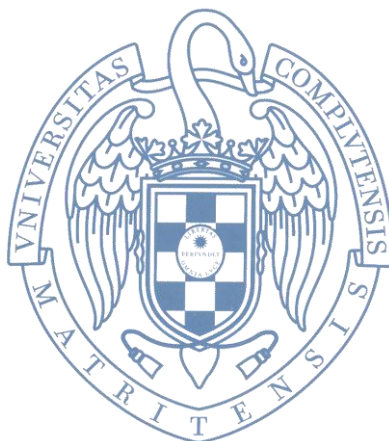


UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA



Trabajo Fin de Grado

**NUEVA LINEA TERAPEÚTICA PARA EL
TRATAMIENTO DE LA MIELOFIBROSIS:
RUXOLITINIB**

Autores:

Alejandra de Andrés Saldaña (71163118-Z)

Francisco Javier Checa Fernández (53557816-Q)

Blanca Ruiz Montesinos (51122013-M)

Tutora:

Dra. Mercedes Méndez Marco Hospital Ruber Internacional

Convocatoria: Junio 2015

Resumen

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa que puede aparecer *de novo*, Mielofibrosis Primaria, o derivar de Policitemia Vera o Trombocitopenia Esencial.¹ La MF se caracteriza por fibrosis en la médula ósea, hematopoyesis extramedular, esplenomegalia progresiva, citopenia y leucoeritroblastosis. La calidad de vida de los pacientes con MF se ve altamente afectada por estos síntomas y otros relacionados con esta enfermedad (sudoración nocturna, fiebre y pérdida de peso, edema periférico y prurito).

Aproximadamente el 60% de los pacientes con MF presentan la mutación V617F en el gen codificante proteína JAK2, y el resto de pacientes tienen alterada de alguna forma la vía de señalización JAK-STAT, independientemente del gen mutado.

Ruxolitinib es un potente inhibidor selectivo de JAK1/JAK2, quinasas mediadoras de la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento, importantes para la hematopoyesis y la función inmune.

Este nuevo fármaco, administrado por vía oral, ha demostrado reducir la esplenomegalia y mejorar la sintomatología de la enfermedad, prolongando la supervivencia global de los pacientes en comparación con la mejor terapia disponible (MTD).

Palabras clave

Mielofibrosis, ruxolitinib, tratamiento, revisión.

Abreviaturas

HEM: Hematopoyesis extramedular

MTD: Mejor terapia disponible

IR: Insuficiencia renal

NMP: Neoplasias mieloproliferativas

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

PV: Policitemia Vera

MF: Mielofibrosis

TE: Trombocitopenia Esencial

MFP: Mielofibrosis primaria

Tpo: Trombopoyetina

Introducción y antecedentes

La mielofibrosis es una enfermedad con una incidencia anual de entre 0,5 y 1,5 casos por cada 100.000 habitantes.² Se clasifica dentro de las enfermedades raras siguiendo el criterio de la Unión Europea. No obstante, una *enfermedad rara* no solo se define por su baja prevalencia sino también en función de su relevancia clínica. Debe tratarse de una afección que ponga en peligro la vida o conlleve una discapacidad crónica o grave.

Las terapias anteriormente disponibles se limitaban al tratamiento de la sintomatología de la enfermedad. Desde la Agencia Europea del Medicamento se ha intentado promover la investigación de nuevas terapias para las enfermedades raras, a través de los medicamentos huérfanos.

Ruxolitinib ha sido el primer inhibidor JAK estudiado en ensayos clínicos (a partir de 2007, COMFORT I, COMFORT II) abriendo una nueva alternativa terapéutica. El mecanismo de acción de este fármaco permite atacar directamente a la raíz genética de la enfermedad, con prometedores resultados: el inicio de una nueva línea de investigación.

Objetivos

- Estudiar la mielofibrosis, profundizando en las causas genéticas implicadas: alteración de la vía JAK-STAT.
- Realizar una aproximación a las terapias emergentes, Ruxolitinib, evaluando eficacia y seguridad, así como el impacto en la calidad de vida de los pacientes.
- Comparar esta nueva línea de tratamiento con las mejores terapias existentes.

Metodología

Durante este trabajo se realizará una revisión bibliográfica sobre la mielofibrosis y las terapias existentes. Para realizar una correcta aproximación al fármaco Ruxolitinib se prestará especial atención al análisis de distintos estudios clínicos y artículos científicos de prestigiosas publicaciones, tales como *Blood (The American Society of Hematology)* y *The New England Journal of Medicine*.

Resultados y discusión

1. MIELOFIBROSIS: LA ENFERMEDAD

La mielofibrosis es una enfermedad neoplásica clonal crónica englobada dentro de las NMP BCR/ABL o Filadelfia negativas. Se caracteriza por la expansión clonal de líneas celulares desde la célula madre hematopoyética, llevando a una hiperplasia medular con la consecuente liberación aumentada de citoquinas que dan lugar a depósitos de tejido fibroblástico. Esto provoca fibrosis, neoangiogénesis y osteoesclerosis. La desregulación de la vía JAK-STAT es un componente patogénico central en la mielofibrosis.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Es una enfermedad que afecta a cualquier edad, siendo a los 67 años, la edad media de diagnóstico. La supervivencia es de 5,7 años de media en los pacientes con MFP³.

1.2. FASES

Proceso patológico primario (fase prefibrótica): trastorno clonal de células madre hematopoyéticas que llevan a una mieloproliferación crónica e hiperplasia de megacariocitos atípicos en la médula ósea. Nos encontramos con un estadio primario hipercelular donde se ve aumentada la serie granulocítica y megacariocítica, y hay disminución de la eritropoyesis.

Componente secundario (fase fibrótica): cambios estomales en la médula ósea. Existe una disminución de la celularidad hematopoyética, dando lugar a citopenias medulares. También se da fibrosis colágena y a menudo osteoesclerosis. En esta segunda fase, el organismo lleva a cabo una HEM, origen de metaplasia mieloide, principalmente en el bazo.

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El 90% de los pacientes con MF tienen esplenomegalia debida a la HEM. Esta esplenomegalia, provoca dolor abdominal, alteraciones en la función gastrointestinal, dificultad en el movimiento corporal, saciedad temprana, disminución del peso, entre otras manifestaciones.

