

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Utilisation du ruxolitinib dans la GVH aigüe cortico-résistante de l'enfant : une étude multicentrique du groupe pédiatrique de la SFGM-TC

Louise Laisné (Rennes), Bénédicte Neven (Necker-Paris), Jean-Hugues Dalle (R Debré-Paris),
Claire Galambrun (Marseille), Maxime Esvan (Rennes), Cécile Renard (Lyon), Fanny Rialland
(Nantes), Anne Sirvent (Montpellier) et Virginie Gandemer (Rennes)

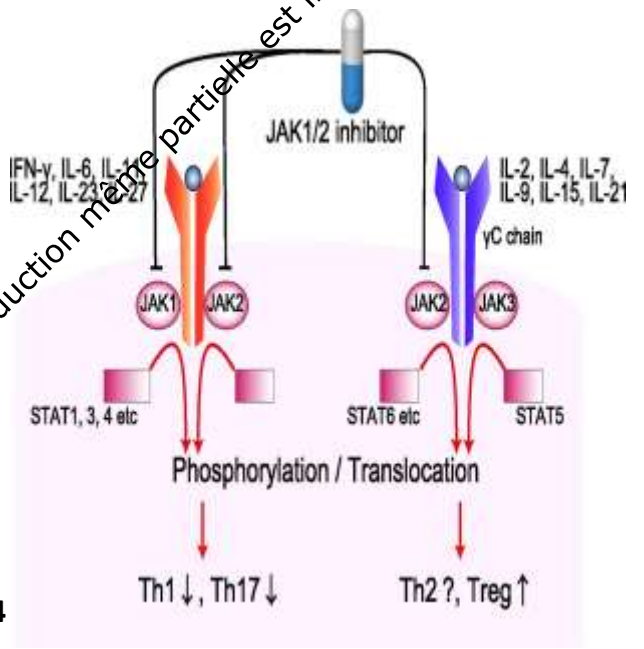


Ruxolitinib (Jakavi®) et GVH

Inhibiteur JAK 1/2

- Per os: cp (5mg, 15mg, 20mg)
- Absorption rapide (C max en 1h), élimination urinaire (74%) et métabolisé par le CYP450

Teshima T . *JAK inhibitors: a home run for GVHD patients?* Blood 2014



DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Utilisation du ruxolitinib

- **AMM:** sd myéloprolifératifs de l'adulte
- **Dans le traitement de la GVH**
 - Chez l'adulte : Étude multicentrique rétrospective incluant 54 patients
Zeiser R, Leukemia 2015
 - En pédiatrie : Étude unicentrique rétrospective incluant 11 enfants
Khandelwal, BBMT, 2017

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Etude SFGM-TC pédiatrique fin 2015 : quelle utilisation du ruxolitinib en pédiatrie dans la GVHa cortico-résistante?

2018 © Congrès de la SFGM - TC -- Droits réservés

© Congrès de la SFGM - TC -- Droits réservés

- Toute reproduction même partielle est interdite

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Matériel et méthodes (1)

- Étude **nationale** rétrospective, de Août 2013 à Janvier 2017
- **Critères d'inclusion** :
 - Âge ≤ 18 ans le jour de la greffe
 - Ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 - Présentant une GVHa de grade ≥ 2
 - Résistant à un traitement par corticoïdes depuis ≥ 1 semaine à ≥ 1 mg/kg /j
 - Traités par Jaxolitinib pour la GVHa en 2^{ème} ligne ou plus

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Matériel et méthode (2)

Critères d'évaluation :

- Réponse complète (RC) : absence de symptôme relatif à la GVH
- Réponse partielle (RP) : amélioration d'au moins un stade de la sévérité de la GVH dans un organe sans détérioration dans aucun autre organe
 - Une réponse devait durer au moins 3 semaines
- **Echec du traitement**
 - Absence d'amélioration de la GVH
 - Détérioration de la GVH ≥ 1 stade, développement de manifestations de la GVH dans un organe non affecté auparavant
 - Utilisation de tout agent supplémentaire pour contrôler la maladie

Démographie

15 centres : 31 enfants recensés

- Lyon :2
- Marseille : 3
- Montpellier :1
- Nantes :1
- Paris RDB : 5
- Paris Necker : 11
- Rennes : 8

