

Jakavi® en PV
Image



Image



Jakavi en Policitemia vera



- Sobre Jakavi®
- Eficacia y seguridad
- Mecanismo de acción
- Dosificación



Sobre Jakavi®

Jakavi® (ruxolitinib) es la primera terapia dirigida, administrada por vía oral, aprobada por la EMA y FDA para:

- El tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera (PV) que son resistentes o intolerantes a hidroxiurea (HU)¹.

Es un potente inhibidor de las proteínas JAK1 y JAK2, quinasas que juegan un papel importante en la hematopoyesis y en la función inmunológica.

Referencias:

1. Ficha Técnica de Jakavi (ruxolitinib).

Eficacia y seguridad

Diseño de los estudios RESPONSE

Los estudios RESPONSE I/II evaluaron Jakavi® en pacientes con un control inadecuado de la PV.

RESPONSE I/II: estudios de fase III, aleatorizados, abiertos.

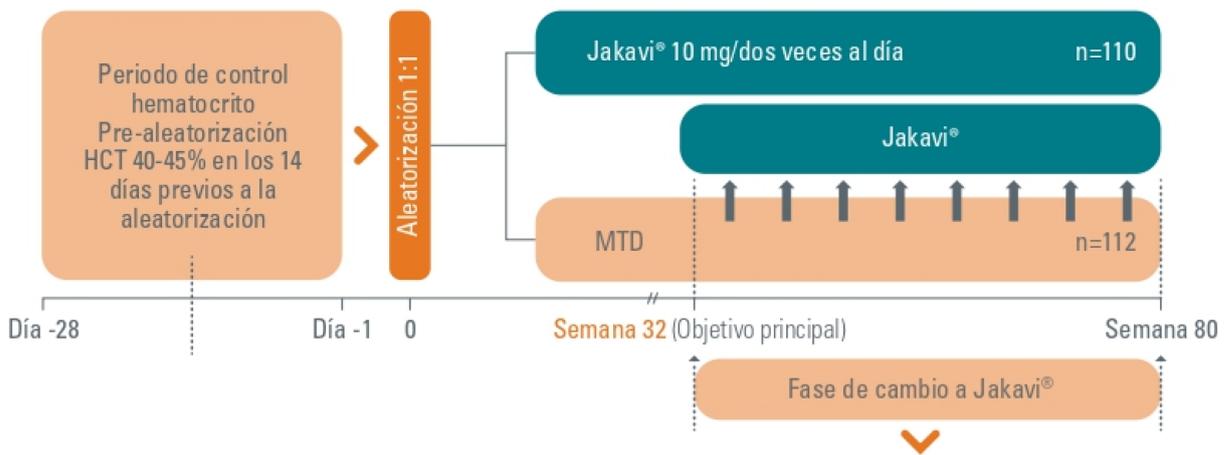
RESPONSE I

Objetivo principal

- Proporción de pacientes cuyo hematocrito se controló sin necesidad de flebotomías desde la semana 8 hasta la semana 32 (sin más de una flebotomía necesaria entre la aleatorización y la semana 8) y cuyo volumen del bazo se redujo en $\geq 35\%$ desde el inicio en la semana 32.¹

Los pacientes que no alcanzaron el objetivo a la semana 32 se permitió el cruce de tratamiento.

Image



- Requisito a la **semana 32**: No alcanzar el objetivo principal
- Requisito en el tratamiento a **más largo plazo**: Progresión (necesidad de flebotomías y/o progresión de esplenomegalia)

Adaptado de Vannucchi AM, *et al.* 2015.

Objetivos secundarios

- Durabilidad de la respuesta primaria en la semana 48.
- Respuesta hematológica completa en la semana 48 y/o progresión de la esplenomegalia.
- Duración de respuesta. • Mejoría de síntomas según el cuestionario MPN-SAF
- Seguridad.

Criterio de inclusión

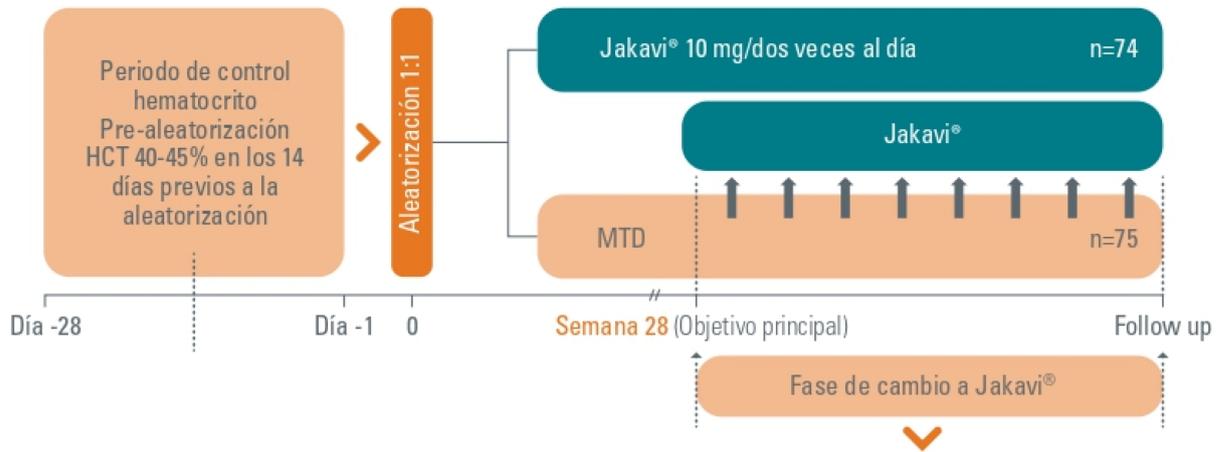
- Resistencia o intolerancia a HU (criterios ELN), necesidad de flebotomías para el control del hematocrito, esplenomegalia y no tratamiento previo con un inhibidor JAK.

RESPONSE II

Objetivo principal

Image

Proporción de pacientes que lograron el control del hematocrito en la semana 28.**



- Requisito a la **semana 28**: No alcanzar el objetivo principal

Adaptado de Passamonti F, *et al.* 2017 Jan.

*No necesidad de flebotomías entre las semanas 8 y 28, sin necesidad de más de una flebotomía entre la inclusión y antes de la semana 8.

*Los pacientes que no alcanzaban el objetivo eran susceptibles de realizar cambio de tratamiento a la semana 28.

Objetivos secundarios

- Remisión hematológica completa en la semana 28.
- Durabilidad del control del hematocrito y la remisión hematológica completa (proporción de pacientes que lograron el control del hematocrito y la remisión hematológica completa en las semanas 52 y 80).
- Cambio en la necesidad de flebotomía con el tiempo.
- Cambio en el nivel de hematocrito a largo plazo.
- Cambio en el tamaño del bazo.
- Cambio en el estado ECOG.
- Supervivencia general y seguridad.

Criterio de inclusión

Paciente resistente/intolerante a HU sin bazo palpable, sin tratamiento previo con inhibidor JAK y dependiente de flebotomías, Un paciente es dependiente de flebotomías cuando tiene:

- Hematocrito entre 40% y 45% con dos o más flebotomías con al menos 4 semanas de diferencia dentro de las 24 semanas pre-aleatorización, o

- Hematocrito >45% con al menos una flebotomía dentro de las 16 semanas antes de aleatorización.

Referencias

1. Vannucchi AM et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. N Eng J Med. 2015;372(5):426-435.
2. Passamonti F. et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised. open label phase 3b study Lancet Oncol 2017 Jan; 18: 88-99.

