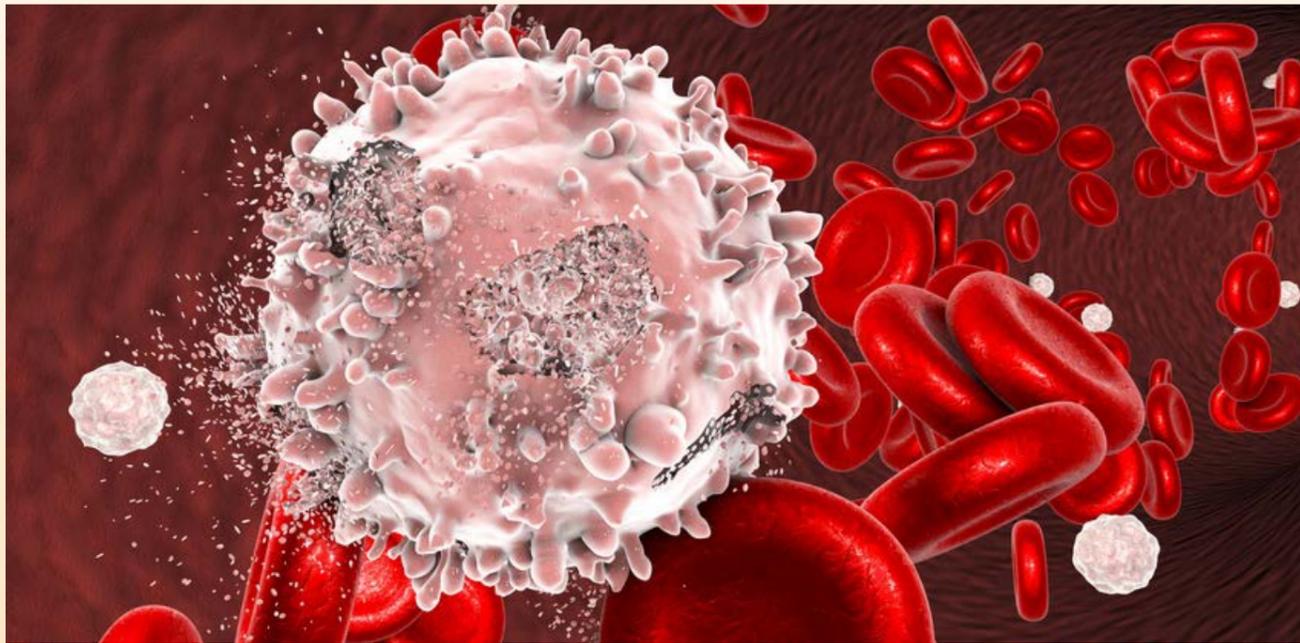


L'ASH 2017 vu par les internes d'hématologie

Marie Fourmont pour l'AIH et NetCancer



Pour cette session ASH 2017 nous avons été accueillis cette année sous la neige d'Atlanta ; très dense en communications, en posters et en informations, elle faisait la part belle aux nouveautés, tout en confirmant l'importance de stratégies devenues standards dans notre arsenal thérapeutique.

1. Leucémie aiguë myéloïde : des essais positifs, de nouvelles drogues en première ligne, de nouvelles alternatives pour les patients inéligibles à la chimiothérapie intensive :

L'association VIDAZA-VENETOCLAX [1] (inhibiteur de BCL2) donné en continu chez les sujets atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM), en première ligne, inéligibles au traitement intensif, semble montrer des résultats encourageants, avec 30 patients répondeurs sur 33 et un temps médian de réponse de 35 jours (25-62). A noter que 5 patients obtenaient une négativation de la MRD pour un seuil de détection en PCR de 10⁻⁵, et qu'aucun de ces patients n'était identifié en rechute (pour un suivi médian de 551 jours). Cette association semble donc permettre d'obtenir rapidement des réponses profondes et durables.

Les inhibiteurs d'IDH étaient également à l'honneur avec plusieurs communications, chez les sujets âgés ou ne pouvant bénéficier de la chimiothérapie intensive, mais

également en association au traitement intensif, avec des résultats de phase 1 et 2 montrant des taux de réponse et de survie globale encourageants ; L'ENASIDENIB (inhibiteur d'IDH2) était testé en monothérapie [2] chez le sujet atteint de LAM IDH2 muté, non éligible au traitement intensif. Sur les 38 patients issus de la phase 1 en première ligne, le taux de réponse global était de 32% avec 18% de rémission complète. Durant le suivi médian de 8,5 mois, le temps médian de réponse était de 2 mois, le temps médian de meilleure réponse de 4 mois et la durée médiane de réponse de 12 mois, avec une survie sans événement médiane évaluée à 5,7 mois et une survie globale médiane évaluée à 11,3 mois.

