

Réunion annuelle de 2022 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO)

Étude ELEVATE-TN : Préservation à 5 ans de la survie sans progression et d'une grande tolérabilité chez des patients atteints d'une LLC jamais traitée

Chicago - Les nouveaux résultats du suivi de longue durée d'une étude servant à comparer un traitement ciblé de première intention chez des patients jamais traités auparavant contre une leucémie lymphoïde chronique (LLC) viennent alimenter les espoirs concernant le pronostic à 5 ans. Le suivi de longue durée réalisé dans le cadre de cette étude comparative entre un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) de nouvelle génération, allié ou non à un anticorps monoclonal anti-CD20 (AcM), et une immunochimiothérapie, a effectivement fait ressortir un gain en matière de survie globale (SG) et a confirmé la faible fréquence des effets indésirables de grade 3 ou plus. À 5 ans, l'inhibiteur de la BTK à prise orale jumelé ou non à un AcM ciblant les lymphocytes B a aussi permis d'améliorer la survie sans progression (SSP), ce qui cadre avec les résultats antérieurs de cette étude.

La publication des premiers résultats de l'étude ELEVATE-TN, une étude déterminante sur un inhibiteur de la BTK de nouvelle génération opposé à la LLC, remonte à 2 ans (Sharman, J.P. *et al. Lancet* 2020;395:1278-1291). Ce dernier, l'acalabrutinib, y était utilisé seul ou avec de l'obinutuzumab, un AcM ciblant les lymphocytes B, et y était comparé à une association formée d'obinutuzumab et de chlorambucil, un schéma d'immunochimiothérapie. Les résultats actualisés présentés lors de la réunion annuelle de 2022 de l'ASCO ne font pas que confirmer l'avantage déjà rapporté en matière de SSP, ils font aussi état d'une maîtrise prolongée de la maladie et d'une bonne tolérabilité. Les taux de SG, qui étaient plus élevés numériquement parlant dans les deux groupes traités par l'acalabrutinib, ont maintenant franchi le seuil de la signification statistique dans celui recevant également l'AcM ciblant les lymphocytes B.

[L'inhibiteur de la BTK] fait montre d'adaptabilité, d'une maîtrise durable de la maladie et de tolérabilité dans le traitement des patients atteints d'une LLC jamais traitée.

« Administré seul ou en association, l'acalabrutinib fait montre d'adaptabilité, d'une maîtrise durable de la maladie et de tolérabilité dans le traitement des patients atteints d'une LLC jamais traitée », a déclaré le

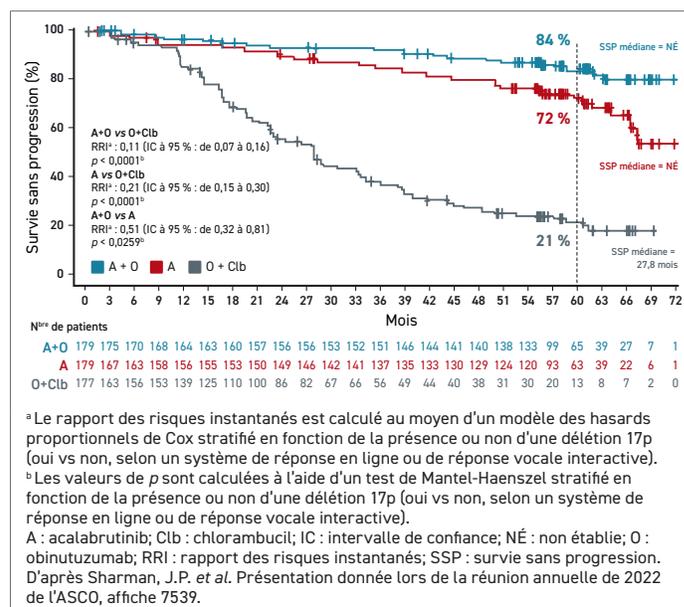
Dr Jeff P. Sharman, directeur de la recherche, au Willamette Valley Cancer Institute, d'Eugene, en Oregon.

