

Recomendaciones para el uso de ruxolitinib en neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas: mielofibrosis y policitemia vera.

Recommendations for the management of Ph negative chronic myeloproliferative neoplasms with ruxolitinib: myelofibrosis and polycythemia vera.

Sackmann F

Fundaleu

fsackmann@fundaleu.org.ar



ASPECTOS
DE INTERÉS EN
NEOPLASIAS
MIELOPROLIFERATIVAS
PH NEGATIVAS

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 351-361
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: ruxolitinib,
neoplasias mieloproliferativas crónicas,
inhibidores de JAK2.

Keywords: ruxolitinib,
chronic myeloproliferative neoplasms,
JAK2 inhibitors.

El ruxolitinib fue aprobado por el ANMAT para su uso en el tratamiento de pacientes con mielofibrosis (MF) primaria o secundaria en 2013 y para pacientes con policitemia vera (PV) resistente o intolerante a hidroxiurea (HU) en 2015. El objetivo de este artículo es realizar recomendaciones prácticas para su uso basado en la evidencia disponible. Si bien la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a ambas patologías dentro del grupo de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMP)⁽¹⁾, cada una tiene características particulares que hacen más claro su análisis en forma individual.

Mielofibrosis

La MF es una enfermedad clonal de las células progenitoras en la cual una producción aberrante de citoquinas y factores de crecimiento generan una proliferación policlonal de fibroblastos y fibrosis consecuente⁽²⁾. JAK2 es una tirosin kinasa que está asociada a receptores de membrana y mediante la regulación de la cascada de señalización de la vía JAK-STAT participa en la hematopoyesis⁽³⁾. La mayoría de los pacientes tienen alguna mutación somática, ya sea en JAK2 (50-60%), MPL (5%) o CALR (25%), lo que genera sobre-activación de la vía JAK-

STAT y una proliferación celular descontrolada^(4,5). Es una enfermedad poco frecuente que generalmente afecta a gente mayor. Puede ser primaria (MFP) o secundaria a una PV (MFPPV) o TE (MPPTE) y se caracteriza por fibrosis medular progresiva, hematopoyesis inefectiva, metaplasia mieloide, un estado inflamatorio sistémico y sobrevida acortada⁽⁶⁾. Hoy en día, el único tratamiento con intención curativa es el trasplante alogénico (TALO)⁽⁷⁾. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no son elegibles para TALO debido a la edad o presencia de comorbilidades, por lo que el tratamiento generalmente está focalizado en controlar los síntomas⁽⁸⁾. Es decir, la mayoría de las veces, el objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida.

La esplenomegalia variable, los síntomas constitucionales y la anemia son las características más frecuentes⁽⁹⁾. Hasta el 2012, los tratamientos disponibles para reducir la esplenomegalia eran el tratamiento citorreductor ya sea con HU⁽¹⁰⁾, busulfán/melfalán⁽¹¹⁾, cladribine⁽¹²⁾, citarabina⁽¹³⁾, inmunomoduladores (talidomida o lenalidomida)^(14,15), radioterapia⁽¹⁶⁾, o incluso la esplenectomía⁽¹⁷⁾. El tratamiento citorreductor no es muy efectivo y la radioterapia y esplenectomía⁽¹⁸⁾ se asocian a una morbi-mortalidad elevada, por lo que no se disponía de un tratamiento adecuado. Tampoco existía un tratamiento efectivo para el control de los síntomas constitucionales (la recomendación era utilizar hidroxiurea o corticoides). A partir de los resultados de los estudios de fase 3 con ruxolitinib (COMFORT I⁽¹⁹⁾ y II⁽²⁰⁾) y del estudio de acceso extendido (JUMP⁽²¹⁾), el ruxolitinib es la droga de elección para el tratamiento de los pacientes con MF, tanto primaria como secundaria, que tengan esplenomegalia sintomática o síntomas constitucionales que afecten su calidad de vida⁽²²⁾.

Farmacocinética. Farmacodinamia. Implicancias clínicas.

El ruxolitinib tiene un peso molecular de 404.36 kDa, es soluble en soluciones acuosas a un pH entre 1-8. Los comprimidos son estables a 20-25 grados centígrados y pueden tolerar breves exposiciones fuera de este rango, entre 15 y 30 grados⁽²³⁾. Se absorbe rápido por vía oral, con un tiempo para alcanzar la concentración máxima \leq a 2 horas. La biodisponibilidad no se afecta significativamente por la ingesta de comida concomitante, por lo que puede administrarse con las comidas o alejado de ellas.

Sin embargo, una dieta muy calórica, rica en grasas, puede retrasar su absorción. Su vida media es de 3 horas, por lo que debe administrarse 2 veces por día. Es metabolizado por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C9, por lo que hay que hacer ajuste de dosis con inhibidores de estas enzimas, como el fluconazol o ketoconazol⁽²⁴⁾.

¿Qué pacientes con mielofibrosis son candidatos al tratamiento con ruxolitinib?

