

LYMPHOME RECIDIVANT/REFRACTAIRE A CELLULES DU MANTEAU : LES NOUVEAUX INHIBITEURS DE LA BTK SONT-ILS ADAPTES A NOS PATIENTS ?

<http://medscape.org/commentary/btk-inhibitors-french>

Chapitre 1 : Inhibiteurs de la BTK dans le lymphome à cellules du manteau en rechute/réfractaire : Où en sommes-nous aujourd'hui ?

Dr Nirav N. Shah, MD Bonjour, je m'appelle Nirav Shah. Je suis professeur agrégé à la Faculté de médecine du Wisconsin à Milwaukee, dans le Wisconsin. Aujourd'hui, nous allons parler des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) dans le lymphome à cellules du manteau en rechute/réfractaire : où en sommes-nous aujourd'hui ? La signalisation des récepteurs des lymphocytes B a donc été identifiée comme une voie importante dans la prolifération des lymphocytes B normaux et malins. Cette voie est donc importante pour la propagation de nombreuses tumeurs malignes à cellules B, y compris des maladies telles que la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome à cellules du manteau, et son fonctionnement est que par l'inhibition de cette BTK, nous pouvons en fait atténuer la croissance, la prolifération, l'adhésion et la migration des cellules B malignes. Nous avons de la chance à présent d'avoir plusieurs inhibiteurs covalents de la BTK approuvés pour une utilisation dans le lymphome à cellules du manteau en rechute/réfractaire. La première autorisation a eu lieu avec l'ibrutinib en 2013, qui a ensuite été approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency, EMA) en 2014. Cependant, depuis lors, nous avons maintenant 2 autres inhibiteurs covalents de la BTK, dont l'acalabrutinib et le zanubrutinib, qui nous permettent de choisir parmi plusieurs options lors du traitement de patients atteints de cellules du manteau en rechute/réfractaires.

En bref, il s'agit de certaines des données qui ont conduit à l'autorisation de ces agents aux États-Unis et/ou en Europe. Et vous pouvez voir ici, l'essai initial publié dans le *New England Journal of Medicine* par le Dr Wang a examiné 111 patients recevant de l'ibrutinib en monothérapie pour des cellules du manteau en rechute/réfractaires, avec les 3 lignes de traitement précédentes médianes. Ici, nous avons un taux de réponse globale de 67 % et un taux de réponse complète de 23 %, avec une survie sans progression d'environ 14 mois. Depuis lors, de vastes études ont été menées sur l'acalabrutinib et le zanubrutinib. Les comparaisons croisées de ces essais sont désormais toujours difficiles, car elles ont été réalisées à une autre époque où l'acalabrutinib et le zanubrutinib étaient tous deux administrés en traitement de deuxième intention, ce qui pourrait entraîner des taux de réponse globale plus élevés que nous voyons ici de 81 % et 84 %, respectivement. Dans l'ensemble, ces données

ont démontré l'impact puissant des inhibiteurs covalents de la BTK comme option de traitement pour les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau en rechute/réfractaire.

Aujourd'hui, la seule chose qui a évolué dans le domaine de l'inhibition de la BTK est le développement d'une nouvelle classe d'inhibiteurs de la BTK, qui sont appelés inhibiteurs de la BTK non covalents. De plus, d'un point de vue mécanique, ils fonctionnent différemment des trois inhibiteurs covalents dont nous avons parlé jusqu'à présent. Ce médicament appelé pirtobrutinib a été approuvé aux États-Unis par la FDA récemment en 2023.

Comment les inhibiteurs covalents et non covalents diffèrent-ils ? Eh bien, les inhibiteurs covalents de la BTK se lient de façon irréversible au site de l'enzyme BTK, formant une liaison permanente avec leur cible. Cela diffère donc des inhibiteurs non covalents ou réversibles qui trouvent essentiellement l'équilibre avec leur cible.