Dans le groupe témoin, la SSP chute brusquement à 12 mois

Dans le groupe témoin recevant du chlorambucil et de l'obinutuzumab, la SSP a commencé à s'essouffler dans les mois ayant suivi le début du traitement et s'est mise à chuter rapidement environ 12 mois après la répartition aléatoire. À 2 ans, moins de la moitié des patients étaient toujours vivants et sans maladie évolutive. À 5 ans, ils n'étaient plus de 21 %, alors que la SSP enregistrée dans le groupe traité par l'acalabrutinib en monothérapie et dans celui recevant l'association acalabrutinib-

obinutuzumab s'élevait respectivement à 72 % et à 84 %. Contrairement à celui observé dans le groupe traité par l'immunochimiothérapie, le déclin survenu dans les deux groupes traités par l'acalabrutinib a été lent. Après 2 années de suivi, lorsque plus de 80 % des patients des deux groupes étaient toujours vivants et sans évolution de leur maladie, le déclin enregistré au cours des 3 années suivantes est resté graduel, l'écart avec le groupe sans acalabrutinib allant en s'élargissant (Figure 1).

FIGURE 1 | Étude ELEVATE-TN : survie sans progression évaluée par le chercheur



À 5 ans, la SSP médiane se chiffrait à 17,5 mois dans le groupe immunochimiothérapie, mais n'était toujours pas établie dans l'un ou l'autre des groupes traités par l'acalabrutinib. L'avantage dont ont bénéficié à ce chapitre les patients des deux groupes traités par l'acalabrutinib comparativement à ceux recevant l'association chlorambucil-obinutuzumab était extrêmement significatif sur le plan statistique (p < 0,0001

dans les deux cas). L'étude n'était toutefois pas dotée de la puissance nécessaire pour faire ressortir une différence entre les deux groupes traités par l'acalabrutinib.

Selon le rapport des risques instantanés (RRI), le risque de progression de la maladie ou de décès a baissé de près de 80 % avec l'acalabrutinib en monothérapie comparativement à l'association chlorambucil-obinutuzumab (RRI : 0,21; IC à 95 % : de 0,15 à 0,30) et il a chuté de près de 90 % (RRI : 0,11; IC à 95 % : de 0,07 à 0,16) avec l'association acalabrutinib-obinutuzumab. L'acalabrutinib utilisé seul a fait montre d'un avantage relatif, même si le plan de l'étude permettait aux patients du groupe chlorambucil et obinutuzumab de passer dans le groupe acalabrutinib employé en monothérapie, ce qu'on fait plus de 40 % d'entre eux.

Nouvel examen des normes de soins en vue d'une plus grande sélectivité

Lorsque le plan de l'étude ELEVATE-TN a été conçu, le chlorambucil faisait partie des agents alors considérés comme des normes de soins. L'essai RESONATE-2 ayant porté sur le traitement de première intention de la LLC a mis au jour l'avantage relatif de l'ibrutinib, le premier inhibiteur de la BTK qui ait été homologué, pour la SG par rapport au chlorambucil. L'acalabrutinib, mis au point par la suite et doté d'une plus grande sélectivité pour sa cible, la BTK, a été homologué à son tour il y a plus de 2 ans surtout à la lumière des résultats de l'étude ELEVATE-TN. La sélectivité de son mode d'action pourrait expliquer son efficacité et son innocuité. Lors d'un essai mené sur le traitement de la LLC récidivante (Byrd, J.C. *et al.*, *J Clin Oncol* 2021;39:3441-3452), l'acalabrutinib a été mieux toléré et a provoqué moins d'effets cardiotoxiques que l'ibrutinib, l'inhibiteur de première génération auquel il était directement comparé.

Dans le cadre de l'étude internationale de phase III ELEVATE-TN, 535 patients âgés de 65 ans ou plus atteints d'une LLC jamais traitée auparavant ont été répartis aléatoirement

en 3 groupes dans 142 établissements situés dans 18 pays. Même si les motifs d'exclusion étaient peu nombreux, les patients devaient tout de même avoir un indice fonctionnel de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 2 ou moins et leurs reins et leur foie devaient fonctionner normalement.