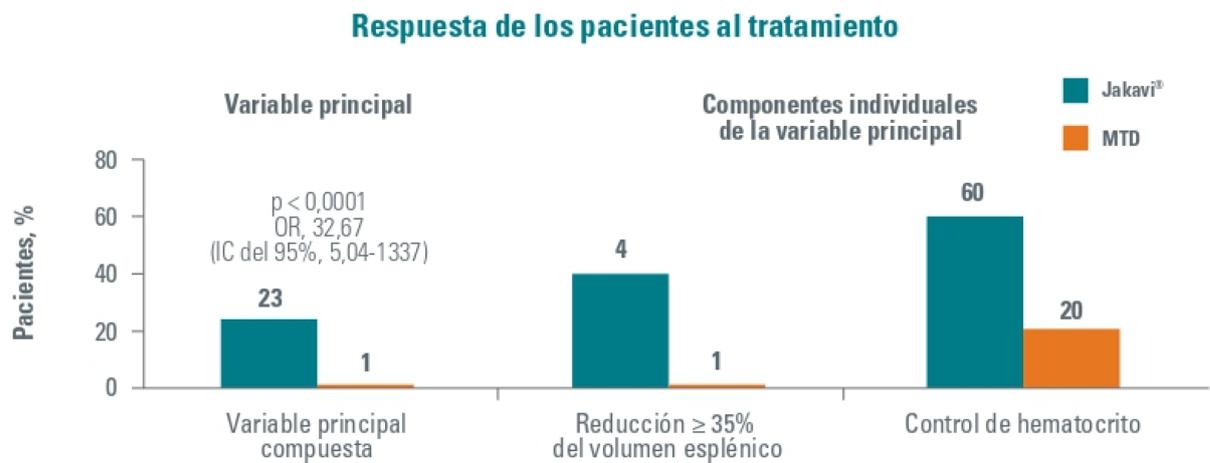
Eficacia

RESPONSE I

El objetivo principal del estudio fue el % de pacientes que lograron controlar el hematocrito y una respuesta esplénica en la semana 32. Debido a la falta de eficacia, la mayoría de los pacientes del grupo de MTD cambiaron de grupo para recibir Jakavi en la visita de la semana 32 o poco después.

En la semana 80 un total de 25 pacientes (22,7%) habían logrado una respuesta primaria de acuerdo con la variable principal combinada. Respecto a las individuales, el 40% de pacientes alcanzaron una reducción del volumen esplénico y el 60% consiguieron un control del hematocrito.

Image

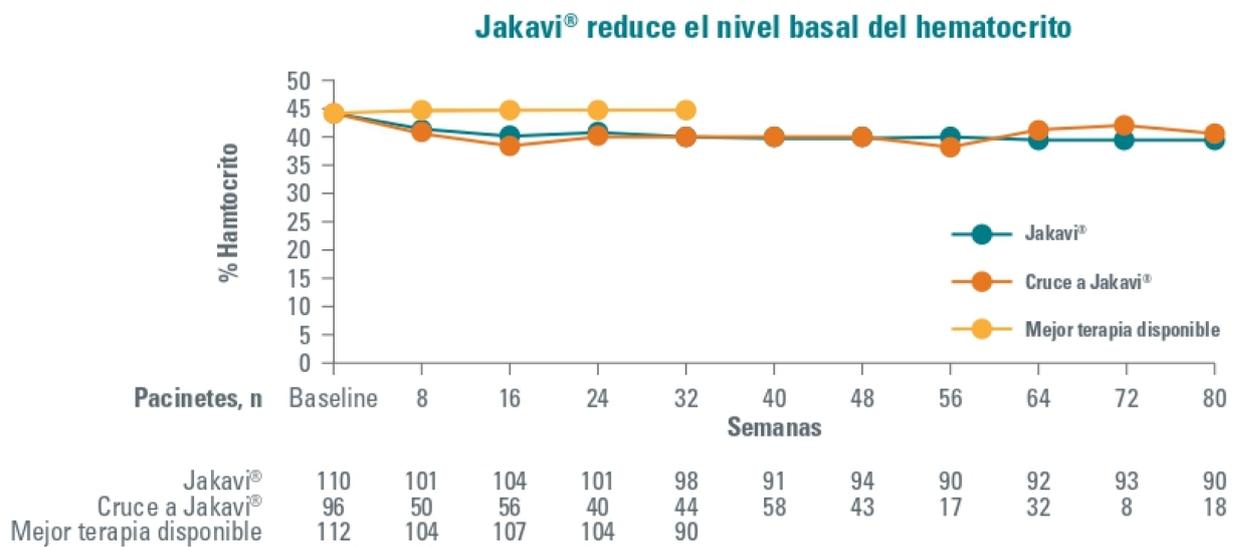


Adaptado Verstovsek *et al.* 2016.

IC: intervalo de confianza; MTD: mejor tratamiento disponible; OR: odds ratio; RM: resonancia magnética.

Además, el valor promedio del hematocrito en el grupo de Jakavi disminuyó < 45% y fue menor que en el grupo MTD (BAT) durante todo el estudio. Igualmente, los pacientes que cambiaron del grupo a MTD a Jakavi también redujeron el hematocrito.

Image

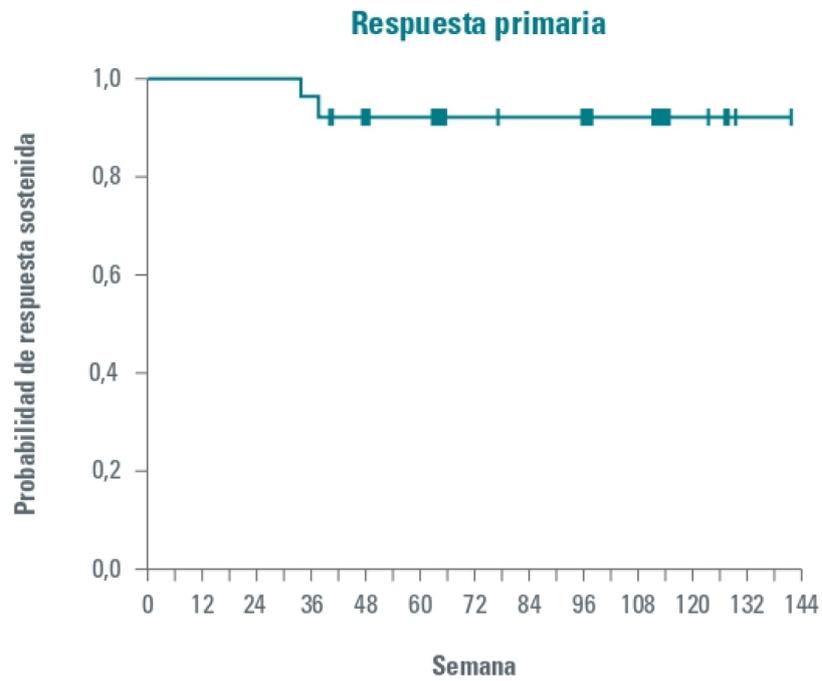


Adaptado Verstovsek *et al.* 2016.

Los pacientes que alcanzaron respuesta primaria en el grupo de Jakavi, consiguió mantener la respuesta al menos 80 semanas desde el momento que se alcanzó, con una probabilidad del 92%.

Image

Los pacientes tratados con Jakavi® mantienen la respuesta primaria a lo largo del tiempo

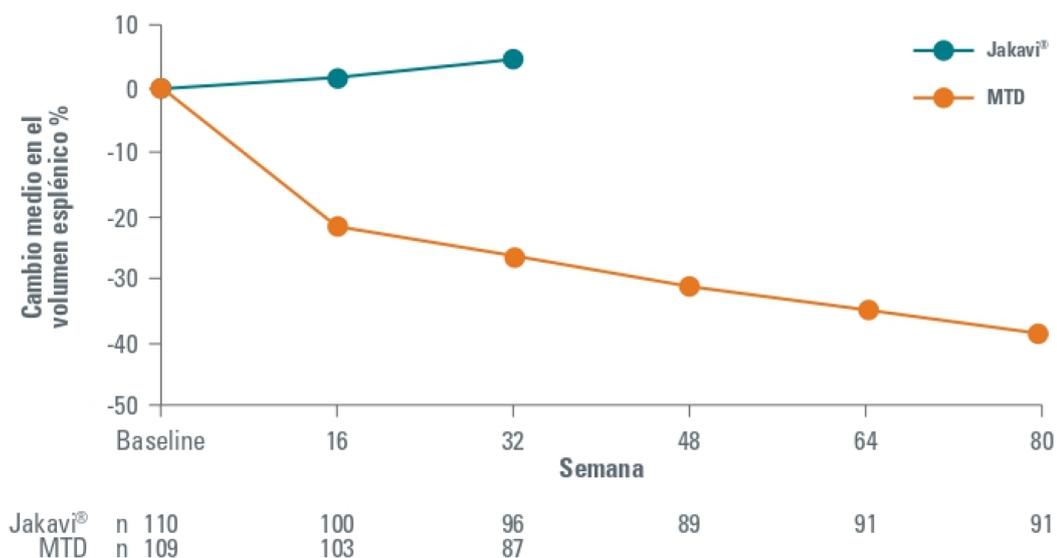


Adaptado de Verstovsek S, *et al.* 2016.

