

RUXOLITINIB

Policitèmia vera (PV)

**Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica
de l' Institut Català d' Oncologia**
Data: 26/2/19

1.- IDENTIFICACIÓ DEL FÀRMAC I AUTORS DE L' INFORME

Fàrmac: Ruxolitinib

Declaració Conflicte d'Interessos dels autors: No es declaren conflictes d'interessos

2.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D' AVALUACIÓ

Indicació clínica sol·licitada: Policitèmia vera resistent o intolerant a hidroxiurea.

Justificació de la sol·licitud: Sol·licitud d'avaluació a encàrrec de la subcomissió de medicaments especials pel nombre de casos sol·licitats a la institució.

Data recepció de la sol·licitud: 15/12/2017

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Ruxolitinib

Nom comercial: Jakavi®

Laboratori: Novartis Europharm Limited

Grup terapèutic: Agents antineoplàstics, inhibidors directes de la protein-quinasa. Codi ATC: L01XE18

Via d' administració: Oral

Tipus de dispensació: Ús hospitalari.

Via de registre: Centralitzat.

	Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Presentació	Codi nacional	Cost per caixa (PVL)	Cost per unitat (PVL)
Comprimits 5mg	56 comprimits	6982723	1791,66 €	31,99 €
Comprimits 10mg	56 comprimits	7066361	3583,33 €	63,99 €
Comprimits 15mg	56 comprimits	6982730	3583,33 €	63,99 €
Comprimits 20mg	56 comprimits	6982747	3583,33 €	63,99 €

3.2.- Àrea descriptiva del problema de salut

3.2.a.- Descripció estructurada del problema de salut

La policitèmia vera (PV) és una neoplàsia mieloproliferativa crònica caracteritzada per l'expansió clonal d'un progenitor hematopoètic, eritrocitosi, sovint leucocitosi i/o trombocitosi, i gairebé sempre amb una mutació activadora en la quinasa associada a Janus 2 (JAK2).

Es caracteritza per la producció no regulada d'eritròcits, leucòcits i plaquetes i complicada per hematopoesi extramedul·lar, mielofibrosi i leucèmia aguda. L'augmentat recompte de glòbuls blancs i plaquetes resulta en una hiperviscositat sanguínia, que pot donar lloc a una reducció del flux sanguini als òrgans i ocasionalment a la formació de coàguls sanguinis i al

desenvolupament de complicacions cardiovasculars com infart de miocardi, ictus, accident isquèmic transitori, trombosi venosa profunda i embolia pulmonar.

Al nostre país, la incidència de la policitemia vera és de 4-6 casos per milió d'habitants i any, i l'edat mitjana de diagnòstic és els 60 anys. Aquesta malaltia és rara abans dels 40 anys.

Segons el consens d'experts de European LeukemiaNet (ELN) la definició de resistència / intolerància a hidroxycarbamida en pacients amb PV requereix el compliment d'almenys un dels criteris següents:

1. Requeriment de flebotomia per mantenir l'hematòcrit $<45\%$ després de 3 mesos d'almenys 2 g / dia d'hidroxycarbamida, ó
2. Mieloproliferació no controlada, és a dir, recompte de plaquetes $> 400 \times 10^9 / l$ recompte de glòbuls blancs $> 10 \times 10^9 / l$ després de 3 mesos d'almenys 2 g / dia d'hidroxycarbamida, O
3. No es pot reduir l'esplenomegàlia massiva en més d'un 50%, mesurada per palpació, o no es poden alleujar completament els símptomes relacionats amb esplenomegàlia, després de 3 mesos d'almenys 2 g / dia d'hidroxycarbamida, ó
4. Compte de neutròfils absoluts $<1 \times 10^9 / l$ ó recompte plaquetari $<100 \times 10^9 / l$ o hemoglobina $<100 \text{ g / l}$ a la dosi més baixa d'hidroxycarbamida requerida per aconseguir una resposta clínica o hematològica completa o parcial, ó
5. Presència d'úlceres a les cames o altres toxicitats no hematològiques relacionades amb hidroxycarbamida inacceptables, com ara manifestacions mucocutànies, símptomes gastrointestinals, pneumonitis o febre a qualsevol dosi d'hidroxycarbamida

3.2.b.- Tractament actual de la malaltia: evidències

L'objectiu terapèutic de la malaltia és alleugerir els símptomes, reduir el risc d'esdeveniments cardiovasculars i disminuir i/o minimitzar el risc de progressió a mielofibrosi, síndrome mielodisplàsic o leucèmia aguda.

El tractament de la PV ha de basar-se en les sagnies terapèutiques, l'àcid acetilsalicílic (AAS o aspirina), i la hidroxiurea o el fòsfor radioactiu.

- En els pacients sense antecedents de trombosi, les sagnies són el tractament d'elecció en la majoria de casos. S'efectuen cada 3 o 4 dies i s'extreuen 400 ml de sang per reduir l'hematòcrit (fins a 45% en l'home o 42% en les dones, punt de tall que ha demostrat estar associat a un menor risc de mort cardiovascular i trombosis major.). Aquestes s'acompanyen d'un control periòdic del pacient.
- Teràpia antiplaquetar amb AAS a dosis baixes per prevenir les complicacions trombòtiques de la malaltia. En un estudi multicèntric en pacients sense contraindicació per rebre AAS i sense història d'esdeveniments trombòtics (ECLAP), l'ús d'AAS a dosis baixes va disminuir un 60% el risc combinat d'infart de miocardi no mortal, accident cerebrovascular no mortal, embolisme pulmonar, trombosi venosa greu, o mort per causes cardiovasculars, sense augmentar significativament la incidència d'episodis de sagnat majors. Excepte contraindicació, tots els pacients han de rebre 100 mg al dia d'AAS. Molts pacients necessiten també al-lopurinol per reduir els valors d'àcid úric.
- Teràpia citoreductora. Tot i que la flebotomia i les dosis baixes d'aspirina estan acceptades com a estàndard de tractament en la fase inicial de la malaltia, es recomana la teràpia citoreductora en pacients amb anomalies hematològiques persistents, símptomes clínics, incompliment o intolerància a la flebotomia i en aquells amb alt risc de trombosi. La majoria de pacients requereixen de tractament citoreductor durant el transcurs de la malaltia. La hidroxiurea, l'interferó alfa i el peginterferó alfa han demostrat eficàcia en la prevenció de complicacions trombòtiques en pacients amb PV:
- Busulfà és també un fàrmac eficaç en el control dels recompte sanguini, però s'ha associat amb un augment de les taxes de transformació leucèmica. No obstant, estudis retrospectius mostren que és un tractament eficaç per a les neoplàsies mieloproliferatives. Busulfà és útil per tractar PV en aquells amb expectativa de vida limitada.

Les recomanacions de tractament s'estableixen segons l'estratificació del risc:

- Pacients de baix risc (edat <60 anys i sense història prèvia de trombosis): es recomana aspirina (81-100mg/dia) i flebotomia per tots els pacients amb PV de baix risc. La teràpia citoreductora no es recomana com a tractament d'inici.
- Pacients d'alt risc (edat >60 anys i/o història prèvia de trombosis): a més de l'aspirina i la flebotomia, en els pacients d'alt risc està indicada la teràpia citoreductora amb hidroxiurea com a tractament d'inici. L'interferó alfa-2b, el peginterferó alfa-2a o el peginterferó alfa-2b es poden considerar en els pacients joves, embarassades o en aquells pacients que requereixin una teràpia citoreductora diferent a la hidroxiurea.

En els pacients amb **trombocitosi marcada** pot estar indicada l'administració d'Anagrelide.

->Ruxolitinib està indicat pel tractament de pacients adults amb policitemia vera que són resistents o intolerants a la hidroxiurea.

Resultats de les alternatives de tractament:

Hidroxiurea. En els pacients amb risc trombòtic el **tractament** d'elecció és la hidroxiurea, si bé en els pacients d'edat avançada es prefereix l'ocupació de fòsfor radioactiu.

Acostuma a ser el tractament citoreductor de primera línia, però la seva toxicitat sovint requereix una reducció de la dosi o la seva discontinuació, fet que acaba resultant en un maneig inadequat de la malaltia. En un estudi no aleatoritzat en 51 pacients amb PV, l'ús d'hidroxiurea juntament amb la flebotomia segons necessitat va reduir significativament el risc de trombosi en comparació amb un control històric dels pacients tractats només amb flebotomia. En el seguiment a llarg termini (mitjana de 8.6 anys) es va demostrar associació entre la transformació leucèmica i l'ús perllongat d'hidroxiurea (5.9% en comparació amb 1.5% per la flebotomia). Tanmateix, un anàlisis de l'estudi ECLAP va identificar l'edat avançada i l'ús d'altres agents alquilants (P32, bulsulfa, pipobroman), i no només la hidroxiurea, com a factors de risc independents per a la transformació leucèmica. En l'estudi aleatoritzat que va comparar hidroxiurea i pipobroman com a teràpia de primera línia en 285 pacients <65 anys amb PV, la incidència acumulativa de transformació leucèmica va ser significativament major amb pipobroman (34%) que amb hidroxiurea (16.5%) a una mitjana de 15 anys de seguiment.

➔ La indicació avaluada contempla pacients no candidats o refractaris a HU.

