

## **Informe de Posición de la SEHH**

### **Momelotinib para tratamiento de la mielofibrosis en pacientes adultos con esplenomegalia que padecen anemia de moderada a grave**

#### **INTRODUCCIÓN**

- La mielofibrosis (MF) es una neoplasia hematológica clonal, caracterizada por fibrosis de la médula ósea, esplenomegalia, anemia, y síntomas constitucionales debilitantes como fatiga, pérdida de peso, prurito, sudoración nocturna, fiebre, y dolor óseo, muscular, o abdominal. (1;2)
- Es una neoplasia hematológica poco frecuente que afecta a pacientes con una media de edad de 67 años. En España, con una población aproximada de 48.345.223 de habitantes en 2023, se estima que 3.992 personas son pacientes prevalentes con MF (prevalencia de 8,4 por 100.000 personas y aproximadamente 858 personas habrían desarrollado mielofibrosis en 2023 (incidencia de 0,5-1,5 por 100.000 personas/año (10). Con un pronóstico muy adverso, lo que determina que el promedio de supervivencia de estos pacientes sea de 6 años (11) Esta patología, clasificada como la neoplasia mieloproliferativa (NMP) más agresiva, es altamente debilitante y puede evolucionar hacia leucemia mieloide aguda (LMA) en un 14-20% de los pacientes. (12)
- La MF puede ser idiopática o primaria, o secundaria como resultado de la progresión de una trombocitemia esencial (MF post-TE) o de una policitemia vera (MF post-PV) (3). Independientemente de su origen, en la MF existe una hiperplasia hematopoyética que se acompaña de la producción de niveles séricos elevados de múltiples citoquinas inflamatorias y proangiogénicas, un patrón fibrótico medular con varios grados fibrosis colágena, osteosclerosis y angiogénesis, además de un patrón leucoeritoblástico en sangre periférica con diversos grados de células progenitoras circulantes.
- Al diagnóstico, el paciente con MF suele presentar anemia, esplenomegalia y/o hepatomegalia, trombocitopenia, una marcada leucocitosis, y un amplio espectro de síntomas constitucionales debilitantes (4;5). La adquisición de factores de riesgo y complicaciones evolutivas de la enfermedad, pueden modificar el riesgo de la enfermedad, y afectar profundamente a la supervivencia; por tanto, la decisión del momento óptimo para iniciar el tratamiento, y su continuación debería individualizarse. Los pacientes con mielofibrosis presentan gran variabilidad pronóstica, tanto en términos de supervivencia global como de riesgo de evolución a leucemia mieloide aguda (LMA), la cual constituye la causa más común de muerte. Estos pacientes suelen presentar una considerable carga sintomatológica que compromete enormemente su calidad de vida (2;4), un hecho que, unido a la edad avanzada de la mayoría de estos pacientes, la presencia significativa de comorbilidades, la elevada morbimortalidad de las alternativas terapéuticas con potencial curativo, los factores psicosociales y el

entorno del paciente, hacen que la elección de un tratamiento para un determinado paciente sea un proceso complejo. Los principales objetivos en el tratamiento de la MF es curar o aumentar la supervivencia, y si esto no es posible, entonces el tratamiento debe dirigirse a reducir y/o aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida. Actualmente, no existe un tratamiento con potencial para inducir la remisión a largo plazo de la enfermedad (7;8), aparte del trasplante alogénico con células madre, siendo el resto de las opciones terapéuticas (tratamiento farmacológico, esplenectomía, y radioterapia), en su mayoría, paliativas y con un beneficio en la supervivencia dudoso (9). Cabe señalar que debido a que la gran mayoría de los pacientes con MF son de edad avanzada, muchos de ellos no son candidatos al trasplante. Por su parte, las intervenciones quirúrgica y radiológica para la esplenomegalia se asocian con una morbilidad relacionada con el procedimiento significativa en más de un 9% de los casos, y con citopenias graves significativas, respectivamente. (1)

- A pesar del desarrollo de nuevos fármacos para la MF, hasta la fecha, ninguno ha demostrado un efecto anti-clonal selectivo a pesar de una actividad en la mejoría de la anemia, de las molestias derivadas de la esplenomegalia y de una mejoría sintomatológica.
- La falta de tratamientos curativos, junto a la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y hematológicas de la MF determina, en gran medida, el enfoque terapéutico de este tipo de paciente. Se trata de una elección que debería basarse en las necesidades clínicas del paciente, su riesgo, su estado funcional, los potenciales beneficios y riesgos de los tratamientos convencionales, la disponibilidad de nuevas terapias, y por supuesto la preferencia del paciente.

## **MIELOFIBROSIS Y ANEMIA**

- Los porcentajes de pacientes con anemia al diagnóstico varían según la serie consultada, aunque de forma general se puede afirmar que aproximadamente el 50% de los pacientes con MF debutan con unos niveles de Hb < 10 gr/dl y el 20% con Hb <8 gr/dl. (12)
- En resumen, un tercio de los pacientes presentan anemia al diagnóstico si bien la mayoría terminarán por desarrollarla a lo largo de su enfermedad. En España se estima que hay aproximadamente 1.439 pacientes con MF y anemia.
- Los efectos de la anemia crónica se han estudiado mejor en pacientes con SMD que en pacientes con MF, aunque las conclusiones podrían ser en principio extrapolables: deterioro significativo del estado funcional de los pacientes con edad avanzada y peor pronóstico en aquellos que además asocian comorbilidad cardíaca, ya que la anemia incrementa el gasto cardíaco, conduce a una hipertrofia ventricular y empeora los síndromes coronarios. Varios estudios que han evaluado la calidad de vida de pacientes con anemia crónica han concluido que los pacientes con anemia significativa presentan también una reducción global en la calidad de vida en comparación con controles sanos de la misma edad y sexo. (13)

