

QUE NOUS APPREND LE 66^E CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE D'HÉMATOLOGIE (ASH), EN TERMES D'AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES ET DE PERSPECTIVES DANS LE DOMAINE DES HÉMOPATHIES MYÉLOÏDES MALIGNES?

Le 66^e congrès de l'*American Society of Hematology* (ASH) a mis en lumière plusieurs avancées thérapeutiques dans le domaine des hémopathies myéloïdes malignes. Dans les syndromes myélodysplasiques de faible risque (SMD-LR), le luspatercept s'impose comme une alternative efficace aux agents stimulant l'érythropoïèse, avec un taux d'indépendance transfusionnelle prolongée. L'imetelstat, inhibiteur de la télomérase récemment approuvé par la FDA, représente une autre option de traitement efficace au long cours chez les patients réfractaires aux traitements standards. L'immunothérapie progresse avec le vibecotamab, un anticorps bispécifique ciblant CD123, montrant des réponses encourageantes dans les néoplasies myéloïdes agressives. L'association d'un inhibiteur de FLT3, d'un agent hypométhylant et du venetoclax améliore le pronostic des leucémies aiguës myéloïdes (LMA) FLT3 mutées. Les inhibiteurs de ménine, notamment le revumenib, offrent de nouvelles perspectives pour les LMA avec réarrangement *KMT2A*. Enfin, l'essor des formulations orales, comme ASTX030, permet une prise en charge simplifiée des LMA et des SMD-HR. Un nouveau modèle préclinique pour les néoplasmes myéloïdes liés à la thérapie ouvre des pistes pour de futures stratégies thérapeutiques. Ces avancées témoignent d'une évolution majeure vers des traitements plus ciblés et mieux tolérés, améliorant la survie et la qualité de vie des patients.

Marie-Christiane Vekemans

MOTS-CLÉS ► Hémopathies myéloïdes malignes, luspatercept, imetelstat, immunothérapie, FLT3, inhibiteurs de ménine, formulations orales

What do we learn from the 66th Congress of the American Society of Hematology (ASH) regarding therapeutic advances and prospects in the field of myeloid hematological malignancies?

The 66th Congress of the American Society of Hematology (ASH) highlighted several therapeutic advances in myeloid malignancies. In low-risk myelodysplastic syndromes (MDS), luspatercept has emerged as an effective alternative to erythropoiesis-stimulating agents, significantly improving transfusion independence. Imetelstat, a recently approved telomerase inhibitor, has demonstrated sustained efficacy in patients refractory to standard treatments. Immunotherapy is advancing with vibecotamab, a bispecific antibody targeting CD123, which has shown promising results in aggressive myeloid neoplasms. The combination of a FLT3 inhibitor, a hypomethylating agent, and venetoclax improves outcomes in FLT3-mutated acute myeloid leukemia (AML). Additionally, menin inhibitors, notably revumenib, offer new therapeutic opportunities for AML with *KMT2A* rearrangements. Oral formulations, such as ASTX030, facilitate the management of AML and high-risk MDSs. Finally, a novel preclinical model for therapy-related myeloid neoplasms is providing new insights into potential therapeutic targets. These advances mark a significant shift toward more targeted and better tolerated treatments, ultimately improving patient survival and quality of life.

KEYWORDS

Myeloid malignancies, luspatercept, imetelstat, immunotherapy, FLT3, menin inhibitors, oral formulations

SOMMAIRE

Du nouveau dans le traitement des anémies chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque

L'immunothérapie au secours des néoplasies myéloïdes agressives

La trithérapie dans les leucémies myéloïdes aiguës FLT3 mutées

Les inhibiteurs de ménine dans les LMA

Vers une thérapie entièrement orale dans la LMA

Un nouveau modèle préclinique pour les néoplasmes myéloïdes liés à la thérapie révèle des cibles potentielles

