



## **Fracaso del ruxolitinib o salirse de la terapia de primera línea**

### **¿Qué es una enfermedad progresiva y qué significa para mis resultados?**

*Autora colaboradora:* Sandra Kurtin, PhD, ANP-C, AOCN, FAPO  
The University of Arizona Cancer Center  
Tucson, Arizona

*“La comunicación centrada en el paciente es vital para el compromiso entre el paciente y su cuidador al tomar decisiones respecto de su tratamiento, el cumplimiento del mismo, el control y la mitigación de los eventos adversos relacionados con la enfermedad y el tratamiento”.*

Lo óptimo sería que las estrategias educativas del paciente y su cuidador evolucionaran en forma paralela a los esfuerzos por educar a los médicos. La comprensión evolutiva de las neoplasias mieloproliferativas (myeloproliferative neoplasms, MPN) a nivel molecular y un creciente número de nuevos agentes que buscan una aprobación rápida, han llevado a cuestionar la utilidad de los modelos existentes para la estratificación de riesgos y la selección de tratamientos adaptados a los riesgos. La complejidad de la toma de decisiones clínicas ha aumentado en forma natural.



Dada la heterogeneidad de la población de pacientes con mielofibrosis (MF), es esencial adaptar la educación del paciente en cada punto de la trayectoria de su enfermedad. Describir en forma efectiva la MF como una malignidad hematológica, luego revisar las opciones de tratamiento y los criterios para seleccionarlo en cada fase de un paciente, requiere un nivel de conocimiento por parte del médico de modo que pueda adaptar esa descripción para que el paciente y sus cuidadores la comprendan. Para los médicos, incluso para aquellos con una subespecialidad en hematología, asimilar los constantes desarrollos científicos respecto de los estados de la enfermedad es un desafío creciente.

Las declaraciones consensuadas y las pautas clínicas proporcionan una sinopsis de los hallazgos científicos clave que garantizan un cambio en las prácticas. A medida que aumenta la complejidad de los datos científicos de la MPN, la aplicación de estos datos en la práctica está en fase inicial. Articular las recomendaciones clínicas para establecer pautas y recomendaciones de tratamiento se vuelve cada vez más difícil, ya que cambian con frecuencia debido a la maduración de los datos de los ensayos clínicos.

*“Lo que suele faltar en estas pautas publicadas es el arte de la toma de decisiones médicas, afinar las estrategias del manejo clínico y el desarrollo de estrategias de comunicación con los pacientes y sus cuidadores que permitan tomar decisiones compartidas y maximizar cada opción de tratamiento”.*

Esto es particularmente cierto en la toma de decisiones de tratamiento debido al fracaso del ruxolitinib o la intolerancia en pacientes con MF. La falta de claridad en las definiciones de resistencia al ruxolitinib o su fracaso y los criterios en evolución que definen la progresión de la enfermedad, han aumentado los desafíos en la toma de decisiones clínicas.<sup>1</sup>



Es necesario comprender la reciente evolución de las opciones de tratamiento fuera del ruxolitinib para enmarcar correctamente estos desafíos. El trasplante sigue siendo la única opción de tratamiento con potencial de curación, pero, a veces, no es una opción para la mayoría de los pacientes con MF debido a su edad u otros problemas médicos y para aquellos elegibles, asociado con un riesgo sustancial de morbilidad y mortalidad.<sup>2</sup> El ruxolitinib (aprobado el 16 de noviembre de 2011) era el único inhibidor de la quinasa de Janus (JAK) disponible en el comercio durante ocho años y proporcionó las bases para el tratamiento modificador de la enfermedad de MF.<sup>3</sup> Los esfuerzos por optimizar el tratamiento con ruxolitinib durante el mayor tiempo posible han sido el foco de las pautas de manejo clínico dados los cálculos de mala supervivencia después del fracaso del ruxolitinib, que va desde menos de cuatro meses a poco más de dos años, dependiendo de si la fase es crónica o blástica en el momento de la progresión.<sup>4-7</sup>

El 19 de agosto de 2019, el fedratinib fue aprobado por la Administración de alimentos y medicamentos (FDA) para pacientes con mielofibrosis (MF) de riesgo intermedio 2 o alto primario o secundario (pospolicitemia vera o trombocitopenia posesencial) ofreciendo el primer inhibidor alternativo de la JAK. Más recientemente, el pacritinib (aprobado en marzo de 2022), representa una tercera clase de inhibidor de la JAK con indicación específica para pacientes con trombocitopenia concurrente. Sin embargo, las indicaciones definidas por la FDA no proporcionan guía suficiente para los médicos que contemplan la mejor opción para cada paciente, independientemente del tratamiento anterior con ruxolitinib. En cambio, la mayoría de los médicos basan su selección del tratamiento en su conocimiento de cada agente, la información obtenida de las sesiones educativas, la literatura publicada o en la consulta con expertos en MF.