Table 1. Patient demographics

Variables	absolute number (%)
Gender	
Female	8 (25,8)
Male	23 (74,2)
Disease	
Acute leukemias (AML/ALL)	7 (35,5)
Other haematological malignancies	3 (9,7)
Myelosuppression	2 (6,5)
Immune deficiency	11 (35,5)
Metabolic diseases **	2 (6,5)
Others ***	2 (6,5)
CMV Status	
R-/D-	10 (32,3)
R-/D+	5 (16,1)
R+/D-	6 (19,4)
R+/D+	10 (32,3)
Source of stem cells	
Bone marrow	22 (71)
cord blood unit	7 (22,6)
peripheral stem cells	1 (3,2)
Bone marrow + cord blood unit****	1 (3,2)
Conditioning	
TBI+	6 (19,4)
TBI-	25 (80,6)

*1 chronic congenital neutropenia , 1 Purtilo syndrome, 2 IPEX syndrome , 1 Wiskott-Aldrich syndrome, 6 severe immunodeficiency

** 1 krabbe disease, 1Hurler disease

*** 1 Thalassemia, 1 X-linked alveolar proteinosis

**** Cord blood unit from the pregnancy of her sister, bone marrow donor

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés
 2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés
 Toute reproduction même partielle est interdite

GVH

Diagnostic de GVH : 22 jours
[10 à 165] après la greffe

Début du ruxolitinib :
110 jours [17 à 218] après la
greffe

Table 2. GVHD characteristics

Variable	Absolute number (%)
Maximum grade of aGVHD	
1	0 (0)
2	7 (22.6)
3	14 (45.2)
4	10 (32.3)
Grade of aGVHD at D1 of ruxolitinib	
1	0 (0)
2	12 (38.7)
3	14 (45.2)
4	3 (9.7)
Not available	2 (6.5)
aGVHD prophylaxis	
Cyclosporin A	5 (16.1)
Cyclosporin A + Cellcept	13 (41.9)
Cyclosporin A + MTX	4 (12.9)
Other*	9 (29)

*mycophenolate mofetil and methylprednisolone (n = 2); cyclosporin A (CSA), methylprednisolone and anti-thymoglobulins (AATG) (n = 1); CSA and ATG (n = 1); **ex vivo** T depletion (n = 1); mycophenolate mofetil and tacrolimus (n = 1); CSA, mycophenolate mofetil and methylprednisolone (n = 1); CSA, mycophenolate mofetil, methotrexate and rapamycin (n = 1); CSA and rituximab (n = 1)
aGVHD :acute graft versus host disease
MTX: methotrexate

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Caractéristiques de la GVH

Organes atteints

- **15/31 (48,4%) : atteintes multiples**
- **21 (67,7%) avec atteinte digestive**

Gestion de la GVHa corticorésistante avant introduction du ruxolitinib

- **2 agents immunosuppresseurs [1 à 9], n=29**
 - 3 [2-9] entre 2013-2015, n=20
 - 2 [1-4] entre 2016-2017, n=9

DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



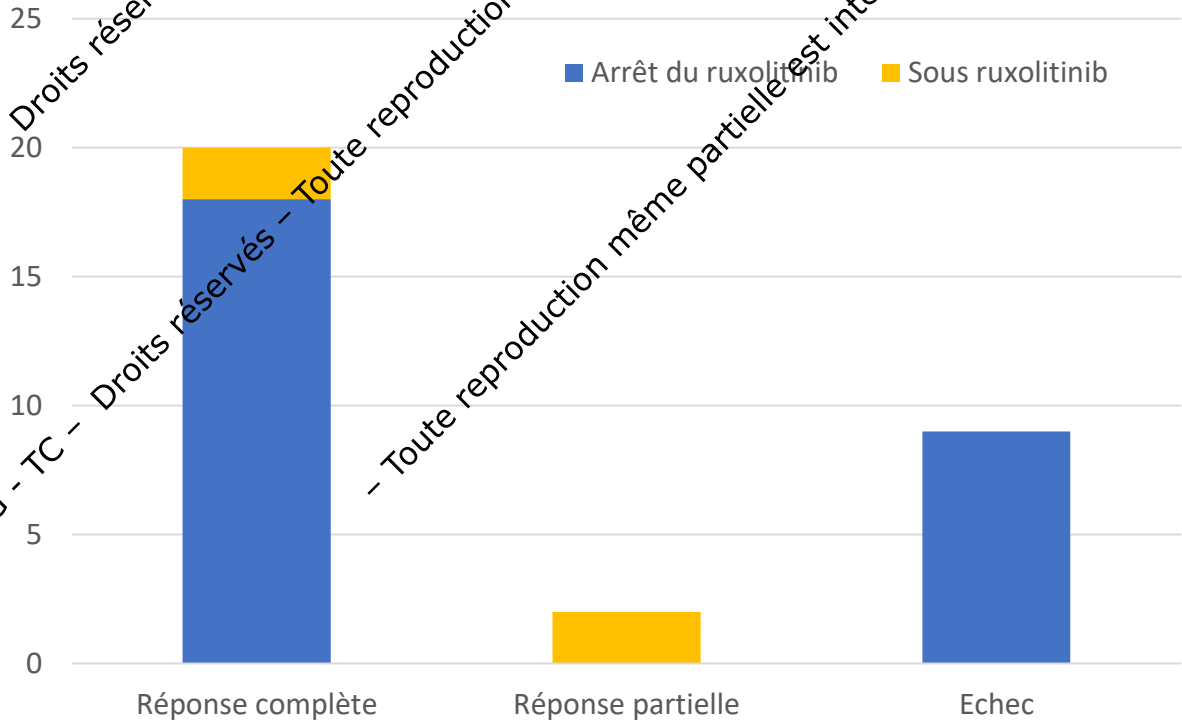
Taux de réponse

RC

- 6 patients à J28
- **20 patients (64,5%) avec une médiane de 41 jours [5 à 93]**
- 16/18 sans rechute à l'arrêt du ruxolitinib après 216 jours [70 à 645]

RP : meilleure réponse à J34 et J101

Echec : durée médiane de trt de 163 jours [43 à 236]



DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Survie

- **24 / 31 (77%)** patients sont vivants après une médiane de suivi de **685 jours** [177 à 1183] après la greffe
 - 2 décès par aggravation de la GVH
 - 2 cas de rechute de la pathologie initiale
 - 2 cas d'infection
 - 1 rejet de greffe

Facteurs prédictifs de réponse ?

Table 3. Univariate analysis for the association of baseline characteristics and CR to ruxolitinib

	PR/failure	Patients with CR	OR [IC95%]	p
Number of patients	11	20		
Age				p = 0.3815
< 2 years	1	6	1	
2 - 10 years	6	10	0.28 [0.03; 2.90]	
> 10 years	4	4	0.17 [0.01; 2.09]	
Weight				p = 0.8712
< 15 kg	3	7	1	
15-30 kg	6	9	0.64 [0.12; 3.53]	
> 30 kg	2	4	0.86 [0.10; 7.51]	
Isolated skin aGVHD				p = 0.3031
No	10	15	1	
Yes	1	5	3.33 [0.34; 32.96]	
GI aGVHD				p = 0.7172
No	4	6	1	
Yes	7	14	1.33 [0.28; 6.33]	
Source of stem cells				p = 0.7306
Bone marrow	8	13	1	
2 cord blood units	0	1	1.97 [0.02; 207]	
Peripheral stem cells	0	1	1.97 [0.02; 207]	
Bone marrow + cord blood unit	2	0	0.13 [0.00; 5.75]	
Cord blood unit	1	5	2.31 [0.27; 19.60]	

2018 © Congrès de la SFMG - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

Facteurs prédictifs de réponse ?

Table 3. Univariate analysis for the association of baseline characteristics and CR to ruxolitinib

	PR/failure	Patients with CR	OR [IC95%]	P
Number of patients	11	20		
Gender				p=0.0855
F	0		1	
M	11	12	0.06 [0.00; 1.47]	
regimen with TBI				p = 0.9025
Yes	8	16	1	
No	3	4	1.12 [0.17; 7.40]	
Number of immune suppressive agents before use of ruxolitinib				p = 0.4074
2 or less	6	10	1	
3 or more	5	10	2.00 [0.39; 10.31]	
Grade of aGVHD*				p = 0.3754
2	2	10	1	
3	6	8	0.27 [0.04; 1.70]	
4	1	2	0.40 [0.02; 6.85]	