Del 40% de los pacientes del grupo Jakavi que lograron reducción esplénica, todos mantuvieron la respuesta a la semana 80.

Image

Jakavi® mantiene la reducción esplénica a lo largo del tiempo:



Adaptado Verstovsek S, *et al.* 2016.
MTD: mejor tratamiento disponible.

En la semana 32, el 23,6% de los pacientes del grupo de Jakavi y el 8,9% de los pacientes del grupo del MTD habían alcanzado una RHC. La probabilidad de mantener una RHC durante ≥ 80 semanas desde el momento en que se alcanzó la respuesta fue del 69%. El porcentaje de pacientes en los que se normalizaron los recuentos de leucocitos y plaquetas aumentó con el tiempo en el grupo tratado con Jakavi.

Image

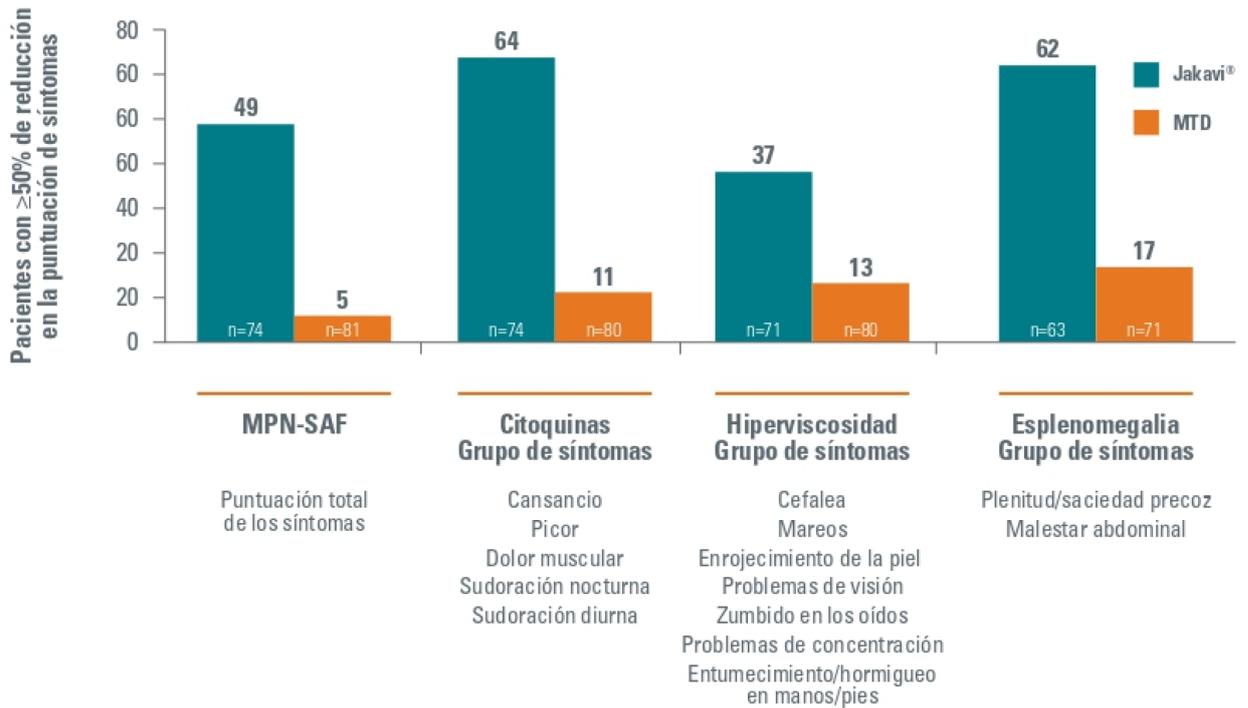
Variaciones en los recuentos de leucocitos y plaquetas en el grupo de ruxolitinib	n	Semana 32 % de pacientes	Semana 80 % de pacientes
Leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ en pacientes con unos leucocitos basales $> 10 \times 10^9/L$	87	31,0	47,1
Leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$ en pacientes con unos leucocitos basales $> 15 \times 10^9/L$	64	26,6	42,2
Plaquetas $\leq 400 \times 10^9/L$ en pacientes con un recuento plaquetario basal $> 400 \times 10^9/L$	54	44,4	59,3

Adaptado Verstovsek S, *et al.* 2016.
MTD: mejor tratamiento disponible; RHC: respuesta hematológica completa.

En cuanto a la sintomatología de la PV en la semana 32, un gran porcentaje de pacientes en el grupo de Jakavi alcanzaron una reducción y o igual al 50% en la puntuación de los síntomas:

Image

Jakavi® reduce la puntuación en los síntomas en pacientes con PV



Adaptado Verstovsek S, *et al.* 2016.

MPN-SAF: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form; MTD: mejor tratamiento disponible; PV: policitemia vera.

Referencias:

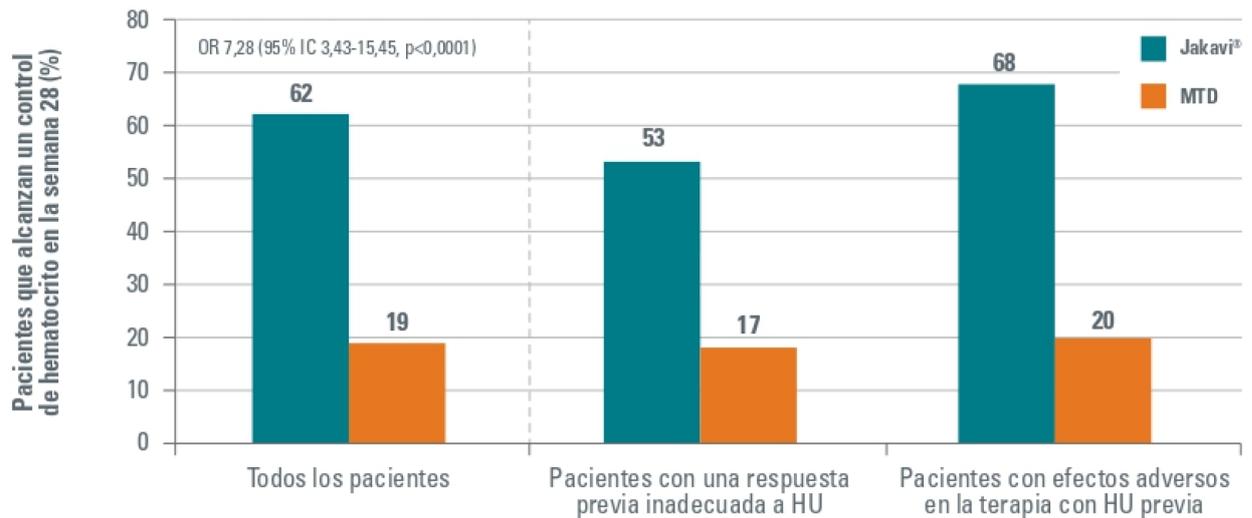
1. Vannucchi AM *et al.* Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Eng J Med.* 2015;372(5):426-435.
2. Verstovsek S, *et al.* Ruxolitinib versus best available therapy in patients with polycythemia vera: 80-week follow-up from the RESPONSE trial. *Haematologica.* 2016 Jul;101(7):821-9

RESPONSE II

El control de hematocrito se logró en 46 (62 %) de los 74 pacientes tratados con Jakavi, contra 13 (19%) de los que recibieron la mejor terapia disponible (OR 7,28 [95 % IC 3,43-15,45]; $p < 0,0001$).