Con solo tres años de experiencia clínica en el mundo real con inhibidores de la JAK que no son ruxolitinib y las aprobaciones anticipadas de agentes adicionales con mecanismos variados de acción, las declaraciones consensuadas, las pautas y las perlas clínicas serán esenciales para proporcionar la estructura de la toma de decisiones de tratamiento informadas, lo que incluye las conversaciones con los pacientes. Se están evaluando muchos de estos agentes como opciones agregadas para los pacientes que reciben ruxolitinib, subrayando la necesidad de definir mejor la resistencia a este medicamento o su fracaso.<sup>1,8</sup> Todos los agentes están disponibles solo porque los pacientes han participado en ensayos clínicos. Continuar con los ensayos clínicos en pacientes elegibles debería ser un objetivo principal para la toma de decisiones de tratamientos.

El Dynamic IPSS (DIPSS) y el DIPSS-Plus proporcionan medidas objetivas para describir las características de la enfermedad de valor pronóstico, lo que incluye el tamaño del bazo, los hemogramas a lo largo del tiempo y otros hallazgos clínicos pertinentes.<sup>3,9</sup> La reducción de la carga sintomática es uno de los resultados principales en todos los ensayos clínicos de MF realizados hasta la fecha. Sin embargo, ninguna de las herramientas incluye medidas de la carga sintomática general, presente en más del 90% de los pacientes con MPN.<sup>10,11</sup> Cuantificar la carga sintomática es mucho más difuso que cuantificar las medidas clínicas, aunque es esencial para describir el posible impacto de la enfermedad o de los síntomas relacionados con el tratamiento y la posibilidad de mejorar la carga sintomática con el mismo. Las herramientas utilizadas para medir la carga sintomática han evolucionado con el tiempo en función de brechas identificadas en medidas adecuadas de síntomas clave, en particular fatiga, el síntoma más informado en todos los pacientes con MF.<sup>12</sup> Si bien se utilizó el formulario de evolución sintomática de neoplasia mieloproliferativa - puntuación total de síntomas (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form - Total Symptom Score [MPN-SAF TSS]) en los primeros ensayos clínicos de MPN, las brechas en los informes y la inclusión de síntomas clave han requerido una evolución de estas herramientas.<sup>12,13</sup> El MPN-SAF TSS de 18 puntos se simplificó a una herramienta MPN-10 de 10 puntos, con un punto tomado del Breve inventario de fatiga (Brief Fatigue Inventory [BFI]) para incluir una medida de la fatiga.<sup>13</sup> Más recientemente se ha validado una herramienta específica para la mielofibrosis, la MFSAF v4, para medir con eficacia la carga sintomática, incluida la fatiga, y es la herramienta preferida específica para la MF en los ensayos clínicos en curso.<sup>12,14</sup>

Cuantificar la experiencia de los pacientes es un objetivo esquivo, plagado de los matices de los resultados informados por los pacientes. Esto exige que los médicos evalúen los cambios de los síntomas con el tiempo para aplicar esta información a la toma de decisiones de tratamiento. El desafío de una comunicación eficaz entre médicos y con el tiempo, exige integrar herramientas validadas en el flujo de trabajo de los médicos en una visita de un paciente y dentro del registro de salud electrónico (electronic health record, EHR). Es poco frecuente que las herramientas validadas usadas en ensayos clínicos se incluyan en el EHR. Es difícil discernir las tendencias a lo largo del tiempo, a menos que los médicos vigilantes incorporen esta información en el EHR de modo que sea visible para todos los miembros del equipo y las especialidades. Lamentablemente, aún hay obstáculos para actualizar este flujo de trabajo que limitan la aplicación de estas herramientas validadas en la práctica clínica general. Conocer cada pregunta usada para solicitar los resultados informados por el paciente es esencial para que los médicos integren con efectividad la evaluación de carga sintomática en sus interacciones paciente-médico y en la educación del paciente. Los elementos usados para medir los síntomas de MF informados por pacientes en ensayos anteriores de MF están resumidos por Gwaltney et al. en los materiales complementarios de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8207823/><sup>14</sup>



