

# RUXOLITINIB

## Mielofibrosis con esplenomegalia / otros síntomas

Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto  
Servicio de Salud del Principado de Asturias  
Enero 2017

### ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME .....	1
2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD.....	2
3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. ....	5
4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	6
5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. ....	17
6. AREA ECONÓMICA.....	20
7. AREA DE CONCLUSIONES.....	21

### Glosario:

**HR:** hazard ratio

**NS:** no significativo

**PV:** policitemia vera

**TE:** trombocitemia esencial

**Citar este informe como:** Sánchez Rodríguez AI. *Ruxolitinib en mielofibrosis con esplenomegalia / otros síntomas.* (Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto del Principado de Asturias). Junio 2016.

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

**Fármaco:** Ruxolitinib

**Indicación clínica solicitada:** mielofibrosis con síntomas y/o esplenomegalia

**Autores / Revisores:** Ana Isabel Sánchez Rodríguez / José Miguel Brea Corral. Servicio de Farmacia. Hospital Álvarez-Buylla (Mieres)

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** ninguno

## 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

### 2.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico:** Ruxolitinib

**Nombre comercial:** Jakavi

**Laboratorio:** Novartis Farmacéutica

**Grupo terapéutico.** Otros agentes antineoplásicos. **Código ATC:** L01XE18

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** dispensación hospitalaria.

**Información de registro:** centralizado EMA

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL + IVA (2)
JAKAVI comp 5 mg	56	698272	21,53 €
JAKAVI comp 15 mg	56	698273	52,33 €
JAKAVI comp 20 mg	56	698274	52,33 €

### 2.2 Área descriptiva del problema de salud

#### 2.2.a Descripción estructurada del problema de salud

##### Definición y manifestaciones clínicas

La mielofibrosis primaria es una neoplasia mieloproliferativa crónica caracterizada por una eritropoyesis inefectiva y un depósito de tejido fibroso conectivo (reticulina o colágeno) en la médula ósea(1).

La expansión clonal de una célula madre pluripotente origina una proliferación predominante de precursores megacariocíticos y granulocíticos en la médula ósea. Durante el desarrollo de la enfermedad, las citoquinas liberadas provocan un depósito reactivo de tejido fibroblástico policlonal, con la consiguiente fibrosis, neoangiogénesis y osteoesclerosis. Esto conduce a la reducción del tejido hematopoyético normal y a la hematopoyesis extramedular en diversos órganos, especialmente a nivel esplénico(2) (3).

La mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial (TE) o policitemia vera (PV) es una evolución de estas patologías que se caracteriza por la aparición de datos clínicos compatibles con mielofibrosis, así como por un aumento de la fibrosis medular(2). El término mielofibrosis hará referencia tanto a la mielofibrosis primaria como a la secundaria post-TE o post-PV.

En los pacientes con mielofibrosis, la sintomatología es uno de los factores limitantes para desarrollar una vida normal. Aproximadamente en el 50-70% de los pacientes con mielofibrosis primaria aparece fatiga general y en un 25-50% síntomas relacionados con el crecimiento del bazo (saciedad precoz, dolor abdominal...). Entre un 5-20% presentan signos de hipermetabolismo tales como fiebre, dolor óseo y sudoración nocturna. Puede aparecer también prurito, hipertensión pulmonar y pérdida de peso. La hematopoyesis extramedular produce esplenomegalia en un 90% de los pacientes y hepatomegalia en un 40-70%. Puede desarrollarse hipertensión portal y complicaciones como ascitis, varices esofágicas y gástricas, sangrado gastrointestinal y encefalopatía hepática.(2) (3).

En las pruebas de laboratorio aparece anemia con hemoglobina menor de 10 g/ dL en aproximadamente un 50% de pacientes con mielofibrosis. Después del inicio de la anemia, la mayoría de pacientes experimentan progresivas disminuciones de hemoglobina que frecuentemente requieren transfusiones. Los recuentos de leucocitos y plaquetas son variables

(puede aparecer trombocitosis, trombocitopenia, leucocitosis o leucopenia), pero la trombocitopenia se hace más común a medida que avanza la enfermedad (2) (3).

### Incidencia y prevalencia

La incidencia de mielofibrosis primaria se estima entre 0,5-1.5 casos nuevos al año por 100.000 habitantes. Ocurre con mayor frecuencia entre la sexta y séptima década de la vida, aunque hasta un 15% de pacientes son menores de 50 años al diagnóstico(2) (3) (4).

La incidencia de policitemia vera (PV) es de aproximadamente 0,4-2,8 por cada 100,000 habitantes cada año(5). La trombocitemia esencial (TE) tiene una incidencia cercana a 0,4-1,7 por cada 100,000 habitantes cada año(5). Aproximadamente un 15% de los pacientes con PV y menos de un 5% con TE evolucionan a mielofibrosis a los 10-20 años(6).

La prevalencia de mielofibrosis primaria en Europa es aproximadamente 3 personas/ 100.000 habitantes y la de mielofibrosis secundaria es < 3 personas/ 100.000 habitantes(4) (7).

### Evolución/pronóstico

La enfermedad tiene un claro impacto negativo en la supervivencia (mediana de supervivencia 5,7 años)(8). Entre las causas de muerte se incluye la progresión a leucemia aguda, que puede ocurrir en un 5-20% de los pacientes; sin embargo, la mayoría de las muertes son derivadas de la comorbilidad asociada, sobre todo de los eventos vasculares (fallo cardiaco o embolismo pulmonar), de la hematopoyesis extramedular (fallo hepático, fallo renal o hipertensión portal) y de las citopenias (infección o sangrado)(2).

### Grados de gravedad(2)

Dynamic International Prognostic models Scoring System (**DIPSS-plus**) en mielofibrosis primaria

VARIABLES	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 65 años</li> <li>• Hb &lt; 10 g/ dL</li> <li>• Leucocitosis &gt; 25 x 10<sup>9</sup>/ L</li> <li>• Blastos circulantes ≥ 1%</li> <li>• Síntomas constitucionales</li> <li>• Plaquetas &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/ L</li> <li>• Requerimientos transfusionales de concentrados de hemáties</li> <li>• Cariotipo desfavorable*</li> </ul>
ESTRATIFICACION DE RIESGO	
0	Bajo riesgo (supervivencia media 15,4 años)
1	Riesgo intermedio-1 (supervivencia media 6,5 años)
2-3	Riesgo intermedio-2 (supervivencia media 2,9 años)
≥ 4	Alto riesgo (supervivencia media 1,3 años)
*Cariotipo complejo o dos alteraciones que incluyan: +8, -7/7q-, i (17q), inv (3), -5/5q 12p-, 11q23	

### 2.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos es el único tratamiento curativo en pacientes con mielofibrosis; sin embargo, muchos pacientes no son candidatos debido a edad

avanzada, pobre estado de salud, carencia de donante adecuado, elevada morbilidad y mortalidad (15-40%) del procedimiento (2)(9).

*El resto de opciones de tratamiento no tienen demasiada validez. Se trata de opciones paliativas, dirigidas a controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida. No hay evidencia de que el tratamiento de pacientes asintomáticos mejore la supervivencia(6).*

**Tratamiento de la esplenomegalia/síntomas.** Existen diferentes opciones (2) (6) (10) (11):

- *Hidroxiurea:* se viene considerando primera línea en ausencia de citopenia, ya que éste es su principal efecto adverso (mejora un 45% de los pacientes, con una duración media de la respuesta de un año)(9).
- *Talidomida o lenalidomida* junto con *prednisona* obtendrían respuesta en un porcentaje bajo de pacientes (10-30%).
- *Esplenectomía:* indicada en esplenomegalia o anemia refractarias al tratamiento, hipertensión portal sintomática o síntomas catabólicos graves, incluida caquexia. Alto riesgo de complicaciones (5-10% mortalidad perioperatoria). Suele controlar la sintomatología constitucional, pero resulta inútil en los casos de trombopenia intensa. Su eficacia para mejorar la anemia con requerimiento transfusional es limitada(11).
- *Radiación esplénica:* usualmente sólo proporciona un beneficio transitorio (3-6 meses). Podría estar indicada cuando existe contraindicación para la cirugía. En un tercio de los casos provoca pancitopenia grave y prolongada, asociada a cierta mortalidad.

