

Sélection et optimisation du traitement du LCM dans une perspective de l'Union européenne

Introduction

Dans ce module, Mats Jerkeman, MD, PhD, fournit une perspective européenne sur l'algorithme de traitement actuel, les lignes directrices et les approches fondées sur des preuves pour l'intégration optimale des traitements disponibles dans la prise en charge des patients atteints de lymphome à cellules du manteau (LCM) en tenant soigneusement compte de l'âge des patients, de leur niveau de forme physique, de la présence de facteurs pronostics de la maladie, des comorbidités préexistantes et des médicaments concomitants.

Les points clés abordés dans ce module sont illustrés par des vignettes tirées du diaporama PowerPoint téléchargeable qui les accompagne, et qui peut être trouvé [ici](#) ou téléchargé en cliquant sur l'une des miniatures des diapositives à côté du commentaire de l'expert.

Aperçu des standards internationaux de traitement pour le LCM

Contexte

Le LCM est une forme rare de lymphome non hodgkinien (LNH), représentant 5 à 7 % de tous les LNH en Europe occidentale.^{1,2} C'est moins courant dans les pays asiatiques. Bien que la présentation clinique du LCM varie de formes indolentes à des formes très agressives, elle est généralement agressive. Elle est caractérisée par t(11;14) qui conduit à la surexpression de la cycline D1. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 70 ans. La majorité des patients atteints de LCM sont des hommes, représentant environ 75 à 80 % des patients atteints de la maladie. En règle générale, le LCM est diagnostiqué à un stade avancé avec une atteinte extraganglionnaire, tels que la moelle osseuse, le tractus gastro-intestinal et la rate. La maladie répond souvent initialement au traitement, mais dans la plupart des cas, les patients connaissent de multiples rechutes. À l'heure actuelle, il n'est pas certain qu'un patient atteint de LCM puisse réellement être guéri de la maladie.

Pathogénèse du LCM

Le LCM provient des cellules B naïves, où se produit la translocation impliquant le gène de la cycline D1. Les cellules peuvent ensuite évoluer vers une néoplasie des cellules du manteau in situ, probablement dans la zone du manteau du centre germinatif.² Par la suite, il peut acquérir une hypermutation somatique, passer par le centre germinatif et évoluer vers le sous-type leucémique non ganglionnaire du LCM. Plus fréquemment, les cellules B naïves peuvent éviter le centre germinatif, acquérir des aberrations génétiques supplémentaires et évoluer vers le sous-type classique plus courant de LCM qui présente généralement une maladie ganglionnaire en plus d'une maladie extraganglionnaire impliquant la moelle osseuse. Par la suite, il peut acquérir des aberrations génétiques supplémentaires telles que des altérations *TP53* et d'autres anomalies d'autres oncogènes et évoluer vers des sous-types de LCM plus agressifs avec une histologie blastoïde ou pléomorphe.

Lignes directrices du NCCN : bilan diagnostique du LCM

Le bilan diagnostique essentiel dans le cadre d'un LCM comprend un examen physique portant une attention particulière aux ganglions lymphatiques périphériques et à l'anneau de Waldeyer.³ Il est à noter que la détermination de la numération globulaire complète avec différentielle est essentielle, car de nombreux patients présentent une lymphocytose. La détermination des taux de lactate déshydrogénase est un facteur pronostique important dans le LCM, et le bilan diagnostique doit inclure des examens radiologiques utilisant l'imagerie TEP/CT avec contraste. Si cela n'est pas possible, un scanner du cou, du thorax et de l'abdomen peut être réalisé. Dans certains cas, comme chez les patients présentant un possible LCM à un stade limité, une endoscopie et une biopsie de moelle osseuse avec aspiration peuvent être réalisées pour confirmer la présence d'une maladie localisée.

Facteurs de risque du LCM

Le LCM est une maladie biologiquement hétérogène et il existe plusieurs facteurs de risque biologiques importants qui sont également essentiels à la prise de décision en matière de traitement. Les facteurs associés à un résultat favorable comprennent un faible taux de prolifération avec une expression de Ki-67 de 10 % ou moins et la présence d'un caryotype stable.⁴ Les patients atteints d'hypermutation *IGHV* et la négativité SOX-11 ont un meilleur pronostic.

Un facteur de risque élevé important est la présence d'une histologie non classique, en particulier les sous-types LCM blastoïdes et pléomorphes. Un taux de prolifération élevé avec une expression de Ki-67 supérieure à 30 % est également un facteur pronostique défavorable. Le facteur de risque élevé le plus important associé à un mauvais pronostic est peut-être la présence d'une mutation *TP53*. De plus, la présence d'un caryotype complexe est un facteur pronostique défavorable pour les patients atteints de LCM. Bien que les résultats du traitement des patients atteints de LCM se soient considérablement améliorés au cours des deux dernières décennies, il n'existe toujours pas de traitement curatif identifié pour cette maladie.

Actuellement, la lacune la plus importante en matière de connaissances consiste à déterminer comment traiter les patients atteints de maladies à haut risque, en particulier ceux présentant une mutation *TP53* ou une surexpression de la protéine p53, car il n'existe actuellement aucune solution claire ni aucun consensus. Heureusement, avec l'introduction et l'intégration de nouveaux agents et approches dans l'algorithme de traitement, nous avons constaté des améliorations significatives par rapport à la norme de soins conventionnelle, l'immunochimiothérapie.

Paysage thérapeutique du LCM

Lignes directrices de pratique clinique de l'ESMO pour le traitement initial du LCM

Les directives actuelles de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO) concernant le LCM datent de 2017.² Il est prévu que de nouvelles directives de pratique clinique seront bientôt publiées par l'ESMO et l'Association européenne d'hématologie. Actuellement, les directives classent le traitement du LCM en fonction de l'éligibilité à la transplantation. Pour les patients âgés de 65 ans ou moins éligibles à une transplantation, un traitement initial par immunochimiothérapie à dose intensifiée comprenant de la cytarabine à haute dose suivie d'une ASCT et d'un traitement d'entretien par rituximab est recommandé comme traitement de première intention.

