

## À PROPOS DE L'AUTEURE



**Anthea Peters, MD**

La D<sup>re</sup> Anthea Peters est hématologue au Cross Cancer Institute d'Edmonton en Alberta, et professeure agrégée au Département d'oncologie de l'Université de l'Alberta. Elle a complété son doctorat en médecine à l'Université de la Saskatchewan et sa résidence en médecine interne à l'Université de l'Alberta. Elle a effectué sa formation en hématologie, ainsi qu'un stage postdoctoral en lymphome à l'Université de Calgary. Ses intérêts cliniques et de recherche sont centrés sur le lymphome et la leucémie lymphoïde chronique (LLC), avec un intérêt particulier pour les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation. Elle est actuellement responsable clinique du lymphome et de la LLC pour le nord de l'Alberta.

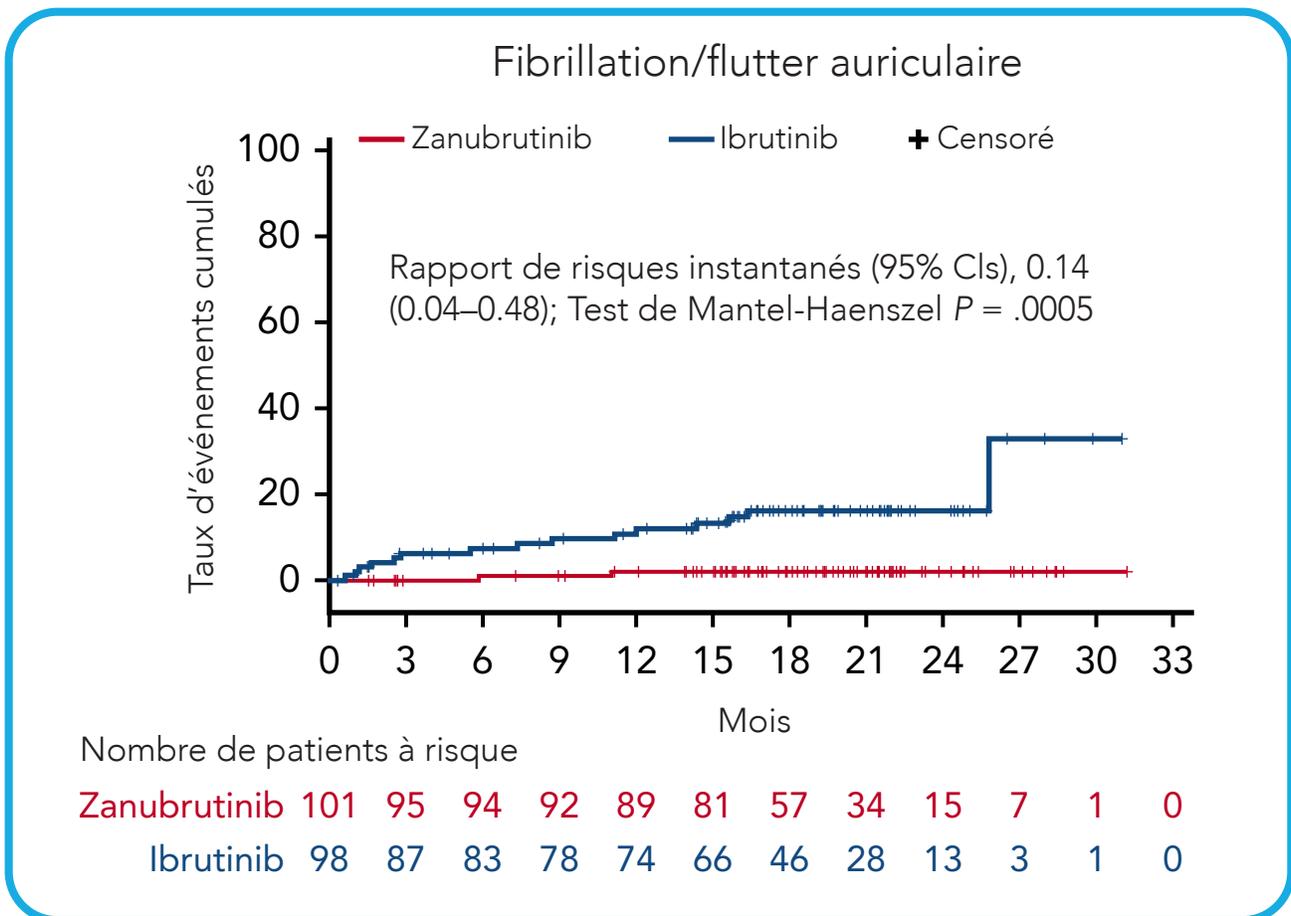
## INNOCUITÉ ET TOLÉRABILITÉ DES INHIBITEURS DE LA TYROSINE KINASE DE BRUTON DANS LE TRAITEMENT DE LA MACROGLOBULINÉMIE DE WALDENSTRÖM

