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

P229

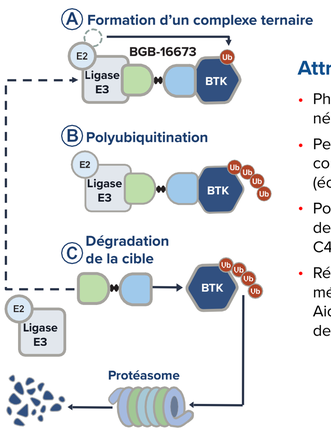
Damien Roos-Weil,[1] John F. Seymour,[2] Constantine S. Tam,[3] Chan Y. Cheah,[4-6] Ricardo D. Parrondo,[7] John N. Allan,[8] Judith Trotman,[9] Ranjana Advani,[10] Herbert Eradat,[11] Pier Luigi Zinzani,[12] Masa Lasica,[13] Steven P. Treon,[14] Kunthel By,[15] Shannon Fabre,[15] Daniel Persky,[15] Amit Agarwal,[15] Anna Maria Frustaci[16]

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

INTRODUCTION

- Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) sont approuvés dans la macroglobulinémie de Waldenström (MW) mais peuvent être associés à des toxicités et/ou au développement d'une résistance[1,2]
- Le BGB-16673 est un composé d'une nouvelle classe thérapeutique ciblant la dégradation de protéines, qui bloque la signalisation de la BTK en identifiant celle-ci en vue de sa dégradation par la voie du protéasome cellulaire[3] (**Figure 1**)
- 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), entrainant une lyse tumorale[3,4]
- Le BGB-16673 a entraîné des réductions importantes des niveaux de protéines BTK dans le sang périphérique et le tissu tumoral[5]
- Nous présentons ici les données de sécurité et d'efficacité actualisées pour les patients atteints de la MW en rechute/réfractaire (R/R) dans l'étude de phase 1, CaDAnCe-101

Figure 1. BGB-16673 : CDAC ciblant la BTK



Attributs du BGB-16673

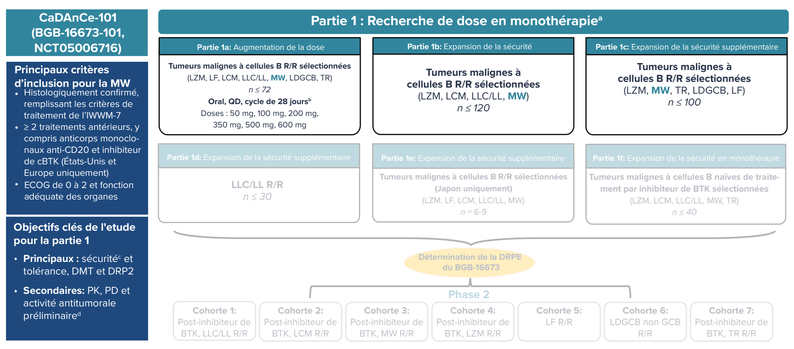
- Pharmacologie catalytique qui ne nécessite pas de liaison durable à la cible
- Peut interrompre la formation de complexes protéiques oncogènes (échaffaudage)
- Possibilité de surmonter les mutations de résistance (par ex., BTK C481S, C481F, C481Y, L528W et V416L)
- Réduction substantielle de l'activité des médicaments immunomodulateurs ; Aiolos et Ikaros ne sont pas dégradés de manière significative

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 dose, évaluant le BGB-16673 chez des adultes atteints de tumeurs malignes à cellules B R/R (**Figure 2**)

Figure 2. Conception de l'étude CaDAnCe-101



[a] Les données des parties grisées de la figure ne sont pas incluses dans cette présentation. [b] Conception d'intervalle optimal bayésien avec 6 niveaux de dose (50 à 600 mg par voie orale QD).
[c] La sécurité a été évaluée selon les critères du CTCAE v5.0 ; les TDL ont été évaluées pendant les 4 premières semaines. [d] Les réponses ont été évaluées selon les critères 2013 de l'IWWM-6 modifiés par Owen, après 4 semaines.
cBTK : covalent Bruton tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton covalent) ; GCB : germinal center B cell (centre germinatif de cellules B) ; TR : transformation de Richter.

