

L'association sonrotoclax et zanubrutinib permet des taux élevés de clairance de la maladie résiduelle avec une tolérance satisfaisante en première ligne de leucémie lymphoïde chronique : données de l'étude de phase 1/1b en cours BGB-11417-101

Authors: Romain Guièze,¹ Jacob D. Soumerai,² Chan Y. Cheah,³⁻⁵ Mary Ann Anderson,^{6,7} Masa Lasica,⁸ Emma Verner,^{9,10} Stephen S. Opat,¹¹ Shuo Ma,¹² Robert Weinkove,^{13,14} Raul Cordoba,¹⁵ Paolo Ghia,^{16,17} Sophie Leitch,¹⁸ David Westerman,^{19,20} Sheel Patel,²¹ Yiqian Fang,²² Wei Ding,²¹ Constantine S. Tam²³

Affiliations: ¹Estaing University Hospital, Clermont-Ferrand, France; ²Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ³Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA, Australia; ⁴Medical School, University of Western Australia, Crawley, WA, Australia; ⁵Linear Clinical Research, Nedlands, WA, Australia; ⁶Royal Melbourne Hospital and Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; ⁷The Walter and Eliza Hall Institute, Melbourne, VIC, Australia; ⁸St Vincent's Hospital Melbourne, Fitzroy, VIC, Australia; ⁹Concord Repatriation General Hospital, Concord, NSW, Australia; ¹⁰University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ¹¹Lymphoma Research Group, School of Clinical Sciences at Monash Health, Monash University, Clayton, VIC, Australia; ¹²Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ¹³Te Rerenga Ora Blood and Cancer Centre, Te Whatu Ora Health New Zealand Capital Coast & Hutt Valley, Wellington, New Zealand; ¹⁴Cancer Immunotherapy Programme, Malaghan Institute of Medical Research, Wellington, New Zealand; ¹⁵Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; ¹⁶Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy; ¹⁷IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italy; ¹⁸Te Whatu Ora Health New Zealand-Waitemata, Auckland, New Zealand; ¹⁹Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, VIC, Australia; ²⁰University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ²¹BeiGene USA, Inc, San Mateo, CA, USA; ²²BeiGene (Shanghai) Co, Ltd, Shanghai, China; ²³Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, VIC, Australia

ABSTRACT

Introduction : BGB-11417-101 (NCT04277637) est une étude de phase 1/1b en cours, de première administration à l'homme évaluant l'association sonrotoclax (sonro ; BGB-11417) + zanubrutinib (zanu) chez les patients présentant une hémopathie lymphoïde B. Ce travail présente la sécurité d'emploi et l'efficacité actualisées de sonro+zanu dans la cohorte leucémie lymphoïde chronique (LLC)/lymphome lymphocytaire (LL) naïfs de traitement.

Méthodes : Les patients ont reçu du zanu (320 mg une fois par jour ou 160 mg deux fois par jour) pendant 8 à 12 semaines, avec ajout secondaire du sonro par augmentation progressive (160 ou 320 mg une fois par jour). Les critères d'évaluation comprenaient la sécurité d'emploi, le TRG (taux de réponse global) (iwCLL) et la maladie résiduelle dans le sang selon l'ERIC modifié (uMRD4).

Résultats : Au 10 mai 2024, 112 patients étaient inclus (risque élevé de SLT (syndrome de lyse tumorale), 34 % ; IGHV non muté, 51 % ; mutation TP53, 20 % ; del(17p), 9 %). Le suivi médian était de 18,3 mois (intervalle : 4,4-29,9). Les EIAT (événements indésirables associés au traitement) les plus fréquents étaient la neutropénie (41 %), la contusion (38 %), la COVID-19 (30 %) et la diarrhée (29 %). La neutropénie était l'EIAT de grade ≥ 3 le plus fréquent (26 %) ; 2 patients ont présenté une réduction/suspension de la dose, et aucun patient n'a arrêté le traitement. Deux patients (160 mg) ont présenté une neutropénie fébrile de grade 3. Il n'y a pas eu de SLT ou de décès. Cinq patients (160 mg) ont arrêté le traitement combiné : EIAT, progression, retrait du patient (n=1 chacun), arrêt volontaire

après 96 semaines de traitement (n=2) ; 1 patient (320 mg) a arrêté le zanu uniquement en raison d'une diarrhée intermittente de grade 1.

Chez 108 patients évaluables, le TRG était de 100 % (CR : 160 mg, 41 % ; 320 mg, 42 %). Le délai médian de réponse était de 2,6 mois (intervalle : 1,5-10,8) ; le délai médian jusqu'à la CR était de 8,4 mois (intervalle : 3,9-17,1). Les meilleurs taux sanguins de uMRD4 aux semaines 24/48 étaient de 61 %/79 % (sonro 160 mg) et de 77 %/90 % (sonro 320 mg). Le délai médian jusqu'à uMRD était de 9,7 mois (intervalle : 3,9-20,6) avec 160 mg et de 8,5 mois (intervalle : 5,4-19,9) avec 320 mg. Aucune progression n'a été observée dans la cohorte sonro à 320 mg.

Conclusion : L'association sonro + zanu a été tolérée chez les patients présentant une LLC/LL naïfs de traitement. Une efficacité substantielle a été observée, avec un TRG de 100 % chez les patients évalués et un taux de uMRD optimal de 90 % chez les patients de la cohorte de 320 mg ayant atteint 48 semaines de traitement. Des taux sanguins élevés de uMRD4 sont survenus de façon précoce et se sont maintenus. Une étude d'enregistrement de phase 3 (CELESTIAL-TNCLL ; BGB-11417-301) évaluant cette association avec sonro à 320 mg est en cours de recrutement.