

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

Krimo Bouabdallah,<sup>1</sup> Judith Trotman,<sup>2</sup> Pier Luigi Zinzani,<sup>3</sup> Shanmei Liao,<sup>4</sup> Richard Delarue,<sup>5</sup> Laura Dima,<sup>6</sup> Dirk Weber,<sup>5</sup> Laurent Dumartin,<sup>6</sup>

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

## INTRODUCTION

- Le lymphome folliculaire (LF) est le deuxième lymphome non hodgkinien le plus fréquent<sup>1</sup>
- L'étude internationale de phase 2, randomisée et menée en ouvert ROSEWOOD (NCT03332017) a comparé l'efficacité et la sécurité de l'association zanubrutinib + obinutuzumab (ZO) avec l'obinutuzumab (O) en monothérapie chez des patients atteints de LF en rechute/réfractaire (R/R) ayant préalablement reçu ≥ 2 lignes de traitement systémique<sup>2</sup>
- La survie sans progression (SSP) médiane était plus longue avec ZO (28,0 mois ; IC à 95 % : 16,1 mois-non évaluable [NE]) qu'avec O (10,4 mois ; IC à 95 % : 6,5-13,8 mois) (hazard ratio : 0,50 ; IC à 95 % : 0,33-0,75 ; P < 0,001) et se comparait favorablement à la SSP du précédent traitement (12,1 mois)<sup>2</sup>
- L'absence de consensus clair sur les standards et le séquençage des traitements dans le LF R/R, ainsi que l'hétérogénéité des populations de patients inclus dans les études limitent la possibilité de comparaisons indirectes entre les différentes études
- Pour surmonter cette difficulté, le critère de jugement clinique Growth Modulation Index (GMI) considère chaque patient comme étant son propre contrôle et évalue l'efficacité du traitement en comparant les durées de SSP des traitements successifs (comparaison intrapatient)

## MÉTHODES

- Dans cette analyse post hoc, l'efficacité de ZO dans la séquence des traitements reçus par les patients dans l'étude ROSEWOOD a été évaluée en utilisant le critère d'évaluation clinique GMI
- La SSP a été évaluée par un examen central indépendant et définie dans l'étude ROSEWOOD comme étant le temps écoulé entre la date de randomisation et la première documentation d'une maladie progressive ou du décès toutes causes confondues, selon la première éventualité<sup>2</sup>
- Cette analyse post-hoc des résultats de l'étude ROSEWOOD n'était pas préspecifiée dans le protocole ; par conséquent, les résultats sont de nature descriptive
- Les limites méthodologiques incluent le fait que les résultats des critères d'évaluation principaux (taux de réponse globale) et de la SSP de l'étude ROSEWOOD étaient déjà connus au moment de la réalisation de cette analyse

### Modèle GMI

- Le GMI était défini pour chaque patient comme le ratio entre la SSP du traitement actuel en cours d'évaluation et la SSP du dernier traitement précédent ( $SSP_n/SSP_{n-1}$ )<sup>3,5</sup>
  - Un GMI > 1 indiquait que le traitement actuel avait prolongé la durée de la SSP par rapport au traitement précédent<sup>3,5</sup>
  - Un GMI ≥ 1,33 est souvent utilisé comme seuil pour définir une activité clinique significative<sup>3,5</sup>
- Des analyses des sous-groupes d'intérêt clinique ont été réalisées dans le bras ZO
  - Les sous-groupes analysés comprennent les patients avec 2 lignes de traitement antérieures, > 2 lignes de traitement antérieures, une immunochimiothérapie au cours du dernier traitement antérieur, du rituximab dans le dernier traitement antérieur, une maladie réfractaire au dernier traitement antérieur, une maladie réfractaire au rituximab, et une progression de la maladie au cours des 24 mois suivant l'initiation de la première ligne de traitement (POD24)
- La distribution du GMI, y compris la médiane et la proportion dans chaque intervalle GMI, a été estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier
- Les IC à 95 % pour les GMI médians ont été estimés à l'aide de la méthode Brookmeyer-Crowley
- Les IC à 95 % pour la proportion dans chaque intervalle GMI ont été estimés en utilisant la formule de Greenwood

