

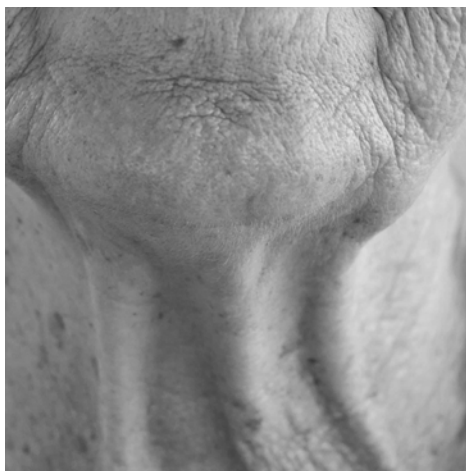
CRITERIO

I



NECESIDAD DE
FLEBOTOMÍAS

 NOVARTIS



 **JAKAVI**[®]
ruxolitinib

El caso clínico está basado en la experiencia del **Dr. Raúl Pérez López**



ANAMNESIS

Mujer nacida en 1951, con antecedentes de osteopenia, hipertensión arterial en tratamiento farmacológico y buenos controles, y leve sobrepeso.

Acude en mayo de 2004 a nuestras consultas por poliglobulia. La única sintomatología que refiere es prurito acuagénico muy leve, de meses de evolución.

En el **hemograma destaca:** Hb 18 g/dL; Hto 55%; plaquetas 514x10³/L; leucocitos 9,3x10⁹/L.

Los resultados de la exploración física fueron normales.



DIAGNÓSTICO

Realizamos un estudio de poliglobulia donde se descartó poliglobulia secundaria (no clínica cardio-respiratoria) y la presencia de quistes renales, por lo que se realizó un estudio de posible neoplasia mieloproliferativa crónica.

Se realizaron los siguientes estudios:

- **Ecografía abdominal:** normal.
- **Eritropoyetina:** 1 U/L (valor normal: 3-18).
- **Mutaciones:** JAK2-V617F positivo.
- **BMO:** hiper celular, con aumento de las 3 series hematopoyéticas, sobre todo eritroide, y megacariocitos, con megacariocitos grandes, en cúmulos y sin fibrosis medular: grado 0 (0-3).

DIAGNÓSTICO: PV DE BAJO RIESGO (edad <60 años, sin antecedentes de trombosis ni hemorragias)
Cumple todos los criterios mayores y 1 menor.



EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO

- Iniciamos ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg junto con flebotomías, precisando aproximadamente **una flebotomía cada 3-4 meses**. En 2013, con más de 60 años y un **aumento del requerimiento de flebotomías** a una cada 2 meses, decidimos iniciar tratamiento citorreductor con hidroxiurea (500 mg/día), con muy buena respuesta inicial del hematocrito y requiriendo únicamente **3 flebotomías los primeros meses** del inicio de hidroxiurea. Si bien, persistió una cierta trombocitosis en torno a 500x10⁹/L, que se achacó a la ferropenia.

- Los primeros 4-5 años del inicio de tratamiento citorreductor, la paciente solo requirió dosis máximas de 1.000 mg/día de hidroxiurea. Sin embargo, a partir de 2018 fue precisando un aumento de dosis, junto con alguna flebotomía aislada (aproximadamente 2 al año) hasta que en 2020, con 2.000 mg/día de hidroxiurea, presentó el siguiente hemograma:

Hb 16,0 g/dL; Hto 45%; plaquetas 726x10⁹/L; leucocitos 7,0x10⁹/L.

- A la vez, reapareció la clínica de prurito acuagénico, cada vez más intenso.

