



 UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE

 Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi

 Programma  
Cassa  
Assicurazione  
Oncologia  
AIRC

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

**Sabato 9 Maggio 2015**

# Ruxolitinib nella mielofibrosi



**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<sup>1,2,3</sup>

---

**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 essenziale<sup>1</sup>**

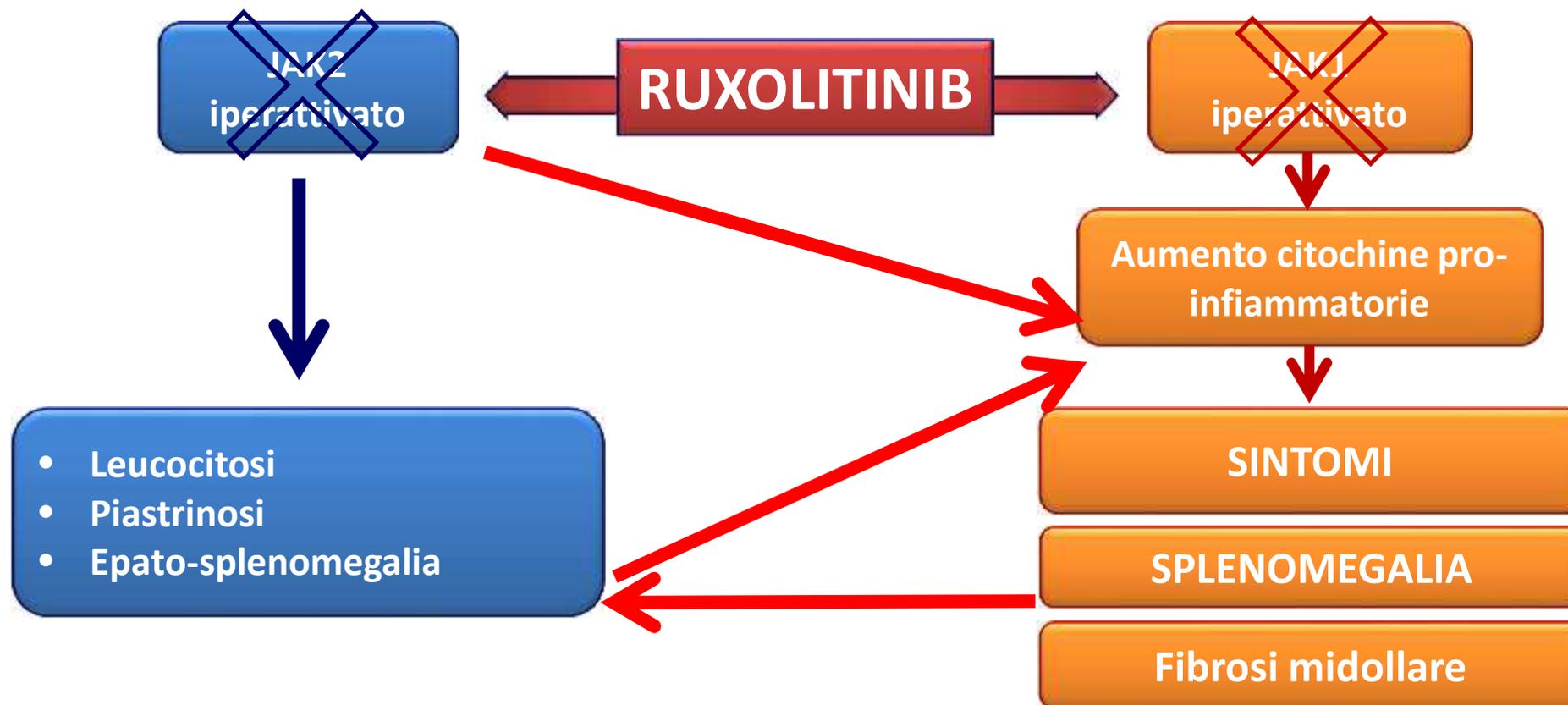
---



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



# Ruxolitinib: meccanismo di azione



- *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*

# La dose iniziale raccomandata di ruxolitinib viene calcolata in base alla conta piastrinica

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

La dose massima di ruxolitinib è 25 mg bid<sup>1</sup>

La dose iniziale raccomandata deve essere ridotta del 50% in caso di:<sup>1</sup>

Uso concomitante di forti inibitori di CYP3A4 o inibitori sia di CYP3A4 sia di CYP2C9