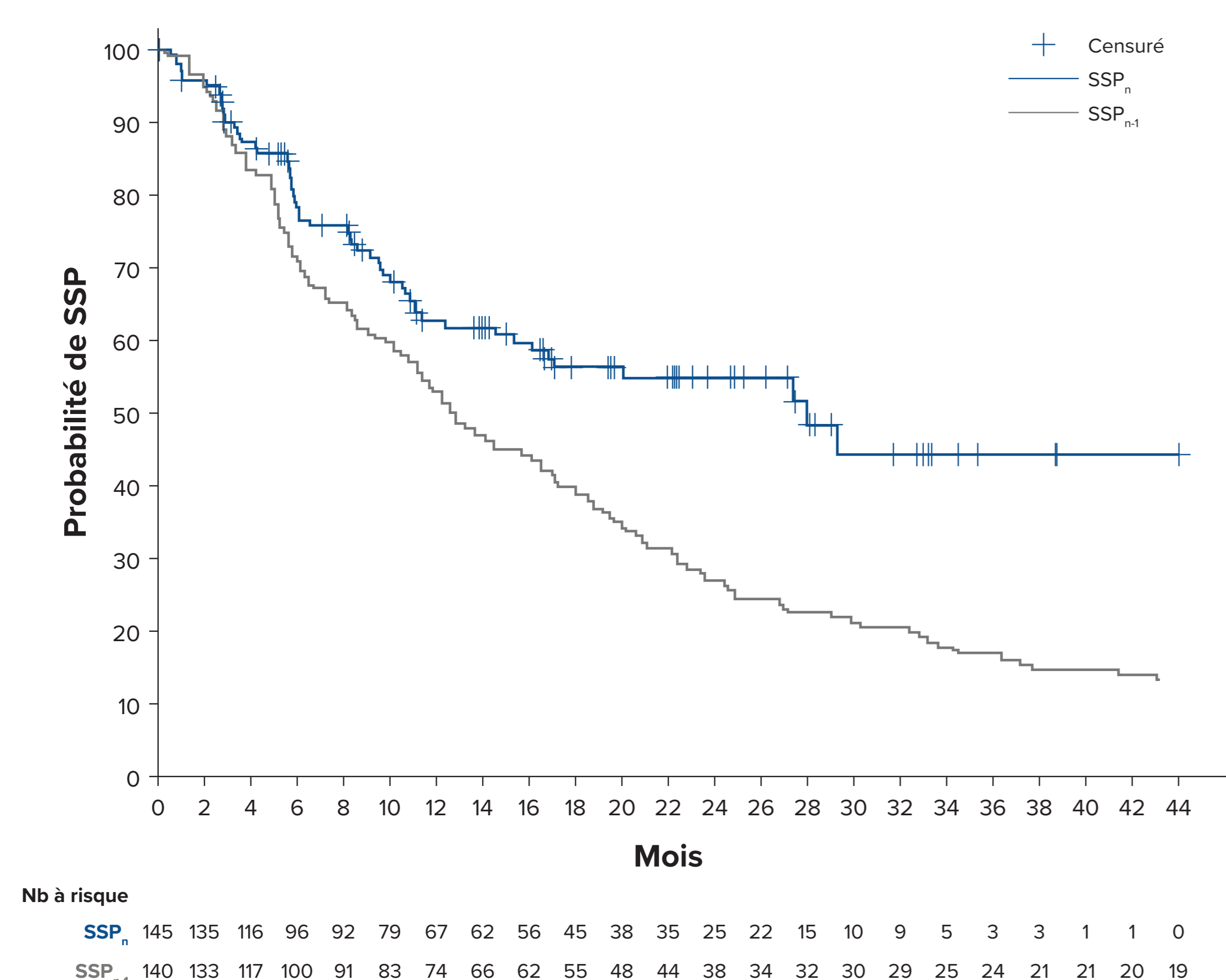
## RÉSULTATS

- Dans l'étude ROSEWOOD, 145 patients ont été randomisés dans le bras ZO et 72 dans le bras O
  - Les patients pour lesquels aucune donnée de SSP<sub>n-1</sub> n'était disponible ont été exclus de l'analyse du GMI (ZO : n = 5 ; O : n = 3)