- La anemia, la dependencia transfusional y la trombocitopenia (originadas y agravadas por el uso de JAKi convencionales y/o el curso de la MF) constituyen factores pronósticos adversos en la MF, que impactan directamente en la calidad de vida y la supervivencia. La supervivencia se reduce significativamente hasta en un 73-80% aproximadamente, siendo de 2,1 años (en los casos con anemia severa y dependencia transfusional) y de 15 meses en los casos de trombocitopenia severa. Además, existe una evolución de la enfermedad a LMA superior en los pacientes con anemia (6). El pronóstico en estos casos es muy adverso y la supervivencia escasa, siendo solo de 8 meses en pacientes de edad avanzada y se ve aún más reducida en los pacientes con anemia(C).
- Las causas de la anemia en la MF son múltiples e incluyen: reducción de la eritropoyesis medular, eritropoyesis inefectiva (incluyendo las alteraciones en el microambiente medular y las alteraciones en el metabolismo férrico mediadas por la hepcidina), hiperesplenismo, sangrado (disfunción plaquetaria e hipertensión portal), hemólisis autoinmune, anemia dilucional por hiperplasmemia y efectos de las mutaciones del MPL. (13;14) Sin olvidar la toxicidad a fármacos que muchas veces asocia dosis menos eficaces.
- Se han descrito recientemente dos fenotipos: mieloproliferativo y citopénico. En general, el fenotipo mieloproliferativo suele tener leucocitosis y unos niveles de hemoglobina y plaquetas normales o ligeramente inferiores, mientras que los pacientes con fenotipo citopénico suelen presentar anemia y/o trombocitopenias más severas, y a veces, leucopenia. Esta clasificación tiene importantes implicaciones clínicas, desde el pronóstico (pacientes con fenotipo citopénico tienden a tener peor pronóstico) hasta el tratamiento (la trombocitopenia y/o anemia puede impedir el uso de varias terapias).
- La transfusión de concentrados de hematíes (CH), como en la mayor parte de los escenarios clínicos donde se utiliza, no ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, su uso es estándar en pacientes con MF y síndrome anémico y debe ser individualizado para cada paciente.
- La transfusión de CH, probablemente, esté indicada en todos los pacientes con Hb < 7 gr/dl y no indicada en niveles de Hb > 10 gr/dl. Este umbral se debe modular en función de la calidad de vida percibida del paciente y de la existencia o no de comorbilidad cardiaca, respiratoria, vascular periférica o neurológica, que podría hacer necesario mantener una concentración de Hb pretransfusional próxima a 10 g/dL.
- Tras la aparición de la anemia la mayoría de los pacientes sufren una progresiva disminución de la concentración de hemoglobina. Un adulto de peso medio sin eritropoyesis efectiva suele requerir la transfusión de 4 a 6 unidades de CH mensuales. (13)
- La eficacia de los ESA parece limitarse al subgrupo de pacientes con mala producción endógena de eritropoyetina en el contexto de una anemia moderada (Hb <10 gr/dl sin dependencia transfusional). (15)
- La experiencia con ESA es limitada. Se han publicado pequeñas series cuya interpretación está dificultada por la heterogeneidad en la comunicación de resultados (distintos regímenes de ESA, a menudo en combinación con otros tratamientos). El análisis multivariante de las series publicadas mostró que los

niveles basales bajos de eritropoyetina endógena (<125 U/L) se asociaban a una respuesta favorable. (15;16)

- En ausencia de esplenomegalia, el uso de ESA (eritropoyetina, darbopoetina) podría ser una opción razonable en pacientes con Hb <10 mg/dL y niveles de eritropoyetina endógenos menores de 125 U/L. En pacientes con anemia sintomática y esplenomegalia los IMID podría ser la opción más adecuada, ya que hay datos que alertan del riesgo de aumento del tamaño del bazo en el contexto del tratamiento con ESA. (15;16)
- La experiencia publicada con darbopoetina, se limita a una sola serie de 20 pacientes que recibieron darbopoetina con una dosis semanal inicial de 150 mcg, escalando a 300 mcg tras 4–8 semanas en ausencia de respuesta. Se detectó respuesta en el 40% (con un 30% de respuestas completas. Las respuestas fueron observadas tanto en pacientes dependientes como en independientes de transfusión, pero solo en aquellos con niveles de eritropoyetina endógenos menores de 125 U/L. De todas formas, la mediana de mantenimiento de la respuesta fue corta (12 meses). (17)
- También existen datos acerca del uso concomitante de los ESA con ruxolitinib. En un análisis de los 13 pacientes del COMFORT-II, con tratamiento con ESA, se encontró con que el tratamiento fue bien tolerado, con un perfil de seguridad similar al de ruxolitinib sin combinar. Además, la combinación no afectó a la eficacia del ruxolitinib para reducir la esplenomegalia. (19)
- Los efectos de los andrógenos (esteroides anabolizantes) sobre la eritropoyesis se conocen desde hace más de medio siglo. Los andrógenos serían los fármacos de elección para el tratamiento de la anemia de la MF en caso de que el paciente presente niveles adecuados de Epo endógena y/o esplenomegalia acompañante (>5 cm BRC) y/o fallo del tratamiento inicial con ESA. También podrían utilizarse en primera línea en caso de que los requerimientos transfusionales sean mayores de 2-3 U de CH mensuales. La tasa de respuesta está en torno al 33% (del 29% al 57% según las series). (16;18)
- Los fármacos inmunomoduladores, (talidomida, lenalidomida y pomalidomida), antagonizan *in vitro* la angiogénesis y la expresión del TNF e IL-6, facilitando la acción de IL-2 y de IFN-γ y aumentando la proliferación y la actividad de linfocitos T y NK. De todas formas, aún no se conoce de forma precisa su mecanismo de acción *in vivo*. Las tres drogas han sido utilizadas en la MF y todas han mostrado (en mayor o menor grado) un efecto beneficioso, sobre todo en lo referente a mejoría en los niveles de hemoglobina y consecución de independencia transfusional. (20;21;22)

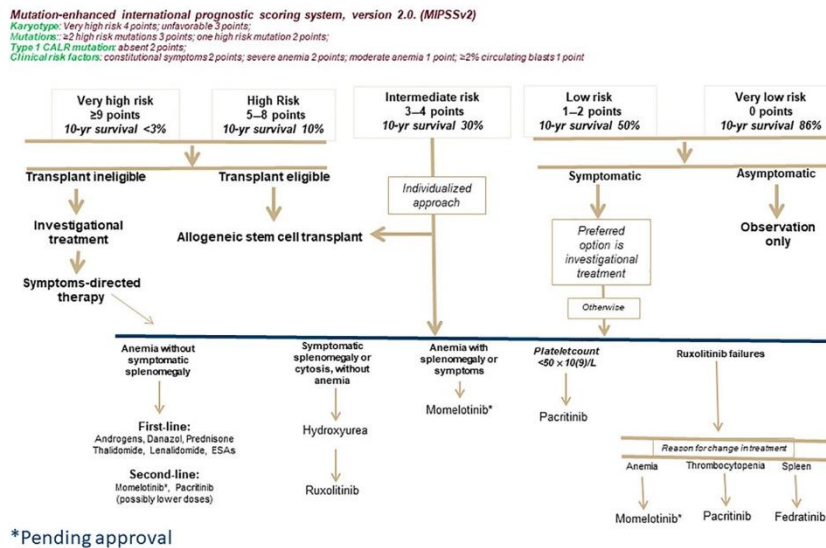
## TRATAMIENTO

- La única modalidad de tratamiento que actualmente es capaz de prolongar la supervivencia o la posible curación en la MF es el AHSCT. (23)
- Desafortunadamente, el AHSCT en MF se asocia actualmente con una tasa de al menos 30% de muertes relacionadas con el trasplante o morbilidad grave (p. ej., enfermedad de injerto contra huésped), independientemente de la intensidad de los regímenes de acondicionamiento utilizados. Por lo tanto, para el paciente

