

CASO CLÍNICO 1

Ruxolitinib en un paciente con mielofibrosis candidato a trasplante

Dr. Roberto Céspedes López | Médico Residente. Hospital Universitario Cruces (Barakaldo, Vizcaya)

Paciente de 61 años que consulta por anemia y esplenomegalia.

Anamnesis y exploración física

Antecedentes personales

Paciente varón, de 61 años de edad. Sin antecedentes médicos destacables. Exfumador de más de 45 paquetes-año. Bebedor de 4-5 unidades de alcohol estándar a la semana. No refiere enfermedades de interés, salvo una fisura anal sangrante ocasional. Vacunado de gripe en la campaña 2015. Sin antecedentes quirúrgicos.

No tratamiento activo en el momento actual.

Enfermedad actual

En diciembre de 2015 presentó un cuadro clínico compatible con gripe, desarrollando posteriormente endotubaritis izquierda, por lo que inició tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 500-125 mg/8 h. Tras 5 días de tratamiento persistía una febrícula vespertina de 37,8 °C, motivo por el que acudió a la consulta de Medicina Interna. Interrogando al paciente, negaba viajes recientes, ingesta de alimentos crudos o de dudosa procedencia u otros datos epidemiológicos de interés. Ausencia de síntomas constitucionales (pérdida de peso, disminución del apetito, astenia o sudoración nocturna). Dada la fiebre persistente sin clara focalidad infecciosa, se solicitó una analítica con perfil general y una tomografía axial computarizada (TAC), objetivándose una anemia, junto a esplenomegalia de 23 centímetros.

Exploración física

- Paciente consciente, orientado y colaborador. Palidez cutánea, bien nutrido e hidratado.
- Cabeza y cuello: no bocio, no plétora yugular ni adenopatías palpables.
- Auscultación cardiaca: rítmico, sin soplos.
- Auscultación pulmonar: murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos.
- Abdomen: ruidos hidroaéreos presentes, blando, no doloroso a la palpación. Esplenomegalia palpable de 5 cm por debajo del reborde costal.
- Extremidades inferiores: no edemas, pulsos pedios presentes y simétricos.
- No se palpaban adenopatías en territorios periféricos.

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

Exploraciones complementarias

Analítica (diciembre de 2015)

Hemoglobina: 100 g/l (VN: 130-180 g/l); volumen corpuscular medio (VCM): 72 fl (VN: 80-99 fl); hemoglobina corpuscular media (HCM): 22,9 pg (VN: 27-32 pg); plaquetas: $278 \times 10^9/l$ (VN: $135-450 \times 10^9/l$); leucocitos: $4,2 \times 10^9/l$ (VN: $4,5-11,5 \times 10^9/l$).

Fórmula leucocitaria: 54% segmentados, 6% cayados, 4% mielocitos, 26% linfocitos, 5% monocitos, 1% eosinófilos, 4% basófilos y 6 eritroblastos en 100 células nucleadas.

Morfología eritrocitaria: Eliptocitos 4%. Dacriocitos 3% (figura 1).

LDH: 357 U/l (VN: 26-245 U/l); ferritina: 397 $\mu\text{mol/l}$ (VN: 15-300 $\mu\text{mol/l}$); transferrina: 17,3 $\mu\text{mol/l}$ (VN: 23-45 $\mu\text{mol/l}$); índice de saturación de transferrina: 12% (VN: 20-40%); resto de la bioquímica sin hallazgos. VSG: 41 mm/h (VN: 1-13 mm/h).

Estudio básico de coagulación: sin alteraciones.

Serologías: VHB antígeno S (HBsAg) negativa; Ac VHC negativa; VIH-1 Ag p24 y VIH 1-2 Ac negativas. Hepatitis A virus IgG positiva, Parvovirus B19 IgG positiva, Virus Epstein-Barr IgG positiva, Citomegalovirus IgG positiva.

