

# 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

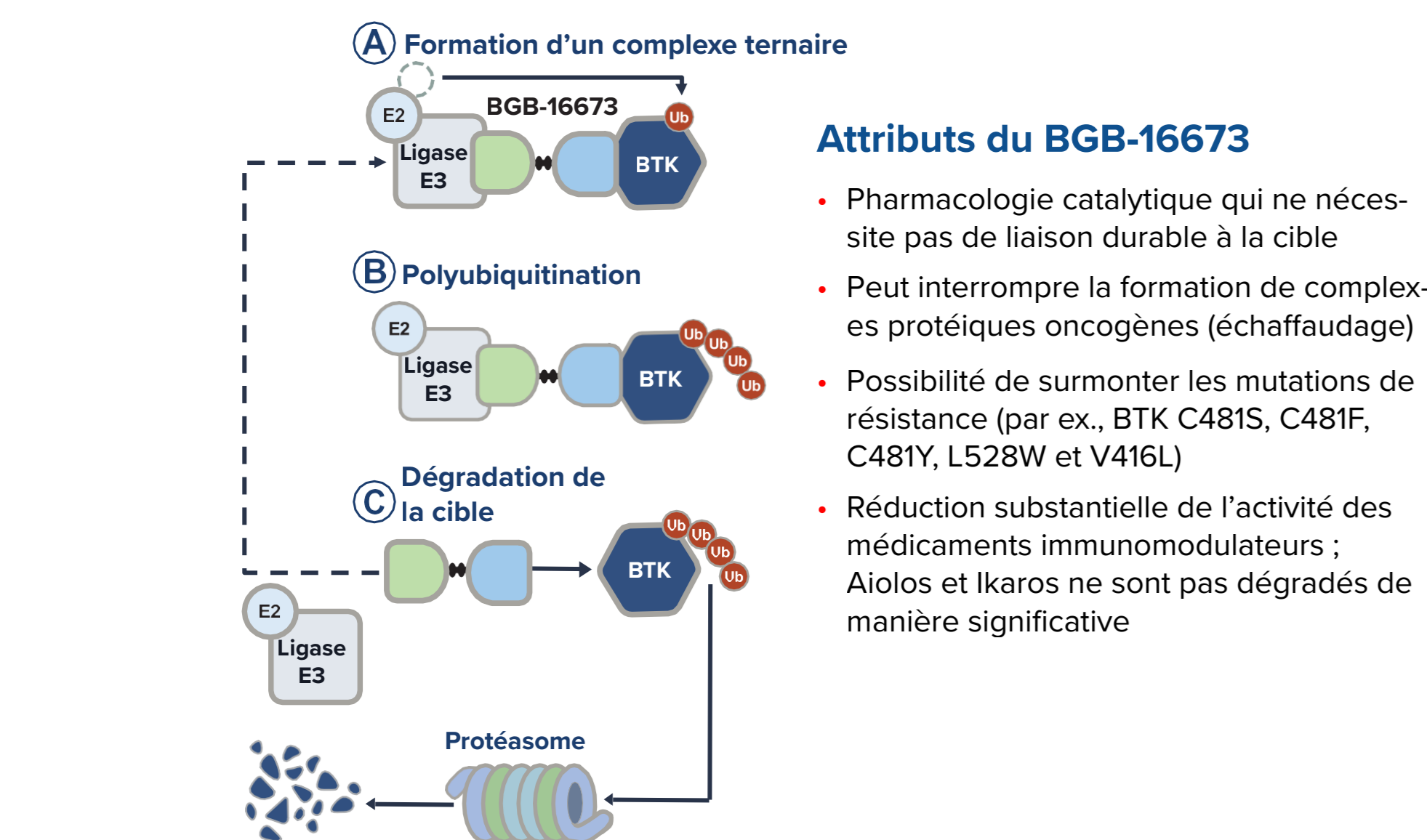
Damien Roos-Weil,<sup>1</sup> Meghan C. Thompson,<sup>2</sup> Ricardo D. Parrondo,<sup>3</sup> Anna Maria Frustaci,<sup>4</sup> John N. Allan,<sup>5</sup> Paolo Ghia,<sup>6,7</sup> Irina Mocanu,<sup>8</sup> Constantine S. Tam,<sup>9</sup> Judith Trotman,<sup>10</sup> Inhye E. Ahn,<sup>11</sup> Stephan 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>

