

JAK2 inhibitory v terapii pacientů s myelofibrózou a anémií

Natália Podstavková

Interní hematologická a onkologická klinika, LF MU a FN Brno

Myelofibróza je v porovnání s ostatními podjednotkami skupiny myeloproliferativních onemocnění spojena s nejvyšší frekvencí doprovodných konstitučních symptomů a přítomnosti hepatosplenomegalie. K velmi častým příznakům myelofibrózy patří také anémie různé tíže, která může být přímým důsledkem patogenetických mechanismů myelofibrózy nebo nežádoucím účinkem samotné terapie JAK2 inhibitory. Oba typy anémií přinášejí nemocným obdobné symptomy, nicméně pouze anémie spojená se samotným základním onemocněním představuje negativní prognostický faktor celkového přežití. Jednotlivé JAK2 inhibitory se mezi sebou liší svým vlivem na anémii.

Klíčová slova: primární myelofibróza, sekundární myelofibróza, JAK2 inhibitory, ruxolitinib, momelotinib.

Treatment of patients with myelofibrosis and anemia

Myelofibrosis has the highest symptom burden and frequency of hepatosplenomegaly from all myeloproliferative neoplasms. In addition patients with MF often develop anemia with varying degrees of severity, which can be related to myelofibrosis pathogenesis or develop as a result of therapy with JAK2 inhibitors. Although symptoms can be similar between the two anemia types, only anemia as a result of myelofibrosis itself is negative prognostic factor of reduced overall survival. JAK2 inhibitors differ in their effect on anemia from one another.

Key words: primary myelofibrosis, secondary myelofibrosis, JAK2 inhibitors, ruxolitinib, momelotinib.

Úvod

Myelofibróza (MF), vzácné onemocnění ze skupiny Ph negativních myeloproliferativních neoplazií (Ph- MPN), je charakterizována abnormální proliferací megakaryocytů v kombinaci s kolagení nebo retikulínovou fibrózou. Rozlišujeme primární myelofibrózu vznikající de novo a sekundární MF nasedající na předchozí diagnózu pravé polycytemie nebo esenciální trombocytémie, nicméně obě jednotky se od sebe laboratorním ani klinickým obrazem významněji neliší (1). U většiny pacientů je možno prokázat jednu ze třech tzv. driver mutací – JAK2 V617F, CALR (mutace v genu pro kalretikulín) nebo MPL (myeloproliferative leukemia virus oncogene), které vedou k aktivaci dráhy JAK/STAT

(Janus kinase/signal transducers and activators of transcription) (2). V důsledku poruchy regulace této signální dráhy dochází jednak k aberantní proliferaci hematopoetických kmenových buněk, ale také ke zvýšené sekreci prozánětlivých cytokinů a růstových faktorů vedoucích k fibrotizaci kostní dřeně a v konečném důsledku k tvorbě extramedulární hematopoézy (3).

Základní doprovodné symptomy MF představuje anémie, trombocytopenie a hepatosplenomegalie, které především v kombinaci vedou k potížím výrazně snižujícím kvalitu života, jako je únava, břišní dyskomfort, noční pocení, úbytek na váze nebo bolesti kostí (4). Kromě nejvyšší symptomatické zátěže jsou pacienti s MF jsou taktéž v po-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Onkologie*. 2025;19(4):219-222

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.041>

Článek přijat redakcí: 22. 6. 2025

Článek přijat k tisku: 23. 7. 2025

MUDr. Natália Podstavková

podstavkova.natalia@fnbrno.cz

rovnání s pacienty s esenciální trombocytemií a pravou polycytemií nejvíce ohrožení rizikem leukemické transformace, medián celkového přežití pacientů s MF ve středním-2 a vysokém riziku dle dynamického prognostického skórovacího systému DIPSS (*Dynamic International Prognostic Scoring System*) představuje 1,5–4 roky (5, 6).

Terapie pacientů s MF zůstává nadále i přes neustálý vývoj nových léčebných přípravků i v dnešní době velkým problémem. Mortalita v důsledku komplikací MF (trombotické události, krvácení, infekce, anémie) setrvává i v současnosti vysoká (7). Jedinou kurativní možností je provedení alogenní transplantace krvetvorby, nicméně vzhledem k tomu, že se jedná o onemocnění dominantně starších pacientů často trpících i dalšími chronickými nemocemi, je její použití velmi limitované. Zlatým standardem terapie této rozsáhlé skupiny nemocných s primární i sekundární MF jsou již v dnešní době perorální JAK2 inhibitory, které vedou nejen k rychlému zmenšení hepatosplenomegalie a úlevy od doprovodných symptomů, ale také prokazatelně k prodloužení celkové doby přežití (8).

