

Appel mondial à l'action pour améliorer les soins dans le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire

Réflexion clinique

La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) connaît actuellement une transformation rapide, ce qui crée de nouveaux besoins en matière de formation pour les professionnels de santé qui évoluent dans un paysage thérapeutique de plus en plus complexe. Bien que les thérapies ciblées aient transformé les traitements de première ligne, elles ont également créé de nouveaux défis, car la plupart des rechutes surviennent après une exposition à ces nouveaux agents. Les recommandations claires et fondées sur des preuves concernant le séquençage, la résistance et la sélection des biomarqueurs restent limitées. Dans ce commentaire, les éminents experts en matière de LLC, les docteurs Alessandra Tedeschi, Stéphane Leprêtre et Stephan Stilgenbauer partagent leurs points de vue sur l'amélioration des soins prodigués aux patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire (R/R) dans un contexte d'incertitude persistante.

Un environnement en constante évolution

Alessandra Tedeschi, MD:

Le paysage thérapeutique de la LLC a évolué si rapidement que la manière dont les patients étaient pris en charge il y a seulement cinq ans n'est plus adaptée aux scénarios cliniques actuels. Les thérapies ciblées dominent désormais les traitements de première ligne, ce qui signifie que la majorité des rechutes, ainsi que tous les défis qui les accompagnent, surviennent après que les patients ont déjà reçu des traitements extrêmement actifs. C'est une bonne nouvelle pour les patients, mais cela ajoute un niveau de complexité supplémentaire pour les professionnels de santé. Nous avons besoin d'un nouveau cadre de réflexion sur la maladie R/R, qui reflète la réalité selon laquelle la plupart des patients atteints de LLC ne connaissent plus d'échec de la chimio-immunothérapie, mais plutôt un échec des nouveaux agents.

Stéphane Leprêtre, MD:

En France, nous avons presque entièrement abandonné la chimio-immunothérapie. Les décisions de première intention reposent sur le statut TP53 et IGHV, ainsi que sur les caractéristiques spécifiques du patient telles que les comorbidités cardiovasculaires et la fonction rénale. Cependant, lorsqu'un patient fait une rechute après un traitement d'une durée déterminée, tel que le venetoclax associé à l'obinutuzumab ou l'ibrutinib associé au venetoclax, une grande incertitude règne quant à la meilleure marche à suivre. Les directives internationales et nationales telles que celles du NCCN et de l'ESMO offrent une certaine structure, mais il est nécessaire d'approfondir les discussions et la collaboration. Le domaine évolue plus rapidement que les preuves scientifiques, et les professionnels de santé constatent quotidiennement cet écart.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Je suis tout à fait d'accord avec vous. Ces défis sont les mêmes partout dans le monde. Les pratiques ont évolué, mais les données nécessaires pour soutenir un séquençage optimal dans cette ère de traitements modernes n'ont pas suivi le rythme. Nous sommes confrontés à un contexte sanitaire fondamentalement nouveau, et nous devons adapter notre réflexion en conséquence. À mesure que les traitements de première ligne deviennent plus efficaces et souvent limités dans le temps, les questions relatives aux rechutes deviennent de plus en plus complexes, nécessitant une clarté que les directives actuelles et l'expérience pratique ne suffisent pas à fournir.

Thérapie séquentielle : Un défi clinique non résolu

Alessandra Tedeschi, MD:

Le séquençage est l'un des besoins les plus importants actuellement non satisfaits en hématologie aujourd'hui, non pas en raison d'un manque de médicaments (une fois remboursés, leur accès ne pose pas de problème en Italie), mais parce que les données issues des essais cliniques ne correspondent pas aux patients traités dans la pratique courante. Les études menées dans le monde réel n'offrent pas la précision requise, en particulier dans le cadre de la prise en charge de patients présentant une double exposition ou une double réfractarité. Par conséquent, de nombreux professionnels de santé continuent de privilégier les traitements qu'ils connaissent le mieux, même lorsqu'il existe une option potentiellement plus efficace.