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B indolent caractérisé par des cellules B malignes qui produisent une protéine monoclonale IgM. À l'instar des autres LNH à cellules B indolents, un traitement est indiqué lorsque les patients sont symptomatiques avec une lymphadénopathie, une splénomégalie ou présentent des cytopénies préjudiciables, mais une hyperviscosité et d'autres complications liées à la gammopathie peuvent exceptionnellement rendre le traitement nécessaire<sup>1</sup>. Au Canada, la chimio-immunothérapie à base de bendamustine et de rituximab (BR) constitue à l'heure actuelle l'association thérapeutique privilégiée pour les patients atteints de MW n'ayant jamais reçu de traitement, en raison d'un profil d'efficacité et de toxicité supérieur à celui du rituximab plus CHOP<sup>2</sup> et d'un schéma thérapeutique à durée fixe<sup>3</sup>. La disponibilité des inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) a transformé le paysage thérapeutique pour les patients atteints de MW, en particulier dans le cadre des récives. L'ibrutinib, un iBTK administré en une prise quotidienne, a été approuvé par Santé Canada (SC) pour la MW en 2016 sur la base de deux études non randomisées montrant des taux de réponse élevés chez des patients réfractaires au rituximab ayant reçu de nombreux traitements antérieurs, avec une efficacité durable (86 % de survie sans progression à 18 mois) et une tolérabilité acceptable<sup>4,5</sup>. L'ibrutinib forme une liaison covalente irréversible avec le résidu cystéine (C481) au site de liaison actif de la BTK<sup>6</sup>. Chez les patients présentant une mutation MYD88 (MYD88<sup>MUT</sup>), qui représentent plus de 90 % des patients atteints de MW, le taux de réponse à l'ibrutinib est plus élevé que chez ceux qui ne présentent pas de mutation (MYD88<sup>WT</sup>)<sup>4,7,8</sup>. Outre son efficacité impressionnante, son administration par voie orale présente un avantage majeur sur le plan de la commodité pour les patients et de la réduction des coûts administratifs pour les systèmes de santé financés par des fonds publics, comme au Canada.

La toxicité de l'ibrutinib est devenue plus préoccupante avec l'émergence continue des données des essais et de l'expérience clinique en situation réelle avec le médicament. La durée indéterminée du traitement entraîne l'exposition prolongée d'une population de patients principalement âgés à des toxicités telles qu'un risque accru de saignement, de fibrillation auriculaire, d'hypertension et d'infection. L'arrêt de l'ibrutinib pour cause d'effets indésirables est plus fréquent en situation réelle que dans les essais cliniques et a été associé à une survie globale inférieure dans la MW<sup>9</sup>.

