

# NUEVA LÍNEA TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIELOFIBROSIS: RUXOLITINIB

ALEJANDRA DE ANDRÉS SALDAÑA  
711631182

FRANCISCO JAVIER CHECA FERNÁNDEZ  
53557816Q

BLANCA RUIZ MONTESINOS  
51122013M

TUTOR: MERCEDES MÉNDEZ MARCO  
HOSPITAL RUBER INTERNACIONAL



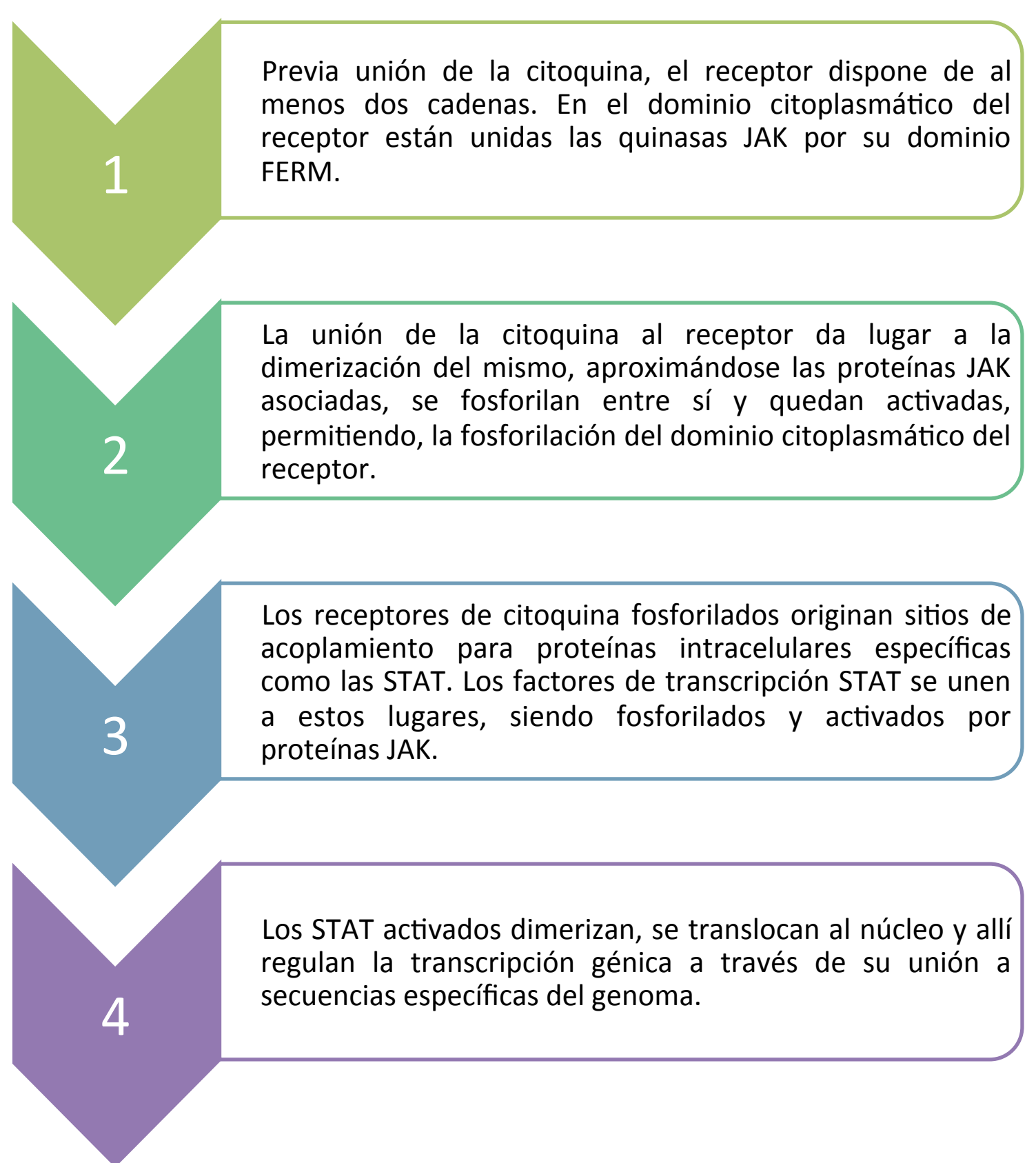
## RESUMEN

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa que puede aparecer de novo (Mielofibrosis Primaria) o derivar de Policitemia Vera o Trombocitopenia Esencial. 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, el resto 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.

## INTRODUCCIÓN

La mielofibrosis es una enfermedad con una incidencia anual de entre 0,5 y 1,5 casos por cada 100.000 habitantes. Se clasifica dentro de enfermedades raras siguiendo el criterio de la Unión Europea. 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.