Stephan Stilgenbauer, MD:

C'est précisément pour cette raison que des essais prospectifs reflétant les pratiques actuelles sont nécessaires, plutôt que des essais basés sur l'exposition aux traitements de l'ère de la chimio-immunothérapie. Nous rencontrons désormais fréquemment des patients qui ont bénéficié à la fois d'un inhibiteur BTK et du vénétoclax au début de leur maladie. Ces patients nécessitent une toute nouvelle base de données probantes pour guider leurs décisions. La demande d'algorithmes de séquençage pratiques et de conseils pour la prise de décision concernant la «prochaine étape» est forte et constante parmi les professionnels de santé dans de nombreuses régions.

Définir et gérer la résistance après un traitement à durée déterminée

Stéphane Leprêtre, MD:

L'un des principaux défis actuels est l'absence de définition précise de la résistance ou de la réfractarité. Si l'état d'un patient progresse pendant qu'il prend un inhibiteur de BTK ou un inhibiteur de BCL2, la réponse est simple. Cependant, de nombreux patients terminent un traitement d'un an à base de vénétoclax et font une rechute peu après. Ces patients sont-ils réfractaires ? Est-ce qu'ils connaissent une rechute précoce ? La terminologie n'a pas suivi le rythme des innovations thérapeutiques, alors que ces définitions déterminent l'accès à des agents tels que le pirtobrutinib et influencent l'éligibilité aux essais cliniques.

Les directives françaises, à l'instar de celles de l'ESMO, suggèrent que si un patient fait une rechute plus de 36 mois après un traitement de durée déterminée, il peut être raisonnable de réutiliser la même classe de médicaments. Cependant, je tiens à souligner qu'il n'existe aucune justification scientifique solide pour justifier ce seuil de 36 mois. Il s'agit d'un compromis pratique. En réalité, nous ne savons toujours pas dans quelle mesure la durée de la réponse doit influencer les décisions concernant la reprise du traitement ou le changement de classe thérapeutique. Le secteur a un besoin urgent d'une terminologie harmonisée et fondée sur des bases biologiques pour définir la résistance.

Stephan Stilgenbauer, MD:

La résistance aux thérapies ciblées est de plus en plus influencée par des mécanismes moléculaires identifiables, notamment des mutations dans les gènes *BTK*, *PLCγ2* et *BCL2*. Ces différents mécanismes s'appliquent indépendamment de la durée du traitement (qu'il soit continu ou limité dans le temps). Les définitions actuelles doivent refléter la biologie de la maladie, et non le calendrier. Sans définition claire, nous ne pouvons pas guider les professionnels de santé de manière appropriée ni concevoir des essais qui répondent aux questions pertinentes.

L'évolution du rôle des biomarqueurs

Alessandra Tedeschi, MD:

En Italie, nous effectuons systématiquement des tests de dépistage des mutations del(17p) et TP53 à chaque rechute, mais les tests de dépistage des mutations BTK et BCL2 ne sont pas encore standardisés en dehors des établissements d'orientation. Même avec l'approbation du pirtobrutinib dans le cadre d'un programme destiné à des patients désignés, de nombreux professionnels de santé hésitent à prescrire ou à interpréter les résultats de ces tests. Chez les patients âgés, il arrive que les tests ne soient pas effectués, car on suppose que les résultats ne modifieront pas le traitement. Cependant, ils devraient parfois vraiment être effectués.

