Optimiser la prise en charge du lymphome à cellules du manteau (MCL en anglais): Recommandations fondés sur des cas pratiques, rédigés par des experts de l'UE

DECERA CLINICAL Education

Introduction

Dans ce module, le Dr Mats Jerkeman, MD, PhD, présente une perspective européenne sur l'algorithme thérapeutique actuel, les recommandations et les approches fondées sur des données probantes visant à intégrer de manière optimale les traitements disponibles dans la prise en charge des patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau (MCL), en tenant soigneusement compte de l'âge des patients, de leur état physique, de la présence de facteurs de risque élevé, des comorbidités préexistantes et des traitements 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 du MCL

MCL : Contexte

Le lymphome à cellules du manteau (MCL) est un type de lymphome non hodgkinien (LNH) cliniquement hétérogène.[1,2] Il peut être indolent, mais aussi être très agressif et réfractaire au traitement. L'incidence du MCL représente environ 5 % à 7 % de l'ensemble des LNH aux États-Unis et en Europe. Il est moins fréquent dans les pays asiatiques. Le MCL est caractérisé par une translocation t(11;14), qui entraîne une surexpression de la cycline D1. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 70 ans, et la plupart des patients chez lesquels un MCL est diagnostiqué sont des hommes, représentant environ 75 % des patients atteints de cette maladie. En règle générale, le MCL est diagnostiqué à un stade avancé avec une atteinte extranodale de sites tels que la moelle osseuse, le tube digestif et la rate. Le MCL répond souvent initialement au traitement, mais dans la plupart des cas, les patients connaissent de multiples rechutes. À l'heure actuelle, on ne sait pas si un patient atteint de MCL peut être guéri de la maladie.

MCL : Facteurs de risque

Chez les patients atteints de MCL, plusieurs facteurs de risque biologiques reconnus jouent un rôle déterminant dans la prise de décision thérapeutique. Parmi les facteurs biologiques associés à une issue favorable du traitement figurent un faible taux de prolifération avec une expression de Ki-67 ≤ 10 % et la présence d'un caryotype stable.[3] Les patients présentant une hypermutation de IGHV et une négativité pour SOX-11 ont un meilleur pronostic. Ces facteurs sont associés aux formes les plus indolentes du MCL.

Un facteur de risque élevé important est la présence d'une histologie non classique, en particulier les sous-types MCL blastoïdes et pléomorphes. Un taux de prolifération élevé, avec une expression de Ki-67 supérieure à 30 %, constitue également un facteur de mauvais pronostic. Cependant, le facteur biologique de haut risque le plus important associé à un mauvais pronostic est la présence d'une mutation du gène TP53, qui prédispose les patients à une réponse de courte durée à la CIT, le traitement standard conventionnel du MCL.

À l'heure actuelle, une lacune critique dans les connaissances concerne la manière de traiter les patients atteints d'un MCL à haut risque, en particulier ceux présentant une mutation du gène *TP53* ou une surexpression de la protéine p53, car il n'existe actuellement aucune solution claire ni aucun consensus. Il est important de noter que l'introduction des nouveaux agents et des nouvelles approches a apporté des bénéfices significatifs de la CIT.

Recommandations du NCCN : Bilan diagnostique actualisé dans le cadre du MCL

Le bilan diagnostique pour un patient atteint d'un MCL comprend un examen physique portant notamment sur les ganglions lymphatiques périphériques et l'anneau de Waldeyer.[4] La réalisation d'une numération globulaire complète avec formule leucocytaire est importante, car de nombreux patients présentent une lymphocytose. L'évaluation des taux de lactate déshydrogénase constitue un facteur pronostique essentiel dans le MCL ; le bilan diagnostique doit inclure des examens radiologiques par TEP-TDM avec produit de contraste de qualité diagnostique si un traitement systémique est envisagé.

Si cela n'est pas possible, un scanner du cou, du thorax et de l'abdomen peut être réalisé. Dans certains cas, notamment chez les patients présentant un MCL potentiellement à un stade limité et pouvant être candidats à une radiothérapie seule, une endoscopie, une biopsie de la moelle osseuse avec ponction et un PET-scan sont recommandés pour confirmer la présence d'une maladie localisée.

Évolution des normes mondiales de soins dans le cadre du MCL : Thérapie de première ligne

Étude de cas : Traitement initial individualisé d'un patient atteint de MCL nécessitant un traitement de première ligne

Concernant le traitement de première ligne des patients atteints de MCL, je commencerai par le cas d'un homme de 70 ans souffrant d'hypertension non contrôlée, de fibrillation auriculaire et de diabète, chez qui un sous-type classique de MCL vient d'être diagnostiqué. Le bilan initial a révélé une maladie de stade III touchant les ganglions lymphatiques du cou et de l'abdomen. Le plus gros ganglion lymphatique mesurait 4 cm. Une biopsie tissulaire a révélé un score Ki-67 de 40 %. L'analyse génétique a montré que la maladie était négative pour la mutation *TP53*.

Compte tenu de l'âge et de la condition physique du patient, celui-ci n'est pas un candidat idéal pour un protocole de chimiothérapie agressif ou intensif contenant de la cytarabine à haute dose en première intention. Il est plus apte à recevoir un protocole de chimiothérapie moins intensif tel que BR ou bortézomib/rituximab plus cyclophosphamide/doxorubicine/prednisone (VR-CAP). Cependant, en raison des comorbidités existantes du patient, un traitement à base de BR est mon choix de prédilection.

Decera Clinical Education a développé un outil interactif d'aide à la décision, que vous pouvez trouver ici et utiliser pour accéder aux recommandations de traitement de première ligne de 5 experts européens pour les patients atteints d'un MCL nouvellement diagnostiqué, en fonction de multiples caractéristiques de la maladie, notamment la présence ou l'absence de facteurs de risque élevés et/ou de comorbidités, l'âge au moment du diagnostic et le niveau de forme physique.

Recommandations du réseau EHA-EU MCL : MCL non traité

Je vais maintenant passer en revue les directives relatives aux traitements de première ligne dans l'Union européenne.

Récemment, les recommandations destinées aux patients atteints de MCL ont été mises à jour par l'Association européenne d'hématologie (EHA) et le Réseau européen sur le MCL.[5] Pour les patients chez lesquels un MCL asymptomatique présentant des caractéristiques cliniques et biologiques indolentes vient d'être diagnostiqué, il est recommandé de n'adopter qu'une approche d'attente vigilante. Pour les patients atteints d'un MCL à un stade précoce (stade I), il est recommandé de procéder à une surveillance, à une radiothérapie locale et/ou à un traitement systémique. Dans les cas de MCL à un stade localisé présentant des facteurs de risque, il est recommandé de traiter le patient comme s'il souffrait d'une maladie à un stade avancé.

