

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-294/V1/17072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de momelotinib (Omjjara®) en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia de moderada a grave que padecen mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial y que no hayan sido tratados previamente con inhibidores de la Janus quinasa (JAK) o hayan sido tratados con ruxolitinib

Fecha de publicación: 17 de julio de 2024

Índice

Introducción	1
Momelotinib (Omjjara®)	3
Farmacología	3
Eficacia	4
Simplify-1 (28)	4
Simplify-2 (29)	4
Momentum (30).....	5
Seguridad.....	6
Discusión	8
Conclusión	11
Grupo de expertos	13
Anexo.....	14
Referencias.....	16

Introducción

Los términos mielofibrosis primaria (MFP), mielofibrosis idiopática, metaplasia mieloide agnogénica y osteomielosclerosis definen a una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMP) caracterizada por la presencia de fibrosis en la médula ósea, hematopoyesis extramedular (metaplasia mieloide) principalmente en el bazo y en el hígado, y frecuente presencia de osteosclerosis (1,2). Además, otras NMP como la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (TE) pueden transformarse a mielofibrosis (MF) durante su evolución, siendo las manifestaciones clínicas y su tratamiento el mismo que el de la MFP (1-3).

La MFP, MF post-PV y la MF post-TE son hemopatías malignas originadas en un progenitor hemopoyético clonal común a las series mieloide y linfóide en la cual la fibrosis de la médula ósea constituye un fenómeno reactivo como consecuencia de la liberación de citocinas por parte de las células neoplásicas (4). En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de las alteraciones moleculares involucradas en la patogénesis de las NMP. La mayoría de los pacientes con MFP presentan mutaciones JAK2 V617F, CALR exón 9, o MPL. El genotipo más frecuente es el JAK2 V617F que representa en torno al 60 % de los casos de MFP, le sigue la MFP con mutación en CALR, que supone en torno al 25 %, mientras que las mutaciones en MPL son infrecuentes y solo se encuentran en el 5 % de los casos (5,6). Por otro lado, se han descrito mutaciones en genes adicionales en más del 50% de los pacientes incluyendo genes que intervienen en el splicing (SF3B1, SRSF2, U2AF1), en la regulación epigenética tanto a nivel de metilación del ADN (TET2, IDH1/2, DNMT3A) como de la modificación de la cromatina (ASXL1, EZH2), en la vía RAS y en TP53 (7,8). La base molecular de la MF post-PV y MF post-TE es similar a la de la MFP con una mayor proporción de casos con mutación JAK2 en estado homocigoto en las MF post-PV y de mutaciones en CALR en la MF post-TE (9). Cualquiera que sea la mutación, se ha observado que en la MFP existe una hiperactivación de la vía JAK/STAT, lo que ha permitido el desarrollo de fármacos dirigidos a inhibir dicha vía, como el ruxolitinib. Se piensa que tanto el número de mutaciones adicionales como el orden en que se adquieren y el tipo genes mutados tienen un papel clave en la patogénesis de la enfermedad, así como su presentación clínica, evolución y pronóstico. Así, se ha descrito que la presencia de mutaciones en genes involucrados en cromatina/splicing se asocia al desarrollo de anemia con dependencia transfusional y trombocitopenia (9,10). Además de la proliferación clonal, en los pacientes con MFP se han registrado diversas alteraciones en la médula ósea, como un aumento del número de células del estroma, y en las proteínas de la matriz extracelular, así como de la angiogénesis y la osteosclerosis. Estas alteraciones en el microambiente medular coexisten con alteraciones en la concentración celular y extracelular de diversas citocinas que intervienen en la patogenia de la anemia y los síntomas generales de la enfermedad (11,12).

La MFP afecta habitualmente a pacientes mayores de 60 años, sin predominio de sexo. Es una enfermedad heterogénea en cuanto a su presentación clínica y evolución. La anemia es la manifestación clínica más frecuente al diagnóstico y un 60 % de los pacientes desarrollan anemia intensa posteriormente. La sintomatología constitucional, en forma de pérdida de peso, sudoración nocturna o fiebre, está presente en el 25 % de los pacientes inicialmente. Los síntomas derivados de la esplenomegalia son habituales (13). La trombocitopenia está presente en el 31 % de los pacientes, y es la principal causa de la aparición de complicaciones hemorrágicas (13,14). Al igual que en otras NMP, en la MFP también existe un riesgo incrementado de complicaciones trombóticas, que afectan al 11 % de los pacientes (13).

Actualmente, la mediana de supervivencia es de 6-7 años desde el diagnóstico, aunque muchos pacientes viven más de 10 años (15,16). La presencia de una cifra de hemoglobina inferior a 10 g/dL, sintomatología constitucional, blastosis en sangre periférica superior al 1 %, leucocitosis o leucopenia se asocia a un peor pronóstico (16). También se consideran factores de mal pronóstico la presencia de cariotipos complejos, la dependencia transfusional y la trombocitopenia (14, 17). Teniendo en cuenta el genotipo, la MFP con mutaciones en CALR es la que se asocia a un mejor pronóstico (9,10). También se ha descrito un peor pronóstico en los pacientes con mutaciones adicionales, especialmente en los genes involucrados en la cromatina/splicing, vía RAS y TP53 (7,8,18).

Una proporción importante de pacientes están asintomáticos y pueden permanecer estables sin necesidad de tratamiento (3,13). El trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (TPH) es la única modalidad terapéutica que puede curar la enfermedad, pero se asocia a una elevada morbilidad por lo que su indicación se restringe a pacientes jóvenes con criterios de alto riesgo (3,13,19). La mayoría de los pacientes no son candidatos a TPH siendo tributarios de lo que se denomina tratamiento convencional encaminado a controlar los síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia (3,13).

En los pacientes con esplenomegalia sintomática y/o sintomatología constitucional está indicado el tratamiento con inhibidores de la vía JAK-STAT, siendo el ruxolitinib el fármaco más utilizado (3, 13,20,21). Ruxolitinib es muy eficaz en el

control de la sintomatología, especialmente la sudoración, la anorexia y el prurito (20,21). También consigue reducir el tamaño del bazo y su sintomatología en la mayoría de los pacientes (20,21). Además, dicho fármaco, aunque no es curativo, ha demostrado mejorar la supervivencia (15). Recientemente, se ha aprobado fedratinib, un inhibidor de JAK que con indicación para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial que no han recibido inhibidores de la cinasa asociada a Janus (JAK) previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib (22,23). Una de las principales limitaciones de los inhibidores de JAK es su toxicidad hematológica, que puede dar lugar al desarrollo o empeoramiento de la anemia y/o trombocitopenia del paciente (20-23).

El tratamiento de la anemia es uno de los aspectos fundamentales en el manejo de estos pacientes. Una vez que se han descartado causas tratables de anemia (ferropenia, déficit de ácido fólico o vitamina B12, sangrado digestivo, etc.), los andrógenos y la eritropoyetina constituyen el tratamiento de primera línea (13). Lamentablemente, la eficacia de estos fármacos es limitada por lo que una importante proporción de pacientes desarrollará anemia dependiente de transfusiones durante la evolución de la enfermedad. Por otro lado, la trombocitopenia carece de tratamiento eficaz y limita el uso de inhibidores de JAK a dosis eficaces (13,14,20-23). Recientemente se ha acuñado el término MF citopénica que englobaría a los pacientes con anemia y/o trombocitopenia (24). La MF citopénica se considera una entidad con necesidades médicas no cubiertas (24,25).