La HEM puede llevar además a una afectación del hígado, aumentando el riesgo de hipertensión portal o infarto esplénico.

Otra característica clínica son las citopenias, provocadas por la elevación de citoquinas y por el secuestro esplénico. La más característica es la anemia, consecuencia de la hematopoyesis

ineficaz, de la disminución de las reservas en médula ósea por los procesos de fibrosis y osteosclerosis. Paralelamente puede darse trombocitosis y leucocitosis, o trombocitopenia y leucopenia.

Los síntomas constitucionales de la mielofibrosis primaria se deben al estado hipermetabólico del organismo y son: sudoración nocturna, pérdida de peso (> 10%) y fiebre. Suelen ir acompañados de astenia, debida tanto a la anemia como a la esplenomegalia. La HEM puede afectar a otras partes del cuerpo dando lugar a más síntomas. Los signos clínicos derivados de la hipertensión portal, ascitis y varices esofágicas también son considerados manifestaciones clínicas de la mielofibrosis primaria.

Por último una hipertensión pulmonar secundaria al desarrollo de la enfermedad tromboembólica, la HEM en el pulmón o la fibrosis pulmonar. Esta hipertensión puede llevar a disnea progresiva, insuficiencia cardiaca y hepática.

1.4. DIAGNÓSTICO

La MFP, se diagnóstica siguiendo los criterios dictados por la ONU en 2008. Se deben cumplir al menos tres criterios mayores y dos menores.

Criterios Mayores:

1. Proliferación megacariocítica y atípica, con o sin fibrosis (reticulina/colágeno) u osteosclerosis. En ausencia de proliferación megacariocítica atípica, los cambios de los megacariocitos han de estar acompañados de proliferación granulocítica positiva y reducción de eritropoyesis.
2. Negativo para BCR-ABL sin alcanzar los criterios para otros trastornos mieloides (PV, LMC (BCR-ABL +), Síndrome Mielodisplásico y otros).
3. JAK2V617F u otro marcador clonal, o sin evidencias de otras enfermedades reactivas como: fibrosis secundaria a infección, trastorno autoinmune, otras condiciones de infecciones crónicas, leucemia de células pilosas, otras neoplasias linfoides, cáncer metastásico o mielopatías crónicas.⁴

Criterios Menores:

1. Leucoeritroblastosis.
2. Aumento de LDH sérica.
3. Anemia.
4. Esplenomegalia palpable.

1.5. PRONÓSTICO

El pronóstico de supervivencia puede ser determinado a través de tres índices:

- A. **El IPSS (*International Prognostic Scoring System*)**, éste sistema permite dar con un pronóstico en el momento del diagnóstico de la MFP, pudiendo llevar a error si la evolución de la misma es muy rápida.
- B. **El DIPSS (*Dynamic IPSS*)**, puede ser aplicado a cualquier momento evolutivo de la enfermedad.
- C. **El índice DIPSS-Plus**, añade más variables y su puntuación deriva del modelo DIPSS.

VARIABLES (cada una vale un punto)	RESULTADOS
<ul style="list-style-type: none"> » Edad > 65 años » Síntomas Constitutivos (sudoración nocturna, pérdida de peso >10% y fiebre) » Hemoglobina < 10g/dL (Valores normales: 13-16 g/dL) » Leucocitos > 25x10⁹/L (Valores normales: 4x10⁶-11x10⁶/L) » Blastos en sangre ≥ 1% <p>VARIABLES AÑADIDAS EN DIPSS-PLUS :</p> <ul style="list-style-type: none"> » Plaquetas < 100x10⁹/L » Necesidad de transfusión de glóbulos rojos » Cariotipo desfavorable 	<p>IPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> » <u>Bajo Riesgo</u>: 0 puntos. Supervivencia Media de 135 meses. » <u>R. Intermedio 1</u>: 1 Punto. SM: 95 meses. » <u>R. Intermedio 2</u>: 2 Puntos. SM: 48 meses. » <u>Riesgo Alto</u>: 3-5 puntos. SM: 27 meses.
	<p>DIPSS</p> <ul style="list-style-type: none"> » <u>Bajo Riesgo</u>: 0 puntos S.M : >300 meses » <u>R. Intermedio 1</u>: 1-2 puntos SM: 170 meses. » <u>R. Intermedio 2</u>: 3-4 puntos. SM: 48 meses. » <u>Riesgo Alto</u>: 5-6 puntos SM: 18 meses.
	<p>DIPSS-Plus</p> <ul style="list-style-type: none"> » <u>Bajo Riesgo</u>: 0 puntos. S.M : 185 meses » <u>Riesgo Intermedio 1</u>: 1 puntos. SM 78 meses » <u>Riesgo Intermedio 2</u>: 2-3 puntos. SM 35 meses » <u>Riesgo Alto</u>: 4-6 puntos. SM: 16 meses

2. TRATAMIENTO ACTUAL DE LA MIELOFIBROSIS

El objetivo principal del tratamiento de esta patología es la prolongación de la supervivencia, actualmente sólo es posible mediante un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. En caso de no ser posible, los objetivos deben ser la paliación de los síntomas y la mejora de la calidad de vida del paciente.

2.1. TRASPLANTE ALOGÉNICO

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos supone la única oportunidad de cura para la mielofibrosis⁵. Resulta controvertido por la avanzada edad de los pacientes con MF y la elevada mortalidad relacionada con el procedimiento (15-30%). La mutación V617F JAK2, puede emplearse como marcador de enfermedad mínima residual tras el trasplante con objeto de instaurar inmunoterapia. Los pacientes PCR negativo en los 6 meses posteriores tienen un riesgo de recaída del 5%.

