

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

Romain Guïèze,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

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, Melbourne, 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

Liens d'intérêts

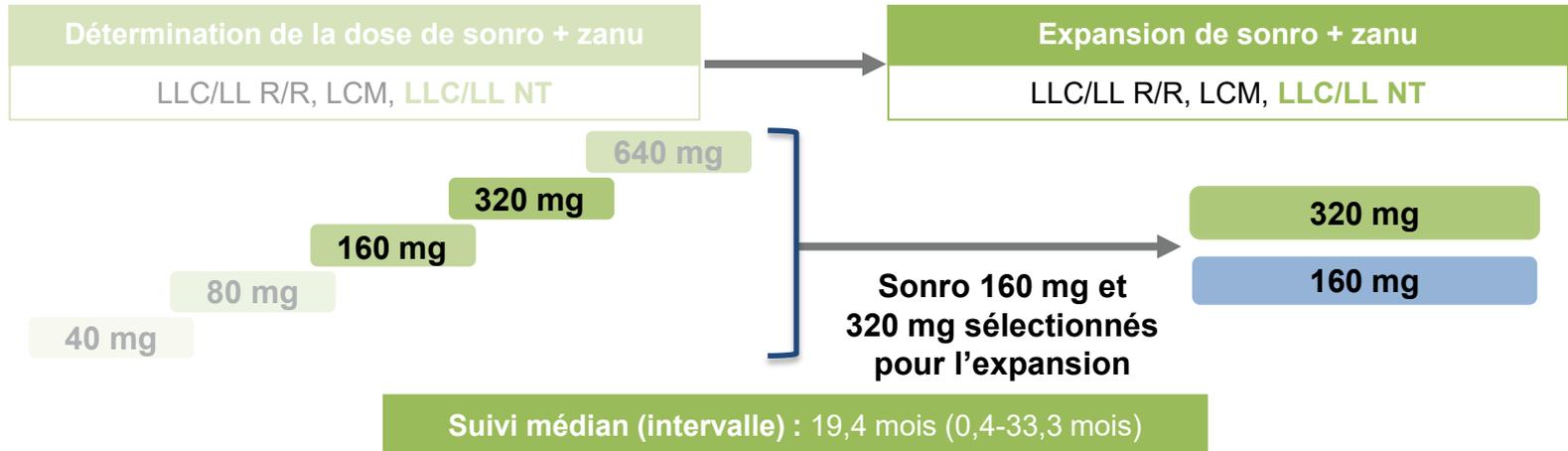
- **Honoraires** : Janssen, AbbVie, BeiGene, AstraZeneca
- **Honoraires de consultation** : Janssen, AbbVie, BeiGene, AstraZeneca
- **Financement de la recherche** : Janssen, AbbVie, BeiGene, AstraZeneca, Roche, Amgen
- **Déplacements, hébergement ou dépense** : Janssen, AbbVie, BeiGene, AstraZeneca

Introduction

- L'association ibrutinib + vénétoclax chez les patients atteints de LLC/LL est approuvée ; cependant, des toxicités peuvent limiter son utilisation¹
- L'association inhibiteur de BCL2 et inhibiteur de BTK de 2ème génération est à l'étude pour évaluer l'impact sur la sécurité et l'efficacité du traitement combiné
- Le sonrotoclax (BGB-11417), un inhibiteur de BCL2 de nouvelle génération plus sélectif et plus puissant sur le plan pharmacologique que le vénétoclax, avec une demi-vie plus courte et aucune accumulation du médicament^{2,3}
- Le zanubrutinib est approuvé chez les patients atteints de LLC/LL NT et R/R, indépendamment des facteurs de risque^{4,5}
 - Le zanubrutinib a montré une SSP supérieure et un profil de sécurité/tolérance favorable par rapport à l'ibrutinib, notamment moins d'EI cardiaques, chez les patients atteints de LLC/LL R/R⁶
- Nous présentons ici les données d'expansion actualisées issues de l'étude BGB-11417-101 chez des patients atteints de LLC/LL NT traités par sonrotoclax en association au zanubrutinib

Conception de l'étude BGB-11417-101 (NCT04277637)