<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

## INTRODUCTION

- De nombreux patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire (LLC/LL) présentent une progression de la maladie malgré un traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) (BTK) qui peut être provoquée par des mutations de résistance de BTK<sup>13</sup>
- Le BGB-16673 est un composé d'une nouvelle classe thérapeutique ciblant la dégradation de BTK, qui bloque la signalisation de la BTK en identifiant celle-ci en vue de sa dégradation par la voie du protéasome cellulaire (Figure 1)<sup>4</sup>
- Dans des modèles précliniques, le BGB-16673 dégradait à la fois la forme sauvage et les formes mutantes de BTK : résistantes aux BTKi covalents (cBTK) (mutations C481S, C481F, C481Y, L528W/T474I) et aux BTKi non covalents (ncBTK) (mutations V416L, M437R, T474I, L528W), entraînant une lyse tumorale<sup>3,4</sup>
- Le BGB-16673 a entraîné des réductions importantes des niveaux de protéines BTK dans le sang périphérique et le tissu tumoral<sup>8</sup>
- Nous présentons ici les données de sécurité et d'efficacité actualisées pour les patients atteints de LLC/LL en rechute/réfractaire (R/R) et les données d'efficacité préliminaires pour les patients avec transformation de Richter (TR) R/R d'après l'étude de phase 1, CaDaNce-101

