



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi



Italiana
Liganda
Anticancer
Research

AIRC

**Sesta
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 9 Aprile 2016

**CRIMM
Centro di Ricerca e Innovazione per le
Malattie Mieloproliferative
AOU Careggi**

Terapia con Ruxolitinib

Francesca Palandri

***Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli"
Università di Bologna***



2012: Ruxolitinib è stato approvato in EU

2014: Ruxolitinib è disponibile in Italia

Ruxolitinib è stato approvato dalla Commissione Europea in base ai dati di 2 ampi studi clinici di fase III, COMFORT-I e II^{1,2,3}

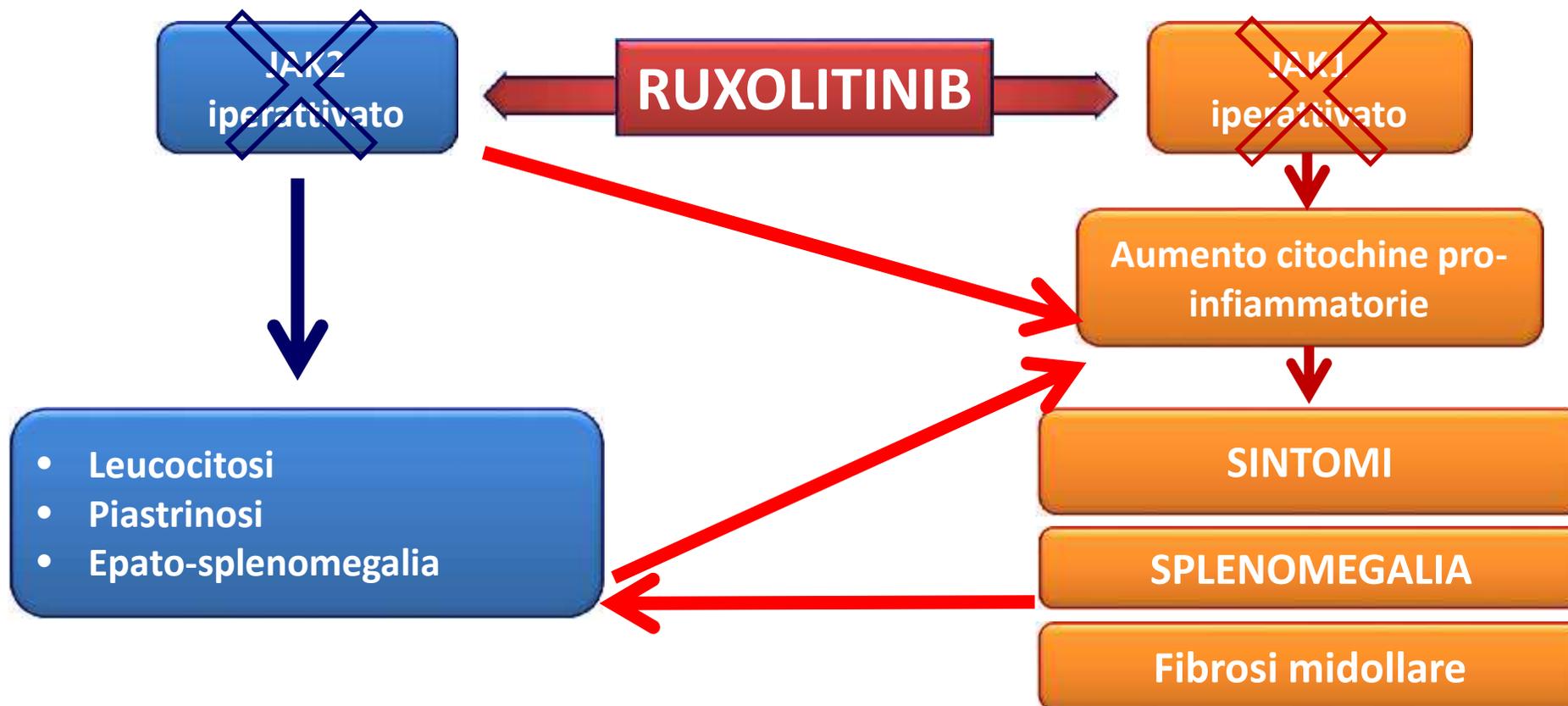
**Ruxolitinib è indicato per il trattamento
della splenomegalia o dei sintomi correlati alla malattia
in pazienti adulti con mielofibrosi primaria o secondaria a
policitemia vera e trombocitemia essenziale¹**



Ruxolitinib nella Mielofibrosi: *meccanismo d'azione e dosaggio*

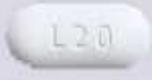


Ruxolitinib: inibitore selettivo di JAK1 e JAK2



- *JAK2 è fondamentale per regolare la proliferazione cellulare, in particolare delle cellule emopoietiche (globuli rossi, globuli bianchi, megacariociti e piastrine)*
- *JAK1 è il principale mediatore della produzione di sostanze (citochine) che si liberano normalmente durante le infezioni e le infiammazioni*