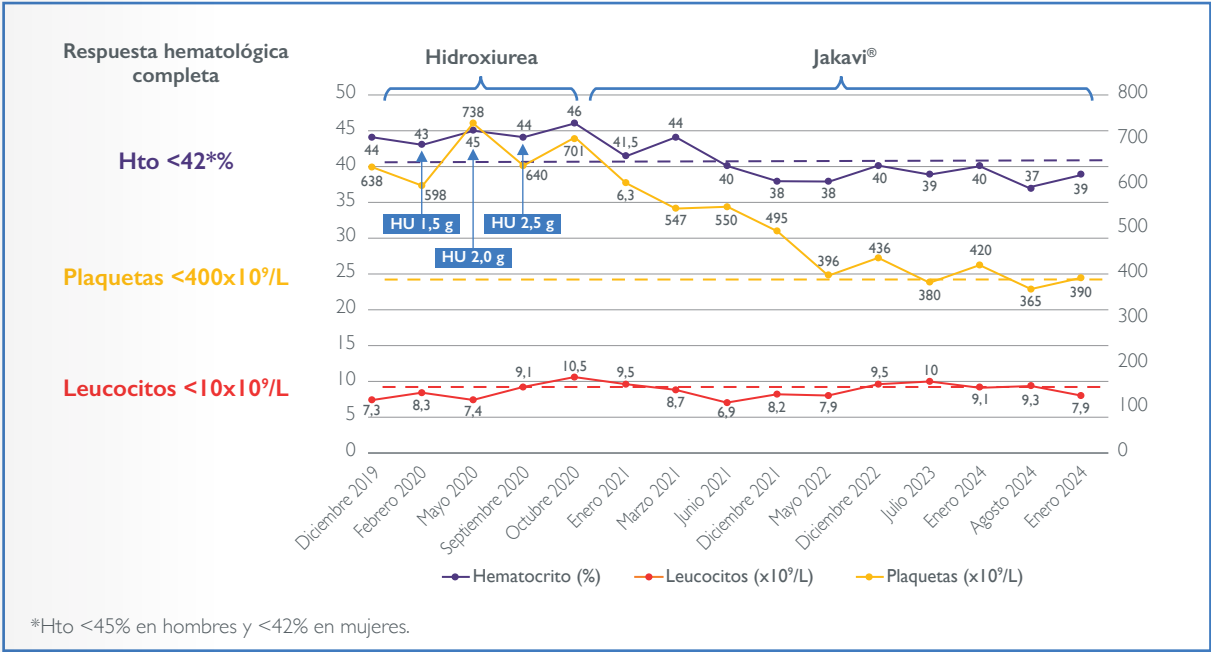
Se observó que **con HU no se alcanzaba respuesta hematológica**, tanto en la cifra del Hto (<42%), como en la cifra de plaquetas (<400x10⁹/L), ni finalmente en la cifra de leucocitos (<10x10⁹/L).

- **Se subió la hidroxiurea a 2.500 mg/día y, a pesar de ello, siguió requiriendo sangrías.** Con lo cual, según las recomendaciones de la ELN de 2021¹, nos encontrábamos ante una PV en tratamiento con dosis máximas de HU 3 meses que requería flebotomías: **RESISTENCIA A HU**, por lo que en octubre de 2020 **iniciamos Jakavi®** a dosis de **10 mg/12 h con una muy buena respuesta**.

- **Desde el inicio de Jakavi®, la paciente solo precisó una flebotomía en marzo de 2021.** Asimismo, tanto la cifra de leucocitos (que iba subiendo poco a poco con hidroxiurea) como la de plaquetas se fueron normalizando.

- Inicialmente, con hematocrito justo por debajo de 42%, aún presentó clínica de prurito acuagénico, aunque más leve, y este desapareció totalmente al alcanzar un hematocrito en torno al 38-39%.

Última analítica: Hb 12,4 g/dL; Hto 39%; plaquetas 460x10⁹/L; leucocitos 7,36x10⁹/L.



LA PACIENTE PRESENTABA CRITERIO DE RESISTENCIA A HU: NECESIDAD DE FLEBOTOMÍAS PARA MANTENER EL HEMATOCRITO <45%²

Criterios de Resistencia/Intolerancia a HU en pacientes con PV².

