

59^{es} réunion et exposition annuelles de l'American Society of Hematology (ASH)

La polycythémie vraie : l'inhibition de la JAK devant une résistance à l'hydroxyurée

Atlanta - Les résultats à 4 ans d'une étude de phase III confirment que l'inhibition de la JAK est un moyen efficace de maîtriser durablement la polycythémie vraie (PV) réfractaire à l'hydroxyurée. Selon les données actualisées présentées lors de la réunion annuelle de 2017 de l'ASH, la durée médiane de la réponse à l'inhibiteur de la JAK n'a pas encore été atteinte. Jumelées à celles recueillies pendant deux études menées sur le terrain, ces données viennent confirmer qu'il convient de faire suivre le traitement à l'hydroxyurée par l'inhibition de la JAK, puisqu'elle permet de retarder d'importantes étapes du processus pathologique.

De nouvelles données confirment des gains soutenus

La PV est un syndrome myéloprolifératif évolutif caractérisé par une érythrocytose et accompagné d'une splénomégalie, de prurit et de fatigue. En outre, la hausse de l'hématocrite et de la plaquettémie expose les patients à un risque de thrombose. L'homologation du ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK, aux fins de traitement de la PV a reposé sur l'étude de phase III intitulée RESPONSE (VERSTOVSEK, S., *et al. Haematologica*, vol. 101, 2016, p. 821-829), qui a démontré l'avantage de cet agent sur le meilleur traitement possible (MTP) à 80 semaines. Les données nouvellement rapportées révèlent que les principaux paramètres témoignant de la maîtrise de la maladie restent favorables à la 208^e semaine, validant ainsi la protection offerte par le ruxolitinib contre l'évolution de la maladie.

« Les taux de réponse se sont maintenus chez les sujets affectés dès le départ au ruxolitinib et chez ceux qui y sont passés plus tard. De plus, le bilan d'innocuité du ruxolitinib au terme d'un traitement prolongé cadrerait avec celui dressé dans l'analyse initiale », a affirmé le Dr Jean-Jacques Kiladjian, hématologue-conseil et chef du Centre de recherche clinique de l'Hôpital Saint-Louis, de Paris, en France.

Les taux de réponse se sont maintenus chez les sujets affectés dès le départ au ruxolitinib que chez ceux qui y sont passés plus tard.

Au cours de l'étude multinationale RESPONSE, 222 patients atteints de PV réfractaires à l'hydroxyurée ou ne la tolérant pas ont été répartis aléatoirement en 3 groupes. Le premier était traité par le ruxolitinib, l'inhibiteur de la JAK1 et de la JAK2, le second recevait le MTP qui comprenait divers médicaments choisis par les chercheurs, dont l'hydroxyurée, et le troisième ne recevait aucun traitement. Les sujets du groupe MTP étaient autorisés à passer au ruxolitinib 32 semaines après la répartition aléatoire. Le peu d'options offert au groupe MTP et la décision de permettre aux sujets de passer au ruxolitinib à la 32^e semaine montrent bien à quel point le besoin d'une prochaine étape thérapeutique est grand. Des 112 patients affectés au MTP, 98 (87,5 %) sont

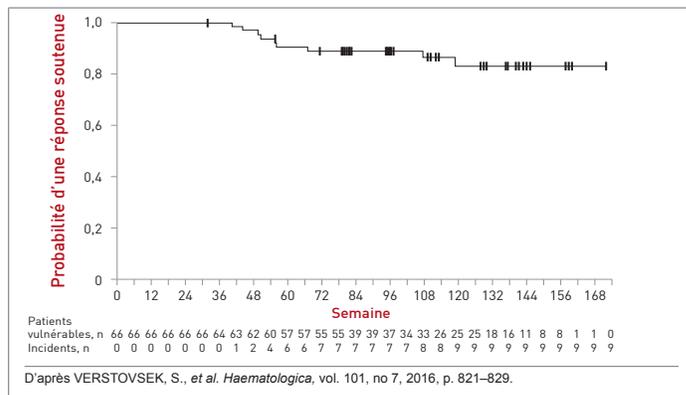
passés au ruxolitinib. Les résultats obtenus à 208 semaines ont servi à déceler les différences entre les sujets affectés au ruxolitinib dès le départ et ceux qui y étaient passés après avoir reçu le MTP pendant 32 semaines.

Préservation du principal résultat recherché avec le ruxolitinib

Les données collectées à 80 et à 208 semaines ont fait ressortir des gains soutenus dans les deux groupes tant pour le principal résultat recherché (maîtrise de l'hématocrite sans phlébotomie à moins de 45 % et réduction du volume de la rate d'au moins 35 %) que pour la réponse clinico-hématologique (CH) qui, en plus des paramètres d'évaluation du principal résultat recherché, comprenait la maîtrise de la plaquettémie (400 x 10⁹/L ou moins) et de la leucocytémie (10 x 10⁹/L ou moins).

À 32 semaines, comme il a été mentionné dans l'article publié sur l'étude, la maîtrise de l'hématocrite (60 % versus 18,8 %), la réponse splénique (40,0 % versus 0,9 %) et le principal résultat recherché (22,7 % versus 0,9 %) étaient tous supérieurs dans le groupe affecté au ruxolitinib. La comparaison effectuée à la 80^e semaine a révélé une maîtrise similaire ce dont témoignaient l'hématocrite, la plaquettémie et la leucocytémie. De plus, la durée de la maîtrise de l'hématocrite s'est maintenue tout au long de l'étude (Figure 1).