### Figure 1. BGB-16673 : CDAC ciblant la BTK

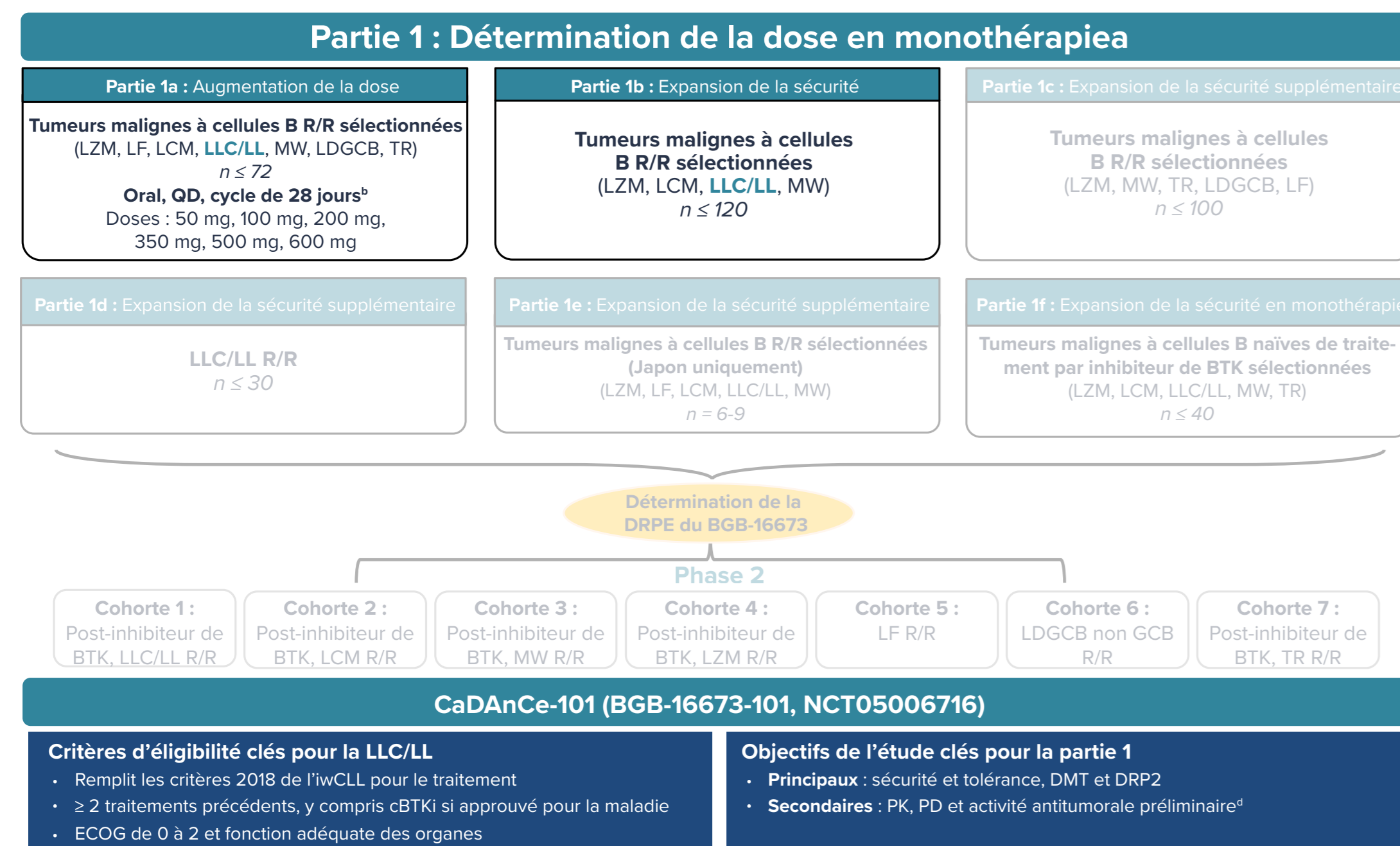


CDAC : chimeric degradation activating compound (composé chimérique activateur de dégradation); ub : ubiquitine.

## MÉTHODES

- CaDaNce-101 (BGB-16673-101, NCT05006716) est une étude de phase 1/2, en ouvert, d'augmentation de la dose et d'expansion de la dose, évaluant le BGB-16673 chez des patients atteints de tumeurs malignes à cellules B R/R (Figure 2)

### Figure 2. Conception de l'étude CaDaNce-101



\* Les données des parties grisées de la figure ne sont pas incluses dans cette présentation. <sup>1</sup>Le traitement a été administré jusqu'à la progression, l'intolérance ou jusqu'à ce qu'un autre critère d'arrêt du traitement soit rempli. <sup>2</sup>La sécurité a été évaluée selon les critères CTCAE v5.0 chez tous les patients et selon les critères de toxicité hématologique de l'ITC/LL chez les patients atteints d'une LLC. Les TDL ont été évalués pendant les 4 premières semaines de la partie 1a. <sup>3</sup>La réponse a été évaluée selon les critères 2018 de l'ITC/LL après 12 semaines chez les patients atteints d'une LLC; la réponse a été évaluée selon les critères de Lugano après 12 semaines chez les patients avec TR. <sup>4</sup>cBTK : covalent Bruton tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton covalent); LLC/LL : leucémie lymphoïde chronique/béty lymphome lymphocytaire; TDL : toxicité dose-limitante; GCB : germinal center B cell (centres germinatifs de cellules B); DMT : dose maximale tolérée; TR : transformation de Richter.

## RÉSULTATS

- En date du 2 septembre 2024, 60 patients atteints d'une LLC/LL R/R avaient reçu le BGB-16673
- Les patients étaient lourdement prétraités, avec un médiane de 4 lignes de traitement préalables (intervalle : 2 à 10), et avaient des caractéristiques de LLC à haut risque à l'inclusion (Tableau 1)

### Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Total (N = 60)
Âge, médiane (intervalle), année	70 (50-91)
Hommes, n (%)	39 (65,0)
IP ECOG, n (%)	
0	34 (56,7)
1	25 (41,7)
2	1 (1,7)
Caractéristiques des risques de LLC/LL à l'entrée dans l'étude, n/N avec statut connu (%)	
Stade C de Binet	27/56 (48,2)
IGHV non muté	38/46 (82,6)
del(17p) et/ou mutation <i>TP53</i>	40/60 (66,7)
Caryotype complexe ( $\geq 3$ anomalies)	19/38 (50,0)
Statut mutationnel, n/N (%)	
Mutation <i>BTK</i> présente	18/54 (33,3)
Mutation <i>PLCG2</i> présente	8/54 (14,8)
Nb de lignes thérapeutiques précédentes, médiane (intervalle)	4 (2-10)
Traitement préalable, n (%)	
Chimiothérapie	43 (71,7)
Inhibiteur de cBTK	56 (93,3)
Inhibiteur de ncBTK	13 (21,7)
Inhibiteur de BCL2	50 (83,3)
Inhibiteurs de cBTK + BCL2	38 (63,3)
Inhibiteurs de cBTK + ncBTK + BCL2	12 (20,0)
Arrêt d'un inhibiteur de BTK antérieur en raison d'une progression de la maladie, n/N (%) <sup>a</sup>	50/56 (89,3)

<sup>a</sup> Les 6 patients restants avaient arrêté l'inhibiteur de BTK précédent en raison d'une toxicité (n = 3), de la fin du traitement (2) et pour d'autres raisons (n = 1). cBTK : covalent Bruton tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton covalent); ncBTK : non-covalent BTK (tyrosine kinase de Bruton non covalent).

