

SOMMAIRE

ACTUALITÉS



2 Les anticorps monoclonaux dans la leucémie aiguë lymphoblastique B

Induction dans la leucémie aiguë myéloïde : quelle dose de cytarabine ?

3 L'évaluation de la maladie résiduelle par séquençage de nouvelle génération permet de prédire la rechute et la survie dans la leucémie aiguë myéloïde

4 Blu-285, inhibiteur de KITD816V : quels effets dans la mastocytose systémique avancée ?

5 Réaction aiguë réfractaire du greffon contre l'hôte : les bons résultats des cellules souches mésoenchymateuses

FOCUS



6 La folie des cellules T à récepteur chimérique

CLIN D'ŒIL



8 Traitement par arsenic des leucémies aiguës promyélocyaires : oral versus intraveineux

CD22

C'est le numéro de l'antigène ciblé par l'inotuzumab, nouvel anticorps monoclonal couplé à la calichéamicine

Directeur de la publication : Gilles Cahn.
Rédacteur en chef : Mohamad Mohty (Paris). **Comité de rédaction :** Éolia Brissot (Paris), Thomas Cluzeau (Nice), Pierre Peterlin (Nantes), Jordan Gauthier (Seattle, É-U).

Secrétaire de rédaction : Nicolas Bourrié.
Conception graphique et préresse : Vincent Motron (graphicskopic.com).
Secrétaire : Valérie Toungoat. **Impression :** Corlet. **Édité par :** John Libbey Eurotext, Siret : 328195904000037

édito

« Les T-CAR pourraient s'adresser à la quasi-totalité des hémopathies »



Mohamad Mohty

Voici le deuxième numéro d'*Hémato-Info*, newsletter de la revue *Hématologie*, organe officiel de la Société française d'hématologie. Notre premier numéro a été un véritable succès, très bien accueilli par tous. Je tiens donc à vous remercier pour votre confiance et votre fidélité.

Ce deuxième numéro coïncide avec la période particulière qui, chaque année, fait suite au congrès de l'American Society of Hematology. Nombre d'entre nous ont pu assister à l'édition 2017 de ce congrès, qui se tenait à Atlanta en décembre. Bien évidemment, je ne reviens pas sur les aléas météorologiques que nous avons rencontrés et dont nous nous souviendrons très longtemps !

Sur le plan scientifique, ces journées ont préfiguré la véritable révolution thérapeutique que nous sommes en train de vivre en hématologie. Ainsi, nous avons découvert les résultats consolidés de nombreux nouveaux médicaments ciblés. À cela s'est ajoutée la mise à jour des données concernant les lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (T-CAR) et d'autres thérapies cellulaires. Il est vraisemblable que de nombreuses chimiothérapies traditionnelles, utilisées depuis plusieurs décennies, se préparent à prendre une retraite bien méritée. Notre enthousiasme pour toutes ces innovations ne doit pas occulter leur impact sociétal, notamment en matière de coût et de prise en charge par la collectivité.

Notre communauté est bien préparée pour relever tous ces défis, et nous pouvons être fiers de la contribution des investigateurs français à toutes ces avancées décisives.

Pour ce nouveau numéro d'*Hémato-Info*, vos dévoués rédacteurs ont fait une très belle sélection afin de restituer les présentations les plus significatives et les plus pertinentes. La leucémie aiguë lymphoblastique reste ainsi sur le devant de la scène, avec les résultats consolidés des anticorps tels que l'inotuzumab et le blinatumomab, mais aussi les résultats matures des essais testant les lymphocytes T-CAR. C'est d'ailleurs une véritable folie qui s'est emparée du congrès de l'ASH dans ce domaine, et ces T-CAR pourraient désormais s'adresser à la quasi-totalité des hémopathies malignes. Le myélome multiple, en particulier, paraît prendre la pole position de ces indications, avec les lymphocytes T-CAR anti-BCMA.

Des maladies rares, comme la mastocytose systémique avancée, semblent bénéficier de véritables progrès, avec l'arrivée d'un inhibiteur sélectif de la mutation KITD816V. Les progrès que nous observons ne consistent pas seulement en la découverte de nouveaux agents ; il peut aussi s'agir de l'optimisation d'anciennes molécules largement utilisées et à l'efficacité connue. La forme orale de l'arsenic fait ainsi son entrée en scène, et risque de susciter beaucoup de curiosité, notamment au vu de l'histoire de cette substance.

J'espère vivement que ce deuxième numéro répondra à vos attentes !
Bonne lecture et à bientôt.]



