

l'utilisation en hématologie évolue constamment, doit conduire les cliniciens à être vigilants tant sur le plan diagnostique que de la prise en charge. L'utilisation de scores diagnostiques objectifs doit être mise en place, le test de Coombs n'étant pas des plus informatifs, et une définition précise des critères de réponse doit être établie. Actuellement, il est recommandé d'arrêter le traitement de façon permanente [5], ce qui constitue une perte de chance chez des patients déjà multitraités et souvent en situation d'impasse thérapeutique. Il apparaît dans cette étude, sur peu de patients, que le traitement avait pu être repris

sans risque. Il faudra également définir des prises en charge de deuxième voire de troisième ligne chez le patient non répondeur aux corticoïdes. De nouvelles données seront nécessaires, sur des cohortes plus importantes, afin d'élucider les mécanismes de l'AHAI chez ces patients et pour améliorer sa prise en charge afin de garantir aux patients la meilleure prise en charge de leur pathologie maligne. ]

### Références

[1] Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2014 ; 372 : 311-9.

[2] Moskowitz CH, Zinzani PL, Fanale MA, et al. Pembrolizumab in Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma: Primary End Point Analysis of the Phase 2 Keynote-087 Study. *Blood* 2016 ; 128 : 1107.

[3] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Preliminary Results of a Phase I Study of Nivolumab (BMS-936558) in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies. *Blood* 2014 ; 124 : 291.

[4] Leaf RK, Ferreri C, Rangachari D, et al. Clinical and laboratory features of autoimmune hemolytic anemia associated with immune check-point inhibitors. *Am J Hematol* 2019 ; 94 (5) : 563-74.

[5] Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune check-point inhibitor therapy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (17) : 1714-68.

## Entretien par ixazomib après autogreffe de cellules souches dans le myélome multiple

**Nicolas Stocker**

Le traitement d'entretien par agent immunomodulateur (lénaïdomide) après autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) chez les patients atteints de myélome multiple (MM) a permis une amélioration significative de la survie globale et de la survie sans progression (SSP) [1]. Cependant, ce traitement d'entretien ne permet pas d'améliorer la survie des patients dits de haut risque pronostique [2]. Les auteurs de cette étude ont donc mené un essai randomisé de phase III, contrôlée par placebo, évaluant un traitement d'entretien par ixazomib, un inhibiteur du protéasome, au décours d'une auto-CSH chez des patients atteints de MM [3]. Entre juillet 2014 et mars 2016, 656 patients atteints de MM nouvellement diagnostiqués ont été inclus dans cette étude avec un âge médian de 58 ans (écart interquartile [IQR] : 52-64). Après randomisation, 395 ont reçu un traitement d'entretien par ixazomib et 261 un placebo. Avec un

suivi médian de trente mois (IQR : 27-36), le traitement d'entretien par ixazomib permettait une réduction de 28 % du risque de progression ou de décès en comparaison au placebo. Ainsi, la SSP dans le groupe ixazomib était de vingt-six mois (95%CI : 24-34) et de vingt et un (95%CI : 18-25) dans le groupe placebo (hazard ratio [HR] : 0,72, 95%CI : 0,58-0,89 ; P = 0,002).

Parmi les populations de haut risque, les auteurs ont observé une amélioration significative de la SSP chez les patients âgés d'au moins 60 ans (P = 0,012) ou ayant un score pronostique international à 3 au diagnostic (P = 0,047) grâce au traitement d'entretien par ixazomib. De manière intéressante, la proportion de patient de haut risque cytogénétique atteignant une SSP à vingt-quatre mois dans le groupe ixazomib était supérieure à celle du groupe placebo (46 contre 24 %, respectivement), et ceci que les patients soient naïfs de traitement antérieur par un inhibiteur du protéasome (P = 0,038) ou préalablement traités par borté-

zomib (P = 0,011). Le traitement d'entretien par ixazomib permettait notamment un gain de SSP indépendant du statut de la maladie résiduelle après auto-CSH.

