

Étude SADAL : le sélinexor, la solution orale sans chimiothérapie pour le lymphome B diffus à grandes cellules ?

Laura Cailly
Stéphanie Guidez

L'immunochimiothérapie de première ligne des lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) reste l'association rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) permettant l'obtention d'approximativement 50 % de réponses complètes. En cas de maladie réfractaire ou en première rechute, l'autogreffe de cellules souches permet d'induire une rémission chez 20 à 40 % des patients ; malheureusement, seule une faible proportion des patients y est éligible. Les patients réfractaires ou en rechute après deux lignes de traitements et ne pouvant bénéficier ni de cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ni de l'autogreffe voient leur pronostic s'assombrir fortement. Heureusement, de nouvelles molécules sont en développement, avec pour objectif d'obtenir des rémissions prolongées. C'est le cas des inhibiteurs de l'exportine 1 (XPO1).

L'XPO1 est l'une des huit protéines nucléocytoplasmiques impliquées dans l'exportation depuis le noyau vers le cytoplasme de plusieurs protéines « supprimeurs de tumeur » à l'état inactivées. Elle facilite aussi la translocation d'oncoprotéines identifiées dans les DLBCL (c-Myc, Bcl-X, Bcl-2, Bcl-6). Sa surexpression dans le DLBCL est corrélée à un mauvais pronostic. Provoquer son blocage permet d'accroître la rétention nucléaire, de rétablir la fonction « supprimeur de tumeur », de prévenir la translocation des protéines pronocogènes et de potentiellement contrer la chimiorésistance. Le sélinexor est un inhibiteur oral sélectif

de l'XPO1. SADAL [1] est une étude ouverte, multicentrique, de phase IIb, portant sur l'efficacité et la tolérance du sélinexor chez les patients présentant un DLBCL. Le critère de jugement principal était le taux de réponse globale (défini par la réponse partielle et la réponse globale) selon les critères de Lugano 2014.

L'étude incluait les patients en rechute et/ou réfractaires après deux à cinq lignes de traitements ou non éligibles à une chimiothérapie intensive avec autogreffe. Étaient exclus les lymphomes B primitifs du médiastin, les lymphomes cérébraux et les patients avec envahissements neuroméningés.

Il était initialement prévu d'évaluer deux doses de sélinexor : 60 et 100 mg administré à J1 et J3 de chaque semaine jusqu'à progression, décès ou toxicité trop importante. La réévaluation de la maladie se faisait toutes les huit semaines.

Deux cent soixante-sept (267) patients ont été randomisés : 175 dans le groupe 60 mg et 92 dans le groupe 100 mg. L'âge médian était de 67 ans. La dose de 100 mg a été abandonnée devant la réponse thérapeutique à la dose de 60 mg.

Cent vingt-sept (127) patients recevant la dose de 60 mg ont été analysés : 118 ont arrêté le traitement, la plupart pour progression (80 %), les autres pour décès (9 %), décision médicale (7 %), effet indésirable (9 %) ou retrait du consentement (1 %). La durée médiane de traitement était de neuf semaines.

Le taux de réponse globale était de 28 % : 15 réponses complètes et 21 réponses partielles. La durée médiane de réponse était de 23 mois pour les patients en réponse complète et de

4,4 mois pour les patients en réponse partielle.

Dans l'analyse en sous-groupes, on notait respectivement 34 et 21 % de réponses globales pour les phénotypes centre germinatif (GC) et non germinatif (non-GC). On observait également 13 % de réponses (6/47) chez les patients avec forte expression de c-Myc (plus de 40 % des cellules) contre 42 % (22/52) chez les patients avec un faible taux d'expression.

La médiane de survie sans progression était de 2,6 mois, celle de la survie globale de 9,1 mois.

Concernant la tolérance, la quasi-totalité des patients a présenté au moins un effet indésirable, dont la majorité étaient de grade 1 ou 2 (nausées, vomissements, asthénie). Les événements de grades 3 (48 %) ou 4 (32,3 %) étaient majoritairement des cytopénies. Pour plus de la moitié des patients (70 %), les effets indésirables ont mené à une réduction de la dose (40 mg deux fois par semaine) et un arrêt de traitement pour 17 % des patients.

L'étude semble montrer des résultats intéressants du sélinexor en monothérapie. Malgré une toxicité non négligeable et un gain de survie limitée, ce traitement pourrait être une option chez les patients réfractaires et non éligibles à un schéma de traitement plus intensif. Il serait intéressant de comparer ces résultats aux traitements utilisés en monothérapie en cas de rechute (ibrutinib, lénalidomide) [2] mais également aux associations plus prometteuses telles que celles avec le polatuzumab [3]. Il semble également que ces traitements ciblés pourraient trouver leur place en *briging* afin d'obtenir une réponse avant immunothérapie de type CAR-T.]

Références

[1] Kalakonda N, Maerevoet M, Cavallo F, et al. Selinexor in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (SADAL) : a single-

arm, multinational, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2020 ; 7 (7) : e511-22.

[2] The National Comprehensive Cancer Network diffus large B-cell lymphoma. 2017. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nhl-dif-fuse-patient.pdf>.

[3] Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2020 ; 38 (2) : 155-65.



Vous avez reçu, au cours du mois d'octobre, le supplément 3 de la revue *Hématologie*, consacré aux actualités dans la leucémie lymphoïde chronique. Nous tenons à vous informer qu'une erreur s'est glissée dans la figure 2 de l'article intitulé « Stratégies thérapeutiques actuelles dans la leucémie lymphoïde chronique », de M.S Dilhuydy, A Quinquenel. Vous trouverez ci-dessous cette figure telle qu'il fallait la lire. Dilhuydy MS, Quinquenel A. Stratégies thérapeutiques actuelles dans la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie* 2020 ; 26 (S3) : 12-9.]

