

Le zanubrutinib a démontré une tolérance et une efficacité chez les patients intolérants à l'acalabrutinib traités pour des néoplasies lymphoïdes B

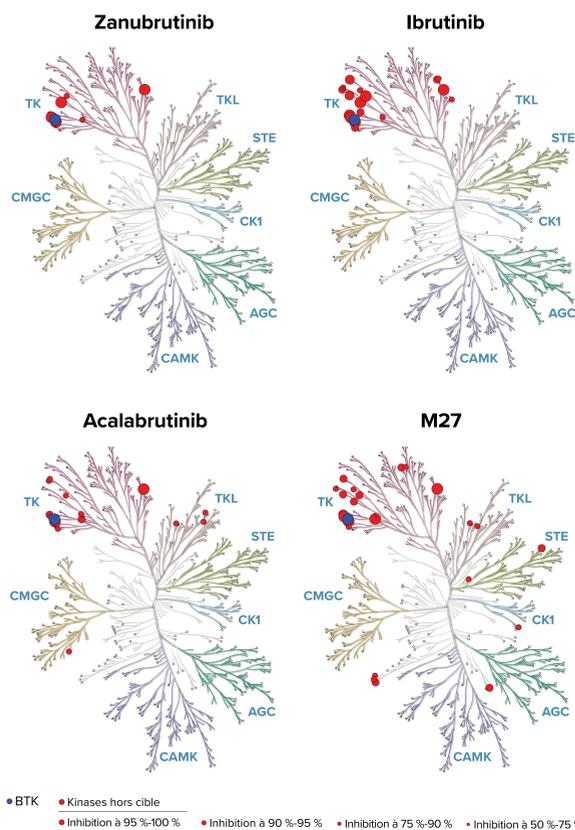
Emmanuelle Ferrant,¹ Mazhar Shadman,^{2,3} Ian W. Flinn,⁴ Moshe Y. Levy,⁵ Benjamin B. Freeman,⁶ Ben Zhang,⁷ John M. Burke,⁸ Jennifer L. Cultrera,⁹ Habte A. Yimer,¹⁰ Edwin C. Kingsley,¹¹ Charles M. Farber,¹² James D'Olimpio,¹³ Hui Yao,¹⁴ Adam Idoine,¹⁵ Qi An,¹⁵ Jeff P. Sharman¹⁶

¹CHU de Lyon-Sud, Lyon-Sud, France; ²Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA; ³University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁴Tennessee Oncology/OneOncology, Nashville, TN, USA; ⁵Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, Dallas, TX, USA; ⁶Summit Medical Group, Florham Park, NJ, USA; ⁷Minnesota Oncology Clinic, Burnsville, MN, USA; ⁸Rocky Mountain Cancer Centers, US Oncology Research, Aurora, CO, USA; ⁹Florida Cancer Specialists & Research Institute, Leesburg, FL, USA; ¹⁰Texas Oncology-Tyler, US Oncology Research, Tyler, TX, USA; ¹¹Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas, NV, USA; ¹²Atlantic Hematology Oncology, Morristown Medical Center, Morristown, NJ, USA; ¹³Clinical Research Alliance, Westbury, NY, USA; ¹⁴BeiGene (Shanghai) Co, Ltd, Shanghai, China; ¹⁵BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA; ¹⁶Willamette Valley Cancer Institute and Research Center, US Oncology Research, Eugene, OR, USA

INTRODUCTION

- Les inhibiteurs de tyrosine kinase de Bruton (Bruton tyrosine kinase, BTK) représentent une option thérapeutique pour les tumeurs malignes à cellules B ; cependant, leur utilisation peut être limitée par la survenue d'effets indésirables (EI), dont beaucoup sont potentiellement dus à l'inhibition hors cible d'autres tyrosines kinases^{1,3}
- Le zanubrutinib est un inhibiteur de la BTK de 2ème génération conçu dans l'objectif de maximiser l'occupation et la puissance de la BTK, ainsi que pour augmenter la sélectivité.⁴
 - Le zanubrutinib a démontré une sélectivité plus élevée que l'ibrutinib, l'acalabrutinib et le M27 (métabolite majeur de l'acalabrutinib) par profilage des kinases (Figure 1)^{5,6}

Figure 1. Sélectivité de kinase du zanubrutinib, de l'ibrutinib, de l'acalabrutinib et du métabolite M27 de l'acalabrutinib



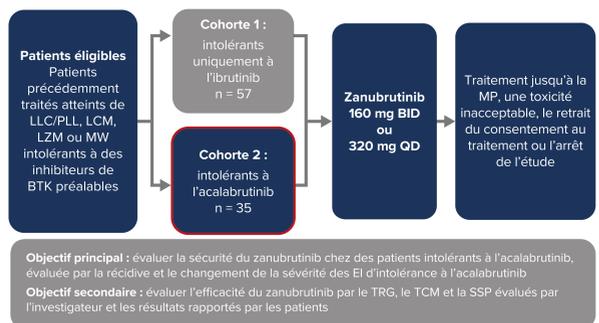
Reproduit de Shadman M, et al. *Lancet Haematol.* 2023;10(11):e35-e45. Copyright © 2022 Elsevier Ltd.

