

SOMMAIRE

ACTUALITÉS



2 Pourquoi les patients ayant une LLC rechutent-ils sous ibrutinib ?

3 Efficacité et tolérance d'un inhibiteur de *Rho-associated kinase 2* dans la GVHc

4 L'imprononçable tagraxofusp : une nouvelle arme contre la LPDC

Imételstat dans les SMD r/r de faible risque après agents stimulants de l'érythropoïèse

5 LAL LMC-like : une nouvelle entité ?

Le vénétoclax : à mettre à toutes les sauces !

FOCUS : LA LAM



6 Attaquer la LAM sur deux fronts

7 La question de la dose de daunorubicine dans le « 3+7 »

Association d'azacitidine et d'APR-246 dans les SMD et LAM mutés TP53

8 Association d'azacitidine et d'inhibiteurs d'IDH dans la LAM

CD33

Cible thérapeutique dans les leucémies aiguës myéloïdes

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).

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

« Une ère nouvelle s'installe »



Mohamad Mohty

Voici le nouveau numéro d'*Hémato-Info*, votre rendez-vous avec l'actualité hématologique. J'espère que vous avez tous pu passer d'excellentes vacances, reposantes, et que vous êtes prêts à envisager les mois à venir avec énergie et enthousiasme. Il est vrai que cet été a été caractérisé par une période de canicule importante. Selon la définition officielle, la « canicule » ou vague de chaleur, est un phénomène météorologique caractérisé par une température de l'air anormalement élevée, tant diurne que nocturne, se prolongeant quelques jours et sur une zone relativement étendue. Néanmoins, par définition, la canicule est un phénomène transitoire.

Si l'on compare cela aux progrès constatés dans notre discipline, je puis affirmer sans trop d'exagération qu'une « canicule hématologique » semble s'installer, et durable, celle-là, avec un flot continu de nouveautés : en matière d'avancées thérapeutiques, ça chauffe.

Le contenu de ce numéro d'*Hémato-Info* illustre parfaitement ce qui semble bien être l'entrée de notre discipline dans une nouvelle ère. Grâce aux progrès de la biologie moléculaire, la leucémie aiguë myéloïde (LAM) est à présent démembrée en de multiples entités. Ainsi, l'énasidénib et l'ivosidénib viennent de faire leur entrée dans l'arsenal permettant de traiter la LAM avec mutation IDH1 ou IDH2. Le vénétoclax s'avère être également une arme redoutable dans la LAM, en combinaison avec un agent hypométhylant. Une nouvelle molécule activant la protéine P53 mutée, l'APR-246, semble également efficace dans la LAM, là aussi en combinaison avec un hypométhylant, l'azacitidine. Même les vieux schémas thérapeutiques, comme le « 3+7 », sont revisités, notamment en ce qui concerne la dose optimale de l'anthracycline. Il y a également du mouvement du côté des anticorps à utiliser dans la LAM, avec le développement d'un nouveau BITE ciblant CD3 et CD33. Les progrès dans les traitements ne se limitent pas aux anticorps et aux agents pharmacologiques, et des lymphocytes T à récepteur chimérique (CAR-T) ciblant CCL1 et CD33 sont actuellement étudiés dans la LAM. Même une entité extrêmement rare de leucémie aiguë comme la leucémie à cellules dendritiques plasmocytoides, va pouvoir bénéficier prochainement d'une nouvelle thérapie ciblée.

Les avancées ne consistent pas uniquement en la mise au point de nouvelles molécules, mais également en une amélioration de la compréhension et de l'utilisation d'agents déjà bien installés dans le paysage thérapeutique, comme l'ibrutinib, notamment en ce qui concerne les mécanismes de résistance. La compréhension des mécanismes physiopathologiques permettra peut-être aussi le développement de médicaments efficaces dans la maladie chronique du greffon contre l'hôte, comme c'est le cas pour un inhibiteur dirigé contre la protéine ROCK2. La liste est très longue encore !

Tous ces progrès incontestables témoignent d'une évolution profonde et rapide de notre discipline. Naturellement, cela nous impose une expertise de plus en plus pointue, sans perdre le contact avec la réalité clinique et économique. Je pourrai poursuivre cet éditorial pendant encore de nombreuses pages car la liste des avancées est impressionnante, mais je préfère m'arrêter et vous souhaiter une excellente rentrée.

Bonne lecture à tous.]



Pourquoi les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique rechutent-ils sous ibrutinib ?



