

Coordination : Noël Milpied (Bordeaux)

Les ITK2 s'arrêtent aussi !

Le Fi-LMC (France intergroupe des leucémies myéloïdes chroniques) avait été pionnier en publiant en 2010 les résultats de l'étude STIM qui montraient que l'on pouvait, chez la moitié des patients atteints d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) ayant une réponse moléculaire à la fois profonde et prolongée, arrêter l'imatinib.

L'étude STOP 2G-TKI a évalué cette possibilité chez des patients traités par des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK) de deuxième génération : nilotinib et dasatinib.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

- ✓ patients atteints de LMC, en première phase chronique ou en phase accélérée et traités par nilotinib ou dasatinib soit d'emblée, soit après imatinib arrêté en raison d'une intolérance ou d'un échec (réponse suboptimale ou résistance selon les critères de l'European LeukemiaNet) ;

- ✓ durée du traitement par ITK2 d'au moins 3 ans ;
- ✓ réponse moléculaire majeure (RMM) de niveau RM^{4.5} (transcrits BCR-ABL1 indétectables ou détectables à un taux résiduel : IS ≤ 0,003 2%)

Après arrêt de l'ITK2, les transcrits étaient quantifiés dans le sang tous les mois pendant 1 an, puis tous les 2 à 3 mois la deuxième année, puis tous les 3 à 6 mois jusqu'à 5 ans. L'objectif principal était le taux de rémission sans traitement (RST), la rechute étant définie par la perte de la RMM.

Pour les 60 patients analysés, pour lesquels l'imatinib était arrêté depuis au moins 12 mois, les principaux résultats sont les suivants.

- ✓ Vingt-six patients ont une rechute moléculaire, soit une incidence cumulée de rechute à 1 an de 35% (IC₉₅ : 24,79-49,41) et à 5 ans de 44,76% (IC₉₅ : 33,35-59,91).
- ✓ Il n'y a pas eu, pour aucun de ces patients, de perte de la réponse hématologique ni d'évolution vers une phase accélérée.
- ✓ La médiane de rechute est de 4 mois ; 21 patients (80%) ont rechuté avant 12 mois, et 5 (20%), après 1 an (14 à 38 mois).
- ✓ Le RST est de 63,33% à 12 mois (IC₉₅ : 51,15-75,53) et de 53,57% à 24 mois (IC₉₅ : 40,49-66,65).
- ✓ Une analyse à 3 mois de l'arrêt de l'ITK2 montre que les sujets qui maintiennent une RM^{4.5} à 3 mois rechutent moins que ceux toujours en RMM mais ayant perdu la

RM^{4.5} : l'incidence de rechute cumulée à 48 mois est de 17,59% versus 81,82%.

- ✓ Parmi les facteurs initiaux, seul un antécédent de mauvaise réponse à l'imatinib (réponse suboptimale ou résistance) est significatif (p = 0,00233). Aucun des autres facteurs testés (âge, sexe, score de Sokal, traitement antérieur par interféron α, durée de traitement par ITK, durée de réponse moléculaire RM^{4.5} et type d'ITK2) n'a d'influence ici, contrairement aux données d'autres études concernant l'arrêt des ITK.

- ✓ Vingt-cinq des 26 patients ayant rechuté sont retraités (dont 23 avec le même ITK) et ont un recul médian sous traitement de 36 mois (extrêmes : 3-59). Tous les patients évaluables sont restés sensibles à l'ITK2, et une RMM et une RM^{4.5} sont respectivement obtenues dans un délai médian de 2 mois (extrêmes : 1-6) et de 3 mois (extrêmes : 1-21).

- ✓ Parmi les patients n'ayant pas rechuté, l'incidence cumulée de perte de la RM^{4.5} au moins 1 fois est de 26,47% à 12 mois et de 34,09% à 48 mois.

Commentaire. Cette étude montre que l'on peut, comme pour l'imatinib, arrêter un ITK2 chez plus de la moitié des patients. En dehors des sujets ayant un antécédent de résistance à l'imatinib, on peut maintenant considérer que tous les patients traités pendant au moins 3 ans et chez lesquels est obtenue une réponse moléculaire supérieure ou égale à RM^{4.5} sont candidats à un arrêt de l'ITK2, idéalement dans le cadre d'une étude clinique. Il reste néanmoins à identifier des facteurs permettant de prédire rapidement, après l'arrêt, la survenue d'une rechute, ce qui permettra d'alléger le suivi avec un retour rapide aux modalités standard de traitement et de suivi. La perte rapide de la RM^{4.5} pourrait ainsi être utilisée comme critère décisionnel de la reprise du traitement, mais cela devra être confirmé par d'autres études prospectives.