Si le patient présente un MCL symptomatique, qui est la forme la plus courante de la maladie, le traitement doit être adapté en fonction de son âge et de sa condition physique. Les options thérapeutiques pour les patients plus jeunes et en bonne forme physique chez qui un MCL vient d'être diagnostiqué dépendent de la disponibilité d'inhibiteurs covalents de la BTK en première intention. Le

traitement dans ce contexte implique l'utilisation d'une structure de base CIT avec ou sans inhibiteur covalent de BTK approuvé par l'EMA. En mai 2026, au sein de l'Union européenne, l'ibrutinib a été autorisé par l'EMA pour les patients plus jeunes et en bonne condition physique dans ce contexte. Le choix des protocoles de base CIT comprend R-CHOP, R-DHAP et rituximab plus dexaméthasone/cytarabine/oxaliplatine avec ou sans ASCT suivi d'un traitement d'entretien.

Pour les patients plus âgés ou en mauvaise condition physique atteints d'un MCL symptomatique, les recommandations de traitement comprennent une CIT avec ou sans un inhibiteur covalent de BTK approuvé par l'EMA, suivie d'un traitement d'entretien. Dans ce contexte, les schémas CIT potentiels comprennent BR, VR-CAP, rituximab plus bendamustine/cytarabine et R-CHOP. Chez les patients âgés ou en mauvaise condition physique, l'association d'un inhibiteur covalent de la BTK avec le rituximab n'est pas encore approuvée par l'EMA comme traitement initial.

Concernant les patients plus jeunes nouvellement diagnostiqués avec un MCL, il existe encore de nombreux besoins cliniques non satisfaits, en particulier lorsque le traitement concerne des patients atteints d'une maladie à haut risque biologique, notamment une maladie avec une histologie blastoïde, un taux de prolifération élevé et, surtout, une maladie positive à la mutation *TP53*. Pour ces patients, il n'existe pas de consensus sur la meilleure approche thérapeutique à adopter. Heureusement, plusieurs nouvelles classes de médicaments et combinaisons de traitements en cours de développement sont en cours d'élaboration pour les patients appartenant à cette catégorie à haut risque. Parmi les nouveaux agents émergents, on trouve les thérapies à base de cellules CAR-T, les stratégies basées sur les inhibiteurs de BTK, les anticorps bispécifiques et les inhibiteurs de BCL2.

Ensuite, j'explique plus en détail les données probantes disponibles qui guident la prise de décision thérapeutique chez les patients nouvellement diagnostiqués avec un MCL.

TRIANGLE : Essai randomisé de phase III sur la greffe autologue de cellules souches (ASCT) après un traitement d'induction par rituximab/ibrutinib/Ara-C dans le MCL

Les inhibiteurs covalents de BTK sont très importants dans le traitement du MCL. L'ibrutinib est un inhibiteur covalent de la BTK, premier de sa catégorie, qui a révolutionné le traitement des hémopathies malignes. TRIANGLE est un essai clinique de phase III randomisé à 3 groupes de grande envergure qui a évalué l'alternance des protocoles R-CHOP et R-DHAP, avec ou sans ibrutinib.[3] Cet essai a été mené par le Réseau européen sur le MCL. Il y avait 2 groupes contenant de l'ibrutinib ; les patients de l'un de ces groupes ont reçu une ASCT (groupe A + I) et les patients de l'autre groupe contenant de l'ibrutinib n'ont pas reçu d'ASCT (groupe I). 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. Un traitement d'entretien par rituximab pourrait être administré, conformément aux recommandations nationales, à tous les patients ayant répondu au traitement, quel que soit le groupe de traitement. Dans le cadre de cet essai, 870 patients âgés de 65 ans ou moins, atteints d'un MCL de stade II à IV n'ayant jamais été traité auparavant, éligibles à une greffe autologue de cellules souches (ASCT) et pouvant recevoir un traitement à base de cytarabine à forte dose, ont été recrutés.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans échec (FFS), tandis que les critères d'évaluation secondaires comprenaient les taux de réponse, la survie sans progression (PFS), la survie globale (OS) et la sécurité.

TRIANGLE : Taux de survie sans échec à 4 ans et survie globale à 4 ans

Après un suivi médian de 55 mois, l'étude TRIANGLE a démontré la supériorité de la chimiothérapie intensive (CIT) associée à l'ibrutinib suivie d'une greffe autologue de cellules souches (ASCT) (groupe A + I) par rapport à la CIT standard seule (sans ibrutinib) suivie d'une ASCT (groupe A) en ce qui concerne les taux de survie sans échec (FFS) à 4 ans (respectivement 82 % contre 70 % ; HR : 0,64 ; P = 0,0026) et les taux de survie globale à 4 ans (88 % contre 81 %, respectivement ; HR : 0,587 ; P = 0,0036). Les taux de survie sans échec à 4 ans ont démontré que le groupe A + I n'était pas supérieur au groupe I dans lequel les patients recevaient du CIT plus de l'ibrutinib sans ASCT (82 % contre 81 % ; HR : 0,83 ; P = 0,21). De plus, après un suivi médian de 55 mois, la supériorité du groupe A par rapport au groupe I en termes de survie sans progression n'a pas été confirmée (70 % contre 81 % ; HR : 1,29 ; P = 0,9890).

En termes de OS, les résultats ont démontré la supériorité du groupe I et du groupe A + I par rapport au groupe A (90 % contre 88 % contre 81 %, respectivement). Ces résultats confirment la supériorité de l'ajout d'ibrutinib au CIT sans ASCT (groupe I) par rapport au traitement contenant une ASCT sans ibrutinib (groupe A) en ce qui concerne la FFS et l'OS.

Il est important de noter que l'absence de différence en termes de survie globale entre le groupe I et le groupe A + I indique que l'ASCT n'est plus nécessaire pour les patients plus jeunes (âgés de 65 ans ou moins) atteints de MCL si l'ibrutinib, un inhibiteur covalent de BTK, est ajouté en phase d'induction et que le traitement d'entretien comprend le rituximab et 2 ans d'ibrutinib. Par conséquent, le traitement de première intention (groupe I) constitue actuellement le traitement standard pour les patients plus jeunes atteints de MCL.

Dans ma pratique clinique, j'envisagerais d'utiliser ce traitement pour des patients plus jeunes et en bonne santé, atteints d'un MCL non traité auparavant, jusqu'à environ 70 ans.

ECHO : BR avec ou sans acalabrutinib pour le MCL non traité antérieurement

Il est important de noter que les inhibiteurs covalents de BTK de deuxième génération, l'acalabrutinib et le zanubrutinib, sont plus sélectifs pour BTK que l'inhibiteur covalent de BTK de première génération, l'ibrutinib. Un autre essai randomisé important pour le traitement de première ligne des patients atteints de MCL est l'essai de phase III ECHO (NCT02972840). Comparativement à l'essai TRIANGLE, l'étude ECHO a comparé l'acalabrutinib associé au BR à un placebo associé au BR chez une population plus âgée de patients atteints de MCL. Dans le cadre de l'essai ECHO, 635 patients âgés de 65 ans ou plus, atteints d'un MCL non traité auparavant et non éligibles à une ASCT, ont été randomisés pour recevoir un traitement.[7] L'acalabrutinib ou un placebo a été administré jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Dans les deux groupes, un traitement d'entretien par rituximab a été administré pendant 2 ans aux patients ayant obtenu une réponse complète (RC) ou une réponse partielle (RP) au 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 PFS par un comité d'examen indépendant (CEI) et les critères d'évaluation secondaires comprenaient le ORR, la OS et la sécurité.