2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Las principales terapias paliativas se centran en el tratamiento de anemia y esplenomegalia. Estos fármacos no han sido objeto de ensayos clínicos de fase III y no han demostrado alargar la vida de los pacientes ni modificar el desarrollo de la enfermedad⁶

Agentes estimuladores de eritropoyesis

Los agentes estimuladores de eritropoyesis (AEEs) se administran a pacientes con mala producción endógena de eritropoyetina y anemia moderada (Hb<10gr/dl sin dependencia transfusional). El uso de darbepoetina α ha demostrado mejorías de la anemia en el 40% de los pacientes con una duración de los resultados de 12 meses.⁷

Uso de andrógenos

Se utilizan en el tratamiento de la anemia cuando el paciente presenta niveles adecuados de Epo endógena y/o esplenomegalia acompañante y/o en caso de fallo del tratamiento inicial con AEEs. El danazol, es el más utilizado y ha demostrado resultados de eficacia del 40%, aunque acompañado de numerosas complicaciones y efectos adversos.

Fármacos inmunomoduladores

La talidomida, lenalidomida y pomalidomida antagonizan *in vitro* la angiogénesis y expresión del TNF e IL-6. Aunque han demostrado mejorar la anemia en un 29% y 22% respectivamente, se relacionan con elevadas tasas de abandono debido a sus efectos adversos, principalmente en toxicidad hematológica.

Corticoesteroides

Su uso en el tratamiento de la anemia y paliación de síntomas constitucionales presenta tasas de respuesta próximas al 30%.⁸ Se pueden utilizar en combinación con andrógenos o inmunomoduladores aumentando así su efectividad.

Quimioterapia

El tratamiento citorreductor clásico para la MF (hidroxiurea o hidroxycarbamida) ha demostrado una eficacia muy limitada, con resultados extraídos de pocos estudios, en un número limitado de pacientes, podemos considerar los resultados variables e inconsistentes. Requiere el uso de dosis elevadas, con efecto mielotóxico y tratamiento prolongado.

2.3. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Terapia transfusional

La transfusión de concentrados de hematíes, no ha demostrado eficacia en ensayos clínicos aleatorizados, aunque su uso es estándar en pacientes con MF⁹ y está indicado en todos los pacientes con Hb < 7gr/dl. Su principal complicación es la alo sensibilización eritrocitaria.

Esplenectomía

Opción terapéutica paliativa para tratar síntomas como: dolor abdominal que no responde al tratamiento farmacológico, hipertensión portal sintomática, trombocitopenia y síntomas hipercatabólicos graves (caquexia).

La mortalidad preoperatoria es del 5-10%. Las complicaciones perioperatorias que ocurren en el 25% de los casos, están asociadas a trombosis venosas abdominales y hemorragias. La supervivencia media después de la esplenectomía es de entre 12 y 24 meses.

Radioterapia

Alternativa terapéutica en pacientes con dolor abdominal y molestias relacionadas con el bazo o el hígado hipertrófico que no responden a ningún tratamiento farmacológico. Puede estar indicada en pacientes que presenten síntomas de hipertensión portal. La respuesta es transitoria (3-6 meses) y se asocia a un 10% de mortalidad secundaria a pancitopenia severa.

3. DESREGULACIÓN EN LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑALES: VÍA JAK-STAT

En la actualidad se desconoce la mutación o mutaciones capaces de originar la MF, aunque sabemos que la enfermedad está asociada a la desregulación de la transducción de señales de

la vía JAK-STAT. Para poder comprender la terapéutica de la MF, es necesario conocer y estudiar el funcionamiento de esta vía, las proteínas que la componen y las alteraciones que pueden tener lugar relacionadas con ésta y otras patologías.

3.1. QUINASAS IMPLICADAS: FAMILIA JAK

La familia de las quinasas Janus (JAK) comprende un grupo de proteínas tirosina-quinasa que catalizan la transferencia de grupos fosfato a residuos específicos del aminoácido de otras proteínas¹⁰. En mamíferos la familia está compuesta por: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Estructuralmente están constituidas por 7 regiones de homología. Cada proteína JAK está formada por un dominio quinasa (JH1), un dominio pseudo-quinasa enzimáticamente inactivo (JH2), un dominio SH2 (JH3, JH4) y un dominio FERM (JH5-7).¹¹

3.2. ACTIVACIÓN DE LA VÍA JAK-STAT

Varias combinaciones de proteínas JAK, homodímero JAK1, JAK2, o bien heterodímeros, se asocian de forma selectiva con receptores de citoquina, tras la activación específica de estos, para transmitir sus señales¹². Estas quinasas están implicadas en el crecimiento, supervivencia y desarrollo de multitud de células, siendo de especial importancia para las células inmunes y hematopoyéticas.

Mientras JAK1 desempeña un papel en la formación de los linfocitos, los receptores necesarios para el desarrollo y proliferación de las células hematopoyéticas utilizan la proteína JAK2. Su activación por parte de IL-3, EPO, Tpo, GM-CSF, IL-5 e IFN- γ es esencial para el desarrollo y proliferación de glóbulos rojos, monocitos, granulocitos y plaquetas.

Actualmente se sabe que la familia de proteínas JAK ejerce su efecto a través de la activación de las proteínas STAT, constituyendo la vía de señalización JAK-STAT:

- Previa unión de la citoquina, el receptor dispone de al menos dos cadenas. En el dominio citoplasmático del receptor están unidas las quinasas JAK por su dominio FERM.
- La unión de la citoquina al receptor da lugar a la dimerización del mismo, aproximándose, y las proteínas JAK asociadas, se fosforilan entre sí y quedan activadas, permitiendo la fosforilación del dominio citoplasmático del receptor.
- Los receptores de citoquina fosforilados originan sitios de acoplamiento para proteínas intracelulares específicas como las STAT. Los factores de transcripción STAT se unen a estos lugares, siendo fosforilados y activados por proteínas JAK.

- Los STAT activados dimerizan, se translocan al núcleo y allí regulan la transcripción génica a través de su unión a secuencias específicas del genoma.¹³

3.3. ALTERACIÓN DE LA VIA JAK-STAT

Los avances realizados durante la última década sugieren que la activación constitutiva de la vía JAK-STAT es crucial en la patogénesis de las tres neoplasias proliferativas clásicas.

Si bien la hematopoyesis clonal fue descrita en algunas enfermedades mieloproliferativas hace más de treinta años, la etiología molecular no se conoció hasta que, en 2005, varios grupos de investigación reportaran la mutación somática en JAK2 (JAK2V617F) en pacientes con PV y un subgrupo de pacientes con TE y MF¹⁴. En pacientes que no presentaban esta alteración, se han detectado mutaciones en el exón 12 de JAK, en el gen receptor de Tpo y en el gen de la CALR, entre otras.