Les anticorps monoclonaux dans la leucémie aiguë lymphoblastique B



Éolia Brissot

L'ASH 2017 accueillait plusieurs présentations intéressantes sur l'inotuzumab (ino), l'anticorps monoclonal anti-CD22 couplé à la calichéamicine. Ainsi, Kantarjian *et al.* ont étudié, dans le cadre de l'étude INO-VATE [1], si la réponse à l'ino était corrélée au niveau d'expression de l'antigène CD22 par les lymphoblastes [2]. L'étude INO-VATE comparait, chez des adultes traités pour une leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B) en rechute et/ou réfractaire (R/R), la chimiothérapie (au choix de l'investigateur) et l'ino. L'ino induisait une augmentation significative de la survie sans leucémie (SSL) et de la survie globale (SG), résultats qui avaient permis d'obtenir l'accord de la Food and Drug Administration (FDA). Dans cette étude, les patients étaient divisés en deux groupes : taux d'expression du CD22 $\geq 90\%$ ou $< 90\%$. Les taux de rémission complète (RC) et de maladie résiduelle (MRD) négative étaient augmentés par l'ino indépendamment du CD22. Dans le groupe $\geq 90\%$, la SG et la SSL étaient significativement supérieures dans le groupe ino *versus* chimiothérapie, cet avantage n'existait pas dans le groupe $< 90\%$. Chez les patients ayant reçu de l'ino, les toxicités étaient équivalentes, quelle que soit l'expression du CD22. L'efficacité de l'ino semble donc corrélée au niveau d'expression du CD22.

Un autre essai a étudié l'association de quatre perfusions d'ino et de huit cures mini-hyper-CVD (cyclophosphamide et dexaméthasone réduits de 50 %, sans anthracycline, réduction de méthotrexate et de la cytarabine) chez soixante-dix patients ayant une LAL-B R/R [3]. Soixante-dix-sept pour cent ont eu une réponse et, au total, 59 % une RC ; 81 % des patients en RC avaient une MRD négative ; 38 % ont été allogreffés. À deux ans, la SSL était de 49 %. Tous les patients allogreffés ont développé un syndrome d'obstruction sinusoidale-maladie veino-occlusive (SOS/VOD). La comparaison avec l'étude ino seul montrait un

bénéfice à l'association (9 *versus* 6 mois, $p = 0,02$). La combinaison apparaît donc bénéfique avec cependant la nécessité d'une surveillance étroite du risque de SOS/VOD.

Et si l'on comparait l'ino au blinatumomab (blina), l'autre anticorps approuvé dans les LAL ? Une méta-analyse a rassemblé les données des études INO-VATE-ALL et TOWER (de phase III) [4]. Après ajustement statistique, l'ino montrait un avantage sur le blina concernant le taux de rémission et le taux de réalisation d'allogreffe de cellules souches. Il existait également une tendance en faveur de l'ino pour la survie sans leucémie et la survie globale. Il y a bien sûr des limites à ce travail ; ainsi, l'ajustement n'a pas pu être réalisé avec les comorbidités hépatiques ou certaines caractéristiques comme le nombre de lignes de chimiothérapie. Cependant, un essai comparatif prospectif étant difficilement envisageable actuellement, ces résultats méritent d'être considérés pour nos choix thérapeutiques.]

[1] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, *et al.* Inotuzumab Ozogamicin *versus* Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016; 375: 740-53.

[2] HM Kantarjian, W Stock, RD Cassaday, *et al.* Inotuzumab Ozogamicin for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Global Phase 3 INO-VATE Trial: Efficacy and Safety By Baseline CD22 Expression Level. *Blood* 2017; 130: 1272.

[3] R Assi, HM Kantarjian, R Khouri, *et al.* Updated Results of the Phase II Trial of Inotuzumab Ozogamicin (INO) Combined with Mini-Hyper-CVD As Salvage Therapy for Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). *Blood* 2017; 130: 2597.

[4] M Stelljes, Y Su, K Fahrback, *et al.* Indirect Treatment Comparison (ITC) of Inotuzumab Ozogamicin (InO) and Blinatumomab (Blina) for Relapsed or Refractory (RR) Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood* 2017; 130: 2558.

Induction dans la leucémie aiguë myéloïde : quelle dose de cytarabine ?



Thomas Cluzeau

Si un consensus s'est fait pour l'association d'une anthracycline à de la cytarabine, dans la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes (LAM), des désaccords subsistent quant aux doses à utiliser. Une étude de phase III [1] a été menée pour comparer un traitement d'induction comprenant de la daunorubicine 40 mg/m²/j J1-3, de l'homoharringtonine 2 mg/m²/j J1-2 et :

- > soit de la cytarabine à dose dite « conventionnelle » (bras C) : 100 mg/m²/j J1-7,
- > soit de la cytarabine à dose « intermédiaire » (bras I) : 100 mg/m²/j J1-4, puis cytarabine 1 000 mg/m²/12 h J5-7.

Sur les 596 patients inclus, le taux de réponse complète était significativement plus élevé dans le bras I que dans le C : 86,8 *versus* 77,4 % ($p = 0,003$). Un temps de

récupération plaquettaire plus long, plus de transfusion de culots globulaires et plus de sepsis ont été également observés dans le bras I, ainsi que des survies sans maladie et globale à trois ans plus élevées que dans le bras C : respectivement 66,7 *versus* 55,4 % ($p = 0,013$) et 67,7 *versus* 59,3 % ($p = 0,060$). Les résultats étaient plus francs dans les LAM avec cytogénétique non défavorable.

