

## **Le suivi prolongé de l'étude de phase 3 randomisée ALPINE confirme une meilleure survie sans progression du zanubrutinib par rapport à ibrutinib chez des patients traités pour une leucémie lymphoïde chronique ou un lymphome à petits lymphocytes en rechute/réfractaire (LLC/LPL R/R)**

**Authors:** Emmanuelle Ferrant<sup>1</sup>, Jennifer R. Brown<sup>2</sup>, Barbara Eichhorst<sup>3</sup>, Nicole Lamanna<sup>4</sup>, Susan M. O'Brien<sup>5</sup>, Constantine S. Tam<sup>6,7</sup>, Lugui Qiu<sup>8</sup>, Wojciech Jurczak<sup>9</sup>, Keshu Zhou<sup>10</sup>, Martin Simkovic<sup>11,12</sup>, Jiri Mayer<sup>13</sup>, Amanda Gillespie-Twardy<sup>14</sup>, Alessandra Ferrajoli<sup>15</sup>, Peter S. Ganly<sup>16</sup>, Robert Weinkove<sup>17,18</sup>, Sebastian Grosicki<sup>19</sup>, Andrzej Mital<sup>20</sup>, Tadeusz Robak<sup>21</sup>, Anders Osterborg<sup>22,23</sup>, Habte A. Yimer<sup>24</sup>, Megan (Der Yu) Wang<sup>25</sup>, Tommi Salmi<sup>26</sup>, Liping Wang<sup>27</sup>, Jessica Li<sup>27</sup>, Kenneth Wu<sup>25</sup>, Aileen Cohen<sup>25</sup>, Mazyar Shadman<sup>28,29</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Département Hématologie, CHU de Lyon-Sud, France; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, University of Cologne, Center for Integrated Oncology Aachen, Bonn, Cologne, Duesseldorf, Cologne, Germany; <sup>4</sup>Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University, New York, NY, USA; <sup>5</sup>Chao Family Comprehensive Cancer Center, University of California, Irvine, CA, USA; <sup>6</sup>The Alfred Hospital, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>7</sup>University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>8</sup>State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Hematological Disorders, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin, China; <sup>9</sup>MSC National Research Institute of Oncology, Krakow, Poland; <sup>10</sup>Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, China; <sup>11</sup>4th Department of Internal Medicine – Haematology, University Hospital Hradec Kralove, Czech Republic; <sup>12</sup>Faculty of Medicine in Hradec Kralove, Charles University, Czech Republic; <sup>13</sup>Department of Internal Medicine-Hematology and Oncology, Masaryk University and University Hospital, Brno, Czech Republic; <sup>14</sup>Blue Ridge Cancer Care, Roanoke, VA, USA; <sup>15</sup>Department of Leukemia, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; <sup>16</sup>Department of Haematology, Christchurch Hospital, Christchurch, New Zealand; <sup>17</sup>Te Rerenga Ora Blood and Cancer Centre, Te Whatu Ora Health New Zealand Capital Coast & Hutt Valley, Wellington, New Zealand; <sup>18</sup>Cancer Immunotherapy Programme, Malaghan Institute of Medical Research, Wellington, New Zealand; <sup>19</sup>Medical University of Silesia, Katowice, Poland; <sup>20</sup>Department of Hematology and Transplantology, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; <sup>21</sup>Medical University of Lodz, Lodz, Poland; <sup>22</sup>Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; <sup>23</sup>Department of Hematology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>24</sup>Texas Oncology-Tyler/US Oncology Research, Tyler, TX, USA; <sup>25</sup>BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA; <sup>26</sup>BeiGene International GmbH, Basel, Switzerland; <sup>27</sup>BeiGene (Beijing) Co., Ltd., Beijing, China; <sup>28</sup>Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA, USA; <sup>29</sup>Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA

**Introduction :** Dans l'étude de phase 3 randomisée ALPINE (NCT03734016), le zanubrutinib a démontré une survie sans progression (SSP) et un taux de réponse globale (TRG) supérieurs à ceux de l'ibrutinib chez des patients atteints de LLC/LPL R/R (Brown et al. *NEJM* ; 2022). Nous rapportons ici les résultats actualisés après plus de 3 ans de suivi.

**Patients et Méthodes :** Des patients atteints de LLC/LPL R/R, avec  $\geq 1$  traitement antérieur et présentant une maladie mesurable ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir zanubrutinib ou ibrutinib. L'efficacité a été évaluée par l'investigateur selon les critères iwCLL 2008 ; des analyses de sensibilité ont été réalisées pour confirmer les résultats de la survie sans progression (SSP). Toutes les valeurs de *p* rapportées sont descriptives.

**Resultats:** Au 15 septembre 2023, 652 patients ont reçu zanubrutinib (n = 327) ou ibrutinib (n = 325) ; 194 (59 %) sont toujours sous traitement zanubrutinib et 152 (47 %) sous ibrutinib ; 130 patients traités par zanubrutinib et 172 patients traités par ibrutinib ont interrompu leur traitement, le plus souvent en raison d'un évènement indésirable (EI) (n = 69, zanubrutinib ; n = 88, ibrutinib) ou d'une progression de la maladie (n = 51, zanubrutinib ; n = 62, ibrutinib). Avec un suivi médian de 39,0 mois, les bénéfices en termes de SSP du SFH 2024

zanubrutinib sont plus durables que ceux d'ibrutinib (HR : 0,68 [IC à 95 % : 0,53-0,86] ;  $P = 0,0011$ ) ; les taux de SSP à 36 mois sont de 64,9 % avec le zanubrutinib et de 54,8 % avec l'ibrutinib. Les bénéfices en termes de SSP avec le zanubrutinib ont été observés dans le sous-groupe del(17p)/TP53 (HR : 0,52 [IC à 95 % : 0,33-0,83] ;  $P = 0,0047$ ) ; les taux de SSP à 36 mois étaient de 58,6 % et 41,3 %, pour le zanubrutinib et l'ibrutinib respectivement. Les bénéfices en termes de SSP du zanubrutinib ont été confirmés dans une analyse de sensibilité qui a inclus uniquement les cas de progression et de décès survenus sous traitement (HR : 0,69 [IC à 95 % : 0,50-0,95] ;  $P = 0,0206$ ). Le taux de réponse globale (TRG) est de 85,6 % et 74,8 % ( $P = 0,0006$ ), les taux de réponse complète/réponse complète incertaine (RC/RCi) sont de 10,7 % et 7,1 % ; 90,2 % et 82,8 % ont atteint une réponse partielle leucocytaire (RP-L) ou mieux avec le zanubrutinib et l'ibrutinib, respectivement. 64 (19,6 %) patients traités par zanubrutinib et 78 (24,0 %) par ibrutinib sont décédés (HR de la survie globale (SG) : 0,75 [IC à 95 % : 0,54-1,05]) ; la SG médiane n'a pas été atteinte.

L'EI le plus fréquent, tous grades confondus, avec zanubrutinib et ibrutinib est la COVID-19 (39,2 % contre 27,2 %). L'EI de grade  $\geq 3$  le plus fréquent est la neutropénie (17,3 % pour les deux groupes). Globalement, les événements cardiaques sont restés moins fréquents avec le zanubrutinib, notamment les tachycardies supra ventriculaires (6,8 % contre 16,4 % ;  $P < 0,0001$ ). Aucun événement cardiaque fatal n'est survenu avec le zanubrutinib, tandis que 6 (1,9 %) sont apparus sous ibrutinib.

**Conclusions :** L'étude ALPINE confirme, avec un suivi médian de 39 mois, des bénéfices durables en termes de SSP avec le zanubrutinib dans les principaux sous-groupes, y compris lors de plusieurs analyses de sensibilité en comparaison directe avec ibrutinib. Les profils de sécurité/tolérance sont concordants avec les analyses antérieures ; le profil de sécurité cardiaque est resté favorable pour le zanubrutinib, sans aucun nouveau signal de sécurité rapporté avec un suivi à long terme. Ces résultats confirment à nouveau l'amélioration de l'efficacité du zanubrutinib par rapport à ibrutinib et un profil de sécurité favorable chez les patients atteints de LLC/LPL R/R.