

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT 104-2023/V1/14022023**

## **Informe de Posicionamiento Terapéutico de Ropoginterferón alfa-2b (Besremi®) en policitemia vera sin esplenomegalia sintomática**

**Fecha de publicación: 14/02/2023**

### **INTRODUCCIÓN**

La Policitemia Vera (PV) junto con la Trombocitemia Esencial (TE) y la Mielofibrosis Primaria (MFP) forman parte de las denominadas Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativas según la clasificación de la OMS (1). De las tres, la PV es la más frecuente si bien está considerada como una enfermedad rara. La incidencia estimada en Europa es de 0,4-2,8 x 100.000 habitantes/año con una mediana de edad al diagnóstico de entre 65-74 años (2). Se caracteriza por una hematopoyesis aberrante en médula ósea de las líneas hematopoyéticas. A esto se une un incremento de la liberación de citoquinas proinflamatorias (3).

El paciente puede presentar una serie de síntomas no específicos que tienen influencia en la calidad de vida. Se puede manifestar con síntomas de fatiga, saciedad temprana, malestar abdominal, dolor de huesos disfunciones sexuales, así como hiperhidrosis y prurito. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por el empeoramiento de estos síntomas. A nivel analítico, la patología se caracteriza por un incremento del hematocrito, leucocitos y plaquetas en sangre periférica y esplenomegalia en estadios avanzados o combinaciones de estas manifestaciones. Durante la evolución, la trombosis puede afectar al 29% de los pacientes (siendo arterial en un 70% de los casos), mientras que la progresión a mielofibrosis establecida (MF post PV) aparece en aproximadamente el 9% y la transformación a una fase blástica en el 3% de los pacientes (4).

El diagnóstico de la PV se establece según los criterios de la OMS revisados en el 2016 (5). Para el diagnóstico se definieron cuatro criterios (tres mayores y uno menor) de los cuales se tienen que cumplir los tres criterios mayores o los dos primeros criterios mayores y el criterio menor. Los 3 criterios mayores son 1) niveles de hemoglobina >16,5 g/dl y hematocrito (Hct) > 49% en hombres, hemoglobina >16 g/dl o Hct >48 % en mujeres, u otra evidencia de masa eritrocitaria aumentada, 2) biopsia de médula ósea en la que se demuestra una panmielosis para la edad del paciente con proliferación prominente eritroide, granulocítica y megacariocítica y 3) presencia de la mutación JAK2 V617F o mutaciones en el exón 12 del JAK2. El criterio menor es una eritropoyetina sérica por debajo del valor de referencia normal.

El pronóstico de los pacientes se establece por la edad y la historia de trombosis, los pacientes se clasifican en bajo riesgo (< 60 años y sin antecedentes de trombosis) y riesgo alto (≥ 60 años y/o antecedentes de trombosis) (6).

En los pacientes no tratados sintomáticos, la supervivencia está entre 6 a 18 meses. Se ha estimado una mediana de supervivencia para la PV de 14 años en los pacientes tratados y en pacientes menores de 60 años tratados aumenta a 24 años (7). La edad, grado de leucocitosis y antecedentes de trombosis son factores reconocidos como factores desfavorables para la supervivencia (3-8). Además, se han estudiado otra serie de variables clínicas y de laboratorio que pueden influir en la supervivencia o riesgo de transformación a mielofibrosis o leucemia mieloide, como la esplenomegalia y la presencia de un cariotipo anormal que se han asociado a una menor supervivencia global y a un incremento de transformación a MF y leucemia mieloide aguda (9-10).

Por el momento, no hay un tratamiento curativo de la PV o que frene su progresión a fase de mielofibrosis o transformación a fase blástica. Por lo tanto, el abordaje se basa en el control de los síntomas de la enfermedad y la reducción de riesgos de morbi/mortalidad asociada a complicaciones cardiovasculares (trombosis y hemorragia) (2,6,11). Así pues, también habría que corregir factores de riesgo cardiovascular como la diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia y tabaquismo. De esta manera, si no está contraindicado, el ácido acetilsalicílico a dosis bajas (81-100 mg/día) se utiliza para la prevención primaria de trombosis (12) junto a flebotomías (una o dos veces a la semana inicialmente y posteriormente según hemograma) para mantener un hematocrito por debajo del 45%; este punto de corte está asociado a menor riesgo de muerte por causas cardiovasculares y trombosis grave. El ácido acetilsalicílico ha demostrado reducir de manera significativa el riesgo de infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda o muerte por causas cardiovasculares comparado con placebo (15).

La hidroxiurea (HU) es el tratamiento citorreductor de primera elección en los pacientes con PV clasificados de alto riesgo, con esplenomegalia sintomática o progresiva, síntomas graves relacionados con la enfermedad, anomalías hematológicas persistentes (trombocitosis >1500 x 10<sup>9</sup>/l, o leucocitosis > 15 x 10<sup>9</sup>/l), mala tolerancia o baja adherencia a la flebotomía (6,8,11). La toxicidad de la HU puede requerir ajustes de dosis o suspensión del tratamiento; además, se ha descrito el potencial mutagénico de la HU y, aunque el riesgo de aparición de leucemia aguda por tratamiento a largo plazo con HU no se ha demostrado, en pacientes jóvenes y en especial mujeres en edad fértil se utiliza interferón alfa pegilado fuera de ficha técnica (7,13). El uso de ruxolitinib en el Sistema Nacional de Salud está

restringido a pacientes adultos con PV que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Los pacientes deben ser sintomáticos y con esplenomegalia, candidatos a citoreducción y deben haberse utilizado antes los tratamientos disponibles o los pacientes no ser candidatos a estos (14). El busulfán se contempla en pacientes de edad avanzada que han presentado toxicidad a HU (10,11,13). Otras alternativas de tratamiento en situaciones de trombocitosis de difícil control incluye la anagrelide, también utilizada fuera de ficha técnica. Ver tabla 1 del Anexo.

### ROPEGINTERFERON ALFA-2B (BESREMI®)

Ropeginterferón alfa-2b ha sido autorizado por la Agencia Europea del medicamento (EMA) para el tratamiento en monoterapia de la policitemia vera sin esplenomegalia sintomática en adultos (15, 16)). Aunque la PV es una enfermedad rara, este fármaco no es un medicamento huérfano ya que el laboratorio titular retiró la designación (17).

Ropeginterferón alfa-2b se encuentra autorizado como 250 microgramos/0,5 ml y 500 microgramos/0,5 ml de solución para inyección subcutánea (SC) en pluma precargada. La presentación disponible en España es la de 250 microgramos/0,5 ml. La dosis se ajusta de manera individual a partir de una dosis inicial recomendada de 100 microgramos (o de 50 microgramos en pacientes que reciban otro tratamiento citorreductor). La dosis se aumentará progresivamente en 50 microgramos cada dos semanas (a la vez que se reduce gradualmente la del otro tratamiento citorreductor, en su caso). La dosis con la que se logre estabilizar los parámetros hematológicos se debe mantener en intervalos de dos semanas durante 1,5 años como mínimo. Posteriormente se podrá reajustar la dosis y/o aumentar el intervalo hasta cuatro semanas dependiendo del paciente. (15).

