

PARLONS DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE EN RECHUTE/REFRACTAIRE : PERSPECTIVES D'EXPERTS SUR LES INHIBITEURS REVERSIBLES DE LA BTK

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

Dr Barbara F. Eichhorst, MD :

Bonjour, je suis Dr Barbara Eichhorst. Je suis professeur agrégé et consultante en hématologie à Cologne, en Allemagne. Bienvenue dans ce programme intitulé « Parlons de la leucémie lymphoïde chronique : Perspectives d'experts sur les inhibiteurs réversibles de la BTK. » Je suis très heureuse d'être rejointe aujourd'hui par Dr Nicole Lamanna, qui est professeur associé de médecine à l'Université Columbia de New York, aux États-Unis. Bienvenue, Nicole.

Ceci est un Medscape QuickFire, ce qui signifie que nous aurons chacune 60, et parfois si nous avons de la chance, 90 secondes pour répondre à nos questions. Nicole et moi-même passerons en revue le rationnel soutenant les inhibiteurs réversibles non covalents de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), les données cliniques disponibles et leur place dans l'algorithme de traitement évolutif pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC). Nicole, êtes-vous prête ?

Dr Nicole Lamanna, MD : Oui.

Dr Eichhorst : Très bien. Commençons par la première question. Nicole. Ma première question à vous poser est de savoir quels sont les besoins actuels non satisfaits en termes de nouveaux traitements pour les patients atteints de LLC réfractaire. Vous avez 60 secondes pour répondre.

Dr Lamanna : Bien sûr, pas assez de temps, mais nous pouvons toujours parler. La LLC a toujours de nombreux besoins non satisfaits. L'un d'eux est de parler du séquençage des inhibiteurs de la BTK. Comment passer de la covalence à la non covalence et aux traitements en général, je dirais que c'est là que vous placez également les inhibiteurs du lymphome B de type 2 (BCL2). Toujours la tolérance et la sécurité d'emploi de ces agents, en particulier pour les patients qui suivent un traitement chronique par inhibiteur de la BTK et qui gèrent toujours les effets secondaires et apprennent comment maintenir au mieux le traitement des patients. De plus, la résistance au traitement est toujours un problème majeur, car les patients n'ont pas ces traitements, et aujourd'hui, certains de ces patients perdent non seulement leur réponse aux inhibiteurs de la BTK, mais également ceux qui perdent leur réponse aux traitements inhibiteurs de BCL2. Le double réfractaire est donc toujours un besoin non satisfait. Et puis, bien sûr, nous ne pouvons jamais oublier nos patients qui développent une transformation en syndrome de Richter. Il s'agit toujours d'un besoin non satisfait pour nos patients atteints de LLC.

Dr Eichhorst : Merci beaucoup. Grande quantité d'informations incluses en 60 secondes. Nous disposons désormais de 3 inhibiteurs covalents de la BTK approuvés, l'ibrutinib, l'acalabrutinib et le zanubrutinib, et de 2 inhibiteurs non covalents de la BTK qui sont en cours d'étude, le

pirtobrutinib et le némtabrutinib. Quelle est la différence exacte entre les inhibiteurs de la BTK covalents et non covalents ? Pouvez-vous expliquer cela dans 30 secondes maintenant ?

Dr Lamanna : Les inhibiteurs covalents se lient de façon irréversible à leur cible, tandis que les inhibiteurs non covalents de la BTK sont réversibles. Par conséquent, si l'on pense à cela, les inhibiteurs non covalents n'agissent pas en se liant au site C481 sur la BTK, et il s'agit donc d'une alternative potentielle pour les patients, en particulier ceux qui ont développé une résistance acquise due aux mutations C481 de la BTK après leur précédent traitement covalent à base de BTK. C'est la principale différence.

Dr Eichhorst : Merci Nicole. Examinons maintenant certaines données prometteuses provenant des inhibiteurs de la BTK non covalents en commençant le pirtobrutinib, les données les plus matures concernant les inhibiteurs de la BTK non covalents. Pouvez-vous partager les principaux résultats d'efficacité présentés lors du congrès de l'American Society of Hematology (ASH) en 2022 ? Il s'agit d'un sujet plus large, nous allons donc vous accorder 120 secondes.