Mutación JAK2V617F

Se trata de la mutación más prevalente en las NMP BCR/ABL negativas. La mutación JAK2V617F, está presente en el 50% de pacientes con MF, el 95-100% de pacientes con PV y el 50-60% de pacientes con TE.

Esta alteración se encuentra en el dominio JH2 de JAK2, actualmente se cree que mutaciones en esta región del dominio pseudo-quinasa interfieren con el efecto inhibitorio que JH2 ejerce sobre JH1, impidiendo que JAK2 abandone la conformación activa.¹⁵ Esta tirosina quinasa activada constitutivamente, activa vías de señalización de forma independiente de citoquinas transformando así las células hematopoyéticas en células de crecimiento independiente de citoquinas.

Mutación en el gen MPL.

El gen MPL codifica el receptor de Tpo, las mutaciones MPLW515L/K producen la activación del receptor de forma independiente a los factores de crecimiento que resulta en la activación constitutiva de la vía JAK-STAT. Los pacientes con mutaciones MPLW515 se caracterizan por crecimiento espontáneo de megacariocitos en ausencia de colonias eritroides endógenas.

Mutaciones del gen MPL han sido descritas en pacientes con MP o TE con una frecuencia de entre el 3 y el 15%.

Mutaciones en el gen CALR

La CALR es una proteína con funciones en el interior celular como permitir un correcto plegamiento de las glicoproteínas recién sintetizadas, regular la homeostasis del calcio dentro del RE, hasta interferir en la proliferación, apoptosis y muerte celular inmunogénica fuera de este. Se han observado mutaciones en el último exón que codifica los aminoácidos C-terminal de la proteína en pacientes con MF y TE, siendo CALR el segundo gen más mutado en las NMP.

Los cuatro últimos aminoácidos (KDEL) contienen la señal de retención en el RE, como consecuencia de su pérdida, la proteína ve alteradas su localización intracelular y capacidad de unión a calcio.

Mutaciones del gen LNK

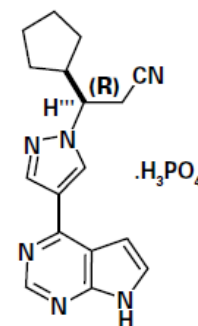
LNK (SH2B3) es una proteína adaptadora acoplada a la membrana plasmática que se une al receptor de Tpo. En presencia de Tpo, LNK se une fuertemente a JAK2, impidiendo la activación posterior de STAT e inhibiendo la cascada de señalización y ejerciendo por tanto un efecto inhibitorio de la actividad JAK2 wild-type y mutante. Se han observado mutaciones de pérdida de función del gen LNK en pacientes con MF o TE.

En conclusión diremos que las principales anomalías genéticas en pacientes con NMP Ph- son la mutación JAK2V617F y las mutaciones en el gen CALR, capaces de producir la activación de la vía JAK-STAT de manera independiente a la estimulación por citoquinas. Otros mecanismos moleculares que producen esta activación constitutiva de JAK-STAT incluyen mutaciones de los genes codificantes del receptor de Tpo y de la proteína inhibitoria de señalización JAK2 (MPL y LNK).¹⁶

4. RUXOLITINIB: INTRODUCCIÓN AL FÁRMACO

Ruxolitinib es la primera terapia dirigida, administrada por vía oral, para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes con MF. Pertenece al grupo farmacoterapéutico de agentes antineoplásicos inhibidores de proteínquinasa.

La figura 1 muestra la estructura química de Ruxolitinib: (b-R)-b-Ciclopentil-4-(7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-yl)-1H-pyrazole-1-propanenitrilo



4.1. MECANISMO DE ACCIÓN

Ruxolitinib inhibe la transducción de señales de JAK-STAT y la proliferación celular en modelos dependientes de citoquinas de los procesos hematológicos malignos, así como la proliferación de células Ba/F3 tras volverlas independientes de citoquinas mediante la expresión de la proteína mutada JAK2V617F, en un rango IC_{50} DE 80-320 nM.

Ruxolitinib se une al dominio quinasa para inhibir la actividad de la enzima mientras que la mutación JAK2V617F se encuentra en el dominio pseudo-quinasa de JAK2, pudiendo ser, por tanto, eficaz a pesar de esta mutación.¹⁷

4.2. FARMACODINAMIA

Ruxolitinib inhibe la fosforilación de STAT3 inducida por citoquinas en sangre total de los individuos sanos y de pacientes con MF. En los estudios clínicos, la inhibición máxima se produjo 2 horas después de la administración, volviendo a los niveles iniciales a las 8 horas.

En pacientes con MF tratados con ruxolitinib se observó una disminución de las elevaciones iniciales en marcadores de inflamación asociados a síntomas constitucionales como TNF α , IL-6 y CRP. Los pacientes no se volvieron resistentes a los efectos farmacodinámicos del tratamiento con el tiempo.

4.3. FARMACOCINÉTICA

Alcanza su concentración plasmática máxima en 1 hora después de la administración, teniendo una absorción oral del 95% o superior. Su vida media de eliminación es de 3 horas. No requiere un ajuste de dosis específico en pacientes con IR leve o moderada, sin embargo, en pacientes con IR grave o cualquier tipo de insuficiencia hepática debe reducirse aproximadamente en un 50% la dosis inicial.

4.4. INTERACCIONES

La administración del fármaco con inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores duales de las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 (ej.: fluconazol), requiere una reducción de la dosis de un 50% aproximadamente y administrarse dos veces al día.¹⁷

Si bien no existen estudios que prueben la seguridad y eficacia de una administración concomitante con tratamientos citorreductores o factores de crecimiento hematopoyético, existe información clínica preliminar sobre su uso con agentes estimulantes de la eritropoyesis, que sugiere que un uso conjunto con ruxolitinib es bien tolerado y no afecta a la eficacia de la reducción de la esplenomegalia.

