



# Actualités du congrès de la Société française d'hématologie\* (9-11 septembre 2020)

**Laurent Frenzel**, Service d'hématologie adulte, hôpital Necker-Enfant Malade, Paris, France

**Sylvain Choquet**, Service d'hématologie clinique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Tirés à part : S. Choquet  
<sylvain.choquet@aphp.fr>

Liens d'intérêts : Cet article a reçu le soutien institutionnel des laboratoires Janssen. Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

## L'accès à l'innovation en France

Les délais d'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et d'un remboursement pour une molécule d'intérêt peuvent parfois sembler trop longs, et incompatibles avec la prise en charge des patients atteints d'hémopathies malignes progressives. Traiter rapidement et efficacement nos patients reste la priorité dans nos soins courants. Cependant, l'accès à certaines nouvelles molécules très prometteuses peut être relativement compliqué, voire, dans certains cas, impossible en France. Comment accélérer ce processus ? Certains éléments sont déjà en place en France, qui faciliteraient dans une certaine mesure cet accès ; à l'inverse, d'autres seraient plutôt délétères.

## Éléments facilitant l'accès aux traitements en France

Ils sont au nombre de trois, au premier rang desquels la recherche clinique, suivi des groupes coopérateurs, comme l'Intergroupe francophone du myélome (IFM) et le recours aux autorisations temporaires d'utilisation (ATU).

### La recherche clinique

La France occupe le quatrième rang des pays européens, en termes de participation aux essais cliniques (12 % de la recherche clinique européenne) ; 45 % de ces études se placent dans le domaine de l'oncologie. Elle est ainsi le deuxième plus gros contributeur mondial avec 19 % des essais (50 % de phase III).

L'hématologie française compte 12 réseaux de recherche clinique ou groupes coopérateurs, avec 112 essais thérapeutiques ouverts entre 2013 et 2016 et 6 621 malades inclus de manière annuelle, ceci représentant près de 89 publications par an.

### Les groupes coopérateurs

Un exemple représentatif en est l'IFM, qui est le premier groupe coopérateur dans le myélome. Il a été créé en 1994, et regroupe aujourd'hui un total de 140 centres français et 33 centres belges, labelisé INCa depuis décembre 2018. Il est à

\*Ceci est un état des connaissances dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche ; ainsi, certaines données publiées peuvent ne pas avoir été validées par les autorités de santé françaises.

l'origine de plusieurs standards internationaux dans le traitement de première ligne du myélome en France, suite aux études menées sous l'égide de l'IFM : chez le sujet éligible avec l'association bortézomib, thalidomide et dexaméthasone (VTD) (IFM2013-04) ou daratumumab et VTD (dara-VTD) (IFM 2015-01) et le sujet non éligible avec le melphalan-prednisone-thalidomide (MPT) (IFM 99/06 et 01/01), le lénalidomide-dexaméthasone (RevDex) (FIRST) ou le dara-RevDex (dara-RD) (MAIA).

L'exemple de l'étude CASSIOPEIA est parfaitement représentatif de l'intérêt du travail commun de groupes coopérateurs permettant l'accès aux traitements. Il s'est agi d'une collaboration entre l'IFM et Hovon, ayant inclus 1 082 patients dans une étude de phase III comparant dara-VTD au VTD en première ligne chez des sujets éligibles à l'autogreffe. L'objectif principal a été atteint avec une meilleure réponse complète stringente en faveur de l'association dara-VTD, résultat ayant permis une approbation par l'Agence européenne du médicament (EMA), en janvier 2020, et la Food and Drugs Administration (FDA), en septembre 2019.

### L'autorisation temporaire d'utilisation

L'ATU repose sur trois conditions d'éligibilité :

- dans le cadre d'une maladie rare ou grave,
- un rapport bénéfices/risques favorable,
- un besoin médical non couvert avec l'absence d'alternative.

Sur 21 nouveaux médicaments disponibles en hématologie depuis 2015, 19 d'entre eux avaient obtenu au préalable une ATU (*figure 1*).

Il est donc vrai qu'en France, l'accès aux thérapeutiques innovantes est facilité par l'importance des essais cliniques, l'appui des groupes coopérateurs et la possibilité de demander une ATU en attendant leur commercialisation. Cependant, même si l'intérêt d'un traitement ou d'une association de traitements semble évident au vu des résultats de grands essais publiés dans de grands journaux médicaux, leurs commercialisations peuvent s'avérer être plus compliquées qu'il n'y paraît. La commission de transparence a été mise en place pour arbitrer la décision de commercialiser ou non un traitement, en fonction de plusieurs paramètres.

### Éléments pouvant ralentir l'accès aux traitements en France

La commission de la transparence se base sur deux critères majeurs pour l'évaluation de l'intérêt ou non d'une nouvelle molécule ou association thérapeutique :

- est-ce que ce traitement doit être pris en charge par la solidarité nationale ?
- quelle est sa valeur ajoutée médicale par rapport à l'existant ?

#### Le traitement doit-il être pris en charge par la solidarité nationale ?

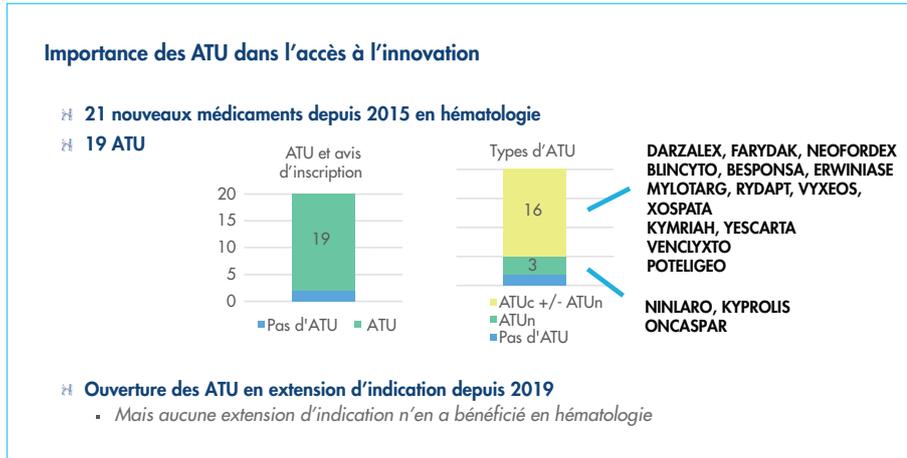
La réponse à cette question est fournie par l'estimation du « service médical rendu » (SMR), qui permet d'établir le taux de remboursement du traitement. Quatre niveaux ont été retenus avec les déterminants suivants : gravité de la maladie, le rapport efficacité/effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, l'impact sur la santé publique (ISP) et l'utilisation du traitement : préventif, curatif ou symptomatique.

#### Quelle est sa valeur ajoutée médicale par rapport à l'existant ?

Cet aspect est abordé par l'étude de l'amélioration du SMR (ASMR), probablement le facteur le plus décisif quant à la commercialisation. Les déterminants sont les suivants : qualité de la démonstration, quantité d'effet, pertinence clinique de



FIGURE 1

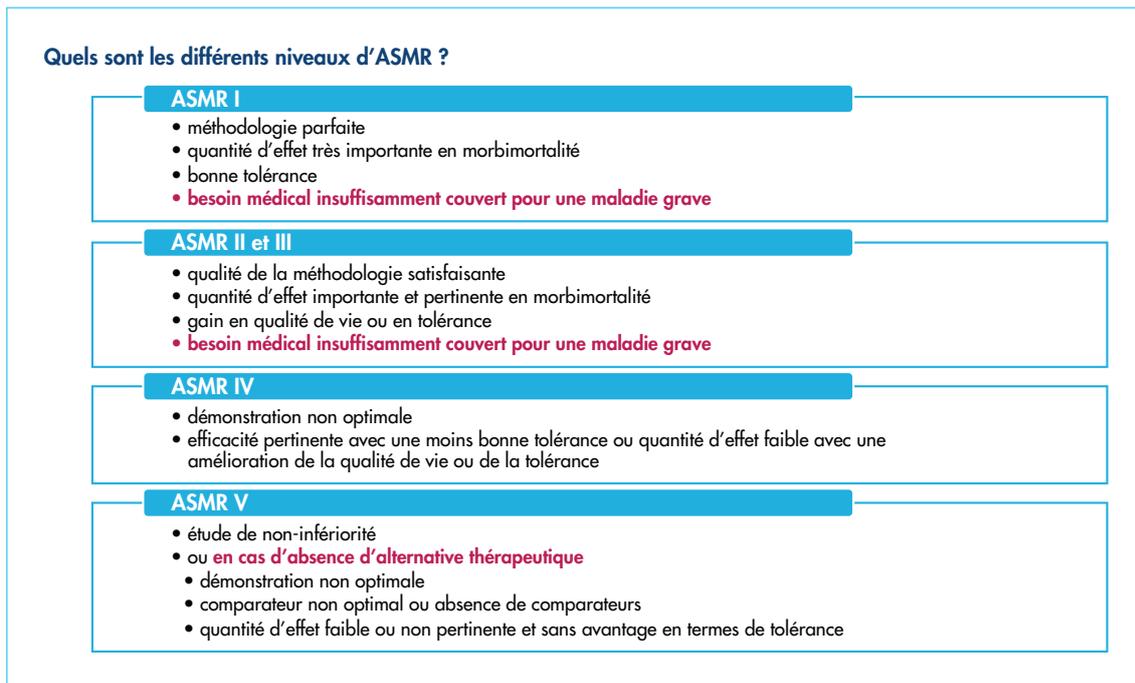


Médicaments mis sur le marché en hématologie depuis 2015 dont ceux ayant eu une ATU de cohorte ou nominative.

l'effet par rapport aux comparateurs et besoin médical. Cinq niveaux d'ASMR ont été établis (figure 2). La figure 3 présente les derniers avis d'ASMR délivrés en oncohématologie.

Même si le niveau d'ASMR peut être réévalué avec l'actualisation de certaines données, notamment en ce qui concerne la survie globale (SG), il reste que l'évaluation faite par la commission de transparence peut s'avérer différente de la

FIGURE 2



Les différents niveaux d'ASMR avec leurs déterminants respectifs.

FIGURE 3

**Quels niveaux d'ASMR pour les innovations en oncohématologie ?**

ASMR I et II	ASMR III	ASMR IV	ASMR V
<b>0</b>	<b>7</b>	<b>24</b>	<b>18</b>
	DVMP MM en 1 <sup>re</sup> ligne*	Ibrutinib LLC en 1 <sup>re</sup> ligne	IRd MM en rechute
	Rd MM 1 <sup>re</sup> ligne*	Vénétoclax LLC en rechute	Daratumumab monothérapie MM 3 <sup>e</sup> ligne
	KRd MM en rechute*	DRd, DVTd MM 1 <sup>re</sup> ligne	Lénalidomide entretien MM 1 <sup>re</sup> ligne post-greffe
		DRd/DVd, Kd MM en rechute	

\* Après réévaluation suite à la mise à disposition de données de survie globale

Niveaux d'ASMR obtenus en oncohématologie ces dernières années.

perception de ce traitement par les cliniciens qui traitent les patients. Voici quelques exemples concrets de cette disparité entre le terrain et la santé publique. L'association VRD en première ligne chez les patients avec un myélome non éligible à l'autogreffe présente un ASMR insuffisant, ne justifiant pas un remboursement. L'intérêt de cette association, déjà utilisée en première ligne avant autogreffe, a été démontré par l'étude SWOG0777, étude de phase III qui comparait, chez des patients non éligibles à l'autogreffe, le RD au VRD-RD. Les résultats étaient en faveur de l'association VRD-RD en ajoutant le bortézomib pour les huit premiers cycles puis relais par RD avec une survie sans progression (SSP) majorée de 12,6 mois (hazard ratio [HR] : 0,76) mais pas de différence en SG, pas de données de qualité de vie et une tolérance moins bonne pour le bras VRD-RD avec plus d'effets indésirables (EI) sévères (76,3 *versus* 68,8 %) et plus d'arrêt de traitement (37 *versus* 25 %). Les points discutés par la commission de transparence ont été les suivants :

- absence de démonstration d'un bénéfice en termes de SG,
- fréquence plus élevée de certains EI de grade 3 ou 4 ainsi que des arrêts de traitement,
- impact non démontré sur la qualité de vie,
- impossibilité de quantifier l'apport du lénalidomide en termes d'efficacité dans la triple association VRD au vu du schéma de l'étude évaluant l'ajout de bortézomib pendant une durée fixe au protocole RD jusqu'à progression,
- limites en termes de transposabilité des résultats de l'étude,
- impossibilité de définir la place du VRD par rapport au DRD ou au bortézomib-melphalan-prednisone-dexaméthasone (DVMP) dans la stratégie thérapeutique.

Cependant, du point de vue du clinicien, la connaissance de nos patients fait que le choix du traitement sera adapté aux comorbidités, à l'âge et à leur forme. Ainsi, le choix d'une association VRD-RD se fera de manière clinique vers des patients qui vont le tolérer et donc en bénéficier le plus alors que les autres auront un traitement plus allégé. D'où l'importance de collecter de plus en plus des données de vie réelle permettant d'objectiver cette réalité de terrain indisponible dans les essais de patients sélectionnés.

Le D-VMP dispose actuellement d'un ASMR de niveau 3 alors que celui du D-RD est de niveau 4. Cette différence d'attribution se justifie-t-elle d'un point de vue



clinique ? Probablement pas mais les éléments d'études pris en compte par la commission de transparence sont tels que :

- la deuxième évaluation de l'étude ALCYONE montre une SSP de 36 *versus* 19 mois (HR 0,42) avec une SG montrant un HR statistiquement significatif à 0,6 ce qui permet l'amélioration de l'ASMR d'un niveau 4 à un niveau 3,
- l'évaluation de l'étude MAIA montre une SSP non atteinte pour le bras D-RD *versus* 31,9 mois pour le RD avec un HR de 0,56. L'ASMR est de niveau 4 du fait de l'absence de données à plus long terme et de SG en sachant que les projections actuelles de la SSP pour le bras D-RD sont de l'ordre de 55 à 60 mois.