Le LCM est une maladie des personnes âgées. La majorité des patients ont plus de 65 ans et ne sont pas éligibles à l'ASCT. Pour ces patients, un traitement initial par immunochimiothérapie conventionnelle telle que BR, rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/vincristine/prednisone (R-CHOP), bortézomib/rituximab, cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone (VR-CAP) ou R-BAC (rituximab, bendamustine/cytarabine) suivi d'un traitement d'entretien par rituximab est recommandé comme traitement de première intention.

Les patients fragilisés comprennent ceux qui sont fragiles et qui présentent de multiples comorbidités ; il est peu probable que ces patients soient capables de tolérer l'immunochimiothérapie standard. Pour cette population, les directives actuelles de l'ESMO recommandent l'administration de BR (dose réduite), de rituximab plus chlorambucil ou de R-CVP comme traitement de première intention. J'espère que ces lignes directrices changeront dans un avenir proche.

Inhibiteurs covalents de BTK approuvés par l'EMA dans le LCM R/R

Il existe un certain nombre de nouveaux agents disponibles pour une utilisation dans le traitement du LCM en deuxième intention ou en traitement ultérieur. Parmi les classes d'agents les plus importantes figurent les inhibiteurs covalents de BTK. Dans cette classe de médicaments, il existe 3 agents approuvés par la FDA aux États-Unis : l'ibrutinib, l'acalabrutinib et le zanubrutinib.⁵⁻⁷ Jusqu'à très récemment, dans l'Union européenne (UE), le seul inhibiteur covalent de BTK ayant reçu l'approbation de l'EMA pour une utilisation chez les patients atteints de LCM était l'ibrutinib.⁸ Le 27 février 2025, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a

adopté un avis positif, recommandant une modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché de l'acalabrutinib.⁹ Le CHMP a adopté une nouvelle indication pour l'acalabrutinib afin d'inclure le traitement des patients adultes atteints de LCM R/R. Il est donc possible que l'acalabrutinib soit bientôt approuvé pour les patients atteints de LCM R/R dans l'UE. La recommandation du CHMP est un précurseur de l'approbation réelle de l'EMA.

Parmi les patients atteints de LCM R/R après avoir reçu au moins une ligne de traitement antérieure dans les essais pivots d'enregistrement de ces inhibiteurs covalents de BTK, le taux de réponse objective (TRO) était de 68 % avec l'ibrutinib contre 80 % avec l'acalabrutinib.^{10,11} Le taux de réponse complète (TRC) avec l'ibrutinib était de 21 % contre 40 % avec l'acalabrutinib. De plus, la survie médiane sans progression (SSP) semble être plus courte avec l'ibrutinib (13,9 mois) par rapport à l'acalabrutinib (non atteinte) après un suivi médian d'environ 15,3 mois. Il convient toutefois de faire preuve de prudence lors des comparaisons entre essais ; un essai randomisé est nécessaire pour des comparaisons précises entre ces agents. Dans l'ensemble, en termes d'efficacité, les deux agents semblent comparables.

Effets hors cible des inhibiteurs covalents de BTK : effets indésirables potentiels

Les inhibiteurs de BTK de deuxième génération, l'acalabrutinib et le zanubrutinib, sont plus sélectifs pour BTK que l'inhibiteur de BTK de première génération, l'ibrutinib. Tous ces agents ciblent le BTK, mais ils exercent également des effets hors cible qui expliquent certaines des réactions indésirables observées lors de leur utilisation.¹² Un événement indésirable (EI) courant est le rash cutané, qui est un effet hors cible sur le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), un récepteur tyrosine kinase. Un autre effet hors cible sur l'EGFR est la diarrhée. Il est important de noter que les effets hors cible sur au moins 3 tyrosine kinases (EGFR, ERBB4 et BMX) conduisent à une toxicité cardiaque, la plus fréquemment observée étant la fibrillation auriculaire. L'hypertension et les arythmies ventriculaires sont d'autres toxicités cardiaques associées à certains inhibiteurs de BTK.

La T-cell kinase inductible par l'interleukine 2 (ITK) est une protéine kinase tyrosine spécifique des cellules T qui joue un rôle important dans la médiation de la signalisation intracellulaire dans les cellules T normales, les cellules T néoplasiques et les cellules tueuses naturelles. Un effet hors cible sur l'ITK peut antagoniser l'effet des anticorps CD20 comme le rituximab et l'obinutuzumab. Le ciblage de BTK peut également conduire à l'inhibition de l'enzyme TEC, impliquée dans l'activation plaquettaire. Ceci explique le dysfonctionnement plaquettaire et le risque de saignement observés avec les inhibiteurs de BTK. L'inhibition de BTK peut également conduire à l'inhibition de JAK3, ce qui peut avoir un effet négatif sur la fonction des lymphocytes T.

Effets indésirables des inhibiteurs covalents de BTK disponibles

Les inhibiteurs de BTK sont associés à des cytopénies.⁵⁻⁹ Cependant, cela peut également être le résultat des traitements reçus précédemment. La neutropénie et/ou la thrombocytopénie peuvent nécessiter une interruption de la dose ou l'arrêt du traitement chez certains patients. La première à la troisième apparition d'une neutropénie et/ou d'une thrombocytopénie de grade 3/4 peut nécessiter des interruptions de dose. Pour la quatrième apparition d'une neutropénie et/ou d'une thrombocytopénie de grade 3/4, l'arrêt de l'inhibiteur de BTK est recommandé.

L'infection est un effet indésirable connu associé à l'utilisation d'inhibiteurs de BTK. Une prophylaxie contre les infections à pneumocystis et à herpès doit être envisagée pour tous les patients, avec une surveillance attentive des signes et des symptômes d'infection.

Les ecchymoses et les hémorragies sont des effets secondaires très courants observés avec les inhibiteurs de BTK. Ces effets indésirables impliquent généralement des saignements cutanés mineurs comme des

ecchymoses. Certains patients peuvent présenter des saignements graves. Il est important de surveiller les patients pour détecter tout signe de saignement. En cas de besoin, l'utilisation d'anticoagulants oraux tels que l'apixaban est recommandée. Les inhibiteurs de BTK doivent être suspendus pendant 3 à 7 jours avant et après la chirurgie, selon le type de chirurgie et le risque de saignement.