Deficit renale grave

Scompenso epatico di qualsiasi grado

1. JAKAVI. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

# Indicazioni per l'assunzione



- Somministrazione per via orale<sup>1</sup>



- Somministrazione bid<sup>1</sup>



- È possibile assumere il farmaco con o senza cibo<sup>1</sup>

**Informa sempre il tuo Ematologo sui farmaci in uso**

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

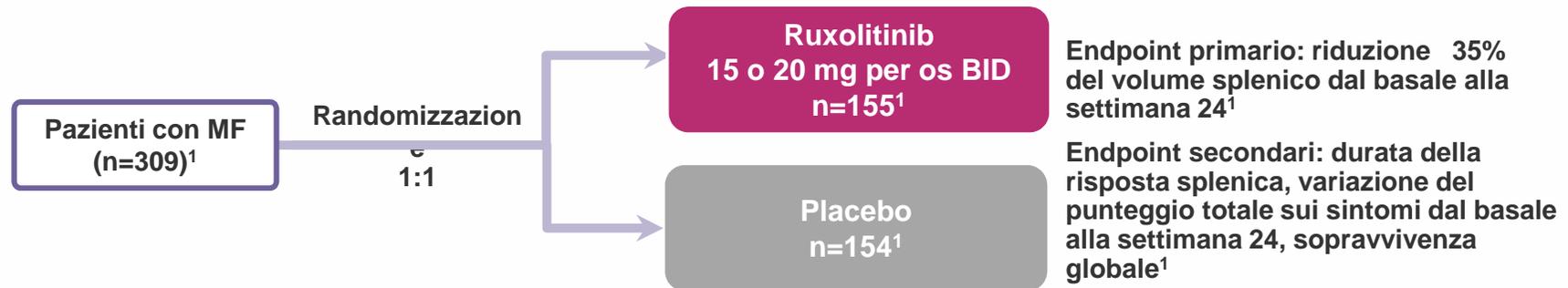


## **Ruxolitinib nella Mielofibrosi: *efficacia terapeutica***

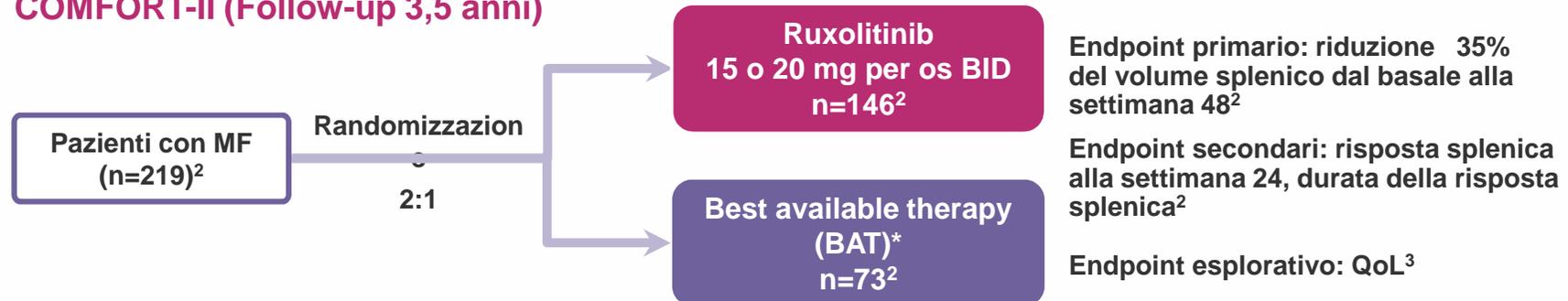


# Negli studi registrativi COMFORT sono stati trattati più di 350 pazienti

## COMFORT-I (Follow-up 3 anni)

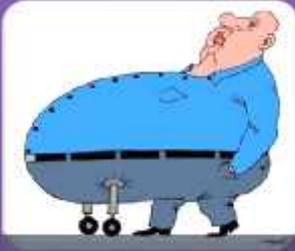


## COMFORT-II (Follow-up 3,5 anni)



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

# 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**

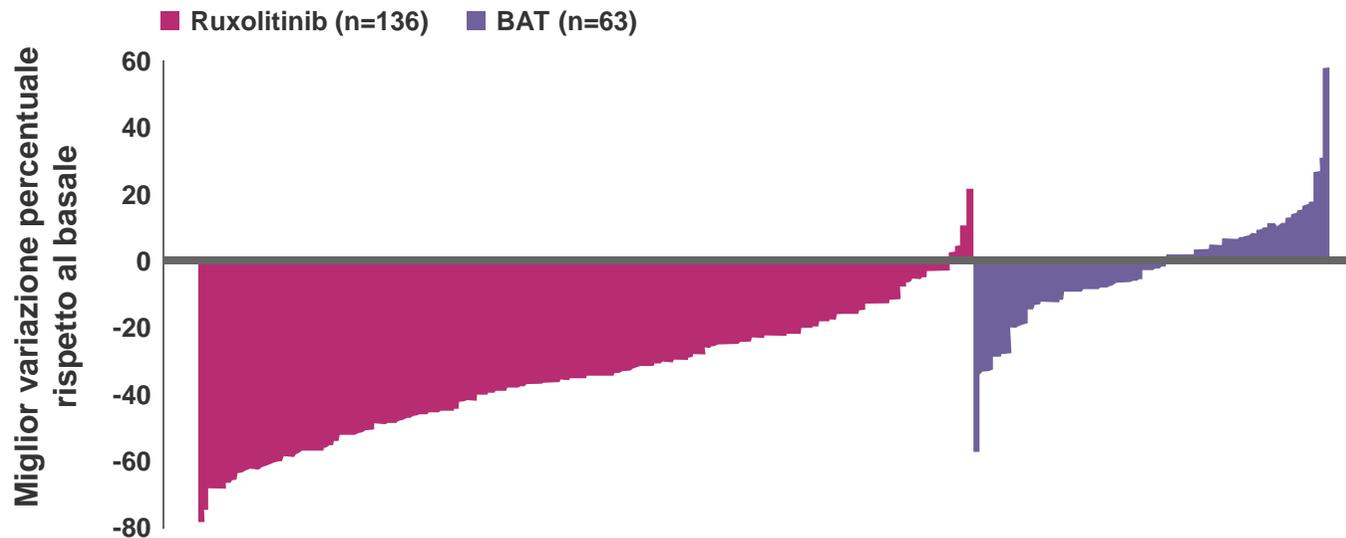
Immagine scaricate da: <http://www2.mdanderson.org/depts/oncolog/articles/11/1-jan/1-11-1.html>  
In data 17/02/2014.

