

traitements antérieurs (rang 1-11), avaient le plus souvent un lymphome T périphérique sans autre spécification (PTCL-NOS) ou un lymphome angio-immunoblastique (AITL), et avaient un score IPI (pour *international prognostic index*) le plus souvent égal à 2 ou 3. Le taux de RG était de 33 % dans le bras alisertib, contre 45 % dans le bras comparateur (*odds ratio* : 0,60, IC95% : 0,33-1,08). Les taux de réponses complètes (RC) étaient de 18 et 27 %, respectivement. La SSP médiane était de 115 jours dans le bras alisertib et de 104 jours dans le bras comparateur (hazard ratio [HR] : 0,87 ; IC95% : 0,644-1,162) (*figure 1*). La SG médiane était de quatorze mois contre 12,1 mois, respectivement (différence non significative). L'essai n'était pas conçu pour comparer les différents bras comparateurs entre eux. Il n'y

avait pas de différence significative d'efficacité entre les différents types histologiques de PTCL. Quinze patients seulement étaient encore sous traitement à la fin du recueil de données (neuf sous alisertib, six sous pralatrexate). Le principal motif d'arrêt des traitements était la progression de la maladie ou une réponse insuffisante, sans différence significative entre les deux bras. Il n'y avait pas de différence significative en termes de tolérance, avec une toxicité essentiellement hématologique dans les deux bras. Ainsi, l'alisertib n'a pas montré de preuve de supériorité significative dans les lymphomes T périphériques R/R par rapport à un bras comparateur mixte. Une association de l'alisertib avec des chimiothérapies conventionnelles ou d'autres thérapies ciblées serait une piste à explorer.]

Références

- [1] Mak V, Hamm J, Chhanabhai M, et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: Spectrum of disease and rare longterm survivors. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 1970-6.
- [2] O'Connor OA, Pro B, Pinter-Brown L, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: Results from the pivotal PROPEL study. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1182-9.
- [3] Coiffier B, Pro B, Prince HM, et al. Romidepsin for the treatment of relapsed/refractory peripheral T-cell lymphoma: Pivotal study update demonstrates durable responses. *J Hematol Oncol* 2014 ; 7 : 11.
- [4] Friedberg JW, Mahadevan D, Cebula E, et al. Phase II study of alisertib, a selective aurora A kinase inhibitor, in relapsed and refractory aggressive B- and T-cell non-Hodgkin lymphomas. *J Clin Oncol* 2014 ; 32 : 44-50.
- [5] O'Connor OA, Özcan M, Jacobsen ED, et al. Randomized Phase III Study of Alisertib or Investigator's Choice (Selected Single Agent) in Patients With Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2019 ; 37 (8) : 613-23.

doi: 10.1684/hma.2019.1467

Absence de bénéfice à l'ajout du rituximab à l'ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire ou avec délétion 17p/mutation TP53

Anne Calleja

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a évolué avec l'arrivée des thérapies ciblées. L'ibrutinib (Ibr), un inhibiteur oral sélectif de la Bruton tyrosine kinase, est devenu le traitement de référence dans la LLC réfractaire ou en rechute (R/R) ainsi qu'en première ligne lors d'une délétion 17p (del[17p])/mutation TP53. Cependant, l'Ibr en monothérapie ne permet l'obtention d'une réponse complète (RC) que dans une minorité des cas. Certaines combinaisons thérapeutiques – Ibr, bendamustine et rituximab (Rtx) [1], ou Ibr, vénétoclax et obinutuzumab [2] –

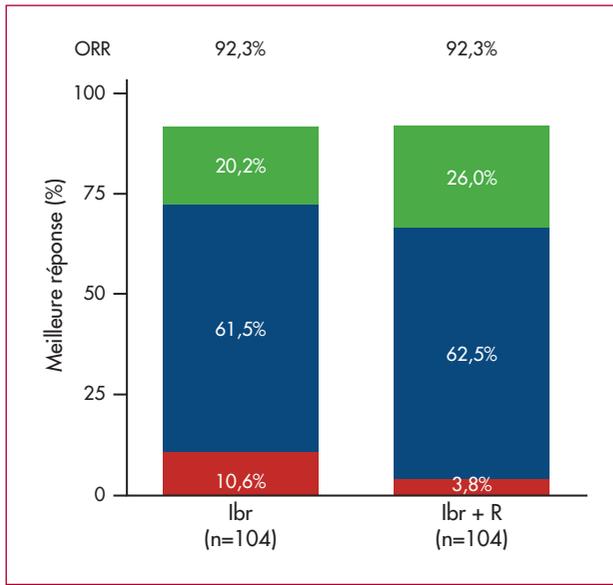
augmentent le taux de RC et permettent l'obtention d'une maladie résiduelle (MRD) négative, sans pour autant apporter de bénéfice en termes de durée de rémission ou de survie. L'ajout du Rtx à l'Ibr s'est déjà montré efficace et sans excès de toxicité [3]. Dans cette étude, les auteurs comparent l'impact de l'ajout du Rtx à l'Ibr en termes de survie sans progression (SSP) et de réponse chez les patients atteints de LLC.

