

CASO CLÍNICO 4

Keep Calm and Don't Stop Treatment

Dr. Jesús Feliu Sánchez y Dr. Ricardo García Muñoz | Departamento de Hematología y Hemoterapia. Hospital San Pedro (Logroño, La Rioja)

En diciembre de 2002 fue remitido a la consulta externa de Hematología un varón de 58 años de edad por el hallazgo, en una analítica de rutina realizada por otro motivo, de una trombocitosis con una cifra de plaquetas de $856 \times 10^9/l$, con cifras de hemoglobina y leucocitos dentro de la normalidad. No se disponía de analíticas previas.

Anamnesis y exploración física

En su valoración inicial en la consulta, el paciente se encontraba asintomático. No presentaba síntomas derivados de afectación vascular periférica (eritromelalgia, isquemia digital o cianosis), afectación neurológica (cefalea, vértigos, parestesias, síncope o alteraciones visuales), ni había presentado sangrados o eventos trombóticos venosos o arteriales.

El paciente era exfumador, sin otros factores de riesgo cardiovascular, y no presentaba antecedentes personales de interés. No tomaba ninguna medicación de forma habitual.

La exploración física no mostró alteraciones significativas, sin existencia de visceromegalias palpables.

Diagnóstico y evolución

Ante la ausencia de enfermedades de base que justificasen una trombocitosis reactiva, se solicitó un estudio hematológico para descartar una neoplasia mieloproliferativa crónica (NMPc), con analítica completa (incluyendo la mutación *JAK2 V617F* y el estudio del reordenamiento *BCR-ABL*) y una ecografía abdominal.

La analítica, de enero de 2003, confirmó una trombocitosis de $885 \times 10^9/l$, con el resto del hemograma y el estudio bioquímico dentro de la normalidad. En la morfología de sangre periférica se observaban unas plaquetas morfológicamente normales, sin signos de displasia en las 3 series hematopoyéticas, y ausencia de dacriocitos. El estudio genético de la mutación *JAK2 V617F* y el reordenamiento *BCR-ABL* resultó negativo. El proteinograma y el estudio del patrón férrico fueron normales, descartándose la ferropenia como causa de la trombocitosis, y no existía déficit de ácido fólico ni de vitamina B₁₂. La VSG y otros reactantes de fase aguda resultaron normales y los valores de eritropoyetina se encontraban en rango de normalidad. Los estudios de agregación plaquetar fueron, asimismo, normales. La ecografía abdominal descartó la presencia de hepatoesplenomegalia, sin que se objetivasen alteraciones significativas (figura 1).

Ante la trombocitosis persistente no justificada, con negatividad de la mutación *JAK2 V617F* y del reordenamiento *BCR-ABL*, se solicitó un estudio genético complementario de mutaciones del gen de la calreticulina (CALR), que resultó positivo.

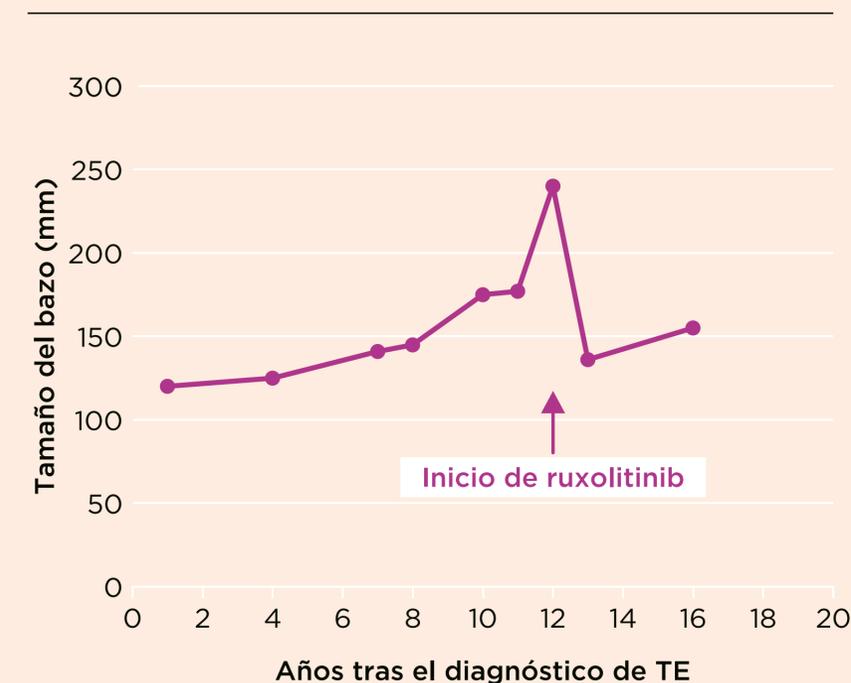
El paciente se negó a la realización de un aspirado-biopsia de médula ósea (AMO-BMO), por lo que al diagnóstico no se realizó esta prueba.