## Sécurité

- Les effets indésirables attribuables au traitement (EIAI) ont mené à des décès chez 3 patients, dont aucun n'était lié au traitement (Tableau 2)
- Une toxicité dose-limitante (TDL) est survenue dans la cohorte 200 mg (éruption maculopapulaire de grade 3; le traitement a été poursuivi après une interruption de 5 jours)
- Les EIAI survenus chez  $\geq 10\%$  des patients sont exposés dans le Tableau 3
- Aucun cas de fibrillation auriculaire ou de pancréatite n'est survenu
- Une hémorragie majeure est survenue chez 2 patients (3,3 %; hémorragie sous-arachnoïdienne de grade 1 [n = 1] et hémorragie sous-durale de grade 3 [n = 1])
- Une neutropénie fébrile est survenue chez 1 patient (1,7 %; dans un contexte de pneumonie à COVID-19 et de diarrhée à norovirus)

### Tableau 2. Résumé de la sécurité globale

Patients, n (%)	Total (N = 60)
Tout EIAI	56 (93,3)
Tout EIAI lié au traitement	41 (68,3)
Grade $\geq 3$	33 (55,0)
Liés au traitement	16 (26,7)
Graves	27 (45,0)
Liés au traitement	6 (10,0)
Entraînant le décès	3 (5,0)
Liés au traitement	0
Conduisant à l'interruption du traitement	7 (11,7)
Liés au traitement	2 (3,3)

Suivi médian chez les patients évaluables pour la sécurité : 10,2 mois (intervalle : 0,3-26,4). EIAI : EIAI apparu sous traitement.

### Tableau 3. EIAI survenus chez $\geq 10\%$ de l'ensemble des patients

Patients, n (%)	Tous grades	Grade $\geq 3$
Fatigue	18 (30,0)	1 (1,7)
Contusion (ecchymose)	17 (28,3)	0
Neutropénie <sup>a</sup>	15 (25,0)	13 (21,7)
Diarrhée	14 (23,3)	1 (1,7)
Anémie	11 (18,3)	0
Augmentation de la lipase <sup>b</sup>	10 (16,7)	2 (3,3)
Toux	9 (15,0)	0
Pneumonie	8 (13,3)	5 (8,3)
Fièvre	8 (13,3)	0
Arthralgie	7 (11,7)	0
COVID-19	7 (11,7)	0
Dyspnée	7 (11,7)	0
Œdème périphérique	7 (11,7)	0
Thrombopénie <sup>c</sup>	7 (11,7)	2 (3,3)
Augmentation de l'amylase <sup>b</sup>	6 (10,0)	0
Nausées	6 (10,0)	0
Sinusite	6 (10,0)	0

<sup>a</sup> La neutropénie combine les termes préférentiels diminution de la numération des neutrophiles et neutropénie. <sup>b</sup> Tous les événements étaient des résultats d'analyses biologiques et étaient transitoires, se produisant principalement au cours du premier ou des 3 premiers cycles de traitement, sans pancréatite clinique. <sup>c</sup> La thrombopénie combine les termes préférentiels diminution de la numération plaquettaire et thrombopénie.

## Activité antitumorale

- Pour les 49 patients évaluables pour la réponse, le taux de réponse objective (TRO) était de 77,6 % (Tableau 4 et Figure 4)
- Des TRO élevés ont été observés dans différents sous-groupes de patients (Tableau 5)
- Des réponses ont été observées indépendamment des mutations spécifiques clés, telles que BTK et *TP53* et chez les patients avec une transformation de Richter (RT) (Figure 5)