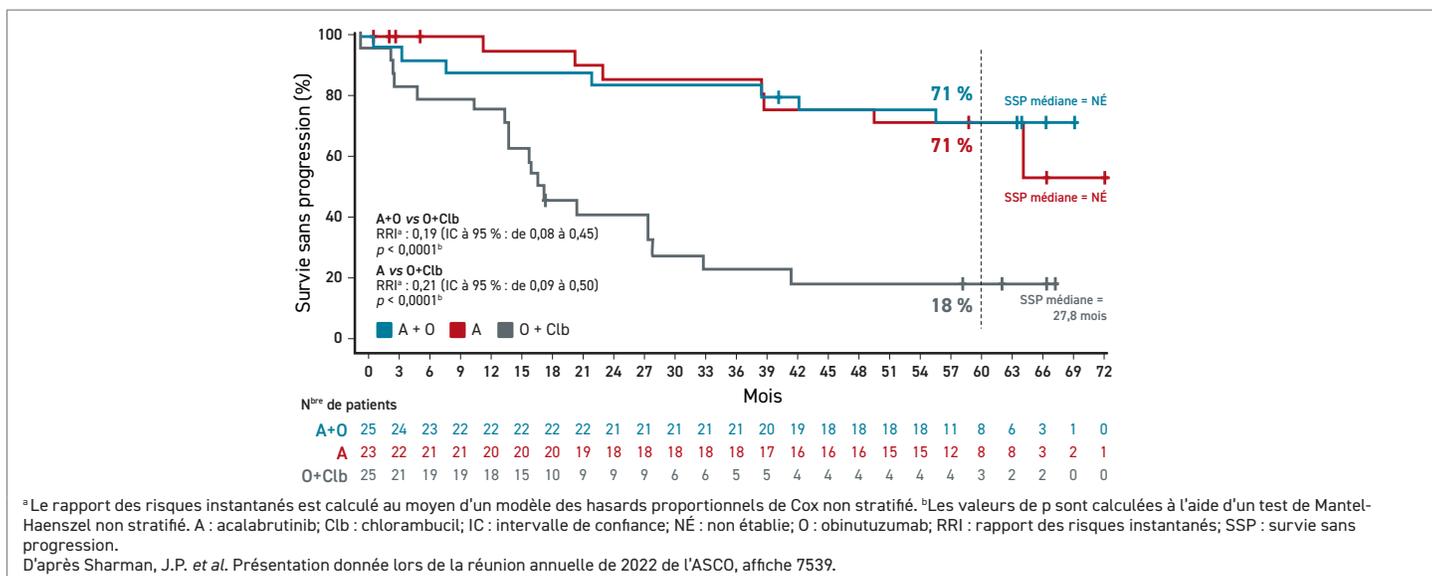
Les patients du groupe témoin ont reçu 0,5 mg/kg de chlorambucil par voie orale les 1^{er} et 15^e jours des 6 cycles de traitement en plus d'une dose de charge d'obinutuzumab par voie intraveineuse pendant le premier cycle de 28 jours, suivie d'une dose de 1000 mg pendant les 5 cycles suivants. Les patients des deux groupes acalabrutinib ont pris 100 mg 2 fois par jour de cet inhibiteur de la BTK jusqu'à ce que leur maladie progresse ou que les effets indésirables deviennent intolérables. Ceux qui étaient aussi traités avec de l'obinutuzumab ont reçu leur dose de charge pendant le deuxième cycle, puis des doses mensuelles de 1000 mg par voie intraveineuse pendant les 5 cycles restants.

Lorsque les nouvelles données ont été présentées à la réunion annuelle de 2022 de l'ASCO, le suivi médian était de 58,2 mois, les sujets suivis le plus longtemps l'ayant été pendant 6 mois.

Un gain de SSP uniforme dans les sous-groupes formés en fonction de la génétique

À la fin des 5 années de suivi, la SSP enregistrée dans les sous-groupes génétiques très vulnérables était plus faible que dans les trois groupes de traitement dans leur ensemble, mais elle est restée plusieurs fois supérieure dans les deux groupes traités par l'acalabrutinib. Chez les 14 % de patients porteurs d'une délétion 17p ou d'un gène *TP53* muté, seulement 18 % de ceux qui avaient été affectés aléatoirement à la chimiothérapie étaient toujours vivants et sans maladie évolutive à l'évaluation prévue à 5 ans. Or, elle s'élevait à 71 % chez les patients affectés à l'acalabrutinib, qu'il soit utilisé en monothérapie ou en association avec de l'obinutuzumab (Figure 2). La SSP médiane se chiffrait à

FIGURE 2 | Étude ELEVATE-TN : SSP des sous-groupes génétiques composés de porteurs d'une délétion 17p ou d'un gène *TP53* muté, évaluée par le clinicien-chercheur



17,5 mois dans le groupe soumis à la chimiothérapie, mais elle n'a toujours pas été établie dans les deux groupes recevant de l'acalabrutinib.

