

SOMMAIRE

ACTUALITÉS



- 2 Leucémie lymphoïde chronique : avec l'obinutuzumab, je vénétoclax, tu vénétoclaxes...
- 3 De nouvelles cibles thérapeutiques dans la leucémie aiguë lymphoblastique T ?
- 4 Lymphome réfractaire et allogreffe haplo-identique : faut-il ajouter du thiotépa dans le conditionnement ?
- 5 Faut-il armer les cellules T à récepteur chimérique ?
- 6 Sotatercept et myélofibrose
Some HOPE pour la drépanocytose !
- 7 Étude ADMIRAL : azacitidine seule ou avec gilteritinib ?
- 8 Rigosertib oral + azacitidine pour syndrome myélodysplasique

HOPE

C'est le nom d'un essai sur le voxélotor, riche d'ESPOIR pour les drépanocytaires (voir p. 6)

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 (Lille).

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

édito

« Le retour en arrière n'est plus possible »



Mohamad Mohty

C'est avec un immense plaisir que j'introduis ce nouveau numéro d'*Hématologie Info*, la newsletter de votre revue *Hématologie*. Dans les précédents numéros, je n'ai cessé de décrire la révolution thérapeutique qui est en marche au niveau des hémopathies malignes, mais aussi des hémopathies non malignes. Le dernier congrès de la European Hematology Association vient une nouvelle fois confirmer les bouleversements à l'œuvre. Aucune pathologie n'échappe plus désormais à ces avancées irréversibles. Les thérapies cellulaires, notamment les lymphocytes à antigène chimérique, les T-CAR, occupent le haut du podium ; néanmoins, les petites molécules ciblées et les anticorps monoclonaux se défendent très bien !

Outre les thérapeutiques ciblant spécifiquement telle ou telle cellule, nous disposons à présent de médicaments agissant sur une voie de signalisation donnée et qui peuvent donc être utilisés dans le cadre de différentes pathologies, en diverses combinaisons. C'est le cas par exemple du vénétoclax, qui est en train de faire ses preuves, non seulement dans les hémopathies lymphoïdes (leucémie lymphoïde chronique et myélome multiple), mais aussi dans les pathologies myéloïdes comme la leucémie aiguë myéloïde.

Si nous avons eu, ces dernières années, l'impression d'être « bloqués » avec l'azacitidine dans les syndromes myélodysplasiques, de nouvelles combinaisons sont en train d'émerger, telles que l'association rigosertib et azacitidine. L'association de cette même azacitidine avec un inhibiteur de FLT3 semble elle aussi prometteuse dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Une pathologie comme la myélofibrose, pour laquelle les options thérapeutiques étaient jusque-là très limitées, voit apparaître de nouveaux candidats, notamment le sotatercept, un inhibiteur de GDF11 favorisant l'érythropoïèse terminale. Des avancées sont également réalisées pour des pathologies orphelines comme la leucémie aiguë lymphoblastique T. Ainsi, l'association de ruxolitinib et de vénétoclax montre un effet synergique chez les malades positifs pour les récepteurs à l'interleukine 7, ouvrant vraisemblablement la voie à un essai clinique. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, que l'on peut considérer comme le « logiciel 1.0 » de la thérapie cellulaire, continue à être améliorée tant au niveau des conditionnements que de la prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte ou que du choix des donneurs, avec en vedette, de plus en plus, les donneurs haplo-identiques.

Les lymphocytes T-CAR connaissent déjà leur n-ième génération, tant ce domaine avance vite – et ce, bien que seuls deux produits soient aujourd'hui approuvés et utilisés en dehors des protocoles de recherche clinique.

Enfin, vous constaterez l'espoir immense apporté par les nouveaux médicaments de la drépanocytose. Bien entendu, au regard de l'épidémiologie de cette pathologie, le problème de l'accès aux traitements se pose avec une acuité renouvelée, et doit faire partie des priorités de la communauté hématologique car « le progrès ne vaut que s'il est partagé par tous » (Aristote, citation reprise pour un slogan SNCF).

Et pour terminer, je citerai Oscar Wilde, qui déclarait que « le progrès n'est que l'accomplissement des utopies ». Il est indéniable que l'hématologie est la discipline par excellence où l'utopie de la guérison est une réalité en germe pour de nombreux malades...

Bonne lecture et à bientôt.]



Leucémie lymphoïde chronique : avec l'obinutuzumab, je vénétoclaxe, tu vénétoclaxes...