Momelotinib (Omjjara®)

Momelotinib ha sido aprobado por la EMA para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia de moderada a grave que padecen mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial y que no hayan sido tratados previamente con inhibidores de la Janus quinasa (JAK) o hayan sido tratados con ruxolitinib (26,27).

Se dispone de tres presentaciones de comprimido recubiertos con película de 100mg, 150 mg y 200 mg (26).

La dosis recomendada es de 200 mg una vez al día. La modificación de dosis se realiza en función del desarrollo de toxicidad hematológica y no hematológica según se describe en la ficha técnica del producto (26).

No se requiere un ajuste de dosis para pacientes de 65 años y mayores. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (Filtrado glomerular >15 mL/min). Momelotinib no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal. No se recomienda un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. La dosis de inicio recomendada de momelotinib es de 150 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). No se dispone de datos sobre seguridad y eficacia de momelotinib en niños y adolescentes menores de 18 años. Momelotinib está contraindicado durante el embarazo y la lactancia (26).

Farmacología

Momelotinib y su metabolito humano mayoritario circulante (M21), son inhibidores de las quinasas asociadas a Janus 1 y 2 de tipo salvaje (JAK1/JAK2) y a la forma mutada JAK2V617F, que contribuye a la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y para la función inmune. JAK1 y JAK2 reclutan y activan las proteínas STAT que controlan la transcripción de genes que influyen en la inflamación, hematopoyesis y la regulación inmune. Por otro lado, como consecuencia de esta activación constitutiva y disregulación de la vía JAK se produce una hiperactivación del receptor de la activina A tipo 1 (ACVR1) que regula la expresión de la hepcidina hepática. Momelotinib y M21 son inhibidores directos de ACVR1, lo cual resulta en una mayor disponibilidad de hierro y producción de glóbulos rojos. Momelotinib y M21 inhiben potencialmente quinasas adicionales, como otros

miembros de la familia JAK, inhibidores de la quinasa κ B (IKK), receptores de la interleuquina 1 asociados a quinasa 1 (IRAK 1) y otros (26).

Eficacia

Simplify-1 (28)

Ensayo fase III, aleatorizado con momelotinib frente a ruxolitinib, doble ciego, en pacientes con MF que no hubiesen recibido previamente tratamiento con inhibidor de JAK. El criterio de valoración principal fue una reducción del 35% en el volumen del bazo a las 24 semanas de tratamiento medido por TC o RMN por un evaluador externo que no disponía de información sobre el brazo de tratamiento. La hipótesis principal fue que momelotinib no era inferior a ruxolitinib. Los objetivos secundarios incluyeron: tasa de respuesta en los síntomas según la escala TSS (proporción de pacientes que logró una reducción del TSS > 50% según la escala MPN-SAF desde el inicio hasta la semana 24), tasa de independencia transfusional (proporción de pacientes que fueron independientes de las transfusiones en la semana 24 definido como la ausencia de transfusiones de glóbulos rojos y sin Hb < 8 g/dL en las 12 semanas anteriores a la semana 24), tasa de dependencia transfusional (definido como aquellos pacientes que habían requerido 4 concentrados de hemáties o permanecían con Hb < 8 g/dL en las 8 semanas anteriores a la semana 24) y frecuencia transfusional (media de transfusiones recibida por paciente durante las primeras 24 semanas de tratamiento). Se incluyeron 432 pacientes con mielofibrosis sintomática de alto riesgo, riesgo intermedio-2, o riesgo intermedio-1. Los pacientes se aleatorizaron a recibir momelotinib 200 mg una vez al día o ruxolitinib 20 mg (o una dosis inferior según ficha técnica) dos veces al día durante 24 semanas en una proporción 1:1. La aleatorización se estratificó según requerimientos transfusionales previos, valores de hemoglobina y cifra de plaquetas. A partir de la semana 24 se abrió el ciego y se permitió el crossover al brazo de momelotinib. 215 pacientes fueron asignados a momelotinib y 217 a ruxolitinib. Las características clínicas y hematológicas basales eran similares entre ambos grupos. Se suspendió el tratamiento en el 18,6% y el 7,4% de los pacientes asignados a momelotinib y ruxolitinib, respectivamente. La fase doble ciego de 24 semanas se completó en 376 pacientes (175 del brazo de momelotinib y 201 del brazo de ruxolitinib) (28).

El objetivo principal de reducción del bazo a la semana 24 se alcanzó en el 26,5% (57 de 215) de los pacientes que recibieron momelotinib y el 29,0% (63 de 217) de los pacientes que recibieron ruxolitinib, alcanzando momelotinib el criterio de no inferioridad frente a ruxolitinib (28). La reducción de los síntomas fue menor con momelotinib y no alcanzó la no inferioridad frente a ruxolitinib ya que un 28% y un 42% de los pacientes tratados con momelotinib y ruxolitinib consiguieron una reducción del 50% de la escala TSS a las 24 semanas, respectivamente (28). Una proporción mayor de pacientes asignados a momelotinib permaneció independiente de transfusión en la semana 24 (66,5%) en comparación con el grupo de ruxolitinib (49,3%) (28). Dadas las hipótesis nulas para el criterio de valoración secundario anterior, se detuvieron las pruebas secuenciales formales y en este criterio de valoración no se probó formalmente la superioridad. Sólo se citó la importancia nominal y se consideró exploratoria. En general, la proporción de sujetos con independencia transfusional en la semana 24 disminuyó desde el inicio en un 1,9 % en el grupo de momelotinib y un 20,7% en el grupo RUX (28). Por otro lado, presentaron dependencia transfusional según la definición del estudio en un 30% y 40% de los pacientes asignados a momelotinib y ruxolitinib, respectivamente (28). Un 3,3% y 10,6% de los pacientes asignados respectivamente a momelotinib y ruxolitinib no fueron catalogados como independientes o dependientes de transfusiones en la semana 24 lo cual podría indicar una mayor proporción de pacientes en el brazo de ruxolitinib que había requerido transfusiones pero que no cumplían los criterios de dependencia transfusional definidos en el estudio.

