

Résultats préliminaires d'efficacité et de tolérance du dégradeur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) BGB-16673 chez les patients atteints de macroglobulinémie de Waldenström (MW) en rechute ou réfractaire : résultats de l'étude de phase 1 CaDAnCe-101

Authors: Damien Roos-Weil,¹ John F. Seymour,² Constantine S. Tam,³ Chan Y. Cheah,⁴⁻⁶ Ricardo D. Parrondo,⁷ John N. Allan,⁸ Judith Trotman,⁹ Ranjana Advani,¹⁰ Herbert Eradat,¹¹ Pier Luigi Zinzani,¹² Masa Lasica,¹³ Steven P. Treon,¹⁴ Kunthel By,¹⁵ Shannon Fabre,¹⁵ Daniel Persky,¹⁵ Amit Agarwal,¹⁵ Anna Maria Frustaci¹⁶

Affiliations: ¹Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; ²Peter MacCallum Cancer Centre, Royal Melbourne Hospital, and University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ³Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, VIC, Australia; ⁴Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA, Australia; ⁵Medical School, University of Western Australia, Crawley, WA, Australia; ⁶Linear Clinical Research, Nedlands, WA, Australia; ⁷Mayo Clinic - Jacksonville, Jacksonville, FL, USA; ⁸Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ⁹Concord Repatriation General Hospital, University of Sydney, Concord, NSW, Australia; ¹⁰Stanford Cancer Institute, Stanford, CA, USA; ¹¹David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA; ¹²Institute of Hematology "Seràgnoli", University of Bologna, Bologna, Italy; ¹³St Vincent's Hospital Melbourne, Fitzroy, VIC, Australia; ¹⁴Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ¹⁵BeiGene USA, Inc, San Mateo, CA, USA; ¹⁶ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italy

ABSTRACT

Introduction : BGB-16673 est une petite molécule bivalente qui induit la dégradation de la BTK par sa liaison avec la ligase E3. CaDAnCe-101 (BGB-16673-101 ; NCT05006716) est une étude de phase 1/2 en cours, ouverte, évaluant BGB-16673 en monothérapie chez des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B. Les résultats préliminaires de la phase 1 pour la MW sont présentés ici.

Méthodes : Les patients éligibles devaient avoir reçu ≥ 2 traitements antérieurs, incluant un anticorps anti-CD20 et un inhibiteur covalent de la BTK (cBTKi ; États-Unis/UE uniquement). BGB-16673 a été administrée par voie orale une fois par jour, en cycles de 28 jours (6 doses prévues : 50-600mg). Les principaux objectifs étaient d'évaluer la tolérance (CTCAEv5.0) 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 objectif secondaire était d'évaluer le taux de réponse globale (TRG, critères IWWM-6) à partir de 4 semaines de traitement.

Résultats : Au 24 mai 2024, 22 patients atteints de MW ont été inclus et traités (100mg, n=4 ; 200mg, n=10 ; 350mg, n=8). L'âge médian était de 73 ans (intervalle: 56-81). Le nombre médian de traitements antérieurs était de 3,5 (intervalle: 2-11; cBTKi, n=22; inhibiteurs de BCL2 (BCL2i), n=4 ; BTKi non-covalent (ncBTKi), n=3 ; chimiothérapie, n=20). Selon l'IPSSWM, 27%, 32% et 36% présentaient une maladie à risque faible, intermédiaire ou élevé, respectivement. Les mutations observées incluaient *MYD88* (91%), *CXCR4* (36%) et *BTK* (23%). Le suivi médian était de 4,3 mois (intervalle: 0,3-21,3). Des événements indésirables associés au traitement (EIAT) de tout grade ont été signalés chez 95% (grade ≥ 3 , 45% ; graves, 23%). Les EIAT chez $\geq 20\%$ des patients étaient: neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles (32% ; grade ≥ 3 , 23%), contusion (23%; aucun grade ≥ 3) et diarrhée (23% ; aucun grade ≥ 3). Aucune fibrillation auriculaire, hypertension, neutropénie fébrile ou hémorragie majeure n'est survenue. 3 patients (14%) avaient une infection de grade ≥ 3 (aspergillose bronchopulmonaire/cérébrale, choc septique, bactériémie/sinusite pyocyanique). Aucun EIAT n'a

entraîné un arrêt du traitement ou une réduction de dose. Aucune DLT n'a eu lieu ; la DMT n'a pas été atteinte. 1 patient (5%) est décédé à cause d'un EIAT (choc septique dans un contexte de PM (progression de la maladie); 1 patient est décédé d'une PM. Chez 21 patients évaluable, le TRG (\geq réponse mineure) était de 90%, le taux de réponse majeure (\geq réponse partielle [RP]) était de 81%, le taux de très bonne RP ou mieux était de 14%. Le délai médian jusqu'à la première réponse était de 0,95 mois (intervalle: 0,9-3,7); les réponses se sont approfondies au fil du temps. 17 patients restent sous traitement avec des réponses en cours. Des réponses ont été observées à la dose la plus faible (100 mg, 4/4), chez les patients ayant été précédemment traités par un cBTKi (19/21) et un ncBTKi (3/3), et chez les patients ayant arrêté un BTKi antérieur en raison d'une PM (15/17). Des réponses ont été observées chez les patients avec ou sans mutations *BTK* (avec, 5/5 ; sans, 6/8 ; inconnu : 8/8), *MYD88* (avec, 18/20 ; sans, 1/1), et *CXCR4* (avec, 8/8 ; sans, 11/13). Un patient a présenté une poussée d'IgM lors de l'évaluation initiale de la réponse et a ensuite obtenu une RP.

Conclusion: Les données préliminaires de cette étude en cours montrent que le BGB-16673 a une tolérance acceptable et présente une activité antitumorale chez les patients lourdement prétraités atteints de MW R/R pré-exposés aux BTKi, y compris ceux présentant des mutations *BTK* et *CXCR4*.