

CASO CLÍNICO 6

Ruxolitinib en mielofibrosis posttrombocitemia esencial: eficacia y manejo clínico

Dra. María Victoria de Poo Rodríguez y Dra. Gemma Azaceta Reinares | Servicio de Hematología Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza)

Varón de 66 años, diagnosticado en el año 2011 de neoplasia mieloproliferativa (NMP) tipo trombocitemia esencial (TE) JAK2 negativa (OMS 2008) en seguimiento en consultas externas de Hematología; sin requerir tratamiento hasta entonces y clínicamente asintomático. En marzo de 2014 acudió a control.

Anamnesis, exploración física y pruebas complementarias

Antecedentes personales

Fumador de 60 paquetes-año y consumidor esporádico de alcohol. Trabaja en el campo como agricultor.

Antecedentes familiares

Tiene un hermano con mieloma múltiple.

Antecedentes patológicos

No alergias conocidas. Hipertensión arterial, dislipemia, EPOC e hiperplasia benigna de próstata.

Medicación habitual

Ácido acetilsalicílico 100 mg/día, telmisartán/hidroclorotiazida 10/12,5 mg/día.

Exploración física

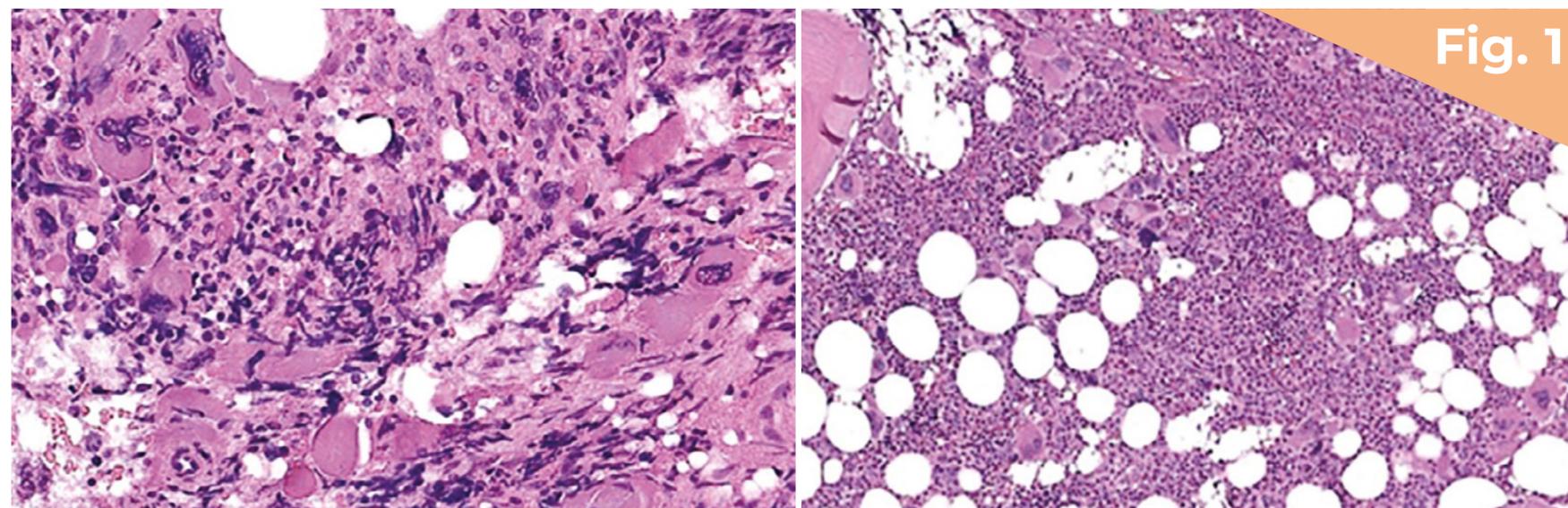
ECOG = 0. Sin hallazgos relevantes. No se palpaban visceromegalias ni adenopatías a ningún nivel.

