

HEMATOLOGY NOTES

UPDATE 01/2016

ASH 2015 – Temps forts du congrès annuel de l'American Society of Hematology

Orlando, du 5 au 8 décembre 2015

Sujets

Leucémie myéloïde chronique
> Dr Nathan Cantoni

Néoplasies myéloprolifératives
> Dr Adrian Schmidt

Leucémie myéloïde aiguë
> Dr Nicolas Bonadies

Myélome multiple
> Dr Jérôme Voegeli

Lymphomes et leucémie lymphoïde chronique
> Prof. Dr Christoph Renner

Syndromes myélodysplasiques
> Dr Sabine Blum

Depuis plus de cinquante ans, le congrès annuel de l'American Society of Hematology est un événement majeur dédié à l'échange scientifique dans le domaine de l'hématologie. Les sujets présentés dans cette édition de Hematology Notes donnent un petit aperçu du programme riche offert par le congrès. Ils se basent sur la sélection personnelle des auteurs.

Dans le domaine de la leucémie myéloïde chronique (LMC), le congrès a notamment été l'occasion d'aborder les possibilités d'optimisation des traitements et de présenter les dernières données concernant l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de tyrosine kinase ainsi que les résultats des études sur l'inhibiteur allostérique de BCR-ABL, ABL001.

Cette année, les néoplasies myéloprolifératives (NMP) n'ont pas été un thème privilégié. Les sujets les plus abordés ont été les validations de scores, la valeur pronostique des études de génétique moléculaire (NGS, Next Generation Sequencing) et l'optimisation des traitements.

Les progrès réalisés dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) se sont à nouveau révélés assez modestes en comparaison avec d'autres tumeurs hématologiques. Une approche épigénétique intéressante a toutefois été présentée: caractérisée par une modulation de la catalyse splicéosomale, elle montrait une

activité contre les néoplasies hématologiques avec mutations du splicéosome dans des modèles précliniques.

Actuellement, le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) bénéficie fortement du développement de nouvelles substances. Le Pr Dr Christoph Renner du Centre oncologique de Zurich résume dans une interview les principaux résultats obtenus dans ce domaine. Il aborde également les options immunothérapeutiques dans le traitement des lymphomes.

En ce qui concerne le myélome multiple, des données démontrant l'importance de la greffe de cellules souches comme traitement de première ligne chez les patients les plus jeunes ont été présentées, ainsi que les résultats actuels des études sur l'ixazomib chez les patients qui ne peuvent pas recevoir de greffe et sur le daratumumab et l'elotuzumab chez les patients récidivistes/réfractaires. Ces trois substances avaient reçu l'homologation FDA peu de temps avant le congrès.

En ce qui concerne le syndrome myélodysplasique (SMD), la nouvelle classification 2016 de l'OMS a notamment été abordée. Un modèle mathématique qui prévoit une réponse ou une absence de réponse à différents médicaments a également été présenté.

Dr Therese Schwender

Leucémie myéloïde chronique (LMC)

Dans le domaine de la LMC, l'ASH 2015 a notamment été l'occasion d'aborder les possibilités d'optimisation des traitements et de présenter les dernières données concernant l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de tyrosine kinase ainsi que les résultats des études sur l'inhibiteur allostérique de BCR-ABL, ABL001.

Les résultats finaux de l'étude OPTIM sur l'imatinib ont démontré que deux tiers des patients examinés avaient besoin d'une dose d'imatinib supérieure à 400 mg/jour pour atteindre le taux c_{min} visé de > 1000 ng/ml.¹ Un ajustement individuel des doses a mené au bout de 12 mois à des taux de RMM comparables à ceux des ITK de deuxième génération, sans pour autant entraîner d'augmentation des effets indésirables. Pour cette raison, les auteurs se prononcent en faveur d'une posologie personnalisée de l'imatinib. Les résultats finaux de l'étude ENEXTnd ont démontré qu'un traitement de première ligne par nilotinib à dosage optimisé (augmentation de 300 mg BID à 400 mg BID en cas de réponse peu satisfaisante ou d'échec du traitement) menait à une réduction rapide du niveau de BCR-ABL¹⁵.² La plupart des patients ont atteint une RMM au bout de 24 mois, dont $> 60\%$ avec augmentation de la dose en raison d'un effet insuffisant et $> 80\%$ avec réaugmentation après réduction de la dose.

ITK combinés avec un interféron pégylé

Dans le cadre de l'étude NordCML007, des patients atteints de LMC récemment diagnostiquée ont reçu, après un traitement de trois mois par dasatinib (100 mg/jour), l'interféron pégylé α 2b (pegIFN α 2b, 15 μ g/semaine pour les 3 mois suivants, puis 25 μ g/semaine par injection sous-cutanée).³ Trois mois après le début de l'administration de l'interféron, une hausse considérable des taux de RMM a pu être observée. À partir de ce moment, le nombre de patients avec une RMM ou une réponse plus profonde (MR⁴, MR^{4.5}) était constamment plus élevée que dans le cadre de l'étude Dasision, utilisée comme point de référence historique.⁴ Les épanchements pleuraux étaient rares (1 patient sur 40, degré 2).

Arrêt du traitement par ITK

Les données de l'étude 1 française sur l'arrêt de l'imatinib (STIM1) pour un suivi de 65 mois après l'arrêt du traitement chez des patients sans maladie résiduelle minimale détectable (UMRD – undetectable minimal residual disease – sur au moins deux ans) ont pu être présentées.⁵ Elles ont montré qu'une rechute moléculaire survenait la plupart du temps dans les 6 premiers mois suivant l'arrêt du traitement. Après 2 ans d'arrêt du traitement, plus aucune rechute moléculaire n'a été observée. Dans l'analyse multivariée, seul le score de risque de Sokal était associé à une probabilité significative de rechute moléculaire. La plupart des patients qui rechutaient présentaient à nouveau une UMRD après une reprise du trai-

tement. Récemment, un premier rapport sur le phénomène des douleurs musculosquelettiques après l'arrêt d'un traitement par ITK avait déjà été présenté.⁶ En analysant systématiquement les données de 428 patients des études STIM2 et EURO-SKI, Berger et al. ont remarqué qu'environ 23% d'entre eux avaient subi un syndrome de sevrage aux ITK (douleurs osseuses et articulaires, arthrite des extrémités supérieures, des épaules et de la colonne cervicale).⁷ Les douleurs semblaient apparaître pour tous les ITK. Il s'est avéré que des antécédents de douleurs ou de pathologies osseuses et articulaires et la durée du traitement par ITK créaient une prédisposition.