- BGB-11417-101 est une étude internationale de phase 1/1b évaluant le sonrotoclax en monothérapie ou en association au zanubrutinib et/ou à l'obinutuzumab chez des patients atteints de hémopathies malignes à lymphoïdes B
- Les critères d'évaluation de l'étude incluaient la sécurité selon les critères CTCAE v5.0, la RPD2 et l'efficacité
- Le traitement consistait en une phase de pré-traitement de 8 à 12 semaines de zanubrutinib (320 mg QD ou 160 mg BID), puis à l'administration de zanubrutinib + sonrotoclax, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance



Caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques	Sonro 160 mg + zanu (n = 51)	Sonro 320 mg + zanu (n = 86)	Tous les patients (N = 137)
Suivi de l'étude, médiane (intervalle), mois	19,5 (12,6-33,3)	19,3 (0,4-29,7)	19,4 (0,4-33,3)
Âge, médian (intervalle), année	63 (38-82)	61 (32-84)	62 (32-84)
≥ 65 ans, n (%)	20 (39,2)	35 (40,7)	55 (40,1)
Sexe masculin, n (%)	37 (72,5)	61 (70,9)	98 (71,5)
Type de maladie, n(%)			
LLC	48 (94,1)	82 (95,3)	130 (94,9)
LL	3 (5,9)	4 (4,7)	7 (5,1)
Statut de risque, n/testé (%)			
del(17p)	5/45 (11,1)	6/77 (7,8)	11/122 (9,0)
Mutation <i>TP53</i> ^a	11/47 (23,4)	13/62 (21,0)	24/109 (22,0)
del(11q)	10/45 (22,2)	11/77 (14,3)	21/122 (17,2)
Statut IGHV, n/testé (%)			
IGHV non muté	32/47 (68,1)	32/60 (53,3)	64/107 (59,8)
Volume tumoral élevé ^b à l'inclusion, n/testé (%)	22/51 (43,1)	17/82 (20,7)	39/133 (29,3)

Date d'arrêt de la collecte des données : 23 août 2024.

^a Mutations *TP53* définies par > 0,1 % VAF. ^b Ganglions ≥ 10 cm ou ganglions > 5 cm et ALC > 25×10⁹/l.

L'association de sonrotoclastax et de zanubrutinib est tolérée avec un faible taux d'arrêt du traitement

Patients, n (%)	Sonro 160 mg + zanu (n = 51)	Sonro 320 mg + zanu (n = 86)	Tous les patients (N = 137)
Durée de l'exposition, médiane (intervalle), mois	18,7 (5,8-33,3)	19,3 (0,4-29,7)	19,2 (0,4-33,3)
Tous EI	51 (100)	77 (89,5)	128 (93,4)
Grade ≥ 3	29 (56,9)	39 (45,3)	68 (49,6)
EI graves	13 (25,5)	20 (23,3)	33 (24,1)
Menant au décès	0	0	0
Menant à l'arrêt du zanu	1 (2)	4 (4,7)	5 (3,6) ^{a,b}
Traités par sonro	51 (100)	67 (77,9)	118 (86,1)
Menant à l'arrêt du sonro	1 (2)	2 (2,3)	3 (2,2) ^a
Intensité de dose relative du sonro, médiane, %	98,9	99,0	99,0

- À la date de clôture des données, 19 patients de la cohorte 320 mg restaient dans la phase de pré-inclusion du zanubrutinib