Simplify-2 (29)

Ensayo fase III aleatorizado para investigar la eficacia y seguridad de momelotinib frente al mejor tratamiento disponible (BAT) en pacientes previamente tratados con inhibidor de JAK que presentaban respuesta subóptima o toxicidad

hematológica por ruxolitinib. Los pacientes tenían que haber recibido previamente ruxolitinib durante al menos 28 días y cumplir alguno de los siguientes requisitos: necesitar transfusiones de sangre, dosis de ruxolitinib < 20 mg/12h y anemia, trombocitopenia grado 3, o hemorragia. No hubo periodo de lavado previo a la aleatorización y tampoco existía una cifra mínima de plaquetas para poder ser incluido en el estudio. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 2:1 a recibir momelotinib 200 mg/día o mejor tratamiento disponible (ruxolitinib 89%, hidroxiurea 23%, y corticosteroides 12%, algunos pacientes con combinación de ellos). A partir de la semana 24 se abrió el ciego y los pacientes fueron elegibles a recibir momelotinib. La variable principal de evaluación fue la reducción del tamaño del bazo medido por RMN o TC a las 24 semanas de tratamiento. Los objetivos secundarios incluyeron la reducción de la carga sintomática (proporción de pacientes con reducción del TSS $\geq 50\%$ según la escala MPN-SAF), transfusiones de concentrados de hematíes por mes, independencia transfusional en la semana 24 (proporción de pacientes que fueron independientes de las transfusiones en la semana 24 definido como la ausencia de transfusiones de glóbulos rojos y sin Hb < 8 g/dL en las 12 semanas anteriores a la semana 24), y tasa de dependencia transfusional (definido como aquellos pacientes que habían requerido 4 concentrados de hematíes o permanecían con Hb < 8 g/dL en las 8 semanas anteriores a la semana 24) (29).

El volumen del bazo, medido por resonancia magnética o tomografía computarizada, se redujo $\geq 35\%$ desde el inicio en siete (7%) de 104 pacientes en el grupo de momelotinib y tres (6%) de 52 pacientes en el brazo control por lo que momelotinib no alcanzó superioridad frente a mejor tratamiento disponible en el objetivo principal (29). Debido a que no hubo significación estadística para el criterio de valoración principal, no se evaluó la superioridad de momelotinib en las variables secundarias. No obstante, con respecto al mejor tratamiento disponible, momelotinib redujo en un mayor número de pacientes, la carga sintomática (un 26% de los pacientes asignados a momelotinib logró un TSS < 50% frente al 6% del grupo asignado a mejor terapia disponible) y consiguió una mayor proporción de pacientes independiente de transfusiones también en la semana 24 (43% frente al 21%) (29).

Momentum (30)

Ensayo clínico fase III, aleatorizado doble ciego, realizado en pacientes con MF de alto riesgo, riesgo intermedio-2 o riesgo intermedio-1, tratados previamente con inhibidor de JAK durante al menos 90 días (≥ 28 días si habían requerido ≥ 4 concentrados de hematíes en 8 semanas o presentaban trombocitopenia, anemia o hematoma de grado 3 o 4). Además, se requería que los pacientes tuviesen una carga sintomática TSS ≥ 10 puntos según la escala MF-SAF, tener anemia (Hb < 10 g/dL), plaquetas $\geq 25 \times 10^9/l$, bazo palpable ≥ 5 cm por debajo del reborde costal o mayor de 450 cm³ por imagen, y un estado general ≤ 2 según la escala ECOG. Los pacientes se aleatorizaron a recibir momelotinib o danazol en una proporción 2:1. La aleatorización se estratificó de acuerdo a las siguientes características basales: carga sintomática (TSS < 22 vs ≥ 22), esplenomegalia palpable (< 12 cm frente a ≥ 12 cm), requerimientos transfusionales en las 8 semanas previas a la aleatorización (0 unidades versus 1 a 4 unidades versus ≥ 5 unidades transfundidas), y centro de estudio. Los pacientes recibieron 200 mg/día de momelotinib o 600 mg/día de danazol, doble ciego, hasta la semana 24. Posteriormente se abrió el ciego y se permitió el crossover. El ensayo incluyó dos criterios de valoración principales evaluados de forma jerarquizada: en primer lugar se analizó la tasa de respuesta en los síntomas evaluados mediante la escala MFSAF en la semana 24 definido como la proporción de pacientes con una reducción del TSS $\geq 50\%$ con respecto al valor basal antes de iniciar el tratamiento. En caso de demostrarse la superioridad de momelotinib en dicha variable, se procedía a analizar la superioridad en la segunda variable principal, que era la tasa de independencia transfusional en la semana 24, definido como la proporción de pacientes sin transfusiones ni concentraciones de hemoglobina < 8 g/dL en las 12 semanas previas (y en caso de no demostrarse la superioridad de momelotinib para la independencia transfusional, se realizaba un test de no inferioridad). Otros objetivos secundarios incluyeron la duración de la independencia transfusional y la respuesta esplénica en la semana 24, la supervivencia global y la supervivencia libre de leucemia (30).

Se aleatorizaron 195 pacientes, 65 y 130 se asignaron a los brazos de danazol y momelotinib respectivamente. El número de pacientes que completó las 24 semanas de estudio fue 38 (58%) y 94 (72%) en los brazos de danazol y momelotinib, respectivamente. De los 65 pacientes asignados a danazol, 41 recibieron momelotinib tras abrirse el ciego (5 de ellos antes de la semana 24 y 36 tras completar la semana 24). Las características basales eran similares en ambos grupos de tratamiento. Respectivamente, un 48% y un 52% de los pacientes asignados a momelotinib y danazol eran dependientes de transfusiones mientras que un 38% y 32% adicional de sendos grupos había requerido transfusiones durante las 8 semanas previas a la aleatorización, pero no cumplía el criterio de dependencia transfusional establecido por el estudio (≥ 4 transfusiones en 8 semanas previas a la aleatorización) (30).

Las tasas de respuesta en la escala de síntomas en la semana 24 fueron del 25 % con momelotinib y del 9 % con danazol y se demostró la superioridad de momelotinib para el criterio de valoración principal (30). La independencia transfusional en la semana 24 se logró en el 30% de los pacientes del grupo de momelotinib y en el 20% de los asignados a danazol demostrándose la no inferioridad de momelotinib (no se alcanzó la superioridad) (30). La tasa de independencia transfusional desde el inicio hasta la semana 24 aumentó en un 17% en el grupo de momelotinib frente al 5% en el grupo danazol (30). Momelotinib fue superior al danazol en la tasa de respuesta esplénica observada en la semana 24. Una actualización del estudio tras 48 semanas de tratamiento mostró que las respuestas eran duraderas y que los pacientes inicialmente asignados a danazol se beneficiaban del cambio a momelotinib una vez completada la semana 24 (31). No se observaron diferencias significativas en la supervivencia global o la supervivencia libre de leucemia entre ambos grupos de tratamiento (31-32).

Seguridad

Los datos de seguridad de momelotinib provienen de tres ensayos clínicos multicéntricos, aleatorizados, con control activo en adultos con mielofibrosis (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 y SIMPLIFY-2) (28-31). El número total de pacientes tratados con momelotinib en estos ensayos fue de 448 en la fase inicial de doble ciego hasta completar la semana 24 y de 725 sujetos tras incluir a los pacientes que recibieron momelotinib en la fase abierta a partir de la semana 24. De los 604 sujetos tratados en la fase abierta, 327 sujetos habían recibido momelotinib desde la aleatorización mientras que los 277 restantes habían sido asignados a la rama control (Danazol n=40, Ruxolitinib n=197, BAT n= 40) y se cruzaron a momelotinib tras completar el estudio a partir de la semana 24 (27-30).