Stratégie en cas d'échec du traitement

Une étude a examiné l'influence d'un traitement par ponatinib en comparaison avec une greffe allogène de cellules souches sur l'évolution de la maladie chez des patients atteints de LMC, de LLA Ph+ et de mutation T315I.⁸ La comparaison rétrospective des données de l'étude PACE et du registre EBMT a permis de déduire que le ponatinib utilisé en cas de LMC (pas en cas de LLA Ph+ de novo) était associé à une survie globale bien plus longue que la greffe. Lors du congrès, les données de la première étude «in-human» avec l'inhibiteur de BCR-ABL, ABL001, ont été présentées.⁹ L'étude ouverte multicentrique sur l'augmentation des doses (10 à 200 mg BID, voie orale) a examiné des patients atteints de LMC dans la phase chronique ou accélérée de la pathologie, auparavant sous traitement fort (> 2 ITK). Les résultats obtenus aujourd'hui sont en faveur d'une pharmacocinétique de la substance proportionnelle à la dose. La dose maximale tolérée n'a pas encore été atteinte. Des toxicités pouvant limiter les doses sont apparues: une augmentation des lipases (degré 3), une arthralgie (degré 2) et un cas de syndrome coronarien aigu. Sur 5 patients présentant une rechute hématologique, tous ont atteint une rémission hématologie complète (CHR) en 3 mois. Neuf des 11 patients résistants présentant une rechute cytogénétique ont atteint sur la même période une réponse cytogénétique majeure (MCyR). Six d'entre eux ont présenté une réponse cytogénétique complète. Sur 17 patients résistants aux ITK atteints de BCR-ABL $> 0,1\%$ ¹⁵ au début de l'étude, 5 ont atteint une RMM. Une activité clinique a pu être déterminée sur toutes les mutations, y compris Y253H et V299L.

Pronostic

Pfirschmann et al. ont démontré que le score de survie de l'EUTOS était mieux adapté que le score Sokal pour pronostiquer la survie à long terme.¹⁰ Kok et al. ont quant à eux identifié et validé pour la première fois une signature 20 gènes qui permet d'identifier dès le diagnostic les patients qui risquent de ne pas obtenir de réponse moléculaire rapide (BCR-ABL¹⁵ $> 10\%$ après 3 mois) dans le cadre d'un traitement de première ligne par imatinib.¹¹

*Dr Nathan Cantoni,
Hôpital cantonal d'Aarau*

Néoplasies myéloprolifératives (NMP)

Les maladies myéloprolifératives n'ont pas joué de rôle majeur lors de l'ASH de cette année. Parmi les 4'500 interventions, 131 étaient dédiées aux NMP: 3 Educational Sessions, 30 présentations orales et 96 posters. Les sujets les plus abordés ont été les validations de scores, la valeur pronostique des études de génétique moléculaire (NGS, Next Generation Sequencing) et l'optimisation des traitements.

En plus des indices de risques et de symptômes usuels (DIPSS plus, IPSET, IWG-MRT, MPN-SAF TSS), la myélofibrose primaire (MF) présente aussi un indice génétique (GPSS) et moléculaire (MIPSS) (tab. 1). Comme le score IPSET habituel ne permet pas de faire assez bien la différence entre intermediate risk et high risk en cas de thrombocythémie essentielle, Barbui et al. ont proposé un indice IPSET révisé avec 4 nouveaux groupes de risques, en tenant compte du statut mutationnel Jak2 et des facteurs de risques cardiovasculaires (tab. 2).^{1, 2} Contrairement à la MF, pour la polycythémie vraie (PV) et la TE, il n'existe aucune corrélation entre score de symptôme et scores de risques pronostiques, c'est-à-dire que les patients à haut risque ne présentent pas forcément plus de symptômes!

Année	Nom	Paramètres	Groupes de risques	OS (mois)	Référence
2014	GPSS	Âge > 60 ans (2)	Low risk (0)	>204	Tefferi, Blood 2014;124:406
		Very high risk karyotype*(3)	Intermediate-1 (1-2)	108	
		High risk karyotype** (1)	Intermediate-2 (3-4)	60	
		Triple negative (2)	High risk (≥ 5)	26	
		JAK2 muté (2)			
		MPL muté (2)			
2014	MIPSS	Âge > 60 ans (1.5)	Low risk (0-0.5)	317	Vannucchi, Blood 2014;124(21):405
		Hb < 10 g/dl (0.5)	Intermediate-1	116	
		Tc < 200 G/l (1.0)	(1-1.5)	77	
		Symptômes const. (0.5)	Intermediate-2	23	
		Triple negative*** (1.5)	(2-3.5)		
		Jak2 ou MPL muté (0.5)	High risk (≥ 4)		
ASXL1 (0.5)					
SRSF2 (0.5)					

Tab. 1: Scores de risques pour la myélofibrose primaire

*caryotype monosomique, anomalies inv(3), i(17q), -7/7q-, 11q ou 12p.

**caryotype complexe non monosomique, 2 anomalies non very high risk, 5q-, +8, autres trisomies autosomiques sauf +9, autres anomalies singulières sans classification dans d'autres catégories de risques (c.-à-d. sans 20q-, 1q+, -Y, autres aberration de X ou Y, 13q-, +9).