Se publicaron 2 estudios con distribución aleatoria fase 3 con ruxolitinib. El COMFORT I⁽¹⁹⁾ incluyó a 309 pacientes con MF y evaluó al ruxolitinib contra placebo, y el COMFORT II⁽²⁰⁾ incluyó a 219 pacientes con MF y evaluó al ruxolitinib con el mejor tratamiento disponible. En ambos trabajos, los pacientes incluidos tenían una escala de riesgo (IPSS)⁽²⁵⁾ intermedio-2 ó alto. Sin embargo, el JUMP⁽²¹⁾, que es un estudio fase 3b de acceso expandido, incluyó a 2233 pacientes, no sólo con IPSS intermedio 2 y alto, sino también IPSS intermedio I. El ROBUST⁽²⁶⁾ y la experiencia clínica de los programas de uso compasivo en distintos países^(27,28,29,30), incluyendo la Argentina⁽³¹⁾, también incluyeron pacientes con IPSS intermedio I.

Los pacientes incluidos en los otros trabajos mencionados previamente, salvo en los COMFORT I y II, tenían recuentos de plaquetas $>50000/\text{ml}$. Incluso hay 2 estudios prospectivos que evaluaron la seguridad del ruxolitinib en pacientes con plaquetopenia, sólo incluyeron a pacientes con plaquetas entre 50000 y 100000/ ml ^(32,33).

Todos estos trabajos coinciden en que el ruxolitinib fue muy efectivo para reducir la esplenomegalia. Si bien entre el 28 y 42% alcanzaron el objetivo primario (reducción del volumen esplénico $>$ al 35% por ecografía o resonancia magnética, que equivale al 50% por palpación), la mayoría de los pacientes obtienen algún grado de reducción de la esplenomegalia (**Gráfico 1**). Si se tiene en cuenta que pequeñas reducciones de la esplenomegalia suelen producir alivio sintomático significativo, casi todos los pacientes tratados con ruxolitinib mejoran la sintomatología desfavorable que la esplenomegalia genera. El otro beneficio del ruxolitinib se vio en el área de los síntomas asociados y calidad de vida. En el COMFORT I el 46% de los pacientes tuvieron una mejoría significativa de la sintomatología evaluada por una escala diseñada especialmente para pacien-

tes con MF⁽³⁴⁾ contra sólo 5% de los pacientes en la rama placebo. Similares resultados se obtuvieron en el resto de los estudios (**Gráfico 2**).

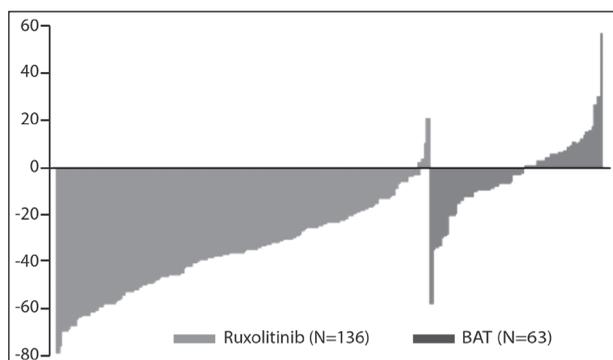


Gráfico 1. Variación del tamaño de la esplenomegalia entre el inicio del tratamiento y la semana 24 analizada en cada paciente

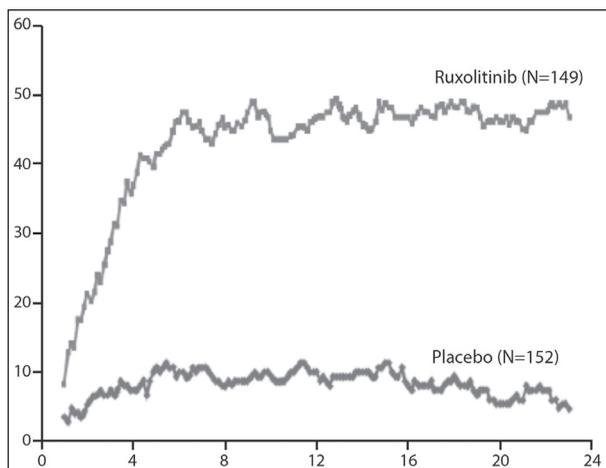


Gráfico 2. Proporción de pacientes que obtuvieron una reducción de al menos 50% en una escala diseñada para evaluar síntomas⁽³⁴⁾

La respuesta obtenida (reducción de la esplenomegalia y mejoría de los síntomas asociados) fue rápida^(19,20,21) y su duración (mediana), de 3.2 años^(35,36). Un dato importante es que la respuesta es independiente de la presencia de JAK2 mutado, como también de la edad, género, escala de riesgo o tipo de MF (primaria o secundaria).

Con lo antedicho, si bien la ANMAT autorizó el ruxolitinib para cualquier paciente con MFP, MFPPV o MFPTE, debería ser indicado a aquellos pacientes con MF, primaria o secundaria, con esplenomegalia sintomática o síntomas asociados a la enfermedad, independientemente de la escala de riesgo o de la presencia de JAK2 mutado. No está recomendado utilizarlo en pacientes en etapas tempranas de la en-

fermedad, oligo o asintomáticos, fuera de un ensayo clínico⁽³⁷⁾.