**Tratamiento de la anemia** (2) (6) (10) :

- *Transfusiones*
- *Eritropoyetina*
- *Anabolizantes (danazol)*
- *Corticoides*
- Inmunomoduladores: *talidomida, lenalidomida* (mejoran la anemia en una cuarta parte de los casos y pueden elevar la cifra de plaquetas)(11).

**Tratamiento de la hematopoyesis extramedular** (6):

- Radiación

### 2.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares		
	RUXOLITINIB	HIDROXIUREA
Presentación	Jakavi comp 5, 10, 15 y 20 mg	Hydrea cáps 500 mg
Posología	15-20 mg/ 12 h	5-15 mg/ kg/ 24 h
Indicación aprobada en ficha técnica	Mielofibrosis. Policitemia vera.	Síndromes mieloproliferativos (mielofibrosis, trombocitemia esencial, policitemia vera, leucemias mieloides crónicas y síndromes relacionados).
Efectos adversos	Anemia, trombocitopenia, neutropenia, diarrea, dolor de cabeza.	Depresión médula ósea (leucopenia, anemia, trombocitopenia), gastrointestinales, piel.
Coste tratamiento / año	38.198 €	125 €

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	5

### 3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 3.1 Mecanismo de acción.

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de las quinasas JAK1 y JAK2. Estas quinasas median la transducción de señales de varias citoquinas y factores de crecimiento que son importantes para la hematopoyesis y la función inmune.

La mielofibrosis y la policitemia vera son neoplasias proliferativas que están asociadas a la disregulación de la transducción de señales de las proteínas JAK1 y JAK2.

#### 3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación(12).

EMA(12) [23/08/12]

*Mielofibrosis*: tratamiento de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con la enfermedad en pacientes adultos con mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.

Policitemia vera: tratamiento de pacientes adultos con policitemia vera que son resistentes o intolerantes a hidroxiurea.

FDA(13): [16/11/2011]

*Mielofibrosis*: de intermedio o alto riesgo, incluida mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial.

Policitemia vera: tratamiento de pacientes con policitemia vera que tienen una respuesta inadecuada o son intolerantes a hidroxiurea.

#### 3.3 Posología, forma de preparación y administración.

##### Dosis inicial:

15 mg dos veces al día para pacientes con un recuento de plaquetas entre 100.000 y 200.000/mm<sup>3</sup> y de 20 mg dos veces al día para pacientes con un recuento > 200.000/mm<sup>3</sup>.

Existe información limitada para recomendar una dosis inicial en pacientes con recuentos de plaquetas entre 50.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>. La dosis inicial máxima recomendada en estos pacientes es de 5 mg dos veces al día, con ajustes posteriores cuidadosos.

##### Modificaciones de la dosis:

Las dosis se deben ajustar en base a la seguridad y a la eficacia. Se debe interrumpir el tratamiento cuando el recuento de plaquetas sea inferior al 50.000/mm<sup>3</sup> o el recuento absoluto de neutrófilos sea inferior a 500/mm<sup>3</sup>. Tras la recuperación de los recuentos sanguíneos por encima de estos niveles se puede reiniciar el tratamiento a la dosis de 5 mg dos veces al día y aumentarlo gradualmente en base a un control cuidadoso del hemograma completo.

Si el recuento de plaquetas disminuye por debajo de 100.000/mm<sup>3</sup>, se debe considerar una reducción de la dosis con el objetivo de evitar interrupciones del tratamiento debidas a trombocitopenia.

Si se considera que la eficacia es insuficiente y los recuentos sanguíneos son adecuados, se puede aumentar la dosis en 5 mg dos veces al día hasta una dosis máxima de 25 mg dos veces al día.

La dosis inicial no se debe aumentar dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento y después no más frecuentemente que en intervalos de dos semanas.

#### **Interrupción del tratamiento:**

Puede continuarse mientras el balance beneficio-riesgo se mantenga positivo. Debe interrumpirse después de 6 meses si no se ha observado una reducción en el tamaño del bazo o una mejoría de síntomas respecto al inicio del tratamiento.

Para los pacientes que hayan presentado algún grado de mejoría clínica, se recomienda interrumpir el tratamiento si mantienen un aumento en la longitud del bazo de un 40% respecto al tamaño inicial (equivalente aproximadamente a un aumento total de tamaño de un 25%) y no presentan ninguna mejoría adicional tangible en los síntomas relacionados con la enfermedad.

Si se requiere una discontinuación del tratamiento, deberá de hacerse de forma escalonada(6).

### **3.4 Utilización en poblaciones especiales.**

#### **Población pediátrica:**

No se ha establecido la eficacia y seguridad en niños hasta 18 años de edad.

#### **Mayores de 65 años:**

No se recomiendan ajustes de dosis adicionales en pacientes de edad avanzada.

#### **Insuficiencia renal:**

No es necesario ajuste en insuficiencia renal leve o moderada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min) se debe reducir aproximadamente un 50% la dosis inicial y administrarse dos veces al día. Existen recomendaciones específicas para pacientes en hemodiálisis.

#### **Insuficiencia hepática:**

Reducir un 50% la dosis y administrar dos veces al día.

### **3.5 Farmacocinética.**

Se absorbe rápidamente por vía oral en un 95% o más. No se observan cambios clínicamente relevantes tras la administración con comida de alto contenido graso.

Se elimina principalmente por metabolismo a través sobre todo de CYP3A4 (>50%), con una contribución adicional de CYP2C9. La vida media es de 3 h.

## **4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**

### **4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Se dispone del informe EPAR de la EMA(14) (2012) y del informe CDER de la FDA(13) (2011). En fecha 12/04/2016 se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed (ruxolitinib [Title] AND myelofibrosis [Title] clinical trial, (myelofibrosis) review y (ruxolitinib) review, (ruxolitinib AND myelofibrosis) guideline.

Se realizó búsqueda en las bases de datos alquimia y tripdatabase con los términos ruxolitinib y mielofibrosis.

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	7

Se dispone de 2 ensayos clínicos randomizados pivotaes fase III publicados, COMFORT I(15) que compara el fármaco con placebo y COMFORT II (16), que lo compara con la mejor terapia disponible. También de 4 ensayos no randomizados: ROBUST, JUMP, Estudio 258 y EXPAND.

## 4.2 Resultados de los ensayos clínicos

**Tabla 1. COMFORT-I. Verstovsek et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. N Engl J Med 2012, 366 (9):799-807 (14)(15)**

**Nº de pacientes:** 309 (155 ruxolitinib y 154 placebo).

**Diseño:** Fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, 24 semanas (después los pacientes podían entrar en un fase de extensión abierta).

**Tratamiento grupo activo:** ruxolitinib 15 mg 2 veces al día para recuentos plaquetarios entre 100.000-200.000/  $\mu$ L o ruxolitinib 20 mg dos veces al día para recuentos mayores. Ajuste de dosis en función de eficacia y toxicidad (dosis máxima 25 mg dos veces al día). **Tratamiento grupo control:** placebo.

**Criterios de inclusión:** mayores 18 años, mielofibrosis primaria o secundaria a PV o TE, esperanza de vida de 6 meses o más, riesgo intermedio-2 o alto riesgo. Escala de calidad de vida (ECOG performance status) de 3 ó menor (la escala va de 0 a 5 (muerte)), esplenomegalia palpable ( $\geq$  5 cm por debajo del borde costal). Adecuadas reservas de médula ósea ( $<$  10% blastos en sangre periférica, recuento absoluto CD34+  $>$  20/  $\mu$ L, recuento absoluto de neutrófilos  $\geq$  1000/ $\mu$ L, recuento de plaquetas  $\geq$  100.000/  $\mu$ L sin tratamiento con factores de crecimiento, factores trombopoyéticos o transfusiones de plaquetas). Refractarios, intolerantes o no candidatos a otras terapias.

**Criterios de exclusión:** embarazo, infecciones significativas, determinada patología cardíaca, historial de recuentos de plaquetas  $<$  50.000/  $\mu$ L o recuento absoluto de neutrófilos  $<$ 500/  $\mu$ L, tratamiento con andrógenos en las 12 semanas anteriores o con radiación esplénica en los 3 últimos meses.

**Pérdidas:** treinta y seis pacientes del grupo placebo (23,4%) cruzaron al de ruxolitinib, 16 antes de la semana 24 y 20 después (ver 4.2.b Validez interna). En el momento de la fecha de corte definida (el seguimiento medio fue de 32 semanas), 134 pacientes (86,5%) del grupo de ruxolitinib y 78 pacientes (50,6%) del grupo placebo estaban recibiendo el tratamiento al que fueron asignados.

