

# Mielofibrosis Primaria: actualización de nuevos tratamientos

Primary Myelofibrosis: Update of new treatments.

Carricondo, S. Emiliano

*Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético,  
Hospital Universitario Austral.*

scarrico@cas.austral.edu.ar



**LADO B DE LAS  
NEOPLASIAS  
MIELOPROLIFERATIVAS**

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario  
4tas Jornadas Latinoamericanas  
de la SAH: 23-27  
Noviembre 2022

**Palabras claves:** Mielofibrosis,  
Tratamiento,  
Actualización.

**Keywords:** Myelofibrosis,  
Treatment,  
Update.

## Introducción

La Mielofibrosis es la neoplasia mieloproliferativa Filadelfia negativa de peor pronóstico. Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, pero se basan en el agrandamiento del bazo, la inflamación sistémica (caquexia, fatiga, sudoración), falla medular (citopenias); afectando en muchos casos marcadamente la calidad de la vida y acortando la sobrevida. El tratamiento de estos pacientes debe ser personalizado basado en la patología (scores pronósticos, síntomas, esplenomegalia, citopenias) y en factores personales (edad, comorbilidades, preferencias del paciente).

A partir del descubrimiento de la mutación JAK2 y sus vías de señalización hace pocos años, se han desarrollado terapias que han modificado de manera significativa el tratamiento de estos pacientes; pero

aún queda mucho camino por recorrer. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas sigue siendo el único tratamiento curativo de esta enfermedad.

¿Son necesarias nuevas terapias?

¿Cuáles son los escenarios que necesitan nuevas terapias?

El Ruxolitinib, primer inhibidor de JAK2 aprobado produjo un cambio importante en el tratamiento de la Mielofibrosis. Su impacto principal es en la mejora de la calidad de vida, disminuyendo el tamaño del bazo, mejorando los síntomas constitucionales y prolongando la sobrevida de los pacientes como surge del análisis a largo plazo del estudio COMFORT I y en varios estudios de la vida real<sup>(1-3)</sup>.

A pesar de todos estos beneficios la Mielofibrosis sigue siendo una entidad incurable sin trasplante, y a pesar de los avances los pacientes de riesgo

intermedio o alto en los diferentes scores que se utilicen siguen teniendo alta posibilidad de transformación leucémica y corta sobrevida.

Los principales desafíos para las nuevas terapias son:

- Mejorar la respuesta en primera línea, y la sobrevida
- Manejo de las citopenias, principalmente Anemia y Trombocitopenia
- Resistencia e intolerancia al Ruxolitinib

En los últimos años ha habido una abrumadora aparición de nuevas moléculas con innumerables ensayos clínicos tratando de resolver estos desafíos que se nos presentan diariamente. Estos nuevos agentes se encuentran en estudio como monoterapia y en otros casos en combinación con Ruxolitinib.

## NUEVOS INHIBIDORES DE JAK2

### Fedratinib

Es el segundo inhibidor de JAK aprobado por FDA. En el ensayo clínico en pacientes sin tratamiento previo (JAKARTA) se demostró una respuesta similar a la alcanzada con Ruxolitinib en los estudios COMFORT I y COMFORT II <sup>(4)</sup>. En el ensayo en el cual se evaluaron pacientes intolerantes o refractarios a Ruxolitinib (JAKARTA 2), los mismos tuvieron una respuesta en la disminución del tamaño del bazo y mejoría de los síntomas por MSAF de aproximadamente el 50% en el primer análisis realizado “per protocol”. En la actualización de este estudio, publicada unos años después, en un análisis “intention to treat” la respuesta en este grupo de pacientes fue de aproximadamente 33%. Algo importante a mencionar es que se incluyeron pacientes con plaquetopenia mayores a 50000/mm<sup>3</sup>. Algunos pacientes presentaron un efecto adverso específico para este inhibidor del JAK que fue encefalopatía de Wernicke, y se relacionó a niveles bajos de Tiamina <sup>(5)</sup>.

### Pacritinib

Es un inhibidor de JAK2 que también inhibe FLT3. Aprobado por FDA recientemente.

El primer estudio (PERSIST 1), no incluyó pacientes que habían recibido inhibidores de JAK2 previamente <sup>(6)</sup>. En cambio, el siguiente estudio (PERSIST 2) incluyó pacientes expuestos previamente a uno o dos inhibidores de JAK. Lo notable de estos estudios es que se incluyeron pacientes con cualquier nivel de plaquetas, muchos de ellos con plaquetas menores a

50000/mm<sup>3</sup>. En el PERSIST 2 la tasa de respuesta esplénica fue de 19% con Pacritinib vs 5% con terapia a elección del investigador. Si bien fueron tasas discretas, las mismas se mantuvieron similares en pacientes previamente expuestos a Ruxolitinib y con plaquetas inferiores a 50000/mm<sup>3</sup> <sup>(7)</sup>. Lo que la transforma en una droga de elección en casos de plaquetopenia severa.