CORRESPONDANCE

Pre Marie-Christiane Vekemans

Cliniques universitaires Saint-Luc - UCLouvain

Service d'Hématologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

marie-christiane.vekemans@saintluc.uclouvain.be

DU NOUVEAU DANS LE TRAITEMENT DES ANÉMIES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SYNDROMES MYÉLODYSPLASIQUES DE FAIBLE RISQUE

Chez les patients atteints de syndromes myélodysplasiques de faible risque (SMD-LR), l'approche principale vise à améliorer les cytopénies, principalement l'anémie. Présente chez près de 90% des patients, l'anémie impacte profondément leur qualité de vie et s'accompagne habituellement d'une dégradation de la fonction cardiopulmonaire et d'un déclin des fonctions cognitives. Les approches thérapeutiques disponibles se limitent principalement aux soins de support avec les transfusions, mais aussi aux agents stimulant l'érythropoïèse (*erythroid stimulating agents*, ESA), au lénalidomide (LEN) et aux agents hypométhylants (*hypomethylating agents*, HMA), avec plus récemment, l'introduction du luspatercept et de l'imetelstat.

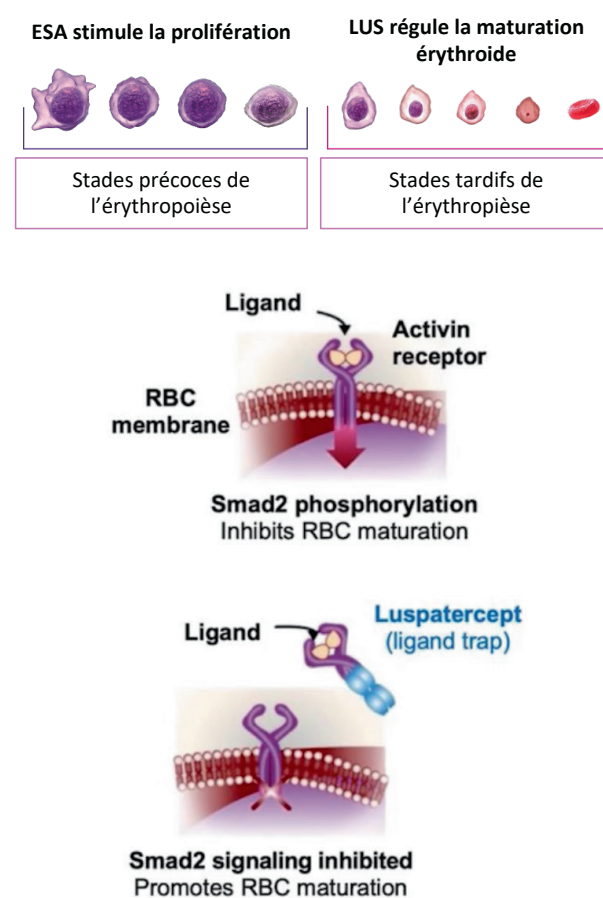
Le **luspatercept** (LUS) est une protéine de fusion recombinante qui, en se liant à différents ligands de la superfamille du facteur de croissance TGF- β , favorise les phases tardives de la maturation érythroïde (Figure 1). Cette molécule a démontré une efficacité clinique durable chez les patients atteints de SMD-LR. Dans l'essai de phase 3 COMMANDS, le traitement par LUS a permis de réduire de manière significative les besoins transfusionnels de la majorité des patients atteints de SMD-LR (1). Durant le congrès ont été présentés les résultats à long terme de cette étude. LUS assure une indépendance transfusionnelle pendant au moins un an chez 44,5% des patients recevant ce traitement, contre 27,6% des patients traités par époétine alfa (EPO), 30,2% d'entre eux conservant cette indépendance transfusionnelle au-delà de 18 mois. Ce bénéfice touche tous les sous-groupes de patients, y compris ceux n'ayant pas de 'sidéroblastes en couronne' et ceux ayant un faible taux d'érythropoïétine endogène au diagnostic. La progression vers un SMD de haut risque (SMD-HR) ou une leucémie myéloïde aiguë (LMA) est rare et identique dans les 2 groupes de traitement. Ces résultats positionnent LUS comme une option efficace et durable pour les patients naïfs vis-à-vis de l'EPO, dépendants des transfusions et présentant un SMD-LR (2).

