

Acalabrutinib : une véritable avancée pour la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire?

Laly Nsiala
Cécile Tomowiak

La compréhension de la physiopathologie de leucémie lymphoïde chronique (LLC), notamment du rôle de l'enzyme responsable de la maturation des cellules lymphoïde B, la tyrosine kinase de Bruton (BTK), a permis le développement de thérapies ciblées enrichissant l'arsenal thérapeutique avec des traitements généralement moins toxiques que l'association immunochimiothérapie classique.

L'ibrutinib est la première molécule de la famille des inhibiteurs de la BTK à avoir été développée. Son efficacité en termes de survie sans progression (SSP) et de survie globale (SG) a été démontrée en monothérapie dans les essais RESONATE-1 et 2 [1, 2], et a abouti à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour la prise en charge de la LLC en rechute/réfractaire et en première ligne chez les patients à haut risque cytogénétique – gène de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgHV) non muté, délétion de 17p (del[17p]), del(11q) et caryotype complexe – ou inéligibles à un traitement par immunochimiothérapie. Cependant, des effets indésirables notables, aussi bien digestifs que cardiaques ou hémorragiques, ont été rapportés, aboutissant parfois à l'arrêt du traitement. Ces effets secondaires seraient potentiellement liés à la liaison irréversible à d'autres récepteurs que celui de la BTK, tels que le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le récepteur de la protéine tyrosine kinase (TEC) ou de la kinase des lymphocytes T inductible par l'interleukine-2 (ITK).

L'acalabrutinib, un inhibiteur de la BTK de seconde génération, a la particularité d'avoir une demi-vie

plus courte et une meilleure sélectivité pour la BTK que l'ibrutinib – se traduisant par moins d'effets secondaires avec une efficacité similaire. L'étude présentée ici [3] rapporte l'actualisation des résultats préliminaires de la phase Ib/II, dont le but était de rechercher la posologie optimale en termes d'efficacité et de tolérance, en incluant les données de 134 patients avec une médiane de suivi de 41 mois.

D'un point de vue pharmacodynamique, l'acalabrutinib a une action directe sur les cellules tumorales lymphoïdes B, en bloquant leur maturation par liaison directe à la BTK. La liaison de l'acalabrutinib à son récepteur étant irréversible, l'efficacité est largement dépendante de la capacité de liaison aux nouvelles protéines synthétisées. La posologie quotidienne de 100 mg en deux prises par jour par rapport à 200 mg en une prise semblait plus efficace, permettant d'obtenir des taux d'occupation médians du récepteur de 97 % à 12 h post-dose et de 98 % à 28 jours post-dose (contre 94 % et 95 %, $p = 0,004$ et $p < 0,0001$ respectivement). D'autre part, l'acalabrutinib a aussi une action sur le microenvironnement, en restaurant l'activité des lymphocytes T cytotoxiques, celle-ci étant généralement défaillante chez les patients atteints de LLC. Après six mois de traitement, la production de cytokine telle que l'interféron γ (IFN γ) par les lymphocytes T CD8 a augmenté progressivement pour arriver à des taux similaires à ceux observés chez les sujets sains. En revanche, contrairement à l'ibrutinib [4], il n'a pas été noté d'augmentation du taux global de lymphocytes T, probablement en raison de l'absence de liaison aux ITK, l'interleukine 2 (IL2) étant responsable de l'expansion des lymphocytes T.

La tolérance du traitement était bonne avec une majorité d'effets indésirables mineurs ou modérés, les plus fréquents étant des diarrhées (52 %) et des céphalées (51 %). Quatre-vingt-neuf patients (66 %) ont présenté des événements indésirables de grade ≥ 3 , les principaux étant les infections (24 %), notamment pulmonaires (11 %), les cytopénies, dont la neutropénie (14 %) et l'anémie (7 %), l'hypertension (7 %) et les diarrhées (5 %). Concernant les effets indésirables spécifiques aux inhibiteurs de BTK, sept patients (5 %) ont eu des complications hémorragiques allant de l'ecchymose à l'hémorragie massive (5 %) et dix (7 %) un épisode de fibrillation atriale – parmi lesquels sept avaient un facteur de risque cardiovasculaire. La grande majorité des effets secondaires diminuaient au cours temps (exception faite de l'hypertension artérielle) et seuls 11 % des patients ont dû arrêter le traitement en raison de la survenue d'effets indésirables, la principale cause d'arrêt de traitement étant la progression (21 %).

En termes d'efficacité, les résultats sont similaires à ceux de l'ibrutinib avec un taux de réponse globale à 94 %, dont une majorité de réponse partielle (90 %), y compris chez les patients à haut risque cytogénétique. La médiane de durée de réponse et de SSP n'a pas encore été atteinte.

La principale cause de rechute était l'acquisition de mutation au niveau du récepteur de la BTK induisant une résistance au traitement (67 %), essentiellement au niveau du codon C481, également décrite dans les mécanismes de résistance à l'ibrutinib, responsable d'une modification du site de liaison de la BTK à son inhibiteur et diminuant son affinité. En revanche, aucune mutation du gène *PLC γ 2*, également rapportée

avec l'ibrutinib, n'a pas été observée dans la cohorte.