Pruebas complementarias

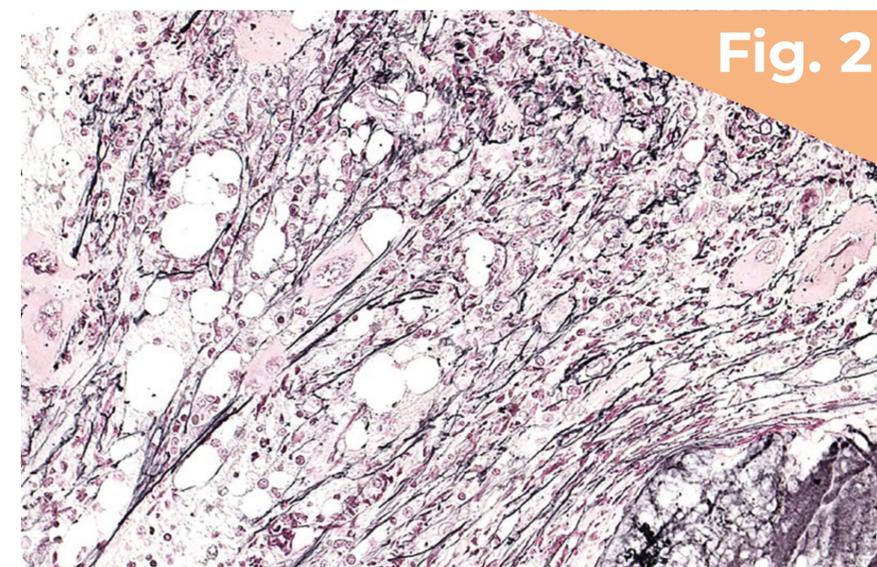
- Hemograma: **Hb: 10,8 g/dl**; VCM: 87 fl; ADE: 18,7; leucocitos: $6,4 \times 10^9/l$ (fórmula leucocitaria sin alteraciones); plaquetas: $674 \times 10^9/l$.
- Morfología en sangre periférica: marcada anisopoiquilocitosis. Aislados dacriocitos. Síndrome leucoeritroblástico. Blastos <1%.
- Bioquímica sérica: parámetros en rangos de normalidad, incluyendo función hepática y renal. LDH: 511 U/l.
- Vitamina B₁₂: 513 pg/ml; ácido fólico: 9,52 ng/ml. Metabolismo del hierro: hierro: 76 µg/dl; transferrina: 300 mg/dl; IST: 19,89%; ferritina: 167 ng/ml.
- Estudio de coagulación: sin alteraciones.
- Ecografía abdominal: esplenomegalia radiológica (eje mayor del bazo: 137,1 mm).

Dada la anemización, el aumento de LDH y la esplenomegalia, con la sospecha clínica de evolución a mielofibrosis se solicitó una reevaluación medular.

- Aspirado de médula ósea (AMO): medulograma normocelular. Hiperplasia megacariocítica dismórfica sugestiva de NMP (MF vs. TE) con marcado aumento en el número de precursores, en general maduros y con núcleos abigarrados anómalos, algunos con forma de nube e hiperlobulados. Blastos <1%.
- Biología molecular en médula ósea: *BCR-ABL* p210 y p190 negativos, *JAK2* no mutado, *CALR* mutado en heterocigosis. Mutación tipo 1: delección GAGGC<51> ACAAC p L 367 fs*46.
- Cariotipo: 45,XY, rob (13;14) (p10;p10) [100%] (recuento realizado de 30 metafases), todas hipodiploides de 45 cromosomas.
- Biopsia de médula ósea (BMO): médula hiper celular con hiperplasia megacariocítica, tanto con elementos displásicos de talla grande y núcleos pleomórficos, como con elementos mononucleados de pequeña talla. Fibrosis reticulínica (MF-2 según los criterios de la *European Myelofibrosis Network*). Cuadro medular concordante con mielofibrosis (MF-2) (figuras 1 y 2).



Cilindro óseo. Tinción con hematoxilina-eosina. Imagen 1 (x100): médula ósea hiper celular. Proliferación de megacariocitos atípicos y pleomórficos presentes en cúmulos. Imagen 2 (x200): megacariocitos con núcleos anormalmente lobulados simulando en ocasiones el contorno de una nube junto con elementos de talla pequeña hipolobulados.



Cilindro óseo. Tinción con reticulina (x100). Aumento denso y difuso de las fibras de reticulina y focos de colágena ocasionales, correspondiente a mielofibrosis grado 2.

Diagnóstico y evolución

El paciente fue diagnosticado de mielofibrosis post-TE en fase establecida (fibrosis grado 2), *JAK2* no mutado, *CALR* mutado (OMS 2008). *International Prognostic Scoring System* (IPSS): int-1, DIPSS: bajo riesgo.

Dado que el paciente presentaba un buen estado general, sin datos analíticos que apoyasen el inicio de un tratamiento, y un IPSS de bajo riesgo, se decidió adoptar una actitud expectante, con controles periódicos en consultas.

Se valoró asimismo el riesgo trombótico; pese a tener un IPSS de bajo riesgo, presentaba factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo, siendo por tanto un paciente candidato a profilaxis primaria de trombosis con antiagregación (ácido acetilsalicílico, 100 mg diarios), que ya recibía desde 2011, interrupción del hábito tabáquico y control estricto de la tensión arterial y el colesterol.