Un phénomène unique qui peut se produire avec l'utilisation d'inhibiteurs de BTK est la sortie des cellules du lymphome des ganglions lymphatiques dans la circulation sanguine, provoquant une lymphocytose. Il est important de noter que la lymphocytose ne doit pas être confondue avec la progression de la maladie. Il s'agit d'un effet de classe de médicaments qui survient chez la plupart des patients lorsque les inhibiteurs de BTK sont administrés en monothérapie. La lymphocytose apparaît généralement au cours des premières semaines de traitement et disparaît généralement en 2 mois.

Effets indésirables cardiaques des inhibiteurs covalents de BTK disponibles

Un effet indésirable plus grave associé aux inhibiteurs covalents de BTK est la toxicité cardiaque. Comme indiqué précédemment, la toxicité cardiaque la plus fréquemment observée est la fibrillation auriculaire ; elle est plus fréquemment observée avec l'ibrutinib, avec une incidence rapportée de 3,7 % à environ 12 % par rapport à l'acalabrutinib (1,1 %) ou au zanubrutinib (1,9 %). Il est important que les patients recevant un inhibiteur covalent de BTK soient surveillés pour détecter une fibrillation auriculaire pendant le traitement. Un électrocardiogramme doit être réalisé au départ avant de commencer le traitement, puis régulièrement pendant le traitement. Lorsqu'une fibrillation auriculaire est diagnostiquée, les patients ne doivent pas recevoir de warfarine, car son utilisation avec tout inhibiteur de BTK est contre-indiquée ; un anticoagulant oral direct tel que l'apixaban peut être administré. Si la fibrillation auriculaire n'est pas médicalement contrôlable, l'inhibiteur de BTK doit être arrêté.

L'hypertension est également un effet secondaire fréquent avec l'ibrutinib ; elle semble être moins fréquente avec l'acalabrutinib. Il est important de surveiller les patients en cas d'hypertension provoquée par un inhibiteur de la BTK. Les patients qui développent une hypertension peuvent avoir besoin d'être traités avec des médicaments antihypertenseurs. Il est également important de surveiller la pression artérielle chez tous les patients recevant un inhibiteur de BTK.

L'insuffisance cardiaque est un événement rare avec les 3 inhibiteurs covalents de BTK. Un autre effet indésirable cardiaque rare mais grave associé aux inhibiteurs covalents de BTK est l'arythmie ventriculaire, une cause rare de mort subite.

Considérations particulières concernant d'autres effets indésirables uniques associés aux inhibiteurs de BTK

Certains effets indésirables uniques associés à l'utilisation d'inhibiteurs covalents de BTK nécessitent des considérations particulières.¹³⁻¹⁵ Par exemple, certains patients peuvent souffrir de diarrhée lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur covalent de BTK. Chez les patients souffrant de diarrhée associée à un inhibiteur de BTK, des antidiarrhéiques tels que le lopéramide doivent être administrés selon les besoins.

Les maux de tête sont un effet indésirable courant qui est plus souvent associé à l'acalabrutinib qu'aux autres inhibiteurs covalents de BTK. Il s'agit généralement d'une maladie de bas grade et d'un début précoce — généralement dans les premières semaines de traitement — et disparaît en 1 à 2 mois de traitement. On peut généralement le gérer avec de l'acétaminophène et du café ou du thé, ou avec des suppléments de caféine. L'utilisation d'AINS doit être évitée en raison d'un risque accru de saignement et de dysfonctionnement plaquettaire.

La douleur musculosquelettique est un autre effet indésirable courant avec les inhibiteurs covalents de BTK. Elle peut parfois être traitée avec de l'acétaminophène. Les myalgies/arthralgies de grade 1 peuvent ne pas nécessiter d'intervention, et une réduction/interruption de la dose des inhibiteurs de BTK peut être envisagée si nécessaire.

L'éruption cutanée est également associée à l'utilisation d'inhibiteurs covalents de BTK. Il peut s'agir d'une éruption pétéchiale asymptomatique ou d'une éruption prurigineuse éruptive palpable avec des pustules. L'éruption cutanée éruptive peut être traitée avec des antihistaminiques topiques ou des corticostéroïdes. Dans les cas graves, des antihistaminiques oraux ou des corticostéroïdes, associés à une interruption ou une réduction de la dose, peuvent être envisagés.

Des tumeurs malignes primaires secondaires peuvent survenir chez les patients atteints de LCM. Il n'est pas complètement clair si cela est lié aux inhibiteurs de BTK ou à un traitement antérieur. Il est à noter que le cancer de la peau n'est pas rare chez les patients atteints de LCM qui reçoivent des inhibiteurs de BTK.

Rôle des traitements à base d'inhibiteurs de BTK dans le LCM

Étude de cas : patient récemment diagnostiqué avec un LCM

Ici, j'aimerais discuter du traitement d'un patient de 65 ans qui vient de recevoir un diagnostic de LCM classique. La maladie du patient ne présente aucune altération *TP53* (mutation génétique ou surexpression protéique). Le score Ki-67 est inférieur à 10 %. Cependant, il souffre de multiples comorbidités, notamment de diabète, de maladies neurologiques et de maladies cardiaques.

Pour ce patient, mon choix de traitement serait une combinaison d'un inhibiteur covalent de BTK et d'une chimio-immunothérapie à dose standard. Le plus tolérable pour ce patient serait le BR, et mon choix d'inhibiteur covalent de BTK serait l'acalabrutinib. Après l'induction, j'utiliserais l'acalabrutinib plus le rituximab en maintenance. Mon choix de traitement pour ce patient plus jeune mais inapte présentant de multiples comorbidités est basé sur les approbations actuelles de l'EMA et les résultats des essais cliniques montrant que l'ajout d'un inhibiteur covalent de BTK à la chimio-immunothérapie conventionnelle améliorera la SSP pour les patients dans ce contexte.

Ensuite, j'expliquerai plus en détail les preuves disponibles qui guident mon choix de traitement pour ce patient.