Éolia Brissot

L'ibrutinib, inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase, bloquant le signal du BCR, figure parmi les médicaments de mise au point récente, qui ont profondément modifié la prise en charge des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC). En rechute ou en première ligne, l'ibrutinib permettait d'augmenter la survie sans progression en comparaison aux chimiothérapies standard [1-3]. Malgré une très bonne activité clinique du médicament, la progression de la LLC sous ibrutinib a été identifiée avec des mutations au niveau de BTK et de la phospholipase C- γ 2 (PLCG2) une protéine clé en aval de BTK dans la voie de signalisation du BCR [4]. Scarfo *et al.* ont présenté, lors de la session des *late breaking abstracts*, une étude rétrospective multicentrique pour déterminer la prévalence des mutations de BTK et de PLCG2 chez les patients traités par ibrutinib pour une LLC, étant soit en progression soit en réponse. Les caractéristiques des patients sont présentées sur la **figure 1**.

Au total, chez les vingt-deux patients en rechute, dix avaient une mutation de BTK en position 481, dont trois étaient aussi mutés pour PLCG2, et quatre avaient une mutation de PLCG2 (figure 2). Parmi les patients toujours traités par ibrutinib, des mutations de BTK ont été détectées chez deux des trente-deux patients, et des mutations de PLCG2 chez trois. Si ces études apportent, certes, quelques éléments de réponses, elles soulèvent surtout beaucoup de questions : quel traitement proposer aux patients en rechute sous ibrutinib en fonction de leur statut mutationnel pour BCR et PLCG2 ? Quelle prise en charge pour les patients sous ibrutinib toujours en réponse qui présentent ces évolutions clonales ?]

[1] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, *et al.* Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;125(16):2497-2506

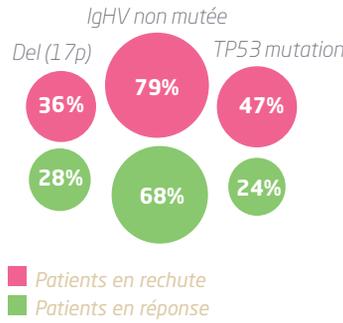
[2] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, *et al.* Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(3):213-223.

[3] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, *et al.* Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(25):2425-2437.

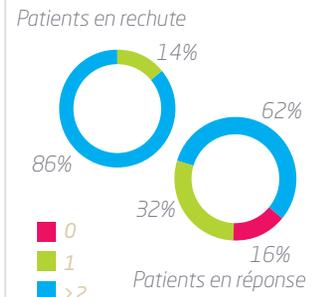
[4] Landau DA, Sun C, Rosebrock D, *et al.* The evolutionary landscape of chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib targeted therapy. *Nature Commun* 2017;8(1):2185.

FIGURE 1

Prédisposition à rechute

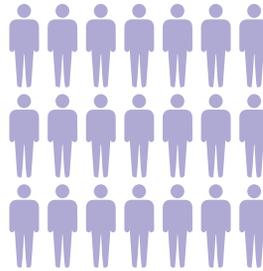


Nombre de lignes de traitements antérieurs



Meilleure réponse sous ibrutinib

Patients en rechute



Patients en réponse

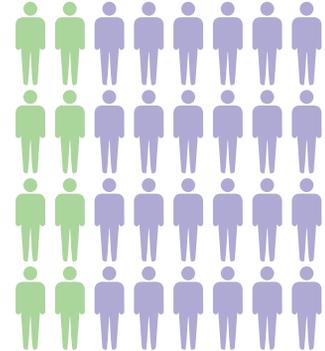
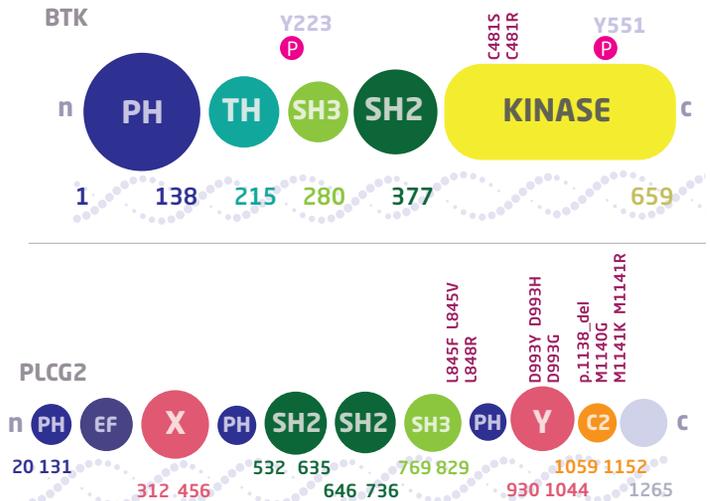


FIGURE 2 : MUTATION BTK ET PLCG2



Efficacité et tolérance d'un inhibiteur de Rho-associated kinase 2 dans la maladie du greffon contre l'hôte chronique



Jordan Gauthier

En 2013, le groupe de Seattle publiait dans le journal *Blood* l'analyse rétrospective d'une cohorte de 312 patients allogreffés atteints d'une réaction du greffon contre l'hôte chronique (GVHc), résistante à une première ligne de traitement systémique et recevant une deuxième ligne de traitement. La probabilité de survie sans échec – un échec étant défini par l'initiation d'une nouvelle ligne de traitement, un décès en l'absence de rechute ou une rechute de l'hémopathie – était seulement de 56 % à six mois [1]. Ces résultats soulignent la nécessité d'identifier de nouvelles thérapeutiques permettant de limiter la morbidité liée à la GVHc, et ce tout particulièrement dans les situations de corticodépendance.

