

Nuevas drogas para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda aprobadas en el año 2017

New drugs for acute myeloid leukemia treatment approved in 2017

Julio D. Fernández Águila, Annalia González Betancourt, Daniel Cabrera Hernández, María de los Ángeles García Dueñas, Maritza M. Cabrera Zamora

Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima", Cienfuegos, Cuba.

AL DIRECTOR:

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) consiste en una terapia de inducción con daunorrubicina y citarabina (3 + 7), usada desde el año 1973,¹ consolidaciones con altas dosis de citarabina (AD ara-c) y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, de acuerdo a las condiciones del paciente y a la disponibilidad de un donante.

En el 2017 se rompió un largo e infértil periodo en el tratamiento de la LMA y fueron aprobados cuatro nuevos fármacos por la Agencia de Drogas y Alimentos (FDA, del inglés *Food and Drugs Administration*) de los Estados Unidos de América ([tabla](#)).²

Midostaurin (Rydapt)

Es un inhibidor multicitinasa, activo contra las dos mutaciones principales del FLT3 (*FMS like tyrosine kinase 3*): FLT3-ITD (duplicación en tándem dentro del dominio de yuxtamembrana) y FLT3-TKD (mutaciones puntuales del dominio de tirosina-cinasa) y además contra VEG-FR-2-PKC, c-KIT y PDGFRb.³

Fue aprobado para pacientes con LMA de reciente diagnóstico con FLT3+, como tratamiento de inducción asociado a la daunorrubicina y citarabina y como tratamiento de consolidación asociado a AD ara-c.⁴ También fue aceptado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA siglas en inglés), el 20 de septiembre de 2017, en las mismas indicaciones y como monoterapia en el tratamiento de las mastocitosis sistémicas.⁵

En el estudio de Stone et al., publicado recientemente, se reporta que la combinación de midostaurin con la QT estándar, prolonga la supervivencia global (SG) de los pacientes con LMA FLT3+ a los 4 años de 44,3 % (grupo que recibió placebo más QT) a 51,4 % (*hazard ratio*, 0,78; *p*= .009).⁶

Enasidenib (Idhifa)

Inhibidor de la isocitrato deshidrogenasa 2 (IDH2) aprobado para adultos con LMA en recaída-refractarios (r-r) con presencia de la mutación de IDH2, que se encuentra en el 12 % de los pacientes con LMA y produce un bloqueo en la diferenciación mioide.^{7,8}

Con esta droga, que se administra por vía oral (100 mg/día), se obtuvo una respuesta global en el 38,5 % de los pacientes (26,6 % de respuesta completa y respuesta completa con recuperación hematológica parcial).⁹

Los inhibidores de IDH permiten que progrese la diferenciación y con su uso se ha descrito síndrome de diferenciación celular en aproximadamente el 14 % de los pacientes tratados.^{10,11}

CPX-351 (Vyxeos)

Es una droga con una formulación liposomal de daunorrubicina y citarabina que permite reducir la toxicidad extramedular y aumentar la exposición a las células leucémicas, logrando máximo sinergismo.

La aprobación de la FDA se basó en resultados de un estudio clínico en fase III presentado en la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica en 2016, en el cual se asignaron aleatoriamente pacientes de 60 a 75 años de edad a Vixeos o al esquema convencional 3+7. La SG fue de 9,5 meses en pacientes que recibieron Vyxeos y de 5,9 meses en el grupo de control. El índice de respuesta completa fue de 47,7 % en el grupo tratado con Vyxeos y de 33,3 % en el grupo de control. Los efectos secundarios fueron similares en ambos grupos de tratamiento.¹²

Según la FDA, la aprobación es la primera específica para LMA que se presenta después del tratamiento de otro tipo de cáncer y la LMA con cambios relacionados con mielodisplasia.