¿Cuál es la dosis inicial recomendada?

La dosis inicial de ruxolitinib es de 20 mg cada 12 hs en los pacientes con recuento de plaquetas > a 200000/ml. En aquellos pacientes con plaquetas entre 100000 y 200000/ml, la dosis recomendada es de 15 mg cada 12 hs. La tasa de respuesta no varió según la dosis de inicio de 15 ó 20 mg⁽²⁰⁾. Un recuento de plaquetas entre 50000 y 100000/ml no contraindica su uso, aunque en estos casos hay que empezar con una dosis inferior, de 5 mg cada 12 hs e ir ajustando la dosis según la tolerancia. El fabricante desaconseja su uso con valores debajo de 50000/ml. De todas maneras, en estos casos podría utilizarse con cuidado, luego de hacer un análisis cuidadoso de los riesgos y beneficios y haberlos discutido con el paciente⁽³⁸⁾.

¿Cuál es la dosis en pacientes con alteración hepática o insuficiencia renal?

La dosis debe reducirse en aquellos pacientes con cualquier grado de alteración hepática o insuficiencia renal moderada o severa, empezando con una dosis de 10 mg c/12 hs. En caso de insuficiencia renal en diálisis, la dosis recomendada es 15 ó 20 mg por día luego de la diálisis, para los pacientes con recuento de plaquetas entre 100000-200000/ml o >200000/ml respectivamente.

¿Qué eventos adversos pueden ocurrir? ¿Cómo manejarlos?

Los eventos adversos descritos en el estudio JUMP se enumeran en la tabla 1. Teniendo en cuenta el rol de JAK2 en la hematopoyesis, los eventos adversos más frecuentes son los hematológicos, aunque raramente motivaron la suspensión definitiva del tratamiento. Coincidentemente con los estudios COMFORT, en el JUMP el 56% de los pacientes desarrollaron anemia: 33% grado 3-4, 42% tuvieron plaquetopenia: 13% grado 3-4 y 6% tuvieron neutropenia: 4% grado 3-4. La mayoría de los pacientes tuvieron un descenso de hemoglobina de 1.5 a 2 gr/dl durante las primeras 8 a 12 semanas de tratamiento, aunque gradualmente tendió a estabilizarse con el tiempo en valores levemente inferiores a los basales, teniendo en cuenta que la mitad de los pacientes en los estudios COMFORT comenzaron el tratamiento con una anemia grado

2^(19,20). De igual manera, en los pacientes que desarrollaron plaquetopenia, ésta también fue más frecuente en las primeras 8 semanas de tratamiento y generalmente fue reversible con reducción de la dosis.

Tabla 1. Eventos adversos independientemente de la relación con la droga en estudio (en >5%) publicados en el JUMP⁽²¹⁾

	N 1144	
	Todos los grados	Grado 3/4 (%)
Eventos adversos hematológicos		
Anemia	644 (56.3)	378 (33)
Trombocitopenia	483 (42.2)	143 (12.5)
Neutropenia	63 (5.5)	44 (3.9)
Eventos adversos no hematológicos		
Diarrea	166 (14.5)	13 (1.1)
Pirexia	152 (13.3)	16 (1.4)
Fatiga	148 (12.9)	15 (1.3)
Astenia	143 (12.5)	18 (1.6)
Edema periférico	105 (9.2)	8 (0.7)
Cefalea	105 (9.2)	4 (0.3)
Disnea	101 (8.8)	22 (1.9)
Dolor abdominal	91 (8)	14 (1.2)
Náuseas	82 (7.2)	3 (0.3)
Tos	77 (6.7)	1 (0.1)
Artralgias	72 (6.3)	8 (0.7)
Dolores en extremidades	72 (6.3)	8 (0.7)
Nasofaringitis	72 (6.3)	0
Infección urinaria	69 (6)	13 (1.1)
Prurito	68 (5.9)	2 (0.2)
Constipación	68 (5.9)	1 (0.1)
Neumonía	61 (5.3)	41 (3.6)
Vértigo	61 (5.3)	4 (0.3)
Epistaxis	59 (5.2)	8 (0.7)

La toxicidad no hematológica generalmente puede ser bien controlada con tratamiento sintomático (por ej. antidiarreicos para la diarrea, analgésicos comunes para la cefalea, etc.). Con respecto a las infecciones, debe realizarse serología para hepatitis B antes de comenzar el tratamiento con ruxolitinib. No se recomienda profilaxis antibiótica o antivirales en líneas generales, pero puede considerarse profilaxis secundaria con rifampicina en pacientes con antecedentes de tuberculosis o zonas endémicas, o con aciclovir en pacientes con herpes a repetición. Deberían evitarse vacunas a virus vivos⁽³⁹⁾.

