



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

et a permis de mettre en évidence un allongement du TDD pour la majorité des scores dans le bras Kd70 hebdo par rapport au bras Kd27 bihebdo.

Cette étude permet de confirmer que l'administration hebdomadaire du carfilzomib en plus de permettre une efficacité supérieure, semble également mieux convenir aux patients. Il est important de rappeler que plus d'effets indésirables de grade 3 avaient été rapportés avec le carfilzomib hebdomadaire, toutefois cela n'a pas impacté l'évaluation de la qualité de vie des patients. Un lien entre l'efficacité du traitement et l'amélioration de la qualité

de vie semble évident au regard de différents résultats. Une administration simplifiée permet aux patients de rester plus longtemps sous traitement et donc d'obtenir de meilleurs résultats qui eux-mêmes en permettant une diminution des symptômes favorisent l'acceptation du traitement.

Il est donc absolument nécessaire de s'intéresser à la qualité de vie des patients dans les essais cliniques ainsi qu'en vie réelle pour proposer des associations de molécules pertinentes d'un point de vue clinique et acceptable du point de vue des patients. Sur la base de l'étude ARROW, le carfilzomib hebdomadaire devrait donc pro-

chainement devenir une alternative à la version bihebdomadaire. Ces résultats seront à confirmer par l'étude ARROW 2 qui testera selon le même principe l'association K56Rd hebdomadaire versus K27Rd bihebdomadaire (NCT03859427).]

Références

[1] Moreau P, Mateos MV, Berenson JR, et al. Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018 ; 19 : 953-64.

[2] Moreau P, Kumar S, Boccia R, et al. Convenience, satisfaction, health-related quality of life of once-weekly 70 mg/m² vs. twice-weekly 27 mg/m² carfilzomib (randomized A.R.R.O.W. study). *Leukemia* 2019 ; 33 : 2934-46.

Lymphome B de haut grade : peut-on réduire la toxicité pour les patients de pronostic favorable ?

Florence Sabirou
Stéphanie Guidez

L'association rituximab-cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (R-CHOP) reste le traitement standard des lymphomes malins non hodgkiniens (LNH) B de haut grade [1]. Les patients de moins de 60 ans ayant un score IPI_{aa} (pour *age adjusted international prognostic index*) favorable et n'ayant pas de forte masse tumorale (plus grand diamètre < 7,5 cm), ont un pronostic très favorable avec 95 % de survie sans progression (SSP) et 98 % de survie globale (SG) [2]. Au vu des toxicités des traitements d'immunochimiothérapie et du pronostic favorable de ces patients, la question d'une possibilité d'allègement des traitements, et donc ainsi des effets secondaires, se pose chez ces patients. L'objectif de l'essai FLYER était de démontrer la non-infériorité d'un traitement par quatre cycles de R-CHOP suivis de deux injections de rituximab par rapport au traitement

standard (6 R-CHOP) chez les patients jeunes au pronostic favorable [3].

Cette étude de phase III randomisée, menée sur 138 centres (Danemark, Israël, Italie, Norvège et Allemagne), incluait les patients de 18 à 60 ans avec un LNH de haut grade CD20+ nouvellement diagnostiqué et de bon pronostic (sans facteur de risque de l'IPI_{aa}, ni forte masse). Les patients présentant une atteinte neuroméningée étaient exclus. La randomisation entre les deux bras de traitement (6R-CHOP ou 4R-CHOP + 2R) était réalisée après stratification sur le centre et le stade Ann Arbor. Les cycles de R-CHOP étaient réalisés tous les 21 jours avec une administration concomitante de rituximab à 375 mg/m² intraveineux (IV) à J1 et de CHOP : cyclophosphamide (750 mg/m²), doxorubicine (50 mg/m²), vincristine (1,4 mg/m², maximum 2 mg dose totale), IV à J1 avec une corticothérapie orale par prednisone ou prednisolone (100 mg) de J1 à J5.

Dans le bras 4 cycles de R-CHOP, les patients recevaient le cinquième et sixième cycle de rituximab en monothérapie (cycles de 21 jours). Une radiothérapie n'était prévue qu'en cas d'atteinte testiculaire pour irradiation du testicule controlatéral. Le critère d'évaluation principal était la SSP à 3 ans, en supposant un taux de réponse à 93 % dans le groupe 6 R-CHOP et pas de différence entre les groupes avec une marge de non-infériorité fixée à -5.5 %

Entre décembre 2005 et octobre 2016, 592 patients ont été inclus : 295 dans le bras 6R-CHOP et 297 dans le bras 4R-CHOP + 2R. Les deux groupes étaient comparables en dehors d'un nombre un peu plus important de patients présentant des signes généraux dans le groupe expérimental (9 versus 3 % [p = 0,002]). L'âge médian était de 47 mois (19-60) dans le bras standard et 49 mois (17-60) dans le bras expérimental. Avec un suivi médian de 66 mois, la SSP à trois ans était de 96 % (IC95% : 94-99 %)