## VÍA DE SEÑALIZACIÓN JAK-STAT



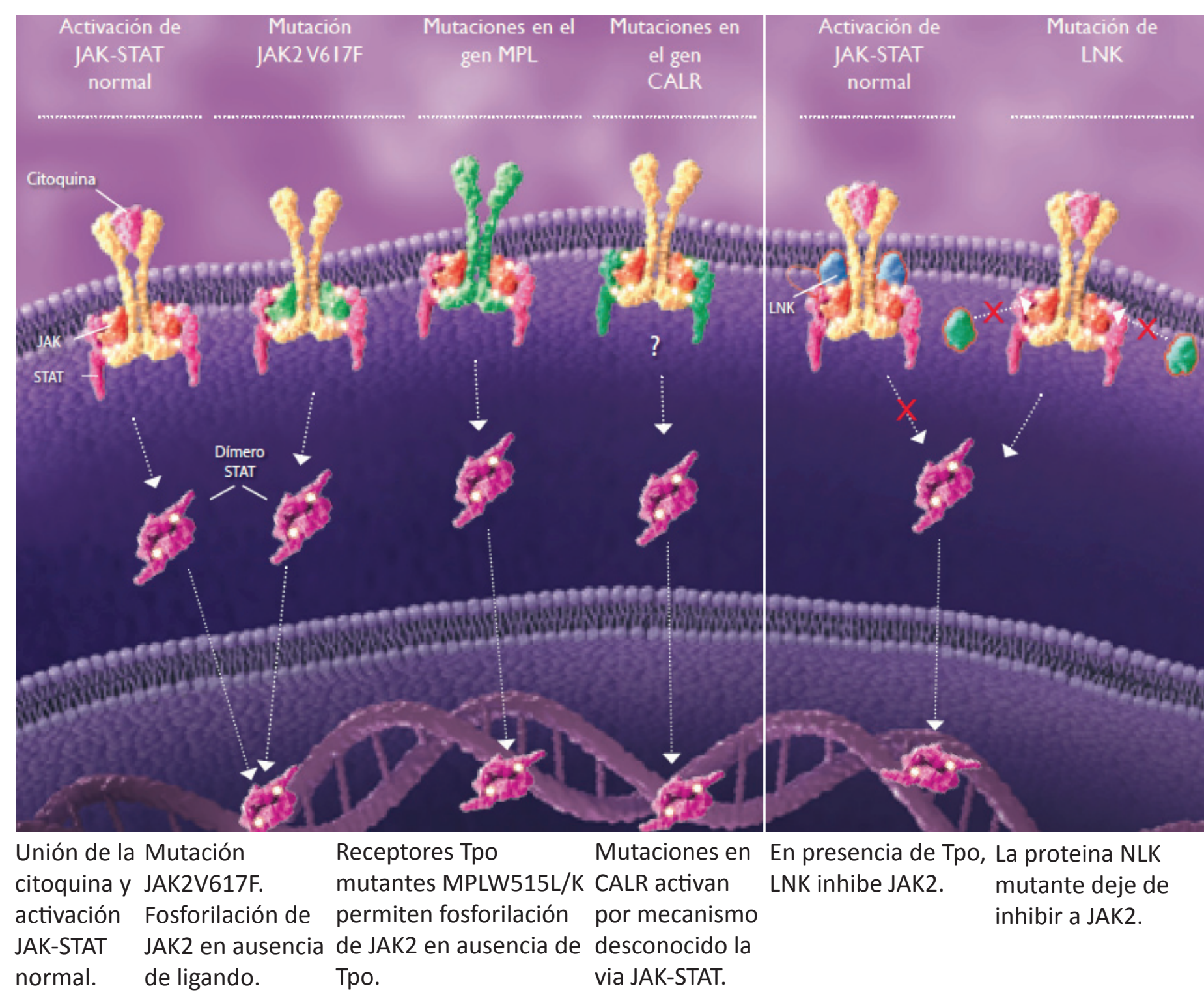
## OBJETIVOS

- 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

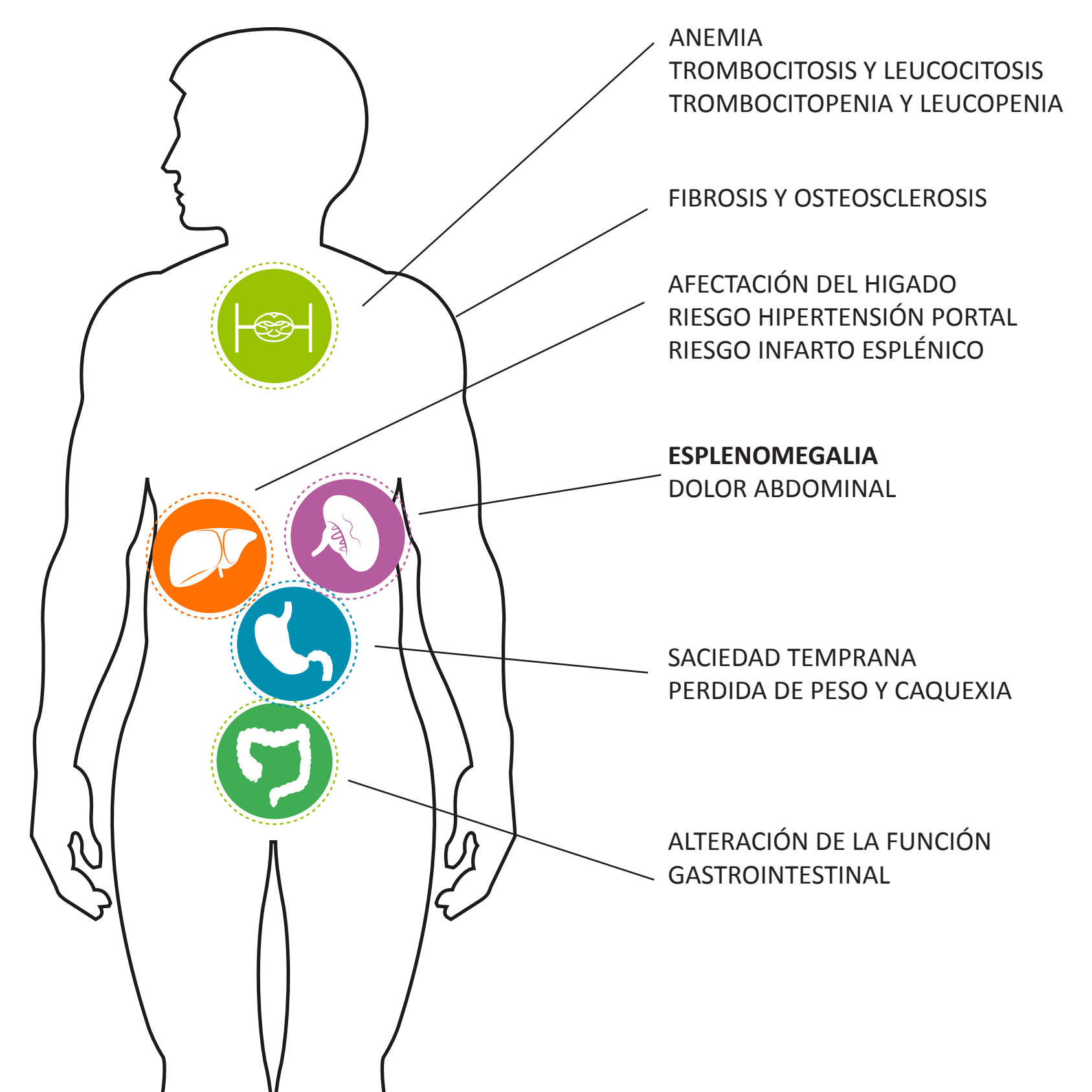
Durante este trabajo se realizará una revisión bibliográfica sobre la mielofibrosis y las terapias existentes. Para realizar una correcta aproximación al fármaco ruxolitinib se prestará especial atención al análisis de distintos estudios clínicos y artículos científicos de prestigiosas publicaciones,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