Cette étude montre que l'augmentation des doses de cytarabine en induction est bien tolérée et apporte un bénéfice en survie, surtout dans les sous-groupes cytogénétiques non défavorables.]

[1] H Wei, Y Wang, D Lin, *et al.* The Intermediate Dose Versus Conventional Dose Cytarabine in Induction Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia: A Phase Randomized Controlled Trial. *Blood* 2017; 130: 146.

L'évaluation de la maladie résiduelle par séquençage de nouvelle génération permet de prédire la rechute et la survie dans la leucémie aiguë myéloïde



Pierre Peterlin

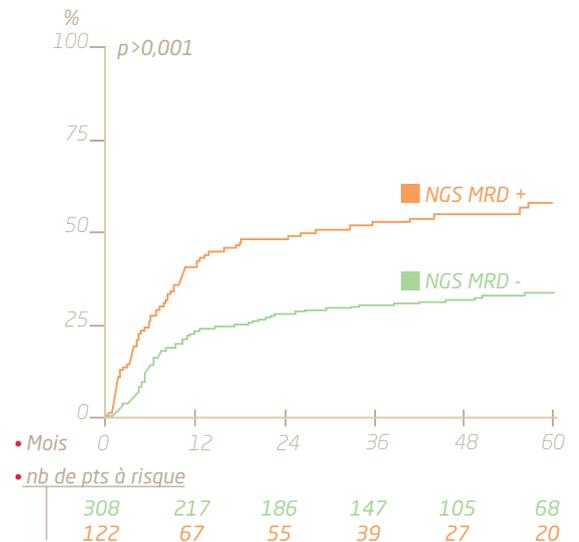
La détection de la maladie résiduelle (MRD) par réaction en chaîne de polymérase (PCR) permet de mieux prédire les rechutes, mais n'est disponible que pour certaines leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Le séquençage de nouvelle génération (NGS) permet de rechercher plusieurs mutations en une seule fois et apparaît donc intéressant pour détecter la MRD dans les autres LAM. Cependant, si les mutations identifiées peuvent correspondre au clone leucémique, elles peuvent également procéder d'une hémato-poïèse clonale de signification indéterminée (CHIP), et l'on ignore encore en quoi la persistance de telle ou telle mutation en situation de rémission complète (RC) contribue à la rechute.

L'étude présentée ici [1], qui avait été sélectionnée parmi les *late breaking abstracts* de l'ASH 2017, est prospective et porte sur 482 patients de moins de 65 ans, traités de façon intensive. L'objectif principal était l'indice cumulé de rechute, le secondaire étant la survie globale. Un test NGS (panel de cinquante-quatre gènes) a été fait au diagnostic et en RC. Deux cohortes ont été créées : une d'entraînement et une de validation.

Des mutations *somatic driver* étaient présentes dans 89 % des LAM au diagnostic. Des mutations étaient encore détectables chez 50 % des patients en RC, avec une forte variabilité du VAF. Ces mutations étaient principalement DNMTA3A (78,7 %), TET2 (54,2 %) et ASXL1 (51,6 %), appelées mutations DTA par les auteurs. Dans la cohorte d'entraînement, les mutations DTA n'étaient pas associées à une augmentation de l'incidence cumulée de rechute (ICR) et ce quel que soit le niveau de VAF retenu. Le groupe NGS-MRD, défini par la persistance de mutations non-DTA – associées ou non aux mutations DTA –, avait une ICR plus élevée dans les deux cohortes (essai et validation). Ainsi l'ICR à cinq ans dans les deux cohortes combinées était-elle de 58 % dans le groupe NGS-MRD, contre 34 % ($p < 0,001$) dans les autres groupes (figure). Cette différence se vérifiait aussi, de façon significative, sur la survie globale sur les deux cohortes : le hazard ratio (HR) dans la cohorte essai était de 1,64 [95%CI : 1,12-2,42] et de 3,08 dans la cohorte validation [95%CI : 1,87-5,08]. Une analyse multivariée a été réalisée sur les 430 LAM, en ajustant sur l'âge, le taux de leucocytes, la classification ELN2017 et le nombre de cures pour atteindre la RC. La persistance de mutations non-DTA est apparue comme un facteur indépendant de rechute (HR = 1,89 ; 95%CI : 1,34-2,65 ; $p < 0,001$) et d'une moins bonne survie globale (HR : 1,64 ; 95%CI : 1,18-2,27 ; $p = 0,003$). Ces données ont été confirmées par une analyse sensitive temps-dépendante tenant compte de l'allogreffe. Il s'agit donc de la plus grande série prospective ayant démontré que le suivi de la MRD par NGS est un puissant outil prédictif dans la plupart des LAM. Par ailleurs, dans cette étude, la persistance de mutations DTA rattachées par les auteurs à des CHIP, n'avait pas de valeur péjorative. On notera cependant qu'environ 25 % des patients du groupe à MRD négative par NGS avaient rechuté à deux ans, attestant des limites de cette technique.]

