

Toxicité, survie sans progression et qualité de vie des patients traités par zanubrutinib par rapport à ibrutinib dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute/réfractaire : Analyse Q-TWiST de l'étude ALPINE

Vincent Levy¹, Tushar Srivastava², Keri Yang³, Palash Purkayastha⁴, Raju Gautam², Kaijun Wang³, Leyla Mohseninejad⁵

¹Hôpital Avicenne, AP-HP et Université Sorbonne, Paris, France; ²ConnectHEOR, London, United Kingdom; ³BeiGene USA, Inc, San Mateo, CA; ⁴ConnectHEOR, Delhi, India; ⁵BeiGene Netherlands B.V., Schiphol, Netherlands

Introduction :

Le zanubrutinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK), a montré des résultats de survie sans progression (SSP) significativement supérieurs par rapport à l'ibrutinib chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de petit lymphome lymphocytaire en rechute/réfractaire (R/R) dans l'essai randomisé de phase 3 ALPINE (NCT03734016). La méthode Q-TWiST (*Quality-adjusted time without symptoms of disease and toxicity*) est un outil clinique qui intègre la progression, la survie, la toxicité du traitement et la qualité de vie (QdV) du patient dans une seule mesure. Pour évaluer les bénéfices et les risques associés au zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib en ce qui concerne la survie ajustée en fonction de la qualité de vie, une analyse Q-TWiST a été effectuée dans le cadre de l'essai ALPINE.

Méthodes :

Les patients de l'essai ALPINE ont été suivis pendant une durée médiane de 29,6 mois. La survie globale (SG) a été fractionnée en trois différentes périodes : TOX (durée entre la randomisation et l'apparition d'une toxicité avant la progression de la maladie), TWiST (durée entre la randomisation et la progression de la maladie sans toxicité) et REL (durée entre la progression de la maladie et le décès ou la censure). Les courbes de TOX, SSP et SG étaient des estimations de Kaplan-Meier. La durée de survie moyenne restreinte a été dérivée de l'aire sous la courbe correspondante (TWiST = SSP – TOX ; REL = SG – SSP). La valeur Q-TWiST a été estimée comme la durée moyenne de chaque état, pondérée par la QdV. Le gain relatif de la valeur Q-TWiST a été estimé en divisant le gain absolu de la valeur Q-TWiST par la SG moyenne avec l'ibrutinib. L'analyse du cas de référence a été conduite sur une population à haut risque (patients avec une délétion du chromosome 17p et/ou une mutation du gène *TP53*) ; la période TOX comportait des effets indésirables (EI) de grade ≥ 2 ; des standards utilitaires de 0,5 pour les périodes TOX et REL et de 1,0 pour la période TWiST, ont été appliqués. Une analyse de sensibilité a été effectuée dans la population en intention de traiter avec la même définition TOX et les mêmes standards utilitaires que pour l'analyse du cas de référence.

Résultats :

Dans le cas de référence, les durées moyennes des périodes TOX, TWiST et REL étaient respectivement de 11,54, 14,45 et 1,70 mois pour le zanubrutinib (n = 73) et respectivement de 11,38, 11,09 et 3,78 mois pour l'ibrutinib (n = 71). La différence moyenne (intervalle de confiance (IC) à 95 %) pour le zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib était de 0,16 (-0,18, 0,51), 3,36 (2,6, 4,2) et -2,08 (-2,6, -1,6) mois pour les périodes TOX, TWiST et REL respectivement. La valeur Q-TWiST était de 21,07 mois pour le zanubrutinib contre 18,67 mois pour l'ibrutinib ; 2,40 (IC à 95 % : 1,9 à 2,9 ; $P < 0,001$) mois plus élevé pour le zanubrutinib ; le gain relatif de la valeur Q-TWiST était de 9,14 %. Dans l'analyse de sensibilité, le gain de Q-TWiST était de 1,30 (IC à 95 % : 1,0 à 1,6 ; $P = 0,05$) mois pour le zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib ; le gain relatif de la valeur Q-TWiST était de 4,63 %.

Conclusion :

Cette analyse Q-TWiST a démontré un gain significatif de la survie ajustée en fonction de la qualité de vie avec le zanubrutinib par rapport à l'ibrutinib chez les patients atteints de LLC R/R à haut risque. La période TOX légèrement plus longue chez les patients recevant le zanubrutinib pourrait être due à une meilleure observance du traitement.