

MEJORAS EN EL ABORDAJE DE LAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PH NEGATIVAS

Mielofibrosis: ¿qué están aportando los nuevos fármacos en la práctica clínica?

Blanca Xicoy-Cirici^{1*} y M. Esther Plensa-Alberca²

¹Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Barcelona;

²Hematología Clínica, Institut Català d'Oncologia, Consorci Sanitari del Maresme, Hospital Universitari de Mataró, Mataró, Barcelona. España

El ruxolitinib, un inhibidor de las Janus cinasas (JAK) 1 y 2, es el tratamiento estándar de la mielofibrosis desde 2011, ya que disminuye el tamaño del bazo y mejora los síntomas en una proporción elevada de pacientes, con una toxicidad aceptable. Tras su aparición se han desarrollado otros inhibidores de JAK (iJAK) con ciertas diferencias en cuanto a eficacia y perfil de toxicidad, por lo que el algoritmo terapéutico de la mielofibrosis ha cambiado.

La aprobación del ruxolitinib por las agencias reguladoras se basó en los datos de eficacia y seguridad obtenidos en los ensayos clínicos COMFORT-I y COMFORT-II^{1,2}. Entre el 30% y el 40% de los pacientes presentaron una reducción de al menos un 35% del volumen del bazo y aproximadamente la mitad experimentaron una mejora de los síntomas (al menos un 50%) y de la calidad de vida. El estudio JUMP, que incluyó a pacientes fuera de ensayo clínico con una cifra de plaquetas entre 50 y 100 × 10⁹/l y también a pacientes con riesgo intermedio con esplenomegalia palpable (≥ 5 cm), confirmó la eficacia y la seguridad del fármaco en estos subgrupos de pacientes. Además, tanto los ensayos clínicos como los estudios de vida real han evidenciado que la eficacia del tratamiento se traduce en un beneficio en la supervivencia (mediana de 5 años), aunque sea de forma indirecta, por una clara mejoría de los principales parámetros clínicos relacionados con la enfermedad³⁻⁶.

No obstante, en el día a día, la mayoría de los pacientes a los 3-5 años ha suspendido el ruxolitinib por pérdida de respuesta, progresión de la enfermedad

o toxicidad. Estos pacientes tienen una supervivencia muy corta (mediana de aproximadamente 1 año)⁷.

Un reto en esta enfermedad es identificar las condiciones de fracaso o respuesta subóptima al ruxolitinib y el momento del cambio de tratamiento. El índice pronóstico RR6, que considera la dosis, la respuesta esplénica y la necesidad de transfusiones, puede ser útil porque permite identificar de forma temprana aquellos pacientes que pueden beneficiarse de un cambio de tratamiento, e incluso valorar la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico en los pacientes identificados de alto riesgo según este índice⁸. Existen también documentos de consenso que definen los criterios de refractariedad, pérdida de respuesta, intolerancia y progresión de la enfermedad para ayudar a tomar decisiones en la vida real⁹. En esta situación entran en juego otros iJAK (fedratinib, momelotinib) o, si está disponible, un fármaco en investigación.

Las citopenias, que son prevalentes en la mielofibrosis, se agravan aún más con el uso de los iJAK dado que la señalización de JAK-STAT a través de los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina regula la producción de hematíes y plaquetas, y este mecanismo se ve inhibido con dichos fármacos. La anemia y la trombocitopenia que aparecen o empeoran durante el tratamiento limitan el uso de ruxolitinib y fedratinib en pacientes con citopenias. La inhibición de ACVR1, que reduce la producción de hepcidina y mejora la eritropoyesis, es una nueva estrategia de tratamiento de la anemia. En este sentido, el momelotinib inhibe ACVR1 además de la vía JAK-STAT, por lo que es la alternativa

*Correspondencia:

Blanca Xicoy-Cirici

E-mail: bxicoy@iconcologia.net

Recibido: 06-07-2025

Aceptado: 06-08-2025

DOI: 10.24875/SANGRE.M25000063

Disponible en internet: 02-10-2025

Sangre. 2025;44(Supl 2):57-61

www.revistasangre.com

0036-4355 / © 2025 Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ideal a fármacos como el danazol o los glucocorticoides en pacientes en los que el ruxolitinib no está indicado debido a esta citopenia¹⁰.