ECHO : PFS et OS

L'essai ECHO a démontré un net avantage en termes de survie sans progression avec l'ajout d'acalabrutinib au BR. Après un suivi médian de 60,8 mois, la PFS médiane dans le groupe acalabrutinib plus BR était de 72,5 mois contre 47,8 mois dans le groupe placebo plus BR (HR : 0,68; 95% CI: 0,53-0,87 ; P = 0,0022). Parmi les 100 patients présentant une progression de la maladie dans le groupe placebo plus BR, 79 % ont par la suite reçu un inhibiteur de BTK.

Au moment de l'analyse des données, les données de survie globale étaient encore préliminaires, mais une tendance à un avantage en termes de survie globale a été observée dans le groupe contenant l'acalabrutinib, malgré l'inclusion de patients passés au groupe acalabrutinib après une progression de la maladie dans le groupe placebo (HR : 0,87; 95% CI: 0,67-1,13).

ENRICH : Ibrutinib + rituximab versus immunochimiothérapie chez les patients plus âgés atteints de MCL non traités antérieurement

ENRICH est un autre essai important pour une population de patients plus âgés. 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 MCL 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.[8] 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 un traitement d'induction par l'ibrutinib associé au rituximab ont également suivi un traitement d'entretien par l'ibrutinib associé au rituximab pendant 2 ans, tandis que ceux du groupe ayant reçu une chimiothérapie à base de rituximab ont suivi un traitement d'entretien par le rituximab pendant 2 ans. Au total, 397 patients ont été inclus dans l'essai ENRICH.

Le critère d'évaluation principal était la PFS et les critères d'évaluation secondaires incluaient la OS et la sécurité. Il est important de noter qu'ENRICH est le premier essai à remettre en question l'utilisation d'une chimiothérapie intensive chez les patients âgés atteints de MCL en première ligne. Cette étude a été menée par le British Lymphoma Group en collaboration avec le groupe Nordic.

ENRICH : PFS (Population globale)

Dans la population globale de patients, la survie sans progression (PFS) 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; 95% CI: 0,52-0,90 ; *P* = 0,003). Il s'agit d'un essai positif qui a montré un net avantage en termes de PFS pour le régime sans chimiothérapie à base d'inhibiteurs covalents de la BTK.

ENRICH : PFS de l'IR versus choix entre l'immunochimiothérapie R-CHOP ou BR

Il est intéressant de noter que le bénéfice en termes de survie sans progression (PFS) avec l'ajout d'ibrutinib dépendait fortement du choix du CIT. 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; 95% CI: 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; 95% CI: 0,66-1,25). Il est intéressant de noter que l'avantage en termes de PFS 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 MCL 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 résumé, le protocole R-CHOP est une option de traitement inférieure et devrait être évité chez les patients âgés atteints de MCL par rapport à l'ibrutinib associé au rituximab ou au BR.

MANGROVE : Zanubrutinib + Rituximab versus BR pour le MCL non traité

Il est important de noter que l'essai randomisé de phase III MANGROVE en cours compare l'efficacité et la sécurité d'un autre inhibiteur covalent de BTK, le zanubrutinib, en association avec le rituximab par rapport au BR chez les patients âgés de 60 ans ou plus mais de moins de 70 ans atteints de MCL (NCT04002297). Les patients doivent présenter des comorbidités préexistantes qui excluent la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (ASCT).[9] Au total, 510 patients ont été recrutés dans cet essai. Dans le groupe d'induction contenant du zanubrutinib, les patients recevront une monothérapie par zanubrutinib jusqu'à la progression de la maladie.

Le critère d'évaluation principal est la PFS selon le CEI, et les critères d'évaluation secondaires incluent la PFS, le ORR, la OS et la sécurité évaluées par l'investigateur. Nous attendons les résultats de cet essai et espérons que les résultats seront bientôt disponibles. Les résultats de cet essai sont attendus avec impatience.

Autres associations expérimentales dans le MCL non traité

Les premiers résultats de l'essai de phase II TrAVeRse, évaluant l'association d'acalabrutinib avec le vénétoclax et le rituximab chez des patients atteints de MCL naïfs de traitement, ont montré une activité encourageante et un profil de sécurité acceptable (NCT05951959).[10] L'alternance de BR et de rituximab/cytarabine à haute dose est un protocole développé en collaboration entre le Dana-Farber Cancer Institute et l'Université Washington de Saint-Louis, en tant que traitement d'induction avant une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ASCT) chez les patients atteints de MCL éligibles à la transplantation. Ce traitement a permis d'obtenir des taux de réponse élevés et des rémissions durables (NCT01661881, NCT02728531).[11] L'essai MAVO de phase I/II, en cours et à groupe unique, évalue l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'acalabrutinib associé au vénétoclax et à l'obinutuzumab chez des patients atteints d'un MCL non traité ou récidivant/réfractaire (R/R) (NCT04855695). Les premiers résultats de cet essai ont montré que ce schéma thérapeutique était bien toléré et efficace chez les patients atteints de MCL récidivant ou réfractaire, de MCL n'ayant jamais reçu de traitement, ainsi que chez ceux présentant une mutation du gène TP53. [12] De plus, l'essai OAsis, à groupe unique, a évalué l'ibrutinib en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab chez des patients atteints de MCL ; cette

association a été bien tolérée et a donné lieu à des taux de réponse élevés chez les patients atteints de MCL non traité auparavant et de MCL R/R.[13] Enfin, l'essai de phase II BOVen évalue le zanubrutinib en association avec le vénétoclax et l'obinutuzumab chez des patients atteints de MCL non traités auparavant. Parmi 25 patients atteints d'un MCL non traité et d'une mutation TP53, le meilleur taux de réponse global 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 PFS et de OS à 2 ans étaient respectivement de 72 % et 76 %.[14]

Principaux effets indésirables associés aux inhibiteurs covalents de la BTK

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

Bien que l'ibrutinib, l'acalabrutinib et le zanubrutinib ciblent sélectivement la BTK, ils exercent également des effets hors cible qui expliquent certains des effets indésirables (EI) observés lors de leur utilisation.15 L'un des EI fréquents est l'éruption cutanée, qui résulte d'un effet hors cible sur l'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 ≥3 tyrosine kinases (EGFR, ERBB4 et BMX) entraînent une toxicité cardiaque, la plus fréquemment observée étant la fibrillation auriculaire. L'hypertension et les arythmies ventriculaires sont d'autres effets indésirables cardiaques associés à certains inhibiteurs de la BTK.

L'ITK est une protéine kinase tyrosine spécifique des lymphocytes T, importante pour la médiation de la signalisation intracellulaire dans les lymphocytes T normaux, les lymphocytes 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, les ecchymoses 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.

La cardiotoxicité est un EI grave associé aux inhibiteurs covalents de la BTK.[16-18] La cardiotoxicité la plus fréquemment observée est la fibrillation auriculaire ; elle est plus fréquemment rapportée avec l'ibrutinib, avec une incidence de 3,7 % à environ 12 % comparativement 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 EI cardiaque fréquent avec l'ibrutinib, mais elle semble moins fréquente avec l'acalabrutinib. Il est important de surveiller les patients afin de détecter toute hypertension émergente induite par les inhibiteurs de BTK, qui pourrait nécessiter un traitement par des médicaments antihypertenseurs.