TRIANGLE : essai randomisé de phase III de greffe de cellules souches hématopoïétiques après induction par rituximab/ibrutinib/Ara-C dans le LCM

TRIANGLE est un essai de phase III randomisé à 3 bras très important qui a étudié l'alternance R-CHOP/R-DHAP avec ou sans ibrutinib.¹⁶ Il y avait 2 groupes contenant de l'ibrutinib, et les patients d'un seul de ces groupes ont reçu une ASCT, tandis que les patients de l'autre groupe contenant de l'ibrutinib n'ont pas reçu d'ASCT. Dans les deux groupes contenant de l'ibrutinib, le traitement avec ou sans ASCT a été suivi de 2 ans de traitement d'entretien par ibrutinib. Le traitement d'entretien par rituximab pourrait être administré conformément aux directives nationales chez tous les patients répondant, quel que soit le groupe de traitement. L'essai TRIANGLE a été mené par le European MCL Network. Il a inclus 870 patients âgés de 65 ans ou moins atteints d'un LCM de stade II à IV non traité auparavant, éligibles à l'ASCT et aptes à recevoir un traitement par cytarabine à haute dose. Le critère d'évaluation principal était la FFS et les critères d'évaluation secondaires comprenaient les taux de réponse, la SSP, la survie globale (SG) et la sécurité.

TRIANGLE : FFS 4 ans et SG 4 ans

Les résultats mis à jour après un suivi plus long (suivi médian de 55 mois) ont démontré la supériorité de l'immunochimiothérapie plus ibrutinib avec ASCT (bras A + I) par rapport à l'immunochimiothérapie standard seule (sans ibrutinib) suivie d'ASCT (bras A) en ce qui concerne les deux taux de FFS à 4 ans (82 % contre 70 % ; HR : 0,64 ; $P = 0,0026$) et les taux de survie globale à 4 ans (88 % contre 81 % ; HR : 0,587 ; $P = 0,0036$). Les taux de FFS à 4 ans ont démontré que le bras A + I n'était pas supérieur au bras I dans lequel les patients recevaient une immunochimiothérapie plus ibrutinib sans ASCT (82 % contre 81 % ; HR : 0,83 ; $P = 0,21$). De plus, même après un

suivi plus long, la supériorité FFS du bras A par rapport au bras I n'a pas été confirmée (70 % contre 81 % ; HR : 1,29 ; $P = 0,9890$). En termes de SG, les résultats ont démontré la supériorité du bras I et du bras A + I par rapport au bras A (90 % contre 88 % contre 81 %, respectivement). Dans l'ensemble, ces résultats confirment la supériorité de l'ajout d'ibrutinib à l'immunochimiothérapie sans ASCT (bras I) par rapport au traitement contenant de l'ASCT sans ibrutinib (bras A) en ce qui concerne la FFS et la SG.

TRIANGLE : sécurité et impact potentiel

L'ajout d'ibrutinib au R-CHOP/R-DHAP n'a pas augmenté de manière significative la toxicité globale dans l'essai TRIANGLE. L'ibrutinib n'a pas augmenté le risque d'infection grave après avoir subi une ASCT. Cependant, le bras A + I était plus toxique que le bras A ou le bras I avec plus d'infections et d'infestations de grade 3 ou supérieur (34 % contre 15 % contre 26 %, respectivement) et plus de troubles du sang et du système lymphatique (54 % contre 23 % contre 28 %, respectivement).

À cette fin, la norme de soins actuelle basée sur les résultats de l'essai TRIANGLE est le groupe I qui comprend un traitement d'induction avec alternance de R-CHOP/R-DHAP et d'ibrutinib sans ASCT suivi de 2 ans de traitement d'entretien par ibrutinib plus un traitement d'entretien par rituximab. Ainsi, l'ASCT peut être omise pour la majorité des patients plus jeunes atteints de LCM.

SHINE : Ibrutinib plus bendamustine/rituximab de première intention suivi d'un maintien par rituximab chez les patients plus âgés atteints du LCM

L'essai randomisé de phase III SHINE est une autre étude importante menée auprès de patients âgés. SHINE a étudié l'induction BR avec ou sans ibrutinib suivi d'un traitement d'entretien par rituximab chez des patients ayant obtenu une RC ou une réponse partielle (RP) au traitement d'induction.¹⁷ Dans le groupe contenant de l'ibrutinib, l'ibrutinib a été administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. L'essai a recruté un total de 523 patients âgés de 65 ans ou plus atteints d'un LCM de stade II à IV non traité auparavant et sans aucun projet de SCT. Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) évaluée par l'investigateur dans la population en intention de traiter (ITT) et les critères d'évaluation secondaires comprenaient l'ORR, la SG et la sécurité.

SHINE : SSP (critère d'évaluation principal)

Le critère d'évaluation principal de la SSP dans la population ITT a été significativement amélioré avec l'ajout d'ibrutinib au BR comme traitement d'induction. Dans le groupe contenant de l'ibrutinib, la SSP médiane était de 80,6 mois contre 52,6 mois dans le groupe BR seul après un suivi médian de 7,1 ans (HR : 0,75 ; IC à 95 % : 0,59-0,96 ; $P = 0,011$). Il est important de noter que la SSP médiane du groupe contenant de l'ibrutinib a été prolongée de plus de 2 ans par rapport au groupe BR seul.

Parmi les patients présentant une histologie non classique, la SSP médiane était de 25,6 mois avec l'ajout d'ibrutinib au BR contre 10,3 mois avec l'induction du BR seule (HR : 0,66 ; IC à 95 % : 0,32-1,35). De même, dans la population de patients atteints d'une mutation TP53, l'ajout d'ibrutinib à BR a significativement amélioré la SSP médiane par rapport à l'induction BR seule (28,8 contre 11,0 mois ; HR : 0,95 ; IC à 95 % : 0,50-1,80).

SHINE : SG (critère secondaire clé)

En termes de survie globale, il n'y avait aucune différence entre les groupes de traitement (57 % contre 55 % ; HR : 1,07 ; IC à 95 % : 0,81-1,40). Il y a eu plus de décès dus à la progression de la maladie dans le bras BR seul que dans le bras BR plus ibrutinib (20,6 % contre 11,5 %). Cependant, il y a eu davantage d'effets indésirables liés au traitement dans le groupe contenant de l'ibrutinib que dans le groupe BR seul (10,7 % contre 6,1 %).

