



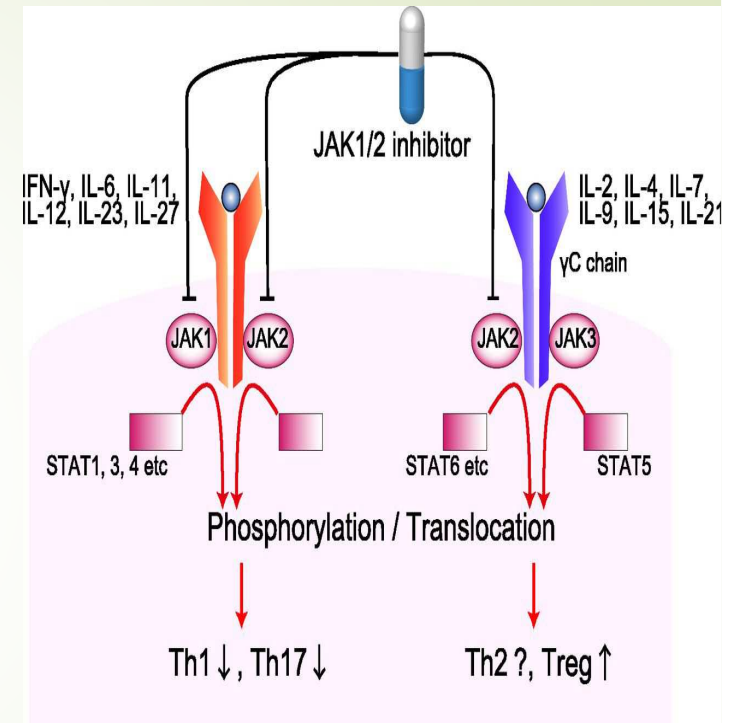
# **Ruxolitinib et GVHa corticorésistante en pédiatrie**

9 novembre 2018

Pr GANDEMER.V / LAISNÉ. L (interne)

# Le ruxolitinib dans la GVH

- Ruxolitinib (Jakavi®) = Inhibiteur de JAK1/2
- Protéines STAT = substrats des Janus Kinases
- L'inhibition de STAT3 diminue:
  - l'activation de l'IL-17, IL-21 et IL-22
  - l'expansion T
  - la production de cytokines pro-inflammatoires en favorisant la voie T Reg FoxP3+
- Protéine JAK également impliquée dans la survie cellulaire des lymphocytes T, dans l'activation des polynucléaires neutrophiles et dans la maturation des cellules dendritiques



Carniti C, Clin Cancer Res 2015

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

Choi J, Plos one 2014

# Utilisation du ruxolitinib

## ➤ AMM dans 2 indications :

- Traitement de la SM ou autres symptômes chez l'adulte atteint de myélofibrose, Vaquez, thrombocytémie essentielle
- Traitement des adultes atteints de la maladie de Vaquez, résistants ou intolérants à HU

## ➤ Posologie initiale

- 15 mg 2 fois par jour dans la myélofibrose
- 10 mg 2 fois par jour dans la polyglobulie de Vaquez
- Dose modifiée en fonction de l'efficacité et de la tolérance
- Une diminution progressive de la dose doit-être envisagée avant l'arrêt du ruxolitinib du fait d'un effet rebond
- Adaptations posologiques en cas d'insuffisance hépatique ou de traitements associés inhibiteurs du CYP3A4



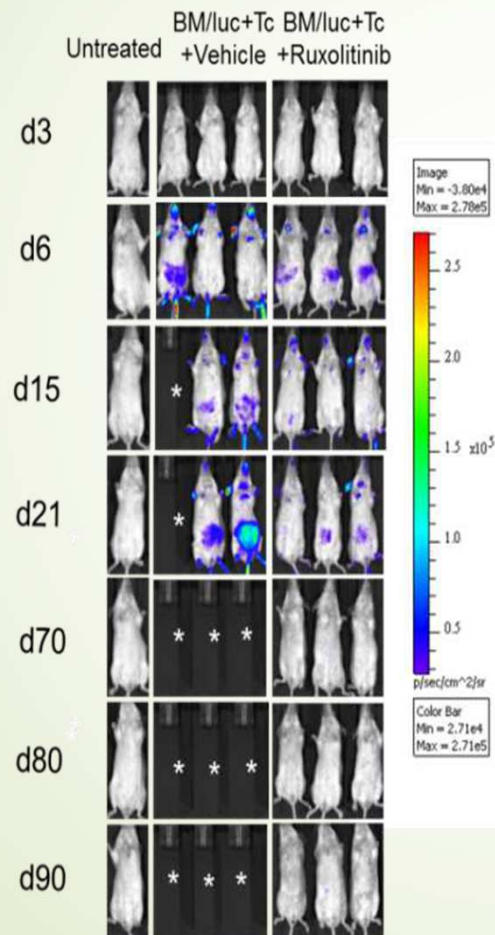
# Pharmacocinétique

- Absorption rapide, C max en 1h environ, Vd moyen de 75L
- Métabolisé principalement par le cytochrome P450 3A4, molécule mère prédominante , 2 métabolites majeurs et 6 mineurs
- Éliminé sous forme de métabolites par voie urinaire (74%) et dans les fèces. Demi-vie d'élimination de 3h environ