**Tipo de análisis:** intención de tratar

**Resultados**

<b>SEMANA 24</b>	<b>Ruxolitinib 155 pacientes</b>	<b>Placebo 154 pacientes</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia riesgo absoluta</b>	<b>p</b>	<b>NNT(IC 95%) Número necesario tratar</b>
<i>Variable principal</i>					
<b>Proporción de pacientes con reducción <math>\geq</math>35% del volumen del bazo.</b>	65 (41,9%)	1 (0,7%)	41,3 (33,4 a 49,2)	$<$ 0,0001	2 (2-3)
<i>Variables secundarias</i>					
<b>Mantenimiento de la reducción en los pacientes respondedores <math>\geq</math> 48 semanas.</b>	67%				
<b>Proporción de pacientes con una reducción <math>\geq</math>50% en la puntuación de síntomas respecto a los basales (*).</b>	68 (45,9%)	8 (5,3%)	40,6 (31,9 a 49,4)	$<$ 0,0001	2 (2-3)
<b>Cambios medios en la puntuación basal de los síntomas (*)</b>	Basal 18/60 Mejora media 8.6	Basal 16.5/60 Empeoramiento medio 3.2		$<$ 0,0001	
<b>Supervivencia global</b>	145 (93,5%)	140 (90,9%)	2,6 (8,6 a -3,3)	NS	

\*Se midió con la versión 2.0 de la escala MFSAF (Myelofibrosis Symptom Assessment Form). Las puntuaciones de cada síntoma van de 1 a 10. Los síntomas son molestias abdominales, dolor bajo las costillas izquierdas, picor, sudoración nocturna, sensación de plenitud y dolor muscular/óseo. También se midió la inactividad.



**Tabla 2. COMFORT-II. Harrison et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. N Engl J Med 2012, 366 (9): 787-798(17) (16)**

**Nº de pacientes:** 219 (146 ruxolitinib y 73 mejor terapia).

**Diseño:** Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico, 48 semanas.

**Tratamiento grupo activo:** ruxolitinib 15 mg 2 veces al día para recuentos plaquetarios entre 100.000-200.000/  $\mu$ L o ruxolitinib 20 mg dos veces al día para recuentos mayores. Ajuste de dosis en función de eficacia y toxicidad (dosis máxima 25 mg dos veces al día). **Tratamiento grupo control:** mejor terapia disponible, que incluye monoterapia, combinación o no terapia farmacológica. La más frecuente fue hidroxiurea (47%) seguida de prednisolona y eritropoyetina. Algún paciente también con talidomida o lenalidomida.

**Criterios de inclusión:** mayores 18 años, mielofibrosis primaria o secundaria a PV o TE, expectativa de vida de 6 meses o más, riesgo intermedio-2 o alto riesgo. Escala de calidad de vida (ECOG performance status) de 3 ó menor (la escala va de 0 a 5(muerte)), esplenomegalia palpable ( $\geq$  5 cm por debajo del borde costal). Adecuadas reservas de médula ósea (< 10% blastos en sangre periférica, recuento absoluto de neutrófilos  $\geq$  1000/ $\mu$ L, recuento de plaquetas  $\geq$  100.000/  $\mu$ L). Sin tratamiento previo con un JAK inhibidor y no candidatos a trasplante.

**Criterios de exclusión:** embarazo, infecciones significativas, determinada patología cardíaca, historial de recuentos de plaquetas < 50.000/  $\mu$ L o recuento absoluto de neutrófilos < 500/  $\mu$ L, pacientes con modificación de dosis de fármacos para el tratamiento de la mielofibrosis en las 2 últimas semanas o con radiación esplénica en los 3 últimos meses.

**Pérdidas:** dieciocho pacientes del grupo mejor terapia (24,7%) cruzaron al de ruxolitinib a las 48 semanas (ver 4.2.b Validez interna). En el momento de la fecha de corte definida, (18 meses después del inicio del reclutamiento, no específica el tiempo medio de seguimiento), 91 pacientes (62,3%) del grupo de ruxolitinib y 31 pacientes (42,5%) del grupo mejor terapia estaban recibiendo el tratamiento al que fueron asignados.

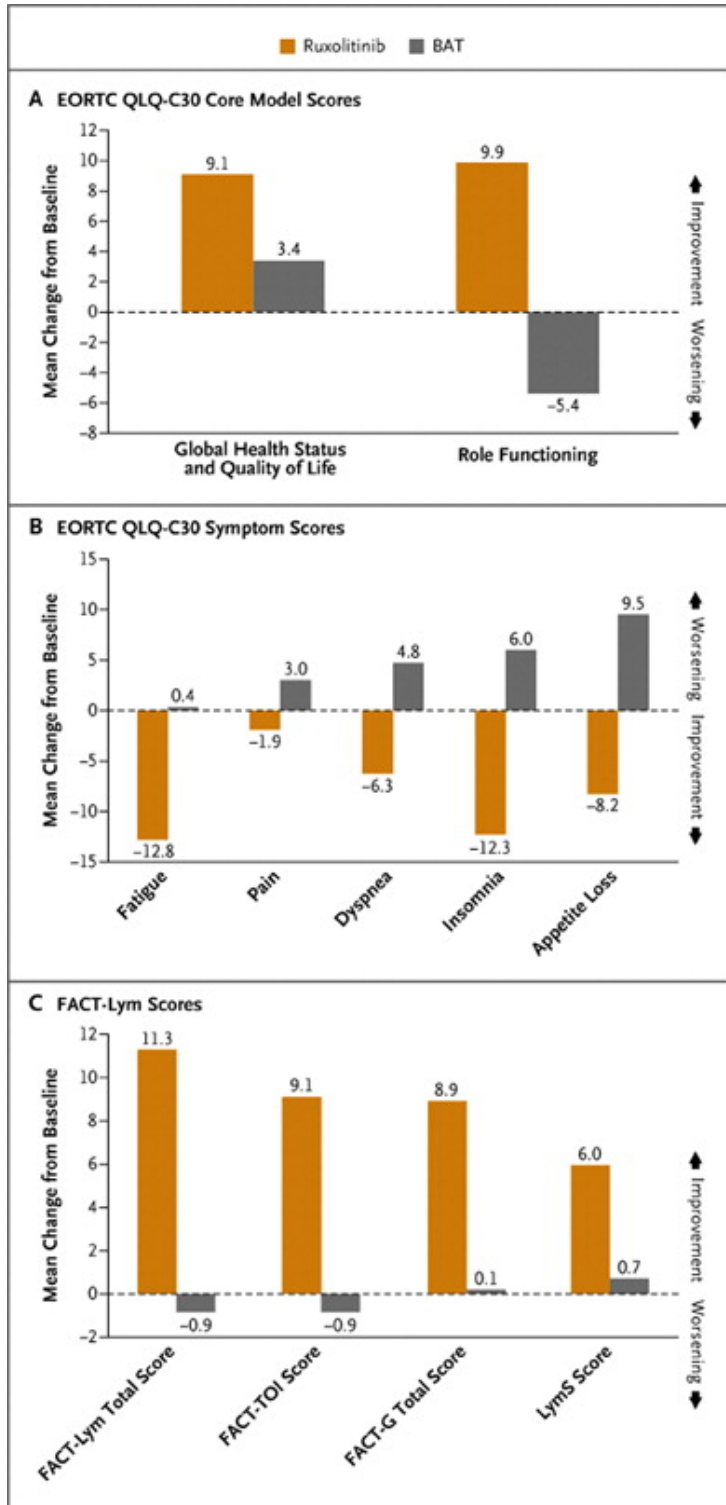
**Tipo de análisis:** intención de tratar.