Éolia Brissot

Fisher *et al.* ont présenté les résultats de l'étude CLL-14 comparant l'association vénétoclax + obinutuzumab (V + O) à chlorambucil + obinutuzumab (C + O) en première ligne chez les patients âgés ou ayant des comorbidités, traitement donné pour une durée fixe de douze cycles (soit un an) (figure 1). Deux cent seize patients ont été inclus dans chaque bras. Les groupes étaient comparables en termes de statut mutationnel de la partie variable des gènes des chaînes d'immunoglobuline VH (IGHV), de TP53 et de présence, ou non, de la délétion 17p. Les événements indésirables de grade 3 et 4 étaient superposables dans les deux groupes avec, en premier lieu, une toxicité hématologique, survenue dans 60 % des cas. De façon majeure, le taux de réponse observé dans le groupe V + O était de 85 %, dont 50 % de réponse complète (RC) contre 71 % de réponse dans le groupe C + O et seulement 23 % de RC ($p < 0,0001$). La survie sans progression (SSP) était de 88 % dans le groupe V + O *versus* 64 % dans le groupe C + O à vingt-quatre mois ($p < 0,0001$). En analyse

de sous-groupes, l'association C + O, qui était significativement inférieure en termes de SSP dans le groupe IGHV non mutée et pour le groupe ayant une mutation TP53. La survie globale était comparable dans les deux groupes.

L'association V + O, chez le patient âgé ou ayant des comorbidités, détrône l'association C + O. Ce schéma a l'avantage d'être donné pour une durée fixe et non jusqu'à progression. Quid du choix vénétoclax, ibrutinib, immuno-chimiothérapie en première ligne dans cette population ? Plusieurs problématiques se posent : tout d'abord, cette association n'a bien sûr pas encore l'autorisation de mise sur le marché. D'un point de vue médical ensuite, si le vénétoclax est prescrit en première ligne, quelle serait alors l'efficacité de l'ibrutinib placé en seconde ligne ? Il faut souligner que la SSP chez les patients ayant un statut IGHV mutée était comparable dans les deux groupes (figure 2) et donc que l'immuno-chimiothérapie standard garde sa place en tout cas dans ce groupe.]

FIGURE 1 - PROTOCOLE CLL14

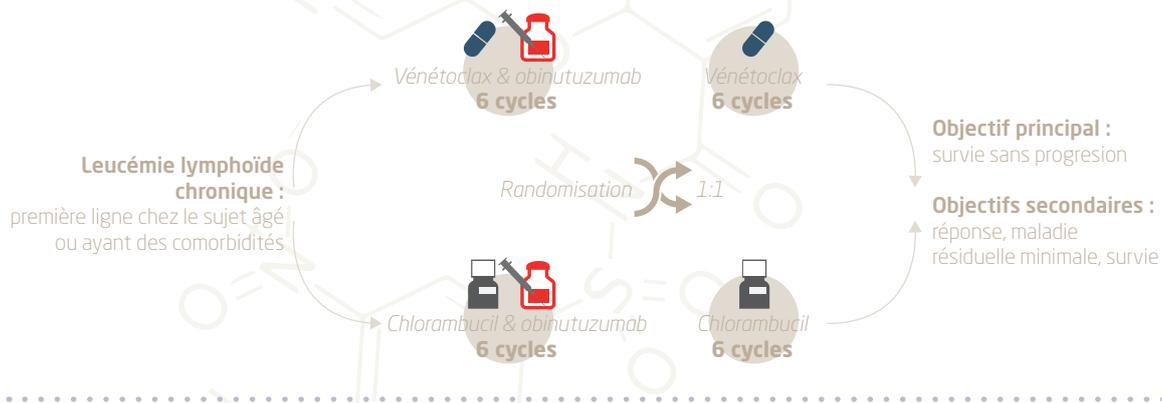
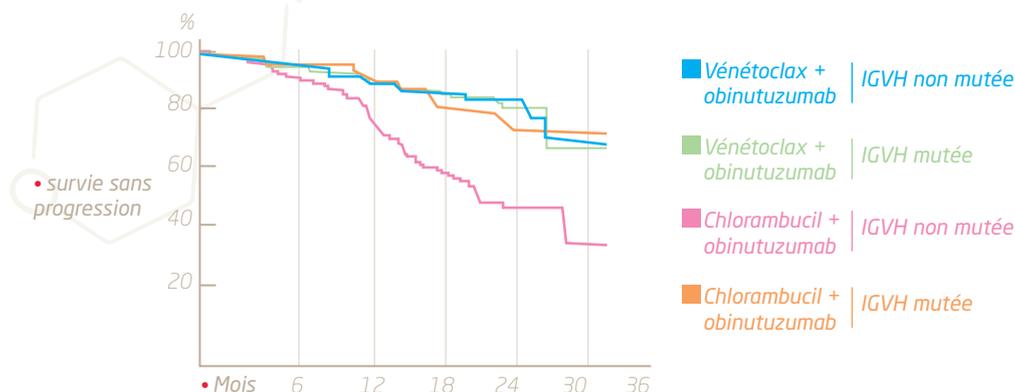


FIGURE 2 - SSP SELON LE STATUT MUTATIONNEL D'IGHV



De nouvelles cibles thérapeutiques dans la leucémie aiguë lymphoblastique T ?