### Analyse de la SSP

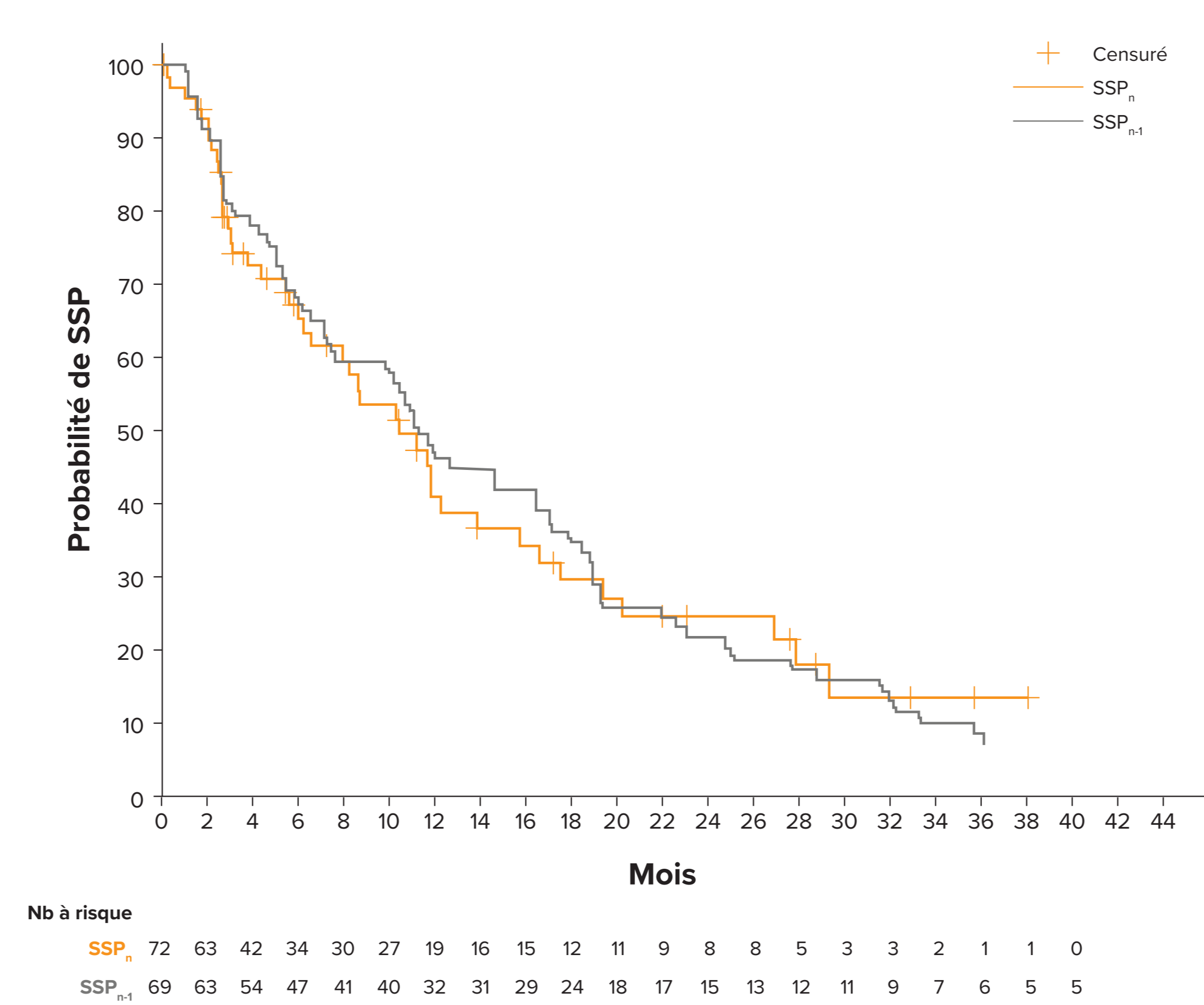
- Les analyses ont confirmé les précédentes observations : la SSP médiane avec ZO, mais pas avec O, était plus longue par rapport au traitement précédent (ZO : 28,0 vs 12,1 mois ; O : 10,4 vs 11,5 mois)
  - Dans le bras ZO, les courbes de SSP<sub>n</sub> et SSP<sub>n-1</sub> divergeaient précocement et la séparation était maintenue avec le temps (Figure 1)
  - Dans le bras O, aucune séparation n'a été observée entre les courbes de SSP<sub>n</sub> et SSP<sub>n-1</sub> (Figure 2)
- Les derniers traitements précédents les plus fréquents étaient les schémas contenant du rituximab (ZO : 69 % ; O : 60 %) et une immunochimiothérapie (ZO : 54 % ; O : 51 %)

Figure 1. Courbes KM de la SSP<sub>n</sub> et de la SSP<sub>n-1</sub> dans le bras ZO



KM : Kaplan-Meier ; SSP<sub>n</sub> : survie sans progression avec le traitement actuel en cours d'évaluation ; SSP<sub>n-1</sub> : survie sans progression avec le dernier traitement antérieur ; ZO : zanubrutinib + obinutuzumab.

Figure 2. Courbes de KM de la SSP<sub>n</sub> et de la SSP<sub>n-1</sub> dans le bras O