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

Considérations particulières relatives à la gestion des EI des inhibiteurs de BTK

L'utilisation d'inhibiteurs covalents de la BTK peut entraîner certains EI spécifiques qui nécessitent une attention particulière.19-21 Par exemple, certains patients peuvent présenter une lymphocytose (augmentation du nombre de lymphocytes), qui survient généralement en début de traitement mais se résorbe habituellement en moins de 2 mois.

Les céphalées constituent un autre EI associé aux inhibiteurs covalents de la BTK, et elles sont plus fréquentes avec l'acalabrutinib qu'avec les autres inhibiteurs covalents de la 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 la gérer avec du paracétamol et du café, du thé ou des suppléments de caféine. L'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être évitée en raison d'un risque accru de saignement et de dysfonctionnement plaquettaire.

Comme indiqué précédemment, les éruptions cutanées sont associées à l'utilisation d'inhibiteurs covalents de la BTK. Il peut s'agir d'une éruption pétéchiale asymptomatique ou d'une éruption prurigineuse éruptive palpable avec des pustules. Les éruptions cutanées peuvent être traitées par des antihistaminiques ou des corticostéroïdes topiques, associés à une interruption ou une réduction de la dose.

Des tumeurs malignes primaires secondaires peuvent survenir chez les patients atteints de MCL. On ignore si cela est lié à l'utilisation d'inhibiteurs covalents de BTK ou à un traitement antérieur. Le cancer de la peau est relativement fréquent chez les patients atteints de MCL traités par inhibiteurs de BTK. Il convient de conseiller aux patients recevant un traitement par un inhibiteur covalent de la BTK de se protéger du soleil et de les encourager à se soumettre à un dépistage régulier du cancer.

Suite de l'étude de cas : Traitement initial individualisé d'un patient de 70 ans atteint d'un MCL nécessitant une thérapie de première ligne

Revenons au cas de ce patient de 70 ans en mauvaise santé, chez qui un MCL classique vient d'être diagnostiqué. Mon choix thérapeutique est le BR en association avec l'acalabrutinib, d'après les résultats des essais TRIANGLE, ECHO et ENRICH.[3,7,8] Le patient est âgé de plus de 65 ans et présente un état général fragile avec de multiples comorbidités. Il est peu probable qu'il puisse tolérer les anthracyclines, ce qui rend les schémas thérapeutiques tels que VR-CAP, R-CHOP ou R-CHOP en alternance avec R-DHAP trop agressifs pour être tolérés. Le seul protocole de chimiothérapie de base que j'envisagerais pour ce patient atteint d'un MCL nouvellement diagnostiqué est le BR. Cependant, des données probantes démontrent que l'ajout d'un inhibiteur covalent de la BTK au BR améliore significativement les résultats du traitement.[3,7,8]

Étant donné que le patient présente une hypertension et une fibrillation auriculaire préexistantes, le choix d'un inhibiteur covalent de la BTK revêt une importance particulière. Mon inhibiteur covalent de BTK de préférence pour ce patient est l'acalabrutinib. D'après mon expérience clinique, l'acalabrutinib présente un profil de sécurité plus favorable lorsqu'il est utilisé en association avec le BR chez les patients en mauvaise condition physique et présentant des comorbidités cardiaques. En mai 2026, le zanubrutinib n'était pas approuvé par l'EMA pour le traitement du MCL dans l'Union européenne. L'EMA ayant récemment approuvé le protocole ECHO associant l'acalabrutinib au BR chez les adultes atteints d'un MCL non traité antérieurement, l'association acalabrutinib plus BR constitue mon option thérapeutique privilégiée pour ce patient.[22]

Il convient d'accorder une attention particulière à la présence ou à l'absence de facteurs de risque biologiques, et la présence de plusieurs facteurs de risque justifie une réflexion plus approfondie quant à l'ajout d'un inhibiteur covalent de BTK au CIT.

Ensuite, j'examine les données probantes disponibles qui guident le traitement personnalisé des patients atteints de MCL R/R dans l'Union européenne.

Évolution des normes mondiales de soins dans le cadre du MCL : MCL récidivant/réfractaire

Recommandations du réseau EHA-EU MCL : MCL R/R

Un facteur essentiel à prendre en compte lors de la décision thérapeutique dans le cadre d'un MCL en rechute ou réfractaire (R/R) est l'exposition antérieure du patient à un inhibiteur de BTK.[5] Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie en première ligne sans exposition antérieure à un inhibiteur covalent de BTK, le traitement de deuxième ligne standard est un inhibiteur covalent de BTK. Le choix de l'inhibiteur covalent de BTK dépendra de sa disponibilité dans la région géographique où le patient souhaite se faire soigner. Les patients plus jeunes et en bonne santé atteints d'un MCL R/R qui ont reçu

uniquement du CIT en première ligne devraient être considérés pour un traitement par un inhibiteur covalent de BTK avec ou sans vénétoclax, un inhibiteur de BCL2, en deuxième ligne.

Après une progression de la maladie sous monothérapie de deuxième ligne par un inhibiteur covalent de BTK ou en association avec le vénétoclax, les options de traitement de deuxième ligne recommandées comprennent la thérapie par cellules CAR-T, l'inhibiteur non covalent de BTK pirtobrutinib et le lénalidomide avec ou sans rituximab.

Il convient de noter que Decera Clinical Education a développé un outil interactif d'aide à la décision, disponible ici, qui permet d'accéder aux recommandations de 5 experts européens pour les patients atteints de MCL R/R, basées sur de multiples caractéristiques de la maladie, notamment la présence ou l'absence de facteurs de risque élevés et/ou de comorbidités, l'âge au moment du diagnostic et le niveau de forme physique. Cet outil est accessible à tous et permet à tous les utilisateurs de tester différents scénarios.

SYMPATICO : Ibrutinib + vénétoclax dans le sous-groupe de patients *TP53* m atteints d'un MCL non traité antérieurement ou R/R

Ensuite, j'examine brièvement l'efficacité de l'association d'un inhibiteur covalent de BTK avec le vénétoclax chez les patients atteints de MCL R/R.

SYMPATICO est une étude de phase III randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, qui a évalué l'ibrutinib associé au vénétoclax chez des patients atteints de MCL.[23] La partie randomisée de l'essai incluait 267 patients ayant reçu de 1 à 5 lignes de traitement antérieures. Les patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit de l'ibrutinib plus un placebo, soit de l'ibrutinib plus du vénétoclax. Tous les patients ont reçu de l'ibrutinib jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable. Environ 40 % de ces patients présentaient une maladie porteuse d'une mutation du gène *TP53*.

Le critère d'évaluation principal était la PFS telle qu'évaluée par l'investigateur dans la population en intention de traiter, et les principaux critères d'évaluation secondaires comprenaient la OS, la réponse au traitement et la sécurité.

