

## Résultats d'efficacité et de tolérance du dégradeur de la tyrosine kinase de Bruton BGB-16673 chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire en rechute et/ou réfractaire : résultats de l'étude de phase 1 CaDAnCe-101

**Authors:** Damien Roos-Weil,<sup>1</sup> Meghan C. Thompson,<sup>2</sup> Ricardo D. Parrondo,<sup>3</sup> Anna Maria Frustaci,<sup>4</sup> John N. Allan,<sup>5</sup> Paolo Ghia,<sup>6,7</sup> Irina Mocanu,<sup>8</sup> Constantine S. Tam,<sup>9</sup> Judith Trotman,<sup>10</sup> Inhye E. Ahn,<sup>11</sup> Stephan Stilgenbauer,<sup>12</sup> Lydia Scarfo,<sup>6,7</sup> Kunthel By,<sup>13</sup> Shannon Fabre,<sup>13</sup> Daniel Persky,<sup>13</sup> Amit Agarwal,<sup>13</sup> John F. Seymour<sup>14</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; <sup>2</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; <sup>3</sup>Mayo Clinic - Jacksonville, Jacksonville, FL, USA; <sup>4</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy; <sup>5</sup>Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; <sup>6</sup>Università Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy; <sup>7</sup>IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italy; <sup>8</sup>Institute of Oncology, ARENSIA Exploratory Medicine, Düsseldorf, Germany; <sup>9</sup>Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, VIC, Australia; <sup>10</sup>Concord Repatriation General Hospital, University of Sydney, Concord, NSW, Australia; <sup>11</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; <sup>12</sup>Ulm University, Ulm, Germany; <sup>13</sup>BeiGene USA, Inc, San Mateo, CA, USA; <sup>14</sup>Peter MacCallum Cancer Centre, Royal Melbourne Hospital, and University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

### ABSTRACT

**Introduction :** BGB-16673 est une petite molécule bivalente qui induit la dégradation de la BTK par sa liaison à la ligase E3. CaDAnCe-101 (BGB-16673-101 ; NCT05006716) est une étude de phase 1/2 en cours, ouverte, évaluant le BGB-16673 en monothérapie dans les hémopathies lymphoïdes B. Les résultats mis à jour de cette phase 1 dans la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire (LLC/SLL) en rechute et/ou réfractaire (R/R) sont présentés ici.

**Méthodes :** Les patients avaient tous reçu  $\geq 2$  lignes de traitements antérieurs, incluant un inhibiteur covalent de la BTK (cBTKi ; États-Unis/UE/Australie uniquement). BGB-16673 a été administré par voie orale, une fois par jour, en cycles de 28 jours (6 doses prévues, 50-600 mg). Les principaux objectifs étaient d'évaluer la tolérance (CTCAEv5.0, critères de toxicité hématologique iwCLL) et d'établir la dose maximale tolérée (DMT) et la dose recommandée pour la phase d'expansion. Les toxicités limitant la dose (DLT) ont été évaluées au cours du cycle 1 (4 semaines). Un des objectifs secondaires était d'évaluer le TRG (taux de réponse globale) (critères iwCLL 2018 ou Lugano 2014), avec une première évaluation après 12 semaines de traitement.

**Résultats :** Au 24 mai 2024, 49 patients atteints de LLC ont été inclus et traités (50 mg, n=1 ; 100 mg, n=5 ; 200 mg, n=16 ; 350 mg, n=15 ; 500 mg, n=12). L'âge médian était de 70 ans (intervalle, 50-91) ; les patients avaient une moyenne de 4 traitements antérieurs (intervalle, 2-10 ; cBTKi, 92 % ; inhibiteurs de BCL2 (BCL2i), 86 % ; BTKi non covalent (ncBTKi), 24 %). Parmi les patients évaluable, 63 % (31/49) présentaient une anomalie *TP53* (del(17p) et/ou mutation *TP53*) ; 82 % (32/39) avaient un statut IGHV non muté. Le suivi médian était de 7,9 mois (intervalle : 0,3-23,1). Des événements indésirables associés au traitement (EIAT) se sont produits chez 96 % des patients (grade  $\geq 3$ , 57 %) ; les EIAT chez  $\geq 25$  % étaient la fatigue (35 % ; grade  $\geq 3$ , 2 %), des contusions (29 % ; aucun grade  $\geq 3$ ) et la diarrhée (27 % ; grade  $\geq 3$ , 2 %). Les EIAT de grade  $\geq 3$  chez  $\geq 10$  % étaient la neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles (20 %) et la pneumonie (10 %). Un patient chacun ont présenté de l'hypertension, une neutropénie fébrile et une hémorragie majeure ; aucun patient n'a présenté de fibrillation auriculaire. Trois patients (6 %) ont présenté des EIAT entraînant une réduction de la dose. Une DLT est survenue

(200 mg ; éruption maculopapuleuse de grade 3). La dose maximale tolérable n'a pas été atteinte. Trois patients ont eu des EIAT entraînant le décès dans un contexte de progression de la maladie ; aucun n'était lié au traitement. Chez 49 patients évaluable, le TRG ( $\geq$  réponse partielle avec lymphocytose) était de 78 % et le taux de RC/RCi était de 4 %. À 200 mg, le TRG était de 94 % avec 6% RC. Le délai médian jusqu'à la première réponse était de 2,8 mois (intervalle : 2,6-8,3). Dix-sept patients sont restés sous traitement pendant  $\geq$  9 mois ; tous sont toujours en réponse. Des réponses ont été observées chez des patients pré-traités par cBTKi et ncBTKi, chez des patients double exposés (cBTKi et BCL2i) et triple exposés (cBTKi, BCL2i, ncBTKi), ainsi que chez des patients avec ou sans mutations *BTK*.

**Conclusion :** Les données de cette étude en cours démontrent que le nouveau dégradeur de BTK, BGB-16673, présente un profil de tolérance acceptable ainsi que des réponses chez des patients lourdement prétraités atteints de LLC/SLL en R/R, y compris chez des patients présentant un traitement antérieur par BTKi et des mutations de résistance de *BTK*.