Stéphane Leprêtre, MD:

En France, on adopte une approche plus structurée. Nous évaluons la voie P53 et la cytogénétique à chaque ligne de traitement, et le séquençage de nouvelle génération est utilisé pour tester les mutations *BTK*, *PLCγ2* et *BCL2* le cas échéant, compte tenu des antécédents du patient. Tous ces tests sont remboursés, mais malgré ces possibilités, je constate encore des différences dans la fréquence à laquelle les tests sont prescrits et dans la manière dont les résultats sont utilisés.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Les biomarqueurs doivent guider le traitement, en particulier pour les patients à haut risque. À mesure que de nouveaux agents deviennent disponibles (par exemple, les inhibiteurs de ncBTK, les dégradeurs de BTK et les anticorps bispécifiques), les tests moléculaires doivent être effectués de manière systématique et interprétés correctement. Des tests réguliers et précis constitueront l'un des éléments les plus importants des soins modernes prodigués aux patients atteints de LLC.

Prise en charge des patients présentant des comorbidités et une complexité clinique

Stéphane Leprêtre, MD:

Dans la pratique, un autre défi majeur réside dans le fait que la plupart des patients atteints d'une maladie récidivante sont des personnes âgées présentant de multiples comorbidités. Les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale et la fragilité sont souvent aussi importantes que la biologie de la maladie. En France, le manque de lits d'hôpitaux incite parfois les professionnels de santé à privilégier les traitements par inhibiteurs de BTK par voie orale, pour des raisons purement pratiques. Ces réalités influencent quotidiennement les décisions de prise en charge.

Alessandra Tedeschi, MD:

En Italie, la prise en charge des comorbidités peut s'avérer complexe, en particulier dans les établissements de petite taille. La toxicité conduit à un arrêt prématuré du traitement lorsque les professionnels de santé ne comprennent pas pleinement les recommandations relatives à la gestion des effets indésirables ou ne bénéficient pas d'un soutien multidisciplinaire, alors que ces patients ont autant besoin que les autres d'un traitement individualisé et soigneusement suivi.

Stephan Stilgenbauer, MD:

Je suis tout à fait d'accord. Le traitement moderne de la LLC ne consiste pas seulement à sélectionner le médicament approprié, mais également à personnaliser la thérapie. Les comorbidités doivent être au cœur des conseils et de l'éducation.

Élargissement de l'accès aux essais cliniques

Stephan Stilgenbauer, MD:

De nombreuses questions cliniques pratiques actuelles, telles que le séquençage après un traitement limité dans le temps et la prise en charge des maladies doublement réfractaires, ne peuvent être résolues sans efforts concertés. Une collaboration universitaire multinationale, des protocoles d'essais cliniques plus souples reflétant la pratique réelle et davantage de sites pour améliorer le confort des patients s'imposent de toute urgence.

Alessandra Tedeschi, MD:

En Italie, l'accès aux essais cliniques est très inégal. De nombreux essais cliniques ont lieu dans certaines régions, et certains professionnels de santé ne sont tout simplement pas informés des essais actuellement disponibles. Les patients doivent souvent parcourir de longues distances et les procédures d'orientation ne sont pas uniformes. Il nous faut une meilleure infrastructure nationale pour la communication des informations relatives aux essais cliniques et aux orientations vers ces essais.

Stéphane Leprêtre, MD:

En France, bien que l'accès soit généralement bon, les établissements privés n'orientent pas toujours les patients vers d'autres établissements par crainte de les perdre pendant le suivi. Nous avons besoin d'une meilleure collaboration entre les établissements, d'une meilleure visibilité des possibilités d'essais cliniques et d'options supplémentaires pour les patients qui sont doublement exposés.

Une voie commune pour l'avenir

Alessandra Tedeschi, MD:

La prochaine génération de soins pour la LLC doit évoluer aussi rapidement que les traitements disponibles. En améliorant les stratégies de séquençage, en affinant les définitions de la résistance, en généralisant l'utilisation des biomarqueurs, en optimisant les soins prodigués aux patients présentant des cas complexes et en élargissant l'accès aux essais cliniques, nous pouvons garantir que chaque patient atteint de LLC R/R bénéficie pleinement des promesses des traitements modernes.