#### Resultados

SEMANA 48	Ruxolitinib 146 pacientes	Mejor terapia 73 pacientes	RAR (IC 95%) Diferencia riesgo absoluta	p	NNT(IC 95%) Número necesario tratar
<i>Variable principal</i>					
<b>Proporción de pacientes con reducción <math>\geq</math>35% del volumen del bazo.</b>	41 (28,5%)	0	28,5% (21,1 a 35,8%)	<0,001	4
<i>VARIABLES SECUNDARIAS</i>					
<b>Mantenimiento de la reducción del tamaño del bazo</b>	nº pacientes: 69 12 semanas: 0.92 (0.82-0.97) 24 semanas: 0.87 (0.76-0.93) 36 semanas: 0.77 (0.63-0.87) 48 semanas: 0.52 (0.18-0.78)				
<b>Tiempo hasta alcanzar la reducción <math>\geq</math> 35% del volumen del bazo.</b>	nº pacientes: 69 12 semanas: 0.23 (0.14-0.34) 24 semanas: 0.67 (0.54-0.76) 36 semanas: 0.87 (0.76-0.93) 48 semanas: 0.97 (0.89-0.99)				
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	102 (69,9%)	54 (74%)		NS	
<b>Supervivencia global</b>	140 (95,9%)	69 (94,5%)		NS	

Durante el periodo de 48 semanas, el 97% de los pacientes del grupo de ruxolitinib y el 56% del grupo de mejor terapia tuvieron alguna reducción medible en el tamaño del bazo(16).

**CONFORT II: cambios en cuestionarios de calidad de vida y puntuaciones de síntomas ruxolitinib vs mejor terapia.**



## DISCUSIÓN DE LA EFICACIA

### Tamaño del bazo

La variable principal fue el porcentaje de pacientes que consiguen una reducción > 35% del tamaño del bazo a las 24 y 48 semanas respectivamente. Alcanza una diferencia significativa en ambos estudios. El NNT sería de 2-3 frente a placebo y de 4 frente a mejor terapia disponible.

En COMFORT I, un 67% de los pacientes mantuvieron la respuesta en la semana 48 o más (14). En COMFORT II, las probabilidades de mantener la respuesta en las semanas 48 y 144 fueron 73 y 50% respectivamente(7).

### Síntomas

#### COMFORT I

Se observaron mejoras significativas de los síntomas en COMFORT I. Un 45.9% de los pacientes tratados con ruxolitinib consiguieron una disminución mayor del 50% en la escala MF-SAF frente al 5.3% del grupo placebo.

El porcentaje de mejora frente a la puntuación basal fue significativamente más alto para todos los síntomas valorados. El mayor porcentaje se alcanzó con el picor (111% de incremento en el placebo frente a 43% de disminución con ruxolitinib). La mediana de la percepción global de cambios de síntomas entre las semanas 4 y 24 por parte del paciente fue “mucho mejor” en el grupo de ruxolitinib y “no cambios” en el de placebo(18).

#### COMFORT II

La sintomatología no fue una variable definida en COMFORT II, pero la compañía llevó a cabo un análisis posterior en el que se vio que mejoraron con ruxolitinib 6 de los 9 síntomas evaluados por el GLOBAL Health Status (EORTC QLQ-C30). Estos síntomas fueron pérdida de apetito, disnea, cansancio, insomnio, dolor y diarrea. También hubo mejoras en subescala de calidad de vida en el grupo de ruxolitinib(19). La mejoría es moderada(20)

Calidad de vida (EORTC QLQ-C30), media, cambios desde el basal. La escala va de 0 a 100.	COMFORT I		COMFORT II	
		12.3	-3.4	9.1

La evaluación de los síntomas en en COMFORT II está limitada por el hecho de que fuese un ensayo abierto y en COMFORT I por el problema de mantener el doble ciego cuando aparecen efectos adversos típicos del fármaco activo. No obstante, la credibilidad del efecto positivo observado en la sintomatología se refuerza por datos farmacodinámicos que muestran una disminución de niveles del biomarcador pSTAT3 y marcadores de inflamación durante el tratamiento con el fármaco activo(14).

### Mutación JAK2V617F

Analizando los resultados de la variable principal por subgrupos, se observa en los pacientes que presentan la mutación JAK2V617F un mayor porcentaje de respuesta que en los que carecen de ella (47,8% vs 27,5% en COMFORT I y 32,7% vs 14,3% en COMFORT II) (14).

### Seguimiento

A los 3 años, el 45-50% de los pacientes continuaban con el tratamiento. La probabilidad de mantener la disminución > 35% en el tamaño del bazo para los pacientes que la habían alcanzado fue aproximadamente el 50% (21) (22).

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Informe Base	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	12

### Ensayos no randomizados: ROBUST, JUMP, Estudio 258 y EXPAND(19)

Proporcionan alguna evidencia acerca del uso de ruxolitinib en pacientes con bajo recuento plaquetario o riesgo intermedio-1.

ROBUST (estudio fase II con 48 pacientes) y JUMP (estudio de extensión fase III con datos de 1.144 pacientes) incluyeron tanto a pacientes de riesgo alto como de riesgo intermedio 1 y 2. En la semana 48 se obtuvo una reducción de al menos un 50% en el tamaño del bazo en un 50 y 61% de los pacientes en cada estudio.

JUMP también incluyó un grupo de pacientes con recuentos plaquetarios entre 50.000 y 100.000/ $\mu$ L. En este grupo la reducción del 50% se produjo en un 38.2% de los pacientes.

Estudio 258 (fase II) y EXPAND (fase Ib) son estudios en pacientes con bajos recuentos de plaquetas (entre 50.000 y 100.000/ $\mu$ L). En el Estudio 258, un 20% de los pacientes consiguieron una reducción > 35% en el tamaño del bazo a las 24 semanas. EXPAND, que utiliza dosis más altas obtiene una eficacia en reducción del 50% del tamaño del bazo en el 50% de los pacientes.

En todos ellos, los efectos adversos notificados fueron consistentes con el perfil de seguridad descrito para ruxolitinib.

### SUPERVIVENCIA

La supervivencia global fue una variable secundaria en COMFORT I y COMFORT II y ninguno de ellos fue diseñado con suficiente poder estadístico para detectar diferencias. A las 24 semanas en COMFORT I y a las 48 semanas en COMFORT II, las diferencias no alcanzaron significación estadística debido al bajo número de eventos en cada grupo. Los análisis posteriores presentan las limitaciones del cruce de pacientes de un brazo a otro aunque los métodos que se usen para ajustar este cruce sean adecuados(14) (19).

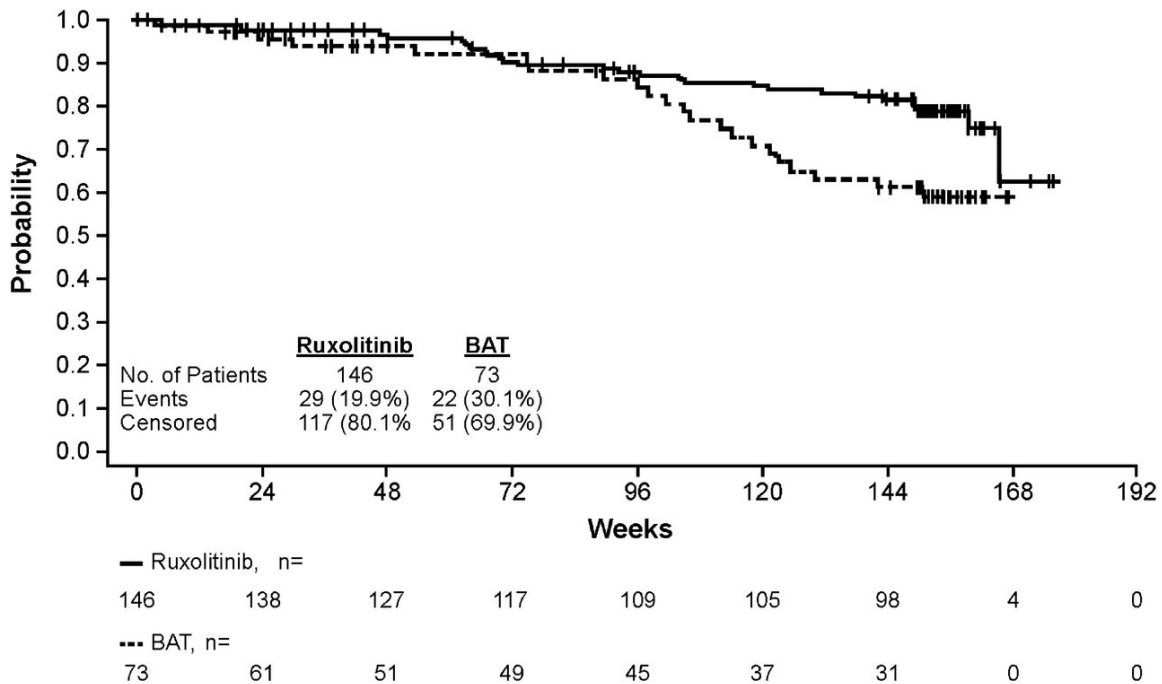
Análisis de supervivencia posteriores:

#### CONFORT I.

Después de un seguimiento medio de 149 semanas, HR fue 0.69 (95% IC 0.46-1.03)  $p=0.067$ . La mediana de supervivencia aún no se había alcanzado (habían muerto 42 pacientes del grupo de ruxolitinib y 54 del grupo placebo). La compañía proporcionó un análisis adicional para ajustar el efecto del entrecruzamiento en los grupos en el que se obtuvo un HR de 0.36 (95% IC 0.20-1.04). Aunque en este segundo análisis se obtiene una reducción del 64% en el riesgo relativo de muerte, el intervalo de confianza sobrepasa el valor 1, lo que hace que no alcance significación estadística (19) (21).