RÉSULTATS

Répartition

- En date du 2 septembre 2024, 27 patients atteints de la MW R/R dans les parties 1a-1c avaient reçu le BGB-16673
- Les patients avaient reçu une médiane de 3 lignes de traitement (intervalle : 2 à 11) antérieures ; les 4 patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de BTK non covalent ont été par la suite exposés à un inhibiteur de BTK covalent (**Tableau 1**)

Tableau 1. Données démographiques et caractéristiques de la maladie à l'inclusion

	Total (N = 27)
Âge, médiane (intervalle), année	73,0 (56-81)
Hommes, n (%)	15 (55,6)
ECOG, n (%)	
0	14 (51,9)
1	12 (44,4)
2	1 (3,7)
Hémoglobine, médiane (intervalle), g/dl	10,3 (6,0-13,5)
Neutrophiles, médiane (intervalle), 10^9/l	2,7 (0,21-7,43)
Plaquettes, médiane (intervalle), 10^9/l	157 (14-455)
Statut mutationnel, n/N avec statut connu (%)[a]	
Mutation *MYD88* présente	24/26 (92,3)
Mutation *CXCR4* présente	12/25 (48,0)
Mutation *BTK* présente	11/25 (44,0)
Mutation *TP53* présente	13/25 (52,0)
IgM, médiane (intervalle), g/l	37,4 (2,8-74,4)
Nb de lignes thérapeutiques précédentes, médiane (intervalle)	3,0 (2-11)
Traitement préalable, n (%)	
Inhibiteur de cBTK	27 (100)
Chimiothérapie	25 (92,6)
Inhibiteur du protéasome	9 (33,3)
Inhibiteur de BCL2	5 (18,5)
Inhibiteur de ncBTK[b]	4 (14,8)
Arrêt d'un inhibiteur de BTK antérieur en raison d'une progression de la maladie, n (%)	21 (77,8)

Date d'arrêt de la collecte des données : 2 septembre 2024.
[a] Confirmé par un laboratoire central. [b] Les 4 patients ayant déjà été exposés à un inhibiteur de ncBTK non covalent ont été par la suite exposés à un inhibiteur de cBTK.
cBTK : covalent Bruton tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton covalent) ; IgM : immunoglobuline M; ncBTK : noncovalent BTK (tyrosine kinase de Bruton non covalent).

Sécurité

- Dans l'ensemble, 92,6 % des patients (n = 25) ont présenté des effets indésirables attribuables au traitement (EIAT) de tout grade et 40,7 % (n = 11) ont présenté des EIAT de grade ≥ 3 (**Tableau 2**)
- Aucune DLT n'est survenue ; la dose maximale tolérée (DMT) n'a pas été atteinte avec des doses jusqu'à 350 mg
- La neutropénie était l'EIAT le plus fréquent tous grades confondus (29,6 %) et de grade ≥ 3 (25,9 %) ; aucun cas de fibrillation auriculaire, d'hypertension, d'hémorragie majeure, de neutropénie fébrile ou de pancréatite n'est survenu
- Les EIAT ont mené à 1 décès (choc septique dans un contexte de maladie progressive) et n'ont entraîné aucune interruption du traitement

Tableau 2. Résumé de la sécurité globale et EIAT chez ≥ 10 % de l'ensemble des patients

Patients, n (%)	Total (N = 27)
Tout EIAT	25 (92,6)
Tout EIAT lié au traitement	19 (70,4)
Grade ≥ 3	11 (40,7)
Liés au traitement	7 (25,9)
Graves	7 (25,9)
Liés au traitement	2 (7,4)
Entraînant le décès[a]	1 (3,7)
Liés au traitement	0
Conduisant à l'interruption du traitement	0

Patients, n (%)	Total (N = 27)	
	Tous grades	Grade ≥ 3
Neutropénie[b]	8 (29,6)	7 (25,9)
Diarrhée	7 (25,9)	0
Anémie	5 (18,5)	3 (11,1)
Contusion (ecchymose)	5 (18,5)	0
Éruption cutanée	5 (18,5)	0
Thrombopénie[c]	5 (18,5)	2 (7,4)
Augmentation de l'amylase	4 (14,8)	0
Vertiges	4 (14,8)	0
Fièvre	4 (14,8)	1 (3,7)
Arthralgie	3 (11,1)	0
Constipation	3 (11,1)	0
COVID-19	3 (11,1)	0
Chute	3 (11,1)	0
Maux de tête	3 (11,1)	0
Augmentation de la lipase	3 (11,1)	1 (3,7)
Spasmes musculaires	3 (11,1)	0
Pétéchies	3 (11,1)	0
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (11,1)	0