Con respecto a la toxicidad hematológica, es fundamental por un lado informarle anticipadamente al paciente la posibilidad de que el ruxolitinib pueda generarle citopenias significativas y, por otro, realizar controles frecuentes los primeros meses de tratamiento para poder detectar su aparición. En caso de anemia sintomática, las opciones son soporte transfusional, uso de eritropoyetina o anabólicos, antes que reducir la dosis, sobre todo en etapas iniciales del tratamiento. Ahora bien, si el paciente desarrollara plaquetopenia, la recomendación es la reducción de la dosis según la **tabla 2**.

Tabla 2. Recomendación para ajuste de dosis según recuento de plaquetas

	Dosis de ruxolitinib al momento de la plaquetopenia				
	25 mg c/12hs	20 mg c/12hs	15 mg c/12 hs	10 mg c/12 hs	5 mg c/12 hs
Rto plaquetas	Nueva dosis de ruxolitinib				
>125000/ml	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
100-125000/ml	20 mg c/12 hs	15 mg c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
75-100000/ml	10 mg c/12 hs	10 mg c/12 hs	10 mg c/12 hs	Sin cambios	Sin cambios
50-75000/ml	5 mg c/12 hs	5 mg c/12 hs	5 mg c/12 hs	5 mg c/12 hs	Sin cambios
<50000/ml	Parar	Parar	Parar	Parar	Parar*

**si bien la recomendación del fabricante es parar, debería evaluarse riesgos/beneficios y decidir conducta*

Por último, está descrito un “síndrome por suspensión” del ruxolitinib luego de la suspensión súbita del mismo⁽⁴⁰⁾. Consiste en fiebre, hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria o coagulación intravascular diseminada. Si bien este fenómeno fue descrito en 2011 en 5 pacientes, no se repitió en los estudios COMFORT o JUMP. De todas maneras, por este motivo, la recomendación en caso de tener que suspender la medicación, es intentar hacerlo en forma gradual, incluso con la asociación de bajas dosis de corticoides.

¿Cómo monitorear la respuesta?

Los criterios de respuesta en mielofibrosis publicados⁽⁴¹⁾ fueron desarrollados para ser utilizados esencialmente en el área de investigación, para tener una evaluación homogénea de las nuevas drogas. En la práctica clínica, la esplenomegalia suele eva-

luarse por medición del tamaño del bazo al examen físico en cada visita. No es necesario realizar resonancia magnética o ecografía seriadas, aunque puede realizarse una ecografía anual para confirmar lo hallado al examen físico o ante dudas que pudieran surgir.

Con respecto a los síntomas asociados, se puede utilizar el MPN-SAF/MPN10⁽⁴²⁾ (**Tabla 3**) para tener una evaluación pareja y sistemática. De todas maneras, encuestas realizadas entre colegas confirman que no es una práctica incorporada aún en nuestra atención de pacientes fuera del ámbito de la investigación clínica. Si no se utiliza la escala MPN10, debería interrogarse sistemáticamente la presencia/ausencia/severidad de los síntomas asociados como fiebre, sudoración profusa, pérdida de peso, dolores óseos o musculares, prurito, insomnio, astenia, apetito y consignarlo en la historia clínica.

Tabla 3. Cuestionario MPN 10⁽⁴²⁾

Síntoma	Ranking del 0 al 10 (0: ausente; 1: mejor; 10: peor)
Saciedad precoz	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Malestar abdominal	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Inactividad	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Dificultades para la concentración	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Hormigueos/entumecimiento (en manos /pies)	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Sudoración nocturna	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Prurito	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Dolores óseos	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Fiebre	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)
Pérdida de peso	(Ausente) 0-1-2-3-4-5-6-7-8-9-10 (peor imaginable)

Si bien hay pacientes que pueden experimentar reducción de la fibrosis⁽⁴³⁾ o de la carga alélica⁽⁴⁴⁾ durante el tratamiento con ruxolitinib, la biopsia de médula ósea (BMO) o la medición de la carga alélica no deben ser una práctica sistemática en el seguimiento de los pacientes bajo ruxolitinib. La BMO estaría indicada en caso de sospecha de progresión, transformación de la enfermedad o duda diagnóstica.

¿Tiene algún rol en el paciente peri-trasplante alogénico (TALO)?

El impacto de ruxolitinib previo al TALO aún se encuentra en investigación. Posibles beneficios serían mejoría del estado funcional, reducción de la esplenomegalia y reducción del riesgo de enfermedad de injerto versus huésped (EICH), mientras que las posibles desventajas serían riesgo de síndrome de suspensión, empeoramiento de las citopenias, mayor riesgo de infecciones y reducción del efecto injerto versus enfermedad⁽⁴⁵⁾.

Si bien la recomendación de expertos es utilizar el ruxolitinib previo al TALO suspendiéndolo inmediatamente antes (el día previo) de comenzar el régimen de condicionamiento, con o sin una reducción progresiva y rápida de la dosis⁽⁴⁶⁾, esta práctica debería realizarse en el marco de un protocolo de investigación clínica. Un estudio prospectivo (NCT01790295) está evaluando el rol del ruxolitinib en esta área.