A los 8 meses, el paciente refería mayor grado de astenia (ECOG = 1) y analíticamente se objetivó Hb: 12 g/dl; leucocitos: $17 \times 10^9/l$; plaquetas: $550 \times 10^9/l$ y esplenomegalia de dos traveses de dedo. DIPSS intermedio-1.

En ese momento, por la clínica constitucional consistente en astenia y sudoración nocturna, así como por la esplenomegalia y la leucocitosis leve, se inició tratamiento citorreductor (hidroxiurea, 500 mg/día, con ajustes de dosis hasta 1.000 mg/día) y se suspendió el tratamiento antiagregante, manteniéndose el paciente estable, con buena tolerancia y sin efectos secundarios.

Tras un año con la misma dosis de hidroxiurea (1.000 mg/día), comenzó a anemizarse (Hb: 10 g/dl; riesgo intermedio-1), momento en el que se añadió un AEE al tratamiento (epoetina alfa, 10.000 UI/semana), consiguiendo valores en torno a 11,5 g/dl.

En marzo de 2018, el paciente presentó un importante síndrome constitucional: distensión abdominal con esplenomegalia de 6 traveses de dedo por debajo del reborde costal y 170 mm radiológicos. Escala numérica de sintomatología MPN-10: 50 puntos. Anemia de 98 g/l; plaquetas: $339 \times 10^9/l$ y leucocitos: $4,5 \times 10^9/l$. Frotis de sangre periférica: síndrome leucoeritroblástico; mielema: 5%; blastos <1% (figura 3).

DIPSS: riesgo intermedio-2. Se incrementó la dosis de AEE a 30.000 UI/semanal y posteriormente a 60.000 UI/semanal. En abril de 2018 se suspendió el tratamiento con hidroxiurea y se inició la administración de ruxolitinib (inhibidor de la vía JAK/STAT) a dosis de 20 mg/12 h debido a la esplenomegalia y los síntomas, siendo la evolución la siguiente:

- A las dos semanas de iniciar tratamiento con ruxolitinib 20 mg/12 h, había una esplenomegalia de 3 traveses (reducción de más del 50%), pero las cifras de Hb eran <9 g/dl, manteniendo las plaquetas en $307 \times 10^9/l$, por lo que se decidió bajar la dosis a 15 mg/12 h.
- A las cuatro semanas del inicio se objetivó un gran control del cuadro constitucional, aunque el paciente presentaba cifras de hemoglobina de 8 g/dl y taquicardia sinusal, transfundiéndose dos concentrados de hematíes y bajando la dosis nuevamente a 10 mg/12 h.

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS, EXP. FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--	--------------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

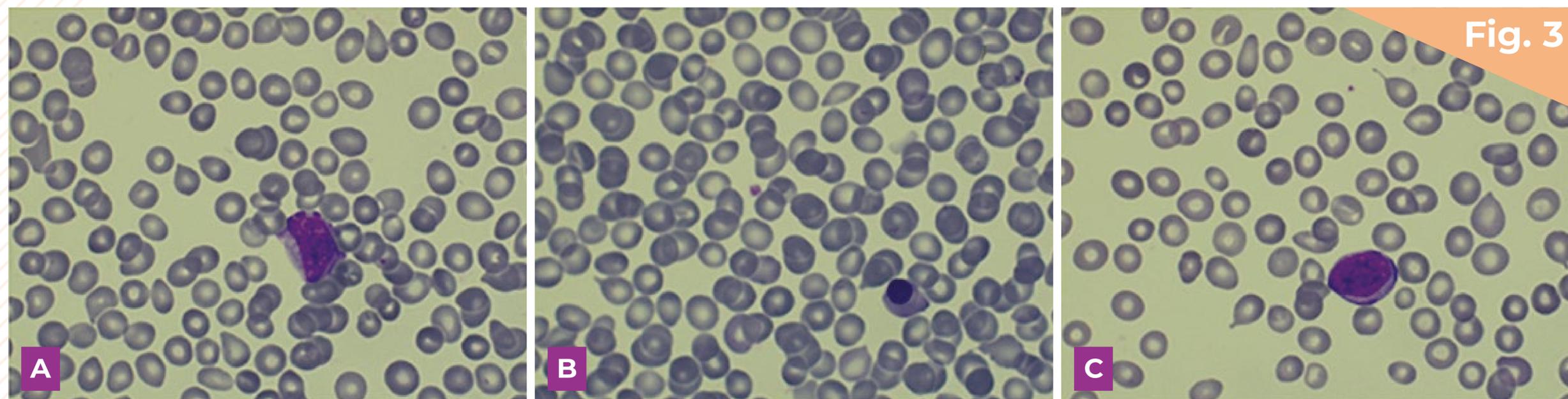


Fig. 3

Frotis de sangre periférica. Tinción MGG (x1000). A: Anisopoikilocitosis, aislados dacriocitos y mielema. B: eritroblasto. C: célula blástica.