Anémie a myelofibróza

Abnormální proliferace megakaryocytů je zodpovědná za zvýšenou sekreci cytokinů a růstových faktorů vedoucích k fibróze kostní dřeně, čímž přispívá k tvorbě suboptimálního prostředí pro erythropoézu a v konečném důsledku tak k tvorbě výrazně méně efektivní extramedulární hematopoézy (9).

Anémie je často prvním a hlavním příznakem MF, hodnota hemoglobinu pod 100 g/l je vstupně v době diagnózy přítomná u přibližně 38 % nemocných s MF, až 24 % vyžaduje v době diagnózy i transfuzní terapii a tento podíl se dále zvyšuje s postupnou progresí onemocnění (10). Anémie představuje nezávislý negativní prognostický faktor celkového přežití, což dokládá i její přítomnost ve všech prognostických skórovacích systémech pro MF (11, 12). Etiologie anémie je multifaktoriální, podílí se na ní především fibróza hematopoetické tkáně, dále také inefektivní hematopoéza v důsledku extramedulární hematopoézy, sekvestrace erytrocytů ve zvětšené slezině a porucha regulace hepcidinu v důsledku prozánětlivého prostředí (13, 14).

Neméně významná je však také anémie jako jeden z nejčastějších nežádoucích účinků samotné terapie MF, konkrétně JAK2 inhibitorů, které v důsledku inhibice JAK2 ovlivňují i regulaci erythropoetinu (15).

I přes výborný efekt JAK2 inhibitorů na regresi splenomegalie a úlevy od obtěžujících průvodních symptomů zůstává stále nevyjasněným problémem management často se objevujících cytopenií v průběhu léčby těmito preparáty. V rámci podpůrné terapie anémie se uplatňují kromě transfuzní terapie kortikosteroidy, danazol, imunomodulační látky nebo erythropoetin, nicméně většina pouze s limitovaným a přechodným efektem. Především vysoká frekvence erytrocytárních transfuzí může dále zhoršit kvalitu života nemocných, celkovou prognózu onemocnění a nelze opomenout ani vysokou časovou a finanční náročnost (15).

I když symptomy a klinická manifestace anémií jsou obdobné u všech typů bez ohledu na jejich příčinu, pouze anémie vznikající v důsledku progresse samotné myelofibrózy představuje negativní prognostický faktor celkového přežití (16).

JAK2 inhibitory a anémie

Anémie vznikající v důsledku postupné progresse MF není prioritním parametrem při volbě terapeutického postupu u nemocných s MF. Správná léčebná strategie pacientů s MF je individuální, bere v potaz věk, celkový stav a komorbidity pacienta. Volba terapie se dále řídí určením kategorie rizika dle prognostických systémů, které se vypočítávají na základě kombinace symptomů, krevního obrazu a výsledku cytogenetického a molekulárně-biologického vyšetření

(12, 17). Co se týče volby JAK2 inhibitorů, v dnešní době již máme v běžné klinické praxi k dispozici několik preparátů, které mají sice obdobný efekt na splenomegalii a doprovodné symptomy, ale liší se svým efektem na anémii a trombocytopenii.