Là encore, le niveau d'ASMR ne reflète pas l'intérêt clinique pour le praticien prenant en charge des patients avec un myélome. Même si on ne peut comparer ces deux études, la différence d'efficacité est telle que le choix d'une association par D-RD semble plus licite avec une tolérance clinique tout à fait acceptable. Bien entendu, d'autres critères doivent être également pris en compte, comme la récurrence des injections intraveineuses, mais cet exemple confirme bien l'importance de prendre en compte les pratiques de la vie courante dans un service de médecine.

Les différences observées entre l'évaluation par la commission de transparence et la perception des cliniciens s'expliquent entre autres par leurs doctrines et les jurisprudences sur lesquelles cette commission s'appuie :

- réduire les incertitudes en donnant un poids majeur à la méthodologie (*e.g.*, comparateur),
- respecter les jurisprudences (*e.g.*, pas de SG = pas d'ASMR 3),
- craindre une détérioration de la tolérance ou de la qualité de vie pour les patients,
- privilégier les monothérapies orales aux associations hospitalières,
- éviter une possible perte de chance pour les patients en ne remboursant pas de nouvelles thérapeutiques, quand il existe des options dont le niveau de preuve ou le rapport efficacité/tolérance semble meilleur.

Dans ces conditions, comment sortir de l'impasse et permettre à tous les centres s'occupant de patients d'avoir accès aux traitements le plus précocement possible ? Plusieurs pistes peuvent être discutées dont :

- faire reconnaître des critères intermédiaires (*surrogate*) – *e.g.*, SSP, maladie résiduelle (MRD), etc. – en démontrant les liens avec la SG,
- favoriser la prise en compte d'autres critères comme la tolérance ou la qualité de vie, avec des exigences plus modestes,
- développer les études en vie réelle et les faire accepter par la commission de transparence,
- créer un cadre pour les évaluations conditionnelles,
- mettre en œuvre le plan « innovation ».

### L'intérêt grandissant des données de vie réelle : une réalité vraie

Une définition des données en « vie réelle » pourrait être qu'elles sont recueillies sans intervention sur les modalités usuelles de prise en charge des malades et ne sont pas collectées dans un cadre expérimental, et sont générées à l'occasion des soins réalisés en routine pour un patient, et reflètent donc *a priori* la pratique courante. Cette définition rend bien compte de la disparité entre les patients inclus dans des études cliniques et les soins courants où le nombre de personnes qui pourraient en bénéficier est souvent largement supérieur aux inclusions protocolaires, voire à l'indication du médicament en question (*figure 4*).

FIGURE 4

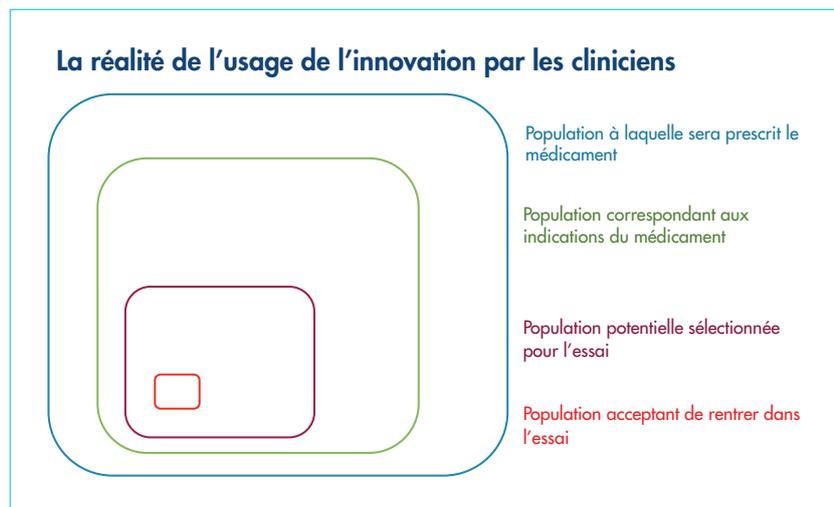


Diagramme représentant la disparité de population de patients entre essais cliniques, indication du traitement et prescription en soins courants.

Pour les cliniciens, la dimension des données en vie réelle est indispensable car elle reflète au plus près leur quotidien. Plusieurs études sont en cours, notamment dans le myélome, pour répondre à cette demande :

- EMMY, menée par un consortium regroupant l'IFM et cinq partenaires industriels, est une étude non interventionnelle descriptive en vie réelle, multicentrique avec 4 000 patients attendus et 70 centres. Une première analyse sur 1 936 patients d'âge médian 70 ans (score de l'Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG] > 2 : 22 %) a été présentée à la SFH 2020,
- LOCOMMOTION (MMY4001) est une étude prospective multicentrique évaluant en vie réelle les standards de traitements utilisés en rechute/réfractaire (R/R) après trois lignes, avec la possibilité d'utiliser une cohorte comparative à celle de CARTITUDE-4 (MMY2001). L'objectif est de recruter 231 patients avec un myélome réfractaire à au moins trois lignes antérieures, exposés aux immunomodulateurs, aux inhibiteurs du protéasome et aux anti-CD38.

### Conclusion

Cette année encore, le congrès de la SFH a donné la preuve que l'hématologie est une discipline caractérisée par une très forte activité d'innovation. La France dispose de solides atouts sur la recherche clinique et dans l'accès précoce aux nouveautés, à travers l'ATU. Cependant, les dispositifs permettant d'accéder aux traitements innovants ne profitent pas à l'ensemble des patients français tant que ceux-là n'ont pas été évalués et pris en charge. Toutefois, les critères d'évaluation utilisés actuellement par les autorités ne permettent pas toujours de mettre l'innovation à disposition des patients de façon rapide, particulièrement en hématologie.

L'utilisation de nouveaux critères, intermédiaires, ou encore le développement des données de vie réelle, constituerait des moyens d'accélérer l'accès à l'innovation tout en mesurant ses performances dans la « vraie vie ».



## L'actualité du myélome multiple

Même si la présentation des grandes études dans le myélome multiple (MM) n'est généralement pas l'exclusivité de la SFH, la place de ce congrès dans le calendrier lui confère une certaine exclusivité. En effet, en raison de la Covid 19, le report de la SFH 2020 au mois de septembre le positionne parfaitement dans le calendrier des congrès virtuels de 2020 : il permet de rappeler les principaux messages des études présentées lors du congrès 2019 de l'Association américaine d'hématologie (ASH19), et des éditions 2020 de l'Association américaine d'oncologie clinique (e-ASCO20) et de l'Association européenne d'hématologie (e-EHA20) et ainsi d'aborder dans de bonnes conditions l'e-ASH20 à venir. Par ailleurs, l'intérêt grandissant pour les études en vie réelle dans le MM a été confirmé lors de ce congrès par la présentation en exclusivité des premiers résultats de l'étude EMMY soutenue par l'IFM.

### Étude EMMY : caractéristiques des patients atteints de myélome multiple et prise en charge thérapeutique en première ligne en vie réelle en France

Il s'agit de la première présentation, par Olivier Decaux, des résultats de cette étude en vie réelle sous l'égide de l'IFM. Elle diffère des études cliniques classiques en ce qu'elle se base sur la pratique courante des cliniciens et leurs attitudes devant un arsenal thérapeutique en constante évolution dans le MM.

Cette étude répond à un besoin de documenter la place de ces innovations thérapeutiques en pratique courante, en France, sur une population moins sélectionnée que celle des essais cliniques, ainsi que d'estimer leur impact potentiel sur les stratégies thérapeutiques au cours des prochaines années, selon le profil des patients et les caractéristiques de leur MM.

Cette étude épidémiologique EMMY a été conçue à partir des données existantes des patients traités en vie réelle en France, et réalisée par un consortium regroupant l'IFM et des industriels, et faisant appel au service d'une société de recherche contractuelle.

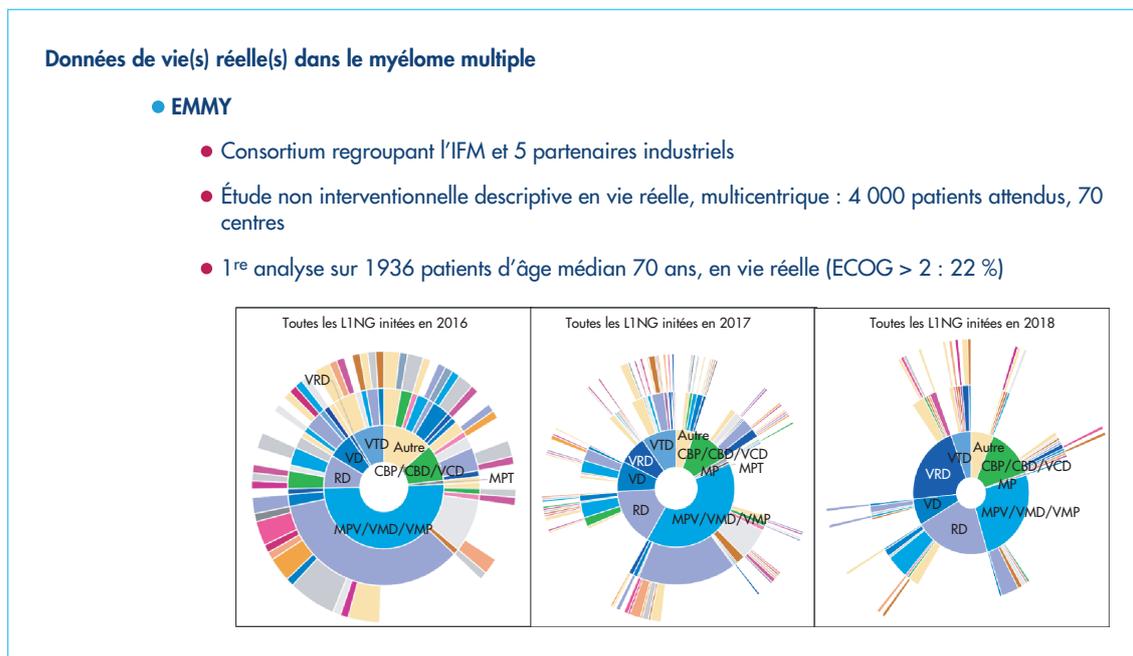
### Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude non interventionnelle descriptive en vie réelle, multicentrique et nationale avec pas moins de 4 000 patients MM attendus et 70 centres participants, sur les 110 que compte l'IFM. Les patients commençant un traitement pour un MM, quelle que soit la ligne, sont inclus sur une période d'observation définie chaque année, pendant quatre ans (1 000 patients attendus/an). Les données sont actualisées annuellement à partir des dossiers hospitaliers.

### Résultats

- **Patients** : près de 1 936 patients ont pu être analysés dans cette présentation dont 853 en première ligne, 427 en deuxième et 649 à partir de la troisième.
- **Âge** : l'âge médian à l'inclusion était de 70 ans dès la première ligne avec 35 % de patients de plus de 75 ans.
- **Rechutes** : la deuxième ligne a été initiée en moyenne 2,5 ans après le diagnostic et la troisième ligne après 5,2 ans.
- **Cytogénétique** : seuls la moitié des patients avaient eu une évaluation cytogénétique ; 20 % étaient considérés comme de haut risque.
- **Première ligne chez les patients non greffés** :
  - 530 patients (62 % des patients totaux) entre 2017 et 2018 avec un âge médian de 74,5 ans, traités avec les protocoles suivants : MPV (31 %), RD (20 %), VRD (15 %), VCD (13 %), VD (8 %), VTD (7 %). Environ 9 % sont réfractaires primaires avec un changement de ligne avant trois mois,

FIGURE 5


 Diagramme montrant l'évolution des protocoles de 1<sup>re</sup> ligne chez les patients non éligibles entre 2016, 2017 et 2018.

- à partir de 2016, 783 patients ont initié une L1NG avec une augmentation de la prise en charge par RD et une émergence de VRD qui se confirme en 2018 (*figure 5*),
- Sur 501 patients en rechute, le temps jusqu'au prochain traitement (TNT) était de 20 mois (*figure 7*).
- Première ligne chez les patients greffés :
  - entre 2017 et 2018, 323 patients greffés (38 % des patients totaux) avec un âge médian de 59 ans, traités majoritairement par les protocoles suivants : VTD-melphalan (44 %), VRD-melphalan (41 %) et cyclophosphamide-carmustine-prednisone (CBP)-melphalan (7 %),
  - évolution notable des pratiques, entre 2017 et 2018, du protocole VTD-melphalan vers VRD-melphalan (*figure 6*),
  - 34 % des patients traités par VTD-melphalan ont eu un entretien et 59 % des patients traités par VRD-melphalan – majoritairement par lénalidomide,
  - Sur 324 patients, 79 des patients n'avaient pas eu de deuxième ligne de traitement pendant les 24 premiers mois (*figure 7*).

### Discussion

Que faut-il retenir de ces résultats préliminaires ? Tout d'abord, les patients d'EMMY sont plus âgés et plus fragiles que ceux des essais cliniques. Par ailleurs, les modalités de prise en charge du MM en première ligne sont homogènes et reposent majoritairement sur quelques protocoles conventionnels en première ligne.