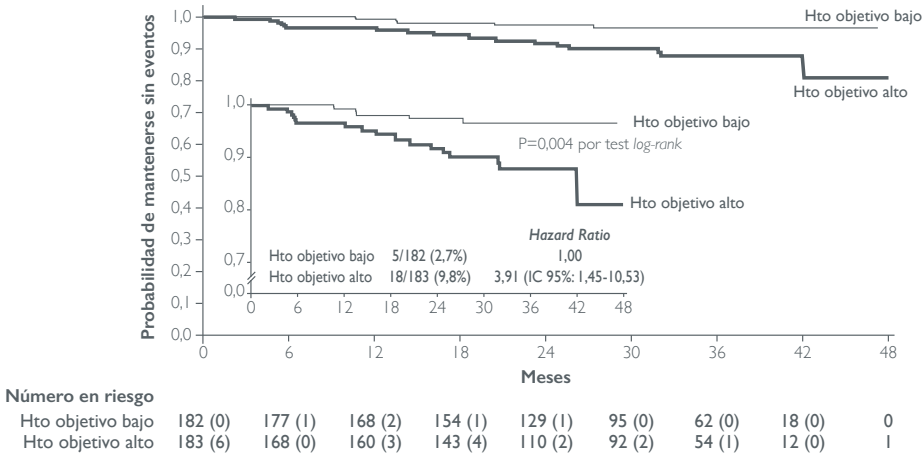
1	Necesidad de flebotomías para mantener el hematocrito <45% ^{a,2}
2	Mieloproliferación incontrolada ^{a,2} : <ul style="list-style-type: none">Nivel de plaquetas >400 x 10⁹/L y/oNivel de neutrófilos >10 x 10⁹/L
3	Fallo en la reducción >50% de la esplenomegalia palpable (>10 cm desde el reborde costal) ^{a,2}
4	Citopenias a dosis mínima de HU para mantener la respuesta ² : <ul style="list-style-type: none">Nivel de Hb <100 g/L oNivel de neutrófilos <1 x 10⁹/L oNivel de plaquetas <100 x 10⁹/L
5	Fallo en el control de síntomas ^{b,2}
6	Trombosis o hemorragia, a pesar del tratamiento ²
7	Úlceras cutáneas o toxicidad extrahematológica inaceptable a cualquier dosis de HU ²

Adaptada de McMullin MF, et al. Br J Haematol. 2016².



CONTROL DEL HEMATOCRITO Y SUPERVIVENCIA

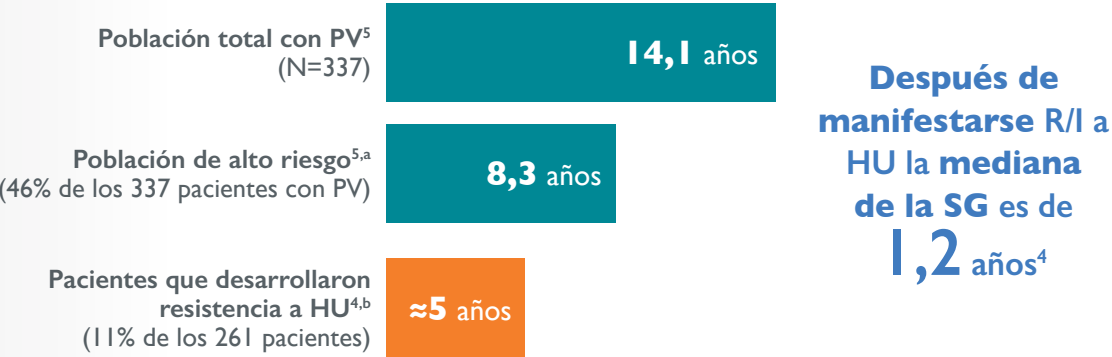
El ensayo clínico CYTO-PV demostró que mantener un hematocrito del 45% al 50% se asocia con una probabilidad de muerte cuatro veces mayor por enfermedades cardiovasculares o trombosis³.



Extraída de Marchioli R, et al. N Engl J Med. 2013³.

Los pacientes resistentes a la HU presentan un impacto negativo en supervivencia libre de trombosis y supervivencia global^{4,5}.