Ils se lient, se dissocient et se lient de nouveau en continu, ce qui entraîne, sur le plan mécanique, une inhibition différente de la BTK, certaines données montrant à présent qu'ils peuvent être efficaces même chez les patients chez qui les inhibiteurs covalents de la BTK ont échoué.

Ajoutons donc les données concernant le pirtobrutinib. Sur cette diapositive, nous pouvons voir ici que même parmi les patients ayant précédemment été exposés à une inhibition covalente de la BTK, le taux de réponse globale dans cette population très réfractaire était de 58 %, avec une rémission complète de 20 %. Aujourd'hui, dans un petit sous-ensemble de patients n'ayant jamais reçu de BTK, le taux de réponse globale était beaucoup plus élevé à 86 %, et le taux de réponse complète (RC) était également plus élevé à 36 %.

Où en sommes-nous donc dans le paysage du traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute/réfractaire ? Pour les traitements de deuxième intention, les inhibiteurs covalents de la BTK sont considérés comme le traitement de choix. En cas de rechute au-delà de cette limite, nous pensons à des choses comme la thérapie par lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (chimeric antigen receptor, CAR) et la greffe de cellules souches allogéniques dans certaines situations. Cependant, le dernier ajout, au moins ici aux États-Unis, est l'autorisation du pirtobrutinib, qui est approuvé pour les patients chez qui au moins 2 lignes de traitement ont échoué, y compris un inhibiteur covalent de la BTK. Vous pouvez voir ici certaines des recommandations en Europe, qui sont légèrement différentes en raison des schémas de pratique, mais la prise en compte de lignes de traitement similaires, y compris les inhibiteurs de la BTK, le lénalidomide, d'autres schémas de chimiothérapie, la greffe de cellules souches allogéniques et la thérapie par cellules CAR-T, le cas échéant.

J'espère donc que vous avez apprécié cette rapide présentation du rôle des inhibiteurs actuels de la BTK dans le lymphome à cellules du manteau. Merci beaucoup d'avoir participé à cette activité.

Chapitre 2 : Inhibiteurs de la BTK dans le lymphome à cellules du manteau en rechute/réfractaire : Considérations cliniques

Dr Pier Luigi Zinzani, MD, PhD : Bonjour, je m'appelle Pier Luigi Zinzani. Je suis professeur titulaire d'hématologie à l'Institut d'hématologie de l'Université de Bologne, en Italie. Aujourd'hui, je vais aborder les considérations cliniques avec les inhibiteurs de la BTK dans le lymphome à cellules du manteau en rechute et réfractaire.

En ce qui concerne le contexte clinique, il existe des questions ouvertes. La première est la manière de choisir entre les inhibiteurs de la BTK disponibles, également parce qu'il n'y a pas de données concernant les essais en face à face disponibles, comme chez les patients atteints de LLC, et en même temps, pour quel type d'inhibiteurs de la BTK cette question importante est posée.

En termes de recommandations, il y a des considérations générales à prendre en compte dans ce contexte clinique. En cas d'intolérance à l'ibrutinib, le patient doit passer à un inhibiteur de la BTK. En même temps, en cas de céphalées induites par l'acalabrutinib, vous devez passer à un autre inhibiteur de la BTK. Dans la même situation en cas de neutropénie induite par le zanubrutinib, vous devez faire passer ce patient à un autre inhibiteur de la BTK. Enfin, lorsque vous observez une intolérance aux inhibiteurs covalents de la BTK, vous devez passer le patient à un inhibiteur réversible non covalent de la BTK.

Quels sont les principaux effets secondaires des inhibiteurs de la BTK ? Et comment prenez-vous en charge ces patients dans ce type de situation en termes d'effets secondaires ? Il existe plusieurs événements indésirables des inhibiteurs de la BTK disponibles dans le traitement du lymphome à cellules du manteau. En particulier, lorsque l'on le compare les 4 BTK différents, c'est-à-dire, ibrutinib, de première génération ; acalabrutinib, zanubrutinib, de deuxième génération ; et pirtobrutinib est semblable à une troisième génération, je veux dire, un inhibiteur de la BTK non covalent.

