



**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY

Sindromi
linfoproliferative
ed oltre...

Zanubrutinib in pazienti *frail* con MW R/R

Dr. Riemma Costantino

BOLOGNA

17 Maggio 2022

Starhotels Excelsior

A horizontal banner at the top of the slide features a microscopic image of blood cells. The left side is blue, and the right side is red. The text is overlaid on this image.

**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY
Sindromi linfoproliferative
ed oltre...

Bologna, 17 Maggio 2022
Starhotels Excelsior

No Disclosures

F. G. nato il 23/05/1938

Giunto in I visita ematologica per CM IgM kappa nel 2006 e posta diagnosi di linfoma linfoplasmocitico con biopsia osteomidollare

In Anamnesi patologica remota si riporta:

FA parossistica

BPCO

Artrosi

IPB

exeresi di carcinomi squamocellulari della cute

Intervento di cataratta OD e OS

F. G. nato il 23/05/1938

Nel 2009 comparsa di anemia (Hb 9.2), splenomegalia (DL 14cm) con CM IgM kappa pari a 20g/L. ECOG 1. Funzionalità renale ed epatica nella norma.

- BOM con infiltrato pari al 90%
- ✓ I linea di trattamento secondo schema R-FC (dal 23/11/2009 al 23/04/2010)
- Per reazione infusionale grave alla I dose di rituximab, il farmaco è stato omesso durante il trattamento
- **VGPR** (Hb 13.6; CM 4.4g/L)

F. G. nato il 23/05/1938

Nel Maggio del 2017 I recidiva con comparsa di anemia (Hb 7.2g/dL) e CM pari a 10.2g/L in assenza di splenomegalia/linfadenomegalie significative. ECOG 1.

- BOM con infiltrato > 90%
- ✓ Il linea di terapia con sola Bendamustina (dal 29/06/2017 al 15/12/2017)
- Omesso rituximab per reazione infusionale grave durante la I linea di terapia
- **VGPR** (Hb 13.2g/dL; CM 4g/L)

F. G. nato il 23/05/1938

Nel Novembre 2020 Il recidiva con anemia (Hb 9.3g/dL) e CM 9.6g/L. Funzionalità renale ed epatica nella norma.

- Escludevamo un ritrattamento con bendamustina o l'arruolamento in protocolli sperimentali e per età e per comorbidità (ECOG 2)
- Non ha ripetuto la BOM
- Optavamo per clorambucile in monoterapia (da Novembre 2020 a Febbraio 2021)
- **SD** (Hb < 10g/dL e CM 7.2g/L)

F. G. nato il 23/05/1938

Eseguivamo quindi una ristadiazione di malattia (Aprile 2021):

- BOM con infiltrato pari al 55%
- PET negativa
- Non splenomegalia
- Singola adenopatia in ASC sn di 43x40mm
- ✓ Iniziava terapia secondo schema ciclofosfamide-desametasone (Rituximab omesso) dal 23/06/2021 per tre cicli

F. G. nato il 23/05/1938

- Dopo tre cicli di terapia:
 - paziente con Hb tra 9 e 10g/dL senza bisogno di emotrasfusione; CM 10.5g/L;
- Aggiungevamo il rituximab a partire dal IV ciclo
 - durante la II infusione del farmaco comparsa di dolore toracico, ipotensione e desaturazione, per cui sospendeva definitivamente il rituximab
- Dopo sei cicli EDX-DEX a Dicembre 2021 si documentava una **SD** (Hb < 10g/dL; CM 9.3g/dL).