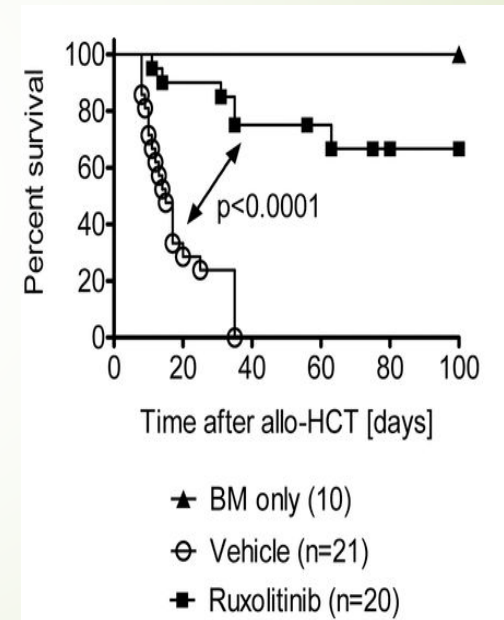
## Effets indésirables

- **Hématologiques** : anémie, thrombopénie, neutropénie, événements hémorragiques (effets sur GCSF, TPO,EPO,GMCSF)
- **Non hématologiques** : étourdissements, céphalées, constipation et hypertension
- Infections bactériennes, fongiques et virales

# Effacité du ruxolutinib dans la GVHa chez la souris



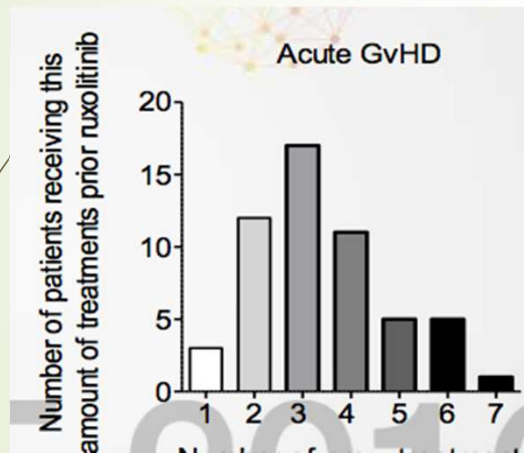
\* Died due to acute GVHD



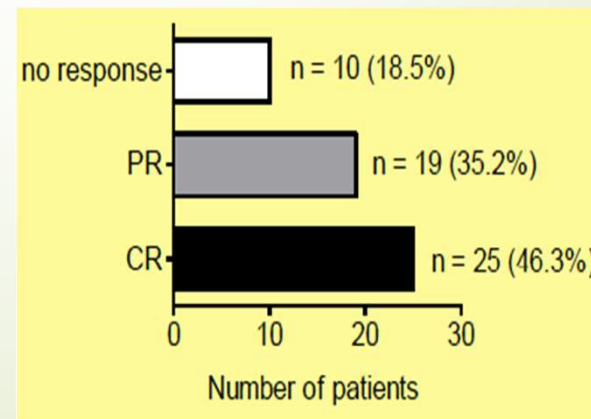
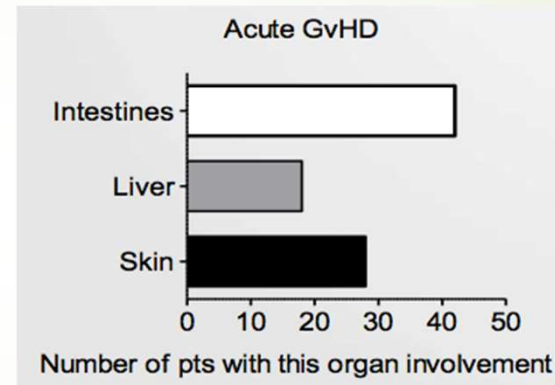
Spoerl S. et al. Blood 2014

# Étude chez l'adulte :

- Étude multicentrique rétrospective incluant 54 patients atteints de GVHa corticorésistante (63 atteintes multiples et 72% grade 3-4)



- Résultats:**
  - Ruxolitinib



Zeiser R, Leukemia 2015



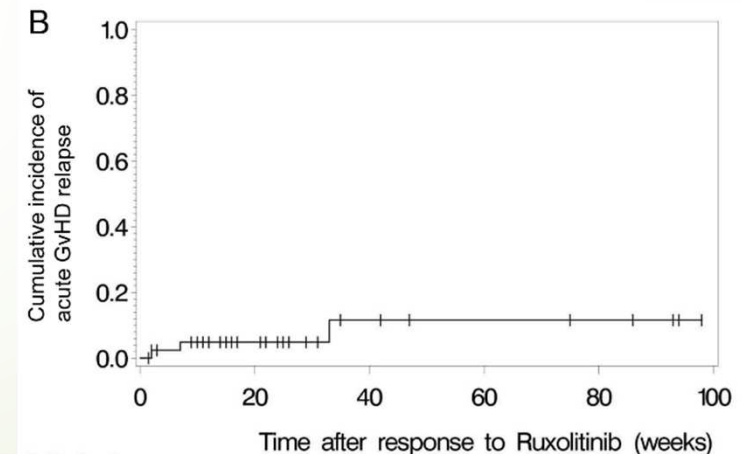
➤ Délais médian de réponse : 1,5 (1-11) semaines

➤ Effets secondaires:

➤ réactivation CMV (18/54), mais traitable sans arrêt

➤ cytopénie (30/54) dont sévères (21/54) mais 28/30 présentes au préalable

➤ Peu de rechute de GVHa



➤ Pas excès de rechute cancer (9,2%) à 6 mois de suivi médian



# Utilisation du ruxolitinib chez l'enfant

## ➤ Etude de Loh et al (PBC, 2015) :

- 28 patients atteints de tumeurs solides réfractaires, 21 de pathologies hématologiques réfractaires (**phase I du COG**)
- Administration du ruxolitinib aux doses de 15, 21, 29, 39 et **50 mg/m<sup>2</sup> 2 fois par jour**
- C<sub>max</sub> et AUC augmentaient proportionnellement à la dose administrée
- Pic de concentration atteint en 1h, Vd moyen = 59,4L

## ➤ Etude de Khandelwal et al (BBMT, 2017) :

- **Utilisation du ruxolitinib dans les GVH aiguës cortico-résistantes de 11 enfants**
- Après 1 mois, 1 enfant en réponse complète, 4 en réponse partielle, 2 ne répondaient pas, 4 étaient non évaluables
- Effets indésirables : neutropénies, thrombopénies, complications infectieuses (EBV, Adenovirus, BK virus)



# Utilisation chez enfant

- ▶ **Starting dose of 5 mg /day to ensure safety.**
  - ▶ Can increase dose in the absence of toxicity (5 mgx 2/j ; 10 mg x2 / j)
- ▶ Myelosuppression is more severe in acute GVHD than in chronic GVHD.
- ▶ Monitor and medications for CMV, herpes, aspergillosis.
- ▶ **Taper steroid first and continue Ruxo to avoid withdrawal.**
- ▶ **Prolonged use of Ruxo until near CR and taper slowly (1j/2 puis 2 x/sem)**

# Etude rétrospective de la SFGM-TC sur utilisation Ruxolitinib

## Population

- Patients âgés  $\leq 18$  ans à la date de greffe
- MAC, qq soit source de cellules
- Présentant une GVH aigue  $\geq 2$
- Résistant à un traitement par corticoïdes depuis  $\geq 1$  semaine à  $\geq 1$  mg/kg /j
- Traités par Ruxolitinib (= en 2<sup>ème</sup> ligne ou plus)

**Rétrospectif : aout 2013 à janvier 2017**

- CNIL2016+ comité d'éthique Rennes

# Etude rétrospective de la SFGM-TC sur utilisation Ruxolitinib

## Objectifs

- Recenser l'expérience pédiatrique française
- Evaluation de l'efficacité par organe atteint
- Recensement des posologies utilisées
- Délais d'action et durée
- Modalités d'arrêt du traitement
- Toxicité et tolérance (rechutes?)



# Critères d'évaluation

- **A CR** = the absence of any symptoms related to GVHD.
- **A PR** = improvement of at least one stage in the severity of aGVHD in one organ without deterioration in any other organ.
  - A response had to last for at least 3 weeks.
- **Treatment failure** =
  - absence of improvement of aGVHD,
  - deterioration of aGVHD in any organ by at least one stage, development of aGVHD manifestations in a previously unaffected organ,
  - use of any additional agents to control the disease.
- Patients were scored for their best response at any time after starting treatment with ruxolitinib, with follow-up censored at the onset of any subsequent systemic immunosuppressive therapy.

**Toxicités** : hématologique et infectieuse

# Démographie

## 31 enfants de 15 centres:

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

Variables	absolute number (%)
Gender	
Female	8 (25,8)
Male	23 (74,2)
Disease	
<b>Acute leukemias</b>	11 (35,5)
Other haematological malignancies	3 (9,7)
aplastic anemia	2 (6,5)
Immunodeficiencies*	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 regimen	
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 ??

TBI: total body irradiation

R: recipient

D: donor

**aGVHD** = median of **22 days** (range 10 to 165) after HSCT  
**Ruxolitinib** started = median of **110 days** (range 17 to 518) after HSCT

**Table 2. GVHD characteristics**

Variable	Absolute number (%)
Maximum grade of aGVH	
1	0 (0)
2	7 (22,6)
3	14 (45,2)
4	10 (32,3)
Grade of aGVH at J1 of ruxolitinib	
1	0 (0)
2	12 (38,7)
3	14 (45,2)
4	3 (9,7)
Not available	2 (6,5)
aGVH prophylaxis	
CyclosporinA	5 (16,1)
CyclosporinA + Cellcept	13 (41,9)
CyclosporinA + MTX	4 (12,9)
Other*	9 (29)

\* mycophenolate mofetil and methylprednisolone(n=2) ; cyclosporin A (CSA), methylprednisolone and anti thymoglobulines (ATG)(n=1) ; CSA and ATG (n=1) ; ex vivoT depletion (n=1) ; mycophenolate mofetil and tacrolimus (n=1) ;CSA, mycophenolate mofetil and methylprednisolone (n=1) ; CSA, mycophenolate mofetil, methotrexate and rapamycine (n=1) ; CSA and rituximab (n=1)  
a GVH :



# Organs involved

**15/31 (48,4%) : multiple organ involvement.**

- ▶ gastrointestinal tract (GI) n=7 ;
- ▶ skin n=6 ;
- ▶ liver n=2 ;
- ▶ lungs n=1 ;
- ▶ skin and GI n=6 ;
- ▶ skin, GI and liver n=3 ;
- ▶ GI and liver n=3 ;
- ▶ skin, GI, eyes and bone marrow n=1 ;
- ▶ skin, GI, lungs, joints n=1 ;
- ▶ skin and kidneys n=1