L'**imetelstat** (IM) est un inhibiteur direct et compétitif de l'activité des télomérases (Figure 2), approuvé par la FDA en juin 2024 pour le traitement des patients atteints de SMD-LR, dépendant des transfusions, en rechute ou réfractaires ou inéligibles à l'ESA, sur la base des résultats de l'essai pivot IMerge (NCT02598661). Cet essai a démontré une efficacité significative et durable de l'IM (n = 118) par rapport au placebo (n = 60) en termes d'indépendance

aux transfusions pendant ≥ 8 semaines, ≥ 24 semaines et ≥ 1 an, avec un profil d'innocuité acceptable (3).

Les auteurs se sont interrogés sur l'effet des thérapies antérieures sur l'activité clinique de l'IM, en analysant les patients de 3 cohortes différentes de l'essai IMerge (4), exposés antérieurement à ESA, LUS, LEN ou HMA. Les patients pouvaient avoir reçu > 1 traitement antérieur. L'analyse a pris en compte l'obtention d'une indépendance transfusionnelle de ≥ 8 semaines et ≥ 24 semaines, l'amélioration de l'hémogramme en termes d'hémoglobine, la réduction des besoins transfusionnels de ≥ 4 U/8 semaines et l'augmentation de l'Hb de $\geq 1,5$ g/dL pendant ≥ 8 semaines.

FIGURE 1.

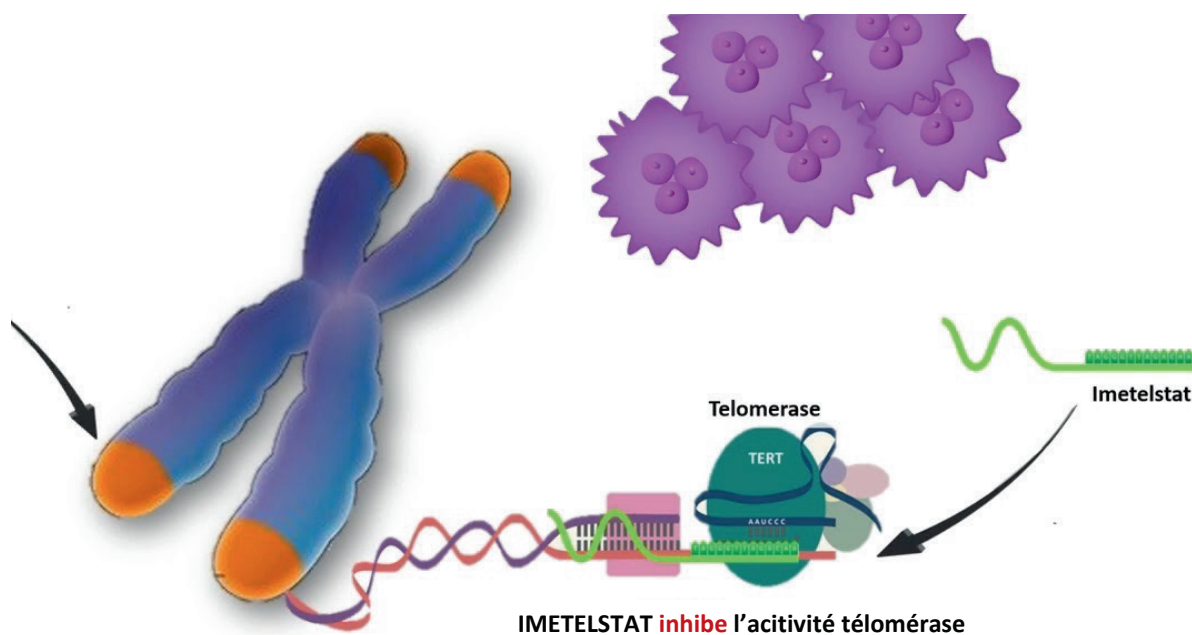


LUSPATERCEPT piège les ligands de la superfamille TGF- β , module la signalisation du TGF- β et favorise la maturation tardive des précurseurs érythroïdes.