### Momelotinib

Es un nuevo inhibidor de JAK1/JAK2 y potente actividad anti ACVR1.

El primer estudio fase 3, se comparó con Ruxolitinib en primera línea, con similar respuesta esplénica (26.5% vs 29%) pero con menor respuesta de síntomas (28.4% and 42.2%) <sup>(8)</sup>. En el segundo estudio fase 3 (SIMPLIFY-2), se analizaron pacientes expuestos previamente a Ruxolitinib. Tuvieron escasa respuesta esplénica y leve mejoría de los síntomas constitucionales <sup>(9)</sup>. En ambos estudios se halló la importancia de esta molécula en la mejoría de la anemia, siendo significativamente superior a Ruxolitinib o Mejor terapia disponible en los resultados de niveles de hemoglobina, independencia transfusional, etc.

En conclusión, los nuevos inhibidores de JAK tienen un rol importante en segunda línea luego de Ruxolitinib, en especial Fedratinib; en pacientes con plaquetopenia (Pacritinib), y en pacientes con anemia (Momelotinib). No hay diferencias significativas hasta el momento en mejoría de las respuestas, sobrevida libre de progresión o sobrevida global en primera línea con ninguna de las nuevas moléculas.

## TRATAMIENTOS COMBINADOS BASADOS EN RUXOLITINIB

### Inhibidores de BET

Estudios preclínicos en animales mostraron actividad antiinflamatoria inhibiendo las proteínas BET. Cuando se combinaban a Ruxolitinib se mostró sinergismo suprimiendo la actividad de citoquinas, disminuyendo la fibrosis y la infiltración de Megacariocitos <sup>(10)</sup>.

Pelabresib (CPI-0610) es un potente y selectivo inhibidor de BET. El ensayo fase 2 que se encuentra en curso (MANIFEST) incluye 3 ramas: - Pacientes refractarios, intolerantes o no candidatos a Ruxolitinib, en el cual Pelabresib se utiliza como monoterapia; - Pacientes que ya reciben Ruxolitinib pero con respuesta incompleta a los cuales se le suma

Pelabresib; y una tercera rama en la cual se incluyó pacientes en primera línea utilizando combinación Ruxolitinib más Pelabresib.

Los resultados preliminares son muy alentadores. En las tres ramas se ha podido demostrar mejoría de la anemia, independencia transfusional en un porcentaje significativo de los pacientes, disminución del tamaño del bazo y mejoría de los síntomas constitucionales<sup>(11-16)</sup>. En la tercera rama (pacientes en primera línea) se alcanzó 67% de respuesta esplénica (SVR35) y 57% de mejoría de los síntomas; cifras nunca alcanzadas en los estudios previos de Ruxolitinib monoterapia<sup>(1,17)</sup>. Otro hallazgo preliminar muy interesante fue la disminución en el grado de fibrosis a los 6 meses en las 3 ramas.

Por estos resultados se inició recientemente un ensayo fase 3 con un diseño muy interesante en pacientes en primera línea de tratamiento comparando Ruxolitinib más Pelabresib vs Ruxolitinib más placebo<sup>(18)</sup>.

Otro inhibidor de BET (ABBV 744) se encuentra en estudio en un ensayo fase 1b, tanto en monoterapia, en combinación con Navitoclax o Ruxolitinib en diferentes escenarios de pacientes con Mielofibrosis (NCT04454658) (Estudio presente en nuestro país).

### **Luspatercept**

Es un agente estimulante de la eritropoyesis por la unión a Activina B y otros ligandos relacionados a la superfamilia de TGF- $\beta$ . Se encuentra aprobado por FDA para el tratamiento de Síndrome Mielodisplásico con sideroblastos en anillo y Beta talasemia.

Este agente se evaluó en un estudio fase 2 en pacientes con Mielofibrosis y anemia. Se evaluaron 4 cohortes según la dependencia transfusional y si recibían o no Ruxolitinib. En todos los grupos demostró algún beneficio en elevación de los niveles de hemoglobina o mayor tasa de independencia transfusional<sup>(19)</sup>.

Actualmente se encuentra en curso un estudio con un diseño muy interesante, en el cual se compara la eficacia de Luspatercept más Ruxolitinib vs placebo más Ruxolitinib<sup>(20)</sup>.