- En la sexta semana: Hb: 8,5 g/dl; plaquetas: $129 \times 10^9/l$ plaquetas, por lo que se incrementó el ruxolitinib a 15 mg/12 h.
- En la séptima semana: disnea de mínimos esfuerzos; Hb: 7,8 g/dl; plaquetas: $168 \times 10^9/l$. Se disminuyó nuevamente la dosis a 10 mg/12 h y se transfundió un concentrado de hematíes. Se iniciaron controles semanales durante tres semanas más, sin necesidad de una nueva transfusión.
- En la novena semana de tratamiento se produjo la aparición de lesiones cutáneas vesiculosas a nivel de la extremidad inferior izquierda, algunas de ellas en fase de costra, dolorosas e intensamente pruriginosas, además de parestesias a dicho nivel, compatibles con una lesión herpética. Esplenomegalia de 2 traveses de dedo. Hb: 10,2 g/dl; plaquetas: $252 \times 10^9/l$. Se inició tratamiento con aciclovir (800 mg/4 horas durante 7 días) por vía oral de forma precoz, con evolución favorable, manteniéndose el tratamiento con ruxolitinib.
- Al séptimo mes de tratamiento, debido a niveles de Hb de 8,6 g/dl a pesar de tratamiento continuo con eritropoyetina, se decidió el cambio de AEE por darbepoetina alfa.

Actualmente, tras 14 meses de tratamiento con ruxolitinib, el paciente presenta un buen estado general, con un ECOG = 0 (MPN-10 = 0 puntos), niveles de Hb en torno a 10 g/dl, cifras de leucocitos de $5,6 \times 10^9/l$ y de plaquetas de $233 \times 10^9/l$, con un bazo de 2 traveses de dedo por debajo del reborde costal y LDH de 546 U/l. Continúa, por tanto, con dosis de ruxolitinib de 10 mg/12 h y de darbepoetina alfa de 300 $\mu g/21$ días, con un control adecuado (figura 4).

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS, EXP. FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--	--------------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