#### CONFORT II

Después de un seguimiento medio de 3 años, 20% (29 pacientes) en el grupo de ruxolitinib y 30% en el grupo placebo (22 pacientes) habían fallecido. HR 0.48 (95% IC 0.28-0.85). La probabilidad de supervivencia a las 144 semanas fue de 81% en el grupo de ruxolitinib y del 61% en el de mejor terapia(22) (19). Es el punto donde más se separan las curvas de ambos grupos, ya que hasta la semana 109 se superponen bastante.

**Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia global en CONFORT II**

Hazard ratio, 0.48; 95% CI, 0.28-0.85; log-rank  $P = .009$ ; unadjusted for multiple comparisons.

La compañía proporcionó un segundo análisis hecho con una media de seguimiento de 3,5 años en el que recuperó 15 pacientes perdidos. El análisis de de las 70 muertes acumuladas (27% [40/146] en el grupo de ruxolitinib y 40% [30/73] en el de mejor terapia), sugieren una reducción significativa del riesgo de muerte para ruxolitinib, HR 0.58 (95% IC: 0.36-0.93)  $p=0.022$ .

Aunque la mediana de supervivencia aún no se había alcanzado y por tanto no era posible calcular el beneficio medio asociado con ruxolitinib, la probabilidad de supervivencia global a los 3.5 años fue 71% y 54% para ruxolitinib y mejor terapia respectivamente(19).

La compañía también realizó una comparación indirecta entre pacientes con mielofibrosis primaria: 100 pacientes de COMFORT II y 350 pacientes registrados en la base de datos multicéntrica Dynamic International Prognostic Scoring System (DIPSS). Los pacientes de esta base de datos no habían sido tratados con ningún fármaco experimental ni sometidos a trasplante. El análisis estimó una mediana de supervivencia de 5 años (95% IC 2.9 a 7.8) desde el diagnóstico para ruxolitinib y 3.5 años (95% IC 3.0 a 3.9) para la cohorte de DIPSS(19).

**4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados****A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios(14)(15):**

Ambos estudios se consideran bien diseñados, sin cambios ni violaciones del protocolo que pudiesen haber alterado los resultados(14). El tamaño de muestra, la randomización, las características de los pacientes y el enmascaramiento (este último sólo existió en CONFORT I) fueron correctos.

*Características de los pacientes:***COMFORT I**

Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos, a excepción de la edad, ya que el grupo placebo presentaba mayor proporción de pacientes > 65 años (66,2% vs 54,8%).

## COMFORT II

Las características de los pacientes fueron similares en ambos grupos, aunque la mutación JAK2 se dio en una proporción de pacientes ligeramente superior en el grupo de ruxolitinib (75,3 vs 67,1%).

Los estudios presentan las limitaciones inherentes al *cruce de pacientes*.

- COMFORT I: El desenmascaramiento y el cruce del grupo placebo al de ruxolitinib se permitió cuando empeoró la esplenomegalia según los criterios establecidos en el protocolo (antes de la semana 24 empeoramiento de síntomas o incremento >25% del volumen del bazo, después de la semana 24 incremento >25% del volumen del bazo). Después del cruce, los datos de los pacientes inicialmente asignados al grupo de placebo no se incluyeron en los análisis, excepto en el análisis de supervivencia por intención de tratar. En el análisis de los cambios a la semana 24, los pacientes que discontinuaron el tratamiento o se habían cruzado se contabilizaron como no respondedores para cambios en el tamaño del bazo y la sintomatología(15) (19).  
Un total de 36 pacientes cruzaron al brazo de ruxolitinib, 16 antes de la semana 24 y 20 después(9).  
En el momento de la fecha de corte definida (seguimiento medio 32 semanas), 86,5% del grupo de ruxolitinib y 50,6% del grupo placebo estaban recibiendo el tratamiento al que fueron asignados.
- COMFORT II: En cualquier momento, los pacientes que reunían unos criterios de empeoramiento definidos en el protocolo (sometidos a esplenectomía, radiación esplénica o transformación en leucemia o incremento >25% del volumen del bazo respecto al nadir del periodo del estudio), discontinuaban la fase randomizada del estudio y podían entrar en una fase de extensión. En ésta, los pacientes del grupo de mejor terapia disponible podían pasar al de ruxolitinib y los del grupo de ruxolitinib podían continuar recibiendo si aún se mantenía algún beneficio clínico. Un total de 18 pacientes cruzaron al grupo de ruxolitinib y continuaron la fase de extensión(16).  
En el momento de la fecha de corte definida (18 meses después del inicio del reclutamiento, no especifica el tiempo medio de seguimiento) 91 pacientes (62,3%) del grupo de ruxolitinib y 31 pacientes (42,5%) del grupo mejor terapia estaban recibiendo el tratamiento al que fueron asignados.

### B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

La población incluida en los estudios es representativa de la población global(14), pero en COMFORT II se excluyeron pacientes con hipertensión no controlada, angina inestable y una esperanza de vida menor de 6 meses(19). En COMFORT I se excluyó a pacientes con insuficiencia cardiaca grado III ó IV o aquellos con enfermedad cardiaca que a juicio de los investigadores pudiese poner en peligro la seguridad del paciente o el cumplimiento del protocolo.

Los pacientes podrían tener mejor estado de salud que la media poblacional porque tenían un valor en la escala ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)  $\leq 1$  en el 85% de los casos en COMFORT I y en el 82% en COMFORT II. La escala ECOG PS valora la evolución de la capacidad de actividad del paciente y va de 0 a 4.(9)

### C. Relevancia clínica de los resultados(14)

La consecución de un 35% de reducción del tamaño del bazo se considera clínicamente relevante. Es uno de los criterios de mejoría clínica de mielofibrosis considerados por EUMNET (European Myelofibrosis Network) y por IWG (International Working Group).

Aunque la experiencia clínica observa una disminución de la sintomatología relacionada con la reducción del tamaño del bazo, se trata de una variable subrogada que no ha demostrado

predecir directamente un aumento de la supervivencia o de la calidad de vida. En CONFORT I, sólo la mitad de los pacientes que alcanzaron una reducción > 35% del tamaño del bazo, consiguieron una reducción del 50% de los síntomas y viceversa.(9).

La mejoría clínica de los síntomas se considera moderada frente a mejor terapia y relevante frente a placebo.

La duración de los ensayos se considera adecuada.

### 4.3 Evaluación de fuentes secundarias

#### 4.3.1 Guías de Práctica clínica

NICE 2016(19)

Se recomienda ruxolitinib como una opción para el tratamiento en adultos de la esplenomegalia o los síntomas relacionados con mielofibrosis primaria o secundaria a policitemia vera o trombocitemia esencial, sólo:

- en pacientes de grado intermedio-2 o alto y,
- si la compañía proporciona el medicamento con el descuento acordado.

BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY GUIDELINE 2016

En la última revisión recomienda como primera línea ruxolitinib (antes era hidroxiurea) en el tratamiento de la esplenomegalia y los síntomas constitucionales en mielofibrosis. A pesar del aumento de supervivencia sugerido, no se recomienda en pacientes asintomáticos(23).