Heureusement, plusieurs iBTK sont récemment apparus. L'acalabrutinib et le zanubrutinib forment également une liaison irréversible avec la BTK au niveau du C481, mais tous deux ciblent la BTK de manière plus sélective que l'ibrutinib<sup>6,10-12</sup>. Les données ont démontré qu'une liaison plus étroite et plus sélective avec la BTK se traduit par moins d'effets indésirables pour les patients<sup>10,12</sup>. L'étude la plus informative à ce jour à cet égard est l'essai clinique randomisé de phase III comparant l'ibrutinib au zanubrutinib, l'étude ASPEN<sup>10</sup>. L'étude ASPEN est l'essai de phase III multicentrique le plus important à ce jour. Au cours de l'essai, 201 patients atteints de MW MYD88<sup>MUT</sup> ont été randomisés pour recevoir l'ibrutinib à la dose de 420 mg par jour (n = 99) ou le zanubrutinib à la dose de 160 mg deux fois par jour (n = 102); 37 patients n'avaient jamais reçu de traitement et 164 présentaient une maladie récidivante ou réfractaire (R/R) avec une médiane d'un traitement antérieur (intervalle : 1 à 8). L'âge médian au moment de l'inclusion était de 70 ans, mais le nombre de patients de plus de 75 ans était plus élevé parmi ceux randomisés pour recevoir le zanubrutinib que chez ceux randomisés pour recevoir l'ibrutinib (33 % contre 22 %, respectivement). Bien que non significatif sur le plan statistique, un taux plus élevé de réponse complète/très bonne réponse partielle a été observé pour le zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib (28 % contre 19 %,

respectivement). Avec un suivi médian de 19,4 mois, les taux de réponse majeure (77 % contre 78 %) et de survie sans progression (85 % contre 84 % à 18 mois) n'étaient pas non plus statistiquement différents chez les patients recevant le zanubrutinib et l'ibrutinib, respectivement. Toutefois, le zanubrutinib était associé à une tendance en faveur d'une moindre toxicité. En particulier, les fréquences de la fibrillation auriculaire, de la diarrhée, des ecchymoses, des spasmes musculaires, de l'œdème périphérique et de la pneumonie de tous grades étaient supérieures de plus de 10 % chez les patients traités par l'ibrutinib. La fréquence de la neutropénie était plus élevée chez les patients traités par le zanubrutinib (différence > 10 %), bien que les taux d'infections de grade  $\geq 3$  aient été similaires dans les deux groupes (1,2 et 1,1 événement pour 100 personnes-mois). En outre, un plus grand nombre de patients traités par l'ibrutinib ont dû réduire leur dose (23 % contre 14 %) et arrêter le traitement (9 % contre 4 %) en raison d'événements indésirables. Une analyse des instruments de mesure de la qualité de vie (QdV) a montré une tendance à une plus grande amélioration dans le groupe zanubrutinib, en particulier dans le sous-groupe de patients ayant atteint une TBRP. Ces améliorations de la QdV étaient les plus notables dans les sous-échelles des instruments validés portant sur l'appétit, la dyspnée, la fatigue, le fonctionnement physique et l'exercice des rôles. L'essai



**Figure 1.** Analyse du temps écoulé avant l'apparition de la fibrillation/du flutter auriculaire; adapté de Tam et al.

ASPEN a servi de base à la récente approbation du zanubrutinib pour la MW par SC, mais le financement provincial n'est pas encore en place, bien que les cliniciens du Québec puissent accéder au zanubrutinib par le biais de la mesure Patient d'exception.

Dans la mesure où les hématologues canadiens vont pouvoir choisir un iBTK pour leur patient atteint de MW R/R, il est important de passer en revue les toxicités rapportées dans les essais. Cet article aborde les toxicités des iBTK et leur prise en charge.

Le **Tableau 1** détaille les taux d'effets indésirables dans certains essais. Les effets indésirables liés à la fibrillation auriculaire, à l'hypertension et aux saignements sont abordés ci-dessous.

### Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire (FibA) constitue l'un des effets indésirables les plus problématiques associés à l'utilisation des iBTK. Bien que l'approche consensuelle de la prise en charge de la FibA soit de poursuivre le traitement par iBTK tout en assurant la prise en charge médicale de la FibA, les patients ont souvent besoin d'une anticoagulation préventive en fonction de leurs facteurs de risque supplémentaires d'accident vasculaire cérébral (AVC), ce qui augmente le risque d'hémorragie majeure pour le patient étant donné l'effet antiplaquettaire des iBTK.

