



(91 %) ont présenté un syndrome de relargage cytokinique (CRS), avec un délai médian de survenue de sept jours pour une résolution médiane à J15. Un seul patient a présenté un CRS de grade sévère (grade 3) pour lequel un traitement par méthylprednisolone a été nécessaire. Le profil cytokinique de la réponse inflammatoire était différent des cellules CAR-T anti-CD19 avec, notamment, l'absence de corrélation entre le niveau d'expansion des cellules CAR-T et les taux d'interleukine (IL)-6, d'IL-10 et d'interféron gamma. Six patients ont présenté une neurotoxicité, cinq de grade I et un unique patient de grade II pour qui le traitement par mannitol, furosémide et dexaméthasone a permis une résolution de l'épisode. Quant aux quatre patients décédés précocement, deux décès sont en

partie imputés à des complications liées à leur antécédent d'allogreffe, les deux autres suite à des complications infectieuses. Enfin, un suivi à plus long terme retrouve sur les 24 patients ayant obtenu une rémission, 11 qui ont pu être allogreffés avec un délai moyen de 55 jours (principalement des greffes haplo-identiques) dont huit (73 %) d'entre eux étaient en RC persistante au moment de l'évaluation. Concernant ces 24 patients répondeurs, la survie sans leucémie à un an était de 58,1 % (IC95% : 35,2-81,0). Cette étude apporte la preuve du concept de l'efficacité d'un traitement par cellules CAR-T anti CD22 chez les patients souffrant de LAL r/r en échec ou inéligibles aux cellules CAR-T ciblant CD19. Le taux de survie sans leucémie chez les patients allogreffés

après cellules CAR-T CD22 mérite d'étudier son intérêt comme bridging thérapie en vue d'une allogreffe. Néanmoins, l'hétérogénéité de la population incluse, le caractère majoritairement pédiatrique de la population étudiée et son faible effectif incite à la prudence quant à l'extrapolation de ses résultats pour la pratique clinique chez l'adulte.]

Références

- [1] Pan J, Yang JF, Deng BP, et al. High efficacy and safety of low dose CD19 directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. *Leukemia* 2017 ; 31 : 2587-93.
- [2] Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR-T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 2018 ; 24 : 20-8.
- [3] Pan J, Niu G, Deng B, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2019 ; 33 : 2854-66.

Actualisation à six ans de suivi des données de l'essai RESONATE : une confirmation de l'efficacité durable et de la bonne tolérance de l'ibrutinib en deuxième ligne pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Laly Nsiala
Cécile Tomowiak

La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome lymphocytaire (SLL) a considérablement évolué ces 10 dernières années. Après l'essor initial de l'immunothérapie par rituximab et son utilisation en première ligne [1], l'association immunochimiothérapie a montré ses limites notamment chez les patients à haut risque, c'est-à-dire en rechute précoce ou présentant des anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic (délétion [17p], IGHV [pour *immunoglobulin heavy chain variable region genes*] non muté, TP53 muté et caryotype complexe), avec une effi-

cacité modeste sur cette population en termes de survie [2]. Le développement des thérapies ciblées a permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique et d'améliorer la survie des patients. L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, enzyme responsable de la maturation des cellules lymphoïdes B dont l'expression est augmentée entre autre dans les cellules de la LLC. Son efficacité en monothérapie à la dose quotidienne de 420 mg par voie orale a été comparée, dans l'essai randomisé de phase III RESONATE, par rapport à un anticorps monoclonal anti-CD20, l'ofatumumab, en monothérapie (pour mémoire, ce traitement n'est pas approuvé en monothérapie en Europe

