

logique incomplète (RCi) étaient respectivement de 37 % et 30 % avec un taux de réponse globale de 68 %. Parmi les patients atteignant une RC ou RCi, 29 % ont pu atteindre une maladie résiduelle minimale $< 10^{-3}$. Le délai médian de réponse était de 1,2 mois et de 2,1 mois jusqu'à RC. Il n'y avait pas de différence de réponse entre les groupes azacitidine et decitabine, ni entre les différentes doses de vénétoclax. La durée médiane de rémission (RC + RCi) était de 11,3 mois. La survie médiane était de 17,5 mois avec une survie estimée à un an de 59 %. Après greffe, le taux de RC + RCi était de 76 % mais avec une durée de rémission courte de 9,2 mois et une survie médiane de 24 mois.

L'analyse en sous-groupes montre que les patients avec un risque cytogénétique intermédiaire avaient un meilleur taux de réponse comparé à ceux avec une cytogénétique défavorable (74 % contre 60 %). La

mutation *NPM1* était associée à un taux de réponse plus élevé (91 %) en analyse multivariée et la mutation *TP53* associée à un taux de réponse plus faible en analyse univariée uniquement (47 %). De manière surprenante, ni les mutations *IDH1* et *IDH2* ni les mutations de *FLT3* (*FLT3-ITD* et/ou *FLT3-TKD*) n'étaient associées au taux de réponse (dans des échantillons de petite taille).

L'association du vénétoclax avec un hypométhylant est globalement bien tolérée avec des toxicités principalement hématologique, gastro-intestinale et infectieuse. L'initiation du traitement a nécessité une hospitalisation pour prévenir le syndrome de lyse qui est très peu rapporté dans ce cadre. L'utilisation d'échinocandines en prophylaxie fongique chez la moitié des patients est à noter car inhabituelle et logistiquement complexe dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire de ces patients. L'utilisation du vénétoclax à 400 mg

par jour associé à un agent hypométhylant semble offrir un bon compromis entre toxicité et efficacité avec des taux de réponse qui semblent élevés. Cependant, les analyses de durée de réponse et de survie globale nécessiteront un suivi prolongé dans le cadre d'un essai de phase III pour confirmer ces données préliminaires. Ainsi, ces associations pourraient s'imposer en première ligne thérapeutique malgré un coût économique majeur.]

Références

- [1] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 311-22.
- [2] Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov* 2016 ; 6 : 1106-17.
- [3] DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2019 ; 133 : 7-17

Gemtuzumab ozogamicin : le retour encourageant en fractionné

Pierre-Édouard Debureaux

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est une pathologie du sujet âgé avec une médiane d'âge de 66 ans. L'âge est un facteur de mauvais pronostic pour deux raisons : plus grande fréquence d'anomalie cytogénétique et de biologie moléculaire de mauvais pronostic et de la difficulté à maintenir un niveau d'intensité ou de toxicité suffisant pour le traitement. Le 3 + 7 (association de trois jours de daunorubicine et sept jours de cytarabine en perfusion continue) a fêté ses 40 ans récemment et reste la première ligne validée. Durant ces 40 ans, la survie globale (SG) à cinq ans des LAM chez les plus de 60 ans est passé de 2 % à 23 % [1]. Ceci est lié à une meilleure sélection des patients éligibles à la

chimiothérapie ou aux hypométhylants, au développement des conditionnements RIC dans l'allogreffe et à l'amélioration des soins de supports (antibiotiques, antifongiques, transfusions...). De nombreux essais ont échoué à démontrer un bénéfice en augmentant les doses du 3 + 7 ou en ajoutant d'autres molécules. L'anticorps humanisé anti-CD33 conjugué à la calichéamicine (gemtuzumab ozogamicin [GO]) à 6 ou 9 mg/m² en une dose avait été approuvé en 2000 pour le traitement de LAM après des premiers résultats positifs. Toutefois, le GO avait été rapidement retiré au vu d'une toxicité majeure limitante (myélosuppression, maladie veino-occlusive) dans les essais de phase IV.

Une étude de phase I ayant mis en évidence une réexpression rapide

de CD33 après exposition au GO, l'utilisation de dose fractionnée (3 mg/m² à j1, j4, j7) a été évaluée dans de nouveaux essais [2] avec un bénéfice comparable mais une diminution de la toxicité hématologique et hépatique. Cela a conduit la FDA à réapprouver le GO en septembre 2017 pour le traitement des LAM CD33+ en premier ligne et en rechute sur la base des résultats de plusieurs essais dont l'ALFA-0701 [3]. Cet essai de phase III compare l'efficacité et la toxicité du 3 + 7 avec ou sans ajout de doses fractionnées de GO (3 mg/m² à j1, j4 et j7) chez des patients avec une LAM *de novo* âgés de 50 à 70 ans au diagnostic. S'il persiste des blastes au myélogramme à j15, une seconde induction est réalisée avec deux jours de daunorubicine et cinq jours d'aracytine associé à du G-CSF