## **Prior management (except prophylaxis)**

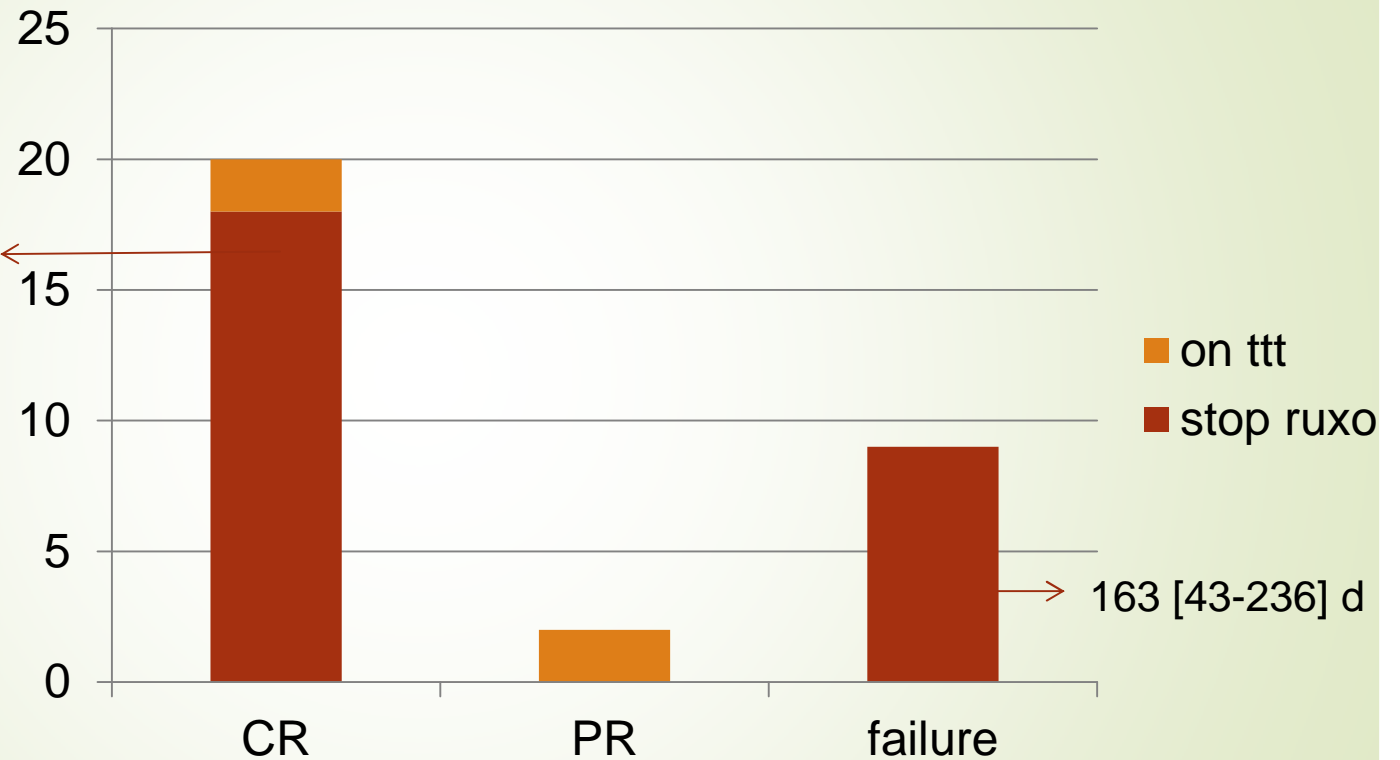
2 [1-9] immune suppressive agents before (n=29)

- 3 [2-9] between 2013-2015, n=20
- 2 [1-4] for 2016-2017, n=9

methylprednisolone, mycophenolate mofetil, infliximab, methotrexate, tacrolimus, extracorporeal photopheresis, basiliximab, antithymoglobulines, cyclosporin A, dermocorticoids, budesonide, inolimomab, sirolimus and hydrocortisone

# Response rate/ n=31

16/18 without relapse  
after 216 days [70-645]



**64,5%**  
Delay : 41days [5-93]

Best response 34 and 101 days

# Survival

- ▶ **24/ 31 alive (77%)**
  - ▶ 22 months median [177 to 1183 days] after HSCT and 15 months days [93 to 829 days] after the start of ruxolitinib.
- ▶ **causes of 7 deaths :**
  - ▶ 2 relapses
  - ▶ 2 infections (one adenovirus infection and one case of refractory sepsis with pseudomonas aeruginosa),
  - ▶ 2 cases of worsening of the GVHD,
  - ▶ 1 graft rejection.