### Tableau 4. Taux de réponse globale par dose

	50 mg (n = 1)	100 mg (n = 5)	200 mg (n = 16)	350 mg (n = 15)	500 mg (n = 12)	Total <sup>a</sup> (N = 49)
Meilleure réponse globale, n (%)						
RC/RCi	0 (0,0)	1 (20,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (4,1)
RP <sup>b</sup>	1 (100)	3 (60,0)	12 (75,0)	10 (66,7)	7 (58,3)	33 (67,3)
RP-L	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	1 (8,3)	3 (6,1)
MS	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	1 (6,7)	4 (33,3)	6 (12,2)
MP	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,7)	0 (0,0)	2 (4,1)
Arrêt avant la 1 <sup>re</sup> évaluation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (20,0)	0 (0,0)	3 (6,1)
TRG, n (%) <sup>c</sup>	1 (100)	4 (80,0)	15 (93,8)	10 (66,7)	8 (66,7)	38 (77,6)
Taux de contrôle de la maladie, n (%) <sup>d</sup>	1 (100)	5 (100)	15 (93,8)	11 (73,3)	12 (100)	44 (89,8)
Temps jusqu'à la première réponse, médiane (intervalle), mois <sup>e</sup>	2,9 (2,9-2,9)	4,2 (2,8-6,2)	2,9 (2,6-8,3)	2,8 (2,6-8,3)	2,8 (2,6-8,3)	2,8 (2,6-8,3)
Temps jusqu'à la meilleure réponse, médiane (intervalle), mois	2,9 (2,9-2,9)	5,6 (2,8-11,1)	3,4 (2,6-13,8)	5,6 (2,6-8,3)	4,2 (2,6-8,6)	3,6 (2,6-13,8)
Durée d'exposition, médiane (intervalle), mois	26,4 (26,4-26,4)	13,8 (13,6-18,6)	10,6 (2,9-18,9)	10,3 (0,2-16,8)	9,3 (6,8-15,4)	10,4 (0,2-26,4)

<sup>a</sup> Population évaluable pour l'efficacité. <sup>b</sup> Sur les 33 patients avec RP, 8 ont présenté une normalisation des ganglions. <sup>c</sup> Inclut la meilleure réponse globale de RP-L ou mieux. <sup>d</sup> Inclut la meilleure réponse globale de MS ou mieux. <sup>e</sup> Chez les patients avec une meilleure réponse globale de RP-L ou mieux. RCi : réponse complète avec récupération médullaire incomplète; RP-L : réponse partielle avec lymphocytose.