**Éolia
Brissot**

Les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL-T) font quelque peu figure les laissées pour compte dans la révolution de la prise en charge des LAL. Entre les résultats décevants de la nélarabine et l'absence de cellules T à récepteur chimérique (CAR-T cells) dans les hémopathies T, les options thérapeutiques sont donc, à l'heure actuelle, très réduites en cas de rechute et les chances de survie de ces patients faibles. Vicente *et al.* avaient montré que la voie de signalisation de l'interleukine 7 (IL-7) était mutée dans 25 % des LAL-T [1]. L'IL-7 active, via ses récepteurs IL7R α et IL7R γ , entre autres, la voie JAK/STAT. Lhermitte *et al.* ont étudié, à partir d'échantillons du GRAALL 2003-2005 et du GRAALL 2014, les mutations de la voie IL-7 par séquençage de nouvelle génération et l'expression du récepteur de l'IL-7 (IL-7R) en cytométrie en flux (figure). Au final, 29 % des LAL-T présentaient une mutation de cette voie de signalisation et 53 % une surexpression de l'IL-7R. Sur un modèle murin, l'hyperexpression de l'IL-7R était prédictive de la réponse au ruxolitinib, et ce, indépendamment du statut mutationnel de l'IL-7. Le ruxolitinib avait un effet cytotoxique et cytostatique sur les LAL-T IL-7R⁺. L'association de ruxolitinib et de vénétoclax a été testée et montrait un effet synergique des deux drogues pour les LAL-T IL-7R⁺. Ces résultats sont tout à fait intéressants mais restent précliniques. Vivement un essai clinique sur les thérapies ciblées dans les LAL-T en rechute.]

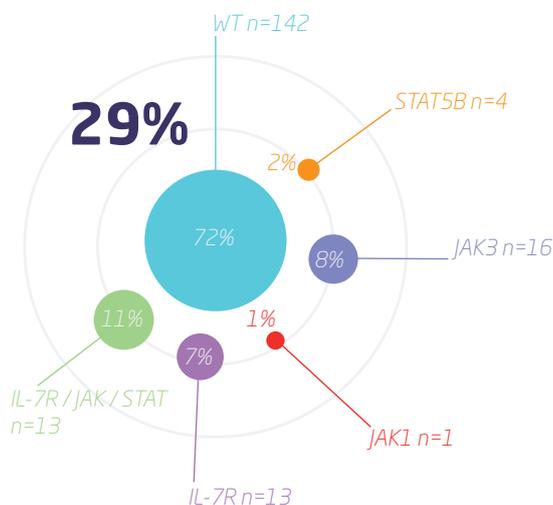
[1] Vicente C, Schwab C, Broux M, *et al.* Targeted sequencing identifies associations between IL7R-JAK mutations and epigenetic modulators in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100:1301-10.

ÉTUDES DES MUTATIONS DE LA VOIE DE SIGNALISATION D'IL-7 ET DE L'EXPRESSION PHÉNOTYPIQUE DU RÉCEPTEUR D'IL-7

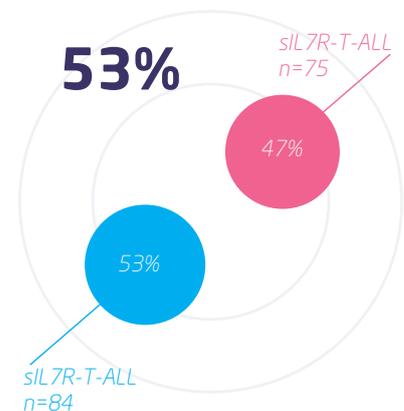
*Étude mutationnelle : 200 LAL-T au diagnostic (GRAALL 2003-2005)
Tech. : NGS

**Étude prospective de l'expression de CD127 : 159 LAL-T au diagnostic (GRAALL 2014)
Tech. : cytométrie en flux

Mutations de la voie de signalisation d'IL-7 *



Expression à la surface de l'IL-7R** (CD127)





Lymphome réfractaire et allogreffe haplo-identique : faut-il ajouter du thiotépa au conditionnement ?



Jordan Gauthier

Des résultats très encourageants ont été observés après allogreffe haplo-identique utilisant un conditionnement atténué avec le cyclophosphamide post-greffe chez des patients atteints de lymphome réfractaires ou en rechute. Sur la base de données rétrospectives, plusieurs groupes ont rapporté des incidences de rechute et de réaction du greffon contre l'hôte (GVH) chronique plus faibles que chez les autres types de donneurs [1-3]. Cependant, l'incidence de rechute post-greffe demeure élevée, autour de 30 %, particulièrement en l'absence de réponse complète avant l'allogreffe. L'ajout au conditionnement du thiotépa, agent alkylant aux puissantes propriétés immunosuppressives, myélotoxiques et antitumorales, pourrait réduire ce risque de rechute tout en maintenant une faible mortalité toxique.