Vous pouvez voir ici sur cette diapositive, en particulier, les effets secondaires hématologiques et le risque d'infection selon le grade. En particulier, nous montrons les données concernant les grades 3 et 4 en termes de toxicité. Il en va de même pour la toxicité gastro-intestinale et d'autres événements indésirables fréquents comme l'éruption cutanée, la fatigue et les céphalées.

Il est certain que les effets secondaires les plus fréquents, et je veux dire les effets secondaires les plus intéressants d'un inhibiteur de la BTK, sont l'hypertension et la fibrillation atriale, et pourquoi pas une hémorragie majeure ? En particulier, vous pouvez voir ici lorsque vous comparez les 4 différents inhibiteurs de la BTK, en commençant par la première génération, la fibrillation atriale survient dans 11 % des cas pour l'ibrutinib. Pour les deux inhibiteurs de la BTK de seconde génération, tels que l'acalabrutinib et le zanubrutinib, le risque de fibrillation atriale est proche de zéro pour l'acalabrutinib, et est proche de 1 % pour le zanubrutinib. De plus, pour l'inhibiteur de la BTK non covalent, le pirtobrutinib, le risque de fibrillation atriale est de 1 %.

Je pense que dans ce cas, lorsque vous devez prendre en charge le patient, il est fondamental d'avoir un travail pluridisciplinaire avec vos collègues, en particulier avec un cardiologue et le spécialiste des maladies infectieuses. En particulier, en ce qui concerne la cardiologie, je pense qu'il est fondamental de réaliser une évaluation avant de commencer pour chaque type d'inhibiteur de la BTK, mais en particulier de commencer par l'ibrutinib.

Un autre concept important est l'hypertension. Nous devons surveiller l'hypertension, en particulier, au cours des 2 ou 3 premiers mois de traitement par inhibiteur de BTK. Et en même temps, dans ce cas, en cas d'hypertension de grade 3 ou plus, nous devons discuter du cas avec le cardiologue. Et il s'agit d'un autre point important en termes de concept de travail multidisciplinaire, pour avoir la meilleure prise en charge de ce patient pendant le traitement par inhibiteurs de la BTK.

Je reviens à l'un des effets secondaires, en particulier la fibrillation atriale. Nous avons publié ce consensus sur l'utilisation des inhibiteurs de la BTK avec un accent particulier sur l'ibrutinib dans le lymphome à cellules du manteau. Il s'agissait d'un consensus incluant différents types d'experts : cardiologues, spécialistes des maladies infectieuses, gastro-entérologues, et pneumologues. L'un des points les plus importants est le choix du traitement anticoagulant en cas de fibrillation atriale pendant le traitement par ibrutinib. Comme je l'ai dit précédemment, il s'agit d'un point très important. L'ibrutinib n'est pas contre-indiqué chez les patients atteints de fibrillation atriale, mais nous en avons besoin ; par conséquent, l'anticoagulation doit être évaluée par un cardiologue dans un contexte pluridisciplinaire.

Enfin, j'ai quelques considérations à prendre en compte en situation clinique. Tout d'abord, il y a 3 inhibiteurs de la BTK disponibles pour le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute et réfractaire évalués dans des essais cliniques incluant des patients présentant des caractéristiques similaires, en termes d'indice de performance, âge et caractéristiques de la maladie similaires. Nous avons plusieurs taux de réponse globale similaires avec une tendance en faveur du zanubrutinib. Le taux de réponse complète est plus élevé pour le zanubrutinib que celui observé avec l'acalabrutinib et l'ibrutinib.

Dans le même temps, l'augmentation progressive de la survie sans progression médiane passe de l'ibrutinib, de première génération, à l'acalabrutinib et au zanubrutinib. Je veux dire, il était de 13 mois, 20 mois et 33 mois, respectivement. De plus, la survie globale à 2 ans est supérieure à 50 % pour l'ibrutinib, à plus de 60 % pour l'acalabrutinib et à plus de 70 % pour le zanubrutinib.