[a] Choc septique (niveau de dose de 200 mg) dans un contexte de MP. [b] La neutropénie combine les termes préférentiels *diminution de la numération des neutrophiles* et *neutropénie*.
[c] La thrombopénie combine les termes préférentiels *diminution de la numération plaquettaire* et *thrombopénie*.

Activité antitumorale

- Chez 27 patients évaluables pour l'efficacité, le TRG était de 81,5 % (n = 22) (**Tableau 3**)
- Des réponses ont été observées à partir de la dose la plus faible (100 mg ; 7/9), chez les patients ayant préalablement reçu un traitement par inhibiteur de cBTK (22/27) ou par inhibiteur de ncBTK (4/4) (**Figure 3**), et indépendamment de mutations spécifiques
- Un déclin rapide des IgM a été observé chez tous les patients et à tous les niveaux de dose ; une poussée et/ou un rebond d'IgM est survenu(e) chez 1 patient une semaine après le début du traitement ; ce patient a ensuite obtenu une RP (**Figure 4**)
- Chez les patients présentant des réponses, une amélioration rapide et significative des cytopénies a été observée

Tableau 3. Taux de réponse globale chez tous les patients et par statut de mutation

	Total (N = 27)
Meilleure réponse globale, n (%)	
TBRP	7 (25,9)
RP	13 (48,1)
RM	2 (7,4)
MS	3 (11,1)
Non évaluables	1 (3,7)
Arrêt avant la 1re évaluation	1 (3,7)
TRG, n (%)[a]	22 (81,5)
Taux de réponse majeure, n (%)[b]	20 (74,1)
Taux de contrôle de la maladie (TCR), n (%)[c]	25 (93,0)
Suivi, médiane (intervalle), mois	5,0 (0,8-24,6)
Temps jusqu'à la première réponse, médiane (intervalle), mois[e]	1,0 (0,9-3,7)

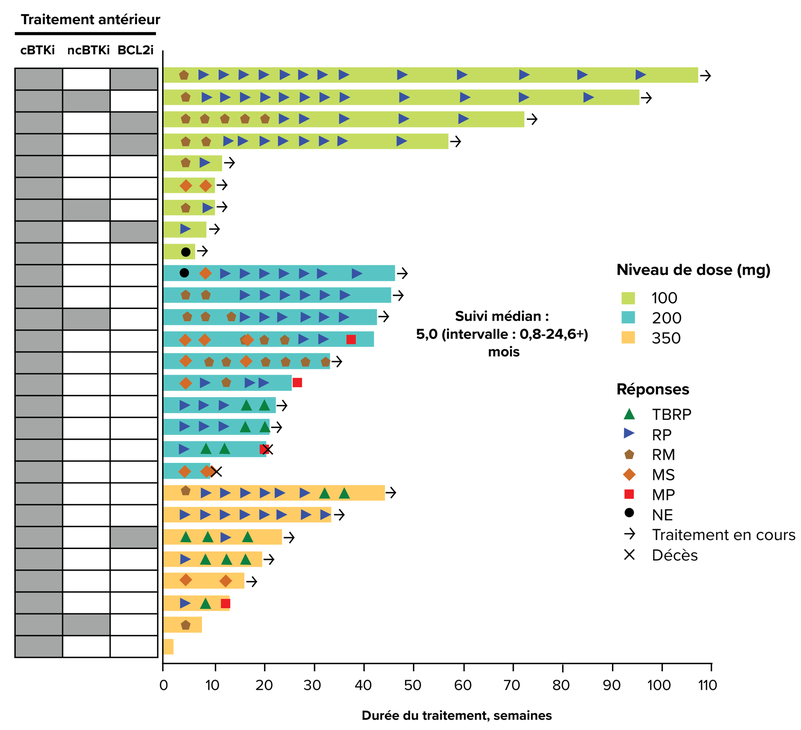
Statut de mutation, n/N testés (%)	Total (N = 27)
BTK	
Muté	10/11 (90,9)
Non muté	11/14 (78,6)
Inconnu	1/2 (50,0)
MYD88	
Muté	20/24 (83,3)
Non muté	1/2 (50,0)
Inconnu	1/1 (100)
CXCR4	
Muté	11/12 (91,7)
Non muté	10/13 (76,9)
Inconnu	1/2 (50,0)
TP53	
Muté	12/13 (92,3)
Non muté	9/12 (75,0)
Inconnu	1/2 (50,0)