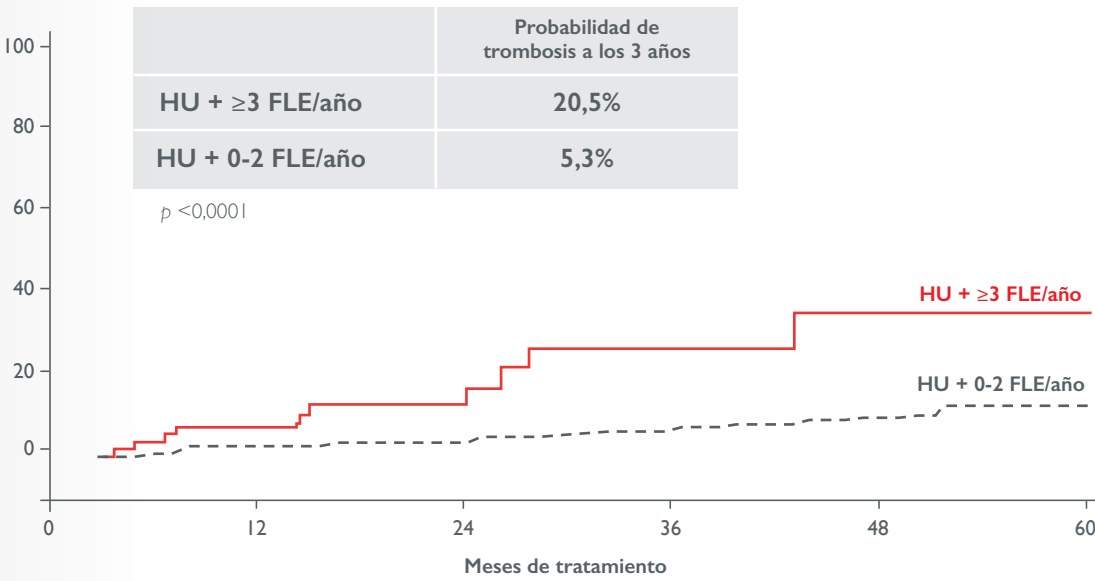
Mediana de SG por grupo de pacientes con PV^{4,5}



NECESIDAD DE FLEBOTOMÍAS PARA MANTENER EL HEMATOCRITO <45%

La **probabilidad de trombosis** a los 3 años es significativamente **mayor** en los pacientes tratados con **HU + ≥3 FLE/año** vs. HU + 0-2 FLE/año⁶.

Tiempo hasta la trombosis en pacientes con PV tratados con HU y ≥3 flebotomías al año (línea continua) o con HU y 0-2 flebotomías al año⁶



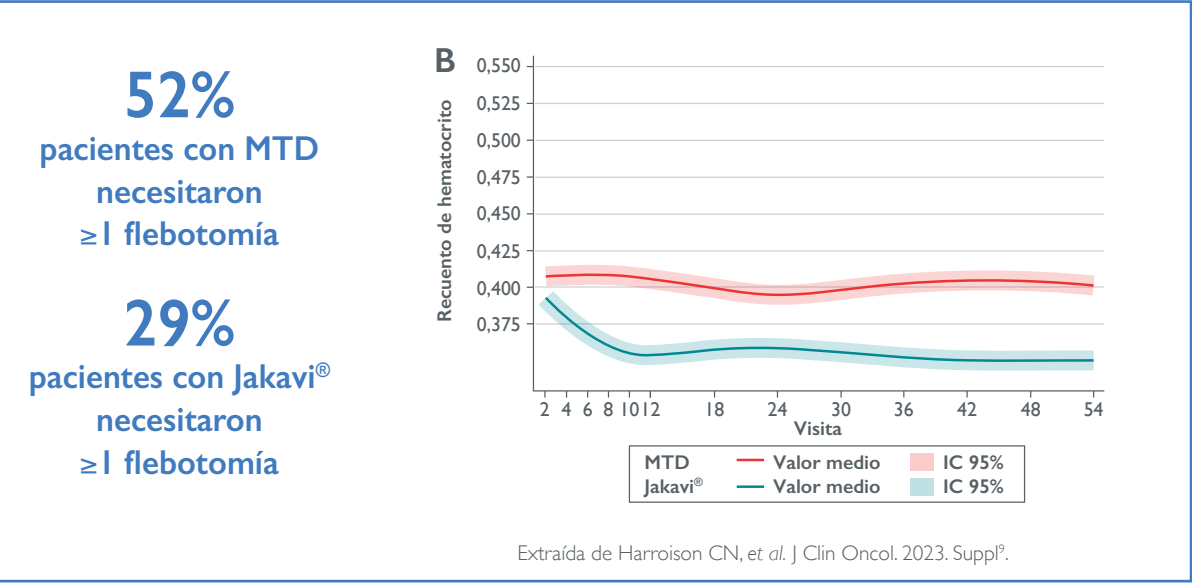
Extraída de Álvarez-Larrán A, et al. Haematologica. 2017⁶.