L'incidence de la fibrillation atriale est négligeable avec l'acalabrutinib et le zanubrutinib, comme nous l'avons vu précédemment. Les hémorragies majeures étaient encore plus fréquentes avec l'ibrutinib qu'avec les inhibiteurs de la BTK de seconde génération. En ce qui concerne les infections, elles représentent encore une préoccupation, avec également une diminution du taux d'infection sévère par l'acalabrutinib et le zanubrutinib, je veux dire, avec l'inhibiteur de la BTK de deuxième génération.

L'incidence des événements indésirables sévères est plus élevée au cours des 6 premiers mois de traitement par l'un des médicaments, et elle diminue progressivement tant que le traitement est poursuivi.

Enfin, l'inhibiteur de la BTK non covalent jouera un rôle dans l'échec d'un traitement antérieur par inhibiteurs de la BTK liés par covalence, soit en raison d'une intolérance, soit en raison de la progression de la maladie, et pour ces raisons, il y avait une indication officielle de la FDA au mois de janvier dernier concernant le pirtobrutinib. Merci beaucoup de votre attention.

Chapitre 3 : Comment traiteriez-vous Steve ?

Dr Nirav N. Shah, MD : Bonjour, je m'appelle Nirav Shah, je suis professeur agrégé à la Faculté de médecine du Wisconsin ici à Milwaukee, dans le Wisconsin, et je suis très heureuse d'y rejoindre Dr Pierre Luigi Zinzani, professeur et chef du groupe Lymphomes à l'Université de Bologne, à Bologne, en Italie. Merci beaucoup d'avoir rejoint notre équipe ici aujourd'hui, Pierre Luigi.

Dr Pier Luigi Zinzani, MD, PhD : J'Merci beaucoup.

Dr Shah : Oui, merci et je suis enthousiaste de parler d'un cas réel d'un patient que j'aime appeler Steve. Et donc, je voudrais discuter, comment traiteriez-vous Steve ? Pour résumer, pour parler un peu de Steve, Steve est un homme de 72 ans atteint d'un lymphome à cellules du manteau nouvellement diagnostiqué. Il s'est d'abord présenté à son médecin généraliste, et il a découvert qu'il présentait une lymphadénopathie indolore au niveau du cou. Cela a conduit à un bilan supplémentaire, et il a été adressé pour une biopsie exérèse, ce qui a mené au diagnostic de lymphome à cellules du manteau classique avec une translocation de 11 :14. Son oncologue a ensuite réalisé une tomographie par émission de positons (TEP)-tomodensitométrie (TDM), qui a montré une lymphadénopathie au-dessus et en dessous du diaphragme, et il présentait une distension abdominale.

En pensant à un schéma thérapeutique initial de première intention, nous avons examiné ses antécédents médicaux, qui comprenaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, mais avec une fraction d'éjection préservée. Comme de nombreux patients âgés, il avait des antécédents médicaux tels que le diabète et une maladie rénale chronique légère. En effet, il avait une créatinine sérique comprise entre 1,2 et 1,5, mais aucune séquelle de cette maladie rénale chronique légère. Par conséquent, compte tenu de son âge et du fardeau de sa maladie, le traitement a été jugé indiqué, et il a reçu, je pense, un schéma thérapeutique bien connu de bendamustine et de rituximab en association pendant 6 cycles.

Je trouve que cela est très bien toléré chez les patients âgés et qu'il a une efficacité relativement bonne, en particulier dans le lymphome à cellules du manteau, d'après des essais cliniques en face à face, dont certains ont été menés en Europe. Il a présenté une réponse très favorable à la fin du traitement, et une TEP-TDM a montré qu'il était en rémission complète. Et il s'agissait d'une question sur ce qu'il fallait faire par la suite, mais il a finalement décidé de prendre un traitement d'entretien par rituximab. Je vais vous interroger ici, Pier Luigi, parce que je sais qu'il y a une controverse concernant le rôle de l'entretien après la bendamustine en particulier. Que pense-t-on d'un traitement d'entretien par rituximab chez un patient comme celui-ci après une induction à base de bendamustine ?