La aprobación del momelotinib en primera y segunda línea para pacientes con mielofibrosis sintomática y anemia se ha conseguido gracias a los estudios aleatorizados SIMPLIFY-1 y 2 y MOMENTUM. El beneficio clínico no se restringe a la anemia (independencia transfusional en alrededor del 35% de los pacientes), sino que también reduce el tamaño del bazo (7-26%) y mejora la sintomatología en un 25-28% de los pacientes¹⁰⁻¹². Además, el momelotinib es seguro en pacientes con trombocitopenia marcada y se puede utilizar siempre que la cifra de plaquetas sea de al menos $25 \times 10^9/l$. Esto es importante porque la trombocitopenia condiciona la dosis de ruxolitinib y la reducción de dosis limita su eficacia (generalmente se requiere un mínimo de 10 mg dos veces al día para obtener respuestas clínicas significativas). El beneficio clínico del momelotinib también se ha demostrado en la vida real (Tabla 1). Es interesante destacar que la supervivencia de los pacientes tratados con momelotinib tras el fracaso con ruxolitinib es de alrededor de 3 años, y es el doble en comparación con la observada en pacientes tratados con el mejor tratamiento disponible¹¹⁻¹⁴.

El pacritinib, un inhibidor de JAK2/IRAK1/FLT3/AVCR1, está aprobado en los Estados Unidos de América para pacientes con una cifra de plaquetas inferior a $50 \times 10^9/l$. En España, solo está disponible dentro del ensayo clínico PACIFICA (NCT03165734), que lo compara con el tratamiento escogido por el investigador, del cual aún no se dispone de resultados.

El fedratinib, un inhibidor selectivo de JAK2, también ha demostrado su seguridad y eficacia en pacientes con trombocitopenia (cifra de plaquetas entre 50 y $100 \times 10^9/l$). La aprobación de este fármaco se logró gracias a los estudios JAKARTA. En el ensayo clínico confirmatorio FREEDOM-2, una proporción significativamente mayor de pacientes que cambiaron de ruxolitinib a fedratinib lograron una reducción en el tamaño del bazo de al menos el 35%, comparados con aquellos que continuaron con el mejor tratamiento disponible, que en la mayoría de los casos fue ruxolitinib (36% frente a 6%, $p < 0,001$)¹⁵. El beneficio clínico del fedratinib también ha sido demostrado fuera de ensayos clínicos, principalmente en pacientes con enfermedad avanzada, tratados previamente con ruxolitinib y con criterios de fracaso a ruxolitinib no homogéneos¹⁶ (Tabla 1). Por ello, el fedratinib queda prácticamente relegado a la situación de fracaso a ruxolitinib, aunque los resultados del estudio JAKARTA, que comparaba fedratinib con placebo en

primera línea, sugieren que las respuestas esplénicas serían comparables a las de ruxolitinib en una población superponible, y por ello podría valorarse su utilización en pacientes cuya trombocitopenia condicionara mucho la dosis de ruxolitinib. El fedratinib se ha comparado solo de forma indirecta con el momelotinib¹⁷.

Algoritmo terapéutico y aspectos prácticos

La disponibilidad de varios iJAK ha cambiado la perspectiva del tratamiento y, hoy en día, antes de iniciarlo se deben considerar tres aspectos: el perfil del paciente (asintomático/sintomático, riesgo bajo/alto, fenotipo proliferativo/citopénico), el perfil de eficacia y toxicidad del iJAK, y la línea de tratamiento (Fig. 1).