Image

Jakavi® controla el hematocrito en pacientes de PV



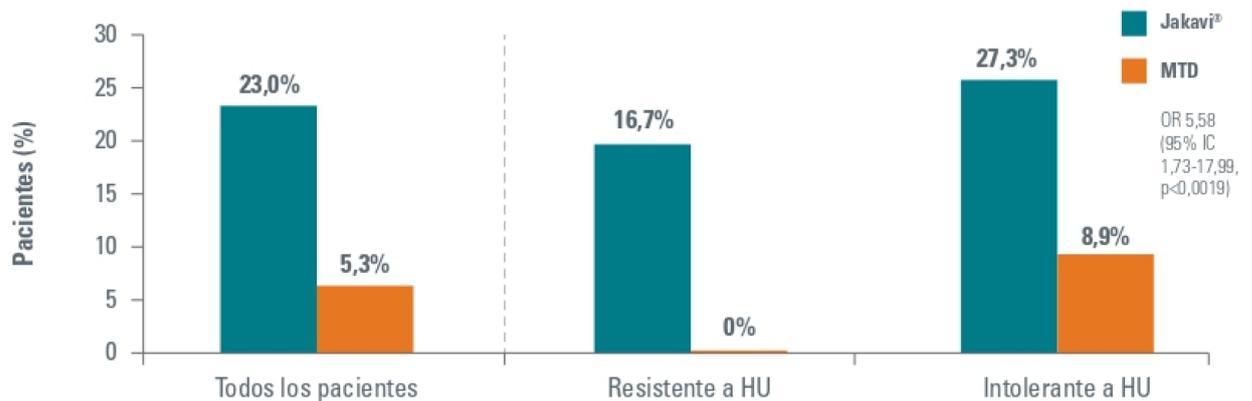
Adaptado Passamonti F, et al. 2017.

HU: hidroxiurea; IC: intervalo de confianza; MTD: mejor tratamiento disponible; OR: odds ratio.

El 23% (17/74) de los pacientes aleatorizados a Jakavi alcanzaron respuesta hematológica completa en la semana 28, en comparación con el 5% (4/74) en el grupo de mejor terapia disponible (OR 5,58 [95% IC 1,73-17,99]; p = 0,0019).

Image

Porcentaje de pacientes con remisión hematológica completa

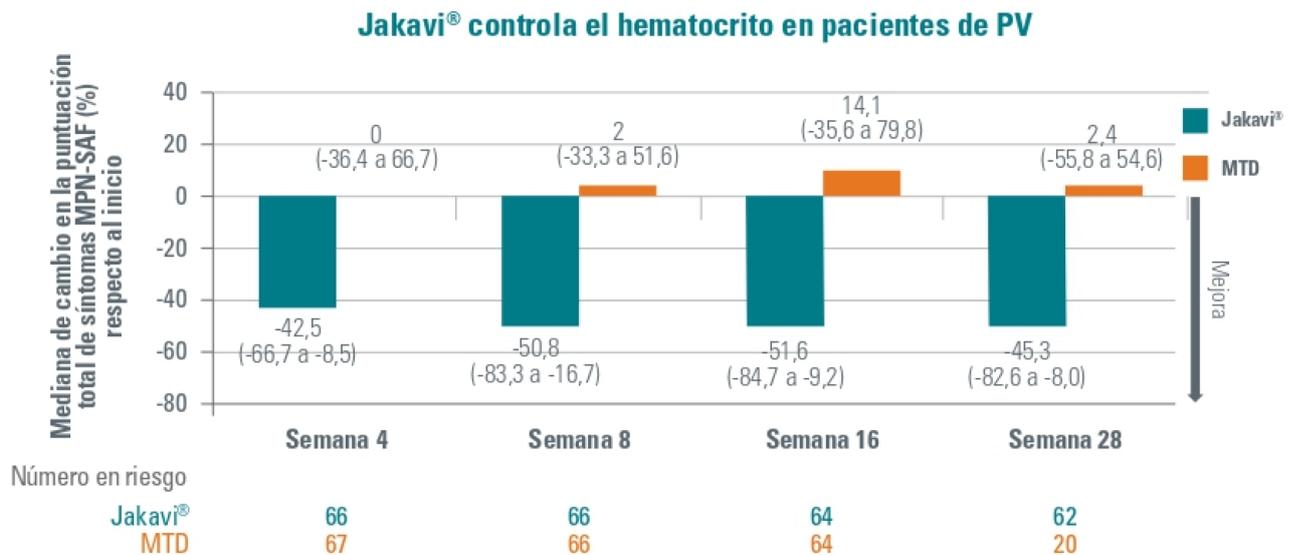


Adaptado Passamonti F, et al. 2017.

HU: hidroxiurea; IC: intervalo de confianza; MTD: mejor tratamiento disponible; OR: odds ratio.

La mediana de cambio de porcentaje del MPN-SAF TSS desde la basal (donde valores negativos indican mejoría), fue de -45,3% (IQR -82,6 a -8,0) para pacientes en el grupo de Jakavi y 2,4% (-55,8 a 54,6) para pacientes en el grupo de mejor terapia disponible, en la semana 28.

Image



Adaptado Passamonti F, *et al.* 2017.

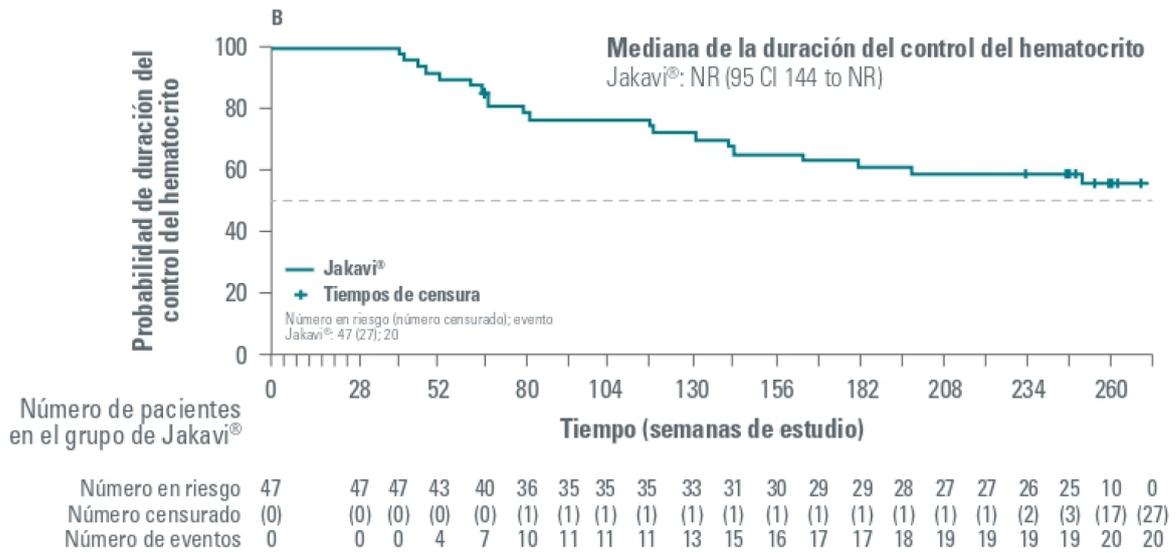
IQR: rango intercuartil; MPN-SAF TSS: Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score; MTD: mejor tratamiento disponible.

En el estudio RESPONSE-2, entre los pacientes que lograron una respuesta del Hto en la semana 28, se estimó que mantendrían la respuesta hasta la semana 80 el 78 % de los tratados con Jakavi.