Dr Zinzani : Normalement, je n'utilise pas ce type de consolidation, de traitement d'entretien, en particulier, pendant le confinement lié au COVID-19, car il y avait un risque élevé d'infection pour nos patients.

Cependant, en dehors de cette période, je n'aime pas continuer le traitement d'entretien après le traitement par bendamustine.

Dr Shah : Oui, il s'agit d'un domaine sur lequel je pense que les personnes ont des avis divergents, et il y a évidemment des données prospectives qui l'ont remis en question, puis des données rétrospectives qui ont démontré le bénéfice. Je suis d'accord avec Pier Luigi sur le fait qu'en particulier au niveau du COVID-19, c'était quelque chose que j'ai arrêté de faire. Mais avec l'amélioration de la pandémie, et grâce à la vaccination et à l'infection, les patients sont exposés, j'examine essentiellement les risques et les bénéfices de l'entretien, et nous en avons pris une décision individuelle. Cependant, il est important d'avoir un point de vue différent ici. Et je suppose, pour montrer que même pour les cellules du manteau de première intention, il existe encore quelques controverses sur la meilleure façon de prendre en charge les patients.

Par conséquent, en poursuivant avec le cas de Steve, il s'est en fait bien comporté pendant environ 2 ans, puis il a développé une nouvelle adénopathie. Une biopsie a également été réalisée, et il présente, encore une fois, un lymphome à cellules du manteau récurrent, mais il s'est avéré présenter une délétion 17p sur l'hybridation in situ en fluorescence (FISH). Alors, Pier Luigi, qu'est-ce que vous pensez maintenant ? Quel type d'agent ou de médicament de prédilection dans ce contexte de rechute ?

Dr Zinzani : Il faut donc se rappeler, également, que nous avons des cellules CAR-T, une autre option potentielle. Le problème est que, par exemple, il existe un écart en termes de modalités d'utilisation si vous comparez les États-Unis à l'Europe, car vous pouvez utiliser la thérapie par cellules CAR T dans le lymphome à cellules du manteau aux États-Unis, par rapport à la deuxième intention, bien sûr, avant que les patients n'aient été traités avec un inhibiteur de la BTK. En même temps, en Europe, vous ne pouvez utiliser les qu'en troisième intention, je veux dire, après le traitement de première intention, y compris la chimiothérapie de deuxième intention, les inhibiteurs de la BTK. En cas de progression pendant le traitement par inhibiteur de la BTK, vous pouvez utiliser la thérapie par lymphocytes CAR-T. Cependant, dans ce type de situation, il pourrait être très difficile de contrôler, de stabiliser la maladie, parce que vous avez besoin d'un certain temps pour l'aphérèse, et en particulier, pour attendre au moins 3 semaines pour recevoir les lymphocytes. Il pourrait donc s'agir d'un réel problème pour contrôler la maladie, je veux dire, en termes de traitement de transition avant la perfusion. Il pourrait s'agir d'un point vraiment important.

Dr Shah : Oui, je pense que vous avez d'excellents arguments. Et je pense que la seule chose à souligner au sujet de la TAC, c'est que ce patient est maintenant pris 2 ans, donc il a 74 à 75 ans. Le CAR-T actuellement approuvé est accompagné d'un signal de toxicité relativement important, avec des taux élevés de libération de cytokines de grade 3 ou plus et de neurotoxicité. Mais avec la délétion 17p, je pense que c'est vraiment un facteur à prendre en compte. Pour ce patient, nous avons évidemment discuté de toutes les options, et il a aimé... comme beaucoup de nos patients aux États-Unis, il vivait loin de l'hôpital, ne voulait pas s'engager dans le processus de CAR T. Compte tenu de ses autres antécédents médicaux et de ses comorbidités, de la maladie rénale chronique, des antécédents d'insuffisance cardiaque, du diabète, il a finalement choisi d'aller de l'avant avec l'inhibiteur de la BTK.