# Ruxolitinib riduce la splenomegalia nel 97% dei pazienti

Studio COMFORT-II verso BAT<sup>1</sup>

97%

Pazienti con riduzione misurabile della milza dopo 48 settimane di *follow-up* verso 56% per il gruppo BAT<sup>1</sup>



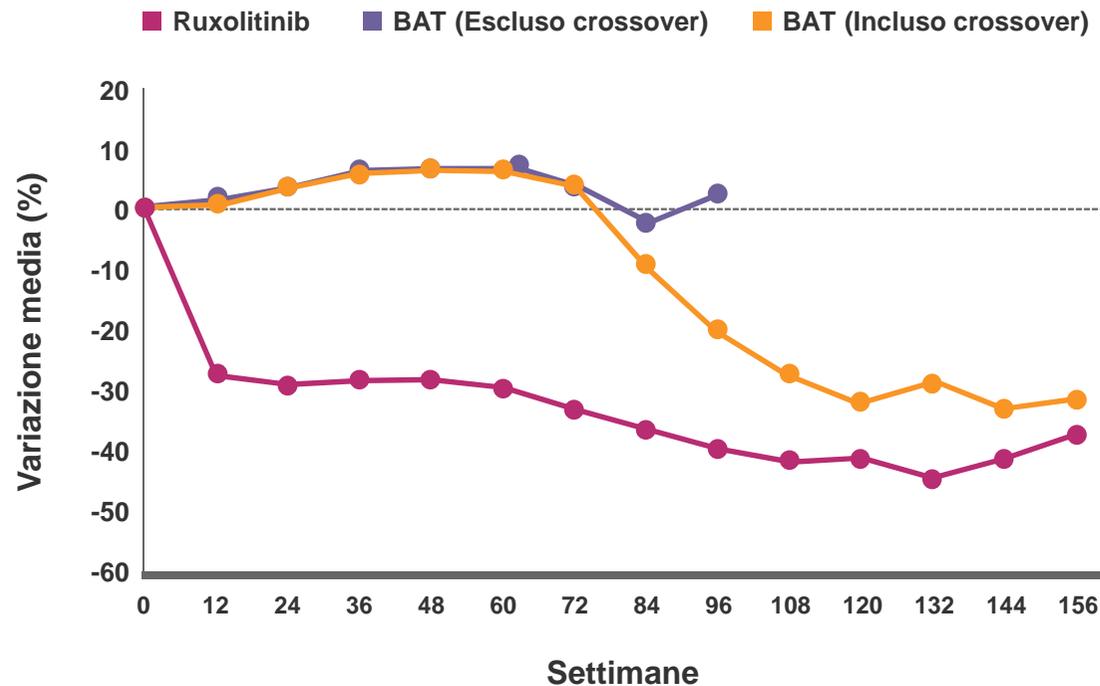
	Ruxolitinib	BAT
Volume splenico ridotto rispetto al basale	132 (97%)	35 (56%)
Volume splenico aumentato rispetto al basale	4 (3%)	28 (44%)

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

# Ruxolitinib riduce la splenomegalia in maniera rapida e l'effetto si mantiene nel corso del tempo<sup>1</sup>

Variatione media percentuale del volume splenico nel corso del tempo<sup>1</sup>

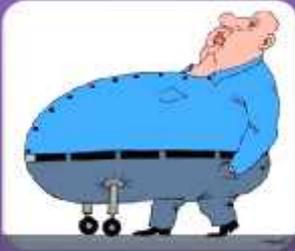
Studio COMFORT-II verso BAT  
Dati a 3 anni



	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156
<b>Ruxolitinib</b>	146	136	125	118	113	102	93	79	61	49	58	46	50	16
<b>BAT, inclusi pazienti passati a ruxolitinib</b>	73	60	46	41	38	29	23	20	16	16	14	15	13	6

