

Mi 2024

Des avancées récentes dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancers du sang, et des progrès de la recherche dans la compréhension des mécanismes complexes comme ceux qui sous-tendent la résistance au traitement et/ou les rechutes, ont été annoncés dans différents congrès d'hématologie en 2024.

Calendrier

Mars 2024 – Paris : Congrès de la Société Française d'Hématologie (SFH)

Juin 2024 – Madrid : Congrès de la Société Européenne d'Hématologie (EHA)

Juin 2024 - Chicago : Réunion de la société américaine d'oncologie clinique

A venir en décembre 2024 – San Diego : Congrès de la Société Américaine d'Hématologie (ASH)

Préalable : Importance des essais cliniques et évolution des technologies « omiques »

Les groupes coopérateurs de médecins et/ou biologistes spécialistes de l'Hématologie participent activement à la recherche clinique : participation collaborative aux essais cliniques, accès aux cohortes de données cliniques et conduisent des projets recherche.

Concernant les technologies « omiques », leur sensibilité a augmenté notamment pour le séquençage à haut débit permettant d'identifier une diversité de mutations dans les cellules sanguines leucémiques s'avérant d'une grande importance diagnostique ou pronostique.

Enfin, pour un bénéfice du séquençage à haut débit pour tous, la médecine génomique est en train de changer profondément la prise en charge des patients. Pour s'assurer que tous les patients sur le territoire soient traités équitablement, la France lance le Plan France Médecine Génomique 2025 : prévenir, diagnostiquer, soigner les patients en profitant de la révolution génomique pour identifier des variations, possibles cibles thérapeutiques

Tel est l'espoir porté par le séquençage à haut débit.

Ce qui a attiré notre attention :

LAM

- ✓ **La chimiothérapie Intensive reste le traitement de choix des sujets âgés souffrant de LAM mutés NPM1 (Thomas Cluzeau – Nice)**

Les patients atteints de LAM avec mutation *NPM1* ont un pronostic favorable selon l'*ELN*). Ils répondent bien à la chimiothérapie Intensive (CI) et peuvent majoritairement échapper à l'allogreffe de Cellules Souche Hématopoïétiques (CSH). Chez les sujets âgés, le traitement VEN/AZA associant l'*Azacidine* et le *Vénétoclax* donne également de bons résultats.

Compte tenu du prix à payer en termes de toxicité pour la chimiothérapie intensive, on a cherché à savoir si un traitement par la combinaison AZA/VEN pouvait être privilégiée chez les sujets âgés.

Dans une étude internationale multicentrique, 221 patients LAM mutés pour *NPM1* nouvellement diagnostiqués ont été inclus, ont reçu une chimiothérapie Intensive (CI) et 74 ont reçu AZA /VEN. Les 2 groupes avaient une différence significative sur l'âge, les caractéristiques cytogénétique et la présence de mutation de *SF3B1* et *SRSF2*.

Le taux de rémission complète composite (cCR) n'est pas significatif entre les 2 groupes de traitement. La survie globale (OS) à 2 ans est significativement supérieure pour le bras Chimiothérapie Intensive (CI), y compris pour les patients de 60 à 75 ans. Les analyses de tous les sous-groupes suggèrent que le traitement AZA/VEN peut être une bonne option thérapeutique pour les patients âgés LAM mutés pour *NPM1* mais la

chimiothérapie intensive reste l'option à privilégier dans les LAM cytogénétiques normales et en présence de la mutation *FLT3-ITD*.

- ✓ **L'arrêt de l'AZA/VEN quand nécessaire est associé à des survies prolongées (S Garciaz (IPC-Marseille), C Récher -Oncopole Toulouse)**

L'AZA/VEN est le traitement standard pour les LAM non éligibles à la chimiothérapie intensive (CI). Dans le cas de bonne réponse et de tolérance, le traitement doit être poursuivi jusqu'à la rechute. Néanmoins certains patients doivent interrompre le traitement pour des raisons de toxicité ou à leur demande. Dans l'étude VIALE-A, le traitement était administré jusqu'à la progression mais il n'existe pas de données sur sa durée optimale pour les patients qui ne tolèrent pas un traitement.