Ces résultats à long terme confirment les données préliminaires en termes d'efficacité et de tolérance de l'acalabrutinib. La sélectivité de l'acalabrutinib pour son récepteur et sa demi-vie plus courte semblent être un atout par rapport à l'ibrutinib, mais sa réelle plus-value reste encore à prouver. Un effectif de patients plus important, un recul plus long et une comparaison avec les traitements déjà validés en pratique courante sont nécessaires pour évaluer son

réel bénéfice. Un essai de phase III (ELEVATE, RR : NCT02477696) comparant l'acalabrutinib à l'ibrutinib chez les patients à haut risque en rechute de LLC est en cours et devrait apporter des réponses sur leur efficacité et leur profil de tolérance respectifs. Cet agent est également en cours d'évaluation en association avec d'autres thérapies ciblées.]

Références

[1] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated

chronic lymphoid leukemia. *NEJM* 2014 ; 371 : 213-23.

[2] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *NEJM* 2015 ; 373 : 2425-37.

[3] Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia : updated phase 2 results. *Blood* 2020 ; 135 : 1204-13.

[4] Long M, Beckwick KA, Do P, et al. Ibrutinib represents a novel class of immune modulating therapeutics that enhances the survival of activated T cells in vitro and in vivo through a non-BTK mediated mechanism. *Blood* 2016 ; 128 (22) Abstract 3238.

PRIMEUR-IVL : vers un protocole thérapeutique préventif de l'atteinte neuroméningée du lymphome intravasculaire?

Laura Cailly
Stéphanie Guidez

Le lymphome intravasculaire à grandes cellules B (IVLBCL, pour *intravascular large B cell lymphoma*), aussi appelé lymphome angiotrophique, est un rare sous-type de lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL, pour *diffuse large B cell lymphoma*) défini par la prolifération intraluminaire de cellules malignes lymphomateuses des vaisseaux de petits et moyens calibres [1].

L'IVLBCL est de diagnostic difficile du fait de la variation clinique initiale pouvant impliquer fièvre, asthénie, hypoxémie inexpliquée et de l'absence d'adénopathie [2].

Le risque de développer une atteinte neuroméningée en lien avec ce lymphome est majeur (jusque 22 % dans certaines études).

Apparaissant majoritairement chez les patients de plus de 65 ans et considérés à haut risque selon l'index pronostique international, il est essentiel de trouver une combinaison thérapeutique permettant d'optimiser la première ligne de traitement. L'étude PRIMEUR-IVL a étudié l'efficacité et la tolérance sur la survie sans progression (SSP) à deux ans de

l'ajout du méthotrexate haute dose et des injections intrathécales de chimiothérapie en première ligne de traitement des patients présentant un IVLBCL sans atteinte neuroméningée initiale [3].

Cette étude multicentrique japonaise de phase II a inclus les patients de moins de 80 ans, en première ligne d'un IVLBCL en dehors de ceux ayant un envahissement neuroméningé avéré (par cytologie du liquide céphalo-rachidien ou à l'IRM) ainsi que les patients avec indication potentielle pour des traitements supplémentaires tels que l'autogreffe après obtention d'une réponse complète. Les patients recevaient huit cycles de chimiothérapie, les trois premiers et les trois derniers étant du rituximab-cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine-prednisone (R-CHOP) tous les 21 jours, et les cycles intermédiaires (le quatrième et le cinquième) étant l'association de rituximab et de méthotrexate haute dose (3,5 g/m²) tous les 15 jours. Les injections intrathécales (méthotrexate, cytarabine et prednisolone) étaient réalisées avant les cycles 2, 3, 7 et 8.

Entre juin 2011 et juillet 2016, 38 patients ont été inclus, parmi lesquels 34 ont reçu le protocole en

entier (trois ont été exclus pour cause de toxicité et un patient a retiré son consentement pour cause d'effet secondaire). Avec un suivi médian de 3,9 ans, la SSP à deux ans est de 76 % (58-87). La survie globale à deux ans s'élève, quant à elle à 92 %. Trente et un patients (soit 83 %) ont obtenu une réponse complète. L'incidence cumulée d'atteinte neuroméningée secondaire est de 3 %. Quant à la tolérance du traitement, tous les patients ont présenté des toxicités grades 3 et 4 sur le plan hématologique avec leucopénie et neutropénie. Plus de 20 % des patients ont présenté des effets secondaires de grade 3 à type d'aplasie fébrile, troubles ioniques et syndrome de lyse. Un patient a dû arrêter le traitement pour hémorragie cérébrale (grade 3).

La faible incidence cumulée des atteintes neuroméningées (3 %) secondaires suggère une efficacité du protocole, cependant la toxicité des traitements doit être mise en balance chez les patients âgés présentant ce type de lymphome. De plus, la faible incidence de ce sous-type de DLBCL rend difficile l'expansion de cette étude à une étude de phase III randomisée et prospective.