individual, el riesgo de AHSCT debe sopesarse con la supervivencia esperada sin AHSCT. (23; 24:25)

- Por otro lado, el tratamiento farmacológico actual para la MFP tiene un alcance principalmente paliativo y no se ha demostrado que modifique favorablemente la evolución natural de la enfermedad ni prolongue la supervivencia; específicamente, no se ha demostrado que el tratamiento con inhibidores de JAK2 (JAKi) en MF revierta la fibrosis de la médula ósea o induzca remisiones completas o parciales; en cambio, su valor se limita al alivio de los síntomas y a la reducción del tamaño del bazo, aunque la introducción reciente de JAKi (es decir, momelotinib y pacritinib) también podría poseer un beneficio eritropoyético. (26;27;28)
- La imagen siguiente describe un algoritmo de tratamiento operativo que se basa en la estratificación del riesgo de acuerdo con MIPSSv2. No hay evidencia que respalde el valor de la terapia farmacológica específica en pacientes asintomáticos con enfermedad de bajo riesgo (supervivencia estimada a 10 años: 50 %) o muy bajo (supervivencia estimada a 10 años: 86 %). (28)

Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk -stratification, and management



Teniendo en cuenta las últimas publicaciones el acercamiento terapéutico en primera línea a la MF podría establecerse en base a los síntomas:

## ESPLENOMEGALIA SIN ANEMIA

- En pacientes con MF con esplenomegalia sintomática que no se acompaña de anemia, ruxolitinib ofrece una alternativa eficaz y también tiene la capacidad de aliviar los síntomas constitucionales.
- La elección de ruxolitinib frente a otros JAKi, en pacientes que fracasan en el tratamiento sin JAKi y que no están anémicos, se basa en su perfil de toxicidad comparativamente mejor.

TABLE 5 Efficacy and toxicity details for ruxolitinib, fedratinib, pacritinib, and momelotinib, in JAK inhibitor-naïve patients with myelofibrosis (see text for references).

	Ruxolitinib	Fedratinib	Pacritinib	Momelotinib
Myelofibrosis symptom-relevant targets	JAK1/2	JAK2	JAK2 ACRV1	JAK1/2 ACRV1
FDA-approved indication	IPSS* High/intermediate risk	IPSS* High/Intermediate-2 risk First-line and Second-line	DIPSS** High/Intermediate risk First-line and Second-line for platelet count $<50 \times 10^9/L$	Approval pending
FDA-approved dose and schedule	20 mg twice-daily (Platelet count $>200 \times 10^9/L$ ) 15 mg twice-daily (Platelet count $150-200 \times 10^9/L$ )	400 mg twice-daily (Platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ )	200 mg twice-daily (Platelet count $<50 \times 10^9/L$ )	Approval pending (Expected 200 mg once-daily)
Spleen volume reduction $\geq 35\%$ (radiographic)	42% (COMFORT-1) 29% (COMFORT-2) 29% (SIMPLIFY-1)	36% (JAKARTA-1)	19% (PERSIST-1)	27% (SIMPLIFY-1)
Spleen response by palpation	32% (Mayo study)	83% (Mayo study)	Not reported	47% (Mayo study)
Anemia response in transfusion-dependent patients	30% (Mayo study)	10% (Mayo study)	25% (PERSIST-1)	51% (Mayo study)
Symptom response	57% (Mayo study) 46% (COMFORT-1) 42% (SIMPLIFY-1)	65% (Mayo study) 36% (JAKARTA-1)	19% (PERSIST-1)	48% (Mayo study) 28% (SIMPLIFY-1)
Adverse effects	Anemia Thrombocytopenia Withdrawal syndrome Opportunistic infections Poor response to COVID vaccines	Anemia Thrombocytopenia GI symptoms $\uparrow$ Liver function tests $\uparrow$ Amylase/lipase Wernicke's encephalopathy (Rare event)	GI symptoms (substantial) Peripheral edema Pneumonia Cardiac failure	Thrombocytopenia $\uparrow$ Liver function tests $\uparrow$ Amylase/lipase Peripheral neuropathy First-dose effect (Dizziness, Hypotension, Flushing, Nausea)

Abbreviations: \*\*DIPSS, dynamic international prognostic scoring system; \*IPSS, international prognostic scoring system; SVR, spleen volume reduction.

## MANEJO DE LA ANEMIA EN AUSENCIA DE ESPLENOMEGALIA SINTOMÁTICA

- Tal como ha quedado reflejado en la revisión de la mielofibrosis y la anemia se prefieren los fármacos no JAKi como tratamiento de primera línea para la anemia asociada a la MF que no se acompaña de esplenomegalia sintomática o síntomas constitucionales.
- La información emergente sugiere la posibilidad de utilizar ciertos JAKi (es decir, momelotinib y pacritinib), como tratamiento de segunda línea en pacientes anémicos con MF que, por lo demás, no presentan una esplenomegalia sintomática o síntomas constitucionales. Se ha demostrado que el momelotinib y el pacritinib manifiestan actividad eritropoyética, además de su efecto favorable sobre la esplenomegalia y los síntomas constitucionales. (28;29)
- El valor para mejorar la anemia del Momelotinib en pacientes con MF se ha documentado en estudios de fase 2 y fase 3. (29;30;31)
- En un análisis actualizado recientemente de 72 pacientes de Mayo Clinic (29) con MF que no habían recibido JAKi y estaban anémicos antes del tratamiento con momelotinib, 54 (el 44 %) experimentó una respuesta a la anemia con una mediana de duración de la respuesta de 20 meses; los factores predictivos de la respuesta a la anemia incluyeron MF después de la ET (83 vs. 37 %) y el nivel de ferritina sérica <55 mcg/L (89 vs. 38 %) En el estudio en particular 54, entre 28 pacientes que eran dependientes de transfusiones al inicio del estudio, se documentó la resolución de las necesidades de transfusión en 13 (46%) pacientes y la respuesta duró una mediana de 20,3 meses.
- El valor terapéutico de momelotinib en pacientes dependientes de transfusiones con MF se confirmó recientemente en un estudio de fase 3 de pacientes previamente expuestos a ruxolitinib aleatorizados a momelotinib o danazol (33) El mecanismo de acción del efecto eritropoyético de momelotinib se ha atribuido a la alteración inducida por fármacos en la producción de hepcidina, mediada por la inhibición del receptor de activina A tipo 1 (ACVR1). (32)

