

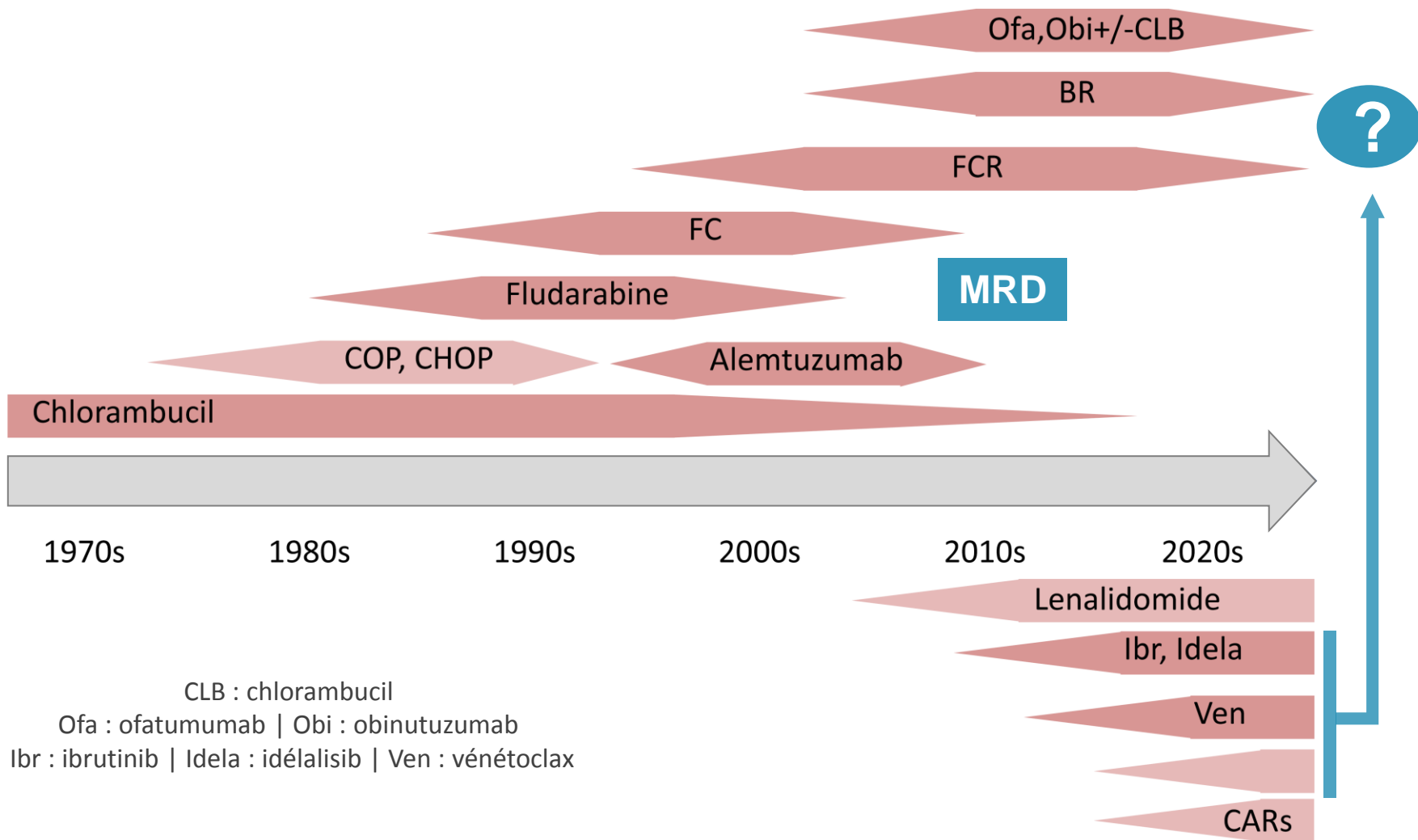
Les approches alternatives en première ligne de la LLC