*** négatif pour mutation Jak2, MPL et CALR.

Génétique moléculaire

Chez les patients atteints de MF, au sein d'un panel NGS avec 27 gènes étudiés par rapport à la survie, ceux qui présentaient les meilleurs résultats étaient ceux qui n'avaient pas d'autres mutations que la mutation conductrice, tandis que la présence de mutations ASXL1, CBL, RUNX1 et SRSF2 était défavorable.³

Une étude portant sur 502 patients atteints de TE de la base de données Mayo a montré que ceux atteints de mutations Jak2, MPL et CALR ainsi que de triple-negative avaient des pronostics identiques, mais que les patients atteints de TE à MPL muté présentaient le plus haut risque de fibrose.⁴

Année	Nom	MPN	Paramètres	Groupes de risques	OS (ans)	Référence
2012	IPSET	ET	Âge > 60 ans (2)	Low risk (0)	NR	Passamonti, Blood 2012; 120(6):1197-1201.
			Lc > 11 G/l (1)	Intermediate (1-2)	24.5	
			Anamnèse pour ET (1)	High risk (≥ 3)	13.8	
2015	Rev IPSET	ET	Ni A* ni B*, C*, D*	Very low risk	-	Barbui, ASH 2015 4055
			Seulement C* ou D*	Low risk	-	
			Seulement A* +/- D*	Intermediate	-	
			Seulement B* ou (A*+C*)	High	-	

Tab. 2: Score de risques pour la thrombocythémie essentielle

*A = Âge > 60 ans. B = Anamnèse avec ET. C = Jak2 muté. D = Facteurs de risques cardiovasculaires

Traitement

La mise à jour sur 5 ans de l'étude COMFORT-II a confirmé, également sur le long terme, le bénéfice durable du ruxolitinib (déjà utilisé depuis plusieurs années) par rapport au meilleur traitement disponible, notamment pour la réduction de la taille de la rate.⁵ Dans le cadre de l'étude PERSIST-1, le pacritinib (inhibiteur de Jak2/FLT3) a permis d'obtenir une réponse positive et sûre (réduction de la taille de la rate et amélioration des symptômes, notamment) chez des patients atteints de MF intermediate/high-risk, quel que soit leur sous-groupe, même chez les patients atteints de thrombopénie sévère.⁶ Une étude danoise de phase II a suscité beaucoup d'attention en combinant le ruxolitinib et l'interféron pégylé en cas de PV ou de MF à forte prolifération. Elle a permis de démontrer une grande activité, même chez les patients déjà traités par interféron.⁷ Plusieurs posters et présentations traitaient du rôle de l'interféron. En résumé, ils ont démontré que l'interféron représentait aussi une alternative valable pour le traitement des néoplasies myéloprolifératives, même à l'ère des inhibiteurs de Jak.

Dr Adrian Schmidt,
Hôpital municipal de Triemli, Zurich

Références: 1. Cedrone M et al. Application of the International Prognostic Score of Thrombosis for Essential Thrombocythemia(ET) (IPSET-Thrombosis) in a Cohort of ET Patients: Experience from Gruppo Laziale for Myeloproliferative Ph Negative Neoplasms. ASH 2015, Abstract 2821. 2. Barbui T et al. Practice-Relevant Revision of Ipset-Thrombosis Based on 1019 Patients with WHO-Defined Essential Thrombocythemia. ASH 2015, Abstract 4055. 3. Tefferi A et al. A 27-Gene NGS Panel in Primary Myelofibrosis Identifies ASXL1, CBL, RUNX1 and SRSF2 Mutations As Being Unfavorable and Absence of Any Non-Driver Mutation As Being Favorable to Survival. ASH 2015, Abstract 350. 4. Elala Y et al. Driver Mutations and Prognosis in 502 Patients with Essential Thrombocythemia. ASH 2015, Abstract 1599. 5. Harrison CN et al. Long-Term Efficacy and Safety in COMFORT-II, a Phase 3 Study Comparing Ruxolitinib with Best Available Therapy for the Treatment of Myelofibrosis: 5-Year Final Study Results. ASH 2015, Abstract 59. 6. Vannucchi AM et al. Analysis of Outcomes By Patient Subgroups in Patients with Myelofibrosis Treated with Pacritinib Vs Best Available Therapy (BAT) in the Phase III Persist-1 Trial. ASH 2015, Abstract 58. 7. Mikkelsen SU et al. Safety and Efficacy of Combination Therapy of Interferon-Alpha2 + JAK1-2 Inhibitor in the Philadelphia-Negative Chronic Myeloproliferative Neoplasms. Preliminary Results from the Danish Combi-Trial – an Open Label, Single Arm, Non-Randomized Multicenter Phase II Study. ASH 2015, Abstract 824.

Leucémie myéloïde aiguë (LMA)

Le chapitre sur la LMA pourrait s'intituler «Des chimiothérapies aux traitements ciblés: un parcours semé d'embûches». En effet, les progrès thérapeutiques pour la LMA restent plutôt mitigés en comparaison avec le grand nombre de nouveaux médicaments contre le myélome multiple autorisés par la FDA en 2015.

Il est toujours aussi difficile d'améliorer le taux de rémission du traitement standard 3+7, décrit pour la première fois en 1973 par Yates comme un traitement de première ligne. En raison du taux de rechute de 30 à 70% et des options de traitement limitées inhérentes, notamment pour les patients âgés atteints de LMA, le besoin de nouveaux traitements reste très important.

Traitements cytotoxiques

Dans le cadre d'une étude de phase 3 menée auprès de patients âgés (≥ 60 ans), atteints de LMA, la clofarabine en tant que monothérapie (clo 30 mg/m² d1-d5) s'est avérée inférieure à un traitement standard par daunorubicine et araC (ind: dauno 60 mg/m² d1-d3/araC 100 mg/m² d1-d7; cons: araC 1.5 mg/m² 2x/d).¹ Chez les patients à haut risque, les résultats étaient cependant identiques. L'usage possible de traitements à base de clofarabine chez des patients à haut risque a en outre été étayé par une étude de phase 2 (étude Alpha-0702/Clara).² Ici, chez les patients présentant une première réponse complète et sans donneur compatible, la clofarabine a été combinée avec l'araC à dose intermédiaire et le G-CSF (CLARA: clo 30 mg/m² d2-d6/araC 1 g/m² d1-d5/G-CSF priming) et comparé avec un traitement araC fortement dosé (HiDAC 3 g/m²/12 h). Dans le bras à base de clofarabine, la survie sans rechute (RFS) s'est avérée supérieure à celle du bras standard, mais pas la survie globale (OS) après évaluation pour une transplantation allogène de cellules souches du sang. La RFS sur 2 ans s'élevait à 52.1% (95% CI 40–68%) dans le bras CLARA vs. 30.5% (20–46%) dans le bras HiDAC (HR, 0.62 [0.39–0.99]; p= 0.042).