[1] Jongen-Lavrencic M., Grob T., Kavelaars FG, et al. Prospective Molecular MRD Detection By NGS: A Powerful Independent Predictor for Relapse and Survival in Adults with Newly Diagnosed AML. *Blood* 2017; 130: LBA-5.

TAUX CUMULÉ DE RECHUTES





Blu-285, inhibiteur de KITD816V : quels effets dans la mastocytose systémique avancée ?

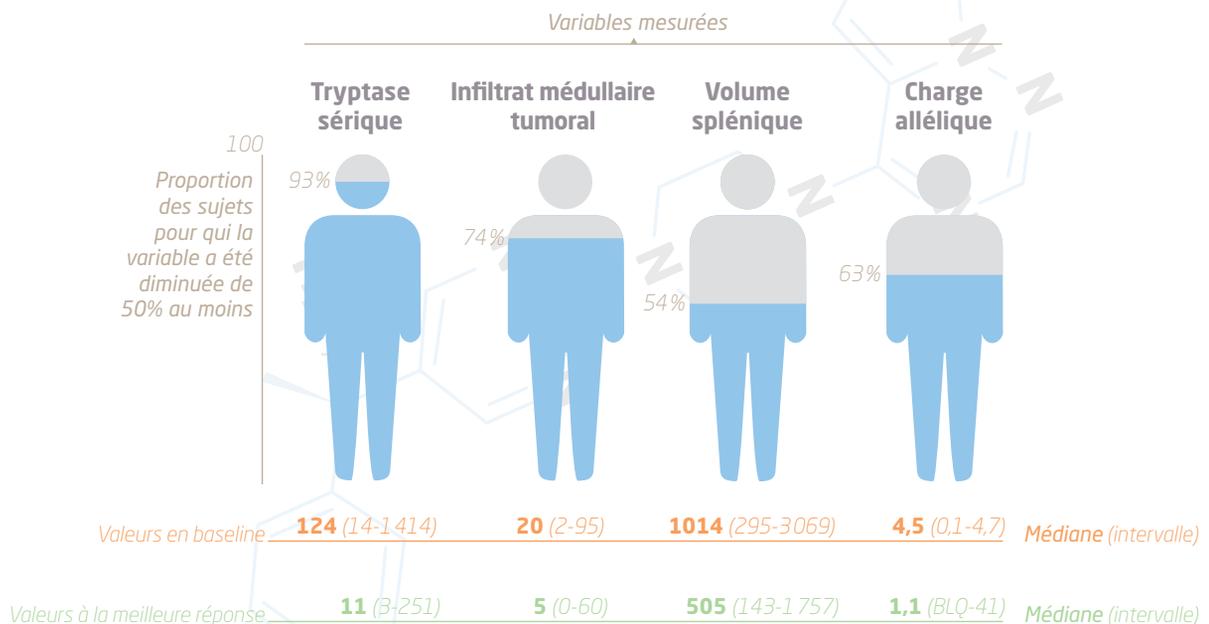
Pierre Peterlin

Blu-285 est un puissant inhibiteur sélectif de la mutation *driver* KITD816V, observée dans 90 % des mastocytoses systémiques avancées (MSA). Ces dernières constituent un groupe de néoplasies à mastocytes de mauvais pronostic, comprenant les mastocytoses systémiques agressives (MSAgr), les mastocytoses systémiques associées à une néoplasie hématologique (MS-aNH) et les leucémies à mastocytes (LM). Le traitement de référence des MSA est la midostaurine (un inhibiteur multikinase agissant notamment sur KITD816V). Le BLU-285 a été conçu comme un puissant inhibiteur spécifique de KIT ; il est actuellement testé dans une étude de phase I sur les MSA et sur d'autres pathologies hématologiques réfractaires [1]. Trente patients ont été inclus dans cette étude : quinze MSAgr, neuf MS-aNH, trois LM et trois autres pathologies hématologiques présentant une mutation KITD816V. Les doses administrées vont de 30 à 400 mg/j. Vingt-quatre patients avaient une mutation KITD816V, deux une mutation KITD816Y, un autre avait un polymorphisme de KIT et trois patients n'avaient pas d'altération de KIT. Vingt-quatre patients avaient au moins une mutation supplémentaire. Vingt et un patients avaient déjà reçu une autre ligne de traitement (médiane : une, extrêmes zéro et trois). Le BLU-285 a démontré son efficacité à toutes les doses.

