

Analyse comparative d'efficacité de zanubrutinib plus obinutuzumab dans le lymphome folliculaire en rechute/réfractaire : Growth Modulation Index (GMI) dans l'étude ROSEWOOD

Authors : Krime Bouabdallah,¹ Judith Trotman,² Pier Luigi Zinzani,³ Shanmei Liao,⁴ Richard Delarue,⁵ Laura Dima,⁶ Dirk Weber,⁵ Laurent Dumartin,⁶

Affiliations : ¹Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Pessac, France; ²Concord Repatriation General Hospital, University of Sydney, Concord, NSW, Australia; ³Institute of Hematology "Seragnoli", University of Bologna, Bologna, Italy; ⁴BeiGene (Shanghai) Co, Ltd, Shanghai, China; ⁵BeiGene Switzerland GmbH, Basel, Switzerland; ⁶BeiGene Medical Affairs, Paris, France

ABSTRACT

Introduction : ROSEWOOD (NCT03332017), étude de phase 2 randomisée, a évalué zanubrutinib + obinutuzumab (ZO) par rapport à l'obinutuzumab (O) seul chez des patients atteints d'un lymphome folliculaire (LF) en rechute/réfractaire (R/R) avec ≥ 2 lignes de traitement antérieures. La SSP (survie sans progression) médiane était supérieure avec ZO par rapport à O (Zinzani et al. JCO ; 2023), et la SSP s'est révélée favorable par rapport au dernier traitement précédent. Le Growth Modulation Index (GMI) permet une comparaison indirecte entre des études différentes en utilisant chaque patient comme son propre contrôle pour évaluer l'efficacité des traitements en comparant les durées de SSP au cours des lignes de traitement successives. Un $GMI \geq 1,33$ est établi comme seuil d'activité clinique significative. Pour analyser l'efficacité de ZO dans la séquence de traitement reçue par les patients inclus dans ROSEWOOD, nous avons effectué une analyse de comparaison intrapatient en utilisant le critère clinique GMI.

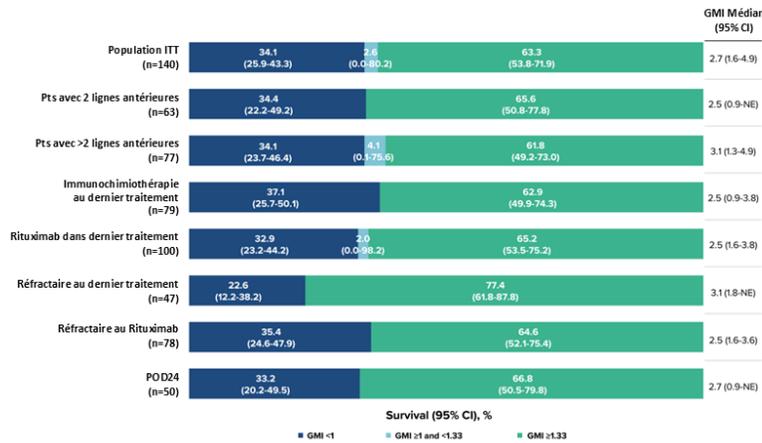
Méthodes : Le GMI était défini comme $(SSP_n \text{ de ZO ou O}) / (SSP_{n-1} \text{ de la dernière ligne précédente})$. La distribution du GMI, y compris la médiane et la proportion au sein de chaque intervalle, a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. La méthode de Brookmeyer et Crowley a été utilisée pour estimer les IC à 95 % pour l'IMG médian, et la formule de Greenwood avec transformation logit a été utilisée pour estimer les IC à 95 % pour la proportion dans chaque intervalle.

Résultats : Dans l'étude ROSEWOOD, 145 patients ont été randomisés dans le groupe ZO et 72 dans le groupe O. Les patients pour lesquels aucune donnée de PFS_{n-1} n'était disponible ont été exclus (ZO, n = 5 ; O, n=3). L'analyse a ici confirmé que la PFS médiane avec ZO, mais pas avec O, était plus longue par rapport au dernier traitement précédent (ZO, 28,0 contre 12,1 ; O, 10,4 contre 11,5 mois). Dans la population globale, le GMI médian était de 2,7 (IC 95 %, 1,6-4,9) dans le groupe ZO et de 0,9 (IC 95 %, 0,5-1,7) dans le groupe O. Dans le groupe ZO, 63,3 % (IC 95 %, 53,8-71,9) des patients avaient un $GMI \geq 1,33$. Les analyses de sous-groupes ont montré que les patients du groupe ZO avec seulement 2 lignes antérieures (n=63) avaient un GMI médian de 2,5 (IC 95 %, 0,9-NE), avec 65,6 % (IC 95 %, 50,8-77,8) des patients ayant un $GMI \geq 1,33$. Les patients avec > 2 lignes antérieures (n=77) avaient un GMI médian de 3,1 (IC 95 %, 1,3-4,9), avec 61,8 % (IC 95 %, 49,2-73,0) des patients ayant un $GMI \geq 1,33$. Les patients ayant reçu une immunochimiothérapie comme dernier traitement présentaient un GMI médian de 2,5 (IC 95 %, 0,9-3,8), avec 62,9 % (IC 95 %, 49,9-74,3) ayant un $GMI \geq 1,33$. Ceux ayant reçu des schémas thérapeutiques contenant du rituximab comme dernier traitement présentaient un GMI médian de 2,5 (IC 95 %, 1,6-3,8), avec 65,2 % (IC 95 %, 53,5-75,2) ayant un $GMI \geq 1,33$. Les GMI médians chez les patients réfractaires à leur dernière ligne de traitement et ceux réfractaires au rituximab étaient de 3,1 (IC 95 %, 1,8-NE) et de 2,5 (IC 95 %, 1,6-3,6), avec des $GMI \geq 1,33$ chez 77,4 % (IC 95 %, 61,8-87,8) et 64,6 % (IC 95 %, 52,1-75,4) des patients, respectivement. Chez les patients présentant une maladie

évolutive ≤ 24 mois après le début de la première ligne de traitement (POD24), le GMI médian était de 2,7 (IC 95 %, 0,9-NE) et 66,8 % (IC 95 %, 50,5-79,8) avaient un GMI ≥ 1,33.

Conclusions : La majorité des patients (> 60 %) LF R/R recevant du ZO dans l'étude ROSEWOOD ont présenté une amélioration significative (GMI ≥ 1,33) de la SSP par rapport à leur dernier traitement antérieur, indépendamment du nombre de lignes antérieures reçues et dans tous les sous-groupes d'intérêt clinique testés. Ces données confirment davantage le bénéfice/risque du ZO en tant que nouvelle option thérapeutique pour les patients LF R/R.

Figure 1. Analyse de sous-groupes du GMI dans le bras ZO



CI=confidence interval, GMI=growth modulation index, ITT=intent to treat, NE=not estimable, ZO=zanubrutinib + obinutuzumab.