

À PROPOS DE L'AUTEUR



Nicholas Allen Forward, M.D., MSc, FRCPC

Nicholas Forward est hématologue et professeur adjoint de médecine à l'Université Dalhousie/ Santé Nouvelle Écosse; il exerce au QEII Health Sciences Centre à Halifax. Avant d'entamer ses études de médecine, il a obtenu une licence et une maîtrise en microbiologie et en immunologie. Il a suivi des études de médecine, et a effectué des résidences en médecine interne et en hématologie à l'Université Dalhousie. Sa pratique clinique est principalement axée sur l'hématologie maligne, y compris tous les sites pathologiques, avec un intérêt particulier pour les troubles lymphoprolifératifs et les lymphomes. Il est actuellement coprésident du service d'hématologie du programme d'aide aux personnes atteintes de cancer de la Nouvelle-Écosse. Le Dr Forward participe activement à l'enseignement médical, tant au niveau de la formation initiale que de la formation de 3^e cycle. Il est actuellement directeur de l'externat du département de médecine, responsable du programme de formation en hématologie de Dalhousie et membre du comité de sous-spécialité en hématologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada.

Affiliations :

Division d'hématologie et d'oncologie hématologique, Département de médecine, Université Dalhousie

Nova Scotia Health, Halifax, Nouvelle-Écosse

L'INDUCTION DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE À L'ÈRE DES AGENTS THÉRAPEUTIQUES INNOVANTS

Introduction

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est un néoplasme malin de la lignée myéloïde caractérisé par la prolifération incontrôlée de blastes myéloïdes immatures dans la moelle osseuse et le sang périphérique. La LMA est une maladie hétérogène qui touche toutes les tranches d'âge, mais dont l'incidence augmente avec l'âge. Depuis des décennies, le traitement curatif de première intention repose sur une thérapie intensive à base d'anthracycline (généralement daunorubicine ou idarubicine) et de cytarabine (7+3), suivie d'une chimiothérapie de consolidation supplémentaire ou d'une greffe de cellules souches allogéniques. Si, avec le temps, des améliorations de la survie globale ont été observées, elles étaient jusqu'à présent liées à l'amélioration des soins de soutien qui ont conduit à une réduction de la mortalité liée au traitement et ont permis à plus de patients (particulièrement les personnes plus âgées) de recevoir des traitements intensifs d'induction et de consolidation en toute sécurité. Malgré cela, les taux de survie globale à cinq ans chez les personnes âgées (âge > 70) ne sont que de 5 %. Bien que la SG des patients âgés de 15 à 39 ans soit aujourd'hui de l'ordre de 50 à 60 %, une grande partie d'entre eux succombent encore

à leur maladie. Le profilage cytogénétique et moléculaire a permis de définir des catégories de risque (**Tableau 1**), et une stratification complète du risque pour tous les patients admissibles à une thérapie intensive est cruciale pour aider à la sélection de thérapies d'induction et post-rémission optimales. Ces dernières années, une meilleure compréhension des aspects biologiques et génétiques de la LMA a conduit à l'approbation d'un certain nombre de nouvelles thérapies pour les patients jugés aptes ou non à recevoir un traitement intensif, ce qui pourrait enfin faire avancer les choses au-delà du protocole 7+3. Cet article passe en revue l'approche actuelle de l'induction de la LMA chez les patients admissibles à un traitement intensif, en mettant l'accent sur l'utilisation des agents innovants disponibles.

Inhibition du FLT3

Le FLT3 est un récepteur de la tyrosine kinase qui joue un rôle essentiel dans la pathogenèse de la LMA. Des aberrations au niveau de FLT3 sont présentes dans environ 30 % des cas de LMA, la duplication interne en tandem (ITD) étant généralement associée à un mauvais pronostic dans la majorité des cas, et les mutations du