Los ensayos del registro que miden la experiencia del paciente a lo largo del tiempo, incluidos los estudios MPN Landmark y MOST, han sumado una dimensión de comprensión de la experiencia vivida por los pacientes con MPN, incluida la MF. Las percepciones discordantes de la eficacia de la comunicación entre médicos y pacientes subrayan la necesidad de comprometer mejor a los pacientes y a sus cuidadores para desarrollar herramientas de decisión para los pacientes que faciliten la comunicación paciente-médico y la toma de decisiones compartidas.



*“Producir resúmenes en lenguaje sencillo que describan los hallazgos clave de los ensayos clínicos, los descubrimientos científicos básicos y cómo estos afectan la toma de decisiones de tratamiento son vitales para la integración de los datos de los ensayos clínicos en la práctica”.*

Los principios básicos de la comunicación centrada en el paciente son el núcleo para comprometer con éxito al paciente y a sus cuidadores en la toma de decisiones compartida. Este concepto se analizará en más detalle en próximos segmentos de esta serie. Los conceptos básicos de establecer expectativas en cada visita con el objeto de prolongar la supervivencia y lograr una calidad de vida óptima al incorporar las metas individuales del paciente y su cuidador dentro del contexto de las opciones adecuadas de tratamiento, guían la toma de decisiones en cada fase del tratamiento.

## Referencias

1. Mascarenhas JO, Verstovsek S. The clinical dilemma of JAK inhibitor failure in myelofibrosis: Predictive characteristics and outcomes. *Cancer*. 2022;128(14):2717-2727. <https://doi.org/10.1002/cncr.34222>
2. Bewersdorf JP, Sheth AH, Vetsa S, et al. Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Myelofibrosis-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(10):873.e871-873.e813. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.016>
3. Passamonti F, Cervantes F, Vannucchi AM, et al. A dynamic prognostic model to predict survival in primary myelofibrosis: a study by the IWG-MRT (International Working Group for Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment). *Blood*. 2010;115(9):1703-1708. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-09-245837>
4. Bose P, Verstovsek S. SOHO State of the Art Updates and Next Questions: Identifying and Treating “Progression” in Myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021; 21(10):641-649. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.06.008>
5. Devos T, Selleslag D, Granacher N, et al. Updated recommendations on the use of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Hematology*. 2022;27(1):23-31. <https://doi.org/10.1080/16078454.2021.2009645>

6. Masarova L, Bose P, Pemmaraju N, et al. Prognostic value of blasts in peripheral blood in myelofibrosis in the ruxolitinib era. *Cancer*. 2020;126(19):4322-4331. <https://doi.org/10.1002/cncr.33094>
7. Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et al. (2020). Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer*. 2020;126(6):1243-1252. <https://doi.org/10.1002/cncr.32664>
8. Tefferi A, Gangat N, Pardanani A, et al. Myelofibrosis: Genetic Characteristics and the Emerging Therapeutic Landscape. *Cancer Res*. 2022;82(5):749-763. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.Can-21-2930>
9. Gangat N, Caramazza D, Vaidya R, et al. DIPSS plus: a refined Dynamic International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis that incorporates prognostic information from karyotype, platelet count, and transfusion status. *J Clin Oncol*. 2011;29(4):392-397. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.32.2446>
10. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1653-1665. <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3082-y>
11. Ritchie E, Al-Janadi A, Kessler C, et al. Patient-reported outcomes of patients with myelofibrosis or essential thrombocythemia enrolled in the MOST study. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(13):3138-3153. <https://doi.org/10.1080/10428194.2022.2113531>
12. Langlais BT, Mazza GL, Kosiorek HE, et al. Validation of a Modified Version of the Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score. *J Hematol*. 2021;10(5):207-211. <https://doi.org/10.14740/jh914>
13. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-4103. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2012.42.3863>
14. Gwaltney C, Paty J, Kwitkowski VE, et al. Development of a harmonized patient-reported outcome questionnaire to assess myelofibrosis symptoms in clinical trials. *Leuk Res*. 2012; 59:26-31. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.05.012>

Proporcionado por



y



Making Cancer History®

Con el respaldo de becas educativas de Bristol Myers Squibb Company, CTI BioPharma y Sierra Oncology.