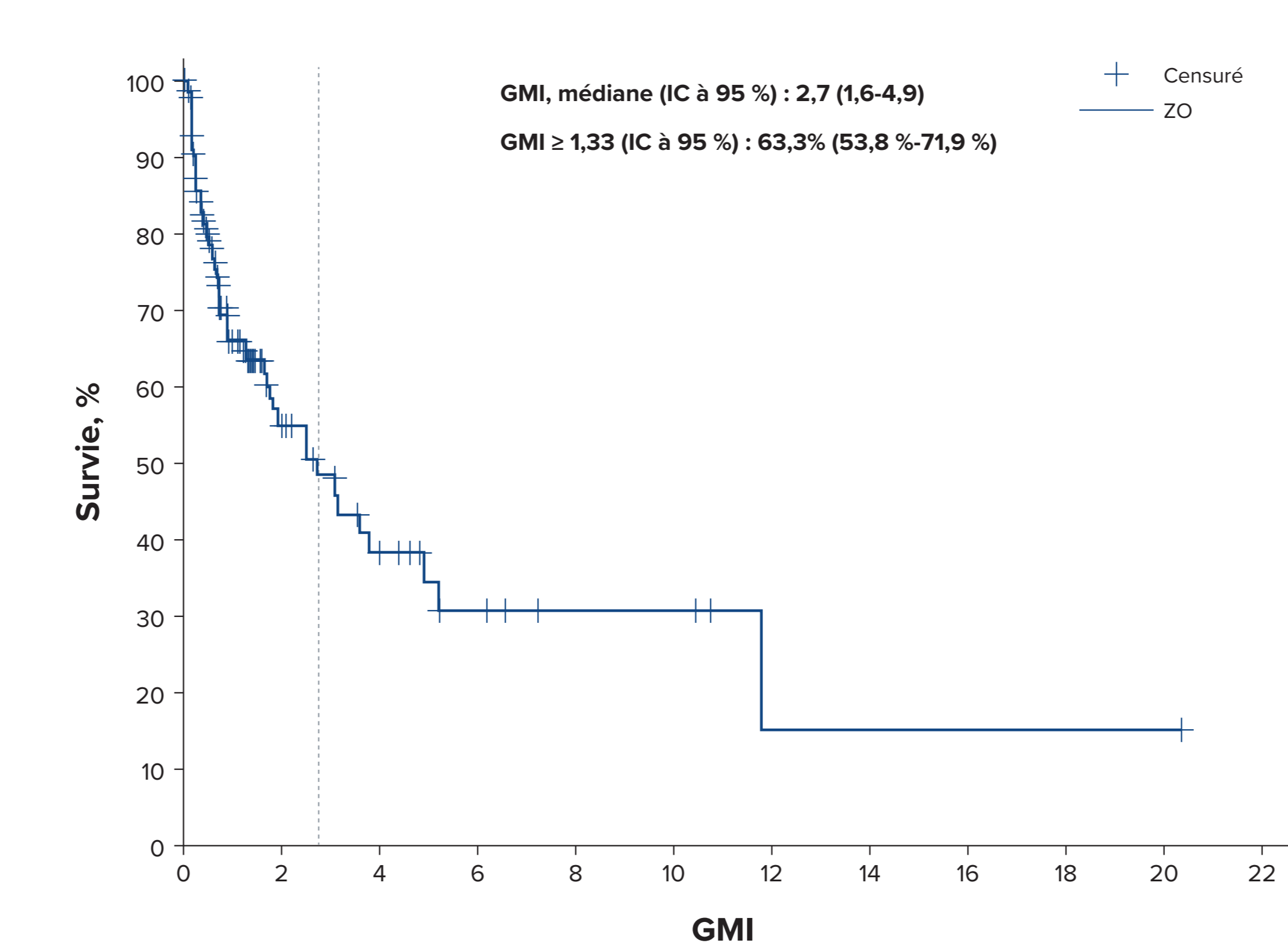


KM : Kaplan-Meier ; O : obinutuzumab ; SSP<sub>n</sub> : survie sans progression avec le traitement actuel en cours d'évaluation ; SSP<sub>n-1</sub> : survie sans progression avec le traitement précédent.

### Analyse du GMI dans la population globale

- Le GMI médian était de 2,7 (IC à 95 % : 1,6-4,9) dans le bras ZO (Figure 3)
- Dans le bras ZO, le GMI était ≥ 1,33 chez 63,3 % des patients (IC à 95 % : 53,8 %-71,9 %)