Catégorie de risque	Anomalies génétiques
Favorable	<i>t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</i> <i>inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</i> <i>Mutation de NPM1 sans FLT3-ITD</i> <i>Mutation biallélique de CEBPA</i>
Intermédiaire	Mutation de NPM1 avec FLT3-ITD NPM1 de type sauvage avec FLT3-ITD <i>t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A</i> Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires non classifiées comme favorables ou défavorables
Défavorable	<i>t(6;9)(p23;q34.1)/DEK::NUP214</i> <i>t(v;11q23.3)/KMT2A-remanié</i> <i>t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</i> <i>t(8;16)(p11;p13)/KAT6A::CREBBP</i> <i>inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11)</i> <i>t(3q26.2;v)/MECOM(EV11)-remanié</i> -5 ou dél(5q); -7; -17/anomalies(17p) Caryotype complexe, caryotype monosomique Mutation d' <i>ASXL1</i> , de <i>BCOR</i> , d' <i>EZH2</i> , de <i>RUNX1</i> , de <i>SF3B1</i> , de <i>SRSF2</i> , de <i>STAG2</i> , de <i>U2AF1</i> , ou de <i>ZRSR2</i> Mutation de <i>TP53</i>

Tableau 1. Stratification des risques de LMA d'après le European Leukemia Net 2022 AML Risk Stratification Schema

domaine tyrosine kinase ayant un impact moins certain sur l'issue de la maladie. Le FLT3 est donc devenu une cible thérapeutique attrayante, et les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) du FLT3 sont apparus comme adjuvants à la thérapie d'induction de la LMA et comme monothérapie en cas de récurrence de la maladie. La midostaurine est un inhibiteur multikinase qui cible le FLT3, ainsi que d'autres kinases impliquées dans la pathogenèse de la LMA (notamment la kinase Src, la tyrosine kinase de la rate, la kinase c-kit). Dans l'essai de phase III RATIFY, des patients âgés de 18 à 59 ans présentant une LMA nouvellement diagnostiquée et des mutations FLT3 (ITD ou TKD) ont été randomisés pour recevoir un traitement d'induction de référence avec daunorubicine et cytarabine et une consolidation à haute dose de cytarabine, plus soit un placebo, soit de la midostaurine. Le taux de rémission complète (RC) a été amélioré par l'ajout de midostaurine (59 % contre 54 %), avec une SG médiane de 74,7 mois dans le groupe midostaurine et de 25,6 mois dans le groupe témoin. Cet avantage en matière de survie a été observé dans les cohortes présentant une charge allélique FLT3 élevée ou faible. Dans l'essai clinique de phase III ADMIRAL, l'efficacité du gilteritinib, un inhibiteur plus sélectif de FLT3, était supérieure à celle d'une chimiothérapie de sauvetage chez des patients atteints de LMA récidivante ou réfractaire avec une mutation FLT3. Le taux de RC ou de RC avec récupération hématologique incomplète a été de 34 % dans le groupe gilteritinib et de 15,3 % dans le groupe chimiothérapie, avec une survie sans événement médiane de 2,3 mois contre 0,3 mois. Une étude clinique comparant l'ajout du gilteritinib à celui de la midostaurine à l'induction et à la consolidation est en cours. La midostaurine est approuvée par Santé Canada en association avec les traitements de référence d'induction

et de consolidation pour la LMA avec une mutation FLT3 nouvellement diagnostiquée; le gilteritinib est approuvé en monothérapie pour les patients avec une maladie récidivante ou réfractaire avec une mutation FLT3.