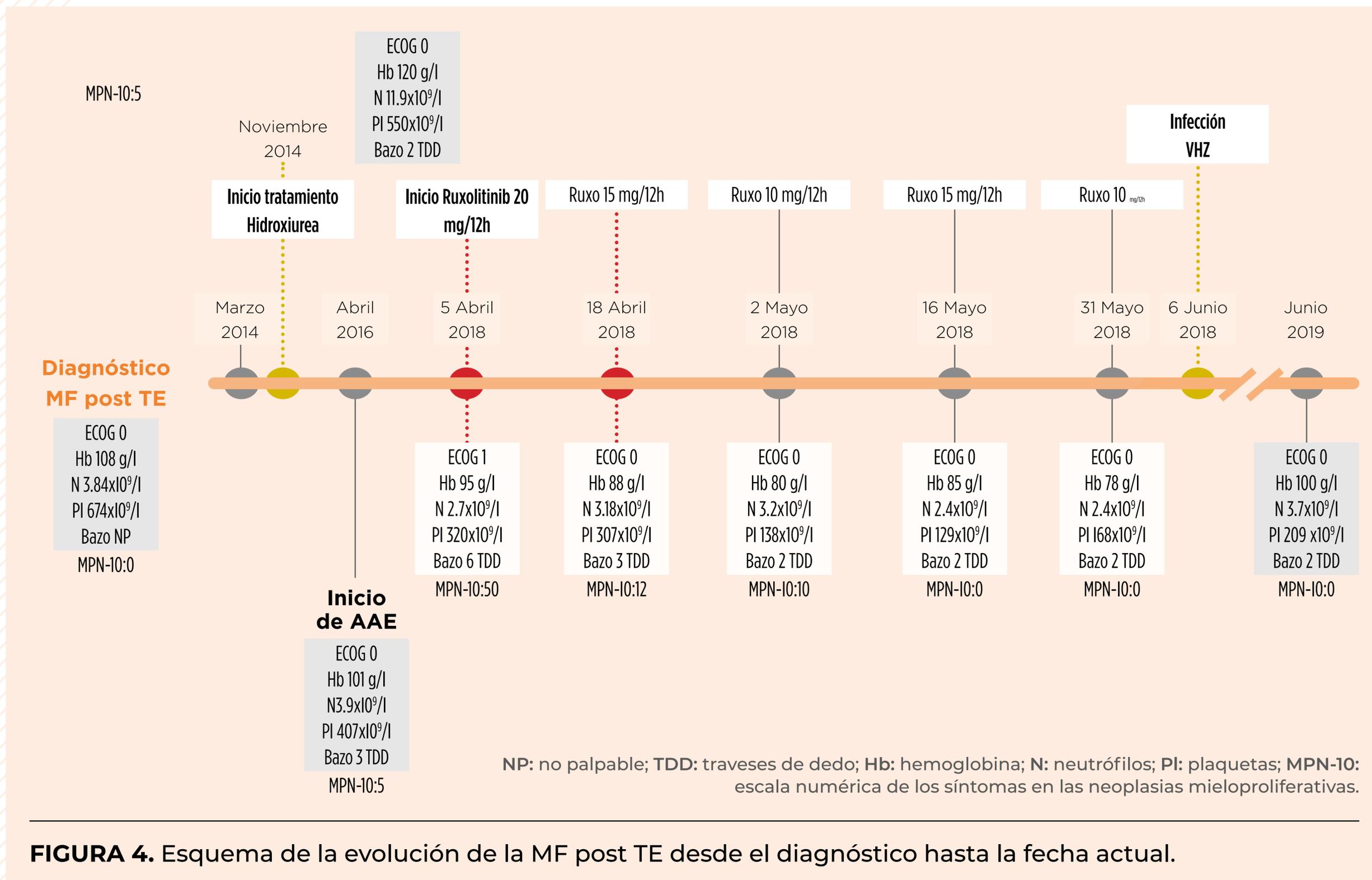


FIGURA 4. Esquema de la evolución de la MF post TE desde el diagnóstico hasta la fecha actual.

Conclusión

La trombocitemia esencial (TE) es una NMP Filadelfia negativa que puede evolucionar a una mielofibrosis post-TE en un 4-11% de los casos^{1,2}.

Varios estudios han demostrado que el pronóstico de la MF post-TE es más favorable en comparación con la MF primaria (OS: 73 m vs. 45 m)¹. Sin embargo, las mutaciones *driver* no difieren entre ambos grupos ni en cuanto a frecuencia (*JAK2* 54%, *CALR* 30%, *MPL* 9% y triples negativos 6%) ni en impacto pronóstico (siendo *CALR* la mutación más favorable)³.

Es importante establecer a qué grupo pronóstico pertenecen los pacientes, de cara a poder estimar la OS y SLP al diagnóstico (IPSS)⁴ y su evolución a lo largo del tiempo (DIPPS y DIPPS plus)^{5,6}, y dar así un tratamiento adecuado en cada momento de la enfermedad. Aunque en la práctica clínica el manejo terapéutico no difiere sustancialmente entre ambos grupos, parece ser que estos índices son subóptimos para la correcta clasificación del riesgo en MF post-TE, siendo necesario implantar el uso de otros parámetros, tal y como demuestra el estudio MYSEC-PM⁷.

Debido a la gran heterogeneidad de esta patología y la inexistencia de un tratamiento curativo, exceptuando el trasplante alogénico en pacientes candidatos, la actitud terapéutica está fundamentada principalmente en el control de los síntomas.

El advenimiento de ruxolitinib, fármaco que inhibe la transducción de las señales JAK-STAT, ha supuesto una nueva incorporación al arsenal terapéutico. Este fármaco mejora en gran medida los síntomas constitucionales y la esplenomegalia, y por tanto, la calidad de vida de nuestros pacientes, que es el principal objetivo terapéutico⁸. En los pacientes *CALR* mutados existe una proliferación anómala de células Ba/F3 que activan señales de transcripción STAT5; dichas señales pueden ser inhibidas por ruxolitinib, por lo que es un fármaco altamente efectivo incluso en pacientes *JAK2* no mutados⁹.

Dentro de los efectos adversos más frecuentes, destacan las citopenias. En concreto, en nuestro paciente, la anemia inducida por el fármaco, que tal y como demuestran los ensayos clínicos CONFORT-I y CONFORT-II tiene una duración limitada en el tiempo, siendo posible el manejo de la misma con transfusiones sanguíneas y AAE, así como con ajustes de dosis de ruxolitinib según la ficha técnica^{8,10}.

Por otro lado, el ruxolitinib alivia los síntomas constitucionales gracias a la depleción de las células dendríticas, los linfocitos T CD4+ y las células NK, así como a la disminución de niveles de IL-1b, IL-6, TNF-alfa. Todo ello conlleva un mayor riesgo de infecciones oportunistas, incrementándose éstas en función de la edad del paciente, su IPSS y las comorbilidades asociadas. Las infecciones más frecuentemente descritas han sido a nivel del tracto urinario y reactivaciones de VVZ/VHS, como en el caso presentado⁸.