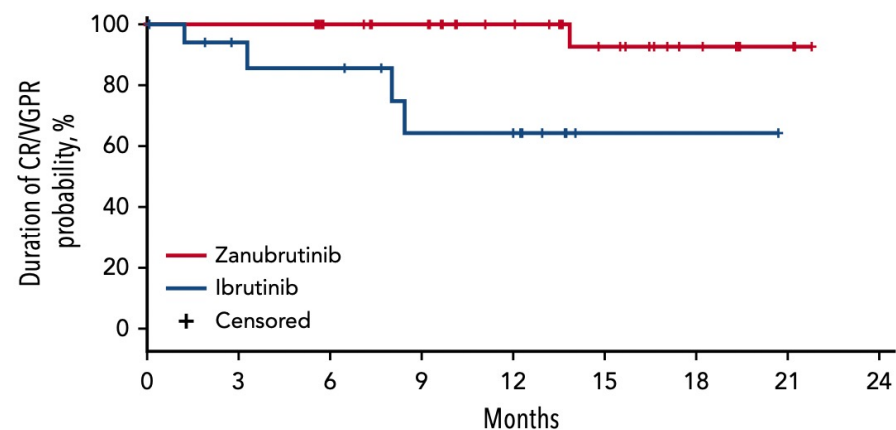
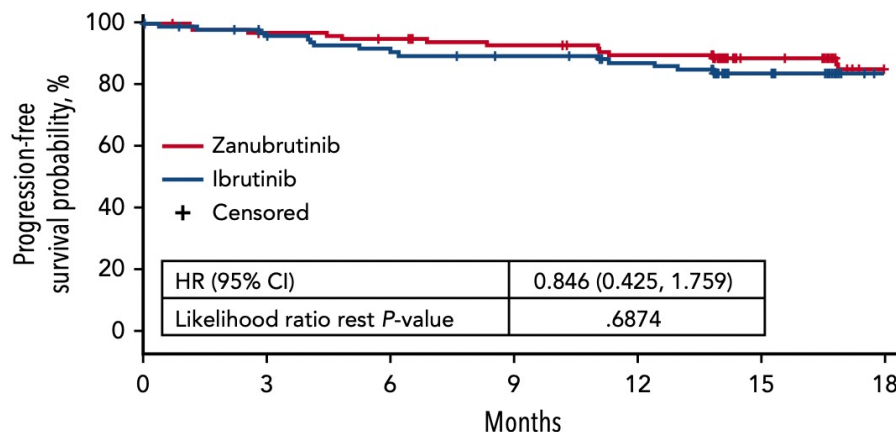
F. G. nato il 23/05/1938

Abbiamo candidato pertanto il paziente a terapia orale con BTKi **Zanubrutinib**

- **Zanubrutinib** è un BTKi covalente, di II generazione
- Presenta un buon profilo di tolleranza dal punto di vista cardiovascolare (fibrillazione atriale e ipertensione)
- Il trattamento prolungato permette ai pazienti di ottenere VGPR ad un tasso significativamente superiore ad Ibrutinib

