



11.

ULUSAL KAN VE KEMİK İLİĞİ NAKLİ KONGRESİ

2-4 NİSAN 2026

CRATOS PREMIUM HOTEL
K.K.T.C.

Kronik Graft Versus Host
Hastalığı
Tedavi Yönetimi

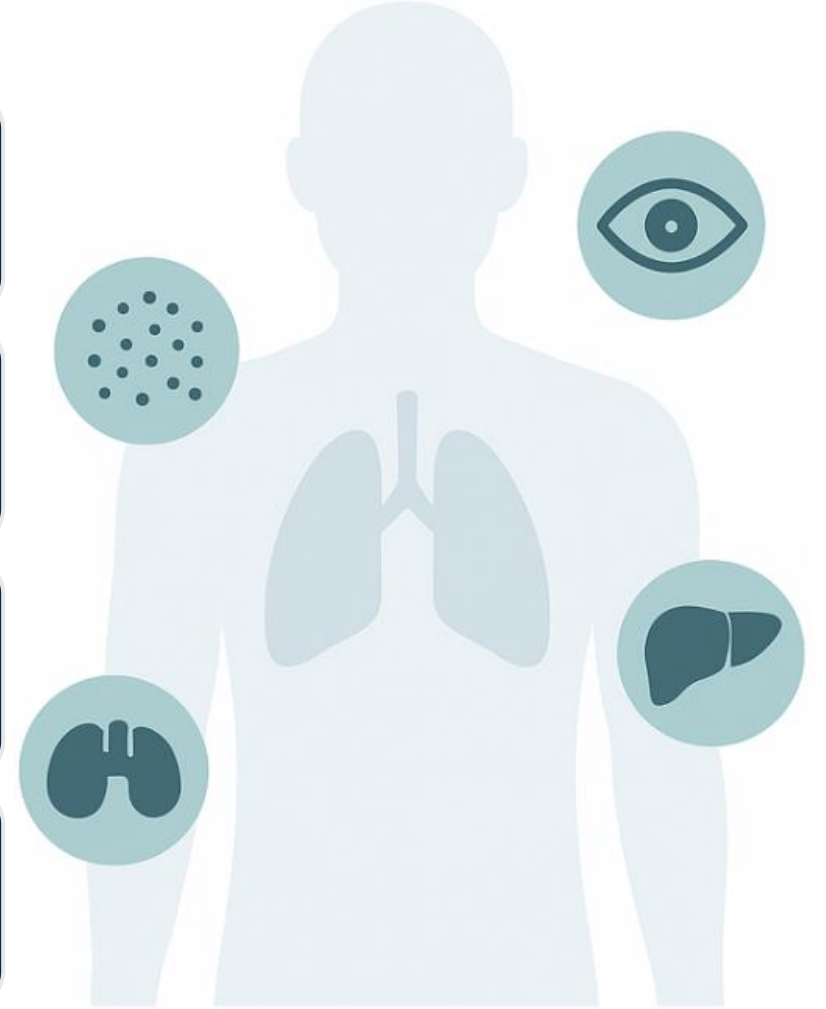
Engin KELKİTLİ
2 Nisan 2026

Allojenik kök hücre nakli sonrası gelişen ve immün disregülasyona bağlı multisistemik bir hastalıktır.

Allojenik kök hücre naklini takiben ortaya çıkan en önemli geç dönem relaps dışı morbidite ve buna bağlı mortalite nedenidir.

İnsidansı çalışmalara göre değişmekle birlikte allo-SCT yapılan hastaların yaklaşık %30–50'sinde gelişir.

Hastaların yaklaşık %30'unda akut GVHD olmadan, de novo ortaya çıkar.



Ana Risk Faktörleri

İleri hasta yaşı (>12 yıl)

Daha yaşlı donör kullanımı

Akraba dışı ve/veya uyumsuz donör

Periferik kan kök hücreleri (PBSC) kullanımı

Kadın donörün erkek alıcıya nakli

cGVHD'nin en güçlü belirleyicisi

akut GVHD geçmişi ve şiddetidir

PATOGENEZ

Evre 1: İnflamasyon ve Doku Hasarı

Konak doku hasarı →
Erken inflamasyon.
Salgılanan sitokinler,
donör kökenli T
hücrelerini aktive eder.

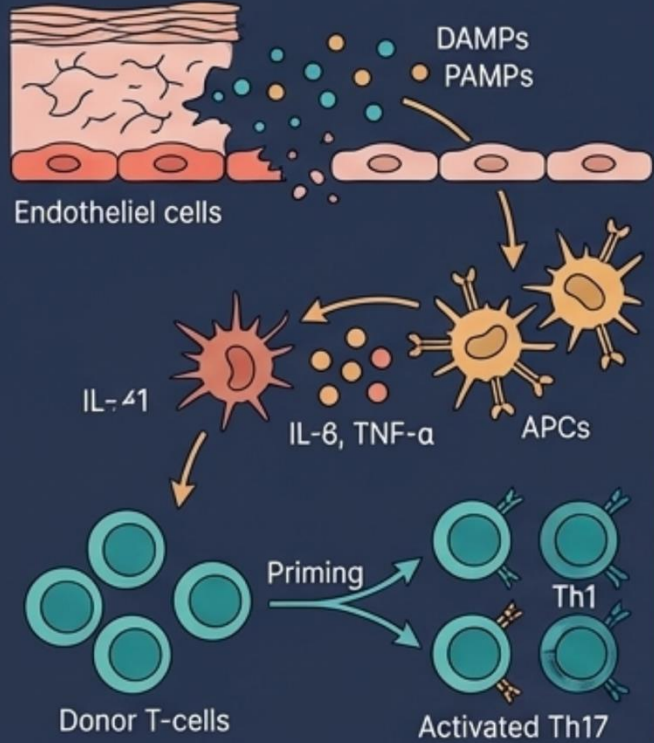
Evre 2: Timik Hasar ve İmmün Disregülasyon

Timus hasarı sonucu
T/B hücre düzenlenmesi
bozulur.
Treg kaybı ve
otoimmün/alloreaktif T
hücrelerinin (Th17)
ortaya çıkışı.

Evre 3: Anormal Doku Onarımı ve Fibrozis

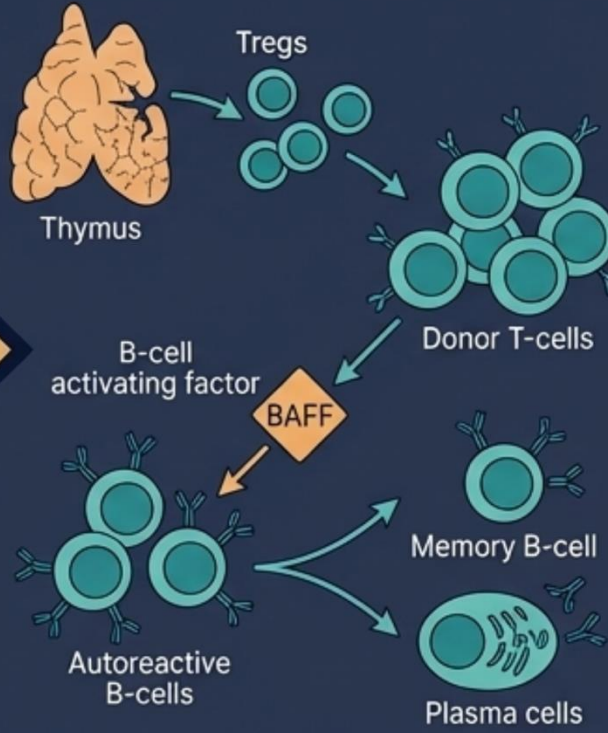
Aktive olmuş makrofajlar
(TGF- β , PDGF- α)
fibroblastları uyarır.
Skleroderma veya BOS
(bronşiolitis obliterans
sendromu) gelişimi.

Phase 1: Erken İnflamasyon ve Doku Hasarı



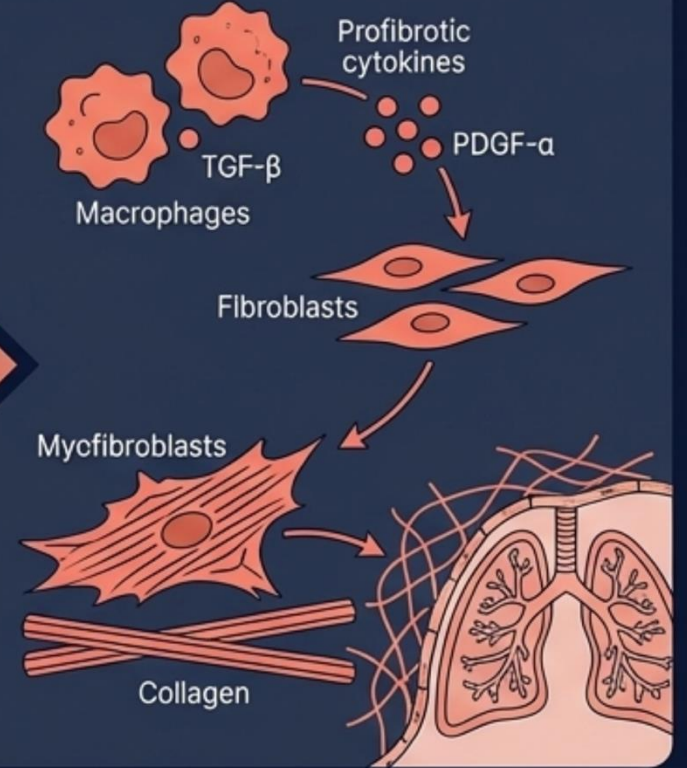
- DAMP/PAMP salınımı, innate immün sistemin tetiklenmesi.
- IL-1, IL-6 ve TNF- α salınımı ile antijen sunan hücrelerin (APC) aktivasyonu.
- Donör T-hücrelerinin hazırlığı (Priming) ve Th17 farklılaşması.

Phase 2: Kronik İnflamasyon ve İmmün Disregülasyon



- Timik hasar sonucu azalan regülatör T-hücreleri (Treg).
- B-hücre aktive edici faktör (BAFF) artışı; otoreaktif B-hücrelerinin hafıza ve plazma hücrelerine dönüşümü.
- Hedef dokularda T ve B hücresi aracılı yıkım.

Phase 3: Geri Döndürülemez Fibrozis



- Makrofaj aktivasyonu ve TGF- β / PDGF- α salınımı.
- Fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümü.
- Ekstrasellüler matrikste aşırı kollajen birikimi ve hedef organ fibrozisi.

- Nakil sırasında **alloreaktif T hücrelerinin graftten uzaklaştırılması (örneğin, in-vitro T hücrelerinin graftten temizlenmesi veya in-vivo anti-T hücre tedavisi ile) akut GVHD'yi ve dolayısıyla cGVHD'yi azaltabilir.**

Alloreaktif T hücrelerinin inhibisyonu

Timus fonksiyonunun korunması veya onarılması

- **Timus hasarı, oto-reaktif T hücrelerinin gelişimine neden olur ve kronik GVHD'yi başlatır.**
- Timusu koruyarak veya işlevini yeniden kazandırarak bu süreç önlenebilir.

- **T reg hücreleri, hem alloreaktif hem de oto-reaktif T hücrelerini inhibe ederek bağışıklık dengesini korur.**

Regülatör T hücrelerinin (T reg) fonksiyonlarının ve sayısının artırılması

Düzensiz inflamasyon ve onarım mekanizmalarının inhibe edilmesi

- **KontROLSÜZ inflamasyon ve anormal doku onarımı, fibrozis ve organ hasarına yol açar.**
- Bu süreçlerin baskılanması, kronik GVHD'nin etkilerini azaltabilir.