Les inhibiteurs d'IDH1 ou 2 (IVOSIDENIB ou ENASIDENIB) étaient également testés en association aux agents hypométhylants [3] chez 13 patients porteurs de LAM IDH1 ou 2 muté, en première ligne, inéligible au traitement intensif. 4 patients sur 6 étaient répondeurs dans le groupe ENASIDENIB, dont 2 en rémission complète, et 8 sur 11, dont 4 en rémission complète, dans le groupe IVOSIDENIB.

Dans ces deux essais, la toxicité semblait acceptable quoique non négligeable pour des traitements dit « non intensifs », avec notamment des syndromes de différenciation grade 3-4 dans 11% des cas, des syndromes de lyse tumorale grade 3-4 dans 8% des cas, des cytopénies et des ictères.

Les inhibiteurs de FLT3 de première et de deuxième génération, continuent également leur percée ; La MIDOSTAURIN (inhibiteur de tyrosine kinase) confirme sa place au sein de l'arsenal thérapeutique avec l'étude internationale RATIFY [4]. Des patients de moins de 60 ans présentant une LAM au diagnostic étaient inclus, en stratifiant les patients sur leur statut mutationnel FLT3 ainsi que sur leur VAF (variant allelic frequency). Les patients étaient randomisés MIDOSTAURIN versus Placebo, en association à une induction classique DAUNORUBICINE ARACYTINE, puis aux consolidations par ARACYTINE forte dose, puis en entretien jusqu'à progression. Sur les 428 patients inclus, on ne retrouvait pas de différence de taux de réponse entre les bras MIDOSTAURIN et le bras contrôle (56% à 60 jours).

Il n'existait pas non plus de différence sur la survie globale à partir de la phase de maintenance. L'ajout de MIDOSTAURIN diminuait le taux de décès de 22% quel que soit le sous-groupe. Les deux groupes bénéficiant le plus de l'ajout de MIDOSTAURIN sur la survie sans événement étaient les groupes de pronostic favorable NPM1mut/FLT3 ITD^{low} et défavorable NPM1wt/FLT3 ITD^{high}. La tolérance était bonne, comparable au profil retrouvé dans les essais antérieurs [5]. Cette étude confirme donc la place de la MIDOSTAURIN même si elle ne permet pas de démontrer un bénéfice au traitement de maintenance.

Enfin, L'étude HOVON 97 [6] évaluant l'intérêt de l'AZACITIDINE en maintenance montrait un bénéfice de celle-ci ; cet essai multicentrique de phase III comparait une maintenance par AZACITIDINE sous cutané 5 jours 50 mg/m² tous les 28 jours jusqu'à progression, pour un maximum de 12 cycles, chez les patients atteints de LAM ou d'anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) de haut risque de plus de 60 ans, en RC1. Sur les 116 patients inclus, 56 se trouvaient dans le bras AZACITIDINE, 60 dans le bras contrôle. On retrouvait une augmentation de la SSP dans le bras maintenance (HR 0,61 IC 95[0,4 - 0,92] p 0,019), sans différence sur la survie globale, sauf si celle-ci était censurée sur l'allogreffe.

L'augmentation de la SSP était particulièrement visible dans les groupes à cytogénétique favorable et intermédiaire. Concernant la faisabilité, la dose était respectée dans la grande majorité des cas (97-100% des patients recevaient la dose complète, 76-100% dans les trente jours, 90-100% dans les quarante jours, suivant les cycles). Concernant la toxicité, on retrouvait 11% d'effets indésirables de grade 1, 2% de grade 2, 1% de grade 3 dans le groupe maintenance versus, respectivement, 4%, 0% et 0% dans le groupe

contrôle. Cet essai montre donc une bonne faisabilité de la maintenance par AZACITIDINE chez les sujets âgés, avec une toxicité très acceptable, permettant une augmentation de la SSP ; il s'agit cependant d'un essai avec de faible effectif, dont les données demandent à être confirmées.