En general, los eventos adversos fueron la principal razón para la interrupción del fármaco en cada grupo de los ensayos clínicos (24,6% momelotinib, 29,4% RUX, 20,0% DAN) y también durante la fase abierta momelotinib (22,4%) y en general (25,2%) (27). La tasa de eventos adversos que llevaron a la interrupción del fármaco fue mayor con momelotinib que en el brazo de control en SIMPLIFY-1 (8,9 % en momelotinib frente a 4,2 % RUX) y SIMPLIFY-2 (12,5% en momelotinib vs 0% en BAT) (27-29). En el estudio MOMENTUM, la interrupción debido a eventos adversos fue menor con momelotinib que con DAN (27,30). La incidencia de eventos adversos serios fue mayor con momelotinib que en el brazo de control en SIMPLIFY-1 (22,9% momelotinib vs 18,1% RUX) y en SIMPLIFY-2 (35,6% en momelotinib vs 23,18% BAT (27-29)). En MOMENTUM, la incidencia fue menor con momelotinib que con DAN (34,6% frente a 40,0%) (27,30).

La progresión de la enfermedad fue la siguiente razón más común durante el ensayo clínico (12,3 % momelotinib, 17,9 % RUX, 0 DAN) y durante el tratamiento abierto con momelotinib (15,1%) y en general (13,8%) (27-30).

La incidencia de diarrea, náuseas, tos y mareos fue mayor en el grupo de momelotinib que en el grupo RUX o DAN (27). Es de destacar que la incidencia de anemia fue menor en pacientes que recibieron momelotinib (13,8%) que los que reciben RUX (34,4%) o DAN (15,4%) (27). La incidencia de trombocitopenia de todos los grados fue menor en el grupo de momelotinib (19,4%) que en el de ruxolitinib (26,3%) pero mayor que con danazol (10,8%) (27). Aunque la trombocitopenia (todos los grados) es marginalmente menos frecuente bajo momelotinib que con RUX, la gravedad de la trombocitopenia parece ser mayor con momelotinib (trombocitopenia grado ≥ 3 : 11% y 5% con momelotinib y ruxolitinib, respectivamente) (27).

La neuropatía sensorial periférica, los mareos y las parestesias relacionadas con el tratamiento también fueron más frecuentes bajo momelotinib que con RUX o DAN (27-30).

Los efectos adversos graves catalogados como Trastornos cardíacos fueron mayores durante el período de momelotinib que bajo RUX o DAN (27-30). El tipo de trastorno cardíaco reportado con mayor frecuencia fue la fibrilación auricular (27). Teniendo en cuenta los factores de riesgo asociados con la población afecta de mielofibrosis y el efecto de clase de los inhibidores de JAK, los eventos cardiovasculares son un tema de preocupación para momelotinib y se han catalogado como un riesgo potencial importante (27). La mayoría de los pacientes con eventos cardiovasculares tenían más de 60 años y padecían afecciones cardiovasculares asociadas (incluidas, entre otras, hipertensión y cardiopatía isquémica) (27). Sin embargo, en algunos pacientes no se conocían factores de riesgo preexistentes ni afecciones cardiovasculares conocidas previas al desarrollo de los eventos cardiovasculares (27).

Entre los pacientes tratados con 200 mg diarios de momelotinib en el periodo de tratamiento aleatorizado de los ensayos clínicos (n = 448), las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (23%), trombocitopenia (21%), náuseas (17%), cefalea (13%), mareos (13%), fatiga (12%), astenia (11%), dolor abdominal (11%) y tos (10%) (27-30).

La reacción adversa grave más frecuente ($\geq$ Grado 3) fue la trombocitopenia (11%). La reacción adversa más frecuente que dio lugar a interrupción del tratamiento con momelotinib fue la trombocitopenia (2%). La reacción adversa más frecuente que requirió una reducción de dosis y/o interrupción del tratamiento fue también la trombocitopenia (7%) (27).

A continuación, se exponen las reacciones adversas más frecuentes (26):

Infecciones

En los tres ensayos clínicos aleatorizados, las infecciones más frecuentes fueron la infección del tracto urinario (6%), infección del tracto respiratorio superior (4,9%), neumonía (3,6%), nasofaringitis (2,9%), COVID-19 (2,7%), cistitis (2,7%), bronquitis (2,5%) y herpes oral (2,5%). La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas; las infecciones graves ($\geq$ Grado 3) se notificaron en el 10,5% de los pacientes siendo las más frecuentes neumonía, sepsis, infección del tracto urinario, celulitis, neumonía por COVID-19, COVID-19, herpes zóster, cistitis e infección cutánea. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una infección fue del 2% (9/448). Se notificaron infecciones mortales en el 2,2% de los pacientes (10/448) (se notificaron con mayor frecuencia COVID-19 y neumonía por COVID-19) (26,27).

La incidencia de infecciones fue en general comparable con momelotinib, RUX y DAN. Aunque la tasa de infecciones que provocaron la muerte fue baja, se registró una incidencia ligeramente mayor de infecciones que provocaron la muerte con momelotinib (2,2%) que con RUX (1,1%) o DAN (0%). Con respecto a las infecciones oportunistas, no se observaron diferencias destacadas para momelotinib y ruxolitinib o danazol, respectivamente (26,27).

Trombocitopenia

En los tres ensayos clínicos aleatorizados, el 21% (94/448) de los pacientes tratados con momelotinib desarrollaron trombocitopenia, el 12% (54/448) de los pacientes tratados con momelotinib desarrollaron trombocitopenia grave ($\geq$ Grado 3). La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a la trombocitopenia fue del 2,5% (11/448) (26).

Neuropatía periférica

En los tres ensayos clínicos aleatorizados, el 8,7% (39/448) de los pacientes tratados con momelotinib desarrollaron neuropatía periférica. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a la neuropatía periférica fue del 0,7% (3/448). En general, la mayoría de los eventos son de grado 1 y 2 en cuanto a gravedad, sin embargo, hubo

9 casos de grado 3-4. El término notificado con más frecuencia fue neuropatía sensorial periférica; sin embargo, un pequeño porcentaje se informó específicamente como neuropatía periférica motora o sensitivomotora (26).

ALT/AST elevada

En los tres ensayos clínicos aleatorizados, se produjeron elevaciones de la ALT y AST (de todos los grados) en el 20% (88/448) y en el 20% (90/448), respectivamente, en pacientes tratados con momelotinib. La elevación de las transaminasas de Grado 3 y 4 ocurrió en un 1,1% (5/448) y en un 0,2% (1/448) de los pacientes, respectivamente. En los ensayos clínicos, se han notificado lesiones hepáticas reversibles inducidas por fármacos en pacientes con mielofibrosis tratados con momelotinib (26).

Discusión

La evidencia previa al estudio MOMENTUM incluye ocho ensayos de fase 3: dos para ruxolitinib (COMFORT-I, COMFORT-II), dos para pacritinib (PERSIST-1, PERSIST-2), uno para fedratinib (JAKARTA) y dos para momelotinib (SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2). El criterio de valoración principal de COMFORT-II fue a las 48 semanas mientras que los criterios de valoración principales de todos los demás estudios identificados fueron en 24 semanas. Se dispone de datos a largo plazo de ambos COMFORT-I y COMFORT-II (20-23,28-30,33,34,).