- Une *étude rétrospective* a analysé les patients qui ont arrêté de recevoir du vénétoclax ou la combinaison AZA/VEN en raison d'une faible tolérance. Soixante-deux patients (n=62) nouvellement diagnostiqués pour une LAM et 22 patients avec rechute ou une LAM réfractaire ont été inclus. Dans la cohorte des patients nouvellement diagnostiqués (n=62), 28 patients ont arrêté le traitement par AZA/VEN et 34 patients ont poursuivi la monothérapie avec l'azacitidine. Avec un suivi médian de 23 mois, les patients qui ont arrêté les deux traitements et ceux qui ont poursuivi la monothérapie azacitidine ont eu les mêmes résultats. Le nombre de cycles d'AZA/VEN et les mutations sont associés à une survie globale accrue. Le seul facteur ayant une incidence significative sur la survie sans traitement est le nombre de cycles antérieurs. Cette étude suggère que les patients qui ont interrompu le traitement en rémission ont des résultats favorables appuyant la justification d'*études prospectives*. Par ailleurs, 11 patients ont pu être retraités à la rechute par AZA/VEN obtiennent de nouveau une rémission complète avec une durée médiane de réponse de 3 mois

L'arrêt du traitement est faisable mais seulement quand il est justifié

- ✓ L'intérêt de l'arrêt du VEN-AZA

Pour rappel, dans une étude précédente *FILObsLAM STOP-VEN "Registre rétrospectif multicentrique des patients ayant arrêté le VEN pour une autre raison que la progression"*, s'inscrivait dans une stratégie globale de désescalade thérapeutique pour les patients traités par VEN-AZA. L'intérêt de l'arrêt de l'AZA/VEN réside dans une recherche conjointe de diminution de la toxicité, d'amélioration de la qualité de vie, et de diminution des coûts de traitement. Cette étude a montré une durée de réponse proche de 3 ans pour les patients ayant interrompu l'AZA/VEN après plus de 12 mois de traitement. Ces données suggèrent qu'un arrêt de traitement est possible, pouvant apporter un vrai bénéfice en qualité de vie dans cette population de patients âgés.

Prise en charge des Lymphomes B à grandes Cellules C. Thieblemont (Hôpital St-Louis) – spécialiste immunothérapie dans les lymphomes : CAR-T et bispécifiques

- ✓ La thérapie CAR-T

Les CAR-T représentent aujourd'hui un espoir dans le traitement de certains cancers du sang réfractaires ou en rechute.

« **Rendons à César ce qui est à César** » : Michel Sadelain, français et canadien, travaillant à New York, est à l'origine de la thérapie innovante, CAR-T. Dans les années 90, personne ne croyait à son travail mais élaborant l'idée du « médicament vivant », ce chercheur sera encensé quand, en 2017, l'agence du médicament américaine (FDA) autorisera le premier CAR-T.

Pour compléter cette extraordinaire histoire, alors que Michel Sadelain venait en France en mai 2024, il a été convié à assister à la projection d'un documentaire relatant l'aventure de sa vie, *Living Drugs* (« des médicaments vivants », V & Co, non encore diffusé) : ou comment l'immunologiste, durant plus de trois décennies, a forgé et poli un nouvel outil de traitement du cancer, d'une folle inventivité et d'une redoutable puissance.

Rappel sur les CAR-T

Cette immunothérapie consiste à prélever, chez un patient, les lymphocytes T, des globules blancs dont le rôle est d'identifier et détruire toute cellule anormale ou infectée par des organismes étrangers. Une fois prélevés, et après contrôle de leur qualité, ces lymphocytes T sont envoyés dans un laboratoire spécialisé pour y être modifiés génétiquement, afin d'exprimer une protéine chimérique, un récepteur particulier qui va permettre, une fois les lymphocytes T réinjectés au patient, de reconnaître et d'attaquer les cellules cancéreuses qu'ils vont rencontrer dans l'organisme.

C'est véritablement un traitement personnalisé à chaque patient pour lutter contre leur cancer.

Les lymphocytes T à récepteur chimérique (CAR) de l'antigène anti-CD19 (présent sur les lymphocytes B, il est indispensable à leur activation) sont maintenant utilisés en pratique courante pour le lymphome B à grandes cellules récidivant/réfractaire (R/R). L'hôpital St-Louis à Paris est l'un des centres certifiés CAR-T

2 questions se posent 1) leur toxicité 2) peuvent-ils être proposés aux patients âgés de 60 ans et plus

1) Toxicité

Le syndrome **de neurotoxicité associée** au traitement par cellules CAR-T (*ICANS*) n'est pas encore élucidé. Il est souvent lié au *Syndrome de Relargage Cytokinique (SRC)*, il est la deuxième complication spécifique la plus fréquente après réinjection de cellules CAR-T. Le délai médian d'apparition des symptômes neurologiques est de cinq jours, le plus souvent après la survenue d'un syndrome de relargage cytokinique (*SRC*). La durée des symptômes est courte d'environ cinq jours si la prise en charge thérapeutique est adaptée et précoce

Le syndrome sévère (grade 3) de libération de cytokines (*SRC*) et la neurotoxicité associée aux cellules effectrices immunitaires restent les toxicités aiguës les plus préoccupantes, entraînant des admissions fréquentes dans une unité de soins intensifs (*USI*), prolongeant l'hospitalisation et ajoutant un coût important au traitement.

Une étude française (Pierre Sesques et al. – Hôpitaux Civils de Lyon et département d'Hématologie de l'hôpital St-Louis) a étudié les taux d'incidence des *SRC* et *ICANS* sur la base du registre DESCAR - T permettant de mieux caractériser le profil d'efficacité et de tolérance à court et long terme de ces nouveaux médicaments dans les conditions réelles d'utilisation.