Castagna *et al.* ont communiqué à l'EHA les résultats d'une étude de phase II prospective multicentrique évaluant l'efficacité et la faisabilité d'un conditionnement atténué à base de thiotépa avant allogreffe haplo-identique chez des patients atteints de lymphomes réfractaires ou en rechute. Parmi les quarante-neuf patients inclus dans cette étude, quarante-sept étaient évaluable pour l'objectif principal (survie sans progression à un an). Le conditionnement d'allogreffe comportait thiotépa 10 mg/kg, fludarabine 90 mg/m², cyclophosphamide 60 mg/kg, irradiation corporelle totale ou seulement médullaire et des territoires lymphoïdes (2 Gy). Un greffon de cellules hématopoïétiques (moelle non manipulée) était obtenu à partir d'un donneur familial haplo-identique et transfusé à J0. La prophylaxie de la GVH comportait du cyclophosphamide 50 mg/kg/j à J3 et J4, associé au mycophénolate mofétil et à la cyclosporine à partir de J5.

L'âge médian était de 47 ans. Vingt-trois patients (49 %) étaient porteurs d'une maladie de Hodgkin, seize d'un lymphome B non hodgkinien (34 %), et huit d'un lymphome T périphérique (17 %). Vingt-trois patients (49 %) n'étaient pas en réponse complète avant l'allogreffe. Un rejet de greffe primaire était rapporté chez deux patients. L'incidence à six mois de GVH aiguë (grade 2-4) et chronique (modérée à sévère) étaient de 26 et 23 %, respectivement. La probabilité de survie globale et sans progression à trois ans était de 67 % (suivi médian trente-cinq mois). L'incidence de rechute à trois ans était estimée à 26 %, la mortalité toxique à 15 %.

Ces résultats confirment de manière prospective un contrôle à long terme de la maladie chez une majorité de ces patients atteints de lymphomes réfractaires dont environ la moitié n'était pas en réponse complète avant l'allogreffe. L'incidence de rechute reste significative. La faible mortalité toxique, par rapport à d'autres études rétrospectives évaluant différents conditionnements

atténués à base de thiotépa en situation HLA-compatible ou haplo-identique [4-6], pourrait être expliquée par un biais de sélection avec inclusion préférentielle de patients non porteurs de comorbidités (36 % des patients avaient un score *hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index* [HCT-CI] calculé à 0 ou 1) et par l'absence de busulfan dans la chimiothérapie de conditionnement. La prochaine étape serait idéalement d'évaluer le bénéfice apporté par le thiotépa en randomisant les patients avec un bras comparateur. Il sera crucial d'ajuster ces analyses au statut de la maladie, facteur ayant un impact majeur sur le risque de rechute.]

[1] Ghosh N, Karmali R, Rocha V, *et al.* Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors : A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol* 2016; 34:3141-9.

[2] Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, *et al.* Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haplo-identical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016; 127(7):938-47..

[3] Dreger P, Sureda A, Ahn K, Eapen M, Litovich C, Finel H *et al.* PT-Cy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. *Blood Advances* 2019;3:360-9..

[4] Saraceni F, Labopin M, Hamladji R-M, Mufti G, Socié G, Shimoni A *et al.* Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan-fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *Onco-target* 2017;9:3379-93.

[5] Ciurea SO, Saliba R, Rondon G, Pesoa S, Cano P, Fernandez-Vina M *et al.* Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphalan and thiotépa for adult patients undergoing haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:429..

[6] Pagliardini T, Castagna L, Harbi S, *et al.* Thiotepa, fludarabine and busulfan conditioning regimen before t-cell replete haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide for acute myeloid leukemia : a bicentric experience of 100 patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 May 22. pii: S1083-8791(19)30325-8. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.014. [Epub ahead of print.]

Faut-il armer les cellules T à récepteur chimérique ?

Jordan Gauthier

Ces dix dernières années ont vu une accélération prodigieuse du développement de la thérapie cellulaire en oncohématologie. Ainsi, les cellules T à récepteur chimérique (cellules CAR-T) ciblant la protéine CD19 se sont imposées comme l'approche la plus prometteuse chez les patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B réfractaires ou en rechute (R/R). Il est cependant impératif d'améliorer ces traitements afin, non seulement, d'augmenter les taux de réponse, mais également de prolonger les rémissions. Les résultats semblent moins bons dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) que dans le lymphome B à grandes cellules, avec des taux de réponse complète (RC) d'environ 20 % [1-3]. Bien que les mécanismes précis expliquant les échecs de traitement par cellules CAR-T CD19 soient globalement méconnus, l'hypothèse prédominante est celle d'une inhibition de l'activité antitumorale des cellules CAR-T par le microenvironnement tumoral.