Traitements ciblés

La LPA se trouve au premier rang en matière de traitements ciblés. Dans l'étude LPA de 2006 présentée à l'ASH, une étude de phase 3 avec participation suisse, les combinaisons IDA/araC, IDA/ATO et IDA/ATRA ont été étudiées de manière randomisée après une induction avec ATRA/IDA/araC dans la consolidation.³ L'incidence cumulée de rechute (CIR) sur 5 ans s'élevait à 3.89%, 0% et 7.41% (p=0.03) et l'OS sur 5 ans à 93.6%, 92.8% et 91.9% (p=ns). Cette étude a continué à utiliser des substances cytotoxiques mais l'absence de rechute sous ATO était exceptionnelle. Dans le cadre de l'étude CALGB10603/RATIFY effectuée chez des patients jeunes (18–60 ans) atteints de LMA avec mutation FLT3, l'inhibiteur multikinase midostaurine (50 mg 2x/d d8-d22) a permis d'augmenter nettement les taux d'OS et de parvenir à une

survie sans événement.⁴ La midostaurine est un inhibiteur de FLT3 peu sélectif («dirty»). De nouvelles substances avec une plus grande sélectivité sont actuellement testées dans le cadre d'études cliniques de phase 1 et 2 (quizartinib, crenolanib, gilteritinib et FF10101). L'étude RATIFY a dû faire face à d'importants défis logistiques et a duré 10 ans au total. Elle souligne les défis qui se présenteront aux études sur les nouveaux traitements ciblés à l'avenir. De plus en plus de cibles moléculaires seront présentes dans des sous-groupes de plus en plus réduits de patients atteints de LMA, ce qui continuera à augmenter les obstacles logistiques.

Rôle des traitements épigénétiques

La présentation d'un nouveau concept thérapeutique a été l'un des temps forts de l'ASH de cette année. Ce concept se caractérise par une modulation de la catalyse splicéosomale et montrait une activité contre les néoplasies hématologiques avec mutations du splicéosome dans des modèles précliniques.⁵ De plus, des substances ont été présentées (trametinib, binimetinib, selumetinib, pimasertib), qui répriment la voie de signalisation RAS par une inhibition des MEK et qui peuvent donc représenter une option thérapeutique dans le cadre de LMA à mutation RAS.

Marqueurs pronostiques et prédictifs

De nombreux groupes ont également présenté des travaux sur un possible usage pronostique et prédictif de nombreuses mutations conductrices somatiques. À chaque fois, ces marqueurs moléculaires ont dû être interprétés dans le contexte du traitement correspondant. Les chimiothérapies par exemple présentent d'autres marqueurs prédictifs négatifs qu'une transplantation allogène de cellules souches du sang (TP53, NRAS, U2AF1 et IDH2). Les efforts conjugués de communautés de travail internationales doivent permettre d'analyser plusieurs milliers de cas de SMD et de LMA bien annotés avec des données génétiques, afin de pouvoir établir des modèles prédictifs personnalisés.⁶

Conclusions

La mise en œuvre hésitante de nouvelles options de traitement contraste fortement avec les nombreuses études et publications qui ont identifié et caractérisé des mécanismes moléculaires, des cibles potentielles et des marqueurs pronostiques/prédictifs dans le cadre de la LMA. L'étude RATIFY a en outre montré que la planification et la réalisation d'études cliniques sur des traitements ciblés se trouvent confrontées à d'importants défis logistiques. Ils ne peuvent être surmontés que par des groupes d'études coordonnés et qui coopèrent à une échelle internationale afin de pouvoir également mettre en œuvre la vision d'une «Precision Medicine» à l'avenir.

*Dr Nicolas Bonadies,
Inselspital, Berne*

«Le traitement de la LLC bénéficie dans une large mesure des innovations»



La leucémie lymphoïde chronique (LLC) était l'un des thèmes principaux du congrès d'Orlando. Dans un entretien, le Pr Dr Christoph Renner du Centre oncologique de Zurich & Hirslanden, Zurich, résume les temps forts de ce domaine et s'intéresse aussi à différentes innovations concernant le

traitement des lymphomes.

Pr Renner, quels ont été pour vous les temps forts de l'ASH dans le domaine de la LLC?

Le traitement de la LLC profite largement du développement de nouveaux inhibiteurs qui bloquent de manière ciblée les voies de signalisation activées (surtout les kinases) et qui permettent ainsi d'atteindre des taux de rémission inédits, même lorsque la situation cytogénétique n'est pas favorable. Ainsi, en traitement de première ligne chez les patients de plus de 65 ans atteints de LLC, l'inhibiteur de BTK ibrutinib s'est avéré supérieur au chlorambucil. La différence de survie sans progression après 18 mois était de 93,9% sous ibrutinib contre 44,8% sous chlorambucil – donc très importante – et a mené à une différence significative de survie globale en 24 mois de 97,8% contre 85,3%. À l'avenir, les nouveaux inhibiteurs de BTK, comme l'ACP-196, vont enrichir encore plus notre sélection de telles substances. Ainsi, chez 61 patients atteints de LLC récidiviste/réfractaire, des taux de réponse impressionnants ont été atteints, et notamment parmi les sous-groupes non favorables sur le plan cytogénétique (del17p) ou chez les patients déjà traités par l'inhibiteur de PI3K idelalisib. Au moment de la présentation, avec un suivi max. de 14 mois, aucun patient ne présentait encore de progression de la maladie.

