

## Références

[1] Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4791-7.

[2] Cornelissen JJ, Breems D, van Putten WLJ, et al. Comparative analysis of the value of allogeneic

hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia with monosomal karyotype versus other cytogenetic risk categories. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 2140-6.

[3] Morsink LM, Othus M, Bezerra ED, et al. Impact of pretransplant measurable residual disease on the outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adult

monosomal karyotype AML. *Leukemia* 2020 ; 34 : 1577-87.

[4] Walter RB, Gooley TA, Wood BL, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1190-7.

doi: 10.1684/hma.2020.1581

## Le ruxolitinib : une alternative thérapeutique à privilégier pour la réaction du greffon contre l'hôte aiguë corticorésistante post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ? [1]

**Anthony Levy**  
**Deborah Desmier**

La réaction du greffon contre l'hôte (GvH) aiguë reste aujourd'hui une complication majeure après réalisation d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les traitements efficaces sont insuffisants alors que cette complication, potentiellement létale à court ou moyen terme, concerne la moitié des patients allogreffés. Environ 30 à 60 % des patients répondent à un traitement de première ligne par corticoides systémiques à haute dose et peu de traitements ont montré une efficacité significative dans les cas de GvH aiguë corticorésistante [2], à l'exception du ruxolitinib. Dans un essai de phase II (REACH1), le ruxolitinib a montré un taux de réponse globale de 54,9 % à 28 jours dans le cas de GvH aiguë corticorésistante de grade II-IV, mais cette étude ne comprenait pas de groupe contrôle [3]. REACH2, essai de phase III randomisé et multicentrique, a comparé l'efficacité et la toxicité du ruxolitinib à ceux d'un traitement au choix de l'investigateur parmi neuf communément utilisés dans les cas de GvH aiguë corticorésistante.

D'avril 2017 à mai 2019, 309 patients  $\geq 12$  ans présentant une GvH aiguë corticorésistante de grade II-IV ont été randomisés en 1:1 entre

le groupe ruxolitinib (n = 154) et le groupe contrôle (n = 155). Cette randomisation était stratifiée en fonction du grade de la GvH. La corticorésistance était définie par une progression de la GvH après au moins trois jours de corticothérapie systémique haute dose associée ou non à un inhibiteur de calcineurine, par l'absence de réponse partielle à sept jours de corticothérapie ou la récurrence en cours de décroissance de la corticothérapie. Étaient exclus les patients avec une hémopathie en rechute post-allogreffe, ceux qui présentaient une infection active non contrôlée, et ceux ayant eu plus d'une ligne de traitement pour la GvH au préalable. Ils devaient aussi ne pas avoir reçu de ruxolitinib en post-allogreffe, quel que soit le motif. Dans le groupe expérimental, le ruxolitinib était donné à la dose de 10 mg *per os*, deux fois par jour. Dans le groupe contrôle, l'investigateur avait le choix parmi plusieurs traitements usuels tels que le sérum antilymphocytaire, la photothérapie extracorporelle, de faibles doses de méthotrexate, des inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus), le mycophénolate mofétil, etc. Il était permis de diminuer les doses de ruxolitinib à J56 si une réponse était obtenue et un crossover du groupe contrôle vers le ruxolitinib était autorisé si il n'y avait pas de réponse à J28 ou une perte de la réponse. Le critère de jugement

principal était l'obtention d'une réponse globale à J28. La durée de réponse, l'obtention d'une réponse prolongée à 56 jours, la survie sans échec du traitement (définie par le délai de rechute/progression de l'hémopathie post-randomisation, le décès non lié à la rechute et l'introduction d'un nouveau traitement systémique pour la GvH aiguë) et la survie globale étaient comparées dans un second temps.

Le taux de réponse globale à J28 était significativement plus élevé dans le groupe ruxolitinib que dans le groupe contrôle, avec respectivement 62 *versus* 39 % des patients en réponse (odds ratio [OR] : 2,64 ; IC95% : 1,65-4,22 ;  $p < 0,001$ ). Ce gain significatif en faveur du ruxolitinib était aussi observé à J56 puisqu'une réponse globale et durable était observée chez 40 % des patients appartenant au groupe expérimental contre 22 % dans le groupe contrôle (OR : 2,38 ; IC95% : 1,43-3,94,  $p < 0,001$ ). La survie sans échec du traitement était aussi plus longue avec le ruxolitinib qu'avec les autres traitements communément utilisés dans les GvH corticorésistantes : respectivement cinq et un mois. Cette efficacité n'était pas au détriment du contrôle de l'hémopathie, car seulement 13 % des patients ont rechuté à 18 mois dans le groupe ruxolitinib, contre 19 % dans le groupe contrôle. La survie globale

médiane semble aussi supérieure dans le groupe ruxolitinib par rapport au groupe contrôle, bien que cela ne soit pas significatif (11,1 *versus* 6,5 mois respectivement, HR 0.83 ; IC95 % 0,6-1,15) et difficile à mettre en évidence sur un suivi médian de 3,5 mois (groupe contrôle) et cinq mois (groupe ruxolitinib). Les toxicités à J28 les plus fréquentes étaient surtout hémato-logiques avec un risque de thrombo-pénie majorée en cas de prise de ruxolitinib (33 *versus* 18 %). La présence d'une anémie était similaire entre les deux groupes (30 % dans le groupe ruxolitinib *versus* 28 % dans le groupe contrôle). La

survenue d'une infection à cytoméga-lovirus était un peu plus importante dans le groupe ruxolitinib (26 %, contre 21 % dans le groupe contrôle), sans différence d'infections sévères (7 *versus* 8 % respectivement).

Le ruxolitinib est associé à une meilleure réponse globale et à une réponse plus durable que les traitements communément utilisés dans les cas de GvH aiguë corticorésistante de grade II à IV. Cette efficacité n'est pas au détriment du contrôle de l'hémopathie et constitue donc une alternative thérapeutique très intéressante dans ces cas dont la prise en charge est complexe. Bien qu'une tendance semble se dessiner pour

un bénéfice du ruxolitinib sur la survie globale, ce résultat mériterait d'être consolidé avec un suivi médian plus long. ]

### Références

- [1] Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, *et al.* Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020 ; 382 : 1800-10.
- [2] Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, *et al.* First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012 ; 18 : 1150-63.
- [3] Jagasia M, Perales MA, Schroeder MA, *et al.* Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GVHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood* 2020 ; 135 : 1739-49.