### Tableau 5. Taux de réponse globale par sous-groupe

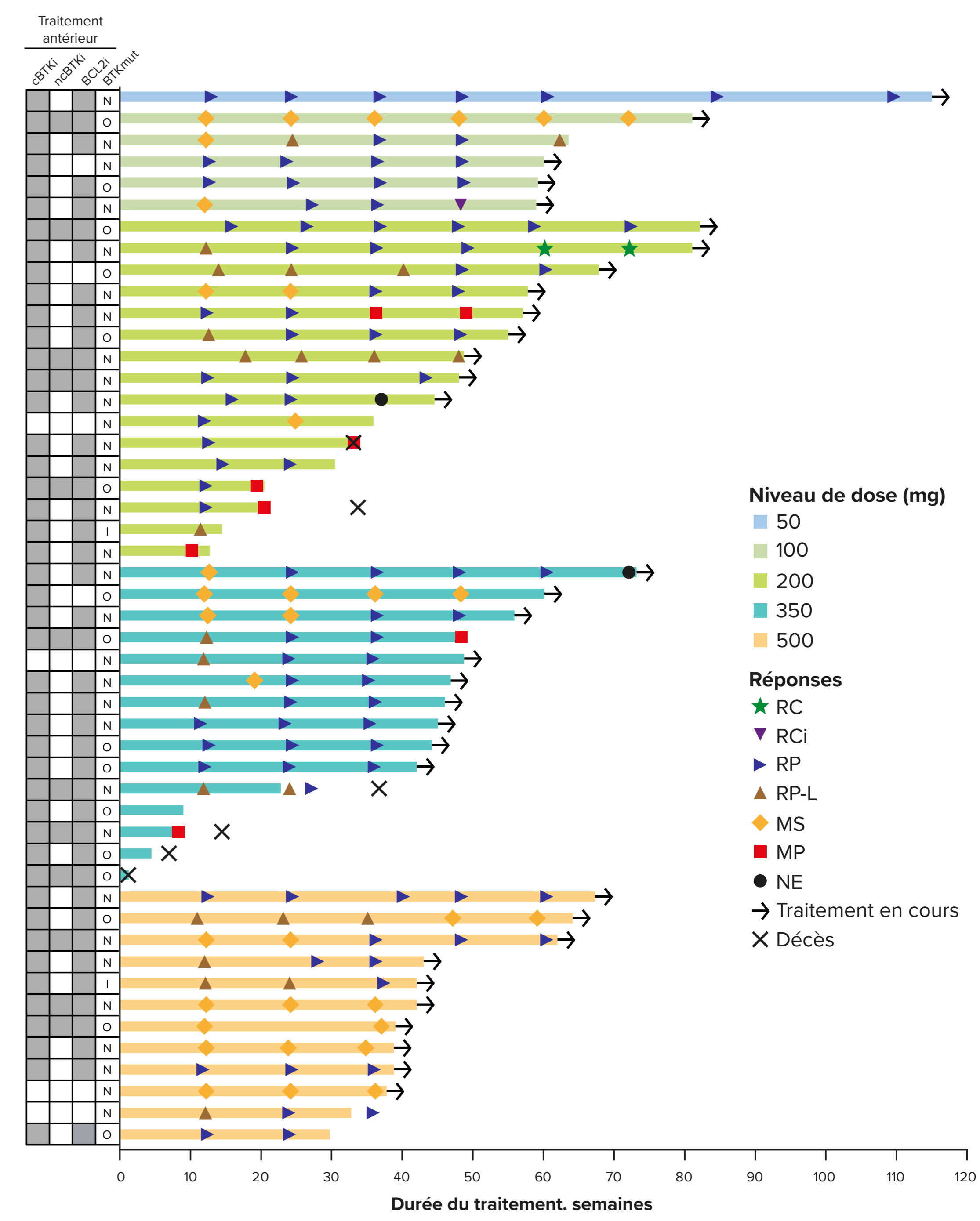
Caractéristique, n/N avec statut connu (%)	Total (N = 49)
Double exposition (cBTKi + BCL2i précédemment reçus)	26/30 (86,7)
Triple exposition (cBTKi + ncBTKi + BCL2i précédemment reçus)	7/12 (58,3)
del(17p) et/ou mutation <i>TP53</i>	23/31 (74,2)
Caryotype complexe	11/15 (73,3)
Mutations <i>BTK</i>	10/16 (62,5)
Mutations <i>PLCG2</i>	4/6 (66,7)

BCL2i : BCL2 inhibitor (inhibiteur de BCL2); cBTKi : covalent BTK inhibitor (inhibiteur de BTK covalent); ncBTKi : non-covalent BTK inhibitor (inhibiteur de BTK non covalent).