No es necesario ajustar la dosis del ropeginterferón alfa-2b en pacientes adultos con insuficiencia hepática y está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada. Se ha observado elevación de las enzimas hepáticas en pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b. Si esta elevación es progresiva y persistente, se deberá reducir la dosis. Si la elevación es progresiva e importante desde el punto de vista clínico, a pesar de la reducción de la dosis, o si se aprecian indicios de descompensación hepática, se suspenderá el tratamiento. No es necesario ajustar la dosis del ropeginterferón alfa-2b en pacientes adultos con insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (FG de 15 a 29 ml/min) la dosis inicial se debe reducir a 50 microgramos. Está contraindicado en pacientes con enfermedad renal terminal.

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada y no se ha establecido el perfil farmacocinético en pacientes obesos o de bajo peso, por lo que no se hacen recomendaciones sobre ajuste de dosis en estos pacientes. No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños ni adolescentes.

### Farmacología

El ropeginterferón alfa-2b es un interferón alfa-2b recombinado humano que se une a un receptor transmembranario (receptor del interferón alfa) que pone en marcha una cascada de transducción de señales celular 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 progenitoras de los fibroblastos de la médula ósea y de las células hematopoyéticas, y que antagoniza la acción de los factores de crecimiento y de otras citocinas que tienen una función en el desarrollo de la mielofibrosis (15). Asimismo, los interferones modulan la producción de inmunoglobulinas e inhiben la citotoxicidad producida por las células T y la actividad de macrófagos y monocitos.

### Eficacia

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). Adicionalmente, se dispone de dos ensayos clínicos PEGINVERA-PV de fase I/II para determinar la dosis máxima tolerada y características farmacocinéticas y PEN-PV que evaluaba la auto-administración de ropeginterferón alfa-2b en pluma precargada.

#### *Estudio pivotal PROUD-PV* (16, 17)

El estudio pivotal es un estudio abierto, aleatorizado, controlado, de grupos paralelos, de no inferioridad para comparar la eficacia y seguridad de ropeginterferón alfa-2b frente a HU durante 12 meses de tratamiento en pacientes con PV.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con el diagnóstico de PV según los criterios de la OMS del 2008, debiendo presentar la mutación JAK2V617F como criterio mayor y necesidad de tratamiento citorreductor. Se incluyeron tanto pacientes *naïve* como previamente tratados. Los pacientes *naïve* al tratamiento citorreductor, debían cumplir uno o más de los siguientes criterios: tener más de 60 años al inicio del tratamiento, presentar como mínimo un acontecimiento cardiovascular mayor relacionado con la PV, excepto sangrados y acontecimientos tromboembólicos en el área abdominal (p.e. trombosis de la vena porta), mala tolerancia (definida como evento adverso relacionado con la flebotomía que impide su realización) o que requerían flebotomías de manera frecuente (más de una en los tres meses anteriores al estudio o si una de las tres flebotomías no consiguió reducir el hematocrito por debajo de 45%), esplenomegalia progresiva, plaquetas  $> 1000 \times 10^9/l$  y leucocitosis  $> 10 \times 10^9/l$ . Mientras que los pacientes pretratados o en tratamiento con HU debían cumplir todo lo siguiente: ser no respondedores teniendo en cuenta el criterio de

respuesta definido en la variable principal pre especificada del estudio (respuesta hematológica completa (RHC) y tamaño del bazo), duración del tratamiento con HU menor a tres años y no presentar intolerancia ni resistencia al tratamiento según los criterios modificados de Barosi et al 2009 (18). Los principales criterios de exclusión incluían: cualquier citorreducción en los últimos tres años excepto las causadas por HU, complicaciones tromboembólicas asociadas a PV a nivel abdominal y esplenectomía, enfermedades autoinmunes, infiltrados pulmonares clínicamente relevantes, neumonía o neumonitis en el momento de la selección, depresión en tratamiento con antidepresivos, riesgo de suicidio o previos intentos de suicidio, retinopatía grave o cualquier otra enfermedad oftalmológica relevante, enfermedad tiroidea no controlada y pacientes con auto-anticuerpos tiroglobulina y /o anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir tratamiento durante 12 meses. En el grupo de intervención, ropeginterferón alfa-2b se administró a una dosis inicial de 100 microgramos SC (50 microgramos en pretratados con HU) cada dos semanas. Se permitían ajustes de dosis hasta llegar a los 500 microgramos. En el grupo control, los pacientes recibían HU por vía oral, con una dosis inicial de 500 mg al día y se permitían ajustes de dosis hasta alcanzar los 3000 mg. En ambos grupos se administró ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/día a menos que estuviese contraindicado. Las dosis de ambos medicamentos se incrementaban de manera gradual hasta alcanzar la RHC definida como: Hct <45% sin flebotomía (como mínimo 3 meses desde la última), plaquetas <400 × 10<sup>9</sup>/l y leucocitos <10 × 10<sup>9</sup>/l.

El objetivo primario fue demostrar la no inferioridad de ropeginterferón alfa 2b frente a HU en pacientes con PV naïve y pretratados con HU.

La variable principal de eficacia inicialmente era una variable compuesta, la tasa de respuesta a los 12 meses que incluía RHC y normalización del tamaño del bazo (tamaño longitudinal del bazo ≤ 12 cm en mujeres y ≤13 cm en hombres). Como variable secundaria clave se consideró la RHC a los doce meses sin la normalización del tamaño del bazo que el laboratorio propuso post hoc como variable principal para demostrar eficacia. Otras variables de eficacia secundarias predefinidas fueron la tasa de respuesta duradera definida por respondedor a 12 meses con los siguientes criterios: RHC entre la visita del mes 9 y 12 y tamaño del bazo normal, y respondedor a los 9 meses con RHC entre las visitas del mes 6 y 9. La tasa de respuesta a los 3 y 9 meses incluyendo mediciones del bazo, tiempo hasta la primera respuesta de la enfermedad, duración de la respuesta, número de flebotomías, cambio en el Hct, leucocitos y plaquetas, y tamaño del bazo desde la visita de inicio hasta la última visita del paciente, síntomas relacionados con la enfermedad, cambios en la carga del alelo JAK2 a lo largo del tiempo y cuestionario de calidad de vida (EQ-5D).

Se estratificó a los pacientes en función de la exposición previa a la HU, de la edad en el cribado (≤ 60 o > 60 años)

y de la presencia de acontecimientos tromboembólicos en el pasado.