Les patients non éligibles à l'ESA ou déjà exposés à un traitement par LUS ou LEN bénéficient d'un traitement par IM, dans la même proportion que les patients traités dans l'étude IMerge, alors que les patients traités préalablement par un HMA ne bénéficient pas d'un traitement par IM.

Ces résultats ont des implications cliniques importantes, suggérant que l'IM offre une activité clinique quels que soient les traitements antérieurs, sous réserve de l'administration antérieure d'un HMA.

FIGURE 2.



IMETELSTAT est un oligonucléotide qui cible de façon sélective les cellules malignes présentant une activité télomérase dérégulée. Ce faisant, il facilite l'apoptose, et favorise la récupération d'une hématopoïèse normale.

L'IMMUNOTHÉRAPIE AU SECOURS DES NÉOPLASIES MYÉLOÏDES AGRESSIVES

Le CD123 est un récepteur fortement exprimé à la surface des cellules souches leucémiques si on le compare aux cellules souches hématopoïétiques normales, ce qui en fait une cible thérapeutique prometteuse dans les néoplasmes myéloïdes.

Le **vibecotamab** est un anticorps bispécifique ciblant le CD123 et engageant les lymphocytes T CD3. Dans un essai de phase 2, 37 patients atteints de pathologies myéloïdes de haut risque comprenant des SMD-HR et des leucémies myélomonocytaires chroniques (LMMC)(n = 19), et des LMA en rémission morphologique mais avec MRD positive (n = 18) ont été inclus (5).

Dans le groupe SMD/LMMC, 68% des patients ont répondu au vibécotamab, 63% obtenant une réponse complète médullaire et 5%, une amélioration de l'hémogramme. Parmi les patients atteints de LMA en MRD positive, 28% ont négativé leur MRD, certaines réponses perdurant au-delà de deux ans. Toutes les réponses ont été observées dès la fin du premier cycle de traitement, pour une durée médiane de l'ordre de 5.2 mois et une survie globale de l'ordre de 10.3 mois. Les réponses ont été observées dans tous les groupes de patients, y compris chez ceux porteurs de mutations *TP53*. Malgré ce taux de réponse initial élevé, de nombreuses rechutes ont été observées, en particulier

dès la fin du protocole, initialement limité à 24 semaines de traitement, justifiant ultérieurement un amendement afin de pouvoir poursuivre l'administration de la molécule chez les patients répondeurs.

La tolérance du vibécotamab est satisfaisante, aucun arrêt de traitement n'étant survenu en raison d'événements

indésirables. Parmi les effets secondaires les plus fréquents, on retient des réactions liées à la perfusion (68% des patients), et une myélosuppression, habituellement de bas grade. Ces résultats soulignent l'efficacité du vibécotamab et évoquent la possibilité de traitements combinés dans ce contexte.

LA TRITHÉRAPIE DANS LES LEUCÉMIES MYÉLOIDES AIGUES *FLT3* MUTÉES

Certaines études portant sur de petits nombres de patients suggèrent que l'association d'un inhibiteur de *FLT3*, avec un HMA et le venetoclax pourrait améliorer le pronostic des patients âgés atteints de LMA *FLT3* mutée nouvellement diagnostiquées.

Dans un essai clinique du MD Anderson (6), cette trithérapie a permis d'obtenir des réponses prometteuses, 92% des patients obtenant une rémission complète, avec/sans récupération hématologique. La survie globale médiane

était de 28.1 mois, avec un taux de survie à 3 ans de 46%, des résultats très encourageants à long terme pour ce groupe de patients dont la survie moyenne ne dépasse pas 10 mois avec les traitements standard. A noter que les patients présentant des mutations de la voie *RAS* avaient des taux de survie inférieurs, et que de nouvelles mutations *RAS* ont été décrites chez 20% des patients en rechute. Ce traitement représente une option viable pour améliorer la survie des patients atteints de ce type de LMA à haut risque de rechute.

