea, análisis cromosómicos y la evaluación de fibrosis de médula ósea para obtener una evaluación completa de la respuesta o la progresión.³

“Las decisiones sobre tratamientos para pacientes con MF que ha progresado y no toleran la terapia de primera línea requieren un abordaje sistemático para definir la progresión o la intolerancia y la vigilancia al revisar los datos de ensayos clínicos, incluido el diseño del ensayo, los criterios de inclusión y exclusión, los criterios de valoración primarios y secundarios, la eficacia y los datos de seguridad”.

“La estratificación del riesgo es esencial para establecer de manera efectiva metas de cuidado en función de la variabilidad de la supervivencia en los grupos de riesgo, en particular en los pacientes mayores o frágiles no son elegibles para un trasplante alogénico de células madre (allogenic stem cell transplant, alloSCT)”.

Por ejemplo, un paciente del grupo de mayor riesgo que usa MIPPS-70 tiene una media estimada de supervivencia general de 2.3 años (IC del 95%, 1.9 a 2.7 años) y un riesgo de muerte del 81% a los 5 años, y un paciente del grupo de mayor riesgo para el MIPPS70+ con un estimado de supervivencia general de 5 años de solo el 7%.² En cambio, es posible que los pacientes del grupo de menor riesgo no necesiten terapia citorrreductora inmediata cuando no hay cambios proliferativos progresivos o una carga sintomática creciente y tienen una media estimada de supervivencia general de 5 años, superando el 90%.^{2,6} Comprender la supervivencia estimada es esencial para diseñar las conversaciones sobre toma de decisiones de tratamiento y establecer expectativas para cada paciente.

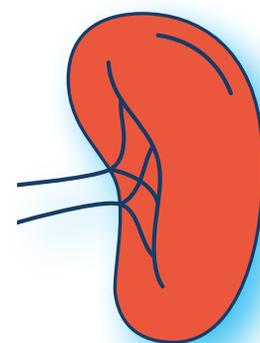
“Una vez que la estratificación de riesgos está completa, es útil enmarcar el proceso de toma de decisiones de tratamiento revisando las opciones en evolución, lo que incluye nuevas combinaciones farmacológicas y los ensayos clínicos disponibles teniendo en cuenta los fármacos recién aprobados”.

El inhibidor de la quinasa de Janus (JAK), primero en su clase, ruxolitinib, fue aprobado en noviembre de 2011 y era la única terapia citorrreductora focalizada para el tratamiento de la MF hasta la aprobación posterior de fedratinib en agosto de 2019 y pacritinib en marzo de 2022.

El fedratinib, un potente inhibidor selectivo de la JAK2 y la FLT3, fue aprobado en función de los resultados obtenidos en el ensayo de fase III JAKARTA, realizado en pacientes con MF que no habían sido tratados antes con ruxolitinib y el ensayo posterior de fase II JAKARTA-2, realizado en pacientes resistentes

o intolerantes al ruxolitinib, de riesgo intermedio 1, intermedio 2 o de alto riesgo.⁷ En ambos ensayos, el fedratinib cumplió con los criterios de valoración primarios de reducción de >35% del volumen del bazo (spleen volume reduction, SVR) y el criterio de valoración secundario de una reducción >50% en el puntaje total de síntomas (total symptom score, TSS) en comparación con el placebo en el ensayo JAKARTA y en pacientes tratados previamente con ruxolitinib en el ensayo JAKARTA-2 de un solo brazo.⁶ La aprobación del fedratinib por parte de la FDA se demoró mucho debido a la preocupación por un raro trastorno neurológico, la encefalopatía de Wernicke (WE), informada en el caso de un solo paciente tratado en el ensayo JAKARTA-2, y que luego se determinó que no estaba asociado con el fedratinib, sino que se trataba de una encefalopatía hepática subyacente.⁶ En este mismo análisis de 670 pacientes tratados con fedratinib en ambos tumores sólidos y en neoplasias mieloproliferativas, la incidencia de WE fue <1%, coincidente con la prevalencia de WE en la población estadounidense general.