Ruxolitinib: dose iniziale e monitoraggio nel tempo

Dose iniziale in base alla conta piastrinica ¹		
>200.000/mm ³	100.000/mm ³ -200.000/mm ³	50.000/mm ³ -100.000/mm ³
20 mg bid	15 mg bid	5 mg bid
		

La dose massima di ruxolitinib è 25 mg bid¹

I pazienti con conta piastrinica inferiore alle 50.000/mm³ non sono candidati a ruxolitinib

Sono previsti aggiustamenti di dose in base alla conta piastrinica

Soprattutto nei primi mesi di terapia, è necessario verificare frequentemente l'emocromo

1. JAKAVI. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Indicazioni per l'assunzione



- Somministrazione per via orale¹



- Somministrazione bid¹



- È possibile assumere il farmaco con o senza cibo¹

Informa sempre il tuo Ematologo sui farmaci in uso

Farmaci che interferiscono con il metabolismo di ruxolitinib	Suggerimenti di gestione del trattamento
Forti inibitori del CYP3A4 <i>(azoli, claritromicina, farmaci anti-retrovirali)</i>	<ul style="list-style-type: none">• La dose unitaria di ruxolitinib deve essere ridotta di circa il 50%, da somministrare due volte al giorno
Inibitori sia del CYP2C9 che del CYP3A4 <i>(fluconazolo)</i>	<ul style="list-style-type: none">• Considerare una riduzione della dose del 50%
Induttori del CYP3A4 <i>(avasimibe, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifabutina, rifampina)</i>	<ul style="list-style-type: none">• I pazienti devono essere attentamente monitorati e la dose titolata sulla base della sicurezza e dell'efficacia• È possibile che nel singolo paziente, sia necessario un aumento della dose di ruxolitinib

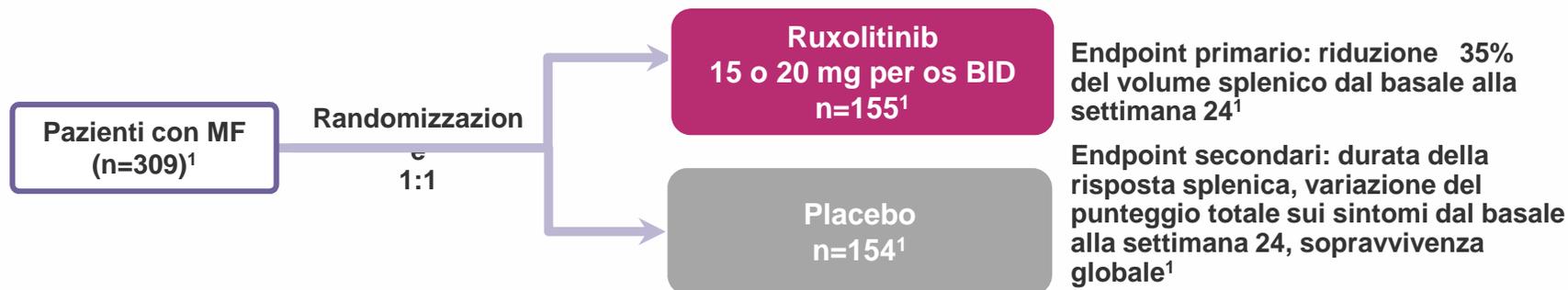


**Ruxolitinib nella Mielofibrosi:
*efficacia terapeutica***

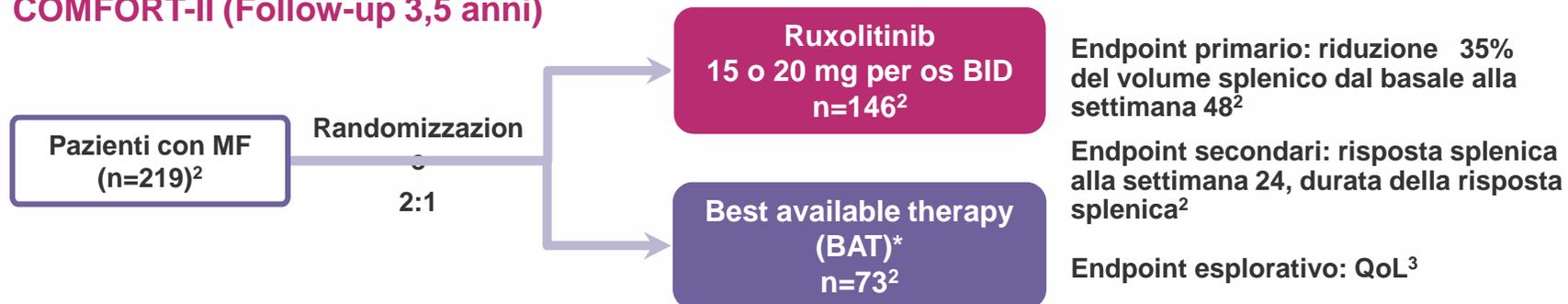


Negli studi registrativi COMFORT sono stati trattati più di 350 pazienti

COMFORT-I (Follow-up 3 anni)