Plusieurs travaux ont placé certaines sous-populations de lymphocytes T (LT) et certaines interleukines (IL) au centre de la pathogénie de la GVHc : les LT TH17 – produisant de l'IL-17 – et deux types de LT, produisant tous deux de l'IL-21 : les LT effecteurs et les LT *follicular helper*. Il a été également démontré que la protéine ROCK2 (pour *Rho-associated kinase 2*) possède un rôle majeur dans les mécanismes d'auto-immunité chez la souris, en régulant la synthèse d'IL-17 et d'IL-21 [2, 3]. Dans une étude de phase I menée chez des sujets sains, un inhibiteur de ROCK2, KD025, était associé à une diminution de la capacité des LT à produire de l'IL-17 et de l'IL-21 (effet « anti-inflammatoire »), ainsi qu'à une augmentation des propriétés immunosuppressives des LT régulateurs [4]. Enfin, KD025 est efficace pour traiter la GVHc [5] dans différents modèles murins de bronchiolite obliterans et de GVH sclérodéformante.

Amandeep Salotra a présenté cette année, au congrès de l'EHA, une mise à jour des résultats de l'étude KD025-208 étudiant l'efficacité de KD025 chez des patients atteints de GVHc extensive corticodépendante. Cet essai de phase II a inclus à ce jour trente-trois patients, répartis en deux cohortes :

- > la cohorte 1 (N = 17) a reçu KD025 à la dose de 200 mg, une fois par jour;
- > la cohorte 2 (N = 16) la dose de 200 mg deux fois par jour.

L'objectif principal était l'obtention d'une réponse complète ou partielle selon les critères 2014 du National Institute of Health (NIH). La durée médiane depuis le diagnostic de GVHc jusqu'à l'initiation du traitement par KD025 était de dix-neuf mois. La médiane du nombre de lignes de traitement précédant l'inclusion était de trois. Les effets indésirables de grade 3 les plus fréquents étaient :

- > dans la cohorte 1 : anémie (12 %), élévation de la gamma-glutamyl transférase (GGT) (12 %), hyperglycémie (12 %),

- > dans la cohorte 2 : élévation de la GGT (19 %), anémie, élévation des transaminases.

Aucun patient n'avait interrompu le traitement du fait d'une complication infectieuse. La durée de traitement médiane était de soixante-dix semaines dans la cohorte 1, de cinquante-huit dans la cohorte 2.

Des taux de réponse globale encourageants ont été rapportés : 65 et 69 % dans les cohortes 1 et 2, respectivement. Une réponse à huit semaines était observée chez 77 % des patients. Quarante-six pour cent (46 %) des patients ayant une atteinte de quatre organes ou plus ont présenté une réponse multiorgane. Une réduction des doses de corticoïdes et/ou de tacrolimus était possible chez 73 et 55 % des patients dans les cohortes 1 et 2, respectivement. Une durée de réponse de plus de vingt semaines était notée chez 41 % des patients de la cohorte 1. Une amélioration de l'échelle de Lee (autoquestionnaire évaluant les symptômes et le retentissement sur la qualité de vie) était rapportée chez 65 et 38 % des patients dans les cohortes 1 et 2 respectivement.

En définitive, KD025 présente une efficacité et un profil de tolérance qui semblent intéressants, avec un mode d'action inédit et des réponses prolongées multiorganes. Ces résultats seront à mettre en regard d'autres études en cours, en particulier deux essais prospectifs randomisés : REACH-3 (NCT03112603), qui évalue le ruxolitinib contre le choix de l'investigateur chez des patients atteints de GVHc corticoréfractaire, et INTEGRATE (NCT02959944), qui a pour objet l'ibrutinib associé aux corticoïdes *versus* placebo et corticoïdes en première ligne de traitement de la GVHc. À suivre au congrès de l'ASH 2018 ?]

[1] Inamoto Y, Storer B, Lee S, *et al.* Failure-free survival after second-line systemic treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood* 2013;121:2340-2346.

[2] Biswas P, Bhagat G, Pernis A. IRF4 and its regulators : evolving insights into the pathogenesis of inflammatory arthritis ? *Immunol Rev* 2010;233:79-96.

[3] Biswas P, Gupta S, Chang E, *et al.* Phosphorylation of IRF4 by ROCK2 regulates IL-17 and IL-21 production and the development of autoimmunity in mice. *J Clin Invest* 2010;120:3280-3295.

[4] Zanin-Zhorov A, Weiss J, Nyuydzefe M, *et al.* Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism. *Proc National Acad Sci* 2014;111:16814-16819.

[5] Flynn, Paz, Du, *et al.* Targeted Rho-associated kinase 2 inhibition suppresses murine and human chronic GVHD through a Stat3-dependent mechanism. *Blood* 2016;127:2144-2154.



L'imprononçable tagraxofusp : une nouvelle arme contre la leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes



Pierre Peterlin

Le SL-401, ou tagraxofusp, est une nouvelle thérapie ciblée (IL-3 couplée à une toxine diphtérique) dirigée contre le récepteur à l'IL3 (CD123) surexprimé dans de nombreuses hémopathies dont la leucémie à cellules dendritiques plasmocytoïdes (LPDC). Est présentée ici une étude de phase II multicentriques (phase I, II et III), non randomisée, avec un seul bras de traitement, testant le SL-401 chez quarante-cinq patients LPDC (phase I et II : trente-deux patients en première ligne [1] ou en rechute ou réfractaires [R/R], phase III : treize patients en une ligne). Seuls les résultats de quarante-deux des quarante-cinq patients traités à la dose déterminée en phase I (12 µg/kg/j J1-J5/21), avec un âge médian de 70 ans (22-84) ont été présentés. Les effets indésirables sont : cytolysse (52 %), hypoalbuminémie (50 %), thrombopénie (38 %) et syndrome de fuite capillaire (19 %, dont 1 % de grade 5

dans l'ensemble des essais testant le SL-401). Les patients en une ligne ont un taux de réponse complète (RC), de RC cytogénétique (RCC) ou de RC avec récupération médullaire incomplète (RCi) de 72 % (21/29) et 45 % ont pu être greffés (dix allogreffes et trois autogreffes). La survie globale médiane n'est pas atteinte. Les patients R/R (n = 13) ont un taux de RC + RCc + RCi de 38 % (5/13). Le SL-401 représente ainsi une nouvelle thérapie ciblée intéressante, avec l'espoir d'un développement rapide puisque le label *Breakthrough Therapy* vient d'être accordé par la FDA.]

[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.

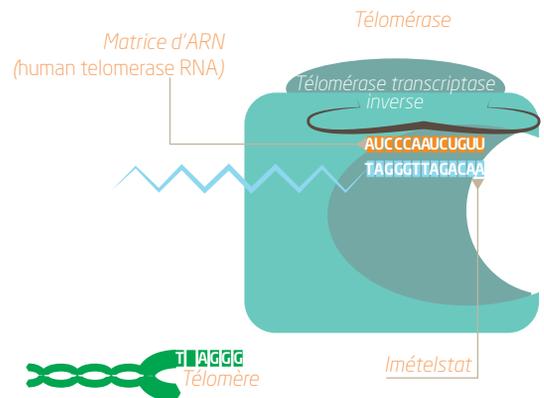
Imétestat dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque en rechute ou réfractaire après agents stimulants de l'érythropoïèse



Thomas Cluzeau

A ce jour, il n'existe aucun traitement conventionnel pour le syndrome myélodysplasique (SMD) après échec d'un agent stimulant de l'érythropoïèse (ASE). L'imétestat est une *first in class therapy* entraînant l'inhibition de la télomérase. Cette étude de phase II évalue la tolérance et l'efficacité de ce traitement chez des patients avec un SMD de score *international prognosis scoring system* (IPSS) faible ou intermédiaire-1 réfractaire à un ASE. Trente-deux patients ont été traités par de l'imétestat à 7,5 mg/kg toutes les quatre semaines. Trente-huit et 25 % des patients avaient déjà reçu du lénalidomide ou des agents hypométhylants respectivement. Trente-huit pour cent (38 %) des patients ont obtenu une indépendance transfusionnelle de huit semaines ou plus, avec un délai d'obtention de réponse de huit semaines et une durée médiane de réponse de vingt-trois semaines. Seize pour cent (16 %) des patients ont obtenu une indépendance transfusionnelle de vingt-quatre semaines ou plus. Soixante-trois pour cent (63 %) des patients avaient une amélioration hématologique. Les résultats étaient encore meilleurs chez les patients naïfs de traitement par lénalidomide ou agents hypométhylants avec 54 % d'indépendance transfusionnelle de huit semaines ou plus. Ces réponses sont indépendantes du taux endo-

MÉCANISME D'ACTION DE L'IMÉTESTAT

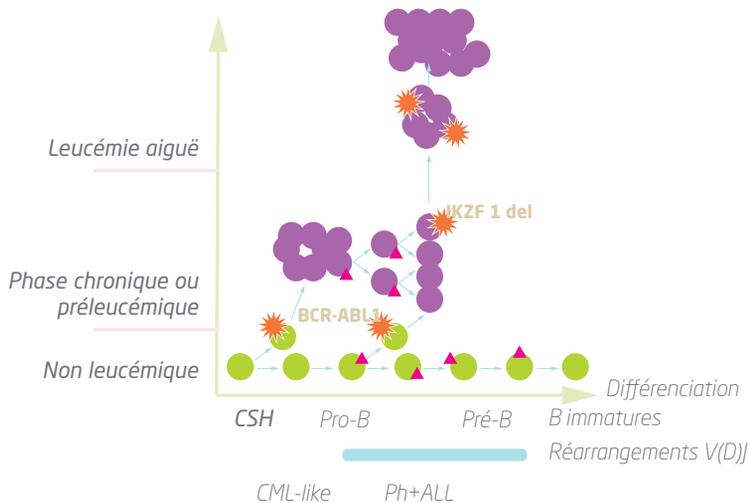


gène d'érythropoïétine prétraitement. Le médicament est bien toléré avec une légère augmentation du taux de thrombopénie par rapport à une population contrôlée, et des altérations du bilan hépatique, toutes réversibles. La phase III débutera prochainement chez les patients naïfs de traitement par lénalidomide ou agents hypométhylants et ce médicament pourrait prochainement faire partie de l'arsenal thérapeutique à proposer aux patients après échec d'un ASE.]

Leucémie aiguë lymphoblastique LMC-like : une nouvelle entité ?

Éolia Brissot Le suivi de la maladie résiduelle (MRD) dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) négatives pour le chromosome Philadelphie (Phi-) est réalisé sur les immunoglobulines (Ig)/récepteur des cellules (TCR), alors qu'il l'est sur le transcrite BCR-ABL1 dans la LAL Phi+. Certaines observations faites en pédiatrie suggèrent que la MRD, selon qu'elle est basée sur Ig/TCR ou BCR-ABL1, pourrait avoir une signification biologique différente [1].

MALADIE LMC-LIKE EN RELATION AVEC L'APPARITION DE BCR-ABL1 DANS LES PROGÉNITEURS HÉMATOPOÏÉTIQUES NON-B



En est-il de même dans la population adulte ? Clappier *et al.* ont présenté une étude sur la corrélation entre la MRD basée sur les Ig/TCR et celle tirée du BCR-ABL1. Les analyses ont été réalisées chez soixante-dix-sept patients traités dans le protocole GRAAPH-2014. Les résultats étaient considérés comme discordants s'il y avait plus d'un log de différence entre les deux méthodes et s'il y avait une discordance sur la positivité et négativité. Il existait, chez trente-six patients (49 %), une discordance entre les deux techniques de MRD, due à un transcrite BCR-ABL1 augmenté ou positif suggérant une hématopoïèse clonale autre que celles des lymphoblastes. Ce groupe présente plus d'hommes (ratio H/F de 2,9 *versus* 0,8, $p = 0,03$) et moins de délétions d'IKZF1. Cette discordance était observée aux différents temps du suivi. L'hypothèse est donc qu'il existerait une population d'« apparence » leucémique myéloïde chronique (LMC-like), donc BCR-ABL1+, dans des progéniteurs hématopoïétiques précoces non-B (figure ci-contre) indépendamment des lymphoblastes. La distinction de cette entité aurait un impact direct sur la prise en charge de ces patients. On peut en effet logiquement penser que cette population ne bénéficierait pas de thérapeutiques anti-CD19, telles que le blinatumomab, mais devrait plutôt recevoir des inhibiteurs de tyrosine kinase. L'étude se poursuit dans le cadre du GRAAPH et les résultats définitifs sont à suivre de près.]

[1] Hovorkova L, Zaliouva M, Venn NC, *et al.* Monitoring of childhood ALL using BCR-ABL1 genomic breakpoints identifies a subgroup with CML-like biology. *Blood* 2017;129(20):2771-81.

Le vénétoclax : à mettre à toutes les sauces !

Éolia Brissot DiNardo *et al.* ont présenté une mise à jour de l'étude de la combinaison vénétoclax + agents hypométhylants (5-azacitidine ou décitabine) en première ligne, chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) non éligibles à la chimiothérapie intensive [1]. Deux doses de vénétoclax, 400 mg et 800 mg en continu, étaient associées à un schéma standard des hypométhylants. Le suivi médian était de 15,6 mois. Au total, 145 patients sont inclus dans l'étude avec un âge médian de 74 ans (65-86), 51 % avaient un caryotype intermédiaire et 49 % défavorable. Au final, le taux de réponse complète (RC) et de RC avec récupération médullaire incomplète était de 67 %, sans différence entre le type d'hypométhylants et la dose d'anti-BCl2. Trente pour cent (30 %) des patients ont obtenu une maladie résiduelle négative, inférieure à 10^{-3} . La survie médiane était de 17,5 mois et la survie globale de 50 %. Des réponses étaient observées dans les différents groupes, même de plus haut risque. Le vénétoclax devient, en peu de temps, une molécule bénéfique dans beaucoup d'hémopathies, aussi bien lymphoïdes que myéloïdes.]

[1] DiNardo CD, Pratz Kw, Letai A, *et al.* Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia : a non-randomised, open-label, phase 1b study. *The Lancet Oncology* 2018;19(2):216-228.



Attaquer la leucémie aiguë myéloïde sur deux fronts

Jordan Gauthier Cellules T à récepteur chimérique ciblant CCL1 et CD33

Pierre Peterlin

Le choix de la cible antigénique des lymphocytes T exprimant un récepteur chimérique (T-CAR, pour *chimeric antigen receptor T-cells*) dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM) est épineux. La cible idéale est spécifique de l'hémopathie, c'est-à-dire absente au niveau des tissus sains, afin de limiter une éventuelle toxicité *off-target*. Malheureusement, les antigènes présents à la surface des blastes leucémiques sont souvent exprimés également par les cellules souches hématopoïétiques non malignes et une toxicité hématologique paraît inévitable, voire un effet myéloablatif. La protéine *human C-type lectin-like molecule-1* (CLL-1) est une cible séduisante : elle est en effet exprimée chez plus de 90 % des patients atteints de LAM, principalement par les cellules myéloïdes matures mais également à la surface des cellules souches leucémiques, mais elle ne l'est pas à la surface des cellules souches hématopoïétiques non leucémiques [1, 2]. Il a été récemment démontré chez la souris xéno greffée avec des blastes de LAM d'origine humaine et traitée avec des T-CAR reconnaissant CLL1, que les cellules souches CD34⁺CD38⁻ et les progéniteurs myéloïdes CD34⁺CD33⁻ étaient épargnés par cette approche [3].

Les T-CAR du groupe de Chengdu, expriment deux CAR : l'un est spécifique de la protéine CD33, l'autre de CLL-1. Après avoir présenté leur efficacité *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin de xéno greffe, Fang Liu a rapporté les données concernant le premier patient traité avec ces CAR T-cells dans le cadre d'un protocole de phase I. Une patiente âgée de 44 ans, atteinte d'une LAM de type M4, sans anomalie caryotypique, réfractaire primaire, a été traitée par un conditionnement associant cyclophosphamide et fludarabine avant traitement par T-CAR à la dose de 7×10^5 cellules/kg. Les investigateurs ont observé un syndrome de relargage cytokinique de grade 1 et une pancytopenie rapidement réversibles. Dix-huit jours après traitement, la patiente était en rémission complète avec maladie résiduelle (MRD) négative sur la base des données de l'aspiration médullaire analysée par cytométrie en flux. Elle a rapidement reçu une allogreffe, à J44 post-traitement, et la MRD en cytométrie en flux restait négative trois mois après l'allogreffe.

Ces données documentent le premier cas de patient atteint de LAM obtenant une rémission complète avec MRD négative après traitement par T-CAR. Un autre cas a été publié dans la littérature rapportant une rémission complète hématologique après utilisation de T-CAR exprimant NKG2D mais avec une MRD positive en cytométrie en flux [4]. Il aurait été utile de connaître l'expansion *in vivo* des T-CAR chez cette patiente, ainsi que les données phénotypiques concernant l'expression de CD33 et de CLL-1 par les blastes leucémiques. Les T-CAR trouveront-ils leur place dans le traitement de la LAM en rechute ou réfractaire ? Il sera peut-être

possible d'y répondre prochainement, après la mise à jour de ces données préliminaires et avec les résultats d'autres essais actuellement en cours (NCT03190278, NCT03126864, NCT02203825, NCT03473457, NCT03114670, NCT01864902).

Anticorps bispécifique : CD3 et CD33

Il s'agit d'une étude de phase I, d'escalade de dose, testant l'AMV564, un nouveau *bispecific T cell engager* (Bite) ciblant CD3 et CD33 dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) en rechute ou réfractaires (R/R). Dix-sept patients avec un âge médian de 72 ans (24-84) ont été inclus dans une des cinq cohortes avec des doses de 0,5, 1,5, 5,0, 15 et 50 µg/j × 14 jours en perfusion continue pour un maximum de deux cycles. On note une bonne tolérance puisqu'il n'a pas été observé de dose limitante, d'événement indésirable de grade ≥ 3 en lien avec le traitement, de syndrome de relargage cytokinique (CRS) pour les doses ≤ 15 µg (un CRS grade 2 à 50 µg), ni de mortalité à J30. Son caractère bivalent et son haut poids moléculaire lui confèrent une demi-vie bien plus longue que les Bite monovalents (deux jours), une augmentation linéaire des concentrations et l'obtention de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre en 3-7 jours. Enfin, même à ces faibles paliers de doses, on note une réduction du pourcentage de blaste (de 13 à 38 %) pour dix des seize patients évaluables après cycle 1. Ces résultats préliminaires sont donc encourageants ; l'escalade de dose se poursuit actuellement.]

[1] Van Rhenen A, Moshaver B, Kelder A, et al. Aberrant marker expression patterns on the CD34+CD38- stem cell compartment in acute myeloid leukemia allows to distinguish the malignant from the normal stem cell compartment both at diagnosis and in remission. *Leukemia* 2007;21:2404754.

[2] Van Rhenen A, Dongen G van, Kelder A, et al. The novel AML stem cell-associated antigen CLL-1 aids in discrimination between normal and leukemic stem cells. *Blood* 2007;110:2659-2666.

[3] Wang J, Chen S, Xiao W, et al. CAR-T cells targeting CLL-1 as an approach to treat acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol* 2018;11:7.

[4] Sallman D, Brayer J, Sagatys E, et al. NKG2D-based chimeric antigen receptor therapy induced remission in a relapsed/refractory acute myeloid leukemia patient. *Haematologica* 2018;haematol.2017.186742.



La question de la dose de daunorubicine dans le « 3+7 »

Pierre Peterlin

La chimiothérapie d'induction « 3+7 » reste, à l'heure actuelle, le *gold standard* dans le traitement des leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Des questions subsistent notamment quant à l'optimisation des doses d'anthracyclines. Cette étude multicentrique, sur 314 patients compare la daunorubicine (Dauno) 60 mg/m²/j (n = 157) *versus* 90 mg/m²/j (n = 157), de J3 à J5 associée à sept jours d'aracytine en continu à 100 mg/m²/j, chez des adultes de moins de 60 ans en première ligne. La réponse au traitement était un nombre de blastes < 5 % à J15 du début de l'induction. Il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes, que ce soit :

- > en termes de réponse : Dauno 90 : 47,8 % (95%CI : 39,7-55,9) *versus* Dauno 60 : 42,7 % (95%CI : 34,8-50,8) p = 0,29), et ceci quelle que soit la cytogénétique,
- > ou en termes de toxicité : événement indésirable de grade 3 et plus : 20,3 *versus* 16,2 %, décès précoce : 1,3 *versus* 0,6 % (p = 0,251).

Il n'existe donc pas d'avantage en faveur de la Dauno 90 en termes de réponse à J15. Nous attendons cependant avec impatience la suite des résultats de cette étude, évaluant le taux de réponses complètes, la toxicité et la survie, après la deuxième randomisation comparant une deuxième induction à J 15 *versus* pas de deuxième induction.]

Association d'azacitidine et d'APR-246 dans les syndromes myélodysplasiques et leucémies aiguës myéloïdes mutés TP53

Thomas Cluzeau

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) et leucémies aiguës myéloïdes (LAM) avec mutation de *TP53* ont un très mauvais pronostic. L'azacitidine (AZA) ne permet d'obtenir que 20 à 30 % de réponse complète (RC) avec une survie médiane de six à douze mois. L'APR-246 est une *first in class therapy* permettant d'activer la protéine p53 mutée et ayant montré une activité en monothérapie dans

un essai de phase I incluant des patients avec LAM [1]. Cette étude recherchait la dose limitante de toxicité pour l'APR-246, en association avec AZA, spécifiquement chez des patients ayant une hémopathie myéloïde avec *TP53* muté en première ligne. Neuf patients ont été inclus sur trois paliers de doses allant de 50 à 100 mg/kg par voie intraveineuse sur quatre jours pour l'APR-246. Aucun effet secondaire de grade ≥ 3 n'a été rapporté sauf la toxicité hématologique connue de l'AZA. Aucune dose limitante de toxicité n'a été notée. Les résultats d'efficacité sont encourageants, avec 100 % de réponse globale, dont 80 % de rémission complète. Tous les patients évaluable étaient en RC cytogénétique, et 80 % présentaient une maladie résiduelle négative en séquençage de nouvelle génération. Aucune donnée de survie globale n'est disponible. Cette nouvelle association dans le sous-groupe très défavorable de LAM et SMD sera évaluée dans le cadre d'une étude de phase II du Groupe français des myélodysplasies (GFM) en collaboration avec le consortium MDS américain.]

[1] Lehmann S, Bykov VJ, Ali D, et al. Targeting p53 *in vivo*: a first-in-human study with p53-targeting compound APR-246 in refractory hematologic malignancies and prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3633-9.

DURÉE DU TRAITEMENT EN MOIS



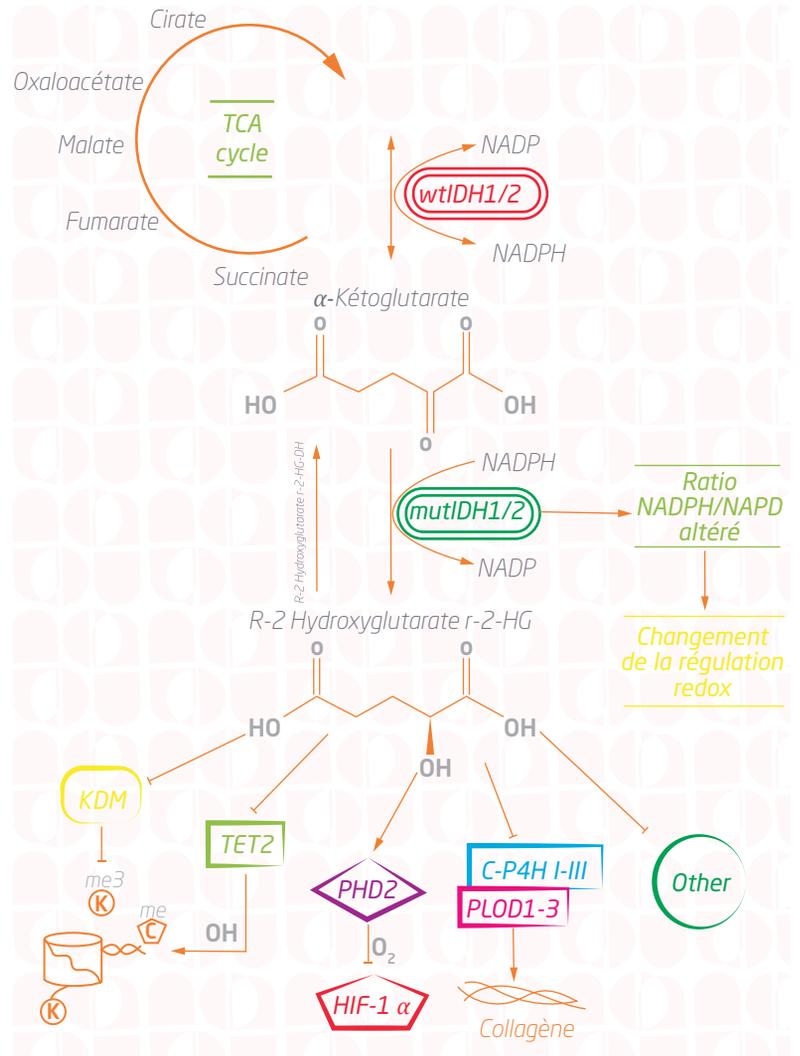


Association d'azacitidine et d'inhibiteurs d'IDH (énasidénib ou ivosidénib) dans la leucémie aiguë myéloïde

Thomas Cluzeau

Les mutations d'IDH1 et d'IDH2 sont observées dans environ 20 % des leucémies aiguës myéloïdes (LAM). Le traitement conventionnel est l'azacitidine (AZA). Les inhibiteurs d'IDH1, ivosidenib (IVO), et d'IDH2, énasidénib (ENA), sont des traitements par voie orale déjà évalués en monothérapie chez des patients en rechute ou réfractaire, qui ont montré des résultats très encourageants avec des taux de réponse globale de 42 et 40 % respectivement [1, 2]. Les résultats préliminaires de cette étude de phase Ib/II ont été rapportés à l'EHA, évaluant l'association d'AZA et d'inhibiteurs d'IDH chez patients LAM en première ligne, et non éligible à la chimiothérapie intensive. Dix-sept patients étaient évaluable : onze mutés pour IDH1 ayant été traités par AZA + IVO à la dose de 500 mg/j, et six mutés pour IDH2 ayant été traités par AZA + ENA à la dose de 100 mg/j (n = 3) ou 200 mg/j (n = 3). Pour la cohorte de patients traités avec l'IVO, aucun excès de toxicité n'a été rapporté par rapport au traitement par AZA seul. Le nombre médian de cycles administrés était de trois. Huit patients sur onze ont obtenu une réponse, dont cinq réponses complètes (RC)/RC avec récupération médullaire incomplète (RCi). Pour la cohorte de patients traités avec l'ENA, les principaux effets secondaires étaient des nausées (4/6) et une hyperbilirubinémie (4/6) sans excès de toxicités de grade 3/4 par rapport au traitement par AZA seul. Le nombre médian de cycles administrés était de neuf. Quatre patients sur six ont obtenu une réponse, dont deux RC. Ces deux associations avec un ciblage moléculaire sont donc bien tolérées et mon-

FIGURE 1



trent des résultats très prometteurs dans ce sous-groupe d'hémopathies. Le développement se poursuit dans le cadre d'étude de phase II et III actuellement en cours.]

[1] DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med* 2018; 378: 2386-98.

[2] Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2017; 130:722-31.

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'EDITEUR et du Comité de Rédaction de la Revue. Le Laboratoire PFIZER n'est pas intervenu dans le choix et la rédaction des articles