Un nuevo análisis subsiguiente de los datos de JAKARTA-2, realizado con definiciones más estrictas del fracaso del ruxolitinib, confirmó el beneficio en los índices de respuesta de SVR y síntomas (SRR), aunque menos robustos que los descritos en el ensayo JAKARTA-2, confirmando el rol del



fedratinib en pacientes con exposición previa al ruxolitinib.⁶ Los criterios más estrictos para la recidiva/progresión exigían la exposición al ruxolitinib durante, al menos, 3 meses con nuevo crecimiento del bazo, definido como <10% SVR o disminución <30% del volumen del bazo desde el inicio, después de una respuesta inicial.⁸ La MF refractaria al ruxolitinib se definió como la exposición al ruxolitinib durante, al menos, 3 meses con <10% SVR o disminución <30% del volumen del bazo, y la intolerancia al ruxolitinib se definió como la exposición al ruxolitinib >28 días, complicada por la dependencia de las transfusiones (>2 unidades de glóbulos rojos/mes durante 2 meses) o trombocitopenia de grado >3, anemia, hematoma/hemorragia mientras se recibe ruxolitinib.⁸

En función de estos datos y del perfil de seguridad actualizado, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) le otorgó recomendación de categoría 1 al fedratinib para el tratamiento de la MF de alto riesgo en pacientes con exposición previa al ruxolitinib.⁹ El fedratinib tiene un recuadro de advertencia del riesgo de WE, con las pautas recomendadas para la evaluación inicial de los niveles de tiamina en todos los pacientes a los que se quiere tratar con la corrección de la deficiencia de tiamina antes de empezar el tratamiento.⁹

El pacritinib, un inhibidor de la JAK2, FLT3 e IRAK1, recibió la aprobación acelerada en función de los resultados de los ensayos PERSIST-1 y PERSIST-2, para el tratamiento de la MF de riesgo intermedio y alto con un recuento plaquetario <50 x10⁹.⁹ La trombocitopenia es común en los pacientes con MF, se produce en aproximadamente el 20% de los pacientes en el curso de su enfermedad y en porcentajes mayores en pacientes con tratamiento activo.¹⁰ La dosificación del ruxolitinib se realiza en función de los recuentos plaquetarios iniciales y la trombocitopenia presenta un problema para continuar el tratamiento con ruxolitinib en dosis suficientes para mantener la eficacia en pacientes seleccionados de mayor riesgo con MF.¹¹

El ensayo PERSIST-1 no permitía la exposición previa a un inhibidor de la JAK2 y no tenía exclusiones por el recuento plaquetario inicial, mientras que el ensayo PERSIST-2, comparaba dos dosis de pacritinib con la mejor terapia disponible (best available therapy, BAT), incluidos 95 de los 221 pacientes inscritos que fueron expuestos previamente al ruxolitinib.¹² En ambos estudios, los pacientes podían pasarse desde el brazo BAT al brazo de pacritinib a las 24 semanas o en el momento de la progresión en el BAT. En el ensayo PERSIST-1, en una media de 25 semanas, el 84% de los pacientes en el brazo BAT pasaron al de pacritinib.¹² Es importante destacar que, como con la mayoría de los fármacos aprobados en forma acelerada, la aprobación continuada para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos confirmatorios.¹³

“La evaluación de cada paciente con MF para su participación en ensayos clínicos se debe tener en cuenta en cada intervalo de toma de decisiones de tratamiento”.⁹

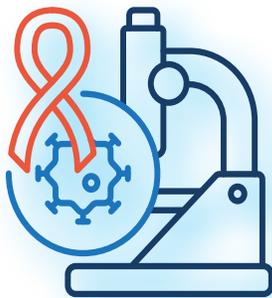
La participación en ensayos clínicos sigue siendo limitada en todos los estadios de la enfermedad, en particular para pacientes mayores, aunque todos los agentes aprobados en la actualidad por la FDA son el resultado de ensayos clínicos.¹³

Esto requiere conocer los recursos para ubicar centros locales o regionales donde se realizan ensayos clínicos abiertos

a pacientes con MF. Muchos de estos centros también ofrecen trasplantes alogénicos de células madre (alloSCT). Los ensayos clínicos abiertos y en maduración también están resumidos en la literatura y en congresos hematológicos y oncológicos nacionales e internacionales. El sitio de National Institutes of Health para ensayos clínicos permite buscar ensayos abiertos y que estén inscribiendo con un breve resumen de los criterios de inclusión y exclusión en <https://clinicaltrials.gov/>.