SYMPATICO : Efficacité dans le MCL R/R

Après un suivi médian de 51,2 mois, les résultats de l'essai randomisé SYMPATICO chez des patients atteints d'un MCL R/R ont démontré que l'ibrutinib en association avec le vénétoclax prolongeait significativement la PFS médiane d'environ 10 mois par rapport à l'ibrutinib associé à un placebo (31,9 vs 22,1 mois ; HR : 0,65; 95% CI: 0,47-0,88 ; *P* = 0,0052). Le bénéfice en termes de PFS était généralement constant dans tous les sous-groupes prédéfinis, y compris les patients avec et sans mutations *du gène TP53.* De plus, les taux de RC étaient supérieurs avec l'ajout de vénétoclax par rapport à l'ibrutinib seul (54 % contre 32 % ; *P* = 0,0004). Cependant, aucune différence significative n'a été observée dans la OS médiane entre les groupes (44,9 vs 38,6 mois ; HR : 0,85; 95% CI: 0,61-1,19 ; *P* = 0,35).

Recommandations du réseau EHA-EU MCL : MCL R/R

Pour les patients atteints d'un MCL dont la maladie a progressé après un traitement de première intention à base d'inhibiteurs covalents de la BTK, plusieurs options sont disponibles en fonction de l'âge du patient, de son état physique, de ses comorbidités et du traitement qu'il recevait au moment de la rechute ou du délai écoulé depuis la fin du dernier traitement.[5] Pour ces patients, les options thérapeutiques de deuxième ligne à envisager comprennent la thérapie par cellules T CAR, le pirtobrutinib et la CIT.

Pour les patients ayant reçu un inhibiteur covalent de BTK à durée limitée en première ligne, comme ceux du groupe I ou du groupe A + I de l'essai TRIANGLE, où ils ont reçu 2 ans d'entretien par ibrutinib, un traitement par un inhibiteur covalent de BTK seul ou en association avec le vénétoclax est une option. Ainsi, si le patient a connu une rechute après l'arrêt de l'inhibiteur covalent de BTK précédemment utilisé, il peut être soumis à un nouveau traitement avec le même inhibiteur covalent de BTK ou un inhibiteur différent.

Dans ce contexte, il est important de noter que la greffe de cellules souches allogéniques peut être envisagée chez les patients plus jeunes et en bonne santé atteints d'un MCL R/R pour lesquels la thérapie par cellules CAR-T n'est pas disponible ou a échoué.

ZUMA-2 : Brexucabtagene Autoleucel dans le MCL

Dans l'UE, 2 thérapies CAR-T sont disponibles pour les patients atteints de MCL : le brexucabtagène autoleucel et le lisocabtagène maraleucel.[24-27] Ces deux thérapies ciblent la protéine CD19. L'autorisation accordée par l'EMA au brexucabtagène autoleucel dans le traitement du MCL s'est fondée sur les résultats de l'essai mondial de phase II ZUMA-2, mené sur plusieurs cohortes.[25] L'essai ZUMA-2 a recruté des patients atteints d'un MCL R/R présentant au moins une lésion mesurable et ayant déjà reçu entre 1 et 5 traitements antérieurs.[28,29]

Dans les cohortes 1 et 2, les patients doivent avoir reçu auparavant une chimiothérapie contenant de l'anthracycline ou de la bendamustine, un anticorps monoclonal anti-CD20 et un inhibiteur covalent de BTK (soit de l'ibrutinib, soit de l'acalabrutinib) (NCT02601313). Dans la cohorte 3, aucune exposition antérieure à un inhibiteur de BTK n'était autorisée (NCT04880434). Après la leucaphérèse et avant de recevoir un traitement de conditionnement, les patients présentant une charge de morbidité élevée ont reçu un traitement 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 brexucabtagene autoleucel. Les patients ont reçu respectivement 2 x 10^6 cellules T CAR/kg, 0,5 x 10^6 cellules T CAR/kg et 2 x 10^6 cellules T CAR/kg le jour 0 dans la cohorte 1, la cohorte 2 et la cohorte 3 (NCT02601313, NCT04880434).

Le critère d'évaluation principal était le ORR, et les critères d'évaluation secondaires comprenaient la PFS, la OS, 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 : Résultats cliniques – Cohortes 1 et 2 (après un traitement antérieur par BTKi)

Dans la cohorte de patients atteints d'un MCL R/R ayant déjà été exposés à un inhibiteur de BTK (cohortes 1 et 2), le ORR était impressionnant, à 93 %.[28,30] Dans la cohorte 1, le taux de réponse complète (RC) était de 67 % et le taux de RP de 27 % au moment de l'analyse principale après un suivi médian de 7 mois. Dans la cohorte 2, le taux de RC était de 64 % et le taux de RP de 29 % après un suivi médian de 67,8 mois. Après une durée de suivi prolongée (67,8 mois), la durée médiane de réponse était de 36,5 mois dans la cohorte 1 contre 57,5 mois dans la cohorte 2 parmi les répondants. Dans les cohortes 1 et 2, la PFS médiane était supérieure à 2 ans. Dans les deux cohortes, l'incidence à 5 ans de la mortalité cumulative liée à la rechute chez les répondeurs était de 40 %, et l'incidence à 5 ans de la mortalité cumulative non liée à la rechute chez les répondeurs était de 22 %.

ZUMA-2 : OS

Il est important de noter que l'administration du brexucabtagène autoleucel a été approuvée par l'EMA à la dose de 2 × 10^6 cellules CAR-T/kg, dose étudiée dans les cohortes 1 et 3.[28,30,31] Après un suivi médian de 67,8 mois dans la cohorte 1, la OS médiane chez l'ensemble des patients traités (n = 68) était de 46,6 mois.[30] Parmi les 46 patients ayant obtenu une RC, la OS médiane était de 60,2 mois. Parmi les 16 patients ayant obtenu une RP, la OS médiane était très faible, à 16,3 mois.

ZUMA-2 : ORR et ORR dans les sous-groupes clés — Cohorte 3 (sans BTKi antérieur)

Dans la cohorte de patients atteints d'un MCL R/R n'ayant jamais été exposés à un inhibiteur de BTK (cohorte 3), le ORR était remarquablement élevé (91 %), avec un taux de RC de 73 % et un taux de RP de 17 %.[31] Les 15 patients (100 %) présentant une mutation du gène *TP53* ont tous répondu au brexucabtagène autoleucel. Parmi 18 patients avec un score Ki-67 ≥50 %, 17 (94 %) ont obtenu une réponse. De même, le ORR était élevé chez les patients présentant un score de l'indice pronostique international MCL à risque intermédiaire ou élevé (89 %) et chez ceux qui avaient déjà reçu de la bendamustine (83 %).

Globalement, les résultats cliniques de l'essai ZUMA-2 démontrent clairement que le brexucabtagene autoleucel est très efficace chez les patients atteints de MCL R/R, quelle que soit leur exposition antérieure à un inhibiteur de BTK.