Con estos resultados el paciente ya cumpliría en esos momentos 3 de los 4 criterios de la OMS para el diagnóstico de una NMPc tipo trombocitemia esencial (TE)¹:

- Trombocitosis persistente $>450 \times 10^9/l$.
- Presencia de un marcador clonal (mutaciones del gen de la CALR).
- No evidencia, según criterios de la OMS, de policitemia vera, mielofibrosis primaria, leucemia mieloide crónica, síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mieloide.

Con la sospecha diagnóstica de TE en un paciente de bajo riesgo (edad <60 años, ausencia de eventos trombóticos, no hemorragia grave y cifra de plaquetas $<1.500 \times 10^9/l$), en febrero de 2003 se inició tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a dosis de 100 mg/24 h^{2,3}.

FIGURA 1 Evolución del tamaño del bazo desde el diagnóstico



INICIO DEL CASO	ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN	DIAGNÓSTICO Y EVOLUCIÓN	CONCLUSIÓN	BIBLIOGRAFÍA DEL CASO	COMENTARIO DE LOS REVISORES	PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN
-----------------	-------------------------	--------------------------------	------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

En junio de 2005, cuando el paciente cumplía 60 años de edad, se asoció tratamiento con 5-hidroxiurea (5-HU), 500 mg/12 h, con ajuste mensual de dosis para intentar mantener la cifra de plaquetas por debajo de $400 \times 10^9/l^{2,3}$. A pesar del aumento progresivo de la dosis de 5-HU, la cifra mínima de plaquetas que se alcanzó fue de $429 \times 10^9/l$ en septiembre de 2006, con posterior nuevo aumento de las plaquetas.

En junio de 2007 se suspendió la 5-HU por refractariedad (con cifras de plaquetas $>500 \times 10^9/l$ de forma mantenida) y se inició tratamiento con anagrelida 0,5 mg/12 h⁴, con buena respuesta inicial (plaquetas: $354 \times 10^9/l$ en julio de 2007) y buena tolerancia. La cifra de plaquetas se mantuvo estable entre $150 \times 10^9/l$ y $350 \times 10^9/l$ durante 5 años, con dosis de anagrelida de 0,5 mg/12 h a 0,5 mg/8 h. Los controles ecográficos anuales mostraban una esplenomegalia moderada homogénea estable, en torno a 145 mm de diámetro máximo, hasta que en enero de 2012 se objetivó progresión de la esplenomegalia hasta 175 mm, con una vena esplénica prominente de 13 mm de calibre (figura 1). En esos momentos, el paciente refería ocasionales síntomas digestivos inespecíficos.

En enero de 2013, el hemograma mostró una ligera anemia (Hb de 11 g/dl), y en la morfología de sangre periférica se observó la presencia de dacriocitos, por lo que con sospecha de progresión de la TE a mielofibrosis (MF) secundaria, se solicitó una biopsia de médula ósea (BMO) y una ecografía abdominal. En la BMO destacaba una pérdida marcada del tejido hematopoyético sobre una proliferación hiperplásica de las tres series hematopoyéticas, llamando la atención la presencia de megacariocitos focalmente abundantes, y observándose una marcada fibrosis reticulínica y una ligera fibrosis colágena. La ecografía abdominal de enero de 2013 mostraba una esplenomegalia homogénea a 177 mm, con dilatación del eje esplenoportal (figura 1).

Clínicamente, el paciente inició un cuadro de sensación de plenitud gástrica precoz, que posteriormente asoció frecuente dolor abdominal en el hemiabdomen izquierdo.

Con el diagnóstico de TE evolucionada a MF secundaria¹ con esplenomegalia masiva sintomática, se planteó la posibilidad de realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, pero el paciente en esos momentos ya tenía 74 años de edad, presentaba un mal estado general, con un ECOG >2 , y no se disponía de donante familiar HLA idéntico. Ante la progresión de las molestias digestivas del paciente, secundarias a la esplenomegalia masiva, se administró radioterapia esplénica en diciembre de 2014, sin respuesta.