# Univariate analysis : No predictive factor of response to

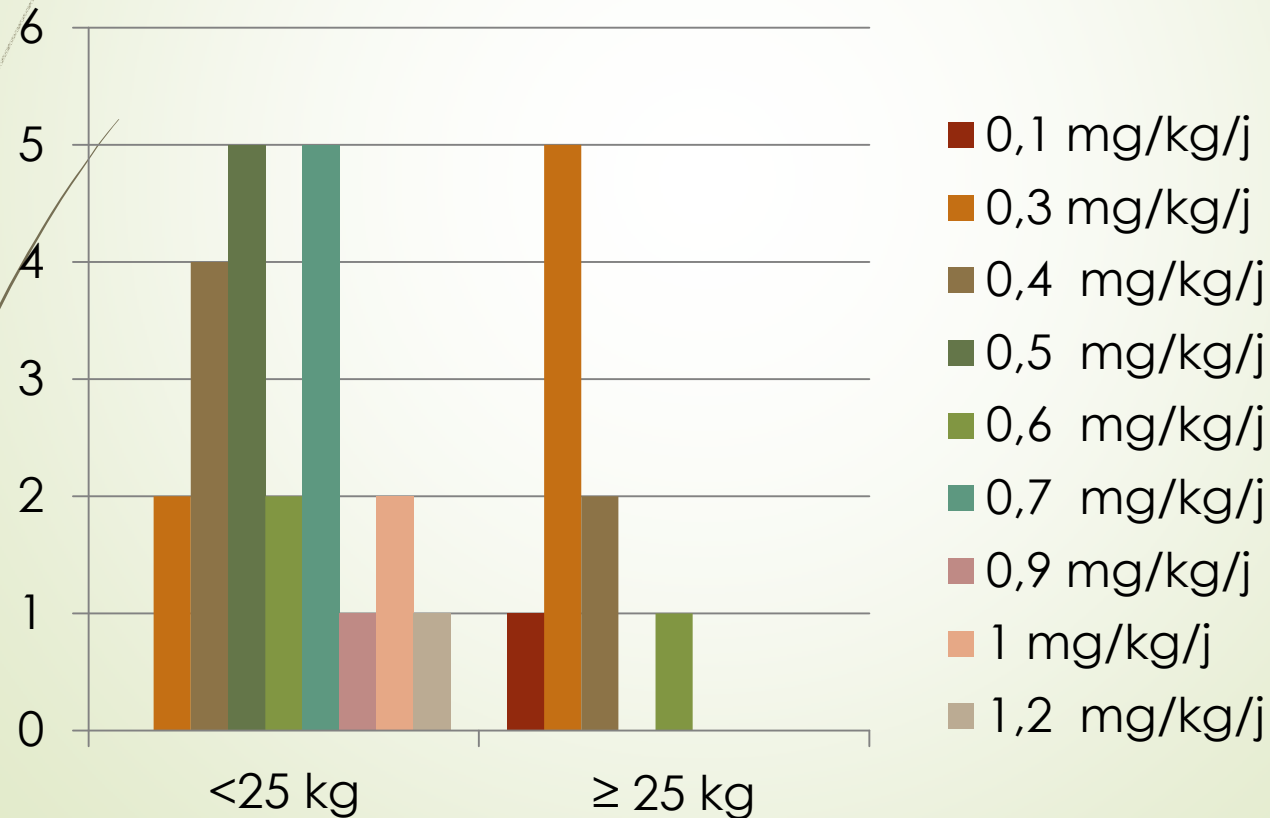
ruxolitinib

Number of patients	PR or failure 11	patients with CR 20	OR [IC95%]	P
Age				p = 0.3815
< 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 aGVH				p = 0.3031
No	10	15	1	
Yes	1	5	3.33 [0.34 ; 32.96]	
GI aGVH				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]	
Gender				p=0.0855
F	0	8	1	
M	11	12	0.06 [0.00 ; 1.47]	
regimen with TBI				p = 0.9025
No	9	16	1	
Yes	2	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	3	10	2.00 [0.39 ; 10.31]	
Grade of aGVH*				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]	