No hay evidencia de que el tratamiento con iJAK sea beneficioso en pacientes sin esplenomegalia sintomática o sin otros síntomas, por lo que en estos casos está indicada la abstención terapéutica y el seguimiento del paciente. Evidentemente, si el perfil es mieloproliferativo se debe iniciar la citorreducción.

En pacientes de hasta 70 años de edad y alto riesgo según el índice MIPSS70 o sus variantes, se debe considerar la realización de un trasplante alogénico teniendo en cuenta también los factores relacionados con el trasplante (tipo de donante, estado general, etc.)¹⁸. Se recomienda el uso de ruxolitinib (o fedratinib) hasta el día del inicio del acondicionamiento para mejorar el estado general y lograr la mayor reducción del tamaño del bazo, y así evitar al máximo un rebrote de citocinas y la pérdida del injerto postrasplante¹⁹. También puede considerarse la radioterapia esplénica porque es poco tóxica, aunque la evidencia sobre su eficacia es limitada.

Antes de iniciar el tratamiento con un iJAK hay que considerar su perfil de toxicidad. Con ruxolitinib, además de las citopenias se ha documentado un aumento de la incidencia de infecciones oportunistas, como el herpes zóster, y de neoplasias cutáneas no melanoma, que también pueden ocurrir con otros iJAK. Se recomienda una vacuna inactivada contra el herpes zóster en todos los pacientes que reciben estos fármacos. El momelotinib y el fedratinib pueden causar toxicidad digestiva leve o moderada (con fedratinib debe intensificarse la profilaxis antiemética y antidiarreica), y se deben monitorizar la lipasa, la amilasa y la función renal (con momelotinib y fedratinib). El momelotinib se asocia con riesgo de neuropatía periférica, hipotensión con la primera dosis y toxicidad hepática. Se ha descrito también algún caso de poliglobulia en pacientes con mielofibrosis secundaria a policitemia verdadera

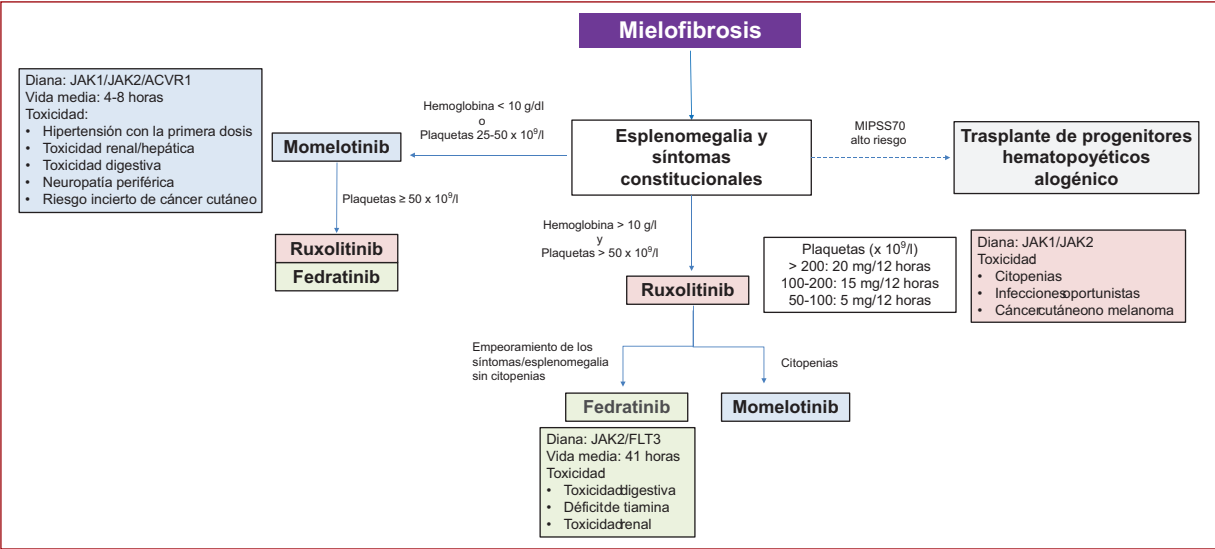


Figura 1. Propuesta de algoritmo terapéutico. MIPSS70: Mutation-Enhanced International Prognostic Score System.