FIGURE 1 | Durée de la maîtrise de l'hématocrite



Selon les données collectées à la 208^e semaine, 37 % des sujets affectés d'emblée au ruxolitinib et 38 % de ceux qui y étaient passés plus tard suivaient toujours ce traitement. Jusqu'à maintenant, la maladie n'a évolué que chez six (24 %) des 25 sujets qui avaient obtenu le principal résultat recherché et 21 (30 %) des 70 sujets ayant présenté une réponse clinico-hématologique. La durabilité du principal résultat recherché s'est également maintenue entre la 108^e et la 208^e semaine.

La durée médiane de la réponse n'a pas encore été atteinte

« La durée médiane du principal résultat recherché et de la réponse clinico-hématologique n'a pas encore été atteinte », a affirmé le Dr Kiladjian. Il a ajouté que comparativement à celle des patients qui avaient dû attendre avant de passer au ruxolitinib, la situation des patients traités dès le départ par cet agent avait été reliée à un avantage numérique pour ce qui est de l'estimation de la survie globale à 5 ans (90,6 % versus 87,7 %). Le taux de thromboembolie, qui était plus bas à la 32^e semaine chez les sujets traités par le ruxolitinib que chez les témoins ayant reçu le MTP (1,8 versus 8,2/100 années-patients), est resté faible dans les deux groupes.

Ces observations sont logiques compte tenu du mode d'action du médicament. Pratiquement tous les cas de PV sont associés à des mutations qui altèrent la voie de signalisation JAK-STAT. En inhibant cette voie, le ruxolitinib s'attaque au processus physiopathologique sous-jacent de la maladie. Les données originales tirées de l'étude de phase III RESPONSE, qui s'étendent maintenant sur 208 semaines, avaient déjà confirmé l'obtention de gains prolongés après l'échec du traitement par l'hydroxyurée.

Les données recueillies en contexte réel corroborent les gains observés

Deux expériences réalisées en contexte réel et présentées à la réunion de l'ASH de cette année ont généré des données comparables. Dans l'une d'elles, 25 patients ont été évalués 32 semaines au moins après avoir amorcé un traitement par le ruxolitinib. La raréfaction des cas où une phlébotomie s'imposait, ainsi que l'atténuation des symptômes, l'atténuation de la splénomégalie et la réduction de l'hématocrite et des autres paramètres d'évaluation de la PV « cadraient fortement avec les résultats positifs rapportés pendant l'étude RESPONSE initiale », a signalé le Dr Alexander Coltoff, de l'École de médecine Icahn de l'Hôpital Mount Sinai, à New York (Tableau 1). Qualifiant cette étude « de première évaluation véritable du ruxolitinib dans le traitement de la PV en contexte réel », il a ajouté que « 16 % des patients de notre étude ont mis fin à leur traitement par le ruxolitinib, soit

un pourcentage comparable à celui de 15,5 % enregistré pendant l'étude RESPONSE, signe que ce médicament était généralement bien toléré ».

La seconde expérience était une étude multicentrique de phase IIIb à accès élargi pour laquelle 75 patients ont été recrutés. Un peu plus de la moitié d'entre eux ne supportaient pas bien l'hydroxyurée et les autres y étaient réfractaires. Or, selon le Dr Timothy Devos, du Service d'hématologie, de l'Hôpital universitaire de Louvain, en Belgique, l'hématocrite était maîtrisé (< 45 %) chez 52 patients (69 %) à la 24^e semaine.

TABLEAU 1 | Résultats obtenus en contexte réel

	24 semaines avant le traitement	24 semaines de traitement par le ruxolitinib
≥ 3 phlébotomies	16 %	6 %
Rate palpable	44 %	29 %
Longueur moyenne de la rate	9,55 cm	5,93 cm
Prurit	52 %	14,3 %

D'après COLTOFF, A., et al. Réunion annuelle de 2017 de l'ASH, résumé 2926.

À la 24^e semaine de cette étude, les patients traités par le ruxolitinib avaient tiré les avantages suivants de leur traitement : maîtrise de l'hématocrite, rémission hématologique, atténuation de la splénomégalie et diminution du score attribué aux symptômes correspondant à celles observées au cours des études cliniques précédentes menées sur l'utilisation du ruxolitinib chez des patients atteints de PV », a déclaré le Dr Devos. À l'instar du Dr Coltoff, il en a conclu que ces données justifient l'emploi de cet agent ciblé comme étape subséquente chez les patients qui ne réagissent pas favorablement à l'hydroxyurée ou qui n'y réagissent plus.

Conclusion

L'hydroxyurée est l'agent cytoréducteur le plus couramment utilisé en première intention dans les cas de PV évolutive. Cela dit, un pourcentage appréciable des patients n'y réagissent pas de façon satisfaisante lorsqu'elle est administrée à des doses dont la tolérabilité est acceptable ou n'y réagissent plus du tout au bout d'un certain temps. Pour ces derniers, l'étude RESPONSE a démontré que le ruxolitinib, un inhibiteur de la JAK et de la JAK2, est l'étape suivante qui convient. Les données supplémentaires ont confirmé qu'il permet d'obtenir une maîtrise de l'évolution de la maladie qui est durable et importante sur le plan clinique. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2017. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}