Pourrait-il y avoir d'autres options pour des lignes de traitement à l'avenir?

Si une progression devait se présenter après le traitement par inhibiteur de BTK, nous pourrions recourir aux inhibiteurs de BCL-2 comme le venetoclax, qui semblent atteindre des taux de réponse élevés de plus de 50%. Cette évolution montre aussi que les chimiothérapies généralement pratiquées pour le traitement de la LLC vont jouer un rôle de plus en plus minime.

Quel rôle joue l'immunothérapie en cas de LLC ou de lymphome?

Heureusement, des résultats concluants sur l'immunothérapie ont pu être présentés lors du congrès. Le

lymphome de Hodgkin est un exemple typique dans ce domaine, car les cellules de Reed-Sternberg surexpriment nettement PD-L1/ L2 et bloquent ainsi les cellules T infiltrant la tumeur sur la liaison à l'antigène PD1. Cette suppression immunitaire est à nouveau atténuée par l'utilisation d'anticorps qui bloquent PD1. Une étude menée auprès de 31 patients déjà sous traitement fort atteints d'un lymphome de Hodgkin a permis d'obtenir un taux global de réponse de 65%, dont 16% avec une réponse complète et 48% avec une réponse partielle. La tolérance a été excellente et des pathologies redoutées en raison de la longue durée du traitement, comme des pneumopathies/pneumonies, ne sont apparues que rarement (fréquence de 5%).

Une autre forme de l'immunothérapie repose sur le principe du transfert de récepteurs, essentiellement dans des cellules T autologues, appelées cellules CAR T. Ainsi, les cellules T propres acquièrent une nouvelle spécificité et lorsqu'elles sont dirigées contre l'antigène CD19, elles peuvent par exemple éliminer efficacement des lymphomes à cellules B. Cette nouvelle technologie a permis d'obtenir un taux de réponse de 50% après une seule application chez des patients atteints de DLBCL avancé ou de lymphome folliculaire. Tous les patients atteints de DLBCL avec rémission complète, c'est-à-dire environ 40%, sont toujours sains 12 mois après le traitement.

Concernant la DLBCL, d'autres résultats des deux études REMoDL-B et PYRAMID ont été présentés. Comment les évaluez-vous?

Les résultats de ces deux études ne sont certes pas très optimistes, mais très importants pour le développement de futures stratégies de traitement du DLBCL. Les deux études se basent sur la supposition que les DLBCL de sous-type ABC présentent un pronostic plus mauvais que ceux de sous-type GCB, et qu'en raison d'une suractivation de la voie de signalisation NF- κ B, le sous-type ABC tire profit de l'utilisation supplémentaire d'un inhibiteur du protéasome (dans les deux cas, c'est le bortezomib qui a été utilisé) combinée à une chimiothérapie R-CHOP standard. Les deux études ont cependant montré que l'ajout de bortezomib n'apportait aucune valeur en ce qui concerne le taux de réponse ou la survie sans progression. Et il est sûrement encore plus important de souligner également qu'il n'existe aucune différence entre ABC et GCB pour tous les paramètres (qu'il s'agisse du taux de réponse ou de la survie globale ou sans progression), même pour les sous-groupes définis par l'IPI.

Pr Renner, merci beaucoup pour cet entretien.

Les abstracts abordés sont mentionnés à la page 8.

Myélome multiple

Les deux semaines précédant le congrès de l'ASH ont vu le daratumumab, l'elotuzumab, et l'ixazomib être admis par la FDA en moins de 15 jours. Une véritable manne, si l'on considère par exemple que, pour le syndrome myélodysplasique aucune nouvelle molécule n'a été acceptée par la FDA depuis l'azacitidine.

Myélome en première ligne éligible pour autogreffe

Pour le traitement de première ligne, chez des patients éligibles, l'autogreffe de moelle osseuse est toujours d'actualité. L'étude de phase III de Michel Attal et al. a comparé chez des patients de moins de 65 ans, l'association lénalidomide, bortézomib et dexaméthasone (RVD) pour 8 cycles, versus 3 cycles de RVD suivis d'une intensification par melphalane 200 mg/m², suivie de deux cycles de RVD de consolidation, complété dans les deux groupes par une maintenance de lénalidomide 10 à 15 mg par jour.¹ Les résultats sont significativement en faveur de la greffe de moelle osseuse, avec une survie sans progression à trois ans de 61% versus 48%, concernant tous les sous-groupes. La survie globale est très élevée dans les deux groupes (88%) mais similaire. Le taux de réponse complète est supérieur dans le groupe auto-greffe (58% versus 46%). Chez les patients de moins de 65 ans, l'autogreffe de moelle osseuse semble rester la règle.

En ce qui concerne l'induction avant autogreffe, l'association VCD (bortézomib, cyclophosphamide, dexaméthasone) doit être abandonnée au profit de l'association bortézomib, thalidomide et dexaméthasone.² En effet, le taux de VGPR post autogreffe est significativement plus élevé dans le groupe VTD. Dans le groupe thalidomide, on n'a retrouvé que 4% de polyneuropathie, cet effet secondaire de la thalidomide et du bortézomib, n'est donc pas réhibitoire.

Un traitement de consolidation ou entretien après autogreffe est indispensable: selon Cornell et al.³ Une étude rétrospective montre que cela permet d'obtenir, non seulement plus de RC mais surtout une survie sans progression bien meilleure à 3 ans (55% versus 39%). Reste à savoir selon quel schéma (consolidation versus maintenance, ou les 2) avec quelles molécules et pour quelle durée.

