

Traitement par alisertib des lymphomes T périphériques en rechute ou réfractaires : des résultats décevants

Jérôme Paillassa

Les lymphomes T périphériques en rechute ou réfractaires (R/R) ont un pronostic particulièrement défavorable, avec une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) de 3,1 et 5,5 mois, respectivement, lors de la rechute [1]. Le pralatrexate, un antimétabolite, la gemcitabine, un antifolique, et la romidepsine, un inhibiteur des histones déacétylases, font partie des options thérapeutiques à partir de la deuxième ligne, avec un taux de réponse globale (RG) de l'ordre de 30 % et une SSP très courte [2, 3]. L'alisertib, un inhibiteur de la kinase Aurora A – nécessaire à la mitose et surexprimée dans les lymphomes T périphériques – a une activité antitumorale dans les lymphomes B et T en rechute ou réfractaires, avec un taux de RG d'environ 30 % dans les

essais de phase II [4]. Dernièrement, dans le *Journal of Clinical Oncology*, ont été publiés les résultats de l'essai de phase III Lumiere, comparant, dans les lymphomes T périphériques en R/R après au moins une ligne thérapeutique antérieure, l'alisertib à un traitement au choix (pralatrexate, romidepsine ou gemcitabine) [5].

L'essai Lumiere était une étude de phase III multicentrique, internationale et ouverte. Le critère principal de jugement était l'amélioration du taux de RG et/ou de la SSP, évalué par un comité indépendant. Les schémas d'administration étaient les suivants :

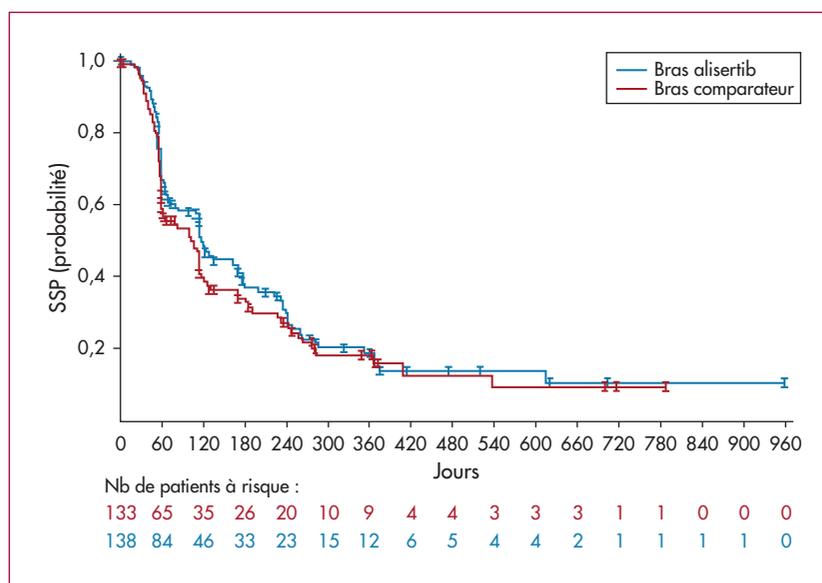
- alisertib 50 mg × 2/j par voie orale de J1 à J7, cycles de vingt et un jours,
- gemcitabine 1 000 mg/m² par voie IV à J1, J8 et J15, cycles de vingt-huit jours,

- pralatrexate 30 mg/m² : une injection par semaine pendant six semaines, cycles de sept semaines,
- romidepsine (États-Unis seulement) : 14 mg/m² voie IV à J1, J8 et J15, cycles de vingt-huit jours.

La réponse était évaluée toutes les huit semaines jusqu'à dix mois, puis toutes les douze semaines, par scanner et TEP-scanner selon les critères de Cheson 2007. L'étude a dû être précocement arrêtée en raison de l'absence de supériorité de l'alisertib sur le bras comparateur en termes de SSP dans l'analyse intermédiaire.