La survie globale reste prometteuse

À 5 ans, la SG reste appréciable malgré l'affectation des traitements. Pour l'immunochimiothérapie, l'acalabrutinib employé en monothérapie et l'acalabrutinib allié à l'obinutuzumab, elle s'élève à 82 %, 84 % et 90 %, respectivement. La SG médiane n'a toujours pas été établie dans les trois groupes de traitement.

Même si les taux de survie à 5 ans sont élevés dans l'ensemble, il faut savoir que l'avantage de l'association acalabrutinib-obinutuzumab sur l'association chlorambucil-obinutuzumab a franchi le seuil de la signification statistique ($p = 0,047$), ce qui s'est traduit par un avantage de 45 % pour le paramètre d'évaluation qu'est la SG (RRI : 0,55; IC à 95 % : de 0,3 à 0,99). Le nombre élevé de patients ayant quitté le groupe chlorambucil-obinutuzumab au cours de l'étude pourrait avoir amoindri la différence de SG entre ces deux groupes à 5 ans, mais l'écart semble continuer de se creuser.

Des taux de réponse objective d'environ 90 % avec l'inhibiteur de la BTK

Les taux de réponse objective étaient plus élevés avec l'association acalabrutinib-obinutuzumab (96,1 %; $p < 0,0001$) et l'acalabrutinib utilisé en monothérapie (89,9 %; $p = 0,0499$) qu'avec l'association chlorambucil-obinutuzumab (83,1 %), mais l'ajout de l'obinutuzumab ne semble pas amplifier la réaction moléculaire chez les patients ayant affiché une réponse complète (RC) ou une RC accompagnée d'un rétablissement médullaire incomplet. Dans ces deux sous-groupes de sujets, les taux de maladie résiduelle minimale (MRM) indétectable ont été plusieurs fois plus élevés chez ceux ayant reçu de l'acalabrutinib et de l'obinutuzumab que chez ceux ayant été traités par l'acalabrutinib en monothérapie ou par l'association obinutuzumab-chlorambucil (Figure 3).

Une innocuité qui cadre avec celle rapportée dans l'analyse intermédiaire

Comparativement aux premiers résultats de l'étude ELEVATE-TN publiés précédemment, les effets indésirables courants ont été qualifiés par le Dr Sharman de

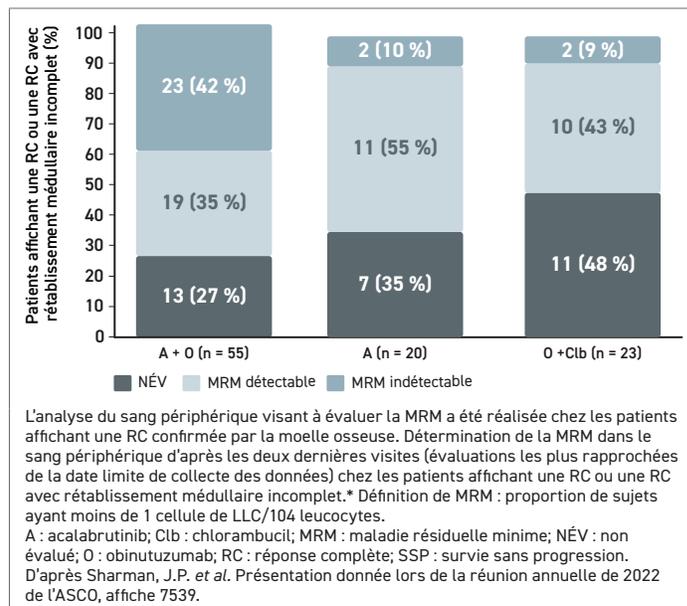
Comparativement aux premiers résultats de l'étude ELEVATE-TN publiés précédemment, les effets indésirables courants [de l'inhibiteur de la BTK étaient] généralement les mêmes.