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

# Ruxolitinib: efficacia terapeutica



Riduzione della splenomegalia



Riduzione dei sintomi

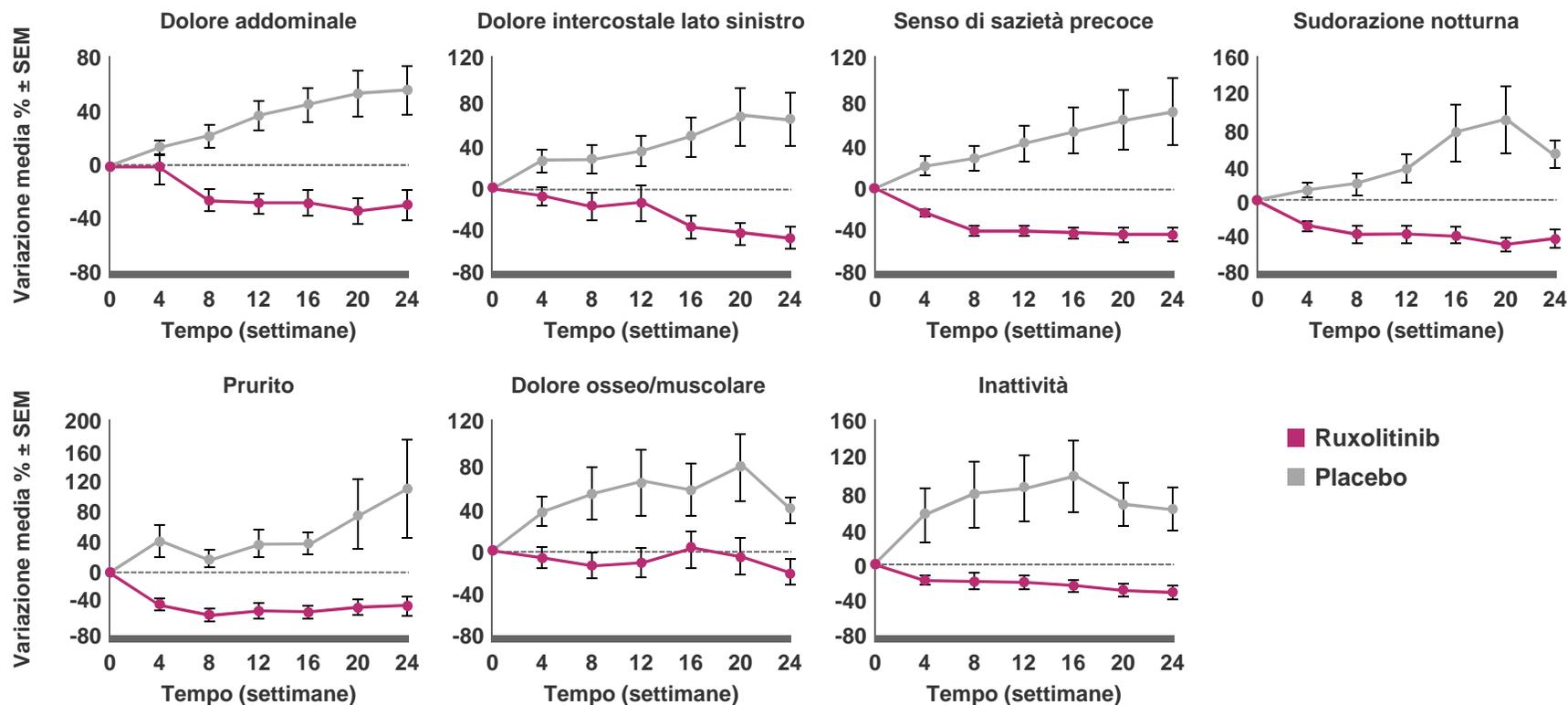


Allungamento della sopravvivenza

# 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»

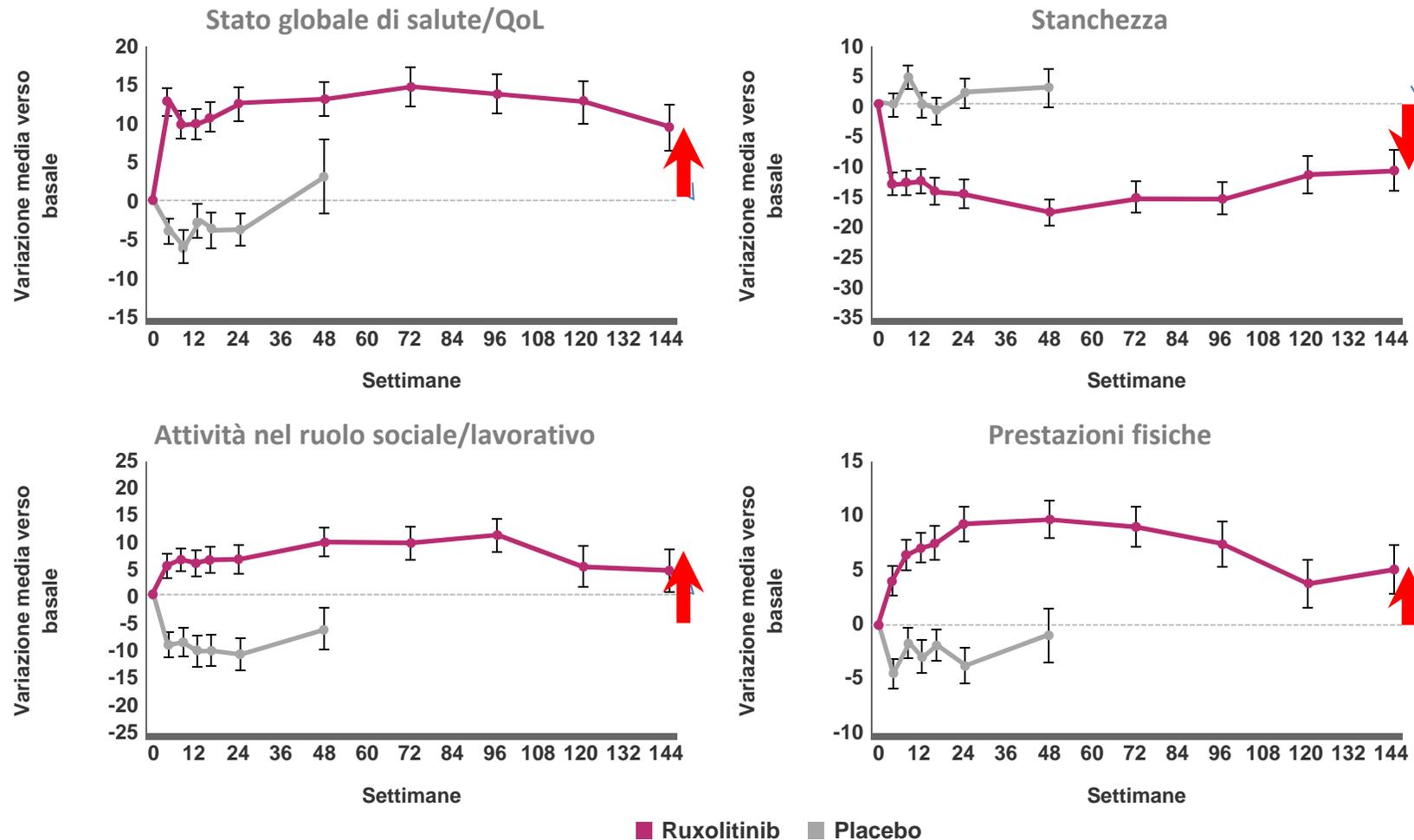
Studio COMFORT-I verso placebo<sup>1</sup>