Entre décembre 2013 et octobre 2017, 208 patients atteints d'une LLC éligible à un traitement par Ibr étaient randomisés dans le bras Ibr (420 mg/j) ou dans le bras Ibr (420 mg/j) + Rtx (375 mg/m²

hebdomadaire pour quatre semaines [cycle 1] puis mensuellement jusqu'au sixième cycle) [4]. Pour être inclus, les patients devaient être R/R ou être en première ligne avec une del(17p)/mutation TP53. L'Ibr était donné jusqu'à toxicité ou progression. Les patients étaient stratifiés selon leurs facteurs de risques cytogénétiques, cinquante-six patients présentant une del(17p), cinquante une mutation TP53, soixante-dix-sept une del(17p) et une mutation TP53, quarante-deux une del(11q) et 123 un statut IgHV (pour *immunoglobulin heavy chain variable*) non muté. Après une durée médiane de suivi de trente-six mois, 138 patients étaient toujours sous Ibr et



FIGURE 1



Réponses obtenues dans le bras Ibr et Ibr + R.

soixante-dix avaient arrêté (six décès, trente pour toxicité, treize pour progression et vingt et un pour une autre raison). Les arrêts étaient plus importants la première année et diminuaient par la suite.

La SSP évaluée à deux ans et celle estimée à trois ans étaient similaires dans les deux bras : respectivement de 95 et 86 % dans le bras Ibr et de 92,5 et 86,9 % dans le bras Ibr+Rtx. Quinze patients ont progressé durant l'étude (dix dans le bras Ibr, cinq dans le bras Ibr+Rtx) avec une durée médiane de progression de vingt-six mois. La survie globale (SG) estimée à trois ans était comparable dans les deux bras (92 % dans le bras Ibr et 89 % dans le bras Ibr+Rtx).

Le taux de réponse globale était de 92,5 % dans les deux bras, la répartition des réponses était comparable, avec une minorité de RC (figure 1). L'analyse en sous-groupes révélait une tendance vers un meilleur taux de RC dans le bras Ibr+Rtx en cas de del(17p)/mutation TP53 (33 versus 22 %). Le délai de réponse était similaire entre les deux bras (4,7 et

4,8 mois), mais le temps nécessaire pour atteindre une RC était supérieur dans le bras Ibr (22,2 mois) que dans le bras Ibr+Rtx (11,5 mois) ; cette différence s'atténuait cependant avec le temps.

L'évaluation de la MRD à douze et à vingt-quatre mois était significativement plus basse dans le bras Ibr+Rtx (18,5 et 12,2 %) que dans le bras Ibr (34,4 et 19,8 %). On observait également une normalisation lymphocytaire plus rapide dans le bras Ibr+Rtx (vingt-quatre semaines) que dans le bras Ibr (quarante-huit semaines).

Les deux bras présentaient le même profil de toxicité avec des effets secondaires de grade 3/4 chez 64 % des patients du bras Ibr et 65 % des patients du bras Ibr+Rtx. Les plus fréquentes étaient l'hypertension artérielle et les infections survenant respectivement chez 30,8 et 22,2 % des patients du bras Ibr et 31,7 et 15,6 % des patients du bras Ibr+Rtx. Le taux de survenue de fibrillation atriale était de 12,5 et 9,6 %, respectivement, dans les bras Ibr et Ibr+Rtx ; 25 % des

patients de chaque bras ont présenté des saignements.

L'Ibr permet d'obtenir, dans la LLC, des réponses prolongées avec une bonne tolérance sans atteindre de RC dans la majorité des cas. Si l'addition d'un anticorps anti-CD20 à l'idélalisib et au vénétoclax a permis d'améliorer les réponses, les auteurs montrent ici que l'ajout du Rtx à l'Ibr n'apporte pas d'amélioration, ni en termes de réponse, ni en termes de survie. On peut noter néanmoins une légère augmentation des taux de RC chez les patients à haut risque, mais sur un effectif réduit. Par ailleurs, les patients semblent obtenir une réponse plus rapidement et une MRD plus profonde en cas d'ajout du Rtx, ce qui peut être pertinent lorsqu'une MRD négative doit être atteinte rapidement.

En conclusion, l'ajout du Rtx à l'Ibr chez les patients R/R ou avec del (17p)/mutation TP53 n'améliore ni la SSP ni la SG, et ne permet pas d'améliorer le taux de réponse globale ou complète. L'Ibr en monothérapie reste le traitement de référence chez ces patients.]

Références

- [1] Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2016 ; 17 : 200-11.
- [2] Rogers KA, Huang Y, Ruppert AS, Awan FT, Heerema NA, Hoffman C, et al. Phase 1b study of obinutuzumab, ibrutinib, and vénétoclax in relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2018 ; 132 : 1568-72.
- [3] Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2014 ; 15 : 1090-9.
- [4] Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2019 ; 133 : 1011-9.