« généralement les mêmes ». Les céphalées, la diarrhée et l'arthralgie ont été plus fréquentes dans les groupes traités par l'acalabrutinib que dans celui affecté à l'immunochimiothérapie où la neutropénie, les nausées et les réactions à la perfusion ont été plus répandues.

Si, pendant les 5 années de suivi, les incidents cardiaques de grade 3 ou plus ont été plus fréquents dans les groupes traités par l'acalabrutinib utilisé seul (10,1 %) ou jumelé à

l'obinutuzumab (9,6 %) que dans le groupe témoin ayant reçu l'association chlorambucil-obinutuzumab (1,8 %), c'est que l'exposition à ces agents n'y a pas été la même. En fait, dans les deux groupes traités par l'acalabrutinib, l'exposition médiane au traitement a été de 58 mois environ (médiane), alors que dans le groupe témoin, l'exposition à l'association chlorambucil-obinutuzumab a été de moins de 6 mois.

FIGURE 3 | MRM : Situation des patients affichant une RC ou une RC avec rétablissement médullaire incomplet*



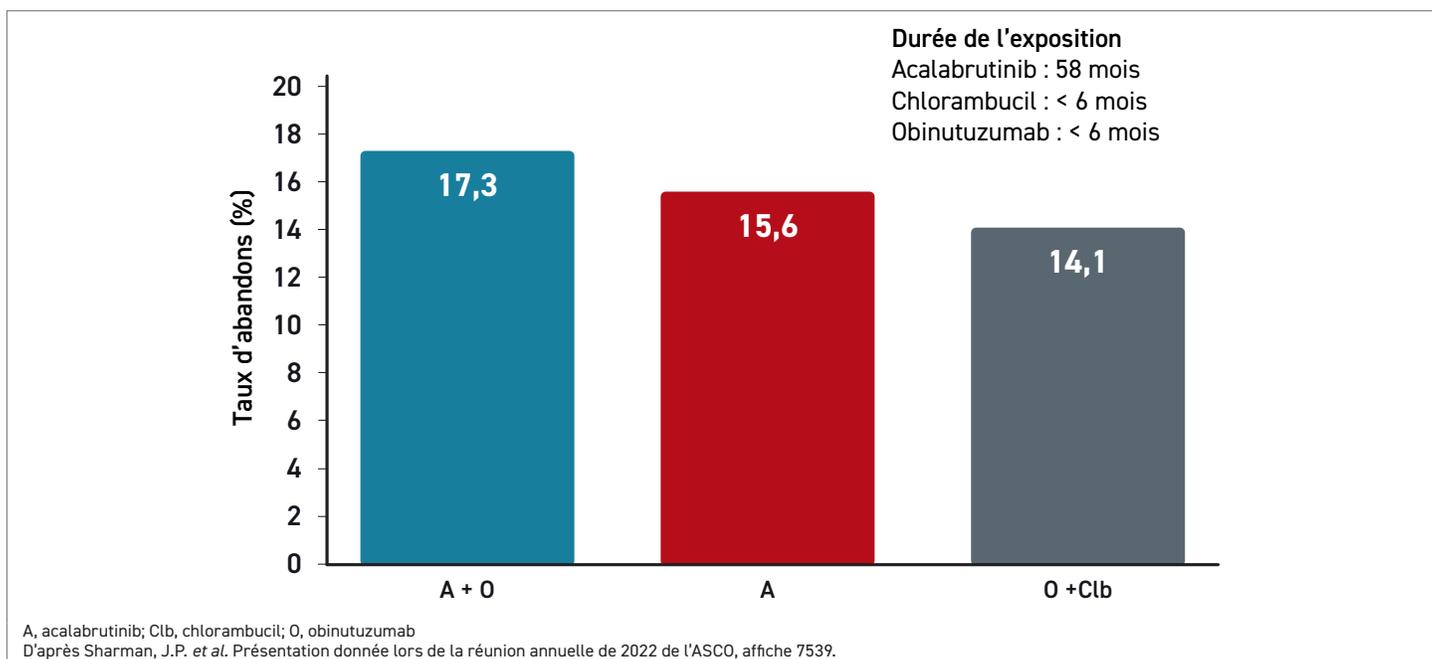
Malgré ces différences d'exposition, le taux d'abandon du traitement pour cause d'effet indésirable a été à peine plus élevé dans les groupes traités par l'association acalabrutinib-obinutuzumab (17,3 %) et par l'acalabrutinib en monothérapie (15,6 %) que dans le groupe ayant reçu du chlorambucil et de l'obinutuzumab (14,1 %) (Figure 4).