Enfin et surtout, on note une instauration rapide des changements de pratiques d'une année à l'autre avec des modifications marquées en 2017 et 2018. Cela montre bien l'impact des groupes coopérateurs comme l'IFM sur les décisions



FIGURE 6

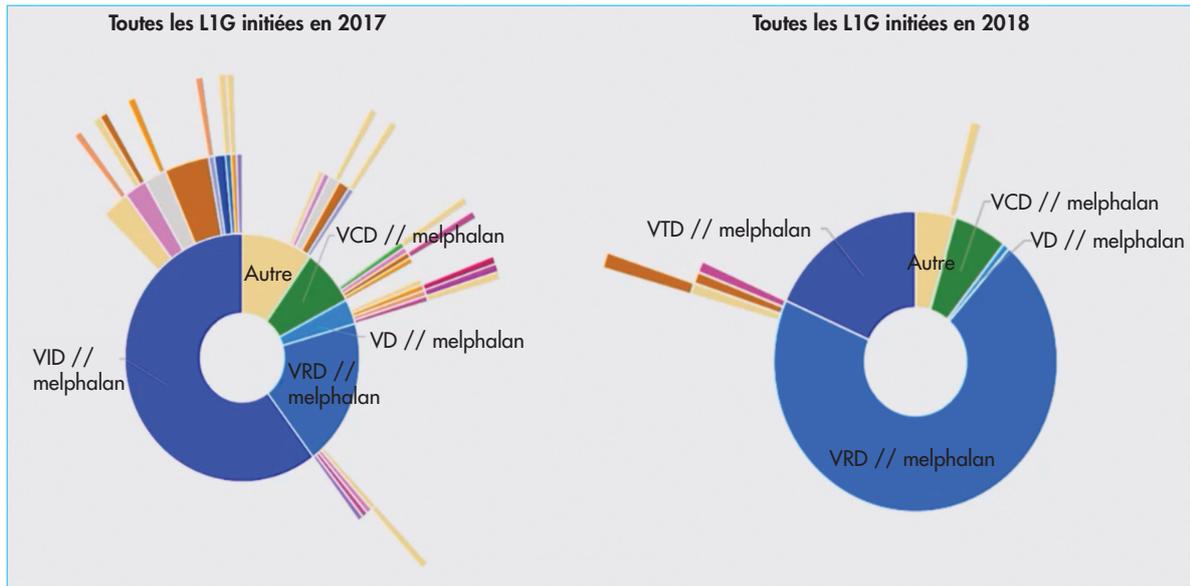
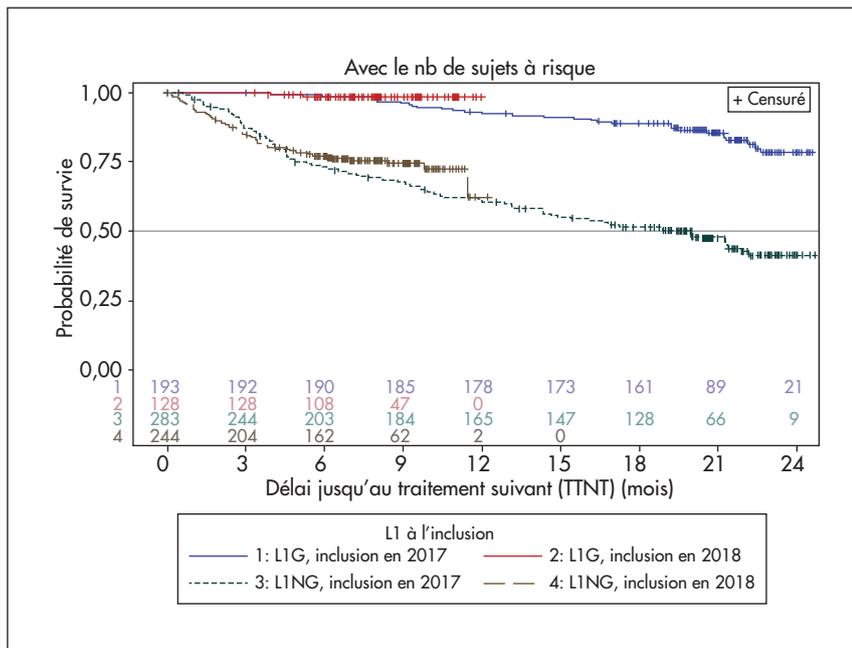


Diagramme montrant l'évolution des protocoles de 1<sup>re</sup> ligne chez les patients éligibles à l'autogreffe entre 2017 et 2018.

FIGURE 7



Courbe de probabilité de survie des patients éligibles ou non et traités en 2017 ou 2018.

thérapeutiques de l'ensemble des cliniciens qui adhèrent massivement aux nouveaux standards proposés par ce groupe.

### Daratumumab, lénalidomide et dexaméthasone *versus* lénalidomide et dexaméthasone dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué non éligibles à une greffe : analyse mise à jour de MAIA

(Présentée par Thierry Facon)

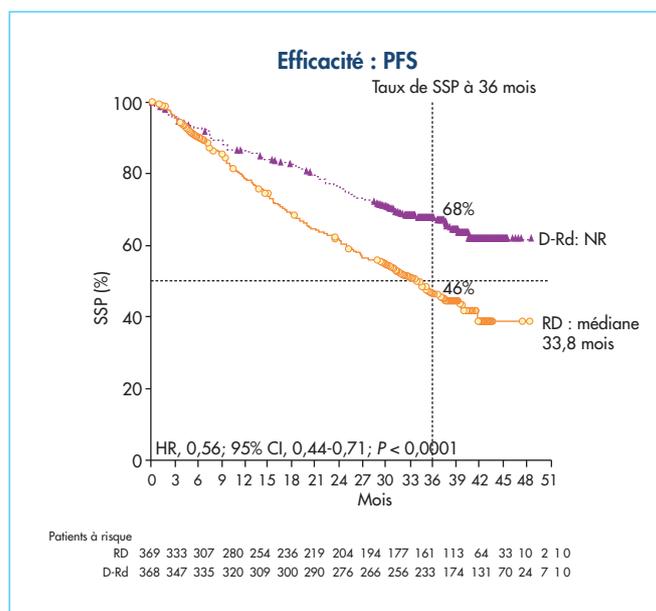
MAIA ne sera pas présentée en détail ici. Cette étude proposait de comparer le Dara-RD au RD dans une population de patients avec un MM au diagnostic non éligible à l'autogreffe. Il s'agit d'une mise à jour présentée à l'ASH19 de la SSP après un suivi médian de 36,4 mois montrant que près de 70 % des patients dans le bras Dara-RD n'ont pas progressé avec une médiane de SSP encore non atteinte à ce stade (*figure 8*).

D'après les dernières estimations, la SSP médiane du bras dara-RD pourrait se situer entre 55 et 60 mois ; les résultats actualisés seront présentés au prochain e-ASH20.

Cette étude est importante, car le Dara-RD est vraisemblablement appelé à devenir le traitement standard, au vu des résultats exceptionnels obtenus dans une population de patients non autogreffés.

Ces résultats peuvent-ils être encore surpassés ? De manière globale, cela semble difficile. Cependant, si l'on regarde les sous-groupes de patients définis comme à haut risque (cytogénétique, localisation extramédullaire, etc.), l'ajout de Dara fait certes un peu mieux mais ne permet pas de gommer le caractère péjoratif des hauts risques. Aussi, peut-être l'ajout d'un inhibiteur du protéasome au Dara-RD permettrait-il d'améliorer la réponse chez ces patients. Une étude coordonnée par l'IFM, justement, débutera prochainement, qui propose de comparer un anti-CD38-RevDex à l'ajout d'un inhibiteur du protéasome chez les patients *fit* non éligibles à l'autogreffe en première ligne. On pourra donc à ce moment-là imaginer de stratifier le traitement en fonction du pronostic initial, en proposant de manière

FIGURE 8



Courbe de survie sans progression Dara-RD (en violet) *versus* RD (en jaune).



standard Dara-RD et optimiser avec l'ajout d'un inhibiteur du protéasome chez les patients à haut risque.

### Étude de non-infériorité de phase III, comparant daratumumab par voie sous-cutanée et par voie intraveineuse chez des patients atteints de myélome multiple en rechute ou réfractaire : mise à jour de COLUMBA

(Présentée par Philippe Moreau)

Comme son nom l'indique, il s'agit d'une étude de non-infériorité proposant de comparer le daratumumab en monothérapie chez les patients en rechute avancée, soit par voie intraveineuse (IV) classique, soit par voie sous-cutanée (SC).

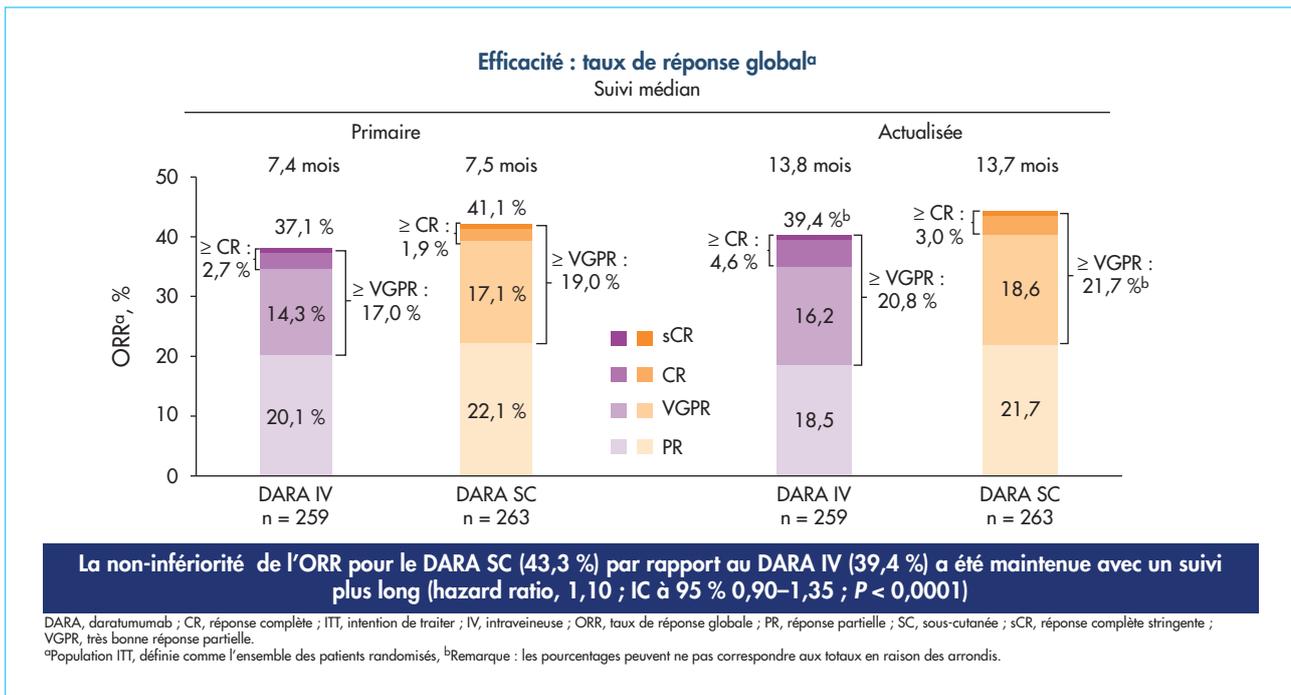
Il apparaît d'ores et déjà que le Dara SC fait au moins aussi bien que le Dara IV même après un suivi actualisé de près de 14 mois (figure 9).

Le passage en SC du daratumumab changerait beaucoup de choses dans l'organisation quotidienne des services d'hématologie. En IV, la première administration se fait en général lors d'une hospitalisation d'une nuit, les suivantes exigeant une journée en hôpital de jour (HDJ) (temps de commande du produit, prémédication et durée de perfusion). Avec la SC, ce temps ne sera plus que de quelques minutes – avec cependant une surveillance d'au moins 6 h nécessaire lors des premières injections, des réactions retardées ayant été observées dans l'étude. Cela permettra certainement de désengorger un peu nos HDJ et d'éviter tout retard de prise en charge.

### Conclusion

Plusieurs présentations très intéressantes ont été retenues pour une présentation orale lors du congrès 2020 de la SFH, notamment sur l'impact de la Covid 19 dans la prise en charge, le rôle de la MRD, la caractérisation des patients en rechute avec

FIGURE 9



Réponses actualisées après traitement par daratumumab IV (rose) et sous-cutanée (jaune).

également l'étude MIROIR sur l'utilisation du pomalidomide et d'autres actualisations d'études de rechute. Une présentation exhaustive de toutes les données ainsi délivrées serait source de confusion, le domaine du myélome se caractérisant par un grand nombre de molécules et d'associations disponibles. Ces présentations sont bien entendu disponibles sur le site officiel de la SFH.

Notre objectif ici était de rester très « pratique-pratique », en mettant en avant des changements qui seront effectifs demain dans nos services :

- le daratumumab s'invitera en première ligne chez nos patients non éligibles avec le protocole Dara-RD mais également chez les patients éligibles avec le Dara-VTD de l'étude CASSIOPEIA,
- le passage en sous-cutanée du daratumumab est une réalité, qui permettra de mieux organiser nos services,
- l'homogénéité de nos pratiques cliniques montre l'importance d'un groupe coopérateur comme l'IFM, par le suivi de ses recommandations.

## Autres temps forts du congrès de 2020

### Leucémie lymphoïde chronique

Anticorps considéré comme supérieur au rituximab dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), l'obinutuzumab (O) a bénéficié d'une large étude de phase IIIb pour évaluer sa tolérance [1]. L'étude GREEN a inclus 972 patients dont 631 en première ligne et 341 en R/R. Les patients étaient traités avec de l'O soit en monothérapie, soit en association avec du chlorambucil (O-Clb), de la bendamustine (O-B) ou de la fludarabine et du cyclophosphamide (O-FC). Les taux de toxicité de grade 3 à 5 oscillent entre 74 et 95 %, avec en majorité des neutropénies. Avec un suivi médian de 43,7 mois, les taux de réponse (*tableau 1*) et de survie (*figure 10*) sont tout à fait respectables et laisse une place de choix à cet anticorps, même à l'ère des thérapies ciblées.