### **Navitoclax**

Es una pequeña molécula que actúa como inhibidora potente de BCL2/BCLX. En el estudio fase 2 (REFINE) se evaluó agregarla a Ruxolitinib en pacientes que tenían respuestas subóptimas con éste<sup>(21)</sup>. Los resultados fueron muy buenos, hasta 40% de respues-

ta esplénica, 30% de mejoría de síntomas, e incluso en un 20% de los pacientes se demostró mejoría de la fibrosis. Dado estos resultados, se encuentran en curso dos ensayos fase 3 de la combinación Ruxolitinib más Navitoclax en primera línea (TRANSFORM I - NCT04472598) y en refractarios a Ruxolitinib (TRANSFORM II- NCT04468984).

### **Azacitidina**

La combinación de Ruxolitinib con Azacitidina (25mg/m<sup>2</sup> como dosis inicial) fue evaluado en un estudio fase 2. Los resultados preliminares son muy auspiciosos, respuesta por IWG-MRT alcanzaron el 72%, 62% de respuesta esplénica y mejoría de la fibrosis en el 57% de los pacientes a los 24 meses<sup>(22)</sup>.

### **Otras moléculas combinadas con Ruxolitinib**

Parsaclisib, inhibidor de PI3K se está evaluando en combinación con Ruxolitinib en 2 estudios (LIMBER 313-NCT04551066 y LIMBER 304 -NCT04551053)

La combinación de nuevas moléculas con Ruxolitinib se prevé como el futuro cercano del tratamiento de primera línea en Mielofibrosis. Una de las preguntas sin resolver presentadas al inicio de este artículo, puede llegar a ser respondida por alguno de estos ensayos en curso; es probable que alguna de estas combinaciones logre prolongar la sobrevida de estos pacientes más allá de lo que logra el Ruxolitinib como monoterapia. Otra de las posibilidades que abren estos ensayos es la posibilidad de sumar estos agentes a pacientes con respuestas subóptimas a Ruxolitinib.

## **NUEVOS AGENTES EN PACIENTES REFRAC-TARIOS A RUXOLITINIB**

### **Inhibidores de Telomerasa**

Imetelstat un potente inhibidor de telomerasa fue evaluado en un ensayo fase 2 en pacientes refractarios a inhibidores de JAK. Los resultados fueron alentadores, se observó mejoría de la fibrosis, disminución de la carga alélica de las mutaciones "drivers", mejoría de los síntomas en el 30% de los pacientes aproximadamente, y una mediana de sobrevida global de 29,9 meses, significativamente mejor comparada con cohortes de pacientes similares de otros estudios<sup>(23)</sup>.

Actualmente se encuentra en curso un ensayo fase 3, que llamativamente se compara la sobrevida global con Imetelstat vs Mejor tratamiento disponible

en pacientes refractarios a inhibidores de JAK (NCT04576156) (Estudio presente en nuestro país).

#### **Inhibidores de la vía P53:**

KRT-232 (Navtemadlin) es una nueva molécula inhibidora de HDM2 (regulador negativo de P53 nativa). Actualmente se encuentra en curso un estudio fase 3 vs mejor terapia disponible en pacientes refractarios a inhibidores de JAK y TP53 no mutada (NCT03662126) (Estudio presente en nuestro país).

#### **CONCLUSIONES**

En estos últimos años ha habido una gran cantidad de avances en el conocimiento de las vías de señalización en la fisiopatología de la Mielofibrosis. Debido a esto, el desarrollo de nuevas moléculas es aún más abrumador. En este artículo se trató de resumir las terapias que se encuentran más avanzadas y que

tienen un impacto potencial en el tratamiento de esta patología en el futuro cercano.

Si volvemos a los principales desafíos actuales en el tratamiento de estos pacientes, con la evidencia actual, podemos resumir:

- Mejorar la respuesta en primera línea y la supervivencia: Combinación de Inhibidores de JAK con Inhibidores de BET o Navitoclax.
- Manejo de las citopenias: Inhibidores de JAK2 de nueva generación, Pacritinib en plaquetopenia y Momelotinib en anemia. Combinación de Luspatercept e inhibidores de JAK en pacientes con anemia.
- Resistencia, intolerancia al Ruxolitinib: Inhibidores de telomerasa (Imetelstat), Fedratinib, inhibidores de la vía de P53.