# Il miglioramento della QoL con ruxolitinib è mantenuto nel tempo<sup>1</sup>

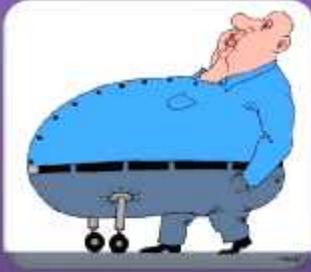
Studio COMFORT-I Dati a 2 anni<sup>1</sup>

Variatione media dei punteggi EORTC QLQ-C30 nel tempo<sup>1</sup>



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

# Ruxolitinib: efficacia terapeutica



Riduzione della splenomegalia



Riduzione dei sintomi

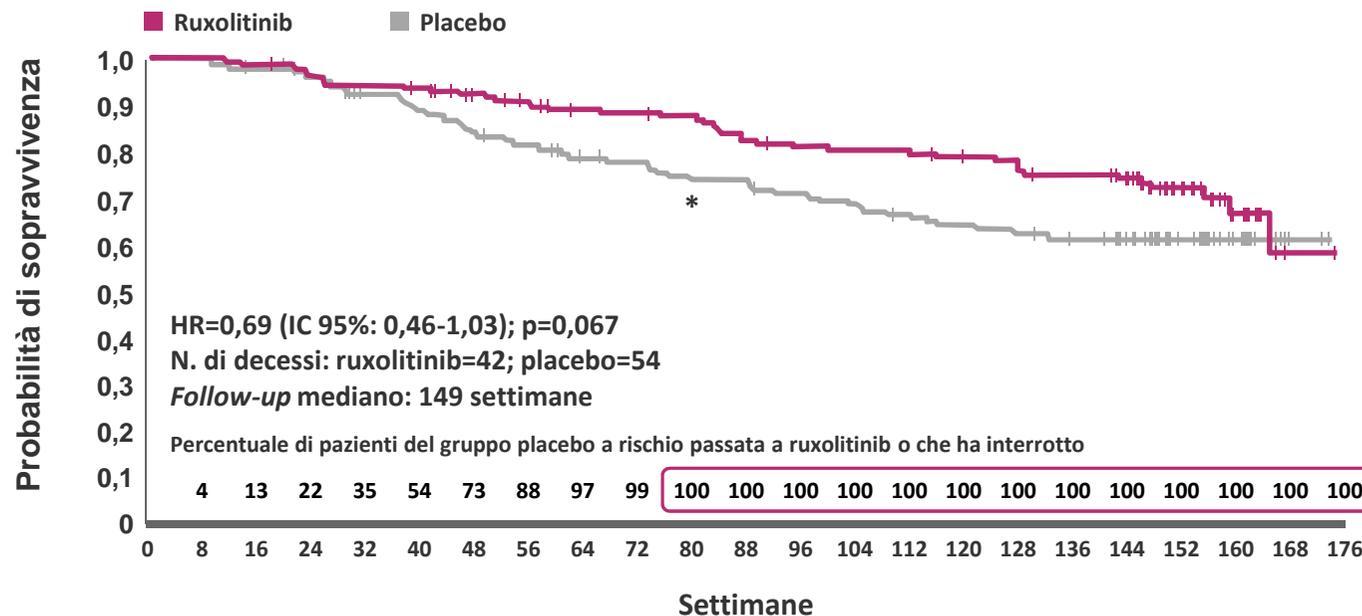


Allungamento della sopravvivenza

# Ruxolitinib aumenta significativamente la sopravvivenza verso placebo: dati a 3 anni<sup>1</sup>

Studio COMFORT-I verso placebo – Dati a 3 anni<sup>1</sup>

Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza globale per gruppo di trattamento<sup>1</sup>