Myélome en première ligne non éligible pour autogreffe

Dans le futur, il semblera quasiment impossible d'éviter une triple association comportant un IMiD, un inhibiteur du protéasome, et comme toujours, la dexaméthasone. Dans la comparaison bortézomib, lénalidomide, dexaméthasone low dose (VRd) versus lénalidomide, dexaméthasone low dose (Rd) l'association VRd montre non seulement une augmentation nette de la survie sans pro-

gression (43 mois contre 31 mois), mais également de la survie globale (non atteinte vs 63 mois).⁴

La combinaison complètement orale de ixazomib (inhibiteur du protéasome oral), cyclophosphamide et dexaméthasone low dose (lCd) permet d'obtenir 80% de réponse globale avec 27% de CR+VGPR.⁵

Myélome en rechute/ réfractaire

Dans l'analyse de Usmani et al. il s'agit de patients ayant rechuté ou étant réfractaires à deux traitements préalables, incluant inhibiteur du protéasome et IMiD.⁶ Le daratumumab (anticorps monoclonal anti-CD38) en monothérapie permet d'obtenir 31% de réponse globale, dont 1.4% de CR et 8.1% de VGPR. Cela semble très prometteur, et sera probablement encore plus efficace en combinaison avec d'autres molécules. L'étude phase III Eloquent 2 compare l'elotuzumab (anticorps anti SLAMF-7) associé au lénalidomide et à la dexaméthasone low dose (ERd) versus lénalidomide et dexaméthasone low dose (Rd).⁷ La triple association permet d'obtenir une diminution significative de 30% des risques de progression de la maladie ou de décès. La réponse globale de ERd est de 79% versus 66% pour le bras Rd et ceci sans toxicité supplémentaire. La survie sans progression à 3 ans est de 26% pour ERd versus 18% pour Rd, avec une survie sans progression médiane de 19.4 mois et une survie globale de 43.7 mois. L'analyse de Avet-Loiseau et al. compare le pronostic selon la cytogénétique chez des patients inclus dans Aspire (carfilzomib-léналidomide-dexaméthasone, KRd, versus léналidomide-dexaméthasone low dose, Rd).⁸ Pour les profils à haut risque, la survie sans progression est de 23.1 mois pour KRd contre 13.9 mois pour Rd (risque standard 29.6 contre 19.5 mois pour Rd). Avantage observé non seulement avec la del 17p mais également, chose plus rare, avec la translocation 4/14. Dans l'étude tourmaline (Moreau abst 727), Moreau compare Ixazomib/rev/dex à rev/dex. Cette triple association orale est supérieure en terme de PFS (20,6 mois versus 14,7), sans augmentation des effets secondaires.

Amyloïdose AL primaire

Enfin, en ce qui concerne l'amyloïdose AL il faut noter les résultats spectaculaires de l'adjonction de la doxycycline pendant plus de 6 mois au traitement habituel de la gammopathie, probablement par une diminution de la toxicité et de l'inflammation dues aux chaînes légères au niveau du myocarde.⁹

*Dr Jérôme Voegeli,
Hématologue fmh/famh, La Chaux-de-Fonds*

Syndrome myélodysplasique (SMD)

Dans le domaine du SMD, l'ASH a été l'occasion d'aborder notamment la nouvelle classification 2016 de l'OMS. De plus, un modèle mathématique qui prévoit une réponse ou une absence de réponse à différents médicaments a été présenté. Et enfin, des données sur la combinaison de la 5-azacitidine avec l'inhibiteur NF-kB birinapant ont été présentées.

Lors d'une Educational Session, Daniel Arber a parlé de la nouvelle classification 2016 de l'OMS, dans laquelle la nomenclature des cytopénies sera placée sur les dysplasies.¹ Pour les SMD à bas risque avec sidérobastes en couronne, une nouvelle différenciation sera faite entre les cas avec une seule ou plusieurs lignées cellulaires dysplasiques. Le diagnostic peut aussi être établi en cas de mutation SF3B1 positive si l'on ne trouve que 5 à 14 % de sidérobastes en couronne. Pour la définition d'un syndrome 5q-, une nouvelle aberration génétique sera acceptée à l'avenir, à l'exception d'une monosomie 7 (tab. 1).

2008	2016
RCUD (avec indication de la lignée cellulaire cytopénique)	MDS with single lineage dysplasia
RARS (une lignée cellulaire, ≥15% de sidérobastes en couronne)	MDS with ring sideroblasts with single lineage dysplasia MDS with ring sideroblasts with multilineage dysplasia (Diagnose auch bei Ringsideroblasten 5–14%, wenn SF3B1 positiv)
RCMD	MDS with multilineage dysplasia
RAEB-1	MDS with excess blasts-1
RAEB-2	MDS with excess blasts-2
MDS-U	MDS-U
MDS 5q-	MDS with isolated del(5q) (diagnostic également avec une nouvelle aberration chromosomique, à l'exception de la monosomie 7).

Tab. 1: Comparaison des classifications de l'OMS 2008 et 2016

Les leucémies aiguës érythroblastiques avec plus de 50% de stades préliminaires érythroïdes sont classées comme SMD en fonction du taux absolu de blastes. Les modifications qui n'ont pas été incluses dans la nouvelle classification sont par exemple:

- l'augmentation de la limitation de 10% pour les dysplasies dans une lignée cellulaire,
- l'augmentation du pourcentage pour la définition d'une LMA à 30% de blastes,
- la différenciation entre 0 à 2 et 2 à 5% de blastes. Elles ont été considérées comme difficilement reproductibles.

Les immunophénotypages ne seront effectués qu'en complément et ne seront toujours pas un critère de diagnostic.

Pronostic

Aziz Nazha a proposé d'élargir l'IPSS-R et d'y inclure les mutations génétiques.² Dans l'analyse multivariée, les mutations importantes étaient EZH2, SF3B1 et TP53. L'IPSS-R «molecular» différencie 4 catégories de risques (low, INT-1, INT-2 et high) et a été validé dans une cohorte séparée. Le score est dynamique et peut être utilisé pour le SMD primaire et secondaire ainsi que pour la LMMC. Il est calculé comme suit:

$$\text{âge} \times .04 + \text{score IPSS-R} \times .3 + \text{EZH2} \times .7 + \text{SF3B1} \times .5 + \text{TP53} \times 1$$

Cindy Medina a présenté un modèle thématique qui prévoit une réponse ou une absence de réponse à différents médicaments.³ Cette approche intéressante est désormais validée dans une étude de validation prospective et une étude de phase 2 randomisée chez des patients récidivistes et réfractaires.