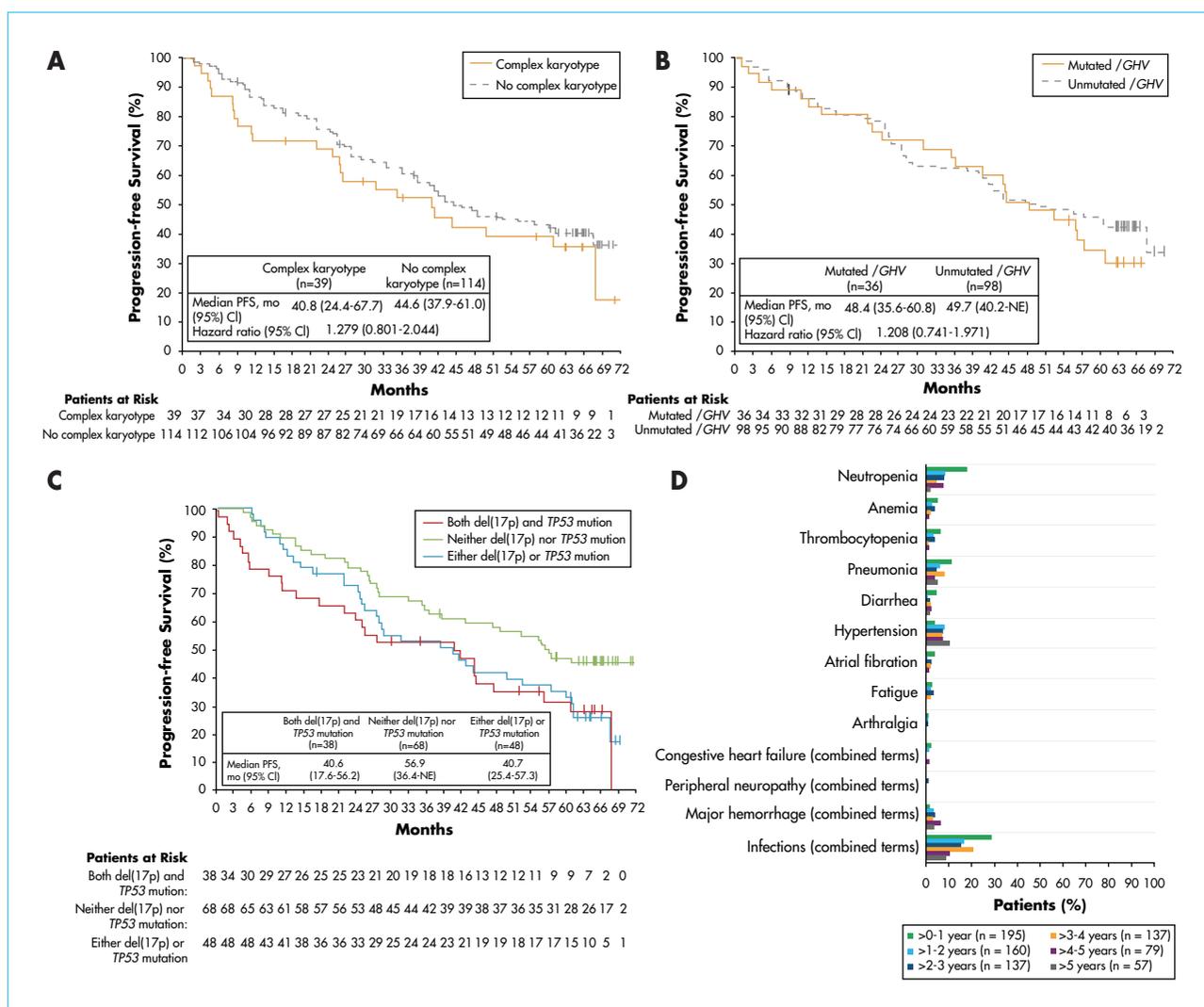
pour le traitement LLC en première ligne ou en rechute), chez les patients avec une LLC ou un SLL en rechute ou réfractaire. Il a été mis en évidence une amélioration de la survie sans progression (SSP), de la survie globale (SG) et du taux de réponse globale (TRG) [3]. Ces premières données, qui ont abouti à l'obtention d'une AMM dans cette indication, ont été récemment actualisées avec un suivi à long terme de six ans. Les excellents résultats de l'ibrutinib se confirment sur le long terme. Avec une médiane de suivi de 65,3 mois (0,3-71,6), la SSP était significativement plus longue dans le bras ibrutinib que dans le bras contrôle (médiane : 44,1 mois contre 8,1 mois). On constate que même les

patients à haut risque cytogénétique (figure 1A, B et C), à un stade avancé de leur maladie ou Bulky et les patients réfractaires à plusieurs lignes thérapeutiques tiraient bénéfice du traitement par ibrutinib par rapport à l'ofatumumab. La médiane de SG était de 67,7 mois contre 65,1 mois. L'absence de différence significative de la SG entre les deux groupes est expliquée par la possibilité de *cross-over* vers l'ibrutinib, dont ont bénéficié 68 % des patients sous ofatumumab. Cependant, la survie globale était meilleure chez

les patients ayant été traités plus tôt par ibrutinib. Le taux de réponse globale approchait les 91 % avec une augmentation progressive du taux de réponse complète jusqu'à 11 % à 6 ans, justifiant la poursuite du traitement au long cours même en cas de réponse partielle. La tolérance clinique était très satisfaisante. Les principaux effets secondaires de grade ≥ 3 étaient ceux déjà décrits dans la littérature à savoir sur le plan hématologique : neutropénie (25 %), thrombopénie (10 %) et anémie (9 %) ; sur le plan extrahé-

matologique : pneumonies (21 %), hémorragies (10 %), hypertension (9 %), infections urinaires (7 %), diarrhées (7 %) et fibrillation auriculaire (6 %). Il est important de noter que les patients ayant présenté une toxicité cardiaque sous ibrutinib étaient des sujets initialement à risque cardiovasculaire plus élevé. Après un recul de six ans, l'utilisation de l'ibrutinib au long cours ne semble donc non pas mettre en lumière de nouveaux signaux d'alarme et la fréquence des effets indésirables diminue au cours du

FIGURE 1



(A) Survie sans progression en fonction du caryotype complexe, (B) du statut IGHV, (C) de la présence d'une délétion 17p et/ou du statut mutationnel de TP53, chez les patients traités par ibrutinib. (D) Évolution de la prévalence des effets indésirables en fonction du temps.



temps (figure 1D), à l'exception de l'hypertension artérielle. Finalement seuls 16 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets secondaires, la principale cause d'arrêt étant la progression de la maladie (36,9 %).