Gemtuzumab ozogamicin

Le gemtuzumab ozogamicin (GO) est un anticorps monoclonal anti-CD33 conjugué à la calichéamicine, déjà autorisé pour le traitement de la LMA récidivante/réfractaire (RR). La FDA a retiré son autorisation en 2010 en raison de problèmes d'innocuité (principalement liés à un risque accru de syndrome d'obstruction sinusoidal). Cependant, la FDA l'a approuvé à nouveau en 2017, et Santé Canada l'a approuvé en association avec le protocole 7+3 pour la LMA exprimant le CD33 non traitée auparavant (à l'exception de la leucémie promyélocytaire aiguë [LPA]). Dans l'essai clinique ALFA-0701, les patients ont été randomisés pour recevoir le GO aux jours 1, 4 et 7 de l'induction, ainsi que jusqu'à deux cycles de consolidation. L'ajout du GO n'a pas semblé augmenter les taux de RC (73 % avec GO contre 72 % sans GO), mais a entraîné une amélioration importante de la survie sans événement à 2 ans (41 % contre 7 %). Bien que l'essai ALFA-0701 n'ait pas montré d'avantage statistiquement significatif en matière de SG avec l'ajout de GO, une méta-analyse ultérieure portant sur cinq essais suggère que l'ajout de GO au traitement de référence apporte un avantage en matière de SG pour les patients atteints de LMA exprimant le CD33 à risque favorable et intermédiaire, mais pas pour les patients à risque défavorable. En particulier, pour les patients atteints de LMA avec une mutation du facteur de transcription CBF (*core binding factor*), l'ajout de GO entraîne une amélioration en matière de maladie résiduelle minimale

(MRM) et peut réduire la nécessité d'une greffe ultérieure de cellules souches allogéniques dans cette population.

Inhibiteurs de l'IDH1 et de l'IDH2

Les mutations de l'isocitrate déshydrogénase (IDH) sont présentes dans environ 20 % des cas de LMA et sont associées à un pronostic défavorable. Des inhibiteurs de l'IDH1 (ivosidénib) et de l'IDH2 (enasidénib) ont été mis au point. Les deux agents sont actifs en monothérapie dans la LMA RR avec mutation IDH,^{10, 11} et l'ajout de l'ivosidénib à l'azacitidine a permis d'améliorer les taux de réponse et la SSE pour les patients atteints de LMA avec mutation du gène IDH1 récemment diagnostiquée et non admissibles à une thérapie intensive. L'étude HOVON en cours évalue l'ajout d'ivosidénib et d'énasidénib à l'induction/consolidation et en entretien chez les patients atteints de LMA avec mutation IDH1/IDH2 admissibles à un traitement intensif. Ces deux agents sont approuvés par Santé Canada pour les LMA RR avec mutation de l'IDH1 et de l'IDH2, respectivement, bien que le manque de financement au niveau provincial puisse constituer un obstacle à leur accès.

Vénétoclax

Le lymphome à cellules B-2 (BCL-2) est une protéine anti-apoptotique qui joue un rôle important dans un certain nombre de malignités hématologiques, dont la LMA. Le vénétoclax, un inhibiteur de BCL-2, a permis d'améliorer la SG lorsqu'il est ajouté à l'azacitidine (SG médiane de 14,7 mois contre 9,6 mois) et à la cytarabine à faible dose (dans un suivi à plus long terme, il a permis d'obtenir une SG médiane de 7,2 mois contre 4,1 mois) chez des patients atteints de LMA nouvellement diagnostiquée non admissibles à un traitement intensif (essais VIALE-A et VIALE-C, respectivement). Les deux associations sont approuvées par Santé Canada. Le vénétoclax, en plus du traitement d'induction 7+3, a permis d'obtenir des taux élevés de RC (91 %, avec 97 % des patients atteignant la RC avec absence de MRM) dans une étude de phase II, et une étude de phase III en cours évalue cette association dans la LMA et les syndromes myélodysplasiques (SMD) avancés.

Daunorubicine et cytarabine encapsulées dans des liposomes

Si les LMA « liées au traitement » sont désormais davantage définies par leur prédisposition à des profils génétiques à haut risque que par les seuls antécédents de traitement, il n'en reste pas moins que la majorité d'entre elles présentent des anomalies génétiques à risque et que ces leucémies sont généralement associées à une évolution défavorable. De même, la LMA résultant d'une myélodysplasie ou d'un néoplasme myéloprolifératif (NMP) antérieurs est également associée à des résultats défavorables. L'association de cytarabine et de daunorubicine encapsulées dans des liposomes (CPX-351) a été évaluée chez des patients plus âgés (de 60 à 75 ans) présentant une LMA secondaire à

