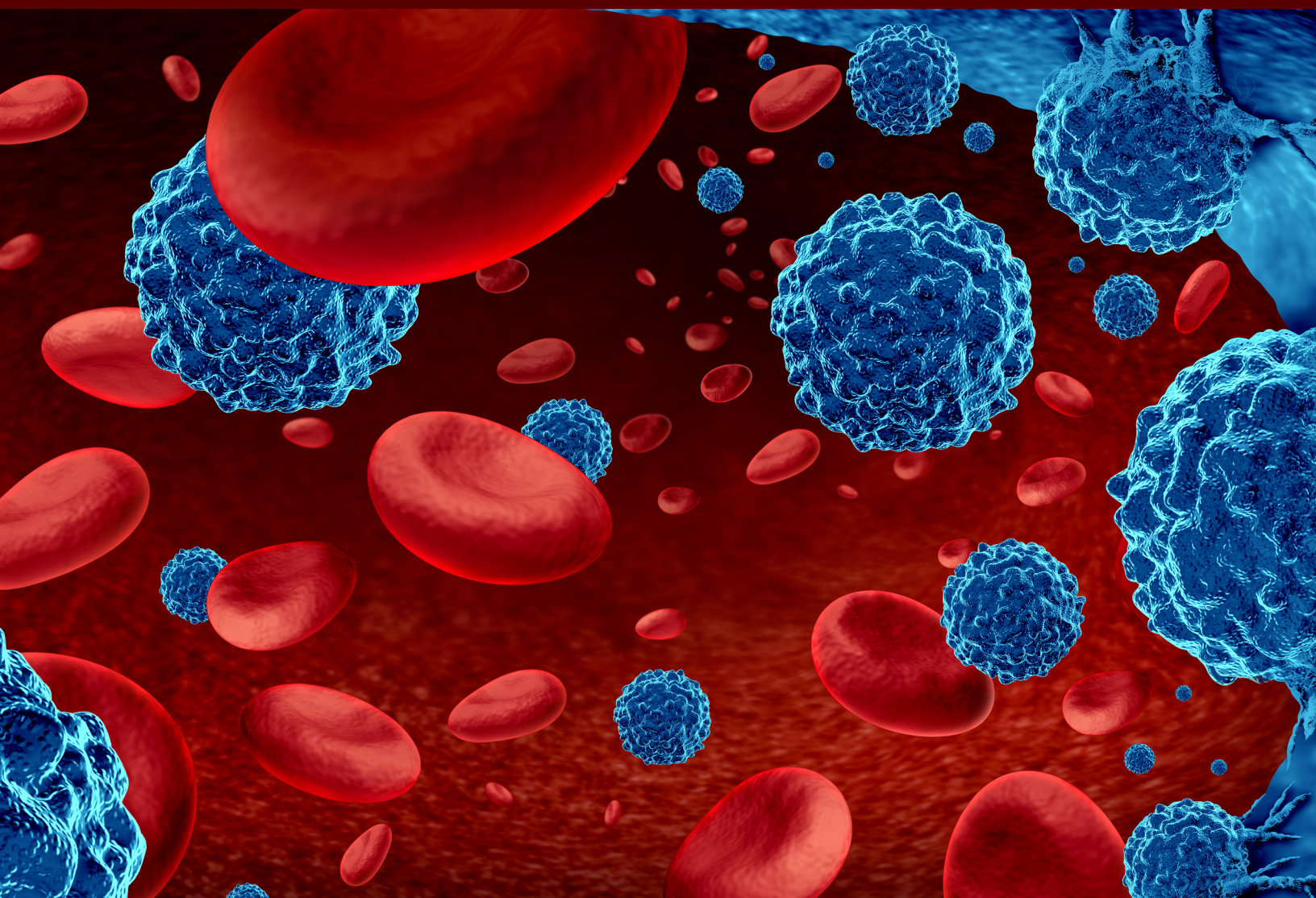


Inhibiteurs de BTK dans la LLC et le LCM : le calme après la tempête ou juste un début ?

Soutenue par un financement éducatif indépendant de Lilly



Audience cible

Cette activité est destinée à des hématologues/oncologues et anatomopathologistes.

Objectifs

L'objectif de cette activité est de permettre aux participants de mieux comprendre les données récentes sur les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (BTK) et la façon dont ils pourraient modifier la prise en charge des patients atteints d'affections malignes à cellules B (par ex., leucémies lymphoïdes chroniques [LLC], lymphomes à petits lymphocytes [small lymphocytic leukemia, SLL] et lymphomes à cellules du manteau [LCM]).

Objectifs d'apprentissage

À la fin de cette activité, les participants :

Auront acquis des connaissances approfondies sur

- Les défis rencontrés avec les inhibiteurs de BTK actuels chez les patients atteints d'affections malignes à cellules B
- Les données d'essais cliniques émergentes sur les inhibiteurs de BTK dans les affections malignes à cellules B

Démontreront une plus grande assurance dans leur capacité à

- Intégrer les données les plus récentes sur les inhibiteurs de BTK dans l'algorithme de traitement des patients atteints d'affections malignes à cellules B



Dr Deborah Stephens, DO

Professeur agrégé
Directrice
Programme de la LLC et du lymphome
Division d'hématologie et affections
hématologiques malignes
Université de l'Utah
Institut du cancer Huntsman
Salt Lake City, Utah, États-Unis



Dr Barbara F. Eichhorst, MD

Professeur agrégé
Hématologue consultante
Département de médecine interne
Secrétaire du groupe d'étude allemand sur le
lymphome de faible grade
Hôpital universitaire de Cologne
Cologne, Allemagne



Dr Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc

Hématologue consultant
Hôpital Sir Charles Gairdner
Perth, Australie



Dr Nirav N. Shah, MD

Professeur agrégé
Collège Médical du Wisconsin
Brookfield, Wisconsin, États-Unis

Medscape
Oncology Global

Inhibiteurs de BTK dans la LLC et le LCM

Le calme après la tempête ou juste un début ?

MODÉRATRICE

Dr Deborah Stephens, DO
Professeur agrégé
Directrice
Programme de la LLC et du lymphome
Division d'hématologie et affections hématologiques malignes
Université de l'Utah
Institut du cancer Huntsman
Salt Lake City, Utah, États-Unis

Dr Deborah Stephens, DO : Bonjour et bienvenue. Je suis Debbie Stevens et je travaille à l'institut du cancer Huntsman de l'Université d'Utah. Merci de vous joindre à nous aujourd'hui pour le programme « Inhibiteurs de BTK pour la LLC et le lymphome à cellules du manteau : le calme après la tempête ou juste un début ? »

Medscape
Oncology Global

EXPERTS

Dr Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc Hématologue consultant Hôpital Sir Charles Gairdner Perth, Australie	Dr Barbara F. Eichhorst, MD Professeur agrégé Hématologue consultante Département de médecine interne Secrétaire du groupe d'étude allemand sur le lymphome de faible grade Hôpital universitaire de Cologne Cologne, Allemagne
Dr Nirav N. Shah, MD Professeur agrégé Collège Médical du Wisconsin Brookfield, Wisconsin, États-Unis	

Nous avons la grande chance aujourd'hui d'accueillir 3 experts supplémentaires, le Dr Chan Cheah qui vient d'Australie, le Dr Barbara Eichhorst qui vient d'Allemagne, et le Dr Nirav Shah du Collège Médical du Wisconsin aux États-Unis.

Aperçu du programme

Dans ce programme, nous allons aborder les points suivants :

- Les défis actuels rencontrés avec les inhibiteurs de BTK disponibles chez les patients atteints de LLC/SLL et de LCM
- Les nouvelles données d'essais cliniques sur les inhibiteurs de BTK présentées à l'ASH 2022
- Discussion en groupe sur les implications cliniques des données présentées à l'ASH 2022

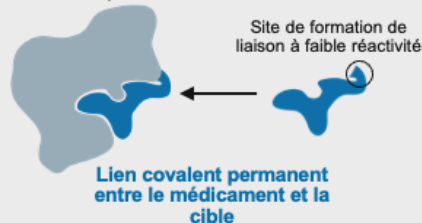
ASH, American Society of Hematology; BTK, Bruton tyrosine kinase; CLL, chronic lymphocytic leukemia; MCL, mantle cell lymphoma; SLL, small lymphocytic leukemia.

Dans ce programme, nous allons nous concentrer sur les points suivants : les défis actuels posés par les inhibiteurs de la BTK disponibles chez les patients atteints de LLC et de lymphome à cellules du manteau, examiner les données cliniques émergentes sur les inhibiteurs de BTK provenant de la conférence de 2022 de l'American Society of Hematology (ASH), et la majeure partie du temps, nous participerons à un panel de discussion sur les implications cliniques des nouvelles données présentées à l'ASH.

Inhibiteurs de BTK covalents versus non covalents

Inhibiteurs covalents

Les médicaments covalents **irréversibles** se lient spécifiquement à une cible médicamenteuse et forment une liaison permanente avec leur cible



Inhibiteurs non covalents

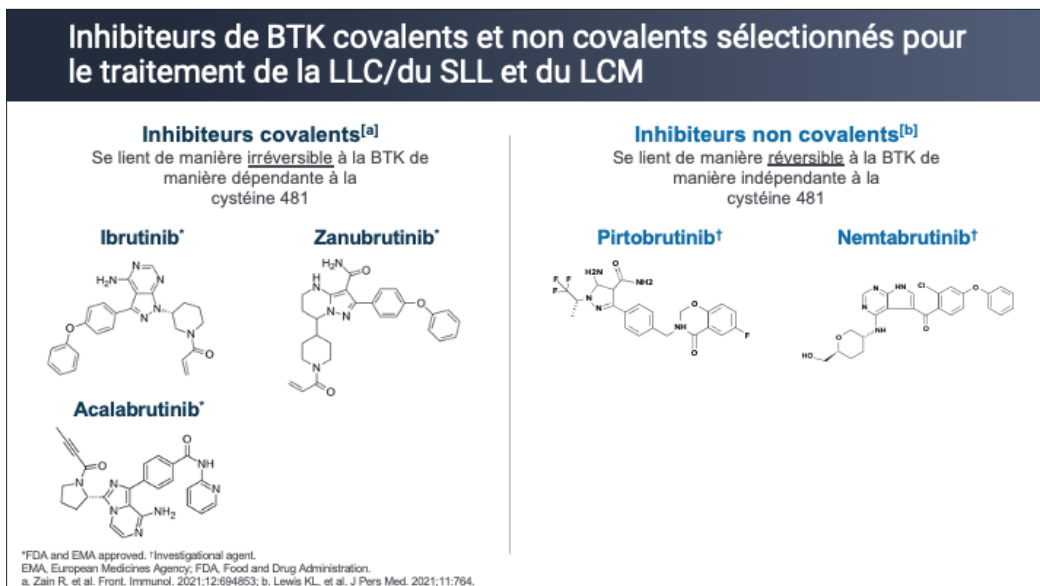
Les médicaments non covalents **réversibles** sont en équilibre avec leur cible - ils se lient, se détachent et se lient à nouveau en permanence



© WebMD Global, LLC

Aljoudi A, et al. Protein J. 2020;39:97-105.

En guise d'introduction, j'aimerais rappeler brièvement le mécanisme d'action et la différence entre les inhibiteurs covalents par rapport aux inhibiteurs non covalents de BTK. Lorsque nous parlons d'inhibiteurs covalents, il s'agit de médicaments irréversibles qui se lient spécifiquement à une cible médicamenteuse et forment une liaison permanente avec leur cible. Quant aux inhibiteurs non covalents, il s'agit de médicaments réversibles qui sont en équilibre avec leur cible - ils se lient, se détachent et se lient à nouveau en permanence.