Podría plantearse la utilidad potencial de realizar profilaxis antiviral a todos los pacientes que reciben tratamiento con ruxolitinib. Sin embargo, estas infecciones no suelen superar los grados 1-2 y tienen evoluciones favorables con el inicio inmediato del tratamiento antiviral, por lo que las guías de práctica clínica recomiendan hacer una profilaxis con aciclovir solo en aquellos pacientes en los que hay historia previa de infección¹¹.

En definitiva, el ruxolitinib es un fármaco eficaz y bien tolerado que debe ser utilizado de manera precoz para mejorar los síntomas constitucionales y la esplenomegalia, a pesar de que el paciente sea *JAK2* no mutado. Las infecciones y citopenias asociadas tanto al fármaco como a la propia enfermedad de base son relativamente frecuentes. A este respecto, el soporte con AEE consigue evitar la retirada o los descensos prolongados de la dosis de ruxolitinib.

Debemos conocer los efectos secundarios del fármaco para realizar un control óptimo, sobre todo en las primeras semanas de inicio del tratamiento, siendo el manejo de las complicaciones sencillo y, en la gran mayoría de los casos, con resolución de manera ambulatoria, sin necesidad de ingreso hospitalario.

Bibliografía del caso

1. Passamonti F, Mora B, et al. Post-ET and Post-PV Myelofibrosis: Updates on a Distinct Prognosis from Primary Myelofibrosis. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2018; 13(3): 173-82.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391-405.
3. Passamonti F, Mora B et al. Driver mutations effect in secondary myelofibrosis: an international multicenter study based on 781 patients. *Leukemia*. 2017; 31(4): 970-3.
4. Cervantes F, Dupriez B, 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): 2895-901.
5. Passamonti F, Cervantes F. 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): 1703-8.
6. Gangat N, Caramazza D, 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): 392-7.
7. Masarova L, Bose P, et al. Patients with post-essential thrombocythemia and post-polycythemia vera differ from patients with primary myelofibrosis. *Leukemia Research*. 2017; 59: 110-6.
8. Verstovsek S, Gotlib J, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis:
9. COMFORT-I and -II pooled analyses. *Journal of Hematology & Oncology*. 2017; 10: 156.
10. Guglielmelli P, Rotunno G, et al Ruxolitinib is an effective treatment for CALR-positive patients with myelofibrosis. *British Journal of Haematology*. 2015; 173(6): 938-40.
11. Crisá E, et al. The use of erythropoiesis-stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol*. 2018; 182(5): 701-4.
12. Maschmeyer G, De Greef J, et al. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia*. 2019; 33: 844-62.

Comentario

El caso descrito por las Dras. de Poo y Azaceta se centra en un paciente con una MF post-TE que presenta las dos complicaciones más frecuentes que podemos encontrar cuando tratamos pacientes con ruxolitinib: la anemia y la infección por herpes zóster.

Entre los efectos secundarios descritos más frecuentemente con ruxolitinib se encuentran las citopenias y las infecciones. Aunque los ensayos clínicos COMFORT no contemplaron la reducción de dosis de ruxolitinib por anemia, en la práctica clínica es un hecho muy frecuente; por ello es muy importante conocerlo y manejarlo lo mejor posible. En un estudio, aproximadamente un 60% de los casos redujeron dosis por citopenias en los primeros tres meses, incluyendo la anemia¹. En este estudio, los eventos más frecuentes durante el tratamiento fueron anemia (39,7%), trombocitopenia (25,5%), infecciones (16,3%, de las cuales un 10% fueron bronconeumonía), retención de líquidos (3%), diarrea (2%) y dolor abdominal (2%)¹.

El manejo de las citopenias en los pacientes con ruxolitinib requiere frecuentemente la optimización de la dosis según el recuento de plaquetas y, en el caso de la anemia, la transfusión de hematíes y el uso concomitante de agentes estimulantes de la eritropoyesis². Estos últimos han demostrado que de forma combinada con ruxolitinib pueden conseguir una tasa de respuestas de hasta un 54%, y que éstas son mejores cuando los niveles de eritropoyetina endógena están disminuidos^{3,4}.