Dans l'essai clinique initial utilisant l'ibrutinib chez des patients atteints de MW précédemment traités, la fréquence de la FibA a augmenté à 13 % en cas d'utilisation prolongée; le temps médian écoulé avant l'apparition de la FibA étant de 15 mois (min.-max. : 3-38)<sup>13</sup>. De même, l'essai randomisé de phase III iNNOVATE a rapporté un taux de FibA de tout grade de 15 % dans le groupe ibrutinib + rituximab contre 3 % dans le groupe placebo + rituximab (7). Dans l'essai ASPEN, 15 % des patients du groupe ibrutinib ont présenté une FibA (4 % de grade 3 ou 4), contre 2 % des patients du groupe zanubrutinib (tous les événements étaient de grade < 3)<sup>10</sup>. La fréquence de la FibA était environ 10 fois plus élevée avec l'ibrutinib qu'avec le zanubrutinib (1,0 contre 0,1 événement pour 100 personnes-mois). La FibA est principalement survenue au cours des 6 premiers mois de traitement par l'ibrutinib (**Figure 1**). Le taux de FibA était aussi faible avec le zanubrutinib dans un essai de phase II<sup>11</sup>. Le taux de FibA était aussi faible avec l'acalabrutinib (5 % avec un seul événement de grade 3, nécessitant une cardioversion)<sup>12</sup>.

Des études de données en situation réelle décrivant des patients sous monothérapie par ibrutinib pour la MW indiquent que le taux de FibA avec cette molécule est comparable à celui rapporté dans les essais<sup>9,14,15</sup>. Dans une

cohorte relativement importante de 80 patients traités à la Mayo Clinic, dont 84 % présentaient une maladie R/R, le taux de FibA était de 11 %, la plupart des cas étant d'apparition récente (n = 7). Chez les patients ayant des antécédents de FibA, la FibA se manifeste plus rapidement après le début du traitement par l'ibrutinib que chez les patients sans antécédents<sup>14</sup>. Il est frappant de constater que le taux d'arrêt du traitement pour cause de FibA dans cette étude de données en situation réelle était de 16 %, ce qui représente un pourcentage important du taux global d'arrêt pour des raisons autres que la progression de la maladie (21 %)<sup>15</sup>. Il a été démontré que l'arrêt du traitement pour des raisons autres que la progression de la maladie entraîne une survie inférieure<sup>9</sup>.

La prise en charge de la FibA induite par les iBTK nécessite une équipe interdisciplinaire pour évaluer le rapport bénéfice-risque de la poursuite du traitement, ainsi qu'une évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire afin de maîtriser le flux et instaurer un traitement anticoagulant<sup>6</sup>.

### Hypertension

L'hypertension est une autre toxicité problématique associée à l'utilisation des iBTK, car elle augmente le risque d'événements cardiovasculaires; elle est souvent asymptomatique et nécessite une prise en charge particulière. Dans l'essai ASPEN, la fréquence de l'hypertension était plus élevée avec l'ibrutinib qu'avec le zanubrutinib, avec près de deux fois plus d'événements de grade 3 ou plus (11 % contre 6 %)<sup>10</sup>. Par ailleurs, davantage de patients traités par l'ibrutinib ont présenté une hypertension au-delà de 12 mois (6 contre 1 patient). La fréquence de l'hypertension était particulièrement faible avec l'acalabrutinib<sup>12</sup>.

Il est recommandé d'optimiser la pression artérielle avant de commencer le traitement par iBTK et de procéder à une surveillance systématique en collaboration avec les praticiens de soins primaires<sup>6</sup>.