GUIDELINE FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF MYELOFIBROSIS. NATIONAL GUIDELINE CLEARINGHOUSE. 2012(10)

Los datos iniciales de un estudio de fase III sugieren que la supervivencia puede prolongarse. Las recomendaciones actuales serían incluir a los pacientes no candidatos a trasplante en los que ha fallado hidroxycarbamida en el ensayo clínico con inhibidores JAK. Cuando se autoricen estos agentes, deberían considerarse como primera línea en pacientes con esplenomegalia sintomática y otros síntomas relacionados con la enfermedad.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA 2013 (11)

Los inhibidores de JAK permiten reducir de forma importante el tamaño del bazo y la carga sintomática global. Sin embargo, a pesar de estos efectos, no parece tener capacidad de erradicar la clona neoplásica de la mielofibrosis, dado que la carga alélica de la forma mutada de la JAK 2 no disminuye de forma sustancial.

Con todo, se ha comunicado un incremento en la supervivencia de los pacientes con mielofibrosis tratados con ruxolitinib.

ESMO (European Society for Medical Oncology) 2015 (5)

- Pacientes de riesgo intermedio-2 y alto riesgo no candidatos a trasplante: ruxolitinib, medicamentos para la anemia, ensayos clínicos.
- Pacientes de riesgo intermedio-1 sintomáticos: ruxolitinib, hidroxiurea en países donde ruxolitinib no esté aprobado para pacientes de riesgo bajo.

EUROPEAN LEUKEMIANET and ITALIAN SOCIETY OF HAEMATOLOGY Octubre 2016 (24)

- Recomendación fuerte para mejorar la esplenomegalia grave ( $\geq 15$  cm por debajo del borde costal) en pacientes de riesgo intermedio-2 o de alto riesgo.

- Recomendación fuerte para mejorar los síntomas en pacientes con un valor mayor de 44 en la escala MPN 10 (esta escala va de 0 a 100), picor severo refractario, pérdida de peso no atribuible a otros síntomas o fiebre inexplicable.
- Debido a la débil evidencia, el panel no recomienda el tratamiento con ruxolitinib para mejorar la supervivencia.

#### 4.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

##### UPTODATE 2016(6)

Creemos que ruxolitinib no debe ser usado en pacientes con mielofibrosis de riesgo bajo o intermedio 1. Sería mejor reservarlo para pacientes con síntomas constitucionales debilitantes o esplenomegalia sintomática grave.

Los beneficios sobre la supervivencia son inciertos debido al entrecruzamiento de pacientes y al uso de históricos de pacientes para determinar la supervivencia a largo plazo.

##### COCHRANE 2015(20)

Actualmente no hay pruebas suficientes para poder establecer conclusiones con respecto a la eficacia y la seguridad de ruxolitinib para el tratamiento de la mielofibrosis. Los resultados de los ensayos incluidos en la revisión se deben interpretar con cuidado debido a que se basan en estudios patrocinados por la industria e incluyen a un número bajo de pacientes. A menos que ensayos clínicos aleatorios con poder estadístico adecuado proporcionen pruebas sólidas de un efecto del tratamiento y se establezca un equilibrio entre los potenciales efectos beneficiosos y perjudiciales, los médicos deben ser cautelosos a la hora de administrar ruxolitinib para la mielofibrosis.

##### PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW 2013(9)

En ausencia de otras opciones disponibles para el tratamiento de los síntomas que afectan a la calidad de vida en pacientes con mielofibrosis, ruxolitinib es una opción de tratamiento adecuada.

- Puede utilizarse durante 24 semanas antes de considerar ausencia de respuesta.
- La duración de la terapia es indefinida en este momento.
- Los pacientes que mejoren pueden ser reevaluados para trasplante.
- Dada la limitada eficacia de radioterapia e hidroxiurea, los pacientes de riesgo intermedio-1 con mucha sintomatología podrían ser incluidos en la población tratada.

##### PHARMACEUTICAL BENEFITS SCHEME. AUSTRALIAN GOVERNMENT DEPARTMENT OF HEALTH 2015(18)

Ruxolitinib proporciona un avance importante en el tratamiento de pacientes con mal pronóstico y/o síntomas refractarios a los tratamientos actuales.

En pacientes con riesgo intermedio-1 altamente sintomáticos podría emplearse a pesar de no haber sido incluidos en los ensayos randomizados.

La magnitud del beneficio en la supervivencia es incierta, pero no puede ser resuelta.



**5. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.****5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (9) (19)**

Las reacciones adversas descritas para ruxolitinib son fundamentalmente anemia, trombocitopenia, neutropenia, cansancio y ganancia de peso(19).

La discontinuación por efectos adversos fue baja y en los ensayos no hubo diferencias entre los grupos.

CONFORT I (ruxolitinib vs placebo)

**Tabla 3. Verstovsek et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. N Engl J Med 2012, 366 (9):799-807 (14)(15)**

	Ruxolitinib N = 155		Placebo N = 151		RAR (IC 95%) Diferencia riesgo absoluto todos los grados
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4	
<b>No hematológicos (porcentaje de pacientes)</b>					
Cansancio	25.2	5.2	33.8	6.6	
Diarrea	23.2	1.9	21.2	0	
Edema periférico	18.7	0	22.5	1.3	
Equimosis	18.7	0	9.3	0	9,4% (1,8-17,1)
Disnea	17.4	1.3	17.2	4	
Mareo	14.8	0.6	6.6	0	8.2% (1.4-15.1)
Naúsea	14.8	0	19.2	0.7	
Dolor de cabeza	14.8	0	5.3	0	9.5% (2.9-16.2)
Estreñimiento	12.9	0	11.9	0	
Vómitos	12.3	0.6	9.9	0.7	
Dolor en las extremidades	12.3	1.3	9.9	0	
Insomnio	11.6	0	9.9	0	
Artralgia	11.0	1.9	8.6	0.7	
Fiebre	11.0	0.6	7.3	0.7	
Dolor abdominal	10.3	2.6	41.1	11.3	
<b>Hematológicos (porcentaje de pacientes)</b>					
Anemia	96.1	45.2	86.8	19.2	9.4% (3.2-15.6) todos 26% (15.9-36) grado 3 o 4
Trombocitopenia	69.7	12.9	30.5	1.3	39%(28.9-49.5) todos 11.6% (6-17.2) grado 3 o 4
Neutropenia	18.7	7.1	4.0	2.0	14,7%(7,9-21,6) todos 5,1%(0,5-9,7%) grado 3 o 4
Discontinuaciones de tratamiento por efectos adversos	11%		10.6%		
El número de pacientes/año de exposición fue 105 en el grupo de ruxolitinib y 87 en el grupo placebo, debido a la discontinuación y el cruce de algunos pacientes del grupo placebo al de ruxolitinib					

CONFORT II (ruxolitinib vs mejor terapia disponible)

**Tabla 4. Harrison et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. N Engl J Med 2012, 366 (9):787-798(16)**

	Ruxolitinib N = 146		Mejor terapia N = 73		RAR (IC 95%) Diferencia absoluto todos los grados				
	Todos los grados	Grado 3 o 4	Todos los grados	Grado 3 o 4					
<b>No hematológicos (porcentaje de pacientes)</b>									
Cansancio	12	1	8	0					
Diarrea	23	1	12	0	11% (0.8-21.2%)				
Edema periférico	22	0	26	0					
Nasofaringitis	16	0	14	0					
Disnea	16	1	18	4					
Prurito	5	0	12	0					
Náusea	13	1	7	0					
Dolor de cabeza	10	1	4	1					
Dolor en las extremidades	12	1	4	0	7,5% (0.6-14.4)				
Dolor de espalda	10	2	11	0					
Artralgia	12	1	7	0					
Fiebre	14	2	10	0					
Dolor abdominal	11	3	14	3					
<b>Hematológicos (porcentaje de pacientes)</b>									
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	
Anemia	16	38	34	8	23	40	21	10	
Trombocitopenia	32	28	6	2	16	6	4	3	39% (26.2-51.9%)
Discontinuaciones de tratamiento por efectos adversos	8%				5%				

Anemia fue el efecto adverso de grado 3 ó 4 más frecuente (45% vs 19% en COMFORT I y 42% vs 31% en COMFORT II). Generalmente fue manejable con modificaciones de dosis o transfusiones, sin necesidad de discontinuar el tratamiento.

En pacientes que recibían ruxolitinib, la disminución media de hemoglobina alcanzó un nadir de aproximadamente 9,5 g/ dL entre las semanas 8 y 12 para estabilizarse posteriormente hasta unos 0.5 g/ dL por debajo del basal. En COMFORT I, 60.6% de pacientes en el grupo de ruxolitinib y 37.7% del grupo placebo recibieron concentrados de hematíes. En COMFORT II 53.4% grupo ruxolitinib vs 41.1% grupo de mejor terapia.