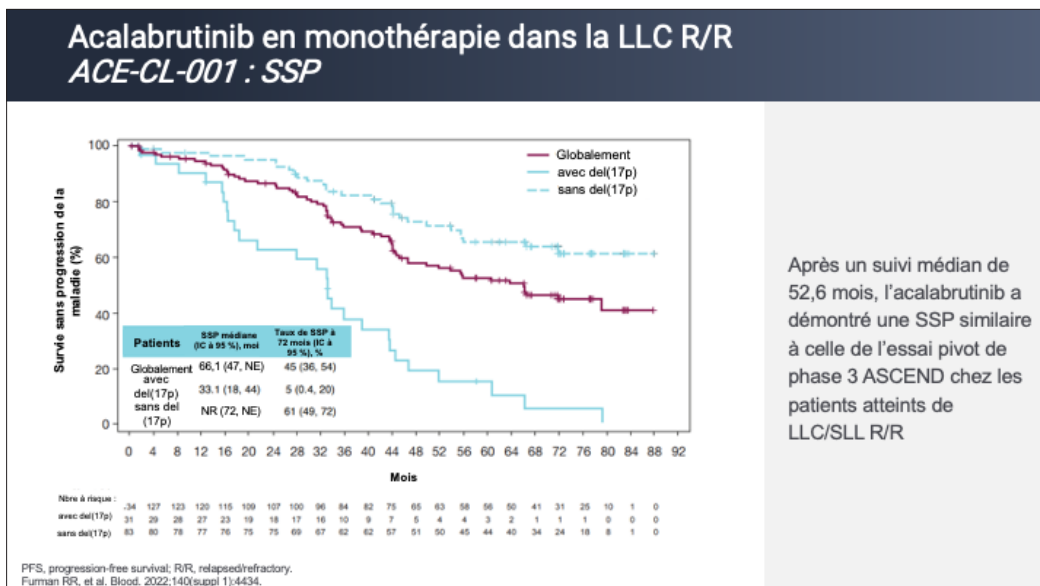
Plus précisément, dans cette session, nous allons parler de certains inhibiteurs de BTK sélectionnés, et donc, les inhibiteurs covalents, encore une fois, sont ceux qui se lient irréversiblement à la BTK de manière dépendante à la C481. Ce sont les médicaments ibrutinib, acalabrutinib et zanubrutinib. Quant aux inhibiteurs non covalents, là encore, ce sont ceux qui se lient de manière réversible à la BTK de manière indépendante à la C481. Aujourd'hui, nous allons nous concentrer sur le pirtobrutinib et le nemtabrutinib.

Notre groupe a donc sélectionné quelques résumés clés présentés à l'ASH 2022, concernant les inhibiteurs covalents et non covalents de BTK dans la LLC et le lymphome à cellules du manteau. Faisons donc un tour rapide et demandons un bref résumé des données.

Medscape
Oncology Global

Inhibiteurs covalents de la BTK dans la LLC/le SLL

Alors, commençons par les inhibiteurs covalents de BTK dans la LLC. Barbara ?



Dr Barbara F. Eichhorst, MD : Eh bien, oui, merci beaucoup, Debbie. Comme vous le savez tous, nous disposons de ces 3 inhibiteurs de BTK à liaison covalente qui sont approuvés, ou du moins le zanubrutinib est maintenant approuvé par l'Agence européenne du médicament (EMA) en Europe. Et donc, les nouveaux inhibiteurs de BTK, au moins l'acalabrutinib, ne sont plus si nouveaux. Nous avons sélectionné ici, ou plutôt nous voulons discuter d'un résumé d'une étude de phase 1/2 avec un suivi 4 ans maintenant. Et dans cette étude, plus de 130 patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires ont été inclus. Les données de l'étude reflètent également très bien les taux de survie sans progression similaires à ceux observés dans l'étude ASCEND.

Acalabrutinib en monothérapie dans la LLC R/R ACE-CL-001 : Sécurité d'emploi

Exposition au traitement, EIAT et EIC		
Acalabrutinib (N = 134)		
Exposition au traitement, médiane (intervalle), mois	49,7 (0,23-88,8)	
EIAT fréquents, nbre (%)	Tous grades	Grade ≥ 3
Diarrhée	72 (54)	7 (5)
Céphalées	68 (51)	0 (0)
IVRS	55 (41)	1 (0,7)
Fatigue	49 (37)	4 (3)
Nausées	47 (35)	1 (0,7)
Arthralgie	47 (35)	1 (0,7)
Toux	47 (35)	0 (0)
Contusion	42 (31)	0 (0)
Pneumonie	38 (28)	21 (16)
Hypertension	30 (22)	15 (11)
EIC sélectionnés		
FA	12 (9)	4 (3)
Événements hémorragiques	95 (71)	8 (6)
Événements hémorragiques majeurs	11 (8)	8 (6)
Hypertension	31 (23)	15 (11)
Infections	118 (88)	44 (33)
Affections malignes primitives secondaires, à l'exclusion du cancer de la peau non mélanome	23 (17)	12 (9)

L'acalabrutinib a montré de faibles taux de FA et d'événements hémorragiques majeurs avec un suivi allant jusqu'à 7,4 ans

AF, atrial fibrillation; EIC, event of clinical interest; TEAE, treatment-emergent adverse event; URTI, upper respiratory tract infection.
Furman RR, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):4434.

Elles indiquent également, encore une fois, ou confirment que les taux de fibrillation atriale ainsi que les taux d'hémorragie majeure sont vraiment faibles, et surtout elles correspondent à une durée de suivi allant jusqu'à 7,4 ans. Cela confirme donc que, en ce qui concerne le profil d'effets secondaires, que l'acalabrutinib présente des avantages par rapport à l'ibrutinib.

Acalabrutinib versus ibrutinib chez les patients atteints de LLC précédemment traitée <i>ELEVATE-RR : Fardeau des EI</i>		
	Score du fardeau des EI, Grades 1-5, moyenne (ET)	
	Acala	ibr
EIC		
Événements cardiaques globaux	0,11 (0,355)	0,26 (1,053)
FA/flutter auriculaire	0,03 (0,187)	0,08* (0,316)
Hypertension	0,07 (0,336)	0,24* (0,682)
Hémorragie	0,18 (0,667)	0,26* (0,568)
Hémorragie majeure	0,05 (0,576)	0,01 (0,153)
Infections	0,46 (1,513)	0,41 (0,904)
EI symptomatiques fréquents		
Fatigue	0,088 (0,2683)	0,095 (0,4005)
Diarrhée	0,112* (0,5370)	0,108 (0,3245)
Céphalées	0,084* (0,2960)	0,076 (0,4396)
Événements musculosquelettiques	0,142 (0,3727)	0,346* (1,1026)

*2-sided P < .05 without multiplicity adjustment based on Wilcoxon rank-sum test.
 Acala, acalabrutinib; ibr, ibrutinib.
 Seymour JF, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3133.

Analyse post hoc des EI en tenant compte de la durée, de la récurrence, et du grade de l'événement

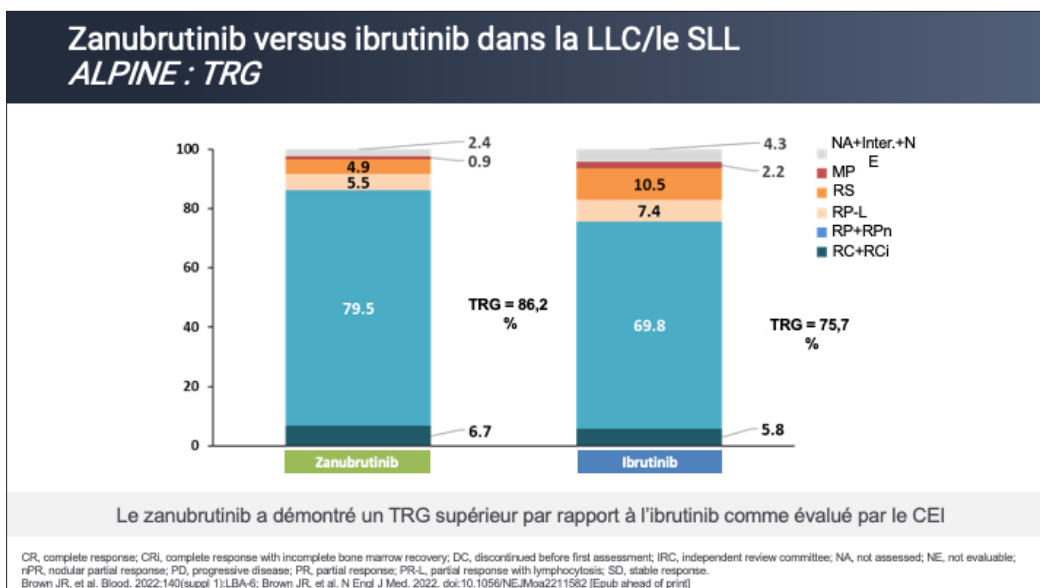
Les incidences globales étaient similaires pour l'acalabrutinib (98 %) et l'ibrutinib (97 %)

Score du fardeau d'EI

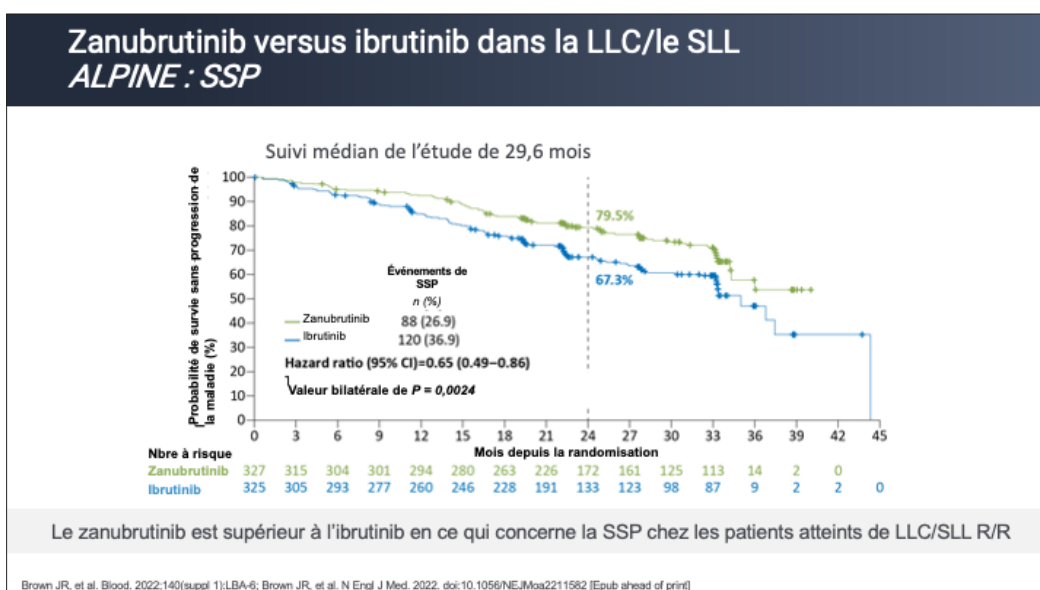
- Plus faible avec l'acalabrutinib qu'avec l'ibrutinib dans l'ensemble, ainsi que pour la fibrillation/flutter atrial, l'hypertension, l'hémorragie, et les événements musculosquelettiques
- Plus important avec l'acalabrutinib pour la diarrhée et les céphalées

Comme nous l'avons vu, par exemple, dans l'étude ELEVATE-RR ; c'est d'ailleurs le prochain résumé dont je souhaite discuter. Il s'agit d'un poster présenté par John Seymour de Melbourne. L'approche qu'ils ont adoptée dans ce résumé me semble tout à fait pertinente pour tous les patients sous traitement continu, parce que normalement, nous calculons simplement les taux d'incidence des effets secondaires. Alors que, bien sûr, pour un patient, même les effets secondaires de grade 1 ou 2 qui durent longtemps peuvent être un gros problème. Et beaucoup de ces patients sous traitement continu ont arrêté le traitement, non pas tant à cause des effets secondaires graves, mais aussi à cause des effets secondaires de grade 1 et 2.