- Les précédents résultats de cette étude de phase 2 en cours (BGB-3111-215 ; NCT04116437) ont montré que le zanubrutinib présentait une tolérance acceptable chez les patients qui étaient intolérants à l'ibrutinib et/ou à l'acalabrutinib⁵
- Nous rapportons des résultats actualisés sur la tolérance et l'efficacité du zanubrutinib chez les patients intolérants à l'acalabrutinib (cohorte 2)

MÉTHODES

- BGB-3111-215 est une étude de phase 2 en cours (Figure 2) menée chez des patients atteints de tumeurs malignes à cellules B précédemment traités qui étaient intolérants à l'acalabrutinib et/ou à l'ibrutinib
- L'intolérance à l'acalabrutinib est définie comme la survenue d'une toxicité inacceptable qui justifie, selon l'investigateur, l'interruption du traitement malgré des soins de soutien optimaux, en raison de l'une des situations suivantes :
 - Toxicités non hématologiques de grade ≥ 1 avec ≥ 3 épisodes récurrents ou épisodes durant > 7 jours ou toxicités de grade ≥ 3 de toute durée
 - Neutropénie de grade 3 avec infection ou fièvre de toute durée
 - Toxicité hématologique de grade 4 persistante, au point que l'investigateur a décidé d'arrêter le traitement en raison de la toxicité et non de la progression
 - Incapacité à utiliser des antiacides ou des anticoagulants (par ex., inhibiteurs de la pompe à protons, warfarine) en raison de l'utilisation concomitante d'acalabrutinib
- Les données sont rapportées à la fois pour l'ensemble d'analyse de la sécurité (safety analysis set, SAS) et l'ensemble évaluable pour l'efficacité (efficacy evaluable set, EES)
 - L'EES est défini par les patients de l'ensemble SAS chez qui une évaluation de la maladie à l'entrée dans l'étude et au moins une évaluation de la maladie postérieure à l'entrée dans l'étude sont disponibles ; les patients ayant arrêté l'étude en raison d'EI ou du décès avant leur première évaluation de la maladie programmée sont inclus dans l'ensemble EES
- Les patients présentant une transformation de Richter ou une maladie progressive (MP) alors qu'ils recevaient un traitement préalable par inhibiteur de la BTK ont été exclus

Figure 2. Conception de l'étude BGB-3111-215



Date d'arrêt de la collecte des données : 1er mai 2024.

BID : deux fois par jour ; BTK : Bruton tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton) ; EI : événement indésirable ; LCM : lymphome à cellules du manteau ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LZM : lymphome de la zone marginale ; MP : maladie progressive ; MW : macroglobulinémie de Waldenström ; PLL : petit lymphome lymphocytaire ; QD : une fois par jour ; SSP : survie sans progression ; TCR : taux de contrôle de la maladie ; TRG : taux de réponse globale.

RÉSULTATS

Patients

- En date du 1er mai 2024, 35 patients intolérants à l'acalabrutinib reçus antérieurement avaient été inclus (Tableau 1) ; 14 de ces patients étaient également intolérants à l'ibrutinib

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques des patients à l'entrée dans l'étude

Caractéristiques	Intolérants à l'acalabrutinib (n = 35)
Indication, n (%)	
LLC	25 (71,4)
MW	4 (11,4)
PLL	2 (5,7)
LCM	2 (5,7)
LZM	2 (5,7)
Âge, médiane (intervalle), ans	71 (51-87)
Sexe, n (%)	
Hommes	19 (54,3)
Femmes	16 (45,7)
IP ECOG, n (%)	
0	23 (65,7)
1	10 (28,6)
2	2 (5,7)
Nb de schémas de traitement anticancéreux préalables, médiane (intervalle)	2 (1-6)
Inhibiteur de la BTK antérieur, n (%)	
Acalabrutinib en monothérapie	32 (91,4)
Acalabrutinib en traitement d'association	3 (8,6)
Ibrutinib en monothérapie	13 (37,1)
Ibrutinib en traitement d'association	1 (2,9)
Exposition cumulative à l'acalabrutinib, médiane (intervalle), mois	5,7 (0,2-68,6)

BTK : Bruton tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton) ; ECOG PS : Eastern Cooperative Oncology Group performance status (indice de performance du Groupe d'experts en oncologie de la côte Est des États-Unis) ; LCM : lymphome à cellules du manteau ; LLC : leucémie lymphoïde chronique ; LZM : lymphome de la zone marginale ; MW : macroglobulinémie de Waldenström ; PLL : petit lymphome lymphocytaire.