Efectos en la sobrevida

La evidencia sobre el efecto del ruxolitinib en la sobrevida es débil. El seguimiento a 5 años del COMFORT II demostró mejoría de la sobrevida en los pacientes con ruxolitinib sobre la rama del mejor tratamiento disponible (56% vs 44%)⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, el diseño del estudio, que permitía el paso de una rama a la otra, generó un tamaño de la rama comparadora muy pequeña. Otro estudio comparó la sobrevida de 100 pacientes en el COMFORT II que recibieron ruxolitinib con un grupo de pacientes de características similares utilizados en el estudio que diseñó la escala pronóstica internacional dinámica (DIPSS)⁽⁴⁸⁾. Los pacientes que recibieron ruxolitinib tuvieron una sobrevida de 5 años (IC95% 2.9-7.8) vs 3.5 años (IC95% 3.0-3.9), donde vemos que el IC de ambos grupos se superpone. Tampoco hay evidencia que apoye la mejoría de la sobrevida en pacientes con escalas de riesgo bajas (IPSS

bajo o intermedio-1). Por lo antedicho, no debería recomendarse el uso de ruxolitinib si el único objetivo es prolongar la sobrevida fuera de un estudio clínico⁽⁴⁹⁾.

Polictemia vera

La PV es una NMP caracterizada por un aumento absoluto de la masa globular eritrocitaria asociado o no a grados variables de leucocitosis o trombocitosis. Casi todos los pacientes con PV tienen una mutación en JAK2 (96% V617F y 3% mutaciones del exón 12)⁽⁵⁰⁾ resultando una herramienta fundamental para su diagnóstico⁽¹⁾. La mediana de sobrevida es de 14 años, aunque en menores de 60 años se extiende a 24 años⁽⁵¹⁾. Los factores de riesgo de sobrevida son edad avanzada, leucocitosis y trombosis⁽⁵²⁾. La tasa de transformación a leucemia aguda y progresión a mielofibrosis a 10 años es <5% y <10% respectivamente⁽⁵³⁾. Por lo contrario, el riesgo de trombosis es >20%⁽⁵⁴⁾ y el de hemorragias de 10-15%⁽⁵⁵⁾. Además, una proporción significativa de pacientes presenta síntomas vasomotores (cefalea, parestesias, eritromelalgia, dolor torácico atípico) y/o prurito⁽⁵⁶⁾. Algunos pacientes desarrollan una enfermedad de von Willebrand adquirida (especialmente con recuento de plaquetas >1000000/ml), aumentando aún más el riesgo de sangrados⁽⁵⁷⁾. Por este motivo, el tratamiento está dirigido a prevenir los eventos trombo-hemorrágicos en primer término y a controlar los síntomas secundarios a los trastornos de la microcirculación en segundo lugar, evitando aumentar el riesgo de progresión a fibrosis o leucemia^(58,59). Un estudio controlado confirmó el beneficio de aspirina 100 mg en pacientes con PV de cualquier riesgo, que no tengan contraindicaciones para recibirla, para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares⁽⁶⁰⁾. Posteriormente quedó demostrado que los pacientes que mantienen el hematocrito (Hto) <45% tienen menor riesgo de trombosis que los que tienen un hematocrito entre 45%-50%⁽⁶¹⁾. El tratamiento citorreductor está indicado en aquellos pacientes de alto riesgo trombótico⁽⁶²⁾, o que requieran flebotomías frecuentes, tengan intolerancia a las mismas, leucocitosis progresiva, esplenomegalia significativa o síntomas asociados no controlados con medidas generales. La droga de elección es HU o interferón^(58,59).

Si bien la mayoría de los pacientes logran una respuesta adecuada, un 15% de ellos son refractarios⁽⁶³⁾

o no toleran la medicación. Estos pacientes tienen una sobrevida acortada con respecto al resto⁽⁶⁴⁾. En la práctica clínica, hasta hace 2 años, ante la falta de alternativas terapéuticas, el tratamiento con HU se mantenía, mientras el paciente mostrara algún beneficio clínico, aunque de dudosa utilidad.

Si bien el primer objetivo es la prevención de los eventos tromboticos, en los últimos años se jerarquizaron los síntomas asociados a la enfermedad que pueden alterar la calidad de vida. Como los tratamientos convencionales no son muy efectivos para controlarlos, se hizo foco en los inhibidores de JAK2, ya que habían demostrado ser efectivos en el control de síntomas asociados a la MF⁽¹⁹⁻²¹⁾.

A raíz de los resultados del estudio RESPONSE⁽⁶⁵⁾, la ANMAT aprobó el ruxolitinib en pacientes con PV refractarios o intolerantes a HU en 2015. El RESPONSE es un estudio fase 3, de distribución aleatoria, que comparó al ruxolitinib contra el mejor tratamiento disponible en pacientes con PV resistentes o intolerantes a HU con esplenomegalia con respecto a la eficacia y seguridad. El objetivo primario, que era la tasa de pacientes que lograron un Hto <45% y una reducción de la esplenomegalia >35% a la semana 32, se cumplió en el 21% de los pacientes tratados con ruxolitinib versus 1% en la rama control (p <0.001). Un dato interesante es que el 49% de los pacientes que recibieron ruxolitinib tuvieron al menos 50% de reducción de los síntomas asociados (en el MPN-SAF) contra sólo 5% de los pacientes de la rama control, si bien éste fue un objetivo secundario.