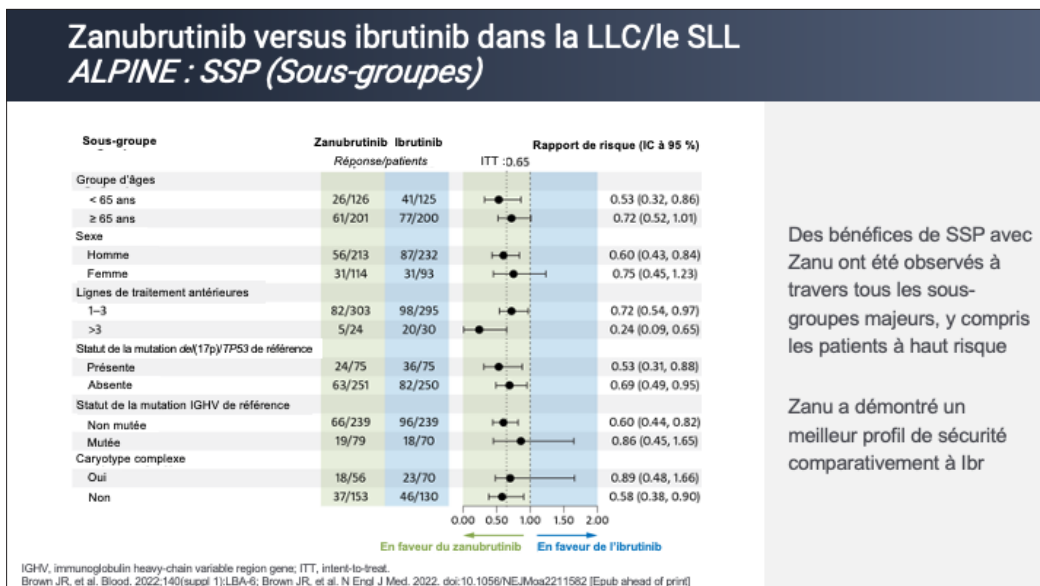
C'est pourquoi, comme indiqué dans ce poster, ils se sont penchés sur la charge des effets secondaires, et ils ont confirmé avec cette méthode, en calculant la sévérité, mais aussi la durée de certains effets secondaires, qu'avec l'ibrutinib, les comorbidités cardiaques étaient plus fréquentes ainsi que les douleurs musculaires ou l'arthralgie. D'autre part, l'effet secondaire connu de céphalée est significativement plus élevé avec l'acalabrutinib, également en ce qui concerne la charge des effets secondaires. Et s'ajoute à cela la diarrhée, qui au moins pour moi a été une surprise ; cependant la tendance à la diarrhée de grade 1 et 2 était associée à une charge d'effets secondaires plus élevée.



Et enfin, nous avons reçu un résumé de dernière minute sur le zanubrutinib dans le cadre de l'étude ALPINE sur la maladie en rechute, comparé à l'ibrutinib dans une étude de comparaison directe non en aveugle. Dans ce résumé, Jennifer Brown a montré que le premier critère d'évaluation principal avait déjà été démontré il y a un an, en ce qui concerne le taux de réponse globale, qui était supérieur avec le zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib.



Ensuite, ils ont testé l'étape suivante pour la survie sans progression, la non-infériorité, et ensuite ce test a également montré la non-infériorité. Ils ont testé la supériorité, et c'est la première étude de comparaison directe montrant également la supériorité d'un des inhibiteurs de BTK sur un autre.



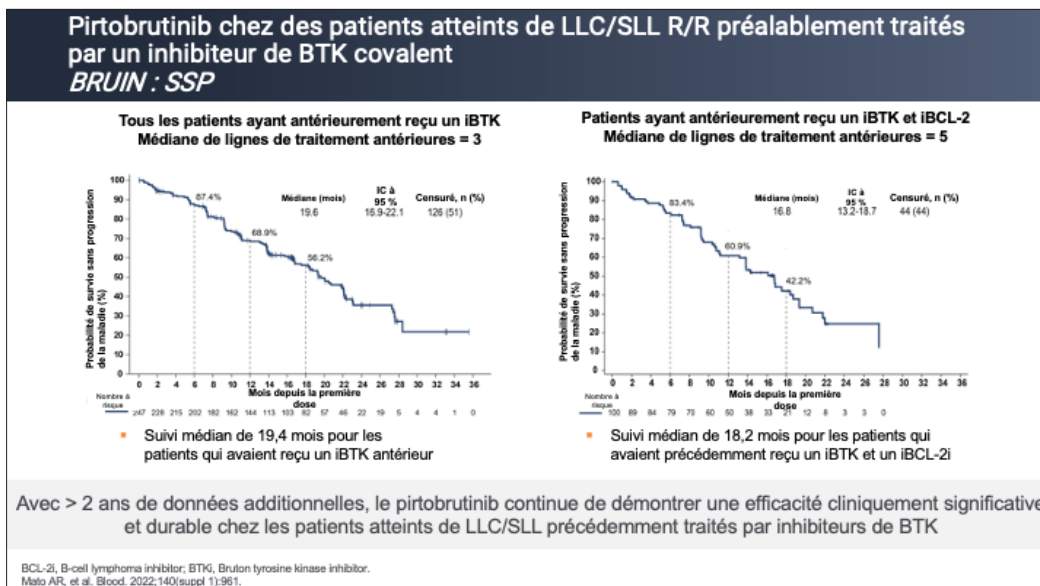
Et il y a aussi certains aspects concernant les sous-groupes, notamment en ce qui concerne l'ibrutinib, dont je suis impatiente de discuter avec vous.

Dr Stevens : Oui. Merci beaucoup. Vous nous avez donné un excellent aperçu. Je vais maintenant parler des inhibiteurs de

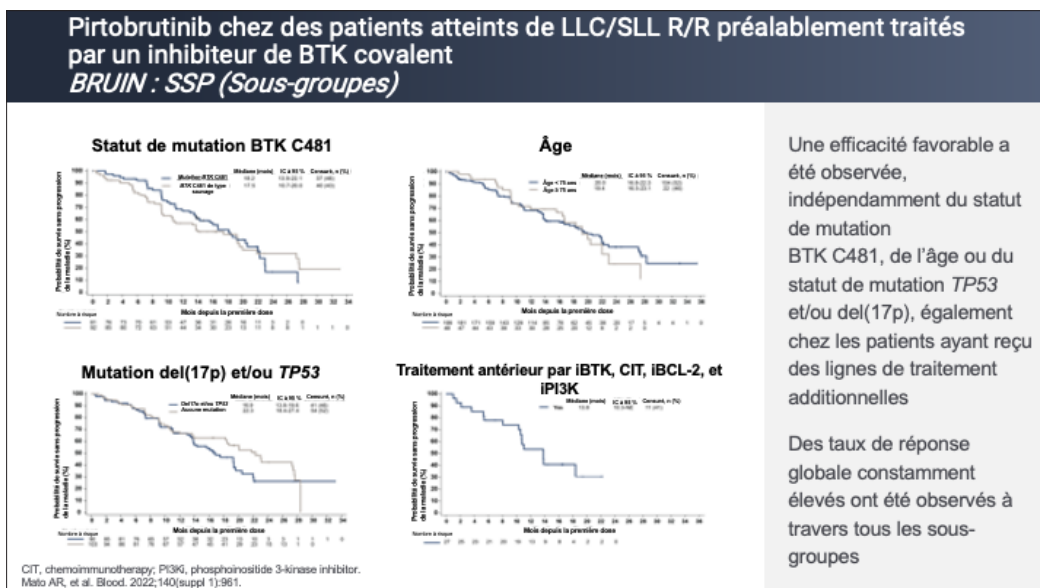
Medscape
Oncology Global

Inhibiteurs non covalents de la BTK dans la LLC/le SLL

BTK non covalents dans la LLC, et à ce sujet, des données importantes et passionnantes ont été partagées à l'ASH 2022.



En ce qui concerne le pirtobrutinib, plusieurs résumés ont été présentés et il me semble très important d'en discuter. L'un d'entre eux concerne le suivi prolongé de l'étude de phase 1/2 BRUIN, qui s'adresse aux patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. Les chercheurs ont spécifiquement examiné cette cohorte. C'est un sous-ensemble d'une phase 1 plus importante. Avec plus de 2 ans de données de suivi supplémentaires, le pirtobrutinib continue de démontrer une efficacité cliniquement significative et durable chez ces patients atteints de LLC, particulièrement remarquable chez ces patients précédemment traités par inhibiteurs de BTK covalents.



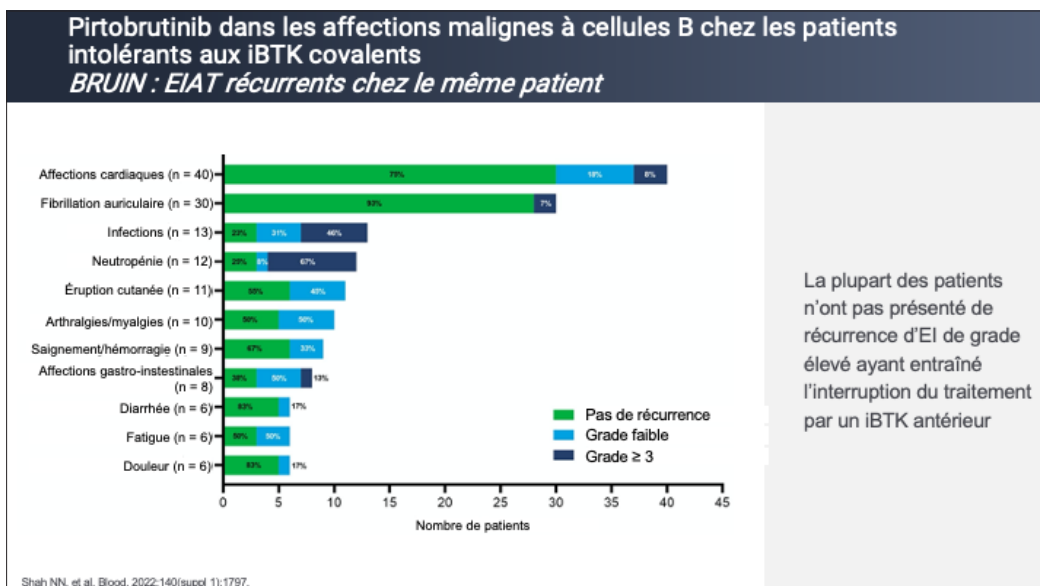
Une efficacité favorable a été observée, indépendamment du statut de mutation BTK C481, de l'âge ou du statut de mutation TP53 et/ou del(17p), et également chez les patients ayant reçu des lignes de traitement additionnelles. Encore une fois, je pense que cela est particulièrement remarquable chez les patients qui avaient été traités auparavant avec des inhibiteurs de BTK covalents et un inhibiteur de BCL-2.

Pirtobrutinib chez des patients atteints de LLC/SLL R/R préalablement traités par un inhibiteur de BTK covalent <i>BRUIN : Sécurité d'emploi</i>				
EI	Toutes doses et tous patients (N = 773)			
	EIAT, (≥ 15 %), %		EI liés au traitement, %	
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Fatigue	28,7	2,1	9,3	0,8
Diarrhée	24,2	0,9	9,3	0,4
Neutropénie	24,2	20,4	14,7	11,5
Contusion	19,4	0,0	12,8	0,0
Toux	17,5	0,1	2,3	0,0
COVID-19	16,7	2,7	1,3	0,0
Nausées	16,2	0,1	4,7	0,1
Dyspnée	15,5	1,0	3,0	0,1
Anémie	15,4	8,8	5,2	2,1
EI d'intérêt particulier	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Hématomes	23,7	0,0	15,1	0,0
Éruption cutanée	12,7	0,5	6,0	0,4
Arthralgie	14,4	0,6	3,5	0,0
Hémorragie/hématomes	11,4	1,8	4,0	0,6
Hypertension	9,2	2,3	3,4	0,6
FA/flutter auriculaire	2,8	1,2	0,8	0,1

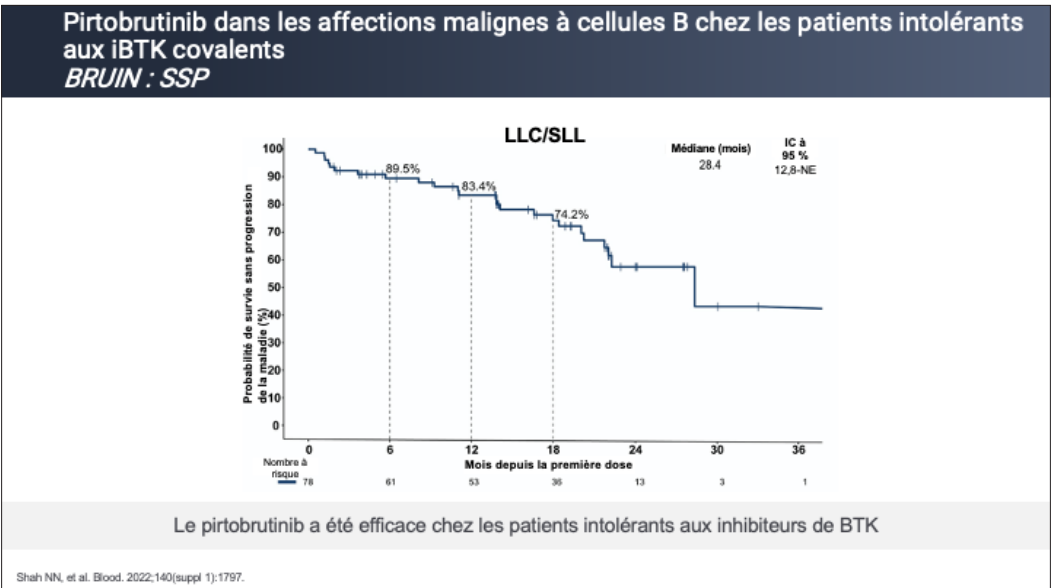
Le pirtobrutinib continue à être bien toléré avec de faibles taux d'EI de grade ≥ 3 et d'interruption du traitement en raison de toxicités liées au médicament

Mato AR, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):961.