Les données de patients saisies par le registre national DESCAR-T, d'une grande cohorte de 925 patients atteints de Lymphomes B à grandes cellules traités avec axicabtagene ciloleucel (*axi-cel*) ou tisagenlecleucel (*tisa-cel*) ont été analysées dans les conditions réelles d'utilisation. Un syndrome de relargage des cytokines (*SRC*) de tous les grades a été observé chez 778 patients, dont 74 patients avec un CRS de grade 3 ou plus, tandis qu'un *ICANS* de tout grade s'est produit chez 375 patients dont 112 patients avec un *ICANS* de grade 3. Des analyses bio-informatiques ont été réalisées en se concentrant sur les *SRC* et *INCAs* de grade 3 établissant 2 systèmes de notation pronostique indépendants (*PSS*), un pour le *SRC* de grade 3 et un pour les *ICANS* de grade 3. Ces 2 scores pronostiques ont été validés sur des cohortes internationales indépendantes de patients ayant reçu le même traitement.

2) L'âge des patients

Partant des données du registre DESCAR-T, une étude a été menée sur l'éligibilité des patients âgés de plus de 75 ans dont on peut penser que leur immunité est moins bonne. Parmi ces patients recevant des CAR T en 3ème ligne de traitement, on obtient des résultats identiques en termes de survie globale et survie sans progression (*SSP*) à ceux de la population de moins de 75 ans. L'âge n'est pas un frein mais il existe chez ces patients âgés des facteurs de comorbidité à prendre en compte.

La recommandation est faite de se rapprocher des médecins onco-gériatres avant de lancer le traitement.

✓ Les anticorps bispécifiques dans le Lymphomes B diffus à grandes cellules (LDGCB) en rechute et réfractaire

Les anticorps bispécifiques (BsAbs) sont conçus pour s'accrocher simultanément à 2 cellules différentes et favoriser l'élimination des cellules tumorales par les cellules immunitaires. Ils sont devenus des outils essentiels pour le traitement des tumeurs hématologiques malignes.

Depuis près de deux décennies, les efforts visant à modifier le traitement de première ligne du lymphome diffus à grandes cellules B sont demeurés infructueux, même en augmentant la durée ou l'intensité des doses du traitement de référence R-CHOP (Rituximab Cyclophosphamide Hydroxyadriamycine, Oncovin et Prédnisone), soit en ajoutant des agents ciblés au traitement.

Avec le traitement R-CHOP, seulement 60% des patients sont guéris.

Le traitement modifié de R-CHOP (**pola-R-CHP**), dans lequel la vincristine (Oncovin) est remplacée par le polatuzumab védotin, est considérée comme la meilleure chimiothérapie en 1ère ligne.

1. Association Epcoritamab - RCHP

L'association pola-RCHP avec un anticorps bispécifique, l'EPCORITAMAB se liant simultanément aux antigènes CD20 des Lymphocytes B et CD3/ CD20 des Lymphocytes T était très attendue. Aux meetings de l'ASCO 2024 et l'EHA 2024, une étude préliminaire sur 37 patients a été présentée sur l'association ERPCO (EPCORITAMAB)/R-CHP avec un traitement en 8 cycles.

La grande surprise est une réponse à 100% avec 88% de réponse complète. Pas de rechute chez les patients en réponse complète.

Avec l'association Pola-R-CHP, le taux de réponse est identique quels que soit les sous types *MRD* négative dès le 2^{ème} cycle. Pas de toxicité, le score de *SRC* est de grade 1 et 2, pas d'hémo toxicité sur ajoutée par rapport à RCHOP. Cette combinaison pourrait être appliquée en 1ère ligne, après des études de confirmations : quels patients éligibles, sur quels critères ?

2. Le Glofitamab, Glofigemox vs RGemox proposés à une population de patients « rechuteurs » avec au moins une ligne antérieure.

En monothérapie, le Glofitamab (COLUMVI), est un anticorps monoclonal conjugué qui se lie simultanément aux antigènes CD20 sur les lymphocytes B et aux antigènes CD3 sur les lymphocytes T. Le Glofitamab a déjà fait ses preuves chez les patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B en rechute ou réfractaires (R/R) après au moins deux lignes de traitements antérieurs.

En phase 3 d'un essai clinique, en termes de Survie Globale, il y a une différence de bénéfice importante en faveur de l'association RGemox vs Glofigemox par rapport à l'anticorps monoclonal seul.

Sur le critère de la survie sans progression (SSP), c'est encore mieux dans le bras Glofigemox. Mais avec le Glofigemox il y a une alerte de toxicité : on a relevé plus d'infections notamment COVID. Les patients qui suivront ce protocole recevront la vaccination Covid.