2. Lymphomes : de nouveaux inhibiteurs de BTK, de l'immunochimiothérapie en première ligne dans le Lymphome de Hodgkin, des mises à jour :

On retrouve les résultats à long terme de l'étude PRIMA [7], cet essai ayant montré l'intérêt sur la SSP d'une maintenance par immunochimiothérapie type R-CHOP dans les lymphomes folliculaires de forte masse tumorale. La SSP était toujours améliorée à 3 et à 6 ans, et les résultats avec un suivi médian de 9 ans nous étaient présentés [8]. La SSP continuait à être améliorée par le traitement de maintenance : elle n'était pas atteinte dans le bras maintenance, et était de 4,06 ans dans le bras contrôle (HR 0,61 IC 95[0,52-0,73] p < 0,0001). Il n'existait pas de différence significative sur la survie globale en revanche, que l'on retrouvait à 80% dans les deux bras. 51% des patients étaient toujours en rémission complète à 10 ans, contre 35% dans le bras contrôle. Les facteurs associés au décès en analyse multivariée étaient l'âge, le sexe masculin, le FLIPI.

Plusieurs présentations mettaient à l'honneur de nouveaux inhibiteurs de BTK hautement sélectifs, notamment le ZANUBRUTINIB (BGB3111) dans un essai de phase Ib [9], testé en monothérapie chez les patients porteurs de lymphome B non hodgkiniens réfractaires ou en rechute. Sur les 75 patients inclus (23 lymphomes B diffus à grandes cellules, 31 lymphomes à cellules du manteau, 14 lymphomes folliculaires et 7 lymphomes de la zone marginale), 60,9% des lymphomes agressifs étaient en réponse (60,9%) ; la toxicité semblait moins importante que celle de l'IBRUTINIB, avec 8% de thrombopénie de grade 3-4, 10,7% de neutropénie de grade 3-4 et 9,3% d'anémie de grade 3-4. Il n'était pas noté d'épisode de fibrillation atriale et seul un épisode hémorragique sévère était recensé.

Un autre inhibiteur de BTK, l'ACALABRUTINIB était évalué chez 124 patients atteints de lymphomes à cellules du manteau réfractaire ou en rechute [10] ; le taux de réponse globale était de 72% à 12 mois, avec une réponse dès le deuxième cycle dans 92% des cas, la SSP à 12 mois de 67% des patients et le survie globale à 12 mois de 87%. Une fois encore, les toxicités semblaient moindres comparativement à celles de l'IBRUTINIB, avec 9% d'anémie grade 3-4, 10% de neutropénie grade 3-4, 5% de pneumopathie grade 3-4, un seul accident hémorragique sévère et aucun épisode de fibrillation atriale.

Enfin, une méta-analyse de 370 lymphomes à cellules du manteau réfractaires ou en rechute recevant de l'IBRUTINIB [11] mettait en valeur les résultats de cette drogue, maintenant utilisée en pratique courante, à plus long terme ; avec un suivi médian de 3,5 ans, la SSP médiane était évaluée à 13 mois, s'élevant jusqu'à 33 mois chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne thérapeutique antérieure, et chutant à 8 mois chez les autres. Les facteurs associés à la survie sans progression étaient donc le nombre de ligne antérieure reçue, l'âge, la masse tumorale, le caractère balstoïde ainsi que l'envahissement médullaire. La survie globale, la SSP ainsi que les taux de réponse globale étaient franchement améliorés chez les patients bénéficiant de l'IBRUTINIB après seulement une ligne thérapeutique antérieure. On retrouvait des effets indésirables dans 62% des cas, dont la fréquence diminuait au fur et à mesure du temps : 47,3% la première année puis 12,5% après 3 ans ; les plus fréquents étaient les cytopénies (notamment les thrombopénies), les pneumopathies, l'HTA (5%) et la fibrillation atriale (5%). Encore une fois, les effets indésirables de grade 3-4 étaient moins fréquents chez les patients n'ayant reçu qu'une seule ligne antérieure.

Concernant les lymphomes agressifs, les résultats de l'étude GAINED [12] évaluant d'une part l'efficacité de l'OBINUTUZUMAB (anticorps monoclonal anti CD20) versus celle du RITUXIMAB en association à la chimiothérapie, et d'autre part l'intérêt d'une stratégie thérapeutique basée sur l'évaluation de la réponse au PET scanner, étaient présentés cette année. Dans cette étude de phase III, des patients présentant un lymphome B diffus à grandes cellules naïfs de traitement étaient inclus ; ils étaient randomisés entre OBINUTUZUMAB ou RITUXIMAB en association à la chimiothérapie (CHOP14 ou ABCVBP14 selon les préférences de chaque centre) pour 4 cycles. Tous les patients bénéficiaient d'un PET scanner initial (PET0), ainsi que d'un PET scanner d'évaluation précoce à 2 cycles, puis à 4 cycles. Après cette phase d'induction, la phase de consolidation était choisie en fonction de la réponse métabolique.