Afin d'en renforcer les effets antitumoraux, le groupe de Brentjens et de Sadelain a développé une nouvelle génération de cellules CAR-T exprimant constitutivement à leur surface le ligand de 4-1BB (4-1BBL) en plus d'un CAR anti-CD19 costimulé par la molécule CD28. L'objectif était de combiner les atouts respectifs de chacune des voies de costimulation : effet cytotoxique antitumoral supérieur avec CD28, persistance prolongée des cellules CAR-T avec 4-1BB. Ce groupe a ainsi démontré, chez la souris, que ces cellules CAR-T « armées » du 4-1BBL possédaient des capacités de prolifération et de persistance supérieures aux cellules CAR-T de seconde génération (comme Kymriah et Yescarta) et aboutissaient à une meilleure efficacité antitumorale.

Palomba, du même groupe, a rapporté aux congrès de l'EHA et de Lugano les résultats d'un essai de phase I chez des patients atteints d'hémopathies B R/R. Le traitement consistait en une chimiothérapie de lymphodéplétion avec du cyclophosphamide seul ou combiné avec la fludarabine, suivie d'une transfusion des cellules autologues. Les doses suivantes de CAR-T faibles, en regard de celles utilisées pour Yescarta (2×10^6 /kg) – ont été évaluées : 1 (1×10^5 /kg), 2 (3×10^5 /kg), 3 (1×10^6 /kg) et 4 (3×10^6 /kg).

Selon la dernière mise à jour, rapportée à Lugano, vingt-sept patients évaluable pour l'efficacité avaient été inclus : huit atteints de LLC, un de leucémie aiguë lymphoblastique, treize de lymphomes diffus à grande cellule B, dont quatre d'un syndrome de Richter, quatre d'un lymphome folliculaire et un de la maladie de Waldenström. L'âge médian était de 70 ans et les patients avaient reçu une médiane de cinq lignes de traitement préalables. Dix-neuf patients avaient reçu la dose 4 et aucune toxicité limitant la dose n'avait été observée. Un syndrome de relargage cytokinique était rapporté chez onze patients (39 %), principalement de grades 1 (n = 6) et 2 (n = 4), selon les critères de l'American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT), et un seul

de grade 3. Une toxicité neurologique de grade 1-2 (n = 8) et de grade 3 (n = 3) était également observée chez onze patients (39 %) ; aucune de grade 4-5. Les données d'efficacité sont difficiles à interpréter devant le faible nombre de patients, mais semblent favorables pour le lymphome diffus à grandes cellules B (RC : 78 %) et le lymphome folliculaire (75 %). Elles restent modestes dans la LLC (RC : 25 %).

En résumé, les effets indésirables semblent acceptables à la dose de 3×10^6 CAR T/kg, avec un signal d'efficacité encourageant. Il est difficile à ce stade de poser un verdict quant à une éventuelle supériorité de ces nouvelles cellules CAR-T « armées » sur les CAR-T « standard » de deuxième génération. Une compréhension fine des mécanismes biologiques chez l'homme sera essentielle pour évaluer ces nouvelles générations de cellules CAR-T. Les auteurs n'ont pas rapporté pour l'instant de données biologiques comparatives concernant l'expansion et la persistance *in vivo* des cellules CAR-T, l'infiltration ganglionnaire, ou d'éventuelles modifications du microenvironnement tumoral. D'autres « armures » sont en cours d'évaluation en oncologie comme en oncologie solide (entre autres : synthèse constitutive d'IL-12 [4], production d'un fragment d'anticorps anti-PD-1 [5]).]

[1] Turtle CJ, Hay KA, Hanafi L-A, Li D, Cheriau S, Chen X. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *J Clinical Oncol* 2017; 35:3010-20.

[2] Fraietta JA, Lacey SF, Orlando EJ, Pruteanu-Malinici I, Gohil M, Lundh S. Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nature Med* 2018;24:563-71.

[3] Geyer MB, Rivière I, Sénéchal B, Wang X, Wang Y, Purdon TJ. Safety and tolerability of conditioning chemotherapy followed by CD19-targeted CAR T cells for relapsed/refractory CLL. *JCI Insight* 2019 Apr 2;5. pii: 122627. doi: 10.1172/jci.insight.122627.

[4] Koneru M, O'Ceirbhail R, Pendharkar S, Spriggs DR, Brentjens RJ. A phase I clinical trial of adoptive T cell therapy using IL-12 secreting MUC-16ecto directed chimeric antigen receptors for recurrent ovarian cancer. *J Translational Med* 2015;13:102.

[5] Rafiq S, Yeku OO, Jackson HJ, Purdon TJ, van Leeuwen DG, Drakes DJ. Targeted delivery of a PD-1-blocking scFv by CAR-T cells enhances anti-tumor efficacy in vivo. *Nature Biotechnol* 2018;36:847.