Traitement

Thomas Prebet a présenté un rapport sur ce qui advenait des patients après échec du traitement par lenalidomid.⁴ Ici, chez 203 patients atteints de 5q-, un taux de survie global (OS) médian de 31 mois a été observé. Chez 222 patients sans 5q-, l'OS s'élevait à 40 mois, sans avantage significatif d'une greffe allogène. Aristoteles Giagounidis a présenté des données sur l'utilisation du luspatercept.⁵ Chez des patients atteints de SMD low et INT-1, la substance a permis d'obtenir une augmentation durable de l'Hb et une diminution du besoin de transfusion, surtout chez les patients qui présentent des sidérobastes en couronne. Une étude toujours en cours avec eltrombopag chez des patients atteints de SMD low et INT-1 montre que le médicament est bien toléré par ces patients, que les nombres de thrombocytes augmentent (en moyenne de 18 à 44 x 10⁹/l) – et ce durablement – et qu'il n'y a pas de rapport avec une progression, un passage à la MLA ou une fibrose de la moelle osseuse.⁶ Short et al. ont montré que l'utilisation de substances hypométhylantes faiblement dosés chez des patients low et INT-1 était possible et efficace.⁷ Pour cela, les patients ont été traités soit par decitabine 20 mg/m² ou 5-azacitidine (5-Aza) 75 mg/m² pendant 3 jours toutes les 4 semaines. Le taux global de réponse s'élevait ici à 59% avec un taux de réponse complète de 36%. Cette méthode pourrait donc représenter un concept pour les patients spéciaux du groupe à faible risque qui sont par exemple dépendants des transfusions. Enfin, Borthakur et al. ont étudié la combinaison de 5-Aza avec birinapant, un inhibiteur de NF-kB.⁸ L'étude actuelle de phase 1 montre que la combinaison est bien tolérée et qu'après le premier cycle, on observe une réduction nette des blastes dans la moelle osseuse. Actuellement, une étude de phase 2 est en cours pour tester la combinaison contre 5-Aza en monothérapie.

Dr Sabine Blum,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

Vous trouverez les références à la page 8.

Références des pages 2, 4, 5, 6 et 7

«Leucémie myéloïde chronique (LMC)»

1. Rousselot P et al. Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study. ASH 2015, Abstract 133.
2. Hughes TP et al. Dose-Optimized Nilotinib (NIL) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Final Results from ENESTnd Study. ASH 2015, Abstract 344.
3. Hjorth-Hansen H et al. Safety and Efficacy of Addition of Pegylated Interferon alpha2b to Standard Dose Dasatinib in Newly Diagnosed Chronic Phase CML Patients. ASH 2015, Abstract 477.
4. Kantarjian H et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010;362(24):2260-70.
5. Etienne G et al. Long-Term Follow-up of the French 1 Stop Imatinib Study (STIM1) in Chronic Myeloid Leukemia Patients. ASH 2015, Abstract 345.
6. Richter J et al. Musculoskeletal pain in patients with chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib: a tyrosine kinase inhibitor withdrawal syndrome? J Clin Oncol 2014;32:2821-3.
7. Berger MG et al. Osteoarticular Pain after Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI): A French Cohort. ASH 2015, Abstract 137.
8. Nicolini FE et al. The Impact of Ponatinib Versus Allogeneic Stem Cell Transplant (SCT) on Outcomes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL) with the T315I Mutation. ASH 2015, Abstract 480.
9. Ottmann OG et al. ABL001, a Potent, Allosteric Inhibitor of BCR-ABL, Exhibits Safety and Promising Single-Agent Activity in a Phase I Study of Patients with CML with Failure of Prior TKI Therapy. ASH 2015, Abstract 138.
10. Pfirrmann M et al. The EUTOS Survival Score Is Preferable over the Sokal Score for Prognosis of Long-Term Survival of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. ASH 2015, Abstract 595.
11. Kok CH et al. 20 Gene Expression Signature That Predicts Early Molecular Response Failure in Chronic Phase CML Patients Treated with Frontline Imatinib. ASH 2015, Abstract 596

«Leucémie myéloïde aiguë (LMA)»

1. Foran JM et al. North American Leukemia, Intergroup Phase III Randomized Trial of Single Agent Clofarabine As Induction and Post-Remission Therapy, and Decitabine As Maintenance Therapy in Newly-Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Older Adults (Age ≥60 Years): A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2906). ASH 2015, Abstract 217.
2. Thomas X et al. Clofarabine-Based Consolidation Improves Relapse-Free Survival of Younger Adults with Non-Favorable Acute Myeloid Leukemia (AML) in First Remission: Results of the Randomized ALFA-0702/Clara Study (NCT 00932412). ASH 2015, Abstract 218.
3. Aedes L et al. Is Arsenic Trioxide (ATO) Required in the Treatment of Standard Risk Newly Diagnosed APL? Analysis of a Randomized Trial (APL 2006) By the French Belgian Swiss APL Group. ASH 2015, Abstract 451.
4. Stone RM et al. The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin Prolongs Survival Compared with Placebo in Combination with Daunorubicin/Cytarabine Induction, High-Dose Consolidation, and As Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients Age 18-60 with FLT3 Mutations: An International Prospective Randomized P-Controlled Double-Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]). ASH 2015, Abstract 6.
5. Lee SCW et al. Therapeutic Targeting of Spliceosomal Mutant Myeloid Leukemias through Modulation of Splicing Catalysis. ASH 2015, Abstract 4.
6. Gerstung M et al. Personally Tailored Risk Prediction of AML Based on Comprehensive Genomic and Clinical Data. ASH 2015, Abstract 85

«Le traitement de la LLC bénéficie dans une large mesure des innovations»

Les abstracts mentionnés:

1. Tedeschi A et al. Results from the International, Randomized Phase 3 Study of Ibrutinib Versus Chlorambucil in Patients 65 Years and Older with Treatment-Naïve CLL/SLL (RESONATE-2TM). ASH 2015, Abstract 495.
2. Byrd JC et al. The Bruton Tyrosine Kinase (Btk) Inhibitor ACP-196: Marked Activity in Relapsed/Refractory CLL with a Favorable Safety Profile. ASH 2015, Abstract 831.
3. Jones et al. Preliminary Results of a Phase 2, Open-Label Study of Venetoclax (ABT-199 / GDC-0199) Monotherapy in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia Relapsed after or Refractory to Ibrutinib or Idelalisib Therapy. ASH 2015, Abstract 715.
4. Armand P et al. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Safety, Efficacy, and Biomarker Assessment. ASH 2015, Abstract 584.
5. Schuster SJ et al. Sustained Remissions Following Chimeric Antigen Receptor Modified T Cells Directed Against CD19 (CTL019) in Patients with Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas. ASH 2015, Abstract 183.
6. Davies AJ et al. A Prospective Randomised Trial of Targeted Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Based upon Real-Time Gene Expression Profiling: The Remod-B Study of the UK NCRI and SAKK Lymphoma Groups (SRCTN51837425). ASH 2015, Abstract 812.
7. Leonard JP et al. Randomized Phase 2 Open-Label Study of R-CHOP ± Bortezomib in Patients (Pts) with Untreated Non-Germinal Center B-Cell-like (Non-GCB) Subtype Diffuse Large Cell Lymphoma (DLBCL): Results from the Pyramid Trial (NCT00931918). ASH 2015, Abstract 811.

«Myélome multiple»

1. Attal M et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myélome. ASH 2015, abstract 391.

Hematology Notes Editorial Board 2014/2015

Rédacteur en chef

Dr Christian Taverna (Myélome)

Rédacteurs

Dr Sabine Blum (SMD)

PD Dr Georg Stüssi (LMA, LMC)

Dr Nathan Cantoni (NMP)

PD Dr Dominik Heim (LMC)

Dr Urs Hess (NMP)

Dr Jean-François Lambert (LMA)

Dr Thomas Matthes (myélome)

Pr Dr Christoph Renner (lymphomes & LLC)

Pr Dr Mathias Schmid (SMD)

Dr Jeroen Goede (lymphomes & LLC)

2. Moreau P et al. Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone (VTD) Is Superior to Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VCD) Prior to Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with De Novo Multiple Myeloma. Results of the Prospective IFM 2013-04 Trial. ASH 2015, abstract 393.
3. Cornell RF et al. Post-Transplant Therapy Is More Important Than Induction Regimen Choice in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (AHCT) Recipients for Multiple Myeloma (MM). ASH 2015, Abstract 396.
4. Durie B et al. Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Vs. Lenalidomide and Dexamethasone in Patients (Pts) with Previously Untreated Multiple Myeloma without an Intent for Immediate Autologous Stem Cell Transplant (ASCT): Results of the Randomized Phase III Trial SWOG S0777. ASH 2015, abstract 25.
5. Dimopoulos MA et al. Randomized Phase 2 Study of the All-Oral Combination of Investigational Proteasome Inhibitor (PI) Ixazomib Plus Cyclophosphamide and Low-Dose Dexamethasone (iCd) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Transplant-Ineligible. ASH 2015, abstract 26.
6. Usmani S et al. Clinical Efficacy of Daratumumab Monotherapy in Patients with Heavily Pretreated Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. ASH 2015, abstract 29.
7. Dimopoulos MA et al. Eloquent-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - 3-Year Safety and Efficacy Follow-up. ASH 2015, abstract 28.
8. Avet-Loiseau H et al. Efficacy and Safety of Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Vs Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Relapsed Multiple Myeloma Based on Cytogenetic Risk Status: Subgroup Analysis from the Phase 3 Study ASPIRE. ASH 2015, abstract 731.
9. Wechalekar A et al. Oral Doxycycline Improves Outcomes of Stage III AL Amyloidosis - a Matched Case Control Study. ASH 2015, abstract 732.

«Syndrome myélodysplasique (SMD)»

1. Arbor DA, Hasserjian RP. Reclassifying Myelodysplastic Syndromes: What's Where in the New WHO and Why. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2015 Dec 5;2015(1):294-8.
2. Nazha A et al. The Revised International Prognostic Scoring System „Molecular“ (IPSS-Rm), a Validated and Dynamic Model in Treated Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). ASH 2015, Abstract 607.
3. Medina C et al. Predicting MDS Response to Drug Therapies Based on a New Method of Interpreting the MDS Mutanome. ASH 2015, Abstract 96.
4. Prebet T et al. Outcome of Patients Treated for Myelodysplastic Syndromes after Failure of Lenalidomide Therapy. ASH 2015, Abstract 95.
5. Giagounidis A, et al. Luspatercept Treatment Leads to Long Term Increases in Hemoglobin and Reductions in Transfusion Burden in Patients with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndromes (MDS): Preliminary Results from the Phase 2 PACE-MDS Extension Study. ASH 2015, Abstract 92.
6. Oliva E et al. Eltrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia of Low and Intermediate-1 IPSS Risk Myelodysplastic Syndromes: Interim Results on Efficacy, Safety and Quality of Life of an International, Multicenter Prospective, Randomized, Trial. ASH 2015, Abstract 91
7. Short N et al. Low-Dose Hypomethylating Agents (HMAs) Are Effective in Patients (Pts) with Low- or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): A Report on Behalf of the MDS Clinical Research Consortium. ASH 2015, Abstract 94.
8. Borthakur G et al. A Phase 1b Study of Birinapant in Combination with 5-Azacitidine in Patients with Myelodysplastic Syndrome Who Are Naïve, Refractory or Have Relapsed to 5-Azacitidine. ASH 2015, Abstract 93.

Des suggestions ou des remarques?

Adressez-vous directement à la rédaction: Pomcanys Marketing AG, romy.spielmann@pomcanys.ch

Cette newsletter bénéficie d'un soutien inconditionnel. Le contenu de la newsletter a été élaboré par les auteurs, avec assistance rédactionnelle, et reflète la sélection personnelle des auteurs.

Rédaction: Pomcanys's Marketing AG, www.pomcanys.ch