Zanubrutinib vs Ibrutinib: ASPEN trial

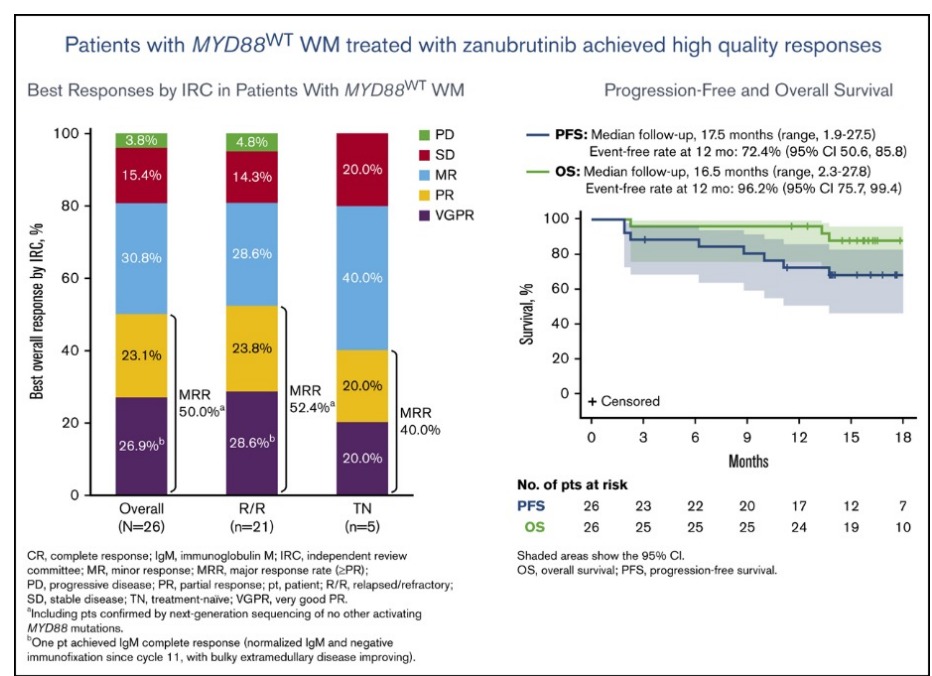
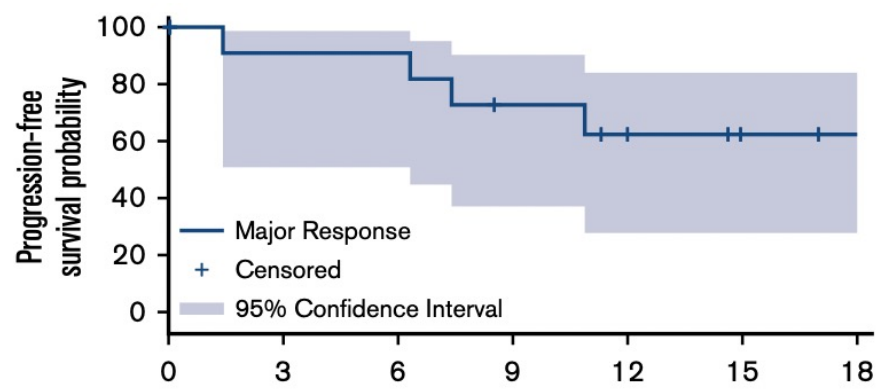
- Primo trial randomizzato in MW che ha confrontato due BTKi
 - 101 pz nel braccio Zanu
 - 98 pz nel braccio Ibr
- Non ci sono differenze in termini di PFS tra i due gruppi in studio
- I pazienti del braccio Zanu hanno più probabilità di ottenere una VGPR
- I pz che ottengono VGPR, tuttavia, hanno più probabilità di mantenere la risposta
- N.B. in due studi di fase II il trattamento prolungato con zanubrutinib aumenta la probabilità di ottenere VGPR/CR



C. S. Tam et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020

Zanubrutinib in MW con Myd88wt

- Myd88wt conferisce resistenza al trattamento con Ibr
- 26/101 pz nel braccio Zanu mostravano la forma wild-type di Myd88
- Tra i 26 pazienti in studio 13 hanno ottenuto una risposta maggiore (> PR)

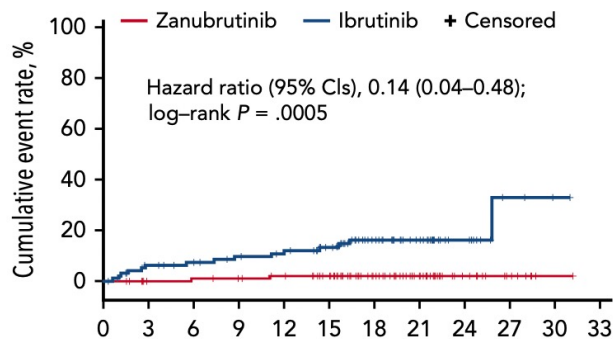


S. Treon et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *NEJM* 2015

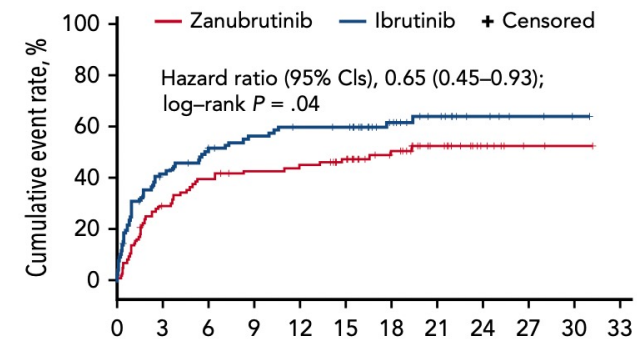
C. S. Tam et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020