<u>Fàrmacs</u>	<u>Disseny</u>	<u>Resultats</u>	
Interferó alfa 2b vs HU, 136 pacients	Estudi aleatoritzat, prospectiu, observacional, JAK2+	Taxa de resposta molecular 55 vs 19% p<0.01	SLP 5 anys=66% vs 47% p<0.01
Peginterferó alfa 2a	Fase II, multicèntric, 40 pts	CHR 95% CMR 24%	Seguiment de 31m, 36 pacients amb resposta lliures de flebotomia
Peginterferó alfa 2a, 43 pts	Fase II	CHR 77% CMR 20% (seguiment 83 m)	Durada resposta major pels pacients amb CMR (70m) que amb CHR (65m)
		La presència de les mutacions TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A i IDH1/2 va associar-se a fracàs en l'assoliment de resposta molecular completa. Els pacients amb les mutacions JAK2 V617F i TET2 a l'inici del tractament van presentar una reducció significativament menor en la càrrega al·lèlica de JAK2 V617F en comparació amb els malalts amb JAK2 mutat i TET2 wild-type. La presència de mutacions TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3a i IDH ½ s'associava a fracàs en assolir la CMR	
Interferó alfa 2b, 123	Trombocitèmia	SLP 5 anys 76% JAK2+ vs 48% JAK2- p<0.05	

pts	essencial	
Interferó alfa 2b, 31 pts	Trombocitèmia essencial	Major CHR si CALR+ La presència d'altres mutacions com TET2, ASXL1, IDH2 i TP53 s'associava a pitjor resposta.
Anagrelide vs HU, 114 pts	Trombocitèmia essencial d'alt risc (>60 anys i elevat risc de trombosi)	Menor incidència episodis trombòtics amb anagrelide 3.6% vs 24%
Anagrelide vs HU + AAS dosis baixes , 809 pts	Trombocitèmia essencial d'alt risc	Seguiment 39m, control del recompte plaquetar equivalent. Anagrelide +AAS major control prevenció trombosis venosa (p=0.006 però major incidència de trombosis arterial (p=0.004), hemorràgia greu (p=0.008) i transformació a MF (p=0.01)
Anagrelide vs HU,	Fase III aleatoritzat, Trombocitèmia essencial	Anagrelide és no inferior a HU en la prevenció d'esdeveniments tromboembòtics en pacients amb TE d'alt risc. Sense diferències entre anagrelida i HU en incidència d'esdeveniments tromboembòtics venosos ni arterials, sagnat i taxes de discontinuació

Actualment hi ha estudis en marxa per avaluar HU vs peginterferó alfa-2a o ropeginterferó alfa-2b com a tractament inicial de PV d'alt risc i TE.

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1. Mecanisme d'acció.

Ruxolitinib és un inhibidor selectiu de les quinases associades a Janus (JAK) JAK1 i JAK2. Aquestes quinases intervenen en la transducció de senyals de varies citocines i factors de creixement que són importants per l'hematopoesi i pel sistema immunitari.

La policitèmia vera (PV) és una neoplàsia proliferativa que està associada a la desregulació de la transducció de senyals de les proteïnes JAK1 i JAK2. La base d'aquesta desregulació es creu que està associada a nivells alts de citocines circulants que activen la via JAK-STAT, a mutacions de guany de funció com JAK2V617F, i al "silenciament" dels mecanismes reguladors negatius. En >95% dels pacients amb PV es troben mutacions activadores en JAK2 (V617F o exó 12).

Ruxolitinib inhibeix la transducció de senyals de JAK-STAT i la proliferació cel·lular en models cel·lulars.

4.2. Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació.

- Espanya/EMA:
 - Tractament de pacients adults amb policitèmia vera que són resistent o intolerants a la hidroxiurea. (22/01/2015)
 - Tractament de l'esplenomegàlia o símptomes relacionats amb la malaltia en pacients adults amb mielofibrosi primària (mielofibrosi idiopàtica crònica), mielofibrosi secundària a policitèmia vera o mielofibrosi secundària a trombocitèmia essencial. (23/08/2012)
- FDA:
 - Tractament de pacients adults amb policitèmia vera que són resistent o intolerants a la hidroxiurea. (12/04/2014)
 - Tractament de l'esplenomegàlia o símptomes relacionats amb la malaltia en pacients adults amb mielofibrosi primària (mielofibrosi idiopàtica crònica), mielofibrosi secundària a policitèmia vera o mielofibrosi secundària a trombocitèmia essencial. (16/11/2011)

4.3. Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

La dosi inicial recomanada de ruxolitinib en PV és de 10mg/12h per via oral, amb o sense aliments.

Modificacions de dosis

S'ha d'interrompre el tractament quan el recompte de plaquetes sigui $<50.000/\text{mm}^3$, el recompte absolut de neutròfils $< 500/\text{mm}^3$ o l'hemoglobina <8 g/dl. Posteriorment a la recuperació dels recomptes sanguinis per sobre d'aquests nivells es pot reiniciar el tractament a la dosis de 5mg/12h i augmentar-la gradualment en base a un control acurat de l'hemograma complet incloent un recompte diferencial de leucòcits.

Si el recompte de plaquetes és $<100.000/\text{mm}^3$ o l'hemoglobina <12 g/dl s'ha de considerar una reducció de la dosis amb l'objectiu d'evitar interrupcions del tractament, especialment si l'hemoglobina disminueix per sota de 10 g/dl.

La dosis inicial no s'ha d'augmentar dins de les primeres quatre setmanes de tractament.

Si es considera que l'eficàcia és insuficient i els recomptes sanguinis són adequats, es pot augmentar la dosis en 5mg/12h com a màxim, a intervals de 2 setmanes com a mínim, fins a una dosis màxima de 25mg/12h.

Quan s'administra ruxolitinib amb inhibidors potents del CYP3A4 o inhibidors duals dels enzims CYP2C9 i CYP3A4 (ex: fluconazol), s'ha de reduir la dosi de ruxolitinib aproximadament un 50% i administrar-lo dos cops al dia. Es recomana un control hematològic i d'efectes adversos més freqüent.

4.4. Utilització en poblacions especials

Insuficiència renal. No és necessari un ajust de dosi en insuficiència renal lleu o moderada. En pacients amb insuficiència renal greu (Clcr <30 ml/min) s'ha de reduir aproximadament un 50% la dosi inicial recomanada i administrar-se dos cops al dia. La dosis inicial recomanada en pacients amb PV i insuficiència renal greu és de 5 mg/12h, i en pacients en hemodiàlisis és d'una dosi única de 10mg o dues dosis de 5 mg administrades en un interval de 12h després de la diàlisi.

Insuficiència hepàtica. En qualsevol tipus d'insuficiència hepàtica s'ha de reduir la dosi inicial recomanada aproximadament un 50% i administrar-la dos cops al dia. S'han de fer controls hematològics cada 1-2 setmanes durant les primeres 6 setmanes de tractament i posteriorment segons com estigui indicat clínicament.

Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys). No es recomanen ajustos de dosi addicionals.

Població pediàtrica. No es disposa de dades de seguretat i eficàcia en pacients de <18 anys.

4.5. Farmacocinètica

Absorció

Ruxolitinib presenta característiques d'alta permeabilitat, alta solubilitat i dissolució ràpida. Als assaigs clínics, ruxolitinib es va absorbir ràpidament després de l'administració oral amb una concentració plasmàtica màxima ($C_{\text{màx}}$) aconseguida aproximadament 1 hora després de l'administració. L'absorció oral de ruxolitinib, com a ruxolitinib o metabòlits formats després del primer pas, és d'un 95% o superior. No es va observar un canvi clínicament rellevant en la farmacocinètica de ruxolitinib després de l'administració d'un menjar amb alt contingut en greix, la $C_{\text{màx}}$ mitjana va disminuir moderadament (24%), mentre que l'AUC mitjana es va mantenir quasi inalterada (augment d'un 4%).

Distribució

El volum mig de distribució a l'estat estacionari és d'aproximadament 75 litres. A concentracions clínicament rellevants de ruxolitinib, la unió a proteïnes plasmàtiques in vitro és aproximadament d'un 97%, majoritàriament a albúmina. Un estudi en rates ha mostrat que ruxolitinib no travessa la barrera hematoencefàlica.

Biotransformació

Ruxolitinib és metabolitzat principalment pel CYP3A4 (>50%), amb una contribució addicional del CYP2C9. Al plasma, s'hi troben dos metabòlits principals i actius representant el 25% i l'11% de l'AUC original. Aquests metabòlits tenen des de la meitat fins a una cinquena part de l'activitat farmacològica relacionada amb el JAK, respecte al compost original. La suma de tots els metabòlits actius contribueix en un 18% de la farmacodinàmica total de ruxolitinib. Les dades in vitro indiquen que ruxolitinib pot inhibir P-gp i BCRP intestinals.

Eliminació

Ruxolitinib s'elimina principalment mitjançant el metabolisme. La semivida d'eliminació de ruxolitinib és d'aproximadament 3 hores. Després d'una dosi oral única de ruxolitinib marcat amb [14C] en adults sans, l'eliminació es va realitzar principalment mitjançant el metabolisme, amb un 74% de la radioactivitat eliminada per orina i un 22% per via fecal. La substància inalterada va suposar menys de l'1% de la radioactivitat total eliminada.

4.6. Característiques comparades amb altres medicaments disponibles a l'Hospital/mercat

	Ruxolitinib	Anagrelida (FFT)	Peginterferó alfa-2a (FFT)
Dosi usual	5-25 mg/12h	1-3 mg/dia	45-180 mcg/setmana
Presentacions	Comprimits 5mg, 10mg, 15mg i 20mg	Càpsules 0,5mg	Plomes precarregades 90mcg, 135mcg i 180mcg. Vials 180 mcg
Comprimits/càpsules al dia	2 comprimits	2-6 càpsules	-
Interval d'administració	12 h	12 h	Setmanal
Via d'administració	Oral	Oral	Subcutània
Insuficiència hepàtica	Si, amb reducció de dosi	Dades limitades. Monitorar paràmetres hepàtics en IH lleu. Evitar en IH moderada i greu	No requereix ajust en IH lleu. No hi ha dades en IH moderada o greu.
Insuficiència renal	Si, amb reducció de dosi	Dades limitades. Evitar en IR moderada i greu.	No requereix ajust en IR lleu o moderada. Ajust de dosi en IR greu.
Efectes secundaris relacionats	Anèmia, trombocitopènia	Cefalea, palpitations, retenció de líquids, nàusees	Depressió, insomni, mareig, diarrea

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

La indicació avaluada es suporta per l'estudi pivot B2301 (RESPONSE). També es disposa de l'estudi RESPONSE 2 i l'estudi RELIEF.