## ALTERACIÓN DE LA VÍA JAK-STAT

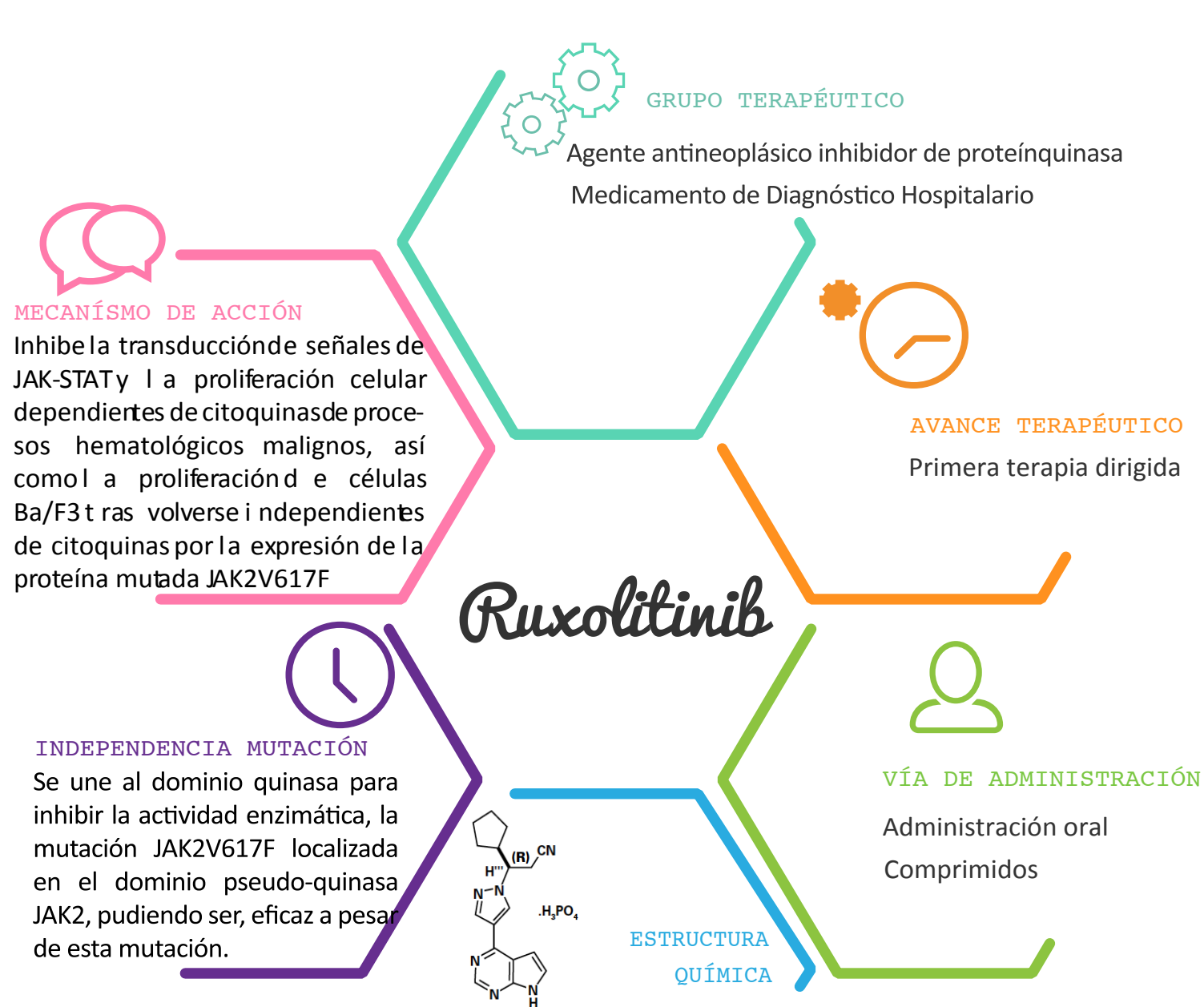


## ACTIVACIÓN DE LA VÍA JACK-STAT INDEPENDIENTE DE CITOQUINAS

## MIELOFIBROSIS: MANIFESTACIONES CLÍNICAS



## RUXOLITINIB: EL FÁRMACO



## EFICACIA CLÍNICA - ESTUDIOS COMFORT I Y COMFORT II

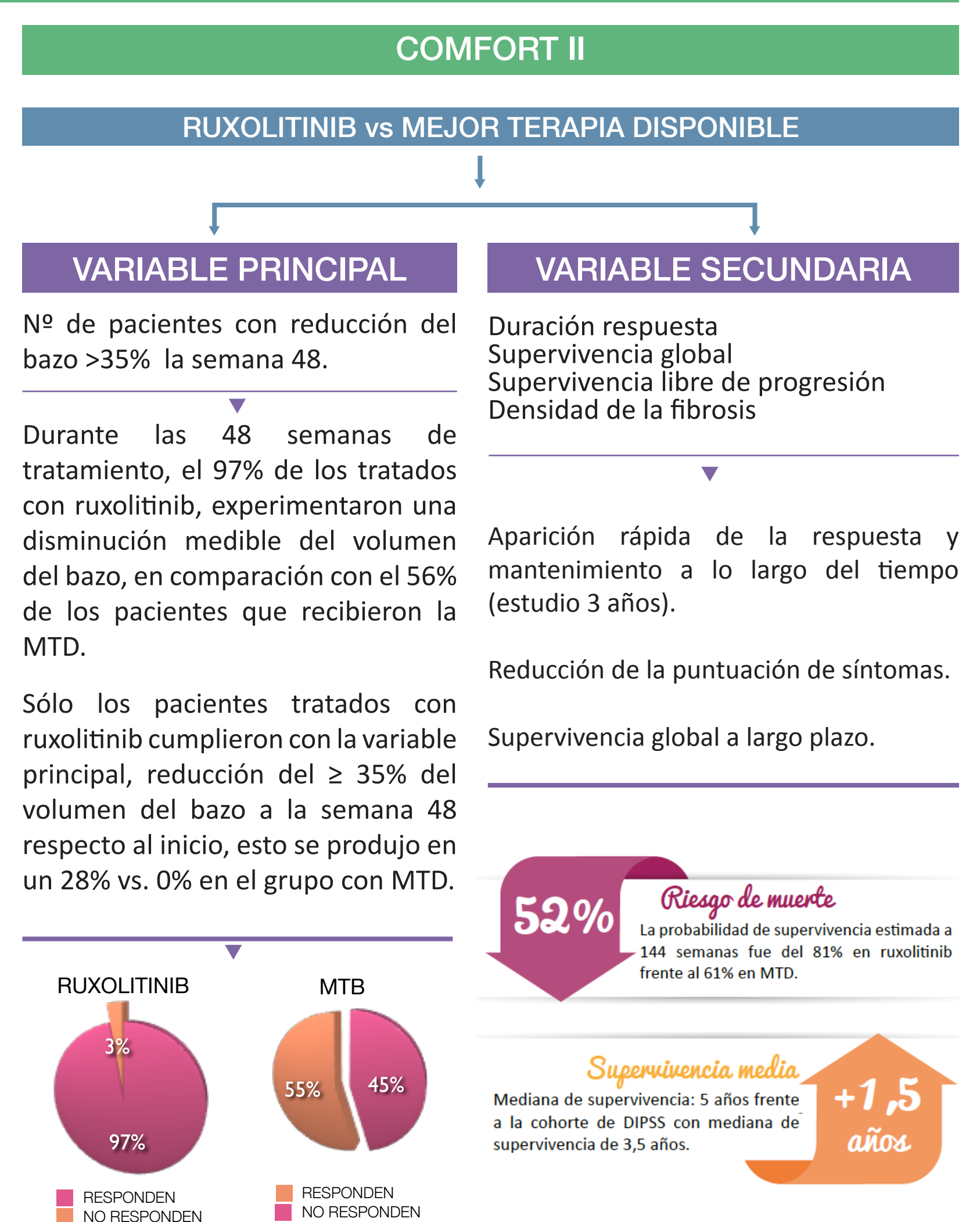
### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 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 IWG-MRT.
- Sujetos con un ECOG estado funcional 0, 1, 2 ó 3.
- Sujetos que no han recibido previamente tratamiento con un inhibidor JAK.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 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.