**Conflictos de interés:** El autor declara haber recibido honorarios por parte de Abbvie por investigación.

#### **Bibliografía**

1. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I investigators. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hematol Oncol*. 2017 Feb 22;10(1):55
2. Verstovsek S, Parasuraman S, Yu J et al. Real-world survival of US patients with intermediate- to high-risk myelofibrosis: impact of ruxolitinib approval. *Ann Hematol*. 2022 Jan;101(1):131-137
3. Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST Study. *Blood Adv*. 2022;6(2):373-375.
4. Mesa RA, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Patient-reported effects of fedratinib, an oral, selective inhibitor of Janus kinase 2, on myelofibrosis-related symptoms and health-related quality of life in the randomized, placebo-controlled, phase III JAKARTA trial. *HemaSphere*. 2021;5(5):e553.
5. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib improves myelofibrosis-related symptoms and health-related quality of life in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: patient-reported outcomes from the phase II JAKARTA2 trial. *HemaSphere*. 2021;5(5):e562.
6. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2017;4:e225-e236.
7. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs best available therapy, including ruxolitinib, in patients with myelofibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:652-659.
8. Mesa RA, Kiladjian J-J, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of momelotinib versus ruxolitinib in Janus kinase inhibitor-naïve patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017;35:3844-3850.
9. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2018;5:e73-e81.
10. Kleppe M, Koche R, Zou L, van Galen P, Hill CE, Dong L, et al. Dual targeting of oncogenic activation and inflammatory signaling increases therapeutic effi

- cacy in myeloproliferative neoplasms. *Cancer Cell* 2018;33(1):29-43.e7.
11. 76. Kremyanskaya M , Mascarenhas J , Palandri F , et al. Pelabresib (CPI-0610) monotherapy in patients with myelofibrosis - Update of clinical and translational data from the ongoing MANIFEST trial. *Blood* . 2021;138(Suppl. 1):141 .
  12. Verstovsek S , Mascarenhas J , Kremyanskaya M , et al. CPI-0610, bromodomain and extraterminal domain protein (BET) inhibitor, as 'add-on' to ruxolitinib (RUX), in advanced myelofibrosis patients with suboptimal response: update of MANIFEST phase 2 study. *HemaSphere* . 2020;4(S1):EP1083 .
  13. Mascarenhas J , Harrison C , Patriarca A , et al. CPI-0610, a bromodomain and extraterminal domain protein (BET) inhibitor, in combination with ruxolitinib, in JAK inhibitor treatment naïve myelofibrosis patients: update from MANIFEST phase 2 study. *HemaSphere* . 2020;4(S1):EP1084 .
  14. Kremyanskaya M , Mascarenhas J , Patriarca A , et al. Clinical benefit of pelabresib (CPI-0610) in combination with ruxolitinib in JAK inhibitor treatment naïve myelofibrosis patients: Interim efficacy subgroup analysis from Arm 3 of MANIFEST phase 2 study. *HemaSphere* . 2021;5(S2):EP1085 .
  15. Verstovsek S , Kremyanskaya M , Mascarenhas J , et al. Pelabresib (CPI-0610) improved anemia associated with myelofibrosis: interim results from MANIFEST phase 2 study. *HemaSphere* . 2021;5(S2):EP1077 .
  16. Verstovsek S , Salama ME , Mascarenhas J , et al. Disease-Modifying Potential of BET inhibitor pelabresib (CPI-0610) as demonstrated by improvements in bone marrow function and clinical activity in patients with myelofibrosis - Preliminary data. *Blood* . 2021;138(Suppl. 1):2568 .
  17. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016 Aug;30(8):1701-7.
  18. Mascarenhas J, Harrison C, Luptakova K, et al. MANIFEST-2, a global, phase 3, randomized, double-blind, active-control study of CPI-0610 and ruxolitinib vs. placebo and ruxolitinib in JAK-inhibitor-naïve myelofibrosis patients. *Blood* . 2020;136(Suppl. 1):43 .
  19. Gerds AT , Vannucchi AM , Passamonti F , et al. Duration of response to luspatercept in patients (Pts) requiring red blood cell (RBC) transfusions with myelofibrosis (MF) –Updated data from the phase 2 ACE-536-MF-001 study. *Blood* . 2020;136(Suppl. 1):47–48 . 58.
  20. Mesa R , Barosi G , Harrison C et al. Efficacy and safety of luspatercept versus placebo in patients with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis on JAK2 inhibitor therapy and requiring RBC transfusions (INDEPEN-DENCE trial). *HemaSphere* . 2021;5(S2):PB1702-
  21. Pemmaraju N , Garcia JS , Potluri J , et al. The addition of navitoclax to ruxolitinib demonstrates efficacy within different high-risk populations with relapsed/refractory myelofibrosis. *Blood* . 2020;136(Suppl. 1):49–50 .
  22. Masarova L , Verstovsek S , Hidalgo-Lopez JE , et al. A phase 2 study of ruxolitinib in combination with azacitidine with myelofibrosis. *Blood* . 2018;132:1664–1674
  23. Mascarenhas J , Komrokji RS , Palandri F , et al. Randomized, single-blind, multi-center phase II study of two doses of imetelstat in relapsed or refractory myelofibrosis. *J Clin Oncol* . 2021;39:2881–2892 .



**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.