Si ces dernières ont le vent en poupe, leur association avec des chimiothérapies sont des options potentiellement intéressantes. Parmi ces combinaisons, celle de l'ibrutinib, du rituximab et de la bendamustine (IBR) a été évaluée dans l'étude HELIOS [2]. Cette étude de phase III comparait IBR à BR + placebo. Un total de 578 patients a été inclus et les résultats à cinq ans (63,7 mois) ont été présentés à ce congrès de la SFH. Les patients traités étaient R/R et n'avaient pas de délétion 17p (del[17p]). Le temps sous traitement a été de 55,7 mois pour l'IBR (*versus* 14,3 mois), et la SSP et la SG sont nettement en faveur d'IBR (*figure 11*). De façon

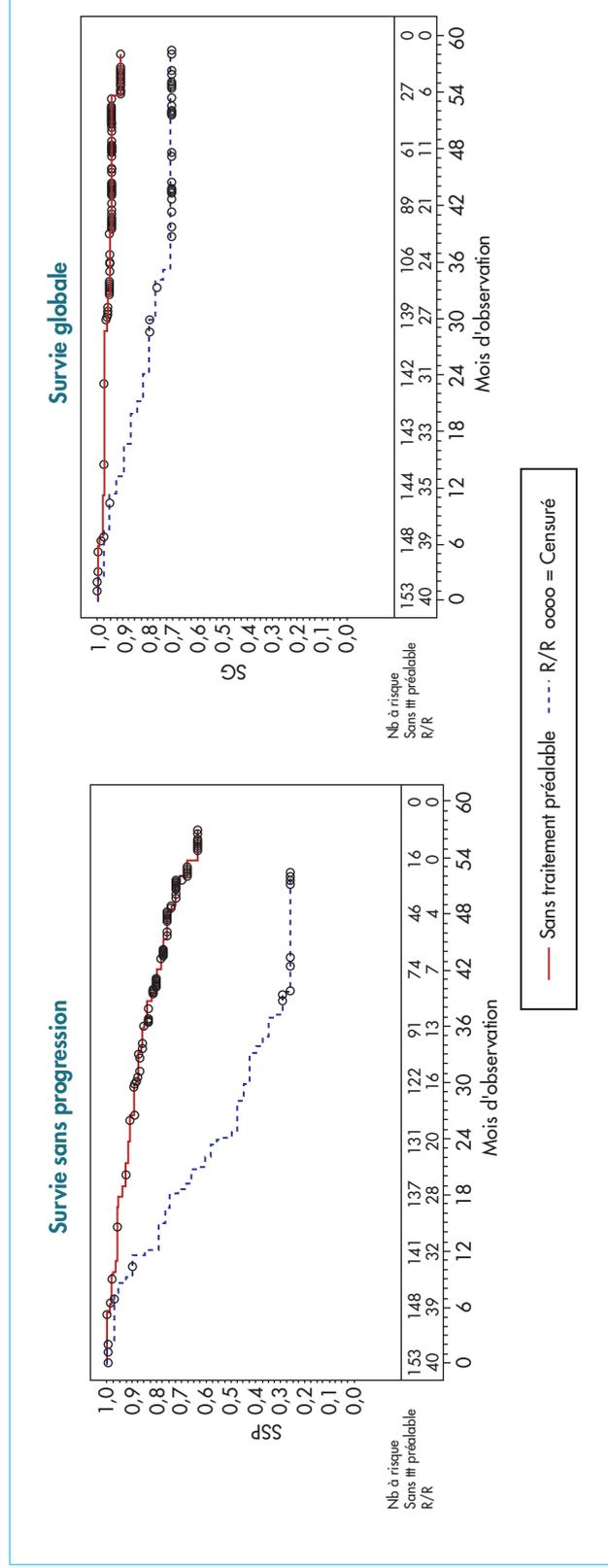
Tableau 1

#### Taux de rémission complète et maladie résiduelle médullaire négative

RC/MRD médullaire nég (%)	1 <sup>er</sup> ligne	R/R
O monothérapie	50,8/4	27,7/2
O-Clb	61,8/5,7	32,6/3,1
O-bendamustine	62,5/29,4	45,3/14,9
O-FC	68,6/40,1	60/24,2

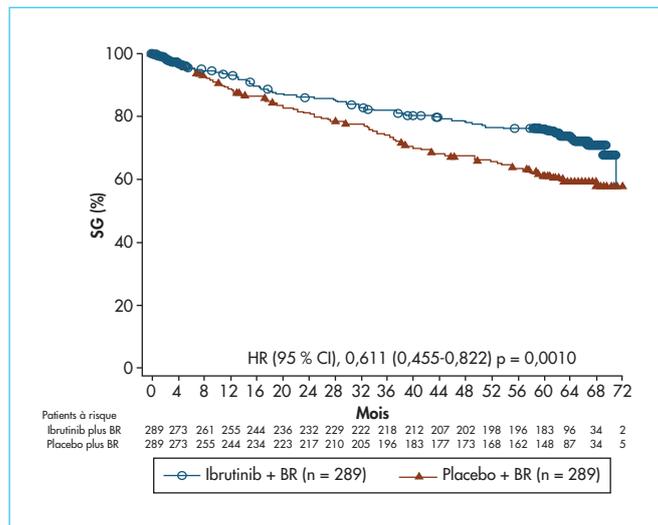
RC : rémission complète, MRD : maladie résiduelle, nég : négative, O : obinutuzumab, Clb : chlorambucil, FC : fludarabine cyclophosphamide, R/R : rechute réfractaire

FIGURE 10



Survie sans progression et survie globale des patients traités par O-FC en première ligne et en rechute, étude GREEN.

FIGURE 11

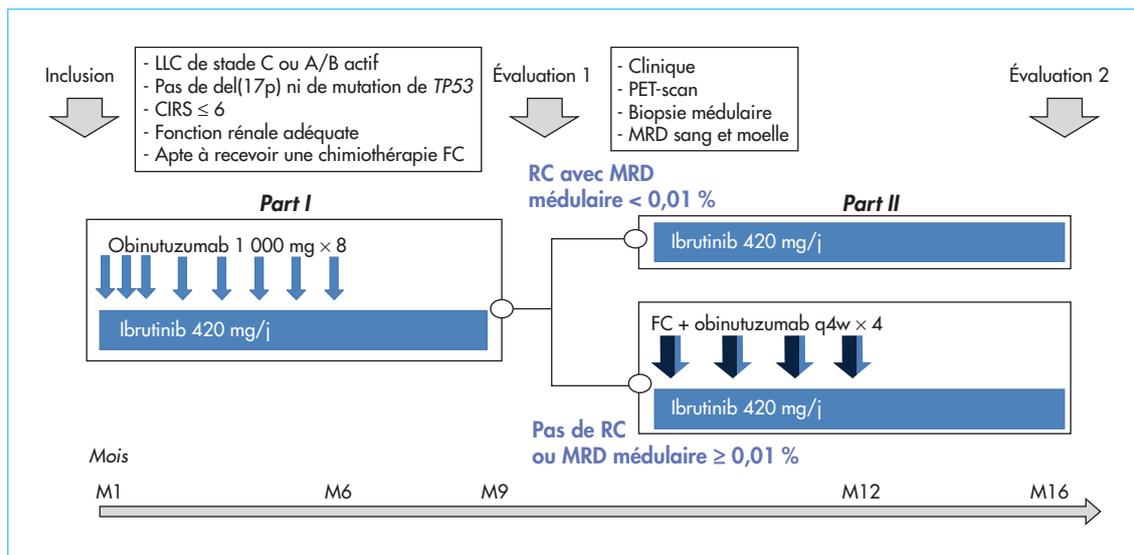


Survie globale des patients traités par IBR ou BR-placebo, étude Hélios.

remarquable, le taux de RC augmente avec le temps dans le bras IBR : 21,5 % en fin de R-bendamustine, 38,1 % à trois ans et 40,8 % à cinq ans. La place de l'association IBR dans les schémas futurs reste toutefois délicate à trouver. . .

Plus complexe dans son schéma expérimental (*figure 12*), l'étude française ICLL07 [3] visait à adapter le traitement de première ligne en fonction de la MRD après neuf mois d'obinutuzumab + ibrutinib (OI), avec soit de l'ibrutinib seul soit une association OI-FC, mais avec, dans tous les cas, une durée de traitement limitée à 16 mois. Un total de 135 patients a été inclus et seulement 10 d'entre eux ont obtenu une MRD négative à neuf mois, les autres ayant poursuivi avec OI-FC. Les résultats

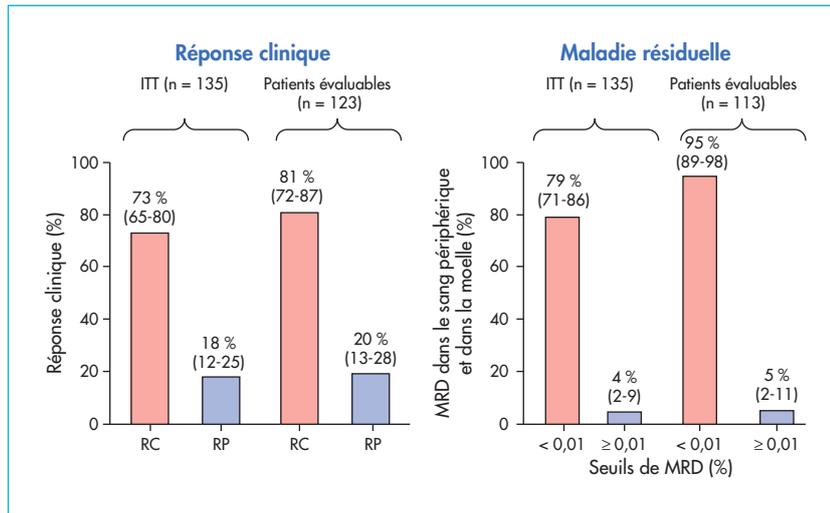
FIGURE 12



ICLL 07 schéma thérapeutique.



FIGURE 13



Réponse complète et maladie résiduelle au 16<sup>e</sup> mois.

sont excellents (figure 13). Avec un suivi allongé à trois ans, les SSP et SG sont excellentes, à respectivement 96,5 et 97,7 %, et la MRD reste négative dans le sang à plus 90 % à 40 mois. Des résultats qui permettent d'envisager une possible poursuite de l'utilisation future des chimiothérapies dans la prise en charge des LLC.

### Leucémie à tricholeucocytes

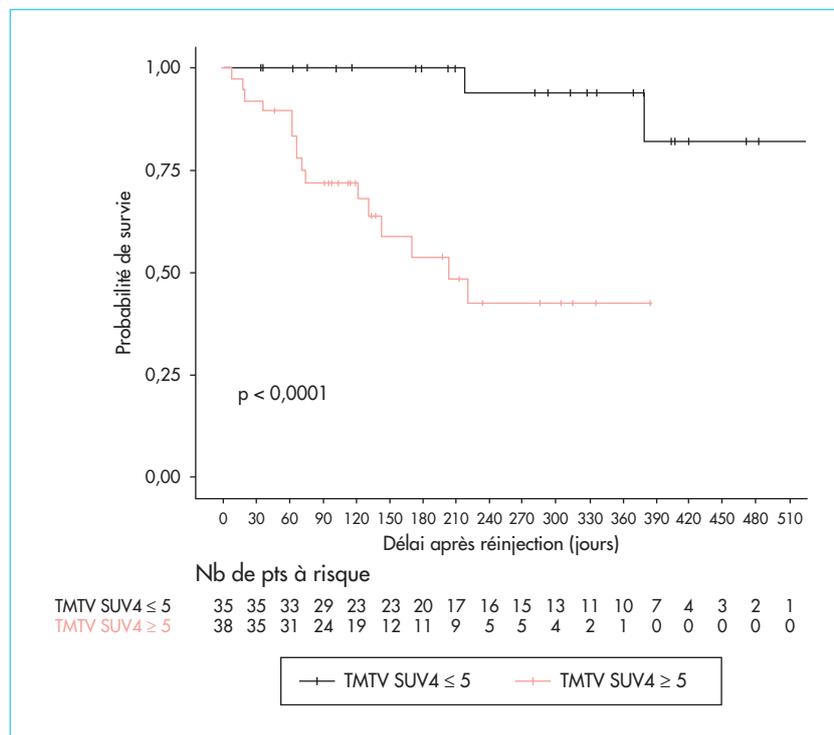
Si la leucémie à tricholeucocytes (LT) est une maladie rare (300 nouveaux cas en France par an) et de bon pronostic, 30 à 40 % des patients rechuteront dans les 10 ans. Dans ces situations, une nouvelle molécule, le moxétumomab pasutodox (MP), une immunotoxine ciblant le CD22, a obtenu une ATU nominative. L'étude pivotale 1053 [4] utilise le MP à J1, J3 et J5 pendant six cycles. Quatre-vingts patients lourdement traités (en médiane après trois lignes) ont été inclus. Le taux de rémission complète médullaire est de 32 % à un an et la durée de réponse est estimée à 63 mois. Le profil de tolérance est particulier avec notamment des syndromes hémolytiques et urémiques dans 7 % des cas et des syndromes de fuite capillaire dans 34 % des cas, toxicités toutes deux précoces : dans les 10 premiers jours.

### Lymphomes non hodgkiniens

Comme attendu, les cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) ont eu une place de choix durant la SFH, notamment l'évaluation de leur utilisation dans la vraie vie. L'impact du volume tumoral métabolique total (VTMT), évalué par la tomographie par émission de positrons (TEP-scanner), a déjà montré son impact pronostique en première ligne dans les lymphomes non hodgkiniens (LNH) B diffus à grandes cellules (LBDGC). L'étude de 88 patients traités à Paris, à Nantes et à Toulouse [5], en analyse multivariée, seuls un indice pronostique international (IPI) lié à l'âge égale à 3 et le VTMT se sont montrés significativement corrélés à la SSP et à la SG (figure 14).