[6] Holohan DR, Lee JC, Bluestone JA. Shifting the Evolving CAR T Cell Platform into Higher Gear. *Cancer Cell* 2015; 28: 401-2.



Sotatercept et myélobiose



Pierre Peterlin

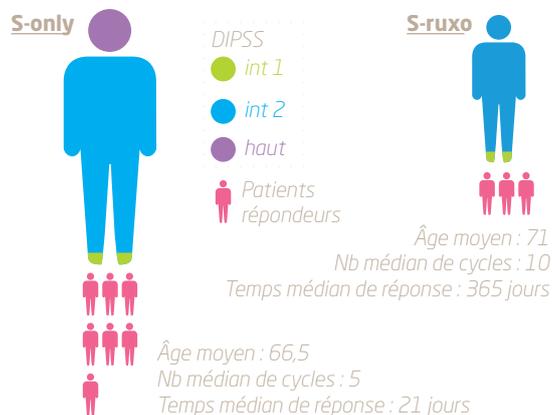
L'anémie est susceptible de survenir chez tous les patients atteints de myélobiose (MF), et est présente dès le diagnostic dans un tiers des cas ; elle représente ainsi l'un des problèmes de la prise en charge de la pathologie. De plus, ce symptôme peut être aggravé par le ruxolitinib (ruxo), du moins à son initiation, et conduire en ce cas à interrompre le traitement avec, *in fine*, un impact potentiel sur la survie globale. Dans cette étude ouverte, monocentrique de phase II, les investigateurs ont utilisé du sotatercept (S), un cousin du luspaterecept. Il s'agit de deux inhibiteurs de GDF11 (pour *growth differentiation factor 11*) favorisant l'érythropoïèse terminale, déjà explorés dans les myélobioses et les β -thalassémies.

L'objectif de l'étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du S chez des patients atteints de MF primitive (MFP) ou secondaire à une thrombocythémie essentielle (TE) ou à une maladie de Vaquez (MFS). Deux groupes de patients étaient considérés en fonction du degré d'anémie : anémiques non transfusés (ANT) et transfusés (AT). Par ailleurs, deux cohortes étaient distinguées : l'une ne recevant que du S (S-only), l'autre du S et du ruxo (S-ruxo). Le S était donné à des doses de 0,75 mg/kg ou de 1 mg/kg, une fois toutes les trois semaines en SC. Un patient était considéré comme répondeur, dans le groupe ANT, si le taux d'hémoglobine augmentait de 1,5 g/dL pendant plus de douze semaines,

et dans le groupe AT, s'il devenait indépendant des transfusions. Les patients devaient recevoir au moins quatre-vingt-quatre semaines de S pour être évaluables (figure).

En conclusion, bien que les résultats semblent modestes dans la cohorte S-ruxo, on peut retenir de cette étude – qui est toujours en cours – que le S représente certainement un espoir dans cette situation. Un essai est également ouvert dans la même population avec le luspaterecept.]

SOTATERCEPT, PHASE II : DONNÉES PRÉLIMINAIRES



Some HOPE pour la drépanocytose !

Éolia Brissot Le voxélotor est un inhibiteur de la polymérisation de l'hémoglobine S, qui empêche donc le globule rouge de se déformer en faucille, phénomène physiopathologique caractéristique de la drépanocytose. Howard *et al.* ont présenté, en session présidentielle de l'EHA, les résultats de l'étude de phase III HOPE, qui randomisait chez des patients drépanocytaires de 12 à 65 ans, soit du voxélotor, à la dose de 1 500 ou de 900 mg/j, soit un placebo (figure).

PROTOCOLE HOPE DANS LA DRÉPANOCYTOSE

Critères d'éligibilité

- Hb : 5,5-10,5 g / dL
- 1-10 crises vaso-occlusives dans l'année précédente
- Âge : 12-65 ans
- Prise concomitante d'hydroxyurée autorisée
- Drépanocytose confirmée (génotype : HbSS, HbSb+, HbSC)

Objectif principal

Proportion de patients avec une augmentation > 1 g/dL d'Hb à 24 mois

Objectifs secondaires

- Mesures de l'hémolyse à 24 mois
- Taux d'Hb à 214 mois
- Nombre de crises vaso-occlusives , analyse finale à 72 semaines

Au total, 274 patients ont été inclus dans l'étude. L'objectif principal était l'augmentation de l'hémoglobine (Hb) de plus de 1 g/dL. En effet, l'augmentation d'un point de l'Hb permet la diminution des complications cliniques et de la mortalité. Après vingt-quatre semaines de traitement, près de 60 % des patients recevant du voxélotor à la dose de 1 500 mg/j ont atteint l'objectif principal, contre 38 % dans le groupe voxélotor 900 mg/j et 9 % dans le groupe placebo. En analyse multivariée, cette augmentation était significative dans tous les groupes (selon l'âge, les antécédents de crises vaso-occlusives [CVO], la prise d'hydroxyurée et le taux basal d'hémoglobine). Biologiquement, les signes d'hémolyse étaient diminués sous voxélotor et, cliniquement, les patients ont présenté moins de CVO. La tolérance était très bonne, les événements indésirables étant comparables dans les trois groupes. Le taux d'érythropoïétine n'était pas augmenté dans les groupes voxélotor, indiquant la préservation de l'oxygénation tissulaire.