[a] Inclut la meilleure réponse globale de RM ou mieux. [b] Inclut la meilleure réponse globale de RP ou TBRP. [c] Inclut la meilleure réponse globale de MS ou mieux.
[d] Chez les patients avec une meilleure réponse globale supérieure à une MS.
cBTK : covalent Bruton tyrosine kinase (tyrosine kinase de Bruton covalent) ; RM : réponse mineure ; ncBTKi : non-covalent BTK inhibitor (inhibiteur de BTK non covalent) ; TBRP : très bonne réponse partielle.

CONCLUSIONS

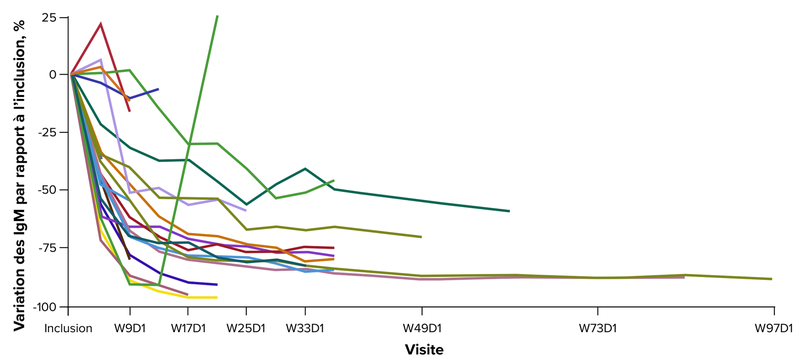
- Dans l'étude phase 1 CaDAnCe-101, le BGB-16673, un composé ciblant la dégradation de BTK, présentait une tolérance acceptable chez des patients atteints de la MW R/R lourdement prétraités
  - Aucune DLT n'est survenue ; la DMT n'a pas été atteinte
  - Aucun cas de fibrillation auriculaire ou d'hypertension n'a été rapporté
- Les données d'efficacité étaient encourageantes avec un taux de réponse partielle acceptable 25,9 % (7/27 patients) ; TRG 81,5 % (22/27) ; taux de contrôle de la maladie 93,0 % (25/27)
  - Diminution rapide des IgM avec un délai médian de 1,0 mois avant la première réponse
  - Amélioration rapide des cytopénies observée chez les patients qui présentent une réponse à la maladie
  - Les réponses continuent à s'approfondir au fil du temps (suivi médian de 5,0 mois)
- Activité antitumorale y compris chez les patients ayant les caractéristiques suivantes :
  - Porteurs de mutations résistantes aux inhibiteurs de BTK
  - Porteurs de mutations *TP53* et *CXCR4*
  - Exposition préalable aux inhibiteurs de cBTK, aux inhibiteurs de ncBTK et aux inhibiteur de BCL2
- Ces données soutiennent la poursuite de l'investigation de l'activité clinique du BGB-16673 chez les patients atteints de la MW ; l'inclusion dans l'étude CaDAnCe-101 se poursuit

Figure 3. Durée et réponse du traitement



Date d'arrêt de la collecte des données : 2 septembre 2024. Première évaluation de la maladie à 4 semaines.
cBTKi : covalent BTK inhibitor (inhibiteur de BTK covalent) ; RM : réponse mineure ; ncBTKi : non-covalent BTK inhibitor (inhibiteur de BTK non covalent) ; NE : non évaluable ; TBRP : très bonne réponse partielle.

Figure 4. Variation en pourcentage des IgM par rapport à l'inclusion



Les patients avec une augmentation rapide des IgM avaient des mutations de la MW dans *BTK*, *MYD88*, *CXCR4* et *TP53* à l'inclusion, ont arrêté le traitement pendant 2 à 3 semaines en raison d'une infection à COVID-19, et ont connu une progression rapide rapidement après avoir repris le traitement.
IgM : immunoglobuline M.