Kronik GVHD Tedavi

Semptom yükünü
azaltmak

Hastalığın organ
tutulumuna
ilerlemesini
önlemek

Fibrozis ve
sakatlık
gelişimini
önlemek

Yaşam kalitesi
(QoL) ve sağkalım
süresi artırmak

Standart Birinci Basamak Tedavi

- ❑ Orta ve şiddetli cGVHD'nin standart birinci basamak tedavisi, günlük 0.5-1.0 mg/kg dozunda kortikosteroidlerdir.
- ❑ Hafif cGVHD vakaları ise genellikle topikal tedavilerle yönetilmektedir.
- ❑ Sistemik tedavi genellikle uzun süreli olup (1 yıl veya daha fazla) devam eder.

Kortikosteroidler geniş çaplı immünsüpresyon sağlar.

Spesifik patolojik yolakları hedeflemez.

Doz azaltımı standardize değildir.

Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone

Sibel Koc, Wendy Leisenring, Mary E. D. Flowers, Claudio Anasetti, H. Joachim Deeg, Richard A. Nash, Jean E. Sanders,

Siklosporin (CSP) +
Prednizon

5 yıllık OS (%67 vs
Sadece Prednizon %72)

Ek avantaj sağlamaz,
toksikiteyi değiştirir.

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Evaluation of mycophenolate mofetil for initial treatment of chronic graft-versus-host disease

Paul J. Martin,^{1,2} Barry E. Storer,^{1,3} Scott D. Rowley,⁴ Mary E. D. Flowers,^{1,2} Stephanie J. Lee,^{1,2} Paul A. Carpenter,^{1,5} John R. Wingard,⁶ Paul J. Shaughnessy,⁷ Marcel P. DeVetten,⁸ Madan Jagasia,⁹ Joseph W. Fay,¹⁰ Koen van Besien,¹¹

Mikofenolat Mofetil (MMF) +
Steroid

Tedavi Başarısı (%56.1 vs
Plasebo %43.9 [istatistiksel
anlamsız])

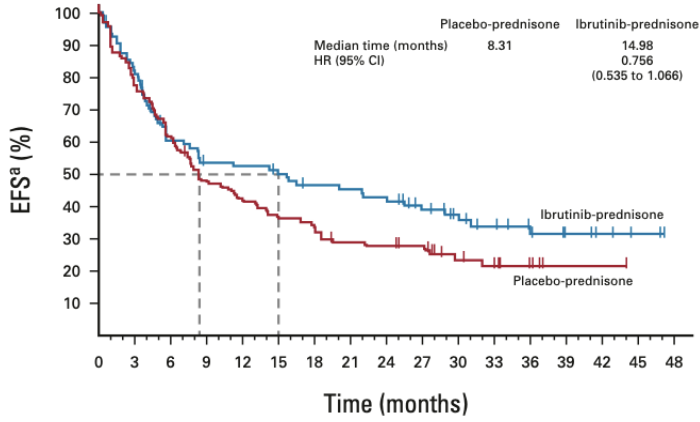
Steroid kullanımını azaltmaz,
hastalık kontrolünde avantaj
sağlamaz.

Randomize çalışmalarda, kortikosteroidlere ek olarak geleneksel ajanların eklenmesinin hastaların klinik sonuçlarını iyileştirmediği gösterilmiştir.

original reports

Ibrutinib for First-Line Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results From the Randomized Phase III iNTEGRATE Study

David Bernard Miklos, MD, PhD¹; Mohammad Abu Zaid, MD²; Julian P. Cooney, MBBS^{3,4}; Jörn C. Albring, MD⁵; Mary Flowers, MD⁶; Alan P. Skarbnik, MD^{7,8}; Ibrahim Yakoub-Agha, MD, PhD⁹; Bor-Sheng Ko, MD, PhD^{10,11}; Benedetto Bruno, MD, PhD¹²; Edmund K. Waller, MD, PhD¹³; Jean Yared, MD¹⁴; Sang Kyun Sohn, MD, PhD¹⁵; Claude-Eric Bulabois, MD¹⁶; Takanori Teshima, MD, PhD¹⁷; David Jacobsohn, MD, MBA¹⁸; Hildegard Greinix, MD¹⁹; Ahmad Mokatrini, PhD²⁰; Yihua Lee, PhD²⁰; Justin T. Wahlstrom, MD²⁰; Lori Styles, MD²⁰; and Gerard Socie, MD, PhD²¹



at risk:

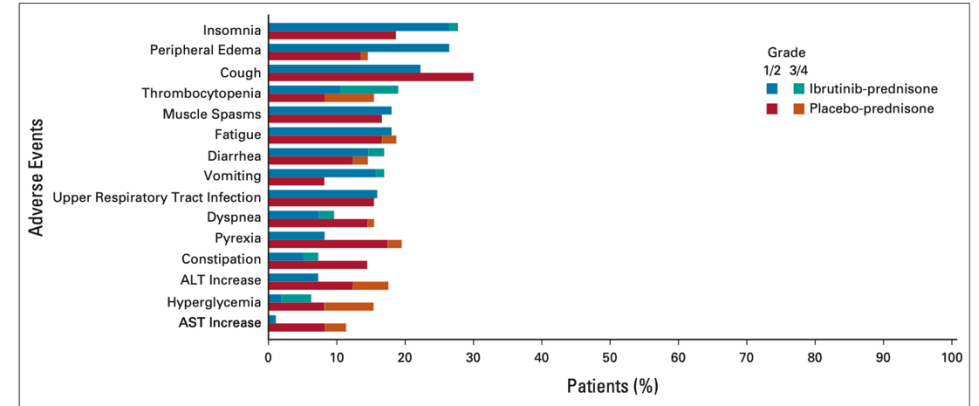
Time (months)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
Ibrutinib-prednisone	95	76	54	46	45	42	38	37	35	28	22	17	13	8	5	3	
Placebo-prednisone	98	75	59	45	39	34	31	26	25	23	13	9	4	1	1		

1. Sonlanım noktası

TABLE 2. Response Rates at 48 Weeks (intent-to-treat population)

Response	Ibrutinib-Prednisone (n = 95)	Placebo-Prednisone (n = 98)
Response at 48 weeks, No. (%)	39 (41)	36 (37)
CR	9 (9)	6 (6)
PR	30 (32)	30 (31)
SD	4 (4)	2 (2)
PD	23 (24)	34 (35)
cGVHD flare	1 (1)	3 (3)
Not evaluable ^a	28 (30)	23 (23)
Difference in response rates between the two arms at 48 weeks (95% CI)	0.04 (-0.09 to 0.18)	
P	.54	

•(p = 0.54).



•Olaysız sağkalım (EFS):

•İbrutinib grubunda 15 ay, plasebo grubunda 8 ay (p = 0.11)

Geleneksel ajanların veya hedefe yönelik ilaçların birinci basamakta kortikosteroidlere eklenmesi klinik sonuçları iyileştirmemiştir.

İlaç / strateji	Mekanizma	Çalışma tasarımı	Hedef popülasyon	Karşılaştırma	Durum
Belumosudil + kortikosteroid(NCT06143891)	ROCK2 inhibisyonu; Th17/Treg dengesini düzenleme + antifibrotik etki	Faz 3 , randomize, çift-kör, plasebo kontrollü	Yeni tanı orta-ağır cGVHD	Belumosudil + steroid vs plasebo + steroid	Aktif / ongoing
Axatilimab + kortikosteroid(NCT06585774)	CSF-1R inhibisyonu; monosit/makrofaj aksını ve profibrotik M2 yönelimini baskılama	Faz 3 , randomize	Yeni başlangıçlı orta-ağır cGVHD, sistemik tedavi gerektiren hastalar	Axatilimab + steroid vs plasebo + steroid	Aktif
Axatilimab + ruxolitinib(NCT06388564)	CSF-1R + JAK çift hedefleme; inflamasyon + makrofaj/fibrozis aksı	Faz 2 , açık etiketli, randomize, çok merkezli	Yeni tanı cGVHD	Axatilimab + ruxolitinib kombinasyonu; çalışmanın amacı kombinasyona axatilimab katkısını görmek	Aktif
Ruxolitinib monoterapi (upfront)(NCT06695507)	JAK1/2 inhibisyonu	Faz 1	Yeni tanı orta-ağır cGVHD; pediatrik/genç erişkin ağırlıklı program	Steroid dışı / upfront ruxolitinib yaklaşımı	Yavaş hasta alımı nedeniyle kapatılmış;
Ruxolitinib vs prednisone(NCT06660355)	JAK1/2 inhibisyonu	Faz 2 , randomize	İlk sistemik tedavi gerektiren cGVHD	Ruxolitinib vs prednisone	Aktif
Prednisone + ruxolitinib vs prednisone(NCT06756061)	JAK1/2 inhibisyonu + steroid	Faz 2 , prospektif, randomize, açık etiketli, çok merkezli pilot	Yeni başlangıçlı orta-ağır cGVHD	Steroid + ruxolitinib vs steroid tek başına	Aktif

1. Steroide Refrakterlik (Direnç):

- ✓ • ≥ 1 mg/kg/gün prednizon (1-2 hafta) → Bulgularda ilerleme.
- ✓ • VEYA ≥ 0.5 mg/kg/gün prednizon (1-2 ay) → Bulguların stabil kalması (iyileşme yok).

2. Steroide Bağımlılık:

- ⚠ • En az 8 hafta ara ile, 2 ayrı denemede doz < 0.25 mg/kg/gün'e indirildiğinde **kGvHH bulgularının alevlenmesi.**

3. Steroid İntoleransı:

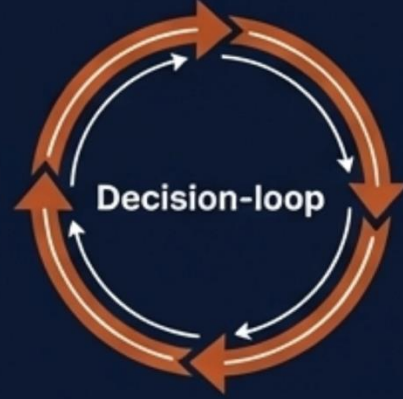
- ⚠ • Kabul edilemez ilaca bağlı **toksisitenin** ortaya çıkması.

Bu kriterlerden herhangi birinin varlığında:
İkinci Basamak Hedefe Yönelik Tedaviye Geçiş.