4.5. EFICACIA CLÍNICA, SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD

Los estudios clínicos llevados a cabo con ruxolitinib constituyen el primer programa clínico sobre MF, del que forman parte dos ensayos clínicos multinacionales de fase 3 en los que participaron más de 500 pacientes. El programa se dividió en tres fases:

- Fase 1 y 2: se estableció la dosis máxima tolerada en 25 mg dos veces al día y se identificó, como efecto tóxico limitante de la dosis, la trombocitopenia. La dosis inicial más segura y eficaz fue de 15 mg dos veces al día, posteriormente se puede ajustar individualmente.
- Fase 3: se valoró la eficacia y seguridad de Ruxolitinib en pacientes con MF (incluyendo MFP y MF post-PV o post-TE) con riesgo intermedio o alto según el sistema, a través de dos ensayos clínicos, conocidos como estudios *COMFORT Controlled MyeloFibrosis Study with Oral Janus-associated kinase (JAK) inhibitor Treatnbt*.

COMFORT - I: Estudio Controlado para la Mielofibrosis con Tratamiento Oral del Inhibidor de JAK vs placebo.

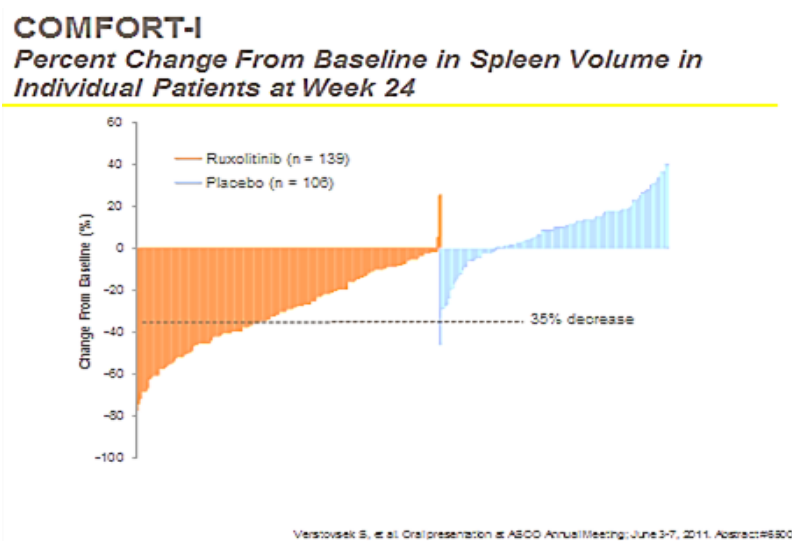
Estudio aleatorizado, doble ciego para comprobar la eficacia y seguridad de ruxolitinib comparándolo con comprimidos de placebo en pacientes con diagnóstico de MF, ya sea MFP o MF secundaria derivada de PV o TE.

Ruxolitinib: comenzaron el tratamiento con ruxolitinib 15 o 20 mg por vía oral dos veces al día en función del recuento de plaquetas basal. La dosis se ajustó por el investigador según eficacia y seguridad a un máximo de 25 mg dos veces al día.

Placebo: comprimidos placebo correspondiente a ruxolitinib por vía oral dos veces al día con una dosis inicial basada en el recuento de plaquetas basal. Las dosis se valoran utilizando las mismas pautas que para el fármaco activo. Los pacientes que satisfacen los requisitos especificados previamente se les dio la oportunidad de cruce a ruxolitinib tratamiento.¹⁸

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> » Diagnosticados de MFP, PPV-MF o PET-MF (criterios de la OMS 2008). » Sujetos con MF que requieren terapia clasificados como de riesgo intermedio-2 o alto según los factores pronósticos definidos por el Grupo de Trabajo Internacional. » Sujetos con un ECOG estado funcional 0, 1, 2 ó 3. » Sujetos que no han recibido previamente tratamiento con un inhibidor JAK. 	<ul style="list-style-type: none"> » Esperanza de vida de menos de 6 meses. » Reserva de médula ósea inadecuada, deficiencia hepática, renal o condiciones cardíacas graves. » Sujetos con cualquier tipo de infección que requiera tratamiento. » Presencia de tumor maligno activo en los últimos 5 años, excepto determinados cánceres de piel. » Sujetos que han tenido irradiación esplénica en los últimos 12 meses.

En la semana 24, los pacientes tratados con ruxolitinib, tuvieron una disminución media del 33,0% en el volumen del bazo y los pacientes tratados con placebo tuvieron un aumento medio del 8,5% ($p < 0,0001$).



COMFORT - II: Estudio Controlado para la Mielofibrosis con Tratamiento Oral del Inhibidor de JAK en comparación con la mejor terapia disponible para la mielofibrosis.

Estudio abierto, aleatorizado 2:1 (ruxolitinib: MTD), con estratificación del riesgo según el grupo IWG-MRT, en comparación con la MTD. Comenzó con 219 participantes en julio de

2009, y en enero de 2011 se produjo la recogida final de datos para la medida del resultado primario, dándose por concluido en febrero de 2015.¹⁹

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> » Esperanza de vida > 6 meses. » Longitud palpable del bazo \geq 5cm por debajo del reborde costal izquierdo. » No aptos para recibir un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. » Sin tratamiento previo con inhibidor JAK. » Recuento de blastos periféricos < 10% . 	<ul style="list-style-type: none"> » Criterios de exclusión del COMFORT-II. » Sujetos con datos de recuentos de plaquetas < 50.000/L o ANC < 500/L, excepto durante el tratamiento de un trastorno mieloproliferativo tratamiento con citotóxicos.

Aleatorización de los pacientes 2:1 en los siguientes grupos.

Experimental : Ruxolitinib		Comparador activo
Nivel basal de plaquetas >200.000 μ L	Dosis inicial 20mg 2 veces/día	MTD ¹
Nivel basal de plaquetas >100000 μ L a \leq 200000 μ L	Dosis inicial 15 mg 2 veces/día	
Inicio	146	73
Completado	91	31
No completado	55	42
Durante la fase abierta entraron 29		Pacientes durante la fase abierta 18

Los pacientes del grupo control que presentaban eventos de progresión calificativos: aumento del bazo mayor o igual a un 25% desde el nadir (incluyendo valor basal) o esplenectomía, pudieron abandonar la fase de tratamiento aleatorizado del estudio y entrar en fase de extensión, pudiendo cambiar a ruxolitinib. Los pacientes inicialmente tratados con ruxolitinib que experimentaron un evento de progresión calificativo pudieron continuar su tratamiento durante la fase de extensión y continuar en el estudio si aún manifestaban beneficio clínico.

