

COMPARAISON DES SHÉMAS R-CODOX-M/R-IVAC VERSUS DA-EPOCH-R CHEZ LES PATIENTS NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉS POUR UN LYMPHOME DE BURKITT (HOVON/SAKK)

RÉSULTATS FINAUX D'UNE ÉTUDE DE PHASE 3, MULTICENTRIQUE, OUVERTE ET RANDOMISÉE

R-CODOX-M/R-IVAC VERSUS DA-EPOCH-R IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED BURKITT LYMPHOMA (HOVON/SAKK): FINAL RESULTS OF A MULTICENTRE, PHASE 3, OPEN-LABEL, RANDOMISED TRIAL

Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA et al. Lancet Haematol.2023;10(12):e966-75.



Bénédicte PIRON
Interne en Hématologie
CHU de Nantes

Introduction

Rationnel de l'étude

Le lymphome de Burkitt est une forme peu fréquente mais agressive de lymphome non hodgkinien pour laquelle les essais cliniques prospectifs sont rares¹. Cette étude est la première à comparer différents régimes de chimiothérapie en traitement du lymphome de Burkitt². Les patients atteints d'un lymphome de Burkitt à haut risque nouvellement diagnostiqué sont traités par des schémas d'immunochimiothérapie intensifs tels que R-CODOX-M/R-IVAC ou par des schémas de plus faible intensité tels que DA-EPOCH-R. L'objectif de cette étude est de comparer ces deux types de schémas entre eux pour leur efficacité et sécurité.

Méthodes

Cette étude multicentrique de phase 3, ouverte et randomisée, en intention de traiter modifiée, a été menée dans 26 centres aux Pays-Bas, en Belgique et en Suisse. Les patients âgés de 18 à 75 ans, au diagnostic d'un lymphome de Burkitt de haut risque sans atteinte du système nerveux central (SNC), ont été randomisés pour recevoir soit deux cycles de R-CODOX-M/R-IVAC, soit six cycles de DA-EPOCH-R. Tous ont reçu quatre administrations intrathécales de cytarabine et de méthotrexate. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP). Les critères d'évaluation secondaires comportaient entre autres la survie globale (SG), la sécurité et le nombre de nuits d'hospitalisation.

Résultats

L'étude, clôturée prématurément en raison d'un recrutement lent, a recruté 89 patients entre le 4 août 2014 et le 17 septembre 2021. 46 patients ont été assignés à R-CODOX-M/

R-IVAC et 43 à DA-EPOCH-R. Après exclusions post-randomisation, 84 patients ont été inclus dans l'analyse modifiée : 73 hommes (87 %), 76 patients (90 %) avec une maladie de

stade III ou IV, et neuf (11 %) avec un lymphome de Burkitt séropositif pour le VIH. L'âge médian était de 52 ans. Avec un suivi médian de 28,5 mois (IQR 13,2-43,7), la survie sans pro-

gression à 2 ans était de 76 % (95 % CI 60-86 %) dans le groupe R-CODOX-M/R-IVAC et de 70 % (54-82 %) dans le groupe DA-EPOCH-R (Hazard Ratio 1-42, 95 % CI 0-63-3-18 ; p=0-40) (figure 1).

Deux décès sont survenus dans le groupe R-CODOX-M/R-IVAC (infection et progression de la maladie) et un décès dans le groupe DA-EPOCH-R (infection à COVID-19). Quatre patients ont quitté le protocole dans le groupe R-CODOX-M/R-IVAC en raison d'effets toxiques, contre aucun dans le groupe DA-EPOCH-R. Les patients traités selon les schémas R-CODOX-M/R-IVAC ont présenté davantage d'infections (56 % contre 34 %) (figure 2).

Discussion

Les patients présentant une atteinte du SNC ont été exclus, car le schéma DA-EPOCH-R ne contient pas de fortes doses de médicaments pénétrant le SNC (tels que le méthotrexate et la cytarabine).

Le recrutement pour l'étude a été plus lent que prévu. La principale raison est la pandémie de COVID-19. Après une durée médiane de 28.5 mois, le traitement par DA-EPOCH-R a permis d'obtenir des taux de réponse et de survie comparables à ceux de R-CODOX-M/R-IVAC, avec des taux de survie à deux ans d'environ 75 % ce qui est comparable aux résultats obtenus avec d'autres régimes de haute intensité (tels que GMALL³ et LMB⁴).