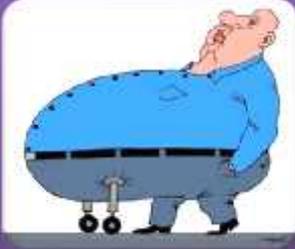


COMFORT-II (Follow-up 3,5 anni)



* Best available therapy, selezionata dall'Investigator, includeva la possibilità di terapie di combinazione, nessuna terapia, o cambi di trattamento nel corso dello studio.²

Ruxolitinib: efficacia terapeutica



Riduzione della splenomegalia



Riduzione dei sintomi



Allungamento della sopravvivenza

Ruxolitinib determina una rapida riduzione della splenomegalia

Studio 251



Paziente con MF prima della terapia



Paziente dopo 2 mesi di terapia con ruxolitinib

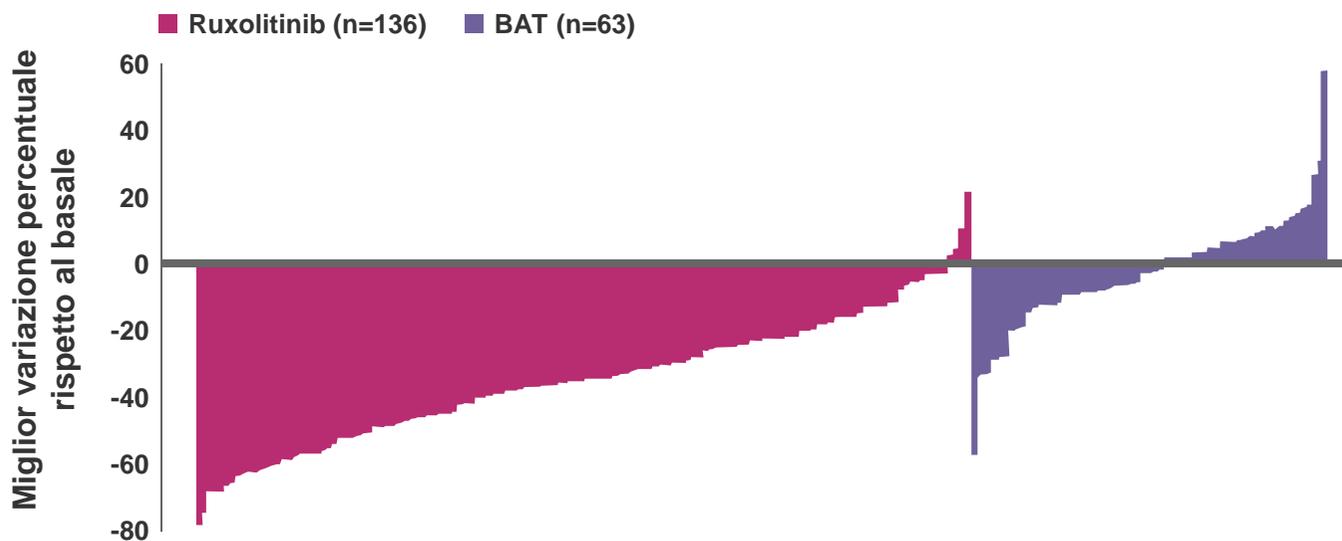
Immagine scaricate da: <http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/articles/11/1-jan/1-11-1.html>
In data 17/02/2014.

Ruxolitinib riduce la splenomegalia nel 97% dei pazienti

Studio COMFORT-II verso BAT¹

97%

Pazienti con riduzione misurabile della milza dopo 48 settimane di *follow-up* verso 56% per il gruppo BAT¹



	Ruxolitinib	BAT
Volume splenico ridotto rispetto al basale	132 (97%)	35 (56%)
Volume splenico aumentato rispetto al basale	4 (3%)	28 (44%)