TRANSCEND-MCL : Lisocabtagene Maraleucel dans le MCL (cohorte MCL de TRANSCEND NHL 001)

Le lisocabtagene maraleucel est l'autre produit CAR-T approuvé par l'EMA dans le MCL sur la base des résultats de l'essai de phase I TRANSCEND NHL 001, qui a étudié la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité du lisocabtagene maraleucel chez les patients atteints de LNH à cellules B R/R (NCT02631044). L'essai incluait des patients atteints de MCL R/R, de lymphome diffus à grandes cellules B, de lymphome folliculaire et de lymphome B primitif du médiastin. L'étude TRANSCEND-MCL porte sur un groupe de patients atteints d'un MCL R/R ayant reçu au moins 2 lignes de traitement antérieures, incluant un inhibiteur de BTK, un agent alkylant et un anticorps anti-CD20 (N = 44).[32]

Les patients ont subi une leucaphérèse et un traitement relais a été autorisé pendant la fabrication du lisocabtagène maraleucel pour le contrôle de la maladie. La reconfirmation de la maladie positive au PET par l'investigateur était une condition préalable au traitement de lymphodéplétion par fludarabine et cyclophosphamide pendant 3 jours. La perfusion de lisocabtagène maraleucel a eu lieu de 2 à 7 jours après la lymphodéplétion à 2 niveaux de dose différents : 50 x 10^6 cellules T CAR (niveau de dose 1) ou 100 x 10 6 cellules T CAR (niveau de dose 2).

Les principaux critères d'évaluation étaient les EI liés au traitement, les toxicités limitant la dose et le ORR.

TRANSCEND-MCL : Efficacité

Parmi les patients atteints de MCL R/R, le ORR était de 86,5 % dans l'ensemble d'analyse principal (n = 74), incluant un taux de réponse complète de 74,3 %. Dans l'ensemble d'efficacité (n = 83), l'ORR était de 83,1 %, dont un taux de CR de 72,3 %. La PFS médiane était de 15,3 mois et la OS médiane était de 18,2 mois. Contrairement à ce qui est habituellement observé dans le lymphome diffus à grandes cellules B, aucune zone de plateau claire n'a été constatée dans la courbe de survie sans progression de l'essai TRANSCEND-MCL ; il est difficile de déterminer si le lisocabtagène maraleucel sera curatif dans le MCL.

ZUMA-2 et TRANSCEND-MCL : Sécurité

En matière de sécurité, les effets indésirables d'intérêt particulier associés au brexucabtagène autoleucel et au lisocabtagène maraleucel comprennent le syndrome de libération de cytokines (SLC), des événements neurologiques, le syndrome de neurotoxicité associé aux cellules effectrices immunitaires (ICANS), des cytopénies et des infections.[28,30,31] La plupart de ces EI étaient de faible intensité. Le syndrome de libération de cytokines (SLC) et le syndrome de neurotoxicité associé aux corticostéroïdes (SNIC) peuvent être atténués et gérés de manière appropriée grâce à l'utilisation de tocilizumab et/ou de corticostéroïdes. Une différence notable entre ces 2 produits CAR-T est la fréquence plus faible des ICANS de grade 3/4 avec le lisocabtagène maraleucel.

BRUIN (population MCL) : Réponses et EI dans le MCL R/R

Dans l'Union européenne, l'autorisation de mise sur le marché du pirtobrutinib par l'EMA dans le traitement du MCL s'est fondée sur les résultats de l'essai de phase I/II BRUIN, à un seul groupe, qui a évalué la monothérapie par pirtobrutinib chez des patients adultes atteints de MCL après au moins 2 lignes de traitement, dont un inhibiteur covalent de la BTK (NCT03740529).[33] Les critères d'évaluation principaux de la phase I de l'essai BRUIN étaient la dose maximale tolérée et la dose recommandée pour la phase II ; pour la phase II, le critère d'évaluation principal était le ORR. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la sécurité, la pharmacocinétique, la réponse et la survie.

La plupart des patients atteints d'un MCL R/R ont obtenu une régression tumorale sous pirtobrutinib.[21,34] Le ORR chez 19 patients ayant déjà bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques était d'environ 60 %, et chez 4 patients ayant déjà reçu une thérapie par cellules CAR-T, le ORR était de 50 %. Il est intéressant de noter que parmi 90 patients évaluables en termes d'efficacité qui avaient précédemment reçu un inhibiteur covalent de BTK, le ORR était de 56,7 % (RC : 18,9%). Parmi 21 patients

présentant une intolérance à l'inhibiteur covalent de BTK, le ORR était de 81.0 % (RC : 42,9 %). Dans le petit groupe de 14 patients sans exposition préalable à un inhibiteur covalent de BTK, le ORR était de 85,7 % (RC : 42,9 %).

Chez les patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur covalent de la BTK, aucune récidive de troubles cardiaques n'a été observée dans 75 % des cas et aucune récidive de fibrillation auriculaire dans 93 % des cas.34 Il est à noter que la plupart des EI étaient de faible intensité. Dans l'ensemble, le pirtobrutinib s'est révélé sûr et bien toléré chez les patients ayant déjà présenté une intolérance aux inhibiteurs de la BTK.

BGB-11417-201 : Monothérapie par sonrotoclax dans le MCL R/R

Un autre agent novateur dans le paysage thérapeutique des patients atteints de MCL R/R est le sonrotoclax, un inhibiteur de BCL2 de nouvelle génération, hautement sélectif et biodisponible par voie orale. Le sonrotoclax a été étudié dans l'étude de phase I/II à un seul groupe BGB-11417-201 pour les patients atteints de MCL R/R, incluant une thérapie à base d'anti-CD20 et ≥1 inhibiteur BTK covalent ou non covalent (NCT05471843). Une analyse préliminaire des données issues de cet essai a montré un taux de réponse globale (ORR) de 53,4 % selon les critères du CEI, dont un taux de réponse complète (CR) de 15 %.[35] La durée médiane de la réponse était de 15,8 mois, la survie sans progression (PFS) médiane était de 6,5 mois, et la survie globale (OS) médiane n'a pas encore été atteinte.

Les effets indésirables (EI) apparus pendant le traitement comprenaient une neutropénie de grade ≥ 3, qui a été rapportée chez environ 20 % des patients. Des effets indésirables graves (EIG) survenus pendant le traitement ont été rapportés chez 36,5 % des patients, dont des pneumonies (7 %). L'incidence du syndrome de lyse tumorale clinique était de 1,7 % et l'incidence du syndrome de lyse tumorale en laboratoire était de 5,2 %. Des effets indésirables apparus en cours de traitement et ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été rapportés chez 13,9 % des patients, et des effets indésirables apparus en cours de traitement ont entraîné le décès chez 13,0 % des patients.

Sur la base de ces résultats, la FDA a accordé une autorisation accélérée au sonrotoclax pour les patients adultes atteints de MCL R/R après ≥2 lignes de traitement systémique incluant un inhibiteur de BTK le 13 mai 2026.[36] Dans l'Union européenne, cependant, le sonrotoclax n'a pas encore reçu l'approbation de l'EMA pour une utilisation chez les patients atteints de MCL.

Il est intéressant de noter que l'essai randomisé de phase III CELESTIAL-RRMCL étudie l'efficacité et l'innocuité du sonrotoclax en association avec le zanubrutinib par rapport à un placebo plus zanubrutinib chez les patients atteints de MCL R/R (NCT06742996).