Se aleatorizaron 127 pacientes a ropeginterferón alfa-2b y 130 a HU (3 pacientes no recibieron HU). Los resultados de eficacia se analizaron en la población aleatorizada pero excluyendo a los pacientes que no recibieron tratamiento y que no tenían datos basales (*población total de análisis* o FAS), es decir, 127 para ropeginterferón alfa-2b y 127 para HU. Se realizó un análisis de sensibilidad de eficacia utilizando la población por protocolo (PPS) definida como los pacientes que completaron una exposición mínima al tratamiento preestablecida y que pudieron completar todas las medidas necesarias para valorar la variable primaria. La mediana de edad fue de 60 años (rango de 21 a 85 años), 53,1% eran mujeres y la mediana de tiempo hasta el diagnóstico fue de 1,9 meses (rango 0-146 meses) con ropeginterferón alfa-2b y 3,6 meses (rango de 0-126 meses) con HU. El resto de parámetros analíticos y tamaño del bazo eran comparables entre los dos grupos de tratamiento. El 98,8% de los pacientes eran portadores de la mutación JAK2V617F con una carga alélica JAK2 comparable entre los dos tratamientos. Tras 12 meses de tratamiento la dosis media fue de 382 (± 141) microgramos de ropeginterferón alfa-2b. Respecto a los pacientes que interrumpieron su participación en el estudio, hubo un porcentaje ligeramente superior en los tratados con ropeginterferón alfa-2b (16,5%) frente a HU (12,6%).

Los resultados de las variables principales de eficacia y otras variables secundarias se recogen en la Tabla 2 del Anexo.

La respuesta a los 12 meses fue 21,3% en el grupo ropeginterferón alfa 2b frente a un 27,6% en el grupo HU con una diferencia en la respuesta de -6,6% (IC 95%: -17,2 a 4,1;) en la población total (FAS) y 22,6% en el grupo ropeginterferón frente a 29,0% en el grupo HU en el análisis PPS con una diferencia de -6,3% (IC 95%: -17,5 a 5,0). En ninguno de los dos casos se confirmó la no inferioridad de ropeginterferón frente a HU con el margen de no inferioridad de -10%. La comparación entre grupos mostró que ropeginterferón tenía entre 0,69 y 0,75 veces menor probabilidad de respuesta, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (p=0,2302-0,3909).

Respecto a la variable primaria no predeterminada, la RHC sin normalización del tamaño del bazo a los 12 meses y con el margen de no inferioridad al 20%, se alcanzó en un 43,1% (53/123) de pacientes con ropeginterferón y en un 45,6% (57/125) de pacientes con HU (p=0,0028). Por otra parte, la diferencia de la respuesta desde el inicio del estudio hasta la semana 52 fue del -3,0% (IC 95%: -15,6 a 9,5; p= 0,63) en la población FAS.

No se observaron diferencias en la calidad de vida entre grupos a los 12 meses de tratamiento.

Se destaca que en el análisis ajustado por factores de estratificación y sexo se observó que las mujeres tenían 2,36 veces más probabilidad de respuesta al tratamiento (p=0,0069). No se observaron cambios estadísticamente

significativos relacionados con la edad ni con el incremento absoluto del tamaño del bazo entre grupos (ropeginterferón alfa-2b +1,3 cm y HU+1.0 cm).

#### Estudio de extensión CONTINUATION-PV

El estudio de extensión es un ensayo abierto, multicéntrico de fase IIIb que evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo de ropeginterferón alfa-2b en pacientes con PV. El estudio se planeó inicialmente sin brazo comparador y los pacientes incluidos provenían de los brazos de ropeginterferón alfa-2b de los estudios PROUD-PV y PEN-PV. Después de una enmienda al protocolo, el estudio de extensión se modificó para incorporar un brazo comparador y se permitió la entrada de los pacientes del estudio PROUD-PV que habían recibido HU (grupo denominado HU/MTD [mejor tratamiento disponible]).

Además de haber completado los 12 meses del estudio PROUD-PV, los pacientes debían cumplir al menos uno de los siguientes criterios: 1) normalización de como mínimo 2 de los 3 parámetros sanguíneos (Hct, plaquetas o leucocitos) si al inicio del estudio PROUD-PV estos parámetros estaban moderadamente elevados (Hct <50%, plaquetas <600 × 10<sup>9</sup>/l, leucocitos <20 × 10<sup>9</sup>/l); 2) disminución >35% de como mínimo dos de los tres parámetros sanguíneos si estos parámetros estaban muy incrementados al inicio del PROUD-PV (Hct >50%, plaquetas >600 × 10<sup>9</sup>/l, leucocitos >20 × 10<sup>9</sup>/l); 3) normalización del tamaño del bazo si estaba aumentado al inicio del PROUD-PV y 4) beneficio clínico médicamente verificado (normalización de síntomas relacionados con alteraciones microvasculares, disminución substancial de la carga alélica JAK2) con el tratamiento ropeginterferón.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia a largo plazo de ropeginterferón o MTD medido como tasa de respuesta en pacientes con PV previamente tratados en el estudio PROUD PV que completaron el estudio; y evaluar la eficacia a largo plazo incluyendo cambios en la carga de la enfermedad en pacientes con PV, definidos como signos relacionados con la enfermedad (esplenomegalia clínicamente significativa) y síntomas relacionados con la enfermedad (alteraciones microvasculares, prurito, cefaleas) valorados por el investigador.

No se realizó una hipótesis estadística formal en el estudio.

La variable principal de eficacia, la tasa de respuesta, se definía como 1) RHC y tamaño del bazo normal y 2) RHC y/o mejoría clínica de los signos relacionados con la enfermedad (esplenomegalia clínicamente significativa) y síntomas relacionados con la enfermedad (alteraciones microvasculares, prurito, cefaleas). Dentro de las variables secundarias de eficacia están los cambios en los parámetros sanguíneos desde el momento basal hasta la última visita, cambios en el tamaño del bazo incluyendo cambio en la valoración clínica de la esplenomegalia de asintomática a sintomática o progresiva, tasa de mantenimiento de la respuesta, duración de la respuesta, tiempo hasta la respuesta, tiempo libre de progresión, flebotomías necesarias, cambios en los signos y síntomas relacionados

con la enfermedad, cambios en el cuestionario de calidad de vida y cambios en la carga alélica JAK2.

Se incluyeron un total de 171 pacientes, 95 previamente tratados con ropeginterferón alfa-2b y 76 con MTD. Los pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b entraron en el estudio de extensión después de una mediana de 14 días tras finalizar el estudio PROUD-PV, mientras que los incluidos en el grupo de MTD se incluyeron después de una mediana de 148 días. La diferencia fue debida a la enmienda que se realizó para poder incluir en el estudio de extensión a los pacientes tratados con HU en el PROUD-PV. La mediana de edad fue de 59 años (rango de 30 a 85 años) y un 51,5% fueron mujeres. Todos los pacientes asignados al MTD recibieron HU. La dosis media tras 36 meses de tratamiento (12 meses de tratamiento en el estudio PROUD-PV y otros 24 en el de extensión) fue de 363 (±149) microgramos de ropeginterferón alfa-2b.

Por el momento, se dispone de datos de dos análisis intermedios realizados a los 24 y 36 meses. La mejor tasa de respuesta de la enfermedad (definida como RHC y tamaño del bazo normal) se alcanzó en los pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b en el mes 33 y en el MTD, en el mes 18. La mejor tasa de respuesta hematológica (74,7%) en los pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b se alcanzó en el mes 33 mientras que en el grupo MTD se alcanzó en el mes 12. La tasa de respuesta en la RHC clínica (RHC y mejoría de los signos/síntomas) se incrementó en el grupo con ropeginterferón alfa-2b desde el mes 12, pasando del 46,3% hasta el 52,6% en el mes 36. En el caso de los pacientes tratados con MTD disminuyó, pasando del 51,3% en el mes 12 al 37,8% en el mes 36.