Hay numerosos ensayos clínicos en curso para la MF. Es importante destacar que muchos introducen agentes con un nuevo mecanismo de acción, incluido el inhibidor del receptor de activina A/receptor de activina como el inhibidor de quinasas (ACVR1/ALK2) y de la JAK1/2 momelotinib que ha sido estudiado en el reciente ensayo de fase III MOMENTUM, que evalúa pacientes tratados previamente con ruxolitinib, que estaban sintomáticos y anémicos.¹⁴ El criterio de valoración primario, el índices de respuesta TSS a las 24 semanas y los criterios de valoración secundarios de independencia de las transfusiones (IT) y el índice de respuesta del bazo (SRR) se cumplieron y fueron superiores al danazol en este análisis. Igual que la trombocitopenia, la anemia es prevalente en pacientes con MF durante la trayectoria de la enfermedad; la mayoría de los pacientes desarrollan anemia dentro del primer año del diagnóstico y, virtualmente, todos los pacientes necesitan transfusiones de glóbulos rojos en el curso de su enfermedad.¹⁰



Los agentes adicionales utilizados en ensayos clínicos establecidos, cuyos datos se han presentado en recientes congresos nacionales e internacionales incluyen imetalstat, un inhibidor de la telomerasa, pascalisib, un inhibidor de la PI3K combinado con el ruxolitinib, y navitoclax, un inhibidor de la BCL2/BCLX, que se está evaluando como agente único o combinado con ruxolitinib. Hay numerosos otros ensayos en curso. Además, las estrategias de cuidados de apoyo y paliativos y sus detalles se resumirán en la tercera entrega de esta serie para redondear las consideraciones en la toma de decisiones de tratamientos centradas en el paciente y adaptadas a cada uno.

Referencias

1. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-397. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.2446>
2. Guglielmelli P, Lasho TL, Rotunno G, et al. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System for Transplantation-Age Patients With Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):310-318. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.4886>
3. Mascarenhas J, Gleitz HFE, Chifotides HT, et al. Biological drivers of clinical phenotype in myelofibrosis. *Leukemia*. Published online 24 November 2022. Accessed December 8, 2022: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01767-y>

4. Passamonti F, Giorgino T, Mora B, et al. (2017). A clinical-molecular prognostic model to predict survival in patients with post polycythemia vera and post essential thrombocythemia myelofibrosis. *Leukemia*. 2017;31(12):2726-2731. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.169>
5. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1769-1770. <https://doi.org/10.1200/jco.2018.78.9867>
6. Harrison CN, Schaap N, Mesa RA. Management of myelofibrosis after ruxolitinib failure. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1177-1191. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04002-9>
7. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, 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(7):e317-e324. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(17\)30088-1](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(17)30088-1)
8. Bose P, Verstovsek S. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Identifying and Treating “Progression” in Myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021;21(10):641-649. <https://doi.org/10.1016/j.cml.2021.06.008>
9. Gerds AT, Gotlib J, Ali H, et al. (2022). Myeloproliferative Neoplasms, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(9):1033-1062. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0046>
10. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(1):25-33. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.11.001>
11. Mascarenhas JO, Verstovsek S. The clinical dilemma of JAK inhibitor failure in myelofibrosis: Predictive characteristics and outcomes. *Cancer*. 2022;128(14):2717-2727. <https://doi.org/10.1002/cncr.34222>
12. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. (2018). Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):652-659. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.5818>
13. Kurtin SE, Taher R. (2020). Clinical Trial Design and Drug Approval in Oncology: A Primer for the Advanced Practitioner in Oncology. *J Adv Pract Oncol*. 2020;11(7):736-751. <https://doi.org/10.6004/jadpro.2020.11.7.7>
14. Verstovsek S, Chen CC, Egyed M, et al. (2021). MOMENTUM: momelotinib vs danazol in patients with myelofibrosis previously treated with JAKi who are symptomatic and anemic. *Future Oncol*. 2021;17(12):1449-1458. <https://doi.org/10.2217/fon-2020-1048>

Patrocinado por

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MD Anderson
Cancer Center

y

 **MediCom**
 Worldwide, Inc.

Making Cancer History®

Con el respaldo de becas educativas de Bristol Myers Squibb Company, CTI BioPharma y Sierra Oncology.