Jakavi® es eficaz en cuanto a reducción de Hto y recuentos leucocitarios en pacientes con PV R/I a HU^{7,8}.

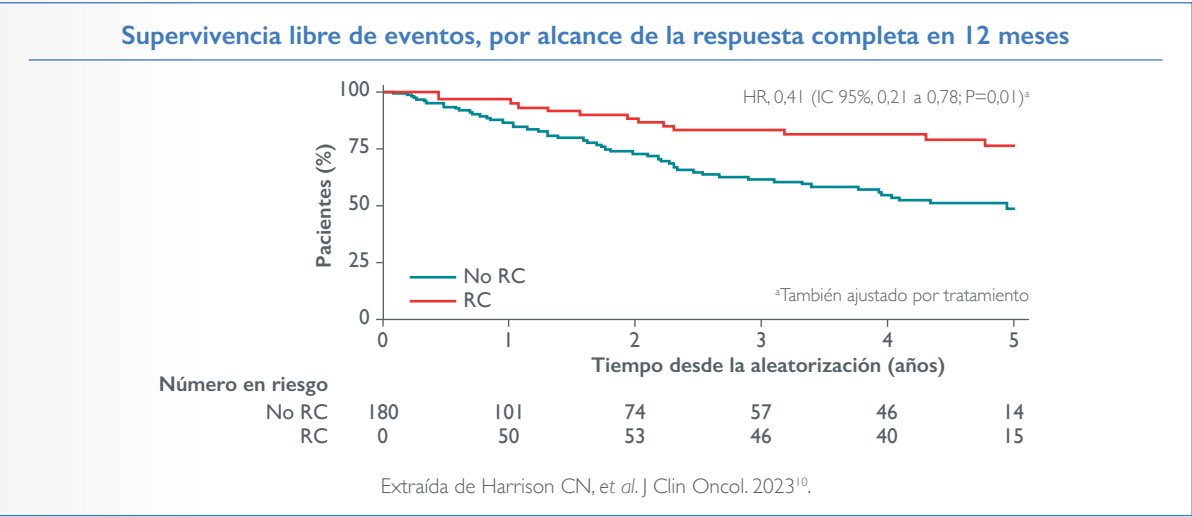
Objetivo, %	RESPONSE-2 fase III ⁷ (sin esplenomegalia) Análisis de 28 semanas		RESPONSE fase III ⁸ (con esplenomegalia) Análisis de 32 semanas	
	Jakavi® n=74	MTD n=75	Jakavi® n=110	MTD n=112
Control del Hto	62 ^a	19	60	20
Reducción del volumen del bazo 35%	NA	NA	38	1
Control del Hto y reducción del volumen del bazo ≥35%	NA	NA	21 ^b	1
Remisión hematológica completa	23 ^c	5	24 ^d	9
≥1 flebotomías ^e	19	60	20 ^f	62 ^g
Reducción ≥50% de la puntuación MPN-SAF	45 ^h	23 ⁱ	49 ^j	5 ^k

Creada a partir de referencias 7 y 8.
^aOR, 7,8; IC 95%, 3,43-15,45; P<0,0001. ^bP<0,001 frente a la terapia estándar. ^cOR, 5,58; IC 95%, 1,73-17,99; P=0,0019. ^dP=0,003 frente a la terapia estándar. ^eRESPONSE: semanas 8 a 32; RESPONSE-2: inicio hasta semana 28. ^fDatos del brazo de ruxolitinib (n=106). ^gDatos del brazo de terapia estándar (n=109). ^hDatos del brazo de ruxolitinib (n=64). ⁱDatos del brazo MTD (n=22). ^jDatos del brazo de ruxolitinib (n=81). ^kDatos del brazo de terapia estándar (n=81).

El estudio MAJIC-PV demostró que aquellos pacientes tratados con Jakavi® requerían de menos flebotomías comparado con la MTD (84 vs. 307, respectivamente). Además, los niveles de Hto también fueron más bajos en los pacientes que recibieron Jakavi®⁹.