Table 1. Principales estudios de vida real con fedratinib y momelotinib

	Autores y publicación	n	Edad (mediana, años)	Ruxolitinib previo, %	Respuesta esplénica, %	Respuesta síntomas, %	Respuesta anemia, %	Mediana seguimiento, meses
Fedratinib	Mascarenhas et al., Blood 2021	150	68 (media)	100%	55 (media reducción)	> 50% reducción global	-	5
	Passamonti, Future Oncol 2024	150	68,7	100	66,8	42% (DR)	-	13,8
Mometotinib	Rampotas et al., Blood 2024	85	72,1	77,6	43 (ELN)	24 (n = 21) (ELN)	79/85 36,7 (semana 6) 43,8 (3 meses)	7,6
	Pérez-Lamas et al., Blood 2024	154	72	83	57 (14/26) 1L 50 (58/128) 2L (cualquier respuesta) 3/9 1L 7/32 2L (ELN)	79%	1L: 50 IT; mediana aumento Hb 0,7 g/dl 2L: 52% IT; mediana aumento Hb 0,9 g/dl	5

tratada con momelotinib. Durante el desarrollo clínico del fedratinib se notificaron casos de encefalopatía relacionada con deficiencia de tiamina, por lo que esta debe suplementarse durante el tratamiento.

La anemia y la trombocitopenia van a condicionar claramente el tratamiento con iJAK. Un paciente con anemia (hemoglobina < 10 g/dl) y trombocitopenia moderada-grave (plaquetas ≥ 25 × 10⁹/l) es claramente candidato a momelotinib. El ruxolitinib controla muy bien los síntomas y estaría indicado especialmente en

pacientes con esplenomegalia importante y un fenotipo más proliferativo (cifra de plaquetas mayor de 100 × 10⁹/l, anemia leve). Además, con ruxolitinib los niveles de hemoglobina pueden mantenerse con eritropoyetina, reducción temporal de la dosis o transfusiones de hematíes, y debe recordarse que la anemia inducida por el fármaco mejora a los 3 meses.

En primera línea, los ensayos clínicos han confirmado los beneficios clínicos del ruxolitinib y del momelotinib. La anemia provocada por el ruxolitinib en los

primeros meses no requiere necesariamente un cambio de iJAK; sin embargo, si las citopenias son relevantes y se prolongan durante el tratamiento, puede ser beneficioso cambiar a momelotinib. En este sentido, el fedratinib también sería una opción en primera línea en pacientes en los que predomina la esplenomegalia o con síntomas cuando la cifra de plaquetas está entre 50 y $100 \times 10^9/l$.

La elección del iJAK en segunda línea se basa también en las características clínicas y los objetivos del tratamiento, considerando siempre el iJAK utilizado en primera línea. En pacientes en los que el objetivo principal es reducir la esplenomegalia relacionada con la enfermedad y no se ha logrado a pesar de las dosis máximas toleradas de ruxolitinib, se puede considerar el uso de fedratinib si no hay citopenias importantes.

El cambio de ruxolitinib a momelotinib, o viceversa, puede hacerse directamente sin reducción gradual ni lavado. Sin embargo, el cambio de ruxolitinib o momelotinib a fedratinib requiere superponer los dos fármacos y reducir gradualmente la dosis (valorar asociar glucocorticoides), debido al cese de la inhibición de JAK1 y la larga vida media del fedratinib, que puede causar un rebrote de los síntomas por un aumento brusco de las citocinas²⁰.