Steroid-Dirençli cGVHD Kriterleri



Steroid-Bağımlı cGVHD Kriterleri



En az 8 hafta arayla yapılan ≥2 başarısız doz azaltma girişimi sonrasında, prednizon dozunun 0.25 mg/kg/gün'ün altına düşürülememesi.

cGVHD

İlk Basamak Tedavi
Prednisolone 0.5-1 mg/kg

Lökal Önlemler ve destekleyici tedavi

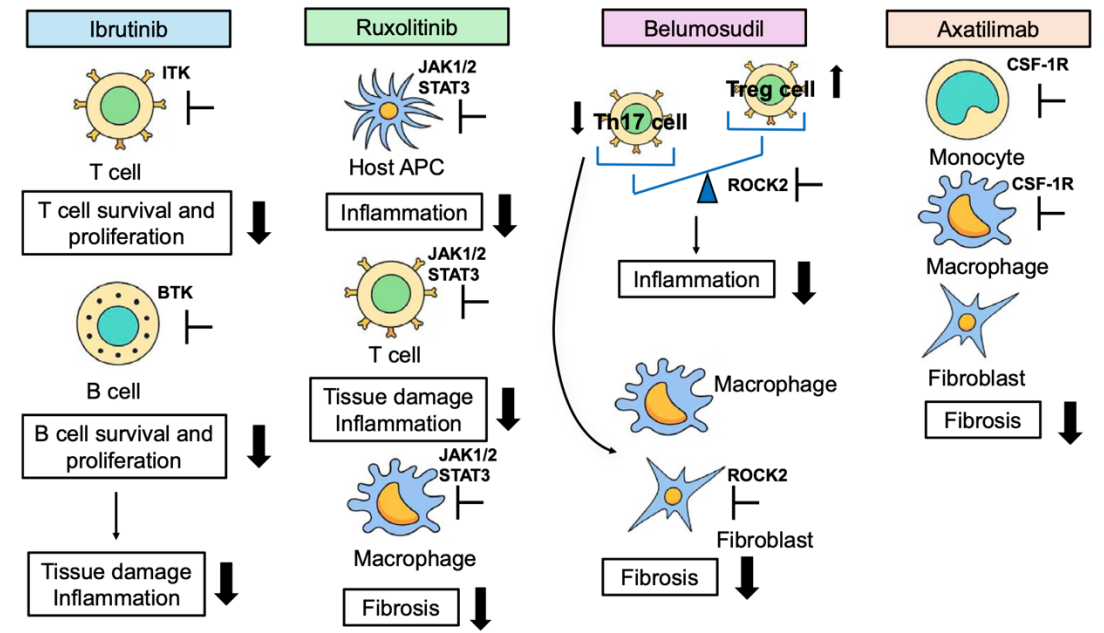
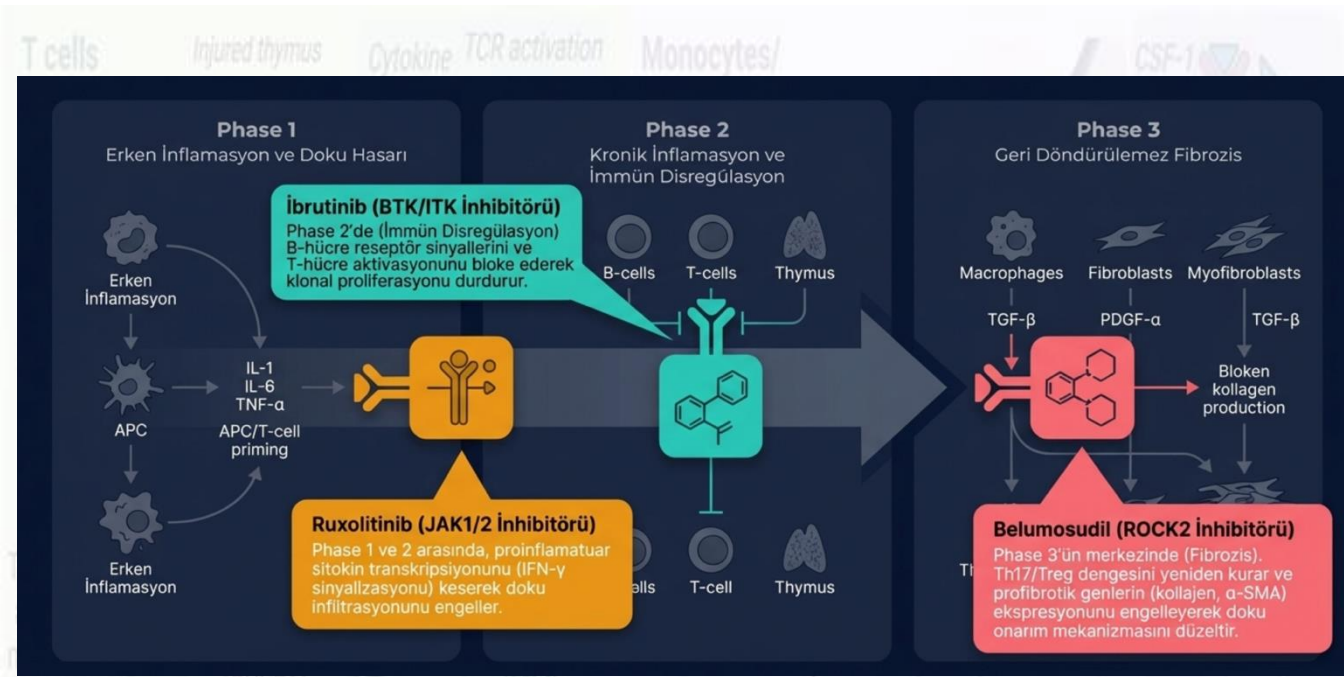
%50-60

Yanıt var

Yanıt yok

Steroid
azaltılarak kes

1. Basamak tedavinin ilk 4 haftasında belirtiler kötüleşirse
2. 8-12 hafta içinde iyileşme olmazsa



Phase 1 – Tissue injury

- conditioning regimens
- infections
- acute GVHD
- inflammatory cytokine release

Phase 2 – Immune dysregulation

- thymic damage
- autoreactive T cells
- B-cell activation
- loss of immune tolerance

Phase 3 – Fibrosis

- macrophage activation
- fibroblast proliferation
- collagen deposition
- progressive organ fibrosis

Son on yılda, immün disregülasyon ve fibrozis konusundaki anlayıştaki ilerlemeler, çeşitli hedefe yönelik ajanların onaylanmasına ve yeni araştırma stratejilerinin geliştirilmesine yol açmıştır

Steroid-refrakter cGVHD, artık tek bir hastalık değil; farklı patojenik yolların hedeflenmesini gerektiren heterojen bir sendromdur.

“cGVHD tedavisinde en büyük ikilem: immünsüpresyon ile GVL etkisi arasında denge kurmaktır.”

Gerçek problem:

- Steroid → çalışıyor ama **bedeli ağır**
- Yeni ajanlar → daha spesifik ama **GVL’yi ne kadar bozuyor bilmiyoruz**

Kritik çelişki:

- GVHD ↓ → iyi
- Ama:
- GVL ↓ → **relaps** ↑

“cGVHD tedavisi sadece inflamasyonu baskılamak değil, anti-lösemik etkiyi koruyarak baskılamaktır.”

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy

David Miklos,¹ Corey S. Cutler,² Mukta Arora,³ Edmund K. Waller,⁴ Madan Jagasia,⁵ Iskra Pusic,⁶ Mary E. Flowers,⁷ Aaron C. Logan,⁸ Ryotaro Nakamura,⁹ Bruce R. Blazar,³ Yunfeng Li,¹⁰ Stephen Chang,¹⁰ Indu Lal,¹⁰ Jason Dubovsky,¹⁰ Danelle F. James,¹⁰ Lori Styles,¹⁰ and Samantha Jaglowski¹¹

¹Stanford University School of Medicine, Stanford, CA; ²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ³Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, MN; ⁴Winship Cancer Institute of Emory University, Atlanta, GA; ⁵Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN; ⁶Division of Oncology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO; ⁷Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; ⁸University of California San Francisco Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center, San Francisco, CA; ⁹City of Hope, Duarte, CA; ¹⁰Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company, Sunnyvale, CA; and ¹¹Division of Hematology, The Ohio State University Cancer Center, Columbus, OH

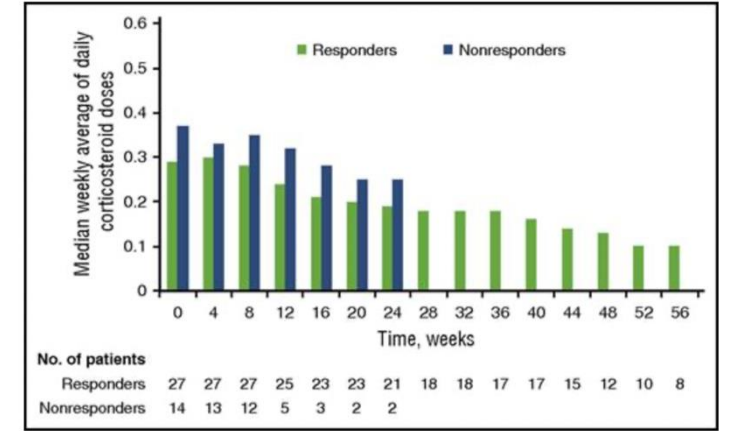
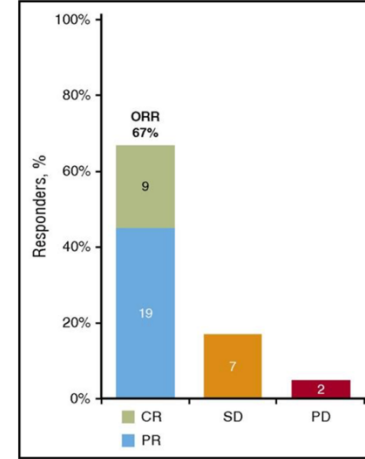
Çalışma Profili: Hasta Popülasyonu



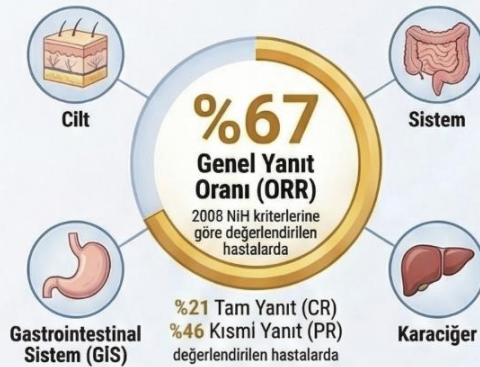
Çalışmaya katılan hastalar daha önce 1 ila 3 hat sistemik tedavi almış, steroid bağımlı veya dirençli cGVHD vakalarından oluşmaktadır.



Günde Tek Doz 420 mg İbrutinib
Hastalara oral yolla günde bir kez ibrutinib uygulanmış ve median 13.9 ay boyunca takip edilmişlerdir.



Klinik Başarı: Genel Yanıt Oranı (ORR)



Çoklu Organ Sistemlerinde İyileşme
Yanıtlar; cilt, gastrointestinal sistem (GIS) ve karaciğer dahil olmak üzere etkilenen tüm organ sistemlerinde gözlemlenmiştir.

Yanıt Kalıcılığı ve Sürdürülebilirlik



Yaşam Kalitesi ve Steroid İhtiyacı



LSS Skorunda Anlamlı İyileşme
Lee Symptom Skalası'nda (LSS) hastaların %59'unda semptom yükünde klinik olarak anlamlı bir düşüş kaydedilmiştir.



Steroid Dozunda Azalma
Çalışma süresince birçok hasta steroid ihtiyacını azaltabilmiş, 8 hasta ise kortikosteroid tedavisini tamamen bırakmıştır.



İbrutinib, bu çalışma sonuçlarına dayanarak steroid-refrakter cGVHD tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk ajan olmuştur.

Yeni Bir Tedavi Standardı

İbrutinib, sistemik tedaviye yanıt vermeyen cGVHD hastaları için klinik rehberlerde önemli bir ikinci basamak seçenek olarak yerini almıştır.

Steroid bağımlı veya dirençli kronik graft-versus-host hastalığı (cGVHD) olan 19 hastada İbrutinib'in etkinliği ve güvenliği üzerine Japonya'da yürütülen Faz 2 çalışmasının kanıt odaklı özeti.



Transplantation and
Cellular Therapy

journal homepage: www.tctjournal.org



Full Length Article
Quality of Care

An Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study of Ibrutinib in Japanese Patients With Steroid-dependent/Refractory Chronic Graft-Versus-Host Disease



Noriko Doki^{1,*}, Masako Toyosaki², Souichi Shiratori³, Tomoo Osumi⁴, Masaya Okada⁵, Toshiro Kawakita⁶, Masashi Sawa⁷, Takayuki Ishikawa⁸, Yasunori Ueda⁹, Nozomi Yoshinari¹⁰, Susumu Nakahara¹⁰

ÖZET ETKİLİLİK VERİLERİ (Japon Faz 2 Çalışması)

Parametre	Sonuç
Katılımcı Sayısı	19 (SR/Steroid Bağımlı cGVHD)
25. Hafta ORR	%52,6
Tedavi Süresince En İyi ORR	%73,7

KLİNİK ETKİLİLİK VE ORGAN YANITLARI



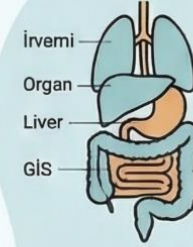
EN İYİ GENEL YANIT ORANI (ORR)

Tedavi süresince hastaların büyük çoğunluğunda klinik olarak anlamlı yanıt elde edilmiştir.