El porcentaje de trombocitopenia grado 3 ó 4 fue similar en el grupo de ruxolitinib y en el de mejor terapia (8% vs 7%) y mayor frente a placebo (13% vs 1%). Considerando todos los grados, fue mayor en el grupo de ruxolitinib (70 vs 31% en COMFORT I y 68 vs 29% en COMFORT II). En COMFORT II, los efectos adversos que requirieron modificación de dosis o interrupción del tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de ruxolitinib (63 vs 15%). La reducción de dosis fue fundamentalmente debida a la trombocitopenia (41 vs 1%).

Se notificaron reacciones de hemorragia (incluyendo intracraneal, gastrointestinal, hematomas y otros eventos hemorrágicos) en un 32,6% de pacientes expuestos a ruxolitinib y en un 23,2% de los expuestos al grupo control (placebo o mejor tratamiento). La frecuencia de hemorragias de grado 3 ó 4 fue similar para ambos grupos (4,7% ruxolitinib frente a 3,1 grupos control). La mayoría de pacientes con reacciones de hemorragia durante el tratamiento notificaron la aparición de hematomas (65,3%)(12). Se notificó hemorragia intracraneal en el 1% de los pacientes del

grupo de ruxolitinib y en el 0.9% de los grupos de referencia. Hemorragia gastrointestinal en el 5% de ruxolitinib vs 3,1% de los tratamientos de referencia.

Globalmente, los efectos no hematológicos ocurren en proporción similar en ambos grupos. En COMFORT I los eventos que ocurrieron más frecuentemente en el grupo de ruxolitinib fueron equimosis, mareo y dolor de cabeza. En COMFORT II sólo la diarrea tuvo una diferencia mayor del 10%, siendo más frecuente en el grupo de ruxolitinib. Hubo pocos eventos no hematológicos grado 3 ó 4.

### Seguimiento

No se detectaron problemas de seguridad inesperados durante 3 años de seguimiento. El porcentaje de efectos adversos hematológicos u otros de especial interés como infección es mayor durante los 6 primeros meses de tratamiento, pero se reduce con el paso del tiempo. La toxicidad no hematológica fue predominantemente de grado 1 ó 2. Los efectos adversos más comunes (10-20 por 100 pacientes año) con ruxolitinib fueron edema periférico, diarrea, astenia, fiebre, disnea cansancio y tos(7).

## 5.2 Precauciones de empleo en casos especiales(12)

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad, embarazo y lactancia. En caso de embarazo durante el tratamiento, se deberá realizar una evaluación del beneficio/riesgo en cada caso.

### INTERACCIONES

Inhibidores potentes de CYP3A4: tales como *boceprevir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, mibefradil, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol*.

Se debe reducir la dosis aproximadamente un 50% para administrar dos veces al día. Controlar estrechamente a los pacientes respecto a citopenias (por ejemplo dos veces a la semana) y ajustar la dosis en base a la seguridad y eficacia.

Inhibidores duales de CYP2C9 y CYP3A4: por ejemplo *fluconazol*.  
Se debe considerar reducir la dosis un 50%.

Inductores de CYP3A4: tales como *avasimibe, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampicina, Hierba de San Juan*.

Se debe controlar estrechamente a los pacientes y ajustar la dosis en base a la seguridad y eficacia. Es posible que se necesite aumentar la dosis de ruxolitinib si se administra junto con un inductor enzimático potente.

Inhibidores leves o moderados de CYP3A4: entre otros, *ciprofloxacino, eritromicina, amprenavir, atazanavir, diltiazem, cimetidina*. Controlar estrechamente a los pacientes la citopenia.

Sustancias transportadas por la glicoproteína P y la proteína de resistencia del cáncer de mama. Ruxolitinib puede inhibir ambos y causar un aumento en la exposición sistémica de los sustratos de estos transportadores, como *dabigatran, ciclosporina, rosuvastatina* y potencialmente *digoxina*. Se aconseja monitorizar los niveles del fármaco o el control clínico de la sustancia afectada.

*Factores de crecimiento hematopoyéticos y tratamientos citorreductores*: no se ha estudiado el uso concomitante.

## MONITORIZACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS

Se debe monitorizar el hemograma completo, incluyendo un recuento diferencial de leucocitos antes de iniciar el tratamiento y después cada 2-4 semanas (1-2 semanas en caso de insuficiencia hepática) hasta que se establezca la dosis. Posteriormente según esté indicado clínicamente.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá evaluar a los pacientes para detectar tuberculosis, así como valorar el riesgo de desarrollar otro tipo de infecciones. Deben observarse cuidadosamente los pacientes tratados para detectar signos y síntomas de infecciones.

Si aparecen síntomas de leucoencefalopatía multifocal progresiva, se debe suspender el tratamiento hasta que quede excluida.

Se recomienda un examen periódico de la piel en pacientes con riesgo de sufrir cáncer de piel.

## 6. AREA ECONÓMICA

### 6.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Ruxolitinib comp 15 mg caja de 56	Ruxolitinib comp 20 mg caja de 56
Precio envase (PVL+IVA)	2930.25 €	2930.25 €
Precio unitario (PVL+IVA)	52.33 €	52.33 €
Posología	15 mg / 12 h	20 mg / 12 h
Coste día	104.65 €	104.65 €
Coste tratamiento/año	38197.93 €	38197.93 €
Coste incremental (diferencial)/año respecto a hidroxiurea	38073.38 €	38073.38 €

### 6.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

#### NICE 2016 (19)

Estima un ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio) de 26.000 £ (29.170 €) por QALY (año de vida ajustado por calidad) para para pacientes con riesgo intermedio-2 y de 38.000 £ (42.656 €) por QALY para riesgo alto. Desconocemos el precio pactado que se utilizó para el cálculo.

#### SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM 2015(7)

En un análisis presentado por la compañía en el que se identifican algunas incertidumbres, se obtiene un ICER de 58.374-66.226 £ (65.307-74.092 €) por QALY. También en este caso desconocemos el precio del fármaco.

### 6.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

	VARIABLE evaluada	Proporción de pacientes	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%) (A-B) x N
RUXOLITINIB	Reducción $\geq$ 35% tamaño bazo	28,5 %	4 (3-5)	38.073 €	152.295 € (114.219 a 190.365 €)
MEJOR TERAPIA		0 %			

Interpretación: Según los datos de COMFORT II, por cada paciente adicional que consiga una reducción del tamaño del bazo  $\geq$  35% a las 48 semanas habría que tratar a 4 pacientes, con lo

que el coste adicional estimado anual frente a hidroxiurea es de 152.295 €, con un intervalo de confianza entre 114.219 € y 190.365 €.

Este análisis presenta las limitaciones de recoger sólo costes directos del fármaco, de no considerar el beneficio en pacientes en los que el tamaño del bazo mejora sin alcanzar una reducción  $\geq 35\%$  o en aquellos que han visto reducida su sintomatología. Además, teniendo en cuenta que en pacientes que no obtengan ninguna mejoría la duración del tratamiento sería de 24 semanas en lugar de 48, el CEI también podría verse reducido.

Es importante además, tener en cuenta que está fijado un techo máximo de gasto para todo el Sistema Nacional de Salud a partir del cual el medicamento se proporcionaría sin cargo.

Como no se dispone de datos de tiempo medio de supervivencia, no se realiza análisis económico de esa variable.

## 6.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico

Actualmente en Asturias, con una población que sobrepasa ligeramente el millón de habitantes, 23 pacientes están en tratamiento con ruxolitinib, lo cual supone un impacto económico anual de 878.552 €.

## 7. AREA DE CONCLUSIONES.

### 7.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

#### A) Aspectos clínico-terapéuticos

##### Eficacia

En pacientes con mielofibrosis, una significativa mayor proporción de pacientes consigue una reducción del tamaño del bazo  $\geq 35\%$  con ruxolitinib frente a mejor terapia (28,5% vs 0%) y frente a placebo (41,9 vs 0,7%).

En cuanto a sintomatología, se observaron mejoras significativas de los síntomas frente a placebo en COMFORT I, donde un 45.9% de los pacientes tratados con ruxolitinib consiguieron una disminución mayor del 50% en la escala MF-SAF frente al 5.3% del grupo placebo.