Gemtuzumabozogamicin (Mylotarg)

Es un anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con una toxina que fue aprobado por la FDA en el año 2000 para pacientes con diagnóstico de LMA r-r¹³ y que fue retirado del mercado voluntariamente por Pfizer en el año 2010 por un ensayo que no mostró beneficio y una alta incidencia de enfermedad venoclusiva hepática.¹⁴

Cinco estudios posteriores, que incluyeron 3 325 pacientes, fueron analizados en un metanálisis y se concluyó que Mylotarg aumenta la supervivencia en pacientes con cariotipo favorable o de riesgo intermedio, cuando se combina con la QT estándar de inducción.¹⁵

En 2017 gemtuzumabozogamicin fue aprobado por la FDA para adultos con nuevo diagnóstico de LMA, en niños mayores de 2 años y en adultos con diagnóstico de LMA r-r con expresión de CD33. La aprobación fue basada en los ensayos clínicos del ALFA-0701.¹⁶

Los avances alcanzados en el conocimiento de la biología de la LMA y de sus alteraciones moleculares, han permitido el desarrollo de nuevas drogas dirigidas a blancos moleculares y de estrategias para mejorar las tasas de respuestas al tratamiento. Existen otras formulaciones de drogas citotóxicas, hipometilantes, inhibidores de cinasas, inhibidores de IDH, inhibidores de Bcl-2 y anticuerpos monoclonales, que se encuentran en estudio y algunos de ellos serán finalmente incluidos en el manejo de los pacientes. Se comienzan a obtener frutos en el empeño de alcanzar una medicina de precisión en una enfermedad con características clínicas y biológicas muy heterogéneas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luger SM. How can one optimize induction therapy in AML? Best Pract Res Clin Haematol. 2017 Dec;30(4):301-5. doi: 10.1016/j.beha.2017.10.001.
2. Perl AE. The role of targeted therapy in the management of patients with AML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8;2017(1):54-65. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.54.
3. Fernández II. Nuevas drogas y tratamiento de baja intensidad en leucemia mieloide aguda (LMA). Hematología. 2017; 21 N° Extraordinario XXIII Congreso Argentino de Hematología: 34-40.
4. Wei AH, Tiong IS. Midostaurin, enasidenib, CPX-351, gemtuzumabozogamicin, and venetoclax bring new hope to AML. Blood. 2017;130(23):2469-74.
5. European Medicine Agency. Rydapt. Midostaurin. Summary of opinion (initial authorisation). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004095/WC500237584.pdf [accessed 30.12.2017].
6. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BS, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med. 2017;377(5):454-64.
7. Amatangelo MD, Quek L, Shih A, Stein EM, Rosha MI, David MD, et al. Enasidenib induces acute myeloid leukemia cell differentiation to promote clinical response. Blood. 2017;130(6):732-41.
8. Stein EM. Enasidenib, a targeted inhibitor of mutant IDH2 proteins for treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Future Oncol. 2018;14(1):23-40. doi: 10.2217/fon-2017-0392.

9. Stein E, DiNardo C, Pollyea D, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Edasidenib in mutant-IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-31.
10. DiNardo CD, Stone RM, Medeiros BC. Novel Therapeutics in Acute Myeloid Leukemia. *asco.org/edbook | 2017 ASCO EDUCATIONAL BOOK*. 495-503.
11. Birendra KC, DiNardo CD. Evidence for clinical differentiation and differentiation syndrome in patients with acute myeloid leukemia and IDH1 mutations treated with the targeted mutant IDH1 inhibitor, AG-120. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16(8):460-5.
12. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie KE. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed highrisk (secondary) AML. *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):7000.
13. Bross PF, Beitz J, Chen G, Chen XH, Duffy E, Kieffer L, et al. Approval summary: gemtuzumabozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2001;7(6):1490-6.
14. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumabozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(24):4854-60.
15. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumabozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):986-96.
16. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Renneville A, Gardin C, Suarez F, et al. Final analysis of the ALFA 0701 study [abstract]. *Blood* 2014;124(21):376.

Recibido: 21 de enero de 2018.

Aprobado: 19 de febrero de 2018.

Julio D. Fernández Águila. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima".
Cienfuegos, Cuba.

Correo electrónico: jfernandez@gal.sld.cu