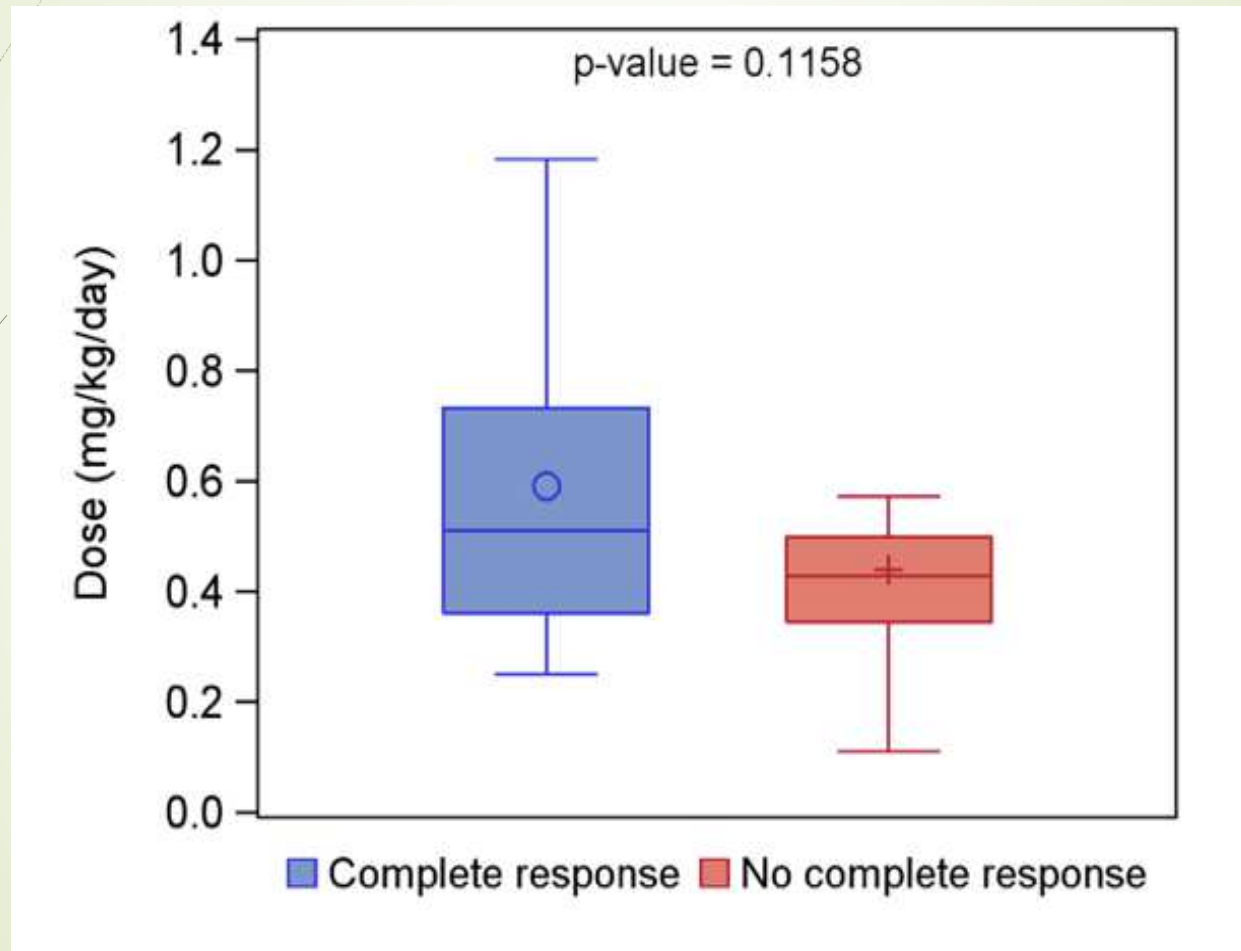
\*Available for 9/11 PR or failure

# Ruxolitinib dosing

- median initial dose of ruxolitinib : 5 mg twice daily [2.5 mg,10mg]
- 22 (71%) of the 31 patients weighted < 25 Kg : 5-20 mg/j soit en médiane 0,55 mg/kg/j [0,3-1,2]



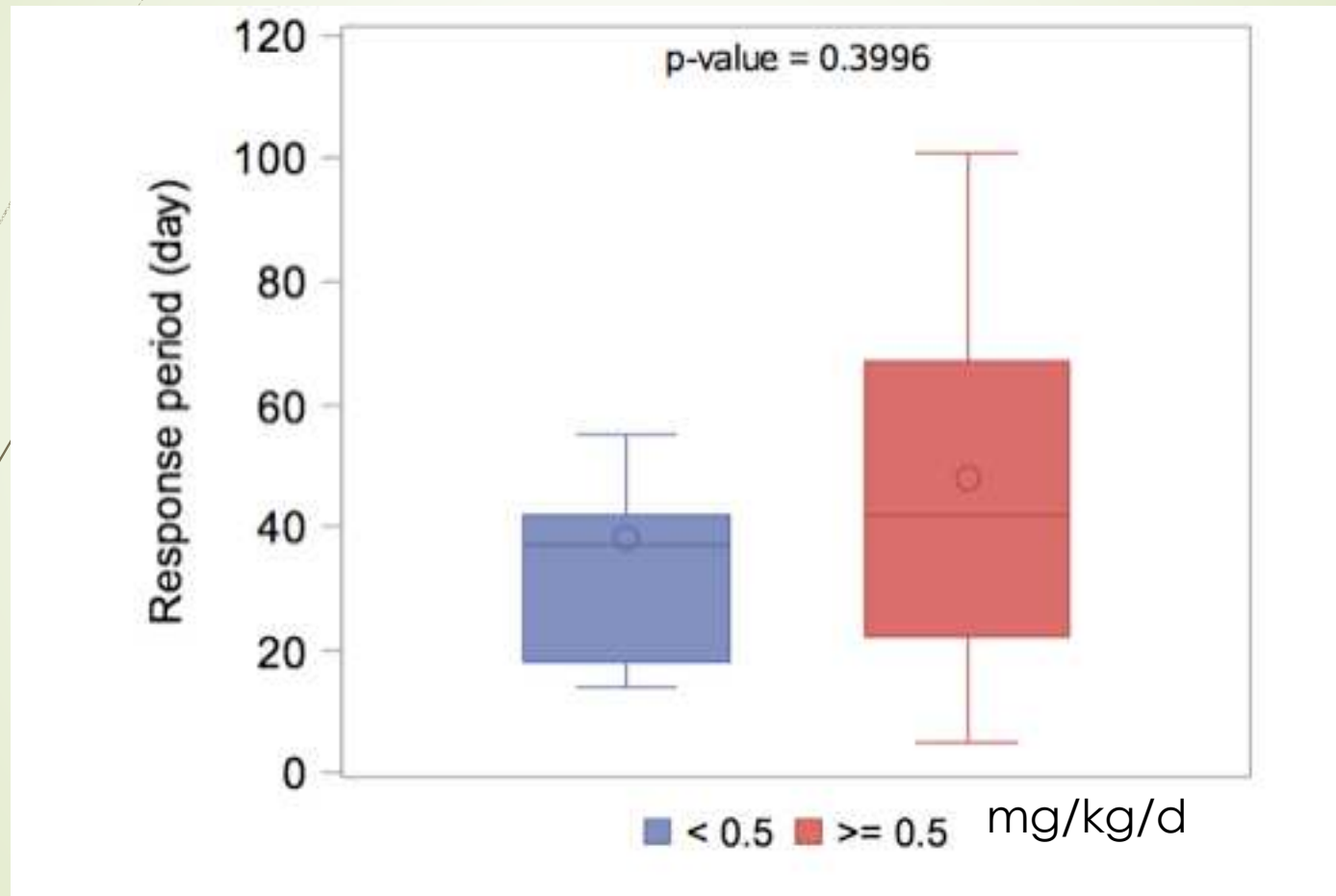
# Dosage of ruxolitinib according to response