Pierre Feugier

Centre Hospitalier Universitaire de Nancy
Vandœuvre-lés-Nancy, France



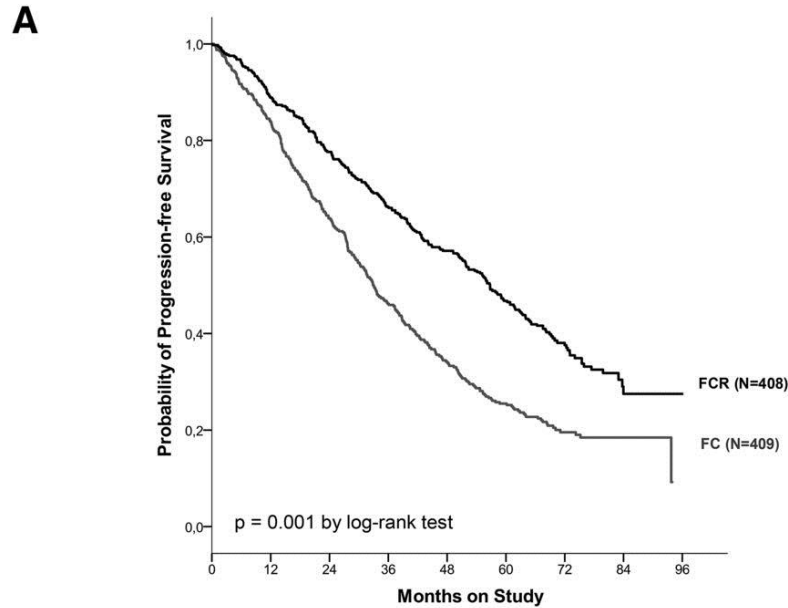
LLC : du Chloraminophène aux thérapies ciblées



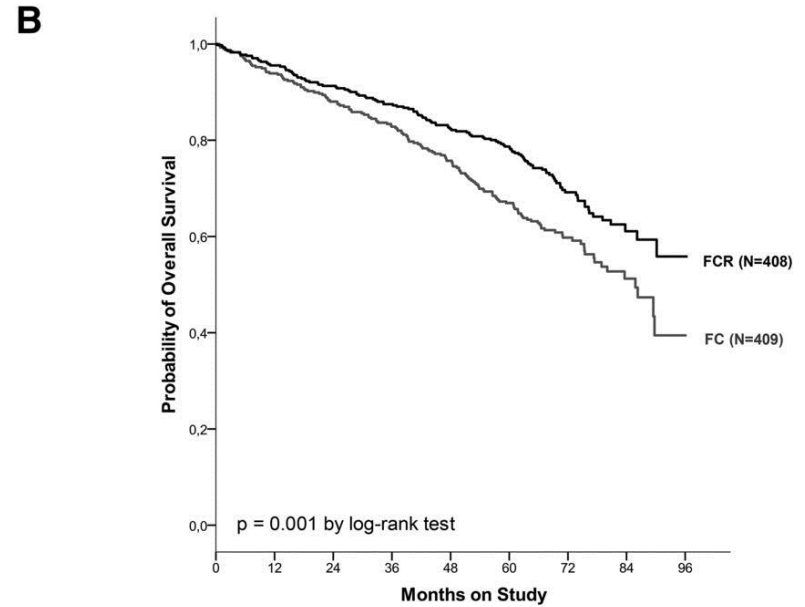
CLB : chlorambucil
Ofa : ofatumumab | Obi : obinutuzumab
Ibr : ibrutinib | Idela : idéalalisib | Ven : vénétoclax