Les CAR-T anti-CD19 ont été développées dans une autre indication : les LNH à cellules du manteau (LCM), dans l'étude ZOOMA 2, récemment publiée [6] ; ce sont ces résultats qui ont été présentés à l'occasion de la SFH [7]. Au total, 74 patients

FIGURE 14



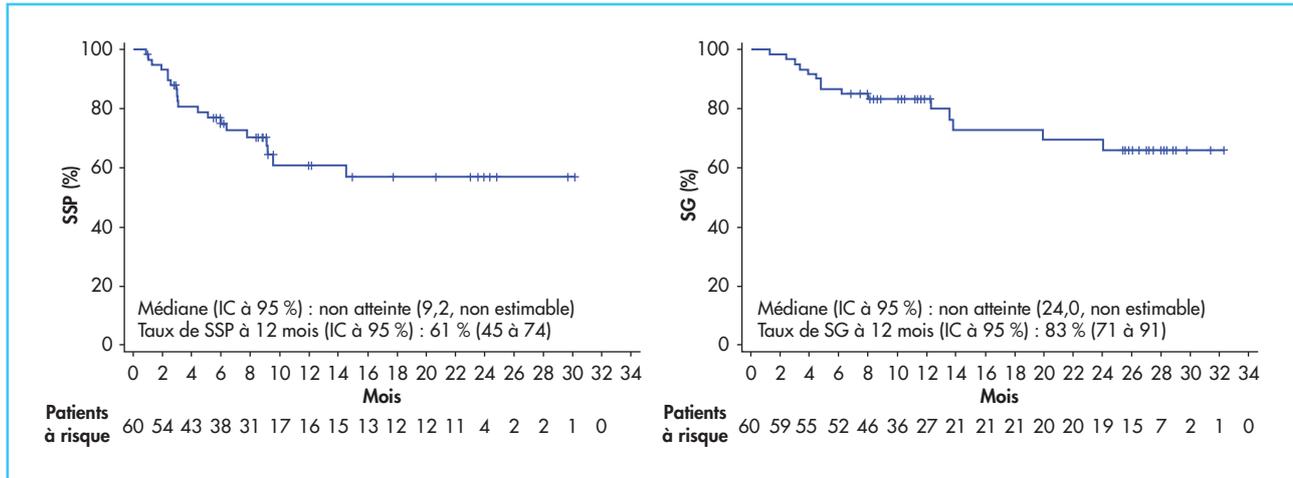
SG selon le VTMT avant injection des CAR-T.

ont eu une leucaphérèse, 68 ont reçu les CAR-T, et 60 sont évaluables pour la réponse. Ces CAR-T, nommés KTE-X19, sont sélectionnés avec une méthode permettant d'éliminer les éventuelles cellules contaminantes. Le taux de réponse globale est très élevé : 93 %, dont 67 % de RC et 27 % de RP, une réponse homogène quel que soit le sous-groupe étudié. Les SSP et SG sont – avec un suivi certes modéré de 12,3 mois – très encourageantes, avec des médianes encore non atteintes (*figure 15*). Si la toxicité par syndrome de relargage des cytokines (SRC) est modérée (15 % de grades  $\geq 3$ ), la toxicité neurologique semble plus marquée, avec 31 % de grades  $\geq 3$ .

Quelle suite peut être donnée aux CAR-T ? La relève semble assurée, notamment par les engageurs de lymphocytes T (*T cell engager*). À ce titre, le mosunétuzumab (Mo), anticorps de type immunoglobuline G1 (IgG1) bispécifique, anti-CD3 et anti-CD20, semble prometteur. Dans une étude de phase I/IIb [8], le Mo a été utilisé en intraveineux à doses croissantes au cycle 1, à J1, J8 et J15, puis à J1 des cycles suivants, chaque cycle durant 21 jours. En cas de rémission complète, le traitement est arrêté après huit cycles, sinon après 17 cycles. Les critères d'inclusion étaient larges, comportant des LNH tant agressifs qu'indolents. Au total, 270 patients ont été inclus, dont 11 % après CAR-T, 28,5 % après autogreffe, 72 % étaient réfractaires au dernier traitement. Les effets indésirables de grade  $\geq 3$  étaient présents dans 34 % des cas, dont 22 % de neutropénie, 13 % d'hypophosphorémie, 9 % d'anémie et 2 % de décès. L'activation des lymphocytes T étant commune avec les CAR-T, il était logique de s'attendre à des toxicités communes ; il existe donc en effet des SRC (29 % dont 9 % de grade  $\geq 2$ ) et des toxicités neurologiques (43,7 % dont 16 % de grade  $\geq 2$ ) mais seulement 1,1 % de type CAR-T (ICANS). L'efficacité, dans ces lymphomes de très mauvais pronostic, est élevée avec pour les LNH agressifs, des taux de RG et de RC de respectivement 37,1



FIGURE 15

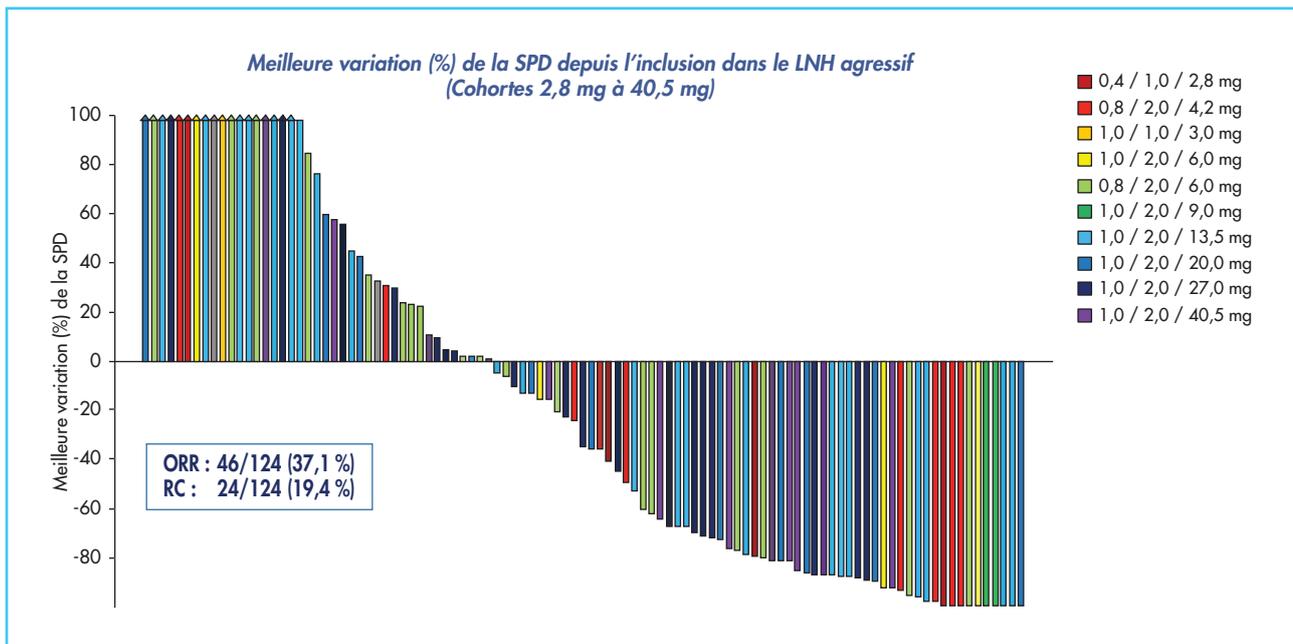


SSP et SG des patients traités par KTE-X19.

et 19,4 % (figure 16), et pour les LNH indolents, de respectivement 62,7 et 43,3 % (figure 17). Sur les 270 patients inclus, 30 l'ont été après CAR-T et les données d'efficacité sont connues pour 18 d'entre eux : 38,9 % de RG et 22,2 % de RC ; à l'inverse, les CAR-T anti-CD19 ont été utilisés avec efficacité après Mo. Un traitement assurément prometteur.

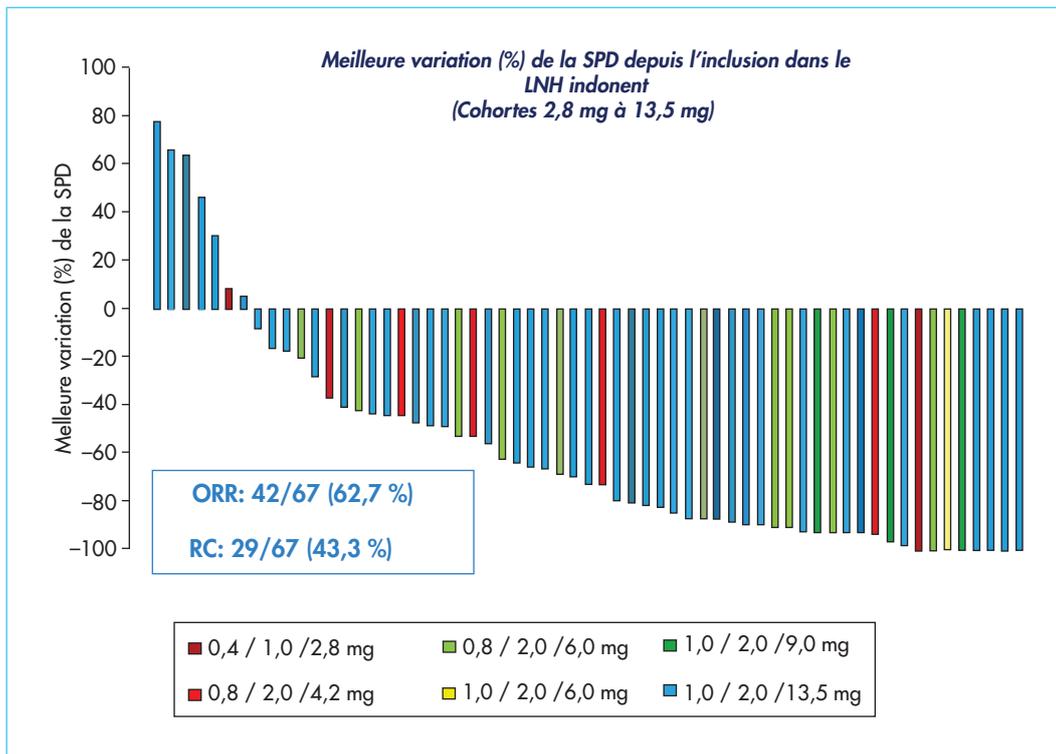
Toujours parmi les engageurs de lymphocytes T, le glofitamab, également appelé TCB, a été associé à l'obinutuzumab (O) dans une petite étude de phase I. Le TCB

FIGURE 16



Réponse des LNH agressifs au mosunétuzumab.

FIGURE 17



Réponse des LNH indolents au mosunétuzumab.

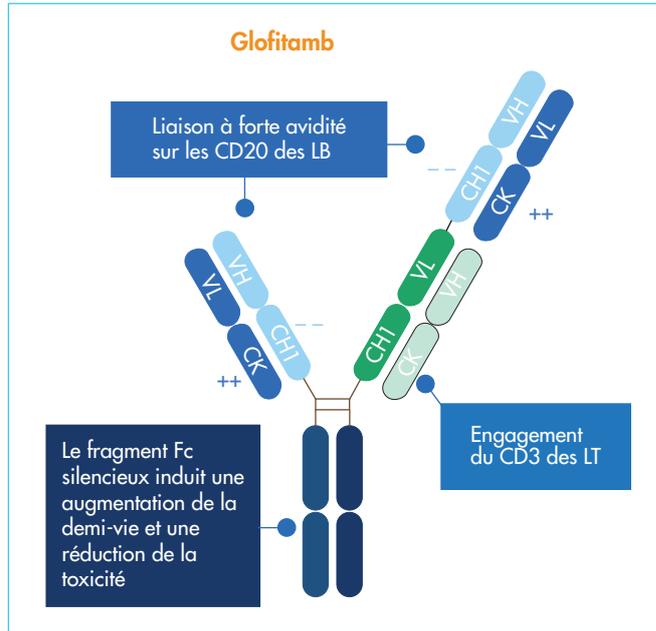
est un anticorps de structure 2-1, avec deux sites de liaison au CD20 et un pour le CD3 (*figure 18*). Les cycles sont de 21 jours ; l'obinutuzumab est perfusé au J1 du cycle 1 et le TCB à J8 ; les deux molécules sont utilisées par la suite à chaque J1, jusqu'à huit cycles. Dix-huit patients ont été inclus. Les SRC de grade  $\geq 2$  sont de 7 %, il n'y a pas de toxicité neurologique de grade élevé et les neutropénies de grade  $\geq 3$  sont à 14,3 %. L'efficacité paraît élevée (*figure 19*) avec 46 % de RC et 54 % de RG. Une toute petite étude, très encourageante et rassurante sur le principe de l'association de deux anti-CD20.

À côté de ces thérapies innovantes, le lénalidomide tente une dernière poussée. Chez les sujets très âgés, la mise à jour de l'étude SENIOR [9], première étude de phase III dans les LBDGC du sujet de plus de 80 ans, comparant R-miniCHOP au lénalidomide-R-miniCHOP (R<sub>2</sub>-miniCHOP), le rituximab étant administré en sous-cutané, n'a pas montré de supériorité du bras expérimental, que ce soit sur la SG à deux ans (66 %) ou sur le SSP à deux ans. Dans les LNH folliculaires (LF) et les LNH de la zone marginale (LZM), l'étude AUGMENT de phase III comparait rituximab-lénalidomide (R<sub>2</sub>) à rituximab + placebo, quelle que soit la ligne de traitement. R<sub>2</sub> est supérieur tant en taux de RC, de RG, de SG que de SSP, même chez les patients ayant préalablement rechuté dans les 24 mois. Certes l'association R<sub>2</sub> a une AMM à partir de la seconde ligne dans les LF, mais face à un bras de référence aussi léger, la place réelle du R<sub>2</sub> reste difficile à préciser.