Anticorps bispécifiques en développement dans le MCL

Enfin, les anticorps bispécifiques dirigés contre les cellules T, une classe émergente d'agents, ont une activité prometteuse chez les patients atteints de MCL 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 traitement du MCL. Ces 3 anticorps bispécifiques se lient au CD20, et au CD3 sur les lymphocytes T[37]

Le surovatamig (AZD0486) est un autre anticorps bispécifique actuellement à l'étude dans le cadre du programme de développement clinique consacré au MCL.[38] Contrairement au mosunetuzumab, au glofitamab et à l'epcoritamab, le surovatamig se lie aux molécules CD19 et CD3 présentes sur les lymphocytes T. Parmi ces 4 anticorps bispécifiques, le glofitamab est celui qui a le plus avancé dans son développement clinique dans le MCL. Un facteur de distinction important est que le glofitamab a une configuration de liaison aux cellules T tumorales de 2:1, tandis que le mosunetuzumab, l'epcoritamab et le surovatamig ont une configuration de liaison de 1:1.

NP30179 : Essai de phase I/II du glofitamab en monothérapie associé à un prétraitement par obinutuzumab dans le MCL R/R

L'essai de phase I/II NP30179 a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de doses croissantes de glofitamab en monothérapie après un prétraitement par une dose unique fixe d'obinutuzumab

chez des patients atteints d'un LNH à cellules B récidivant ou réfractaire (NCT03075696).[39] Des doses croissantes de glofitamab ont été administrées une fois par jour au jour 8 (2,5 mg) et au jour 15 (10 mg) du cycle 1, avec une dose cible de 16 ou 30 mg une fois toutes les 3 semaines à partir du jour 1 du cycle 2, pour un total de 12 cycles. Le nombre médian de thérapies antérieures était de 2 (intervalle : 1-5). Parmi les 60 patients évaluables, le ORR était de 85,0 %, dont un taux de RC de 78,3 %. Chez les patients n'ayant jamais été exposés à un inhibiteur de BTK, le ORR était de 74,2 %, dont un taux de RC de 71,0 %. Après l'administration de glofitamab, un syndrome de libération de cytokines (SLC) a été rapporté chez 70 % des patients, et la plupart étaient de grade 1/2 (70 %). Des ICANS de grade 1/2 sont survenus chez 11,7 % des patients, sans aucun ICANS de grade 3/4 rapporté.

En mai 2026, le glofitamab n'était pas approuvé pour le traitement du MCL par l'EMA ni par la FDA. Toutefois, l'essai randomisé de phase III GLOBRYTE compare le glofitamab en monothérapie à un traitement choisi par l'investigateur (BR ou rituximab associé à la lénalidomide) chez des patients atteints d'un MCL R/R ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement systémique, comprenant un inhibiteur de la BTK et un autre traitement systémique (NCT06084936).

Autres essais cliniques importants en cours sur les anticorps bispécifiques dans le MCL

Plusieurs essais de phase précoce évaluant des approches thérapeutiques à base de glofitamab dans le MCL sont en cours. Par exemple, il existe un essai de phase II à un seul groupe qui évalue le glofitamab en association avec le lénalidomide dans le MCL R/R à haut risque biologique (NCT07460362). L'essai GOLD de phase II évalue le glofitamab chez les patients atteints de MCL présentant une réponse inadéquate ou une rechute de traitement après avoir reçu une thérapie par cellules CAR T (NCT07453095). Un essai de phase II étudie le glofitamab en association avec le pirtobrutinib et l'obinutuzumab dans le MCL R/R (NCT06252675). Un autre essai de phase II (GOlDiLOX) étudie le glofitamab associé au pirtobrutinib chez des patients atteints de MCL R/R après une exposition antérieure à un inhibiteur de BTK (NCT05833763). En outre, l'essai de phase II GLOASIS étudie le glofitamab associé au vénétoclax avec ou sans zanubrutinib chez les patients atteints d'un MCL à haut risque nouvellement diagnostiqué ou R/R (NCT06558604).

Un essai de phase I/II étudie l'efficacité et l'innocuité du mosunetuzumab associé au conjugué anticorps-médicament polatuzumab vedotin chez les patients atteints de LNH à cellules B (NCT03671018). L'epcoritamab est actuellement étudié dans le cadre d'un essai de phase I/II en association avec des agents antinéoplasiques dans le LNH (NCT05283720). Enfin, un essai de phase I/II évalue le surovatamig seul ou en association avec d'autres agents anticancéreux chez les patients atteints de tumeurs malignes à cellules B matures (NCT06564038).

Conclusions générales, orientations futures et réflexions personnelles

Nouveautés de MCL 2026 : Perspective européenne

En traitement de première intention, le protocole ECHO associant l'acalabrutinib à la BR et le protocole TRIANGLE associant l'ibrutinib à une alternance de R-CHOP/R-DHAP, avec ou sans ASCT, sont désormais approuvés par l'EMA pour les patients atteints de MCL.[22,40] En cas de maladie récidivante ou réfractaire, il existe désormais deux traitements par cellules CAR-T approuvés par l'EMA (brexucabtagène autoleucel et lisocabtagène maraleucel).[25,27] L'acalabrutinib et le pirtobrutinib sont également des options approuvées en situation de R/R pour nos patients atteints de MCL.[22,33] Même si le sonrotoclax n'est pas encore approuvé par l'EMA, il a récemment reçu l'autorisation de la FDA en monothérapie pour les patients atteints de MCL R/R.[36]

Il est important que les discussions sur le traitement avec les patients et leurs aidants incluent une discussion sur la participation aux essais cliniques en cours portant sur de nouveaux agents. À cette fin, les patients éligibles atteints de MCL R/R peuvent être inscrits à l'essai randomisé de phase III CELESTIAL-RRMCL du sonrotoclax plus zanubrutinib contre placebo plus zanubrutinib (NCT06742996). L'accès au glofitamab est également possible car les patients éligibles atteints de MCL R/R peuvent être inscrits à l'essai de phase III GLOBRYTE en cours (NCT06084936).

Orientations futures et réflexions personnelles

Les résultats du traitement des patients atteints de MCL se sont considérablement améliorés au cours des deux dernières décennies, et le paysage thérapeutique continue de s'élargir. Dans le cas du MCL, de nombreuses avancées thérapeutiques majeures ont été réalisées grâce à l'ajout de plusieurs nouvelles classes de médicaments telles que les thérapies ciblant BTK, les inhibiteurs de BCL2 et la thérapie par cellules CAR-T. Cependant, la chimiothérapie reste le pilier du traitement de première intention pour les patients atteints de MCL dans l'Union européenne. 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 MCL s'est considérablement amélioré.

Aujourd'hui, les inhibiteurs covalents de la BTK sont approuvés pour une utilisation en première ligne, seuls ou en association avec le CIT. 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. En cas de progression de la maladie sous traitement à base d'inhibiteurs de la BTK, le pronostic pour les patients devient particulièrement défavorable.

