

## **Efficacité similaire de l'ibrutinib dans les essais ALPINE et ELEVATE-RR sur la leucémie lymphoïde chronique en rechute/réfractaire : comparaison indirecte ajustée par appariement**

Pierre Morel,<sup>1</sup> Mazyar Shadman,<sup>2</sup> Alessandra Tedeschi,<sup>3</sup> Leyla Mohseninejad,<sup>4</sup> Keri Yang,<sup>5</sup> Nicole Lamanna,<sup>6</sup> Sheng Xu,<sup>7</sup> Aileen Cohen,<sup>5</sup> Swetha Challagulla,<sup>5</sup> Mei Xue,<sup>5</sup> Rhys Williams,<sup>5</sup> Susan M. O'Brien,<sup>8</sup> Jennifer R. Brown,<sup>9</sup> Constantine S. Tam<sup>10</sup>

<sup>1</sup>CHU Amiens Hôpital Sud, Amiens, France; <sup>2</sup>Fred Hutchinson Cancer Center, Seattle, WA; <sup>3</sup>ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy; <sup>4</sup>BeiGene Netherlands BV, Schiphol, the Netherlands; <sup>5</sup>BeiGene USA, Inc, San Mateo, CA; <sup>6</sup>Herbert Irving Comprehensive Cancer Center, Columbia University Medical Center, New York, NY; <sup>7</sup>BeiGene (Shanghai) Co, Ltd, Shanghai, China; <sup>8</sup>University of California, Irvine, CA; <sup>9</sup>Chronic Lymphocytic Leukemia Center, Division of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>10</sup>Alfred Hospital and University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia

**Introduction :** les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (iBTK) sont largement utilisés pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Dans l'essai ALPINE (NCT03734016), le zanubrutinib a montré une survie sans progression (SSP) supérieure par rapport à l'ibrutinib dans la LLC en rechute/réfractaire (R/R) (risque relatif [RR], 0,65), tandis que dans l'essai ELEVATE-RR (NCT02477696), l'acalabrutinib a montré une SSP non inférieure par rapport à l'ibrutinib dans la LLC R/R avec délétion del(17p) ou del(11q) (RR, 1). Des comparaisons récentes de l'efficacité de l'ibrutinib entre les essais ont omis des caractéristiques des patients qui sont essentielles pour des comparaisons appropriées entre les essais. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'ibrutinib dans les études ALPINE et ELEVATE-RR à l'aide d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) exhaustive.

**Patients et méthodes :** les données individuelles des patients du bras ALPINE ibrutinib (suivi médian de 29,6 mois) ont été ajustées pour correspondre aux données des patients du bras ELEVATE-RR ibrutinib (suivi médian de 40,9 mois). Pour obtenir des populations comparables pour la CIAA, le sous-groupe des patients à haut risque de l'étude ALPINE a été inclus dans l'analyse. Une CIAA non ancrée a été effectuée pour un ajustement des modificateurs d'effet du traitement (ME) suivants : le statut IGHV, del(17p), del(11q), le statut TP53, la bêta2-microglobuline sérique, le nombre de traitements antérieurs et le stade de Binet. D'autres facteurs pronostiques (FP) ou ME (age, sexe, masse tumorale, indice de performance, complexité cytogénétique) ont été ajustés dans les analyses de sensibilité. Les RR ajustés obtenus par modèle à risques proportionnels de Cox pondéré ont été appliqués pour évaluer la SSP (analysée par le comité de relecture indépendant [CRI] et l'investigateur [INV]) et la survie globale (SG). Comme l'étude ALPINE, mais pas l'étude ELEVATE-RR, a été menée pendant la pandémie de COVID-19, les analyses de sensibilité ont été menées en censurant les patients de l'étude ALPINE décédés en raison de la COVID-19.

**Résultats :** Soixante trois des 123 patients de risque élevé de l'étude ALPINE traités par ibrutinib, ont pu être appariés avec 265 patients traités par ibrutinib de l'étude ELEVATE-RR. Après ajustement, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les études ALPINE et ELEVATE en ce qui concerne la SSP-CRI (RR : 0,80 ; IC à 95 % : 0,49 à 1,28 ; P = 0,3485), la SSP-INV (RR : 1,18 ; IC à 95 % : 0,75 à 1,86 ; P = 0,4827) et la SG (RR : 0,91 ; IC à 95 % : 0,50 à 1,65 ; P = 0,7539). L'ajustement pour la COVID-19 et 5 autres combinaisons de ME et FP ont donné des résultats similaires à ceux de l'analyse principale.

**Conclusions :** cette CIAA, qui a utilisé une liste exhaustive de ME, n'a pas montré de différence d'efficacité de l'ibrutinib entre les études ALPINE et ELEVATE-RR. L'analyse des bras comparateur commun (ibrutinib contre ibrutinib) au lieu des bras médicaments expérimentaux différents (zanubrutinib contre acalabrutinib) a permis d'éliminer certains facteurs de confusion résiduels inhérents aux CIAA. Malgré la diminution de la taille de l'échantillon ajusté en raison de l'ajustement, les résultats étaient homogènes dans de multiples scénarios. Bien que la CIAA offre la possibilité d'évaluer l'efficacité de traitements inter-essais, en définitive, l'efficacité relative doit être évaluée dans des essais contrôlés randomisés.