Entre le 31 mai 2012 et le 20 octobre 2014, 271 patients ont été inclus dans l'étude, 138 dans le bras alisertib, 133 dans le bras comparateur (gemcitabine n = 30, pralatrexate n = 80, romidepsine n = 23). Les patients avaient un âge médian de 63 ans (19-86), avaient reçu une médiane de deux lignes de

FIGURE 1



SSP médiane : 115 jours pour le bras alisertib, 104 jours pour le bras comparateur (HR : 0,87 ; IC95% : 0,644-1,162).

traitements antérieurs (rang 1-11), avaient le plus souvent un lymphome T périphérique sans autre spécification (PTCL-NOS) ou un lymphome angio-immunoblastique (AITL), et avaient un score IPI (pour *international prognostic index*) le plus souvent égal à 2 ou 3. Le taux de RG était de 33 % dans le bras alisertib, contre 45 % dans le bras comparateur (*odds ratio* : 0,60, IC95% : 0,33-1,08). Les taux de réponses complètes (RC) étaient de 18 et 27 %, respectivement. La SSP médiane était de 115 jours dans le bras alisertib et de 104 jours dans le bras comparateur (hazard ratio [HR] : 0,87 ; IC95% : 0,644-1,162) (figure 1). La SG médiane était de quatorze mois contre 12,1 mois, respectivement (différence non significative). L'essai n'était pas conçu pour comparer les différents bras comparateurs entre eux. Il n'y

avait pas de différence significative d'efficacité entre les différents types histologiques de PTCL. Quinze patients seulement étaient encore sous traitement à la fin du recueil de données (neuf sous alisertib, six sous pralatrexate). Le principal motif d'arrêt des traitements était la progression de la maladie ou une réponse insuffisante, sans différence significative entre les deux bras. Il n'y avait pas de différence significative en termes de tolérance, avec une toxicité essentiellement hématologique dans les deux bras. Ainsi, l'alisertib n'a pas montré de preuve de supériorité significative dans les lymphomes T périphériques R/R par rapport à un bras comparateur mixte. Une association de l'alisertib avec des chimiothérapies conventionnelles ou d'autres thérapies ciblées serait une piste à explorer.]

Références

- [1] Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: Spectrum of disease and rare longterm survivors. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1970-6.
- [2] O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1182-9.
- [3] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: Pivotal study update demonstrates durable responses. *J Hematol Oncol* 2014 ; 7 : 11.
- [4] Friedberg JW, Mahadevan D, Cebula E, et al. Phase II study of alisertib, a selective aurora A kinase inhibitor, in relapsed and refractory aggressive B- and T-cell non-Hodgkin lymphomas. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 44-50.
- [5] O'Connor OA, Özcan M, Jacobsen ED, et al. Randomized Phase III Study of Alisertib or Investigator's Choice (Selected Single Agent) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (8) : 613-23.

Absence de bénéfice à l'ajout du rituximab à l'ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire ou avec délétion 17p/mutation TP53

Anne Calleja

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a évolué avec l'arrivée des thérapies ciblées. L'ibrutinib (Ibr), un inhibiteur oral sélectif de la Bruton tyrosine kinase, est devenu le traitement de référence dans la LLC réfractaire ou en rechute (R/R) ainsi qu'en première ligne lors d'une délétion 17p (del[17p])/mutation TP53. Cependant, l'Ibr en monothérapie ne permet l'obtention d'une réponse complète (RC) que dans une minorité des cas. Certaines combinaisons thérapeutiques – Ibr, bendamustine et rituximab (Rtx) [1], ou Ibr, vénétoclax et obinutuzumab [2] –

augmentent le taux de RC et permettent l'obtention d'une maladie résiduelle (MRD) négative, sans pour autant apporter de bénéfice en termes de durée de rémission ou de survie. L'ajout du Rtx à l'Ibr s'est déjà montré efficace et sans excès de toxicité [3]. Dans cette étude, les auteurs comparent l'impact de l'ajout du Rtx à l'Ibr en termes de survie sans progression (SSP) et de réponse chez les patients atteints de LLC.

Entre décembre 2013 et octobre 2017, 208 patients atteints d'une LLC éligible à un traitement par Ibr étaient randomisés dans le bras Ibr (420 mg/j) ou dans le bras Ibr (420 mg/j) + Rtx (375 mg/m²

hebdomadaire pour quatre semaines [cycle 1] puis mensuellement jusqu'au sixième cycle) [4]. Pour être inclus, les patients devaient être R/R ou être en première ligne avec une del(17p)/mutation TP53. L'Ibr était donné jusqu'à toxicité ou progression. Les patients étaient stratifiés selon leurs facteurs de risques cytogénétiques, cinquante-six patients présentant une del(17p), cinquante une mutation TP53, soixante-dix-sept une del(17p) et une mutation TP53, quarante-deux une del(11q) et 123 un statut IgHV (pour *immunoglobulin heavy chain variable*) non muté. Après une durée médiane de suivi de trente-six mois, 138 patients étaient toujours sous Ibr et