Sin embargo, el estudio RELIEF⁽⁶⁶⁾, que incluyó pacientes con PV con síntomas asociados que estaban siendo tratados con HU, evaluó si el agregado de ruxolitinib (comparado contra placebo) mejoraba la sintomatología, y no mostró diferencias entre ambos grupos (43% vs 29%, p=0.1). Por lo que hay que tener cuidado con la interpretación de los resultados con respecto al efecto del ruxolitinib sobre la sintomatología asociada.

Posteriormente el estudio RESPONSE-2⁽⁶⁷⁾ comparó al ruxolitinib versus el mejor tratamiento disponible en pacientes con PV intolerantes o refractarios a HU sin esplenomegalia. Estos pacientes son más representativos de los que se presentan en nuestra práctica habitual, ya que menos del 20% de los pacientes con PV intolerantes o refractarios a HU tienen esplenomegalia masiva⁽⁶⁸⁾. El 46% de los pacientes que

recibieron ruxolitinib tuvieron un control adecuado del Hto comparado con sólo el 19% de los pacientes en la rama control (OR 7,28 [IC95% 3,43–15,45]; p<0,0001).

El ruxolitinib es una droga bien tolerada en los pacientes con PV. El 85% de los pacientes continuaban el tratamiento a 2 años de seguimiento⁽⁶⁵⁾. Los eventos adversos fueron similares a los publicados en los COMFORT, siendo los más frecuentes mielosupresión, intolerancia gastrointestinal, aumento de enzimas hepáticas y cierto grado de inmunosupresión manifestado por reactivación de herpes. Eventos tromboembólicos ocurrieron en 1 paciente bajo ruxolitinib y en 6 pacientes en la rama control. Debido al bajo número de eventos, no puede precisarse si esta diferencia es significativa. Para tener en cuenta, 4 pacientes bajo ruxolitinib y 2 en la rama control desarrollaron cáncer de piel (no melanoma), aunque todos los pacientes, salvo 1, tenían antecedentes de cáncer de piel o lesiones precancerosas.

Con lo expuesto anteriormente, la recomendación para el tratamiento de un paciente con PV es intentar obtener un Hto <45%. En aquellos pacientes que estén recibiendo HU, verificar resistencia o intolerancia inaceptable. En ellos, considerar rotar a ruxolitinib. La dosis inicial es de 10 mg cada 12 hs. La dosis debe ajustarse según toxicidad y eficacia. La dosis debe aumentarse de a 5 mg cada 12 hs hasta un máximo de 25 mg cada 12 hs si, luego de 4 semanas de tratamiento, no se logra un Hto <45% y no presenta neutropenia (PMN <1500/ml) o plaquetopenia (<140000/ml). Si bien en el RESPONSE se aumentaba la dosis ante trombocitosis, leucocitosis o reducción de la esplenomegalia <25%, personalmente considero que estaría justificado aumentar la dosis si el paciente tuviera esplenomegalia sintomática. Por otro lado, si el Hto es <36% o plaquetas <100000 considerar reducir la dosis de a 5 mg cada 12 hs y controlar a las 2 semanas. Ante una Hto <30% o plaquetas <75000/dl, la dosis debe reducirse de a 5 mg cada 12 hs. En caso de Hto <24% o plaquetas <50000 el ruxolitinib debe suspenderse y si a las 2 semanas los valores se normalizan, reiniciar a una dosis inferior.

No hay que olvidar que el objetivo principal del tratamiento en PV es la reducción del riesgo trombotico. Al momento, ningún estudio sobre ruxolitinib incluyó este punto dentro de sus objetivos principales, por lo que no puede incluirse dentro de los

tratamientos de primera línea. Otro punto a tener en cuenta es que dentro del mejor tratamiento disponible en la rama control en el estudio COMFORT estaba prohibido el uso de busulfán, que es una droga activa en este escenario⁽⁶⁹⁾.