ECHO (ACE-LY-308) : Acalabrutinib + BR vs Placebo + BR chez les patients âgés atteints de LCM non traité

L'essai ECHO a une conception très similaire à celle de SHINE, et les deux essais ont recruté la même population de patients. La principale différence entre ECHO et SHINE est le choix de l'inhibiteur covalent de BTK étudié. L'essai ECHO est un autre essai important sur le LCM non traité auparavant. Dans l'essai de phase III ECHO, un total de 598 patients âgés de 65 ans ou plus atteints d'un LCM non traité auparavant et inéligibles à l'ASCT ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir une BR avec soit de l'acalabrutinib, soit un placebo.¹⁸ L'acalabrutinib ou un placebo a été administré jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Dans les deux groupes, le rituximab d'entretien a été administré pendant 2 ans chez les patients ayant obtenu une RC/RP après le traitement d'induction. Il est à noter que le passage du groupe placebo au groupe acalabrutinib a été autorisé après la progression de la maladie. Le critère d'évaluation principal était la SSP par un comité d'examen indépendant (CEI) et les critères d'évaluation secondaires comprenaient le TRO, la SG et la sécurité.

ECHO (ACE-LY-308) : SSP, TRO et SG

Il s'agissait également d'un essai positif, montrant un avantage clair en termes de SSP avec l'ajout d'acalabrutinib au BR. La SSP médiane dans le groupe acalabrutinib plus BR était de 66,4 mois contre 49,6 mois dans le groupe placebo plus BR (HR : 0,73 ; IC à 95 % : 0,57-0,94 ; $P = 0,0160$). Le taux de réponse objective (TRO) dans le groupe contenant de l'acalabrutinib était de 91 % (RC : 66,6 %) contre 88 % (RC : 53,5 %) dans le groupe BR uniquement. Au moment de l'analyse des données (après un suivi médian de 45 mois), les données de survie globale étaient immatures, mais il y avait une tendance vers un avantage de survie globale dans le groupe contenant de l'acalabrutinib malgré l'inclusion de patients qui sont passés au groupe acalabrutinib après avoir connu une progression de la maladie dans le groupe placebo (HR : 0,86 ; IC à 95 % : 0,65-1,13 ; $P = 0,2743$).

ECHO (ACE-LY-308) : EI d'intérêt

Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur présentant un intérêt avec l'acalabrutinib plus BR étaient comparables à ceux observés dans le groupe placebo plus BR. Parmi les effets indésirables de grade 3 ou plus d'intérêt clinique signalés dans le groupe acalabrutinib par rapport au groupe placebo, la fibrillation auriculaire a été signalée dans 3,7 % contre 1,7 %, respectivement ; l'hypertension a été signalée dans 5,4 % contre 8,4 %, respectivement ; et les infections ont été signalées dans 41,1 % contre 34,0 %, respectivement. Il est à noter que davantage de patients du groupe placebo ont présenté une hypertension de grade 3 ou plus par rapport à ceux du groupe acalabrutinib. Dans les deux groupes, la durée médiane d'exposition au traitement était similaire.

Étude de cas (suite) : patient récemment diagnostiqué avec un LCM

Revenons donc au cas du patient de 65 ans, inapte, atteint d'un LCM classique nouvellement diagnostiqué. Mon choix de traitement était basé sur les résultats des essais TRIANGLE, SHINE et ECHO.¹⁶⁻¹⁸ Le patient est inapte en raison de multiples comorbidités et il est peu probable qu'il puisse tolérer les anthracyclines, ce qui rend les schémas thérapeutiques tels que VR-CAP ou R-CHOP en alternance avec R-DHAP trop agressifs. Le seul régime basé sur la chimiothérapie que j'envisagerais pour ce patient est la BR. Cependant, l'ajout d'un inhibiteur covalent de BTK au BR améliorera considérablement les résultats du traitement. Étant donné que le patient présente des comorbidités cardiaques préexistantes, l'inhibiteur covalent de BTK de préférence pour ce patient est l'acalabrutinib. D'après mon expérience clinique, l'acalabrutinib est plus tolérable et présente un profil de sécurité plus favorable lorsqu'il est utilisé en association avec BR pour un patient inapte souffrant d'une maladie cardiaque par rapport à l'ibrutinib plus BR. Ainsi, étant donné que le CHMP a récemment adopté une nouvelle indication pour l'acalabrutinib afin d'inclure le traitement des patients adultes atteints de LCM R/R, l'acalabrutinib est mon option préférée pour ce patient.

MANGROVE : Zanubrutinib + Rituximab vs BR pour le LCM non traité

MANGROVE est un essai randomisé de phase III en cours comparant le zanubrutinib en association avec le rituximab par rapport au BR pour 500 patients âgés de 60 ans ou plus mais de moins de 70 ans atteints de LCM

et de comorbidités préexistantes empêchant l'ASCT.¹⁹ Dans le bras d'induction contenant du zanubrutinib, les patients recevront une monothérapie au zanubrutinib jusqu'à la progression de la maladie. Le critère d'évaluation principal est la SSP selon un comité indépendant, et les critères d'évaluation secondaires incluent la SSP, le TRO, la SG et la sécurité évaluées par l'investigateur. Nous attendons les résultats de cet essai et espérons que les résultats seront bientôt disponibles.

