

précoce – c'est-à-dire au stade de mono-défaillance d'organe – de ces patients à haut risque d'évolution défavorable.

Cet outil pronostique illustre la nécessaire collaboration rapprochée entre hématologistes et réanimateurs pour la prise en charge des patients allogreffés atteints de GVHa en soins intensifs. Il définit ainsi l'absence de bénéfice d'une prise en charge maximaliste en service de

réanimation pour les malades les plus graves en situation de défaillance multiviscérale et de GVH non contrôlée. ]

## Références

- [1] Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Leukemia* 2020 ; 34 : 1229-40.
- [2] Pène F, Aubron C, Azoulay E, et al. Outcome of critically ill allogeneic hematopoietic stem-cell

transplantation recipients: a reappraisal of indications for organ failure supports. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 643-9.

[3] Azoulay E, Pène F, Darmon M, et al. Managing critically ill hematology patients: time to think differently. *Blood Rev* 2015 ; 29 : 359-67.

[4] Pichereau C, Lengliné E, Valade S, et al. Trajectories of acute graft-versus-host disease and mortality in critically ill allogeneic-hematopoietic stem cell recipients: the Allo-GRRR-OH score. *Bone Marrow Transplant* 2020 ; 55 : 1966-74.

## Est-il possible d'élargir les indications du CPX-351 aux leucémies aiguës lymphoblastiques à haut risque de mortalité en induction ?

Jean Lemoine

Le CPX-351 (VYXEOS) est une formulation liposomale de cytarabine et daunorubicine à un ratio fixe de 5:1. On considère qu'une unité de CPX-351 équivaut à 1 mg de cytarabine et 0,44 mg de daunorubicine. Des études précliniques ont montré que cette formulation liposomale permettait une délivrance préférentielle des drogues aux cellules leucémiques, plutôt qu'aux cellules hématopoïétiques médullaires normales, et ce en comparaison à la chimiothérapie conventionnelle [1]. Le CPX-351 a reçu, en 2018, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de première ligne des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) secondaires à un traitement (LAMt) ou avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAMm). Cette AMM a été attribuée au regard de l'essai pivot randomisé de phase III comparant le CPX-351 à la chimiothérapie conventionnelle par 3+7 chez des patients de 60 à 75 ans avec LAMt ou LAMm, formes souvent associées à des cytogénétiques défavorables et chimiorésistantes [2]. Le traitement était administré pour l'induction et

les cures de consolidation ultérieures. Cette étude a rapporté un bénéfice sur le critère de jugement principal pour le CPX-351 avec une survie globale de 9,56 mois, contre 5,95 (p = 0,003) dans le bras chimiothérapie conventionnelle. La tolérance était satisfaisante, avec une toxicité comparable dans les deux groupes – hormis une récupération plus longue du taux de neutrophiles et de plaquettes dans le bras CPX-351.

L'étude présentée ici est un essai monocentrique de phase II avec escalade de dose en ouvert [3]. L'objectif principal est d'étudier l'efficacité et la sécurité du CPX-351 avec des critères d'inclusion élargis vis-à-vis de l'essai pivot. Les patients éligibles avaient un diagnostic de LAM à l'exclusion des leucémies aiguës promyélocyaires. Ces patients étaient considérés à haut risque de mortalité en cours d'induction selon des facteurs de risque préétablis [4]. Chaque patient devait avoir au moins un des facteurs de risque suivants concernant sa maladie : cytogénétique défavorable selon l'European Leukemia Network (ELN), LAM secondaire (LAMs) ou LAMt ou LAMm. Les patients d'âge

inférieur à 60 ans devaient avoir au moins un facteur de risque personnel supplémentaire : PS 2-3, créatinine 114-176 µmol/L (tableau 1).

Les patients étaient randomisés selon l'escalade de dose prévue pour CPX-351 : 50, 75 et 100 unités/m<sup>2</sup>. La dose retenue pour l'induction était administrée à J1, à J3 et à J5 – et à J1 et à J3 si une seconde induction était nécessaire. Pour les patients en rémission complète (RC) ou en RC avec récupération hématologique incomplète (RCi), une cure de conso-

Tableau 1

### Facteurs de risque de mortalité en induction retenus dans cette étude

#### Facteurs de risque liés à la leucémie

- Cytogénétique défavorable selon ELN
- LAMs, LAMt, LAMm

#### Facteurs de risque liés au patient

- PS 2-3
- Créatinine 114-176 µmol/L
- Âge ≥ 70 ans

LAMs : LAM secondaire, LAMt : LAM secondaire à un traitement, LAMm : LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies

lisation correspondait à CPX-351 65 unités/m<sup>2</sup> à J1 et à J3, indépendamment du groupe de traitement, avec quatre cures de consolidation maximum. Pour rappel, les doses de CPX-351 administrées dans l'essai pivot étaient identiques à celles prévues dans le bras 100 unités/m<sup>2</sup> de cette nouvelle étude.