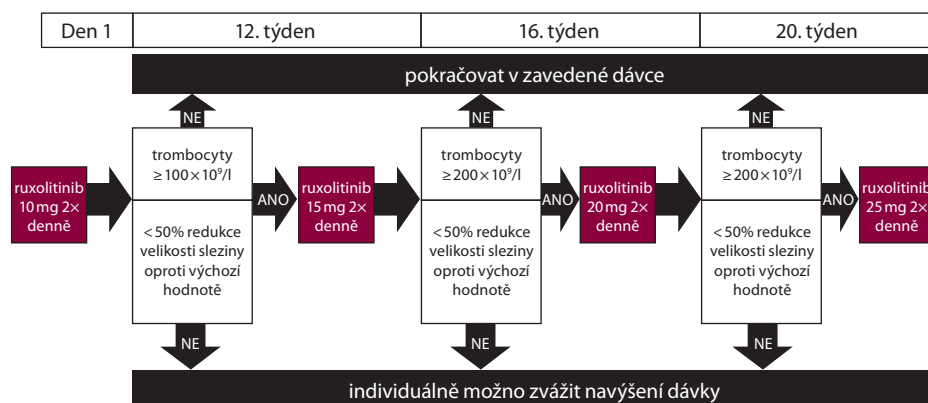
Ruxolitinib

Ruxolitinib, první JAK2 inhibitor, dnes již představuje zlatý standard terapie pacientů s MF pro jeho rychlý efekt ve smyslu regrese hepatosplenomegalie i konstitučních symptomů a výbornou toleranci (18). I přes jeho dnes již velmi dobře známé výhody ve smyslu zlepšení kvality života nemocných a neméně důležitého prodloužení celkového přežití zůstává jedním z jeho největších problémů vyšší frekvence výskytu anémie a trombocytopenie rozvíjející se během užívání, která může často vést k redukci až přerušení terapie, a tím ke snížení efektivity samotné léčby. Většina hematologických nežádoucích účinků vyšší závažnosti je pozorována v prvních 8 týdnech terapie a obvykle je zvládnutelná redukcí dávky nebo současným podáváním erytrocytárních transfuzí (19). Ruxolitinib není kontraindikován u pacientů s anémií, bez ohledu na její tíži, nicméně jeho dávkování se odvíjí od hladiny trombocytů.

Studie fáze 2 REALISE přinesla nový pohled na dávkování ruxolitinibu u pacientů s anémií, který spočívá v nižší iniciační dávce a následné postupné titraci odvíjející se od hladiny trombocytů a efektivity (Obr. 1). V této studii byl prokázán efekt ruxolitinibu na splenomegalii a průvodní symptomy i u pacientů s anémií, přičemž hodnota hemoglobinu zůstala stabilní se snižující se nebo stabilní četností potřeby erytrocytárních transfuzí (20).

Obr. 1. Schéma postupné titrace dávkování ruxolitinibu ve studii REALISE

Zdroj: upraveno podle citace 20



Sdružená analýza studií COMFORT I a II prokázala, že dřívejší zahájení podávání ruxolitinibu u pacientů s MF středního -2 a vyššího rizika vedlo k lepším celkovým výsledkům a také nižší četnosti výskytu anémie (19). Benefit ve smyslu prodloužení celkové doby přežití ve skupině léčené ruxolitinibem oproti kontrolní skupině nebyl ovlivněn nutností erytrocytárních transfuzí a nezávisel na vstupní hodnotě hemoglobinu (16). Analýza fáze 3 další studie JUMP ukázala, že čím nižší IPSS skóre bylo v době zahájení terapie ruxolitinibu, tím byly dosaženy lepší výsledky stran regrese splenomegalie a konstitučních symptomů (21). Výsledky dosavadních studií tedy přesvědčivě dokládají neopodstatněnost doposud v klinické praxi hodně rozšířené observace pacientů až do zhoršení konstitučních symptomů a anémie a jsou naopak jasným argumentem pro časně zahájení terapie ruxolitinibem, která v konečném důsledku nevede pouze k úlevě od symptomů, ale také k prodloužení života nemocných, a to i v důsledku absence negativních vlivů transfuzně dependentní anémie.

Klinická data ukazují, že přibližně u 50 % sledovaných byla terapie ruxolitinibem ukončena po 3 letech u 50 %, obdobné výsledky (43 %) ukazují i real world data z České republiky z databáze MIND, přičemž hlavním důvodem ukončení byla anémie (23, 24). Prognóza nemocných, u kterých musela být terapie ruxolitinibem ukončena, je vysoce nepříznivá, medián přežití se pohybuje v rozmezí 6 až 14 měsíců (25).

Benefit ruxolitinibu ve smyslu prodloužení celkové doby přežití, a to i bez ohledu na potřebu erytrocytárních transfuzí a hodnoty hemoglobinu, je v tomto smyslu důležitým argumentem pro snahu o zachování léčby ruxolitinibem v případě dobré efektivity a to-

lerance, v některých případech i za cenu podávání kompenzační terapie.

Fedratinib

Obdobně jako u ruxolitinibu byl ve studii JAKARTA s použitím fedratinibu u MF pokles výchozí hodnoty hemoglobinu zaznamenán ve 12.–16. týdnů léčby, přičemž u části pacientů došlo k následné úpravě hladiny hemoglobinu (22). Tyto studie tak jasně dokládají, že anémie v důsledku nasazení JAK inhibitorů, ruxolitinibu nebo fedratinibu, může být pouze dočasná a není důvodem k ukončení terapie těmito preparáty.