La durée de suivi nécessaire reste aussi à établir. Aujourd'hui, il paraît difficile d'arrêter le suivi du taux de transcrit BCR-ABL, mais cela implique qu'il va falloir apprendre à interpréter au mieux les variations de ce taux, qui ne sont pas toutes synonymes de rechute.

T. Leblanc, Paris

• Rea D, Nicolini FE, Tulliez M et al.; France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood* 2017;129(7):846-54.

T. Leblanc déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les ITK2 s'arrêtent aussi !

Cibler PD-1 après une allogreffe : une option thérapeutique intéressante dans le lymphome de Hodgkin multiréfractaire

Cibler PD-1 après une allogreffe : une option thérapeutique intéressante dans le lymphome de Hodgkin multiréfractaire

Les alternatives thérapeutiques en cas de rechute après allogreffe dans le lymphome de Hodgkin (LH) sont limitées – DLI (*Donor Lymphocyte Infusion*), brentuximab vedotin et chimiothérapie classique (bendamustine) – et se soldent par des médianes de survie sans progression (SSP) entre 6 et 12 mois au mieux (1, 2). Or, ces dernières années, les anticorps monoclonaux ciblant PD-1 ont montré une efficacité intéressante en particulier en cas de rechute après autogreffe (3), ce qui leur a valu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et l'autorisation temporaire d'utilisation en France en 2014 et en 2015, respectivement.

La question était d'évaluer l'efficacité et la tolérance en cas de rechute après allogreffe avec toutes les réticences inhérentes au risque de GVHD (*Graft Versus Host Disease*) en ciblant des points de contrôle de l'immunité. C'était l'objectif de l'étude d'une série rétrospective française (4) qui a inclus 20 patients ayant un LH en progression au début du traitement par nivolumab (anti-PD-1) et chez lesquels le traitement immunosuppresseur était arrêté depuis au moins 4 semaines. Treize patients

ont été traités par au moins 1 ligne de chimiothérapie entre l'allogreffe et l'instauration du nivolumab. Le nombre médian de perfusions de nivolumab était de 8 (extrêmes : 1-36).

Chez 6 patients, une GVHD aiguë a été diagnostiquée à la suite de l'administration du nivolumab (tous les patients avaient un antécédent de GVHD aiguë) ; 4 patients ont été traités avec succès (par corticoïdes ou ciclosporine, associé à du basiliximab pour 1 des patients) sans interférence avec l'effet induit par le nivolumab et 2 sont décédés. L'étude de la tolérance a permis de recenser 2 effets indésirables graves hématologiques (neutropénie et thrombopénie), chez un même patient, et aucun effet indésirable grave non hématologique. Quatre décès sont à déplorer : 2 à la suite d'une GVHD, 1 dû à la progression du LH et 1 causé par une toxicité après une deuxième allogreffe. Sur les 19 patients évaluables, les taux de réponse complète et de réponse partielle évalués par TEP (score de Cheson 2014) sont de 42 et 52 %, respectivement. Avec une médiane de suivi de 370 jours, les taux de survie globale (SG) et de SSP à 12 mois sont de 78,7 % et 58,2 % respectivement (5 rechutes sont survenues pendant le suivi). Au moment de l'analyse, 6 patients restaient en réponse en poursuivant le traitement par nivolumab.

Commentaire. Les résultats de cette série permettent de constater des signes d'efficacité du nivolumab impressionnants après une allogreffe, situation dans laquelle les patients sont les plus réfractaires en ce qui concerne le LH. Cibler l'immunité par le biais de PD-1 après une allogreffe semble donc être efficace sans entraîner de toxicité rédhibitoire et en n'induisant que peu de GVHD, de surcroît traitables pour la plupart. Aucun cas de GVHD chronique n'a été recensé. Ainsi, le rapport bénéfice/risque semble très favorable pour le nivolumab dans cette situation grave, sous réserve d'un suivi étroit des patients pour dépister et traiter les GVHD le cas échéant.

C. Rossi, Toulouse

1. Anastasia A, Carlo-Stella C, Corradini P et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. *Br J Haematol* 2014;166(1):140-2.

2. Tsigiriotis P, Danylesko I, Gkirkas K et al. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(10):1313-7.

3. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2015;372(4):311-9.

4. Herbaux C, Gauthier J, Brice P et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2017 (Epub ahead of print).

C. Rossi déclare avoir des liens d'intérêts avec Takeda et Roche (consultant).