Dr Lamanna : Le pirtobrutinib est évidemment le plus éloigné des inhibiteurs de la BTK non covalents en cours de développement. Il s'agit de l'étude BRUIN. Nous avons participé à cette étude. Cette étude portait sur 247 patients atteints de LLC. Il y avait également une cohorte d'autres patients atteints d'autres lymphomes. Tous ces patients ont eu une exposition covalente antérieure aux inhibiteurs de BTK. L'âge médian de l'étude était de 69 ans et le nombre de traitements antérieurs était de 3. Il s'agit donc d'un groupe lourdement prétraité.

Là encore, tous avaient déjà été exposés aux inhibiteurs de BTK. La majorité des patients avaient une maladie progressive, environ 77 %, et un quart des patients avaient eu une intolérance. Cependant, un grand nombre d'entre eux avaient déjà reçu des traitements, y compris un traitement antiCD20, une chimiothérapie, 40 % d'entre eux avaient déjà reçu un traitement à base de BCL2 et une bonne proportion d'entre eux présentaient également des mutations de BTK C481, environ 40 %. Un pourcentage plus faible présentait des mutations sur la phospholipase C (CPL) gamma 2, environ 8 % de ces patients, et il s'agissait d'individus à haut risque. Un tiers d'entre eux présentaient une délétion 17p, 40 % à TP53, la majorité n'était pas mutée, et environ 40 % présentaient un caryotype complexe.

En termes de réponse globale, l'étude montrait une bonne efficacité. La réponse globale sous BCL2-était de 80 %, indépendamment du fait qu'ils aient ou non reçu un traitement par BTK ou vénétoclax (VEN) antérieur. Ainsi, une bonne réponse à ce traitement. En examinant la survie sans progression (SSP), pour tous les patients, les lignes de traitement antérieures médianes étaient à nouveau de 3, et la SSP médiane pour tous les patients était d'environ 20 mois. Pour les patients ayant déjà reçu un traitement par BTK et un traitement à base de BCL2, le nombre médian de lignes de traitement chez les 40 % des patients ayant également reçu un traitement à base de BCL2 était de 5. Il s'agit donc d'un groupe lourdement prétraité. La SSP médiane était bien sûr plus courte dans ce groupe à environ 16,8 mois.

Il convient de noter que lorsque l'on observe les sous-types dans l'ensemble du tableau, il est possible de voir que, bien qu'il s'agisse d'une plus petite proportion de traitement, les patients ayant précédemment présenté une mutation de l'antigène PLC gamma 2 présentaient un taux de réponse plus faible. Encore une fois, lorsque l'on observe l'efficacité favorable de tous les participants, taux de réponse de 80 % à tous les niveaux, indépendamment du fait qu'ils présentent ou non une mutation de BTK C481, quel que soit leur âge, leur TP53 ou leur statut de délétion 17p. Et là encore, s'ils avaient reçu plusieurs lignes de traitement antérieures, une fois encore, une réponse a été observée même dans ce groupe lourdement prétraité, bien qu'il soit évidemment un peu plus court pour les patients en rechute multiple, les FP étaient plus courts. Je sais que je suis allée loin, je suis désolée.

Dr Eichhorst : Non, mais il s'agit de résultats absolument complexes à rapporter, en particulier en ce qui concerne les différents sous-groupes. Bien joué. Qu'en est-il de la toxicité du pirtobrutinib ? Vous pouvez peut-être résumer cela en 30 secondes.

Dr Lamanna : Il s'agit d'un inhibiteur de la BTK très propre, et le profil de sécurité d'emploi était donc très favorable. Aujourd'hui, nous avons non seulement des patients atteints de LLC, mais plus de 700 patients dans l'ensemble, même avec d'autres tumeurs malignes des cellules B, et vous pourriez voir pour les événements indésirables d'intérêt particulier lorsque nous parlons des inhibiteurs de la BTK, qu'il y a très peu d'événements de grade 3/4. Cela est donc très bien toléré dans tous les cas, car nous acquérons plus d'expérience avec cet inhibiteur de la BTK non covalent.

