

QuANTUM-R : une monothérapie orale chemo-free supérieure à la chimiothérapie conventionnelle dans les leucémies aiguës myéloïdes en rechute/réfractaires mutées FLT3 ITD

Laure Farnault

Le pronostic des patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec mutation FLT3-ITD en rechute ou réfractaires dans les six mois (R/R) est très sombre. L'étude contrôlée randomisée de phase III, QuANTUM-R, est une étude de grande envergure ayant impliqué 152 centres avec un total de 367 patients inclus ayant une LAM mutée FLT3-ITD (pour *Fms-like tyrosine kinase 3-internal tandem duplication*) en R/R après une première ligne de chimiothérapie conventionnelle incluant des anthracyclines, avec ou sans allogreffe [1]. Deux cent quarante-cinq (245) patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir une monothérapie par quizartinib seul, inhibiteur oral hautement spécifique de FLT3 de deuxième génération de type II (inefficace sur les mutations D835 ou Y842 FLT3-TKD), à la dose de 30 mg/j (j), puis 60 mg/j dès J16 si l'intervalle QTc < 450 ms ; et 122 patients ont reçu une chimiothérapie conventionnelle (SOC, pour *standard of care*) de LAM en rechute (aracytine sous-cutané faible dose (20 mg × 2/j ; dix jours (n = 29), MEC (mitoxantrone 8 mg/m²/j ; étoposide 100mg/m²/j ; aracytine 1 g/m²/j ; cinq jours (J1 = J28 ; deux cycles) (n = 40), ou FLAG-ida (fludarabine 30 mg/m², aracytine 2 g/m², idarubicine 10 mg/m² J2-J6, GCSF 5 µg/kg/j J1-5 (J1 = J28 ; deux cycles) (n = 53)). La médiane

d'âge était de 56 ans. Un quart des patients avait été allogreffés en première ligne, la moitié avait une mutation NPM1 concomitante, les ratios FLT3-ITD muté/wilde type étaient semblables dans les deux groupes avec respectivement un tiers des patients avec des ratios 1-25, 25-50 et > 50 %.

Concernant la tolérance :

- seuls 3 % des patients du bras quizartinib ont présenté une prolongation du QT de grade 3, toxicité classe-dépendante et dose-limitante des anti-FLT3,
- le profil de toxicité extrahématologique de grade ≥ 3 était comparable dans les deux bras : sepsis (19 % dans les deux bras) et pneumonie (12 versus 9 %),
- le profil de toxicités hématologiques était à peu près semblable dans les deux bras avec environ 30 % de neutropénie, anémie ou thrombopénie de grade ≥ 3,
- 71 % des patients sous quizartinib n'ont pas nécessité de réduction de dose (ni augmentation du QT, ni toxicité majeure, ni interaction médicamenteuse significative).

Concernant l'efficacité :

- 32 % des patients du bras QUIZARTINIB ont pu être conduits à l'allogreffe versus 11 % dans le bras SOC,
- la survie globale, objectif principal de l'étude, était significativement augmentée dans le bras quizartinib avec une survie médiane à 6,2 mois

versus 4,7 mois dans le bras SOC (p = 0,02), et une survie estimée à un an de 27 % (21-32) versus 20 % (12-28) dans le bras SOC,

– les taux de RC composite (RC + RCi + RCp) affichés étaient de 48 versus 27 %, cependant les taux de RC « vraies » étaient de seulement 4,1 versus 0,8 %. Il est difficile de se satisfaire de tels taux de RC. Le bras quizartinib n'affichant pas moins de toxicité hématologique que le bras SOC, probablement en raison de l'inhibition de c-KIT par le quizartinib, il est probable que malgré la voie d'administration « orale » l'association de la toxicité hématologique significative et du très faible taux de RC « vraie » ne permette pas une prise en charge véritablement « ambulatoire » de ces patients.

Certes, il s'agit donc d'une thérapie orale *chemo-free* en deuxième ligne, d'une étude de grande ampleur ayant impliqué dix-neuf pays et permis une publication majeure dans le *Lancet Oncology*, d'un bénéfice avéré en terme de survie globale, il faut néanmoins garder à l'esprit que le gain de survie reste de 1,5 mois dans une population d'âge médian de 56 ans. . .

Mais on avance. . .]

Références

- [1] Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, et al. Quizartinib versus salvage therapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019 ; 20 : 984-97.