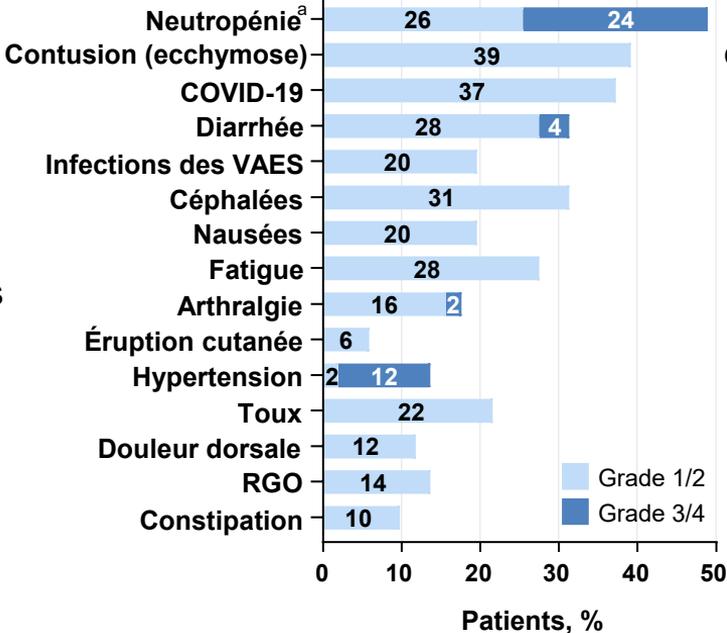
^a Trois arrêts de l'association sonro + zanu (n = 1 pour chacun) : méningite (sonro 160 mg le jour de l'étude 177), LMMC (sonro 320 mg le jour de l'étude 742), sinusite récurrente (sonro 320 mg le jour de l'étude 533). ^b Deux arrêts de zanu uniquement (n = 1 pour chacun) : hémorragie intracrânienne (jour de l'étude 318), diarrhée intermittente (grade 1 le jour de l'étude 30). EI, événements indésirables.

Les EI observés avec l'association sonrotoclast + zanubrutinib étaient le plus souvent de faible grade et transitoires

EI chez ≥ 10 % de l'ensemble des patients

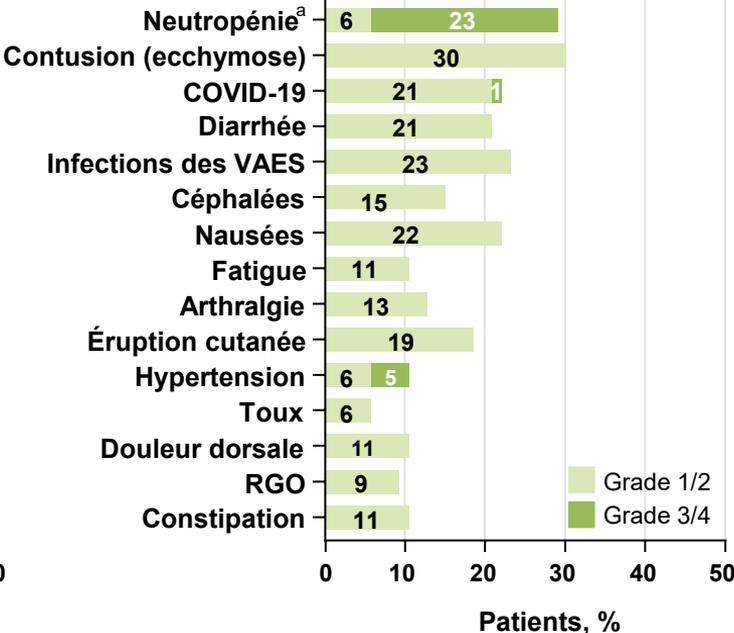
Sonro 160 mg + zanu (n = 51)

Suivi médian : 19,5 mo (intervalle : 12,6-33,3 mo)



Sonro 320 mg + zanu (n = 86)

Suivi médian : 19,3 mo (intervalle : 0,4-29,7 mo)