La supervivencia libre de eventos (hemorragia mayor, trombosis, transformación o muerte) fue superior para Jakavi® tanto como para alcanzar la respuesta completa en 1 año¹⁰.



- Alcanzar la **respuesta completa** en 12 meses se asocia con una **reducción del 59%** del riesgo de trombosis mayor, hemorragia mayor, transformación o muerte¹⁰.
- **Esto destaca la importancia de un control exhaustivo del recuento sanguíneo¹⁰.**



CONCLUSIONES

1. El objetivo de tratamiento en la PV consiste, principalmente, en evitar los eventos trombóticos y/o hemorrágicos¹⁰, lo que se consigue alcanzando una RHC (hematocrito <45% en varones y <42% en mujeres, así como unos leucocitos <10x10⁹/L y plaquetas <400x10⁹/L)^{2,11}, ya que se ha demostrado que la presencia de leucocitosis y/o trombocitosis incrementa el riesgo trombótico³.
2. Es muy importante estar alerta ante las posibles R/I a HU, ya que la aparición de estas puede reducir la SG de 15 a 5 años. Cuando aparece una resistencia se debe actuar lo antes posible⁴ siguiendo las recomendaciones, tanto del grupo GEMFIN¹² como de la ELN³.
3. Es crucial mantener el Hto en los valores recomendados, ya que el tener un valor mayor sobre estos multiplica por 4 la posibilidad de muerte por eventos trombóticos².
4. En los ensayos clínicos RESPONSE I y II, Jakavi® demostró ser eficaz para mantener el Hto <45%, con más del 60% de los pacientes con control del Hto, mientras que en el brazo de MTD el porcentaje de estos pacientes es ≤20%^{7,8}.
5. Igualmente, en el ensayo MAJIC, que también comparaba Jakavi® con la MTD, los pacientes con Jakavi® presentaban un **Hto más bajo y con menos necesidades de flebotomías**, que por consiguiente se tradujo también en menor tasa de trombosis y mayor supervivencia¹⁰.



NECESIDAD DE FLEBOTOMÍAS



Descubre más en

HematoPro

Accede a la
FT de Jakavi®
escaneando
este QR



*A pesar de 3 meses de tratamiento o con 2 g/día de HU o a la máxima dosis tolerada². ²No solo los relacionados con la esplenomegalia².

Referencias: **1.** Marchetti M, et al. Appropriate management of polycythaemia vera with cytoreductive drug therapy: European LeukemiaNet 2021 recommendations. *Lancet Haematol.* 2022 Apr;9(4):e301-e311. **2.** McMullin MF, et al. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol.* 2016;172(3):337-49. **3.** Marchioli R, et al. CYTO-PV Collaborative Group. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013 Jan 3;368(1):22-33. **4.** Alvarez-Larrán A, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood.* 2012;119(6):1363-1369. **5.** Tefferi A, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia.* 2013;27(9):1874-1881. **6.** Alvarez-Larrán A, et al; Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia Negativas. Risk of thrombosis according to need of phlebotomies in patients with polycythemia vera treated with hydroxyurea. *Haematologica.* 2017 Jan;102(1):103-109. **7.** 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(1):88-99. **8.** Vannucchi AM, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2015 Jan 29;372(5):426-35. **9.** Harrison CN, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 1;41(19):3534-3544. **10.** Harrison CN, et al. Ruxolitinib Versus Best Available Therapy for Polycythemia Vera Intolerant or Resistant to Hydroxycarbamide in a Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 1;41(19):3534-3544. Supplemental Data. **11.** Spivak JL. Polycythemia Vera. *Curr Treat Options Oncol.* 2018 Mar 7;19(2):12. **12.** Manual de recomendaciones en neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas. 2025. Disponible en: <https://manual-gemfin2025.gemfin.org/indice/>

BMO: biopsia de médula ósea; **ELN:** European LeukemiaNet; **GEMFIN:** Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Filadelfia Negativas; **Hb:** hemoglobina; **Hto:** hematocrito; **HU:** hidroxycarbamida; **MTD:** mejor terapia disponible; **NA:** no aplica; **PV:** policitemia vera; **RHC:** respuesta hematológica completa; **R/I:** Resistencia/Intolerancia; **SG:** supervivencia global.

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 €.