La chimiothérapie vit-elle ses derniers instants ? Certains semblent en juger tout autrement, et conféraient ainsi à la SFH un petit air vintage, notamment en



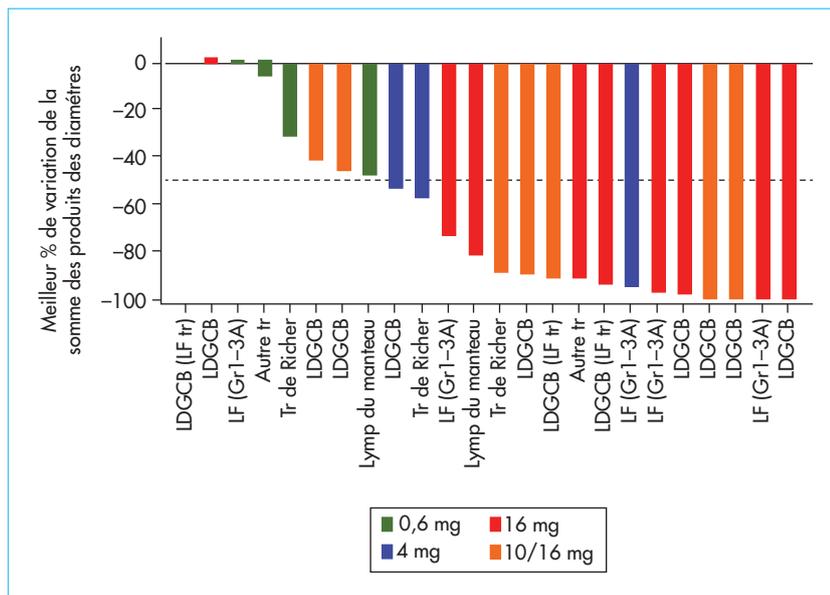
FIGURE 18



Structure du glofitamab.

dépoussiérant le méthotrexate (Mtx). Molécule de choix dans les LNH du système nerveux central (SNC), le Mtx est généralement abandonné en cas d'insuffisance rénale, grevant ainsi fortement le pronostic de ces patients. Grâce à un algorithme simple [10], le Mtx peut être utilisé quelle que soit la fonction rénale, même en cas de dialyse, en baissant la posologie jusqu'à 100 mg/m<sup>2</sup>. Les doses suivantes sont

FIGURE 19



Efficacité de l'association obinutuzumab et glofitamab.

adaptées en fonction du dosage à la vingt-quatrième heure. Appliqué aux lymphoproliférations post-transplantation (LPT) avec atteinte du SNC, cet algorithme a permis de passer de 26 % de RC à 91 % et d'une SG de 221 jours à une SG pour l'instant non atteinte.

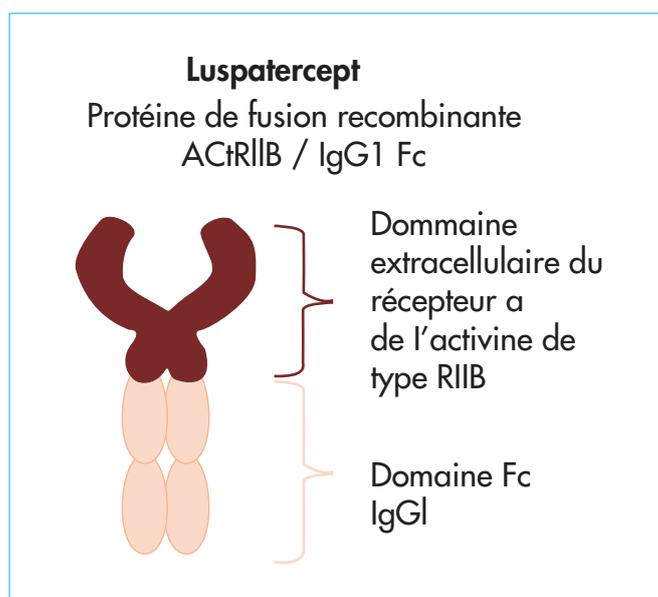
### Lymphomes de Hodgkin

Alors que les récentes publications s'attachent surtout à optimiser la première ligne de traitement, la prise en charge des R/R reste une gageure. Si, en monothérapie, le pembrolizumab semble supérieur au brentuximab védotin (BV), ce dernier est le plus souvent utilisé en association. Si le BV avait déjà été associé à l'étoposide-méthylprednisolone-cisplatine-cytarabine (ESHAP) [11] ou au dexaméthasone-cytarabine-cisplatine (DHAP) [12], il ne l'avait pas encore été avec l'ifosfamide-carboplatine-étoposide (ICE). C'est chose faite [13], dans une phase II incluant 42 patients ; le schéma comporte deux cures de BV-ICE avant un premier TEP-scanner puis, en cas de second TEP-scanner négatif, le traitement est poursuivi par un cycle de BV-ICE puis un de BV seul avant l'autogreffe conditionnée par carmustine, étoposide, cytarabine et melphalan (BEAM). L'association semble faisable, sans toxicité neurologique ; la SSP est à 69 % à un an, mais seuls 20 patients sont allés à l'autogreffe.

### Syndromes myélodysplasiques

La prise en charge des syndromes myélodysplasiques (SMD) de bas grade repose sur l'abstention, l'utilisation d'érythropoïétine (EPO) ou les transfusions érythrocytaires. Dans ce domaine, les progrès ont été très limités depuis le développement des EPO ; aussi l'arrivée d'un nouveau traitement, le luspatercept (Lu), procure-t-elle de nombreux espoirs. Le Lu est une molécule de synthèse comportant un fragment de Fc d'IgG1 couplé à un domaine extracellulaire dérivé du récepteur à l'activine de type IIB (*figure 20*), l'ensemble inhibe le GDF11 (pour *growth differentiation factor 11*) et permet de rendre les érythroblastes anormaux sensibles aux interactions fas/fasL (*figure 21*) et de favoriser l'érythropoïèse

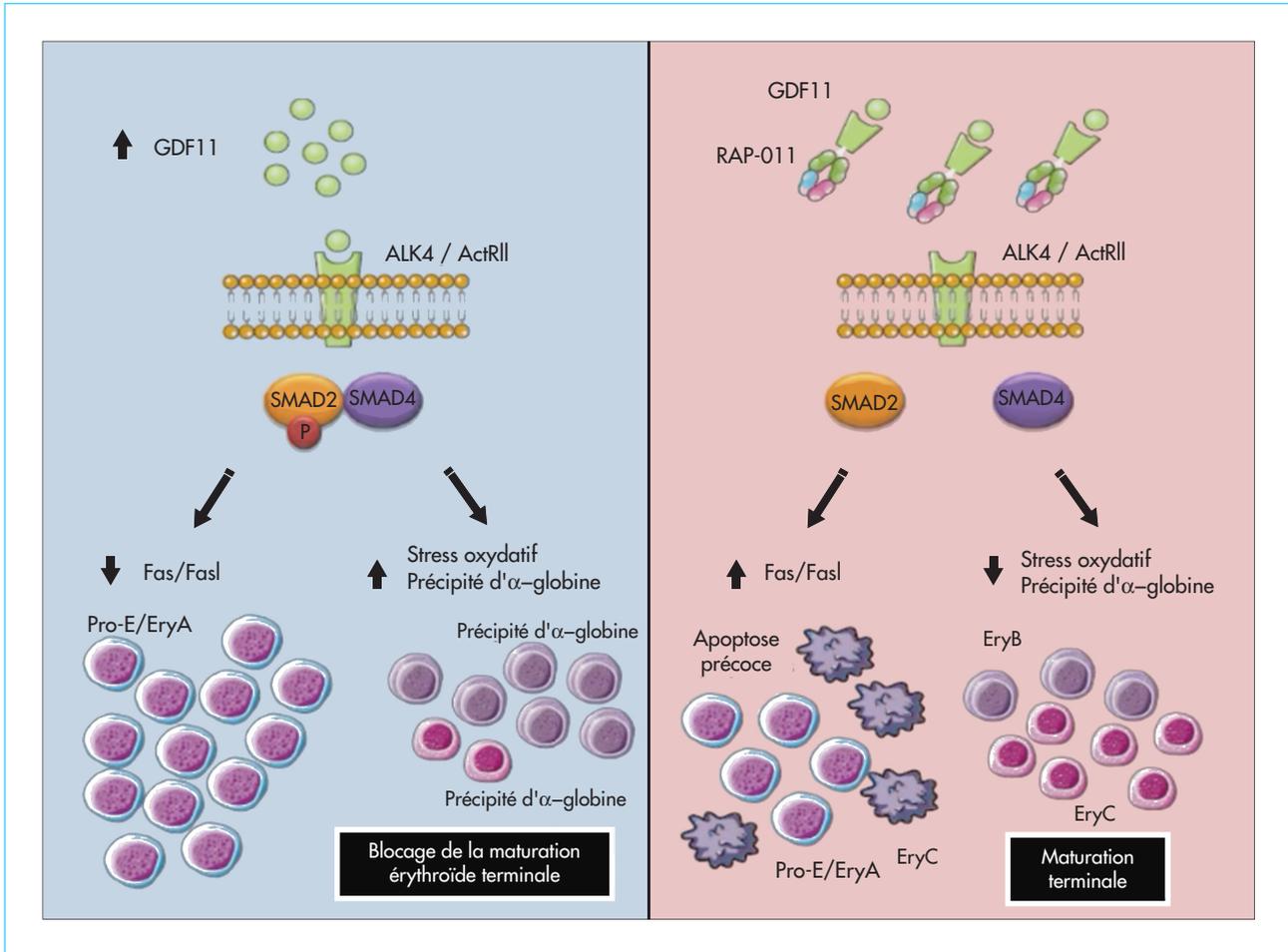
FIGURE 20



Structure du luspatercept.



FIGURE 21

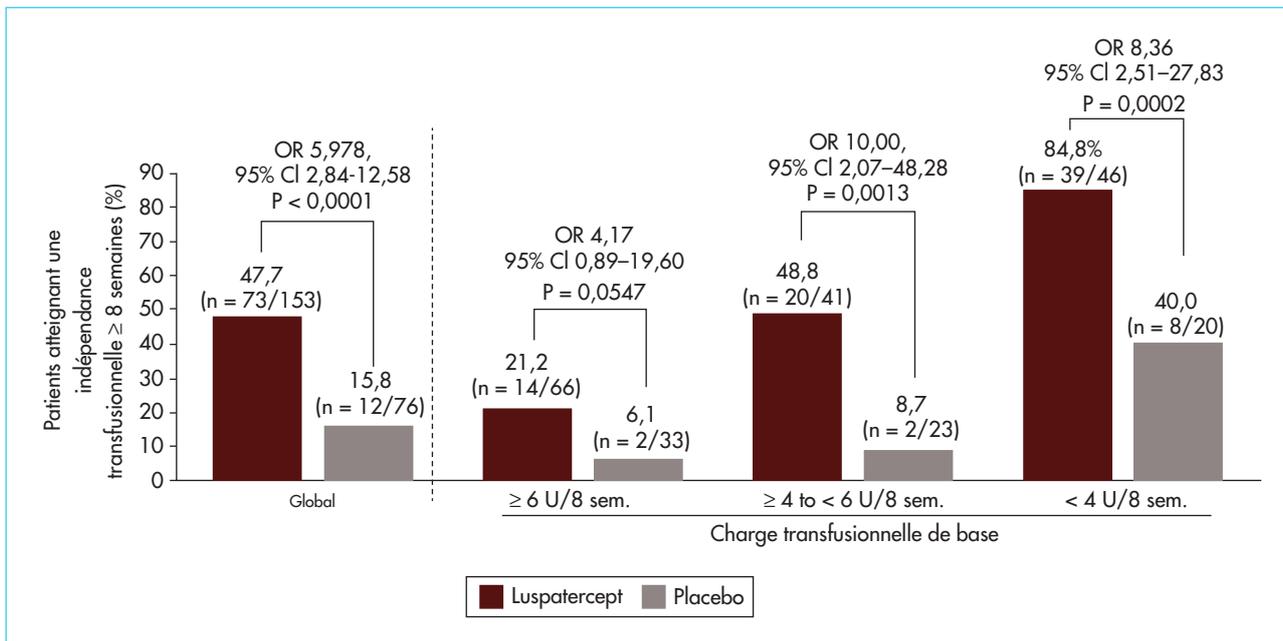


Rôle du GDF11 et effet de son inhibition.

terminale. Dans l'étude de phase III MEDALIST [14], les patients atteints d'anémies sidéroblastiques (ou de SMD avec plus de 5 % de sidéroblastes en couronne et *SF3B1* muté) de bas grade (jusqu'au risque intermédiaire selon l'IPSS-R), sans del (5q), réfractaires à l'EPO et dépendant des transfusions ont été traités soit par le Lu à 1 mg/kg/21 jours en sous-cutané, soit par un placebo. Au total, 153 patients ont reçu le Lu et 76 le placebo. La tolérance est excellente, proche de celle du placebo, et l'efficacité nette (figure 22) avec 47,7 % des patients obtenant au moins un épisode  $\geq 8$  semaines sans transfusion, contre 15,8 % avec le placebo ; cette efficacité est d'autant plus marquée que la dépendance transfusionnelle initiale est faible, le plus souvent prolongée, et si des transfusions sont nécessaires les besoins semblent nettement diminués. Le Lu est également utilisé dans les bêta-thalassémies transfusion-dépendantes, pour lesquelles il a obtenu une autorisation de l'EMA. L'étude de phase III BELIEVE [15] a démontré son efficacité dans cette indication, permettant à la majorité des patients de diminuer leurs besoins transfusionnels (figure 23), avec en prime une probable réduction de la surcharge martiale [16].