Variable principal: número de pacientes con una reducción del volumen del bazo \geq 35% medido por RMN o tomografía computarizada en la semana 48.

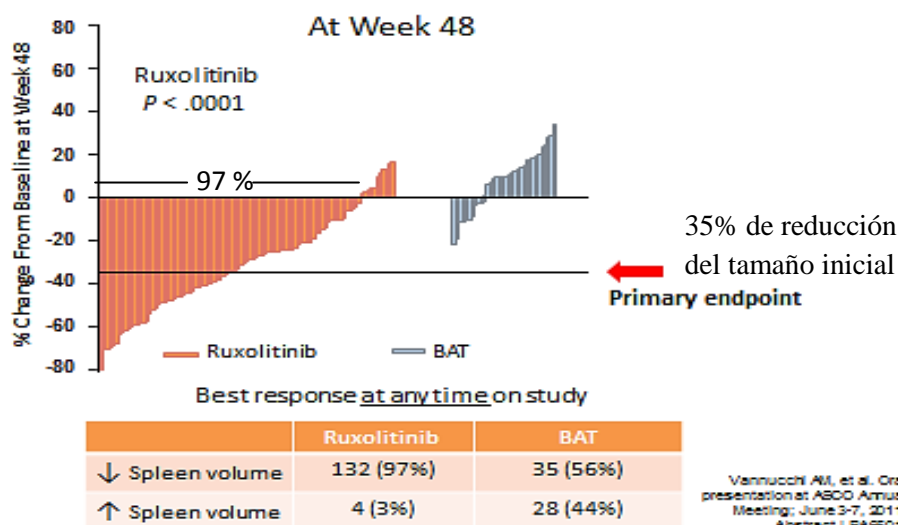
Variables secundarias: duración de la respuesta, tasa de respuesta de la reducción del bazo (a la semana 24), tiempo hasta la respuesta, supervivencia global, supervivencia libre de progresión, supervivencia libre de leucemia y densidad de la fibrosis.

¹ Seleccionada según el criterio del investigador. Puede tratarse de cualquier agente comercializado solo o en combinación con otros o bien una terapia inactiva, pudiendo ser modificada en cualquier fase del tratamiento.

1. Cambio en el volumen del bazo desde el inicio hasta la semana 48 en el estudio.

COMFORT-II

Percent Change From Baseline in Spleen Volume



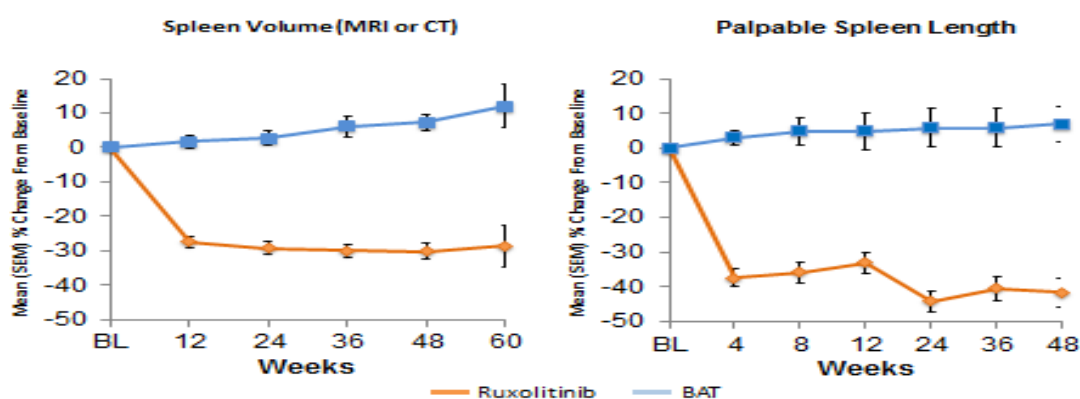
Durante las 48 semanas de tratamiento, el 97% de los tratados con ruxolitinib, experimentaron una disminución medible del volumen del bazo, en comparación con el 56% de los pacientes que recibieron la MTD. Sólo los pacientes tratados con ruxolitinib cumplieron el criterio de la variable principal, reducción del $\geq 35\%$ del volumen del bazo a la semana 48 respecto al inicio, esto se produjo en un 28% vs. 0% en el grupo con MTD. Un paciente tratado con MTD alcanzó una reducción del bazo $\geq 35\%$ en la semana 15, pero ésta no se mantuvo hasta la 48. La reducción del bazo respecto al inicio es independiente de la presencia o ausencia de la mutación JAK2V617F.

2. Cambio medio respecto al inicio en el volumen del bazo a lo largo del tiempo

Durante el estudio COMFORT-II la reducción de la esplenomegalia fue rápida, observándose en la primera palpación del bazo en la semana 4 y se mantuvo durante todo el tratamiento. Durante la semana 46, los pacientes tratados con ruxolitinib mostraron una reducción media en el tamaño del bazo por palpación del 56%, mientras que los pacientes tratados con MTD prestaron un aumento del 4%.

COMFORT-II

Mean % Change From Baseline in Spleen Size Over Time



SEM, standard error; BL, baseline.

Harrison G, et al. Oral presentation at 16th Congress of EHA; June 9-12, 2011. Abstract 1020.

Los análisis a largo plazo demuestran el mantenimiento de la reducción a lo largo de los 3 años de tratamiento. Los pacientes inicialmente tratados con MTD experimentaron reducciones en el volumen del bazo tras el cambio de grupo, aunque fueron menores que las experimentadas por los pacientes tratados desde el inicio con ruxolitinib. El mantenimiento de la respuesta del bazo se midió en 69 pacientes que habían alcanzado un valor $\geq 35\%$ de reducción del bazo en cualquier momento del estudio. La medición comienza cuando el paciente alcanza la reducción del 35% del volumen del bazo (mínimo de 12 semanas) y termina con la primera medida que no consiga mantener una reducción del 35% y suponga un incremento del 25% desde el nadir.