## CONCLUSIONS

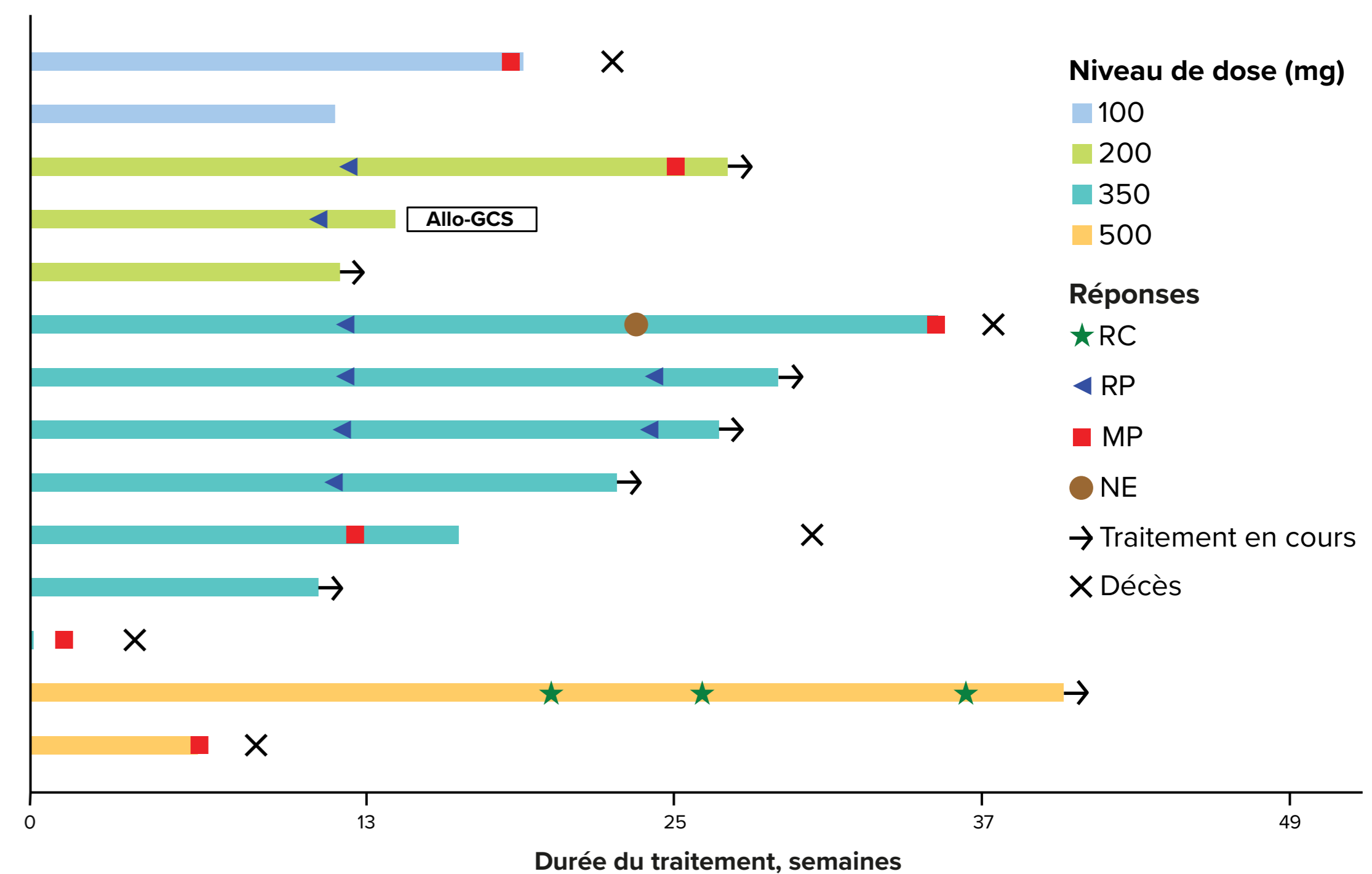
- Dans l'étude de phase 1 CaDaNce-101, le BGB-16673, un composé ciblant la dégradation de BTK, présentait une tolérance acceptable dans cette population de patients atteints de LLC/LL R/R lourdement prétraités
- Une TDL est survenue et la DMT n'a pas été atteinte
- Aucun fibrillation auriculaire n'a été observée
- Le BGB-16673 présente une activité antitumorale durable avec un court délai d'action chez les patients atteints de LLC/LL R/R, y compris les patients porteurs de mutations de résistance aux inhibiteurs de BTK et ceux précédemment exposés aux inhibiteurs cBTK, ncBTK et BCL2
- Le TRG était de 77,6 % (38/49) et le taux de RC/RCi était de 4,1 % (2/49); le TRG était de 93,8 % à 200 mg
- Un approfondissement de la réponse a été observé au fil du temps lors du suivi médian à 11 mois
- Le TRG chez les patients avec TR était de 58,3 % (7/12), avec un taux de RC de 8,3 % (1/12)
- Une cohorte de phase 2 de patients atteints de LLC/LL exposés à la fois à un inhibiteur de BTK et à un inhibiteur de BCL2 est en cours d'inclusion

### Figure 4. Durée et réponse du traitement



Le suivi médian chez les patients évaluables pour l'efficacité était de 11,0 mois (intervalle : 0,3-26,4). Première évaluation de la réponse après 2 semaines. BCL2i : BCL2 inhibitor (inhibiteur de BCL2); cBTKi : covalent BTK inhibitor (inhibiteur de BTK covalent); RCi : réponse complète avec récupération médullaire incomplète; ncBTKi : non-covalent BTK inhibitor (inhibiteur de BTK non covalent); NE : non évalué; RP-L : réponse partielle avec lymphocytose.

### Figure 5. Réponses chez les patients avec TR



Le suivi médian chez les patients avec TR évaluables pour la réponse était de 5,7 mois (intervalle : 0,9-9,2). cBTKi : covalent Bruton tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton covalent); NE : non évalué.