Entre juin 2015 et décembre 2018, 56 patients ont été inclus : 16 dans le groupe CPX-351 50 unités/m<sup>2</sup>, 24 dans le groupe 75 unités/m<sup>2</sup> et 16 dans le groupe 100 unités/m<sup>2</sup>. L'âge médian était de 69 ans (55-84 ans). La médiane du nombre de facteurs de risque de mortalité en induction était de deux (1-5). En particulier, 27 % des patients étaient PS 2-3 et 54 % avaient une cytogénétique défavorable selon ELN ; 82 % avaient été traités préalablement par agents hypométhylants. Une tendance – non statistiquement significative – était rapportée pour un taux de réponse croissant selon l'escalade de dose croissante avec un taux de rémission complète de 19, 25 et 44 % respectivement. Cinquante pour cent (50 %) des patients non traités préalablement par hypométhylants obtenaient une RC/RCi, contre 30 % des patients traités préalablement. La réponse était maintenue 8,9 mois en médiane ; elle était plus courte dans le groupe 50 unités/m<sup>2</sup> : 5,3 mois. Cinq patients ont reçu une allogreffe

secondairement. La survie globale était de 4,3 mois dans le groupe 50 unités/m<sup>2</sup>, contre 8,6 et 6,2 mois, respectivement, dans les groupes 75 et 100 unités/m<sup>2</sup>. Quatorze patients avaient plus de 75 ans dans cette étude, catégorie non incluse dans l'essai pivot, et avaient trois facteurs de risque de mortalité en induction en médiane. Chez ces patients, le taux de RC/RCi était de 43 %, la mortalité à J60 était de 29 %, contre 20 % sur l'ensemble des patients, avec une survie globale de 7,1 mois.

Sur l'ensemble des patients, 70 % déclaraient des toxicités de grade 3-4 avec 34 % de neutropénies fébriles, 23 % de pneumopathies et 16 % de sepsis.

Cet essai suggère que des patients à critères élargis par rapport à l'étude pivot pourraient bénéficier d'un traitement par CPX-351 dans le contexte de LAM de mauvais pronostic avec un taux de toxicité de grade 3-4 non négligeable. D'autre part, cette étude est à mettre en perspective avec les résultats récemment rapportés de l'essai de phase III du traitement par la combinaison azacitidine et vénétoclax des LAM chez les sujets âgés fragiles non éligibles à une chimiothérapie conventionnelle [5]. À noter que dans l'essai azacitidine-vénétoclax, 75 % des LAM étaient des LAM *de novo*, avec seulement 16 % de LAMm et 9 %

de LAMt. L'exposition préalable à des agents hypométhylants était de plus un critère d'exclusion. La prise en charge des LAM du sujet âgé fragile est donc un domaine de recherche clinique dynamique. En pratique, les indications thérapeutiques doivent tenir compte de critères liés au patient comme son âge et ses fragilités, et de critères liés à la LAM *de novo* versus secondaire, cytogénétique, traitements reçus antérieurement. ]

## Références

- [1] Lim W-S, Tardi PG, Dos Santos N, et al. Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leuk Res* 2010 ; 34 : 1214-23.
- [2] Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 : 2684-92.
- [3] Issa GC, Kantarjian HM, Xiao L, et al. Phase II trial of CPX-351 in patients with acute myeloid leukemia at high risk for induction mortality. *Leukemia* 2020 ; 34 : 2914-24.
- [4] Kantarjian H, O'brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer* 2006 ; 106 : 1090-8.
- [5] DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 617-29.

## Promesses de l'association dasatinib-blinatumomab en traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique avec chromosome Philadelphia

**Nicolas Stocker**

L'avènement des inhibiteurs de la tyrosine kinase ABL (ITK) a considérablement amélioré le devenir des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique avec présence d'un chromosome Philadelphia (LAL Ph<sup>+</sup>) [1]. Le groupe coopérateur italien GIMEMA a notamment déve-

loppé une stratégie d'induction sans chimiothérapie, associant des corticoïdes et un traitement par ITK, permettant d'obtenir des taux de réponse hématologique complète proches de 95 % [2]. Afin d'optimiser la profondeur de la réponse et de réduire la charge tumorale résiduelle, les auteurs de cette étude ont évalué l'adjonction d'une conso-

lisation par blinatumomab (anticorps monoclonal bispécifique anti-CD3 et anti-CD19) à une stratégie d'induction par corticoïdes et dasatinib chez des patients au diagnostic d'une LAL Ph<sup>+</sup> [3].

Entre mai 2017 et janvier 2019, 63 patients ont été inclus dans cette étude de phase II. Les patients recevaient sept jours de corticoïdes,