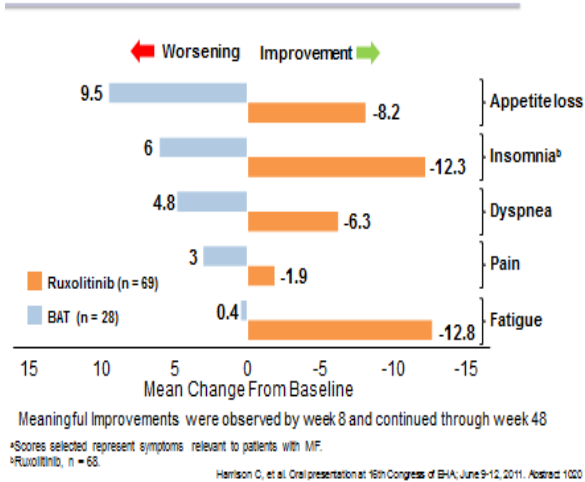
3. Cambio medio desde el inicio en la puntuación de síntomas, en el estado de salud global y en la funcionalidad medidas por EORTC QLQ-C30 en la semana 48.

La fatiga está íntimamente relacionada con la anemia, al darse una mejoría de ésta en los tratados con ruxolitinib, podríamos decir que la anemia como efecto adverso de la medicación, no empeora la fatiga. El apetito aumentó en los pacientes tratados con ruxolitinib y la mayoría ganaron peso. El resto de síntomas (dolor, disnea, insomnio) mejoraron con ruxolitinib y empeoraron con MTD. La puntuación de los síntomas y la medición de la mejoría en la calidad de vida se realizó de acuerdo al EORTC QLC-C30.²

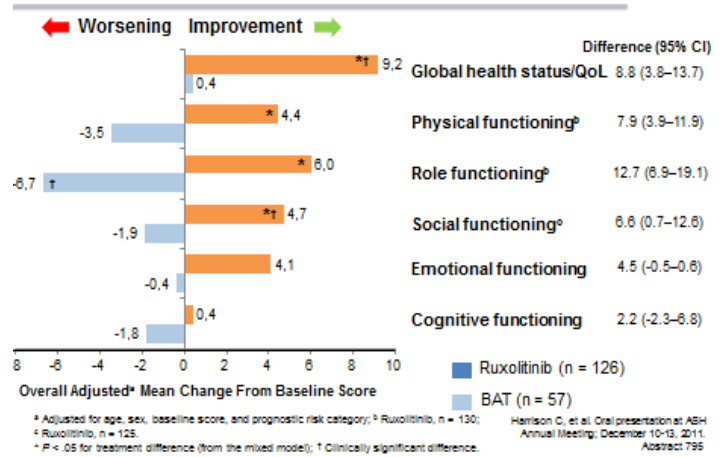
² EORTC QLC-C30 se compone de 30 preguntas: 5 escalas de funcionalidad, 9 escalas relacionadas con la sintomatología y una escala del estado general de salud.

Adicionalmente se incluyó la evaluación de calidad de vida FACT-Lym³. Las mejoras sustanciales en ambos modelos de puntuación indicaron una disminución de los síntomas asociados a MF en los pacientes tratados con ruxolitinib.²⁰²¹

COMFORT-II Change in Select EORTC QLQ-C30 Scores at Week 48 Compared With Baseline^a



COMFORT-II EORTC QLQ-C30 QoL and Functional Scales (Overall Across Time)



4. Supervivencia global a largo plazo.

En el análisis de supervivencia global del COMFORT-II a 3 años Kaplan-Meier, los pacientes tratados con ruxolitinib mostraron una supervivencia mayor (HR = 0,48; 95% IC, 0,28-0,85; *log-rank test* p=0,009), mostrando una reducción del 52% del riesgo de muerte en comparación con los tratados con MTD. El análisis de supervivencia se realizó independientemente del cruce de grupo de tratamiento. La probabilidad estimada de supervivencia a 144 semanas fue del 81% con Ruxolitinib frente a un 61% con MTD.

En otro estudio se compararon resultados de supervivencia del COMFORT-II con un grupo control independiente: pacientes tratados con Ruxolitinib en el estudio COMFORT-II, tanto en la fase de aleatorización como después del cruce desde la MTD frente a pacientes tratados con terapias convencionales (DIPSS). Los resultados mostraron que la supervivencia de los pacientes fue superior en la cohorte COMFORT-II (mediana de supervivencia : 5 años frente a la cohorte DIPSS con mediana de supervivencia de 3,5 años) ; es decir, 1,5 años más en los pacientes tratados con el nuevo fármaco.

³ Cuestionario específico para pacientes con NHL: 42 ítems relacionados con la salud, CdV y síntomas comunes al linfoma y a efectos secundarios del tratamiento (27 ítems (bienestar físico, social, emocional y funcional) y 15 ítems sobre preocupaciones adicionales típicamente experimentadas por pacientes con linfoma.

5. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN: OTROS INHIBIDORES JAK

Actualmente, ruxolitinib es el único medicamento inhibidor de JAK autorizado por la US FDA para el tratamiento de la MF. Las nuevas líneas de investigación para el tratamiento de esta enfermedad se centran en el camino abierto por ruxolitinib: la inhibición JAK. Algunos de los fármacos desarrollados siguiendo esta pauta son los siguientes:

Fedratinib

Inhibidor selectivo de JAK que actúa específicamente sobre JAK2 y JAK2 V617 comparándose con JAK1 y JAK3. Ha demostrado actividad contra FLT3 y RET. En fase II, pacientes (n=31) con dosis de 300, 400 y 500 mg demostraron una reducción del volumen del bazo del 30%, 50% y 64%. Esta actividad fue relacionada con la reducción de la fosforilación en STAT3. Este fármaco fue evaluado en un ensayo doble ciego con placebo controlado en fase III (JAKARTA). La diarrea fue una consecuencia en 66% y 56% de pacientes tratados con 400 mg y 500 mg respectivamente. Además, fue evaluado en pacientes tratados previamente con ruxolitinib pero resistentes a éste, demostrando reducción en el tamaño del bazo. Este ensayo fue suspendido debido a la neurotoxicidad en varios pacientes que desarrollaron encefalopatía de Wernicke.