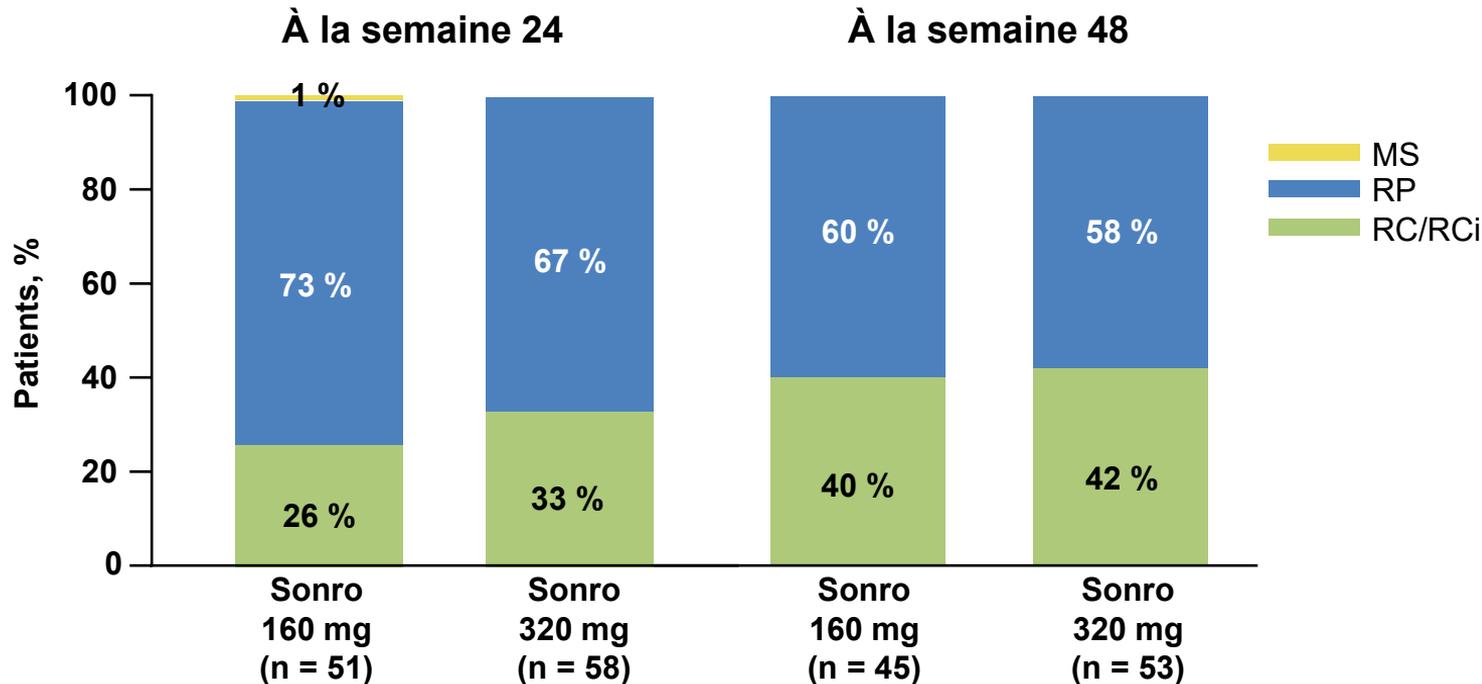


- Aucun SLT
- La neutropénie était transitoire et n'a pas conduit à des taux plus élevés d'infections de grade ≥ 3

^a Inclut les termes préférés combinés *diminution de la numération des neutrophiles* et *neutropénie*.
EI, événements indésirables ; SLT, syndrome de lyse tumorale.

L'association sonrotoclax + zanubrutinib démontre une activité antitumorale importante dans la LLC NT