En lo que se refiere a las infecciones, una revisión sistemática de ensayos clínicos⁵ ha concluido que ruxolitinib se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de infección por herpes zóster. En una fase IV poscomercialización, la incidencia de las infecciones más frecuentes fue del 8% para el herpes zóster, del 6,1% para la bronquitis y del 6% para las infecciones del tracto urinario. Se comunicaron casos de tuberculosis, reactivación de hepatitis B e infección por *Pneumocystis jiroveci*. En un estudio epidemiológico en 446 pacientes de centros europeos, con mielofibrosis tratada con ruxolitinib entre junio de 2011 y noviembre de 2016⁶, un 28% de los pacientes experimentaron 161 eventos infecciosos. La tasa de infecciones tendió a disminuir con el tiempo: el 14% de los pacientes desarrollaron la primera infección en 6 meses, el 5% entre 6 y 12 meses, el 3,7% entre 12 y 18 meses, el 3,4% entre 18 y 24 meses, y el 7,9% a partir de entonces (P <0,0001). En el análisis multivariante, el haber tenido un evento infeccioso previo y la alta categoría en el IPSS se correlacionaron significativamente con un mayor riesgo infeccioso. Por el contrario, la reducción del bazo $\geq 50\%$ desde el inicio después de 3 meses de tratamiento (p = 0,02) se asoció con una mejor supervivencia libre de infección. El estudio concluye que la gravedad de la enfermedad es el factor de riesgo más importante para las infecciones y describe, por primera vez, un efecto terapéutico positivo de la reducción de la esplenomegalia sobre la incidencia de complicaciones infecciosas posteriores. No se ha estudiado prospectivamente el papel de una profilaxis infecciosa, pero es razonable plantearla de modo individual, por ejemplo, con aciclovir en pacientes con historia previa de herpes zóster.

MYSEC-PM es un modelo de pronóstico para los pacientes con mielofibrosis secundaria a PV y TE, frente a los sistemas IPSS y DIPSS que se desarrollaron para la MF primaria. Un estudio reciente ha validado el MYSEC-PM en una cohorte de 421 pacientes con MF post-PV y MF post-TE tratados con ruxolitinib⁷, identificando 4 categorías de riesgo con una probabilidad de supervivencia

INICIO DEL CASO	ANAMNESIS, EXP. FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	--	-------------------------	------------	-----------------------	------------------------------------	-----------------------------

significativamente diferente ($P < 0,001$). Además, en comparación con la MF primaria, la MF post-PV y post-TE presentó una enfermedad más hiperproliferativa, con un mayor recuento de leucocitos, de plaquetas y un nivel de hemoglobina mayor, tanto en el momento del diagnóstico como al inicio del ruxolitinib. La tasa de respuesta a ruxolitinib fue comparable entre la MF primaria y la MF post-PV y post-TE, pero estas últimas presentaron una tasa más baja de anemia y trombocitopenia inducidas por ruxolitinib a los 3 y 6 meses. El estudio valida MYSEC-PM en el pronóstico de la MF post-PV y post-TE y concluye que la MF secundaria representa una entidad separada en términos de manifestaciones clínicas y toxicidad para ruxolitinib.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

Bibliografía

1. Breccia M, Andriani A, Montanaro M, Abruzzese E, Buccisano F, Cedrone M, Centra A, Villivà N, Celesti F, Trawinska MM, Massaro F, Di Veroli A, Anaclerico B, Colafigli G, Molica M, Spadea A, Petriccione L, Cimino G, Latagliata R. Ruxolitinib in clinical practice for primary and secondary myelofibrosis: an analysis of safety and efficacy of Gruppo Laziale of Ph-negative MPN. *Ann Hematol.* 2017; 96(3): 387-91.
2. Bose P, Verstovsek S. Management of Myelofibrosis-Related Cytopenias. *Curr Hematol Malig Rep.* 2018; 13(3): 164-72.
3. Crisà E, Cilloni D, Elli EM, Martinelli V, Palumbo GA, Pugliese N, Beggiato E, Frairia C, Cerrano M, Lanzarone G, Marchetti M, Mezzabotta M, Boccadoro M, Ferrero D. The use of erythropoiesis-stimulating agents is safe and effective in the management of anaemia in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib. *Br J Haematol.* 2018; 182(5): 701-4.
4. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, Martínez-López J, Alvarez-Larrán A, Fox ML, García-Gutiérrez V, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Mata-Vázquez MI, Raya JM, Estrada N, García S, Kerguelen A, Durán MA, Albors M, Cervantes F. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. *Eur J Haematol.* 2017; 98(4): 407-14.
5. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2018; 93(3): 339-47.
6. Polverelli N, Palumbo GA, Binotto G, Abruzzese E, Benevolo G, Bergamaschi M, Tieghi A, Bonifacio M, Breccia M, Catani L, Tiribelli M, D'Adda M, Sgherza N, Isidori A, Cavazzini F, Martino B, Latagliata R, Crugnola M, Heidel F, Bosi C, Ibatìci A, Soci F, Penna D, Scaffidi L, Aversa F, Lemoli RM, Vitolo U, Cuneo A, Russo D, Cavo M, Vianelli N, Palandri F. Epidemiology, outcome, and risk factors for infectious complications in myelofibrosis patients receiving ruxolitinib: A multicenter study on 446 patients. *Hematol Oncol.* 2018 Apr 6. doi: 10.1002/hon.2509. [Epub ahead of print]
7. Palandri F, Palumbo GA, Iurlo A, Polverelli N, Benevolo G, Breccia M, Abruzzese E, Tiribelli M, Bonifacio M, Tieghi A, Isidori A, Martino B, Sgherza N, D'Adda M, Bergamaschi M, Crugnola M, Cavazzini F, Bosi C, Binotto G, Auteri G, Latagliata R, Ibatìci A, Scaffidi L, Penna D, Cattaneo D, Soci F, Trawinska M, Russo D, Cuneo A, Semenzato G, Di Raimondo F, Aversa F, Lemoli RM, Heidel F, Reggiani MLB, Bartoletti D, Cavo M, Catani L, Vianelli N. Differences in presenting features, outcome and prognostic models in patients with primary myelofibrosis and post-polycythemia vera and/or post-essential thrombocythemia myelofibrosis treated with ruxolitinib. New perspective of the MYSEC-PM in a large multicenter study. *Semin Hematol.* 2018; 55(4): 248-55.