Et je pense qu'il s'agit d'un point important qu'en réalité nous avons plus d'un inhibiteur de la BTK approuvé pour les cellules du manteau en rechute, et qu'il s'agit donc de penser spécifiquement que la toxicité cardiaque est un signal avec l'inhibiteur de la BTK original ibrutinib, avec fibrillation atriale et hypertension. Grâce à ses antécédents connus d'insuffisance

cardiaque, nous avons finalement décidé de commencer un traitement par acalabrutinib en monothérapie, avec l'intention de continuer jusqu'à la progression. Heureusement, il avait reçu de l'acalabrutinib et avait obtenu une merveilleuse réponse, et il a passé une TEP-TDM après 2 mois, ce qui a démontré qu'il présentait une réponse métabolique complète. Cependant, l'un des effets secondaires connus de l'acalabrutinib est que certains patients peuvent avoir des céphalées ou des migraines assez importantes, et le patient a fait remarquer que, bien que sa vie soit pratique en prenant une pilule, sa qualité de vie a été affectée par la présence de migraines quotidiennes.

Aujourd'hui, pour la majorité des patients, cela disparaît après le premier ou le deuxième mois, mais chez un patient qui se plaint de symptômes persistants, il est très raisonnable d'envisager de passer à un autre inhibiteur covalent. Par conséquent, pour ce patient, nous l'avons remplacé par du zanubrutinib, et il a continué à obtenir de très bons résultats avec ce traitement, et a continué à présenter une réponse continue. Il est à noter que nous, aux États-Unis, disposons même d'une quatrième option, qui est le pirtobrutinib, qui aurait pu être pris en compte même pour ce patient, car il aurait reçu 2 lignes de traitement, y compris une exposition à l'acalabrutinib, et il existe également des données concernant le pirtobrutinib dans le contexte d'intolérance.

Heureusement, Steve continue à bien se porter. Il est sous zanubrutinib depuis plus d'un an et maintient une réponse continue avec une disparition des céphalées. Je pense donc que ce cas met en évidence certains des défis liés au traitement des patients âgés atteints d'un lymphome à cellules du manteau, certaines considérations et même des variations de pratique entre moi-même et Pier Luigi, et l'importance de discuter des choses avec nos patients pour trouver la meilleure option pour leur situation particulière. Merci beaucoup.

Dr Zinzani : Merci.

Chapitre 4 : Andrea, une patiente atteinte d'un lymphome à cellules du manteau réfractaire à l'ibrutinib

Dr Pier Luigi Zinzani, MD, PhD : Bonjour, je m'appelle Pier Luigi Zinzani, professeur titulaire d'hématologie, à l'institut d'hématologie à l'Université de Bologne, en Italie. Aujourd'hui, avec moi, il y a mon ami et collègue, le professeur Nirav Shah, qui est professeur agrégé à la Faculté de médecine du Wisconsin. Aujourd'hui, nous essayons de discuter de certains cas. Je vous remercie donc vivement d'être ici, Nirav, pour cette discussion très brève mais intense.

Dr Nirav N. Shah, MD : Merveilleux. Je vous remercie de l'invitation et je suis impatient de discuter de ce cas.

Dr Zinzani : Mon patient est donc Andrea, parce qu'il s'agit bien sûr d'une patiente italienne. Avec le lymphome à cellules du manteau réfractaire à l'ibrutinib. Ici les caractéristiques du patient : Il s'agit d'un homme, de 78 ans avec certaines comorbidités, un syndrome de Gilbert, une hyperplasie bénigne de prostate et une stéatose hépatique, qui est assez fréquente en Italie, et un néoplasme papillaire mucineux intracanalair. Cependant, à l'heure actuelle, les performances étaient très bonnes, égales à zéro, et la vaccination contre le COVID-19 était bien sûr de 3 doses.

En termes d'antécédents cliniques, en décembre 2015, à l'âge de 70 ans, le patient a effectué une biopsie de la moelle osseuse en raison d'une progression persistante de la leucocytose avec lymphocytose et, bien sûr, d'une thrombocytopénie. À la fin de la stadification, il s'agissait d'un lymphome à cellules du manteau de stade IV pour la rate A, sans aucun symptôme systémique, avec infiltration de moelle osseuse.