Dans le cadre des nouvelles molécules, le Groupe français des myélodysplasies (GFM) a présenté les résultats d'une phase II utilisant l'APR-246 (figure 24) ; cette

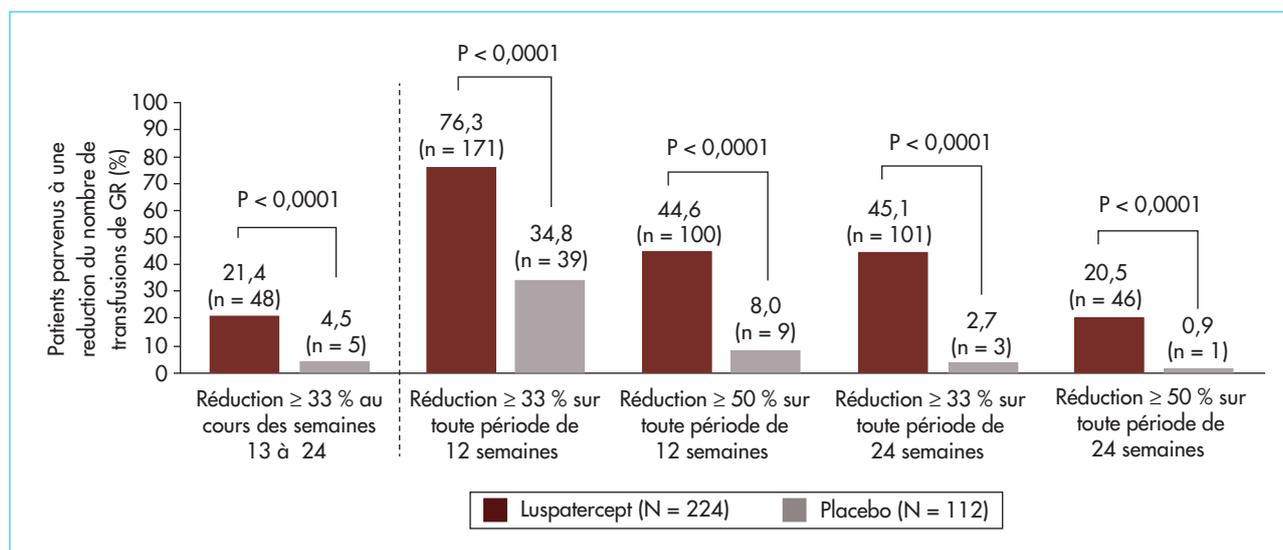
FIGURE 22



Étude MEDALIST : indépendance transfusionnelle  $\geq 8$  semaines selon les besoins avant inclusion.

molécule restaure la conformation et l'activité de la protéine p53 mutée. Le gène *TP53* est muté dans 5 à 10 % des SMD/leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et jusqu'à 40 % des LAM secondaires. Une synergie existant entre l'azacitidine (Aza) et l'APR246, l'association a été testée pendant six cycles, suivis soit d'une allogreffe puis d'un entretien, soit d'un entretien seul jusqu'à progression. L'APR est

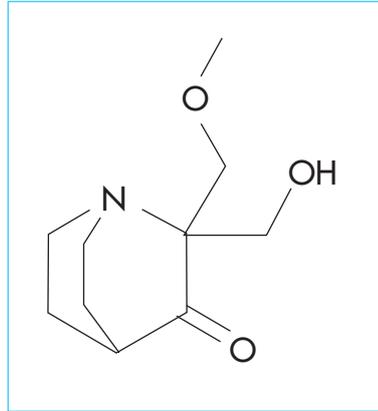
FIGURE 23



Étude BELIEVE : taux de réduction de besoins transfusionnels.



FIGURE 24



Structure de l'APR246.

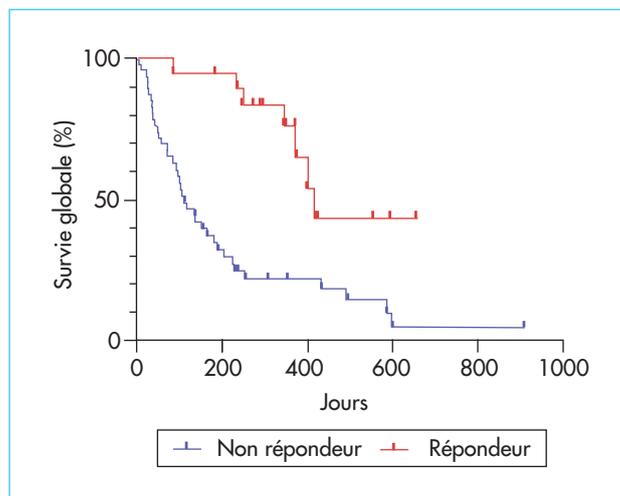
administré en perfusions intraveineuses de 6 h sur quatre jours consécutifs. Un total de 52 patients a été inclus, 34 SMD et 18 LAM ; en dehors de la toxicité hématologique attendue, l'APR246 induit une toxicité neurologique avec des confusions et des ataxies. Pour l'efficacité, en intention de traiter (ITT), la RG est de 58 %, la RC de 37 % et la RC indéterminée (RCi) de 10 %, avec un suivi médian limité à 9,7 mois ; la SG estimée est de 12,1 mois. Sur le plan moléculaire, la détection en séquençage de nouvelle génération (NGS) de *TP53* muté est nulle à un seuil de 5 % chez 73 % des répondeurs, à 0,1 % dans 30 % des cas. Des résultats encourageant pour ces pathologies de très mauvais pronostic, justifiant une phase III en cours (Aza versus Aza + APR246) et une phase I associant Aza, APR246 et vénétoclax.

### Leucémies aiguës

Les leucémies aiguës ont bénéficié de multiples présentations à la SFH, de la plus classique à la plus moderne. Sur le versant « traditionnel », on relèvera ce chant du cygne de la chimiothérapie, avec le retour d'une vieille molécule, la lomustine. En étude de sous-groupes de l'étude LAM-SA-2007 [17] traitant les patients de plus de 60 ans atteints de LAM, la lomustine donne un avantage de survie significatif en cas de mutation de *TP53* et pour les patients défavorables de la classification ELN 2007.

Plus récents, le vénétoclax (Ven) et le quizartinib (Qui), en voie d'autorisation, ont été présentés en données rétrospectives et en association. En analyse rétrospective, sur 66 patients [18] traités en R/R avec Ven associé soit à l'Aza (n = 45), soit à la décitabine (n = 12), soit à de faibles doses de cytarabine (n = 9), le taux de RG est de 30 % dont 27 % de RC/RCi. La durée de réponse est courte : 7,9 mois, de même que la SG : 6,7 mois, même si celle-ci est prolongée en cas de réponse (figure 25) ; toutefois, 12 % des patients sont amenés à l'allogreffe, et la SG est alors de 16,1 mois. Sur le plan moléculaire, les mutations TET2 donnent de meilleures réponses. Des données qui confirment l'intérêt du Ven comme pont avant une allogreffe. Le quizartinib est disponible en ATU chez les patients en R/R d'une LAM avec mutation FLT3-ITD. Les données de 72 patients traités dans le cadre de l'ATU ont été présentées [19]. Les patients ont été lourdement traités au préalable, 24 % avaient été allogreffés, 35 % avaient déjà reçu de la midostaurine (Mid), le seul inhibiteur FLT3 ayant actuellement une AM en première ligne. Quatre-vingt trois pour cent (83 %) ont été traités en monothérapie, 13 % avec de l'Aza et 4 % avec de la chimiothérapie intensive. Le taux de RC/RCi est de 26 % et

FIGURE 25

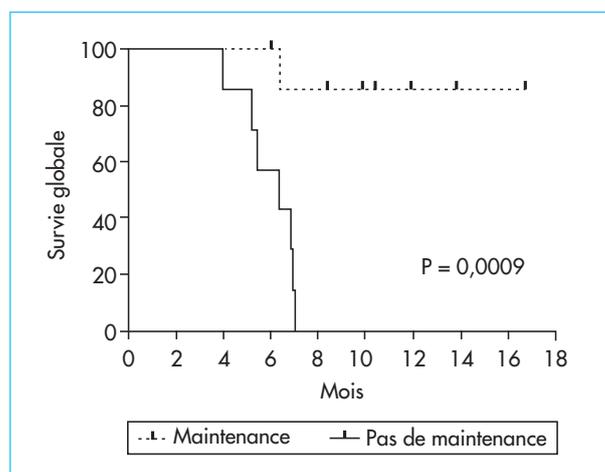


Survie globale avec le vénétoclax en association, selon la réponse.

16 patients (28 %) ont pu être conduits à l'allogreffe, avec ou sans entretien par la suite. La SG médiane est de cinq mois, la SG à un an de 16 %, mais elle est de 44 % à un an en cas d'allogreffe et de 86 % en cas d'entretien postallogreffe (figure 26), cette donnée confirmant les résultats de l'étude QuANTUM-R [20] (figure 27). On notera également l'absence d'influence d'un traitement antérieur par midostaurine sur la SG (figure 28). Quant à préciser la place future du quizartinib aux côtés de la midostaurine et du gilteritinib, c'est une autre paire de manches.

Si la chimiothérapie classique n'a plus le vent en poupe, l'une des voies d'amélioration peut être une modification de la formulation ; c'est le cas du CPX-351, qui associe dans une formulation liposomale de l'aracytine et de la daunorubicine en rapport 5:1. Cette molécule a obtenu son AMM en première ligne

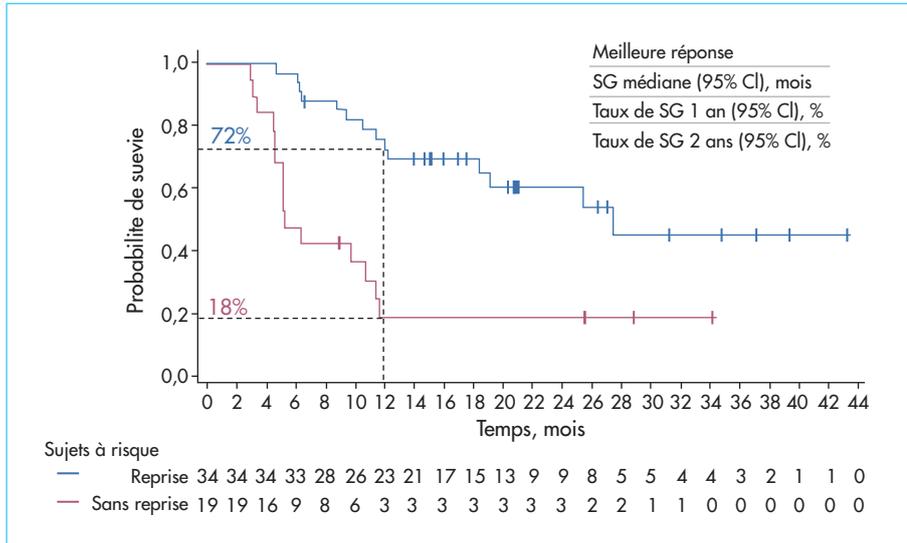
FIGURE 26



Survie globale postallogreffe avec et sans entretien par quizartinib.



FIGURE 27

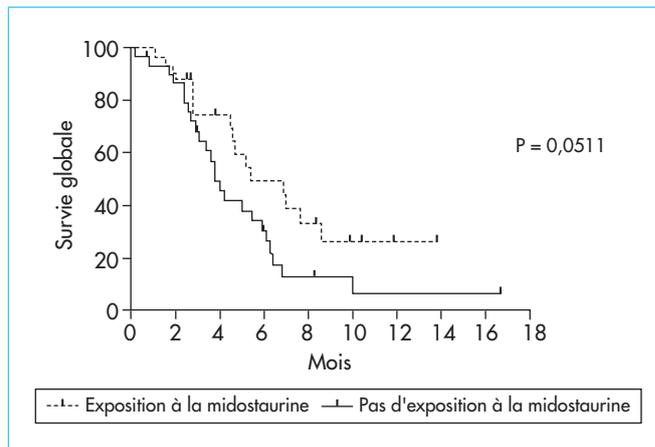


Étude QuANTUM-R : survie globale avec ou sans reprise du quizartinib après allogreffe.

dans les LAM secondaires et les LAM associées aux myélodysplasies. Afin d'avoir des informations de « vraie vie », les données rétrospectives de 103 patients français ont été analysées [21]. Le profil de tolérance était attendu avec 91 % de neutropénies fébriles mais il confirme le taux particulièrement bas des alopecies (11 %). Certes le taux de RG est satisfaisant à 59 %, dont 55 % de RC, mais la SG est surtout prolongée après allogreffe (figure 29) avec une SG non atteinte contre 9,3 mois sans transplantation. Sur le plan moléculaire, seule la mutation de *TP53* est péjorative en multivarié, alors que la valeur pronostique péjorative des mutations de *RUNX1* et d'*ASXL1* semble abolie.

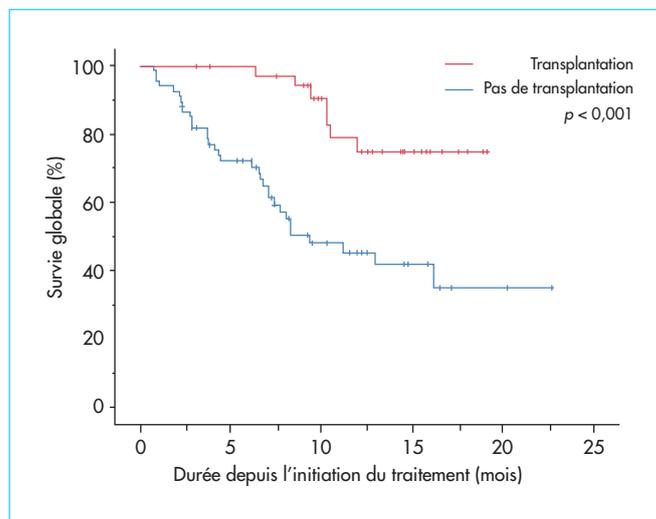
Pionnier dans la thérapie cellulaire avec l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, puis avec les CAR-T pour les LAL, le monde des leucémies

FIGURE 28



Survie globale sous quizartinib en fonction de l'utilisation ou non de la midostaurine préalablement.

FIGURE 29



Survie globale avec ou sans allogreffe après CPX-351.

aiguës peine à développer des CAR-T dans les LAM. Une première étape semble franchie, avec la détermination d'une cible surexprimée sur les blastes myéloïdes [22] : la protéine accessoire liée au récepteur de l'interleukine 1 (IL-1 RAP), et les premiers résultats sur lignées et sur des souris avec xénogreffe semblent particulièrement encourageants. De même, l'équipe de Besançon [23, 24] développe un CAR-T autologue anti-CD123 pour les leucémies à cellules dendritiques plasmocytoïdes. Les tests *in vitro*, chez la souris et sur des cellules de patients, sont positifs. L'existence de CD123 sur les cellules souches, les cellules endothéliales et les monocytes nécessitera une surveillance rapprochée lors des premiers essais chez l'homme.