Estudio de hemoglobinopatías:

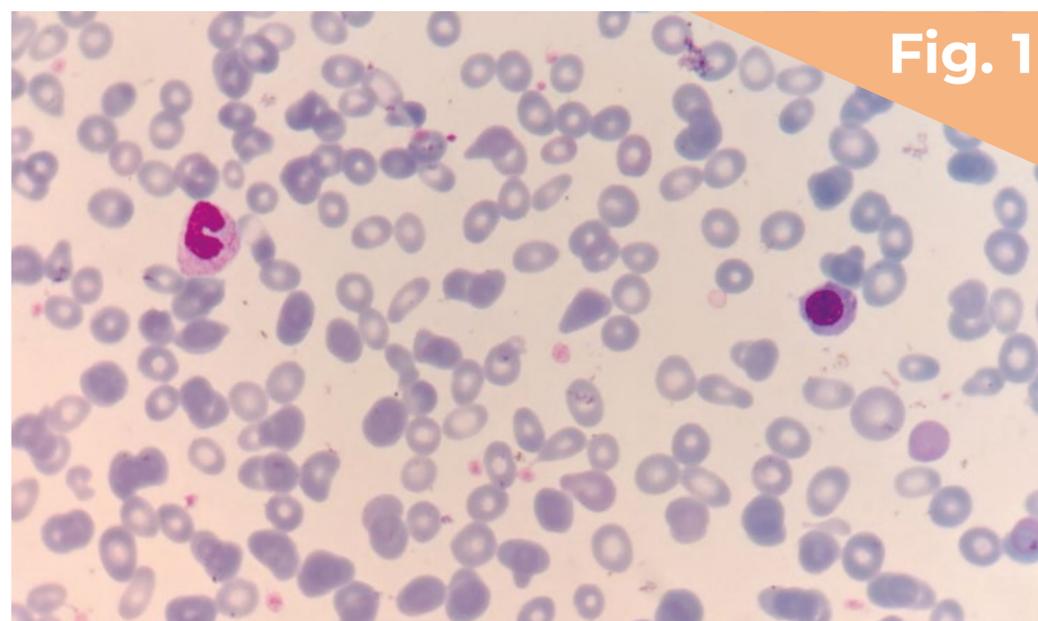
- Electroforesis capilar: hemoglobina A1: 97,5% (VN: 96,5-98,5%); hemoglobina A2: 2,5% (VN 1-3,2%). No se detectaron variantes anómalas de hemoglobinas.
- Alfa Talasemia delección 3.7: no se detectó. Alfa Talasemia delección 4.2: no se detectó.

TAC cérvico-torácico-abdomino-pélvica (diciembre de 2015) (figura 2)

Territorio cervicotorácico: sin alteraciones.

Territorio abdominopélvico: esplenomegalia homogénea de 23,2 cm de tamaño.

Alteración de la densidad ósea de carácter blástico que afecta a palas ilíacas, epífisis proximal de ambos fémures, esternón y algunos cuerpos vertebrales



Sangre periférica x50. Tinción de May Grünwald-Giemsa.

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

Ante los hallazgos de anemia asociada a cuadro leucoeritroblástico y gran esplenomegalia, se solicitó un estudio medular.

Estudio medular (enero de 2016)

Aspirado de médula ósea: seco.

Biopsia de médula ósea: médula ósea con marcada hipoplasia celular que mostraba muy escaso tejido hematopoyético residual, con marcada atrofia de los adipocitos y presencia de un material extracelular amorfo acidófilo gelatinoso. Dicho material era positivo para las tinciones de PAS y azul alcian. La tinción con reticulina evidenciaba de manera focal una leve fibrosis reticulínica. La hipoplasia afectaba a las tres series hematopoyéticas. La inmunohistoquímica no evidenciaba signos de infiltración neoplásica. En resumen, la biopsia de médula ósea era compatible con una degeneración gelatinosa de la médula ósea (DGMO).

Inmunofenotipo en médula ósea: serie mieloide con predominio de formas maduras, CD15+ CD16++. Serie roja CD45-Glicoforina+ (CD36+CD71het+): 27%. No se observaba clonalidad linfoide ni infiltración leucémica. Células CD34+: 0,30%.

Inmunofenotipo en sangre periférica: fenotipo celular sin signos de clonalidad linfoide. Células CD34+: 0,58%. Cuantificación de células CD34: 23,47 cél/ μ l en sangre periférica.

Citogenética: no se obtuvo crecimiento.

Se realizó un segundo estudio medular en febrero de 2016, obteniéndose unos hallazgos similares al previo. Sin embargo, por técnicas de biología molecular se detectó la mutación V617F en el gen *JAK2*, y mediante PCR-secuenciación directa (método Sanger), la mutación: c.2446_2447delCC; p.P675fs*1 en el gen *ASXL1* (Exon 13).