Futuro y reflexiones

Los ensayos clínicos con iJAK se han centrado en la mejora de la esplenomegalia y los síntomas, y hasta ahora ha sido una forma útil de evaluar el beneficio sintomático y la mejora de la calidad de vida de los pacientes, pero es momento de ir más allá y buscar de forma activa una modificación de la evolución natural de la enfermedad con fármacos que tienen un mecanismo de acción diferente y que abordan otros aspectos biológicos de la enfermedad, como la reducción de la fibrosis y de la carga alélica de mutaciones, entre otros. En este sentido, están en marcha estudios de combinación con ruxolitinib en primera línea o en pacientes con respuesta subóptima, o en monoterapia en situación de refractariedad. Mención especial merece el ensayo clínico para segunda línea IMPactMF (NCT04576156) con imetelstat comparado con el mejor tratamiento disponible en pacientes de alto riesgo, que tiene por primera vez como objetivo principal la mejora de la supervivencia. Por otro lado, un objetivo adicional del tratamiento podría ser reducir el riesgo de transformación a leucemia, pero una proporción significativa de leucemias secundarias a mielofibrosis carecen de la mutación *driver*, lo cual sugiere

que la supresión del clon mieloproliferativo podría no equivaler siempre a una supervivencia libre de leucemia a largo plazo.

Los ensayos con iJAK muestran que los resultados son peores cuando la enfermedad está en fase avanzada. Ello sugiere que deberíamos intervenir en fases más tempranas de la mielofibrosis, como en los pacientes asintomáticos de bajo riesgo, pero esto no ha sido demostrado hasta ahora.

Los datos preliminares comunicados de los ensayos clínicos de combinación con ruxolitinib no han demostrado de momento un beneficio claro respecto a ruxolitinib administrado de forma aislada, y suelen ser más estrictos en cuanto a los criterios de inclusión y exclusión por el potencial aumento de la toxicidad con la combinación. Teóricamente, con los dobletes se conseguirían respuestas más rápidas y profundas antes de un trasplante alogénico que con ruxolitinib, pero esta estrategia aún no ha sido abordada de forma activa. Algunos fármacos, como el luspatercept y el elritrecept, pueden mejorar la anemia secundaria al ruxolitinib, pero solo se dispone de datos preliminares.

En la era de los iJAK, los pacientes con mielofibrosis viven más (probablemente por la mejora de su situación clínica o por la mejora de la anemia), pero la eficacia de estos fármacos es limitada en el tiempo; no hay que olvidar que solo un trasplante alogénico puede evitar la progresión y garantizar una supervivencia a largo plazo. Al margen del trasplante, fármacos como los inhibidores de las proteínas BET o la inmunoterapia con compuestos anti-CD3/anti-CALR podrían cambiar el curso de la enfermedad significativamente, pero estos fármacos todavía están en fases tempranas de desarrollo.

Conclusiones

Los iJAK han cambiado el enfoque terapéutico de la mielofibrosis. El algoritmo de tratamiento debe tener en cuenta el perfil del paciente, la eficacia y la toxicidad del iJAK, y la línea de tratamiento. El uso de ruxolitinib está condicionado por la anemia o la trombocitopenia; se puede asociar eritropoyetina cuando la anemia es leve o moderada. El fedratinib sería el tratamiento de elección cuando el problema principal es la esplenomegalia, especialmente tras el fracaso con ruxolitinib. El momelotinib en primera o segunda línea es ideal en presencia de anemia. Siempre que sea posible se debe incluir a los pacientes en ensayos clínicos para poder generar nuevas evidencias sobre el potencial cambio de parámetros biológicos que puedan modificar la evolución

natural de la mielofibrosis. El trasplante alogénico sigue siendo el único tratamiento curativo.