Conclusión

El ruxolitinib es la primera droga aprobada para los pacientes con MF y PV resistente o intolerante a HU. Es muy efectiva para el tratamiento de la esplenomegalia sintomática y de los síntomas asociados en los pacientes con MF, y para el control del Hto, esplenomegalia y, posiblemente, los síntomas asociados en PV. La principal toxicidad es la hematológica. La selección adecuada de pacientes y un seguimiento correcto son fundamentales para optimizar su eficacia y reducir las complicaciones. Una discusión con el paciente informando los objetivos del tratamiento, los beneficios y eventos adversos es fundamental antes de su prescripción.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que ha recibido honorarios por parte de Novartis, Raffo, Johnson y Johnson por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-2405.
2. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia. *J Clin Oncol*. 2005; 23:8520-8530.
3. Khwaja A. The role of Janus kinases in haemopoiesis and haematological malignancy. *Br J Haematol*. 2006; 134: 366-384.
4. Rumi E, Pietra D, Pascutto C y col. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124: 1062-1069.
5. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017; 129: 667-679.
6. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T y col. One thousand patients with primary myelofibrosis: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87: 25-33.
7. Gupta V, Hari P, Hoffman R y col. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis in the era of JAK inhibitors. *Blood*. 2012; 120: 1367-1379.
8. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014; 124: 2635-42.
9. Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1255-1265.
10. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maffioli M y col. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol*. 2010; 89: 1233-1237.
11. Petti MC, Latagliata R, Spadea T y col. Melphalan treatment in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2002; 116: 576-581.
12. Faoro LN, Tefferi A, Mesa RA. Long-term analysis of the palliative benefit of 2-chlorodeoxyadenosine for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Eur J Haematol*. 2005; 74: 117-120.
13. Mesa RA. How I treat symptomatic splenomegaly in patients with myelofibrosis. *Blood*. 2009; 113: 5394-5400.
14. Barosi G, Grossi A, Comotti B y col. Safety and efficacy of thalidomide in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 2001; 114: 78-83.
15. Tefferi A, Lasho TL, Mesa RA y col. Lenalidomide therapy in del(5)(q31)-associated myelofibrosis: cytogenetic and JAK2V617F molecular remissions. *Leukemia*. 2007; 21: 1827-1828.
16. Elliott MA, Chen MG, Silverstein MN y col. Splenic irradiation for symptomatic splenomegaly associated with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol*. 1998; 103:505-511.
17. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2011; 117: 3494-3504.
18. Mesa RA, Nagorney DS, Schwager S y col. Palliative goals, patient selection, and perioperative

- ve platelet management: outcomes and lessons from 3 decades of splenectomy for myelofibrosis with myeloid metaplasia at the Mayo Clinic. *Cancer*. 2006; 107: 361-370.
19. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J y col. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 799-807.
 20. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK y col. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012; 366: 787-98.
 21. Haifa Kathrin Al-Ali,1 Martin Griesshammer, Philipp le Coutre y col. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: a snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016; 101: 1065-1073.
 22. Vannucchi A, Harrison CN. Emerging treatments for classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017; 129: 693-703.
 23. Arana Yi C, Tam CS, Verstovsek S. Efficacy and Safety of Ruxolitinib in the Treatment of Patients with Myelofibrosis. *Future Oncol*. 2015; 11: 719-733.
 24. Shi JG, Chen X, Mcgee RF y col. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of orally dosed INCB018424 phosphate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51: 1644-1654.
 25. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A y col. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009; 113: 2895-2901.
 26. Mead AJ, Milojkovic D, Knapper S y col. Response to ruxolitinib in patients with intermediate-1, intermediate-2, and high-risk myelofibrosis: results of the UK ROBUST Trial. *British Journal of Haematology*. 2015; 170: 29-39.
 27. Geyer H, Cannon K, Knight E y col. Ruxolitinib in clinical practice for therapy of myelofibrosis: Single USA center experience following Food and Drug Administration approval. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55: 195-197.
 28. Barosi G, Agarwal M, Zweegman S y col. An individual patient supply program for ruxolitinib for the treatment of patients with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV-MF), or post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET-MF). *Blood*. 2012; 120: 2844.
 29. Andreoli A, Rey J, Dauriac C y col. Ruxolitinib therapy in myelofibrosis: analysis of 241 patients treated in compassionate use (French "ATU" program) by the French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM). *Blood*. 2012; 120: 2841.
 30. Vargas P, Ovilla R, Alvarado M y col. Compassionate Use Program (CUP) with ruxolitinib in Mexican patients with primary myelofibrosis (PMF), post-polycythemia vera myelofibrosis (PPV - MF), and post-essential thrombocythemia myelofibrosis (PET - MF). *Blood*. 2012; 120: 5067.
 31. Alzate M, Mela Osorio MJ, Barreyro P y col. Ruxolitinib In Myelofibrosis (MF) Patients Through Compassionate Use Program (CUP). Argentinian Experience. *Blood*. 2013; 122: 5247.
 32. Talpaz M, Paquette R, Afrin L y col. Interim analysis of safety and efficacy of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and low platelet counts. *J Hematol Oncol*. 2013; 6: 81-91.
 33. Harrison CN, Gisslinger H, Miller CB y col. Expand: a phase 1b, open-label, dose-finding study of ruxolitinib in patients with myelofibrosis and baseline platelet counts between $50 \times 10^9/L$ and $99 \times 10^9/L$. *Blood*. 2012; 120: 177.
 34. Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A y col. Evaluating the serial use of the Myelofibrosis Symptom Assessment Form for measuring symptomatic improvement: performance in 87 myelofibrosis patients on a JAK1 and JAK2 inhibitor (INCB018424) clinical trial. *Cancer*. 2011; 117: 4869-77.
 35. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J y col. Long-term treatment with ruxolitinib for patients with myelofibrosis: 5-year update from the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 COMFORT-I trial. *J Hem Onc*. 2017; 10: 55-69.