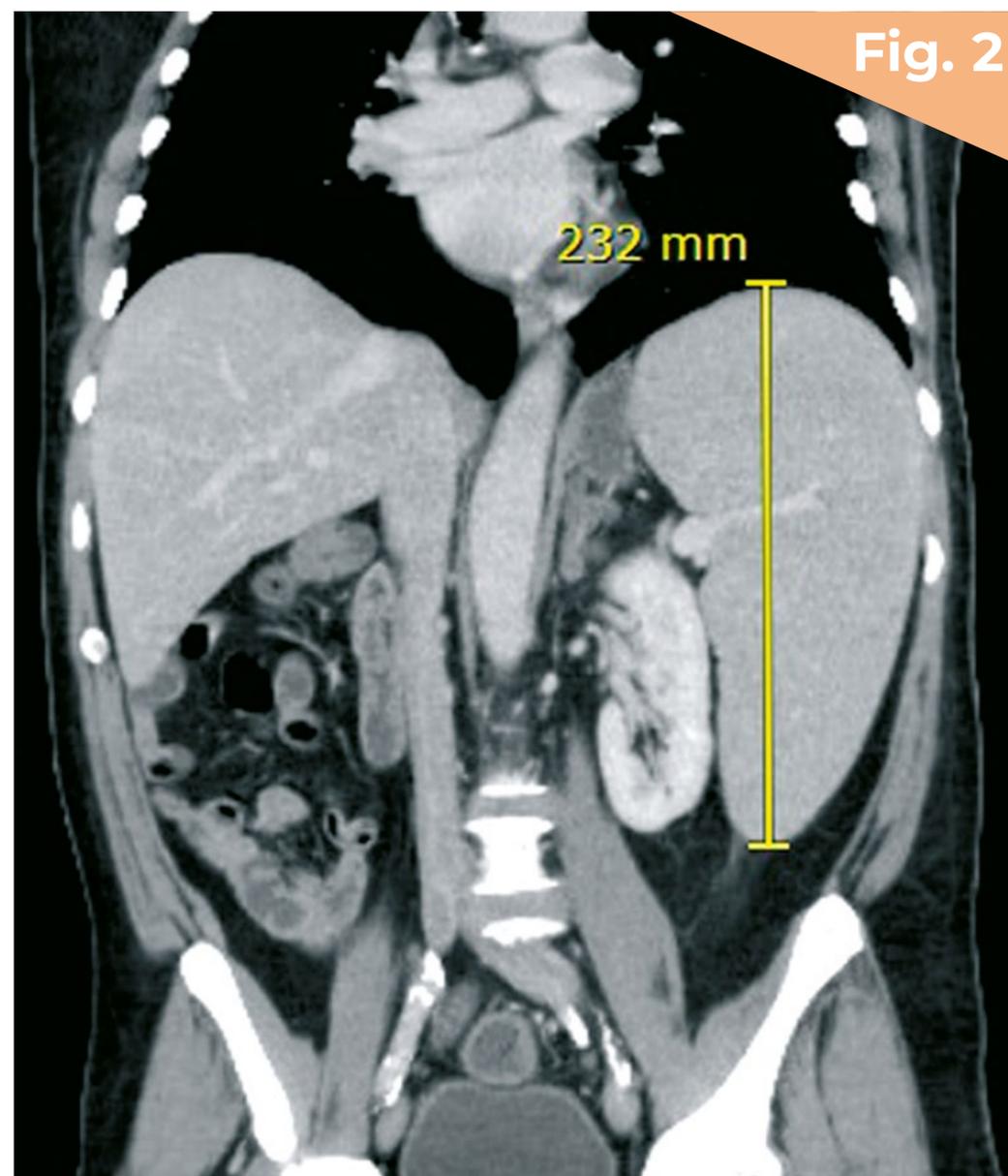


Fig. 2

TAC abdominopélvica.