## MANEJO DE LA ANEMIA CON ESPLENOMEGLIA Y SINTOMAS

- Entre los JAKi disponibles actualmente, la actividad contra las tres complicaciones principales en la MF, incluida la anemia, la esplenomegalia y los síntomas constitucionales, fue más evidente para el momelotinib, por lo que fue el fármaco de primera línea preferido de elección en el escenario particular. (33;34;35)
- En general, los pacientes intolerantes al ruxolitinib, a diferencia de los resistentes al ruxolitinib, tienen más probabilidades de responder a un JAKi alternativo.
- Teniendo en cuenta su valor en la mejoría de la anemia, es razonable considerar el momelotinib como el fármaco de primera línea de elección en pacientes que fracasan en el tratamiento con ruxolitinib.
- Sin embargo, es posible que no se vea una respuesta robusta del bazo en tal escenario; en SIMPLIFY-2. (34), 156 pacientes con MF con respuesta subóptima o intolerancia al ruxolitinib fueron asignados al azar para recibir 200 mg de momelotinib una vez al día o BAT, que incluyó ruxolitinib en el 89% de los casos;

Se notificó una respuesta del volumen del bazo del  $\geq 35\%$  en solo el 7% de los grupos de momelotinib y el 6% de los grupos de MTD.

### **INDICACIÓN DE MOMELOTINIB PARA MIELOFIBROSIS**

- El 25 de Enero de 2024, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha aprobado la autorización de comercialización de momelotinib para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con anemia 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.
- Adicionalmente, momelotinib ostenta la designación de medicamento huérfano, lo que subraya su valor dado que la EMA dictamina que, para la concesión de esta, se ha de evidenciar una falta de tratamientos que cubran satisfactoriamente las necesidades o razones basadas en datos que justifiquen un beneficio potencial significativo y respalden una ventaja relevante.
- Momelotinib se debe administrar por vía oral diaria de 200 mg. en dosis única. (36)

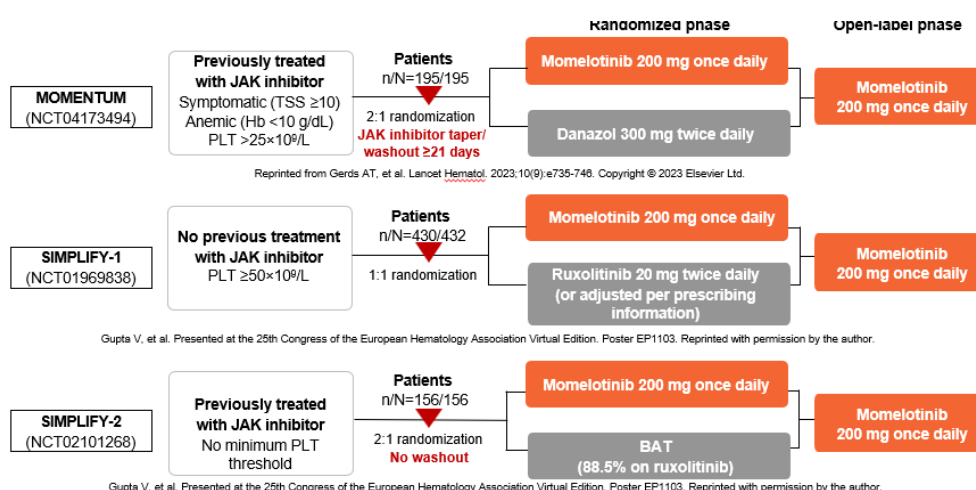
### **Poblaciones especiales**

- Pacientes de edad avanzada: No se requiere un ajuste de dosis para pacientes de 65 años y mayores.
- Insuficiencia renal No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ( $>15$  ml/min). Omjjara no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad renal terminal.
- Insuficiencia hepática No se recomienda un ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección 4.4). La dosis de inicio recomendada de Omjjara es de 150 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).
- El tratamiento se debe mantener hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. (36)
- En este informe de posicionamiento revisaremos esta indicación que se ha basado tres estudios en fase III MOMENTUM, SIMPLIFY-1 y SIMPLIFY-2.



## MOMELOTINIB

- Momelotinib demuestra eficacia en la mejora integral de las tres manifestaciones clínicas de la MF en tres estudios fase III.
- A diferencia de otros JAKi, momelotinib no solo actúa sobre la esplenomegalia y síntomas constitucionales, si no que, de manera diferencial, presenta además un claro y consistente beneficio clínico sobre la anemia y dependencia transfusional, manteniendo estables los niveles de plaquetas.
- Esto es gracias a su mecanismo de acción dual, a través del cual y con una sola administración al día, tiene un efecto inhibitorio potente y selectivo del JAK1y JAK2, así como del ACVR1.
- El programa clínico de momelotinib está compuesto de tres estudios pivotaes fase III (MOMENTUM, SIMPLIFY-1 y SIMPLIFY-2) multicéntricos, aleatorizados, con diseño doble ciego, en pacientes adultos con mielofibrosis.



