

Zanubrutinib chez des patients intolérants à l'acalabrutinib atteints d'hémopathies lymphoïdes B

Loic Ysebaert,¹ Mazyar Shadman,² Ian W. Flinn,³ Edwin C. Kingsley,⁴ Benjamin Freeman,⁵ Moshe Y. Levy,⁶ Charles M. Farber,⁷ James D'Olimpio,⁸ Jennifer L. Cultrera,⁹ Ben Zhang,¹⁰ Rocco J. Crescenzo,¹¹ Adam Idoine,¹¹ Xiaoping Zhang,¹¹ Kunthel By,¹¹ Jeff P. Sharman,¹²

Department of Hematology, University Cancer Institute of Toulouse Oncopole, Toulouse, France,¹ Fred Hutchinson Cancer Research Center, University of Washington, Clinical Research Division, Seattle, WA, USA,² Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Department of Medical Oncology, Nashville, TN, USA,³ Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Department of Medical Oncology, Las Vegas, NV, USA,⁴ Summit Medical Group, Hematology and Medical Oncology, Florham Park, NJ, USA,⁵ Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center, Hematology and Medical Oncology, Dallas, TX, USA,⁶ Atlantic Hematology Oncology, Morristown Medical Center, Hematology and Medical Oncology, Morristown, NJ, USA,⁷ Clinical Research Alliance, Department of Clinical Research, Westbury, NY, USA,⁸ Florida Cancer Specialists & Research Institute, Hematology and Oncology, Leesburg, FL, USA,⁹ Minnesota Oncology Clinic, Medical Oncology and Hematology, Burnsville, MN, USA,¹⁰ BeiGene (Beijing) Co, Ltd, Beijing, China, and BeiGene USA, Inc, Hematology Clinical Development, San Mateo, CA, USA,¹¹ Willamette Valley Cancer Institute and Research Center, Medical Oncology and Hematology, Eugene, OR, USA,¹²

Introduction : Les événements indésirables (EI) peuvent limiter l'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) chez les patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B. Le zanubrutinib, iBTK de nouvelle génération, a été conçu pour maximiser la tolérance en minimisant la liaison à des tyrosines kinases « hors cible ». Les résultats de l'étude de phase 2 en cours BGB-3111-215 (NCT04116437) ont montré que le zanubrutinib a une tolérance acceptable chez les patients intolérants à l'ibrutinib et/ou à l'acalabrutinib. Ici, les résultats de tolérance et d'efficacité mis à jour dans la population intolérante à l'acalabrutinib sont rapportés.

Méthodes : Les patients éligibles atteints de leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire (LLC/LL), de macroglobulinémie de Waldenström (MW), de lymphome à cellules du manteau (LCM) ou de lymphome de la zone marginale (LZM) présentant une intolérance à l'acalabrutinib définie par le protocole, ont reçu 160 mg de zanubrutinib deux fois par jour ou 320 mg une fois par jour. Les patients dont la maladie avait progressé avec un traitement antérieur par iBTK étaient exclus. L'efficacité et la sécurité, y compris la récurrence des événements d'intolérance à l'acalabrutinib, ont été évaluées.

Résultats : Au 15 mai 2023, 27 patients avaient reçu zanubrutinib (LLC/LL, n=19 ; MW, n=4 ; LCM, n=2 ; LZM, n=2). L'âge médian était de 73 ans (51-87), la durée médiane du traitement était de 11,4 mois (0,5-32,2), et le suivi médian était de 12,4 mois. Le nombre médian de ligne de traitement antérieur était de 2 (1-6), et 13 patients (48 %) avaient déjà reçu ibrutinib en plus d'acalabrutinib. L'exposition médiane à acalabrutinib était de 5,4 mois (0,5-33,7). Sept patients ont arrêté zanubrutinib (EI, n=2 ; décision du médecin, n=2 ; retrait par le patient, n=2 ; progression de la maladie, n=1) ; 20 sont restés sous traitement. Quarante événements d'intolérance à acalabrutinib sont survenus chez les 27 patients, le plus fréquemment : arthralgies (n=6), céphalées (n=5), myalgies (n=5), diarrhées (n=3) et éruptions cutanées (n=3). Vingt-huit événements d'intolérance à acalabrutinib (70 %) chez 17 patients (63 %) n'ont pas récidivé avec zanubrutinib. Douze événements (30 %) sont réapparus (grade inférieur, n=5 ; grade identique, n=7 ; aucun à un grade supérieur). Deux patients ont arrêté le traitement en raison d'une récurrence d'EI (myalgies et diarrhées ; toutes deux de même grade). Sur 3 patients ayant présenté le même événement d'intolérance sous ibrutinib puis acalabrutinib, 2 (1 fibrillation auriculaire et 1 douleur dans les extrémités) n'ont pas présenté de récurrence avec zanubrutinib, et 1 (diarrhée de grade 3 (ibrutinib) puis de grade 2 (acalabrutinib)) a présenté une récurrence de

moindre grade (grade 1) avec zanubrutinib. Sur les 25 patients évaluable pour l'efficacité sous zanubrutinib, 16 (64 %) ont obtenu une meilleure réponse qu'avec acalabrutinib.

Conclusions : Avec une exposition médiane au zanubrutinib de 6 mois plus longue que l'exposition cumulée à acalabrutinib avant l'arrêt (11,4 mois contre 5,4 mois, respectivement), 17 patients (63 %) n'ont pas présenté de récurrence des événements d'intolérance à acalabrutinib, et la maladie est restée bien ou mieux contrôlée chez 24 des 25 patients évaluable pour l'efficacité, ce qui suggère que les patients intolérants à acalabrutinib peuvent maintenir leur bénéfice clinique en passant au zanubrutinib.