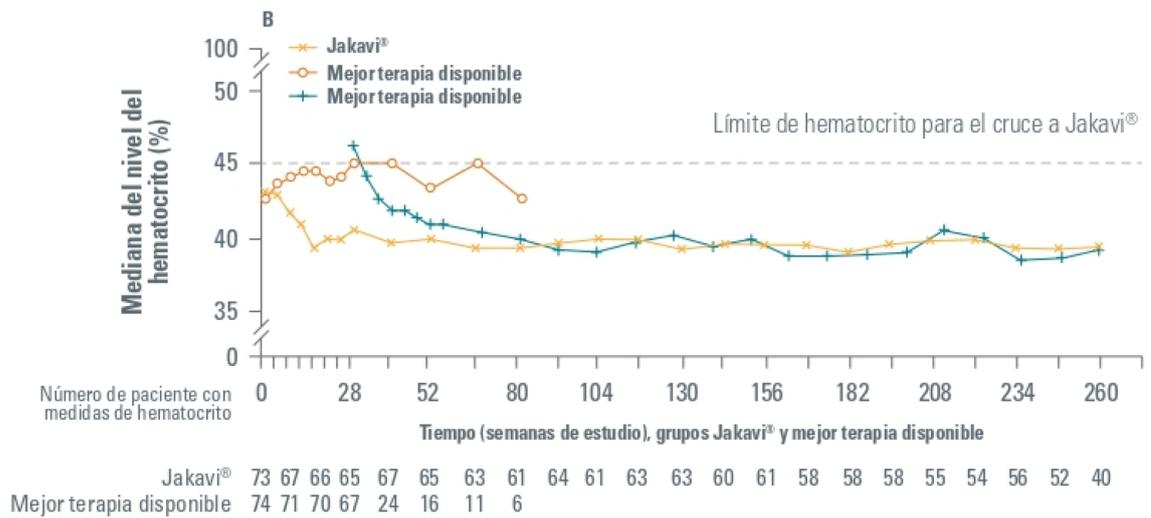
- Se logró un control duradero del Hto (Hto controlado tanto en la semana 28 como en la semana 80) en 35 de los 74 (47%) pacientes tratados con Jakavi, en comparación con 2 de los 75 (3%) pacientes tratados con el MTD en la semana 80*.
- 18 de los 74 (24%) pacientes tratados con Jakavi, en comparación con 2 de los 75 (3%) pacientes tratados con el MTD lograron una remisión duradera según el hemograma en sangre periférica (control del Hto, leucocitos $< 10 \times 10^9/l$ y plaquetas $\leq 400 \times 10^9/l$) en la semana 80.

Con un seguimiento del estudio a 5 años, se ha observado respuesta duradera en cuanto a control del hematocrito en 16 de 74 pacientes (22%) y respuesta hematológica completa mantenida en 9 de 74 pacientes (11%). Estos parámetros no se han podido evaluar en el grupo de MTD ya que no hubo pacientes desde la semana 80.

Image



Image



Referencias:

1. Passamonti F, et al. Lancet Oncol 2017 Jan; 18: 88-99
2. Passamonti et al Lancet Hematology 2022; May 18, 2022.

Seguridad

RESPONSE I a 5 años

Acontecimientos adversos no hematológicos y hematológicos

Las tasas de eventos adversos no hematológicos fueron, en general, menores en el grupo tratado a largo tiempo con Jakavi que en el grupo tratado con MTD.

Image

	Jakavi [®] (n=110)*			Mejor terapia disponible (n=111)*			Cruce (n=98)**		
	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3-4
Eventos adversos hematológicos									
Anemia	8,9	8,0	0,9	5,4	5,4	0,0	8,8	8,2	0,6
Trombocitopenia	4,4	3,2	1,2	16,3	13,6	2,7	1,2	0,9	0,3
Eventos adversos no hematológicos									
Prurito	7,0	6,5	0,5	32,6	27,2	5,4	6,1	6,1	0,0
Diarrea	7,0	6,8	0,2	12,2	10,8	1,4	3,6	3,6	0,0
Incremento de peso	6,1	5,4	0,7	1,4	1,4	0,0	4,2	3,6	0,6
Dolor de cabeza	5,8	5,3	0,5	28,5	27,1	1,4	5,2	5,2	0,0
Artralgia	5,6	5,4	0,2	10,9	9,5	1,4	3,3	3,0	0,3
Fatiga	5,1	4,9	0,2	23,1	19,0	4,1	3,9	3,9	0,0
Espasmos musculares	5,1	4,9	0,2	9,5	9,5	0,0	3,3	3,3	0,0
Pirexia	4,0	3,8	0,2	6,8	6,8	0,0	3,3	3,0	0,3
Mareos	4,0	4,0	0,0	15,0	15,0	0,0	6,1	6,1	0,0
Dolor de espalda	4,0	3,8	0,2	6,8	6,8	0,0	5,5	5,2	0,3
Hipertensión	4,0	3,5	0,5	5,4	4,0	1,4	4,5	3,6	0,9
Dolor abdominal	3,7	3,2	0,5	17,7	17,7	0,0	3,0	2,7	0,3
Nauseas	3,5	3,3	0,2	5,4	5,4	0,0	2,1	2,1	0,0
Sudores nocturnos	3,0	3,0	0,0	12,2	12,2	0,0	1,8	1,8	0,0
Dolor en las extremidades	2,3	2,1	0,2	5,4	5,4	0,0	3,3	3,3	0,0
Disminución del apetito	2,1	1,9	0,2	8,2	8,2	0,0	1,5	1,5	0,0
Dolor musculoesquelético	1,9	1,7	0,2	5,4	5,4	0,0	1,8	1,8	0,0
Mialgia	1,6	1,6	0,0	10,9	10,9	0,0	1,2	1,2	0,0
Parestesia	1,6	1,6	0,0	9,5	9,5	0,0	2,4	2,1	0,3
Vértigo	1,6	1,6	0,0	5,4	5,4	0,0	1,2	1,2	0,0
Distensión abdominal	1,4	1,2	0,2	5,4	5,4	0,0	0,3	0,3	0,0
Vómitos	1,4	1,4	0,0	5,4	5,4	0,0	2,4	2,1	0,3
Neuropatía periférica	1,4	1,4	0,0	6,8	5,4	1,4	0,6	0,6	0,0
Dolor de huesos	0,9	0,9	0,0	8,2	6,8	1,4	1,2	0,9	0,3
Hiperuricemia	0,7	0,5	0,2	6,8	4,1	2,7	0,9	0,9	0,0
Gota	0,2	0,2	0,0	6,8	4,1	2,7	0,3	0,3	0,0
Todas las infecciones	18,9	15,4	3,5	59,8	55,7	4,1	19,1	13,0	6,1
Infección Herpes Zoster	4,7	4,2	0,5	0,0	0,0	0,0	3,9	3,3	0,6
Nasofaringitis	4,4	4,4	0,0	12,2	12,2	0,0	4,2	4,2	0,3
Bronquitis	3,3	3,3	0,0	6,8	6,8	0,0	3,9	3,6	0,3
Infección del tracto respiratorio superior	2,3	2,3	0,0	6,8	6,8	0,0	2,4	2,4	0,0
Celulitis	0,2	0,0	0,2	5,4	4,0	1,4	0,6	0,0	0,6

Los datos son ratios de exposición ajustados. Efectos adversos presentes en ≥ 5 de cada 100 pacientes al año de exposición en cualquier grupo, independientemente de la relación del fármaco de estudio. Los ratios ajustados se calcularon como el número de pacientes con el evento por 100 pacientes al año de exposición. *Exposición 428,4 pacientes/año. **Exposición 73,6 pacientes/año. **Exposición 329,9 pacientes/año.