haut risque nouvellement diagnostiquée (définie dans cet essai comme une LMA liée au traitement, une LMA avec un SMD antérieur ou une leucémie myélomonocytaire chronique [LMMC], ou une LMA avec des anomalies cytogénétiques liées à un SMD). Les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir un traitement d'induction standard 7+3 et un traitement de consolidation à la cytarabine, ou jusqu'à deux cycles d'induction et deux cycles de consolidation de l'association liposomale. Des taux de réponse globale (TRG) plus élevés ont été observés avec CPX-351 par rapport à la thérapie standard (TRG 47,7 % contre 33,3 %), et un avantage en matière de SG avec l'association à l'étude a été constaté (SG médiane 9,56 contre 5,95 mois). Il convient de noter que les patients qui avaient déjà reçu un agent hypométhylant ne semblaient pas en tirer profit dans l'analyse des sous-groupes, et que les patients ayant des antécédents de NMP, notamment une myélofibrose primaire, une thrombocytose essentielle, une polycythémie vera et un recouvrement SMD-NMP, ont été exclus de l'essai. Les données rétrospectives présentent des preuves contradictoires pour ce qui est des avantages pour les patients plus jeunes traités avec le CPX-351, et d'autres études cliniques sont nécessaires pour définir son rôle optimal dans cette population de patients. Santé Canada a approuvé le CPX-351 pour le traitement des adultes atteints de LMA liée à la thérapie nouvellement diagnostiquée ou de LMA avec des changements liés au SMD.

L'azacitidine par voie orale

Les patients atteints de LMA qui terminent avec succès un traitement d'induction intensif ont besoin d'une consolidation supplémentaire après la rémission, soit par une chimiothérapie additionnelle (maladie à risque favorable), soit par une greffe de cellules souches allogéniques (la plupart des maladies à risque défavorable). L'examen de la sélection des patients en vue d'une greffe de cellules souches allogéniques et des résultats de cette greffe n'est pas abordé dans cet article; cependant, les patients présentant une maladie à risque non favorable qui ne peuvent pas bénéficier d'une greffe de cellules souches allogéniques ont généralement des résultats médiocres. Les résultats de l'essai clinique QUAZAR LMA-001, randomisé et contrôlé par placebo, ont montré que chez les patients atteints de LMA en rémission après une chimiothérapie intensive, mais ne pouvant pas bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, le traitement d'entretien par azacitidine orale (administré par cycles de 1 à 14/28 jours) a amélioré la SG médiane (24,7 mois contre 14,8 mois), ainsi que la survie sans récurrence. Ces résultats étaient évidents chez les patients qui n'ont pas reçu de traitement de consolidation supplémentaire après l'induction. Santé Canada a approuvé l'azacitidine orale pour le traitement d'entretien chez les patients adultes atteints de LMA qui ont obtenu une réponse complète (RC) ou une RC avec rétablissement

hématologique incomplet (RCi) à la suite d'un traitement d'induction et qui ne sont pas admissibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Conclusion

Après une longue période de progrès limités dans le traitement d'induction de la LMA, des avancées récentes ont conduit à l'approbation d'un certain nombre d'agents innovants pour le traitement de la LMA chez les patients en bonne ou en moins bonne santé, ce qui a permis d'améliorer les résultats pour un grand nombre d'entre eux. L'utilisation optimale d'un grand nombre de ces agents reste à définir, mais une caractérisation moléculaire rapide et complète des patients chez qui une LMA vient d'être diagnostiquée est plus cruciale que jamais pour garantir l'accès aux thérapies les plus efficaces. Bien que les agents innovants aient amélioré les RR et la survie, de nombreux patients ne sont toujours pas guéris. De nombreuses thérapies innovantes, y compris des inhibiteurs de petites molécules, des immunothérapies et des thérapies cellulaires, sont actuellement à l'étude et laissent espérer une amélioration des résultats à long terme à l'avenir.