GENEL YANIT ORANI (25. HAFTA)

Tedavinin 25. haftasında hastaların yarısından fazlasında yanıtın korunduğu gözlemlenmiştir.



ÇOKLU ORGAN SİSTEMLERİNDE ETKİ



Yanıtlar özellikle karaciğer ve alt GİS gibi zorlu organ tutulumlarında belirgindir.



%50 SEMPTOM İYİLEŞMESİ

Lee Semptom Skalası'na (LSS) göre hastaların yarısında yaşam kalitesinde artış sağlanmıştır.



BİLİLEN GÜVENLİK PROFİLİ İLE UYUMLU

Çalışma süresince yeni bir risk sinyali saptanmamış, yan etkiler önceki verilerle örtüşmüştür.



Biology of Blood and Marrow Transplantation

journal homepage: www.bbmt.org

ASBMT
American Society for Blood and Marrow Transplantation

Reviews

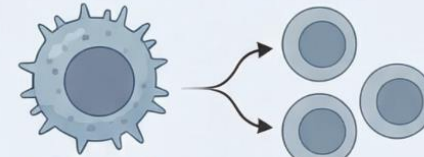
The Role of Janus Kinase Signaling in Graft-Versus-Host Disease and Graft Versus Leukemia

Mark A. Schroeder *, Jaebok Choi, Karl Staser, John F. DiPersio

Washington University School of Medicine, Division of Oncology, Section of Stem Cell Transplantation, St. Louis, Missouri



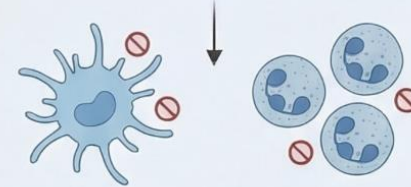
GVHD Baskılanması



Activated T cell

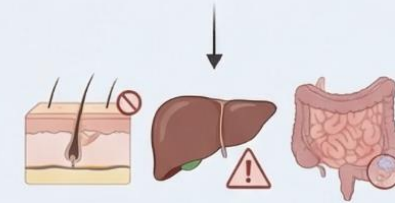
T Hücreleri Üzerindeki Düzenleyici Etki

JAK1/2 inhibisyonu, alloreaktif T hücrelerinin proliferasyonunu (çoğalmasını) ve sitokin üretimini azaltarak hedef organlardaki inflamasyonu ve doku hasarını baskılar.



Dendritik Hücreler ve Nötrofillerin Modülasyonu

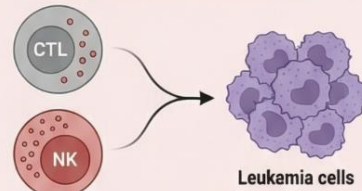
JAK yolu üzerinden aktive olan dendritik hücrelerin antijen sunum kapasitesi ve nötrofillerin inflamatuvar yanıtları kısıtlanarak cGVHD'nin tetikleyici mekanizmaları zayıflatılır.



Hedef: Fibrozis ve Organ Hasarının Önlenmesi

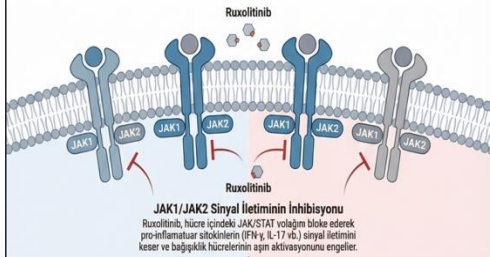
Kontrolsüz inflamasyonun ve anormal doku onarım mekanizmalarının inhibe edilmesi, cGVHD'nin en ağır formu olan fibrotik doku hasarını engeller.

GVL Koruması



Sitotoksik T ve NK Hücre Fonksiyonlarının Korunması

Ruxolitinib, cGVHD'ye neden olan inflamasyonu baskımlarken, lösemi hücrelerini yok etmekten sorumlu olan sitotoksik T lenfositlerinin ve NK hücrelerinin fonksiyonel kapasitesini korur.



JAK1/JAK2 Sinyal İletiminin İnhibisyonu
Ruxolitinib, hücre içindeki JAK/STAT yolagını bloke ederek pro-inflamatuar sitokinlerin (IFN- γ , IL-17A) sinyal kaskadını keser ve bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonunu engeller.

REACH3 Çalışması

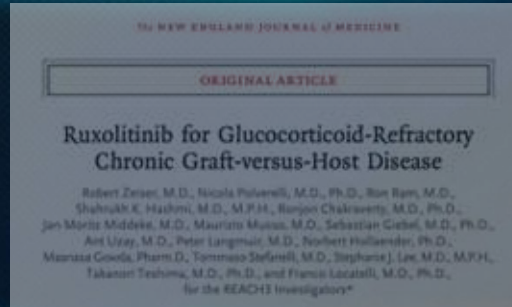
Faz 3, Çok Merkezli, Açık Etiketli, Randomize Kontrollü

**Orta veya şiddetli glukokortikoid-refrakter/bağımlı cGVHD
(≥12 yaş, n=329)**

**Arm A: Ruxolitinib (RUX) 10 mg BID
+ Steroidler (n=165)**

**Arm B: Mevcut En İyi Tedavi (BAT)
+ Steroidler (n=164)**

**Birincil Sonlanım Noktası:
24. Haftada Toplam Yanıt Oranı (ORR)**



REACH3 Çalışma Tasarımı



Çalışma Popülasyonu

12 yaş ve üzeri, orta veya şiddetli glukokortikoid-retrakter/bağımlı cGVHD tanısı almış 329 hasta.

Ruxolitinib
(10 mg, günde iki kez)



Tedavi Kolları



Meveut En İyi Tedavi
(BAT; ECP, MMF, Ibrutinib vb.)



Birincil Sonlanım Noktası

24. haftadaki Toplam Yanıt Oranı (DRR) temel başarı kriteri olarak belirlenmiştir.

%24.2
Semptom İyileşme Oranı

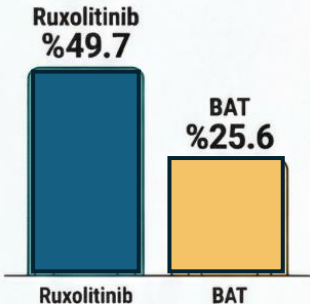
Modifiye Lee Semptom Ölçeği (L53) verilerine göre Ruxolitinib, BAT'a (%11.0) kıyasla semptom yükünü iki kattan fazla azaltmıştır.

%11.0

Semptom yükündeki azalma tedavi başlangıcından itibaren hızlıca gözlenmiş ve uzun süre korunmuştur.

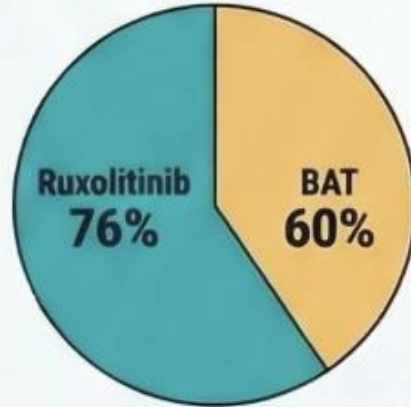
Etkililik ve Yanıt Oranları

24. Haftada Belirgin Üstünlük:
%49.7 vs %25.6



Ruxolitinib kolundaki hastaların yarısına yakını 24. haftada yanıt verilken, BAT kolunda bu oran yaklaşık dörtte birde kalmıştır.

**En İyi Toplam Yanıt Oranı:
%76 vs %60**

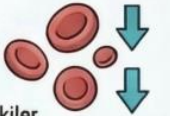


Tedavi süresince elde edilen en iyi yanıt oranlarında Ruxolitinib anlamlı fark yaratmıştır.

Güvenlik Profili ve Klinik Onay

Yönetilebilir Hematolojik Toksikite

En sık görülen yan etkiler trombositopeni (%15.3) ve anemi (%12.7) olup, bu etkiler klinik olarak yönetilebilir düzeydedir.



Yeni Standart Tedavi: FDA ve EMA Onayı

REACH3 verileri ışığında Ruxolitinib, Eylül 2021'de FDA ve Mayıs 2022'de EMA onayı olarak ikinci hasamak cGVHD tedavisinde standart haline gelmiştir.



Ruxolitinib in Patients With Corticosteroid-Refractory or Corticosteroid-Dependent Chronic Graft-Versus-Host Disease: 3-Year Final Analysis of the Phase III REACH3 Study

Robert Zeiser, MD¹; Domenico Russo, MD, PhD²; Ron Ram, MD³; Shahrukh K. Hashmi, MD, MPH⁴; Ronjon Chakraverty, MBChB, PhD⁵; Jan Moritz Middeke, MD⁶; Maurizio Musso, MD⁷; Sebastian Giebel, MD, PhD⁸; Ant Uzay, MD⁹; Peter Langmuir, MD¹⁰; Nada Hamad, MBBS (hons)^{11,12,13}; Karin Burock, MSc¹⁴; Maanasa Gowda, PharmD¹⁵; Tommaso Stefanelli, MD¹⁴; Stephanie J. Lee, MD, MPH¹⁶; Takanori Teshima, MD, PhD¹⁷; and Franco Locatelli, MD, PhD¹⁸

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.24.02477>

ABSTRACT

In REACH3 (ClinicalTrials.gov identifier: [NCT03112603](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03112603)), ruxolitinib was investigated versus best available therapy (BAT) for 3 years in patients with steroid-refractory/dependent chronic graft-versus-host-disease (SR/D-cGVHD). Patients received ruxolitinib (10 mg twice daily) or BAT for 24 weeks; thereafter (weeks 24–156), patients continued randomized treatment, entered long-term survival follow-up, or crossed over from BAT to ruxolitinib. In 329 randomly assigned patients (ruxolitinib: 165; BAT: 164), the median failure-free survival (FFS) was 38.4 months for ruxolitinib versus 5.7 months for BAT (hazard ratio, 0.36 [95% CI, 0.27 to 0.49]). Median duration of response (DOR) was not reached for ruxolitinib versus 6.4 months for BAT. Ruxolitinib-treated patients had a higher probability of FFS (ruxolitinib: 56.5%; BAT: 18.2%) and maintaining a response (ruxolitinib: 59.6%; BAT: 26.7%) at 36 months. Median overall survival was not reached. Nonrelapse mortality and malignancy relapse/recurrence events were low. In 70 patients who crossed over to ruxolitinib, the overall response rate (50.0%) at week 24 and best overall response (81.4%) during the crossover period were consistent with the primary analysis of randomly assigned patients. No new safety signals were observed. Ruxolitinib provided longer FFS and DOR than BAT, demonstrating sustained efficacy and manageable safety over 3 years of follow-up in patients with SR/D-cGVHD.