Tasas de eventos tromboembólicos

Image

	Jakavi ⁰ (n=110)*			Mejor terapia disponible (n=111) [†]			Cruce (n=98) ^{††}		
	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3-4	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3-4
Todos los eventos trombóticos	5 (1,2)	2 (0,5)	3 (0,7)	6 (8,2)	4 (5,5)	2 (2,7)	9 (2,7)	4 (1,2)	5 (1,5)
Infartos cerebrales	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	0	0	0	0
Accidente cerebrovascular isquémico	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	0	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)
Ataque isquémico transitorio	0	0	0	0	0	0	2 (0,6)	0	2 (0,6)
Trombosis vena porta	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0	0	0	0	0
Embolismo pulmonar	1 (0,2)	0	1 (0,2)	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0	0	0
Trombosis retinal vascular	1 (0,2)	1 (0,2)	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0
Infarto de miocardio	0	0	0	0	0	0	2 (0,6)	0	1 (0,3)
Infarto de miocardio agudo	0	0	0	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0	1 (0,3)	0
Trombosis venosa profunda	0	0	0	2 (2,7)	1 (1,3)	1 (1,4)	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Tromboflebitis	0	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Trombosis	0	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Infarto óseo	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Oclusión vena coronaria	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0
Coagulación intravascular diseminada	0	0	0	0	0	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)
Infarto esplénico	0	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0	0	0

Los datos son n (ratios). Los ratios ajustados se calcularon como el número de pacientes con eventos por 100 pacientes al año de exposición. Eventos con un ratio de 0,2 por 100 pacientes/año de exposición en cualquier grupo. MeDRA 19,1 se utilizó para codificar los eventos. *Exposición 428,4 pacientes/año. [†]Exposición 73,6 pacientes/año. ^{††}Exposición 329,9 pacientes/año.

Referencias:

1. Kiladjian JJ, et al. Lancet Haematol. 2020 Mar;7(3):e226-e237.

RESPONSE II

Acontecimientos adversos

Los datos están ajustados por pacientes-año de exposición, con independencia de la relación con el fármaco del estudio (todos los grados, $\geq 5\%$ en cualquier grupo).

Image

	Jakavi® (n=74)				Mejor terapia disponible (n=75)*				Cruce (n=58)†			
	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 1-2	Grado 3	Grado 4
Cualquier evento adverso	74 (22,1)	24 (7,2)	43 (12,9)	7 (2,1)	64 (20,0)	42 (78,7)	19 (35,6)	3 (5,6)	57 (27,7)	24 (11,7)	25 (12,1)	8 (3,9)
Eventos adversos de especial interés**												
Infecciones (excluyendo tuberculosis)[§]¶	49 (14,7)	42 (12,6)	7 (2,1)	0	18 (33,7)	16 (30,0)	1 (1,9)	1 (1,9)	31 (15,1)	26 (12,6)	3 (1,5)	2 (1,0)
Otras infecciones[‡]	41 (12,3)	38 (11,4)	3 (0,9)	0	18 (33,7)	16 (30,0)	2 (3,7)	0	25 (12,1)	23 (11,2)	2 (1,0)	0
Eritropenia (anemia)	29 (8,7)	29 (8,7)	0	0	3 (5,6)	2 (3,7)	1 (1,9)	0	20 (9,7)	18 (8,7)	2 (1,0)	0
Sangrados (hemorragias)	22 (6,6)	18 (5,4)	4 (1,2)	0	8 (15,0)	7 (13,1)	1 (1,9)	0	16 (7,8)	14 (6,8)	2 (1,0)	0
Ganancia de peso	19 (5,7)	17 (5,1)	2 (0,6)	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	9 (4,4)	9 (4,4)	0	0
Infecciones del tracto urinario	17 (5,1)	15 (4,5)	2 (0,6)	0	0	0	0	0	5 (2,4)	3 (1,5)	2 (1,0)	0
Tumores malignos	15 (4,5)	8 (2,4)	5 (1,5)	2 (0,6)	4 (7,5)	1 (1,9)	2 (3,7)	1 (1,9)	9 (4,4)	4 (1,9)	3 (1,5)	2 (1,0)
Hipertensión	15 (4,5)	6 (1,8)	8 (2,4)	1 (0,3)	3 (5,6)	0	3 (5,6)	0	11 (5,3)	4 (1,9)	7 (3,4)	0
Hematomas	14 (4,2)	14 (4,2)	0	0	2 (3,7)	2 (3,7)	0	0	6 (2,9)	6 (2,9)	0	0
Herpes Zoster	13 (3,9)	10 (3,0)	3 (0,9)	0	0	0	0	0	8 (3,9)	8 (3,9)	0	0
Mareo	12 (3,6)	12 (3,6)	0	0	6 (11,2)	6 (11,2)	0	0	8 (3,9)	8 (3,9)	0	0
Dislipidemia	11 (3,3)	11 (3,3)	0	0	0	0	0	0	9 (4,4)	9 (4,4)	0	0
Cáncer de piel no melanoma	9 (2,7)	5 (1,5)	4 (1,2)	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	6 (2,9)	4 (1,9)	2 (1,0)	0
Otros eventos hemorrágicos**	9 (2,7)	5 (1,5)	4 (1,2)	0	4 (7,5)	4 (7,5)	0	0	8 (3,9)	8 (3,9)	0	0
Transaminasas elevadas	6 (1,8)	4 (1,2)	2 (0,6)	0	1 (1,9)	1 (1,9)	0	0	2 (1,0)	2 (1,0)	0	0
Evento tromboembólico	5 (1,5)	1 (0,3)	4 (1,2)	0	2 (3,7)	2 (3,7)	0	0	6 (2,9)	3 (1,5)	2 (1,0)	1 (0,5)
Trombocitopenia	5 (1,5)	4 (1,2)	1 (0,3)	0	8 (15,0)	5 (9,4)	2 (3,7)	1 (1,9)	4 (1,9)	3 (1,5)	0	1 (0,5)
Leucopenia	4 (1,2)	3 (0,9)	1 (0,3)	0	1 (1,9)	0	1 (1,9)	0	2 (1,0)	0	2 (1,0)	0
Neumonía	3 (0,9)	3 (0,9)	0	0	1 (1,9)	0	1 (1,9)	0	4 (1,9)	2 (1,0)	1 (0,5)	1 (0,5)
Sepsis y shock séptico	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	1 (1,9)	0	0	1 (1,9)	1 (0,5)	0	0	1 (0,5)
Sangrado gastrointestinal	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	3 (5,6)	2 (3,7)	1 (1,9)	0	4 (1,9)	2 (1,0)	2 (1,0)	0
Citopenia de múltiples tipos de células	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0
Mielofibrosis	2 (0,6)	2 (0,6)	0	0	1 (1,9)	0	1 (1,9)	0	1 (0,5)	1 (0,5)	0	0

Los datos son n (ratios ajustados por exposición por 100 personas/año). La mediana de exposición fueron 260 semanas (IQR 257-261) en el grupo de Jakavi, 28 semanas (28-40) en el grupo de mejor terapia disponible y 225 semanas (153-233) en el grupo de cruce. La exposición pacientes/año se define como la suma de la exposición de cada paciente en días, dividido entre 365,25 días, fue de 334,27 días en el grupo de Jakavi, 53,35 días en el grupo de mejor terapia disponible y 205,96 días en el grupo de cruce. Una muerte (1,4%) ocurrió durante el tratamiento en el grupo Jakavi, una (1,3%) en el grupo de mejor terapia disponible y tres (5,2%) en el grupo de cruce; las muertes que ocurrieron después de más de 30 días de la discontinuación del tratamiento aleatorizado no se incluyeron y los ratios de muerte no se ajustaron por exposición. *Incluye pacientes asignados aleatoriamente al grupo mejor terapia disponible los cuales cruzaron al grupo Jakavi, pero solo incluye evento que ocurrieron antes del cruce. †Solo incluye eventos ocurridos en pacientes del grupo mejor terapia disponible que ocurrieron después del cruce al grupo Jakavi. ** Se muestran eventos adversos de especial interés con eventos observados. ‡ Incluye infecciones del tracto urinario, herpes zóster, neumonía, sepsis y shock séptico, leuco encefalopatía progresiva multifocal, reactivación de hepatitis B, infecciones oportunistas y otras infecciones, excepto tuberculosis. § Ningún caso de tuberculosis se observó durante el estudio. ¶ Incluye otras infecciones aparte de infecciones del tracto urinario, herpes zóster, neumonía, sepsis y shock séptico, leuco encefalopatía progresiva multifocal, reactivación hepatitis B, infecciones oportunistas y tuberculosis. ** Incluye epistaxis, hemorragia post-proceso y hematuria.

Reacciones adversas reportadas en ficha técnica

Las reacciones adversas hematológicas (de cualquier grade CTCAE) incluyeron:

- Anemia (61,8%) - (2,9% de grado 3 o 4).
- Trombocitopenia (25,0%) - (2,6% de grado 3 o 4).

Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes fueron:

- Aumento de peso (20,3%).
- Mareo (19,4%).
- Dolor de cabeza (17,9%).

Las alteraciones de valores de laboratorio no hematológicas más frecuentes (de cualquier grado CTCAE) identificadas como reacciones adversas fueron:

- Aumento de alanino aminotransferasa (45,3%).
- Aumento de aspartato aminotransferasa (42,6%).
- Hipercolesterolemia (34,7%).

El 19,4% de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a los efectos adversos independientemente de su causalidad.

Referencias:

1. Passamonti F, et al. Lancet Oncol 2022.
2. Ficha técnica de Jakavi® (ruxolitinib). Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773015/FT_112773015.html

Mecanismo de acción



JAKAVI® (ruxolitinib): Mecanismo de Acción

Mielofibrosis

Jakavi® está indicado para el 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.

Policitemia Vera

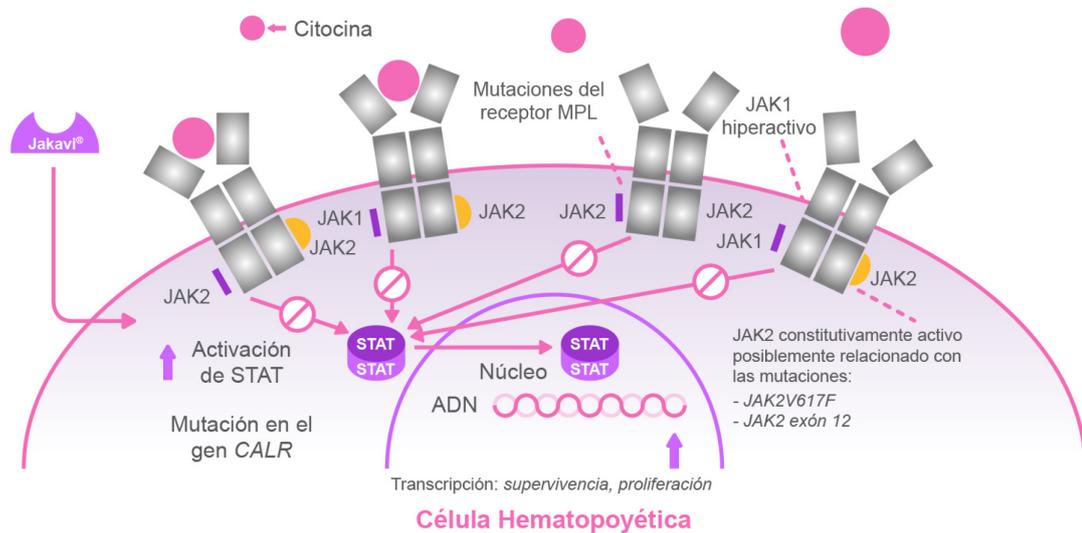
Jakavi® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

VIDEO

La desregulación de la ruta JAK/STAT es el factor clave de la PV

Jakavi es un potente inhibidor de JAK1 y JAK2 que bloquea la señalización anormal de citoquinas. Jakavi se une al dominio quinasa de JAK1 y JAK2, bloqueando la vía JAK/STAT y la proliferación celular.

Image



MoA: mecanismo de acción; MF: mielofibrosis; JAK: Quinasa Janus, STAT: Signal Transduced and Activator of Transcription; CALR: calreticulina; MPL: gen del receptor de la trombopoyetina

Referencias:

1. Vertovsek S, et al. Cancer 2014; 120(4):513-520.
2. Ghoreschi K, et al. Immunol Rev. 2009; 228(1):273-287.
3. Teffen A. Leukemia. 2010; 24 (6):1128-1138 .
4. Hensley B, et al. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(5):609-617.
5. Levine RL et al. Nat Rev Cancer. 2007;7(9):673-683.
6. Harrison C and Vannucchi AM. Ther Adv Hematol. 2012;3(6):341-354.

Dosificación

Dosis y recomendaciones

Jakavi® está indicado para el tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a la hidroxiurea.

La dosis inicial recomendada de Jakavi para policitemia vera es de 10 mg administrados por vía oral dos veces al día.

Image



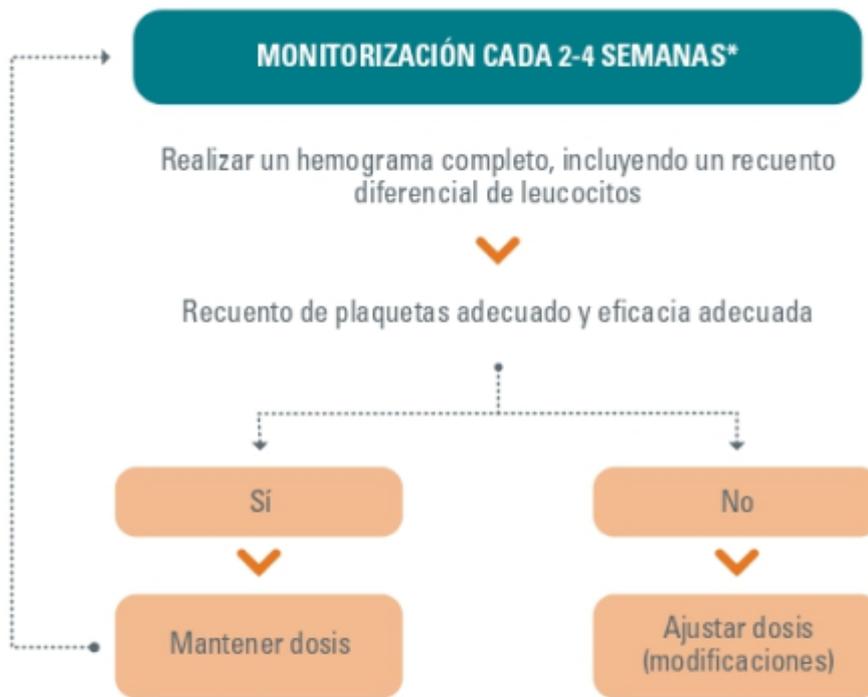
**10
mg**

Monitorización

El tratamiento con Jakavi puede continuarse mientras el balance beneficio riesgo se mantenga positivo.

Interrumpirse después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o bien una mejoría en los síntomas respecto al inicio del tratamiento.

Image



Adaptado de ficha técnica de Jakavi® (ruxolitinib).

*Hasta que se establezca la dosis.