Par conséquent, il existe d'autres inhibiteurs de la BTK manifestement non covalents et en développement. Le némtabrutinib est l'autre médicament le plus avancé en cours de développement. Jennifer Woyach avait présenté les résultats les plus récents à l'ASH. Vous pouvez peut-être nous donner une petite mise à jour concernant l'efficacité et la sécurité d'emploi en 60 à 90 secondes.

Dr Eichhorst : Oui, 90 secondes seraient excellentes. L'étude BELLWAVE-001, présentée lors du congrès de l'ASH, comprenait un total de 112 patients atteints de différents types de tumeurs malignes des cellules B et un traitement par némtabrutinib à raison de 65 mg une fois par jour. 57 patients étaient atteints d'une LLC ou d'un lymphome lymphocytaire de petite taille (PLL), avec un âge médian de 66 ans.

Ces patients ont également été lourdement prétraités avec un nombre médian de 4 traitements antérieurs. Presque tous avaient déjà reçu des inhibiteurs de la BTK et 42 % avaient reçu des inhibiteurs de la BTK et de la BCL2.

Lorsque nous examinons le taux de réponse globale, nous observons une réponse de 56 % de tous les patients atteints de LLC. De plus, 58 % des patients ayant reçu des inhibiteurs de BTK et des inhibiteurs de la BCL2, y compris les patients porteurs de la mutation C481S de la BTK. En examinant la survie sans progression, nous voyons chez ces patients extrêmement lourds prétraités que la SSP moyenne pour tous les patients atteints de LLC ou de LPL était de 26,3 mois. Et même pour les patients porteurs de la mutation C481S, ces 25 patients présentaient une survie sans progression moyenne de 15,7 mois. Par conséquent, comme pour le pirtobrutinib, la population de patients était plus petite. Avec respect, 2 secondes ou 5 secondes de plus pour les effets secondaires, voici également le profil des effets secondaires, où la neutropénie sévère était l'effet secondaire de grade 3 le plus fréquent, survenant chez 17 % des patients.

Dr Lamanna : Oui, des données très intéressantes, et bien sûr, nous sommes impatients de poursuivre plus longtemps avec ces deux inhibiteurs de la BTK non covalents. Y a-t-il d'autres essais cliniques en cours portant sur des inhibiteurs de la BTK non covalents dans la LLC ? Environ 30 secondes pour cela ?

Dr Eichhorst : Oui, absolument. Des études randomisées sont actuellement en cours. Le pirtobrutinib est comparé à l'association idéalisisib plus rituximab ou bendamustine-rituximab dans un essai de patients prétraités. Un essai est en cours, associant le pirtobrutinib au vénétoclax-rituximab, le schéma MURANO dans lequel il s'agit du vénétoclax-rituximab seul. Il existe également une étude de première ligne avec une comparaison directe entre le pirtobrutinib et l'ibrutinib. Pour le némtabrutinib, cela est également en association avec le zilovertamab, un anticorps, ainsi qu'une comparaison directe en première intention.

Bien que je vais maintenant dépasser mon temps, je voudrais juste mentionner un autre type de nouveau traitement qui est en cours d'évaluation dans la LLC et il s'agit des produits de

dégradation de la BTK, dont nous avons également entendu lors de l'ASH avec des données intéressantes parce que nous avons appris de certains groupes que même dans la BTK, il pourrait y avoir une mutation de la fonction de déficit en kinases. De toute évidence, la BTK, en dépit de sa fonction enzymatique, interfère avec la voie du récepteur des lymphocytes B. Par conséquent, même avec ces mutations du gène kinase-off, la voie du récepteur des lymphocytes B est toujours active et les dégradants, qui aident vraiment à dégrader la protéine elle-même, pourraient être une option même pour les patients qui présentent des mutations de résistance et ne répondent plus à l'avenir au pirtobrutinib ou au némtabrutinib. Nicole, puis-je vous demander où, selon vous, les inhibiteurs de la BTK non covalents pourraient s'intégrer dans l'évolution de l'algorithme de traitement pour la LLC, le SLL, et pour quels patients ?