L'incidence totale de l'hypertension artérielle était plus élevée dans les groupes traités par l'acalabrutinib que dans le groupe ayant suivi l'immunochimiothérapie, mais il y a eu moins de 5 % de cas de grade 3 ou plus dans tous les groupes. Dans le cadre de l'étude ELEVATE-TN, les cliniciens-chercheurs ont rapporté peu de cas de fibrillation auriculaire, un effet indésirable souvent observé pendant les essais menés sur l'ibrutinib. À preuve, ils en ont signalé seulement 2 de grade 3 ou plus (1,1 %) dans les groupes traités par l'acalabrutinib. Ils ont relevé un seul cas de fibrillation auriculaire, tous grades confondus dans le groupe témoin. Cependant, ce type de cas s'est produit avec une incidence de 6,2 % et 7,3 % seulement dans les groupes traités par l'association médicamenteuse ou par la monothérapie, respectivement.

Les résultats de l'étude ELEVATE-TN orientent le choix du traitement

L'étude ELEVATE-TN ne doit pas être vue comme une comparaison de trois éléments distincts. Au moment de son élaboration, on disposait d'un corpus croissant de données probantes montrant que les AcM ciblant

FIGURE 4 | Taux d'abandon du traitement pour cause d'effet indésirable et durée d'exposition



les lymphocytes B permettent d'améliorer les réponses objectives dans le traitement de plusieurs cancers hématologiques. C'est pourquoi, contrairement à l'étude RESONATE-2 sur l'ibrutinib, le groupe témoin de l'étude ELEVATE-TN a reçu une association composée de chlorambucil et d'obinutuzumab.

Comme l'étude ELEVATE-TN ne visait pas à comparer les groupes traités par l'acalabrutinib et n'était pas non plus dotée de la puissance nécessaire pour le faire, la conclusion qu'il convient d'en tirer, c'est que comparativement à une immunochimiothérapie, l'emploi de cet inhibiteur de la BTK comme traitement de première intention de la LLC prolonge considérablement la survie des patients et la période sans progression de la maladie, qu'il soit administré avec ou sans obinutuzumab. Ni la SSP médiane, ni la SG médiane n'a encore été établie dans l'un ou l'autre des groupes traités par l'acalabrutinib. C'est important de le souligner pour qui doit choisir un traitement. Même si la SSP et la SG à 5 ans sont plus élevées dans le groupe traité par l'association acalabrutinib-obinutuzumab, l'acalabrutinib utilisé seul s'est aussi révélé très efficace et un choix logique pour les patients qui désirent éviter les perfusions mensuelles d'un AcM, par

exemple pour réduire le risque d'effets indésirables ou par souci de commodité ou d'économie. Notons que les cliniciens-chercheurs n'ont constaté aucune différence au chapitre de la SSP à 5 ans chez les patients porteurs d'une délétion 17p ou d'un gène *TP53* muté, qu'ils aient été affectés à l'un ou l'autre groupe traité par l'acalabrutinib.

Conclusion

L'homologation de l'acalabrutinib, un inhibiteur de la BTK, dans le traitement de la LLC remonte à plus de 2 ans. Or les résultats à long terme de l'étude déterminante ELEVATE-TN font état de la durabilité remarquable de ses effets positifs et de sa grande tolérabilité. Même si on adjoint de l'obinutuzumab au chlorambucil, la SSP commence à s'essouffler quelques mois après le début du traitement, pour ensuite chuter abruptement au bout d'une année environ. En revanche, la grande majorité des patients étaient toujours vivants et sans maladie évolutive à 5 ans qu'ils aient reçu de l'acalabrutinib seulement ou avec de l'obinutuzumab. Relativement dénué d'effets cardiotoxiques, l'acalabrutinib à prise orale est une option de traitement de première intention intéressante pour maîtriser durablement la LLC jamais traitée auparavant.●

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. © 2022. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}