ACCOMPANYING CONTENT

- [Data Sharing Statement](#)
- [Data Supplement](#)
- [Protocol](#)

Accepted May 20, 2025
Published June 25, 2025

J Clin Oncol 43:2566-2571
© 2025 by American Society of
Clinical Oncology

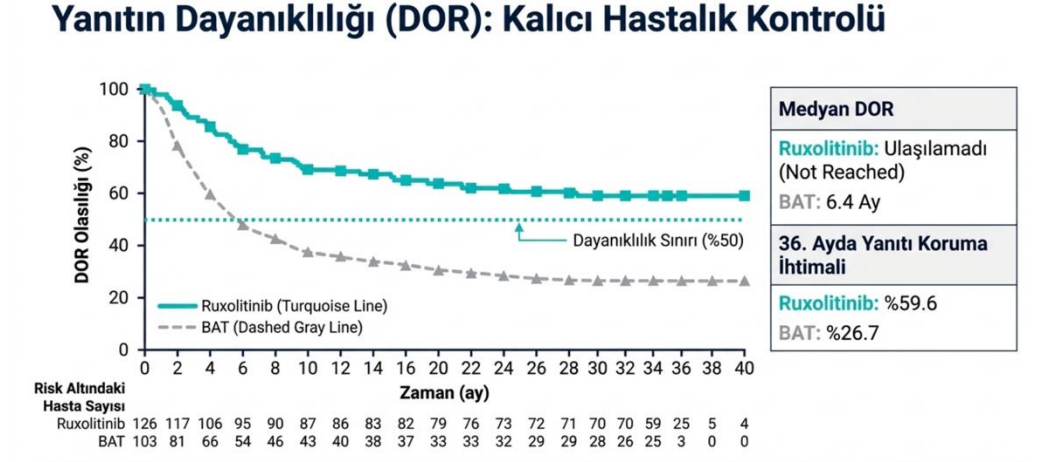
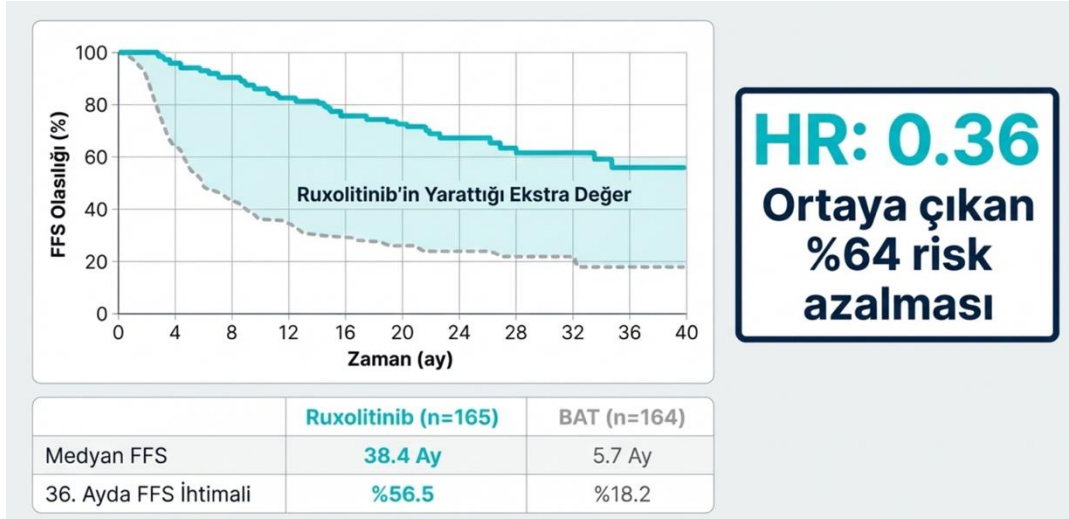
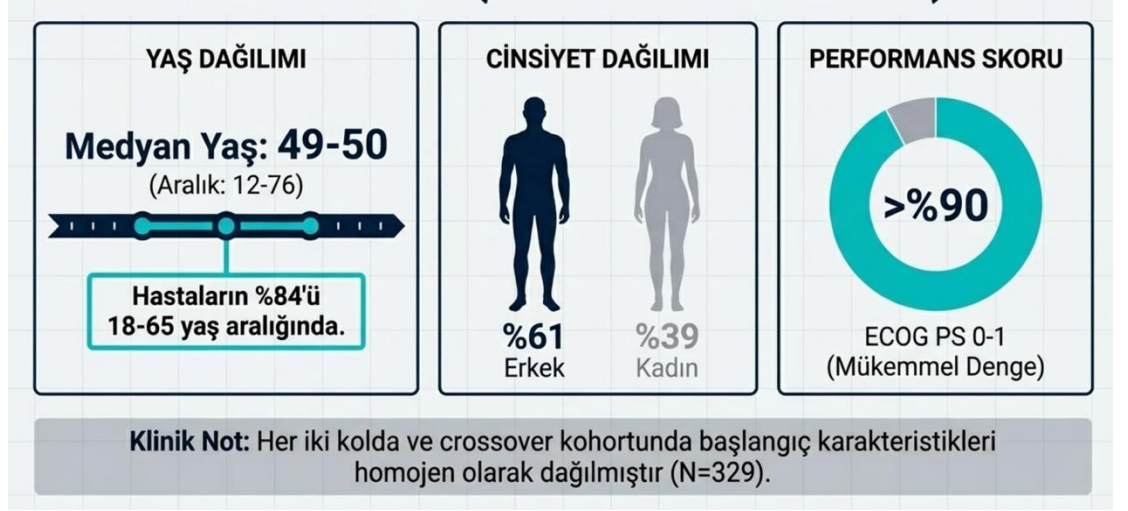
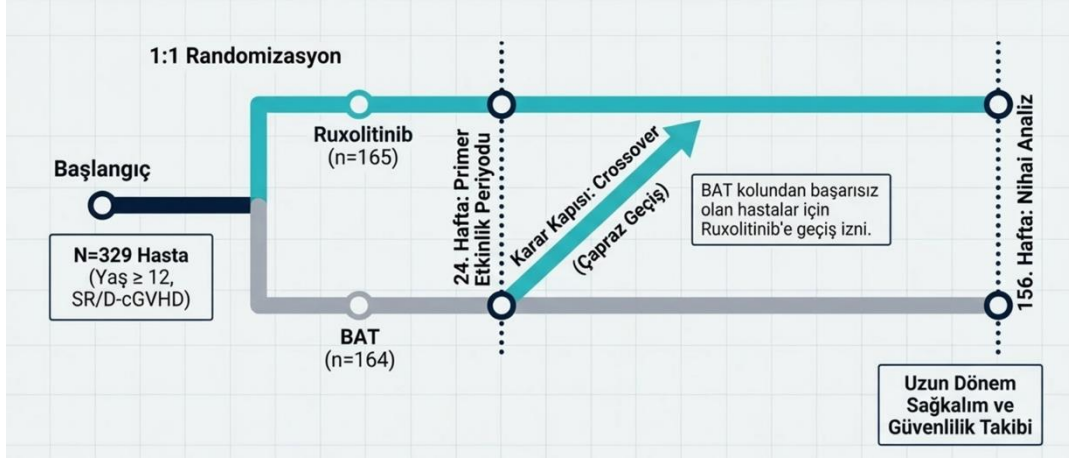


[View Online Article](#)

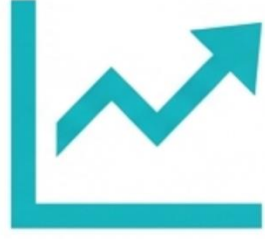
JCO (Journal of Clinical Oncology) 2025 • Faz III Çalışma Nihai Analizi

Steroid Dirençli ve Bağımlı Kronik Graft-Versus-Host Hastalığında (cGVHD) Ruxolitinib

REACH3 Çalışmasının **3 Yıllık** (156 Hafta) Uzun Dönem Etkinlik ve Güvenlilik Sentezi



Çıkarım: Yanıt elde edildikten sonra, Ruxolitinib kullanan hastaların büyük çoğunluğu 3 yıl boyunca bu yanıtı kaybetmedi.



HR: 0.36

**Üstün ve Kalıcı
Etkinlik**

Başarısızlıksız Sağkalımda (FFS)
Mevcut En İyi Tedaviye (BAT)
kıyasla %64 risk azalması.
(Medyan 38.4 aya karşı 5.7 ay).



%81.4

**Kurtarma Gücü
(Crossover)**

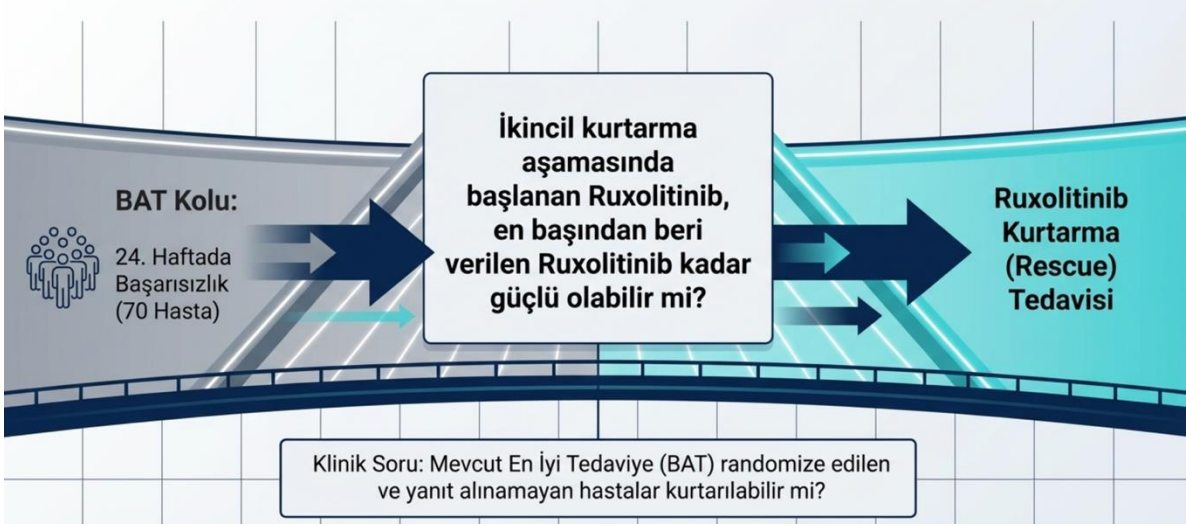
BAT kolunda başarısız olup
Ruxolitinib'e geçen hastalarda
elde edilen En İyi Genel Yanıt
(BOR) oranı.



%55.3

**Steroid Yükünden
Kurtuluş**

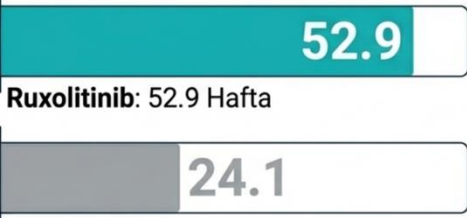
Ruxolitinib kolundaki hastaların
yarıdan fazlası kortikosteroid
kullanımını tamamen bıraktı. Yeni
uzun dönem güvenlik sinyali yok.



Orijinal Ruxolitinib Kolu (24. Hafta)	BAT'tan Geçiş Yapan Crossover Kolu
ORR: %49.7	ORR: %50.0
BOR: %76.4	BOR: %81.4

Vurgulanan Çıkarım: Hastaların %73.3'ü yanıtını 2 yıldan uzun süre korudu. Tedaviye 2. veya 3. basamakta başlanmasından bağımsız olarak, Ruxolitinib aynı derin ve kalıcı yanıtı üretir!

Güvenlilik Bilançosu: Uzun Süreli Kullanım Riski Artırır mı?

Medyan Kullanım Süresi (Maruziyet)	Maruziyet Düzeltmeli Risk (100 PTY Başına Evre \geq 3 Yan Etki)	
 <p>52.9 Ruxolitinib: 52.9 Hafta</p> <p>24.1 BAT: 24.1 Hafta</p>	Ruxolitinib 94.1 Maruziyet Düzeltmeli Risk (100 PTY Başına Evre \geq 3 Yan Etki)	BAT 120.9 Maruziyet Düzeltmeli Risk (100 PTY Başına Evre \geq 3 Yan Etki)
Klinik Yorum Ruxolitinib, BAT'a kıyasla iki katından daha uzun süre kullanılmasına rağmen, zamana göre düzeltilmiş ciddi yan etki riski Ruxolitinib'de BAT'tan daha düşüktür. Toksisite birikimi gözlenmemiştir.		