Dr Lamanna : Je pense qu'actuellement, ils seront encore utilisés après les inhibiteurs covalents de la BTK. Je pense que ce qui nous intéressera pour tous sera de comprendre suite à ces essais cliniques en cours, et déterminer la séquence d'utilisation. Allons-nous passer de la covalence à la non-covalence à la BCL2 ? Ou allons-nous passer de la covalence à la BCL2 à la non covalence ? Je pense qu'il est encore nécessaire de réfléchir à cette séquence de traitement, mais pour le moment je les vois encore dans le contexte après un traitement covalent à base d'inhibiteurs de la BTK.

La question est maintenant posée, et particulièrement de manière évidente, pour les patients qui ne parviennent pas à prendre un inhibiteur covalent de la BTK développant une mutation C481, ce qui est logique. Bien sûr, nous en apprenons davantage sur les mécanismes, comme vous l'avez dit plus tôt. Nous en savons évidemment plus sur les mécanismes des inhibiteurs non covalents de la BTK, et certains ont des mutations du contrôleur d'accès. Je pense donc qu'il sera important pour nous de déterminer si nous passons d'un inhibiteur de la BTK non covalent à un inhibiteur de la BTK covalent, quel est le potentiel de sauvetage de ces personnes, puis de passer à un inhibiteur de la BTK covalent. Je pense que les associations peuvent nous aider à contourner certaines mutations résistantes, mais je pense que nous avons beaucoup de travail à faire. Mais pour l'instant, je pense qu'ils seront encore stratifiés après les inhibiteurs covalents de la BTK. Qu'est-ce que vous en pensez ?

Dr Eichhorst : Vous avez raison, Anat. Et l'autre élément à prendre en compte, peut-être pour ces inhibiteurs de la BTK non covalents en raison, du moins avec le temps d'observation limité, est le très bon profil de sécurité, il pourrait s'agir du meilleur inhibiteur de la BTK pour les traitements d'association. Comme, par exemple, l'association vénétoclax plus obinituzumab, l'association triple avec l'ibrutinib a réellement montré certaines toxicités. Elle est donc très prometteuse en tant que traitement limité dans le temps et présente des taux élevés de maladie résiduelle minimale (MRM) indétectable. Et en ce qui concerne le profil de sécurité d'emploi, ce sera peut-être le type d'inhibiteur de la BTK idéal pour l'associer à des inhibiteurs de la BCL2, et peut-être en plus, d'autres anticorps.

Dr Lamanna : Oui, très intéressant. Je suis d'accord. Je pense qu'il sera agréable de voir ces essais initiaux qui sont en cours et de voir comment la sécurité d'emploi s'associe aux associations. Je suis d'accord.

Dr Eichhorst : Pour terminer, y a-t-il des considérations pratiques que les médecins doivent connaître pour traiter leurs patients avec des inhibiteurs de la BTK non covalents ? Encore une fois, limite de temps, Nicole, 60 secondes pour celui-ci.

Dr Lamanna : Même si nous montrons dans ces données à quel point le profil de sécurité d'emploi est net et si bien équilibré avec les inhibiteurs de la BTK non covalents, je vais tout de même éduquer les patients à des fins pratiques, indépendamment des événements indésirables que nous connaissons au sujet de la classe en général. Par conséquent, je ne l'examine pas différemment, même si je leur dis que la probabilité est que la fréquence de ces événements

indésirables puisse être réduite avec les inhibiteurs de la BTK non covalents. Cependant, je continue à leur parler de tous les effets secondaires que nous connaissons avec les inhibiteurs de la BTK en général. En pratique, c'est ce que je fais.

Dr Eichhorst : Fantastique. Près de 30 secondes de la fin, Nicole. Nous avons officiellement fini. Cela a été une excellente discussion et j'ai eu beaucoup de plaisir. Merci beaucoup, et merci d'avoir participé à cette activité.

Dr Lamanna : Il est toujours amusant d'avoir une discussion avec vous, Barbara. Toujours.

Dr Eichhorst : Merci.

Ce document est une transcription qui 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/990418

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