### Saignement

Dans l'étude iNNOVATE, les événements de saignement ont été plus fréquents chez les patients sous ibrutinib + rituximab que chez ceux sous placebo + rituximab (51 % contre 21 %), mais seulement 3 patients (4 %) dans chaque groupe ont présenté des hémorragies majeures<sup>5</sup>. Les contusions et les épistaxis (grade 1-2) étaient moins fréquentes avec le zanubrutinib qu'avec l'ibrutinib<sup>10</sup>. De plus, la fréquence des saignements et des hémorragies majeures était également plus faible avec le zanubrutinib, bien que la comparaison de la fréquence ajustée selon l'exposition ne soit pas statistiquement significative (p = 0,08). Les chercheurs ont rapporté trois hémorragies de grade 3-4

Essai	Type d'essai	VT/RR (%)	Molécule	Saignement	Arythmies auriculaires	Hypertension	Neutropénie	Diarrhée	Durée du traitement méd. (mois)	Taux d'arrêt du traitement pour cause d'EI (%)
Treon et al. <sup>4</sup> (EI de grade 1 non rapportés)	2	0/100	Ibr	S 6,3/1,6	5/2	6/0	24/16	3/0	19,1	8
iNNOVATE <sup>7</sup>	3	45/55	Ibr+R	H 4/2,7	NR/12	13/13	NR/9	28/0	25,8	5
ASPEN <sup>10</sup>	3	18/81	Ibr	E 19/0 C 24/0 H 7/0,5*	15/4	16/11	13/8	32/1	18,6	9
		19/83	Zanu	E 13/0 C 13/0 H 4,4/0,3*	2/0	11/6	29/20	21/3	18,7	4
Trotman et al. <sup>11</sup>	1/2	31/69	Zanu	C 32,5/0 E 13/0 S 62,3/3,9 (4,5/0,1*)	5/1	16/4	18/16	20/3	(suivi méd. 36 mois)	13
Owen et al. <sup>12</sup>	2	13/87	Acala	C 29/0 E 10/1 S 58/3	5/1	5/3	17/16	31/2	(suivi méd. 27,5 mois)	7

**Tableau 1.** Comparaison des taux d'EI de certains essais; avec l'aimable autorisation d'Anthea Peters, M.D

Acala, acalabrutinib; S, saignement; C, contusion; E, épistaxis; H, hémorragie; ibr, ibrutinib; VT, vierge de tout traitement; R, rituximab; RR, en récurrence/réfractaire; zanu, zanubrutinib  
\*événements par 100 personnes-mois

Sauf mention contraire, les chiffres du tableau représentent les événements de tous grades/de grade  $\geq 3$ .

Les nombres dans le tableau représentent le % de tous les grades/grades  $\geq 3$ , sauf indication contraire,

avec le zanubrutinib, dont l'une a nécessité l'arrêt du médicament<sup>11</sup>. Dans une étude à un seul groupe portant sur l'acalabrutinib, 58 % des patients ont présenté un événement hémorragique; trois étaient de grade 3-4 (1 saignement utérin dysfonctionnel, 1 saignement rétinien et 1 épistaxis), mais un patient sous apixaban est décédé d'un hématome intracrânien<sup>12</sup>.

Il est recommandé aux patients sous iBTK de ne pas prendre leur médicament avant et après les interventions chirurgicales afin de prévenir les saignements. Il leur est également demandé d'éviter les suppléments susceptibles d'exacerber le risque de saignement (par exemple, les huiles de poisson), ainsi que d'éviter d'utiliser simultanément de la warfarine et une bithérapie antiplaquettaire<sup>6</sup>.

## Conclusions

Avec une efficacité similaire mais une meilleure tolérabilité, le zanubrutinib est préférable à l'ibrutinib. Au moment de la publication de ce supplément, le zanubrutinib n'est actuellement offert que dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel, mais son remboursement a été recommandé par l'ACMTS et l'INESSS. Une résistance à l'ibrutinib (et probablement aux nouveaux iBTK) est également connue pour se produire avec l'acquisition de mutations de la BTK au site C481. Dans la mesure où le paysage thérapeutique de la MW continue d'évoluer avec l'arrivée des iBTK et d'autres nouvelles molécules, il est essentiel que les médecins comprennent bien les profils d'EI potentiels associés à ces agents, afin d'optimiser les résultats pour les patients.