Pas de données sur les modalités d'arrêt



# Response time according to initial dosage of ruxolitinib

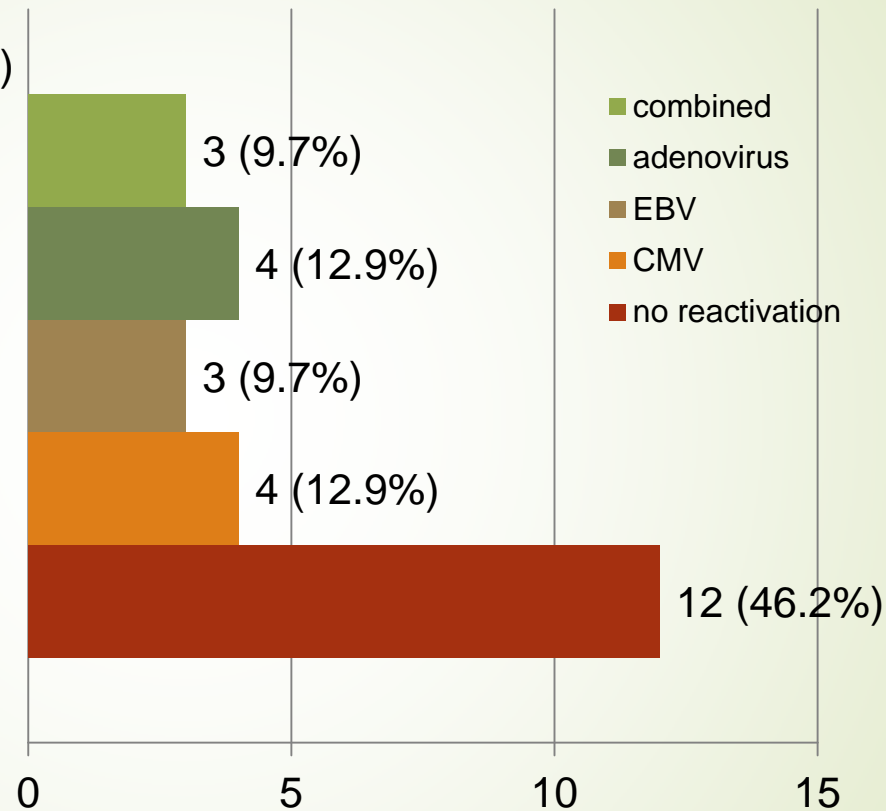


Pas de données sur les modalités d'arrêt

# Toxicities

## ➤ Viral replication

➤ 14 patients/26 (53.8%)



➤ No neutropenia or anemia requiring adjustment of ruxolitinib.

➤ 3 patients (9,7%) had thrombocytopenia requiring dose reduction of ruxolitinib (2/3 CR)

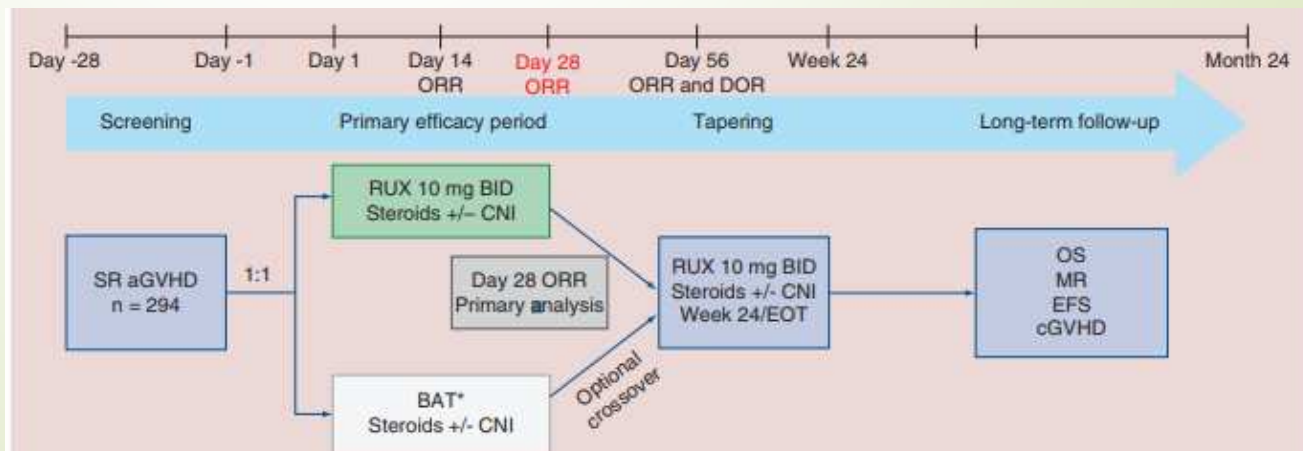


# Conclusion

- ▶ **65% de réponse complète en 1 mois (<3mois)**
  - ▶ infliximab (30-60% mais rechute 80% à arrêt), basiliximab (53%), daclizumab (46%), sirolimus 57% , alemtuzumab (47%)
- ▶ Efficacité sur GVH digestive aussi
- ▶ Et GVH sévère (77,5% grade 3-4)
- ▶ Utilisé en 3<sup>ème</sup> voire 2<sup>ème</sup> ligne après corticoïdes
- ▶ Sans rechute à arrêt dans ≈90%
- ▶ Possible chez le petit enfant malgré formulation
  