Referencias

- Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus bestavailable therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787-98.
- Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:799-807.
- Al-Ali HK, Griesshammer M, Foltz L, Palumbo GA, Martino B, Palandri F, et al. Primary analysis of JUMP, a phase 3b, expanded-access study evaluating the safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis, including those with low platelet counts. *Br J Haematol*. 2020;189:888-903.
- Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Cervantes F, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. *J Hematol Oncol*. 2017;10:156.
- Guglielmelli P, Ghirardi A, Carobbio A, Masciulli A, Maccari C, Mora B, et al. Impact of ruxolitinib on survival of patients with myelofibrosis in the real world: update of the ERNEST study. *Blood Adv*. 2022;6:373-5.
- Barosi G, Gale RP. Does ruxolitinib really prolong survival in individuals with myelofibrosis? Never-ending story. *Blood Adv*. 2022;6:2331-3.
- Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, Polverelli N, Elli EM, Benevolo G, et al. Life after ruxolitinib: reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer*. 2020;126:1243-52.
- Maffioli M, Mora B, Ball S, Iurlo A, Elli EM, Finazzi MC, et al. A prognostic model to predict survival after 6 months of ruxolitinib in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2022;6:1855-64.
- Mascarenhas J, Nguyen H, Saunders A, Oliver L, Tomkinson H, Perry R, et al. Defining ruxolitinib failure and transition to next-line therapy for patients with myelofibrosis: a modified Delphi panel consensus study. *Future Oncol*. 2023;19:763-77.
- Duminuco A, Chifotides HT, Giallongo S, Giallongo C, Tibullo D, Palumbo GA. ACVR1: a novel therapeutic target to treat anemia in myelofibrosis. *Cancers*. 2023;16:154.
- Mesa R, Harrison C, Oh ST, Gerds AT, Gupta V, Catalano J, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2022;36:2261-8.
- Kiladjian JJ, Vannucchi AM, Gerds AT, Gupta V, Verstovsek S, Egyed M, et al. Momelotinib in myelofibrosis patients with thrombocytopenia: post hoc analysis from three randomized phase 3 trials. *Hema*. 2023;7:e963.
- Pérez-Lamas L, Segura A, Mora E, Hidalgo M, Paz A, De Las Heras N, et al. Outcomes of chronic myeloid leukemia patients after therapeutic failure to asciminib, a multicenter observational study. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):3177.
- Rampotas A, Torre E, Carter-Brzezinski L, Duminuco A, Cadman-Davies L, Chee A, et al. Real world efficacy and safety of momelotinib for myelofibrosis: evaluation of a UK-wide study confirms 40% anaemia response rate in a non-clinical trial cohort. *Blood*. 2024;144(Suppl 1):1804.
- Harrison CN, Mesa R, Talpaz M, Al-Ali HK, Xicoy B, Passamonti F, et al. Efficacy and safety of fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (FREEDOM2): results from a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2024;11:e729-40.
- Mascarenhas J, Harrison C, Schuler TA, Liassou D, Garretson M, Miller TA, et al. Real-world use of fedratinib for myelofibrosis following prior ruxolitinib failure: patient characteristics, treatment patterns, and clinical outcomes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2024;24:122-32.
- Masárova L, Verstovsek S, Palandri F, Mesa R, Harrison C, Sajeev G, et al. Indirect treatment comparison of momelotinib vs fedratinib safety in patients with myelofibrosis. *Future Oncol*. 2025;21:2077-87.
- Passamonti F. Stem cell transplant in MF: it's time to personalize. *Blood*. 2019;133:2118-20.
- Mascarenhas J, Harrison C, Schuler T, Miller TA, Liassou D, Giegerich S, et al. The use of fedratinib (FEDR) for myelofibrosis (MF) as a potential bridge to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) after ruxolitinib (RUX) failure: real-world assessment of treatment characteristics and spleen, symptoms, and hematologic response. *Transplant Cell Ther*. 2024;30:S372.
- McLornan DP, Psaila B, Ewing J, Innes A, Arami S, Brady J, et al. The management of myelofibrosis: a British Society for Haematology guideline. *Br J Haematol*. 2024;204:136-45.