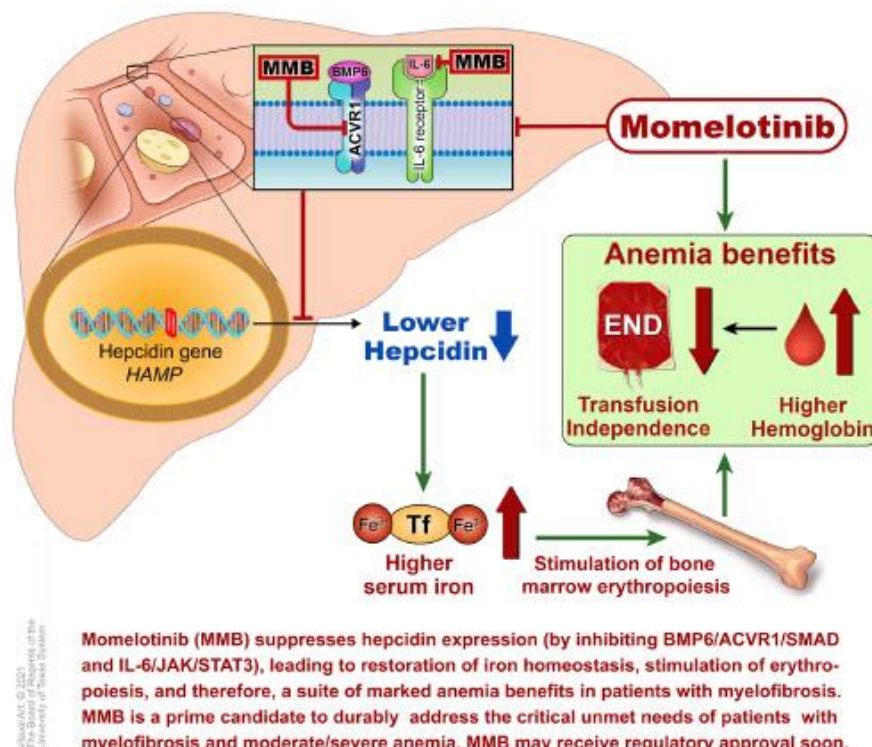
- Estos estudios incluyeron a 725 pacientes adultos, con un largo periodo de seguimiento de hasta 12 años.
- Los pacientes incluidos eran pacientes con MF, que no habían recibido inhibidores de JAK (SIMPLIFY-1) y pacientes que ya habían recibido ruxolitinib (MOMENTUM y SIMPLIFY-2).

## RESUMEN ESTUDIOS

	COMPLETED	COMPLETED	COMPLETED	Ongoing >12 Years
	<b>SIMPLIFY-1<sup>1</sup></b> Phase 3 Clinical Trial	<b>SIMPLIFY-2<sup>2</sup></b> Phase 3 Clinical Trial	<b>MOMENTUM<sup>3</sup></b> Phase 3 Clinical Trial	<b>XAP<sup>4,5</sup></b> Extended Access Program
Patient Population	JAK inhibitor-naïve patients (N=432)	Prior ruxolitinib-treated patients (N=156)	Pivotal study in symptomatic and anemic patients previously treated with an approved JAK inhibitor (N=195)	Ongoing, with some patients receiving momelotinib for >12 years
Comparator	Ruxolitinib	Best available therapy (88.5% ruxolitinib monotherapy or combination)	Danazol	
Primary Endpoint	Splenic reduction ≥35% at week 24	Splenic reduction ≥35% at week 24	Difference in TSS response rate (≥50% reduction) at week 24	
Key Notes on Trial Design	Crossover of ruxolitinib patients permitted after week 24, without washout or taper	No washout prior to randomization or crossover; crossover permitted after week 24	21-day taper and washout period prior to randomization	Long-term, open-label study of patients with MF previously enrolled in momelotinib studies

## MECANISMO DE ACCIÓN

Momelotinib, gracias a su mecanismo de acción dual además de inhibir el JAK1 y JAK2, destaca por su potente inhibición de la vía ACVR1. (32)



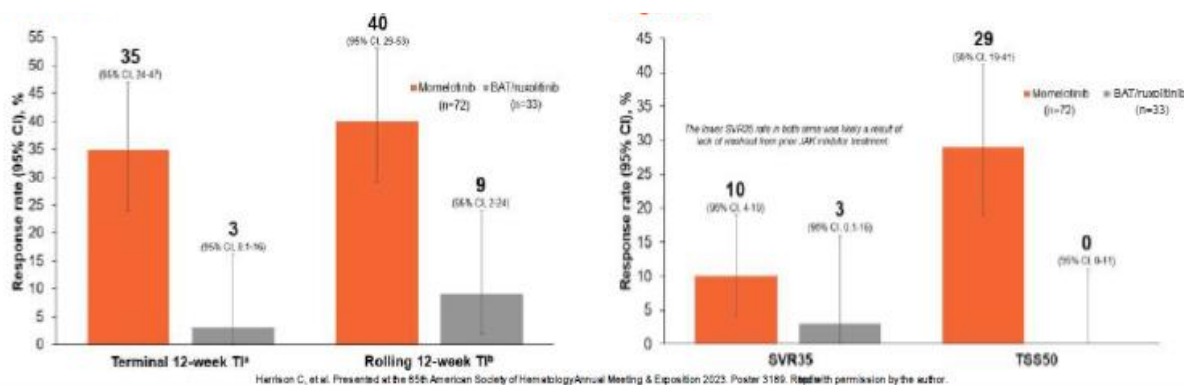
- La inhibición de la señalización de JAK1 y JAK2 reduce los síntomas constitucionales y la esplenomegalia (mecanismo de acción de los JAKi convencionales) (32).

- Los niveles altos de hepcidina, proteína reguladora del metabolismo del hierro provocan la aparición y aumento de las citopenias. La inhibición de la vía ACVR1 es responsable de la disminución en la producción de hepcidina y la mejora en el metabolismo del hierro y eritropoyesis. Por tanto, la inhibición selectiva que momelotinib aporta, resulta en un beneficio clínico sobre los niveles de hemoglobina además de sobre las manifestaciones hiperproliferativas.
- Actualmente, no se conoce con certeza el mecanismo responsable del mantenimiento de los niveles de plaquetas, pero en recientes estudios se sugiere que la inhibición de la vía ACVR1 podría ser responsable de la reducción de la inflamación, y con ello, de la desinhibición general de la hematopoyesis, dando por primera vez respuesta al vacío terapéutico que los pacientes con MF y anemia y trombocitopenia experimentan. (37)

## RESPUESTA

- Momelotinib proporciona una mejora integral de todas las variables principales de la MF en los tres ensayos fase III.

**Figuras. Respuestas de TI de la semana 24 y respuestas de bazo y síntomas de la semana 24 en el subgrupo basal sin TI**



TI independencia transfusional.