Yan Etki (AE)	Ruxolitinib	BAT
Anemi	En sık görülen AE (Yönetilebilir)	Pnömoni ile eşit (%15.8)
Pnömoni	Düşük/Yönetilebilir	BAT'ı bıraktıran en sık neden
Enfeksiyonlar (Tüberküloz hariç)	%77.6 (Çoğunluğu Evre 2)	%68.4 (Çoğunluğu Evre 2)
CMV Enfeksiyonu	%10.9	%12.0



Sonuç: Ruxolitinib profilinde yeni veya beklenmedik hiçbir uzun dönem güvenlilik sinyali saptanmamıştır. Tüm yan etkiler beklenen sınırlar içindedir.

**REACH3 çalışmasının 3 yıllık nihai analizi;
Ruxolitinib'in SR/D-cGVHD hastalarında yüksek
fayda/risk oranıyla güvenilir, kalıcı ve uzun
ömürlü bir tedavi olduğunu tartışmasız bir
biçimde kanıtlamaktadır.**

Kortikosteroid direnci veya bağımlılığı geliştiği anda,
zamanlamadan bağımsız olarak **Ruxolitinib'e** geçiş,
hastaların uzun vadeli sağkalımını ve hastalık kontrolünü
maksimize etmenin en kanıtlanmış yoludur.

**“Ruxolitinib, randomize faz 3 veriyle etkinliği kanıtlanmış ve
steroid-refrakter cGVHD'de standart tedavi haline gelmiş ilk
ajandır.”**



- ROCK, "Rho-associated protein kinase" **ROCK (Rho-associated coiled-coil containing kinase)**

- ROCK'ın iki tipi vardır:

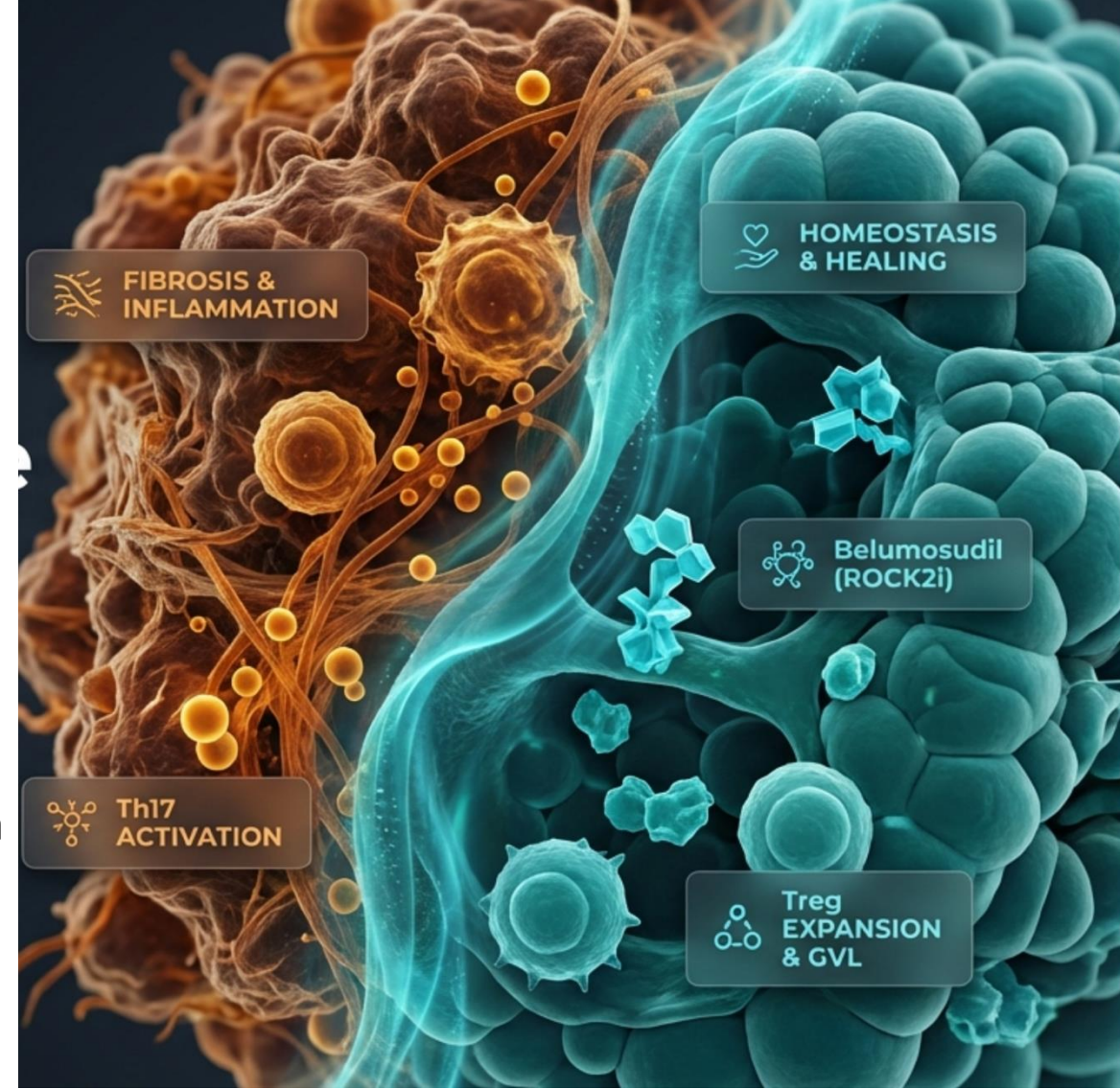
- **ROCK1:**

- **ROCK2:**

- ROCK2, **fibrotik süreçleri yöneten** ve bağışıklık sistemini etkileyen birçok yolu düzenleyen bir proteindir.

- **Profibrotik sinyallerin entegratörü** olan ROCK, fibroblast aktivasyonu ve profibrotik genlerin transkripsiyonunu yönetir.

- **ROCK2 sinyali IL21 ve IL17 gibi proinflamtuvar sitokinlerin düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve bu sitokinler cGVHD patogenezinde merkezi bir rol alır.**



Belumosudil seçici bir oral ROCK2 inhibitörüdür.
Sistemik immün toleransı yeniden inşa eder.

Treg
Hücreleri

Belumosudil

Th17 Hücreleri

ROCK2

Th17/Treg dengesinin kalıcı olarak Treg baskınlığına kaydırılması.

İmmün homeostazın yeniden sağlanması.

Proinflamatuar sitokinlerin (IL21 ve IL17) baskılanması.

ROCK2 inhibisyonu, hücresel mimaride fibroblastik tahribatı durdurur.

ROCK2
(Profibrotik Sinyal Entegratörü)

Belumosudil Blokajı

Fibroblast
Aktivasyonu

Gen
Transkripsiyonu

Sonuç: cGVHD'nin inflamatuvar ve fibrotik bulgularında azalma.

Araştırma Notu: Belumosudil'in etkileri, Graft-Versus-Leukemia (GVL) etkisini koruyan bağımsız bir yolak profili sergilemektedir (çalışmalar sürmektedir).

Belumosudil, cGVHD'nin temelinde yatan hem immünolojik dizilimi hem de doku tahribatını eşzamanlı olarak hedefler.



İmmünolojik Eksen (Sistemik)

Hedef: Patojenik immün yanıt

Mekanizma: Th17'den Treg'e kayış
(IL17/IL21 baskılaması)

Sonuç: İmmün homeostaz ve sistemik tolerans



Doku Ekseni (Lokal)

Hedef: Aşırı doku onarım yanıtı

Mekanizma: ROCK2 üzerinden fibroblast
inaktivasyonu

Sonuç: Fibrotik cGVHD bulgularının gerilemesi

GVL etkisinden ödün vermeden, kapsamlı hastalık kontrolü.

TRANSPLANTATION

Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study

Corey Cutler,¹ Stephanie J. Lee,² Sally Aral,³ Marcello Rotta,⁴ Behyar Zoghi,⁵ Aleksandr Lazaryan,⁶ Aravind Ramakrishnan,⁷ Zachariah DeFilipp,⁸ Amandeep Salhotra,⁹ Wanxing Chai-Ho,¹⁰ Rohtesh Mehta,¹¹ Trent Wang,¹² Mukta Arora,¹³ Iskra Pusic,¹⁴ Ayman Saad,¹⁵ Nirav N. Shah,¹⁶ Sunil Abhyankar,¹⁷ Carlos Bachier,¹⁸ John Galvin,¹⁹ Annie Im,²⁰ Amelia Langston,²¹ Jane Liesveld,²² Mark Juckett,²³ Aaron Logan,²⁴ Levanto Schachter,²⁵ Asif Alavi,²⁶ Dianna Howard,²⁷ Harlan W. Waksal,²⁸ John Ryan,²⁸ David Eiznhamer,²⁸ Sanjay K. Aggarwal,²⁸ Jonathan Iyoub,²⁸ Olivier Schueller,²⁸ Laurie Green,²⁸ Zhongming Yang,²⁸ Heidi Krenz,²⁸ Madan Jagasia,²⁹ Bruce R. Blazar,^{30,*} and Steven Pavletic,^{31,*} on behalf of the ROCKstar Study Investigators

ROCKstar Çalışması: cGVHD Tedavisinde Yeni Bir Dönem

Önceden Yoğun Tedavi Almış
Hastalarda Belumosudil'in
Etkinliği ve Güvenliliği

Cutler C, Lee SJ, Aral S, Rotta M, Zoghi B, Lazaryan A, et al. Blood. 2021;138(22):2278–89.

Dirençli cGVHD Hastalarında Belumosudil'in Değerlendirilmesi: Faz 2 Tasarımı



Hedef Kitle: Daha önce 2-5 basamak sistemik tedavi almış cGVHD hastaları

Randomizasyon (n=132)

Oral Belumosudil
200 mg / Günde Tek Doz (QD)
(n=66)

Oral Belumosudil
200 mg / Günde İki Doz (BID)
(n=66)

Her İki Doz Kolunda da Üstün ve Tutarlı Genel Yanıt Oranı (ORR)

%74

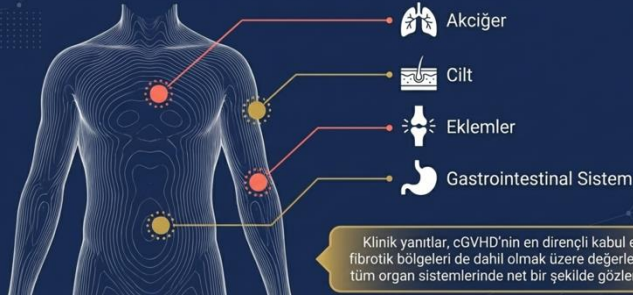
Günde Tek Doz (200 mg QD)
(GA %95, 62-84)

%77

Günde İki Doz (200 mg BID)
(GA %95, 65-87)

Birincil sonlanım noktası olan en iyi ORR, yoğun şekilde önceden tedavi edilmiş bu zorlu hasta popülasyonunda yüksek ve tutarlı bulunmuştur.

Fibrotik Bölgeler Dahil Tüm Değerlendirilen Organlarda Sistemik Yanıt



Erken Elde Edilen Yanıtların Uzun Dönemli Klinik Faydaya Dönüşümü

Belumosudil ile elde edilen klinik yanıtlar kalıcıdır ve uzun dönemli sürdürülebilir bir etki profiline sahiptir.

~54 Hafta

Medyan Yanıt Süresi (DOR)

1 Yıl

%44

En az 1 yıl tedavide kalan hasta oranı

Anlamlı Semptom İyileşmesi ve Kabul Edilebilir Güvenlilik Profili



Hastaların %59-62'si

Lee Semptom Skalası (LSS) ile ölçülen, klinik açıdan anlamlı semptom iyileşmesi bildirilmiştir.