ENRICH : comparaison de l'ibrutinib et du rituximab et de l'immunochimiothérapie chez les patients âgés atteints de LCM non traités auparavant

L'essai de phase III ENRICH a été mené auprès de patients non éligibles à la SCT âgés de 60 ans ou plus atteints d'un LCM de stade II à IV mesurable, non traité auparavant, présentant soit une surexpression de la cycline D1, soit t(11;14)(q13;q32) sans atteinte du système nerveux central.²⁰ Les patients ont été stratifiés selon le choix de l'investigateur entre R-CHOP ou BR. Par la suite, les patients ont été répartis de manière aléatoire pour recevoir soit de l'ibrutinib plus du rituximab, soit une chimiothérapie à base de rituximab. Les patients ayant reçu de l'ibrutinib plus rituximab comme traitement d'induction ont également reçu un traitement d'entretien par ibrutinib plus rituximab pendant 2 ans, tandis que ceux du groupe de chimiothérapie à base de rituximab ont reçu du rituximab d'entretien pendant 2 ans. Au total, 397 patients ont été inscrits à l'essai ENRICH. Le critère d'évaluation principal était la SSP et les critères d'évaluation secondaires incluaient la SG et la sécurité. Il est à noter qu'ENRICH est le premier essai à remettre en question l'utilisation d'une chimio-immunothérapie agressive chez les patients âgés atteints de LCM en première ligne. Cette étude a été menée par le British Lymphoma Group en collaboration avec le groupe Nordic.

ENRICH : SSP (population globale)

Dans la population globale de patients, la survie sans progression (SSP) médiane parmi les patients ayant reçu de l'ibrutinib plus rituximab était de 65,3 mois contre 42,2 mois parmi ceux ayant reçu une chimiothérapie à base de rituximab (HR : 0,69 ; IC à 95 % : 0,52-0,90 ; P = 0,003). Il s'agit d'un essai positif qui a montré un net avantage en termes de SSP pour le régime sans chimiothérapie à base d'inhibiteurs covalents de la BTK.

ENRICH : SSP de l'IR vs choix de l'immunochimiothérapie R-CHOP ou BR

La survie sans progression à 5 ans chez les patients du groupe ibrutinib plus rituximab était de 52,4 % contre 19,2 % pour ceux ayant reçu R-CHOP (HR : 0,37 ; IC à 95 % : 0,22-0,62). Parmi ceux qui ont reçu du BR, la survie sans progression à 5 ans était de 47,4 % contre 50,8 % parmi ceux qui ont reçu de l'ibrutinib plus du rituximab (HR : 0,91 ; IC à 95 % : 0,66-1,25). Il est intéressant de noter que l'avantage en termes de SSP de l'ajout d'ibrutinib au rituximab était plus évident par rapport à R-CHOP, démontrant que les patients âgés de 60 ans ou plus atteints de LCM s'en sortent mal lorsqu'ils sont traités par R-CHOP par rapport à l'ibrutinib plus rituximab, un régime sans chimiothérapie, en première intention. En conclusion, le R-CHOP est une option de traitement inférieure et doit être évitée chez les patients plus âgés atteints de LCM par rapport à l'ibrutinib plus rituximab ou BR.

Efficacité de l'association d'un inhibiteur covalent de BTK avec le vénétoclax dans le LCM

D'une importance significative, les inhibiteurs covalents de BTK sont actuellement étudiés en association avec l'inhibiteur de BCL2, le vénétoclax, à la fois en première ligne et en R/R. Par exemple, l'essai de phase II BOVEN a étudié le zanubrutinib associé au vénétoclax et à l'obinutuzumab chez des patients non traités atteints de LCM avec mutation *TP53*. Parmi 25 patients, le meilleur taux de réponse globale était de 96 %, dont un taux de RC de 88 %. Plus de 80 % des patients ont atteint une maladie résiduelle mesurable indétectable, et les taux de SSP et de SG à 2 ans étaient respectivement de 72 % et 76 %.²¹

L'essai OASIS à un seul bras a examiné l'ibrutinib en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab chez des patients atteints de LCM, et l'association a été bien tolérée, produisant des taux de réponse élevés chez les patients atteints de LCM non traité auparavant et de LCM R/R.²²

SYMPATICO est une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, qui a étudié l'ibrutinib plus le vénétoclax dans le LCM R/R.²³ Après un suivi médian de 51,2 mois, les résultats de SYMPATICO ont démontré que l'ibrutinib en association avec le vénétoclax prolongeait significativement la SSP médiane par rapport à l'ibrutinib plus placebo chez les patients atteints de LCM R/R (31,9 contre 22,1 mois ; HR : 0,65 ; IC à 95 % : 0,47-0,88 ; $P = 0,0052$).

Étude de cas : patient atteint d'un LCM récidivant nécessitant un traitement de deuxième intention

Maintenant, je souhaite discuter du traitement d'un homme de 68 ans atteint d'un LCM classique R/R nécessitant un traitement. Ce patient est inapte et souffre d'hypertension non contrôlée et de fibrillation auriculaire. Sa maladie est négative pour les altérations *TP53* (pas de mutation génétique ou de surexpression de protéine) et *del(17p)* avec Ki-67 <15%. Le patient a reçu une monothérapie par rituximab en première intention avant de connaître une progression de la maladie 36 mois après la fin du traitement.

Il est important de noter que ce patient n'a jamais été exposé à la chimiothérapie. Outre le fait qu'il soit inapte en raison d'une hypertension non contrôlée et d'une fibrillation auriculaire, la maladie du patient ne présente aucun facteur biologique à haut risque tel qu'une altération *TP53*, une histologie non classique ou un score Ki-67 élevé. Par conséquent, le choix optimal pour ce patient est BR plus un inhibiteur covalent de BTK. Il est peu probable que le patient soit capable de tolérer un traitement de chimiothérapie contenant de l'anthracycline en raison de ses comorbidités cardiaques préexistantes. En raison de la présence d'hypertension non contrôlée et de fibrillation auriculaire, il est peu probable qu'il tolère l'ibrutinib. Sur cette base, et sur la base des approbations actuelles dans l'UE, je recommanderais l'acalabrutinib plus BR suivi d'un traitement d'entretien par acalabrutinib et rituximab pour ce patient, sur la base des résultats de l'essai ECHO.¹⁸

Le CCO a développé un outil interactif d'aide à la décision qui peut être utilisé pour accéder aux recommandations de traitement de première intention de 5 experts de l'UE pour les patients atteints d'un LCM nouvellement diagnostiqué en fonction de multiples caractéristiques de la maladie, notamment la présence ou l'absence de caractéristiques à haut risque et/ou de comorbidités, l'âge au moment du diagnostic et le niveau de forme physique, qui peuvent être trouvés [ici](#).