PREGUNTA 1

La indicación de Jakavi en la ficha técnica:

A. Es sólo para mielofibrosis primaria.

B. Es para mielofibrosis primaria o post-trombocitemia esencial.

C. Es para mielofibrosis primaria, post-trombocitemia esencial o post-policitemia vera.

PREGUNTA 2

Respecto a la profilaxis del virus zóster en pacientes tratados con Jakavi:

A. Se recomienda la profilaxis primaria como ocurre con algunos fármacos de mieloma.

B. Se recomienda no hacerla en ningún caso.

C. En el momento actual no hay una clara evidencia de los beneficios de la profilaxis primaria.

PREGUNTA 3

Sobre la escala de síntomas MPN-SAF TSS en neoplasia mieloproliferativas:

A. Su uso es exclusivamente investigacional.

B. No está validada en castellano.

C. Está validada en castellano para uso clínico.

PREGUNTA 4

La mejoría de síntomas en MF asociada al uso de Jakavi:

A. Se produce exclusivamente por mejora de la esplenomegalia.

B. Sólo se produce si sube la hemoglobina.

C. Se asocia a una mejora del estado inflamatorio.

Bibliografía de la autoevaluación

1. Ficha técnica de ruxolitinib (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>
2. Al-Ali HK, Grieshammer M, le Coutre P, Waller CF, Liberati AM, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of ruxolitinib in an open-label, multicenter, single-arm phase 3b expanded-access study in patients with myelofibrosis: A snapshot of 1144 patients in the JUMP trial. *Haematologica*. 2016; 101(9): 1065-73.
3. Verstovsek, S., Mesa, R.A., Gotlib, J., Levy, R.S., Gupta, V., DiPersio, J.F., Catalano, J.V., Deininger, M., Miller, C., Silver, R.T., Talpaz, M. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2012; 366(9):799-807.
4. Cervantes, F., Vannucchi, A.M., Kiladjian, J.J., Al-Ali, H.K., Sirulnik, A., Stalbovskaya, V., McQuitty, M., Hunter, D.S., Levy, R.S., Passamonti, F., Barbui, T. 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(25):4047-4053.
5. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, Kiladjian JJ, Slot S, Zweegman S, te Boekhorst PA, Commandeur S, Schouten HC, Sackmann F, Kerguelen Fuentes A, Hernández-Maraver D, Pahl HL, Grieshammer M, Stegelmann F, Doehner K, Lehmann T, Bonatz K, Reiter A, Boyer F, Etienne G, Ianotto JC, Ranta D, Roy L, Cahn JY, Harrison CN, Radia D, Muxi P, Maldonado N, Besses C, Cervantes F, Johansson PL, Barbui T, Barosi G, Vannucchi AM, Passamonti F, Andreasson B, Ferrari ML, Rambaldi A, Samuelsson J, Birgegard G, Tefferi A, Mesa RA. Incluir el título del artículo. *J Clin Oncol*. 2012; 20;30(33):4098-103.



FICHA TÉCNICA JAKAVI®



Ver Ficha Técnica Jakavi®

PRECIO Y CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Reembolsado por el SNS, con dispensación limitada, sin necesidad de visado, a los pacientes no hospitalizados, en los Servicios de Farmacia de los Hospitales. PVLn Jakavi 5 mg 56 comprimidos: 1.791,66 €. 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 €. La información detallada en este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/en>.