Momelitinib

Inhibidor JAK1/2 que está arrojando resultados prometedores en ensayo de fase II con MF. El 37% mostraron reducciones $\geq 50\%$ para una duración media de 744 días. Los pacientes mostraron una mejoría total o significativa de los síntomas. Además, el número de pacientes que requirieron transfusión después de una media de 16,9 meses disminuyó en un 34% y el 13% demostraron un incremento en los niveles de hemoglobina. Actualmente se está desarrollando un ensayo de fase III de momelitinib frente a Ruxolitinib.

Pacritinib

Inhibidor JAK2 y FLT3 bajo investigación en fase II, incluyendo pacientes con bajo recuento plaquetario $< 50 \times 10^9/L$. Este tratamiento, aunque sólo se alcanzó la reducción $\geq 35\%$ tamaño del bazo, hay una mínima mielosupresión sin presentar cuadros de anemia, sin cambios en los requerimientos transfusionales y sin aumento de la trombocitopenia.

Recientes análisis retrospectivos de un equipo alemán sobre ruxolitinib y estudios prospectivos de un equipo francés arrojan un resultado prometedor. Destacan la importancia de una estrategia de reducción de ruxolitinib antes de la correspondiente quimioterapia, para

poder reducir la posible emergencia de inestabilidad hemodinámica. Por ello, los inhibidores JAK2 en combinación con otros prometedores agentes y modalidades de tratamiento representan un cambio en el panorama de la terapia de inhibición de JAK2 en pacientes con MF.

Conclusión

La idea de ruxolitinib como un gran avance en la terapéutica de las NMP se sostiene gracias a los prometedores resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo.

Ruxolitinib es el primer fármaco que actúa inhibiendo específicamente la vía de señalización JAK-STAT (tirosina kinasas de tipo Janus), las cuales están íntimamente ligadas a los procesos de señalización celular hematopoyético. Los ensayos clínicos han demostrado resultados satisfactorios, en cuanto a los criterios de supervivencia y de reducción del tamaño del bazo, aunque se debe seguir observando el fármaco en un mayor grupo de pacientes. El estudio en profundidad de esta vía de señalización supondrá a medio plazo la salida al mercado de nuevas terapias farmacológicas cada vez más efectivas y con menos efectos secundarios. Por ello, ruxolitinib es un referente para el desarrollo de nuevos fármacos más selectivos y eficaces en esta indicación. Se trata pues de un paso firme en el tratamiento de esta enfermedad rara, aunque de momento la eficacia de ruxolitinib sea modesta.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Cervantes F, Martinez-Trillos A. Myelofibrosis: an update on current pharmacotherapy and future directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(7):873-84.
- ² Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med.* 2000;324(17):1255-65
- ³ Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, *et al.* New prognostic scoring system for primary myelofibrosis base on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood.* 2009;113(13):2895-901.
- ⁴ Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood.* 2009;114(5):937-51.
- ⁵ Barbui T, Barosi G, Birgegard G, *et al.* Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):761-70.
- ⁶ Atallah E, Verstovsek S. Emerging drugs for myelofibrosis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2012;17(4):555-70.
- ⁸ Arana- Yi C, Quintas-Cardama A, Giles F, *et al.* Advances in the therapy of chronic idiopathic myelofibrosis. *Oncologist.* 2006; 11 (8): 929-43.
- ⁹ Hoffman R, Xu M, Barosi G. Primary Myelofibrosis. En: Hoffman R, Benz E, Shattil S, *et al.*, editores. *Hoffman Hematology Basic Principles and Practise.* 5^a ed. Filadelfia, PA: Churchill Livingstone, Elsevier Ins; 2009. p. 1-62
- ¹⁰ Vainchenker W, Dusa A, Constantinescu SN. Jaks in pathology: role of Janus Kinases in hematopoietic malignancies and immunodeficiencies. *Semin Cell Dev Biol.*2008;19(4):385-93.
- ¹¹ Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev.*2009;228(1):273-87.
- ¹² Hasselbalch HC. The role of cytokines in the initiation and progression of mielofibrosis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2013;24(2):133-45.
- ¹³ Janeway C, Travers P, Walport M, *et al.* *Immunology. The immune system in health and disease.* 5th Edition ed. New York: Garland Science; 2001.
- ¹⁴ Tefferi A. Myeloproliferative Disorders. En: Abeloff M, Armitage J, Tepper J, *et al.*editors. *Abeloff's Clinical Oncology.*4^a ed. Filadelfia, PA: Churchill Livingstone Elsevier;2008.p.1-32.
- ¹⁵ Pikman Y, Lee BH, Mercher T, *et al.* MPLW515L is a novel somatic activating mutation in mielofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med.* 2006;3(7):e270.

¹⁶ Tefferi A, Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):573-82.

¹⁷ Ficha técnica de Jakavi ® (Ruxolitinib) .

¹⁸ Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. Efficacy, safety and survival with ruxolitinib treatment in patients with myelofibrosis: results of a median 2-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2013;98(12):1865-71.

¹⁹ Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, et al. Effects of five years of ruxolitinib therapy on bone marrow morphology in patients with myelofibrosis and comparison with best available therapy.

²⁰ EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30. Disponible en: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>. [Consultado: 18 Mar 2013]

²¹ FACIT.org. FACT-Lym Questionnaire (version 4). 1997. Disponible en: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. [Consultado: 18 Mar 2013].

Vertovsek S. Therapeutic potential of Janus-activated kinase-2 inhibitors for the management of mielofibrosis. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):1988-96.

European Medicines Agency. Jakavi ® (Ruxolitinib. Resumen del EPAR para el público en general 2012. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002464/WC500133225.pdf. [Consultado: 20 Mar 2015].

Smith CA, Fan G. The saga of JAK2 mutations and translocations in hematologic disorders: pathogenesis, diagnostic an therapeutic prospects, and revised World Health Organization diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasm. *Hum Pathol*. 2008;39(6):795-810.

Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasm. *N Engl J Med*. 2013;369(25):2379-90.

Novartis. Media Release. Novartis drug Jakavi ® first medication to receive European Comision approval to treat patients with mielofibrosis. 2012. Disponible en : <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1636508.shtml>. [Consultado: 13 Mayo 2015].