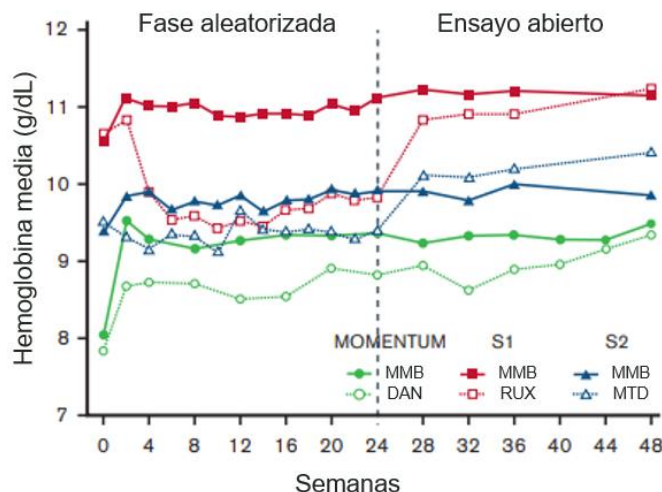
- Adicionalmente, en el estudio longitudinal realizado por Mesa R. *et al.* se evidencia que la magnitud de la respuesta sintomática fue similar en ambos estudios SIMPLIFY, siendo incluso superior en el SIMPLIFY-2. (38)
- Esto demuestra que momelotinib proporciona un sólido beneficio sintomático frente a ruxolitinib, independientemente de que el paciente haya recibido un inhibidor del JAK previo (SIMPLIFY-2) o no (SIMPLIFY-1).
- Así como, los datos de seguimiento adicional del estudio MOMENTUM de SVR, TSS y la TI, en la semana 48, respaldan la eficacia ya reportada donde, además,

la mayoría de los pacientes mantuvieron su respuesta a MMB (72% para la respuesta a los síntomas, 76% para la respuesta esplénica y 88,2% para la respuesta a la IT).

### MEJORIA DE LA ANEMIA

- Además del beneficio clínico ya comentado sobre la esplenomegalia y los síntomas, en las tres fases III, se evidencia que momelotinib logra un potente efecto inhibitorio sobre la vía ACVR1, que permite mejorar significativamente la anemia sin necesidad de añadir tratamientos de soporte. (31;38)
- Los pacientes tratados con momelotinib, aumentaron significativamente los niveles medios de hemoglobina, incluidos los pacientes que cruzaron al tratamiento con momelotinib (cross-over) después de la semana 24, y se mantuvieron a lo largo del tiempo [Figura 2].

**Figura 2. Valores medios de hemoglobina en los tres estudios fase III (S1, S2, MOMENTUM)**



DAN: danazol;

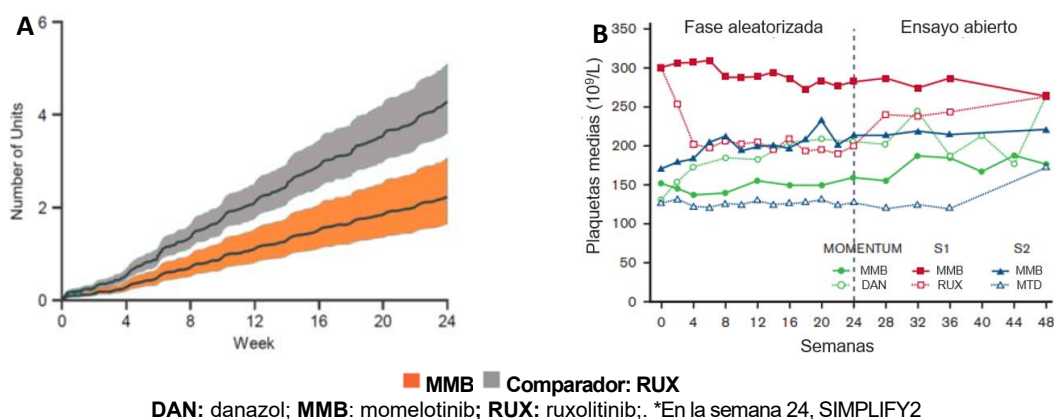
MTD: Mejor Terapia Disponible; RUX: ruxolitinib; S1: SIMPLIFY-1; S2: SIMPLIFY-2.

MMB: momelotinib;

- Gracias a esto, momelotinib mejora significativamente la tasa de TI frente ruxolitinib (33,34,35). Incluso en pacientes previamente tratados con JAKi, que suelen presentar valores iniciales de anemia más acusados y una carga transfusional más acusada [Figura 3A], momelotinib demuestra una mejora en la tasa de IT significativa (33% vs 13%).
- Existe una relación significativa entre el estado de la transfusión y la SG, lo que sugiere que, los pacientes que no alcanzan TI, tienen un riesgo de mortalidad más de 5 veces superior.

- Adicionalmente, momelotinib no exagera la trombocitopenia a diferencia de otros JAKi convencionales, como ruxolitinib, con recuento medio de plaquetas comparable al valor inicial que se mantuvo durante todo el tratamiento [Figura 3.B]. (33,34,35)

**Figura 3. Número de unidades de sangre recibidas/semana\* (A) y valores medios de laboratorio a lo largo del tiempo según nivel de plaquetas (B)**



- Todo ello, resulta en un alivio de la carga a nivel clínico, y a nivel de recursos, al eliminar la necesidad de tratamientos adicionales, las visitas frecuentes al hospital para recibir transfusiones de glóbulos rojos, reducción de la sobrecarga de hierro y control de la fatiga incapacitante y otros síntomas constitucionales que hacen que la calidad de vida de estos pacientes haya sido reportada como inferior.
- Momelotinib, por tanto, ofrece un valor sustancial en pacientes con mielofibrosis y anemia que actualmente reciben un tratamiento subóptimo con ruxolitinib y ven comprometida la eficacia en el manejo de la enfermedad.

## SEGURIDAD

- Momelotinib es un tratamiento seguro con una tolerabilidad similar frente a los JAKi convencionales. (33,34,35). La mayoría de los eventos adversos (EAs) observados con momelotinib fueron de grado 1/2 y no empeoraron con la continuación del tratamiento, siendo los más comunes tos, diarrea y náuseas.
- Entre los pacientes tratados con 200 mg diarios 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%). La reacción adversa grave más frecuente ( $\geq$  Grado 3) fue trombocitopenia (11%).