Cependant, la fermeture prématurée a limité la puissance de l'étude. Une analyse de futilité a montré une faible probabilité de démontrer la supériorité de DA-EPOCH-R.

Références

- Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 11 juin 2016;387(10036):2402-11.
- Chamuleau MED, Stenner F, Chitu DA, Novak U, Minnema MC, Geerts P, et al. R-CODOX-M/R-IVAC versus DA-EPOCH-R in patients with newly diagnosed Burkitt lymphoma (HOVON/SAKK): final results of a multicentre, phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Haematol.* déc 2023;10(12):e966-75.
- Sakarou M, Eisele L, Dührsen U, Hüttmann A. Efficacy of the GMALL-B-ALL/NHL2002 protocol in Burkitt leukemia/lymphoma and aggressive non-Hodgkin-lymphomas with or without CNS involvement. *Eur J Haematol.* mars 2019;102(3):241-50.
- Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood.* 1 juin 2001;97(11):3370-9.

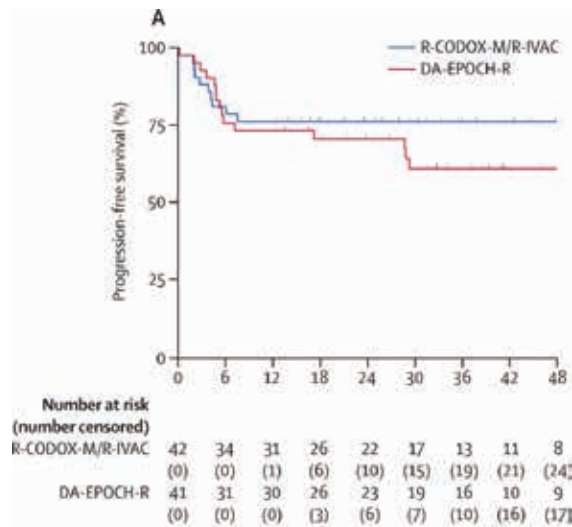


Figure 1 : Une PFS comparable entre les patients traités avec R-CODOX-M/R-IVAC et DA-EPOCH-R

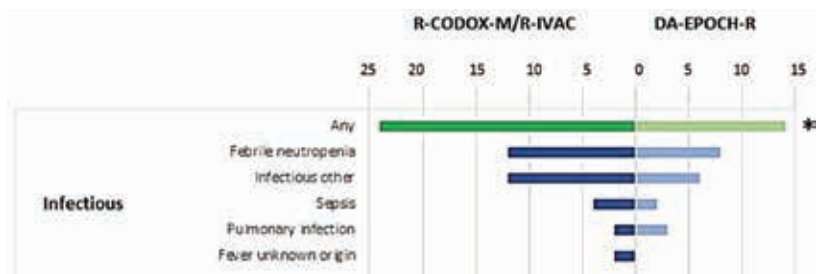


Figure 2 : Les patients traités avec R-CODOX-M/R-IVAC ont plus d'effets indésirables infectieux (*p=0.04)

Malgré cela, cette étude a fourni des informations importantes. Tout d'abord, les deux schémas thérapeutiques sont pertinents dans le lymphome de Burkitt. Ensuite, R-CODOX-M/R-IVAC a montré une toxicité plus élevée, avec plus de sorties de protocole et d'infections. Troisièmement, les patients sous R-CODOX-M/R-IVAC ont eu besoin de plus de soins de support et d'hospitalisations.

Outre la fermeture prématurée et les petits nombres pour les analyses de sous-groupes, cette étude présente des limites. Bien que le suivi médian ait été supérieur à 24 mois et le suivi total de plus de 12 mois pour tous les patients qui ont terminé le

traitement, il est encore trop court pour évaluer les toxicités à long terme. Celles-ci pourraient varier en raison des différents composants des régimes : R-CODOX-M/R-IVAC contient plus de deux fois la dose de médicaments alkylants (cyclophosphamide et ifosfamide) par rapport à DA-EPOCH-R. Le schéma DA-EPOCH-R contient plus d'anthracyclines, d'étoposide et de vincristine que R-CODOX-M/R-IVAC.

En conclusion, DA-EPOCH-R semble être une option thérapeutique supplémentaire valable avec un profil de tolérance intéressant pour les patients atteints de lymphome de Burkitt à haut risque sans atteinte du SNC.