Figure 3. Analyse de KM du GMI dans le bras ZO

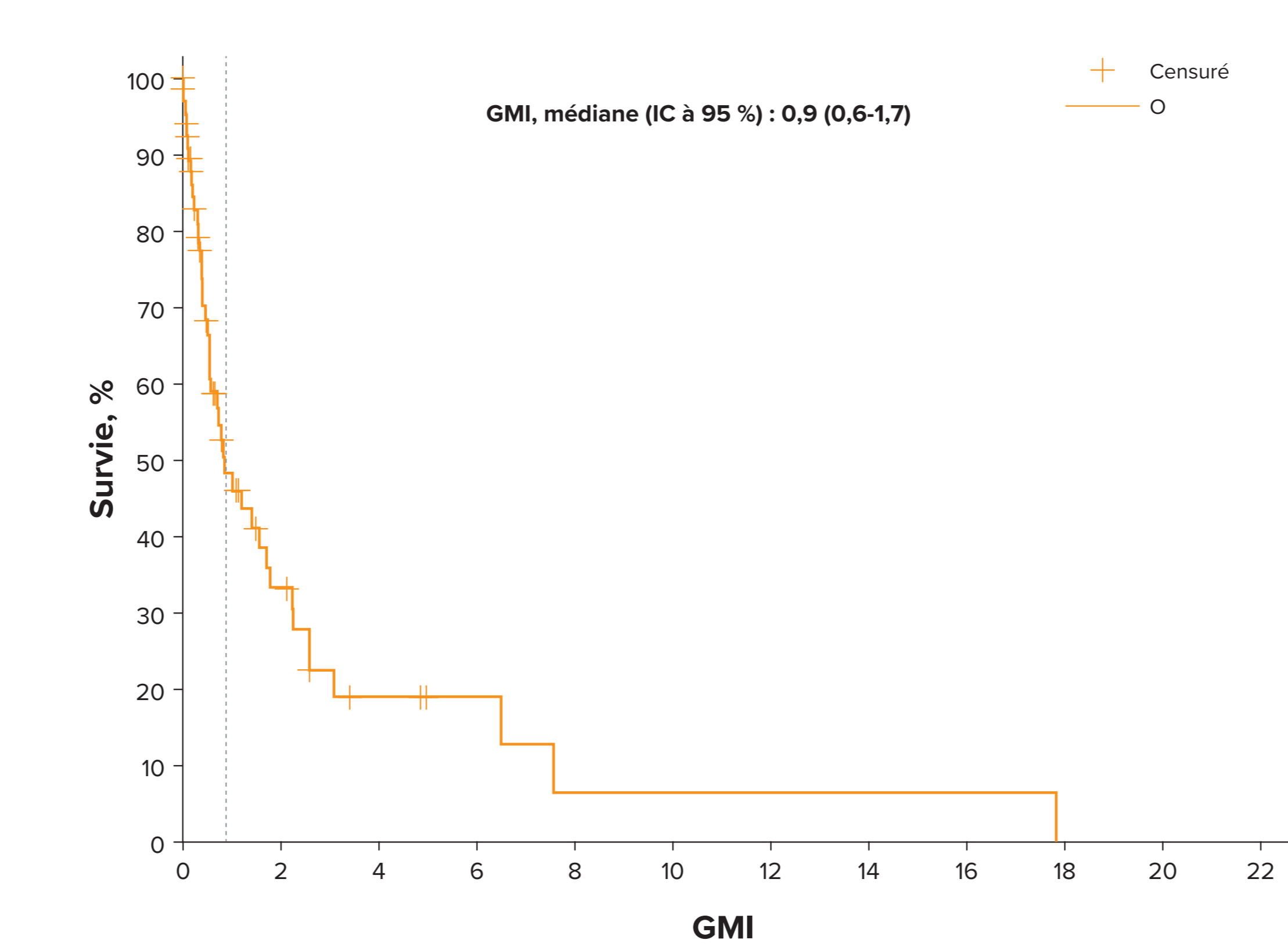


Nb à risque  
ZO 140 30 15 7 4 4 1 1 1 1 1 1 0

GMI : Growth Modulation Index ; KM : Kaplan-Meier ; ZO : zanubrutinib + obinutuzumab.

- Le GMI médian était de 0,9 (IC à 95 % : 0,5-1,7) dans le bras O (Figure 4)

Figure 4. Analyse de KM du GMI dans le bras O



Nb à risque  
O 69 13 5 3 1 1 1 1 1 1 0

GMI : Growth Modulation Index (indice de modulation de la croissance) ; KM : Kaplan-Meier ; O : obinutuzumab.

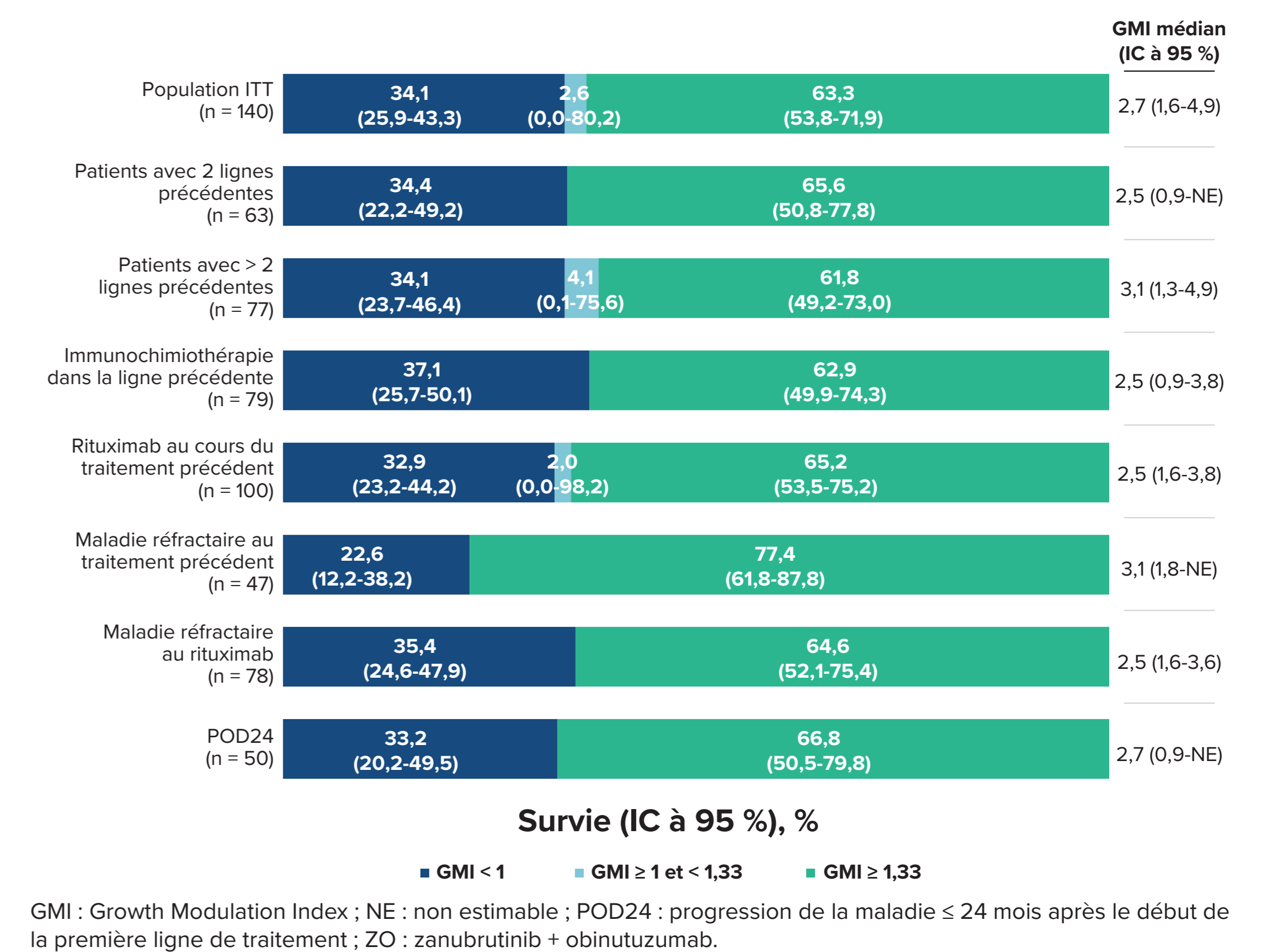
### Analyse du GMI dans les sous-groupes d'intérêt clinique dans le bras ZO