d'après Egle, Memo 2017

PFS et OS du CLL8 : suivi médian de 5.8 ans



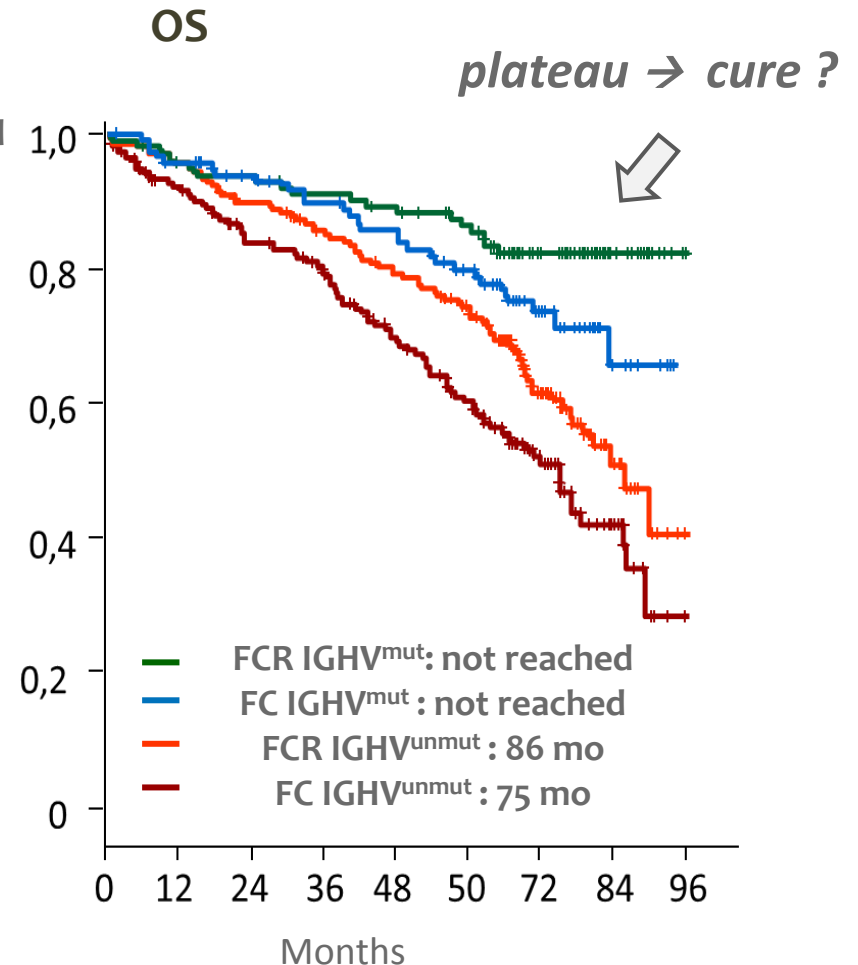
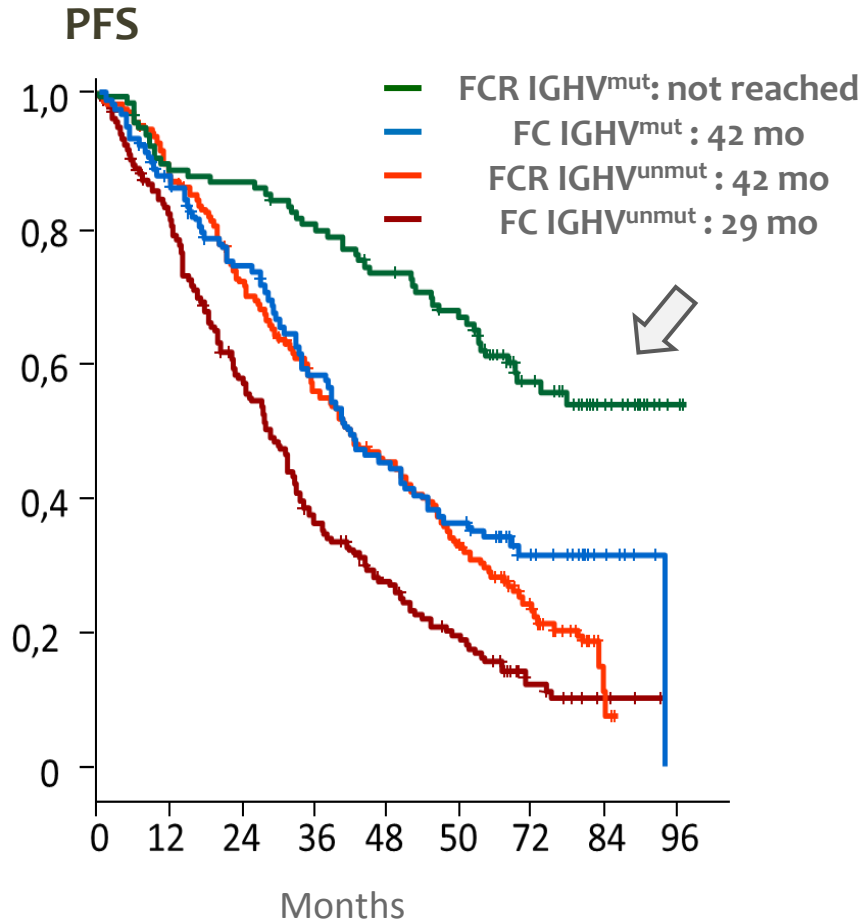
Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
FCR	408	358	310	261	222	178	76	18	1
FC	409	232	236	167	119	86	39	13	0