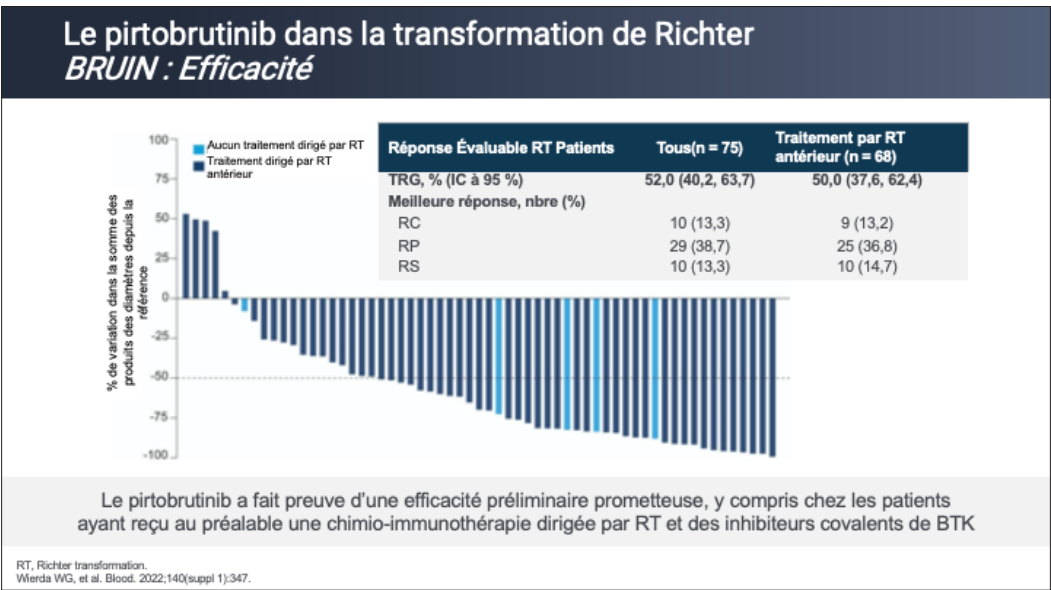
Les taux de réponse globale sont vraiment cohérents et élevés dans tous ces sous-groupes. Et bien sûr, l'un des aspects remarquables de ce médicament est le faible taux de toxicité, et vraiment le peu d'EI de grade ≥ 3, et les faibles taux d'abandon dus à une toxicité liée au médicament.



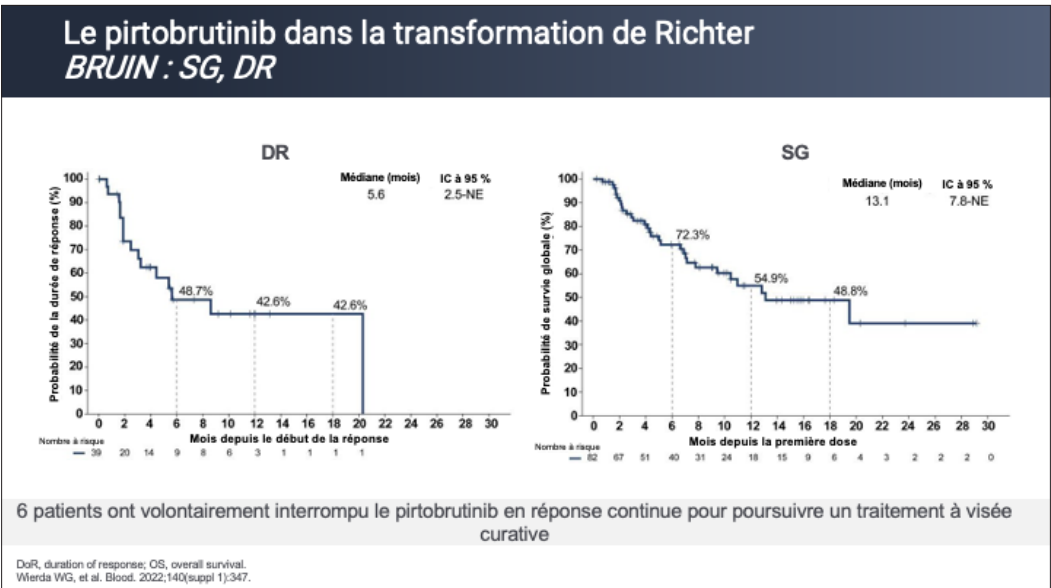
Ainsi, en élargissant le groupe, en examinant toutes les affections malignes à cellules B qui ont été précédemment traitées par pirtobrutinib dans l'étude de phase 1/2 BRUIN, ce résumé particulier a montré que le pirtobrutinib en monothérapie était sûr et bien toléré chez ces patients. Ils ont analysé un sous-ensemble de patients qui présentaient une intolérance à un traitement antérieur par un inhibiteur de BTK, notamment les patients sous anticoagulant avec une fibrillation atriale antérieure et/ou active. La plupart de ces patients n'ont pas présenté de récurrence d'EI de haut grade ayant conduit à l'arrêt du traitement initial par l'inhibiteur de BTK. Et parmi ceux qui l'ont arrêté, aucun n'a arrêté le pirtobrutinib à cause de cet EI. Il s'agit donc d'un très bon résumé qui montre que le pirtobrutinib est efficace chez les patients intolérants à un inhibiteur de BTK antérieur.



Et quelque chose d'un peu différent, en passant à la transformation de Richter. Il s'agit d'un excellent résumé qui porte sur des patients lourdement prétraités avec syndrome de Richter.



Nous le savons bien, il s'agit d'un groupe dont le pronostic est extrêmement mauvais, et le pirtobrutinib, en monothérapie, a démontré une efficacité préliminaire vraiment prometteuse. Et cela incluait les patients qui avaient déjà reçu une chimio-immunothérapie et des inhibiteurs de BTK covalents. 50 patients dans cette étude étaient disponibles pour la réponse à ce moment-là. Le taux de réponse globale était de 54 %, ce qui est excellent dans cette population. Et il est à mon sens encore plus remarquable qu'il y ait eu 5 réponses complètes (RC) avec un inhibiteur de BTK en monothérapie, ce qui est vraiment formidable pour cette population de patients.



De plus, avec un suivi encore relativement court, la durée médiane de la réponse était d'environ 8 mois. La survie globale médiane était de 13 mois, donc ces nouvelles ne sont pas encore parfaites pour ces patients. Toutefois, 6 patients de l'étude ont choisi d'arrêter le pirtobrutinib pour passer à une greffe de cellules souches allogéniques. Il s'agit donc peut-être d'un médicament qui pourrait permettre à ces patients d'obtenir une réponse.

Le pirtobrutinib dans la transformation de Richter
BRUIN : Sécurité d'emploi

EI	Toutes doses et tous patients (N = 773)			
	EIAT (≥ 15 %), %		EI liés au traitement, %	
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Fatigue	28,7	2,1	9,3	0,8
Diarrhée	24,2	0,9	9,3	0,4
Neutropénie	24,2	20,4	14,7	11,5
Contusion	19,4	0,0	12,8	0,0
Toux	17,5	0,1	2,3	0,0
COVID-19	16,7	2,7	1,3	0,0
Nausées	16,2	0,1	4,7	0,1
Dyspnée	15,5	1,0	3,0	0,1
Anémie	15,4	8,8	5,2	2,1
EI d'intérêt particulier	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Hématomes	23,7	0,0	15,1	0,0
Éruption cutanée	12,7	0,5	6,0	0,4
Arthralgie	14,4	0,6	3,5	0,0
Hémorragie/hématomes	11,4	1,8	4,0	0,6
Hypertension	9,2	2,3	3,4	0,6
FA/flutter auriculaire	2,8	1,2	0,8	0,1

Le pirtobrutinib a été bien toléré, avec un faible taux d'interruption du traitement pour cause de toxicité liée au médicament

Wierda WG, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):347.

Et je le répète, il a été très bien toléré par ces patients.

Le nemtabrutinib dans les affections malignes à cellules B préalablement traitées <i>Bellwave-001 : TRG</i>					
LLC/SLL					
	LLC/SLL (n = 57)	Inhibiteurs de BTK et BCL-2 antérieurs (n = 24)	Mutation BTK C481S (n = 36)	IGHV non mutée (n = 30)	del(17p) (n = 19)
TRG, Nbre (%)	32 (56)	14 (58)	21 (58)	15 (50)	10 (53)
[IC à 95 %]	[42, 69]	[37, 78]	[41, 75]	[31, 69]	[29, 76]
MRG, Nbre (%)					
RC	2 (4)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (5)
RP	15 (26)	6 (25)	11 (31)	8 (27)	2 (11)
RP-L	15 (26)	8 (33)	9 (25)	7 (23)	7 (37)
RS	16 (28)	7 (29)	10 (28)	9 (30)	4 (21)
MP	1 (2)	1 (4)	0 (0)	1 (3)	1 (5)
NA	8 (14)	2 (8)	5 (14)	5 (17)	4 (21)

BOR, best overall response; RP-L, partial response with lymphocytosis.
Woyach JA, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3114.

TRG similaires dans les principaux sous-groupes (LLC/SLL avec inhibiteurs de BTK et BCL-2 antérieurs, mutation BTK C481S, del(17p) et IGHV non mutée)

Passons maintenant au nemtabrutinib, qui est un autre inhibiteur de BTK non covalent, et à l'analyse étendue et actualisée de l'étude de phase 1/2 Bellwave-001, dans laquelle le nemtabrutinib a été utilisé aux doses recommandées en phase 2, soit 65 milligrammes par jour. Ce médicament continue également à montrer une activité antitumorale vraiment prometteuse et durable avec un profil d'EI gérable. Lui aussi a été évalué dans une population de patients lourdement prétraités qui avaient été traités avec d'autres thérapies innovantes, y compris des inhibiteurs de BTK et de BCL-2. Nous avons observé des taux de réponse globale similaires dans ces sous-groupes clés à haut risque, c'est-à-dire les personnes qui avaient déjà reçu un traitement par BTK, un traitement par BCL-2, porteur de la mutation de BTK C481S, del(17P), avec un statut du gène de la région variable de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGHV) non muté.

Le nemtabrutinib dans les affections malignes à cellules B préalablement traitées <i>Bellwave-001 : Sécurité d'emploi</i>		
EI liés au traitement, nbre (%)	Tous les patients recevant 65 mg une fois par jour (N = 112)	
	Tous	Grade ≥ 3
Tout EI lié au traitement	82 (73)	45 (40)
EI liés au traitement		
Dysgueusie	23 (21)	0 (0)
Diminution du nombre de neutrophiles	22 (20)	19 (17)
Fatigue	14 (13)	2 (2)
Diminution de la numération plaquettaire	13 (12)	5 (4)
Nausées	13 (12)	0 (0)
Hypertension	11 (10)	4 (4)
Diarrhée	11 (10)	2 (2)
Pyrexie	9 (8)	0 (0)
Constipation	8 (7)	0 (0)
Vomissements	7 (6)	0 (0)
Arthralgie	6 (5)	0 (0)
Étourdissements	6 (5)	0 (0)
Éruption cutanée maculo-papuleuse	6 (5)	3 (3)

Woyach JA, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3114.