Profilo di sicurezza di Zanubrutinib

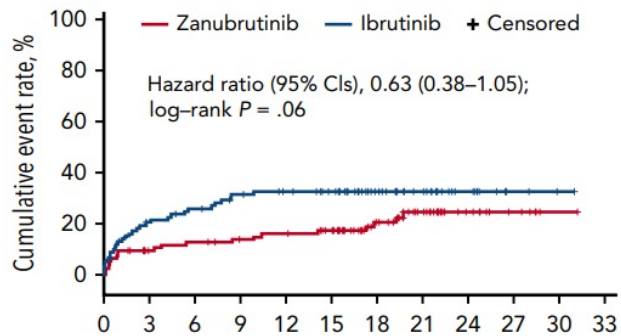
Fibrillazione Atriale



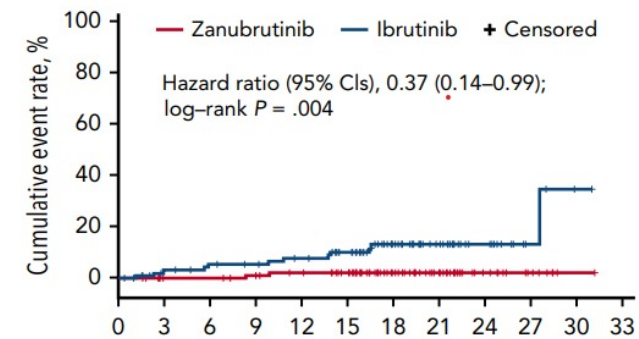
Emorragie



Diarrea



Polmonite



C. S. Tam et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. *Blood* 2020

Profilo di sicurezza di Zanubrutinib: SEQUOIA

	Arm A, zanubrutinib (n = 240 ^a)		Arm B, BR (n = 227 ^b)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
Any, n (%)	224 (93.3)	126 (52.5)	214 (94.3)	169 (74.4)
Serious, n (%)	87 (36.3)		93 (41.0)	
Common AEs, n (%)				
Contusion	46 (19.2)	0 (0.0)	8 (3.5)	0 (0.0)
Upper respiratory tract infection	41 (17.1)	2 (0.8)	27 (11.9)	2 (0.9)
Neutropenia	31 (12.9)	22 (9.2)	104 (45.8)	94 (41.4)
Hypertension	29 (12.1)	15 (6.3)	20 (8.8)	11 (4.8)
Rash	26 (10.8)	0 (0.0)	44 (19.4)	6 (2.6)
Constipation	24 (10.0)	1 (0.4)	43 (18.9)	0 (0.0)
Nausea	24 (10.0)	0 (0.0)	74 (32.6)	3 (1.3)
Pyrexia	17 (7.1)	0 (0.0)	60 (26.4)	8 (3.5)
Anemia	11 (4.6)	1 (0.4)	43 (18.9)	4 (1.8)
Thrombocytopenia	9 (3.8)	4 (1.7)	31 (13.7)	16 (7.0)
Neutrophil count decreased	6 (2.5)	5 (2.1)	28 (12.3)	24 (10.6)
Febrile neutropenia	2 (0.8)	2 (0.8)	17 (7.5)	17 (7.5)
Infusion related reaction	1 (0.4)	0 (0.0)	43 (18.9)	6 (2.6)

Fibrillazione atriale pari a 3.3% nel braccio Zanu

...torniamo a F. G. nato il 23/05/1938

Il paziente ha iniziato zanubrutinib 160mg BID dal 03/01/2022 e dopo quattro mesi di terapia:

- **Emocromo (08/05/2022):** Hb 11, GB 10600 (N 8400 L 880), PLTs 191000. CM 6g/L. Funzionalità epatica e renale nella norma
- **BOM (04/03/2022, +3 mesi):** infiltrato pari al 50%
- **Unica complicanza:** ematomi degli arti superiori

Prevista rivalutazione radiologica a Luglio 2022 (+6 mesi)

Conclusioni: Ibr vs Zanu, head to head

IBRUTINIB

- Efficace nel trattamento del MW
- Più spesso causa FA e ipertensione
- Più spesso si associa a sanguinamenti
- Più spesso può causare diarrea
- Causa meno neutropenia G3

ZANUBRUTINIB

- Non è inferiore ad Ibr nel trattamento del MW
- Riduce significativamente il rischio di FA e ipertensione
- Minore frequenza di emorragie mucocutanee
- Frequente la neutropenia G3 che tuttavia non si associa ad un aumento delle patologie infettive



**HOT
NEWS**

IN HEMATOLOGY
Sindromi linfoproliferative
ed oltre...

Bologna, 17 Maggio 2022
Starhotels Excelsior

Si ringrazia per l'attenzione