- La reacción adversa más frecuente que dio lugar a interrupción del tratamiento fue trombocitopenia (2%).
- La reacción adversa más frecuente que requirió una reducción de dosis y/o interrupción del tratamiento fue trombocitopenia (7%).
- Los EAs grado 3 y 4 reportados en el SIMPLIFY 1 fueron, en más de un 5% de pacientes, anemia, trombocitopenia y neumonía, evidenciándose una menor tasa global de EAs grado 3/4 con momelotinib (35% vs 44%). [Figura 4]

**Figura 4. EAs grado 3 y grado 4 reportados para momelotinib y ruxolitinib\***

	MMB n=214	RUX n=216
Any Grade 3 or 4 AE	34.6%	43.5%
Anemia	6.1%	22.7%
Thrombocytopenia	7.0%	4.6%
Pneumonia	1.9%	1.9%

DAN: danazol; MMB: momelotinib; RUX: ruxolitinib; \*En la semana 24, SIMPLIFY2

- Los datos de seguridad a largo plazo analizados de SIMPLIFY-1, SIMPLIFY-2, MOMENTUM y XAP (programa de acceso expandido de momelotinib), de forma integral, demostraron la ausencia de toxicidad tardía o acumulativa tras una exposición de 7 años al tratamiento. [Figura 4] (39,40,41)

**Figura 4. Efectos adversos (AEs) frecuentes y de relevancia clínica, todos los grados, reportados para momelotinib en los tres estudios fase III (S1, S2, MOMENTUM)**

n, %	24 weeks n=725	25–48 weeks n=510	49–96 weeks n=367	97–144 weeks n=213	145–192 weeks n=150	193–240 weeks n=109	241–288 weeks n=93	$\geq$ 289 weeks n=64
Any AE	663 (91.4)	371 (72.7)	280 (76.3)	159 (74.6)	99 (66.0)	60 (55.0)	51 (54.8)	20 (31.3)
All infections	263 (36.3)	134 (26.3)	121 (33.0)	64 (30.0)	38 (25.3)	22 (20.2)	20 (21.5)	8 (12.5)
Opportunistic infections	13 (1.8)	7 (1.4)	9 (2.5)	8 (3.8)	3 (2.0)	0	4 (4.3)	1 (1.6)
Malignancies	38 (5.2)	21 (4.1)	23 (6.3)	13 (6.1)	12 (8.0)	3 (2.8)	7 (7.5)	3 (4.7)
AML/leukemic transformation	12 (1.7)	1 (0.2)	6 (1.6)	1 (0.5)	2 (1.3)	0	0	0
NMSC	9 (1.2)	14 (2.7)	10 (2.7)	5 (2.3)	3 (2.0)	1 (0.9)	3 (3.2)	3 (4.7)
MACE	20 (2.8)	9 (1.8)	18 (4.9)	8 (3.8)	4 (2.7)	1 (0.9)	2 (2.2)	1 (1.6)
Thromboembolism	25 (3.4)	12 (2.4)	19 (5.2)	8 (3.8)	6 (4.0)	2 (1.8)	3 (3.2)	2 (3.1)
Peripheral neuropathy	55 (7.6)	28 (5.5)	20 (5.4)	13 (6.1)	5 (3.3)	3 (2.8)	0	0

AE, adverse event; AML, acute myeloid leukemia; MACE, major adverse cardiovascular event; NMSC, nonmelanoma skin cancer.

**AML:** leucemia mieloide aguda; **MACE:** evento adverso cardiovascular mayor; **NMSC:** cáncer de piel no melanoma

- Adicionalmente, en este estudio se observa que, de los 725 pacientes tratados con momelotinib, el 12% permaneció en terapia durante  $\geq 5$  años y que la incidencia de la mayoría de las toxicidades, incluidas infecciones y EA hematológicos, disminuyó con el tiempo.
- Gracias a este perfil de seguridad, no se necesitan ajustes de dosis en pacientes citopénicos por niveles de plaquetas o anemia.

## DISCUSION

- El momelotinib es un fármaco prometedor para el tratamiento de la Mielofibrosis dentro de los JAKi, que puede reducir el tamaño del bazo y la carga de síntomas constitucionales, al tiempo que mejora los niveles de hemoglobina y la carga transfusional al dirigirse a ACVR1.
- Los resultados publicados en los ensayos sugieren que el momelotinib puede desempeñar un importante papel en el tratamiento de los pacientes con MF con anemia.
- Todavía no se ha establecido el tratamiento de la MF en pacientes que han interrumpido ruxolitinib, un evento que se asocia con una mediana de SG extremadamente baja de solo 11 a 15 meses.
- Sin embargo, los datos del SIMPLIFY-2 del momelotinib en segunda línea está relacionado con una SG robusta ya que, los pacientes tratados previamente con ruxolitinib tuvieron una mediana de SG de 34,3 meses.
- A la vista de los resultados de los 3 estudios pivotaes MOMENTUM, SIMPLIFY-1 y SIMPLIFY-2 momelotinib es el único capaz de mejorar los niveles de hemoglobina, lo que lo hace apropiado para los pacientes anémicos con MF en recién diagnosticados o previamente tratados.
- Entre los JAKi disponibles actualmente, la actividad contra las tres manifestaciones clínicas principales en la MF, la anemia, la esplenomegalia y los síntomas constitucionales, fue más evidente para el momelotinib.

## POSICIONAMIENTO

Así pues, en opinión de la SEHH, en relación con el MOMELOTONIB para el tratamiento de la Mielofibrosis:

- ✓ Sería el fármaco de primera línea de elección en pacientes con anemia y esplenomegalia o síntomas.
- ✓ Teniendo en cuenta su valor en la mejoría de la anemia y los datos de supervivencia del SYMPLIFY-2, es razonable considerar el momelotinib como el fármaco de elección en pacientes con anemia que fracasan en el tratamiento con ruxolitinib.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Abdel-Wahab OI, Levine RL. Primary myelofibrosis: update on definition, pathogenesis, and treatment. *Annu Rev Med* 2009; 60:233-45.
- (2) Mesa RA, Niblack J, Wadleigh M, Verstovsek S, Camoriano J, Barnes S, et al. The burden of fatigue and quality of life in myeloproliferative disorders (MPDs): an international Internet-based survey of 1179 MPD patients. *Cancer* 2007 Jan 1;109(1):68-76.
- (3) Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia Vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol* 2008 Jun;83(6):491-.
- (4) Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, Passamonti F, Verstovsek S, Vannucchi AM, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood* 2013 Aug 22;122(8):1395-8.
- (5) Vannucchi AM. Management of myelofibrosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011:222-30.
- (6) Vachhani P, Verstovsek S, Bose P. Cytopenic myelofibrosis: prevalence, relevance, and treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 Jun;24(8):901-912; Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020 Jul 2;136(1):61-70.
- (7) Bhansali R, Pratz K, Lai C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2023;16(1):29.; Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, et al. Advances in the management of myelofibrosis. *Cancer Control*. 2012;19(4\_suppl):4–15
- (8) Vannucchi AM, Lasho TL, Guglielmelli P, Biamonte F, Pardanani A, Pereira A, et al. Mutations and prognosis in primary myelofibrosis. *Leukemia* 2013 Apr 26.
- (9) Tefferi A. Primary myelofibrosis: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2013 Feb;88(2):141-50.
- (10) AEMPS, Informe de Posicionamiento Terapéutico de Fedratinib (Inrebic®).
- (11) A. Zahr, M. Salama, N. Carreay, D. Tremblay, S. Verstovsek, R. Mesa, R. Hoffman y J. Mascarenhas, «Bone marrow fibrosis in myelofibrosis: pathogenesis, prognosis and targeted strategies,» *Haematologica*, 2016.
- (12) G. Coltro, F. Mannelli, G. Gaetano Loscocco, C. Mannarelli, G. Rotunno, C. Maccari, PancaniFabiana, A. Atanasio, A. Vannucchi y P. Guglielmelli, «Differential prognostic impact of cytopenic phenotype in prefibrotic vs overt primary myelofibrosis,» 2022.
- (13) Kaphan E, Laurin D, Lafeuillade B, Drillat P, Park S. Impact of transfusion on survival in patients with myelodysplastic syndromes: Current knowledge, new insights and transfusion clinical practice. *Blood Rev*. 2020.
- (14) T. Mughal, K. Vaddi, N. Sarlis y S. Verstovsek, «Myelofibrosis-associated complications: pathogenesis, clinical manifestations, and effects on outcomes» 2022.



- (15) Cervantes F, Alvarez-Larrán A Erythropoietin treatment of the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: results in 20 patients and review of the literature..Br J Haematol. 2004 Nov;127(4):399-403.
- (16) Naymagon L, Mascarenhas J. Strategies. HemaSphere. 2017 Dec 20;1(1).
- (17) Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Granell M, Vallansot R, Besses C, Montserrat E Darbepoetin-alpha for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia.Br J Haematol. 2006 Jul;134(2):184-6.
- (18) Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Domingo A, Arellano-Rodrigo E, Montserrat E.Efficacy and tolerability of danazol as a treatment for the anaemia of myelofibrosis with myeloid metaplasia: long-term results in 30 patients.  
Br J Haematol. 2005 Jun;129(6):771-5.
- (19) McMullin MF, Harrison CN, myelofibrosis. Exp Hematol Oncol. 2015 Sep 15; 4:26.
- (20) Holle N, de Witte T, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R myelofibrosis. Neth J Med. 2010 Aug.
- (21) Gowin KL, Mesa RA. Profile of pomalidomide and its potential in the treatment of myelofibrosis.Ther Clin Risk Manag. 2015.
- (22) Castillo-Tokumori F, Talati C, Al Ali N Myelofibrosis. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2020 Dec;20(12).
- (23) Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenchel R, et al. Dynamic International Prognostic Scoring System scores, pre-transplant therapy and chronic graft-versus-host disease determine outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. Haematologica. 2012; 97: 1574-1581.
- (24) Perram J, Ross DM, McLornan D, et al. Innovative strategies to improve hematopoietic stem cell transplant outcomes in myelofibrosis. Am J Hematol. 2022; 97: 1464-1477.
- (25) Hernandez-Boluda JC, Pereira A, Kroger N, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in older myelofibrosis patients: a study of the chronic malignancies working party of EBMT and the Spanish Myelofibrosis Registry. Am J Hematol. 2021; 96: 1186-1194.
- (26) Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. Blood. 2013; 122: 4047-4053.
- (27) Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. Blood. 2012; 119: 2721-2730.
- (28) Tefferi A Primary myelofibrosis: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management.Am J Hematol. 2023 May;98(5):801-821.
- (29) Gangat N, Begna KH, Al-Kali A, et al. Predictors of anemia response to momelotinib therapy in myelofibrosis and impact on survival. Am J Hematol. 2022; 98: 282-289.

- (30) Mesa R, Gerds A, Vannucchi A, et al. MPN-478 MOMENTUM: phase 3 randomized study of Momelotinib (MMB) versus danazol (DAN) in symptomatic and anemic myelofibrosis (MF) patients previously treated with a JAK inhibitor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22(Suppl 2): S339-S340. (91)
- (31) Oh ST, Talpaz M, Gerds AT, et al. ACVR1/JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib reverses transfusion dependency and suppresses hepcidin in myelofibrosis phase 2 trial. *Blood Adv*. 2020; 4: 4282-4291. (92)
- (32) Asshoff M, Petzer V, Warr MR, et al. Momelotinib inhibits ACVR1/ALK2, decreases hepcidin production, and ameliorates anemia of chronic disease in rodents. *Blood*. 2017.
- (33) Mesa R, Gerds A, Vannucchi A, et al. MPN-478 MOMENTUM: phase 3 randomized study of Momelotinib (MMB) versus danazol (DAN) in symptomatic and anemic myelofibrosis (MF) patients previously treated with a JAK inhibitor. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2022; 22(Suppl 2): S339-S340.
- (34) Mesa RA, Kiladjian JJ, Catalano JV, et al. SIMPLIFY-1: a phase III randomized trial of Momelotinib versus Ruxolitinib in Janus kinase inhibitor-naive patients with myelofibrosis. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 3844-3850.
- (35) 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; 5: e73-e81.
- (36) FICHA TECNICA MOMELITINIB (Omjjara®).
- (37) Kiladjian JJ, Vannucchi AM, Momelotinib in Myelofibrosis Patients With Thrombocytopenias: Post Hoc Analysis From Three Randomized Phase 3 Trials. *Hemasphere*. 2023 Oct 27;7(11): e963.
- (38) Mesa RA, Hudgens S Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies. *Cancer Med*. 2023 May;12(9):10612-10624.
- (39). [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Accessed November 7, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03441113>.
- (40) Verstovsek S, Mesa R Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Blood Adv*. 2023 Jul 25;7(14):3582-3591.
- (41) Oh ST, Talpaz M, Gerds AT ACVR1/JAK1/JAK2 inhibitor momelotinib reverses transfusion dependency and suppresses hepcidin in myelofibrosis phase 2 trial. *Blood Adv*. 2020 Sep 22;4(18):4282-4291