Riduzione del 31% del rischio di morte verso placebo

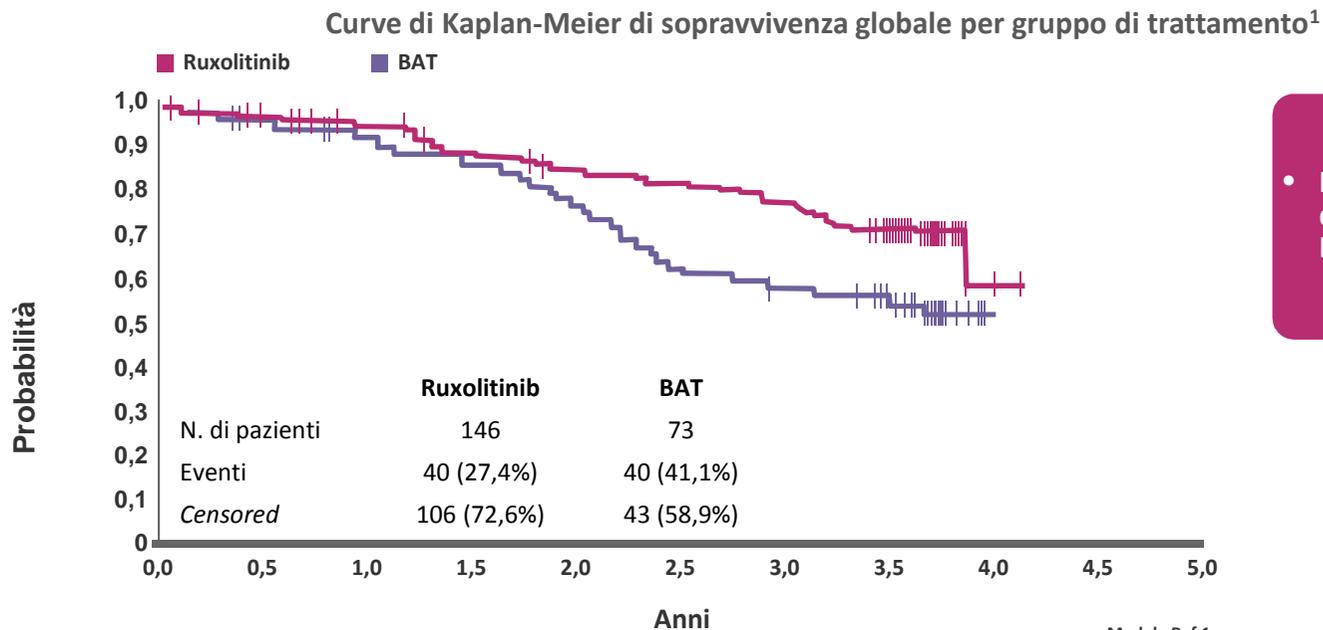
N. a rischio	
Ruxolitinib	155 155 153 148 145 143 137 131 125 124 122 115 112 111 111 108 106 101 84 45 19 1 0
Placebo	154 153 149 144 134 129 119 114 107 105 100 100 95 92 88 85 82 79 68 38 28 8 0

\* Dalla settimana 80, tutti i pazienti originariamente randomizzati a placebo hanno interrotto il trattamento o sono passati a ruxolitinib.