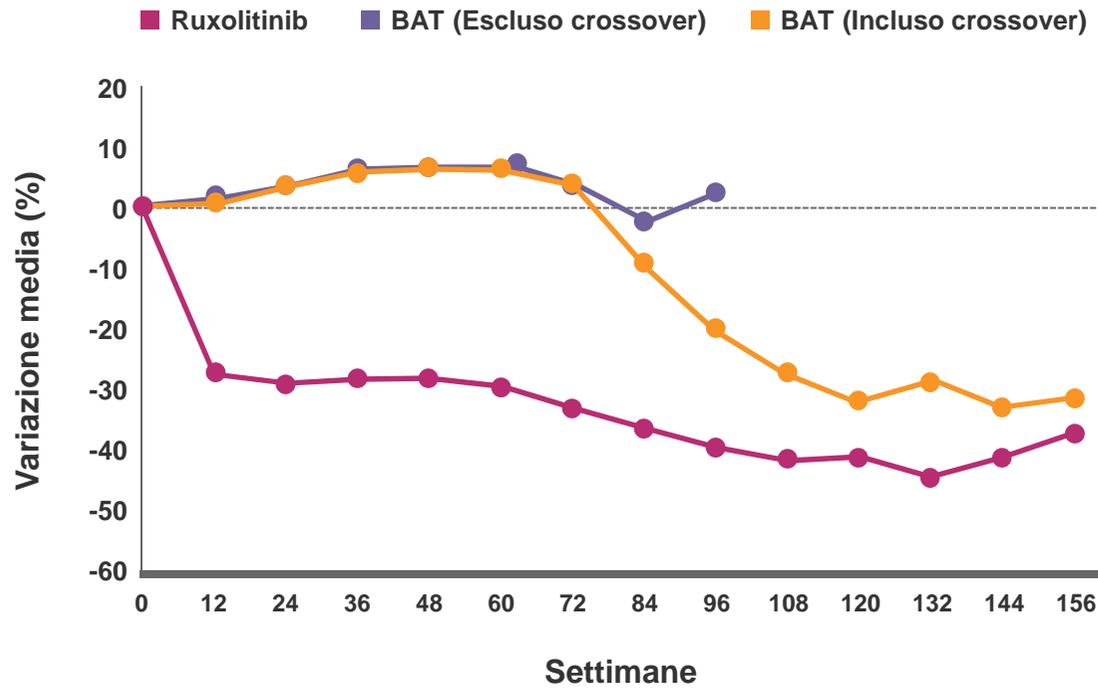
1. Harrison C, et al. N Engl J Med 2012; 366(9): 787-98.

Ruxolitinib riduce la splenomegalia in maniera rapida¹

- 60% dei pazienti riduce la milza in modo significativo (riduzioni superiori al 35%, valutando con risonanza magnetica il volume splenico)
- 50% dei pazienti responsivi perde la risposta a 3 anni dall'inizio della terapia

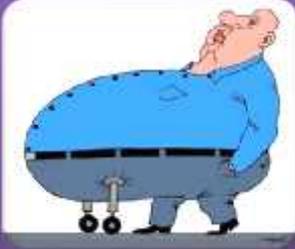
Variatione media percentuale del volume splenico nel corso del tempo¹