En febrero de 2015 se suspendió el tratamiento con anagrelida y se inició tratamiento con ruxolitinib 20 mg/12 h, por una NMPc tipo TE evolucionada a MF secundaria, con esplenomegalia masiva sintomática y anemia secundaria a la MF (Hb: 8,1 g/dl)⁵⁻⁸. Tras el inicio del tratamiento con ruxolitinib se produjo un empeoramiento de las cifras de Hb, precisando el paciente su primera transfusión de concentrados de hematíes. En los primeros 5 meses de tratamiento precisó soporte transfusional con 2 concentrados de hematíes al mes y tratamiento con eritropoyetina (EPO) semanal (figura 2).

De forma progresiva, se produjo una lenta mejoría analítica de la anemia (figura 2) y, tras 7 meses de tratamiento con ruxolitinib, se objetivó una gran reducción de la esplenomegalia (la ecografía abdominal de septiembre de 2015 mostraba una esplenomegalia homogénea de 136 mm), con práctica desaparición de las molestias digestivas. Tras 18 meses de tratamiento inició una mejoría progresiva de la anemia, aunque seguía precisando EPO y ocasional soporte transfusional. Al alcanzar los 24 meses de tratamiento

se resolvió la anemia y se suspendió la EPO, sin que precisara más transfusión de concentrados de hematíes **(figura 2)**.

En la actualidad (junio de 2019) el paciente sigue en tratamiento con ruxolitinib 10 mg/24 h, ya no precisa EPO y tiene una Hb de 15 g/dl, habiendo pasado más de dos años sin soporte transfusional. Desde el inicio del tratamiento con ruxolitinib, la cifra de plaquetas se ha mantenido $<400 \times 10^9/l$ **(figura 3)** y los leucocitos han permanecido dentro del rango de normalidad. En cuanto a la sintomatología, no refiere síntomas digestivos y en la última ecografía abdominal realizada (diciembre de 2018) presentaba una esplenomegalia homogénea de 155 mm **(figura 1)**.

FIGURA 2 Evolución de la cifra de hemoglobina desde el inicio de tratamiento con ruxolitinib

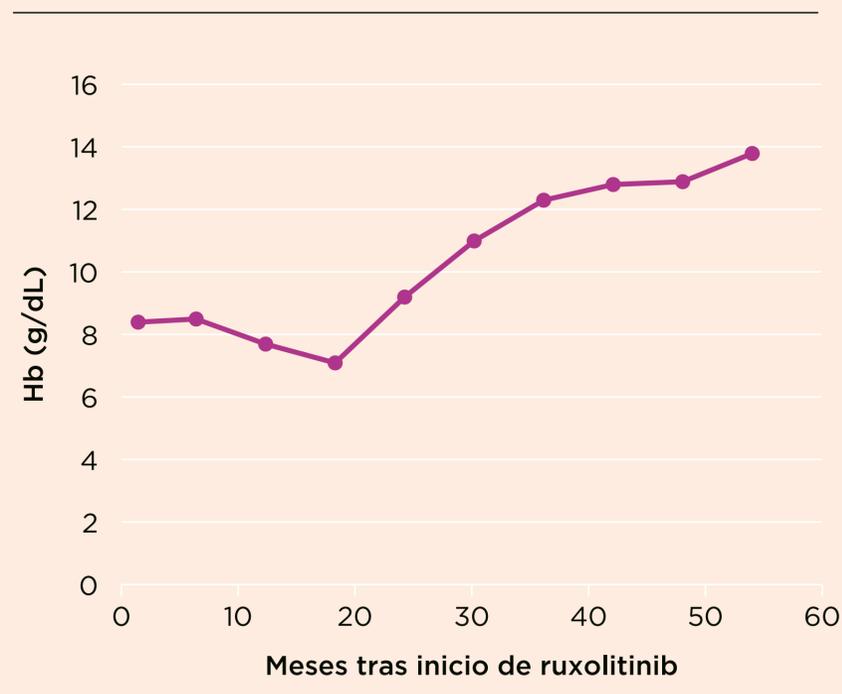


FIGURA 3 Evolución de la cifra de plaquetas desde el inicio de tratamiento con ruxolitinib



