

Mutations acquises chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute/réfractaire ayant progressé dans l'étude ALPINE

Emmanuelle Ferrant,¹ Jennifer R. Brown,² Jessica Li,³ Barbara F. Eichhorst,⁴ Nicole Lamanna,⁵ Susan M. O'Brien,⁶ Constantine S. Tam,⁷ Luqui Qiu,⁸ Ruiqi Huang,⁹ Yang Shi,¹⁰ Adam Idoine,³ Tommi Salmi,¹¹ Aileen Cohen,³ Mazyar Shadman¹²

¹Département Hématologie, CHU de Lyon-Sud, France; ²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; ³BeiGene USA, Inc, San Mateo, CA, USA; ⁴Department of Internal Medicine, University of Cologne, Center for Integrated Oncology Aachen Bonn Köln Düsseldorf, Cologne, Germany; ⁵Columbia University, New York, NY, USA; ⁶University of California, Irvine, Irvine, CA, USA; ⁷Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, VIC, Australia; ⁸Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin, China; ⁹BeiGene (Shanghai) Co, Ltd, Shanghai, China; ¹⁰BeiGene (Beijing) Co, Ltd, Beijing, China; ¹¹BeiGene International GmbH, Basel, Switzerland; ¹²Fred Hutchinson Cancer Center, University of Washington School of Medicine, Seattle, WA, USA

Introduction: Les patients traités pour une LLC par inhibiteurs covalents de la tyrosine kinase de Bruton (BTKic) risquent de développer une résistance au médicament induisant une progression de la maladie (PM) ; les mutations du site de liaison des BTKic (C481) sont les plus fréquentes. Un séquençage de nouvelle génération (SNG) sur des échantillons de patients ayant progressé sous zanubrutinib ou ibrutinib dans l'étude de phase 3 ALPINE, a été réalisé pour évaluer la résistance aux BTKic (NCT03734016).

Patients and méthodes: La pharmacodynamique (selon Hallek et al. *Blood*. 2008) a été déterminée par un examen indépendant (n = 139) et/ou l'investigateur (n = 132) ; 57 patients (zanubrutinib, n = 26 ; ibrutinib, n = 31) ont été prélevés (suivi médian : zanubrutinib, 25,4 mois ; ibrutinib, 28,1 mois). Des prélèvements sanguins ont été effectués en début d'étude, pendant, ou à la fin du traitement et avant le commencement d'un nouveau traitement chez des patients sans transformation de Richter (zanubrutinib, n = 24 ; ibrutinib, n = 28). Un panel de SNG de 106 gènes comprenant 27 gènes présumés liés à la LLC (gènes moteurs) a été utilisé (mutations *BTK* et *PLCG2*, fréquence des variants alléliques [VAF] ≥ 0,25 % ; tous les autres gènes : mutations pathogènes, VAF ≥ 1 %). Les anomalies chromosomiques initiales ont été évaluées.

Results: Aucune mutation de *BTK* détectée au début de l'étude. Neuf patients ont acquis des mutations *BTK/PLCG2* : 8 mutations *BTK* (zanubrutinib, n = 5 ; ibrutinib, n = 3) ; 2 mutations *PLCG2* (toutes dans le bras ibrutinib ; un patient avec une mutation *BTK* et *PLCG2*). Sur les 18 variants nucléotidiques uniques (SNU) de *BTK*, 77,8 % (zanubrutinib, n = 11 ; ibrutinib, n = 3) étaient au niveau du site de liaison C481 ; 3 patients/24 sous zanubrutinib ont présenté des mutations de *BTK* non-C481. La durée médiane du traitement était plus courte chez les patients sans mutation *BTK* acquise (zanubrutinib : n = 19, 16,8 mois ; ibrutinib : n = 25 ; 15,9 mois) comparé aux patients ayant acquis une mutation *BTK* (zanubrutinib : n = 5 ; 29,7 mois ; ibrutinib : n = 3 ; 30,8 mois).

En début d'étude des mutations de 18/27 gènes moteurs ont été observées chez 48 patients/52 ; plus fréquemment : *NOTCH1* (n = 21), *TP53* (n = 19), *BRAF* (n = 10), *SF3B1* (n = 8) et *ATM* (n = 8). Vingt-trois patients avaient des aberrations du nombre de copies (ANC) de 9 gènes moteurs sur 27 ; les plus fréquentes : *CCND2* (n = 10), *ATM* (n = 8), *TP53* (n = 6) et *KMT2D* (n = 6). Six patients ont acquis des mutations SNU (zanubrutinib : *TP53* et *XPO1* chez un patient ; ibrutinib : *TP53*, *SETD2*, *SF3B1* [chacun n = 1], *ASXL1* chez 2 patients). Dix patients ont acquis des mutations de ANC des gènes moteurs (les plus fréquentes : *KRAS* [zanubrutinib, n = 3] ; *NRAS* [ibrutinib, n = 2] ; *CDKN1B* [zanubrutinib, n = 2 ; ibrutinib, n = 1] ; *BIRC3* [ibrutinib, n = 2]). Les mutations acquises des gènes moteurs n'étaient pas associées au del(17p), à la mutation IGHV ou au statut du caryotype complexe.

Conclusion: Sur 52 patients, 82,6 % n'ont pas acquis de mutations de *BTK/PLCG2*. Ces données laissent penser que les mutations acquises de *BTK* et/ou *PLCG2* ne sont pas les seuls facteurs à l'origine de la pharmacodynamique dans cette population. Étant donné la faible incidence des mutations non-C481 chez les patients présentant une pharmacodynamique dans l'étude ALPINE, les patients LLC traités par BTKci restent probablement sensibles aux autres thérapies ciblant BTK.