En cuanto a las flebotomías necesarias, con ropeginterferón alfa-2b, hubo una disminución de los pacientes que necesitaron como mínimo una flebotomía desde el mes 12 de 28,4% (27/95) hasta el mes 36 de 14,5% (12/83). En el caso de los tratados con MTD hubo un incremento desde el mes 12 al 24 pasando de 10,5% (8/76) hasta el 18,8% (12/64) para luego volver a disminuir en el mes 36 a 10,3% (7/68). Ningún paciente experimentó una respuesta molecular completa definida como niveles indetectables del alelo mutado JAK2. No obstante, se observó una respuesta parcial (reducción del 50% del alelo mutado JAK2). En el caso de los pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b se pasó de un 43,6% (41/94) en el mes 12 a un 68,1% (64/94) en el mes 24 y un 66% (62/94) en el mes 36. En el caso de los pacientes tratados con MTD se pasó de un 50,7% (38/75) en el mes 12 a un 33,3% (25/75) en el mes 24 y un 27% (20/74) en el mes 36.

No se observaron diferencias en la calidad de vida entre grupos a los 36 meses de tratamiento.

#### *Limitaciones, validez y utilidad práctica.*

El ensayo pivotal PROUD-PV se diseñó inicialmente como un ensayo de superioridad donde se comparaba ropeginterferón alfa-2b con HU. Una vez terminado el estudio, y previo al cierre de la base de datos, se realizaron distintas enmiendas entre las cuales se modificó el diseño



de superioridad a no inferioridad, se estableció el margen de no inferioridad de -10,5 a -20 % y se redefinió post hoc la variable principal. Si bien los métodos estadísticos de evaluación se consideraron apropiados, los cambios realizados generan incertidumbre en la interpretación de los resultados obtenidos y se deben considerar como resultados exploratorios.

Otra limitación del estudio es su diseño abierto, aunque este tipo de diseño estaba justificado debido a las distintas vías de administración de los medicamentos y sus reacciones adversas. Para poder minimizar los sesgos consecuencia del diseño abierto los parámetros analíticos se analizaron en un laboratorio central y ciego para la asignación del tratamiento. La medición del bazo también fue realizada mediante valoración radiológica cegada a la asignación del tratamiento.

Las características basales de los pacientes estaban bien balanceadas entre grupos y la población incluida en el ensayo se considera adecuada y extrapolable a los pacientes en práctica clínica.

La selección del brazo control se considera aceptable en pacientes *naïve* a tratamiento citorreductor en cuanto la HU es el tratamiento de primera línea en pacientes candidatos a terapia citorreductora. Sin embargo, en pacientes que no toleran o no responden a HU las guías de práctica clínica establecen el uso de ruxolitinib o interferón pegilado, entre otros. En este sentido, no se dispone de comparaciones indirectas o directas con estos tratamientos y esto dificulta la posibilidad de establecer el beneficio de ropeginterferón alfa 2b en pacientes que no responden o no toleran HU.

Durante el desarrollo clínico de ropeginterferón alfa-2b no se realizó un estudio fase II de búsqueda de dosis. Se estableció como dosis máxima tolerada los 540 microgramos establecidos en el ensayo PEGINVERA-PV, aunque en este estudio no se pudo hallar la toxicidad limitante de dosis. Además, la escalada de dosis realizada en los pacientes del brazo ropeginterferón alfa-2b del estudio pivotal se considera conservadora y se traduce en una prolongación del tiempo hasta lograr la máxima eficacia del fármaco. En el estudio PROUD-PV se observó una diferencia de 20 semanas entre grupos para alcanzar la dosis máxima, esta diferencia provocó que los pacientes del brazo HU estuvieran 10 meses tratados a dosis adecuadas mientras que los pacientes del brazo ropeginterferón alfa-2b solo estuvieron tratados seis meses a una intensidad comparable a HU. Esta diferencia puede haber sesgado los resultados obtenidos a los 12 meses del estudio. En este sentido, los resultados del ensayo de extensión podrán aportar información necesaria para valorar el beneficio de ropeginterferón alfa-2b tras alcanzar la dosis máxima.

Las variables utilizadas en el ensayo pivotal se consideran adecuadas. Sin embargo, la variable principal del estudio que inicialmente era una variable compuesta, RHC y la normalización del tamaño del bazo, se redefinió y se consideró únicamente la RHC a los 12 meses de tratamiento. Esta variable no estaba pre-especificada en el protocolo. El laboratorio titular justificó este cambio porque un número bajo de pacientes presentaba un tamaño

del bazo aumentado al inicio del estudio y las fluctuaciones del tamaño durante el estudio eran pequeñas y similares a las observadas en población sana.

Las variables secundarias permiten diferenciar el resultado de los componentes hematológicos, así como el tiempo y la duración de la respuesta, siendo todas ellas relevantes para poder establecer el beneficio del fármaco. No se incluyeron variables secundarias relacionadas con la incidencia de eventos tromboembólicos ni la transformación a mielofibrosis o leucemia, no pudiéndose establecer el efecto del fármaco en variables clínicamente relevantes.

Los resultados obtenidos del estudio pivotal con la variable pre-especificada no mostraron superioridad ni no inferioridad de ropeginterferón alfa-2b frente a HU, siendo un estudio con resultado negativo. Después de redefinir la variable principal, el nuevo análisis demostró la no inferioridad de ropeginterferón alfa-2b frente a HU.

La información de eficacia de los diferentes subgrupos evaluados (edad, gravedad de la enfermedad, raza, polimorfismo genético) aporta un valor limitado atendiendo al número pequeño de pacientes incluidos.

#### *Evaluación por otros organismos*

HAS (Haute Autorité de Santé): en el informe de HAS sobre el uso de ropeginterferón alfa-2b para el tratamiento de pacientes adultos con PV sin esplenomegalia sintomática se indican las numerosas limitaciones del estudio pivotal; en que los resultados obtenidos con la variable principal pre-especificada no permitieron concluir la no inferioridad del fármaco frente a HU; en la corta duración del estudio respecto a la duración de la enfermedad y en la falta de hipótesis estadística del estudio de extensión que no permite llegar a una conclusión sobre el tamaño del efecto de ropeginterferón alfa-2b (21).

IQWiG/GBA (Institute for Quality and Efficiency in Health Care/Federal Joint Committee- Gemeinsamer Bundesausschuss) consideran que ropeginterferón alfa-2b no demuestra un beneficio adicional en las dos subpoblaciones evaluadas: a) tratamiento de pacientes con PV *naïves* o pre-tratados con HU que no son resistentes o intolerantes a HU (el comparador seleccionado fue HU y se consideró adecuado); b) pacientes con PV pre tratados con HU y que son intolerantes o resistentes a HU (el comparador considerado apropiado era ruxolitinib) (22).