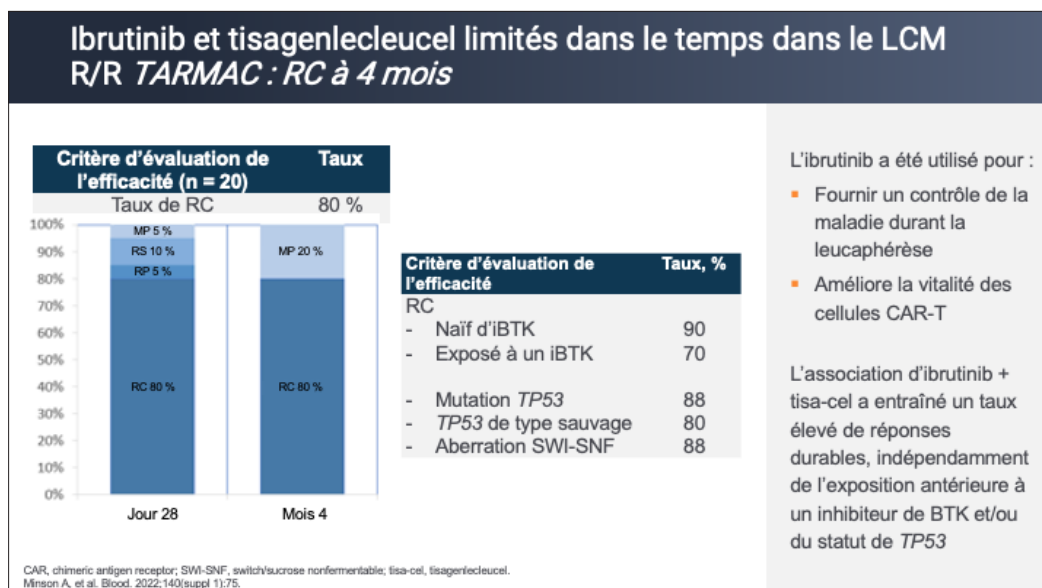
Faible taux d'interruptions dues à des EI liés au traitement à 14 %

Nous avons à nouveau constaté un taux très faible d'abandon dû à des EI liés au traitement, avec seulement un taux de 13 % dans cette étude.

Medscape
Oncology Global

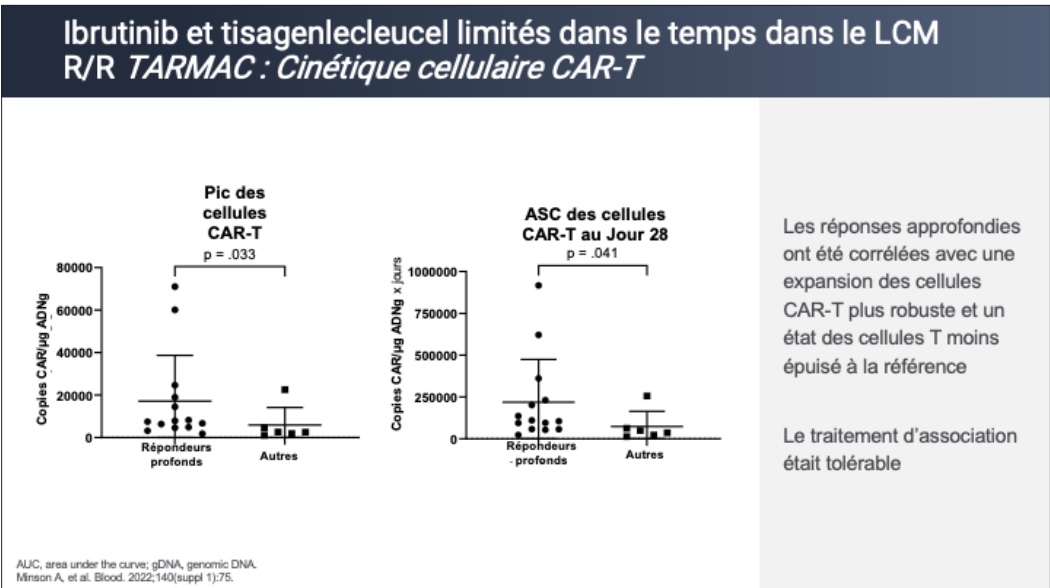
Inhibiteurs covalents de la BTK dans le LCM

J'aimerais avancer dans la discussion et passer de la LLC au lymphome à cellules du manteau. Chan, pouvez-vous nous faire le point sur la scène des inhibiteurs de BTK covalents ?



Dr Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc : Bien sûr Debbie, merci. Quelques résumés intéressants ont été présentés sur les inhibiteurs de BTK covalents dans le lymphome à cellules du manteau. Et l'un d'entre eux était une étude provenant du centre anticancéreux Peter MacCallum de Melbourne, utilisant une combinaison d'ibrutinib à durée limitée en association avec du tisagenlecleucel chez des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau réfractaire aux inhibiteurs de BTK. Comme vous le savez, la prise en charge des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau réfractaire aux inhibiteurs de BTK covalents demeure un défi. Il existe une construction CAR T approuvée, le brexu-cel, mais il reste nécessaire de développer d'autres thérapies. Ainsi, dans ce résumé, l'ibrutinib a été utilisé comme moyen, numéro 1, de fournir un contrôle de la maladie autour du moment de la leucaphérèse, et pendant la fabrication des cellules CAR T. Et deuxièmement, comme une manière hypothétique d'améliorer la vitalité des cellules CAR T afin d'améliorer potentiellement leur efficacité.

Environ 20 patients ont donc été inscrits à cette étude. C'était une étude assez petite. Cependant, l'efficacité a été assez impressionnante. Au bout de 4 mois, le taux de RC était de 80 %, et seule une minorité de patients a vu leur maladie progresser. Le taux de réponse parmi les patients naïfs de BTK était un taux de RC de 90 %. Numériquement, il était légèrement inférieur dans le groupe exposé à l'inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK), mais cette valeur n'était pas statistiquement significative. Et je pense que ce qui est rassurant, étant donné qu'il s'agit de patients présentant fréquemment une biologie à haut risque, comme des mutations TP53, un taux de Ki67 élevé et d'autres aberrations génomiques conférant une biologie défavorable, c'est que ces patients semblent tous atteindre des taux de RC élevés et rassurants. Encore une fois, cela fournit un bon support pour l'utilisation du tisagenlecleucel et de l'ibrutinib dans cette population.



Cette étude a également donné lieu à d'intéressants travaux de corrélation, portant sur la corrélation entre les récepteurs antigéniques chimériques (CAR), l'expansion des cellules T et les marqueurs d'épuisement des cellules T, et montrant qu'ils sont en corrélation avec la réponse.

Zilovertamab et Ibrutinib dans les LCM/LLC/LZM
EIAT $\geq 20\%$

LCM/LLC Parties 1, 2, et 3 : Zilovertamab + ibrutinib, nbre. (%)			
N = 85	Globalement	Grades 1-2	Grades ≥ 3
Diarrhée	39 (45,9)	36 (42,4)	3 (3,5)
Fatigue	39 (45,9)	34 (40,0)	5 (5,9)
Contusion	33 (38,8)	33 (38,8)	0 (0)
Toux	26 (30,6)	26 (30,6)	0 (0)
Arthralgie	24 (28,2)	22 (25,9)	2 (2,4)
Hypertension	23 (27,1)	14 (16,5)	9 (10,6)
IVRS	22 (25,9)	22 (25,9)	0 (0)
Étourdissements	21 (24,7)	21 (24,7)	0 (0)
Thrombocytopénie	21 (24,7)	19 (22,4)	2 (2,4)
Nausées	20 (23,5)	20 (23,5)	0 (0)
Hématurie	19 (22,4)	19 (22,4)	0 (0)
Éruption cutanée	19 (22,4)	19 (22,4)	0 (0)
Anémie	18 (21,2)	14 (16,5)	4 (4,7)
Dyspnée	18 (21,2)	17 (20,0)	1 (1,2)
Reflux gastro-œsophagien	17 (20,0)	17 (20,0)	0 (0)
Onychoclasie	17 (20,0)	17 (20,0)	0 (0)

Le zilovertamab est un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe l'activité en favorisant le développement tumoral de l'antigène ROR1 des cellules souches cancéreuses

L'association de zilovertamab plus ibrutinib est bien tolérée, avec un profil de sécurité d'emploi global cohérent avec celui de l'ibrutinib en monothérapie

MZL, marginal zone lymphoma.
Lee HJ, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):232.

Un autre résumé a également été présenté sur l'ibrutinib en association avec un conjugué anticorps-médicament ROR1 appelé zilovertamab vedotin (ZV). Le zilovertamab vedotin est vraiment une molécule intéressante. Il est également actif dans la LLC, comme vous le savez. Et dans cette étude particulière, il y avait à la fois des patients atteints de lymphome à cellules du manteau et des patients atteints de LLC. Essentiellement, le zilovertamab est administré en perfusion. Le profil de sécurité du ZV en association avec l'ibrutinib n'a pas semblé ajouter de manière substantielle à la toxicité de cette association.

Zilvertamab et Ibrutinib dans les LCM/LLC/LZM				
Efficacité				
Critère d'évaluation	LCM (Parties 1 et 2) Zilo + Ibr (n = 28)	LLC (Parties 1 et 2) Zilo + Ibr (N = 34)	LLC (Partie 3) Zilo + Ibr (N = 16)	LLC (Partie 3) Ibr (N = 7)
TRG, nbre (%)	25 (89,3)	31 (91,2)	15 (93,8)	7 (100)
RC, nbre (%)	12 (42,9)	3 (8,8)	0 (0)	1 (14,3)
RP, nbre (%)	13 (46,4)	27 (79,4)	15 (93,8)	6 (85,7)
RS, nbre (%)	1 (3,6)	3 (8,8)	1 (6,3)	0 (0)
DR médiane, médiane (IC à 95 %), mois	34,1 (13,84, NE)	33,5 (33,5, NE)	NR (22,23, NE)	NR (8,3, NE)
Durée du suivi, médiane, (IC à 95 %), mois	19,5 (19,4, 28,5)	40,0 (38,6, 43,5)	29,2 (27,4, 30,3)	30,0 (19,1, 33,1)

Taux de réponses élevés et réponses durables observés dans le LCM et la LLC

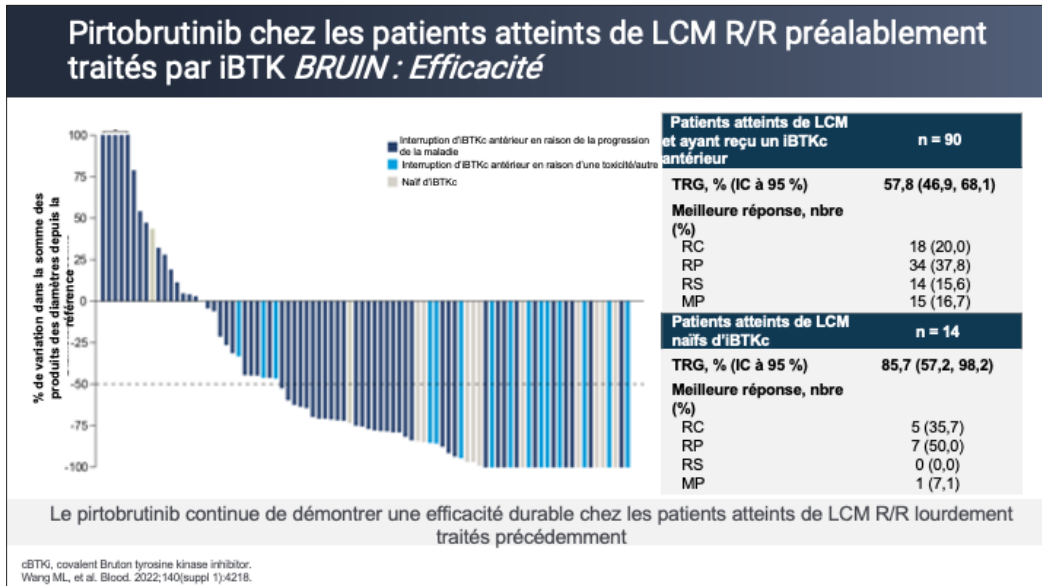
NR, not reported.
Lee HJ, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):232.