Los inhibidores de JAK2 actualmente aprobados (ruxolitinib y fedratinib) son fármacos eficaces para controlar la esplenomegalia sintomática y la sintomatología constitucional (fiebre, sudoración y pérdida de peso) (20-23). Una de las principales limitaciones de dichos fármacos es la toxicidad hematológica, especialmente la anemia y la trombocitopenia (20-23). En concreto, en los ensayos clínicos con ruxolitinib se objetivó anemia en el 96% de los pacientes (45% grado 3-4) y trombocitopenia en el 70% (13% grado 3-4), mientras que con fedratinib se reportó anemia en el 99% de los pacientes (52% Grado 3) y trombocitopenia en el 68,5 % (grado 3: 14%, grado 4: 9%) (22-23). Ninguno de estos fármacos ha demostrado mejoría en el porcentaje de pacientes que tienen dependencia transfusional. Además, ruxolitinib requiere ajuste de dosis en pacientes con trombocitopenia $< 100 \times 10^9/l$ lo cual disminuye su eficacia en la respuesta esplénica limitando su uso en este subgrupo de pacientes. Por otro lado, tanto ruxolitinib como fedratinib deben evitarse si la cifra de plaquetas es $< 50 \times 10^9/l$ (35,36). Este aspecto es especialmente relevante en pacientes que presentan trombocitopenia previa al inicio del tratamiento ya que, en la práctica clínica, con frecuencia impide la administración de la dosis necesaria para controlar la esplenomegalia.

Momelotinib tiene un mecanismo de acción en el que además de inhibir JAK1 y JAK2, actúa también sobre el receptor de activina A tipo 1 (ACVR1), un regulador clave del metabolismo del hierro. La principal evidencia de eficacia presentada en pacientes con mielofibrosis primaria y secundaria procede de dos estudios controlados aleatorios de fase 3 (MOMENTUM y SIMPLIFY-1), respaldados por los resultados de un ensayo aleatorizado adicional de fase 3 (SIMPLIFY-2) (28-30). Momelotinib ha mostrado beneficio en el control de los síntomas, tamaño del bazo y beneficios para la anemia en tres ensayos de fase 3 en pacientes con mielofibrosis (28-30). Dichos resultados proporcionan evidencia para el uso de momelotinib como opción de tratamiento para pacientes con mielofibrosis, especialmente para aquellos con anemia (27).

Los criterios de valoración primarios y secundarios de MOMENTUM eran diferentes a los de los estudios SIMPLIFY-1 y SIMPLIFY-2. MOMENTUM incluyó dos criterios de valoración principales, consistentes en la evaluación de la mejora de los síntomas y la frecuencia de independencia transfusional, ambos en la semana 24 (30). Sin embargo, estos dos criterios de valoración principales no fueron criterios de valoración coprimarios. El estudio consideró que se cumplían ambos criterios de valoración principales si momelotinib era superior a danazol en la respuesta a los síntomas y no inferior en cuanto a la tasa de independencia transfusional (30). En cambio, tanto el estudio (SIMPLIFY-2 como el SIMPLIFY-1 tuvieron como criterio de valoración principal la tasa de respuesta del bazo en la semana 24 y 4 criterios de valoración secundarios: tasa de respuesta en los síntomas, frecuencia de transfusiones, tasa de independencia

transfusional y tasas de dependencia de transfusión de glóbulos rojos (28-29). El estudio SIMPLIFY-1 se diseñó para demostrar la no inferioridad en el criterio de valoración principal de la tasa de respuesta esplénica (en comparación con ruxolitinib), mientras que el estudio SIMPLIFY-2 se diseñó para demostrar superioridad en ese criterio de valoración (en comparación con la mejor terapia disponible) (28-29).

En el estudio MOMENTUM, la tasa de respuesta en los síntomas a las 24 semanas fue del 24,62 % para el grupo de momelotinib y del 9,23 % para danazol, con una diferencia de tratamiento del 15,67% (IC del 95%: 5,54, 25,81), $p < 0,001$. Este resultado quedó respaldado por el criterio de valoración secundario de cambio en la puntuación total de síntomas de MFSAF desde el inicio en la semana 24 (30). En el estudio SIMPLIFY-1, en el subgrupo definido post hoc de pacientes con anemia, la tasa de respuesta de los síntomas fue también del 25,0% (28).

Por lo que respecta a la respuesta esplénica, en el estudio MOMENTUM un 22,31 % de los pacientes tratados con momelotinib alcanzaron una reducción en el volumen del bazo de ≥ 35 % frente al 3,08% de los tratados con danazol $p = 0,0011$ (30). En el ensayo SIMPLIFY-1, en el subgrupo definido post hoc de pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de JAK y con anemia al menos moderada, la respuesta esplénica en la semana 24 fue numéricamente similar para momelotinib (31,4%) en comparación con ruxolitinib (32,6%) (28).

Los resultados relacionados con la anemia se consideran relevantes. En el ensayo clínico Momentum, que comparó momelotinib frente a danazol, momelotinib logró aumentar el porcentaje de pacientes que eran independientes de transfusiones del 13% en condiciones basales al 31% en la semana 24, mientras que danazol los valores fueron 15% y 20%, respectivamente (30). El estudio SIMPLIFY-1, en pacientes que no habían recibido inhibidores de JAK, mostró que un 67% de los pacientes permanecían independientes de transfusiones a la semana 24 de tratamiento con momelotinib, frente al 49% de los pacientes tratados con ruxolitinib mientras que en el subgrupo definido post hoc de pacientes con anemia al menos moderada, se observó una tasa de independencia transfusional numéricamente mayor con momelotinib (46,5%) que con ruxolitinib (27,4%) (28).

Los datos de seguimiento de la tasa de respuesta en los síntomas, la tasa de independencia transfusional y la respuesta esplénica en la semana 48 del estudio MOMENTUM respaldaron los resultados de las 24 semanas, ya que la mayoría de los pacientes mantuvieron su respuesta a momelotinib (72 % para la respuesta de síntomas, 76 % para la respuesta esplénica y 88,2% independencia transfusional) (31).

Algunas limitaciones de los estudios mencionados incluyen fundamentalmente la ausencia de datos en una importante proporción de pacientes para poder evaluar los objetivos del estudio en la semana 24 (28). Así en MOMENTUM faltaban datos de evaluación en el 26,2 % de los casos tratados con momelotinib y en el 40,0 % de los tratados con danazol (30). En SIMPLIFY-2 las cifras correspondientes fueron 22,1 % de los tratados con momelotinib y 19,2 % del brazo de mejor terapia disponible (29). En ambos estudios el motivo fundamental fue la interrupción temprana del tratamiento antes de completar la fase doble ciego (29,30). Dicha proporción fue menor en SIMPLIFY-1 (12,6 % de los tratados con momelotinib y 4,1 % del brazo de ruxolitinib) (28). En los análisis primarios, estos pacientes a los que les faltaban datos en la semana 24 se consideraron no respondedores, lo que introduce incertidumbre en la estimación de los efectos del tratamiento con momelotinib (27). Sin embargo, los análisis de sensibilidad post hoc que utilizaron varios métodos y suposiciones de manejo de datos faltantes fueron, en general, consistentes con los análisis primarios e indicaron que ni la pérdida de información ni los métodos utilizados para manejar los datos faltantes tuvieron un impacto sustancial en las conclusiones del estudio y, por lo tanto, son tranquilizadores para la confiabilidad y validez de los resultados del análisis primario (27).