La thérapie par cellules CAR-T et le pirtobrutinib jouent un rôle important dans le contexte du MCL R/R après progression sous inhibiteur covalent de BTK. J'espère que le glofitamab verra bientôt le jour avec une indication pour les patients atteints de MCL R/R et deviendra peut-être une nouvelle option de traitement pour le MCL R/R dans un avenir proche. Nous attendons avec impatience les résultats des essais en cours, en particulier ceux des essais de phase III portant sur les traitements à base de glofitamab et de sonrotoclax, ainsi que les résultats de l'essai MANGROVE comparant le zanubrutinib associé au rituximab à la BR chez les patients atteints d'un MCL nouvellement diagnostiqué.

En conclusion, la prise en charge des patients atteints de MCL continue d'avoir un avenir prometteur grâce à plusieurs agents, combinaisons et stratégies prometteurs en développement.

Références

1. Yoon DH, Cao J, Chen TY, et al. Treatment of mantle cell lymphoma in Asia: a consensus paper from the Asian Lymphoma Study Group. J Hematol Oncol. 2020;13:21.
2. Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28:iv62-iv71.
3. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. Blood. 2008;111:558-565.
4. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: B-cell lymphomas. v.3.2026. nccn.org. Accessed May 26, 2026.
5. Jerkeman M, Aurer I, Campo E, et al. EHA-EU MCL network guidelines for diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma. Hemasphere. 2025;9:e70233.
6. Dreyling M, Doorduijn JK, Gine E, et al. Role of autologous stem cell transplantation in the context of ibrutinib-containing first-line treatment in younger patients with mantle cell lymphoma: results from the randomized Triangle trial by the European MCL Network. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 7-10, 2024. Abstract 240.
7. Wang M, Paludo J, de Holanda Farias JS, et al. Time to third-line treatment after bendamustine-rituximab with or without acalabrutinib in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: Updated analysis of the phase 3 ECHO trial after 50 months of follow-up. Presented at: American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2025; Abstract 885.
8. Lewis DJ, Jerkeman M, Sorrell L, et al. Ibrutinib and rituximab versus immunochemotherapy in patients with previously untreated mantle cell lymphoma (ENRICH): a randomised, open-label, phase 2/3 superiority trial. Lancet. 2025;406:1953-1968.
9. Dreyling M, Tam CS, Wang M, et al. A phase III study of zanubrutinib plus rituximab versus bendamustine plus rituximab in transplant-ineligible, untreated mantle cell lymphoma. Future Oncol. 2021;17:255-262.
10. Hawkes E, Romejko-Jarosinska J, Jurczak W, et al. Acalabrutinib plus venetoclax and rituximab in patients with treatment-naive (TN) mantle cell lymphoma (MCL): results from the phase 2 TrAVeRse study. Blood. 2025;146:884.

DECERA CLINICAL Education

11. Merryman RW, Edwin N, Redd R, et al. Rituximab/bendamustine and rituximab/cytarabine induction therapy for transplant-eligible mantle cell lymphoma. Blood Adv. 2020;4:858-867.
12. Kim A, Riedell P, Ryan C, et al. Phase I/II study of acalabrutinib, venetoclax, and obinutuzumab in patients with relapsed/refractory and previously untreated mantle cell lymphoma (MAVO). Blood. 2025;146:664.
13. Le Gouill S, Morschhauser F, Chiron D, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial. Blood. 2021;137:877-887.
14. Kumar A, Soumerai J, Abramson JS, et al. Zanubrutinib, obinutuzumab, and venetoclax for first-line treatment of mantle cell lymphoma with a TP53 mutation. Blood. 2025;145:497-507.
15. Berglof A, Hamasy A, Meinke S, et al. Targets for ibrutinib beyond B cell malignancies. Scand J Immunol. 2015;82:208-217.
16. Ibrutinib [prescribing information]. Sunnyvale, CA: Pharmacyclics LLC; 2025.
17. Acalabrutinib [prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; 2026.
18. Zanubrutinib [prescribing information]. San Mateo, CA: BeiGene USA, Inc; 2025.
19. Moore DC, Thompson D. A review of the Bruton tyrosine kinase inhibitors in B-cell malignancies. J Adv Pract Oncol. 2021;12:439-447.
20. Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2019;133:1298-1307.
21. Wang ML, Jurczak W, Zinzani PL, et al. Pirtobrutinib in covalent Bruton tyrosine kinase inhibitor pretreated mantle-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2023;41:3988-3997.
22. Acalabrutinib [product information]. Cambridge, United Kingdom: AstraZeneca AB; 2025.
23. Wang M, Jurczak W, Trneny M et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (SYMPATICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol. 2025;26:200-213.
24. Brexucabtagene autoleucel [prescribing information]. Frederick, MD: Kite, A Gilead Company; 2020.
25. Brexucabtagene autoleucel [product information]. Hoofddorp, Netherlands: Kite Pharma EU B.V.; 2019.
26. Lisocabtagene maraleucel [prescribing information]. Seattle, WA: Juno Therapeutics, Inc.; 2024.
27. Lisocabtagene maraleucel [product information]. Dublin, Ireland: Bristol Myers Squibb; 2025.
28. Wang M, Muñoz J, Goy A, et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. N Engl J Med. 2020;382:1331-1342.
29. Wang M, Muñoz J, Goy A, et al. Three-year follow-up of KTE-X19 in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma, including high-risk subgroups, in the ZUMA-2 study. J Clin Oncol. 2023;41:555-567.
30. Muñoz J, Locke FL, Reagan PM, et al. Five-year follow-up of patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma treated with anti-CD19 CAR T-cell therapy in ZUMA-2, Cohorts 1 and 2. J Hematol Oncol. 2026;[Epub ahead of print].
31. van Meerten T, Kersten MJ, Iacoboni G, et al. Brexucabtagene autoleucel for BTKi-naive relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of ZUMA-2 cohort 3. Blood 2026;147:1302-1314.
32. Wang M, Siddiqi T, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study. J Clin Oncol. 2024;42:1146-1157.
33. Pirtobrutinib [product information]. Utrecht, Netherlands: Eli Lilly Nederland B.V.; 2021.
34. Shah NN, Wang M, Roeker LE, et al. Pirtobrutinib monotherapy in Bruton tyrosine kinase inhibitor-intolerant patients with B-cell malignancies: results of the phase I/II BRUIN trial. Haematologica. 2025;110:92-102.
35. Wang M, Song Y, Hermine O, et al. Sonrotoclax (BGB-11417) monotherapy in patients with relapsed/refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) previously treated with a Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor: early results from a phase 1/2 study. Blood. 2025;146:663.
36. Sonrotoclax [prescribing information]. San Mateo, CA: BeiGene; 2025.
37. Tapia-Galisteo A, Alvarez-Vallina L, Sanz L. Bi- and trispecific immune cell engagers for immunotherapy of hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2023;16:83.
38. Hambleton H and Cheah CY. The bispecific antibody AZD0486: an overview of the clinical journey to date with a focus on follicular lymphoma. Expert Opin Investig Drugs. 2025;34:245-252.
39. Phillips TJ, Carlo-Stella C, Morschhauser F, et al. Glofitamab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a phase I/II study. J Clin Oncol. 2025;43:318-328.
40. Ibrutinib [product information]. Beerse, Belgium: Janssen-Cilag International NV; 2026.