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

Diagnóstico

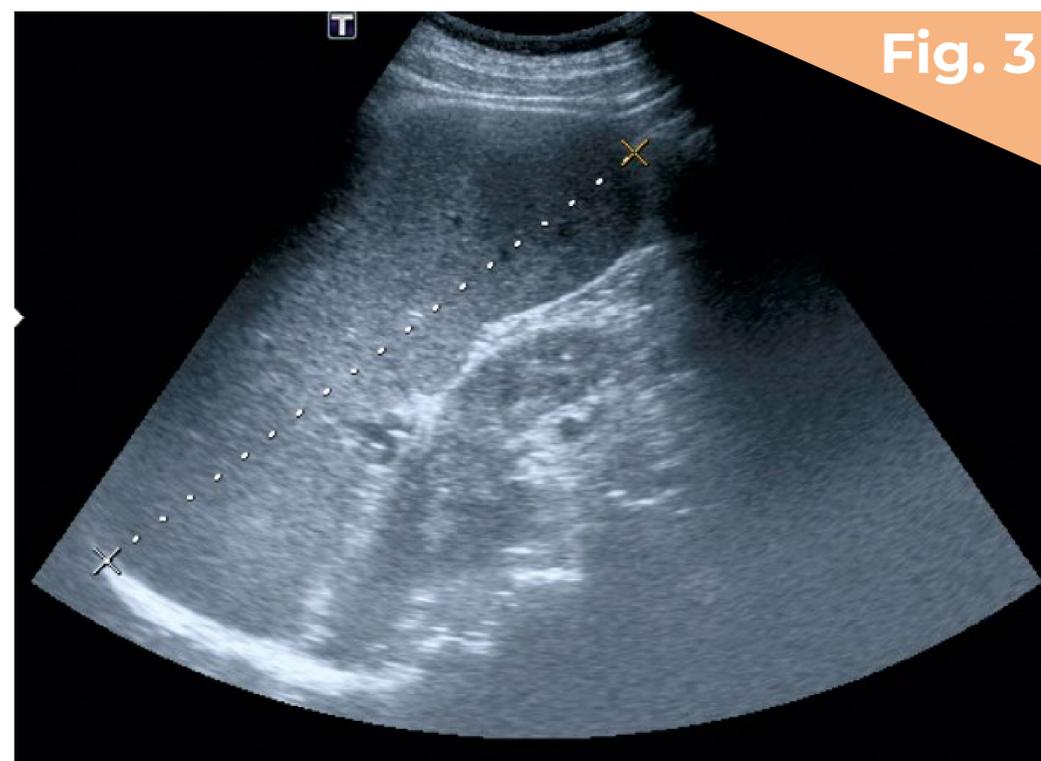
Degeneración gelatinosa de la médula ósea (DGMO) con datos de esplenomegalia gigante y clonalidad *JAK2*, que pudiera corresponder a neoplasia mieloproliferativa crónica.

Evolución

En enero de 2016, con los datos clínicos, obtenidos nos planteamos que el caso se pudiese corresponder con una neoplasia mieloproliferativa crónica tipo mielofibrosis (MF) que debuta con DGMO. Partiendo del diagnóstico establecido y calculado el riesgo pronóstico mediante la escala *Dynamic International Prognostics Score System* (DIPSS), siendo el mismo Intermedio-1, se inició tratamiento con dosis crecientes de eritropoyetina-alfa hasta alcanzar las 40.000 U/semana, con escasa respuesta. Preciso además soporte de dos concentrados de hematíes cada 8 semanas.

En junio de 2016, el paciente refirió la aparición de síntomas constitucionales (sudoración nocturna, pérdida de peso de hasta 12 kg en los últimos meses), con aumento de la esplenomegalia hasta 6-7 cm por debajo del reborde costal. Añadido a lo anterior, se detectó un empeoramiento analítico, con aumento de la LDH hasta 494 U/l y aparición de un 1% de blastos en fórmula leucocitaria. Se inició entonces tratamiento con deferasirox 500 mg/24 h y ruxolitinib 15 mg/12 h. Valorando la edad del paciente, la ausencia de comorbilidades importantes y con un *Hematopoietic Cell Transplantation - Specific Comorbidity Index* (HCT-CI) de bajo riesgo, se planteó al paciente la necesidad de realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TAPH) de donante emparentado, tomando en cuenta su riesgo pronóstico DIPSS Intermedio-2 y la presencia de la mutación en *ASXL1*, que empeora el pronóstico de la enfermedad.