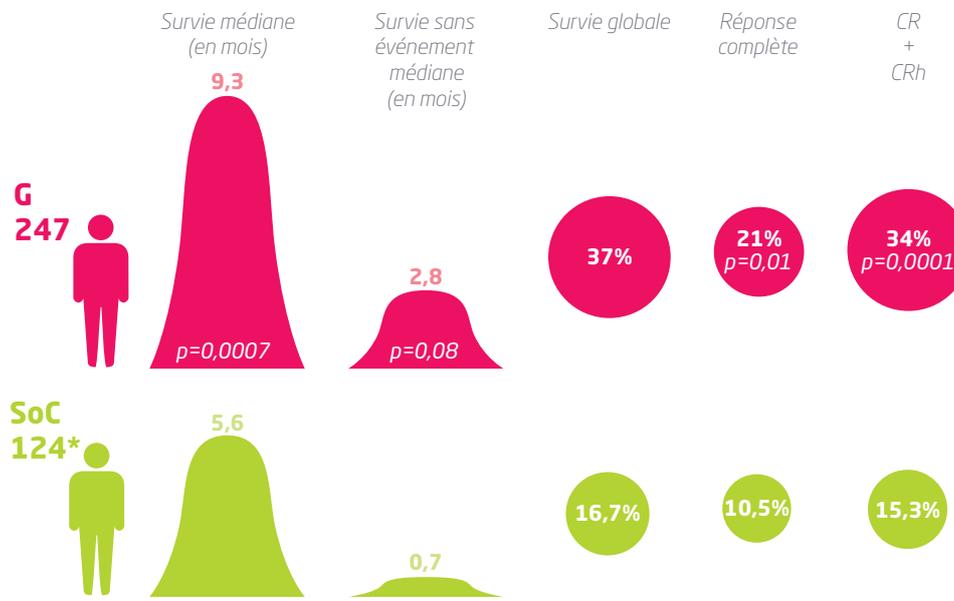
Ce traitement peut donc améliorer la morbidité et la mortalité liées aux lésions organiques chroniques induites par l'anémie et l'hémolyse chez les patients drépanocytaires. Le voxélotor, plus qu'un espoir, fait d'ores et déjà partie des nouvelles thérapeutiques qui révolutionnent la prise charge de la drépanocytose depuis une décennie.]

Étude ADMIRAL : azacitidine seule ou avec gilteritinib ?

Pierre Peterlin

L'étude ADMIRAL, non encore publiée, mais déjà présentée à l'édition 2019 du congrès de l'American Association for Cancer Research, a obtenu des résultats importants pour la prise en charge des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) à FLT3 muté en situation de rechute/réfractaire (R/R). Dans cette situation catastrophique, les résultats des chimiothérapies de rattrapage ne sont pas satisfaisants. Le gilteritinib (G) est un inhibiteur de FLT3 de classe 1 actif sur les duplications internes en tandem (FLT3-ITD) et les mutations du domaine tyrosine kinase (TKD). Étaient inclus dans cette étude de phase III, des patients de 18 ans et plus en situation de LAM-R/R, porteurs d'une mutation FLT3-ITD ou TKD. Ils étaient randomisés 2:1 pour recevoir soit le G en monothérapie (*per os*, à la dose de 120 mg/j en continu), soit le traitement « standard » (SoC, pour *standard of care*) choisi par l'investigateur avant la randomisation : azacitidine (Aza), cytarabine à faible dose (LoDAC), étoposide-cytarabine-mitoxantrone (MEC) ou fludarabine-cytarabine-idarubicine-facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire (FLAG-Ida). Les patients pouvaient avoir auparavant reçu de la midostaurine ou du sorafénib. L'objectif principal était la survie globale. Au total, 371 patients ont été randomisés. L'âge médian était de 62 ans (19-85) ; il y avait 88,4 % de FLT3-ITD et 8,4 % de TKD ; 1,9 % des patients étaient porteurs des deux types de mutations et, pour 1,3 %, le statut n'était pas confirmé. Quarante pour cent des patients étaient en situation réfractaire et 60 % en rechute. L'avantage du G était conservé en comparaison d'une chimiothérapie, intensive ou non. Parmi les événements indésirables de grade ≥ 3 reliés au G, on notait 19,5 % d'anémies, 15,4 % de neutropénies, 12,2 % de thrombopénies. En ajustant au temps d'exposition, le nombre d'événements indésirables émergents sévères était moins important dans le bras G (7,1 *versus* 9,2 %). En conclusion, le gilteritinib apparaît comme l'un des deux traitements de référence des LAM FLT3 mutés en R/R, le second étant le quizartinib (qui ne fonctionne pas sur TKD). Ces deux médicaments ont prouvé leur efficacité en monothérapie *per os* et on a hâte de voir arriver les résultats en association, en première ligne ou en rechute.]