1. Verstovsek S, et al. Haematologica. 2015 Jan 23. pii: haematol.2014.115840. [Epub ahead of print]

# Ruxolitinib aumenta la sopravvivenza verso BAT<sup>1</sup>

Studio COMFORT-II verso BAT – Dati a 3,5 anni<sup>1</sup>



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

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 precedenti<sup>1</sup>

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

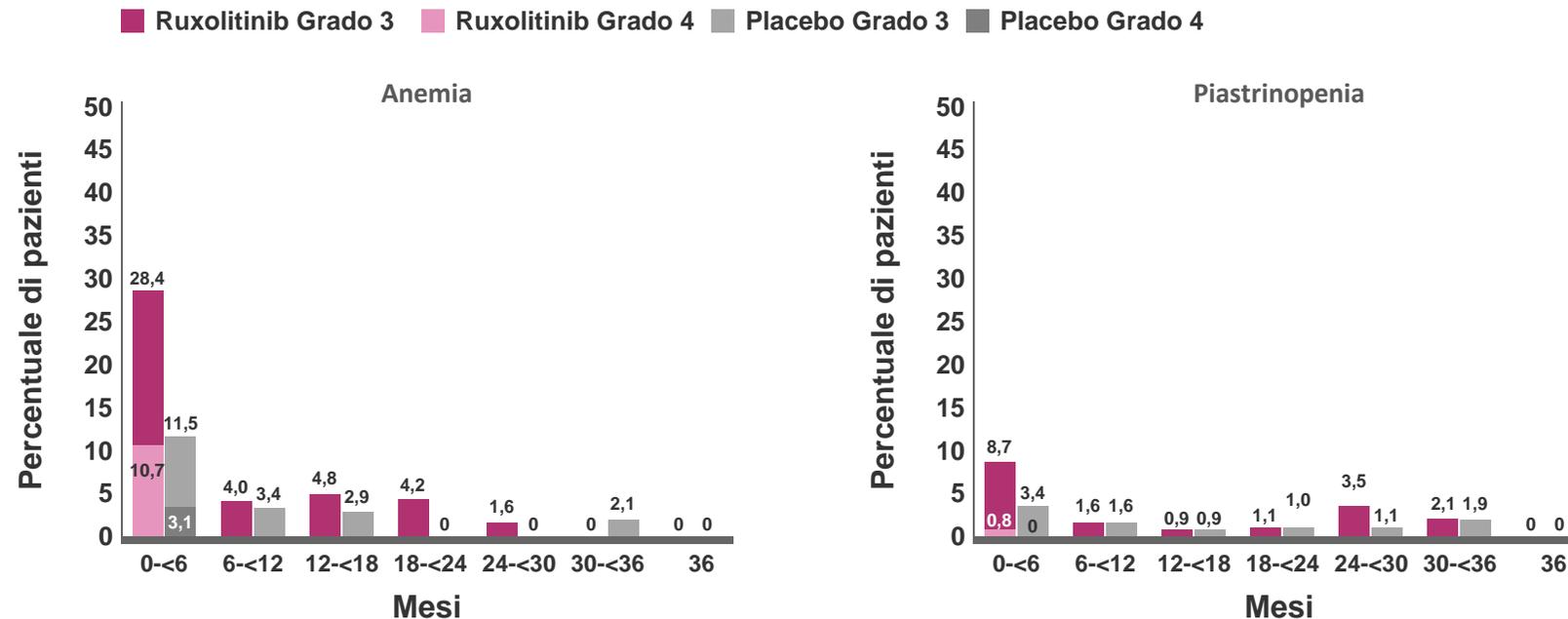


## Ruxolitinib nella Mielofibrosi: *possibili tossicità*



# Andamento dei parametri di laboratorio ematologici nel corso del trattamento a lungo termine<sup>1</sup>

Studio COMFORT-I - Follow-up a 3 anni<sup>1</sup>



Tutti i pazienti che hanno ricevuto placebo nella prima analisi hanno effettuato il crossover o hanno interrotto il trattamento entro 3 mesi dall'analisi primaria; per questo motivo, i dati relativi al gruppo placebo vengono mostrati solo per i mesi 0-<6

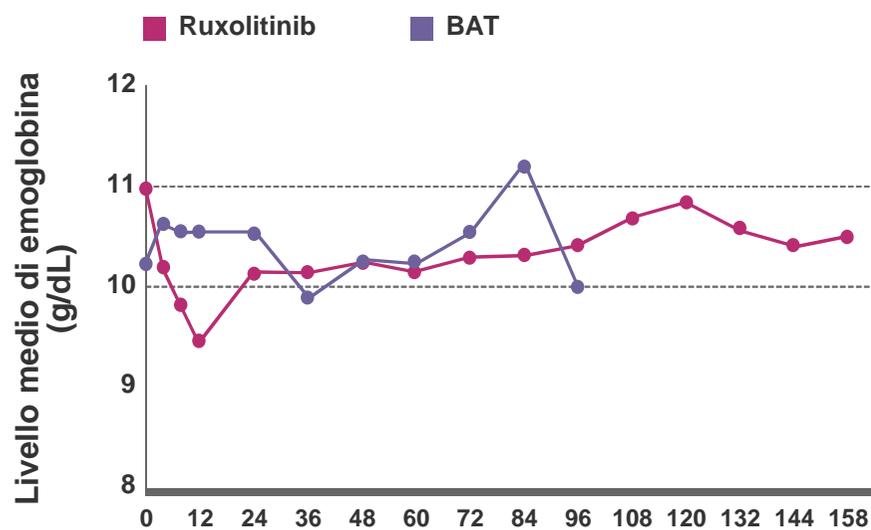
L'incidenza di anemia e piastrinopenia di grado 3 o 4 è maggiore all'inizio della terapia

1. Verstovsek S, et al. Haematologica. 2015 Jan 23. pii: haematol.2014.115840. [Epub ahead of print].

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

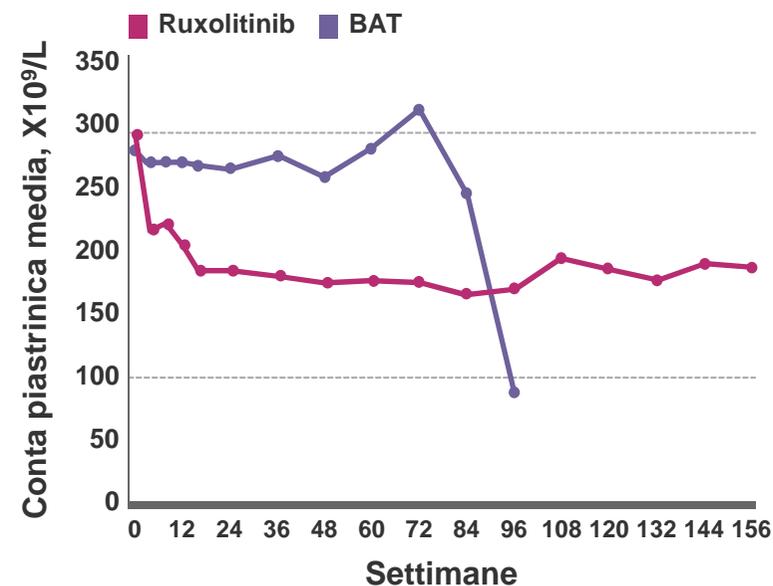
Studio COMFORT-II - Follow-up a 3 anni<sup>2</sup>