#### **Seguridad**

Los datos de seguridad de ropeginterferón alfa-2b proceden de los estudios PEGINVERA, PEN-PV y el ensayo pivotal PROUD-PV así como su estudio de extensión CONTINUATION-PV. La seguridad a largo plazo de hasta 7 años está disponible en algunos pacientes del estudio PEGINVERA y éste junto con el estudio CONTINUATION-PV permiten una evaluación de la seguridad a más largo plazo. El estudio PROUD-PV y su estudio de extensión (CONTINUATION-PV) permiten una comparación de seguridad con la HU.

En el momento del corte de datos (29-Mayo-2018) un total de 178 pacientes estuvieron expuestos a ropeginterferón alfa-2b, participando en estudios consecutivos de PV con el fármaco estudiado, con una media de 38 meses, lo que constituía un total de 548,8 paciente-años. En los estudios de fase III (PEN-PV, PROUD-PV y CONTINUATION-PV) la dosis media era de 360 microgramos (mediana de dosis de 425 microgramos) mientras que en el estudio PEGINVERA (fase I/II) la media de dosis era de 236 microgramos (mediana de dosis de 226,8 microgramos).

En el análisis de las reacciones adversas relacionadas con el medicamento del PROUD-PV, se observó una frecuencia ligeramente mayor en pacientes tratados con HU (81,9% (104/127) en ropeginterferón alfa-2b frente a 87,4% (111/127) en HU). De la misma manera las frecuencias de reacciones adversas registradas relacionadas con el fármaco eran superiores en los tratados con HU (59,8% (76/127) ropeginterferón alfa-2b; 75,6% (96/127) en HU). Los efectos adversos más frecuentes son cuantitativamente similares en los dos grupos de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes (28,3% ropeginterferón alfa-2b y 54,3% HU) fueron la toxicidad hematológica (trombopenia, leucopenia, anemia) ya que representa al mismo tiempo la eficacia del fármaco. No se puede concluir si el incremento de eventos adversos hematológicos refleja un beneficio o únicamente una diferencia en la exposición. La toxicidad hematológica inicial es menor en el grupo con ropeginterferón alfa-2b, lo que se puede relacionar con un efecto más retardado del fármaco. Existen algunas diferencias en reacciones adversas típicas de tratamientos con interferón, como fatiga, síntomas pseudogripales, mialgias, artralgia, fiebre que aparecían con más frecuencia en el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b que con HU.

Las reacciones adversas graves fueron mayores con el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b (11%, 14/127 frente a 8,7%, 11/127 en HU). En el estudio de extensión las frecuencias fueron más bajas y similares (ropeginterferón alfa-2b: 3,2% y HU/MTD: 2,1%). Los efectos adversos graves en el grupo de ropeginterferón fueron fallo multiorgánico, colecistitis aguda, shock séptico, insuficiencia renal aguda. En el grupo HU un evento grave fue por hiponatremia. Durante el estudio PROUD-PV y su extensión, la mortalidad fue comparable entre los dos tratamientos (ropeginterferón alfa-2b:2 vs HU:2). La única muerte relacionada con el tratamiento se observó en el HU (leucemia aguda). En el momento del cierre de la base de datos, dos pacientes más con HU desarrollaron cáncer (leucemia aguda y melanoma).. Dos muertes en el brazo de ropeginterferon fueron causadas por glioblastoma durante el desarrollo clínico del fármaco (estudio PEGINVERA y PROUD-PV). Se discontinuó el tratamiento en 9/254 pacientes (3,5%) por evento grave.

Respecto a las reacciones adversas de especial interés que incluyen eventos cardiovasculares y tromboembólicos relacionados con la enfermedad, su frecuencia fue del 8,7% (11/127) en pacientes con ropeginterferón alfa-2b y de 5,5% (7/127) en pacientes con HU. En los dos grupos la fibrilación auricular fue el evento cardiovascular más frecuente. Respecto a los eventos tromboembólicos, la

razón de riesgos hallada durante la fase de escalada de dosis en los tratados con ropeginterferón alfa-2b fue de 1 (IC 95%: 0,14 a 6,99), no hallándose un aumento del riesgo al compararla con la fase cuando no había ajuste de dosis. Se registraron dos casos de infarto cerebral en el grupo de ropeginterferón alfa-2b y ninguno en el HU, ambos ocurrieron durante la fase de escalada de dosis, lo que indica un riesgo incrementado en la fase prolongada de titulación de la dosis de ropeginterferón alfa-2b. Otra reacción adversa de especial interés era la depresión y fue más frecuente en el grupo de ropeginterferón alfa-2b (3,2% (3/127) vs 0,8% (1/127)). Se detectó un incremento leve de las enzimas hepáticas (GGT, ALT, AST) que puede ser interpretado como un efecto de clase para los interferones que presentan toxicidad hepática. No obstante, se han observado elevaciones por encima de 3 veces del límite de la normalidad (ALT y GGT) sin síntomas clínicos en los tratados con ropeginterferón alfa-2b. La frecuencia se situó entre el 2-10% de los pacientes tratados con ropeginterferón alfa-2b (incluyendo resultados del estudio CONTINUATION-PV). Se ha detectado anticuerpos contra antígenos antinucleares (ANAs), antígenos eritrocitarios y tiroideos. En el PROUD-PV hubo dos valores alterados de ANAs en el grupo de ropeginterferón alfa-2b en la semana 22 y el mes 9. Se describieron también autoanticuerpos tiroideos desde la semana 12 en un caso y autoanticuerpos peroxidasa tiroidea clínicamente significativo en el grupo de HU 1 caso (semana 20 y mes 12) y dos (reclutamiento y seguimiento). No se detectaron anticuerpos contra ropeginterferon alfa-2b.

### Valoración del beneficio clínico

El ropeginterferón alfa-2b demostró en los ensayos clínicos un efecto citorreductor evaluado por la RHC comparado con los valores basales no inferior a HU. Según los análisis intermedios del estudio de extensión se observa un potencial incremento de la eficacia con el tiempo, aunque son resultados preliminares y sin una hipótesis formal. En general, las reacciones adversas relacionadas con el medicamento eran menores en el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b. No obstante, se observó un riesgo potencial más alto de complicaciones tromboembólicas con ropeginterferón alfa-2b durante los primeros 6 meses que podría ser consecuencia del retraso en alcanzar la dosis máxima tolerada. Por otra parte, la ausencia de genotoxicidad, carcinogenicidad y potencial transformación leucogénica, puede ser relevante en pacientes que tengan que ser tratados durante periodos muy largos como sería el caso de los más jóvenes o que están en edad reproductiva.

### DISCUSIÓN

La PV es una enfermedad rara, caracterizada por un exceso de producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas que se desarrolla cuando una célula madre hematopoyética mutada adquiere una ventaja proliferativa sobre otras células madre. La PV es una enfermedad debilitante y potencialmente mortal, ya que está asociada a un riesgo de

trombosis (incluyendo infartos cerebrales y de miocardio, trombosis venosas profundas, embolismos pulmonares), hemorragias y a largo plazo puede desarrollar mielofibrosis y leucemia mieloide aguda. El objetivo del tratamiento es prevenir la aparición de complicaciones trombóticas y hemorrágicas, controlar los síntomas asociados a la enfermedad y minimizar el riesgo de transformación a mielofibrosis o leucemia aguda.