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

1. Castillo JJ, et al. *Lancet Haematol*. 2020;7(11):e827-e837.
2. Ntanasis-Stathopoulos I, et al. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:2040620721989586.
3. Feng X, et al. EHA 2023. Résumé P1239.
4. Wang H, et al. EHA 2023. Résumé P1219.
5. Seymour JF, et al. ASH 2023. Résumé 4401.

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. **JFS** : Conseil : Genor Bio, TG Therapeutics ; Honoraires : AbbVie, AstraZeneca, BeiGene, BMS, Gilead, Janssen, Roche ; Financement de la recherche : AbbVie, BMS, Roche ; Bureau des conférenciers : AbbVie, AstraZeneca, BMS, Roche. **CST** : Honoraires : BeiGene, Janssen, AbbVie, AstraZeneca, Gilead ; Financement de la recherche : BeiGene, Janssen, AbbVie. **CYC** : Consultant, honoraires, appartenance au conseil d'administration ou aux comités consultatifs d'une entité : Roche, Janssen, MSD, Gilead, Ascentage Pharma, AstraZeneca, Lilly. **RDP** : Honoraires : Sanofi Aventis, AstraZeneca, MJH Life Sciences, OncLive ; Financement de la recherche : BMS, GSK. **JNA** : Rôle de consultant ou de conseil : AbbVie, Adaptive Biotechnologies, ADC Therapeutics, AstraZeneca, BeiGene, Genentech, Janssen, Lilly, Merck, NeoGenomics, Pharmacyclics ; Financement de la recherche : BeiGene, Celgene/BMS, Genentech ; Bureau des conférenciers : AbbVie, BeiGene. **JT** : Financement de la recherche : BeiGene, BMS, Cellectar, Roche. **RA** : Rôle de consultant ou de conseil : ADCT, Autolus, Genentech, Genmab, Merck, Roche (président du comité directeur de l'essai SKYGLO) ; Financement de la recherche : BeiGene, Daiichi Sankyo Inc., Gilead, Merck, Millenium Pharmaceuticals, Regeneron, Seattle Genetics, Genentech, Roche, Takeda. **HE** : Conseil, financement de la recherche, honoraires, bureau des conférenciers : AbbVie/Pharmacyclics, BeiGene, Genentech, Incyte, MorphoSys ; Financement de la recherche : AstraZeneca, Atara, BMS, Gilead/Kite, Juno. **PLZ** : Honoraires et bureau des conférenciers : Kyowa Kirin, Roche, AbbVie, BeiGene, BMS, Gilead, Novartis, Incyte, Sobi. **ML** : Honoraires : Janssen, AbbVie ; Conseil consultatif : Janssen, Sobi, AbbVie, Recordati. **SPT** : Rôle de conseil ou de consultation : BeiGene, Ono, Janssen, AbbVie/Pharmacyclics ; Financement de la recherche : BeiGene, Janssen, AbbVie/Pharmacyclics. **KB** : Emploi : BeiGene. **SF** : Emploi et possibilité de détenir des actions : BeiGene ; BMS ; Rôle de conseil, déplacements, hébergement ou dépenses : BeiGene. **DP** : Emploi : BeiGene. **AA** : Salarié et actionnaire d'une société cotée en bourse : BeiGene. **AMF** : Honoraires et rôle de consultant ou de conseil : AbbVie, BeiGene, AstraZeneca, Janssen ; Déplacements, hébergement, frais : AbbVie, BeiGene, AstraZeneca.

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 Amber Lussier et Moto Takai pour l'aide apportée à l'élaboration de cette présentation et Qiming Zhou 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, une société d'Inizio company, et soutenue par BeiGene.

CORRESPONDANCE : Damien Roos-Weil, damien.roosweil@aphp.fr

Présenté au 45e SFH Annual Meeting ; du 2 au 4 avril 2025 ; Paris, France
Données présentées à l'origine au 66e ASH Annual Meeting and Exposition ; du 7 au 10 décembre 2024 ; San Diego, CA, États-Unis. Résumé 1649