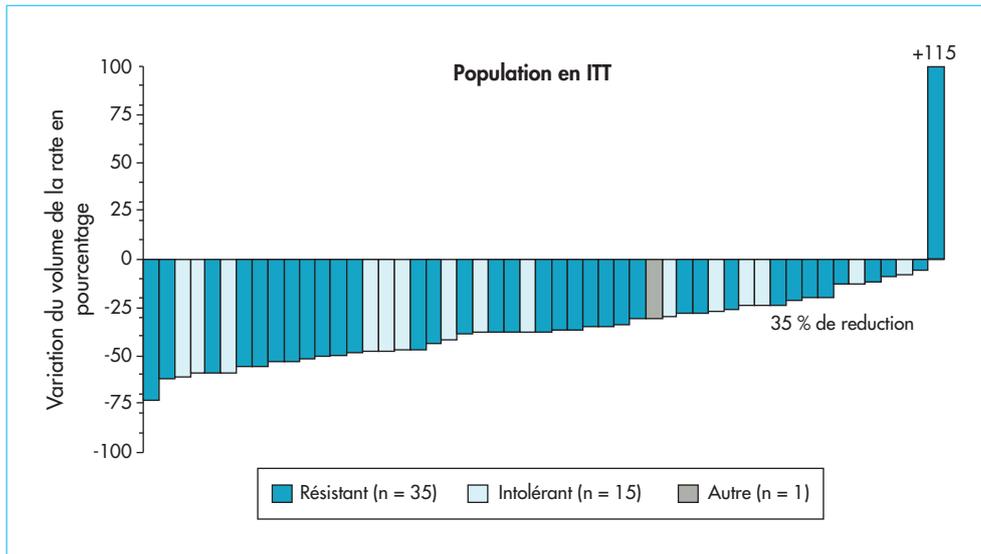
### Syndromes myéloprolifératifs

L'arsenal thérapeutique des myélofibroses est limité au ruxolitinib, et il existe un besoin thérapeutique clair en cas d'intolérance ou d'inefficacité. Le fédératinib (Fé), un inhibiteur de jak2 et de FLT3, devrait répondre en partie à ce besoin. L'étude JAKARTA2 incluant des patients intolérants ou en R/R avait rapporté une diminution du volume splénique  $\geq 35\%$  dans 55 % des cas, et 31 % pour les seuls R/R. Les critères définissant les patients en R/R étaient laissés à l'appréciation des investigateurs ; l'application de critères stricts a généré une nouvelle analyse qui a isolé 79 patients et permis de calculer un taux de réponse de 30 % (figure 30), confirmant les données préalables. La toxicité spécifique est digestive, avec 56 % de nausées, 62 % de diarrhées et 41 % de vomissements ; au total, 20 % des patients ont arrêté le Fé sur effet indésirable. Ces données confirment l'efficacité de cette nouvelle molécule dans la myélofibrose.

Dans le monde de la leucémie myéloïde chronique (LMC), l'arrêt de traitement reste un but atteignable mais les données sont généralement limitées aux études. En matière d'observations en « vraie vie », le registre A-STRIM a colligé 128 patients [25]. Tous avaient au moment de l'arrêt au moins une réponse moléculaire 4. La survie sans rechute moléculaire est de 45,7 % à 15 ans pour un suivi médian de 6,7 ans. Au total, 86,2 % des rechutes ont eu lieu dans les deux premières années ; au-delà, les patients en réponse moléculaire 4,5 ont 96,5 % de chances de rester en réponse profonde à 15 ans. En cas de seconde tentative d'arrêt, les



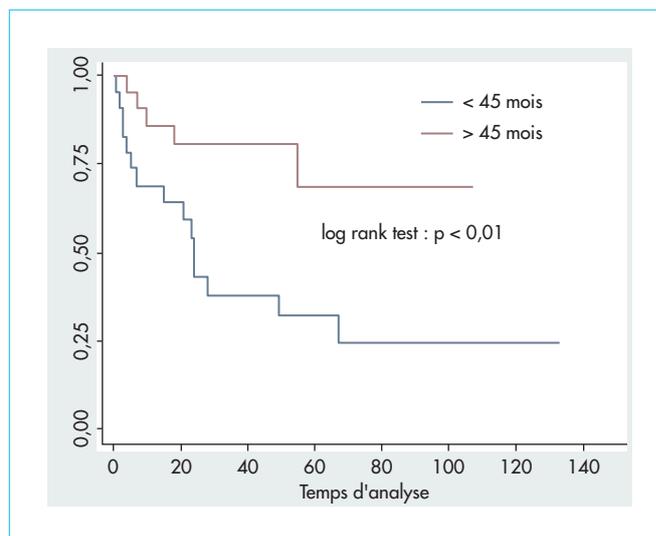
FIGURE 30



Diminution du volume splénique chez les patients traités par fédératinib.

chances de rester en réponse profonde à neuf ans sont de 31 %. Par analogie, des arrêts de traitement par ibrutinib des syndromes hyperéosinophiliques liés au réarrangement FIP1L1-PDGFR sont également tentés. Grâce au registre français, 151 patients ont été inclus, dont un tiers ont arrêté leur traitement [26]. Le temps médian pour la rechute est de 10 mois et 57 % des patients sont toujours en réponse moléculaire avec un suivi médian de 41 mois. Comme pour la LMC, la durée de traitement avant arrêt est liée au pourcentage de succès (figure 31).

FIGURE 31



Taux de rechute en fonction de l'arrêt de l'ibrutinib.

## Aplasie médullaire

Présentée en séance plénière, l'étude de phase III RACE a inclus des patients majeurs ayant une moelle hypocellulaire et au moins deux critères parmi les suivants :  $< 500$  neutrophiles/ $\text{mm}^3$ ,  $< 20\,000$  plaquettes/ $\text{mm}^3$ ,  $< 60\,000$  réticulocytes/ $\text{mm}^3$ . Le bras de référence associe du sérum antilymphocytaire et de la ciclosporine, le bras expérimental y ajoute l'eltrombopag à partir de J14, à la dose de 150 mg/j, pendant six mois, ou trois mois en cas de RC rapide. Le critère principal est hématologique, avec une définition souple : hémoglobine  $> 10$  g/dL, neutrophiles  $> 1\,000/\text{mm}^3$ , plaquettes  $> 100\,000/\text{mm}^3$ , et respectivement pour la RP :  $> 8$  g/dL,  $> 500/\text{mm}^3$ ,  $> 20\,000/\text{mm}^3$  et une indépendance transfusionnelle. Au total 197 patients ont été analysés. À trois mois, le taux de RC est de 21,9 % dans le bras expérimental versus 9,9 % ; à six mois ces chiffres sont de respectivement 37,6 versus 20,8 % et le taux de RG de 71,8 versus 44,8 %. Le taux de transformation en SMD est très bas, de 1 par bras. Sous réserve d'un suivi prolongé, l'eltrombopag confirme son intérêt dans la prise en charge des aplasies médullaires.

## Références

- [1] Leblond V, Bosch F, Stilgenbauer S, et al. Résultats finaux de l'étude de phase IIIb GREEN évaluant obinutuzumab seul ou associé à une chimiothérapie chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique non précédemment traités (fit ou unfit) ou en rechute/réfractaires. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 124.
- [2] Dilhuydy MS, Fraser G, Chanan-Khan A, et al. Résultats finaux à cinq ans après mise à jour d'une étude de phase 3 (HELIOS) portant sur l'ibrutinib plus bendamustine et rituximab (BR) chez des patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire rechute/réfractaire. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 124-5.
- [3] Michallet AS, Dilhuydy MS, Subtil F, et al. Maintien à long terme d'une réponse complète avec maladie résiduelle indétectable après une stratégie de traitement combinant de l'ibrutinib à une immunochimiothérapie « adaptée » chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique non antérieurement traitée. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 124-5.
- [4] Troussard X, Kreitman R, Dearden C, et al. Moxétumomab pasudotox dans le traitement des leucémies à tricholeucytes réfractaires ou en rechute Résultats à long terme de l'étude pivotale de phase III. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 126.
- [5] Schuster S, Bartlett N, Assouline S, et al. Mosunétuzumab induit des rémissions complètes chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien réfractaires ou en rechute après cellules T à récepteur antigénique chimérique et a démontré son efficacité lors de retraitement. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 139.
- [6] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2020; 382:1331-42.
- [7] Wang M, Munoz J, Goy A, et al. Le KTE-X19, une thérapie par cellules T avec récepteur antigénique chimérique anti-CD19, chez des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau réfractaire ou en rechute : résultats de l'étude de phase 2 ZUMA-2. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 139-40.
- [8] Schuster S, Bartlett N, Assouline S, et al. Mosunétuzumab induit des rémissions complètes chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien réfractaires ou en rechute après cellules T à récepteur antigénique chimérique et a démontré son efficacité lors de retraitement. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 139.
- [9] Oberic L, Puyade M, Peyrade F, et al. Rituximab sous-cutané + miniCHOP versus rituximab sous-cutané + miniCHOP + lénaïdomide chez des patients âgés de 80 ans ou plus présentant un lymphome B à grandes cellules, une étude de phase III du LYSA (étude SENIOR). *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 141-2.
- [10] Choquet S, Lavaud A, Bousset I, et al. L'emploi d'un algorithme d'utilisation du méthotrexate, quelle que soit la fonction rénale, permet de changer radicalement le pronostic des lymphomes cérébraux post-transplantation. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 145.
- [11] R Garcia-Sanz, A Sureda, F de la Cruz et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group). *Ann Oncol* 2019; 30(4): 612-20.
- [12] Kersten MJ, Driessen J, Zijlstra JM et al. Combining brentuximab vedotin with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin as salvage treatment in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: the phase II HOVON/LLPC Transplant BRaVE study. *Haematologica* 2020;haematol.2019
- [13] Stamatoullas A, Ghesquieres H, Filliatre-Clément L, et al. Brentuximab vedotin et ifosfamide-carboplatineétoposide chez des patients atteints d'un lymphome hodgkinien réfractaire ou en rechute, en seconde ligne et éligibles à une autogreffe : résultats de la phase II. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 143.
- [14] Cluzeau T, Adès L, Park S, et al. Evaluation de l'efficacité à plus long terme, de la sécurité et de l'amélioration hématologique lors de l'étude de phase 3 MEDALIST portant sur le luspatercept pour le traitement de l'anémie chez des patients atteints de syndromes myélodysplasiques. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 93.
- [15] Hermine O, Galacteros F, Thuret I, et al. Evaluation des répondeurs au luspatercept dans l'étude BELIEVE portant sur le luspatercept chez des patients adultes atteints de b-thalassémie nécessitant des transfusions régulières de globules rouges. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 26.
- [16] Hermine O, Thuret I, Galacteros F, et al. Effets du luspatercept sur la surcharge en fer et impact pour les répondeurs au traitement par luspatercept : résultat de l'étude BELIEVE. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 27.
- [17] Largeaud L, Cornillet-Lefebvre P, Hamel JF, et al. L'ajout de la lomustine bénéficie aux leucémies myéloïdes aiguës du sujet âgé avec cytogénétique non défavorable et d'un profil moléculaire à haut risque de l'European Leukemia Net 2017. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 64.
- [18] Huynh T, Rahmé R, Lebon D, et al. Résultats des associations comprenant du vénétoclax chez les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ou de syndrome



myéلودysplasique de haut risque en rechute ou réfractaire : une étude rétrospective nationale. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 66-7.

[19] Bertoli S, Fodil S, Raffoux E, et al. Données de l'autorisation temporaire d'utilisation française du quizartinib dans les leucémies aiguës myéloïdes réfractaires ou en rechute. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 66.

[20] Bulabois CE, Ganguly S, Cortes J, et al. Résultats cliniques et caractéristiques des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde FLT3-ITD en rechute ou réfractaire ayant bénéficié d'une allogreffe après un traitement par quizartinib ou chimiothérapie de rattrapage dans l'essai QuANTUM-R. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 193.

[21] Chiche E, Rahmé R, Bertoli S, et al. CPX-351 améliore le devenir des leucémies aiguës myéloïdes à haut risque : étude en

vie réelle d'une cohorte multicentrique française. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 65.

[22] Trad R, Walid W, Neto Da Rocha M, et al. Nouvelle alternative thérapeutique dans le traitement de la leucémie aiguë myéloïde : une immunothérapie cellulaire par lymphocytes à récepteur chimérique à l'antigénique ciblant la protéine accessoire au récepteur de l'interleukine 1. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 193-4.

[23] Fredon M, Bole-Richard E, Anna F, et al. Optimisation et développement clinique de lymphocytes T exprimant un récepteur chimérique à l'antigène CD123 pour le traitement des patients atteints de leucémie dérivée des cellules dendritiques plasmacytoïdes. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 194.

[24] Bole-Richard E, Fredon M, Biichle S, et al. Développement et évaluation d'un

récepteur chimérique à l'antigène de troisième génération dans la leucémie à cellules dendritiques plasmacytoïdes. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 195-6.

[25] Rousselot P, Marc D, Cayela JM, et al. Quinze années d'expérience chez 128 patients atteints de leucémie myéloïde chronique ayant essayé l'arrêt des inhibiteurs de tyrosine kinase : suivi à long terme, rechutes moléculaires tardives et tentatives ultérieures d'arrêt de traitement. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 100.

[26] Rohmer J, Couteau-Chardon A, Cayela JM, et al. Caractéristiques cliniques, évolution à long terme et facteurs prédictifs de rechute après arrêt de l'imatinib au cours de leucémie chronique à éosinophiles associée au réarrangement FIP1L1-PDGFR $\alpha$  : étude rétrospective à propos de 151 patients. *Hématologie* 2020 ; 26 (S4) : 111.