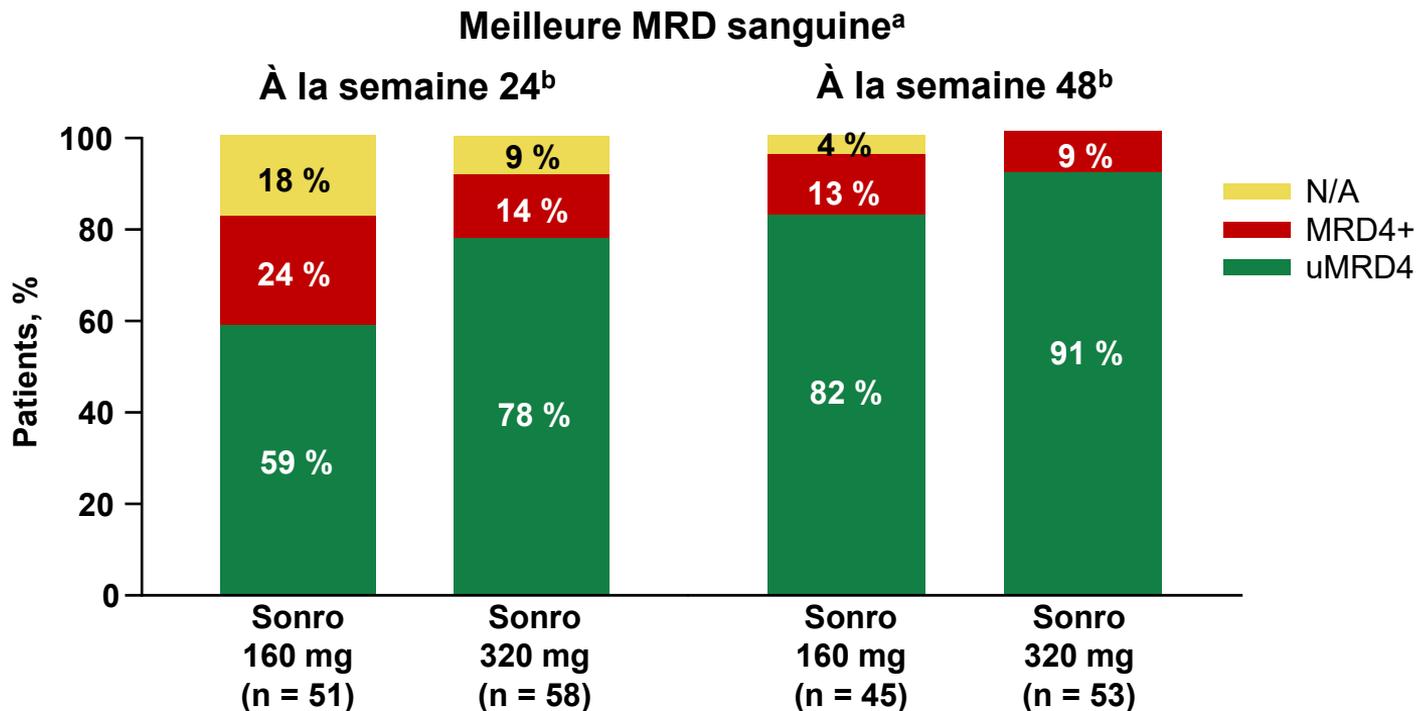
Meilleure réponse^a



^a Pourcentages basés sur le nombre de patients ayant atteint l'évaluation 24 ou 48 semaines après la fin de l'augmentation de la dose, après le zanu en monothérapie et l'augmentation de la dose de sonro jusqu'à la dose cible.

MS, maladie stable ; RC, réponse complète ; RCi, réponse complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse ; RP, réponse partielle.

Des taux de maladies résiduelles indétectables (uMRD4) détectés précocement et durablement