Conclusión

Se trata de un paciente que presenta una NMPc tipo TE que ha recibido múltiples tratamientos previos con mala respuesta y progresión a MF secundaria, con anemia transfusión-dependiente y esplenomegalia masiva sintomática, con gran alteración de su calidad de vida. Cuando progresa a MF secundaria, el paciente ya no es candidato a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, por lo que el pronóstico *a priori* es malo, debido a la ausencia de un tratamiento potencialmente curativo. Cuando inicia tratamiento con ruxolitinib, el paciente pasa a ser transfusión-dependiente, y tiene una gran esplenomegalia sintomática. Durante el primer año de tratamiento se produce una franca reducción de la esplenomegalia, pero clínicamente la mejoría de sus síntomas digestivos es lenta y sigue precisando altos requerimientos transfusionales. Es a partir de los 18 meses de tratamiento con ruxolitinib cuando inicia una franca mejoría clínica, y tras 24 meses de tratamiento ya presenta independencia transfusional.

En este paciente, a pesar de ser un respondedor lento, se ha conseguido alcanzar los objetivos de respuesta hematológica, reducción de la esplenomegalia y control de los síntomas digestivos, mejorando su calidad de vida de forma significativa. Si se hubiera suspendido el tratamiento con ruxolitinib tras 12 meses por ineficacia (persistencia de síntomas digestivos y dependencia transfusional), probablemente el paciente no habría alcanzado la buena situación clínica y analítica que presenta en la actualidad. Debido a la gran reducción de la esplenomegalia objetivada por ecografía en los primeros meses de tratamiento, se decidió mantener el tratamiento con ruxolitinib, objetivándose una espectacular respuesta tardía. En conclusión, en ocasiones debe mantenerse la calma antes de tomar decisiones terapéuticas que podrían ser precipitadas:

“Keep Calm and Don’t Stop Treatment”

Bibliografía del caso

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, editors. WHO classification of tumours, 4th ed., Vol. 2. Lyon: IARC, 2017; 16-96.
2. Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. 2ª Edición, 2016. Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativa (GEMFIN). Coordinadores: Dr. Carles Besses y Dr. Francisco Cervantes. Disponible en: <http://www.gemfin.es/docs/app/GuiaGEMFIN.pdf>
3. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057-69.
4. Gisslinger H, Gotic M, Holowiecki J, et al; ANAHYDRET Study Group. Anagrelide compared with hydroxyurea in WHO-classified essential thrombocythemia: the ANAHYDRET Study, a randomized controlled trial. *Blood*. 2013; 121(10): 1720-8.
5. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. *New Engl J Med*. 2012; 366: 787-98.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo- controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *New Engl J Med*. 2012; 366: 799-807.
7. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. 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).
8. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. *Leukemia*. 2016; 30: 1701-7.

Comentario

La anemia en la mielofibrosis es multifactorial, influyendo la fibrosis, la hematopoyesis extramedular, el secuestro esplénico, el aumento del volumen plasmático, la inflamación, los sangrados y las terapias^{1,2}.

Ruxolitinib es casi siempre el tratamiento farmacológico de elección en el paciente con mielofibrosis que se presenta con gran esplenomegalia y síntomas en base a los ensayos COMFORT-I y COMFORT-II³⁻⁷. Sin embargo, ruxolitinib no está exento de efectos adversos, siendo la anemia y la trombopenia los más importantes. El inicio del tratamiento con ruxolitinib se asocia a un descenso de la hemoglobina entre 1-3 g/dl hasta la semana 12, lo cual es clínicamente relevante, sobre todo en pacientes que basalmente tenían valor de hemoglobina menor de 10 g/dl. Por ello, algunos pacientes pueden volverse dependientes de transfusiones después de iniciar la terapia con ruxolitinib. A partir de la semana 12 la hemoglobina empieza a aumentar para alcanzar lentamente un valor casi igual al basal. El recuento de plaquetas baja aproximadamente un 40% en las primeras 8 semanas y luego se estabiliza, por este motivo se recomienda reducir la dosis inicial de ruxolitinib a 15 mg cada 12 h en pacientes con recuento basal de plaquetas $\leq 200,000/\mu\text{l}$. En cambio, no se recomienda ajustar la dosis en base a la hemoglobina salvo grados muy severos de anemia con compromiso vital.