Por otro lado, en los tres estudios, los datos sobre la duración de la respuesta a los síntomas, la respuesta esplénica y los datos relacionados con la anemia se ven alterados por el cruce de pacientes del grupo de control a momelotinib después de la semana 24, resultando en un factor de confusión que no permite sacar conclusiones sobre las comparaciones de la duración de las respuestas (27).

En SIMPLIFY-1, no se pudo demostrar la no inferioridad de momelotinib sobre ruxolitinib en el criterio de valoración secundario de la tasa de respuesta de los síntomas (28). Tampoco se demostró no inferioridad en el subgrupo de sujetos con anemia (28). Estos resultados, según el análisis de intención de tratamiento, no favorecerían el uso de momelotinib frente a ruxolitinib en el control de los síntomas de pacientes candidatos a primera línea con inhibidor de JAK. Estos resultados se pudieron ver afectados por el desequilibrio en la proporción de pacientes que interrumpieron tempranamente el tratamiento de acuerdo con el esquema de modificación de dosis definido por protocolo que favorecían al brazo control (27). Por otro lado, y con las limitaciones existentes en las comparaciones entre ensayos, la magnitud de la respuesta en los síntomas en pacientes tratados con momelotinib es compatible con un efecto clínicamente significativo para momelotinib, aunque este efecto fue numéricamente menor para momelotinib en comparación con el reportado para otros inhibidores de JAK como ruxolitinib (SIMPLIFY-1 y COMFORT-1) y fedratinib (JAKARTA-1) en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con inhibidor de JAK (27).

Aunque el beneficio en la respuesta esplénica fue menor en SIMPLIFY-2 que el observado en MOMENTUM, dicho hallazgo podría explicarse por la ausencia de lavado del inhibidor de JAK en SIMPLIFY-2 así como la continuación de la terapia inhibidora de JAK en ambos brazos de tratamiento. De todos modos, aunque momelotinib no fue superior a BAT en Simplify-2, sí que se mantuvo el control del volumen esplénico, lo que apoyaría el cambio a momelotinib en pacientes que desarrollan anemia tras iniciar tratamiento con ruxolitinib.

En el estudio MOMENTUM, no se pudo demostrar superioridad para la tasa de independencia de transfusión en la semana 24, que fue del 30,00 % para el grupo de momelotinib y del 20,00 % para el grupo de danazol (30). Hay que tener en cuenta al respecto que no existen datos bien controlados que respalden el danazol como comparador activo, ya que la escasa evidencia previa corresponde a estudios retrospectivos que incluyeron un pequeño número de pacientes con anemia asociada a la MF tratados con danazol que no habían sido expuestos previamente a inhibidores de JAK (37). Por otro lado, las mejoras numéricas en los criterios de valoración de la carga de transfusión reportadas en los estudios SIMPLIFY-1 y SIMPLIFY-2 deben considerarse exploratorias ya que al no haberse demostrado no inferioridad en los síntomas en SIMPLIFY-1 y no superioridad en el objetivo principal de SIMPLIFY-2, la jerarquía establecida en los ensayos solo permitía evaluar la significación nominal y no la superioridad al respecto (27-29). Por último, la relevancia clínica de los efectos observados en los criterios de valoración relacionados con la anemia en el estudio SIMPLIFY-1 es incierta ya que el criterio de valoración de la independencia de la transfusión se midió en el nadir de los valores hematológicos bajo tratamiento con ruxolitinib, después del cual se sabe que se produce la recuperación (20-21, 27). Además, debido a la opción de cruce, no hay datos disponibles sobre la persistencia del efecto de independencia de la transfusión de momelotinib en comparación con ruxolitinib después de la semana 24. Aunque las comparaciones entre ensayos apoyan el mantenimiento de la ventaja de momelotinib sobre ruxolitinib en la reducción de las necesidades de transfusión y los beneficios relacionados con la anemia después de la semana 24, se deben considerar las limitaciones relacionadas con tales comparaciones indirectas.

En cuanto al perfil de seguridad. La incidencia de síntomas gastrointestinales como la diarrea y las náuseas fue mayor en el grupo de momelotinib que en el grupo ruxolitinib (28). La incidencia de trombocitopenia de todos los grados fue menor en el grupo de momelotinib (19,4%) que en el de ruxolitinib (26,3%) (28). La neuropatía sensorial periférica, los mareos y las parestesias relacionadas con el tratamiento también fueron más frecuentes bajo momelotinib que con ruxolitinib, y parece ser un efecto adverso específico de momelotinib (27-28). Los efectos adversos graves catalogados como trastornos cardíacos parecen constituir un efecto de clase de los inhibidores de JAK y también fueron más frecuentes con momelotinib que con ruxolitinib o danazol (27). La incidencia de infecciones fue similar entre los pacientes tratados con ruxolitinib y momelotinib, pero mayor que los tratados con danazol, un efecto esperado debido al efecto inmunosupresor ejercido por los inhibidores de JAK (27-30).

La indicación para pacientes adultos con anemia de moderada a grave ($Hb < 10$ g/dL) en pacientes tratados previamente con inhibidor de JAK procede de los resultados del ensayo MOMENTUM mientras que para pacientes no tratados

previamente con inhibidor de JAK se fundamenta en el análisis de subgrupos del ensayo SIMPLIFY-1 en pacientes anémicos con enfermedad más avanzada, eritropoyesis progresivamente comprometida y que necesitan un tratamiento que no empeore y pueda contrarrestar la anemia (27).

En cuanto al perfil de seguridad observado, fue manejable con una incidencia y gravedad de eventos adversos aceptables en el entorno clínico de pacientes con mielofibrosis. Cabe destacar que el ensayo MOMENTUM se pudieron incluir pacientes con recuentos bajos de plaquetas (hasta 25×10^9) reportándose pocos eventos adversos graves de hemorragia (30). Una de las toxicidades notables es la neuropatía sensorial periférica, que generalmente es de bajo grado (27-30). Los efectos de clase de los inhibidores de JAK incluyen, entre otros, el riesgo de infecciones graves y neoplasias malignas secundarias. Existe incertidumbre sobre la incidencia y gravedad de eventos cardiovasculares que se consideran un riesgo potencial importante.