- Dans le bras ZO, le GMI médian et la distribution du GMI dans les sous-groupes d'intérêt sont montrés dans la Figure 5
- Dans tous les sous-groupes analysés, le GMI était ≥ 1,33 chez > 60 % des patients traités par ZO
  - Les patients du bras ZO avec 2 lignes de traitement précédentes (n = 63) avaient un GMI médian de 2,5 (IC à 95 % : 0,9-NE) avec 65,6 % des patients (IC à 95 % : 50,8 %-77,8 %) ayant un GMI ≥ 1,33 (Figure 6)
  - Les patients du bras ZO avec > 2 lignes de traitement précédentes (n = 77) avaient un GMI médian de 3,1 (IC à 95 % : 1,3-4,9) avec, pour 61,8 % des patients (IC à 95 % : 49,2 %-73,0 %), un GMI ≥ 1,33 (Figure 7)
  - Les patients ayant reçu une immunochimiothérapie comme dernier traitement (n = 79) avaient un GMI médian de 2,5 (IC à 95 % : 0,9-3,8) avec, pour 62,9 % des patients (IC à 95 % : 49,9 %-74,3 %), un GMI ≥ 1,33
  - Les patients ayant reçu des schémas contenant du rituximab comme dernier traitement (n = 100) avaient un GMI médian de 2,5 (IC à 95 % : 1,6-3,8) avec, pour 65,2 % des patients (IC à 95 % : 53,5 %-75,2 %), un GMI ≥ 1,33
  - Les GMI médians chez les patients atteints d'une maladie réfractaire à leur ligne de traitement la plus récente (n = 47) et d'une maladie réfractaire au rituximab (n = 78) étaient de 3,1 (IC à 95 % : 1,8-NE) et de 2,5 (IC à 95 % : 1,6-3,6), respectivement, avec des GMI ≥ 1,33 chez 77,4 % (IC à 95 % : 61,8 %-87,8 %) et 64,6 % (IC à 95 % : 52,1 %-75,4 %) des patients
  - Chez les patients avec POD24 (n = 50), le GMI médian était de 2,7 (IC à 95 % : 0,9-NE) et 66,8 % (IC à 95 % : 50,5 %-79,8 %) avaient un GMI ≥ 1,33