Estudi B2301 (RESPONSE).

Nº de pacients: 222

Disseny: Estudi de fase III, multicèntric, aleatoritzat (1:1), obert, de dos braços de tractament, per comparar l'eficàcia i la seguretat de ruxolitinib respecte la millor teràpia disponible en pacients

amb policitemia vera resistents o intolerants a la hidroxiurea.

Criteris d'estratificació: Els pacients es van estratificar segons si eren intolerants o resistents a la hidroxiurea.

Tractament grup actiu i tractament grup control:

- Grup actiu (n=110): Ruxolitinib 10 mg/12h (amb possibilitat d'ajustar la dosi entre 5-25 mg/12h)
- Grup control (n=112): Millor teràpia disponible (MTD =BAT) (hidroxiurea a dosis tolerable, interferó, peginterferó, pipobroman, anagrelida, immunomoduladors com lenalidomida o talidomida, o observació)

Tots els pacients van rebre AAS a dosis baixes si no hi havia contraindicació mèdica.

Es va permetre el creuament dels pacients del grup control al grup actiu a partir de la setmana 32 en cas de no assolir la variable principal o de progressió de la malaltia.

Criteris d'inclusió:

- Pacients ≥ 18 anys diagnosticats de PV amb resistència o intolerància a hidroxiurea, definida pel compliment d'un dels següents criteris després de 3 mesos de tractament amb almenys 2 g/dia d'hidroxiurea:

- necessitat de flebotomia per mantenir l'hematòcrit $< 45\%$
- recompte plaquetes $> 400 \times 10^9/L$ i recompte leucòcits $> 10 \times 10^9/L$
- fracàs en la reducció de l'esplenomegàlia massiva (> 10 cm) més d'un 50%;
- recompte absolut de neutròfils $< 1.0 \times 10^9/L$ o recompte de plaquetes $< 100 \times 10^9/L$ o hemoglobina < 10 g/dL amb la menor dosi d'hidroxiurea requerida per assolir resposta (resposta = hematòcrit $< 45\%$ sense flebotomia i/o tots els següents: plaquetes $\leq 400 \times 10^9/L$, leucòcits $\leq 10 \times 10^9/L$ i melsa no palpable);
- presència d'úlceres a les cames o una altra toxicitat no hematològica inacceptable relacionada amb la hidroxiurea (toxicitat mucocutània, gastrointestinal, pneumonitis o febre amb qualsevol dosi d'hidroxiurea) de grau 3-4 o de grau 2 de més d'una setmana, o discontinuació permanent de la hidroxiurea, o interrupció de la hidroxiurea fins a la resolució de la toxicitat, o hospitalització degut a la toxicitat per hidroxiurea.

- Requeriment de flebotomies pel control de l'hematòcrit

- Esplenomegàlia

- Recompte absolut de neutròfils $\geq 1,5 \times 10^9/L$

- Recompte de plaquetes $\geq 100 \times 10^9/L$

- 0% blasts en sang perifèrica

- ECOG performance status ≤ 2

- Tractament previ per la PV amb una dosi estable

Criteris d'exclusió:

- Insuficiència hepàtica o renal moderada o greu
- Malaltia o alteracions gastrointestinals que dificultessin l'absorció
- Infeccions clínicament significatives o immunodeficiències primàries
- Malaltia cardíaca (NYHA Class III o IV)
- Tractament previ amb un inhibidor de JAK o PEG-IFN-alfa-2a
- Tractament en curs amb algun inhibidor potent del CYP3A4

Variable principal:

És una variable combinada: Resposta primària = Proporció de pacients amb control de l'hematòcrit i reducció de $\geq 35\%$ del volum esplènic (avaluat per prova d'imatge) a la setmana 32.

El control de l'hematòcrit es definia com l'absència de necessitat de flebotomia entre les setmanes 8 i 32 i que complís criteris per flebotomia només una vegada abans de la setmana 8 post-aleatorització (elegibilitat per flebotomia definida per hematòcrit $> 45\%$ i un 3% més alt respecte el basal o bé hematòcrit $> 48\%$).

El punt de tall de dades per l'anàlisi primari es va realitzar quan tots els pacients van arribar a la setmana 48 o van discontinuar el tractament

Variables secundàries:

- Proporció de pacients amb resposta primària mantinguda (assoliment de la resposta primària a la setmana 32 i romandre lliure de progressió 48 setmanes post-randomització).
- Proporció de pacients amb remissió hematològica completa (control de l'hematòcrit, recompte de plaquetes $\leq 400 \times 10^9/L$ i de leucòcits $\leq 10 \times 10^9/L$ a la setmana 32).

Tipus d'anàlisi: Anàlisi per intenció de tractar (ITT).

Mida mostral: Es va calcular una n de 200 participants amb randomització 1:1 als braços de tractament per assolir un poder estadístic del 94% amb un α del 5%.

Es va assumir una taxa de resposta del 30% en els pacients que van rebre ruxolitinib i del 10% en

els pacients tractats amb la MTD. Es va assumir una ratio resistència - intolerància a la hidroxiurea 2:1 i amb això es va estimar una taxa de resposta un 20% major pels pacients intolerants a hidroxiurea (taxa de resposta 1,2 vegades major en els pacients intolerants que en els resistents a hidroxiurea).

Resultats d'eficàcia	Ruxolitinib (n=110)	MTD (n=112)
Variable principal		
Pacients amb resposta primària a la setmana 32		
n (%)	23 (20,9)	1 (0,9)
IC 95% de la taxa de resposta	13,7 – 29,7	0,0 – 4,9
<i>P</i>	< 0.0001	
OR (Ruxolitinib/MTD) i IC 95%	28,64 (4,5 – 1206)	
Diferència en la taxa de resposta i IC 95%	20,02 (12,22 – 27,82)	
Components individuals de la variable principal combinada:		
* Reducció del volum esplènic ≥ 35% respecte el basal		
n (%)	42 (38,18)	1 (0,89)
IC 95%	29,1 – 47,9	0,0 – 4,9
* Absència de necessitat de flebotomia		
n (%)	66 (60)	22 (19,64)
IC 95%	50,2 – 69,2	12,7 – 28,2
Resultats per subgrups de la variable principal		
* Resistència HU		
N	51	51
Responedors n (%)	10 (19,61)	1 (1,96)
IC 95% de la taxa de resposta	9,82 – 33,12	0,05 – 10,45
OR (Ruxolitinib/MTD) i IC 95%	11,96 (1,59 – 539,56)	
Diferència en la taxa de resposta i IC 95%	17,65 (-2,71 – 36,95)	
* Intolerància HU		
N	59	61
Responedors n (%)	13 (22,03)	0
IC 95% de la taxa de resposta	12,29 – 34,73	-
OR (Ruxolitinib/MTD) i IC 95%	-	
Diferència en la taxa de resposta i IC 95%	22,03 (4,61 – 39,25)	
Variables secundàries		
- Pacients amb resposta primària mantinguda a la setmana 48		
n (%)	21 (19,1)	1 (0,9)
IC 95% de la taxa de resposta	12,2 – 27,7	0,0 – 4,9
<i>P</i>	< 0.0001	
OR (Ruxolitinib/MTD) i IC 95%	26,11 (3,98 – 1080)	
Diferència en la taxa de resposta i IC 95%	18,19 (10,64 – 25,73)	
- Pacients amb remissió hematològica completa a la setmana 32		
n (%)	26 (23,6)	10 (8,9)
IC 95% de la taxa de resposta	16,1 – 32,7	4,4 – 15,8
<i>P</i>	0,0028	
OR (Ruxolitinib/MTD) i IC 95%	3,35 (1,43 – 8,35)	

Diferència en la taxa de resposta i IC 95%

15,06 (5,74 – 24,38)

Qualitat de vida:

En quant a la qualitat de vida, la taxa d'individus que van assolir almenys un 50% de reducció en TSS-14 i TSS-5 del diari MPN-SAF en la setmana 32 va ser del 48,6% i 64,4% en el grup ruxolitinib, respectivament, mentre que en el grup MTD va ser del 4,9% i 11,4%. Els resultats del qüestionari PGIC d'impressió global de canvi del pacient van mostrar que el 66% dels pacients del grup experimental va informar de millora en la setmana 4 front el 19% en el grup control. En la setmana 32, la millora en la percepció de benefici del tractament va ser del 78% en el grup tractat amb ruxolitinib respecte el 33% del grup MTD. El canvi en la qualitat de vida general es va mesurar mitjançant el qüestionari EORTC QLQ-C30. **En la setmana 32 els pacients tractats amb ruxolitinib van mostrar una millora en l'estat de salut global i en les 5 subescales funcionals del qüestionari**, mentre que els pacients del grup MTD van mostrar canvis mínims en totes les subescales.

ACTUALITZACIÓ RESPONSE 5 anys de seguiment: ASH 2018

La probabilitat estimada de KM de mantenir la resposta primària durant 224 setmanes (a partir de la setmana 32) en el braç de ruxolitinib era 0,74 (IC95%: 0,51- 0,88); 6/25 responedors primaris havien progressat en el moment de finalització de l'estudi. La probabilitat de mantenir la resposta clínic-hematològica (CLHM) durant 224 setmanes (a partir de la 32) va ser de 0,67 (IC95: 0,54-0,77) amb 21/70 pacients que havien aconseguit una CLHM a la setmana 32 que van progressar. La durada mediana de les respostes primàries i CLHM no s'han assolit encara. En l'anàlisi per intenció de tractar dels pacients amb creuament a ruxolitinib, les estimacions de KM per a SG als 5 anys en els braços de de ruxolitinib i MTD eren del 91.9% (IC del 95%: 84.4, 95.9) i 91.0% (IC del 95%: 82.8, 95.4), respectivament (HR =0,95 [IC del 95%: 0,38, 2,41]).

Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

Les dades que recolzen l'autorització de comercialització de ruxolitinib pel tractament de la PV provenen de l'assaig clínic RESPONSE que només inclou pacients amb esplenomegàlia. Tanmateix, l'autorització de comercialització inclou pacients amb i sense esplenomegàlia. Posteriorment es va dur a terme un assaig clínic en pacients sense esplenomegàlia comparant ruxolitinib amb la millor teràpia disponible (RESPONSE 2) descrit més endavant en l'informe.

El disseny de l'estudi RESPONSE es considera adequat, fase III, multicèntric, aleatoritzat. Tanmateix l'estudi té un disseny obert, fet que suposa un risc elevat de biaix en la valoració de la resposta.

Les característiques demogràfiques i de la malaltia van ser comparables entre els dos braços de tractament. La mediana d'edat dels pacients va ser de 62 anys en el braç de ruxolitinib i de 60 anys en el braç MTD. El 98% dels pacients de l'estudi presentaven ECOG 0-1, el 97% en el grup de ruxolitinib i el 99% en el grup MTD. Els pacients tractats amb ruxolitinib tenien el diagnòstic de PV des d'una mitjana de 8 anys i havien rebut prèviament hidroxiurea durant una mitjana de 3 anys. En ambdós braços de tractament la major part dels pacients (> 80%) havien rebut almenys dues flebotomies en les 24 setmanes prèvies al criatge. El 94,5% dels pacients del braç amb ruxolitinib presentava la mutació JAK2.

La MTD per cada pacient va ser seleccionada per l'investigador i va incloure hidroxiurea (59,5%), interferó/interferó pegilat (11,7%), anagrelida (7,2%), pipobroman (1,8%) i observació (15,3%).

L'edat > 60 anys i els antecedents de tromboembolisme són factors de risc establerts per la policitemia vera. La mediana d'edat dels pacients inclosos a l'estudi era de 60 anys, i només un terç dels pacients havien patit un episodi previ de tromboembolisme. Per tant, la població inclosa a l'estudi no presentava a priori mal pronòstic.

La variable principal no es considera adequada. És una variable combinada que dificulta la valoració de l'efecte real del fàrmac.

D'altra banda, en el grup MTD el 53,6% dels pacients presentaven intolerància a la hidroxiurea i el 46,4% presentaven resistència. Tot i així, el 59,5% dels pacients del braç MTD van ser designats per part de l'investigador a rebre hidroxiurea. Aquesta proporció de pacients es considera elevada tenint en compte que tots els pacients eren intolerants o resistents a la hidroxiurea, i per tant, pot condicionar la menor resposta observada en els pacients del grup MTD.

La variable principal es va assolir en el 20,9% dels pacients amb ruxolitinib i en el 0,9% dels pacients amb MTD (OR 28,64; IC 95% 4,5-1206; $p < 0.001$). El control de l'hematòcrit a la setmana 32 es va assolir en el 60% dels pacients amb ruxolitinib en comparació amb el 19,6% dels pacients amb MTD, i la reducció del volum esplènic $>35\%$ va ocórrer en el 38,2% i el 0,9% dels pacients, respectivament. Per tant, en quant a la variable principal la major diferència entre els braços de tractament recau en la reducció del volum esplènic. En la setmana 48, el 54,5% dels pacients tractats amb ruxolitinib van mantenir de forma duradora el control de l'hematòcrit i el 35,5% una duradora reducció en el volum esplènic.

En l'anàlisi de subgrups dels pacients tractats amb ruxolitinib, no es va observar que el sexe, l'edat ni la resistència o intolerància a HU afectessin a la variable principal. No es va trobar una associació estadísticament significativa entre la taxa de resposta i el volum esplènic basal, tot i observar que el 27% dels pacients (19/71) amb una esplenomegàlia basal palpable <10 cm van assolir la variable principal d'eficàcia en comparació amb el 11% dels pacients (4/37) amb una esplenomegàlia basal palpable ≥ 10 cm.

Durant l'avaluació, el CHMP va plantejar una gran objecció en referència a la resistència inicial a la HU. La definició de resistència a HU va fer possible la inclusió de pacients amb un fracàs primerenc a HU i en aquest pacients es va qüestionar el benefici del creuament al grup ruxolitinib. Posteriorment es van presentar dades que van mostrar una activitat clínica significativa de ruxolitinib en PV en diversos subgrups constituïts per individus amb un fracàs o resistència a HU més o menys pronunciat. Es va observar una menor resposta en els pacients amb malaltia més avançada, però això també pot reflectir un patró general amb malignitat avançada. Tot i així, es va observar una proporció significativament major de pacients amb resposta en el grup ruxolitinib en aquest subgrup de pacients. També es va observar que els pacients amb resistència primerenca a HU sovint presentaven altres característiques indicatives de malaltia avançada: la majoria presentaven recomptes totals de leucòcits i de plaquetes elevats com a signes de mieloproliferació no controlada associada a un major risc de trombosi i sagnat, i es considera que aquest tipus de pacients no són reconeguts com a resistents a HU.

La majoria de resultats es van reportar amb una durada de tractament inferior a un any. Es requereix un major seguiment de l'estudi RESPONSE amb dades d'eficàcia i seguretat de ruxolitinib a llarg termini que incloguin l'assoliment tardà de la resposta, la duració de la resposta i la incidència d'efectes adversos, incloent-hi la transformació hematològica i neoplàsies secundàries. També manquen dades comparatives sobre la supervivència a llarg termini i la incidència de complicacions de la malaltia.

Només 3 pacients (2,7%) del grup tractat amb MTD van completar el tractament i el 97,3% restant ($n=108$) van discontinuar el tractament, majoritàriament ($n=98$) per falta d'eficàcia; en el grup ruxolitinib 17 pacients (15,45%) van discontinuar el tractament: 5 per progressió de la malaltia, 4 per efectes adversos, 6 per decisió del pacient i un per decisió del clínic, però cap per falta d'eficàcia.

La taxa de creuament de pacients del grup MTD a ruxolitinib va ser del 85,7% ($n=96$).

Pel que va a les variables secundàries, la remissió hematològica completa en la setmana 32 es va assolir en el 23,6% dels pacients del braç ruxolitinib i en el 8,9% dels pacients del braç MTD (OR 3,35; IC 95% 1,43-8,35; $p=0,0028$). També es van observar diferències en la resposta clínicohematològica global: les respostes completes i parcials en la setmana 32 van ser del 8% i el 56% en el grup ruxolitinib i del 1% i el 19% en el grup MTD, i en la seva majoria van ser duradores a la setmana 48 i van afavorir amb claredat al tractament amb ruxolitinib. A més, una

proporció significativament major de pacients del grup ruxolitinib (23,6%) van assolir remissió hematològica completa en la setmana 32 en comparació amb el grup MTD (8,9%), $p=0,0028$.

ESTUDIS DE SUPORT: RESPONSE-2 I RELIEF

Estudi RESPONSE-2: Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study

Disseny: estudi aleatoritzat(1: 1), obert, de fase 3b

Nº de pacients: 173

Tractament grup actiu: (n=74) ruxolitinib 10 mg dues vegades al dia (+increments de 5 mg fins a un màxim de 25 mg dues vegades al dia, mínim 5 mg una vegada al dia)

Tractament grup control: (n=75) Millor teràpia disponible (MTD) en pacients amb policitemia vera.

Aquest podia incloure: hidroxiurea (en la dosi màxima tolerada), interferó pegilat o interferó, pipobromán, anagrelida, o immunomoduladors aprovats, com lenalidomida i talidomida, o cap tractament citoreductor (només observació). Els agents citorreductors es van utilitzar com a monoteràpia, ja que moltes de les teràpies disponibles quan es combinen amb hidroxiurea tenen un major potencial de transformació leucèmica.

El tractament disponible es podria canviar si el pacient tenia una resposta insuficient al tractament o si es produïen efectes tòxics relacionats amb el tractament.

Tots els pacients van rebre dosis baixes d'aspirina (75-150 mg / dia), excepte si estava contraindicada.

Criteris d'inclusió: policitemia vera, sense esplenomegàlia palpable. Els pacients elegibles també havien de complir amb la definició de la resistència a hidroxiurea (una resposta insuficient al tractament amb hidroxiurea) o la intolerància (efectes secundaris inacceptables del tractament amb hidroxiurea) segons criteris del ELN modificats i es van estratificar per aquest factor (resistència o intolerància)

Criteris d'exclusió:

- Insuficiència hepàtica o renal moderada o greu
- Malaltia o alteracions gastrointestinals que dificultessin l'absorció
- Infeccions clínicament significatives o immunodeficiències primàries
- Malaltia cardíaca (NYHA Class III o IV)
- Tractament previ amb un inhibidor de JAK o PEG-IFN-alfa-2a
- Tractament en curs amb algun inhibidor potent del CYP3A4

Variable principal: proporció de pacients que aconseguien el control de l'hematòcrit a la setmana 28. Es va definir el control de l'hematòcrit com l'absència d'elegibilitat per a la flebotomia entre les setmanes 8 i 28, amb l'elegibilitat de flebotomia ocorreguda només una vegada després de l'assignació a l'atzar i abans de la setmana 8. Es va definir l'elegibilitat de la flebotomia segons el nivell confirmat d'hematòcrit superior al 45% i almenys 3 punts percentuals superiors al basal, o un nivell d'hematòcrit superior al 48. L'objectiu primari es va avaluar en tots els pacients assignats aleatòriament al tractament.