Con los límites intrínsecos a la comparación indirecta, las tasas de respuesta esplénica y de síntomas observadas en MOMENTUM son similares a las reportadas en pacientes pretratados con ruxolitinib que recibieron tratamiento con fedratinib 400 mg una vez al día en el estudio JAKARTA-2 (23). Con respecto a la población tratada con inhibidores de JAK, todos los pacientes en el estudio SIMPLIFY-2 y MOMENTUM recibieron previamente ruxolitinib. Sólo unos pocos pacientes en el estudio MOMENTUM ($n = 9$) recibieron además fedratinib previo, lo que no permite sacar conclusiones definitivas sobre el beneficio de momelotinib en el subgrupo de pacientes tratados previamente con fedratinib.

El riesgo-beneficio de momelotinib para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia de moderada a grave que tienen mielofibrosis primaria, mielofibrosis post policitemia vera o mielofibrosis post trombocitemia esencial es positivo tanto en pacientes que no han recibido inhibidores de JAK como en aquellos que han sido tratados previamente con ruxolitinib.

Conclusión

Momelotinib, es un fármaco que además de inhibir JAK1 y JAK2, actúa también sobre el receptor de activina A tipo 1 (ACVRI), un regulador clave del metabolismo del hierro. Ha sido aprobado en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia de moderada a grave que tienen mielofibrosis primaria, mielofibrosis post policitemia vera o mielofibrosis post trombocitemia esencial y que no han recibido tratamiento previo con inhibidores de Janus Kinase (JAK) o han sido tratados con ruxolitinib.

La principal evidencia de eficacia procede de dos estudios controlados aleatorios de fase 3 (MOMENTUM y SIMPLIFY-1), respaldados por los resultados de un ensayo aleatorizado adicional de fase 3 (SIMPLIFY-2).

En el ensayo MOMENTUM, realizado en pacientes con MF de alto riesgo, riesgo intermedio-2 o riesgo intermedio-1, tratados previamente con inhibidor de JAK, momelotinib fue superior a danazol en la tasa de respuesta en los síntomas evaluados mediante la escala MFSAF en la semana 24 (25% frente a 9%) definido como la proporción de pacientes con una reducción del TSS $\geq 50\%$ con respecto al valor basal antes de iniciar el tratamiento. Momelotinib fue no inferior a danazol en la tasa de independencia transfusional y superior en la tasa de respuesta esplénica observada en la semana 24.

En el ensayo SIMPLIFY-1, en pacientes con MF que no hubiesen recibido previamente tratamiento con inhibidor de JAK, momelotinib fue no inferior a ruxolitinib en el criterio de valoración principal de reducción del 35% en el volumen del bazo a las 24 semanas de tratamiento medido por TC o RMN. No se pudo demostrar la no inferioridad de momelotinib sobre ruxolitinib en el criterio de valoración secundario de la tasa de respuesta de los síntomas.

En el ensayo SIMPLIFY-2, en pacientes previamente tratados con inhibidor de JAK que presentaban respuesta subóptima o toxicidad hematológica por ruxolitinib, para el criterio de valoración principal (que era el mismo que el del ensayo SIMPLIFY-1), momelotinib no fue superior al mejor tratamiento disponible.

En estos estudios, momelotinib ha mostrado beneficio en el control de los síntomas, tamaño del bazo y beneficios para la anemia. Dichos resultados proporcionan evidencia para el uso de momelotinib como opción de tratamiento para pacientes con mielofibrosis, especialmente para aquellos con anemia. Tanto la anemia relacionada con la enfermedad como la relacionada con el tratamiento contribuyen de forma notable a la carga sintomática de los pacientes y con frecuencia se asocia a altos requerimientos de transfusiones. En este sentido es esperable obtener beneficio clínico del tratamiento con momelotinib a largo plazo en cuanto a la posible reducción de las necesidades transfusionales.

El perfil de seguridad observado, fue manejable con una incidencia y gravedad de eventos adversos aceptables en el entorno clínico de pacientes con mielofibrosis. Una de las toxicidades notables es la neuropatía sensorial periférica, que generalmente es de bajo grado. Los efectos de clase de los inhibidores de JAK incluyen, entre otros, el riesgo de infecciones graves y neoplasias malignas secundarias así como la incidencia y gravedad de eventos cardiovasculares que se consideran un riesgo potencial importante.

Teniendo en cuenta la totalidad de los datos, se considera que momelotinib proporciona beneficio clínicamente significativo en el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en adultos con anemia de moderada a grave que padecen mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial, en los siguientes pacientes:

- en pacientes con mielofibrosis sin tratamiento previo con inhibidor de JAK, es una alternativa a ruxolitinib al haber demostrado ser no inferior en el control de la esplenomegalia relacionada con la enfermedad, aunque sin haber demostrado la no inferioridad frente a ruxolitinib en el control de los síntomas, y con un perfil de seguridad diferente.
- en pacientes previamente tratados con ruxolitinib, momelotinib es una opción de tratamiento respecto a otros inhibidores de JAK y al tratamiento convencional de la anemia.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Alberto Álvarez. Larrán. Servicio de Hematología. Hospital Clinic de Barcelona

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

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación de Pacientes con Linfoma, Mieloma, Leucemia y Síndromes Mieloproliferativos (AEAL), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Principales características de las alternativas terapéuticas existentes para el tratamiento de la esplenomegalia y los síntomas en mielofibrosis primaria, mielofibrosis post-policitemia vera y mielofibrosis post-trombocitemia esencial.

Nombre	Momelotinib	Ruxolitinib	Fedratinib
Presentación	Comprimidos 100/150/200 mg	Comprimidos 5/10/15/20 mg	Cápsulas 100 mg
Posología	200 mg/día	15 mg/12h si plaquetas 100-200x10 ⁹ /l 20 mg/12h si plaquetas > 200x10 ⁹ /l Dosis no establecida si plaquetas < 100 x10 ⁹ /l	400 mg/día
Indicación aprobada en FT o no	tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia de moderada a grave que padecen mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial y que no hayan sido tratados previamente con inhibidores de la Janus quinasa (JAK) o hayan sido tratados con ruxolitinib	tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria (también conocida como mielofibrosis idiopática crónica), mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.	tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis posterior a policitemia vera o mielofibrosis posterior a trombocitemia esencial que no han recibido inhibidores de la cinasa asociada a Janus (JAK) previamente o han recibido tratamiento con ruxolitinib
Efectos adversos	Muy frecuentes: Diarrea, trombocitopenia, náuseas, cefalea, mareos, fatiga, astenia, dolor abdominal, tos. Frecuentes: Infecciones, neutropenia, déficit de B1, neuropatía periférica, visión borrosa, vértigo, hipotensión, hematoma, rubefacción, vómitos, estreñimiento, artralgia, pirexia, elevación AST y ALT.	Muy Frecuentes: Hematomas, mareo, cefalea, infecciones, anemia grado 3-4, trombocitopenia, neutropenia, hemorragia, aumento de peso, elevación ALT y AST, hipercolesterolemia, Frecuentes: Flatulencia.	Muy frecuentes: Infecciones, anemia, trombocitopenia, neutropenia, hemorragia, elevación de amilasa y lipasa, cefalea, hipertensión, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, elevación de AST y ALT, espasmos musculares, elevación de creatinina, fatiga, astenia. Frecuentes: Encefalopatía de Wernicke, mareo, dispepsia, dolor óseo, disuria, aumento de peso.
Utilización de recursos	Menor necesidad de transfusiones de glóbulos rojos que ruxolitinib Necesidad de profilaxis y tratamiento de infecciones	Mayor necesidad de transfusiones de glóbulos rojos que momelotinib Necesidad de profilaxis y tratamiento de infecciones	Alto requerimiento de transfusiones de glóbulos rojos