En revanche, il a semblé améliorer l'efficacité. Nous savons que pour l'ibrutinib en monothérapie dans une population de patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute et réfractaire, on peut s'attendre à un taux de réponse complète de 30 %, 40 % avec l'ibrutinib environ, si on utilise la tomographie par émission de positons (TEP) pour l'évaluer. Je pense que le taux de réponse globale et le taux de RC que nous avons observés dans cette étude étaient encourageants, et probablement un peu plus élevés que ce à quoi on pourrait s'attendre. Mais ce qui est plus impressionnant, c'est la durée médiane de la réponse, que nous avons observée pour la cohorte du lymphome à cellules du manteau, qui est d'environ 34 mois. Si vous repensez à certaines des études de phase 2 avec l'ibrutinib et l'acalabrutinib en monothérapie dans le lymphome à cellules du manteau, vous vous attendriez probablement à ce que la durée soit un peu plus courte que cela, peut-être autour de 2 ans environ. Et ces données servent de base à une étude de phase 3 en cours, dont le recrutement est en cours.

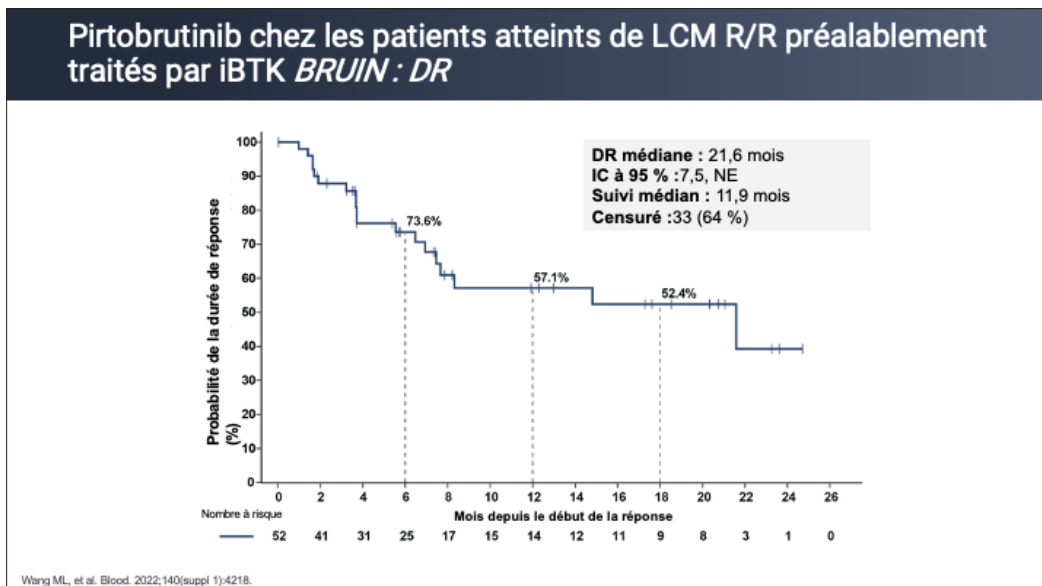
Medscape
Oncology Global

Inhibiteurs non covalents de la BTK dans le LCM

Dr Stevens : C'est super. Alors Nirav, qu'en est-il des inhibiteurs de BTK non covalents dans le lymphome à cellules du manteau ?



Dr Nirav N. Shah, MD : Il s'agit d'un inhibiteur de BTK non covalent ou réversible, qui a été présenté sous forme de résumé par le Dr Wang, puis par le groupe de MD Anderson et ses collègues, pour étudier l'efficacité chez les patients atteints de lymphome à cellules du manteau réfractaire et en rechute. Cela concerne en réalité une grande cohorte de patients, avec un suivi étendu depuis l'étude de phase 1/2 BRUIN. Dans cette cohorte, la majorité des patients qui ont été traités avaient été exposés à un inhibiteur covalent de BTK. C'est donc une population intéressante. La question est donc de savoir si un inhibiteur non covalent peut agir dans cette population de patients.



Ce qui est intéressant, c'est que le taux de réponse global chez les patients exposés aux inhibiteurs de BTK covalents était de 57,8 %. Et, sans surprise, dans le petit groupe de patients qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de BTK, ce taux était beaucoup plus élevé, à 85,7 %. Mais nous savons que les patients qui ont échoué aux inhibiteurs de BTK covalents ont peu d'options, et cette stratégie semble prometteuse. La durée médiane de la réponse était de 22 mois, mais le suivi médian était de 12 mois. Finalement, la première raison pour laquelle les patients ont finalement abandonné le traitement était la progression de la maladie.

Pirtobrutinib chez les patients atteints de LCM R/R préalablement traités par iBTK <i>BRUIN</i> : Sécurité d'emploi				
EI	Toutes doses et tous patients (N = 725)			
	EIAT, (≥ 15 %), %		EI liés au traitement, %	
	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Fatigue	26,3	1,7	9,1	0,8
Diarrhée	22,1	0,8	8,6	0,3
Neutropénie	21,7	18,6	13,0	10,5
Contusion	19,0	0,0	12,6	0,0
EI d'intérêt particulier	Tous grades	Grade ≥ 3	Tous grades	Grade ≥ 3
Hématomes	23,2	0,0	14,9	0,0
Éruption cutanée	12,3	0,4	5,5	0,3
Arthralgie	13,0	0,4	3,2	0,0
Hémorragie/hématomes	10,2	1,7	3,4	0,4
Hypertension	9,5	2,8	3,2	0,6
FA/flutter auriculaire	2,6	1,0	0,7	0,1

Wang ML, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):4218.

Le pirtobrutinib a été bien toléré, avec un faible taux d'interruption du traitement pour cause de toxicité liée au médicament (2 %)

Et comme on l'a déjà noté pour les autres essais sur le pirtobrutinib, le profil de sécurité semble correspondre à celui de toutes les autres histologies, avec un faible taux d'abandon dû à des toxicités liées au médicament, soit 2 %. Le profil de toxicité semble être légèrement différent de celui de nos inhibiteurs de BTK covalents. Il me semble donc que cela nous ramène au mécanisme d'action que vous avez décrit, Debbie.

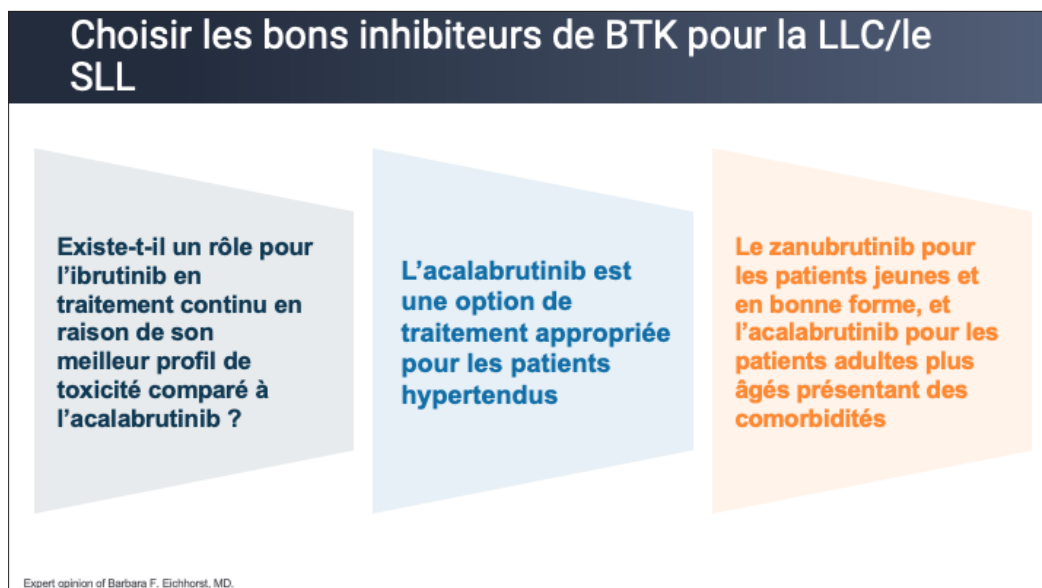
Medscape
Oncology Global

Implications cliniques

Dr Stevens : C'est formidable. Il y a tellement de bons résumés sur ce sujet, mais ne devrions-nous donc pas parler de ce que cela signifie réellement pour nos patients, ou comment utiliser cela en clinique ? Alors, comment choisissez-vous l'inhibiteur de BTK à utiliser en ce moment ? Barbara ?

Dr Eichhorst : Oui.

Dr Stevens : Une idée à ce sujet ?

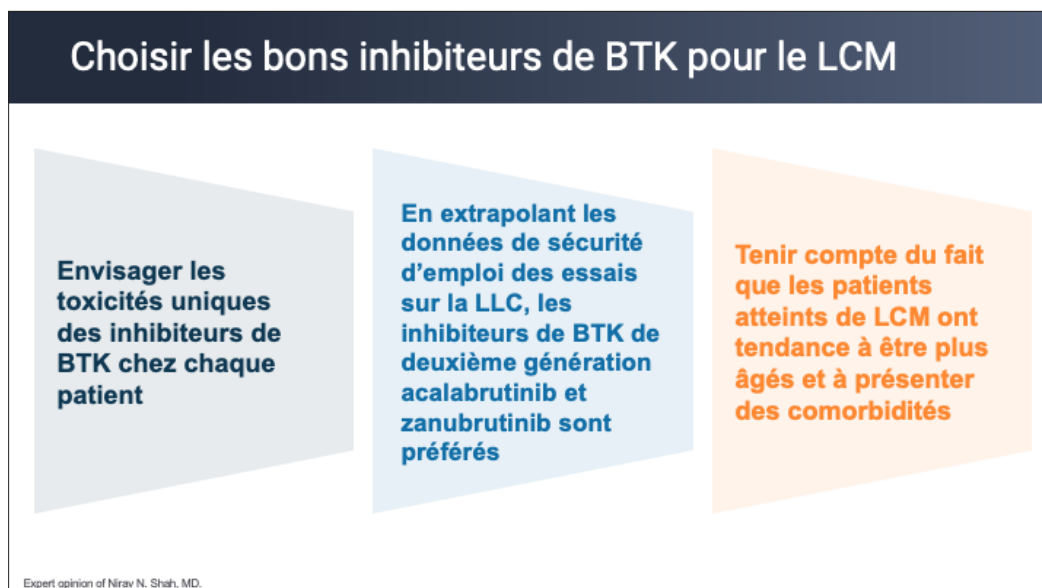


Dr Eichhorst : Oui, je pense qu'il faut en discuter avec chaque patient individuellement. Il y a un grand débat sur la question de savoir si l'ibrutinib a encore un rôle à jouer en tant que traitement continu, non pas dans le cadre d'une association, mais en tant que traitement continu, en raison de son meilleur profil de toxicité par rapport à l'acalabrutinib. Cependant, mon argument, parce que j'utilise toujours l'ibrutinib chez des patients jeunes, en bonne santé et sans comorbidités, est que l'étude E1912 était jusqu'à présent la seule étude montrant un bénéfice pour la survie globale sous ibrutinib. Et nous ne disposons pas encore de ces données chez les jeunes patients avec l'acalabrutinib (acala). Dans l'étude ELEVATE-TN, il y avait donc un avantage pour la survie globale, mais c'était en comparaison avec le chlorambucil associé à l'obinutuzumab. Je pense donc que l'ibrutinib a encore un rôle à jouer.