LES INHIBITEURS DE MÉNINE DANS LES LMA

Les inhibiteurs de ménine constituent un nouveau type de traitement intéressant pour les patients atteints de formes particulières de LMA, présentant des modifications génétiques spécifiques, telles que des réarrangements *KMT2A* (*KMT2Ar*) ou des mutations *NPM1* (*NPM1m*) (Figure 3). Le réarrangement du gène *KMT2A* survient dans $\leq 10\%$ des leucémies aigues et est associé à un pronostic défavorable. Les inhibiteurs agissent en bloquant cette protéine appelée ménine, protéine impliquée dans la croissance de certaines cellules leucémiques, particulièrement dans ce type de LMA. Ces thérapies, qu'elles soient utilisées seules ou en association avec une chimiothérapie, montrent des résultats encourageants, notamment des taux de rémission élevés et des réponses durables.

En novembre 2024, la FDA a approuvé le **revumenib**, le premier inhibiteur de la ménine, pour les personnes

atteintes de LMA avec réarrangement *KMT2Ar* en rechute ou réfractaire, sur base de l'analyse intermédiaire de l'étude AUGMENT-101, avec des taux élevés de réponse globale (63%) et de réponse complète ou réponse complète avec récupération hématologique incomplète (CR + CRi, 23%), au prix d'une toxicité acceptable.

Durant le congrès, les résultats à long terme de cette étude ont été présentés (7). Ils concernent 116 patients, d'un âge moyen de 35 ans, déjà exposés à une médiane de 2 traitements antérieurs. En termes d'efficacité, sur 97 patients évaluable, 22 (23%) ont obtenus une réponse complète ou réponse complète avec récupération hématologique incomplète, pour une durée médiane de réponse de 6.4 mois, 60% d'entre eux négativant leur MRD. Le taux de réponse globale était de 64%, et sur les 62 patients obte-

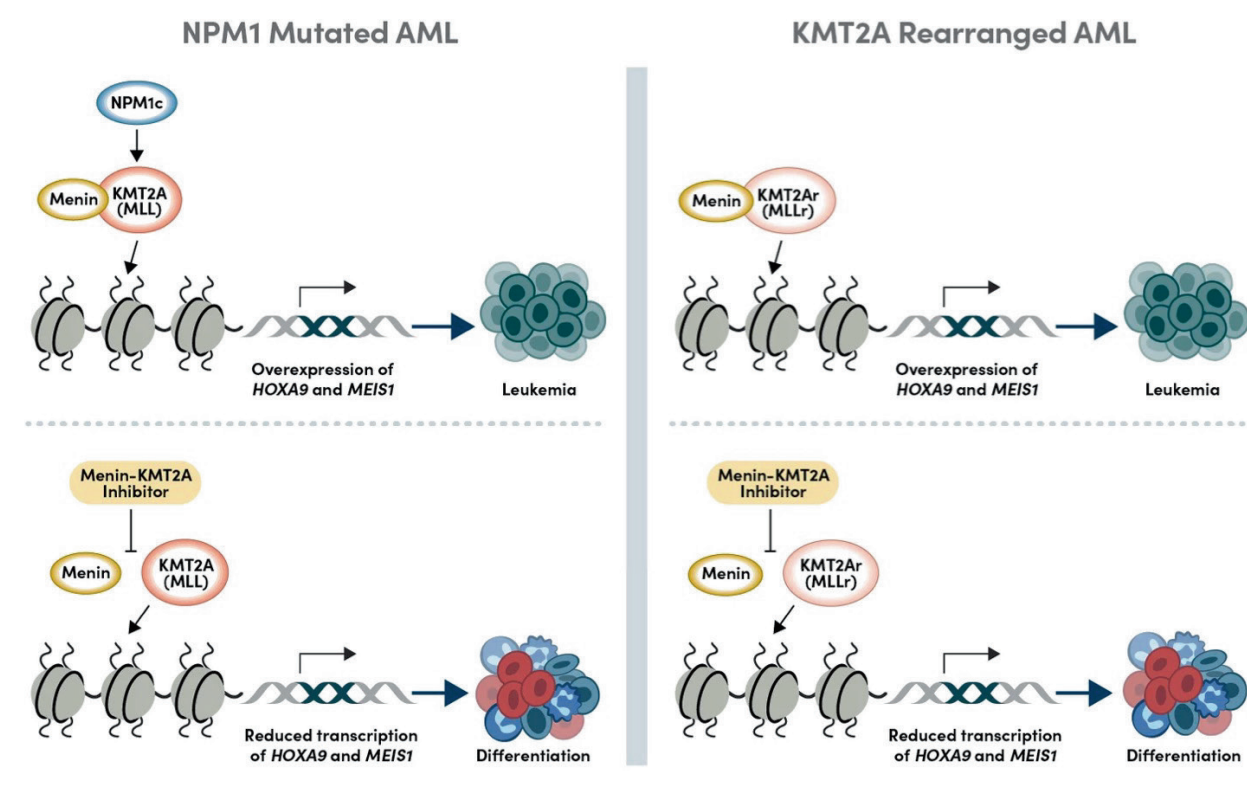
nant une réponse, 34% ont pu être allogreffés, certains d'entre eux poursuivant le revumenib après greffe.

