

En conclusion le mauvais pronostic de la présence d'une mutation FLT3-TDK est à nuancer. D'une part, la midostaurine a un impact significativement positif en termes de SSP, et son utilisation en première ligne est à favoriser. Des analyses sur une cohorte plus importante pourraient permettre d'évaluer son impact sur la SG dans ce sous-groupe. D'autre part, la co-occurrence d'autres mutations comme la mutation NPM1 ou les réarrangements du CBF permet

de moduler le pronostic initialement défavorable. L'impact d'autres mutations (notamment la co-occurrence de la mutation du gène *CCAAT/enhancer binding protein α* [CEBPα], identifiée chez 7 à 8 % des patients) reste à définir.]

Références

[1] Voso MT, Larson RA, Jones D, et al. Midostaurin in patients with acute myeloid leukemia and FLT3-TKD mutations: a sub analysis from the RATIFY trial. *Blood Adv* 2020 ; 4 : 4945-54.

[2] Dohner H, Estey E, Grimwade A, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017 ; 129 : 424-47.

[3] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for acute myeloid leukemia with FLT3 mutations. *NEJM* 2017 ; 377 : 454-64.

[4] Perry M, Bertoli S, Rocher C, et al. FLT3-TKD mutations associated with NPM1 mutations define a favorable-risk group in patients with acute myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018 ; 18e545-50.

Étude CLL14 : l'avantage est donné aux thérapies ciblées dans la leucémie lymphoïde chronique en première ligne des patients unfit !

Laura Cailly
Cécile Tomowiak

Depuis plusieurs années, à la suite de l'étude CLL11, le traitement de référence de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) des patients de bon pronostic mais avec comorbidités (*unfit*) est l'association immunochimiothérapique d'obinutuzumab (GA101) et de chlorambucil (CLB) [1]. Pour autant, des thérapies ciblées émergentes ont récemment montré leur supériorité, y compris chez les patients de mauvais pronostic. Ces nouvelles options thérapeutiques requièrent cependant une exposition au long cours, qui expose au risque d'effets secondaires (toxicités, interactions médicamenteuses, développements de résistances) et engendre des coûts importants. C'est pourquoi des stratégies sans chimiothérapie sont actuellement développées, où sont associés des traitements ciblés et de l'immunothérapie pour une durée fixe.

CLL14 a été la première étude multicentrique (21 pays) prospective randomisée de phase III comparant l'association de thérapies ciblées

– vénétoclax (VEN) et GA101 pendant une durée fixe de 12 mois – au traitement standard par immunochimiothérapie CLB-GA101, chez des patients *unfit* LLC en première ligne, quels que soient leurs facteurs de risque – caryotype complexe, statut muté ou non de la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgHV), présence ou non d'une altération de *TP53* [2]. La randomisation était stratifiée selon leur stade de Binet et leur région géographique. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP). Un des critères de jugements secondaires concernait la maladie résiduelle (MRD).

Entre août 2015 et août 2016, un total de 432 patients ont été randomisés : 216 patients dans chaque bras. Avec une médiane de suivi de 39,6 mois, les patients dans le groupe VEN-GA101 avait une SSP non atteinte *versus* 35,6 mois dans le groupe CLB-GA101 ($p < 0,0001$). La SSP à trois ans était de 81,9 % dans le bras VEN-GA101 contre 49,5 % dans le bras CLB-GA101 ($p < 0,0001$). Il n'y avait aucune différence significative selon les groupes de risques (mutation *TP53*, réarrangement IgHV). À trois ans de la fin du

traitement, parmi les 21 patients en progression du groupe VEN-GA101, neuf (4 %) étaient sous une seconde ligne thérapeutique contre 20 % du groupe CLB-GA101 (44 patients des 102 en progression).

L'analyse de la survie globale montrait un taux de décès similaire dans les deux groupes (13 %).

La MRD dans le sang périphérique était plus profonde dans le bras VEN-GA101 : indétectable chez 76 % des patients sous VEN-GA101 contre 35 % des patients sous CLB-GA101 à trois mois et 47 % dans le bras VEN-GA101 contre seulement 7 % dans le bras CLB-GA101 à 18 mois. De plus, le temps médian de conversion de la MRD (du statut d'indétectable à détectable) n'était pas atteint dans le groupe VEN-GA101 alors qu'il était de six mois dans le groupe CLB-GA101.

Le principal effet indésirable (EI) de grade 3 ou 4 était les neutropénies (53 % sous VEN-GA101 et 48 % sous CLB-GA101) ; venaient ensuite les réactions liées à la perfusion de GA101 et les thrombopénies. Les réductions de doses des traitements *per os* de l'étude étaient principalement dans le groupe VEN-GA101 (20 %) contre 8 % dans le groupe

CLB-GA101 alors que le taux d'interruption de doses était similaire dans les deux groupes (16 %), surtout pour neutropénie.

Les causes de décès non liées au traitement, hormis les causes infectieuses dans les deux cohortes, étaient principalement des troubles cardiaques chez les patients sous VEN-GA101 et des néoplasies chez ceux sous CLB-GA101.

Ces résultats confirment, avec un recul plus long, l'intérêt de cette association *chemo-free* de durée fixe pour les patients fragiles avec des taux de réponse et de survie plus importants et un profil de toxicité similaire aux études antérieures.

Les dernières recommandations du FILO préconisent d'ailleurs cette combinaison [3]. Les taux de MRD sont intéressants quel que soit le profil de risque du patient (caryotype complexe, IgHV non muté) mais la SSP reste toutefois moins longue chez les patients porteurs d'une altération de *TP53*.

Pour ces patients particulièrement à haut risque, les recommandations en première ligne ont changé pour des molécules non disponibles à l'époque où l'étude CLL14 s'est ouverte : ibrutinib, ibrutinib-GA101 et, depuis peu, acalabrutinib voire acalabrutinib-GA101. L'étude CLL17, qui débutera fin 2020, a pour but d'évaluer

l'ibrutinib en continu contre une durée fixe de VEN-GA101 et VEN-ibrutinib...]

Références

- [1] Goede V, Fischer K, Engelke A, *et al.* Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia* 2015 ; 29 : 1602-4.
- [2] Othman AS, Can Z, Maneesh T, *et al.* Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2020 ; 21 : 1188-200.
- [3] Quinquenel A, Aurran-Scleinitz T, Clavert A, *et al.* Diagnostic and treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: recommandations of the French CLL Study group (FILO). *Hemisphere* 2020 ; 4 : e473.