- Les non répondeurs (delta SUV PET 0-4 < 70%) bénéficiaient d'un traitement de sauvetage
- Les répondeurs (delta SUV 0-4 > 70%) bénéficiaient d'une intensification thérapeutique par METHOTREXATE haute dose puis autogreffe de CSP, en cas de réponse précoce insuffisante (delta SUV 0-2 < 66%) ou d'un traitement de consolidation par chimiothérapie seule en cas de réponse précoce (delta SUV 0-2 > 66)

Les patients étaient à nouveau évalués par PET scanner en fin de traitement ou avant l'intensification.

Sur les 670 patients inclus, 73% des patients étaient répondeurs précoces avec un PET à 2 cures et à 4 cures négatifs, sans différence de réponse dans les groupes OBINUTUZUMAB et RITUXIMAB. 16% des patients étaient non répondeurs avec un PET à 4 cures positif.

On ne retrouvait pas de différence sur la SSP ni sur la survie globale à deux ans entre les groupes OBINUTUZUMAB et RITUXIMAB (respectivement 83,5% versus 83% et 91,2% versus 92%). On ne retrouvait pas de différence de SSP selon le phénotype GC ou non GC. Les profils de toxicité, notamment hématologiques, étaient en défaveur de l'OBINUTUZUMAB avec plus de neutropénie, plus de thrombopénie, plus de neutropénie fébrile ; il y avait également plus de réaction à la perfusion sévère dans le groupe OBINUTUZUMAB. L'étude permettait surtout de démontrer l'intérêt de la stratégie thérapeutique basée sur l'évaluation de la réponse au PET scanner, à défaut de montrer une supériorité de l'OBINUTUZUMAB ; en effet la survie globale et la SSP étaient identiques dans les groupes répondeurs précoces (PET 2 et 4 négatifs) et dans le groupe répondeurs tardifs (PET2+ PET4-), ayant bénéficiés d'une intensification thérapeutique (survie globale à 2 ans 94 et 91%, SSP à 2 ans 90% et 85%). Les patients non répondeurs (PET4+) avaient eux une survie globale et une survie sans progression statistiquement inférieure (survie globale à 2 ans 83,1%).

Enfin, difficile de passer à côté des résultats préliminaires de l'étude ECHELON [13] proposant l'association BV-AVD dans les lymphomes de Hodgkin classique stade avancé en première ligne. Cette phase III internationale comparait le schéma BRENTUXIMAB VEDOTIN 1,2 mg/kg IV à J1 et J15 associé à l'AVD au schéma ABVD classique, pour 6 cycles, avec évaluation par PET scanner à 2 cures puis en fin de traitement, et avait inclus 1334 patients. Le critère de jugement principal, la survie sans progression modifiée (progression, décès ou réponse incomplète conduisant à un nouveau traitement), était statistiquement supérieure dans le groupe BV-AVD (82% versus 77,2% à 2 ans, avec un hasard ratio de 0,77, IC 95[0,603-0,982] p 0,035). Les taux de réponse globale étaient comparables dans les deux groupes (86 versus 83%). La toxicité n'était pas négligeable dans le groupe BV-AVD avec notamment, un taux important de neutropénie fébrile et d'infection sévère grade 3-4 (18% versus 10% dans le groupe ABVD), qui semblait se corriger avec l'administration prophylactique de G-CSF à chaque cure. On retrouvait également 11% de neurotoxicité de grade 3-4 dans le groupe BV-AVD contre 2% dans le groupe ABVD. Globalement, la toxicité était cependant plus importante dans le bras ABVD. Les résultats de survie globale n'ont pas pu être présentés au congrès, affaire à suivre donc.

3. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : encore du VENETOCLAX

De très nombreux essais étaient proposés, avec finalement peu de grosses nouveautés, ou de phase III positives ;

C'est une fois de plus le VENETOCLAX qui fait parler de lui, en association au RITUXIMAB chez les patients réfractaires ou en rechute [14] ; cette analyse intérimaire de l'essai de phase 3 randomisé MURANO comparant le schéma R-VENETOCLAX au R-BENDAMUSTINE permettait déjà de mettre en évidence une amélioration des taux de réponses et de la survie sans progression ;

Pour rappel, le schéma BENDAMUSTINE associée au RITUXIMAB pour 6 cycles de 28 jours, en situation de rechute ou de LLC réfractaire permet d'obtenir une réponse dans 59% des cas dont 9% de rémission complète, avec une SSP de 15,2 mois et une survie globale médiane de 33,9 mois. Il était ici comparé à l'association du VENETOCLAX 400 mg/jour en continu, poursuivie en maintenance jusqu'à progression pour 2 ans maximum, au RITUXIMAB, sur 6 cycles de 28 jours également. 389 patients (194 dans le bras VENETOCLAX, 195 dans le bras contrôle) étaient inclus avec un âge médian de 64,5 ans ; 57,2% des patients n'avaient reçu qu'une ligne thérapeutique antérieure.

Sur les 389 patients inclus, dont 194 dans le groupe VENETOCLAX, 26,6 % des patients étaient porteurs de la délétion 17p. Le suivi médian était de 23,8 mois. La SSP était plus prolongée dans le groupe VENETOCLAX (non atteinte contre 17 mois dans le groupe contrôle (HR 0,17 IC95[0,11-0,25], p < 0,001). Il n'existait pas de différence de SSP dans le groupe VENETOCLAX entre les patients porteurs de del17p et les autres.

Le taux de réponse globale était également meilleur dans le groupe VENETOCLAX (83,3% versus 67,7%, p < 0,001) avec de meilleurs taux de réponse complète (26,8% versus 8,2%). L'évaluation centralisée de la maladie résiduelle par cytométrie en flux ou par PCR montrait également de plus fort taux de négativation de la MRD que dans le groupe VENETOCLAX. Il n'existait pas de différence significative sur le plan de la toxicité entre les deux groupes. A noter la survenue de 3 syndromes de lyse dans le groupe VENETOCLAX contre 1, et de 2 réactions liées à la perfusion contre 5.

Ces résultats préliminaires montrent donc une efficacité précoce de cette combinaison, permettant l'obtention de réponses profondes, même si le schéma choisi comme comparateur n'est pas forcément le standard actuel dans la situation de rechute.

4. Myélome multiple : de l'importance de l'autogreffe, encore un essai positif pour le DARATUNUMAB

Plusieurs présentations confirmaient la place toujours majeure de l'intensification thérapeutique par autogreffe en première ligne chez les patients « fit » atteints de myélome multiple, avec notamment la proposition d'une double autogreffe [15]. Celle-ci semble particulièrement bénéfique chez les patients porteurs de cytogénétique défavorable, chez qui la survie sans progression double comparativement aux patients ne bénéficiant que d'une autogreffe, et devient comparable à celle de patients à cytogénétique standard. L'intensification du conditionnement était également évaluée dans une phase III [16], avec un schéma comportant du BUSULFAN 130 mg/m2 pendant 4 jours suivi par du MELPHALAN 70 mg/m2 pendant 2 jours, comparé au MELPHALAN 200 mg/m2 en dose unique. La survie sans progression était quasiment doublée dans le groupe BU-MEL (64,7 mois versus 34,4 mois), y compris après ajustement sur la présence du traitement de maintenance post autogreffe. L'avantage semblait particulièrement intéressant chez les patients à cytogénétique défavorable.

Le DARATUNUMAB (anticorps anti CD38) était un fois de plus à l'honneur, notamment dans l'essai analysant l'ajout de DARATUNUMAB au schéma VELCADE MELPHALAN PREDNISONE(VMP) [17] de VISTA sur 9 cycles, chez des patients atteints de myélome inéligible à l'intensification thérapeutique, poursuivi par la suite en entretien. 706 patients étaient inclus, d'âge médian de 71 ans, pour un suivi médian de 16,5 mois. On retrouvait une supériorité du bras D-VMP avec une survie sans progression à 12 mois de 87% versus 76% dans le bras contrôle, et de 72% vs 50% à 18 mois (HR 0,50 IC 95[0,38-0,65] p < 0,0001) ; la survie sans progression était améliorée dans tous les sous-groupes. Les données de survie globale n'étaient pas encore disponibles. Les taux de réponses globales étaient nettement améliorés dans le bras D-VMP (91 versus 74%, dont 43% de rémission complète contre 24%), avec l'obtention de réponses profondes (22% de patients évalué avec une maladie résiduelle négative pour un seuil à 10-5 dans le groupe expérimentale, contre 6% dans le groupe contrôle) et durable (durée médiane de réponse non atteinte). On notait cependant une augmentation du taux de neutropénie profonde, d'infection et de pneumopathie dans le bras D-VMP. 28% des patients présentaient une réaction liée à la perfusion, dont 5 patients de garde 3-4.