Bien entendu, l'acalabrutinib est un excellent médicament pour les patients atteints d'hypertension. Et en raison de la supériorité du zanubrutinib (zanu) sur l'ibrutinib, je pense qu'il est difficile de choisir entre le zanu et l'acalabrutinib, car nous n'avons pas de comparaison directe. Il me semble nous n'aurons pas non plus de comparaison directe.

Donc mon choix, ou en parlant avec le patient, serait de déterminer, en présence d'un risque plus élevé, s'il est plus important pour le patient qu'il réponde vraiment pendant longtemps. Et bien, je choiserais peut-être plutôt le zanu pour les patients jeunes et en forme, et l'acala pour les patients âgés présentant des comorbidités.

Dr Stevens : Je comprends. Est-ce que c'est différent pour le lymphome à cellules du manteau ? Ou comment choisissez-vous le médicament à utiliser pour un lymphome à cellules du manteau ?



Dr Shah : Bien sûr. Je crois qu'en fin de compte, nous essayons de prendre des décisions en fonction de chaque patient. Et j'essaie de penser à la toxicité qui pourrait affecter le plus ce patient. Nous savons, sur la base des données dont nous avons parlé, que tous ces agents présentent des toxicités uniques. Et cela dépend en partie de l'approbation. Nous avons la chance, aux États-Unis, d'avoir les 3 inhibiteurs de BTK covalents approuvés pour le lymphome à cellules du manteau, mais j'essaie vraiment d'adapter le traitement au patient et à ses besoins.

J'utilise probablement un peu plus les agents de deuxième génération, acalabrutinib, zanubrutinib. Et honnêtement, nous obtenons ces données par extrapolation à partir de patients atteints de LLC, principalement parce que nous n'avons pas de comparaison directe dans le lymphome à cellules du manteau. Mais en extrapolant certaines des données de sécurité, en pensant aux patients atteints de cellules du manteau qui ont tendance à être un peu plus âgés, qui ont accumulé plus de comorbidités, j'essaie d'en tenir compte dans mes décisions. Qu'en pensez-vous, Chan ?

Dr Cheah : Oui, c'est une question intéressante, n'est-ce pas ? Je dois dire que je suis d'accord avec vous, en ce sens que j'utilise principalement les inhibiteurs de BTK covalents de deuxième génération pour mes patients atteints de lymphome à cellules du manteau en rechute/réfractaire, bien plus que l'ibrutinib. Car, comme vous en Australie, nous avons la chance d'avoir le choix entre les 3 agents. Nous n'avons pas de données directes de phase 3 pour vraiment faire cette comparaison, mais je pense qu'il est raisonnable d'extrapoler les données de sécurité des essais sur la LLC et la macroglobulinémie de Waldenström, d'ailleurs. Et donc, pour cette raison, je suis assez à l'aise pour préférer l'acalabrutinib et le zanubrutinib à l'ibrutinib.

ALPINE : Bénéfices de SSP avec le zanubrutinib versus ibrutinib

Les patients dans l'étude ALPINE ont tendance à être plus âgés, et présentent éventuellement plus de comorbidités

Sachant qu'il existe des options, les patients ont tendance à ne pas tolérer aussi bien les effets secondaires de l'ibrutinib

Expert opinion of Barbara F. Eichhorst, MD.

Dr Stevens : Oui, c'est très bien. Il me semble qu'un bon message est que nous avons beaucoup d'excellents médicaments pour nos patients, et de fait nous disposons de différents choix. Maintenant, Barbara, je m'intéresse aux données ALPINE que vous avez présentées, et j'aimerais savoir comment vous pensez que cet avantage en termes de survie sans progression du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib va avoir un impact sur le domaine ?

Dr Eichhorst : Oui, ce qui est intéressant, c'est que si l'on s'en tient au bras ibrutinib, il semble que la survie sans progression soit un peu moins bonne que celle observée dans le passé, par exemple dans l'étude RESONATE. Pourtant, les patients de l'étude RESONATE étaient encore plus lourdement prétraités.

Je pense qu'il n'y a, du moins à ma connaissance, aucune explication claire au fait que les patients de l'étude ALPINE étaient en général un peu plus âgés. Peut-être faudrait-il examiner en détail les données pour savoir s'ils présentaient également plus de comorbidités, parce qu'évidemment il est essentiel que les patients restent sous inhibiteur de BTK, car il y a une différence de 14 % dans l'arrêt du traitement, en faveur du zanubrutinib. Et ce serait probablement mon hypothèse, la clé étant que les patients ont également obtenu une meilleure réponse. Donc peut-être que c'était juste les patients qui ont été inclus, en ce qui concerne les comorbidités. Peut-être, je pense que ce qui a également changé avec tous ces différents inhibiteurs de BTK dont nous disposons maintenant, c'est que bien sûr les patients le savent et ils ont tendance à ne plus tolérer les effets secondaires aussi bien qu'au début.

Dr Stevens : Ils savent qu'ils ont d'autres options.

Dr Eichhorst : Ils ont des options. Au début, avec l'ibrutinib, tout le monde voulait continuer à prendre le médicament, mais maintenant c'est différent.

Prise en charge des effets secondaires des inhibiteurs de BTK

 Effets secondaires à court terme (par exemple, céphalées) Des conseils devraient suffire car ils ne sont présents que pendant une courte durée	 Toxicités cardiovasculaires (par exemple, arythmies ventriculaires, FA, AVC) Envisager de passer à un iBTK covalent de deuxième génération, ou à un iBTK non covalent, si disponible
 Fibrillation atriale Envisager d'impliquer un cardio-oncologue et/ou l'utilisation d'anticoagulants (surveiller les événements hémorragiques)	 Hypertension - Passer à l'acalabrutinib si le patient était sous ibrutinib - La diminution de la dose est une option pour la maladie bien contrôlée

Expert opinions of Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc; Nirav N. Shah, MD; and Barbara F. Eichhorst, MD.

Dr Stevens : Oui, non, je suis d'accord avec cela. Et qu'en est-il de la gestion de ces effets secondaires ? Selon vous, Chan, y a-t-il certains effets secondaires qui vous semblent être particulièrement difficiles à gérer avec ces inhibiteurs de BTK ? Comment les gérez-vous ? Réduisez-vous la dose ? Est-ce que vous changez la classe de médicaments du patient ? Que faites-vous ?

Dr Cheah : Vous posez là une excellente question, Debbie. Je crois que cela dépend des effets secondaires. On sait que certains effets secondaires seront de courte durée, durant le premier ou le deuxième mois de traitement. Par exemple, les maux de tête avec l'acalabrutinib. Et si vous conseillez les patients sur la façon de procéder, souvent la caféine aide dans ces cas, et elle agit plutôt bien. Si les patients savent que ce sera pour une courte période, ils peuvent généralement passer outre.

D'autres facteurs peuvent être plus gênants. Ainsi, dans le cas de patients atteints de fibrillation auriculaire, il faut parfois une réflexion plus approfondie, l'intervention d'un cardio-oncologue, pour s'assurer que vous avez mis en place un contrôle approprié de la fréquence cardiaque, si nécessaire. Il faut ensuite déterminer si le patient a besoin ou non d'un anticoagulant, car évidemment les patients atteints de lymphome à cellules du manteau sont souvent âgés. Ils ont souvent un score CHA2DS2-VASc plus élevé (IC, hypertension, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédents d'AVC ou d'AIT, maladie vasculaire, âge compris entre 65 et 74 ans, sexe féminin). Et s'ils présentent une FA, alors vous devez réfléchir à la nécessité de les mettre sous anticoagulants ou non. Et la façon dont cela s'intègre au fait que leur inhibiteur de BTK va aussi potentiellement provoquer un taux accru d'événements hémorragiques. Il y a donc quelques considérations à prendre en compte. Heureusement, cela n'arrive pas à la majorité des patients qui ont été traités, mais c'est quelque chose qui prend beaucoup de temps lors de la consultation initiale, lorsque vous commencez un traitement par un inhibiteur de BTK, comme nous le savons tous.

Dr Stevens : Je pense que cette conversation initiale est très utile, il suffit de faire savoir aux patients quels sont les effets secondaires auxquels ils doivent faire attention, et de les encourager à penser que certains effets secondaires vont s'améliorer s'ils continuent à prendre le médicament pendant un certain temps. Et vous, Nirav, qu'en pensez-vous ? Y a-t-il des effets secondaires à cause desquels vous préféreriez changer complètement de classe, plutôt que d'essayer de réduire la dose ou de passer à un autre inhibiteur de BTK ?

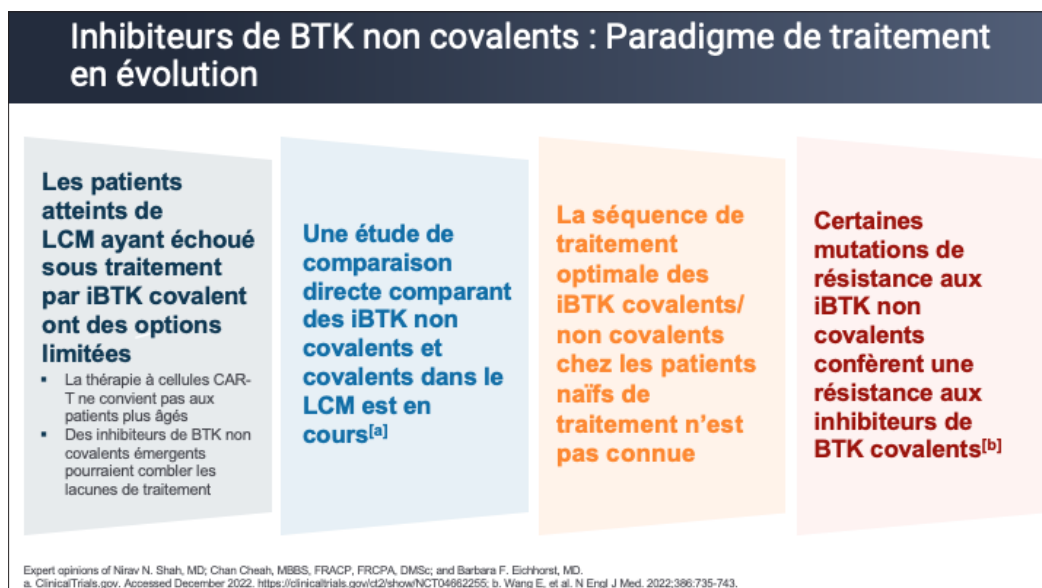
Dr Shah : Oui, je pense que la plus grande préoccupation à long terme est la toxicité cardiovasculaire, n'est-ce pas ?

Dr Stevens : Oui.

Dr Shah : Je m'explique, des données émergent. Certains posters, des articles discutant des arythmies ventriculaires, de la fibrillation auriculaire, qui augmente le risque d'accident vasculaire cérébral et d'autres complications ont été présentés. Et nous constatons des taux plus faibles de fibrillation atriale. Et je pense aux données dont nous avons parlé pour les inhibiteurs covalents de deuxième génération, et même pour l'inhibiteur non covalent, qui n'est évidemment pas disponible à ce stade dans aucun de nos pays. Mais il me semble qu'en ce qui concerne la toxicité cardiovasculaire, il y a un risque à court et à long terme. En fin de compte, notre objectif est que les patients soient capables de continuer à prendre ces médicaments, de s'y conformer fidèlement, car nous savons que cela va affecter leur survie sans progression de la maladie. C'est une situation où j'envisagerai de passer à un autre agent.

Dr Stevens : Barbara, quant à moi, je trouve dans ma clinique que l'hypertension est particulièrement gênante. Comment gérez-vous cela, et qu'en pensez-vous ? Parfois, je suis de jeunes patients sous traitement continu par inhibiteur de BTK, et ce qui se produit, c'est que l'on rajoute un autre médicament pour l'hypertension, et puis un autre, et ainsi de suite. Comment gérez-vous l'hypertension ?

Dr Eichhorst : Je passerais à l'acalabrutinib si le patient est déjà sous ibrutinib, et sinon, bien sûr, lorsque la LLC est déjà très bien contrôlée, parce que le patient est, par exemple, déjà sous traitement depuis quelques années, je réduirais la dose, ce qui n'est pas si facile avec l'acalabrutinib en raison de la taille des comprimés disponibles. Sinon, je pense qu'avec le zanubrutinib, les taux d'hypertension artérielle n'étaient pas différents de ceux de l'acalabrutinib, mais j'essaierais d'abord de réduire la dose avant d'arrêter le traitement chez ces patients.