Des diminutions des lésions cutanées ont été notées pour dix patients sur douze, et une amélioration des troubles digestifs dans 100 % des cas. Vingt-huit patients étaient encore en cours de traitement (dont sept depuis plus d'un an). Quatre patients ont eu un bénéfice du Blu-285 après échec/intolérance de la midostaurine. En termes de tolérance, la plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 ; les plus fréquents étaient les œdèmes périorbitaires, l'anémie, les diarrhées, la fatigue, les œdèmes périphériques, les maux de tête, la thrombopénie et les nausées. Les AE de grade 3 ou plus étaient : neutropénie (13 %), anémie et œdème périorbitaire (7 %). *In fine*, c'est la dose de 300 mg qui a été choisie. Voici donc une nouvelle molécule à suivre dans la prise en charge des MSA.]

[1] DeAngelo DJ, Quiery AT, Radia D, et al. Clinical Activity in a Phase 1 Study of Blu-285, a Potent, Highly-Selective Inhibitor of KIT D816V in Advanced Systemic Mastocytosis (AdvSM). *Blood* 2017 ; 130:2.

EFFET DU BLU-285 SUR QUATRE VARIABLES



Réaction aiguë réfractaire du greffon contre l'hôte : les bons résultats des cellules souches mésenchymateuses



Jordan Gauthier

L'apparition, après une allogreffe, d'une réaction aiguë du greffon contre l'hôte (GVHa) sévère et/ou ne répondant pas à une corticothérapie est gréevée d'une mortalité très élevée, s'élevant à environ 50 % à un an [1, 2]. Jusqu'à aujourd'hui, l'étude de l'usage des cellules souches mésenchymateuses (CSM) dans ce contexte a souffert de l'hétérogénéité des méthodologies : variabilité du type de donneur, de l'origine des cellules (sang, moelle osseuse ou tissu adipeux), des techniques de culture cellulaire, de la composition cellulaire et des doses de CSM transfusées, ajoutées à la variabilité d'un donneur de CSM à l'autre. Toutes ces différences ont eu pour conséquence des résultats extrêmement disparates quant aux taux et à la durée des réponses observées [3].

Les résultats d'une étude multicentrique rétrospective ont été présentés lors de l'ASH. Les auteurs ont décrit l'utilisation compassionnelle, selon le protocole MSC-Ffm, d'un produit de thérapie cellulaire constituée de CSM poolées à partir de plusieurs donneurs, afin de pallier les variabilités interdonneurs. Soixante-neuf patients, âgés de 6 mois à 66 ans et atteints de GVHa réfractaire ont reçu ces CSM. Cette réaction de GVHa était majoritairement de grades 3 et 4 (38 et 58 % des cas, respectivement). Les patients inclus étaient soit d'emblée corticoréfractaires (29 %), soit réfractaires après trois (33 %), quatre (17 %) ou cinq et plus (20 %) lignes de traitement.

Le taux global de réponses à J28 était de 85 % (33 % de réponses complètes). En prenant en compte le moment de la meilleure réponse, 59 % de réponses complètes et 28 % de réponses partielles étaient rapportées. À un an, l'incidence de la mortalité toxique était estimée à 30 % et la survie globale à 68 % - 72 % dans le sous-groupe des GVHa de grade III et 64 % pour le grade IV (figure). Au sein du groupe corticoréfractaire (N = 20), il était observé un taux de réponse de 100 % : 75 % de réponses complètes et 25 % de réponses partielles ; à un an, la mortalité toxique était estimée à 33 % et la survie globale à 67 %.

Bien que l'on puisse reprocher à cette étude son caractère rétrospectif, la faible proportion de « corticoréfractaires vrais » et le mélange de patients pédiatriques et adultes, les résultats présentés demeurent encourageants, particulièrement pour ce qui est de la survie globale. Il est également regrettable que les données concernant la diminution ou l'arrêt des immunosuppresseurs ne soient pas disponibles dans cet abstract. En attendant les résultats des essais prospectifs, on ne peut qu'espérer une avancée des réglementations afin de rendre disponibles les CSM pour les patients atteints de GVH réfractaire.]

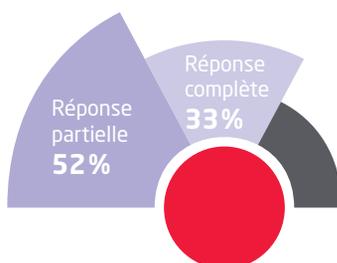
[1] Socie G, Vigouroux S, Yakoub-Agha I, et al. A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHD. *Blood* 2017; 129: 643-9.

[2] Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT, et al. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* 2017; 102: 958-66.

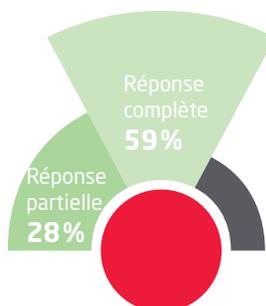
[3] Amorin B, Alegretti AP, Valim V, et al. Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. *Hum Cell* 2014; 27: 137-50.