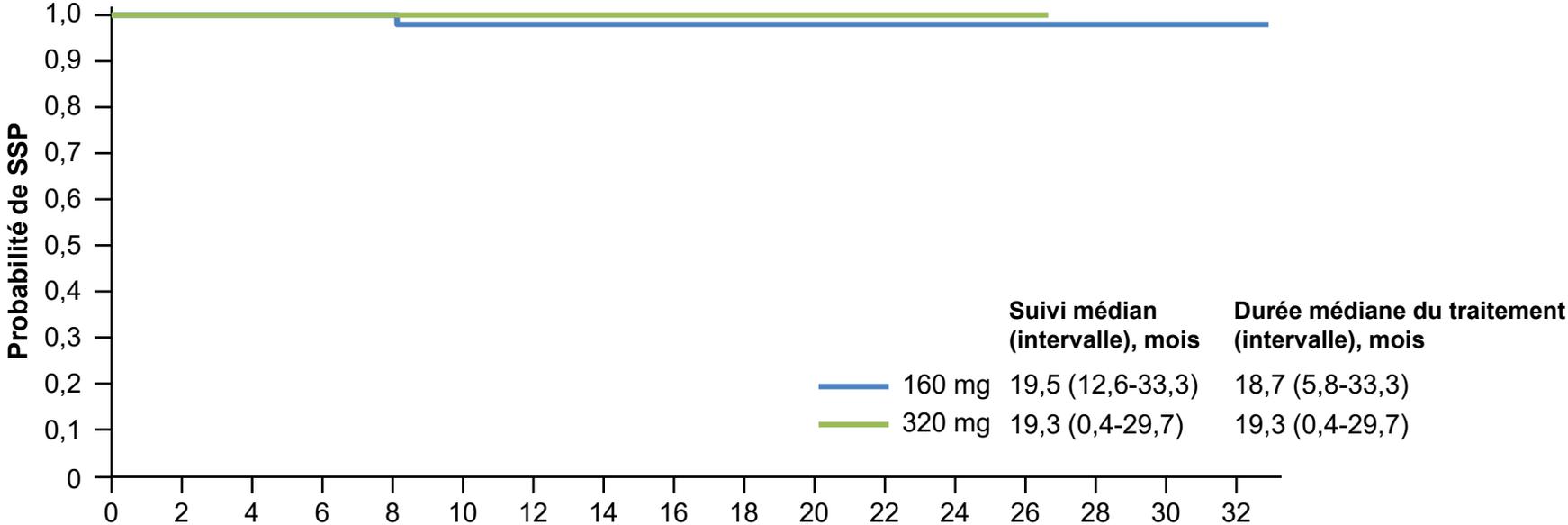


- À la date d'arrêt de la collecte des données, aucun patient n'était passé de uMRD à MRD4+

^a Mesurée par bilan de cytométrie de flux ERIC ; l'état uMRD4 est défini comme la présence de moins d'une cellule de LLC pour 10 000 leucocytes ($< 10^{-4}$). ^b Nombre de semaines à la dose cible, après zanu en monothérapie et augmentation de la dose de sonro jusqu'à la dose cible.

Au terme d'un suivi médian de 19,4 mois, aucune progression n'a été observée avec sonrotoclax 320 mg

- 1 événement de SSP dans la cohorte 160 mg (transformation de Richter)



Nb à risque :

	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32																		
160 mg	51	51	51	51	51	51	51	50	50	49	49	47	44	43	35	27	25	25	24	24	23	21	19	19	18	17	16	8	8	8	7	7	5	0	
320 mg	86	67	62	61	61	61	61	58	58	56	56	56	56	52	52	48	42	41	40	38	38	33	12	7	6	4	3	3	0	0	0	0	0	0	0

Avec un suivi plus long, l'association sonrotoclax + zanubrutinib continuait à démontrer une bonne efficacité et une tolérance acceptable dans la LLC NT

- Le sonrotoclax 160 ou 320 mg en association au zanubrutinib (320 mg) démontre une bonne efficacité et une tolérance acceptable, avec une dose-intensité relative médiane de 99 %
 - Aucun SLT clinique ou biologique n'est apparu
 - La majorité des EI étaient de faible grade ; de faibles taux d'EI GI, principalement de grade 1, ont été observés
 - L'EI de grade ≥ 3 le plus fréquent était la neutropénie, qui était le plus souvent transitoire
 - Aucun EI fatal, aucun cas de COVID-19 compliqué ou décès
- Une efficacité substantielle a été observée dans cette population de patients atteints de LLC/LL, y compris chez les patients présentant des caractéristiques à haut risque
 - L'association sonrotoclax + zanubrutinib a démontré un taux de réponse élevé, y compris un TRG de 100 % dans la cohorte 320 mg
 - Des taux sanguins élevés et précoces d'uMRD4 ont été observés à la semaine 24 du traitement d'association dans les deux cohortes de dose, avec des taux plus élevés dans la cohorte 320 mg et un approfondissement de la réponse à la semaine 48 dans les deux cohortes. Aucun patient n'a progressé de uMRD4 à MRD4+
 - Avec un suivi médian de 19,4 mois, une seule progression primaire est survenue dans la cohorte 160 mg qui était une transformation de Richter
- Le sonrotoclax 320 mg en association avec le zanubrutinib est en cours d'évaluation chez des patients atteints de LLC TN dans l'étude de phase 3, CELESTIAL-TNCLL (NCT06073821)

Remerciements

- Les auteurs remercient les patients et leurs familles, les investigateurs, les co-investigateurs et les équipes de l'étude dans chacun des centres participants
- Ils remercient également Binghao Wu (BeiGene) pour son travail sur les analyses MRD
- BeiGene, Ltd était le promoteur de cette étude
- La rédaction médicale a été réalisée par Amanda Martin, PhD, de Nucleus Global, une société d'Inizio, et soutenue par BeiGene

Auteur correspondant : Romain Guièze, rguieze@chu-clermontferrand.fr