Les effets secondaires graves liés au traitement ont été rapportés chez 54% des patients et portent sur la myélosuppression, mais aussi un allongement du QT (13% des patients) et un syndrome de différenciation (15% des patients).

Administré en monothérapie, le revumenib représente un réel espoir pour les patients atteints de LMA lourdement prétraitées, avec mutation KMT2Ar en rechute/réfractaire, avec l'obtention de haut taux de MRD négativité et la possibilité d'accéder à l'allogreffe.

D'autres inhibiteurs de la ménine sont dans leurs premiers stades de développement.

FIGURE 3.



Mécanisme d'action dans les LMA *NPM1* mutées (gauche) ou présentant un réarrangement de *KMT2A* (*KMT2Ar*) (droite). Une mutation de *NPM1* est présente chez 30% des patients atteints de LMA, avec une survie à 5 ans aux alentours de 50%. Les patients atteints de LMA *KMT2Ar* représentent 5 à 10% des LMA, mais ont un mauvais pronostic avec de haut taux de résistance et donc de rechute après un traitement classique, une espérance de vie à 5 ans inférieure à 20%. Les INHIBITEURS de la MENINE représentent un réel espoir pour les patients atteints de ces formes de LMA.

VERS UNE THÉRAPIE ENTIÈREMENT ORALE DANS LA LMA

Les HMA tels que l'azacytidine et la décitabine sont depuis longtemps les pierres angulaires du traitement des LMA des personnes âgées et des SMD-HR. Cependant, leur

utilisation est limitée par la nécessité d'une administration parentérale en raison de la dégradation enzymatique que subissent ces drogues suite à l'action des cytidine déami-

nases (CDA). ASTX030 combine l'azacytidine avec la cedazuridine, un inhibiteur de CDA, de manière à créer une formulation orale, plus facile d'utilisation, mais gardant le même profil d'efficacité et de sécurité. Le développement de l'ASTX030 fait suite au succès rencontré avec ASTX727, la formulation orale combinant décitabine-cedazuridine, déjà approuvée pour le traitement des SMD et des LMA.

Un essai de phase 2, portant sur 60 patients atteints de LMA en première ligne, non éligibles à un traitement intensif (âge moyen de 80 ans), a rapporté les résultats d'un schéma de traitement entièrement oral proposant la prise de décitabine/cédazuridine (ASTX727) en association avec

le venetoclax (8). Plus de 65% des patients ont obtenu une rémission complète médullaire, 51% d'entre eux obtenant une MRD négative, pour une durée médiane de 10.2 mois. Parmi les effets secondaires, on note surtout une toxicité digestive et des infections. Les effets secondaires graves de grade 3-4 portent sur des neutropénies fébriles (10%), des pneumonies (8%), des infections de tout type (27%); 3 patients sont décédés d'infection ou d'hémorragie alors qu'ils étaient en rémission.