Variables secundàries: proporció de pacients que aconseguen una remissió hematològica completa (control de l'hematòcrit, recompte de glòbuls blancs $<10 \times 10^9$ per L i recompte plaquetari $\leq 400 \times 10^9$ per L) a la setmana 28. Altres objectius secundaris eren la durabilitat del control de l'hematòcrit i la remissió hematològica completa (proporció de pacients que van aconseguir el control d'hematòcrit i remissió completa hematològica a les setmanes 52 i 80), el canvi en l'elegibilitat de la flebotomia al llarg del temps, el canvi en el nivell d'hematòcrit a través del temps, el canvi en el volum de la melsa, el canvi en l'ECOG, supervivència global, seguretat i canvis en els resultats reportats pels pacients. Els resultats reportats pels pacients es van avaluar des del nivell basal fins a la setmana 28 mitjançant diversos qüestionaris: Formulari d'avaluació de símptomes de simptomatologia per a la neoplàsia Mieloproliferativa. Puntuació total dels símptomes (MPN-SAF TSS), l'escala d'impacte dels símptomes de prurits (PSIS), l'EuroQol-5D-5L (EQ-5D-5L), l'impacte en la productivitat i en l'activitat (WPAI), i la impressió global del pacient del canvi.

El MPN-SAF TSS avalua deu símptomes relacionats amb la malaltia en una escala de 0 (absent) a 10 (pitjor imaginable). En pacients amb TSS MPN-SAF basal de 20 o més, es van

avaluar la proporció d'aquells que aconseguirien la resolució completa dels símptomes relacionats amb la malaltia, definits com una reducció de TSS MPN-SAF de 10 punts o més respecte el basal mantingut des de la setmana 16 fins a la setmana 28.

Tipus d'anàlisi: intenció de tractar

Mida mostral: La mida de la mostra es va calcular en base als resultats relatius al control de l'hematòcrit de la covariable primària de l'estudi RESPONSE. Sota la hipòtesi d'una taxa de control d'hematòcrit del 20% per al grup control i del 50% en el grup ruxolitinib (corresponent a un odds ratio de 4.0), es requerien 116 pacients per detectar una diferència significativa entre els grups de tractament amb una prova t de doble cara a nivell significatiu de 0.05 i 90% de potència. Es va planificar incloure 130 pacients (65 en cada grup).

Característiques dels pacients:

Es va considerar que tots els pacients eren d'alt risc per part dels seus metges. La mediana d'edat va ser de 65 anys, amb una mediana d'edat des del diagnòstic de 6.6 anys. Aproximadament el 70% de la població havia rebut una línia prèvia de tractament i un 30% més d'una. El 60% eren intolerants a la HU i la resta refractaris.

	Ruxolitinib group (n=74)	Best available therapy group (n=75)
Age (years)		
Median (IQR)	63 (54-71)	67 (61-74)
Age >60 years	46 (62%)	57 (76%)
Sex		
Men	39 (53%)	47 (63%)
Women	35 (47%)	28 (37%)
Median time since diagnosis (years)	6.5 (2.9-10.7)	6.7 (3.2-10.6)
Previous lines of antineoplastic therapies		
One	53 (72%)	52 (69%)
More than one	21 (28%)	23 (31%)
Median duration of previous hydroxyurea therapy (months)	33.95 (6.80-79.31)	42.61 (6.86-84.30)
Previous hydroxyurea treatment status		
Inadequate response	30 (41%)	30 (40%)
Unacceptable side-effects	44 (59%)	45 (60%)
Positive for JAK2 Val617Phe mutation*	72 (97%)	69 (92%)
History of previous thromboembolic event	21 (28%)	18 (24%)
Percentage haematocrit level		
Mean (SD)†	42.8% (1.46)	42.7% (1.44)
Median (IQR)†	43.0% (41.7-44.0)	42.7% (41.7-44.0)
White blood cell count, × 10 ⁹ cells per L	12.0 (8.19)	13.0 (8.06)
Mean platelet count, × 10 ⁹ platelets per L	469.5 (295.96)	471.5 (350.38)
Two or more phlebotomies within 24 weeks before screening	58 (78%)	57 (76%)

Data are n (%), median (IQR), or mean (SD). * For five patients (ruxolitinib, n=2; best available therapy, n=3), the JAK2 V617F mutation was not confirmed by central laboratory assessment; these patients were not included as JAK2 V617F mutation positive. † Following haematocrit control period before randomisation.

Table 1: Baseline characteristics

Resultats:

	Ruxolitinib n=74	MTS= 75	
Control de hematòcrit	62%	19%	odds ratio 7,28 [IC del 95%: 3,43 a 15,45]; <0,0001
Nivell d'hematòcrit basal	mitjana 42,8% [SD 1,5], mediana 43,0%	mitjana 42,7% [1,4]; mediana 42,7% [41,7-44,0]	
Nivell d'hematòcrit a la setmana 28	mitjana 40,2% [4,1]; mediana 40,5% [38,0-42,6]	mitjana 44,9% [3,8]; mediana 45,1% [42,8-46,7]	

Flebotomia entre l'inici i la setmana 28	14 [19%]	45 [60%]	
> de dues flebotomies	1%	23%	
Remissió hematològica completa	17 (23%)	4 (5%)	OR 5,58 [IC del 95%: 1,73-17,99];

Dins del grup control (n=75) hi va haver molta variabilitat de tractaments: hidroxiurea (37 [49%]), interferó o interferó pegilat (10 [13%]), pipobroman ([7%]), lenalidomida (1 [1%]), cap tractament (21 [28%]).

En ambdós grups de tractament, es va assolir el control de l'hematòcrit en major proporció en els pacients intolerants a hidroxiurea que en els pacients amb una resposta inadequada al tractament previ amb hidroxiurea. En general, els resultats van ser consistents en tots subgrups avaluats, incloent sexe, edat (≤ 60 vs > 60 anys d'edat) i risc (dades no disponibles).

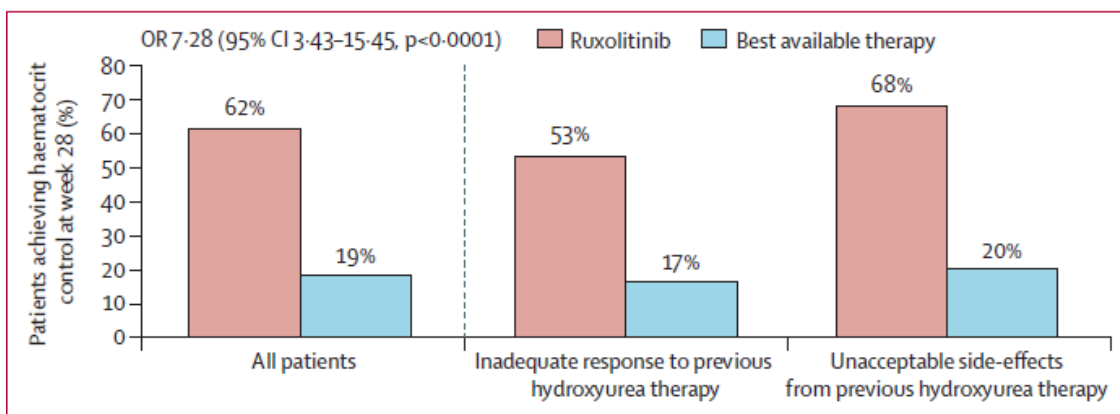


Figure 2: Haematocrit control at week 28

OR=odds ratio.

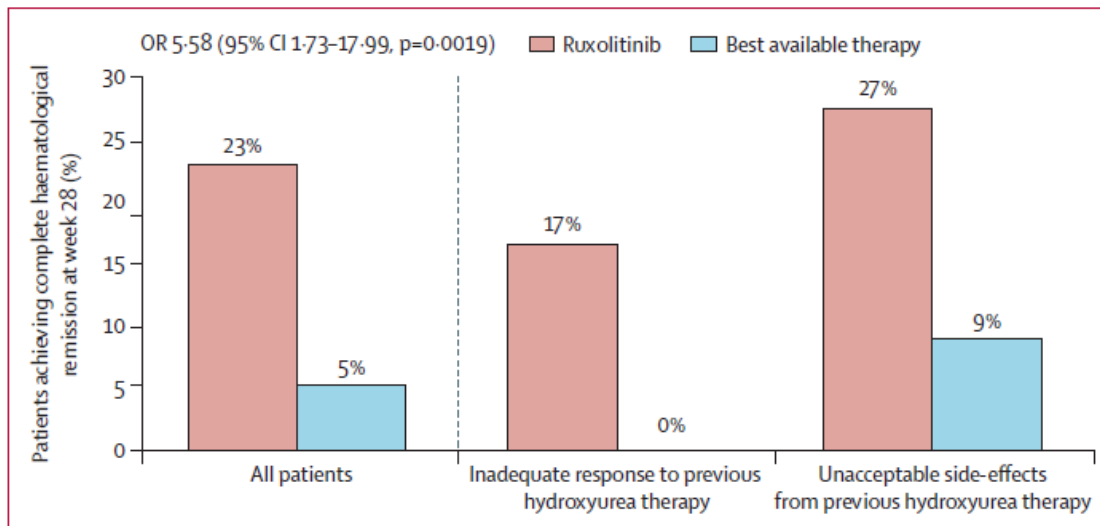


Figure 3: Complete haematological remission at week 28

OR=odds ratio.

Cal tenir en compte que l'anàlisi de les dades va incloure dades només fins a la setmana 28, i no es van poder presentar els resultats per a alguns dels objectius secundaris (per exemple, la durabilitat del control hematòcrit i remissió hematològica completa, ni la supervivència). Segons indiquen a l'article, aquests objectius s'analitzaran a la setmana 80.

Qualitat de vida:

Els pacients del grup ruxolitinib van tenir una millora general en els símptomes relacionats amb la policitemia i la qualitat de vida en comparació amb els pacients en el grup control en el qüestionari MPN-SAF TSS (en què les puntuacions negatives indiquen millora): -45,3% (-82,6 a -8,0) per als pacients del grup ruxolitinib i 2,4% (-55,8 a 54,6) per als pacients del grup control a la setmana 28.

