

Sonrotoclax (BGB-11417) + zanubrutinib chez des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique / un lymphome lymphocytaire (LLC/LL) non prétraités : essai de phase 1/2 en cours

Authors: Caroline Dartigeas¹, Constantine S. Tam,^{2,3} Mary Ann Anderson,^{4,5} Masa Lasica,⁶ Emma Verner,^{7,8} Stephen Opat,^{2,9} Shuo Ma,¹⁰ Robert Weinkove,^{11,12} Raul Cordoba,¹³ Jacob Soumerai,¹⁴ Paolo Ghia,¹⁵ Sophie Leitch,¹⁶ James Hilger,¹⁷ Sheel Patel¹⁷, Yiqian Fang,¹⁷ David Simpson,¹⁷ Haiyi Guo,¹⁷ and Chan Y. Cheah¹⁸⁻²⁰

Affiliations: ¹Service Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Bretonneau, Tours, France; ²Alfred Hospital, Melbourne, VIC, Australia; ³Monash University, Clayton, VIC, Australia; ³Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; ⁵Division of Blood Cells and Blood Cancer, The Walter and Eliza Hall Institute, Parkville, VIC, Australia; ⁶St Vincent's Hospital Melbourne, Fitzroy, VIC, Australia; ⁷Concord Repatriation General Hospital, Concord, NSW, Australia; ⁸University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ⁹Monash Health, Clayton, VIC, Australia; ¹⁰Northwestern University Feinberg School of Medicine, Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Chicago, IL, USA; ¹¹Te Rerenga Ora Wellington Blood & Cancer Centre, Te Whatu Ora Health New Zealand Capital, Coast & Hutt Valley, Wellington, New Zealand; ¹²Cancer Immunotherapy Programme, Malaghan Institute of Medical Research, Wellington, New Zealand ¹³Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; ¹⁴Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹⁵Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy; ¹⁶Waitematā District Health Board, Auckland, New Zealand; ¹⁷BeiGene (Shanghai) Co., Ltd., Shanghai, China and BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA; ¹⁸Department of Haematology, Sir Charles Gairdner Hospital and PathWest Laboratory Medicine, Nedlands, WA, Australia; ¹⁹Medical School, University of Western Australia, Crawley, WA, Australia; and ²⁰Linear Clinical Research, Nedlands, WA, Australia

Introduction : Le sonrotoclax (BGB-11417) inhibe le BCL2 avec une puissance 10 fois supérieure à celle du vénétoclax dans les essais biochimiques. L'essai BGB-11417-101 (NCT04277637) en cours, est une étude de phase 1/2 avec escalade de dose / expansion d'un traitement associant sonrotoclax ± zanubrutinib, un inhibiteur de tyrosine kinase de Bruton de nouvelle génération, chez des patients présentant une hémopathie lymphoïde B. Nous présentons ici les données de la cohorte de patients atteints d'une LLC / LL non prétraités.

Patients et méthodes : Les patients recevaient du zanubrutinib (320 mg 1x/j ou 160 mg 2x/j) 8 à 12 semaines avant l'initiation du sonrotoclax, selon un schéma

d'escalade de dose, de 1 mg à la dose cible (160 mg ou 320 mg 1x/j). Le syndrome de lyse tumorale (SLT) a été évalué selon les critères de Howard 2011. Le critère d'évaluation principal était la tolérance ; les critères d'évaluation secondaires et exploratoires étaient le taux de réponse global (TRG) (selon les critères de l'iwCLL 2008), la survie sans progression (SSP) et la maladie résiduelle dans le sang toutes les 24 semaines (uMRD4 ; < 0,01 %) selon les recommandations de l'*European Research Initiative on CLL* (ERIC).

Résultats : Au 21 mai 2023, 94 patients présentant une LLC/LL ont été inclus ; quinze recevaient du zanubrutinib en monothérapie et 79 avaient débuté le sonrotoclax (160 mg, n = 32 ; 320 mg, n = 47). Le suivi médian était de 8,5 mois (0,6-18,2) pour l'ensemble des patients, 12,1 mois (0,6-18,2) pour le groupe sonrotoclax 160 mg et 7,0 mois (1,1-14,6) pour le groupe sonrotoclax 320 mg. Il n'y a eu aucun décès rapporté ; tous les patients étaient en cours de traitement. La fréquence des événements indésirables (EI) survenus pendant le traitement était similaire dans les deux groupes de dose de sonrotoclax. La contusion et la neutropénie (35 % chacun) étaient les EI les plus rapportés ; la neutropénie était l'EI de grade ≥ 3 le plus fréquent (17 %). Aucun SLT clinique ou biologique et aucune fibrillation auriculaire n'ont été observés. Un EI (méningite à cryptocoques) a conduit à l'arrêt du traitement chez un patient. Le sonrotoclax a été interrompu chez 22 % des patients (n = 17), avec une durée médiane de 11 jours (3-37) ; les EI les plus fréquents ayant entraîné une interruption du sonrotoclax étaient : COVID-19 (11 % ; n = 9) et diarrhées (4 % ; n = 3). Des réductions de dose ont eu lieu chez 4 % des patients (n = 3). Chez 56 patients évaluable pour l'efficacité, le TRG était de 100 % (rémission complète (RC) : 160 mg, 36 % ; 320 mg, 19 %). Pour l'ensemble des doses reçues, le taux de RC a augmenté avec le temps (délai médian jusqu'à la RC : 10,1 mois [5,4-17,1]). Aucune progression n'a été rapportée dans les deux groupes. Le taux d'uMRD4 dans le sang à la semaine 24 était de 50 % (12/24 ; 160 mg) et 65 % (13/20 ; 320 mg). Le taux d'uMRD4 à la semaine 48 était de 73 % (11/15 ; 160 mg) et 100 % (1/1 ; 320 mg) ; aucun patient n'a perdu son statut d'uMRD4.

Conclusion : L'association sonrotoclax (160 mg et 320 mg) et zanubrutinib a été bien tolérée chez les patients LLC/LL non prétraités. Seul 1 patient a arrêté le traitement et 3 ont fait l'objet de réductions de dose. Aucun cas de SLT ou de toxicité cardiaque n'a été observé. Avec un suivi médian de 8,5 mois, l'efficacité était prometteuse, avec un

TRG de 100 % et aucun événement de SSP. Un taux élevé d'uMRD4 est observé précocement avec une réponse plus profonde à la semaine 48. Sur la base de ces données, le sonrotoclax 320 mg a été sélectionné en association avec le zanubrutinib pour l'étude de phase 3 dans la LLC en 1ère ligne de traitement.