Es muy importante conocer el efecto de ruxolitinib sobre la hemoglobina para tomar medidas preventivas, especialmente en pacientes con comorbilidad cardiovascular. La principal medida es el control estrecho de las citopenias, con controles clínicos y analíticos cada 2 semanas durante los primeros 3 meses, el apoyo transfusional y el ajuste de dosis de ruxolitinib en base a los recuentos de plaquetas. Si la tolerancia hematológica a ruxolitinib es buena, las revisiones se pueden ir espaciando progresivamente hasta los 3 meses. El paciente debe ser informado del probable empeoramiento de la anemia al inicio de la terapia con ruxolitinib y sobre la posibilidad de necesitar transfusiones de hematíes. Los agentes eritropoyéticos son efectivos en la mielofibrosis. El nivel basal de eritropoyetina $< 125 \text{ U/l}$ y la independencia transfusional son factores predictivos de una mejor respuesta a la eritropoyetina⁸. Aunque la experiencia publicada es limitada, no parece que el tratamiento con ruxolitinib afecte a la respuesta a los agentes eritropoyéticos. Otras estrategias, como las dosis bajas de ruxolitinib al inicio de la terapia o las terapias de combinación, están en fase de ensayo. El descenso de la hemoglobina secundario a ruxolitinib es clínicamente relevante para el manejo de los pacientes, pero no parece tener un efecto adverso sobre la supervivencia⁹⁻¹⁰.

El efecto mielosupresor de ruxolitinib es previsible por su mecanismo de acción a través de la inhibición de *JAK2* implicada en la eritropoyesis y trombopoyesis¹¹. Hay que tener en cuenta que los inhibidores de *JAK2* no son específicos de la forma mutada. Sin embargo, no hay una explicación clara de por qué la hemoglobina se recupera parcialmente a partir de la semana 12. Se ha sugerido que el efecto antiinflamatorio de ruxolitinib mediado por la inhibición de *JAK1* pudiera tener un efecto favorable sobre la anemia. Otra explicación sería la reducción de la hemodilución y el secuestro esplénico cuando hay respuesta esplénica. También podría ser relevante el hecho de que muchos pacientes precisan una reducción de la dosis de ruxolitinib en las primeras 12 semanas por la trombopenia.

El caso presentado por los doctores Feliu y García Muñoz es muy interesante por varios motivos, sobre todo por la inesperada respuesta hematológica, con resolución de la dependencia transfusional y de la necesidad de administrar eritropoyetina, alcanzando valores

normales de hemoglobina. También se produjo una respuesta esplénica casi completa y se podría especular que ésta pudo haber influido en el aumento de la hemoglobina al eliminar el factor de secuestro esplénico. Otra posibilidad sería una remisión morfológica con reducción de la fibrosis, pero no se ha realizado una segunda biopsia ósea que lo evidencie. La resolución de la fibrosis medular se ha visto en una minoría de pacientes, y precisa un largo tiempo de terapia^{7,12}.

Los autores enfatizan la conveniencia de ser pacientes y mantener el tratamiento con ruxolitinib para maximizar el beneficio. Los datos a largo plazo de los ensayos COMFORT sugieren que la terapia prolongada parece tener un efecto favorable en la fibrosis medular, la carga alélica y la supervivencia⁷ sin la aparición de nuevas toxicidades.

Por último, a propósito del caso con mutación en *CALR*, merece la pena recordar que ruxolitinib parece comportarse igual en cuanto a respuesta esplénica y en la evolución de las citopenias con independencia del estado mutacional *CALR* o *JAK2V617F* y de la presencia o no de mutaciones adicionales de riesgo^{3,7,13}.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