## CONCLUSIONS

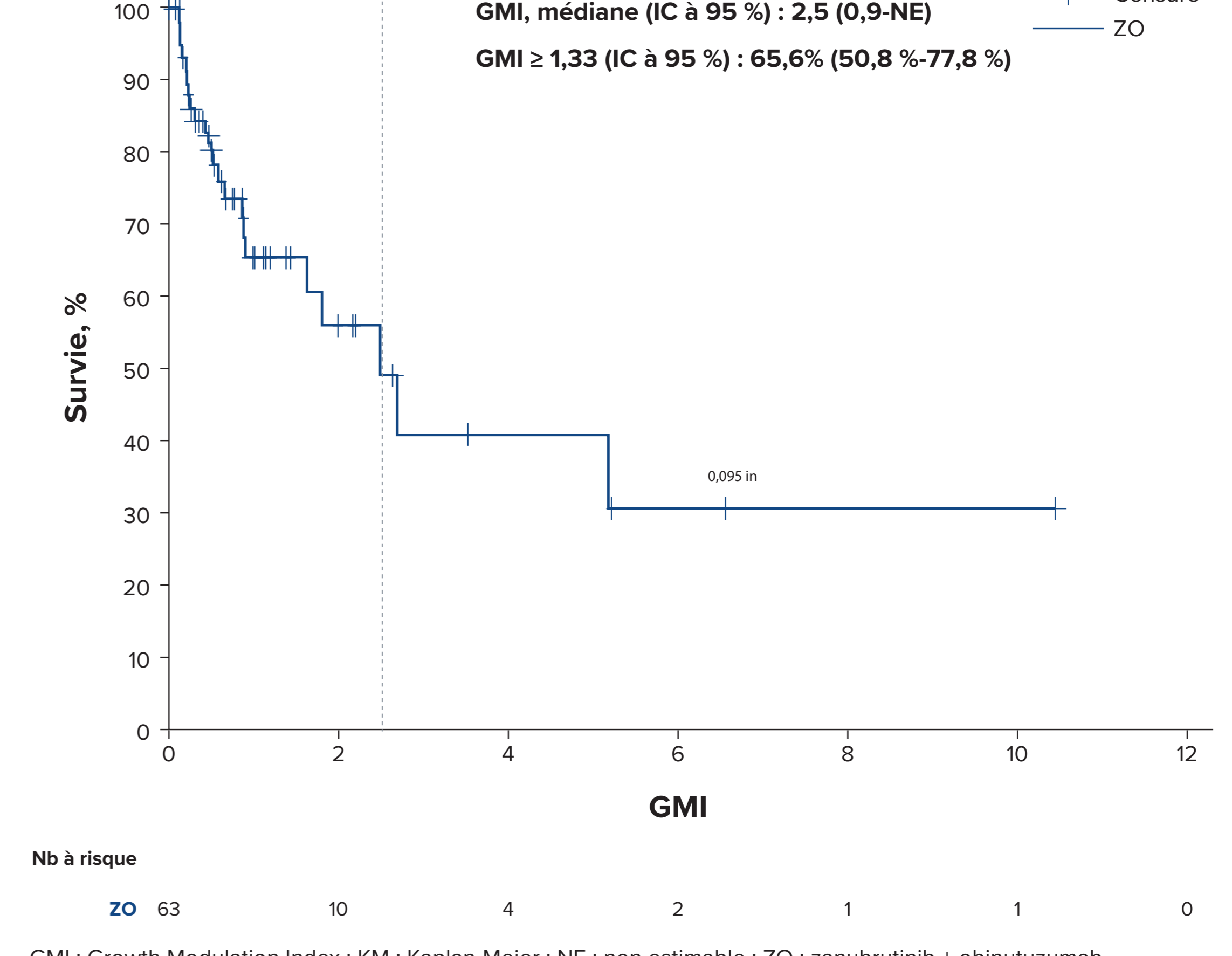
- Cette analyse post hoc du GMI dans l'étude ROSEWOOD a permis de générer des données d'efficacité comparatives pour ZO dans le LF R/R en utilisant chaque patient comme son propre contrôle
- La majorité des patients atteints de LF R/R recevant ZO ont obtenu une amélioration significative de la SSP par rapport à la SSP avec leur dernier traitement précédent, indépendamment du nombre de traitements préalables
  - Le GMI était ≥ 1,33 chez > 60 % des patients dans la population totale et dans l'ensemble des sous-groupes d'intérêts cliniques analysés dans le bras ZO
  - Le GMI médian de 2,7 dans le bras ZO était plus de deux fois supérieur au seuil de 1,33 établissant une activité clinique significative par rapport au traitement précédent
- Ces données confirment les résultats de ZO dans le LF R/R

Figure 5. Analyse de sous-groupe du GMI dans le bras ZO



GMI : Growth Modulation Index ; NE : non estimable ; POD24 : progression de la maladie ≤ 24 mois après le début de la première ligne de traitement ; ZO : zanubrutinib + obinutuzumab.