## Statut de l'étude

- L'inclusion dans l'étude de phase 1 et de phase 2 CaDaNce-101 est en cours dans plus de 100 centres d'étude aux États-Unis, au Canada, au Royaume-Uni, en France, en Géorgie, en Allemagne, en Italie, en Moldavie, en Espagne, en Suède, en Turquie, en Australie, en Corée du Sud et au Brésil

## RÉFÉRENCES

- Moreno C. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020:33-40.
- Woyach JA, et al. *N Engl J Med*. 2014;370:2286-2294.
- Wang E, et al. *N Engl J Med*. 2022;386:735-743.
- Feng X, et al. *EHA 2023. Résumé P1239*.
- Wang H, et al. *EHA 2023. Résumé P1219*.
- Seymour JF, et al. *ASH 2023. Résumé 4401*.

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient les patients et leurs familles, les investisseurs, les co-investisseurs et les équipes de l'étude dans chacun des centres participants. Ils remercient également Amber Lussier et Moto Takai pour l'aide apportée à l'élaboration de cette présentation et Qingzhou de Bioinformatics pour son aide à l'analyse de l'important volume de données. BeiGene, Ltd. était le promoteur de cette étude. L'assistance à la rédaction médicale a été fournie par Brittany Gifford, PharmD, de Nucleus Global, un société d'intérim company, et soutenue par BeiGene.

## DÉCLARATIONS DES LIENS D'INTÉRÊT

**DR-W** : Rôle de consultant ou de conseil : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Janssen-Cilag, Lilly; Déplacements, hébergement, dépenses : AbbVie, BeiGene, Janssen-Cilag. **MCT** : Honoraires : PeerView Medical Institute, Dava Oncology, eScientiq, Mashup Media LLC, Philips Group Oncology Communications, Intellisphère LLC/OnLive; Rôle de consultant ou de conseil : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Janssen, Loxo Oncology chez Lilly; Financement de la recherche : AbbVie, Adaptive Biotechnologies, AstraZeneca, BeiGene, GenMab, Nurix Therapeutics, Genentech; Aide au déplacement : Nurix Therapeutics, GenMab, Dava Oncology. **RDP** : Honoraires : Sanofi Aventis, AstraZeneca, MJH Life Sciences, OnLive; Financement de la recherche : BMS, GSK. **AMP** : Honoraires et rôle de conseil ou de consultation : AbbVie, BeiGene, AstraZeneca, Janssen; Voyages, hébergement, dépenses : AbbVie, BeiGene, AstraZeneca. **JNA** : Rôle de consultant ou de conseil : AbbVie, Adaptive Biotechnologies, ADC Therapeutics, AstraZeneca, BeiGene, Genentech, Janssen, Lilly, Merck, NeoGenomics, Pharmaclics; Financement de la recherche : BeiGene, Celgene/BMS, Genentech; Bureau des conférences : AbbVie, BeiGene. **PG** : Rôle de consultant ou de conseil et honoraires : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Galapagos, Johnson & Johnson, Lilly/Loxo Oncology, MSD, Roche. **IM** : Aucune divulgation. **CST** : Honoraires : BeiGene, Janssen, AbbVie, AstraZeneca, Gilead; Financement de la recherche : BeiGene, Janssen, AbbVie. **JT** : Financement de la recherche : BeiGene, BMS, Cellectar, Roche. **IEA** : Rôle de consultant ou de conseil et financement de la recherche : BeiGene. **SS** : Honoraires, rôle de consultant ou de conseil, financement de la recherche, bureau des conférences et frais de déplacement, d'hébergement ou autres : AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Gilead, GSK, Hoffmann-La Roche, Janssen, Lilly, Novartis, Sunesis. **LS** : Rôle de consultant ou de conseil : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, Johnson & Johnson, Lilly, Merck; Français Déplacements, hébergement, dépenses : AstraZeneca, BeiGene, Johnson & Johnson. **KB** : Emploi et déplacements, hébergement, dépenses : BeiGene. **SF** : Emploi et possibilité de détener des actions : BeiGene; BMS; Rôle consultatif, déplacements, hébergement ou dépenses : BeiGene. **DP** : Emploi et possibilité de détener des actions : BeiGene. **AA** : Emploi et possibilité de détener des actions : BeiGene. **JFS** : Conseil : Genor Bio, TG Therapeutics; Honoraires : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Gilead, Janssen, Roche; Financement de la recherche : AbbVie, BMS, Roche; Bureau des conférences : AbbVie, AstraZeneca, BMS, Roche.