Bibliografía

1. Naymagon L, Mascarenhas J. Myelofibrosis-Related Anemia: Current and Emerging Therapeutic Strategies, HemaSphere. 2017; 1(1):e1.
2. Vainchenker W, Favale F. Myelofibrosis, JAK2 inhibitors and erythropoiesis. Leukemia. 2013; 27(6): 1219-23.
3. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. A double-blind, placebo- controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. New Engl J Med. 2012; 366: 799-807.
4. Harrison C, Kiladjian JJ, Al-Ali HK, et al. JAK inhibition with ruxolitinib versus best available therapy for myelofibrosis. New Engl J Med. 2012; 366: 787-98.
5. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian JJ, et al. COMFORT-II investigators. 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): 4047-53.
6. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, et al. 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).
7. Harrison CN, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, et al. Long-term findings from COMFORT-II, a phase 3 study of ruxolitinib vs best available therapy for myelofibrosis. Leukemia. 2016; 30: 1701-7.
8. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, et al. Predictive factors for anemia response to erythropoiesis-stimulating agents in myelofibrosis. Eur J Haematol. 2017; 98(4): 407-14.
9. Al-Ali HK, Stalbovska V, Gopalakrishna P, et al. Impact of ruxolitinib treatment on the hemoglobin dynamics and the negative prognosis of anemia in patients with myelofibrosis. Leuk Lymphoma. 2016; 57(10): 2464-7.
10. Verstovsek S, Gotlib J, Mesa RA, Vannucchi AM, et al. Long-term survival in patients treated with ruxolitinib for myelofibrosis: COMFORT-I and -II pooled analyses. J Hematol Oncol. 2017; 10(1): 156.
11. Vainchenker W, Leroy E, Gilles L, et al. JAK inhibitors for the treatment of myeloproliferative neoplasms and other disorders. F1000Res. 2018; 7: 82.
12. Kvasnicka HM, Thiele J, Bueso-Ramos CE, Sun W, Cortes J, Kantarjian HM, et al. Changes in bone marrow morphology in patients with myelofibrosis treated for up to 5 years with either ruxolitinib or best available therapy. Haematologica. 2014; 99(Suppl 1): 127 (abstract P405).
13. Guglielmelli P, Biamonte F, Rotunno G, et al. Impact of mutational status on outcomes in myelofibrosis patients treated with ruxolitinib in the COMFORT-II study. Blood. 2014; 123(14): 2157-60.

PREGUNTA 1

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es cierta respecto a la anemia y Jakavi en su ficha técnica para la MF?

A. La anemia menor de 10 g/dl es una contraindicación absoluta al tratamiento.

B. Si la Hemoglobina baja 2 puntos con Jakavi, se debe suspender.

C. En la ficha técnica no apareceninguna contraindicación para el uso de Jakavi en el paciente con anemia.

PREGUNTA 2

Respecto a la importancia del bazo en la mielofibrosis:

- A.** No tiene ninguna relación con la mortalidad, ya que no está en el IPSS (se hizo un análisis estadístico multivariante y salió que no era significativa).
- B.** Está relacionado con la morbimortalidad, no aparece en el IPSS porque no estaba en los parámetros medidos.

PREGUNTA 3

En el caso de considerar el tratamiento con Jakavi, se debe tener en cuenta que es probable una reducción de la hemoglobina que alcanza su nadir en una mediana de:

A. 3 meses.

B. 2 semanas.

C. Nunca se produce.

PREGUNTA 4

En el caso del tratamiento con Jakavi en MF y la disminución de la esplenomegalia y los síntomas, se debe tener en cuenta que la mejora en ambos parámetros:

A. Es simultánea.

B. Primero va la mejora de la esplenomegalia y después mejoran los síntomas.

C. Primero suelen mejorar los síntomas, y después, mejora la esplenomegalia.

Bibliografía de la autoevaluación

1. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjian JJ, Hehlmann R, Reiter A, Cervantes F, Harrison C, Mc Mullin MF, Hasselbalch HC, Koschmieder S, Marchetti M, Bacigalupo A, Finazzi G, Kroeger N, Griesshammer M, Birgegard G, Barosi G. Philadelphia chromosome- negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. 2018; 32(5): 1057-69.
2. Ficha técnica de ruxolitinib (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jakavi>
3. Hernández-Boluda JC, Correa JG, García-Delgado R, Martínez-López J, Álvarez-Larran A, Fox ML, García-Gutiérrez V, Pérez-Encinas M, Ferrer-Marín F, Mata-Vázquez MI, Raya JM, Estrada N, García S, Kerguelen A, Duran MA, Albors M, Cervantes F. Predictive factors for anaemia response to erythropoiesis stimulating agents in myelofibrosis. *European Journal of Haematology*. 2016; 98: 407-14.
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. Palandri D, Palumbo G A, Bonifacio M, et al. Durability of spleen response affects the outcome of ruxolitinib-treated patients with myelofibrosis: Results from multicentre study on 284 patients. *Leuk Res*. 2018;74:86-88.
6. Al-Ali HK, Griesshammer 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.
7. 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.
8. 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.



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>.