sans GO. En cas de RC, il est prévu deux cycles de consolidation de 2 + 5 (deux jours de daunorubicine et cinq jours de cytarabine) avec ou sans GO (3 mg/m² à j1). Cent quarante patients ont été inclus dans chaque groupe. Avec un suivi médian de 20 mois, le critère de jugement principal (survie sans évènement [SSE] à deux ans) est atteint (40,8 % versus 17,1 % ; HR = 0,58 ; 0,43-0,78 ; p = 0,0003). Il y a également un bénéfice en survie globale (41,9 % versus 53,2 % ; HR = 0,52 ; 0,36-0,75 ; p = 0,036). L'analyse en sous-groupe retrouve un bénéfice dans les groupes de cytogénétiques favorable et intermédiaire, non retrouvé dans le groupe défavorable. La toxicité principale du GO est une prévalence élevée de thrombopénie persistante (16 % pour le GO versus 3 % pour le groupe témoin) et de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS) (1 % versus 0 %).

Lambert *et al.* rapportent une mise à jour de cet essai ALFA-0701 avec un suivi de 47 mois [4]. Il n'y a plus de différence de SG entre les groupes avec une médiane de 27,5 mois pour le groupe GO contre 21,8 mois pour le groupe témoin (HR = 0,81 ; 0,6-1,09 ; p = 0,16). Une analyse indé-

pendante en aveugle des groupes de traitement sur la SSE confirme le bénéfice du GO (HR = 0,56 ; p = 0002). Il faut traiter quatre patients par GO pour éviter un évènement à trois ans. Le bénéfice concerne principalement les patients avec cytogénétique non défavorable. Il y a de façon significative plus d'hémorragie dans le groupe GO mais pas de différence pour les hémorragies de grade 3 ou plus. Six SOS sont diagnostiqués dans le groupe GO contre deux dans le groupe témoin (ces deux patients ayant reçu du GO à la rechute). La thrombopénie persistante (n = 20) est le motif principal d'arrêt du GO pour les consolidations. Il n'y a pas de différence en termes de décès précoce (six dans GO contre cinq dans le groupe témoin).

Le bénéfice en SSE est confirmé dans cette analyse avec près de quatre ans de suivi. Mais la SG avec un suivi plus prolongé n'est plus significative. L'histoire naturelle des LAM avec les rechutes et complications post-allogreffe et l'utilisation du GO dans le traitement de rechute pour 22 % des patients dans le groupe témoin peuvent expliquer ce résultat. La SG n'est pas le meilleur critère pour

évaluer un traitement au vu des interactions possibles avec le traitement de rattrapage ou l'allogreffe, de plus le calcul de sujet nécessaire a été réalisé sur la SSE. Enfin, le bénéfice du GO a été récemment confirmé dans une méta-analyse de 3 300 patients sur cinq études chez les patients n'ayant pas une cytogénétique défavorable [5].]

Références

- [1] Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 487-94.
- [2] Caron PC, Jurcic JG, Scott AM, *et al.* A phase 1B trial of humanized monoclonal antibody M195 (anti-CD33) in myeloid leukemia: specific targeting without immunogenicity. *Blood* 1994 ; 83 : 1760-8.
- [3] Castaigne S, Pautas C, Terré C, *et al.* Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with *de-novo* acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012 ; 379 : 1508-16.
- [4] Lambert J, Pautas C, Terré C, *et al.* Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019 ; 104 : 113-9.
- [5] Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, *et al.* Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 986-96.

Adjonction du daratumumab à l'association lénalidomide et dexaméthasone dans le myélome en rechute ou réfractaire

Nicolas Stocker

L'association du lénalidomide à la dexaméthasone (Rd) est un standard de traitement des patients atteints de myélome multiple réfractaire primaire ou en situation de rechute (MMRR). Cependant, le développement de l'immunothérapie avec notamment un anticorps monoclonal anti-CD38, le daratumumab (D), dans le traitement du myélome multiple en rechute ont conduit les auteurs de cette étude à évaluer l'adjonction

du D au Rd (D-Rd) chez des patients atteints de MMRR (étude POLLUX). Ils avaient mis en évidence une augmentation significative de la survie sans progression (SSP) des patients traités par D-Rd [1]. Une actualisation de cette étude avec une analyse spécifique de la maladie résiduelle et de la réponse au sein des différents sous-groupes cliniques a été récemment publiée [2].

Parmi les 569 inclus au sein de l'étude POLLUX, 286 ont été assignés au bras D-Rd et 283 au bras

Rd. Avec un suivi médian de 25 mois (0-33), l'association D-Rd augmentait significativement les taux de SSP (respectivement 68 % contre 41 % ; HR : 0,41 ; IC 95 % : 0,31-0,53 ; p < 0,0001) et de réponse globale (respectivement 93 % contre 76 % ; p < 0,0001) en comparaison au Rd. Dans cette actualisation, l'association D-Rd améliorerait significativement les taux de SSP et de réponse globale à 24 mois des patients ayant reçu une seule ligne de traitement antérieure ou plus lourdement traité (deux à