

Résultats à ≥ 1 an chez les patients ayant reçu zanubrutinib après un traitement par ibrutinib dans l'étude ASPEN

Olivier Tournilhac,¹ Ramon Garcia-Sanz,² Roger Owen,³ Wojciech Jurczak,⁴ Meletios Dimopoulos,⁵ Helen McCarthy,⁶ Gavin Cull,⁷ Stephen Opat,⁸ Jorge J. Castillo,⁹ Marie José Kersten,¹⁰ Bjorn Wahlin,¹¹ Sebastian Grosicki,¹² Radha Prathikanti,¹³ Tian Tian,¹³ Heather Allewelt,¹³ Aileen Cohen,¹³ Constantine Tam¹⁴

CHU de Clermont-Ferrand, Cellular Therapy and Clinical Hematology Department, Clermont-Ferrand, France,¹ Hospital Universitario de Salamanca, Department of Hematology, Salamanca, Spain,² St. James's University Hospital, Department of Hematology, Leeds, England,³ MSC National Research Institute of Oncology, Department of Clinical Oncology, Krakow, Poland,⁴ General Hospital of Athens-Alexandra, Department of Clinical Therapeutics, Llisia, Greece,⁵ Royal Bournemouth Hospital, Department of Hematology, Bournemouth, England,⁶ Sir Charles Gairdner Hospital, Department of Hematology, Nedlands, Australia,⁷ Monash Health, Clinical Haematology Unit, Clayton, Victoria, Australia,⁸ Dana-Farber Cancer Institute, Department of Clinical Oncology, Boston, United States,⁹ Amsterdam University Medical Centers, Location University of Amsterdam, Department of Hematology, Amsterdam, Netherlands,¹⁰ Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Department of Medicine, Solna, Sweden,¹¹ Silesian Medical University, Department of Hematology and Cancer Prevention, School of Public Health, Katowice, Poland,¹² BeiGene USA, Inc, Hematology Clinical Development, San Mateo, CA, United States,¹³ Alfred Hospital and Monash University, Division of Hematology and Oncology, Melbourne, Victoria, Australia¹⁴

Introduction : L'étude ASPEN (NCT03053440) a comparé deux inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK), zanubrutinib et ibrutinib, chez des patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) avec une mutation du gène *MYD88*. L'étude LTE1 (NCT04170283) est une étude d'extension à long terme du zanubrutinib. Nous rapportons ici les résultats cliniques à ≥ 1 an des patients traités par zanubrutinib ayant rejoint l'étude LTE1 après un traitement par ibrutinib dans l'étude ASPEN.

Méthodes : Lors de l'inclusion dans LTE1, les patients traités par ibrutinib dans ASPEN ont débuté zanubrutinib à une posologie de 320 mg/jour. La réponse au traitement a été évaluée tous les 6 mois à l'aide des critères d'Owen modifiés, l'investigateur s'assurant de l'« absence de signe de progression de la maladie ». Les résultats de sécurité et d'efficacité ont été analysés *ad hoc*.

Résultats : Entre le 26/06/2020 et le 23/06/2022, 47 patients traités par ibrutinib dans ASPEN ont été inclus dans LTE1 ; la plupart (79 %) présentaient une MW en rechute/réfractaire lors de l'inclusion dans ASPEN. Dans LTE1, l'âge médian était de 73 ans ; le délai entre l'interruption de l'ibrutinib dans ASPEN et l'instauration du zanubrutinib dans LTE1 était de 0,07 mois.

Au 23/06/2023, 40 patients (85 %) étaient toujours sous zanubrutinib, avec une durée médiane de traitement de 15,3 mois. La durée médiane de traitement antérieur par ibrutinib était de 50,4 mois. Dans LTE1, des événements indésirables liés au traitement (EIT) de grade ≥ 3/graves sont survenus chez 23 %/13 % des patients ; les infections (6,4 % ; tous des cas de COVID-19) étaient les seuls EIT de grade ≥ 3 affectants > 2 patients ; aucun EIT grave n'a affecté > 2 patients. La plupart des EIT d'intérêt particulier pour les iBTK survenus sous ibrutinib n'ont pas été prolongés ou aggravés après la transition vers zanubrutinib (exceptions : infections [n = 3, toutes dues à la COVID-19], anémie [n = 1] et neutropénie [n = 1]). Six des 7 patients ayant présenté des EI cardiovasculaires (8 événements) dans LTE1 avaient présenté au moins 1 EI cardiovasculaire lié à ibrutinib dans l'étude ASPEN. Aucune aggravation ou nouveau cas d'hypertension n'est survenu après la transition vers zanubrutinib. Il n'y a eu aucune récurrence ou aggravation de cas de fibrillation ou flutter auriculaire ; 1 nouveau cas de fibrillation auriculaire est survenu (LTE1 au jour 12) chez un patient ayant des antécédents cardiovasculaires et une péricardite concomitante

(LTE1 au jour 10). Aucun EIT cardiovasculaire n'a été fatal dans LTE1. Deux décès sont survenus, tous deux liés au COVID-19. La meilleure réponse globale (MRG) dans LTE1 est restée inchangée chez 34 patients (72 %) et elle s'est améliorée chez 10 patients (21 %) par rapport à la dernière évaluation de la réponse à ibrutinib dans ASPEN. La variation médiane de l'IgM monoclonale était de -36 mg/dl, l'IgM monoclonale ayant été stable ou diminuée chez 29 patients (73 %) entre la dernière évaluation de la réponse dans ASPEN et la MRG dans LTE1.

Conclusion : Suite à une durée médiane de traitement par ibrutinib de 50,4 mois, la plupart des EIT d'intérêt pour les iBTK apparus sous ibrutinib ne sont pas réapparus ni ne se sont aggravés après la transition vers zanubrutinib, délivré ensuite pour une durée médiane de 15 mois. La réponse s'est maintenue ou améliorée chez 96 % (n = 44/46) des patients évaluables pour l'efficacité. Bien que limitées, ces données suggèrent que la transition des patients atteints de MW tolérant ibrutinib vers zanubrutinib ne compromet pas la sécurité ou l'efficacité.