- ▶ **MAIS**
  - ▶ Pas de facteur prédictif d'efficacité
  - ▶ Dose?
  - ▶ Toxicité virale dans moitié des cas (toxicité hémato est peu un souci)

# Etudes en cours dans aGVH

- **REACH 1 (NCT02953678): A Study of Ruxolitinib in Combination With Corticosteroids for the Treatment of Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease** (débutée nov 2016-2020)
  - Clinique et observationnelle
  - > 12 ans
- **REACH 2 (NCT02913261) :Safety and Efficacy of Ruxolitinib Versus Best Available Therapy in Patients With Corticosteroid-refractory Acute Graft vs. Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation** (débutée en 2017-2021)
  - PK en plus que clinique
  - Bras contrôle
  - >12 ans



# Etudes en cours dans aGVH

- **REACH4** (Etude de Phase I/II, en ouvert, multicentrique, à un seul bras de traitement, évaluant le ruxolitinib ajouté à des corticostéroïdes dans le traitement d'enfants et d'adolescents présentant une réaction aiguë du greffon contre l'hôte de grade II-IV après avoir reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques )

Review

For reprint orders, please contact: [reprints@futuremedicine.com](mailto:reprints@futuremedicine.com)

**Immunotherapy**



**Ruxolitinib for the treatment of patients with steroid-refractory GVHD: an introduction to the REACH trials**

Madan Jagasia<sup>\*1</sup>, Robert Zeiser<sup>2</sup>, Michael Arbushites<sup>2</sup>, Patricia Delaite<sup>3</sup>, Brian Gadbaw<sup>4</sup> & Nikolas von Bubnoff<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Vanderbilt-Ingram Cancer Center, 1301 Medical Center Dr #1710, Nashville, TN, USA 37232  
<sup>2</sup>Department of Hematology, Oncology & Stem Cell Transplantation, University Hospital Freiburg, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg im Breisgau, Germany  
<sup>3</sup>Incyte Corporation, 1801 Augustine Cut-off, Wilmington, DE, USA 19803  
<sup>4</sup>Novartis Pharmaceuticals Corporation, 1 Health Plaza, East Hanover, NJ, USA 07936  
\* Author for correspondence: Tel.: +1 615 936 8422; Fax: +1 615 936 1812; [madan.jagasia@vanderbilt.edu](mailto:madan.jagasia@vanderbilt.edu)

For patients with hematologic malignancies and disorders, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation offers a potentially curative treatment option. Many patients develop graft-versus-host disease (GVHD), a serious complication and leading cause of nonrelapse mortality. Corticosteroids are the standard first-line treatment for GVHD; however, patients often become steroid-refractory or remain corticosteroid-dependent. New second-line treatment options are needed to improve patient outcomes. Here we review the role of JAK1 and JAK2 in acute and chronic GVHD. We also describe the study designs of the Phase II REACH1 (NCT02953678) and the Phase III REACH2 (NCT02913261) and REACH3 (NCT03112603) clinical trials that are currently recruiting patients to evaluate the JAK1/JAK2 inhibitor ruxolitinib in patients with corticosteroid-refractory acute or chronic GVHD.

First draft submitted: 30 October 2017; Accepted for publication: 18 December 2017; Published online: 9 January 2018

- **Selective JAK1 inhibitor: Itacitinib**
  - **GRAVITAS** NCT02614612: Incyte (PI: Patricia Delaite) A randomized Phase 1 trial in acute GVHD Itacitinib (200mg or 300mg) + corticosteroids
  - >18 ans, fin prévue déc 2017





Patient	Weight at day 1 of HSCT	GVH	Dosage of ruxolitinib at day 1 of treatment	
	kg		mg/day	mg/kg/day
1	16,9	Skin, GI	20	1,2
2	22	GI	20	0,9
3	13,5	Skin, GI	10	0,7
4	36,2	GI	20	0,6
5	19,1	Skin	20	1,0
6	20	Skin, GI, BM, Eyes	10	0,5
7	9,5	Skin	10	1,0
8	73,5	GI	20	0,3
9	13,7	Skin, GI	10	0,7
10	91	Liver	10	0,1
11	37,8	Skin, GI, liver	10	0,3
12	12,9	GI	5	0,4
13	47	Liver	20	0,4
14	27	Liver, GI	10	0,4
15	20	Skin, GI, lung, joints	10	0,5
16	15	GI	5	0,3
17	11	Skin	5	0,4
18	10	Skin, GI, liver	5	0,5
19	16,4	Skin, GI	10	0,6
20	20	Skin, kidneys	5	0,3
21	29,3	Liver, GI	10	0,3
22	23,2	Skin	10	0,4
23	17,5	Liver, GI	10	0,6
24	6,8	Skin, GI	5	0,7
25	6,9	Skin, GI (0)	5	0,7
26	11,7	skin	5	0,4
27	29,1	lung	10	0,3
28	22,1	skin	10	0,5
29	15,2	GI	10	0,7
30	10,7	GI	5	0,5
31	33,3	Skin, GI, liver	10	0,3