RÉPONSES AUX CSM

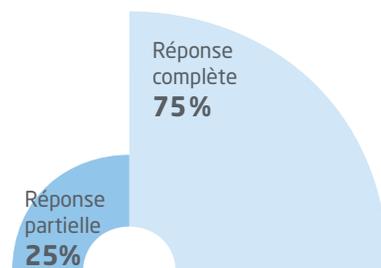
Au 28^e jour de l'étude pour l'ensemble des patients



Meilleure réponse observée chez chacun des patients



Chez les 30 % de patients corticoréfractaires :





La folie des cellules T à récepteur chimérique

**Éolia
Brissot
Jordan
Gauthier**

Difficile de ne pas parler de ces lymphocytes « mi-T mi-B » en cette période ! Les cellules T à récepteur antigénique chimérique (T-CAR) ont récemment obtenu l'accord de la FDA pour les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et lymphomes B diffus à grandes cellules. La limite principale de cette technologie est la difficulté technique que représente la fabrication des T-CAR, imposant un certain temps d'attente potentiellement dommageable chez un patient lymphopénique et en rechute ; d'où l'intérêt de disposer de CAR allogéniques. Un autre aspect de cette technique peut en limiter l'application : la toxicité même de ces cellules. Une avancée significative serait donc de pouvoir contrôler leur expansion. Deux études de phase I – l'une chez les adultes (CALM) [1], l'autre dans la population pédiatrique (PALL) [2] – ont été rapportées, utilisant les UCART19, des CAR allogéniques (anti-CD19 scFv- 41BB- CD3 ζ) associées à un « bouton de sécurité », RQR8, qui permet de cibler ces cellules par le rituximab. De plus, des modifications géniques ont permis de bloquer la partie constante α du récepteur et des gènes CD52 (figure ci-dessous). Les patients étaient traités pour une LAL-B en rechute et/ou réfractaire. Une lymphodéplétion était réalisée par la fludarabine et le cyclophosphamide, voire l'alemtuzumab. Les UCART19 étaient injectées à J0. Six patients de l'étude CALM (adulte) ont été rapportés correspondant aux deux premiers paliers de dose. Quatre avaient rechuté dans les six mois suivant une allogreffe. Tous ont eu un syndrome de relargage cytokinique (CRS), dont un de grade 4 qui est décédé. Le CRS apparaissait entre J5 et J10. Un patient a eu une suspicion de GVH cutanée et un seul a eu des troubles neurologiques de grade 1. Au total, quatre patients ont obtenu une réponse complète avec récupération médullaire incomplète (RCi) avec maladie résiduelle négative, un patient était réfractaire et un est décédé à J15. Ces quatre patients ont été allogreffés ; deux sont actuellement en RC, un a rechuté à J100 et un

est décédé d'infection. Les patients qui avaient répondu avaient bien eu une expansion des CAR.

Dans l'étude PALL, cinq enfants (de 6 mois à 18 ans) ont été inclus. Tous ont développé un CRS, et l'un d'entre eux a dû recevoir du tocilizumab. Deux patients ont présenté des troubles neurologiques, spontanément résolutifs. Un patient a développé une GVH aiguë cutanée grade 1. Les cinq enfants ont obtenu un RCi et ont été par la suite allogreffés. Deux ont rechuté à trois mois, un est décédé de complications postallogreffe et deux sont en RC moléculaire persistante.

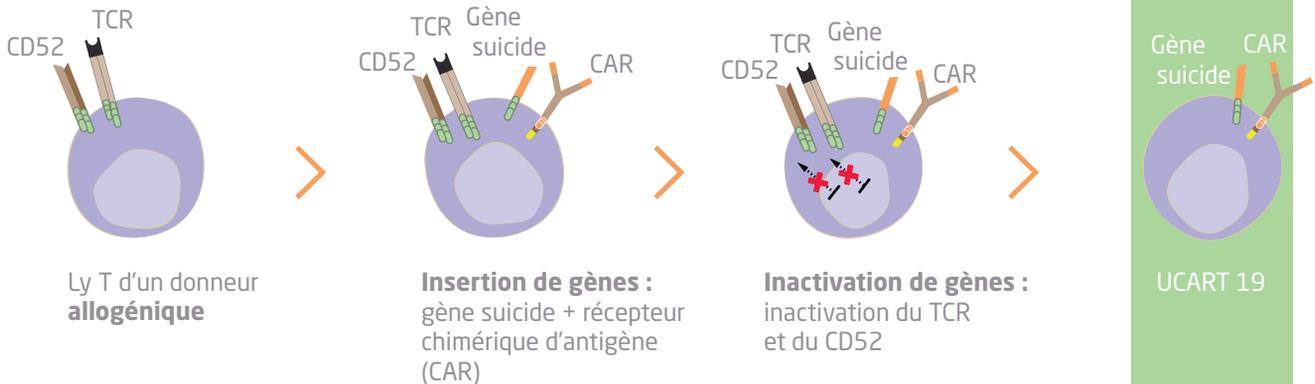
Ces résultats sont particulièrement encourageants et la disponibilité du produit cellulaire, réalisé à partir d'un donneur allogénique, constitue un avantage majeur pour son utilisation future. L'étude se poursuit.