Momelotinib

Momelotinib je první inhibitor Janusových kináz s inhibiční aktivitou i proti receptoru aktivinu A typu 1 (ACVR 1), sehrávajícím klíčovou roli v hematopoéze a metabolismu železa, vede k down regulaci transkripce hepcidinu, čímž zvyšuje dostupnost železa pro erytropoézu. Od roku 2025 je nově dostupný i v České republice. Na rozdíl od ostatních preparátů ze skupiny perorálních JAK inhibitorů se tak jedná o jediný, který vede kromě zmenšení splenomegalie a konstitučních symptomů také ke zmírnění anémie. Jeho efektivita a bezpečnost byla prokázána v randomizovaných studiích u pacientů doposud neléčených JAK inhibitory i ve skupině nemocných po předchozí terapii ruxolitinibem (26). Dosažení transfuzní nezávislosti při terapii momelotinibem také prokazatelně vedlo k prodloužení celkového přežití (27).

Ostatní JAK inhibitory mají obdobný efekt na zmenšení splenomegalie a doprovodných symptomů, nicméně mohou také samotné přispívat k výraznému zhoršení anémie. V post hoc analýze studie fáze 3 SIMPLIFY 2, u nemocných s MF s těžkou, transfuzně dependentní anémií byl prokázán klinický be-

nefit změny redukované dávky ruxolitinibu na momelotinib, ačkoliv studie neprokázala u pacientů dříve léčených ruxolitinibem benefit momelotinibu oproti kontrolní skupině ve zmenšení velikosti sleziny (28). Dlouhodobá data nemocných léčených momelotinibem v reálné praxi zatím nejsou k dispozici.

Momelotinib představuje dlouho očekávaný léčivý přípravek, který je schopen kromě úlevy od průvodních příznaků také jako doposud jediný snížit potřebu transfuzní terapie u pacientů s těžkou transfuzně dependentní anémií se všemi jejími nežádoucími dopady.

Pacritinib

Pacritinib je inhibitor JAK2/IRAK1 (*interleukin 1 receptor-associated kinase 1*), který byl v roce 2022 v USA schválen v terapii pacientů s MF se středním 2 nebo vysokým rizikem při hodnotě trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, nicméně v Evropě doposud schválen nebyl. Pacritinib je kinázový inhibitor s vysokou specificitou proti JAK2 na rozdíl od momelotinibu a ruxolitinibu, které jsou naopak silnými inhibitory JAK1, čímž vedou k narušení megakaryopoézy (29, 30). Jako jediný ze skupiny JAK inhibitorů, právě pacritinib prokázal efektivitu ve smyslu zmenšení splenomegalie a zmírnění konstitučních symptomů bez ohledu na tíži trombocytopenie, která je jedním z častých limitujících faktorů terapie ruxolitinibem i fedratinibem. Ve studii fáze 3 PERSIST 2 byl také prokázán jeho inhibiční efekt na ACVR 1, díky čemuž přispívá také ke zlepšení anémie u pacientů s MF (31).

Objevení JAK2 inhibitorů a jejich zavedení do klinické praxe znamenalo průlom v terapii nemocných s MF, nicméně všechna očekávání, která byla vkládána do této první cílené terapie, se nepotvrdila a ani tato nadějná léčba nakonec nevedla k vyléčení nemocných. V dů-

Tab. 1. Srovnání nežádoucích účinků JAK inhibitorů (Zdroj: upraveno podle citace 26, 32)

Preparát, dávka	Studie	Nejčastější hematologické nežádoucí účinky (≥ 15 % pacientů, všechny stupně závažnosti)	Nejčastější nehematologické nežádoucí účinky (≥ 15 % pacientů, všechny stupně závažnosti)
Pacritinib, 200 mg 2x denně	PERSIST-2 (n = 106)	trombocytopenie 34 %, anémie 24 %	průjem 48 %, nauzea 32 %, periferní otoky 20 %, zvracení 19 %
Ruxolitinib, 5–20 mg 2x denně (dávkování dle hodnoty trombocytů)	COMFORT-I (n = 155)	anémie 96 %, trombocytopenie 70 %, neutropenie 19 %	únava 25 %, průjem 23 %, krvácivé projevy 23 %, periferní otoky 19 %
Fedratinib, 400 mg 1x denně	JAKARTA (n = 96)	anémie 99 %, trombocytopenie 63 %, lymfopenie 57 %, leukopenie 47 %, neutropenie 28 %	průjem 66 %, nauzea 64 %, zvracení 42 %, únava 16 %
Momelotinib, 200 mg 1x denně	MOMENTUM (n = 195)	anémie 23 %, trombocytopenie 25 %	průjem 26 %, nauzea 19 %, únava 17 %, kašel 17 %, krvácivé projevy 29 %
	SIMPLIFY 1 (n = 432)		
	SIMPLIFY 2 (n = 156)		