En ce qui concerne la ligne de traitement précédente, la première ligne pour Andrea était de mars à novembre 2016, et nous avons administré du rituximab plus de la bendamustine, car il s'agit d'un patient âgé. Le traitement de première intention pour ces types de patients est globalement cette association de bendamustine et de rituximab, puis nous avons ajouté 2 cycles supplémentaires de rituximab plus Ara-C (cytarabine), les 2 derniers. Que pensez-vous de ce point, Nirav, concernant le rôle, l'inclusion d'Ara-C dans le traitement de première intention de nos patients ?

Dr Shah : Oui. Je pense que les données sont très claires sur le fait que l'inclusion de cytarabine à forte dose est très bénéfique dans les cellules du manteau. Je pense que les données ont été mieux établies chez les patients plus jeunes dans le cadre de l'un des essais européens de plus grande taille portant sur des schémas contenant du DHAP et en comparant ces données à celles des patients n'ayant pas reçu d'Ara-C à forte dose. Je pense que l'administration d'Ara-C à mesure que les patients vieillissent présente évidemment des difficultés, mais comme vous l'avez remarqué, il existe des moyens de réduire la dose et de l'administrer en toute sécurité.

Dr Zinzani : Oui, nous réduisons la dose à 500 mg/m² chez des patients âgés. De toute façon, indépendamment par l'ajout de 2 cycles, y compris l'Ara-C à la fin du traitement de première intention, nous avons obtenu une réponse partielle lors de la TEP - TDM, et l'évaluation de la moelle osseuse à ce stade était absolument négative. La deuxième intention remonte à janvier 2017 et était due à une progression de la maladie au niveau des ganglions lymphatiques résiduels inguinaux gauches. Pour ce type de situation, nous avons utilisé la radiothérapie locale au niveau du ganglion lymphatique inguinal gauche. Nous avons obtenu une maladie stable, avec une TEP, en avril 2017.

Après 3 mois de suivi, le patient a présenté une progression de la maladie avec, à nouveau, une maladie leucémique avec atteinte de la moelle osseuse, des ganglions et de la rate dans la même situation que le premier diagnostic. À ce stade, nous avons décidé de passer en troisième intention, en considérant la deuxième intention, la radiothérapie locale ; de septembre 2017 à janvier 2021, je veux dire, pendant environ 3 ans et demi, l'ibrutinib, un inhibiteur de la BTK de première génération, également, car à ce moment-là, en 2017 en Italie, il était le seul inhibiteur de la BTK disponible. Nous avons utilisé la dose conventionnelle pendant la première année, puis nous avons réduit la dose de 560 mg à 420 mg par jour. Et la meilleure réponse était la réponse complète. Et en janvier 2021, il y a eu une interruption du traitement liée à la progression de la maladie.

Quel est votre commentaire concernant cette durée de réponse chez nos patients traités par ibrutinib ?

Dr Shah : Oui, je pense donc que nous avons évidemment tiré des leçons des études initiales portant sur l'inhibiteur de la BTK, n'est-ce pas ? L'ibrutinib a été réalisé en tant qu'agent de troisième intention, et la survie sans progression, la durée de la réponse, semblait inférieure aux études portant sur l'acalabrutinib et le zanubrutinib lorsqu'elles étaient administrées en deuxième intention.

Dr Zinzani : Oui, et c'est un point très important. Absolument. Entendu, merci. Puis, en janvier 2021, la maladie a progressé et nous avons décidé de passer, en termes de traitement de quatrième intention, à des inhibiteurs de la BTK non covalents. Dans ce cas, nous avons inclus les patients dans l'essai clinique portant sur le pirtobrutinib. Et nous avons commencé par ce type de rétablissement de l'âge. Le stade IV A, l'abdomen volumineux et le traitement par pirtobrutinib ont été instaurés en mai 2021 et sont toujours en cours en l'absence d'événement indésirable. Aucune réduction ou interruption de dose n'est nécessaire, pendant cette période et avec une nette amélioration de la qualité de vie des patients. Il s'agit d'un autre point important, en particulier pour les patients âgés.

