

12 mois pour les non-mutés). Malgré des médianes de survie similaires dans les deux groupes, les mutations de *TET2* influencent significativement la survie globale des patients traités par AZA. Cependant, les patients mutés *TET2* ne bénéficient pas de traitement par l'AZA par rapport au traitement conventionnel (9,6 mois *versus* 11 mois).

Il n'y a pas de différence de médiane de survie entre les deux types de traitement pour les mutations qui influencent la méthylation (*DNMT3A*, *IDH1/2*, *TET1* ou *TET2*).

La survie globale est influencée par la fréquence allélique de *TP53* pour les

deux types de traitement. La fréquence allélique de *TET2* n'influence négativement que le bras AZA.

Finalement, les résultats de cette étude montrent un avantage de l'AZA vis-à-vis du traitement standard pour les patients les plus graves (caryotypes défavorables, mutations de *TP53* ou *NRAS*). Au contraire, les patients avec mutations de *FLT3* ou de *TET2* ne bénéficient pas d'un traitement par l'AZA dans cette étude et devraient plutôt recevoir un traitement conventionnel.

Les autres mutations n'ont pas d'effet statistiquement significatif dans cette étude et nécessitent des

études complémentaires dans de plus grandes cohortes de patients. ]

#### Références

- [1] Döhner H, Estey E, Grimwade D, *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 ; 129 : 424-47.
- [2] Dombret H, Seymour JF, Butryum A, *et al.* International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30 % blasts. *Blood* 2015 ; 126 : 291-9.
- [3] Döhner H, Dolnik A, Tang L, *et al.* Cytogenetics and gene mutations influence survival in older patients with acute myeloid leukemia treated with azacytidine or conventional care. *Leukemia* 2018 ; 32 : 2546-57

## Enfin du nouveau en première ligne des leucémies aiguës myéloïdes du sujet âgé !

**Tony Huynh**

**L**a leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une pathologie dont la prise en charge est parfois limitée par l'âge, l'état général, les comorbidités du patient ou bien par certaines caractéristiques de la maladie empêchant le recours aux traitements intensifs. Dans ces situations, l'utilisation des agents hypométhylants (azacitidine et décitabine) ainsi que la cytarabine à faible dose donnent des résultats peu satisfaisants. Le vénétoclax est un BH3-mimétique par voie orale permettant l'inhibition de la protéine anti-apoptotique BCL-2. Initialement développé dans la leucémie lymphoïde chronique [1], cette molécule a montré des résultats encourageants en monothérapie chez des patients atteints de LAM réfractaire ou en rechute, motivant l'utilisation de cette molécule dès la première ligne thérapeutique [2].

Un essai multicentrique de phase Ib a inclus des patients âgés de 65 ans ou plus avec un nouveau diagnostic de LAM et inéligibles à une chimiothérapie d'induction [3]. Ils devaient être en bon état général, avec une

fonction hépatique et rénale adéquate et une leucocytose inférieure à 25 G/L. Les patients avec un antécédent de chimiothérapie pour hémopathie (hors hydroxyurée), un risque cytogénétique favorable, une atteinte du système nerveux central ou avec une utilisation concomitante d'inhibiteur ou d'inducteur enzymatique CYP3A étaient exclus.

La première phase d'escalade de dose a inclus 45 patients avec l'administration de 400, 800 ou 1 200 mg de vénétoclax par jour. La phase d'expansion a inclus 100 patients supplémentaires avec deux doses de vénétoclax, 400 et 800 mg par jour en association avec l'azacitidine ou la decitabine. L'initiation du traitement s'est faite avec une escalade de dose rapide sur trois à cinq jours en hospitalisation.

Au total, 60 patients ont reçu du vénétoclax à 400 mg par jour (29 avec l'azacitidine, 31 avec la decitabine), 74 patients à 800 mg par jour (37 avec l'azacitidine et 37 avec la decitabine) et 11 patients à 1 200 mg par jour (six avec l'azacitidine et cinq avec la decitabine). Cinquante et un pour cent des patients avaient un risque cytogéné-

tique intermédiaire et 49 % un risque défavorable. Vingt-cinq pour cent des patients présentaient une LAM secondaire et 25 % une mutation *TP53*.

Au niveau de la tolérance, l'incidence de neutropénie fébrile était de 43 % avec notamment 13 % de pneumopathies, 10 % de sepsis/bactériémies et un faible taux d'infections fongiques (3 %). Au total, 7 % des patients sont décédés de cause infectieuse. Il n'y a pas eu de syndrome de lyse tumorale. L'utilisation de la dose quotidienne à 1 200 mg de vénétoclax était associée à une augmentation non significative des toxicités hématologiques et gastro-intestinales ainsi qu'à une réduction fréquente de dose. L'association de vénétoclax 400 mg par jour avec l'azacitidine semblait être associée à une moindre toxicité comparée aux autres associations.

Le traitement a été arrêté chez 70 % des patients, le plus souvent pour progression de la maladie. Vingt et un patients ont arrêté le traitement pour greffe de moelle.

Au niveau de l'efficacité, la durée médiane de suivi était de 15 mois. Le taux de rémission complète (RC) et de RC avec récupération hématolo-

logique incomplète (RCi) étaient respectivement de 37 % et 30 % avec un taux de réponse globale de 68 %. Parmi les patients atteignant une RC ou RCi, 29 % ont pu atteindre une maladie résiduelle minimale  $< 10^{-3}$ . Le délai médian de réponse était de 1,2 mois et de 2,1 mois jusqu'à RC. Il n'y avait pas de différence de réponse entre les groupes azacitidine et decitabine, ni entre les différentes doses de vénétoclax. La durée médiane de rémission (RC + RCi) était de 11,3 mois. La survie médiane était de 17,5 mois avec une survie estimée à un an de 59 %. Après greffe, le taux de RC + RCi était de 76 % mais avec une durée de rémission courte de 9,2 mois et une survie médiane de 24 mois.

L'analyse en sous-groupes montre que les patients avec un risque cytogénétique intermédiaire avaient un meilleur taux de réponse comparé à ceux avec une cytogénétique défavorable (74 % contre 60 %). La

mutation *NPM1* était associée à un taux de réponse plus élevé (91 %) en analyse multivariée et la mutation *TP53* associée à un taux de réponse plus faible en analyse univariée uniquement (47 %). De manière surprenante, ni les mutations *IDH1* et *IDH2* ni les mutations de *FLT3* (*FLT3-ITD* et/ou *FLT3-TKD*) n'étaient associées au taux de réponse (dans des échantillons de petite taille).

L'association du vénétoclax avec un hypométhylant est globalement bien tolérée avec des toxicités principalement hématologique, gastro-intestinale et infectieuse. L'initiation du traitement a nécessité une hospitalisation pour prévenir le syndrome de lyse qui est très peu rapporté dans ce cadre. L'utilisation d'échinocandines en prophylaxie fongique chez la moitié des patients est à noter car inhabituelle et logistiquement complexe dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire de ces patients. L'utilisation du vénétoclax à 400 mg

par jour associé à un agent hypométhylant semble offrir un bon compromis entre toxicité et efficacité avec des taux de réponse qui semblent élevés. Cependant, les analyses de durée de réponse et de survie globale nécessiteront un suivi prolongé dans le cadre d'un essai de phase III pour confirmer ces données préliminaires. Ainsi, ces associations pourraient s'imposer en première ligne thérapeutique malgré un coût économique majeur. ]

## Références

- [1] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 311-22.
- [2] Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016 ; 6 : 1106-17.
- [3] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019 ; 133 : 7-17

## Gemtuzumab ozogamicin : le retour encourageant en fractionné

**Pierre-Édouard Debureaux**

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est une pathologie du sujet âgé avec une médiane d'âge de 66 ans. L'âge est un facteur de mauvais pronostic pour deux raisons : plus grande fréquence d'anomalie cytogénétique et de biologie moléculaire de mauvais pronostic et de la difficulté à maintenir un niveau d'intensité ou de toxicité suffisant pour le traitement. Le 3 + 7 (association de trois jours de daunorubicine et sept jours de cytarabine en perfusion continue) a fêté ses 40 ans récemment et reste la première ligne validée. Durant ces 40 ans, la survie globale (SG) à cinq ans des LAM chez les plus de 60 ans est passé de 2 % à 23 % [1]. Ceci est lié à une meilleure sélection des patients éligibles à la

chimiothérapie ou aux hypométhylants, au développement des conditionnements RIC dans l'allogreffe et à l'amélioration des soins de supports (antibiotiques, antifongiques, transfusions...). De nombreux essais ont échoué à démontrer un bénéfice en augmentant les doses du 3 + 7 ou en ajoutant d'autres molécules. L'anticorps humanisé anti-CD33 conjugué à la calichéamicine (gemtuzumab ozogamicin [GO]) à 6 ou 9 mg/m<sup>2</sup> en une dose avait été approuvé en 2000 pour le traitement de LAM après des premiers résultats positifs. Toutefois, le GO avait été rapidement retiré au vu d'une toxicité majeure limitante (myélosuppression, maladie veino-occlusive) dans les essais de phase IV.

Une étude de phase I ayant mis en évidence une réexpression rapide

de CD33 après exposition au GO, l'utilisation de dose fractionnée (3 mg/m<sup>2</sup> à j1, j4, j7) a été évaluée dans de nouveaux essais [2] avec un bénéfice comparable mais une diminution de la toxicité hématologique et hépatique. Cela a conduit la FDA à réapprouver le GO en septembre 2017 pour le traitement des LAM CD33+ en premier ligne et en rechute sur la base des résultats de plusieurs essais dont l'ALFA-0701 [3]. Cet essai de phase III compare l'efficacité et la toxicité du 3 + 7 avec ou sans ajout de doses fractionnées de GO (3 mg/m<sup>2</sup> à j1, j4 et j7) chez des patients avec une LAM *de novo* âgés de 50 à 70 ans au diagnostic. S'il persiste des blastes au myélogramme à j15, une seconde induction est réalisée avec deux jours de daunorubicine et cinq jours d'aracytine associé à du G-CSF