- Sur 35 patients intolérants à l'acalabrutinib, 23 (65,7 %) ont reçu 160 mg de zanubrutinib deux fois par jour et 12 (34,3 %) ont reçu 320 mg une fois par jour
- 11 patients (31,4 %) ont arrêté le traitement par zanubrutinib (Tableau 2)

Tableau 2. Répartition des patients

Patients, n (%)	Intolérants à l'acalabrutinib (n = 35)
Restant dans l'étude	31 (88,6) ^a
Restant sous traitement	24 (68,6)
Ont arrêté le traitement	11 (31,4)
EI	5 (14,3) ^b
Décision du médecin	3 (8,6)
MP	2 (5,7)
Retrait par le patient	1 (2,9)
Décès, n (%)	1 (2,9) ^c
Durée du traitement par zanubrutinib, médiane (intervalle), mois	14,8 (0,1-43,8)
Suivi de la survie, médiane (intervalle), mois	18,9 (0,1-43,8)

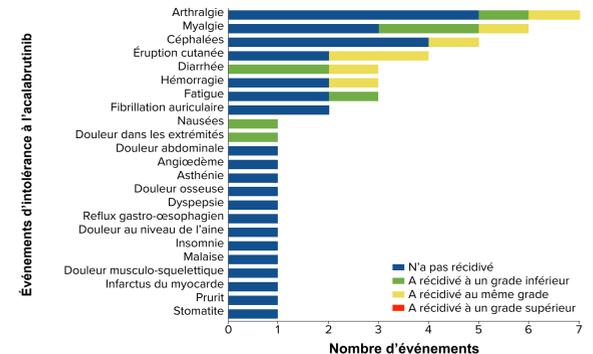
^a Les arrêts de l'étude étaient dus au retrait du patient (n = 2), à la perte du patient au suivi (n = 1) et au décès (n = 1). ^b Diarrhée (n = 2), toxicité cutanée, myalgie et éruption cutanée (n = 1 pour chaque EI). ^c MP.

EI : effet indésirable ; MP : maladie progressive.

Sécurité

- 23 patients sur 35 (66%) n'ont pas présenté de récurrences des événements indésirables induits par l'acalabrutinib
- La plupart des événements d'intolérance liés à l'acalabrutinib (33 sur 48 [69 %]) n'ont pas récidivé, quel que soit le grade, avec le zanubrutinib (Figure 3)
- Sur les 15 événements qui ont récidivé, aucun ne l'a été à une sévérité plus élevée (8 à un grade inférieur ; 7 au même grade)
- 3 patients ont arrêté le zanubrutinib en raison de la récurrence d'un précédent événement d'intolérance à l'acalabrutinib (myalgie, éruption cutanée et diarrhée ; tous ont récidivé au même grade)
- Sur les 4 patients (11 %) ayant présenté le même événement d'intolérance avec l'ibrutinib et l'acalabrutinib antérieurs :
 - 2 patients (1 présentant une fibrillation auriculaire et le 2^e une hémorragie) n'ont pas présenté de récurrence de ces événements avec le zanubrutinib
 - 2 patients (1 présentant une diarrhée de grade 3 avec l'ibrutinib et de grade 2 avec l'acalabrutinib ; le 2^e a présenté une douleur de grade 2 au niveau des extrémités avec l'ibrutinib et l'acalabrutinib) ont présenté une récurrence avec le zanubrutinib à un grade inférieur (tous deux de grade 1)

Figure 3. Récidive d'événements d'intolérance à l'acalabrutinib sous zanubrutinib



CONCLUSIONS

- Le zanubrutinib a présenté une tolérance acceptable chez les patients ayant déjà présenté une intolérance à l'acalabrutinib
- Parmi la minorité d'événements ayant récidivé, aucun ne s'est reproduit à un grade plus élevé et peu d'entre eux (3/15) ont conduit à l'arrêt du zanubrutinib
- Le zanubrutinib a permis d'obtenir un bénéfice clinique significatif concernant l'efficacité chez les patients qui étaient précédemment intolérants à l'acalabrutinib ; ce bénéfice était mesuré par un taux de contrôle de la maladie de 94 %, le maintien de la réponse après le traitement et l'approfondissement de la réponse sous traitement par zanubrutinib
- Les résultats de cette étude ont démontré que le passage au zanubrutinib peut être une option de traitement pour les patients qui sont intolérants à d'autres inhibiteurs de la BTK covalents, l'ibrutinib⁵ et l'acalabrutinib