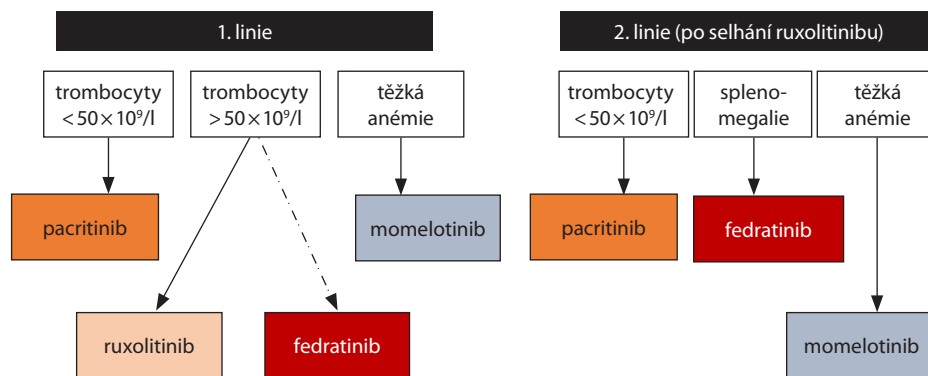
sledku zjištění limitace terapie těmito preparáty – u části pacientů závažná hematologická toxicita, nedostatečná léčebná odpověď nebo postupná ztráta odpovědi, tak v následujících letech dále pokračoval vývoj nových JAK2 inhibitorů. V dnešní době již máme k dispozici několik perorálních JAK2 inhibitorů lišících se navzájem především spektrem nežádoucích účinků a svým efektem na anémii a trombocytopenii provázející základní onemocnění. Srovnání nežádoucích účinků JAK2 inhibitorů zobrazuje Tabulka 1. Při volbě mezi jednotlivými JAK2 inhibitory vzhledem k výše uvedenému tedy nutné přistupovat individuálně s přihlédnutím nejenom k parametrům samotného onemocnění, ale i faktorům na straně pacienta. Algoritmus možného využití JAK2 inhibitorů v klinické praxi ukazuje obrázek 2.

Závěr

Kromě konstitučních symptomů a hepatosplenomegalie kvalitu života pacientů

Obr. 2. Algoritmus možného využití JAK inhibitorů v klinické praxi

Zdroj: upraveno podle citace 33



s myelofibrózou výrazně zhoršuje také přítomnost anémie. Transfuzně dependentní anémie je jedna z nejhůře terapeuticky ovlivnitelných komplikací myelofibrózy a představuje negativní prognostický faktor celkového přežití. Všechny JAK2 inhibitory mají obdobný efekt na zmenšení splenomegalie a doprovodných symptomů, nicméně mohou také samotné přispívat k výraznému zhoršení anémie.

Použití JAK2 inhibitorů v terapii nemocných s MF a anémií je nicméně odůvodněné, jejich včasné zahájení, ideálně ještě před vznikem těžké anémie, maximalizuje přínos léčby. Individuální výběr preparátu, bedlivý monitoring a úpravy dávkování perorálních JAK inhibitorů vedou k dosažení klinického benefitu i ve skupině pacientů s MF a současně přítomnou anémií.