Ce traitement entièrement oral se révèle être une option alternative efficace et facile pour les patients fragiles nouvellement diagnostiqués avec une LMA.

UN NOUVEAU MODÈLE PRÉCLINIQUE POUR LES NÉOPLASMES MYÉLOÏDES LIÉS À LA THÉRAPIE RÉVÈLE DES CIBLES POTENTIELLES

Les patients traités par chimiothérapies peuvent développer à terme une complication hématologique connue sous le nom de néoplasme myéloïde lié à la thérapie (t-NMs). Bien que les causes de cette complication ne soient pas entièrement comprises, des mutations du gène *TP53* sont observées dans 25 à 40% des cas. C'est pourquoi, certains chercheurs ont mis au point un nouveau modèle animal *TP53*-mutant qui reproduit de manière cohérente la biologie des t-MNs (9). Ce modèle comble une lacune critique dans la compréhension de la progres-

sion de l'expansion clonale à la transformation maligne dans les cellules souches hématopoïétiques porteuses de mutations *TP53*. Les principaux résultats comprennent des délétions chromosomiques récurrentes, des mutations dans les gènes de la voie *RAS* et une régulation accrue des voies de réparation de l'ADN et de régulation du cycle cellulaire. Le modèle constitue un outil essentiel pour l'exploration des mécanismes à l'origine des t-NMs, et permet de découvrir des cibles potentielles pour traiter ou prévenir ces maladies.

REFERENCES

1. Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, *et al.* Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2023; 402(10399): 373-385.
2. Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, *et al.* Long-Term Response Analysis of Transfusion Independence in Erythropoiesis Stimulating Agent-Naïve Patients with Very Low, Low, or Intermediate-Risk Myelodysplastic Syndromes Treated with Luspatercept Vs Epoetin Alfa in the COMMANDS Trial. Abstract #350. Presented at the ASH Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, California
3. Platzbecker U, Santini V, Fenaux P, *et al.* Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024; 403(10423): 249-260.
4. Platzbecker U, Santini V, Zeidan AM, *et al.* Effect of Prior Treatments on the Clinical Activity of Imetelstat in Transfusion-Dependent Patients with Erythropoiesis-Stimulating Agent, Relapsed or Refractory/Ineligible Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. Abstract #352. Presented at the ASH Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, California.
5. Nguyen D, Ravandi R, Wang SA, *et al.* Updated Results from a Phase II Study of Vibecotamab, a CD3-CD123 Bispecific T-Cell Engaging Antibody, for MDS or CMML after Hypomethylating Failure and in MRD-Positive AML. Abstract #1007. Presented at the American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, California.

6. NJ. Short, S. Loghavi, M.Yilmaz, *et al.* Long-term survival outcomes and cytogenetic/molecular patterns of relapse in adults with FLT3-mutated AML receiving frontline triplet therapy with a hypomethylating agent, venetoclax and FLT3 inhibitor. Abstract #220. Presented at the American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, California.
7. I. Aldoss, GC. Issa, JS. Blachly, *et al.* Updated results and longer follow-up from the AUGMENT-101 phase 2 study of Reviumenib in all patients with relapsed or refractory (R/R) KMT2A acute leukemia. Abstract #211. Presented at the American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, California.
8. A. Bazinet, G. Garcia-Manero, A. Bataller, *et al.* Fully oral combination of decitabine/cedazuridine (ASTX727) plus venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients ineligible for intensive chemotherapy. Abstract #2896. Presented at the American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, California.
9. R. Pourebrahim, D. Yang, P. Khanna, *et al.* Novel p53 mutant mouse model recapitulates the biology of human therapy-related myeloid neoplasm. Abstract #882. Presented at the American Society of Hematology Annual Meeting; December 7-10, 2024; San Diego, California.