Variazione dei livelli di emoglobina nel tempo



	Settimane														
Ruxolitinib	146	127	121	101	101	96	90	78	71	64	61	59	49	50	22
BAT	73	59	53	37	31	29	19	10	6	1					

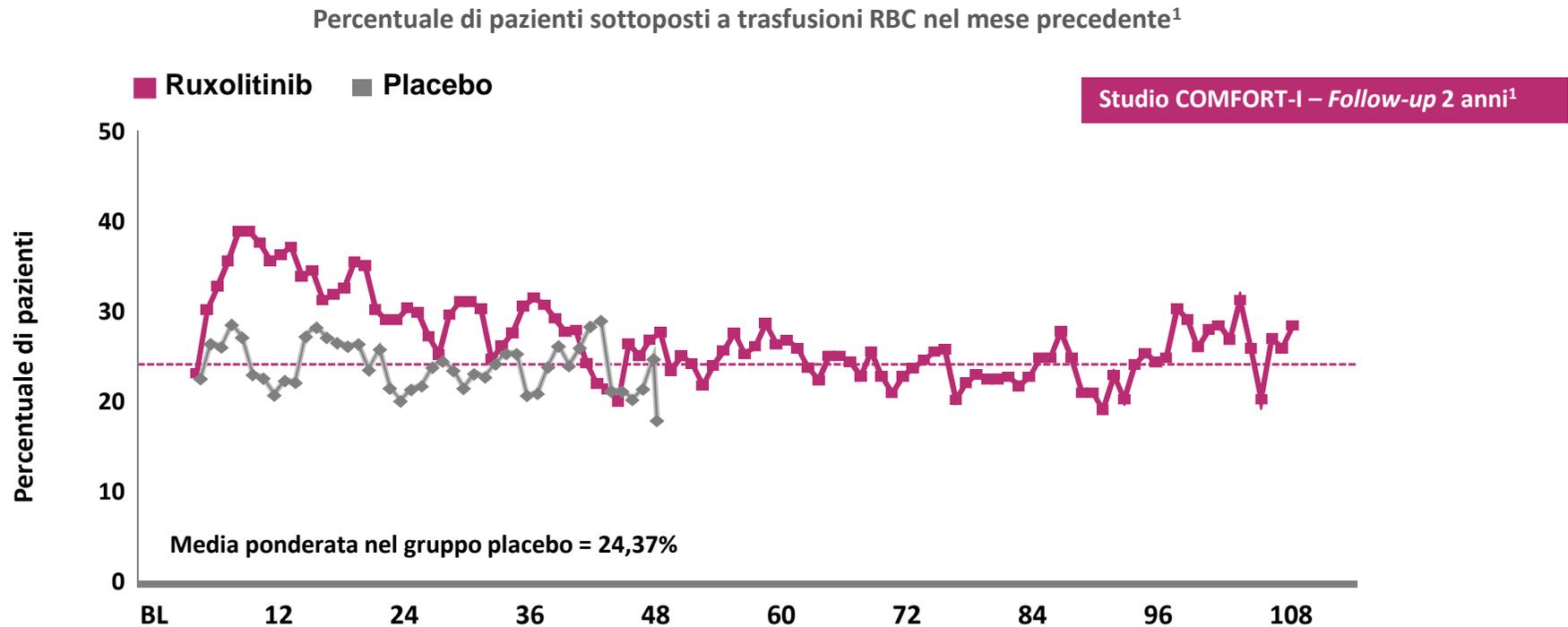
Variazione dei livelli di piastrine nel tempo



	N di pazienti														
Ruxolitinib	146	126	116	98	96	91	89	77	68	63	61	57	48	49	22
BAT	73	60	51	40	28	27	19	10	6	1					

1. Verstovsek S, et al. Haematologica. 2015 Jan 23. pii: haematol.2014.115840. [Epub ahead of print], 2.Cervantes F, et al. Blood. 2013;122(25):4047-53.

# Richiesta di trasfusioni nel corso del trattamento con ruxolitinib: *follow-up* a 2 anni dello studio COMFORT-I<sup>1</sup>



**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 anni<sup>1</sup>

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)	<b>144-168 (n=72)</b>
SMQ - Parametro	Percentuale di pazienti						
<b>Infezioni</b>	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	<b>4,8</b>	<b>2,2</b>	<b>5,2</b>	<b>4,0</b>	<b>5,4</b>	<b>3,7</b>	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 sopravvivenza<sup>1</sup>

**Può ridurre la splenomegalia<sup>2</sup>**

- Effetto rapido, che si può mantenere nel tempo<sup>3</sup>

**Può migliorare i sintomi sistemici<sup>5</sup>**

- Effetto rapido e duraturo<sup>4</sup>

**Può migliorare la qualità di vita<sup>5</sup>**

- Effetto mantenuto nel tempo<sup>7</sup>

**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  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi

 Programma  
Cassa  
Risparmio  
Girolo  
AIRC

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

**Sabato 9 Maggio 2015**

***Grazie!***



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