Correspondance :

D^r Nicholas Allen Forward

Courriel : Nick.Forward@nshealth.ca

Divulgateur de renseignements financiers :

Conseils consultatifs : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, IMV, Janssen, Kite/Gilead, Pfizer, Roche, SeaGen, Servier

Honoraires et indemnités de conférencier : BeiGene, AstraZeneca, Pfizer, Roche, SeaGen

Financement de recherche institutionnelle : ADC Therapeutics, AstraZeneca, Astellas, IMV, Merk, MorphSys, SeaGen

Références:

1. Sasaki K, Ravandi F, Kadia TM, DiNardo CD, Short NJ, Borthakur G, Jabbour E, Kantarjian HM. De novo acute myeloid leukemia: A population-based study of outcome in the United States based on the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database, 1980 to 2017. *Cancer*. 2021 Jun 15;127(12):2049-61.
2. Fröhling S, Schlenk RF, Breitruck J, Benner A, Kreitmeier S, Tobis K, Döhner H, Döhner K. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4372-80.
3. Abbas HA, Alfayez M, Kadia T, Ravandi-Kashani F, Dayer N. Midostaurin in acute myeloid leukemia: an evidence-based review and patient selection. *Cancer Management and Research*. 2019;11:8817.
4. Stone RM, Mandrekas SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F. Midostaurin plus chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 2017 Aug 3;377(5):454-64.
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F. Gilteritinib or chemotherapy for relapsed or refractory FLT3-mutated AML. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 30;381:1728-1740.
6. Gilteritinib vs Midostaurin in FLT3 Mutated AML. *ClinicalTrials.gov*. NCT03836209.
7. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoulle D, Bastie JN, Legrand O, Thomas X, Turlure P, Reman O, de Revel T. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1508-16.
8. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, Estey EH, Dombret H, Chevret S, Ifrah N, Cahn JY. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *The Lancet Oncology*. 2014 Aug 1;15(9):986-96.
9. Borthakur G, Kantarjian H. Core binding factor acute myelogenous leukemia-2021 treatment algorithm. *Blood Cancer Journal*. 2021;11:114.
10. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, Heuser M, Calado RT, Schuh AC, Yeh SP, Daigle SR. Ivosidenib and azacitidine in IDH1-mutated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2022 Apr;286(6):1519-31.
11. A Study of Ivosidenib or Enasidenib in Combination with Induction Therapy and Consolidation Therapy, Followed by Maintenance Therapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome EB2, With an IDH1 or IDH2 Mutation, Respectively, Eligible for Intensive Chemotherapy (HOVON150AML). *ClinicalTrials.gov*. NCT03839771.
12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 13;383(7):617-29.
13. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-45.
14. Wang H, Mao L, Qian P, et al. Venetoclax plus 3+7 daunorubicin and cytarabine chemotherapy as first-line treatment for adults with acute myeloid leukemia: a multicentre, single-arm phase 2 trial. *Lancet Hematol* 2022;9:E415-424.
15. Venetoclax Plus Intensive Chemotherapy in AML and Advanced MDS. *ClinicalTrials.gov*. NCT05342584.
16. OK CY, Patel KP, Garcia-Manero G, et al. Mutational profiling of therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia by next-generation sequencing, a comparison with de novo diseases. *Leukemia Research*. 2015 Mar 1;39:348-54.
17. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, Strickland SA, Hogge D, Solomon SR, Stone RM. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 Sep 9;36(26):2684.
18. Lee D, Jain AG, Deutsch Y, Eatrides J, Chan O, Padron E, Kuykendall A, Komrokji R, Lancet J, Sallman D, Talati C. CPX-351 yields similar response and survival outcome in younger and older patients with secondary AML. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*. 2022 Oct 1;22(10):774-9.
19. Przepolewski AC, Talati C, Fazal S, Vachhani P, Sanikomm S, Thota S, Baron J, Griffiths EA, Thompson JE, Sweet KL, Wang ES. Safety and efficacy of CPX-351 in younger patients < 60 years old with secondary acute myeloid leukemia: An updated analysis. *Blood* 2022;138(suppl 1):1264.
20. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasiev B, Dombret H, Ravandi F, Sayar H, Jang JH, Porkka K, Selleslag D. Oral azacitidine maintenance therapy for acute myeloid leukemia in first remission. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 24;383(26):2526-37.
21. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, Ebert BL, Fenaux P, Godley LA, Hasserjian RP, Larson RA. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22;140(12):1345-77.