A finales de septiembre de 2016, tras mantener el tratamiento con ruxolitinib 15 mg/12 h durante 4 meses, el paciente refería una franca mejoría de la sintomatología constitucional y desaparición de la sudoración. A la exploración persistía una esplenomegalia de 3-4 cm por debajo del reborde costal. En el control analítico se observó una LDH de 360 U/l, una hemoglobina de 92 g/l, con una cifra de plaquetas de $127 \times 10^9/l$ y de leucocitos de $2,8 \times 10^9/l$. La fórmula revisada mostraba un 1% de blastos. Se realizó una ecografía abdominal (figura 3), que mostró una reducción importante del tamaño del bazo, que en ese momento era de 18,9 cm (al diagnóstico, 23,2 cm).



Ecografía abdominal, tamaño del bazo postratamiento.

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

En octubre de 2016 se llevó a cabo el TAPH de donante emparentado HLA idéntico 10/10, acondicionado con FLU-BU fludarabina 40 mg/m² del día -6 al día -3 y busulfán 3,2 mg/kg los días -6 y -5, y posteriormente 1,6 mg/kg el día -4, y asociándose profilaxis de la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) con ciclosporina A desde el día -1 y metotrexate los días +1, +3 +6 y +11. Se redujo el ruxolitinib progresivamente desde el día -15 hasta la suspensión total en el día -2, sin aparente reaparición de los síntomas constitucionales. El día 0 se infundieron 4,84 x 10⁶ CD34/kg. Durante el ingreso, el paciente recibió profilaxis antiinfecciosa con aciclovir, fluconazol, sulfametoxazol-trimetoprim y ciprofloxacino. Como complicaciones, presentó toxicidad digestiva tipo náuseas y anorexia de grado 2; en el día +10 presentó clínica bacteriémica, iniciándose antibioterapia de amplio espectro con piperacilina/tazobactam que solucionó el cuadro. Fue dado de alta en el día +23 post-TAPH, sin datos de EICR.

En enero de 2017 se objetivó reconstitución autóloga de linfocitos T, por lo que se retiró la ciclosporina A. A finales de enero se volvió a reintroducir la ciclosporina, junto a prednisona y antihistamínicos, por la aparición de una EICR cutánea de grado 3. Posteriormente siguió una buena evolución, sin nuevos datos que pudieran sugerir reconstitución autóloga.

En octubre de 2017 se efectuó una nueva biopsia de médula ósea, observándose una médula moderadamente hipercelular, con leve hiperplasia de megacariocítica. Mediante la tinción para reticulina se detectó un patrón de fibrosis grado I. No se observó DGMO. En dicha muestra se realizó PCR-secuenciación directa (método Sanger) en el gen *ASXL1* (Exon 13), sin detectar mutaciones.

En junio de 2019, 2 años y 8 meses postrasplante, el paciente se encuentra asintomático, con buena calidad de vida y libre de enfermedad. El bazo del paciente presentaba un tamaño de 16 centímetros en la última ecografía, realizada en noviembre de 2018.

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

Conclusión

La DGMO es un hallazgo anatomopatológico caracterizado por la atrofia de las células estromales, hipoplasia medular y el acúmulo extracelular de un material gelatinoso compuesto por ácido hialurónico y mucopolisacáridos¹. Esta alteración no es específica de ninguna enfermedad y puede presentarse en diversas situaciones: desnutrición, trastornos metabólicos, infección por VIH, tumores sólidos y hematológicos, entre otras causas. En algunos casos, la DGMO puede acompañar o preceder a dichos procesos neoplásicos². Sin embargo, en la literatura solo hemos encontrado descrito un caso en el que MF y DGMO aparezcan simultáneamente³. Nuestro caso clínico fue clasificado como MF (presencia de esplenomegalia, mutación de *JAK2* y presencia de células CD34+ en sangre periférica) asociada a DGMO.

