

25^e congrès de l'Association européenne d'hématologie (congrès virtuel EHA25)

Lors d'un suivi à long terme, les inhibiteurs de la BTK de nouvelle génération concrétisent leur potentiel de traitement de la LLC

Congrès en ligne – Les nouvelles données de suivi présentées lors du congrès virtuel EHA25 complètent notablement les données prouvant que les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) de nouvelle génération permettent de maîtriser de façon beaucoup plus durable les lymphocytes B malins que les agents de première génération auxquels ils ont été comparés. Selon les données de suivi du traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), l'avantage clinique d'un inhibiteur de la BTK de nouvelle génération se prolonge jusqu'à quatre ans, ce qui confirme une maîtrise durable de la maladie, et ce sans toxicité inattendue.

Les nouvelles données appuient l'hypothèse selon laquelle la plus grande sélectivité des traitements de nouvelle génération pour la BTK confère à ces derniers un avantage en matière d'efficacité et d'innocuité par rapport à l'ibrutinib, un inhibiteur la BTK de première génération. Elles comprennent notamment des données de suivi du traitement par l'acalabrutinib, qui a été approuvé récemment au Canada pour le traitement de première intention de la LLC et pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire, jusqu'à une durée médiane de 55 mois. D'autres inhibiteurs de la BTK de nouvelle génération en cours de mise au point, comme le zanubrutinib, présentent également de forts taux d'activité et une faible toxicité relative dans les maladies des lymphocytes B.

Augmentation de la survie sans progression (SSP) de 90 % à 28 mois

Les résultats des études ELEVATE-TN et ASCEND, qui ont été menées chez des patients atteints de LLC n'ayant jamais été traitée et récidivante ou réfractaire, respectivement, constituent le fondement de la récente approbation de l'acalabrutinib au Canada. Lors de ces deux études, cet inhibiteur de la BTK de nouvelle génération a été associé à des profils favorables en matière d'innocuité et d'efficacité. Les récentes données de suivi démontrent maintenant la durabilité de cet effet.

Lors du suivi à long terme, on a obtenu des réponses importantes et durables avec l'acalabrutinib, même en monothérapie.

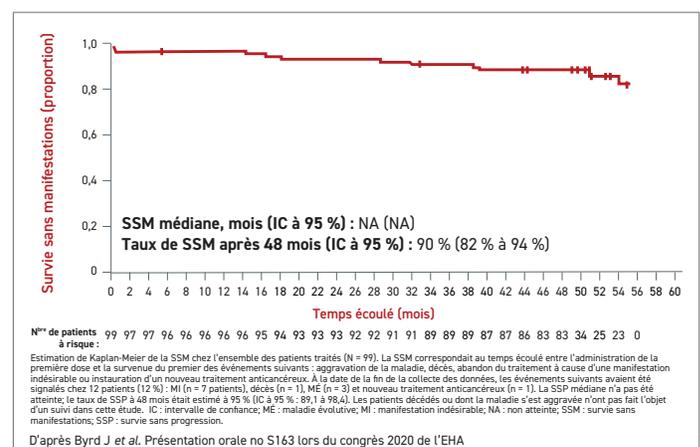
« Lors du suivi à long terme, on a obtenu des réponses importantes et durables avec l'acalabrutinib, même en monothérapie, quelles que soient les caractéristiques génétiques des patients », a

déclaré le Dr John C. Byrd, titulaire de la chaire de recherche sur la leucémie de l'Ohio State University Comprehensive Cancer Center, à Columbus.

Les données de suivi à long terme de l'acalabrutinib sont issues d'ACE-CL-001, le premier essai de phase II de ce médicament chez des patients dont la maladie n'avait

jamais été traitée auparavant. Le taux de réponse globale (TRG) était de 97 % et les taux de réponse initiaux étaient semblables dans les différents groupes à risque élevé selon la classification de RAI, avec maladie volumineuse ou présentant des caractéristiques génétiques défavorables. Aujourd'hui, après une durée de suivi médiane de plus de quatre ans (53 mois), la maladie est maîtrisée chez la plupart des patients recrutés au départ. Au bout de 48 mois, les durées médianes de réponse, de survie sans manifestations et de survie sans progression (SSP) n'avaient pas été atteintes, a expliqué le Dr Byrd. La proportion de patients sans manifestations au bout de 48 mois était de 90 %, (Figure 1), et la SSP à 48 mois était de 96 %.

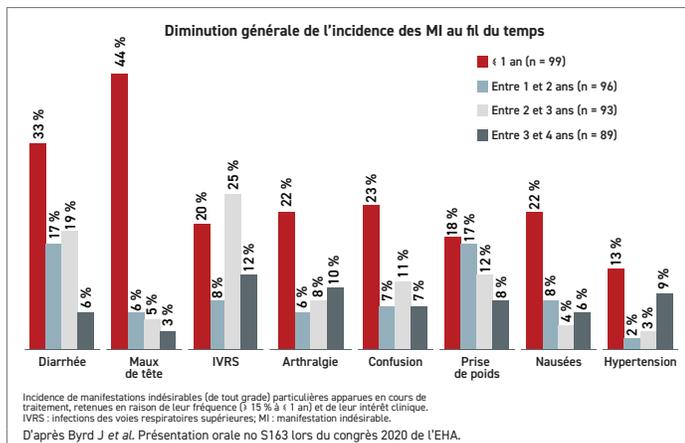
FIGURE 1 | ACE-CL-001 : Survie sans manifestations



Sur les 99 patients recrutés pour l'étude, 85 (86 %) sont toujours traités par acalabrutinib. Seulement trois patients ont abandonné l'étude à cause de l'aggravation de leur maladie, et seulement six à cause d'une manifestation indésirable.