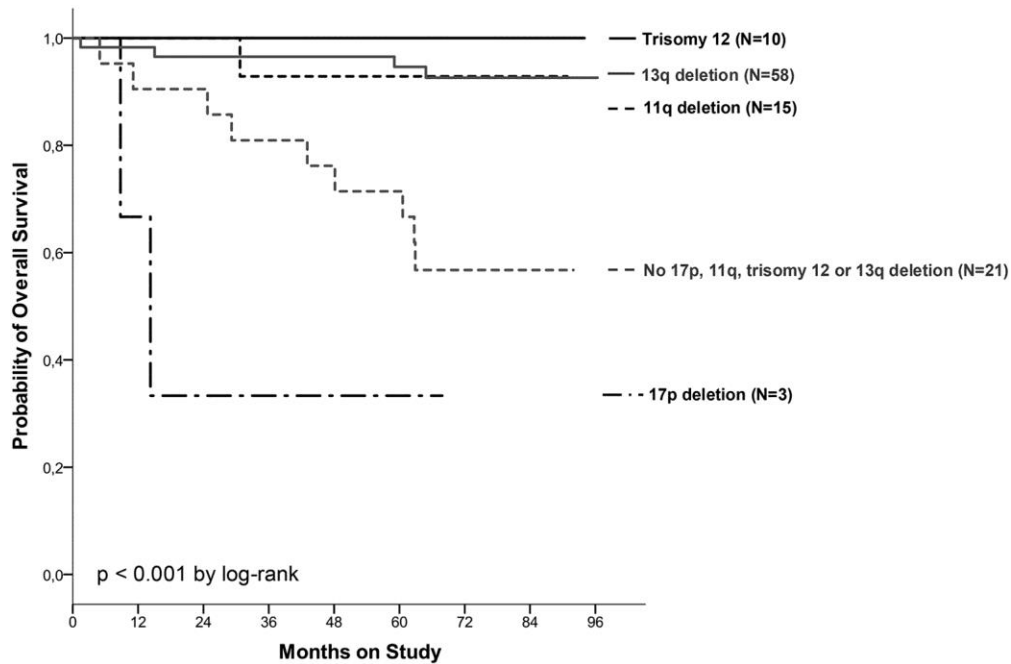
Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
FCR	408	384	363	342	318	290	134	41	2
FC	409	360	232	297	262	220	100	33	1

Kirsten Fischer et al. Blood 2016;127:208-215

Longs répondeurs post FCR : peut-on parler de guérison ?



Survie globale des “patients FCR mutés” (N = 107)



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
13q deletion	58	56	55	54	52	50	26	9	1
Normal ¹	21	19	19	17	16	15	8	3	0
Trisomy 12	10	10	10	10	10	9	5	3	0
11q deletion	15	14	14	13	13	11	8	5	0
17p deletion	3	2	1	1	1	1	0	-	-

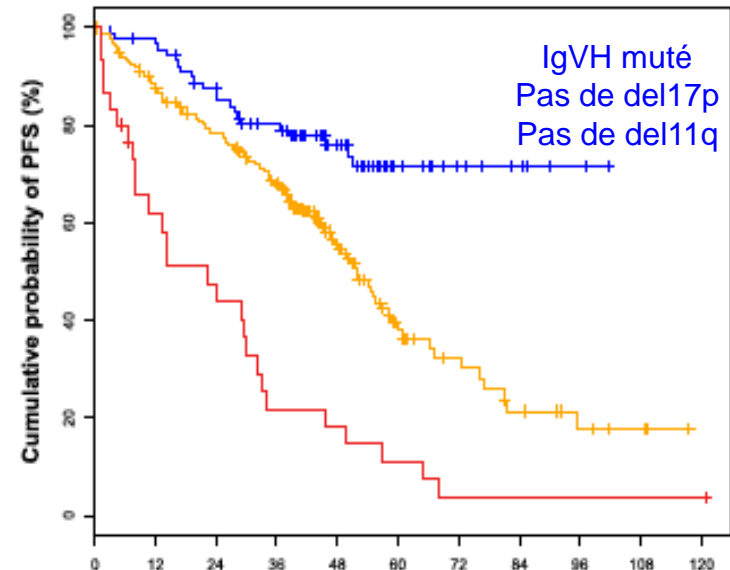
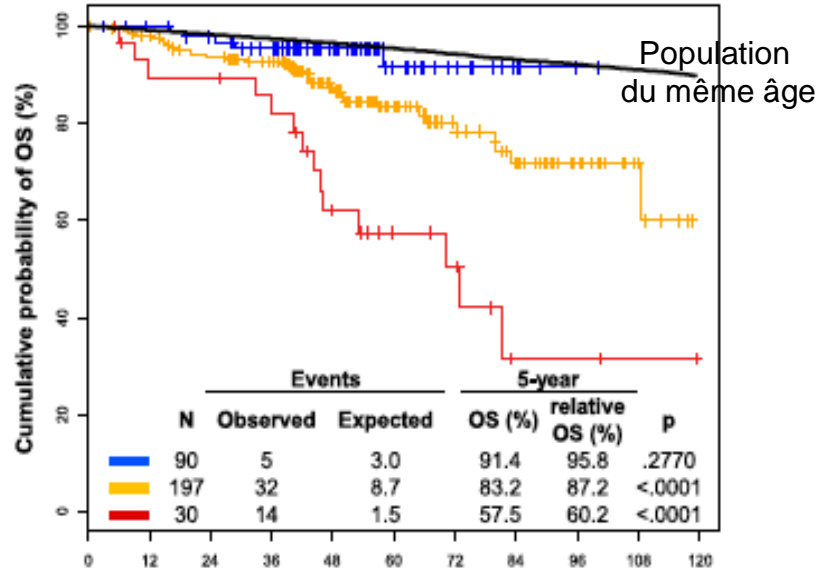
¹No 17p, 11q, Trisomy 12 or 13q deletion



Confirmé sur d'autres cohortes

Combinaison statut mutationnel *IgVH* et FISH 11 et 17

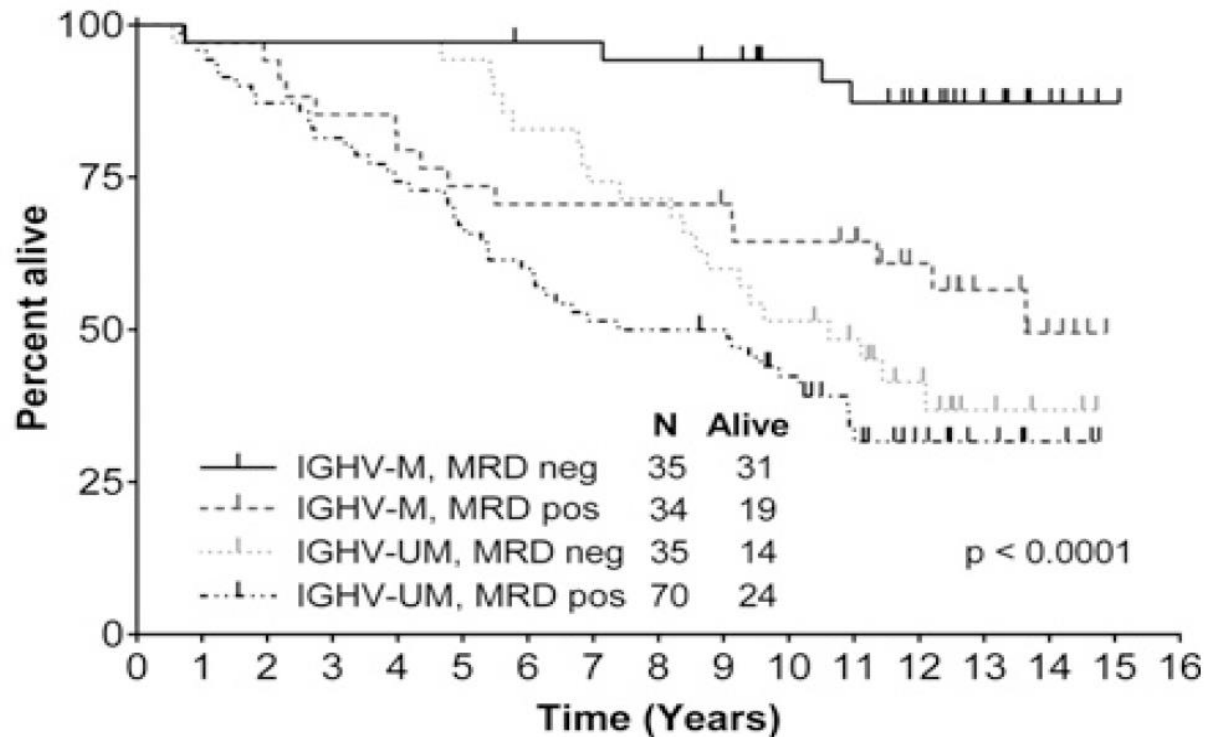
- Cohorte de patients LLC traités en 1^{ère} ligne par FCR (n = 404)
 - Suivi médian : 5,8 ans



■ Low-risk group (*IGHV* mutated)
 ■ Intermediate-risk group (*IGHV* unmutated and/or 11q deletion)
 ■ High-risk group (17p deletion)

Plateau ? surtout si on ajoute MRD guérison potentielle ?

... et une MRD -ve (en fin de traitement)



Série MDACC (n = 300)
recul médian 12.8 ans

Thompson et al., Blood 2016

FCR toujours d'actualité !

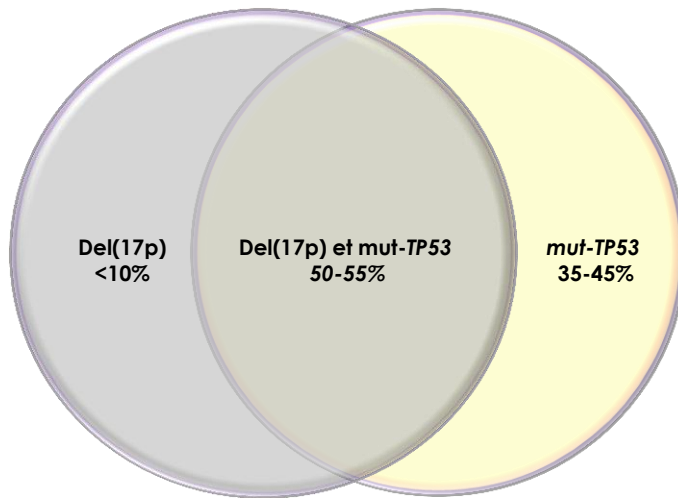
6 mois et des résultats remarquables alors pourquoi changer ?

- ▶ Efficace OUI mais :
 - ▶ Pas si altération tp53
 - ▶ Pas si sujets âgés fit ou unfit (résultats médiocres de l'immunochimiothérapie)
 - ▶ Pas si non muté
 - ▶ Pas si MRD +

- ▶ Ce qui fait beaucoup de monde

- ▶ Et aussi risques potentiels (exemple du CLL8)
 - ▶ « Secondary malignancies » : 13% dont
 - ▶ MDS à long terme (2% dans le bras FCR)
 - ▶ Richter (3% dans le bras FCR)

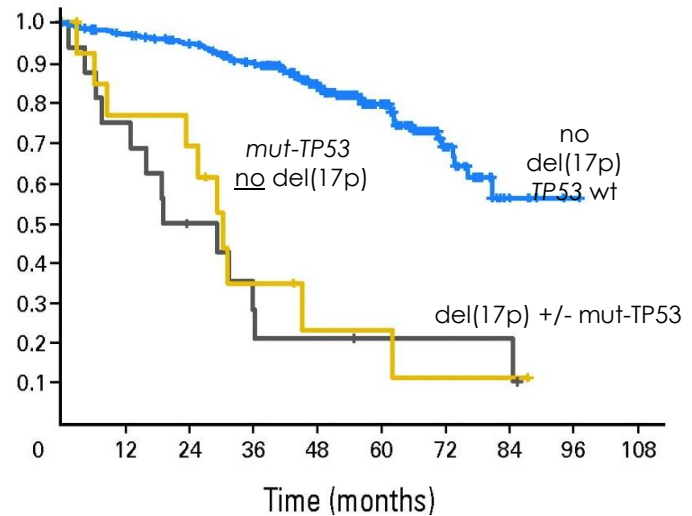
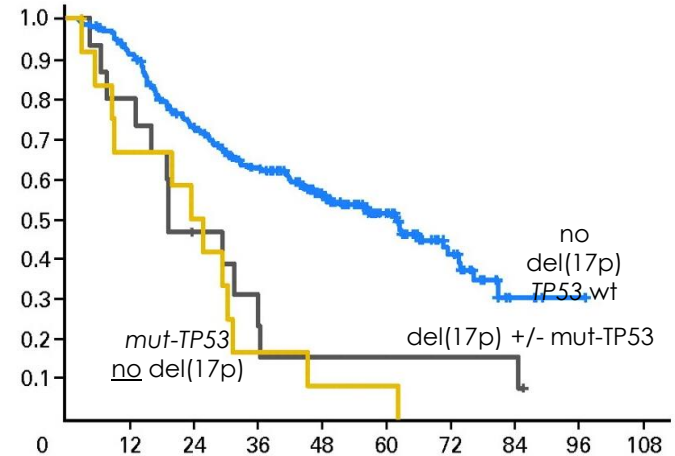
Délétion 17p et/ou mutations de TP53 et chimiothérapie