El tratamiento de la MF debe ser individualizado para cada paciente, debido a que es una enfermedad muy heterogénea biológica y clínicamente. El primer paso tras el diagnóstico de MF es la estratificación pronóstica de cada paciente según el riesgo calculado por el índice DIPSS y la elegibilidad del paciente como candidato para TAPH⁴. En nuestro caso, el paciente fue clasificado inicialmente con un riesgo Intermedio-1, para posteriormente progresar a riesgo Intermedio-2 (síntomas constitucionales, hemoglobina <100 g/l, blastos ≥1%); asociado a lo anterior se halló la mutación *ASXL1*. Esta mutación puede ser encontrada en neoplasias mieloproliferativas crónica, entre otras neoplasias de estirpe mieloide, confiriendo un carácter más agresivo a la enfermedad y empeorando el pronóstico⁵. Entre los candidatos a trasplante, la mayoría de ellos reciben ruxolitinib, que ha demostrado mejorar el estado general medido por escalas de estado funcional, reducir el tamaño del bazo y disminuir el fallo del injerto⁶. En un estudio retrospectivo en pacientes que recibieron tratamiento con ruxolitinib previo a un TAPH no se hallaron datos de que influyese negativamente en el postrasplante inmediato en términos de EICR, reactivaciones virales o infecciones oportunistas. Además, en aquellos que habían presentado disminución de la esplenomegalia ≥50% o resolución de la esplenomegalia en bazo palpable <10 cm se observó un aumento de la supervivencia, junto a una disminución de la mortalidad no relacionada con la recaída⁷.

Como conclusión final, el tratamiento con ruxolitinib, así como la búsqueda de mutaciones en los genes *ASXL1*, *EZH2*, *IDH1/2*, y *SRSF2*, han ayudado a mejorar el pronóstico de estos pacientes⁸.

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

Bibliografía del caso

1. Barbin FF, Oliveira CC. Gelatinous transformation of bone marrow. Autops Case Rep. 2017; 7: 5-8.
2. Böhm J. Gelatinous Transformation of th Bone Marrow. The spectrum of underlying diseases. Am J Surg Pathol. 2000; 24: 56-65.
3. Böhm J, Schmitt-Gräff A. Gelatinous Bone Marrow Transformation in a Case of Idiopathic Myelofibrosis: A Morphological Paradox. Pathol Res Pract. 2000; 196: 775-9.
4. Mesa RA, Passamonti F. Individualizing Care for Patients With Myeloproliferative Neoplasms: Integrating Genetics, Evolving Therapies, and Patient-Specific Disease Burden. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2016; 35: 324-35.
5. Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, et al. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. J Hematol Oncol. 2012; 21: 5-12.
6. Lavi N, Rowe JM, et al. Allogeneic stem-cell transplantation for myelofibrosis. Curr Opin Hematol. 2017; 24: 475-80.
7. Shanavas M, Popat U, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis with prior exposure to Janus kinase 1/2 inhibitors. Biol Blood Marrow Transplant. 2016; 22: 432-40.
8. Salit RB, Deeg HJ. Transplant Decisions in Patients with Myelofibrosis: Should Mutations Be the Judge? Biol Blood Marrow Transplant. 2018; 24: 649-58.

Comentario de los revisores

El caso clínico del Dr. Céspedes aborda el manejo del paciente con una mielofibrosis de alto riesgo candidato a TPH y el papel que juega en este contexto el ruxolitinib. A pesar de la degeneración gelatinosa de la médula ósea, el diagnóstico de MF parece probable y la evolución clínica es concordante.

La esplenomegalia gigante es un conocido factor adverso para el pronóstico del TPH en la MF, sobre todo si además hay osteoesclerosis. Por ello siempre se ha recomendado alguna medida para el control de la misma, como hidroxiurea o esplenectomía¹. Dada la alta eficacia de ruxolitinib para reducir la esplenomegalia, es lógico que también se valore su uso pre-TPH. Sin embargo, su incorporación en este contexto estuvo lastrada, pues los estudios COMFOR-I y COMFORT-II excluyeron a pacientes candidatos a trasplante^{2,3}.

Aunque todavía no se conocen los datos del ensayo prospectivo JAK ALLO (NCT01795677), ya se dispone de cierta experiencia e incluso de unas recomendaciones de consenso¹. En ese sentido, se puede utilizar ruxolitinib pre-TPH en pacientes con bazo gigante y en aquellos con marcados síntomas constitucionales. No se ha visto ningún efecto adverso sobre el pronóstico del TPH. También se ha usado ruxolitinib para el manejo de los síntomas en aquellos que recaen post-TPH⁴, pero la experiencia es muy limitada para hacer recomendaciones.