**CRITERIO AÑADIDO EN COMFORT II**  
Sujetos con datos de recuentos de plaquetas < 50.000/L o ANC < 500/L, excepto durante el tratamiento de un trastorno mieloproliferativo con citotóxicos.



## FUTURO PROMETEDOR

**Fedratinib:** Inhibidor selectivo de JAK2 y JAK2 V617. Actúa también en resistentes a ruxolitinib. Problema: neurotoxicidad encefalopatía de Wernicke.

**Momelotinib:** Inhibidor JAK1/2 en ensayo de fase II con MF. El 37% mostraron reducciones ≥50%. Disminución de pacientes con necesidad de soporte transfusional. Actualmente en ensayo de fase III vs ruxolitinib.

**Pacritinib:** Inhibidor JAK2 y FLT3. Aunque sólo se alcanzó la reducción ≥ 35% tamaño del bazo en un 32% de los casos, está relacionado con una mínima mielosupresión, sin cuadros de anemia, sin cambios en los requerimientos transfusionales y sin aumento de la trombocitopenia.

## CONCLUSIONES

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, íntimamente ligadas a los procesos de señalización celular hematopoyético. Los ensayos clínicos han demostrado resultados satisfactorios en cuanto a supervivencia y reducción del tamaño del bazo, aunque se debe seguir observando el fármaco en un mayor grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

European Medicines Agency. Jakavi®(ruxolitinib). Resumen del EPAR para el público general, 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002464/WC500133225.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002464/WC500133225.pdf)

Harrison C, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. N Engl J Med. 2012;366(9):787-98

Verstovsek S, Mesa R, Gotlib J; et al. Long-term outcomes of ruxolitinib therapy in patients with myelofibrosis: 3-year update from COMFORT-I. Oral presentation 396. Presented at the 55th ASH Annual Meeting and Expositions; 7-10 Dic 2013, New Orleans (EUA)

Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013;122(25):4047-53

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

Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113(13):2895-901

Novartis. Media Release. Novartis drug Jakavi® first medication to receive European Commission approval to treat patients with myelofibrosis. 2012. Disponible en: <http://www.novartis.com/newsroom/media-releases/en/2012/1636508.shtml>.