### Les toutes dernières données à long terme de l'essai ASPEN

Lors des récents congrès de l'ASCO et de l'EHA 2022, les chercheurs ont présenté une affiche sur les données à long terme de l'essai ASPEN, avec un suivi médian de 43 mois. Comme décrit précédemment, les patients de l'essai ASPEN avec une mutation MYD88<sup>MUT</sup> ont été inclus dans la cohorte 1 et randomisés 1:1 pour recevoir 160 mg de zanubrutinib deux fois par jour ou 420 mg d'ibrutinib. Les patients sans la mutation MYD88 ont été affectés à la cohorte 2 et ont reçu 160 mg de zanubrutinib deux fois par jour. La durée médiane du traitement était de 42 mois (zanubrutinib) et de 41 mois (ibrutinib), 67 % et 58 % des patients restant sous traitement, respectivement, dans cette analyse la plus récente. Les chercheurs rapportent que le zanubrutinib est associé à des taux de RC + TBRP plus élevés que l'ibrutinib. Le zanubrutinib a également démontré un avantage clinique important par rapport à l'ibrutinib sur le plan de l'innocuité et de la tolérance à long terme, comme en témoignent les taux plus faibles de fibrillation auriculaire, de diarrhée, d'hypertension, d'infection localisée, d'hémorragie, de spasmes musculaires, de pneumonie et d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ou menant au décès. Cette affiche récente continue à soutenir les analyses précédentes montrant que le zanubrutinib démontre une efficacité cliniquement importante chez les patients atteints de la MW et des avantages constants en matière d'innocuité avec moins d'effets hors cible par rapport à l'ibrutinib.

#### References:

- Castillo JJ, Advani RH, Branagan AR, Buske C, Dimopoulos MA, D'Sa S, et al. Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinaemia. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e827-e37.
- Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grunhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1203-10.
- Larose F, Chen, C.I. Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Waldenstrom's Macroglobulinemia: A Canadian Perspective. *touchREVIEWS in Oncology & Haematology*. 2021;17(2).
- Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2015;372(15):1430-40.
- Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, Matous JV, Macdonald D, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenstrom's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):241-50.
- Lipsky A, Lamanna N. Managing toxicities of Bruton tyrosine kinase inhibitors. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):336-45.
- Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, Garcia-Sanz R, Macdonald D, Leblond V, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenstrom's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2399-410.
- Treon SP, Xu L, Yang G, Zhou Y, Liu X, Cao Y, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenstrom's macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 2012;367(9):826-33.
- Gustine JN, Meid K, Dubeau T, Severns P, Hunter ZR, Guang Y, et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenstrom macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound. *Am J Hematol*. 2018;93(4):511-7.
- Tam CS, Opat S, D'Sa S, Jurczak W, Lee HP, Cull G, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenstrom macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood*. 2020;136(18):2038-50.
- Trotman J, Opat S, Gottlieb D, Simpson D, Marlton P, Cull G, et al. Zanubrutinib for the treatment of patients with Waldenstrom macroglobulinemia: 3 years of follow-up. *Blood*. 2020;136(18):2027-37.
- Owen RG, McCarthy H, Rule S, D'Sa S, Thomas SK, Tournilhac O, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with Waldenstrom macroglobulinemia: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2020;7(2):e112-e21.
- Treon SP, Meid K, Gustine J, Yang G, Xu L, Liu X, et al. Long-Term Follow-Up of Ibrutinib Monotherapy in Symptomatic, Previously Treated Patients With Waldenstrom Macroglobulinemia. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):565-75.
- Gustine JN, Meid K, Dubeau TE, Treon SP, Castillo JJ. Atrial fibrillation associated with ibrutinib in Waldenstrom macroglobulinemia. *Am J Hematol*. 2016;91(6):E312-3.
- Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, Gertz MA, Kumar S, Manske M, et al. Ibrutinib monotherapy outside of clinical trial setting in Waldenstrom macroglobulinaemia: practice patterns, toxicities and outcomes. *Br J Haematol*. 2020;188(3):394-403.