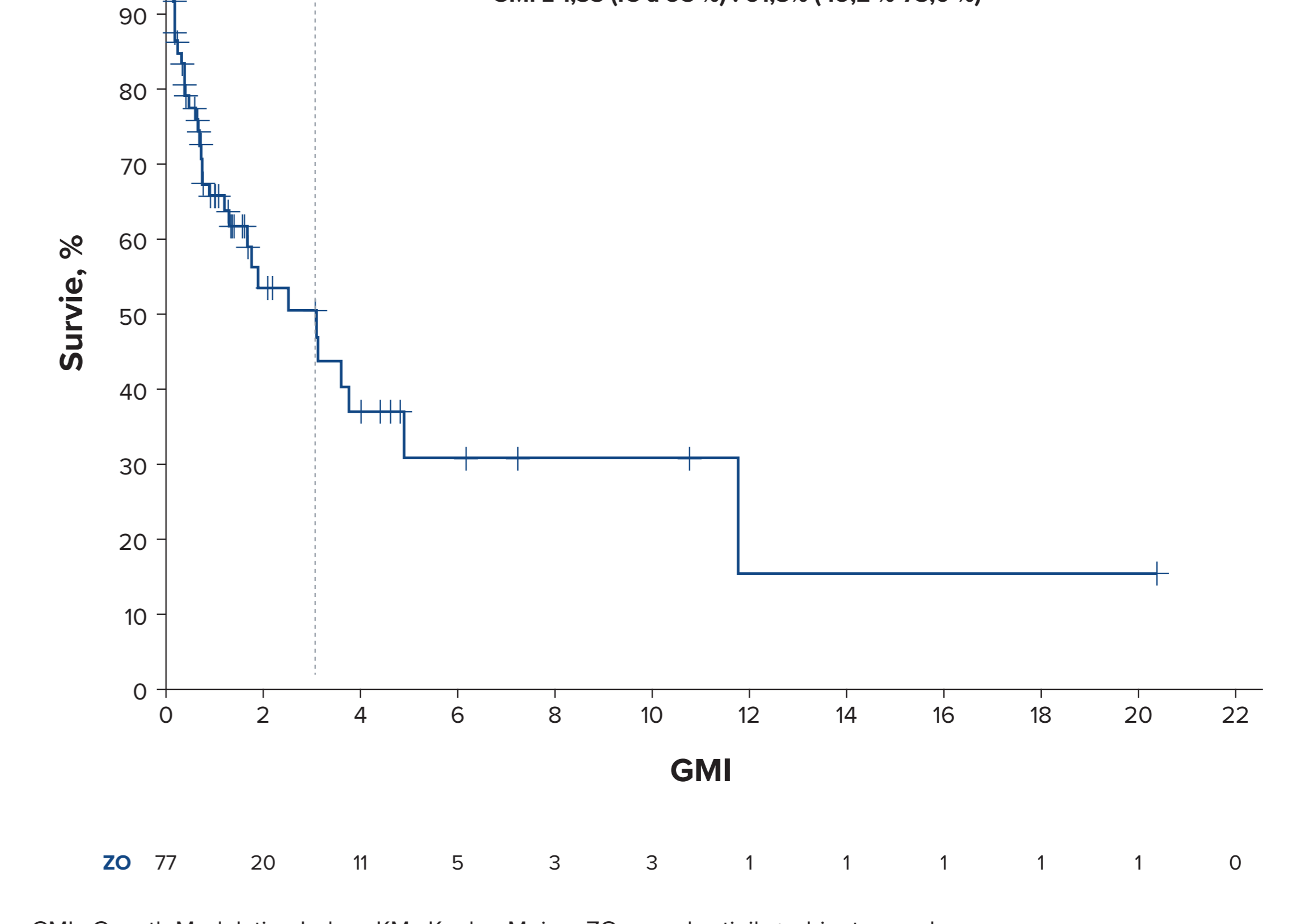
Figure 6. Courbe de KM du GMI chez des patients avec 2 lignes de traitement précédentes dans le bras ZO



Nb à risque  
ZO 63 10 4 2 1 1 0

GMI : Growth Modulation Index ; KM : Kaplan-Meier ; NE : non estimable ; ZO : zanubrutinib + obinutuzumab.

Figure 7. Courbe de KM du GMI chez des patients avec > 2 lignes de traitement précédentes dans le bras ZO



Nb à risque  
ZO 77 20 11 5 3 3 1 1 1 1 1 1 0

GMI : Growth Modulation Index ; KM : Kaplan-Meier ; ZO : zanubrutinib + obinutuzumab.

## RÉFÉRENCES

- Carbone A, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:83-102.
- Zinzani PL, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41:5107-5117.
- Penel N, et al. *Ann Oncol*. 2013;24:537-542.
- Italiano A, et al. *Cancers*. 2020;12:3246-3255.
- Cousin S, et al. *Ann Oncol*. 2013;24:2681-2685.

## 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. Nous souhaitons également remercier Adam Greenbaum pour son aide dans l'élaboration de cette présentation. BeiGene, Ltd, était le promoteur de cette étude. La rédaction médicale a été réalisée par Shanen Perumal, PhD, de Nucleus Global, une société d'Inizio, et soutenue par BeiGene.

## DIVULGATIONS

**KB** : Honoraires : Takeda, BeiGene, Kite/Gilead ; Rôle de consultant ou de conseil : BeiGene, Takeda ; Financement de la recherche : Takeda ; Déplacements, hébergement, frais : Takeda, Lilly, Pierre Fabre. **JT** : Financement de la recherche : BeiGene, BMS, Cellectar, Roche. **PLZ** : Honoraires et bureau des conférenciers : Kyowa Kirin, Roche, AbbVie, BeiGene, BMS, Gilead, Novartis, Incyte, Sobi. **SL** : Emploi, possibilité de détenir des actions, frais de déplacement, d'hébergement ou frais : BeiGene. **RD** : Emploi et possibilité de détenir des actions : BeiGene. **LD** : Emploi et possibilité de détenir des actions : BeiGene. **DW** : Emploi et possibilité de détenir des actions : BeiGene. **LD** : Emploi, possibilité de détenir des actions, frais de déplacement, d'hébergement ou frais : BeiGene.