La sintomatología no fue una variable definida frente a mejor terapia en COMFORT II, pero la compañía llevó a cabo un análisis posterior en el que se vió que mejoraron con ruxolitinib 6 de los 9 síntomas evaluados por el GLOBAL Health Status (EORTC QLQ-C30). Estos síntomas fueron pérdida de apetito, disnea, cansancio, insomnio, dolor y diarrea. También hubo mejoras en subescala de calidad de vida en el grupo de ruxolitinib.

##### Seguridad

Las reacciones adversas descritas para ruxolitinib son fundamentalmente anemia, trombocitopenia, neutropenia, cansancio y ganancia de peso.

Anemia fue el efecto adverso de grado 3 ó 4 más frecuente (45% vs 19% en COMFORT I y 42% vs 31% en COMFORT II). Generalmente fue manejable con modificaciones de dosis o transfusiones, sin necesidad de discontinuar el tratamiento.

El porcentaje de trombocitopenia grado 3 o 4 fue similar en el grupo de ruxolitinib y en el de mejor terapia (8% vs 7%) y mayor frente a placebo (13% vs 1%). Considerando todos los grados, fue mayor en el grupo de ruxolitinib (70 vs 31% en COMFORT I y 68 vs 29% en COMFORT II). En COMFORT II, los efectos adversos que requirieron modificación de dosis o interrupción del

tratamiento fueron más frecuentes en el grupo de ruxolitinib (63 vs 15%). La reducción de dosis fue fundamentalmente debida a la trombocitopenia (41 vs 1%).

### Supervivencia

La supervivencia global fue una variable secundaria en COMFORT I y COMFORT II y ninguno de ellos fue diseñado con suficiente poder estadístico para detectar diferencias. A las 24 semanas en COMFORT I y a las 48 semanas en COMFORT II, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

El beneficio sobre la supervivencia a largo plazo aún no está claramente establecido(25) (24).

### B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

Según los datos de COMFORT II, por cada paciente adicional que consiga una reducción del tamaño del bazo  $\geq 35\%$  a las 48 semanas habría que tratar a 4 pacientes, con lo que el coste adicional estimado anual frente a hidroxiurea es de 152.295 €, con un intervalo de confianza entre 114.219 € y 190.365 €. A esto habría que restarle las suspensiones que se produjeran en la semana 24 y el límite de techo de gasto.

No se ha encontrado ningún estudio de incremento del coste por años de vida ajustados por calidad en España.

## 7.2 Decisión

Ruxolitinib está indicado para el tratamiento de mielofibrosis primaria y mielofibrosis secundaria a policitemia vera o trombocitemia esencial, en pacientes de riesgo intermedio-2 o alto riesgo con síntomas constitucionales y/o esplenomegalia sintomática. En ausencia de estas indicaciones, durante la fase de manifestaciones hiperproliferativas de la enfermedad, el tratamiento con hidroxiurea continúa constituyendo la primera alternativa.

El tratamiento debe interrumpirse de forma gradual a partir de los seis meses si no se ha observado una mejoría de los síntomas o una reducción del tamaño del bazo respecto al inicio de tratamiento.

En policitemia vera se empleará en pacientes adultos que tengan criterios de citoreducción y sean resistentes o intolerantes a hidroxiurea.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Prognosis of primary myelofibrosis [Internet]. [citado 30 de marzo de 2016]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-primary-myelofibrosis?source=search\\_result&search=mielofibrosis&selectedTitle=3%7E81](http://www.uptodate.com/contents/prognosis-of-primary-myelofibrosis?source=search_result&search=mielofibrosis&selectedTitle=3%7E81)
2. Grupo andaluz de neoplasias mieloproliferativas crónicas filadelfia negativas. Mielofibrosis. Recomendaciones básicas para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento [Internet]. [citado 30 de marzo de 2016]. Disponible en: [www.sehh.es/images/stories/recursos/.../MINIGUIA\\_MF\\_GAMFIN.pdf](http://www.sehh.es/images/stories/recursos/.../MINIGUIA_MF_GAMFIN.pdf)
3. Clinical manifestations and diagnosis of primary myelofibrosis [Internet]. [citado 30 de marzo de 2016]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?source=search\\_result&search=mielofibrosis&selectedTitle=1%7E81](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-primary-myelofibrosis?source=search_result&search=mielofibrosis&selectedTitle=1%7E81)
4. Informes periódicos de Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: datos bibliográficos. [Internet]. 2016. Disponible en: [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

5. Vannucchi AM, Barbui T, Cervantes F, Harrison C, Kiladjan J-J, Kröger N, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* septiembre de 2015;26(suppl 5):v85-99.
6. Management of primary myelofibrosis [Internet]. [citado 30 de marzo de 2016]. Disponible en: [http://www.uptodate.com/contents/management-of-primary-myelofibrosis?source=search\\_result&search=mielofibrosis&selectedTitle=2%7E81](http://www.uptodate.com/contents/management-of-primary-myelofibrosis?source=search_result&search=mielofibrosis&selectedTitle=2%7E81)
7. Scottish Medicines Consortium ruxolitinib (Jakavi) [Internet]. [citado 18 de mayo de 2016]. Disponible en: [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/867\\_13\\_ruxolitinib\\_Jakavi/ruxolitinib\\_Jakavi\\_FULL](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/867_13_ruxolitinib_Jakavi/ruxolitinib_Jakavi_FULL)
8. Informe Comisión Farmacia y Terapéutica. Hospital Reina Sofía Córdoba. Ruxolitinib en el tratamiento de la mielofibrosis. 2015.
9. pan-Canadian Oncology Drug Review. Ruxolitinib (Jakavi) for Myelofibrosis. 2013.
10. National Guideline Clearinghouse | Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. [Internet]. [citado 6 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=37871>
11. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia negativas [Internet]. 2013. Disponible en: [www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/GUIA\\_GEMFIN.pdf](http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/GUIA_GEMFIN.pdf)
12. Ficha técnica de Jakavi [Internet]. 2016. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human\\_med\\_001568.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human_med_001568.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
13. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. [citado 11 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label\\_ApprovalHistory#apphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist)
14. European Medicines Agency - Find medicine - Jakavi [Internet]. [citado 12 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human\\_med\\_001568.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human_med_001568.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
15. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, Gupta V, DiPersio JF, et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ruxolitinib for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 1 de marzo de 2012;366(9):799-807.
16. Harrison C, Kiladjan J-J, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaya V, et al. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. *N Engl J Med.* 1 de marzo de 2012;366(9):787-98.
17. European Medicines Agency - Find medicine - Jakavi [Internet]. [citado 11 de abril de 2016]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human\\_med\\_001568.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002464/human_med_001568.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
18. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) | Ruxolitinib; 5 mg tablet 56, 15 mg tablet 56, 20 mg tablet 56; Jakavi® [Internet]. Australian Government Department of Health; [citado 12 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/ruxolitinib-jakavi-psd-03-2015>

19. Ruxolitinib for treating disease-related splenomegaly or symptoms in adults with myelofibrosis | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 18 de mayo de 2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta386>
20. Inhibidores de quinasa de Janus 1 y quinasa de Janus 2 para el tratamiento de la mielofibrosis. (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 4 [Internet]. [citado 7 de abril de 2016]. Disponible en: <http://www.biblioteca.cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=%2010484530&DocumentID=CD010298>
21. Verstovsek et al. Efficacy, safety and survival with myelofibrosis: results of a median 3-year follow-up of COMFORT-I. *Haematologica* 100 (4): 479-482; 2015.
22. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjian J-J, Al-Ali HK, Sirulnik A, Stalbovskaya V, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 12 de diciembre de 2013;122(25):4047-53.
23. Use of JAK inhibitors in the management of myelofibrosis: a revision of the British Committee for Standards in Haematology Guidelines for Investigation and Management of Myelofibrosis 2012 - Reilly - 2014 - British Journal of Haematology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 18 de mayo de 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12985/abstract>
24. Marchetti M, Barosi G, Cervantes F, Birgegård G, Griesshammer M, Harrison C, et al. Which patients with myelofibrosis should receive ruxolitinib therapy? ELN-SIE evidence-based recommendations. *Leukemia*. 14 de octubre de 2016;
25. Leung M, Highsmith K, Rexwinkle A. Pharmacologic management of myelofibrosis. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract*. 26 de septiembre de 2016;