Conclusion

Nous repartons la tête bien pleine au terme de ces 4 jours riches en communications, posters et informations. On retiendra la place prépondérante prise par la biologie et l'immunologie au sein de notre spécialité, qui permettent enfin de réelles avancées thérapeutiques. Sur un plan plus terre à terre, la question de l'accessibilité et du coût de ces nouvelles thérapeutiques se posent, ainsi que celle de leur maniabilité et de leur toxicité ; cela semble particulièrement vrai pour les Car T Cell, devenus incontournables depuis quelques années, qui montrent leur efficacité dans quasiment toutes les hémopathies.

Références

1. Pollyea, D. A. et al, Venetoclax(VEN)with Azacytidine(Aza)for untreated Elderly Acute Myeloid Leukemia(AML) patients unfit for induction chemotherapy : single center clinical experience and mechanistic insights from correlative studies (abstract 181)
2. Pollyea, D. A. et al, Enasidenib Monotherapy Is Effective and Well-Tolerated in Patients with Previously Untreated Mutant-IDH2 (mIDH2) Acute Myeloid Leukemia (AML) (abstract 638)
3. DiNardo, C. D. et al, Mutant Isocitrate Dehydrogenase (mIDH) Inhibitors, Enasidenib or Ivosidenib, in Combination with Azacitidine (AZA): Preliminary Results of a Phase 1b/2 Study in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) (abstract 639)
4. Döhner, K. et al, Prognostic Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes from Randomized Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated within the International Ratify Study (abstract 467)
5. Stone, R. M. et al, Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N. Engl. J. Med.* 377, 454-464 (2017)
6. Geert, H. et al, Randomized Maintenance Therapy with Azacitidine (Vidaza) in Older Patients (≥ 60 years of age) with Acute Myeloid Leukemia (AML) and Refractory Anemia with Excess of Blasts (RAEB, RAEB-t). Results of the HOVON97 Phase III Randomized Multicentre Study (EudraCT 2008-001290-15) (abstract 463)
7. Salles, G. et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 377, 42-51 (2011)
8. Salles, G. A. et al, Long Term Follow-up of the PRIMA Study: Half of Patients Receiving Rituximab Maintenance Remain Progression Free at 10 Years (abstract 486)
9. Tam, C. S. et al, Safety and Activity of the Highly Specific BTK Inhibitor BGB-3111 in Patients with Indolent and Aggressive Non Hodgkin's Lymphoma (abstract 152)
10. Wang, M. et al, Efficacy and Safety of Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in the Phase 2 ACE-LY-004 Study (abstract 155)
11. Rule, S. et al, Median 3.5-Year Follow-up of Ibrutinib Treatment in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: A Pooled Analysis (abstract 151)
12. Casasnovas, RO et al, Obinutuzumab Versus Rituximab in Combination with ACVBP-14 or CHOP-14 Following a PET-Driven Strategy in Aa-IPI 1-3 DLBCL Patients (< 60 years): Third Planned Interim and Final Analyses of the Gained Trial (abstract 190)
13. Connors, J. M. et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* (2017). doi:10.1056/NEJMoa1708984 (abstract 6)
14. John F Seymour, J. F. et al, Venetoclax Plus Rituximab Is Superior to Bendamustine Plus Rituximab in Patients with Relapsed/ Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia - Results from Pre-Planned Interim Analysis of the Randomized Phase 3 Murano Study (Late Breaking Abstract 2)
15. Cavo, M. et al, Double Autologous Stem Cell Transplantation Significantly Prolongs Progression-Free Survival and Overall Survival in Comparison with Single Autotransplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: An Analysis of Phase 3 EMN02/HO95 Study (abstract 401)
16. Qazilbash, M. H. et al, A Randomized Phase III Trial of Busulfan + Melphalan Vs Melphalan Alone for Multiple Myeloma (abstract 399)
17. Mateos, M.-V. et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N. Engl. J. Med.* (2017). doi:10.1056/NEJMoa1714678 (Late Breaking Abstract 4)