Et en termes d'évaluation de la maladie, pendant le traitement par pirtobrutinib, après 2 mois de traitement, la TEP a montré une réponse complète avec la réponse partielle de la TDM. Je pense donc qu'il est très important de souligner le délai jusqu'à la réponse, c'est-à-dire très rapide, moins de 2 mois. Après 4 mois de traitement, la TEP a montré qu'ils obtenaient une réponse complète. Une moelle osseuse a été réalisée à ce moment-là, montrant une maladie résiduelle minimale avec une infiltration inférieure à 10 %. Ainsi, entre 90 % et 10 % de l'infiltration de la moelle osseuse avec seulement 4 mois de traitement par pirtobrutinib. La dernière TEP-TDM a été réalisée en décembre 2022 et a confirmé le statut de la RC.

Le patient a actuellement refusé de répéter la biopsie de moelle osseuse, mais je peux comprendre le patient et dans ce cas, le patient est toujours sous traitement par pirtobrutinib. En conclusion, après presque 21 mois de traitement par pirtobrutinib, le patient présente toujours une réponse métabolique complète sans aucun événement indésirable et sans réduction de la dose. En ce qui concerne le résultat vraiment impressionnant que nous obtenons avec le pirtobrutinib chez ce patient, que pensez-vous ?

Dr Shah : Oui, je pense qu'il montre la puissance des inhibiteurs de la BTK non covalents, et je pense qu'il s'agira d'une classe importante de médicaments qui seront disponibles pour les patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau. C'est un grand plaisir pour Andrea de se porter si bien.

Dr Zinzani : Oui. En outre, ces données, ces rapports de cas, peuvent vraiment donner une image des données de l'étude de phase 2 concernant le rôle de pirtobrutinib chez les patients en rechute/réfractaires atteints d'un lymphome à cellules du manteau prétraités par ibrutinib, où le taux de RC est d'environ 25 % et le taux de réponse globale est supérieur à 50 %. En particulier, en ce qui concerne le profil de sécurité d'emploi, il était proche de zéro, la fibrillation atriale et les céphalées, ainsi que l'hypertension qui sont les plus importantes, appelées effets secondaires du meilleur intérêt, lorsque vous utilisez des inhibiteurs de la BTK. Et cela, je pense, est une très bonne combinaison en termes d'efficacité et de profil de sécurité d'emploi.

lorsque vous utilisez le pirtobrutinib dans ce contexte de patient. Merci beaucoup de votre attention.

Cette transcription n'a pas été révisée.

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. Aucun crédit de formation médicale continue (FMC) ne sera accordé pour la lecture du contenu de ce document. Pour participer à cette activité, rendez-vous sur www.medscape.org/viewarticle/990102

Pour toute question concernant le contenu de cette activité, veuillez contacter le prestataire responsable de cette activité éducative à l'adresse CME@medscape.net.

Pour obtenir une assistance technique, contactez l'adresse CME@medscape.net.

L'activité pédagogique présentée ci-dessus peut impliquer des scénarios de cas simulés. Les patients représentés dans ces scénarios sont fictifs et aucune association avec un patient réel quel qu'il soit n'est voulue ni ne doit être présumée.

Le contenu présenté ici ne reflète pas nécessairement l'opinion de Medscape, LLC ou celle des sociétés qui soutiennent les programmes éducatifs sur medscape.org. Ce contenu pourrait porter sur des produits thérapeutiques n'ayant pas encore été approuvés par la Food and Drug Administration des États-Unis et des utilisations hors AMM de produits approuvés. Un professionnel de santé qualifié doit être consulté avant la prise de tout produit thérapeutique mentionné. Il est de la responsabilité des lecteurs de vérifier toutes les informations et les données avant de traiter des patients ou d'utiliser des traitements décrits dans cette activité éducative.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC