

Premiers résultats d'une étude de phase 1 évaluant le BGB-16673, un dégradeur de la tyrosine kinase de Bruton, chez des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes B en rechute/réfractaire

Authors: Romain Guièze,¹ John F. Seymour,² Chan Y. Cheah,³⁻⁵ Ricardo Parrondo,⁶ Meghan C. Thompson,⁷ Don Stevens,⁸ Masa Lasica,⁹ Michael Wang,¹⁰ Abhijeet Kumar,¹¹ Judith Trotman,¹² Maan Alwan,¹³ Wei Ding,¹⁴ Kunthel By,¹⁵ Bilal Tariq,¹⁵ Xiangmei Chen,¹⁵ Shannon Fabre,¹⁵ Jason Paik,¹⁵ Amit Agarwal,¹⁵ and Constantine S. Tam^{16,17}

Affiliations: ¹Department of Hematology and Cell Therapy, Estaing University Hospital, Clermont-Ferrand, France ²Peter MacCallum Cancer Centre, Royal Melbourne Hospital, and University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ³Department of Haematology, Sir Charles Gairdner Hospital and Pathwest Laboratory Medicine, Nedlands, WA, Australia; ⁴Medical School, University of Western Australia, Crawley, WA, Australia; ⁵Linear Clinical Research, Nedlands, WA, Australia; ⁶Mayo Clinic-Jacksonville, Jacksonville, FL, USA; ⁷Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ⁸Norton Healthcare, Louisville, KY, USA; ⁹St Vincent's Hospital Melbourne, Fitzroy, VIC, Australia; ¹⁰MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ¹¹University of Arizona College of Medicine – Tucson, Tucson, AZ, USA; ¹²Concord Repatriation General Hospital, University of Sydney, Concord, NSW, Australia; ¹³Perth Blood Institute, West Perth, WA, Australia; ¹⁴Mayo Clinic-Rochester, Rochester, MN, USA; ¹⁵BeiGene (Shanghai) Co, Ltd, Shanghai, China, and BeiGene USA, Inc, San Mateo, CA, USA; ¹⁶Alfred Hospital, Melbourne, VIC, Australia; and ¹⁷Monash University, Clayton, VIC, Australia

Introduction : Les hémopathies lymphoïdes B progressant sous inhibiteurs de BTK présentent souvent des mutations BTK pourvoyeuses de résistance thérapeutique. BGB-16673 est une petite molécule hétéro-bifonctionnelle se liant à BTK et à la ligase E3, dégradant BTK par l'intermédiaire de la voie de l'ubiquitine. Dans les modèles précliniques, BGB-16673 dégrade aussi bien les BTK sauvage que mutantes, telles que

celles associées à la résistance aux iBTK covalents (iBTKc) et non covalents (iBTKnc) et entraînant un effet antitumoral.

Méthodes : Dans l'étude BGB-16673-101 (NCT05006716), les patients éligibles présentaient des hémopathies lymphoïdes B traitées avec ≥ 2 lignes antérieures (≥ 1 pour le syndrome de Richter), y compris, s'il était approuvé, un iBTKc. Le BGB-16673 a été administré par voie orale une fois par jour en cycles de 28 jours à 5 niveaux de dose prévus. Les objectifs principaux consistent à évaluer la tolérance, établir la dose maximale tolérée (DMT) et la dose recommandée pour la phase 2. Les objectifs secondaires comprennent l'évaluation de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamique, des toxicités limitant la dose (TLD) et de l'activité antitumorale. Les réponses sont évaluées selon les critères de Lugano sauf pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (critères iwCLL 2018) et la macroglobulinémie de Waldenström (MW) (critères iwWM-6).

Résultats : Le 26 mai 2023, 26 patients ont été inclus (50 mg, n = 4 ; 100 mg, n = 9 ; 200 mg, n = 9 ; 350 mg, n = 3 ; 500 mg, n = 1) avec une médiane de 3,5 lignes de traitement antérieur (2-9) dont iBTKc (n = 21), inhibiteurs de BCL2 (n = 12) et iBTKnc (n = 4). Les altérations de TP53 (mutation/del(17p), n = 8) et le statut IGHV non muté (n = 7) étaient fréquents dans la LLC. Le suivi médian était de 3,5 mois (0,2-13,9). La DMT n'a pas été atteinte. Des EI émergeant sous traitement (EIET) sont survenus chez 88,5 % des patients (grade ≥ 3 , 46,2 % ; EI graves, 38,5 %) ; les plus fréquents étaient : contusion (30,8 % ; aucun grade ≥ 3), fièvre (23,1 % ; aucun grade ≥ 3), neutropénie (23,1 % ; grade ≥ 3 , 15,4 %) et augmentation de la lipase (23,1 % ; grade ≥ 3 , 3,8 %). Aucun cas d'hypertension ni de fibrillation auriculaire n'a été observé. Un seul patient est décédé (septicémie avec possible progression de la maladie). Aucun arrêt du traitement dû à des EI n'a eu lieu. Deux patients ont fait l'objet de réductions de dose en raison d'EIET (hématurie grade 3 ; arthralgie grade 2). Une TLD est survenue (200 mg ; éruption maculopapuleuse grade 3).

L'exposition au BGB-16673 augmentait en fonction de la dose. À l'état d'équilibre avec des doses ≥ 50 mg par jour, l'exposition au BGB-16673 dépassait la demi-concentration de dégradation maximale calculée pour BTK sauvage et BTK C481 mutée pour

l'intervalle d'administration. Les données préliminaires ont montré une réduction des taux de BTK dans le sang périphérique et le tissu tumoral. La plupart des patients atteints de LLC ont présenté une hyperlymphocytose au cours des 3 premiers cycles. Vingt patients (77 %) sont restés sous traitement (arrêt du traitement : 4 progressions de la maladie ; 2 retraits). Sur les 18 patients évaluables pour la réponse, 67 % ont répondu (1 RC), y compris les patients exposés aux iBTKc (n = 10) et/ou iBTKnc (n = 2).

Conclusions : Les données préliminaires de cette étude portant sur BGB-16673 démontrent un profil de sécurité gérable et des réponses cliniques significatives chez des patients lourdement prétraités atteints d'hémopathies lymphoïdes B y compris résistants aux iBTK.