LITERATURA

1. Khoury JD, Solary E, Abela O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703-1719.
2. Gujjarro-Hernandez A, Vizmanos JL. A broad overview of signaling in Ph-negative classic myeloproliferative neoplasms. *Cancers*. 2021;13(5):984.
3. Cervantes F. How I treat myelofibrosis. *Blood*. 2014;124(17):2635-2642.
4. Mesa R, Miller CB, Thyne M, et al. Myeloproliferative neoplasms (MPNs) have a significant impact on patients' overall health and productivity: the MPN Landmark survey. *BMC Cancer*. 2016;16:167.
5. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136:61-70.
6. 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;115:1703-1708.
7. Asher S, McLornan DP, Harrison CN. Current and future therapies for myelofibrosis. *Blood Rev*. 2020;42:100715.
8. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018;32:1057-1069.
9. Verstovsek S, Manshouri T, Pilling D, et al. Role of neoplastic monocyte-derived fibrocytes in primary myelofibrosis. *J Exp Med*. 2016;213(9):1723-1740.
10. Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: the mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(1):25-33.
11. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the international working group for myelofibrosis research and treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-2901.
12. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, et al. MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and Karyotype-Enhanced International Prognostic Scoring System for Primary Myelofibrosis. *J Clin*

13. Guglielmelli P, Rotunno G, Pacilli A, et al. Prognostic impact of bone marrow fibrosis in primary myelofibrosis. A study of the AGIMM group on 490 patients. *Am J Hematol*. 2016;91(9):918-922.
14. Pardanani A, Finke C, Abdelrahman RA, et al. Associations and prognostic interactions between circulating levels of hepcidin, ferritin and inflammatory cytokines in primary myelofibrosis. *Am J Hematol*. 2013;88(4):312-316.
15. Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies. *Hemisphere*. 2017;1(1):e1.
16. Gupta V, Harrison C, Hexner EO, et al. The impact of anemia on overall survival in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib in the COMFORT studies. *Haematologica*. 2016;101(12):e482-e484.
17. Harrison CN, McLornan DP. Current treatment algorithm for the management of patients with myelofibrosis, JAK inhibitors, and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):489-497.
18. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. COMFORT-I Investigators. Efficacy, safety, and survival with ruxolitinib in patients with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica*. 2015;100(4):479-488.
19. Verstovsek S, Kiladjian JJ, Vannucchi AM, et al. Does early intervention in myelofibrosis impact outcomes? A pooled analysis of the COMFORT I and II studies. *Blood*. 2021;138(suppl 1):1505.
20. Cervantes F, Ross DM, Radinoff A, et al. Efficacy and safety of a novel dosing strategy for ruxolitinib in the treatment of patients with myelofibrosis and anemia: the REALISE phase 2 study. *Leukemia*. 2021;35(12):3455-3465.
21. Gupta V, Griesshammer M, Martino B, et al. Analysis of predictors of response to ruxolitinib in patients with myelofibrosis in the phase 3b expanded-access JUMP study. *Leuk Lymphoma*. 2021;62(4):918-926.
22. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:787-798.

23. Kuykendall A, Shah S, Talati C, et al. Between a rock and a hard place: Evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol*. 2018;97:435-441.
24. Palandri F, Breccia M, Bonifacio M, et al. Life after ruxolitinib: Reasons for discontinuation, impact of disease phase, and outcomes in 218 patients with myelofibrosis. *Cancer*. 2020;126:1243-1252.
25. 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;1(5):643-651.
26. Verstovsek S, Mesa R, Gupta V, et al. Momelotinib long-term safety and survival in myelofibrosis: integrated analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Blood Adv*. 2023;7(14):3582-3591.
27. 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;36(9):2261-2268.
28. Harrison CN, Vannucchi AM, Recher C, et al. Momelotinib versus Continued Ruxolitinib or Best Available Therapy in JAK Inhibitor-Experienced Patients with Myelofibrosis and Anemia: Subgroup Analysis of SIMPLIFY-2. *Adv Ther*. 2024;41(9):3722-3735.
29. Singer JW, Al-Fayoumi S, Ma H, et al. Comprehensive kinase profile of pacritinib, a nonmyelosuppressive Janus kinase 2 inhibitor. *J Exp Pharmacol*. 2016;8:11-19.
30. Jarocho DJ, Gadue P, Tong W, et al. Janus Kinase (Jak) 1 Inhibition Affects Both Megakaryopoiesis and Thrombopoiesis. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2559.
31. Oh ST, Mesa RA, Harrison CN, Bose P, et al. Pacritinib is a potent ACVR1 inhibitor with significant anemia benefit in patients with myelofibrosis. *Blood Adv*. 2023;7(19):5835-5842.
32. Mascarenhas J. Pacritinib for the treatment of patients with myelofibrosis and thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol*. 2022;15(8):671-684.
33. Venugopal S, Mascarenhas J. Novel therapeutics in myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):162.