Kabul edilebilir profil

Advers olayların büyük çoğunluğu düşük dereceli olup klinik olarak kolayca yönetilebilir düzeydedir.

Güvenlilik ve yaşam kalitesi verileri, ROCK2 inhibitörünün klinik kullanımını güçlü bir şekilde desteklemektedir.

ROCK2 İnhibisyonu: cGVHD Tedavisinde Kanıtlanmış Yeni Standart

En az iki önceki tedavi hattı (2+ basamak) sonrasında ilerleme kaydeden cGVHD hastalarında resmi olarak onaylanmış çözüm.



ROCKstar verileri, ROCK2 inhibisyonunu yoğun tedavi almış, dirençli hasta grubunda tıbbi literatürce doğrulanmış ve etkili bir tedavi stratejisi haline getirmiştir.

RESEARCH ARTICLE

An open-label study of belumosudil, a selective ROCK2 inhibitor, as second or subsequent line of therapy for steroid-dependent/steroid-resistant chronic GVHD

Yoshihiro Inamoto^{1,2} | Koji Kato³ | Toshiro Kawakita⁴ | Yasushi Onishi⁵ | Ken-ichi Matsuoka⁶ | Soichi Shiratori⁷ | Kazuhiro Ikegame⁸ | Nobuhiko Hiramoto⁹ | Masako Toyosaki¹⁰ | Yuta Katayama¹¹

21 hasta

24. Hf da en iyi ORR %85.7

20 hf süreyle yanıt korunması %72

LSS iyileşme ve steroid azaltılması >%50

ROCKstar Faz 2
2020/2021

%74–77 ORR, çoklu organlarda fibrotik iyileşme ve ~54 hafta yanıt süresi (Cutler C. ve ark., 2021).

FDA Onayı
2021

En az iki önceki sistemik tedavi hattı sonrası cGVHD hastaları için ROCK2 inhibisyonunun onaylanması.

Japonya Faz 3
2024

%85.7 ORR ile Inamoto ve ark. tarafından farklı hasta popülasyonlarında sağlanan tutarlılık ve üstünlük doğrulanması.

ROCK2 İnhibisyonu; yüksek yanıt oranı, organ bazlı kalıcı iyileşme ve yönetilebilir güvenlik kombinasyonu ile ağır cGVHD hastalarının yönetimindeki paradigmayı kalıcı olarak değiştirmiştir.

Japonya Çalışması (Faz 3)

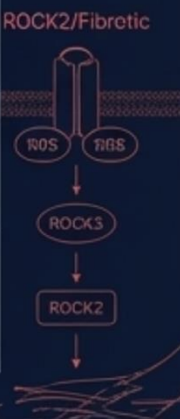
Çok merkezli, ön tedavi almış cGVHD

Protokole özgü Belumosudil optimizasyonu

En İyi Genel Yanıt Oranı (ORR) ve Güvenlilik Profillemesi

Asya popülasyonunda **global validasyon** ve **genişletilmiş etkinlik**

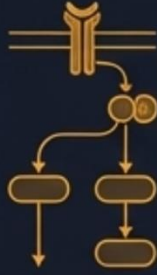
	İbrutinib	Ruxolitinib	Belumosudil
Etki Mekanizması	BTK/ITK İnhibisyonu	JAK1/2 İnhibisyonu	ROCK2 İnhibisyonu
FDA Endikasyonu	≥1 basamak başarısızlığı	≥1 basamak başarısızlığı	≥2 basamak başarısızlığı
Klinik Çalışma (Faz / N)	Faz 1b/2, N=42	REACH3 Faz III, N=329	ROCKstar Faz II, N=132
Genel Yanıt (ORR)	%67	%49.7	%74
Medyan Yanıt Süresi 🕒	12 hafta - Yavaş	3 hafta - Çok Hızlı	5 hafta - Hızlı
Doz Kısıtlayıcı Toksisiteler ⚠️	Yorgunluk, İshal, Kanama riski	Anemi, Trombositopeni, Enfeksiyon	Yorgunluk, ÜSYE, Dispne



Target Map

Baricitinib (JAK1/2 İnhibitörü)

Faz I/II (N=24)
Akciğer hariç tüm organlarda etkili
6 aylık ORR: %79.2
Yan etkiler: ÜSYE,
Hipofosfatemi

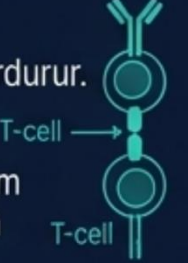


Baricitinib

Abatacept

Abatacept (CD28 Seçici Kostimülasyon Modülatörü)

Faz II (N=36)
T-hücre aktivasyonunu durdurur.
5 aylık ORR: %58
Akciğer (%33) ve göz/eklem (%21) tutulumunda belirgin iyileşme



Ixazomib (Proteazom İnhibitörü)

Faz II (N=50)
6 aylık ORR: %40
12 aylık genel sağkalım: %90



Ixazomib

Axatilimab

Axatilimab (CSF-1R Monoklonal Antikoru)

Faz II (AGAVE-201, N=241)
Monosit ve makrofajların (Phase 3 fibrozis sürücülerini) sağkalımını engeller.
≥2 basamak sonrası 6 aylık ORR: %74 (0.3 mg/kg dozunda)



•Colony Stimulating Factor 1 (Koloni Uyarıcı Faktör 1), aynı zamanda **Macrophage Colony-Stimulating Factor (M-CSF)** olarak da bilinir.

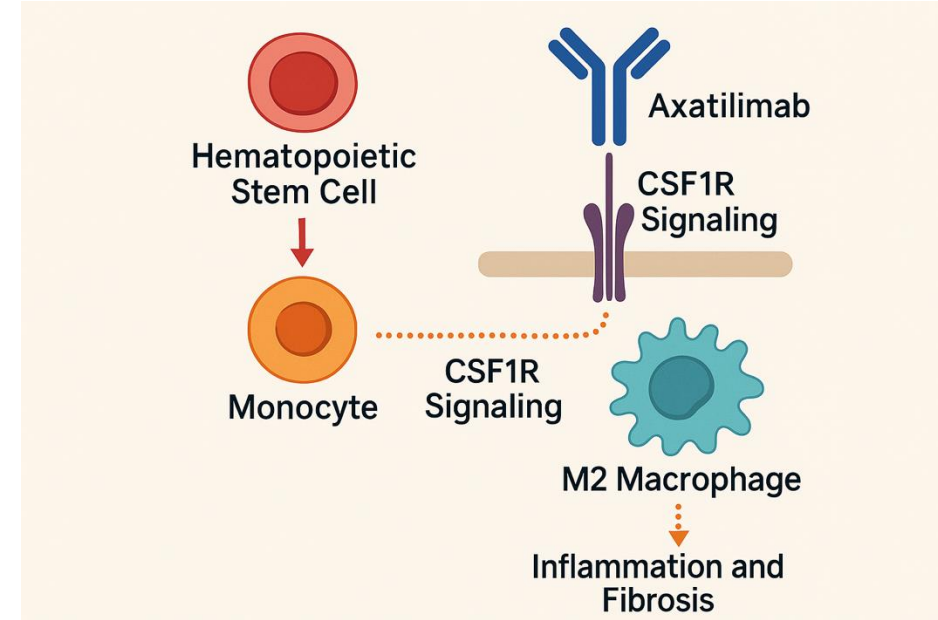
•**Kök hücrelerin, özellikle monosit ve makrofajlara dönüşmesini sağlamak, onların çoğalmasını ve hayatta kalmasını destekler.**

CSF1R sinyallemesi, inflamasyon ve fibroziste rol oynayan monosit ve makrofajları aktive eder.

Axatilimab, koloni uyarıcı faktör 1 reseptörünü (CSF-1R) hedefleyen humanize IgG4 monoklonal antikordur.

CSF-1R'ye bağımlı monosit aktivasyonunu inhibe eder.

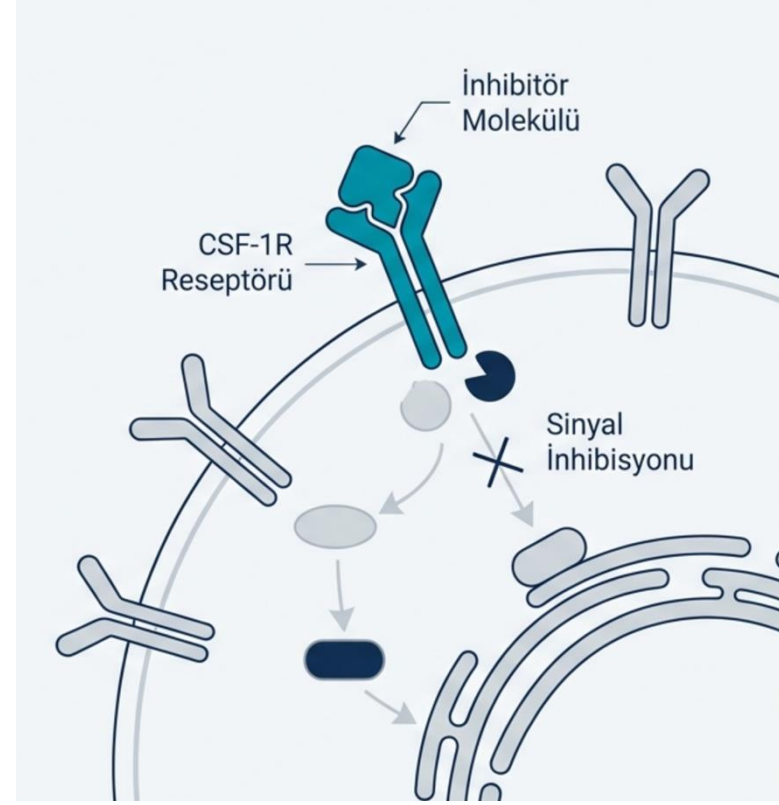
Axatilimab



ORIGINAL ARTICLE

Axatilimab in Recurrent or Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease

D. Wolff, C. Cutler, S.J. Lee, I. Pusic, H. Bittencourt, J. White, M. Hamadani, S. Arai, A. Salhotra, J.A. Perez-Simon, A. Alousi, H. Choe, M. Kwon, A. Bermúdez, I. Kim, G. Socié, S. Chhabra, V. Radojicic, T. O'Toole, C. Tian, P. Ordentlich, Z. DeFilipp, and C.L. Kitko, for the AGAVE-201 Investigators*



Mevcut tedavilere yanıt vermeyen, konvansiyonel tedavi seçeneklerinin tükendiği, organ hasarının ilerlediği çaresiz hasta profili.

Hasta Popülasyonu

Çoklu önceki tedaviler sonrası rekürren veya refrakter cGVHD hastaları

Randomizasyon

Axatilimab 0.3 mg/kg Q2W
n=80

Axatilimab 1.0 mg/kg Q2W
n=81

Axatilimab 3.0 mg/kg Q4W
n=80

Birincil Değerlendirme:
Axatilimab Etkinliği (ORR)

Doz Kohortları Arasında Yüksek ve Tutarlı Yanıt Oranları

AGAVE-201 Çalışmasında En İyi ORR (Objektif Yanıt Oranı)



- Değerlendirilen üç farklı doz kohortunun tamamında klinik olarak anlamlı ORR elde edilmiştir.
- Bu oranlar, yoğun tedavi almış bir hasta grubu için dikkat çekici bir etkinlik düzeyini işaret etmektedir.

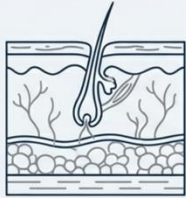
Kalıcı Etkinlik ve Anlamlı Semptomatik İyileşme



Yanıtlar son derece kalıcıdır; yanıt veren hastalarda medyan yanıt süresi 1 yılın üzerindedir ve bu süreç belirgin semptomatik rahatlama ile birlikte seyretmektedir.

Konvansiyonel Tedaviye Dirençli Organlarda Derin Yanıtlar

Konvansiyonel Tedaviye Dirençli



Fibrotik cGVHD lezyonlarında klinik düzeyde gerileme ve iyileşme.

Konvansiyonel Tedaviye Dirençli



Yönetimi en zorlu komplikasyonlardan biri olan pulmoner tutulumda belirgin yanıt.

Yanıtlar sadece sistemik düzeyde kalmamış, spesifik olarak tedavisi en zorlu organ tutulumlarında da çoklu organ yanıtı olarak gözlenmiştir.

Advers Olay ⚠️	Karakteristik 🔍	Yönetim Stratejisi ✅
Karaciğer enzimlerinde yükselme	Sınıfa özgü toksisite, geçici.	Bu advers olaylar genellikle doz modifikasyonları ile son derece yönetilebilir düzeydedir. Tedavi kesintisi nadirdir.
Kreatin Fosfokinaz (CPK) düzeylerinde yükselme	Sınıfa özgü toksisite, geçici.	

Güvenlilik profili farklılık gösterse de, öngörülebilir ve standart klinik prosedürlerle kontrol edilebilir yapıdadır.

Faz 2 Başarısından Faz 3 Vizyonuna Geçiş

AGAVE-201 (Faz 2)

- Kanıtlanmış yüksek ORR (%50-74).
- Zorlu organlarda derin ve 1 yılı aşan kalıcı yanıtlar.
- Yönetilebilir profil.

Yeni Ufuk (Faz 3)

Soru: Bu umut verici strateji, standart tedavilere karşı geniş bir popülasyonda nasıl performans gösterir?

Hedef: Axatilimabı doğrudan karşılaştırmalı, uzun dönemli bir düzlemden konumlandırmak.

Avrupa Odaklı Genişletilmiş Pivotal Faz 3 Çalışması (NCT06821542)



Başta Avrupa olmak üzere genişletilmiş yürütme ağı. Yaklaşık 300 hastanın 300 hastanın dahil edilmesi planlanmaktadır.



Randomize dizayn. Axatilimab, 'En İyi Mevcut Tedavi' (BAT - Best Available Therapy) kolları ile doğrudan karşılaştırılmaktadır.



Güçlü bir referans tedavisine karşı axatilimabın net üstünlüğünü ve uzun dönem profilini değerlendirmek.



Research paper

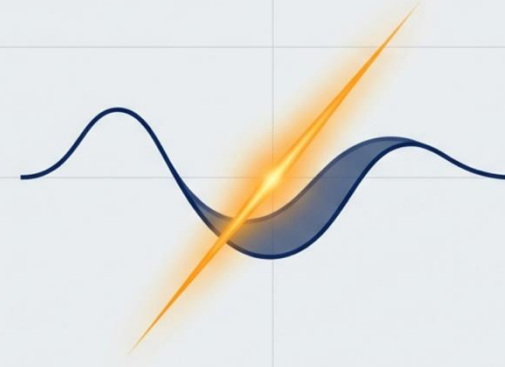
Treatment of steroid-refractory acute/chronic graft versus host disease: A single-center real-world experience of ruxolitinib in combination with extracorporeal photopheresis in a high-risk population

V. Wais, A. Gantner, K. Strauss, A. Neagoie, C. Weidt, J. Schnell, H. Döhner, D. Bunjes, E. Sala *

Bone Marrow Transplantation Unit, Department of Internal Medicine III, University Hospital of Ulm, Ulm, Germany

Neden Kombinasyon?

Hastalığın karmaşık patofizyolojisi, tek bir yolağı hedeflemekten ziyade çok yönlü ve sinerjik immünmodülatör yaklaşımları zorunlu kılmaktadır.



Yüksek Riskli SR-cGVHD Tedavisinde Yeni Bir Paradigma

Ruxolitinib ve Ekstrakorporeal Fotoferez (ECP) Kombinasyonu: Gerçek Yaşam Verileri

Neden Kombinasyon?

Hastalığın karmaşık patofizyolojisi, tek bir yolağı hedeflemekten ziyade çok yönlü ve sinerjik immünmodülatör yaklaşımları zorunlu kılmaktadır.

Ruxolitinib

JAK1/2 inhibisyonu ile sistemik enflamatuvar sitokin fırtınasının ve T-hücre aktivasyonunun baskılanması.

ECP

Apoptotik hücrelerin infüzyonu ile tolerojenik dentritik hücrelerin ve düzenleyici T-hücrelerinin (Treg) uyarılması.



Güçlü Sinerji

Hedefe yönelik sistemik kontrol + Ekstrakorporeal immün tolerans.



27 Hasta

Tek merkezli, retrospektif, gerçek yaşam verisi. Yüksek riskli SR-cGVHD popülasyonu.



Ruxolitinib + ECP

Eşzamanlı kombinasyon tedavisi stratejisi.

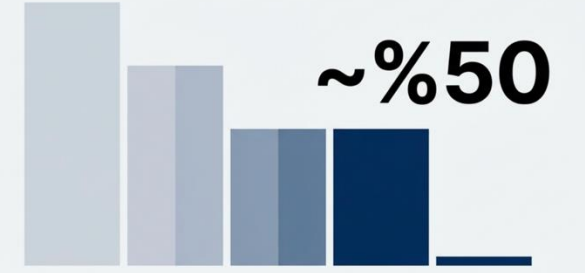
2x10 mg



24. ve 48. Hafta

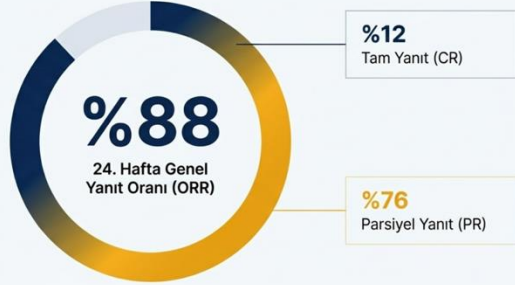
Yanıt oranları (ORR), steroid kesilme durumu, organ bazlı yanıtlar ve toksisite analizleri.

Kortikosteroid Bağımsızlığına Giden Yol



Steroid Kesilme Oranı: Katılımcıların yaklaşık %50'sinde kortikosteroid tedavisi tamamen sonlandırılmıştır. Ruxolitinib ve ECP kombinasyonu, yalnızca hastalık kontrolü sağlamakla kalmayıp, ciddi morbidite kaynağı olan steroid yükünü de dramatik şekilde hafifletmektedir.

Kombinasyon tedavisi, yüksek riskli kohortta ilk 6 ay içinde hastaların büyük çoğunluğunda çok güçlü bir klinik aktivite göstermiştir.



Tedaviye verilen yanıt zamanla derinleşmektedir.



Yanıtlar Kalıcıdır.

Tedavinin 1. yılına yaklaşırken Genel Yanıt Oranı (ORR) %94'e ulaşmış; başlangıçta elde edilen klinik faydanın korunmakla kalmayıp daha da derinleştiği kanıtlanmıştır.

Kombinasyon, özellikle cilt tutulumunda çok yüksek yanıt oranları sağlarken, gastrointestinal (GI) tutulumda yanıtlar daha sınırlı kalmıştır.

Belirgin Yanıt.

Yanıtlar en belirgin şekilde cilt tutulumu olan hastalarda gözlenmiş, doku düzeyinde yüksek iyileşme kaydedilmiştir.

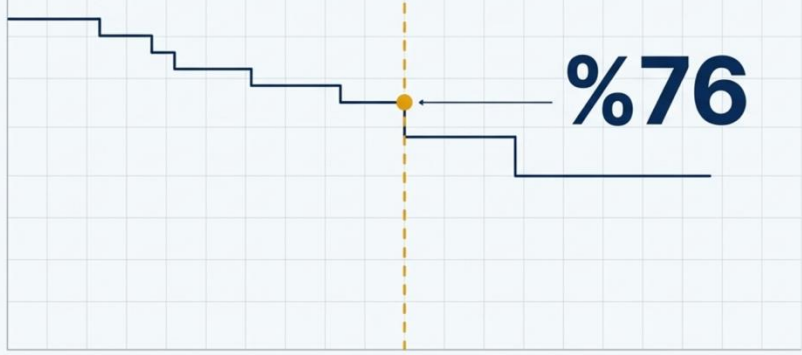


Sınırlı Etki.

Gastrointestinal (GI) tutulum gösteren vakalarda elde edilen yanıtlar, cilt tutulumuna kıyasla daha sınırlı kalmıştır.

Sağkalım Avantajı (1 Yıllık OS)

Yanıt Veren Hastalarda 1 Yıllık Genel Sağkalım (OS) Oranı.



Tedaviye yanıt veren SR-cGVHD hastalarında kombinasyon yaklaşımı, beklenen sağkalım süresini anlamlı ölçüde uzatarak gerçek klinik fayda sağlamıştır.



Yüksek ve Kalıcı Etkinlik
48. Haftada **%94 ORR** ve cilt tutulumunda majör iyileşme. Yanıt verenlerde **%76** 1-Yıllık Genel Sağkalım.



Yaşam Kalitesinde Artış
Hastaların **%50**'sinde steroid tedavisinin tamamen kesilmesi (steroid-sparing etki).



Kabul Edilebilir Güvenlilik
Evre IV sitopeniler ve enfeksiyon riskine rağmen öngörülebilir ve yönetilebilir toksisite profili.

Bu gerçek yaşam verileri; ruxolitinib ve ECP kombinasyonunun, yüksek riskli SR-cGVHD hastaları için sadece kurtarma tedavisi değil, aynı zamanda son derece etkili ve potansiyel bir standart tedavi stratejisi olduğunu desteklemektedir.

Gözlenen Yan Etkiler

- ! - Evre IV Sitopeniler
- ! - Enfeksiyon Komplikasyonları



Klinik Yorum & Yönetilebilirlik

Toksosite profili yönetilebilir düzeydedir. Gözlenen yan etkiler, her iki ajanın bilinen güvenlik profilleriyle ve literatürdeki önceki ruxolitinib/ECP deneyimleriyle tam bir uyum içindedir. Ekstra veya beklenmeyen bir toksisite sinyali gözlenmemiştir.

- Her hasta farklı → tedaviyi bireyselleştir
- Başarı yalnızca CR değil, **fonksiyonel kazanım ve steroidten kurtulmada önemli**
- Tedavi başarısı = yanıt + steroid azaltımı + yaşam kalitesi artışı
- Hastayı daima izle
- Enfeksiyon riskine dikkat

- ❑ Hastaya en uygun ilacı seçmek için belirli biyobelirteçler eksiktir.**
- ❑ Hangi ajanların organ spesifik etkileri olduğu tam olarak bilinmemektedir.**
- ❑ İdeal tedavi sıralaması bilinmemektedir**
- ❑ Onaylanmış ilaçların kullanım sırası, çoğunlukla klinik deneylerdeki hasta seçim kriterlerine dayanmaktadır.**
- ❑ FDA onaylı olmayan, ancak yaygın olarak kullanılan diğer tedavilerin etkinliği değişkenlik göstermektedir.**
- ❑ FDA onaylı ilaçlar önemli ilerleme sağladı ancak cGVHD'yi tamamen ortadan kaldırmıyor.**
- ❑ Sonuç olarak, cGVHD tedavisinde ilerleme sağlanmış olsa da, tam bir iyileşme halen nadirdir.**

Yeni tedaviler geliştirilirken, hızlı ve etkili bir yanıt oluşturabilecek ilaçlara olan ihtiyaç devam etmektedir.

Teşekkürler..