Studio COMFORT-II verso BAT
Dati a 3 anni



1. Cervantes F, et al. Blood 2013; 122(25): 4047-53.

Ruxolitinib: efficacia terapeutica



Riduzione della splenomegalia



Riduzione dei sintomi

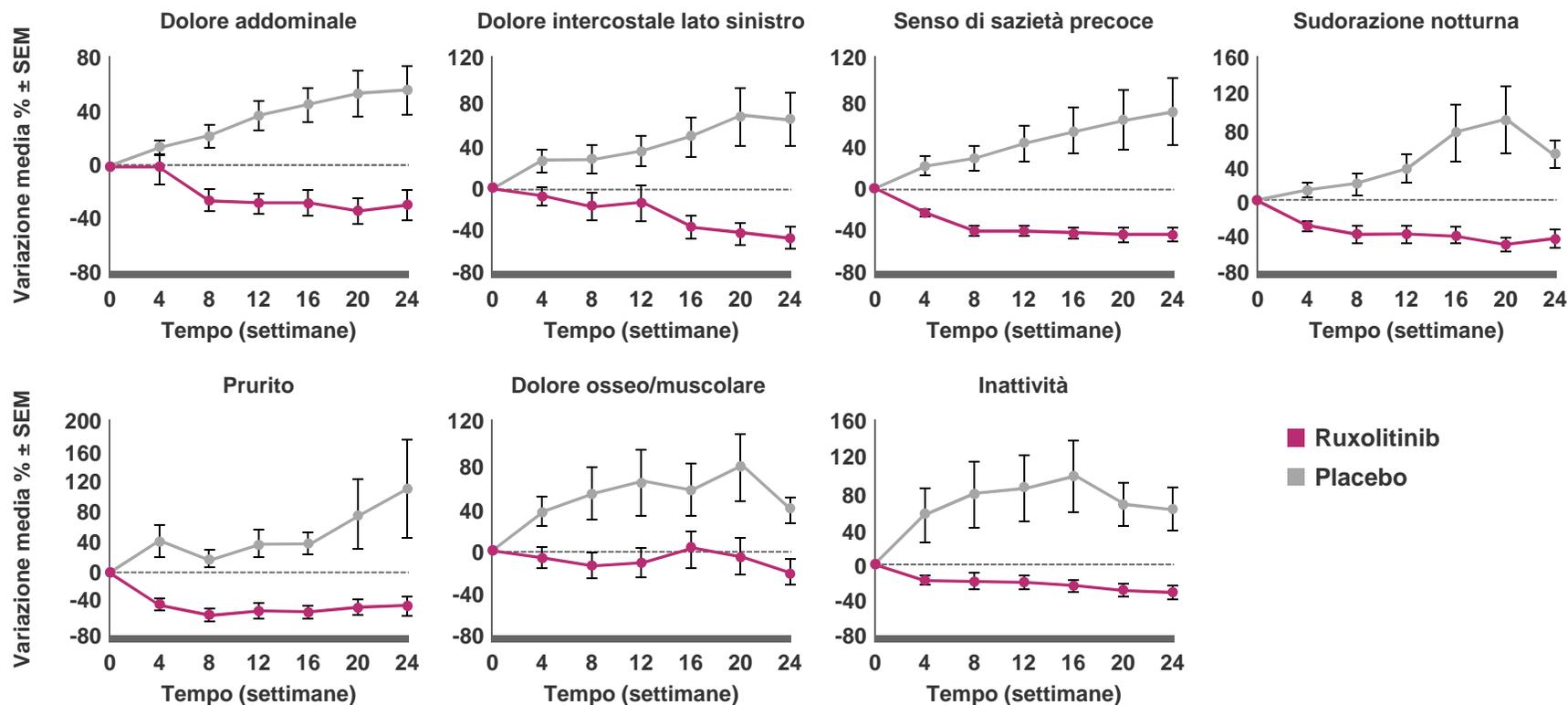


Allungamento della sopravvivenza

I pazienti trattati con ruxolitinib riportano un miglioramento rapido di tutti i sintomi

- Il 91,2% dei pazienti con TSS $\geq 50\%$ ha definito il proprio *status* “molto migliorato” o “decisamente molto migliorato»