36. Harrison C, Vannucchi A, Kiladjian JJ y col. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30: 1701-1707.
37. Lancman G, Mascarenhas J. Should we be treating lower risk myelofibrosis patients with a JAK2 inhibitor? *Expert Rev Hematol*. 2017; 10: 23-28.
38. Bjørn ME, Holmström MO, Hasselbalch HC. Ruxolitinib is manageable in patients with myelofibrosis and severe thrombocytopenia: a report on 12 Danish patients. *Leuk Lymphoma*. 2016; 57: 125-8.2015.
39. Ho PJ, Marlton P, Tam C y col. Practical management of myelofibrosis with ruxolitinib. *Intern Med J*. 2015; 45: 1221-1230.
40. Tefferi A, Litzow M, Pardanani A. Long-Term Outcome of Treatment with Ruxolitinib in Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1455.
41. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R y col. Revised response criteria for myelofibrosis: international working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013; 122: 1395-1398.
42. Emanuel RA, Dueck A, Geyer H y col. Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Symptom Assessment Form Total Symptom Score: Prospective International Assessment of an Abbreviated Symptom Burden Scoring System Among Patients With MPNs. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 4098-410.
43. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos C y col. Effects Of Five-Years Of Ruxolitinib Therapy On Bone Marrow Morphology In Patients With Myelofibrosis and Comparison With Best Available Therapy. *Blood*. 2013; 122: 4055.
44. Vannucchi A, Passamonti F, Al-Ali HK y col. Reductions in JAK2 V617F Allele Burden with Ruxolitinib Treatment in Comfort-II, a Phase 3 Study Comparing the Safety and Efficacy of Ruxolitinib with Best Available Therapy (BAT). *Blood*. 2012; 120: 802.
45. Hanif A, Hari PN, Atallah E y col. Safety of ruxolitinib therapy prior to allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myeloproliferative neoplasms. *Bone Marrow Transplant*. 2016; 51: 617-618.
46. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC y col. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Myelofibrosis With Prior exposure to JAK1/2 Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 432-440.
47. Harrison C, Vannucchi A, Kiladjian JJ y col. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30: 1701-1707.
48. Passamonti F, Maffioli M, Cervantes F y col. Impact of ruxolitinib on the natural history of primary myelofibrosis: a comparison of the DIPSS and the COMFORT-2 cohorts. *Blood*. 2014;123: 1833-1835.
49. Marchetti M, Barosi G, Cervantes F y col. Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations. *Leukemia*. 2017; 31:882-888.
50. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocytemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2017; 92:95-108.
51. Tefferi A, Guglielmelli P, Larson DR y col. Long-term survival and blast transformation in molecularly annotated essential thrombocytemia, polycythemia vera, and mielofibrosis. *Blood*. 2014;124: 2507-2513.
52. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G y col. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. 2013; 27: 1874-1881.
53. Crisa E, Venturino E, Passera R et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with antithrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs. *Ann Hematol*. 2010;89: 691-699.

54. Tefferi A, Elliott M. Thrombosis in myeloproliferative disorders: prevalence, prognostic factors, and the role of leukocytes and JAK2V617F. *Semin Thromb Hemost.* 2007;33: 313-320.
55. Kander EM, Raza S, Zhou Z y col. Bleeding complications in BCR-ABL negative myeloproliferative neoplasms: prevalence, type, and risk factors in a single-center cohort. *Int J Hematol.* 2015; 102: 587-593.
56. Diehn F, Tefferi A. Pruritus in polycythaemia vera: prevalence, laboratory correlates and management. *Br J Haematol.* 2001; 115: 619-621.
57. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W y col. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet-von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Semin Thromb Hemost.* 2006;32: 589-604.
58. Barbui T, Barosi G, Birgegard G et al. Philadelphia-negative classical myeloproliferative neoplasms: critical concepts and management recommendations from European Leukemia Net. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 761-770.
59. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol.* 2016; 172: 337-349.
60. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004; 350: 114-124.
61. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013; 368: 22-33.
62. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R y col. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 2224-32.
63. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G y col. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010; 148: 961-3.
64. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F y col. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood.* 2012; 119: 1363-9.
65. Vannucchi A, Kiladjian JJ, Griesshammer M y col. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med.* 2015; 372: 426-35.
66. Mesa R, Vannucchi A, Yacoub A y col. The Efficacy and Safety of Continued Hydroxyurea Therapy Versus Switching to Ruxolitinib in Patients with Polycythemia Vera: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Symptom Study (RELIEF). *Blood.* 2014; 124: 3168.
67. Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F y col. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet. Oncol* 2017; 18: 88-99.
68. Alvarez-Larran A, Kerguelen A, Hernandez-Boluda JC y col. Frequency and prognostic value of resistance/intolerance to hydroxycarbamide in 890 patients with polycythaemia vera. *Br J Haematol.* 2016; 172: 786-93.
69. Alvarez-Larrán A, Martínez-Avilés L, Hernández-Boluda JC y col. Busulfan in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia refractory or intolerant to hydroxyurea. *Ann Hematol.* 2014; 93: 2037-2043.