Traitement des patients atteints de LCM après progression sous inhibiteur de BTK

Inhibiteurs covalents et non covalents de BTK et autres thérapies

Il est connu que la plupart des patients atteints de LCM connaîtront une rechute ou développeront une maladie réfractaire au traitement. La question de la conduite à tenir après qu'un patient a développé un LCM R/R—en particulier après avoir reçu un traitement par un inhibiteur covalent de la BTK—est donc importante. Comme indiqué précédemment, il existe 3 inhibiteurs covalents de BTK disponibles : l'ibrutinib, l'acalabrutinib et le zanubrutinib. Parmi les 3, l'ibrutinib a reçu l'approbation de l'EMA et le CHMP a récemment adopté une nouvelle indication pour l'acalabrutinib afin d'inclure le traitement des patients adultes atteints de LCM R/R.^{7-9,24} Récemment, le pirtobrutinib, un inhibiteur non covalent de BTK, a reçu l'approbation de l'EMA en tant que monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints de LCM R/R qui ont déjà été traités par un inhibiteur de BTK.²⁵ Il convient de noter que d'autres inhibiteurs non covalents de BTK tels que le nemtabrutinib sont en cours de développement et étudiés pour différentes tumeurs malignes des cellules B (NCT06572618, NCT03162536).

Un autre agent ayant une indication dans ce contexte est brexucabtagene autoleucel, une thérapie par cellules CAR T dirigée par CD19 et approuvée par l'EMA pour le traitement des patients adultes atteints de LCM R/R après 2 lignes ou plus de traitement systémique comprenant un inhibiteur de BTK.²⁶ Enfin, les agents émergents comprennent le glofitamab, un anticorps monoclonal bispécifique CD20 x CD3, qui est actuellement étudié en monothérapie ou en association avec d'autres agents dans le cadre de plusieurs essais cliniques pour les patients atteints de LCM (GLOBRYTE, GOIDiLOX).

Étude de cas : Patient atteint d'un LCM R/R nécessitant un traitement de troisième intention après une rechute sous inhibiteur covalent de BTK

Maintenant, je souhaite discuter du traitement d'un homme de 63 ans atteint d'un LCM R/R avec une histologie blastoïde. Ce patient est fragile et souffre d'un diabète sévère et de complications, d'une insuffisance rénale et d'une maladie cardiaque, notamment d'hypertension non contrôlée, d'antécédents d'accident vasculaire cérébral et de fibrillation auriculaire. La maladie du patient présente des mutations *TP53* et une *del(17p)* avec un *Ki-67* >30%. Il a reçu du rituximab en monothérapie en première intention sans ASCT. Après la progression de la maladie, il a reçu de l'acalabrutinib plus BR suivi d'un traitement d'entretien par acalabrutinib et rituximab comme traitement de deuxième intention. Cependant, dans les deux ans suivant la fin du traitement, sa maladie a progressé.

Compte tenu du degré de fragilité de ce patient, il n'est pas éligible à la thérapie CAR T, car il est peu probable qu'il puisse tolérer les EI associés à cette thérapie. Je recommanderais donc la monothérapie au pirtobrutinib, qui est tout à fait tolérable et a démontré une activité chez les patients dans ce contexte.

Ensuite, je discuterai des preuves disponibles guidant mon choix de traitement pour ce patient atteint de LCM R/R nécessitant un traitement de troisième intention.

BRUIN : Pirtobrutinib dans le LCM déjà traité

L'approbation par l'UE du pirtobrutinib dans le LCM était basée sur les résultats de l'essai BRUIN de phase I/II à un seul bras qui a étudié la monothérapie au pirtobrutinib chez des patients adultes atteints de LCM après une exposition antérieure à au moins 2 lignes de traitement, dont un inhibiteur covalent de BTK (NCT03740529). Les principaux critères d'évaluation de la phase I de l'essai BRUIN étaient la dose maximale tolérée et la dose recommandée de phase II, et pour la phase II, le principal critère d'évaluation était le taux de réponse objective (TRO). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la sécurité, la pharmacocinétique, la réponse et la survie.

BRUIN (population LCM) : réponses dans le LCM R/R

La majorité des patients atteints de LCM R/R ont obtenu une régression tumorale avec le pirtobrutinib.^{15,27,28} Le TRO chez 19 patients ayant déjà subi une SCT était d'environ 60 %, et chez 4 patients ayant déjà reçu une thérapie CAR T-cell, le TRO était de 50 %. Il est intéressant de noter que parmi 90 patients évaluable en termes d'efficacité qui avaient précédemment reçu un inhibiteur covalent de BTK, le taux de réponse objective (TRO) était de 56,7 % (RC : 18,9 %). Parmi 21 patients présentant une intolérance à l'inhibiteur covalent de BTK, le TRO était de 81 % (RC : 42,9 %). Dans le petit groupe de 14 patients sans exposition préalable à un inhibiteur covalent de BTK, le TRO était de 85,7 % (RC : 42,9 %).

BRUIN : sécurité du pirtobrutinib chez les patients précédemment intolérants à un inhibiteur covalent de BTK

Chez les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de BTK, il n'y a pas eu de récurrence de troubles cardiaques dans 75 % des cas et aucune récurrence de fibrillation auriculaire dans 93 % des cas.²⁸ Il est à noter que la plupart des EI étaient de faible grade. Dans l'ensemble, le pirtobrutinib s'est avéré sûr et bien toléré chez les patients présentant une intolérance antérieure aux inhibiteurs de BTK.

ZUMA-2 : brexucabtagene autoleucel dans le LCM R/R

Une autre option thérapeutique pour les patients atteints de LCM R/R qui ont connu une progression sous un inhibiteur covalent de BTK est la thérapie par cellules CAR T. L'approbation par l'EMA du brexucabtagene autoleucel dans le LCM était basée sur les résultats de l'essai de phase II ZUMA-2.²⁶ Les patients (N = 74) atteints de LCM R/R et d'une ou plusieurs lésions mesurables ayant reçu 1 à 5 thérapies antérieures ont été inscrits à l'étude ZUMA-2.^{29,30} Les patients doivent avoir préalablement reçu une chimiothérapie contenant de l'anthracycline ou de la bendamustine, un anticorps monoclonal anti-CD20 et un inhibiteur covalent de BTK (ibrutinib ou acalabrutinib).