Les reduccions de MPN-SAF TSS amb ruxolitinib van ser ràpides i es van observar des de la setmana 4, la primera avaluació després de la valoració inicial. Per contra, en el grup control va augmentar a la setmana 4 i va continuar augmentant fins a la setmana 28. A la setmana 28, 29 (45%) de 64 pacients del grup ruxolitinib tenien una reducció del 50% o major (és a dir, millora) en comparació amb cinc (23%) de 22 pacients que rebien la millor teràpia disponible.

A més, es van observar millores en tots els símptomes individuals amb ruxolitinib, mentre que la majoria dels símptomes van empitjorar amb la millor teràpia disponible (dades no mostrades). Es van registrar millores ràpides en la severitat del prurit mesurat per l'escala PSIS en pacients tractats amb ruxolitinib; per contra, els pacients que rebien MTS van tenir un empitjorament en la gravetat dels símptomes de prurit a la majoria de les avaluacions.

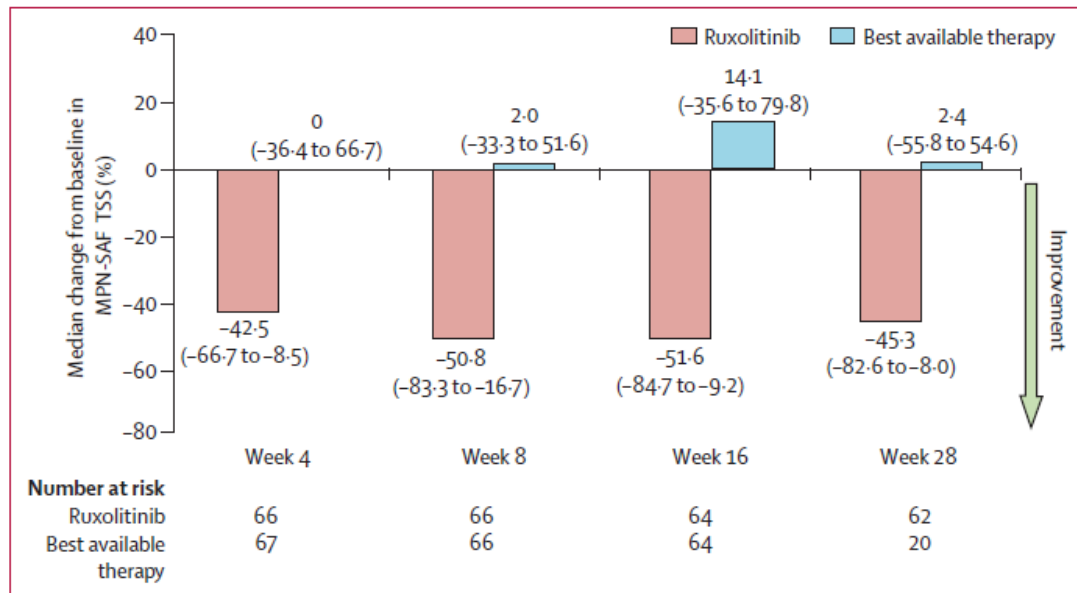


Figure 4: Median change from baseline in MPN-SAF TSS

Symptom assessments included all patients with available baseline and post-baseline symptom measures. MPN-SAF TSS=Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score.

Actualització RESPONSE-2 als 5 anys (ASH desembre 2018):

En aquest seguiment de 156 setmanes, ruxolitinib va proporcionar un control d'hematòcrit durador i resposta hematològica completa en els pacients amb PV sense esplenomegàlia. Ruxolitinib va ser ben tolerat, amb un 88% de pacients aleatoritzats i un 79% de pacients que havien creuat a rebre ruxolitinib que encara rebien el fàrmac al moment de l'anàlisi.

La resposta hematològica completa mantinguda es va aconseguir en un 24,3% dels pacients de ruxolitinib (18/74; durada mediana estimada, 35,9 setmanes;). Ruxolitinib també va conduir a millores duradores en els símptomes associats a la PV, amb aproximadament la meitat dels pacients (48%) amb una reducció mantinguda de $\geq 50\%$ en els qüestionaris de símptomes TSS MPN-SAF TSS a la setmana 156 i també van continuar experimentant millores en les 5 dimensions de l'EQ-5D-5L avaluació.

Estudi RELIEF:

Mesa R., Vannucchi A.M., Yacoub A., Zachee P., Garg M., Lyons R., et al. (2017) The

efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). Br J Haematol 176: 76–85.

Disseny: Estudi de fase 3, aleatoritzat, multicèntric, doble cec de Ruxolitinib versus hidroxiurea

El seu propòsit és comparar els símptomes en els pacients amb PV tractats amb ruxolitinib versus els tractats amb hidroxiurea (HU), mesurats pel percentatge de pacients que aconseguen una millora clínica significativa de símptomes (és a dir, la reducció de puntuació dels símptomes totals $\geq 50\%$) a la setmana 16 en comparació amb el basal. L'estudi també està dissenyat per demostrar que aquestes respostes són duradores amb un tractament continuat. Només es van incloure pacients amb PV que han rebut HU durant almenys 12 setmanes, a una dosi estable, i encara tenen símptomes relacionats amb la PV.

Tractaments:

Els pacients es van aleatoritzar a rebre:

- ruxolitinib and HU-placebo

Dosi inicial de Ruxolitinib de 10 mg (dos comprimits de 5 mg) dues vegades al dia. Es permetien increments de dosis de 5 mg dos cops diaris després de 4 setmanes i una altra després de 8 setmanes de tractament per als pacients que compleixen criteris d'eficàcia insuficient.

Hidroxiurea (càpsules de 500 mg) es va administrar per via oral a la dosi que el pacient rebia amb anterioritat. La dosi es podia augmentar després de 4 setmanes i després de 8 setmanes de tractament per optimitzar l'eficàcia dels pacients

O

-HU-placebo

Variable principal

Percentatge de pacients que assoleixen una millora de $\geq 50\%$ des del basal en el total de símptomes segons el total Symptom Score-Cytokine (TSS-C) a la setmana 16, segons el qüestionari Modified Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form (MPN-SAF)

Els símptomes de la policitemia vera es van avaluar mitjançant un diari electrònic.

Mitjançant l'ús del diari, els pacients van avaluar els següents símptomes en una escala de 0 (absent) a 10 (pitjor imaginable): cansament, pruija, dolors musculars, suors nocturns i suors mentre es despertava. La puntuació total dels símptomes va variar entre 0 i 50 i es va calcular com la suma de les 5 puntuacions del símptoma. Una puntuació més alta indica pitjors símptomes

Variable secundària

Percentatge de pacients que assoleixen una millora de $\geq 50\%$ des del basal en el total de símptomes segons el total Symptom Score-Cytokine (TSS-C) a la setmana 16.

El TSS-C inclou cansament, pruija, dolors musculars, suors nocturnes i suors mentre està despert.

La població d'estudi tenia una edat mediana 63.7 anys, i eren el 47% dones, 53% homes.

A les 16 setmanes, el 43% en el braç ruxolitinib i el 29,6% en el braç HU van aconseguir una reducció de $\geq 50\%$ des del basal segons el TSS-C (odds ratio, 1,82; IC95%, 0,82-4,04; P = 0,139). Concretament, en avaluar l'alleugeriment del prurit i la fatiga, la proporció de pacients en els braços de ruxolitinib versus HU que van aconseguir un percentatge de reducció de símptomes $\geq 50\%$ va ser del 40% enfront del 26% ($p > 0.05$) i del 54% versus el 32% ($p > 0.05$), respectivament. L'assaig no va demostrar una diferència significativa en el control dels símptomes entre ruxolitinib i HU;

En una anàlisi post hoc, l'objectiu principal va ser aconseguit per més pacients amb puntuacions estables al basal TSS-C (ràtio ≤ 2) que rebien ruxolitinib que hidroxicarbamida (47,4% vs. 25,0%; P = 0,0346). El tractament de Ruxolitinib després de l'obertura del cec s'ha associat amb millores continuades de puntuació de símptomes.

Ruxolitinib es va associar amb una tendència no significativa cap als símptomes relacionats amb la PV millorats respecte a la hidroxicarbamida, tot i que una proporció inesperadament

gran de pacients que van mantenir la seva dosi d'hidroxicarbamida van millorar la millora dels símptomes.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1. Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

La seguretat de ruxolitinib es va investigar en 855 individus de 2 estudis realitzats en pacients amb PV i de 3 estudis realitzats en pacients amb mielofibrosi. Tot i així, les dades de l'estudi de fase III (**RESPONSE**) es van considerar clau per a l'avaluació de la seguretat de ruxolitinib en PV.

Degut a què la gran majoria dels pacients del grup control van passar al grup actiu a la setmana 32, només es van incloure les dades de seguretat presentades fins a la setmana 32, per tal de realitzar una avaluació comparativa adequada dels perfils de seguretat.

Les dosis acumulades i la intensitat de la dosi van variar segons el tipus d'ajust de dosis de ruxolitinib en el braç experimental i el règim utilitzat en el braç control. L'exposició al tractament (en setmanes) es presenta en la següent taula:

	Ruxolitinib N=110 n (%)	BAT N=111 n (%)
Duration of exposure (week)		
Mean (SD)	31.9 (7.04)	32.2 (5.52)
Median (min-max)	34.1 (1.1 - 34.1)	34.0 (2.1 - 34.1)
Patient-years	67.28	68.50
Cumulative dose (mg)		
Mean (SD)	5397(2037.4)	-
Median (min-max)	5265.0 (55-10065)	-
Dose intensity (mg/day)		
Mean (SD)	23.8 (7.13)	-
Median (min-max)	22.3 (7-42)	-

For Week 32, data up to Day 239 are included.

Dose intensity (mg/day) = Cumulative dose (mg)/Duration of exposure (day).

Source: Table 14.3-1.8 and Table 14.3-1.7

En la següent taula es presenta una visió general del percentatge de pacients amb efectes adversos fins a la setmana 48 (tall de dades per a l'anàlisi).

	Ruxolitinib N=110 n (%)	BAT N=111 n (%)
Any AE	110 (100)	106 (95.5)
Any grade 3-4 AE	49 (44.5)	32 (28.8)
Any treatment-related AE	78 (70.9)	39 (35.1)
Any SAE	26 (23.6)	10 (9.0)
AEs leading to discontinuation of treatment	9 (8.2)	2 (1.8) ^a

Data collected after crossover for patients randomized to BAT who crossed over to ruxolitinib were not included.

a. 6 additional patients changed the BAT selected by the Investigator at randomization to another BAT, due to AEs, as allowed per protocol (Section 10.1.1).

Els efectes adversos més freqüents (almenys 5%) relacionats amb el tractament fins el punt de tall de dades van ser els següents:

Preferred term	Ruxolitinib N=110 n (%)		BAT N=111 n (%)	
	All grades	Grade 3-4	All grades	Grade 3-4
Total	78 (70.9)	21 (19.1)	39 (35.1)	7 (6.3)
Anaemia	24 (21.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0
Thrombocytopenia	12 (10.9)	3 (2.7)	7 (6.3)	1 (0.9)
Weight increased	9 (8.2)	0	1 (0.9)	0
Dizziness	8 (7.3)	0	0	0
Headache	8 (7.3)	2 (1.8)	0	0
Asthenia	6 (5.5)	2 (1.8)	5 (4.5)	0
Fatigue	6 (5.5)	0	2 (1.8)	1 (0.9)

Preferred terms are sorted by descending frequency of ruxolitinib all grades column.

Data collected after crossover for patients randomized to BAT who crossed over to ruxolitinib are not included.

Degut a la major exposició a hidroxiurea en les característiques basals dels pacients tractats amb ruxolitinib, la taxa d'efectes adversos es va ajustar a l'exposició. La taxa ajustada de tots els esdeveniments adversos per cada 100 pacients-any va ser del 64,7% en el grup de ruxolitinib versus el 145,6% en el grup MTD, i les taxes d'efectes adversos de grau 3-4 van ser del 28,8% front el 44,1%, respectivament.

Les principals diferències en les taxes ajustades per exposició entre el braç de ruxolitinib i el de MTD van ser: anèmia (15,5% vs 5,5%), dispnea (8,8% vs 2,7%), augment de pes (7,6% vs 1,4%), herpes zotser (6,5% vs 0%), hipertensió (6,5% vs 4,1%), prurit (11,2% vs 34,3%), mal de cap (13,5% vs 28,8%), fatiga (11,2% vs 23,3%), trombocitopènia (7,6% vs 16,5%), mareigs (8,8% vs 15,1%), diarrea (12,4% vs 12,4%), epistaxis (4,7% vs 4,1%).

Dades actualització als 5 anys:

Amb una exposició més prolongada de ruxolitinib, no es va observar un augment notable de la taxa d'esdeveniments adversos. Els EA més habituals en el braç de ruxolitinib i en la població que va creuar a ruxolitinib va ser (taxa ajustada per exposició) anèmia (8,9% i 8,8%), prurit (7,0% i 6,1%), diarrea (7,0% i 3,6%), augment de pes (6,1% i 4,2%), mal de cap (5,8% i 5,2%), artralgia (5,6% i 3,3%), fatiga (5,1% i 3,9%) i espasmes musculars (5,1% i 3,3%). Les taxes (per 100 pacient-any) d'esdeveniments tromboembòlics van ser menors en els tractats amb ruxolitinib (1,2) i la població amb creuament (2,7) en comparació amb MTD (8,2). Les taxes ajustades per l'exposició de l'aparició de segones neoplàsies van ser 7.0 (per ruxolitinib) vs 4.5 (pacients amb creuament) vs 4.1 al grup assignats al tractament escollit per l'investigador (BAT)). La taxa d'ajust de l'exposició de càncer cutani no melanoma va ser de 5,1 (de ruxolitinib) vs 2.7 (creuament) vs 2.7 (MTD). Les taxes de transformació a mielofibrosi i a leucèmia mieloide aguda en el braç de ruxolitinib van ser de 2,1 i 0,2 per 100 pacients i any, 1,8 i 0,6 per 100 pacients i any en població de creuament, i 1,4 i 0,0 per 100 pacients/ any en el braç BAT, respectivament.

RESPONSE-2: Els esdeveniments adversos hematològics més freqüents de qualsevol grau van ser l'anèmia (deu [14%] de 74 en el grup ruxolitinib vs dos [3%] de 75 en el millor grup de teràpia disponible) i trombocitopenia (dos [3%] vs sis [8 %]). No es van produir casos d'anèmia de grau 3-4 ni trombocitopenia amb ruxolitinib; un pacient (1%) va informar l'anèmia de grau 3-4 i tres pacients (4%) van informar trombocitopenia de grau 3-4 al grup que rebia la millor teràpia disponible. Els esdeveniments adversos no hematològics freqüents de grau 3-4 eren hipertensos (7%) de 74 vs tres [4%] de 75) i prurito (0 de 74 vs dos [3%] de 75). Els efectes adversos greus que es produeixen en més del 2% dels pacients en qualsevol grup, independentment de la causa, van incloure trombocitopenia (cap en el grup ruxolitinib vs dos

[3%] de 75 en el millor grup de teràpia disponible) i angina de pit (dos [3%] de 74 en el grup ruxolitinib contra cap en el millor grup de teràpia disponible). Es van produir dues morts, tant en el millor grup de teràpia disponible.

	Ruxolitinib group (n=74)			Best available therapy group* (n=75)		
	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4	Grades 1-2	Grade 3	Grade 4
Any adverse event	46 (62%)	12 (16%)	1 (1%)	40 (53%)	18 (24%)	2 (3%)
Non-haematological adverse events						
Headache	7 (9%)	0	0	8 (11%)	0	0
Constipation	7 (9%)	0	0	4 (5%)	0	0
Weight increase	7 (9%)	0	0	1 (1%)	0	0
Peripheral oedema	6 (8%)	0	0	2 (3%)	0	0
Pain in extremity	6 (8%)	0	0	2 (3%)	1 (1%)	0
Pyrexia	6 (8%)	0	0	1 (1%)	0	0
Asthenia	5 (7%)	0	0	5 (7%)	1 (1%)	0
Arthralgia	5 (7%)	0	0	2 (3%)	1 (1%)	0
Abdominal pain	5 (7%)	0	0	1 (1%)	0	0
Cystitis	5 (7%)	0	0	0	0	0
Pruritus	4 (5%)	0	0	13 (17%)	2 (3%)	0
Fatigue	4 (5%)	1 (1%)	0	6 (8%)	0	0
Influenza	4 (5%)	1 (1%)	0	4 (5%)	1 (1%)	0
Dizziness	4 (5%)	0	0	4 (5%)	0	0
Nasopharyngitis	4 (5%)	0	0	2 (3%)	0	0
Haematoma	4 (5%)	0	0	1 (1%)	0	0
Back pain	4 (5%)	0	0	0	0	0
Diarrhoea	3 (4%)	0	0	5 (7%)	1 (1%)	0
Night sweats	2 (3%)	0	0	5 (7%)	0	0
Upper respiratory tract infection	2 (3%)	0	0	7 (9%)	0	0
Hypertension	2 (3%)	4 (5%)	1 (1%)	0	3 (4%)	0
Cough	2 (3%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0
Erythema	1 (1%)	0	0	2 (3%)	1 (1%)	0
Bronchitis	1 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Angina pectoris	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0
Tinnitus	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0
Erythromelalgia	1 (1%)	0	0	0	1 (1%)	0
Lipase increase	0	1 (1%)	0	0	1 (1%)	0
Increased blood lactate dehydrogenase	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Increased gamma-glutamyltransferase	0	1 (1%)	0	1 (1%)	0	0
Increased blood uric acid	0	1 (1%)	0	0	0	0

(Table 2 continues on next page)

ESTUDI RELIEF: Ruxolitinib va demostrar que ruxolitinib era ben tolerat. Els esdeveniments adversos van ser bàsicament de graus 1/2, sense alertes de seguretat inesperades. Els efectes secundaris no hematològics més freqüents incloïen fatiga (20% ruxolitinib versus 11% HC), cefalea (17% versus 5%) i mareig (13% versus 9%). No hi va haver anèmia de grau 3 o 4 ni trombocitopènia informada al braç ruxolitinib

Estudis en curs:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03123588>

Phase 2 Study of Ruxolitinib Versus Anagrelide in Subjects With Essential Thrombocythemia Who Are Resistant to or Intolerant of Hydroxyurea (RESET-272)

6.3. Fonts secundàries

Polycythemia vera and essential thrombocythemia (ET): 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Tefferi et al. 2019 doi: 10.1002/ajh.25303

Risc de trombosi: en PV, es consideren dues categories de risc:

- alt (edat > 60 anys o trombosi present) i
- baix (absència dels dos factors de risc);

En ET, es consideren quatre categories de risc:

- molt baix (edat ≤ 60 anys, sense antecedents de trombosi, JAK2 de tipus salvatge),
- baix (igual que molt baix però presenten mutacions JAK2),
- intermedi (edat > 60 anys, sense antecedents de trombosi, JAK2 de tipus salvatge)
- i alta (antecedents de trombosi o edat > 60 anys amb mutació JAK2)

Teràpia adaptada al risc: l'objectiu principal de la teràpia tant en PV com en ET és prevenir les complicacions trombohemorràgiques. Tots els pacients amb PV requereixen flebotomia per mantenir l'hematòcrit per sota del 45% i aspirina una o dues vegades al dia (81 mg), en absència de contraindicacions. L' ET de risc molt baix pot no requerir tractament amb aspirina.

Es recomana tractament per a malalties de baix risc. Es recomana la teràpia citoreductora per ET i PV d'alt risc però no és obligatòria per ET de risc intermedi. El fàrmac de primera línia triat per a la teràpia citoreductiva, tant en ET com en PV és la hidroxiurea i les opcions de segona línia són l'interferó- α i el busulfà. **No recomanen el tractament amb ruxolitinib en PV, llevat que presenti un prurit sever i prolongat o una esplenomegàlia marcada que no respongui als tractaments prèviament esmentats.**

A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd doi: 10.1111/bjh.15648

Recomanacions: opcions en TOTS els pacients amb PV, inclosos els de baix risc

- hematòcrit de objectiu <0,45 en tots els pacients (GRAU 1A)
- Aspirina a dosis baixa (75-100 mg) en tots els pacients (GRAU 1A)
- Intervenció específica per reduir els factors de risc cardiovascular

Considerar la teràpia citoreductiva en pacients de baix risc amb:

- Antecedents d'hipertensió arterial tractada, cardiopatia isquèmica o diabetis mellitus
- Leucocitosis persistent (p. Ex. recompte WBC > 15 x 10⁹ / l)
- Hematòcrit no controlat (o poca tolerabilitat de la venesecció)
- Trombocitosi extrema / progressiva (p. Ex. ≥ 1500 x 10⁹ / l) i / o símptomes hemorràgics
- esplenomegàlia progressiva / simptomàtica
- Síntomes no controlats o progressius relacionats amb la malaltia, p. pèrdua de pes, suors (GRAU 1B)

Recomanacions: Opcions en pacients d'alt risc

- Primera línia: hidroxycarbamida (HC) o interferó (preferiblement interferó pegilat)

- Segona línia: en els pacients tractats amb HC com a primera línia, l'interferó com a tractament de segona línia, o, quan es tracta amb interferó com a primera línia, es recomana HC com a tractament de segona línia
 - Considerar l'interferó pegilat com a segona línia en aquells pacients que han tingut una primera línia d'interferó no pegilada i que no podrien tolerar-la
 - **Ruxolitinib segona / tercera línia en pacients resistents o intolerants a HC (GRAU 1A)**
- Opcions de tractament de tercera línia o més
- **Busulfan** o 32P o pipobroman en aquells amb esperança de vida limitada (GRAU 1B).
 - L'anagrelida en combinació amb HC pot ser útil en aquells on el control de plaquetes és difícil (GRAU 2C)

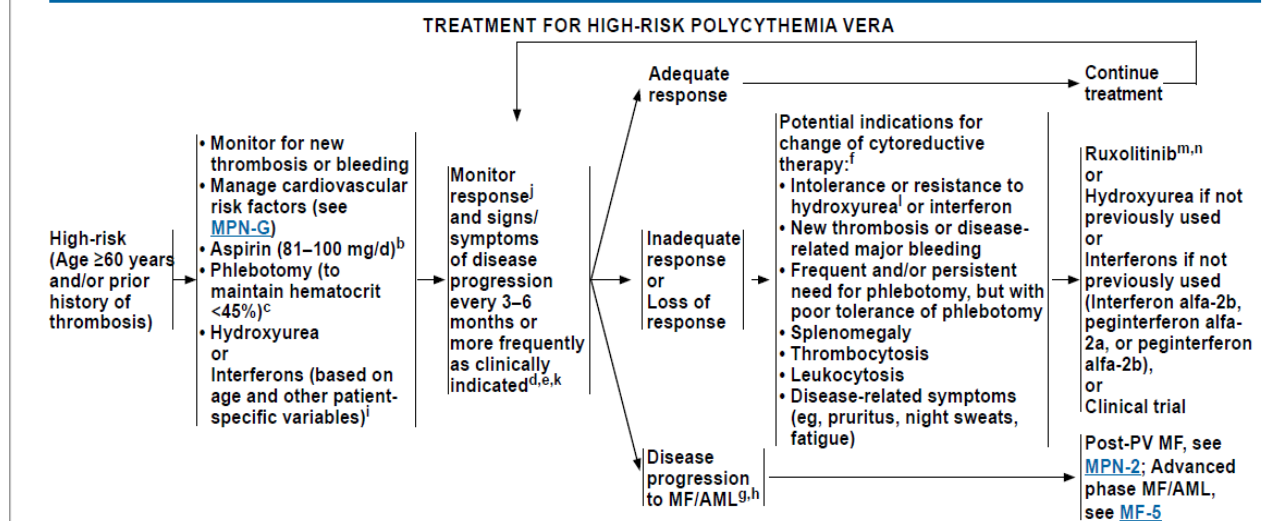
NCCN Myeloproliferative neoplasms v 1.2019

Printed by Sandra fontanals on 11/20/2018 7:02:47 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2018 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 2.2019 Polycythemia Vera

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)



Scottish Medicines consortium

ruxolitinib (Jakavi®) no es recomana per al seu ús a NHS escocès per al tractament de pacients adults amb policitemia vera resistents o intolerants a la hidroxiiurea. El titular de l'autorització de comercialització no ha presentat cap sol·licitud d'avaluació.

NICE: No emet cap recomanació al respecte de ruxolitinib ja que no s'ha presentat la sol·licitud d'avaluació per part del laboratori

CADTH: Aprova el seu ús condicionat a un acord econòmic que millori el seu cost-eficàcia.

6.4. Precaucions d'ús

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients. Conté lactosa: els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o problemes d'absorció de glucosa o galactosa, no han de prendre aquest fàrmac.
- Embaràs i lactància.

Població pediàtrica. No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en la població pediàtrica (< 18 anys).

Pacients amb insuficiència renal. Els valors plasmàtics de l'AUC dels metabòlits de ruxolitinib poden augmentar amb un augment de la gravetat de la insuficiència renal. Es desconeix si l'augment en l'exposició dels metabòlits pot suposar un problema de seguretat. Es recomana

modificar la dosi en els pacients amb insuficiència renal greu i en pacients amb malaltia renal en estat terminal. L'administració només els dies de diàlisi redueix l'exposició a metabòlits, però també l'efecte farmacodinàmic, especialment els dies entre diàlisi.

Pacients amb insuficiència hepàtica. Després d'una dosi única de 25 mg de ruxolitinib en pacients amb diversos graus d'insuficiència hepàtica, l'AUC mitja de ruxolitinib va augmentar en pacients amb insuficiència lleu, moderada i greu en un 87%, 28% i 65%, respectivament, respecte a pacients amb funció hepàtica normal. No es va observar una relació clara entre l'AUC i el grau d'insuficiència hepàtica basat en els graus de Child-Pugh. La semivida d'eliminació terminal va allargar-se en pacients amb insuficiència hepàtica comparada amb controls d'individus sans (4,1-5 hores enfront a 2,8 hores).

Embaràs. No hi ha dades relatives a l'ús de ruxolitinib en dones embarassades. Estudis en animals han demostrat que ruxolitinib és embriotòxic i fetotòxic. Es desconeix el risc potencial en humans. Està contraindicat l'ús de ruxolitinib a l'embaràs.

Lactància. No s'ha d'utilitzar ruxolitinib durant la lactància, i per tant, s'ha d'interrompre la lactància quan s'iniciï el tractament. Es desconeix si ruxolitinib i/o els seus metabòlits s'excreten a la llet materna. Les dades farmacodinàmiques/toxicològiques disponibles en animals han mostrat excreció de ruxolitinib i els seus metabòlits a la llet.

Fertilitat. No hi ha dades en humans sobre l'efecte de ruxolitinib sobre la fertilitat. En estudis en animals no es va observar cap efecte sobre la fertilitat.

8.- BIBLIOGRAFIA.

Griesshammer M, Saydam G, Palandri F, Benevolo G, Egyed M, Callum J, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythemia vera without splenomegaly: 80-week follow-up from the RESPONSE-2 trial. *Ann Hematol.* 2018;97(9):1591-600.

Mesa R, Vannucchi AM, Yacoub A, Zachee P, Garg M, Lyons R, et al. The efficacy and safety of continued hydroxycarbamide therapy versus switching to ruxolitinib in patients with polycythaemia vera: a randomized, double-blind, double-dummy, symptom study (RELIEF). *Br J Haematol.* 2017;176(1):76-85.

Passamonti F, Griesshammer M, Palandri F, Egyed M, Benevolo G, Devos T, et al. Ruxolitinib for the treatment of inadequately controlled polycythaemia vera without splenomegaly (RESPONSE-2): a randomised, open-label, phase 3b study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017;18(1):88-99. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30558-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30558-7)

Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus Standard Therapy for the Treatment of Polycythemia Vera. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;372(5):426-35. Disponible a: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409002>

Barosi et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol.* 2010 Mar;148(6):961-3.

Masarova L. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2017 Apr;4(4):e165-e175.

Cortelazzo S. Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med.* 1995 Apr 27;332(17):1132-6.

Verger E. Clinical and molecular response to interferon- α therapy in essential thrombocythemia patients with CALR mutations. Blood. 2015 Dec 10;126(24):2585-91

EPAR Ruxolitinib: jakavi assessment report

Cost-effectiveness of ruxolitinib (Jakavi®) for polycythaemia vera <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/05/Web-summary-final.pdf>

SMC: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ruxolitinib-jakavi-nonsubmission-116616/>

NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta356/chapter/Background>

CADTH https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ruxolitinib_jakavi_pv_in_rec.pdf

NCCN Guidelines Myeloproliferative Neoplasms V 1.2019

1753 Long-Term Efficacy and Safety (5 Years) in RESPONSE, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib (rux) with Best Available Therapy (BAT) in Hydroxyurea (HU)-Resistant/Intolerant Patients (pts) with Polycythemia Vera (PV). ASH Annual Meeting. Dec 2018

1754 Ruxolitinib for the Treatment of Inadequately Controlled Polycythemia Vera without Splenomegaly: 156-Week Follow-up from the Phase 3 Response-2 Study ASH Annual Meeting. Dec 2018

A guideline for the diagnosis and management of polycythaemia vera. A British Society for Haematology Guideline 2018 British Society for Haematology and John Wiley & Sons Ltd doi: 10.1111/bjh.15648

Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2019 update on diagnosis, risk-stratification and management. Tefferi et al. 2019 doi: 10.1002/ajh.25303