En la actualidad, el tratamiento citorreductor está indicado junto con la flebotomía y el ácido acetilsalicílico, en pacientes que presentan alteraciones hematológicas o síntomas clínicos persistentes, poca tolerancia o intolerancia a la flebotomía y aquellos que presentan un alto riesgo de trombosis. El fármaco de primera línea es HU. La HU consigue un control adecuado de la enfermedad en el 90% de pacientes (8). Sin embargo, las toxicidades relacionadas con la HU hacen que se requieran reducciones de dosis o suspensión del tratamiento con cierta frecuencia. Los efectos adversos asociados al uso de HU incluyen citopenias, úlceras mucocutáneas, síntomas gastrointestinales, melanoma, potencial teratogénico y toxicidad pulmonar, que puede llegar a ser mortal. Varios estudios parecen indicar que la HU utilizada en monoterapia no se asoció a un incremento del riesgo de complicaciones hematológicas, como la mielofibrosis y leucemia aguda, en pacientes con PV (22).

El interferón pegilado se utiliza en condiciones fuera de ficha técnica en la práctica clínica tanto en pacientes *naïve* a tratamiento citorreductor, como en pacientes que no han respondido o no toleran la HU (6,10,11,13). Los resultados de una revisión sistemática y meta-análisis (23) en los que se incluyeron 23 estudios con interferón pegilado o no pegilado en pacientes con PV muestran una tasa de respuesta global (ORR), definida como una variable compuesta por respuesta completa, respuesta parcial, respuesta hematológica completa o respuesta hematológica parcial, de 76,7% (IC95%: 67,4% a 84%). La ORR obtenida era comparable entre el interferón pegilado y el no pegilado. El porcentaje de pacientes que consiguió la independencia de flebotomías fue del 58,1% (resultados de 11 estudios). Ambos resultados presentaban elevada heterogeneidad entre estudios. La tasa de complicaciones tromboembólicas fue baja (0,5% por paciente y año) al igual que la tasa de discontinuaciones (6,5%). En el meta-análisis se concluye que con el tratamiento con interferón se obtiene una elevada ORR y remisión molecular duradera que respalda el uso del fármaco en pacientes con PV.

El tratamiento con ruxolitinib está restringido en el SNS a pacientes adultos con PV que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea. Los pacientes deben ser sintomáticos y con esplenomegalia, candidatos a citoreducción y deben haberse utilizado antes los tratamientos disponibles o los pacientes no ser candidatos a estos (14). Los resultados del estudio RESPONSE demostraron la superioridad de ruxolitinib frente a la MTD en pacientes no respondedores o intolerantes a HU. El 60% de pacientes controlaron el hematocrito respecto el 20% de pacientes en el grupo MTD. La RHC se consiguió en un 24% de pacientes frente al 9% del grupo MTD. Se observaron más eventos de grado

3 o 4 relacionados con la anemia y la trombocitopenia en ruxolitinib (24).

Ropeginterferón alfa-2b es un interferón alfa-2b recombinado que ha sido autorizado para el tratamiento en monoterapia de la PV sin esplenomegalia sintomática en adultos.

Los datos principales de eficacia y seguridad que avalan la indicación se obtuvieron de un estudio pivotal (PROUD-PV) y su fase de extensión (CONTINUATION-PV) donde se comparaba ropeginterferón alfa-2b con HU. Se realizaron múltiples enmiendas antes del análisis de datos al finalizar el estudio, se consideran de especial relevancia: el cambio de diseño de superioridad a no inferioridad, y establecimiento del margen de no inferioridad y el cambio de variable principal. Estas variaciones se traducen en incertidumbre para demostrar el beneficio del tratamiento y los resultados se deben interpretar con cautela.

El comparador, HU se considera adecuado en la subpoblación de pacientes *naïve* a tratamiento citorreductor o pacientes pretratados y respondedores a HU. Para aquellos pacientes no respondedores a HU o intolerantes a ésta, otras alternativas terapéuticas como ruxolitinib se hubiesen considerado más adecuadas.

Los resultados del estudio pivotal fueron negativos para la variable principal pre-especificada compuesta por la RHC y la normalización del tamaño del bazo, no pudiéndose demostrar la superioridad ni la no inferioridad de ropeginterferón alfa-2b frente a HU (11).

En cambio, los resultados del análisis con la nueva variable no predeterminada de RHC mostraron la no inferioridad de ropeginterferón alfa-2b (43,1%; 43/122) frente a HU (45,6%; 57/123) aunque este análisis no se puede considerar confirmatorio desde el punto de vista metodológico. Una comparativa de las diferencias de eficacia de los 4 estudios analizados muestra que las tasas de respuesta para los parámetros hematológicos (hematocrito, plaquetas, leucocitos, RHC) varían entre el 43% y el 75% debido a los diferentes tiempos de exposición. Los resultados intermedios del ensayo de extensión muestran que la respuesta a ropeginterferón alfa-2b puede aumentar a lo largo del tiempo de exposición y se puede mantener hasta el 70,5% a los 24 meses de tratamiento, con una eficacia similar a la observada en la literatura con interferones. Se postula que el retraso en alcanzar la dosis máxima más adecuada es debido a la aproximación conservadora de incremento de dosis que usó el laboratorio titular en el ensayo pivotal. Sin embargo, esta aproximación se consideró aceptable ya que los pacientes podían realizar flebotomías como terapia de rescate en los no respondedores para normalizar la hiperviscosidad de la sangre en PV. Es importante advertir del tiempo prolongado que se requiere hasta alcanzar la máxima eficacia a los pacientes. Dentro de las variables secundarias la carga del alelo JAK2 disminuyó en ambos grupos sin diferencias significativas (ropeginterferón alfa-2b: 30,7% vs HU: 25,9%;  $p=0,0736$ ). Aunque la relevancia clínica de este parámetro no está por el momento claramente establecida parece que los interferones serían los agentes

con más probabilidad de conseguir la remisión molecular (11).

Debido al pequeño tamaño muestral y escaso tiempo de seguimiento, los datos de variables clínicamente relevantes como los eventos tromboembólicos o transformación a mielofibrosis o leucemia son insuficientes para determinar el beneficio de ropeginterferón alfa-2b frente al tratamiento con HU.

Respecto a los datos de seguridad, los IFNs se han utilizado desde hace décadas en diferentes indicaciones, por lo que su perfil de seguridad tanto a corto como a largo plazo está bien establecido, ya sean pegilados o no.

Ropoginterferón alfa-2b mostró un perfil de seguridad favorable con frecuencias de reacciones adversas relacionadas con el medicamento menores en comparación con HU. Los efectos adversos graves en el estudio PROUD-PV fueron ligeramente más frecuentes en el tratamiento con ropeginterferón alfa-2b frente a HU (11,0% vs 8,7%). En el tratamiento prolongado, las proporciones son menores y más semejantes (ropeginterferón alfa-2b 3,2% vs MTD/HU 2,1%). La mortalidad en los dos estudios (pivotal y su fase de extensión) fue comparable entre los dos grupos de tratamiento. La única muerte relacionada con el fármaco fue en el grupo tratado con HU debido a una leucemia aguda. Posteriormente otros dos pacientes desarrollaron otra leucemia aguda y un melanoma. El riesgo de leucemia y melanoma en los tratados con HU está bien documentado en la literatura. Se produjeron dos eventos de ictus durante la fase de titulación de ropeginterferón alfa-2b, vs ningún caso en el grupo HU.

En el momento de la aprobación del fármaco, el estudio CONTINUATION-PV seguía activo. Los datos de seguimiento de este estudio aportarán información a más largo plazo tanto de seguridad como de eficacia.

Con los datos actualmente disponibles es difícil establecer el beneficio del fármaco frente a las terapias utilizadas en práctica clínica. No existen comparaciones directas ni indirectas con otros interferones comercializados ni con ruxolitinib. En este sentido es importante destacar que el laboratorio titular de comercialización retiró la solicitud de mantenimiento de la designación de medicamento huérfano porque no pudo sustentar el beneficio significativo de ropeginterferón alfa-2b respecto a HU.

## CONCLUSIÓN

Ropoginterferon alfa-2b es el primer interferón con indicación aprobada para el tratamiento en monoterapia de la PV sin esplenomegalia sintomática en adultos. Difiere del interferón alfa pegilado en su pauta de administración permitiendo la administración del interferón cada dos semanas o cada 4 dependiendo de la respuesta del paciente.

Los resultados del estudio PROUD-PV obtenidos con la variable principal pre-especificada de RHC y normalización del bazo, no permiten establecer la superioridad o no inferioridad de ropeginterferón alfa-2b

frente a HU. Después de realizar una redefinición post hoc de variable principal, RHC sin normalización del bazo, los resultados muestran la no inferioridad de ropeginterferón alfa-2b frente a HU a los 12 meses de tratamiento. Estos resultados se incrementan y se mantienen a los 24 meses según los datos del análisis intermedio del estudio de extensión.

No se dispone de resultados comparativos de ropeginterferón alfa-2b frente a otros agentes utilizados en pacientes que no responden o son intolerantes a HU como el ruxolitinib u otras alternativas con el mismo mecanismo de acción que ropeginterferón.

Por lo tanto, con los datos disponibles actualmente existe incertidumbre en el beneficio que aporta ropeginterferón alfa-2b en las dos subpoblaciones incluidas en el ensayo pivotal (pacientes naïves o pacientes respondedores a HU y pacientes no respondedores o intolerantes a HU) respecto la MTD.

Desde un punto de vista de seguridad ropeginterferón alfa-2b presenta un perfil similar a las reacciones adversas conocidas de otros interferones. Se destaca el riesgo potencial de eventos tromboembólicos durante los primeros seis meses de tratamiento antes de alcanzar la dosis más adecuada. A diferencia de HU, no se ha demostrado potencial carcinogénico ni teratogénico.

Por consiguiente, ante la gran incertidumbre que generan las deficiencias metodológicas del ensayo pivotal, la utilización de ropeginterferón alfa-2b debería limitarse a pacientes adultos con PV que no respondan, no toleren o tengan contraindicación a HU y que además no tengan esplenomegalia sintomática, ya que en ese caso sería preferente el uso de ruxolitinib. En este grupo de pacientes, ropeginterferón alfa-2b sería una alternativa a ropeginterferon alfa-2a, con gran experiencia de uso en esta patología.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para el medicamento **BESREMI**<sup>®</sup> (ropeginterferón alfa-2b) como monoterapia para el tratamiento de la policitemia vera sin esplenomegalia sintomática en adultos.*

## REFERENCIAS

1. Swerdlow, S.H.; Campo, E.; Harris, N.L.; Jaffe, E.S.; Pileri, S.A.; Stein, H.; Thiele, J. (Eds.) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised 4th ed.; IARC: Lyon, France, 2017
2. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic



- myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5) v85-v99 2015
3. McMullin MF, Harrison CN, Ali S et al. A guidelines for the diagnosis and management of polycythaemia vera. *A British Society for Haematology Guideline*. *Br J Haematol*, 2019
  4. Benevolo J., Vassallo F., Urbino I., et al Polycythemia vera: Update on emerging treatment options. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2021;17 209-221
  5. Barbui T., Thiele J., Gisslinger H., Kvasnicka HM., et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer Journal* (2018) 8:15
  6. Barbui T., Tefferi A., Vannucchi AM., Passamonti F., et al Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia* 2018 May;32(5):1057-1069
  7. Tefferi A., and Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95:1599-1613.
  8. Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas 3ª edición. 2020. Ed: Hernandez JC y Alvarez A. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas
  9. Abdulkarim K., Ridell B., Johansson P., et al. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *European Journal of Haematology* 2011;86:148-155
  10. 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
  11. Guidelines NCCN. Guidelines Myeloproliferative Neoplasms Version 1.2021. April 13,2021
  12. Landolfi R., Marchioli R., Kutti J., et al Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera *N Engl J Med* 2004;350(2):114-124
  13. Guglielmelli P and Vannucchi AM. Current management strategies for polycythemia vera and essential thrombocythemia *Blood Reviews* 2020 42 100714.
  14. Resolución expediente de financiación de ruxolitinib de Bifimed. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamento.s.do?metodo=verDetalle&cn=698272>
  15. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/besremi-epar-product-information_es.pdf)
  16. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/besremi>
  17. EMA/47444/2019 Committee for Orphan Medicinal Products Withdrawal Assessment Report
  18. Gisslinger H., Klade C., Georgiev P. et al. Ropoginterferon 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 Mar;7(3) e196-e208.
  19. Barosi G., Birgegard G., Finazzi G., et al. Response criteria for essential thrombocythemia and polycythemia vera: result of a European LeukemiaNet consensus conference. *Blood*. 2009 May 14;113(20):4829-33
  20. Haute Autorité de Sante (HAS). BESREMI (ropoginterferon alfa-2b. 23 de diciembre de 2020. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3225401/fr/besremi-ropeginterferon-alfa-2b#ancreDocAss](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225401/fr/besremi-ropeginterferon-alfa-2b#ancreDocAss)
  21. IQWiG/GBA (Institute for Quality and Efficiency in Health Care/Federal Joint Committee- Gemeinsamer Bundesausschuss) Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/about-us/methods/results/dossier-assessments/>
  22. UptoDate prognosis and treatment of polycythemia vera
  23. Bewersdorf JP, Giri S, Wang R, Podoltsev N, Williams RT, et al. Interferon alpha therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera - a systematic review and meta-analysis. *Bewersdorf et al. Leukemia*. 2021;35(6):1643-60. doi:10.1038/s41375-020-01020-4
  24. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jakavi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/jakavi-epar-public-assessment-report_en.pdf)

## GRUPO DE EXPERTOS

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Ana Isabel Terleira.** Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Clínico San Carlos.

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Enfermedades Raras No Oncológicas y Terapias Avanzadas. Subnodo de Enfermedades Raras No Oncológicas.**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Alianza General de Pacientes, la Asociación Española de Afectados por Linfoma, Mieloma y Leucemia, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REvalMed.