Après la leucaphérèse et avant de recevoir un traitement de conditionnement, les patients présentant une charge de morbidité élevée ont reçu un traitement de transition facultatif avec des stéroïdes ou un inhibiteur covalent de BTK (ibrutinib ou acalabrutinib), suivi d'une chimiothérapie de conditionnement avec de la fludarabine en association avec du cyclophosphamide. Par la suite, les patients ont reçu une perfusion unique de brexucabtagène autoleucel. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse global, et les critères d'évaluation secondaires comprenaient la SSP, la SG, la sécurité, la qualité de vie et la détermination des taux de cellules CAR T dans le sang et de cytokines dans le sérum.

ZUMA-2 : efficacité et sécurité du brexucabtagène autoleucel dans le LCM R/R

Après un suivi médian de 35,6 mois, la SG médiane chez tous les patients traités (n = 68) était de 46 mois, avec un taux de SG à 30 mois de 60,3 %. Parmi les 46 patients ayant obtenu une RC, la médiane de SG n'a pas été atteinte avec un taux de SG à 30 mois de 76,1 %. Dans la population ITT (n = 74), la SSP médiane était de 24 mois contre 25,8 mois parmi les 68 patients traités. Parmi les 46 patients ayant obtenu une RC, la SSP médiane était de 48 mois. Le TRO était impressionnant, atteignant 91 % parmi les 68 patients traités et 84 % dans la population ITT de 74 patients. Comme démontré dans ZUMA-2, il est clair que le brexucabtagène autoleucel est très efficace chez les patients atteints de LCM R/R.

En termes de sécurité, les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus courants associés au brexucabtagène autoleucel étaient les cytopénies (94 %) et les infections (32 %). Un syndrome de libération de cytokines a été signalé chez 91 % des patients, mais la plupart étaient de bas grade.

Utilisation en vie réelle hors essai du brexucabtagène autoleucel pour le LCM récidivant/réfractaire

Une analyse en conditions réelles de 168 patients atteints de LCM R/R qui ont reçu du brexucabtagène autoleucel dans 16 centres de cellules CAR T aux États-Unis a démontré un TRO de 90 %, dont 82 % ont obtenu une RC.³¹ La SSP médiane après la perfusion de brexucabtagène autoleucel était de 16,4 mois et la SSP à 12 mois était remarquable à environ 60 %. Il est important de noter que ces données réelles corroborent les résultats de l'essai ZUMA-2.

Il est à noter que le CCO a développé un outil interactif d'aide à la décision qui peut être utilisé pour accéder aux recommandations de traitement de 5 experts de l'UE pour les patients atteints de LCM R/R en fonction de multiples caractéristiques de la maladie, notamment la présence ou l'absence de caractéristiques à haut risque et/ou de comorbidités, l'âge à la rechute et le niveau de forme physique, qui peuvent être trouvés [ici](#).

Aperçu des anticorps bispécifiques en développement dans le LCM

Enfin, les anticorps bispécifiques dirigés contre les cellules T, une classe émergente d'agents, ont une activité prometteuse chez les patients atteints de LCM R/R. Le mosunetuzumab, le glofitamab et l'epcoritamab sont des anticorps bispécifiques approuvés par l'EMA pour une utilisation dans le lymphome folliculaire et/ou le lymphome diffus à grandes cellules B. Cependant, aucun de ces agents n'a reçu l'approbation pour une utilisation dans le LCM. Les 3 anticorps bispécifiques se lient au CD20 et au CD3 sur les cellules T.³² Le glofitamab a une configuration de liaison aux cellules T tumorales de 2:1 tandis que le mosunetuzumab et l'epcoritamab ont une configuration de liaison de 1:1. Parmi les 3 anticorps bispécifiques, le glofitamab est le plus avancé dans le développement clinique pour le LCM.

Essai de phase I/II du glofitamab dans le LCM lourdement prétraité

Dans un essai de phase I/II, le glofitamab a suscité une activité encourageante chez des patients atteints de LCM fortement prétraités. Dans cet essai, les patients ont été prétraités avec de l'obinutuzumab avant de recevoir un traitement avec du glofitamab.³³ Parmi 31 patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur covalent de BTK, le TRO était de 74,2 %, dont un taux RC impressionnant de 71 %.

Résumé et orientations futures

Conclusions générales

En résumé, il n'existe aucun médicament approuvé qui soit administré avec une intention curative dans le cas du LCM. Cependant, les résultats du traitement des patients atteints de LCM se sont considérablement améliorés au cours des 20 dernières années et le paysage thérapeutique continue d'évoluer. Même si le paysage thérapeutique a été impacté par plusieurs améliorations thérapeutiques majeures avec l'évolution et l'intégration de nouvelles classes de médicaments, l'immunochimiothérapie reste l'épine dorsale du traitement de première intention dans l'UE. Avec l'introduction et l'incorporation d'anticorps anti-CD20 (rituximab et obinutuzumab), d'inhibiteurs covalents de BTK, d'inhibiteurs non covalents de BTK et de thérapies par cellules CAR T, le pronostic de nombreux patients atteints de LCM s'est considérablement amélioré.

Il semble probable que, dans un avenir proche, les inhibiteurs covalents de BTK deviendront le traitement de première intention, seuls ou en association avec un inhibiteur de BCL2 ou une immunochimiothérapie. Le traitement des patients atteints de la maladie R/R reste un défi clinique, notamment parce que les patients connaissent une durée de réponse décroissante après chaque rechute. Après progression de la maladie sous un traitement à base d'inhibiteurs de BTK, le pronostic pour les patients devient particulièrement défavorable.

Actuellement, la thérapie par cellules CAR T et le pirtobrutinib jouent un rôle important dans la prise en charge des patients en situation de R/R, en particulier après progression sous un inhibiteur covalent de BTK. J'espère que le glofitamab apparaîtra bientôt avec une indication pour les patients atteints de LCM R/R et deviendra peut-être une option en première ligne. En conclusion, la prise en charge des patients atteints de LCM a un avenir prometteur avec plusieurs agents et combinaisons prometteurs à l'horizon.