PR: partial response

CR: complete response

aGVHD: acute graft versus host disease

F: female

M: male

TBI: Total body irradiation

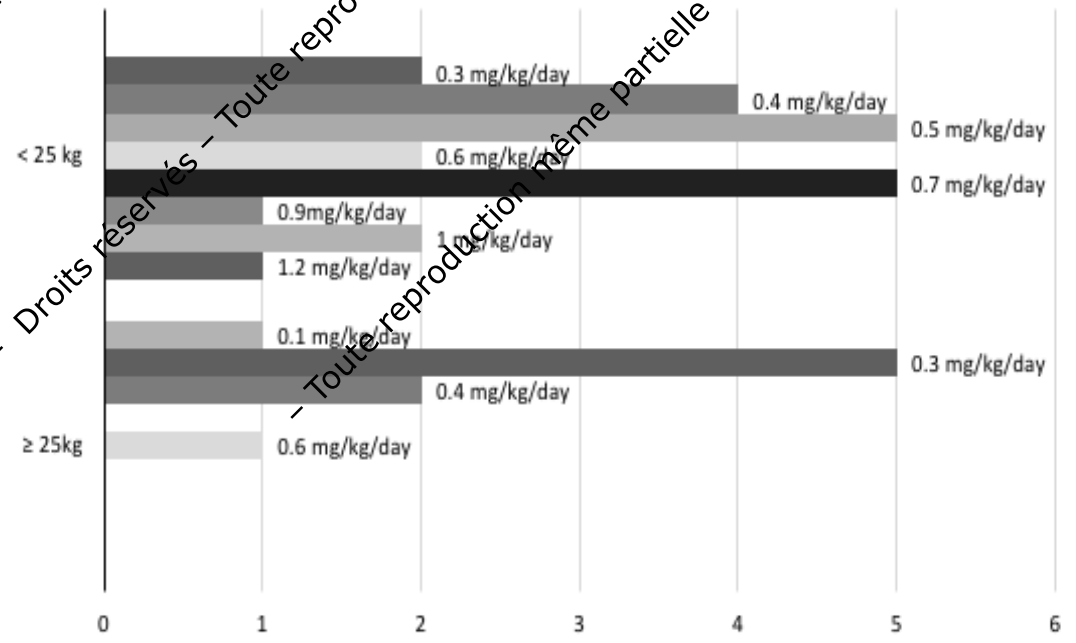


Posologie initiale

- 2,5 mg, 5mg ou 10 mg/poïse
- 2 administrations PO par jour

→ La dose initiale était de 0,5 mg/kg/j
[0.1 mg/kg/j à 1.2 mg/kg/j]

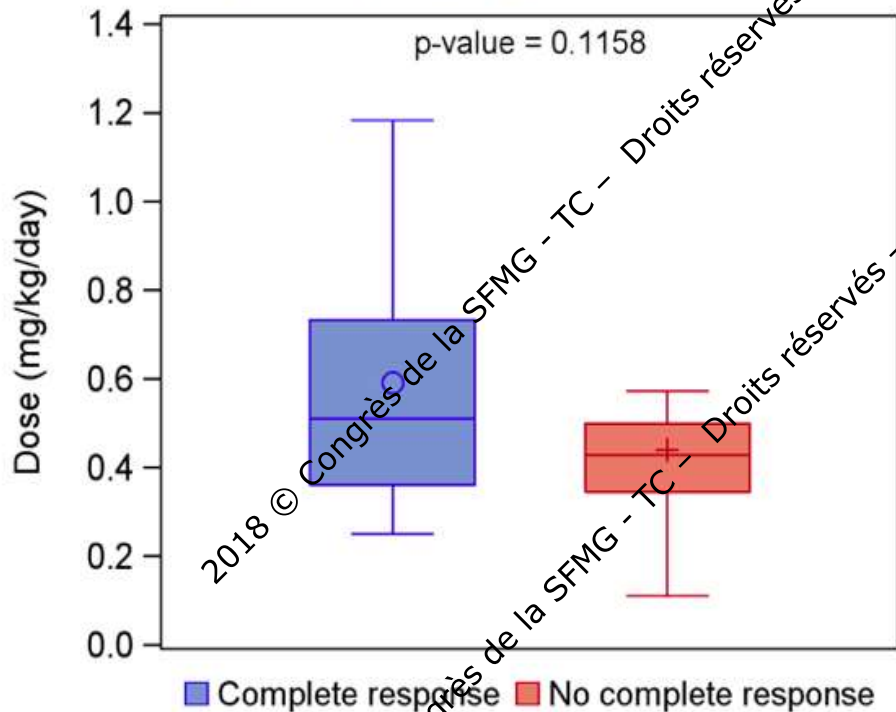
Figure 1. Initial dosage of ruxitinib



© Congrès de la SFGM - TC - Droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite

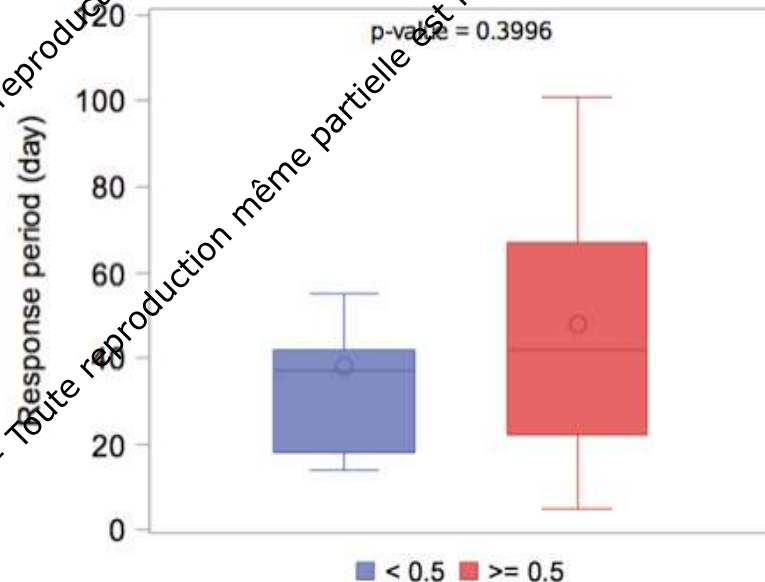
Relation dose / efficacité

Figure 2. Dosage of ruxolitinib according to the response



Relation dose / délai de réponse ?

Figure 3. response time according to the initial dosage of ruxolitinib (mg/kg/day)





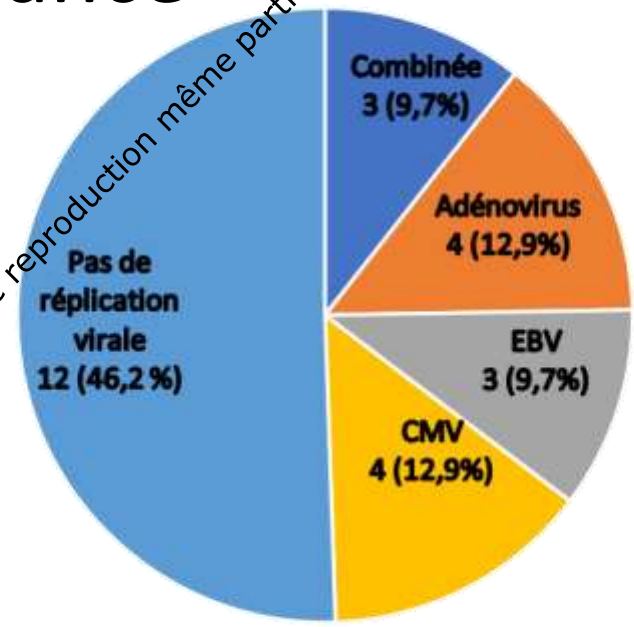
Toxicité / tolérance

Réplication virale :

- 14 /26 (53,8%)

Cytopénies :

- Pas de neutropénie ou anémie
- 3 cas de thrombopénie nécessitant une diminution de la dose de ruxolitinib (2/3 en CR)



DU 21 AU 23
NOVEMBRE
2018

18^e
CONGRÈS
DE LA
SFGM-TC
Corum de Montpellier



Conclusion

- **64,5% de RC obtenue en 1,5 mois et 77% de survie à 2 ans**
- Efficacité sur GVH digestive
- Efficacité sur les GVH sévères (77,5% grade 3-4)
- Utilisé en 3^{ème} voire 2^{ème} ligne sans rechute à arrêt dans ≈90%
- Possible chez le petit enfant

MAIS

- Pas de facteur prédictif d'efficacité
- La posologie initiale reste à déterminer, intérêt de dosages sanguins ?