Mise à jour des résultats de l'essai CRB-01

La plus prometteuse des nouvelles cibles antigénique des T-CAR est l'antigène de maturation des lymphocytes B (BCMA, pour B-cell maturation antigen), et l'essai CRB-01 étudie leur application dans le myélome multiple (MM). Les données initialement publiées dans *Blood* fin 2016 [3], actualisées au congrès de l'American Society of Clinical Oncology cette année, ont été de nouveau mises à jour pour l'ASH 2017 [4]. Le produit de thérapie cellulaire évalué, bb2121, est un CAR de deuxième génération, comportant un fragment variable simple chaîne anti-BCMA, le domaine de costimulation 4-1BB et la chaîne CD3 ζ . Les patients inclus dans cette étude de phase I multicentrique, de financement industriel, étaient porteurs d'un MM réfractaire ou en rechute répondant aux critères d'inclusion suivants :

- > au moins trois lignes de traitement préalables, comportant un inhibiteur du protéasome et un agent immunomodulateur, ou bien MM double réfractaire,
 - > expression de BCMA \geq 50 % des plasmocytes malins.
- Avant transfusion de bb2121, les patients recevaient

PRODUCTION D'UNE CELLULE T-CAR





un traitement lymphodéplétant associant fludarabine (30 mg/m²/j) et cyclophosphamide (300 mg/m²/j) pendant trois jours. Un schéma d'escalade de dose de type 3+3 était utilisé, avec pour objectif principal l'évaluation de l'incidence des effets indésirables et des toxicités limitant la dose. Les objectifs secondaires comportaient : qualité et durée des réponses observées selon les critères IMWG [5], évaluation de la maladie résiduelle, survie globale et survie sans progression.

Parmi les vingt et un patients ayant reçu bb2121, dix-huit étaient évaluables à un mois. Ces patients avaient reçu une médiane de sept lignes thérapeutiques antérieures et tous avaient reçu une autogreffe ; 67 % étaient porteurs d'anomalies cytogénétiques défavorables. Vingt-neuf pour cent des patients étaient « pentarésistants » au bortézomib, au carfilzomib, au lénalidomide, au pomalidomide et au daratumumab. Un syndrome de relargage cytokinique (CRS) était observé chez 71 % des patients, de grade 3 chez seulement deux patients. Aucune toxicité limitant la dose n'a été rapportée. Il n'était pas retrouvé d'association entre la masse tumorale et la survenue d'un CRS, mais ce syndrome survenait de manière plus fréquente chez les patients ayant reçu des doses supérieures. Le taux global de réponse était de 89 %. Chez les patients ayant reçu plus de 150×10^6 T-CAR le taux global de réponse était de 100 %. Après un suivi médian de 15,4 semaines (intervalle : 1,4 à 54,4 semaines), aucun patient traité à ces doses n'avait présenté de signes de progression de la maladie (figure ci-contre). Huit patients étaient toujours en réponse à six mois et, chez l'un d'eux, cette réponse persistait un an après le traitement par bb2121.

Au total, ces T-CAR anti-BCMA ont permis l'obtention d'un taux de réponse global spectaculaire chez des patients aussi lourdement traités. On peut déplorer la brièveté du suivi et le peu de données concernant l'évaluation de la persistance *in vivo* à long terme des T-CAR. Si cette efficacité se confirme avec un suivi plus prolongé, il est possible que les T-CAR anti-BCMA rejoignent les stratégies thérapeutiques actuellement disponibles dans le myélome multiple.]

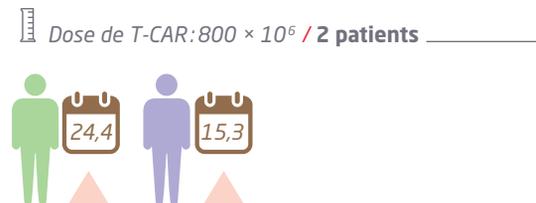
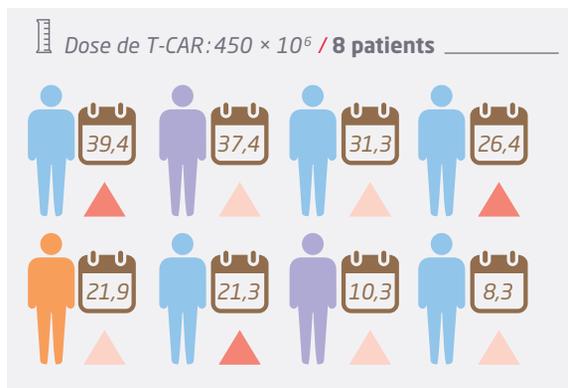
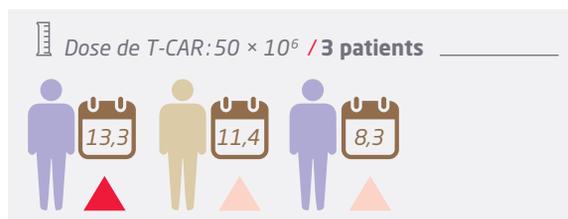
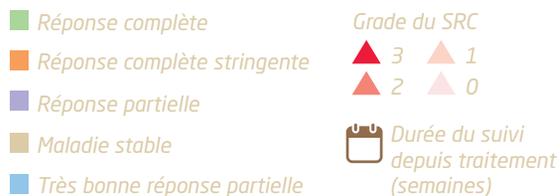
[1] Graham C, Yallop D, Jozwik A, *et al.* Preliminary results of UCART19, an allogeneic anti-CD19 CAR T-Cell product, in a first-in-human trial (CALM) in adult patients with CD19+ relapsed/refractory B-Cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 130: 887