**ANEXO**

**Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares.**

<b>CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES COMPARADAS CON OTRAS ALTERNATIVAS SIMILARES</b>				
<b>Nombre</b>	<b>Ropeginterferon alfa-2b</b>	<b>Hidroxiurea</b>	<b>Peginterferon alfa 2a</b>	<b>Ruxolitinib</b>
Presentación	Besremi® 250 µg/0,5 ml y 500 µg/0,5 ml de solución para inyección en pluma precargada	Hydrea® 500 mg cápsulas duras	Pegasys® 90, 135 y 180 microgramos solución inyectable en jeringa precargada	Jakavi® 5,10,15,20 mg comprimidos
Posología	Fase de ajuste: dosis inicial 100 µg o 50 µg si se recibe otro tratamiento citorreductor. La dosis se aumenta en 50 µg cada dos semanas. Dosis máxima recomendada: 500 µg cada dos semanas	Dosis de ataque: 15-20 mg/kg/24 h Dosis de mantenimiento: 10 mg/kg/24 h	90 microgramos a la semana con ajuste posterior en función según hematocrito y recuentos plaquetarios	Dosis inicial de 10 mg dos veces al día. Si la eficacia se considera insuficiente y los recuentos sanguíneos son adecuados, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día como máximo, hasta una dosis máxima de 25 mg dos veces al día
Indicación aprobada en FT o no	Si	Si	No	Si
Efectos adversos	Las reacciones adversas más frecuentes son: leucopenia, trombocitopenia, artralgia, cansancio, elevación de la gamma-glutamyltransferasa, enfermedad pseudogripal, mialgia, fiebre, prurito, elevación de la alanina aminotransferasa, anemia, dolor en las extremidades, alopecia, neutropenia, elevación de la aspartato aminotransferasa, cefalea, diarrea, escalofríos, mareo y reacción en el punto de inyección (5,1 %). Reacciones adversas frecuentes: hipo e hipertiroidismo y tiroiditis, insomnio, ansiedad, alteración del estado del ánimo e inestabilidad emocional Las reacciones adversas graves son la depresión, fibrilación auricular y el trastorno por estrés agudo	Las reacciones adversas muy frecuentes fueron: Azoospermia y oligospermia, depresión de la médula ósea, leucopenia y disminución de linfocitos CD4, anorexia, pancreatitis (pacientes VIH tratados con antirretrovirales), estomatitis, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, rash maculopapular, eritema facial, eritema periférico, ulceraciones cutáneas, dermatomiositis, aumento de la creatinina en sangre, aumento de la urea en sangre, aumento del ácido úrico en sangre, fiebre, escalofríos, malestar y astenia. Dentro de las poco frecuentes esta descrito el cáncer de piel.	Las reacciones adversas muy frecuentes son: anorexia, depresión, ansiedad, insomnio, cefaleas, mareos, dificultad para concentrarse, disnea, tos, diarrea, náuseas, dolor abdominal, alopecia, dermatitis, prurito, sequedad de piel, mialgia, artralgia, pirexia, escalofríos, dolor, astenia, fatiga, reacción en el lugar de la inyección, irritabilidad. Como frecuentes esta la enfermedad pseudogripal y malestar general. También se ha descrito leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y aumento de los valores de alanina aminotransferasa. Del 1-5% de los pacientes tratados presentan anticuerpos neuralizantes. Anormalidades de la función tiroidea o empeoramiento de enfermedades tiroideas preexistentes. Otros efectos adversos graves son la ideación suicida e intento de suicidio.	Las reacciones adversas muy frecuentes son: Infecciones del tracto urinario, herpes zoster, anemia y trombocitopenia de cualquier grado CTCAE, hemorragias y hematomas, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, aumento de peso, mareo cefalea, estreñimiento, aumento de alanina transferasa y de aspartato aminotransferasa e hipertensión. Dentro de las frecuentes: Neumonía, anemia grado 3 CTCAE, trombocitopenia grado 3 CTCAE, neutropenia de cualquier grado y pancitopenia, hemorragia gastrointestinal, flatulencia, aumento de alanina aminotransferasa grado 3 CTCAE. Dentro de las poco frecuentes: Sepsis, reactivación del VHB, anemia, trombocitopenia, neutropenia grado 4 CTCAE, hemorragia intracraneal
Utilización de recursos	No	No	No	No

## REvalMed SNS

### Comisión Permanente de Farmacia

Conveniencia**	<p>Administración cada dos semanas subcutáneo</p> <p>Contraindicado en tiroidopatía previa excepto que esté controlada, trastornos psiquiátricos graves (depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio, enfermedad cardiovascular grave (clase <math>\geq 2</math> de la NYHA, arritmia cardíaca grave, estenosis coronaria significativa, angina inestable) ictus, infarto de miocardio reciente, enfermedad autoinmunitaria, inmunodeprimidos, combinación con telvibudina, cirrosis descompensada (B o C), enfermedad terminal renal</p>	<p>Administración vía oral</p> <p>Contraindicado durante el embarazo o periodo de lactancia, depresión de la médula ósea e historia previa o que actualmente presenten úlceras cutáneas y/o úlceras vasculíticas asociadas con el uso de hidroxiurea o interferón alfa</p>	<p>Administración semanal sc</p> <p>Contraindicado: hepatitis autoinmune, disfunción hepática grave o cirrosis hepática descompensada, enfermedad cardíaca grave previa incluida la cardiopatía inestable o no controlada durante los seis meses previos. Pacientes VIH-VHC con índice de Child-Pugh <math>\geq 6</math> excepto si solo se debe a hiperbilirrubinemia indirecta causada por medicamentos como atazanavir e indinavir. Combinación con telvibudina. En pacientes pediátricos con antecedentes de depresión grave, ideación suicida o intento de suicidio</p>	<p>Administración vía oral</p> <p>Contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes, embarazo y lactancia</p>
Otras características diferenciales			Utilización off label.	



**Tabla 2. Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT estudio PROUD-PV.**

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT (Referencia: Programa MADRE 4.0 2013)				
Variable evaluada en el estudio	Ropeginterferon alfa-2b (127)	Hidroxiurea (127)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p
<b>Resultado principal</b> RHC y bazo normal a los 12 meses (análisis de no inferioridad de -10%)	26/122 (21,31%)	34/123 (27,64%)	-6,57 (-17,23 a 4,09)	0,2233*
<b>Resultado secundario más relevante</b> RHC sin incluir tamaño del bazo a los 12 meses (análisis de no inferioridad definido post-hoc -20%)	53/123 (43,09%)	57/125 (45,60%)	-3,0 (-15,6 a 9,5)	0,63** 0,0028***
<b>Otros resultados secundarios</b>				
Respondedor a los 9 meses	43/123 (35,2%)	45/125 (38,1%)	-2,85 (-15,29 a 9,6)	0,6495
Tiempo hasta la primera respuesta (sin normalización del bazo), mediana	165 días	112 días	ND	ND
Duración de la respuesta, mediana	266 días	167 días	ND	ND
Cambio en la carga alélica JAK2 al final del tratamiento	30,7%	25,9%	ND	ND
Número de flebotomías realizadas	400 (94/127 pacientes; 74,0%)	276 (81/127 pacientes; 63,8%)	ND	ND
(*) Margen de No inferioridad -10%. (**) Diferencia de respuesta entre tratamientos (***) Margen de no inferioridad -20% ND no disponible				