L'ibrutinib est donc un traitement efficace de la LLC réfractaire ou en rechute, même chez des patients avec des critères de mauvais pro-

nostic. Son utilisation sur le long terme permet d'obtenir des rémissions profondes et prolongées avec une bonne tolérance et une diminution des effets secondaires au cours du temps.]

Références

[1] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine

and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1164-74.

[2] Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood* 2014 ; 124 : 1756-65.

[3] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Eng J Med* 2014 ; 371 : 213-23.

doi: 10.1684/hma.2020.1513

Étude ARROW : le carfilzomib hebdomadaire, un vrai progrès pour la qualité de vie des patients

Arthur Bobin
Stéphanie Guidez
Xavier Leleu

La prise en charge du myélome multiple (MM) a grandement évolué au cours des dernières années avec notamment l'émergence des nouvelles générations d'agents thérapeutiques comme le pomalidomide (immunomodulateur) ou le carfilzomib (inhibiteur du protéasome). En parallèle des progrès thérapeutiques considérables ont été observés, la durée des lignes thérapeutiques s'est allongée, tout comme la survie des patients. Dans ce contexte un paramètre ne doit pas être oublié, la qualité de vie des patients sous traitement, qui de plus en plus devient un objectif crucial afin de guider la stratégie thérapeutique et trouver la meilleure option possible pour favoriser l'observance et augmenter l'exposition au traitement.

Le carfilzomib, un inhibiteur du protéasome de nouvelle génération, est devenu une option intéressante à la rechute en association à la dexaméthasone seule (Kd) ou bien avec le lénalidomide et la dexaméthasone (KRd). Toutefois, son mode d'administration bihebdomadaire ne semble pas le plus approprié pour les patients en termes de qualité de vie. En effet, on avait déjà constaté

que l'administration hebdomadaire de son prédécesseur le bortézomib semblait mieux convenir aux patients afin de permettre une meilleure adhérence au traitement, moins de réduction de dose et un traitement de plus longue durée. Mais, la réduction à la fois de la dose-intensité (1,3 mg/m² par semaine au lieu de 2,6) et densité (une fois 1,3 au lieu de 2 fois 1,3) du bortézomib avait pour conséquence pour beaucoup de patients un compromis entre amélioration de la tolérance au prix d'une moindre efficacité.

L'étude ARROW s'est attachée à analyser l'efficacité du carfilzomib hebdomadaire 70 mg/m² (Kd70 hebdo) en comparaison au carfilzomib 27 mg/m² bihebdomadaire (Kd27 bihebdo) [1], avec la volonté d'améliorer la qualité de vie et la tolérance mais sans compromettre l'efficacité. Cette étude multicentrique de phase III a randomisé 478 patients avec MM en rechute ou réfractaire (2-3 lignes de traitements précédentes). ARROW a fait l'objet d'une première publication où Kd70 hebdo démontrait sa supériorité en termes de survie sans progression (SSP) comparé au bras Kd27 bihebdo (SSP médiane, 11,2 versus 7,6 mois, p = 0,0029). Par ailleurs, les patients avaient également reçu différents scores et ques-

tionnaires qualité de vie (parmi lesquels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EQ-5D-5L index et VAS score), pour la plupart déjà validés dans des essais MM, avant le début du traitement puis au cours de certains cycles et aussi pendant le suivi. Ces données supplémentaires ont donc fait l'objet d'une nouvelle analyse permettant de s'intéresser à la qualité de vie rapportée par les patients en fonction de leur type de traitement [2].

Au total, 469 patients ont été retenus pour l'analyse de qualité de vie (il s'agissait de patients ayant rempli au moins 1 questionnaire après celui réalisé de base). Les patients ont rapporté la supériorité de Kd70 hebdo en termes de commodité d'administration (odds ratio [OR] 4.98 ; p < 0,001) et également en termes de satisfaction liée au traitement (OR, 2.41 ; p = 0,059). On a également pu noter que le nombre de patients présentant une amélioration des résultats de leurs scores par rapport aux scores de bases était plus important dans le groupe Kd70 hebdo. De plus, les auteurs ont pu calculer le temps de détérioration (TDD), qui se définissait par le temps à partir de la randomisation jusqu'à la première détérioration d'un score de qualité de vie. Ce paramètre a été calculé pour tous les scores utilisés