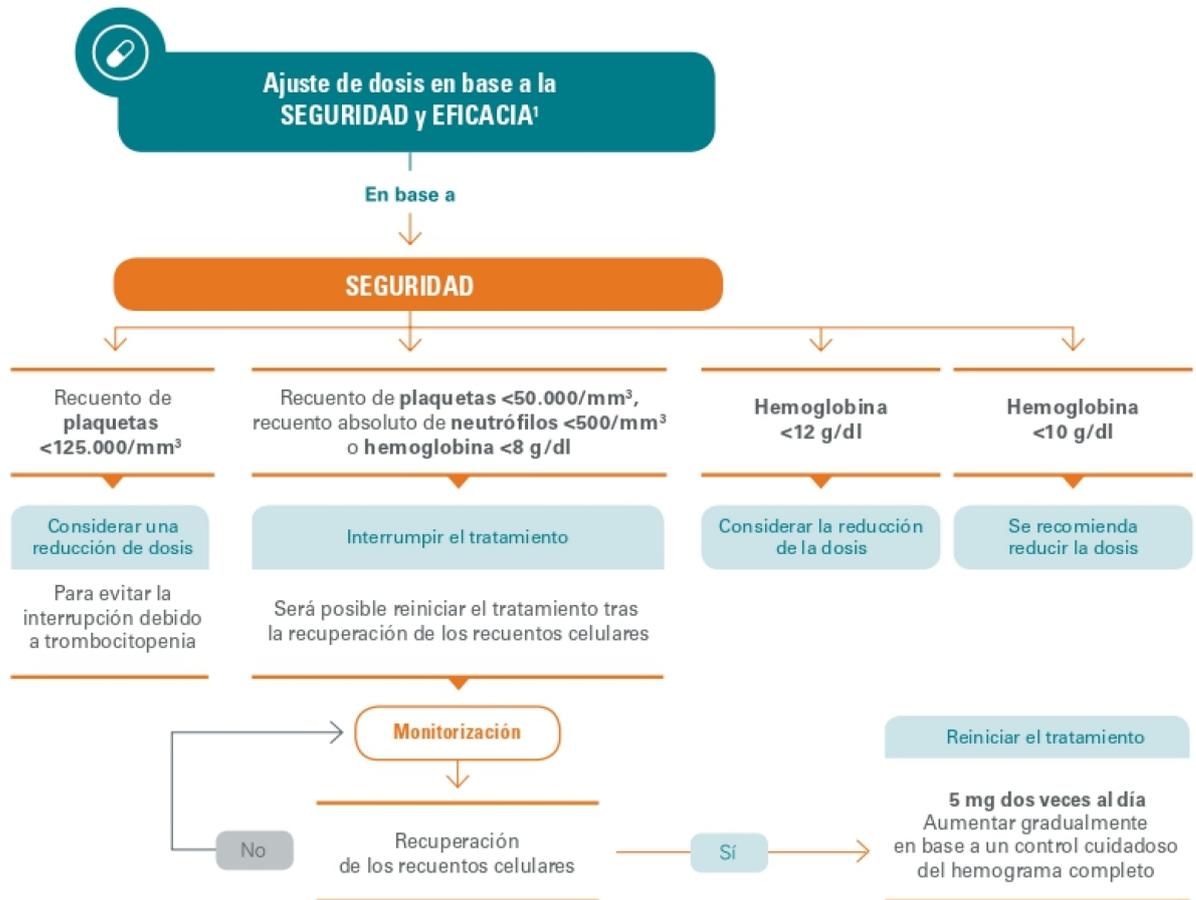
Interrumpirse después de 6 meses si no se ha observado reducción en el tamaño del bazo o bien una mejoría en los síntomas respecto al inicio del tratamiento.

Modificación de la dosis

La dosis de Jakavi se puede ajustar en base a la seguridad y la eficacia:

Seguridad

Image



Ficha técnica de Jakavi® (ruxolitinib), 2021.¹

Eficacia

Image



Ajuste de dosis en base a la SEGURIDAD y EFICACIA¹

En base a



EFICACIA



Eficacia insuficiente



Aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día

Siempre que los recuentos sanguíneos sean adecuados

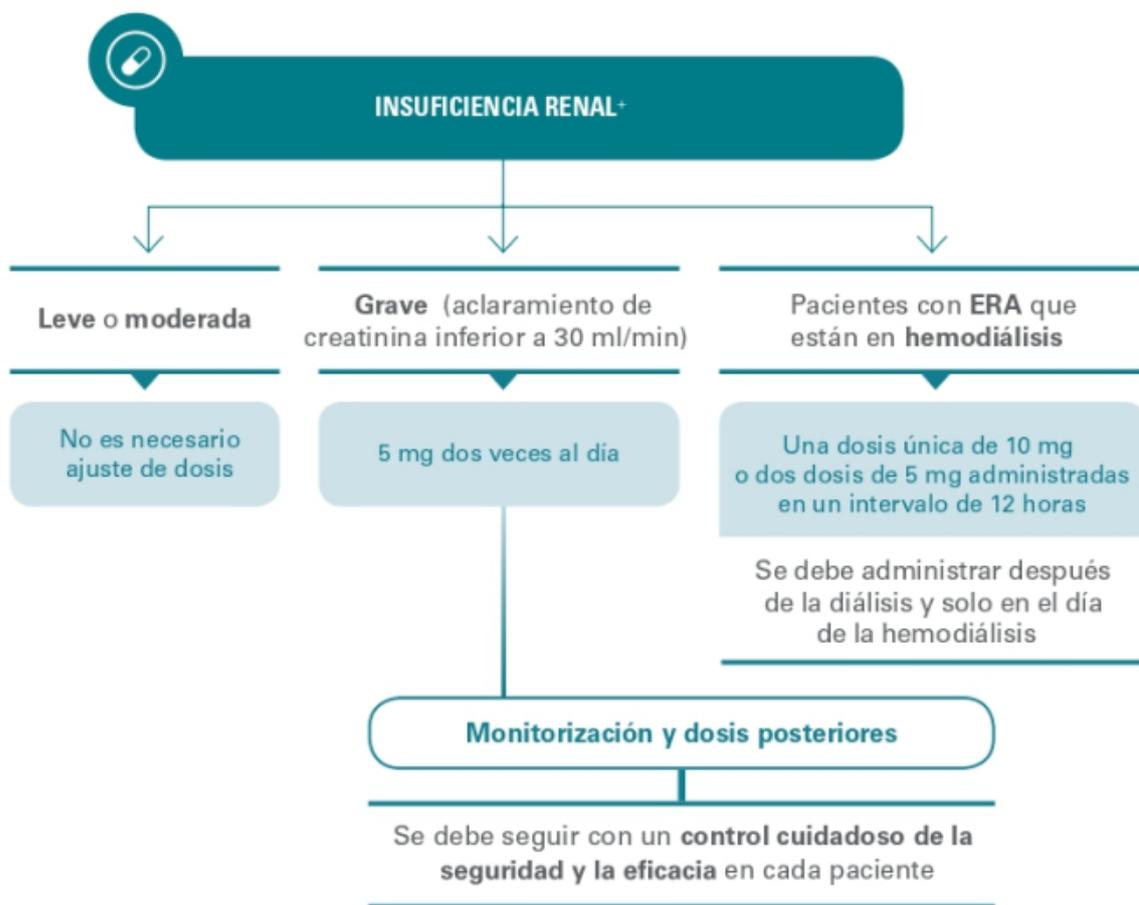
- La dosis inicial **no se debe aumentar** dentro de las **primeras 4 semanas** de tratamiento.
- **No se debe aumentar** la dosis más frecuentemente que a **intervalos de 2 semanas**.
- La **dosis máxima** de Jakavi[®] es de **25 mg dos veces al día**.

Ficha técnica de Jakavi[®] (ruxolitinib), 2021.¹

Poblaciones especiales

La dosis de Jakavi también se puede ajustar en poblaciones de pacientes con insuficiencia renal o cardíaca:

Image



ERA: enfermedad renal avanzada. *No existen datos disponibles sobre la dosis recomendada para pacientes que están en tratamiento en diálisis peritoneal o en hemofiltración venosa continua.
 Ficha técnica de Jakavi®, 2021.¹

Consideraciones especiales

Image

Consideraciones importantes para la administración de Jakavi®

Inhibidores potentes CYP3A4	Reducción dosis 50% Administración 2 veces/día	Control estrecho de citopenias y ajuste de dosis
Inhibidores duales de CYP2C9	Reducción dosis 50% en base a el modelo <i>in silico</i>	
Edad avanzada (≥65 años)	No se recomiendan ajustes de dosis	
Población pediátrica	No se dispone de datos	
Embarazo	No se dispone de datos	Como prevención, está contraindicado
Lactancia	No se dispone de datos	Se debe interrumpir la lactancia al inicio del tratamiento
Fertilidad	No se dispone de datos	En animales no se observó ningún efecto
Conducción y uso de máquinas	Jakavi® no tiene efecto sedante	En caso de mareo, abstenerse de su uso

Referencias:

1. Ficha técnica de Jakavi (ruxolitinib) Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112773015/FT_112773015.html

Con receta Médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, se limita su dispensación, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales; por lo tanto irá desprovisto de cupón precinto. PVLn Jakavi 10 mg 56 comprimidos 3.583,33 €. PVLn Jakavi 15 mg 56 comprimidos 3.583,33 €. PVLn Jakavi 20 mg 56 comprimidos 3.583,33 €. PVLn Jakavi 5 mg 56 comprimidos 1.791,66 €.

[Ficha técnica Jakavi®](#)

Source URL:

<https://www.pro.novartis.com/es-es/hematopro/patologias/policitemia-vera/jakavir-en-pv>