[2] Qasim W, Ciocarlie O, Adams S, *et al.* Preliminary results of UCART19, an allogeneic anti-CD19 CAR T-Cell product in a first-in-human trial (PALL) in pediatric patients with CD19+ relapsed/refractory B-Cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 130: 1271.

[3] Ali SA, Shi V, Maric I, *et al.* T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma. *Blood* 2016; 128:1688-700.

[4] JG Berdeja, Y Lin, N Raj, *et al.* Durable Clinical Responses in

EFFETS DES CELLULES T-CAR CHEZ 17 PATIENTS



Heavily Pretreated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Updated Results from a Multicenter Study of bb2121 Anti-Bcma CAR T Cell Therapy. *Blood* 2017; 130: 740..

[5] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23: 3-9.



Traitement par arsenic des leucémies aiguës promyélocyaires : oral versus intraveineux

Pierre Peterlin

Une étude multicentrique randomisée de phase III a comparé l'arsenic oral à l'arsenic intraveineux (IV), en association avec l'acide tout trans-rétinoïque (Atra) dans les leucémies aiguës promyélocyaires [1]. Il s'agit d'une étude de non-infériorité dans les leucémies aiguës myéloblastiques 3 (LAM3) de risque standard comparant :

- > un traitement par arsenic (RIF, pour *Realgar-indigo naturalis formula*) per os combiné à l'Atra (groupe A = tout per os),
- > au trioxyde d'arsenic (As_2O_3) IV et Atra (groupe B).

Dans les deux cas, le schéma était celui rapporté par Lo Coco *et al.* [2] : une induction suivie de quatre consolidations. Le résultat attendu de l'étude était que la différence en termes de survie sans évènement (SSE), à deux ans, entre les deux bras ne serait pas supérieure à 10 %. Cent neuf patients ont été inclus et randomisés selon un ratio 2:1.

Le groupe A comptait 100 % de rémission complète (RC), contre 94 % dans le groupe B ($p = 0,12$). Avec un suivi médian de deux mois, la SSE à deux ans était de 97,1 % dans le groupe A versus 94,4 % dans le groupe B : la différence était donc de 2,7 % (en faveur du bras expérimental), permettant de conclure à la non-infériorité d'un traitement tout per os. L'équipe de Xiao-Jun Huang avait déjà montré l'absence de différence entre RIF et As_2O_3 en induction, mais la suite du traitement comprenait alors des consolidations avec anthracycline et aracytine combinées à un traitement d'entretien de deux ans [3]. Ils présentent ici un traitement tout per os avec des résultats excellents pour une durée de traitement de neuf mois environ. C'est un résultat remarquable. Une question se pose cependant. On sait que l'adhésion à un traitement est meilleure dans le cadre d'un essai ; qu'en sera-t-il dans la « vraie vie » ? Les chiffres seront-ils moins bons quand les patients n'auront plus aucun traitement IV ? La surveillance de l'adhésion et de l'observance sera importante dans cette situation.]

[1] Zhu H, Wu D, Zhang X, *et al.* Oral arsenic plus retinoic acid versus intravenous arsenic plus retinoic acid for non-high risk acute promyelocytic leukemia : A Multicenter randomized controlled trials. *Blood* 2017; 130: 641.

[2] Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, *et al.*; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto; German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group; Study Alliance Leukemia. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369:111-21.

[3] Zhu HH1, Wu DP, Jin J, *et al.* Oral tetra-arsenic tetra-sulfide formula versus intravenous arsenic trioxide as first-line treatment of acute promyelocytic leukemia: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:4215-21.



Foxyliam/shutterstock/V. Motron



Le realgar-indigo naturalis formula, produit de la pharmacopée traditionnelle chinoise, se compose notamment de racines de *Salviae miltiorrhizae* (à gauche) et de réalgar (sulfure d'arsenic, à droite), espèce minérale aux couleurs inquiétantes.



Vvoe/shutterstock

Avec le soutien institutionnel de



Certaines données présentées dans cette newsletter peuvent ne pas avoir été validées par les autorités de santé françaises. Ces données ne sont pas approuvées et reconnues par PFIZER et ne sont en aucun cas conseillées. La Publication de ce contenu est effectuée sous la seule responsabilité de l'ÉDITEUR et du Comité de Rédaction de la Revue. Le Laboratoire PFIZER n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles