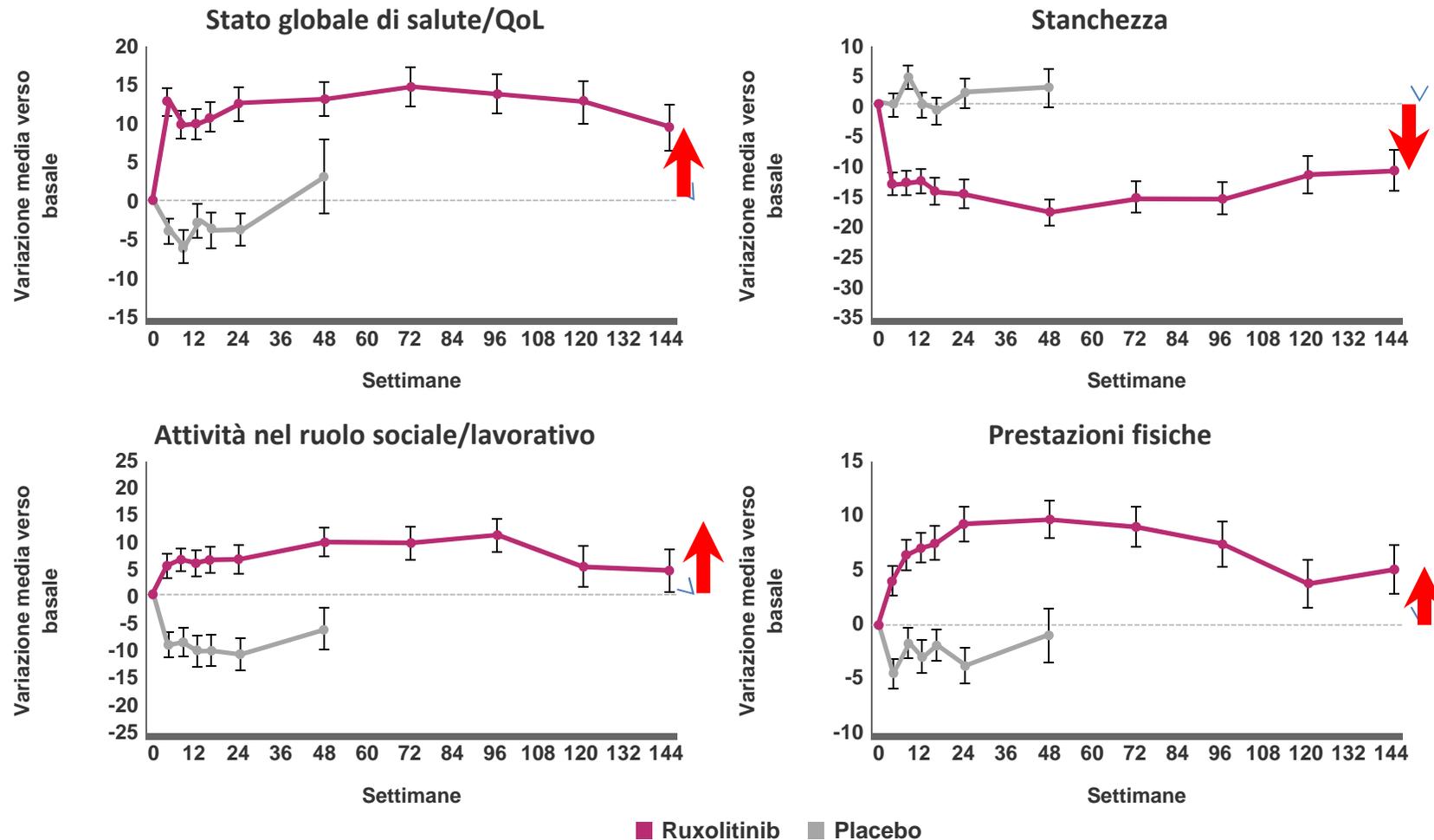
Studio COMFORT-I verso placebo¹



Il miglioramento della QoL con ruxolitinib è mantenuto nel tempo¹

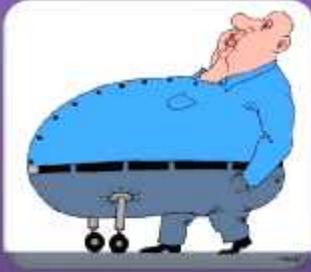
Studio COMFORT-I Dati a 2 anni¹

Variatione media dei punteggi EORTC QLQ-C30 nel tempo¹



1. Verstovsek S, et al. Haematologica 2013; 98(12): 1865-71.

Ruxolitinib: efficacia terapeutica



Riduzione della splenomegalia



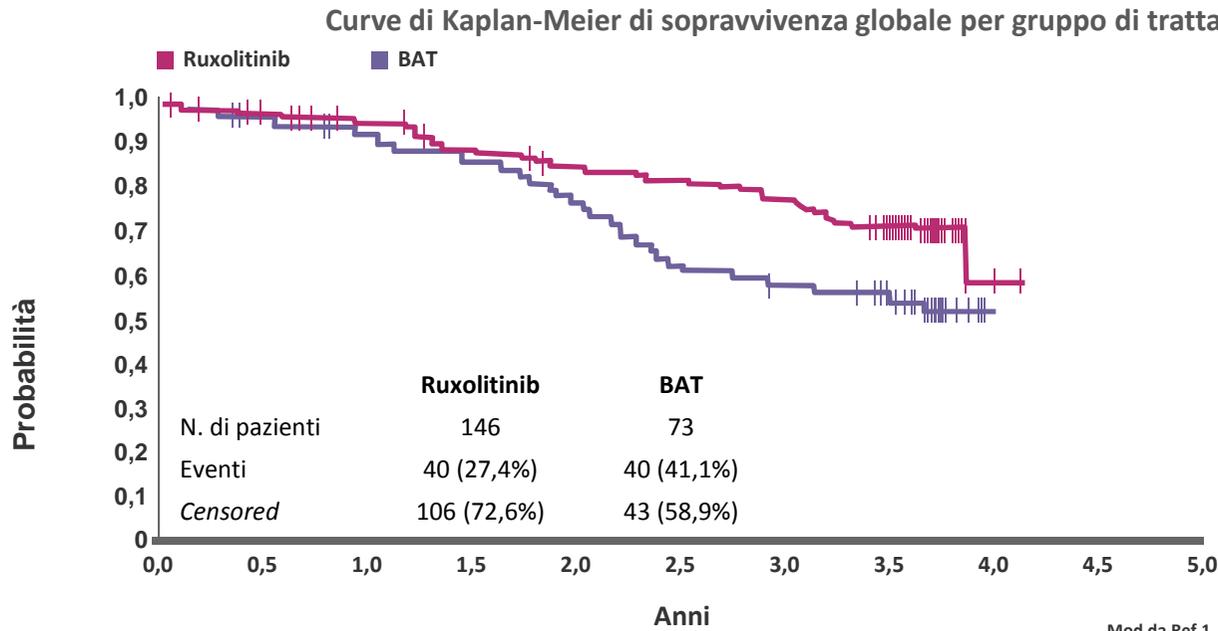
Riduzione dei sintomi



Allungamento della sopravvivenza

Ruxolitinib aumenta la sopravvivenza verso BAT¹

Studio COMFORT-II verso BAT – Dati a 3,5 anni¹



Riduzione del 42% del rischio di morte verso BAT (HR=0,58, IC 95%: 0,36-0,93)¹

N. a rischio										
Ruxolitinib	146	139	130	117	109	106	100	77	2	0
BAT	73	65	58	54	46	38	35	26	0	

Mod da Ref 1

I dati a 3,5 anni confermano i benefici delle analisi precedenti¹

1. Harrison C. et al. EHA 2014 Abs P403.



Ruxolitinib nella Mielofibrosi: *possibili tossicità*

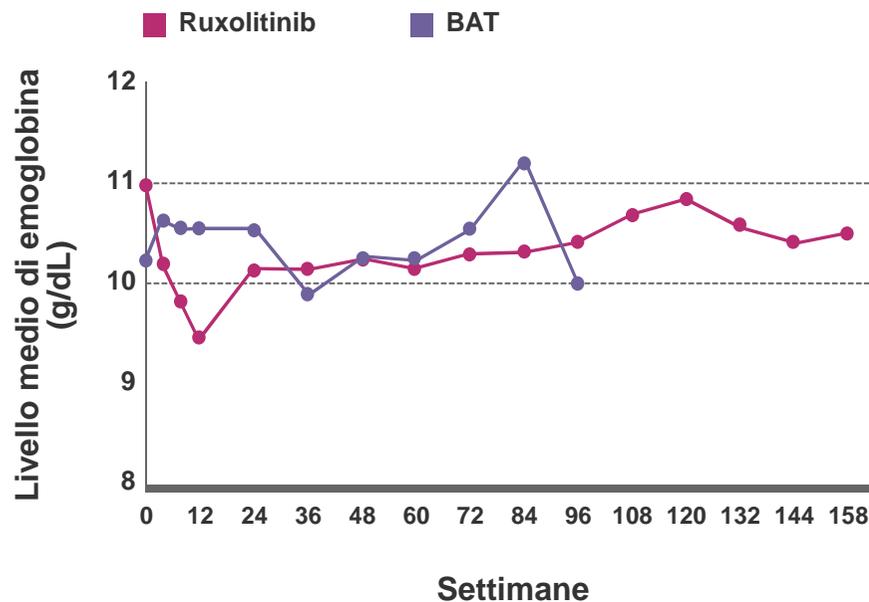


L'emoglobina e la conta piastrinica si stabilizzano in corso di terapia con ruxolitinib

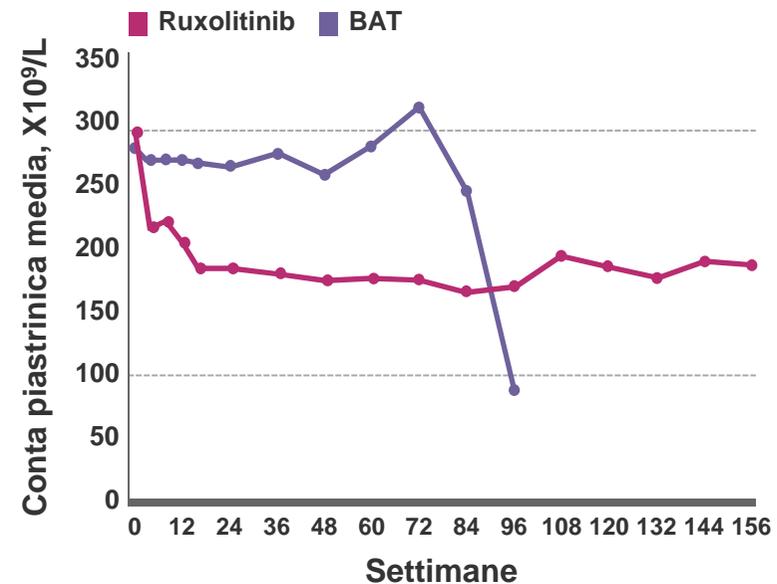
Studio COMFORT-II - Follow-up a 3 anni²

- Circa il 30% dei pazienti ha un calo significativo della conta piastrinica (piastrine <50.000/mmc)
- Circa il 10% dei pazienti ha un calo significativo dell'emoglobina (Hb < 8 g/dl)

Variazione dei livelli di emoglobina nel tempo

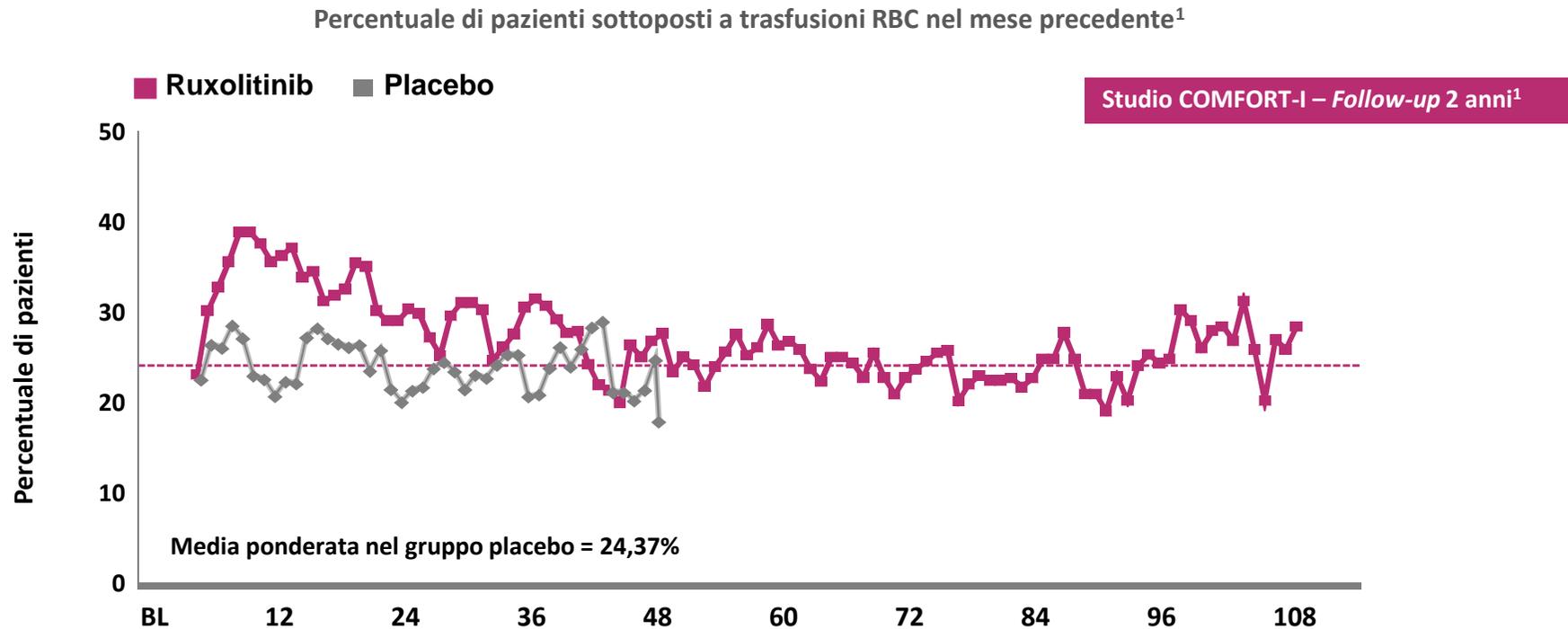


Variazione dei livelli di piastrine nel tempo



Nel primo periodo di trattamento è necessario monitorare in modo stretto l'emocromo

Richiesta di trasfusioni nel corso del trattamento con ruxolitinib: *follow-up* a 2 anni dello studio COMFORT-I¹



Nel primo periodo di terapia è possibile che:

- **il fabbisogno trasfusionale aumenti**
- **pazienti con bassi livelli di emoglobina abbiano necessità di iniziare un supporto trasfusionale**

1. Verstovsek S, et al. Haematologica. 2013;98(12):1865-71.

Infezioni osservate nei primi 6 mesi di terapia con ruxolitinib

Studio COMFORT-II - Follow-up a 3 anni¹

Ruxolitinib	Settimana						
Randomizzazione + estensione, %	0-24 (n=146)	24-48 (n=134)	48-72 (n=116)	72-96 (n=101)	96-120 (n=93)	120-144 (n=81)	144-168 (n=72)
SMQ - Parametro	Percentuale di pazienti						
Infezioni	50,0	35,1	37,9	25,7	43,0	33,3	25,0
Bronchite	3,4	6,7	8,6	3,0	10,8	4,9	4,2
Gastroenterite	5,5	3,0	0,9	1,0	2,2	1,2	0
Rinofaringite	13,7	5,2	7,8	4,0	10,8	3,7	4,2
Infezione delle vie urinarie	4,8	2,2	5,2	4,0	5,4	3,7	2,8

E' necessario informare tempestivamente il medico curante e l'Ematologo in caso di comparsa di febbre o nel sospetto di una infezione

1.Cervantes F, et al. Blood. 2013;122(25):4047-53.

Conclusioni

Ruxolitinib migliora alcuni dei fattori di rischio correlati alla sopravvivenza¹

Può ridurre la splenomegalia²

- Effetto rapido, che si può mantenere nel tempo³

Può migliorare i sintomi sistemici⁵

- Effetto rapido e duraturo⁴

Può migliorare la qualità di vita⁵

- Effetto mantenuto nel tempo⁷

L'anemia e la piastrinopenia sono gli eventi avversi più frequenti. Vanno gestiti dall'Ematologo e possono causare la sospensione del trattamento

Ruxolitinib può dare un beneficio clinico, anche significativo, in una quota di pazienti con mielofibrosi. Non tutti i pazienti con Mielofibrosi sono candidati a tale terapia, e non tutti ottengono un beneficio clinico.

1. Yacoub Curr Hematol Malig Rep (2014) 9:350–359, 2. Harrison C, et al. N Engl J Med 2012; 366(9): 787-98; 3. Cervantes F, et al. Blood 2013; 122(25): 4047-4053, 4. Verstovsek S, et al. Blood 2012; 120: 1202-9; 5. Mesa RA, et al. J Clin Oncol 2013; 31(10): 1285-92, 6. Mesa RA, et al. Blood 2012; 120 (21): Abstract 1733, 7. Verstovsek S, et al. Haematologica 2013; 98(12): 1865-1871



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE



Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Careggi



Italiana
Liganda
Cancerologia

AIRC

**Sesta
Giornata Fiorentina
dedicata ai pazienti con
malattie mieloproliferative
croniche**

Sabato 9 Aprile 2016

Grazie!

***Francesca Palandri
Istituto di Ematologia "L. e A. Seràgnoli"
Università di Bologna***