Es importante conocer el llamado síndrome de rebote de ruxolitinib⁵, que aparece cuando se interrumpe bruscamente el tratamiento con ruxolitinib, y que cursa con marcada esplenomegalia, infartos esplénicos, citopenias severas y descompensación hemodinámica. Para evitarlo en el contexto del TPH, se recomienda iniciar ruxolitinib al menos 60 días antes del TPH, y mantenerlo al menos hasta el inicio del acondicionamiento⁶.

Por último, es importante señalar que el efecto beneficioso del ruxolitinib administrado antes del TPH se limita a los pacientes que responden. Por ello, el TPH debe hacerse en cuanto se ha objetivado en el paciente una respuesta a ruxolitinib, y no esperar a que la pierda⁷. Expuesto de otra manera, ruxolitinib puede indicarse antes del TPH, pero no debe considerarse como una alternativa al TPH.

Dra. M^a Teresa Gómez Casares

Dr. Manuel Mateo Pérez Encinas

Bibliografía

1. Harrison C, Kiladjan JJ, 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.* 2012; 366: 787–98.
2. 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.* 2012; 366: 799–807.
3. Badbaran A, von Pein UM, van Randenborgh A, Kroeger N. Ruxolitinib for myelofibrosis patients relapsing after allogeneic hematopoietic transplantation. *Blood.* 2016; 128: 1948.
4. Stübig T, Alchalby H, Ditschkowski M, et al. JAK inhibition with ruxolitinib as pretreatment for allogeneic stem cell transplantation in primary or post-ET/PV myelofibrosis. *Leukemia.* 2014; 28: 1736–64.
5. Shanavas M, Popat U, Michaelis LC, Fauble V, McLornan D, Klisovic R, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelofibrosis with prior exposure to janus kinase 1/2 inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016; 22: 432–40.
6. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86: 1188–91.
7. Kröger NM, Deeg JH, Olavarria E, Niederwieser D, Bacigalupo A, Barbui T, Rambaldi A, Mesa R, Tefferi A, Griesshammer M, Gupta V, Harrison C, Alchalby H, Vannucchi AM, Cervantes F, Robin M, Ditschkowski M, Fauble V, McLornan D, Ballen K, Popat UR, Passamonti F, Rondelli D, Barosi G. Indication and management of allogeneic stem cell transplantation in primary myelofibrosis: a consensus process by an EBMT/ELN international working group. *Leukemia.* 2015; 29(11): 2126–33.

PREGUNTA 1

Indique lo que recomiendan las guías de la European Leukemia Net⁽¹⁾ para considerar el trasplante alogénico en mielofibrosis:

A. Sólo en pacientes menores de 60 años.

B. Sólo para pacientes IPSS int-2 y alto.

C. Recomendamos considerar el trasplante alogénico en candidatos a trasplante de riesgo IPSS/DIPSS/DIPSS plus int-2 o alto, y considerar el trasplante en pacientes candidatos int-1 con dependencia transfusional, blastos mayores de 2% en dos medidas repetidas, citogenética desfavorable o mutaciones de alto riesgo.

PREGUNTA 2

¿Cuál es la indicación de Jakavi de la EMA?

A. Pacientes de MF de riesgo int-2 o alto.

B. Pacientes de MF con esplenomegalia y síntomas.

C. Pacientes de MF con esplenomegalia o síntomas relacionados con la enfermedad.

PREGUNTA 3

Quando un paciente de MF es llevado a trasplante alogénico, ¿es deseable disminuir la esplenomegalia?

A. Sí, pues está asociado a unos mejores resultados del mismo.

B. No, porque hace perder tiempo para el trasplante.

C. Es indiferente.

PREGUNTA 4

En los criterios diagnósticos de la OMS para el diagnóstico de MF, la biopsia de médula ósea es:

A. Deseable pero no imprescindible.

B. Es un criterio mayor disponer de una biopsia compatible.

C. No es importante si se demuestra esplenomegalia y positividad JAK2, sólo si es CALR+.

Bibliografía de la autoevaluación

1. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, Verstovsek S, Mesa R, Kiladjan 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. 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.
4. Ibrahim, U., Petrone, G.E.M., Mascarenhas, J. and Keyzner, A. Peri-transplant Use of Ruxolitinib in Myelofibrosis. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2020;17:S1083-8791
5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391- 405.
6. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Arber D, Hasserjian R, Le Beau M, Orazi A. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Revised 4th edition). Lyon, IARC. 2017;421.



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>.