- Aucun EI n'a mené au décès (Tableau 3)
- Les EIET les plus fréquents (de tout grade survenus chez ≥ 15 % des patients) sont exposés dans le Tableau 4
 - Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient une diminution de la numération des neutrophiles, survenue chez 3 patients (8,6 %)
 - Aucune anémie ni thrombopénie n'est survenue, à aucun grade

Tableau 3. Résumé global des EIET chez les patients sous zanubrutinib

Patients, n (%)	Tout grade (n = 35)
EIET graves	9 (25,7)
EIET de grade ≥ 3	17 (48,6) ^a
Menant à l'arrêt du traitement	5 (14,3)
Menant à l'interruption de l'administration de la dose	23 (65,7)
Menant à la réduction de la dose	8 (22,9)
EIET de grade 5	0

^a Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 2 patients) comprennent : cellulite, pneumonie à COVID-19, hypertension, diminution de la numération des neutrophiles et neutropénie.

EIET : événement indésirable émergent du traitement ; EI : événement indésirable grave.

Tableau 4. EIET les plus fréquents (tout grade chez ≥ 15 % des patients sous zanubrutinib)

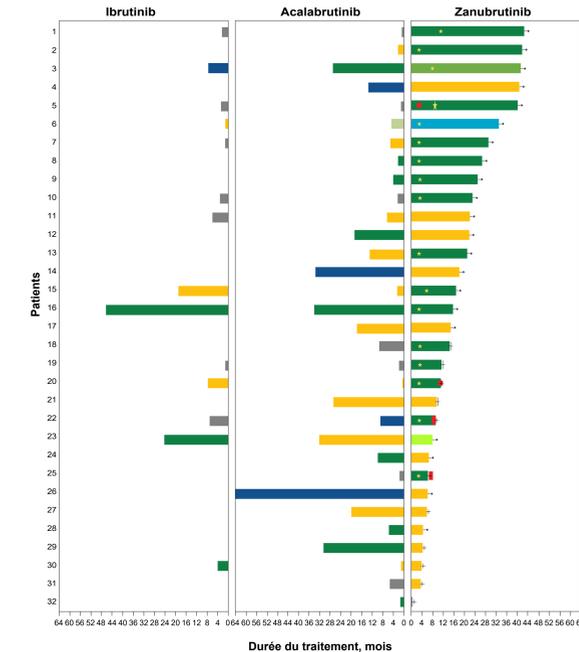
Patients, n (%)	Tout grade (n = 35)	Grade ≥ 3 (n = 35)
Tout EIET	33 (94,3)	17 (48,6)
Arthralgie	8 (22,9)	–
Contusion	6 (17,1)	–
Toux	8 (22,9)	–
COVID-19	9 (25,7)	1 (2,9)
Diarrhée	12 (34,3)	1 (2,9)
Fatigue	10 (28,6)	1 (2,9)
Hypertension	8 (22,9)	2 (5,7)

EIET : événement indésirable émergent du traitement.

Efficacité

- Chez les 32 patients évaluable pour l'efficacité, le taux de contrôle de la maladie était de 93,8 % (IC à 95 % : 79,2 %-99,2 %). Treize patients (40,6 %) présentaient une meilleure réponse de maladie stable et 17 patients (53,1 %) une meilleure réponse ; 1 patient (3,1 %) présentaient une MP (Figure 4)

Figure 4. Durée du traitement avec la MRG selon l'évaluation de l'investigateur



MP : maladie progressive ; MRG : meilleure réponse globale ; MS : maladie stable ; RC : réponse complète ; RM : réponse mineure ; RP : réponse partielle ; RPL : réponse partielle avec lymphocytose ; TBRP : très bonne réponse partielle.

RÉFÉRENCES

- Stephens DM, Byrd JC. *Blood.* 2019;133(12):1298-1307.
- Funman RR, et al. *Leukemia.* 2021;35(11):3201-3211.
- Mato AR, et al. *Haematologica.* 2018;103(5):874-879.
- Guo Y, et al. *J Med Chem.* 2019;62(17):7923-7940.
- Shadman M, et al. *Lancet Haematol.* 2023;10(11):e35-e45.
- Shadman M, et al. *Blood.* 2021;138(suppl 1):Résumé 1410.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les patients et leurs familles, les investigateurs, les co-investigateurs et les équipes de l'étude dans chacun des centres participants. BeiGene, Ltd. était le promoteur de cette étude. L'assistance à la rédaction médicale a été fournie par Nancy Tang, PharmD, de Nucleus Global, une société Inizio, et soutenue par BeiGene.

Scannez le QR code pour obtenir les déclarations de conflit d'intérêts (CI) de l'auteur.