Dr Stevens : Ces données sont vraiment passionnantes pour ces nouveaux médicaments, et le profil de toxicité est excellent. J'aimerais donc savoir, Nirav, ce que vous en pensez, et comment voyez-vous ces inhibiteurs de BTK non covalents s'insérer dans le domaine du lymphome à cellules du manteau ?

Dr Shah : Je suis d'accord avec vous, c'est vraiment passionnant de disposer de cette classe de médicaments. Je pense que pour ceux d'entre nous qui traitent le lymphome à cellules du manteau, lorsque le traitement par iBTK covalent échoue, c'est comme tomber d'une falaise. Alors nous essayons de faire passer d'urgence les patients au traitement par CAR T, mais ce traitement qui est approuvé actuellement n'est pas nécessairement le plus facile à tolérer, surtout dans la population du lymphome à cellules du manteau où l'on peut avoir des personnes de 70 et 80 ans. Je pense donc que le bénéfice clinique initial et le besoin non satisfait va concerner les patients dont le traitement par iBTK covalents échoue dans le lymphome à cellules du manteau. Nous verrons donc. Il me semble que la disponibilité de ces médicaments non covalents va vraiment être utile dans cette population de patients. Il y a une étude clinique de comparaison directe qui va en fait comparer l'inhibiteur non covalent à l'inhibiteur covalent dans le lymphome à cellules du manteau. Pour être honnête, je pense que c'est une étude très audacieuse.

Dr Stevens : Je suis d'accord.

Dr Shah : Mais, je pense qu'elle va nous donner tellement d'informations, elle va vraiment nous révéler si le mécanisme d'action d'un inhibiteur non covalent conduit réellement à une meilleure efficacité, et est-ce qu'il conduit réellement à une meilleure sécurité ? C'est ce que l'on ne peut vraiment découvrir que dans une étude de comparaison directe. Mais pour l'instant, je suis très enthousiaste et j'espère que nous aurons ce médicament à la disposition de tous nos patients, car en cas d'échec d'un iBTK covalent, je ne vois pas de très bonnes options.

Dr Stevens : Oui.

Dr Cheah : Je pense que ce sera une évidence si le pirtobrutinib est approuvé pour les patients qui ont progressé après un BTK covalent. C'est évidemment un choix clair. Il agit très bien. Il a une toxicité très limitée. Et comme vous le dites, Nirav, de nombreux patients ne sont pas éligibles au traitement par CAR T, ou l'association de CAR T et de brexu-cel présente une certaine toxicité, neurotoxines et autres.

Je pense que la question de savoir s'il s'agit de patients naïfs de BTK est vraiment intéressante, non ? Parce qu'alors vous serez confrontés à une question, qui ressemble fort à la question concernant la SSP2 [durée entre la randomisation et la progression sous traitement de deuxième ligne].

Dr Stevens : Tout à fait.

Dr Cheah : Parce que, si vous ne gagnez que 2 ans, puis 2 ans, allez-vous gagner si gros ? Vous voyez où je veux en venir ?

Dr Shah : Oui, tout à fait.

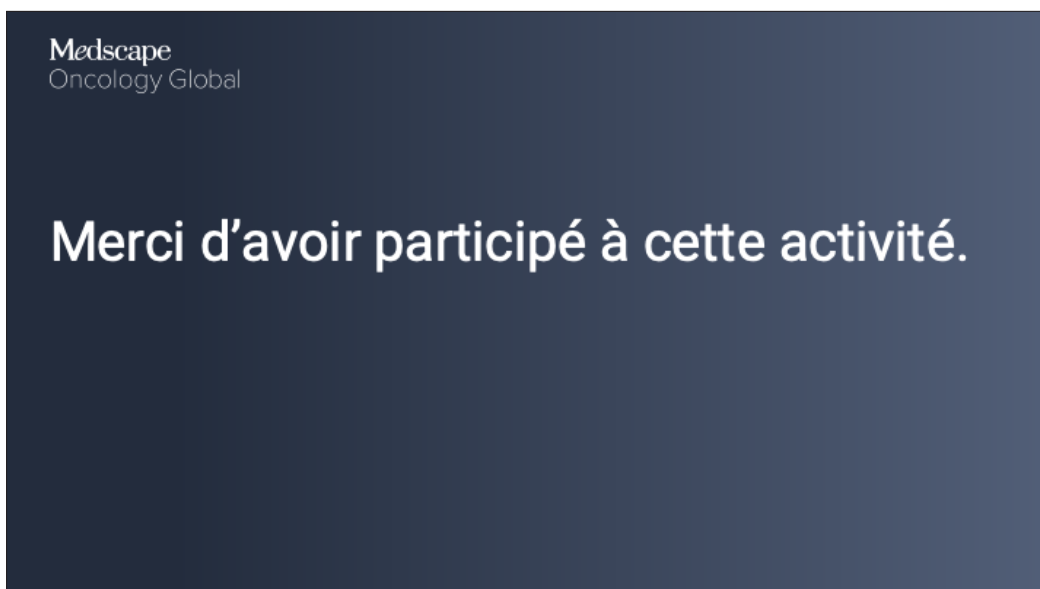
Dr Cheah : C'est exactement ce qui s'est passé avec SHINE en première ligne, cela devient alors une question de séquençage. Oui.

Dr Stevens : Et vous Barbara, que pensez-vous de ces inhibiteurs de BTK non covalents ? Où aimeriez-vous les voir dans la LLC ?

Dr Eichhorst : Oui, le problème est similaire à celui du lymphome à cellules du manteau, c'est vraiment la grande question, parce que l'étude sur la comparaison directe avec l'acalabrutinib a commencé. Et la question qui se pose est la suivante : lorsque nous utilisons ce médicament de secours dès le traitement de première ligne, faisons-nous gagner vraiment quelque chose à nos patients ? Surtout si l'on considère maintenant les données intéressantes sur les mutations de résistance, où probablement beaucoup des mutations de résistance, ou certaines des mutations de résistance avec le pirtobrutinib peuvent également conduire à une résistance avec l'inhibiteur de BTK à liaison covalente, et vice versa, dans certains cas au moins. Néanmoins, je pense qu'en ce qui concerne le profil de sécurité en particulier, c'est un médicament très prometteur.

Dr Stevens : Et je sais que vous faites référence à l'article paru dans le *New England Journal of Medicine* qui a examiné la résistance de la LLC au pirtobrutinib. Selon moi, ce qui était vraiment intéressant à ce sujet, c'est qu'ils ont inclus ce tableau, et ils ont testé de nombreux inhibiteurs de BTK différents. Les réponses varient d'un médicament à l'autre, alors peut-être en arriverons-nous au point où nous disposerons d'un si grand nombre d'inhibiteurs de BTK que nous pourrions examiner le profil génomique des patients et choisir celui auquel ils sont le plus susceptibles de répondre.

En tous les cas, je tiens à vous remercier tous. Cette discussion a été très intéressante.



C'est formidable de vous avoir reçu ici et d'avoir pu bénéficier de votre expertise. Et merci au public d'avoir participé à cette activité. Je vous remercie de penser ensuite à répondre aux questions qui suivent et à remplir l'évaluation.

Ceci est une transcription qui n'a pas été révisée.

Experts et déclarations

Medscape, LLC exige de toute personne en mesure de contrôler le contenu éducatif de divulguer toutes les relations financières avec des entreprises non éligibles qui ont eu lieu au cours des 24 derniers mois. Les entreprises non éligibles sont des organisations dont l'activité principale consiste à produire, commercialiser, vendre, revendre ou distribuer des produits de soins de santé utilisés par ou sur des patients.

Toutes les relations financières pertinentes pour toute personne ayant la capacité de contrôler le contenu de cette activité éducative sont énumérées ci-dessous et ont été limitées conformément aux politiques de Medscape. Les autres personnes impliquées dans la planification de cette activité n'ont pas de relations financières pertinentes.

Dr Deborah Stephens, DO

Professeur agrégé

Directrice

Programme de la LLC et du lymphome

Division d'hématologie et affections hématologiques malignes

Université de l'Utah

Institut du cancer Huntsman

Salt Lake City, Utah, États-Unis

Deborah Stephens, DO, a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultante ou conseillère pour : AbbVie, Inc. ; BeiGene (Beijing) Co., Ltd. ; Bristol Myers Squibb Company ; Celgene Corporation ; CSL Behring ; Genentech ; Lilly ; TG Therapeutics, Inc.
- Recherche financée par : Acerta ; ArQule ; AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Juno Therapeutics, Inc. ; Mingsight ; Newave ; Novartis

Dr Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc

Hématologue consultant

Hôpital Sir Charles Gairdner

Perth, Australie

Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc, a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; BeiGene (Beijing) Co., Ltd. ; Bristol Myers Squibb Company ; Eli Lilly and Company ; Gilead Sciences, Inc. ; Janssen ; Merck Sharp & Dohme ; Novartis ; Roche ; TG Therapeutics, Inc.
- Conférencier ou membre du bureau des conférenciers pour : AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; Roche
- Recherche financée par : AbbVie, Inc. ; Bristol Myers Squibb Company ; Eli Lilly and Company ; Loxo Oncology ; Merck Sharp & Dohme ; RocheSharp & Dohme ; Roche

Dr Barbara F. Eichhorst, MD

Professeur agrégé

Hématologue consultante

Département de médecine interne

Secrétaire du groupe d'étude allemand sur le lymphome de faible grade

Hôpital universitaire de Cologne

Cologne, Allemagne

Le Dr Barbara F. Eichhorst a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultante ou conseillère pour : AbbVie, Inc. ; AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; BeiGene (Beijing) Co., Ltd. ; Bristol Myers Squibb Company ; Eli Lilly and Company ; Janssen ; Merck Sharp & Dohme
- Conférencière ou membre du bureau des conférenciers pour : AbbVie, Inc. ; AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; BeiGene (Beijing) Co., Ltd. ; Janssen ; Merck Sharp & Dohme ; Roche
- Recherche financée par : AbbVie, Inc. ; AstraZeneca Pharmaceuticals LP ; BeiGene (Beijing) Co., Ltd. ; Gilead Sciences, Inc. ; Janssen ; Roche

Dr Nirav N. Shah, MD

Professeur agrégé

Collège Médical du Wisconsin

Brookfield, Wisconsin, États-Unis

Le Dr Nirav N. Shah a les relations financières pertinentes suivantes :

- Consultant ou conseiller pour : Bristol Myers Squibb Company ; Epizyme ; Incyte Corporation ; Kite Pharma, Inc. ; Lilly Oncology ; Miltenyi Biotec ; Novartis ; TG Therapeutics, Inc.
- Recherche financée par : Lilly Oncology ; Miltenyi Biotec

Déclaration d'intérêts et informations concernant le MED/SCM/éditeur/rédacteur

Sanneke Koekkoek

Directrice de l'éducation médicale, WebMD Global, LLC

Sanneke Koekkoek, n'a aucune relation financière pertinentes.

Chii Shyang Fong, PhD

Responsable du contenu scientifique, WebMD Global, LLC

Chii Shyang Fong, PhD, n'a aucune relation financière pertinente.

Déclaration d'intérêts et informations concernant d'autres organisateurs/concepteurs

Conformité de l'examineur

Leigh Schmidt, MSN, RN, CNE, CHCP

Directrice associée, Accréditation et conformité, Medscape, LLC

Leigh Schmidt, MSN, RN, CNE, CHCP, n'a pas de relations financières pertinentes.

- **Pairs examinateurs** : Cette activité a été examinée par des pairs et l'examineur ne déclare aucune relation financière pertinente.

Avis de non-responsabilité

Ce document n'est fourni qu'à titre éducatif. La lecture du contenu de ce document ne permet pas d'obtenir de crédit de formation médicale continue (FMC). Pour participer à cette activité, consultez www.medscape.org/viewarticle/986100

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, envoyez un e-mail à l'adresse CME@medscape.net.

L'activité éducative ci-dessus peut impliquer des scénarios simulant des cas. 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 l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (Food and Drug Administration) 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