RÉSULTATS DE L'ESSAI ADMIRAL





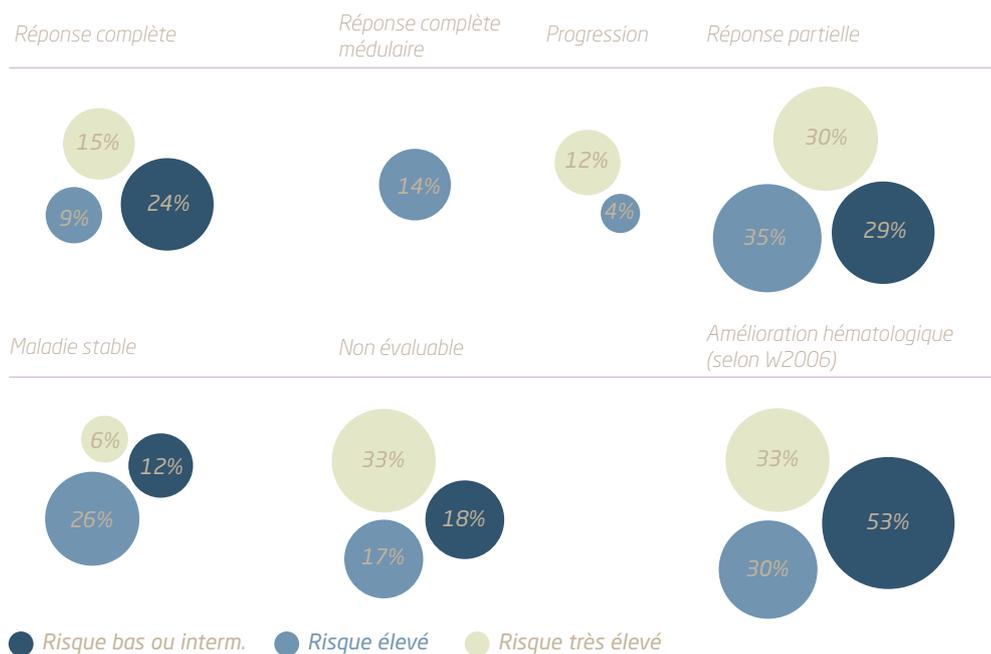
Rigosertib oral + azacitidine pour syndrome myélodysplasique

Pierre Peterlin

Cette étude, menée aux États-Unis, intégrait des patients atteints d'un syndrome myélodysplasique de haut ou de bas risque. Les résultats présentés en abstract ou lors du congrès ne permettent pas d'avoir la survie globale pour les patients haut risque uniquement, les seuls pour qui l'azacitidine est autorisée en Europe. Cependant, l'association de rigosertib (R, un inhibiteur de la voie RAS) *per os* à l'azacitidine apparaît comme une autre association à suivre dans les SMD. Dans cette étude de phase II multicentrique, soixante-quatorze patients ont été inclus, l'âge médian était de 69 ans (42-90) ; cinquante-cinq patients étaient évaluable pour la réponse. Vingt-neuf ont reçu R à 1 120 mg/j, soit 2 x 560 mg/j (n = 12), soit 840 mg le matin et 280 mg l'après-midi (n = 17) et vingt-six patients ont reçu 840 mg/j (560 mg le matin et 220 mg l'après-midi). Le R était donné les trois premières semaines d'un

cycle de quatre et l'azacitidine était administrée à la dose de 75 mg m²/j sept jours, à partir du J8. La durée médiane de réponse était de 12,2 mois (0,1-24,2) pour les patients naïfs d'agents hypométhylants (HMA) et de 10,8 mois (0,1-11,8) pour les patients en échec d'HMA. Les réponses obtenues sont présentées dans la figure. Ainsi, le taux de réponse globale était de 90 % chez les patients naïfs d'HMA et de 54 % chez les patients en échec d'HMA. Un focus particulier est fait sur la toxicité urogénitale, avec notamment des hématuries (45 % tous grades, 9 % de grade 3) et dysuries (38 % tous grades, 9 % de grade 3). Les recommandations sont de prendre la deuxième dose journalière de R assez tôt dans l'après-midi, de boire au moins 2 L d'eau par jour, de vider sa vessie avant d'aller au lit, et... de ne pas avoir un pH urinaire trop acide. Nous attendons maintenant les résultats de la phase III.]

RIGOSERTIB + AZACITIDINE : PHASE II



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