Aucune nouvelle manifestation indésirable n'a été observée lors du suivi à long terme, mais le Dr Byrd a signalé que toutes les manifestations indésirables fréquentes (diarrhées, maux de tête, nausées et hypertension y compris) ont diminué lors de la période de traitement prolongé (Figure 2).

FIGURE 2 | ACE-CL-001 : Incidence annuelle des manifestations indésirables apparues en cours de traitement



Selon le Dr Byrd, grâce à ces données, qui sont le résultat du « plus long suivi à ce jour en matière d'innocuité et d'efficacité de l'acalabrutinib chez des patients atteints d'une LLC n'ayant jamais été traitée auparavant », la preuve d'un bienfait durable en plus des taux de réponse élevés précédemment rapportés est établie.

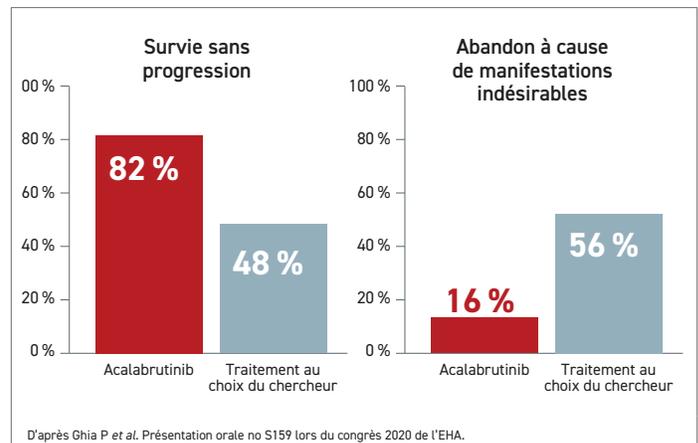
Résultats finaux de l'étude ASCEND

Les résultats finaux de l'essai de phase III ASCEND, qui ont permis d'établir l'efficacité de l'acalabrutinib dans le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire, ont aussi été présentés lors du congrès virtuel EHA25. Lors de cet essai, 310 patients ont été répartis aléatoirement pour recevoir soit 100 mg d'acalabrutinib deux fois par jour, soit un traitement au choix du chercheur (rituximab et idécalisib [IdR] ou bendamustine).

« Au bout d'une période de suivi médiane de 22 mois, la SSP médiane n'avait pas été atteinte dans le groupe traité par acalabrutinib », a déclaré le Dr Paolo Ghia, directeur du programme de recherche stratégique sur la LLC de l'Université Vita-Salute San Raffaele de Milan, en Italie. Par rapport à une SSP médiane de 16,8 mois, les taux de SSP à 18 mois s'établissaient à 82 % et 48 % dans les groupes ayant reçu l'acalabrutinib et les traitements de comparaison, respectivement, ce qui correspond à une réduction du risque de 77 % (RRI : 0,23; $p < 0,0001$).

Le taux de survie globale (SG) s'établit à 80 % dans les deux groupes de traitement jusqu'à maintenant, mais l'acalabrutinib est beaucoup mieux toléré. Les taux d'abandon de l'étude à cause d'un effet indésirable étaient de 16 % contre 56 % (Figure 3).

FIGURE 3 | Survie sans progression et abandon à cause de manifestations indésirables



Données sur la macroglobulinémie de Waldenström

Les autres inhibiteurs de la BTK de nouvelle génération, comme le zanubrutinib, semblent également prometteurs en raison de leur sélectivité relative. Dans le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström, l'essai de comparaison directe de phase III ASPEN a permis d'observer une plus grande activité du zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib, même si l'on n'a pas constaté de supériorité significative pour ce qui est du critère d'évaluation principal regroupant le taux de réponse complète et le taux de très bonne réponse partielle (28,4 % contre 19,2 %; $p = 0,092$).

« D'autres indicateurs, comme l'évaluation de la réponse clinique par le chercheur (30,4 % contre 18,2 %; $p = 0,03$) portent à croire à une supériorité du zanubrutinib », a déclaré le Dr Meletios Dimopoulos, directeur du Département de traitement clinique de l'Université d'Athènes, en Grèce.

Le moins grand taux d'abandon à cause de manifestations indésirables observé dans le groupe ayant reçu le zanubrutinib (4,0 % contre 9,2 %) semble indiquer que la plus grande sélectivité des inhibiteurs de la BTK les plus récents leur procurera un avantage en matière d'innocuité et d'efficacité par rapport à l'ibrutinib, de première génération.

Conclusion

Les résultats du suivi à long terme confirment l'activité exceptionnelle des inhibiteurs de la BTK dans le traitement de la LLC et, potentiellement, d'autres cancers des lymphocytes B. Ces études, dont les résultats révèlent des taux d'effets toxiques relativement faibles et une réponse durable, confirment l'importance de la spécificité pour la BTK. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2020. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}