

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

Authors: Emmanuelle Ferrant,¹ Mazyar 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. Sharman,¹⁶

Affiliations : 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, Texas, 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

ABSTRACT

Introduction : Malgré une sélectivité plus élevée d'acalabrutinib (inhibiteur de la BTK (BTKi) de deuxième génération) par rapport à ibrutinib (BTKi de première génération), 15 à 23 % des patients ont arrêté acalabrutinib en raison des effets indésirables (EI) dans les essais cliniques. Zanubrutinib est un BTKi sélectif de deuxième génération conçu pour améliorer la tolérance en minimisant les liaisons hors cible. Dans l'étude de phase 2 en cours BGB-3111-215 (NCT04116437), le zanubrutinib a démontré une tolérance acceptable chez les patients intolérants à ibrutinib et/ou à acalabrutinib. Les résultats mis à jour chez les patients intolérants à acalabrutinib sont rapportés ici.

Méthodes : Les patients éligibles atteints d'une leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire (LLC/cLL), d'une macroglobulinémie de Waldenström (MW), d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) ou d'un lymphome de la zone marginale (LZM) présentant une intolérance à acalabrutinib comme définie au protocole, ont reçu zanubrutinib à 160 mg deux fois par jour ou à 320 mg une fois par jour. Les patients présentant une progression de la maladie (PM) sous BTKi antérieur ont été exclus. La tolérance, l'efficacité et la récurrence des EI à l'acalabrutinib ont été évaluées.

Résultats : Au 1er mai 2024, 35 patients intolérants à acalabrutinib ont reçu zanubrutinib (LLC/cLL, n=27 ; MW, n=4 ; LCM, n=2 ; LZM, n=2). L'âge médian était de 71 ans (intervalle : 51-87 ans) ; l'exposition médiane au zanubrutinib était de 14,8 mois (intervalle : 0,1-43,8 mois) ; le suivi médian était de 18,9 mois (intervalle : 0,1-43,8 mois). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 2 (intervalle : 1-6) ; 14 patients (40 %) ont également reçu un traitement antérieur par ibrutinib. L'exposition cumulée médiane à acalabrutinib était de 5,7 mois (intervalle : 0,2-68,6 mois). Onze patients ont arrêté zanubrutinib (EI, n=5 ; décision du médecin, n=3 ; PM, n=2 ; retrait, n=1) et 24 sont toujours sous traitement. Au total, 48 EI liés à acalabrutinib ont été signalés chez 35 patients, le plus souvent arthralgie (n=7) ; myalgie (n=6) ; céphalées (n=5) ; éruption cutanée (n=4) ; diarrhée, fatigue et hémorragie (n=3 chacun). Trente-trois EI liés à acalabrutinib (69 %) ne sont pas réapparus sous zanubrutinib, soit 23 patients (66 %) n'ayant présenté aucune récurrence d'EI liés à acalabrutinib. Quinze événements (31 %) sont réapparus (8 à un grade inférieur, 7 au même grade, 0 à un grade supérieur) et

3 patients ont arrêté le traitement en raison d'une récurrence (myalgie, éruption cutanée et diarrhée ; de même grade). Sur les 4 patients ayant présenté le même EI avec les traitements antérieurs : ibrutinib et acalabrutinib, 2 (fibrillation auriculaire et hémorragie) n'ont pas récidivé avec zanubrutinib et 2 (diarrhée : grade 3 avec ibrutinib, grade 2 avec acalabrutinib ; douleur dans les extrémités : grade 2 avec ibrutinib et acalabrutinib) ont eu une récurrence au grade 1 avec zanubrutinib. Chez 32 patients évaluable pour l'efficacité, le taux de réponse globale était de 93,8 % : dont 13 (40,6 %) présentaient une maladie stable et 17 (53,1 %) une meilleure réponse.

Conclusions : Zanubrutinib a démontré une tolérance et un bénéfice en termes d'efficacité chez les patients intolérants à acalabrutinib. Avec une durée médiane d'exposition plus longue sous zanubrutinib que sous acalabrutinib (14,8 vs 5,7 mois), la majorité des patients (66 %) n'ont pas présenté de récurrence d'EI liés à acalabrutinib sous zanubrutinib. Le relais de traitement par zanubrutinib a maintenu ou amélioré l'efficacité chez 93,8 % des patients évaluable. Le passage au zanubrutinib peut être une option thérapeutique pour les patients intolérants à acalabrutinib. Le recrutement et le suivi de l'étude sont en cours.