			Necesidad de tratamiento complementario (tiamina, antieméticos) Necesidad de profilaxis y tratamiento de infecciones
Conveniencia	En pacientes con hemoglobina < 10 g/dL en primera y segunda línea	Tratamiento estándar en primera línea si Hb > 10 g/dL y plaquetas > 100x 10 ⁹ /l	Tras fallo a ruxolitinib con Hb > 10 g/dL y plaquetas > 50 x10 ⁹ /l
Otras características diferenciales	Se puede dar la dosis plena con trombocitopenia 25-50 x10 ⁹ /l	Es necesario reducir la dosis en caso de trombocitopenia 50-100 x10 ⁹ /l lo que limita su uso en caso de esplenomegalia sintomática	Se puede dar la dosis plena con trombocitopenia 50-100 x10 ⁹ /l

Referencias

1. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, et al. International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment (IWG-MRT) Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT)., *Leuk Res*, 2007, vol. 31 6(pg. 737-740
2. Arber, D.A.; Orazi, A.; Hasserjian, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: Integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022, 140, 1200–1228.
3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018 May;32(5):1057-1069.
4. Jacobson RJ, Salo A, Fialkow PJ. Agnogenic myeloid metaplasia: a clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis., *Blood*, 1978, vol. 51 2(pg. 189-194)
5. Rumi, E.; Pietra, D.; Pascutto, C.; et al. Clinical effect of driver mutations of JAK2, CALR, or MPL in primary myelofibrosis. *Blood* 2014, 124, 1062–1069.
6. Passamonti, F.; Mora, B.; Giorgino, T.; et al. Driver mutations' effect in secondary myelofibrosis: An international multicenter study based on 781 patients. *Leukemia* 2017, 31, 970–973.
7. Vannucchi, A.M.; Lasho, T.L.; Guglielmelli, P.; et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013, 27, 1861–1869.
8. Grinfeld, J.; Nangalia, J.; Baxter, et al. Classification and Personalized Prognosis in Myeloproliferative Neoplasms. *N. Engl. J. Med.* 2018, 379, 1416–1430.
9. Garrote M, López-Guerra M, Arellano-Rodrigo E, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Primary and Secondary Myelofibrosis According to the Genomic Classification Using Targeted Next-Generation Sequencing. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 31;15(15):3904.
10. Chowdhury, O.; O'Sullivan, J.; Barkas, N.; et al. Spliceosome mutations are common in persons with myeloproliferative neoplasm-associated myelofibrosis with RBC-transfusion-dependence and correlate with response to pomalidomide. *Leukemia* 2021, 35, 1197–1202.
11. Song HT, Cui Y, Zhang LL, et al. Ruxolitinib attenuates intimal hyperplasia via inhibiting JAK2/STAT3 signaling pathway activation induced by PDGF-BB in vascular smooth muscle cells. *Microvasc Res*. 2020;132:104060.
12. Verstovsek S, Kantarjian H, Mesa RA, et al. Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2010;363:1117–27.
13. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014 Oct 23;124(17):2635-42.
14. Hernández-Boluda JC, Correa JG, Alvarez-Larrán A, et al. Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN). Clinical characteristics, prognosis and treatment of myelofibrosis patients with severe thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018 May;181(3):397-400.
15. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjian JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015 Sep;100(9):1139-45.
16. 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, 2895–2901.
17. Tefferi, A.; Guglielmelli, P.; Lasho, T.L.; et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J. Clin. Oncol.* 2018, 36, 1769–1770
18. Coltro, G.; Rotunno, G.; Mannelli, L.; et al. RAS/CBL mutations predict resistance to JAK inhibitors in myelofibrosis and are associated with poor prognostic features. *Blood Adv*. 2020, 4, 3677–3687.
19. Hernández-Boluda JC, Pereira A, Alvarez-Larran A, et al. Predicting Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Myelofibrosis: Performance of the Myelofibrosis Transplant Scoring System (MTSS) and Development of a New Prognostic Model. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Dec;26(12):2237-2244.
20. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis., *N Engl J Med*, 2012, vol. 366 9(pg. 799-807)
21. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis., *N Engl J Med*, 2012, vol. 366 9(pg. 787-798)

22. Pardanani A, Harrison C, Cortes JE, et al. Safety and Efficacy of Fedratinib in Patients With Primary or Secondary Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2015 Aug;1(5):643-51.
23. Harrison CN, Schaap N, Vannucchi AM, et al. Fedratinib in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib: an updated analysis of the JAKARTA2 study using stringent criteria for ruxolitinib failure. *Am J Hematol.* 2020; 95(6): 594–603.
24. Coltro G, Mannelli F, Loscocco GG, et al. Differential prognostic impact of cytopenic phenotype in prefibrotic vs overt primary myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2022 Aug 12;12(8):116.
25. Caduc MJ, Koschmieder S. Is Treatment for Cytopenic Myelofibrosis Still an Unmet Clinical Need? *Hemasphere.* 2023 Nov 1;7(11):e982.
26. CHMP. Ficha técnica momelotinib (Omjjara®)
27. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report.Omjjara® (momelotinib). 09 November 2023. EMA/548646/2023
28. Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 1;35(34):3844-3850.
29. Harrison CN, Vannucchi AM, Platzbecker U, et al. Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2018 Feb;5(2):e73-e81.
30. Verstovsek S, Gerds AT, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2023 Jan 28;401(10373):269-280.
31. Gerds AT, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis previously treated with a JAK inhibitor (MOMENTUM): an updated analysis of an international, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2023 Sep;10(9):e735-e746.
32. Mesa R, Harrison C, Oh ST, et al. Overall survival in the SIMPLIFY-1 and SIMPLIFY-2 phase 3 trials of momelotinib in patients with myelofibrosis. *Leukemia.* 2022 Sep;36(9):2261-2268.
33. Mesa RA, Vannucchi AM, Mead A, et al. Pacritinib versus best available therapy for the treatment of myelofibrosis irrespective of baseline cytopenias (PERSIST-1): an international, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2017 May;4(5):e225-e236.
34. Mascarenhas J, Hoffman R, Talpaz M, et al. Pacritinib vs Best Available Therapy, Including Ruxolitinib, in Patients With Myelofibrosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 1;4(5):652-659.
35. CHMP. Ficha técnica ruxolitinib (Jakavi®)
36. CHMP. Ficha técnica fedratinib (Inrebic®)
37. Cervantes F, Isola IM, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Correa JG, Pereira A. Danazol therapy for the anemia of myelofibrosis: assessment of efficacy with current criteria of response and long-term results. *Ann Hematol.* 2015 Nov;94(11):1791-6.