Sur le plan de la tolérance, 108 (27 %) patients du groupe ixazomib et cinquante et un (20 %) du groupe placebo ont présenté des effets indésirables graves. Les principaux effets indésirables, communs aux deux groupes, étaient des toxicités hématologiques (neutropénie, thrombopénie et anémie), des infections, des troubles digestifs ou des rashes cutanés. Soixante-treize (19 %) patients dans le groupe ixazomib et trente-neuf (15 %) dans le groupe placebo ont présenté des neuropathies périphériques, tandis que les événements cardiovasculaires et thrombotiques étaient observés chez 3 % des patients du groupe ixazomib et 2 % de ceux du groupe placebo. Enfin, seuls 3 % des patients de chaque groupe ont développé une néoplasie secondaire au décours de l'auto-CSH. En conclusion, cette étude démontre l'efficacité et la tolérance acceptable

d'un traitement d'entretien par ixazomib après auto-CSH chez les patients atteints d'un MM nouvellement diagnostiqué. Ce traitement d'entretien permet d'améliorer significativement la SSP des patients, notamment des populations dites de haut risque pronostique, indépendamment de leur maladie résiduelle ou d'un traitement antérieur par inhibiteur

du protéasome. Cette stratégie thérapeutique doit désormais être considérée en entretien chez les patients ne tolérant pas le lénalidomide et/ou de haut risque cytogénétique. ]

### Références

[1] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2014 ; 371 : 895-905.

[2] McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 2017 ; 35 : 3279-89.

[3] Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 393 : 253-64.

## Évaluation de l'association de brentuximab védotin et de chimiothérapie dans les lymphomes T périphériques CD30<sup>+</sup> : essai contrôlé, randomisé, en double aveugle

**Berthoux Charlotte**  
**Farnault Laure**  
**Venton Geoffroy**

**L**e brentuximab védotin est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD30 couplé à un agent cytotoxique (le monométhyle auristatine E), qui a déjà largement prouvé son efficacité en monothérapie dans la prise en charge des lymphomes T périphériques CD30<sup>+</sup> réfractaires ou en rechute [1].

L'essai ECHELON2 vise à comparer son efficacité et sa tolérance en association avec la chimiothérapie conventionnelle (cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone [CHP]) en première ligne de traitement des lymphomes T périphériques CD30<sup>+</sup>. Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, contrôlé, randomisé, en double aveugle, avec utilisation d'un double placebo [2]. ECHELON2 est un des rares essais de phase III concernant les lymphomes T périphériques, lesquels ne représentent que 10 à 15 % des lymphomes non hodgkiniens.

Entre janvier 2013 et novembre 2016, 601 patients étaient éligibles dans 132 centres répartis dans dix-sept pays autour du monde. Quatre cent cinquante-deux (452) patients ont finalement été enrôlés, 226 étant randomisés dans chacun des deux

groupes (CHP + brentuximab védotin [A-CHP] versus CHP + vincristine [CHOP]) avec une stratification sur le sous-type histologique de lymphome T et sur l'index pronostique international (IPI).

Dans chaque groupe, les patients ont reçu un placebo, associé au brentuximab ou à la vincristine en plus du cyclophosphamide, de la doxorubicine et de la prednisone. Ils pouvaient par la suite bénéficier d'une autogreffe en consolidation ou de radiothérapie, selon la décision de l'investigateur. Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP), déterminée par un comité central indépendant, avec la progression définie par le diagnostic d'une maladie réfractaire ou en rechute, la nécessité de recourir à une chimiothérapie de rattrapage ou le décès. L'analyse a été réalisée en intention de traiter.

Les résultats montrent une SSP médiane de 48,2 mois (95%CI : 35,2-non atteinte) dans le groupe A+CHP et de 20,8 mois dans le groupe CHOP, soit une réduction de 29 % du risque de progression dans le groupe A+CHP par rapport au groupe CHOP (HR : 0,71 ; 95%CI : 0,54-0,93] ; p = 0,0110).

En ce qui concerne la survie globale (SG), l'association comprenant le brentuximab réduit de 34 % le risque

de décès par rapport au groupe de référence CHOP (HR : 0,66 ; 95%CI : 0,46-0,95], p = 0,0244). Par ailleurs, les effets indésirables étaient comparables dans les deux groupes : 18% de neutropénie fébrile dans le groupe A+CHP contre 15 % dans le groupe CHOP, 52 % de neuropathie périphérique dans le groupe A+CHP contre 55 % dans le groupe CHOP ainsi que 3 % de décès imputable au traitement chez les patients ayant reçu A+CHP contre 4 % dans l'autre groupe.

ECHELON2 est le premier essai prospectif concernant les lymphomes T périphériques à montrer un bénéfice en termes de SSP et de SG par rapport au traitement de référence (CHOP). L'ensemble de ces résultats, concernant à la fois l'efficacité et la sécurité du brentuximab associé aux chimiothérapies conventionnelles, font discuter la place de cette combinaison en première ligne de traitement des lymphomes T périphériques. ]

### Références

[1] Pro B, Advani RH, Brice P, et al. Five-year survival data from a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2016 ; 128 : 4144.

[2] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 393 : 229-40.