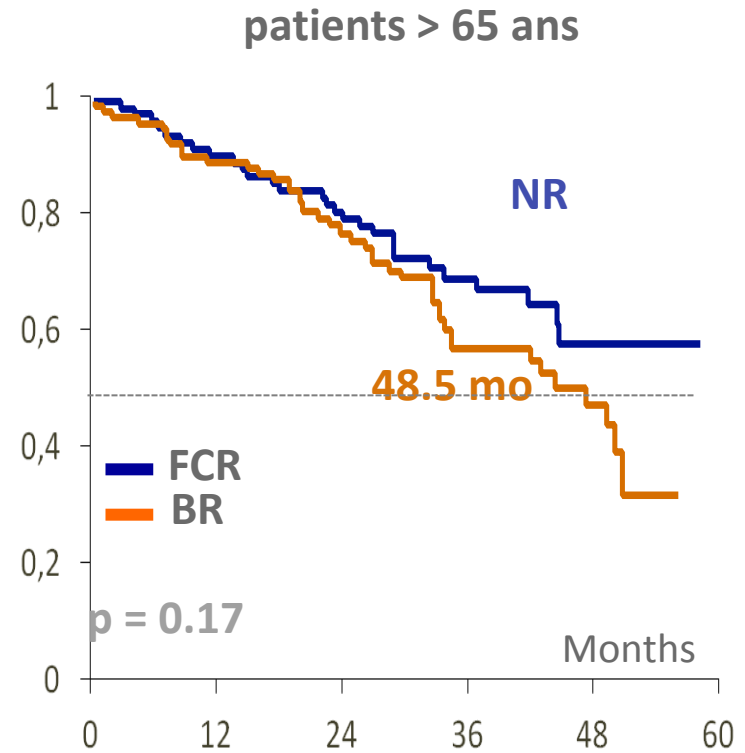
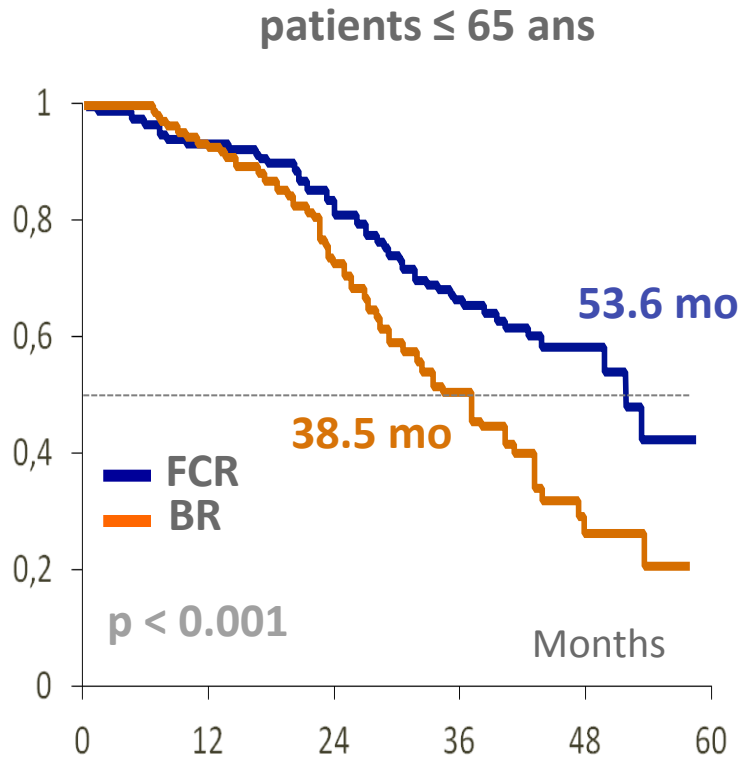
Altérations de TP53

« Si del17p : mutation de l'autre allèle > 90% »
 « prêt de 50% des mutations de TP53 sont sans del(17p) »

Même impact pronostique



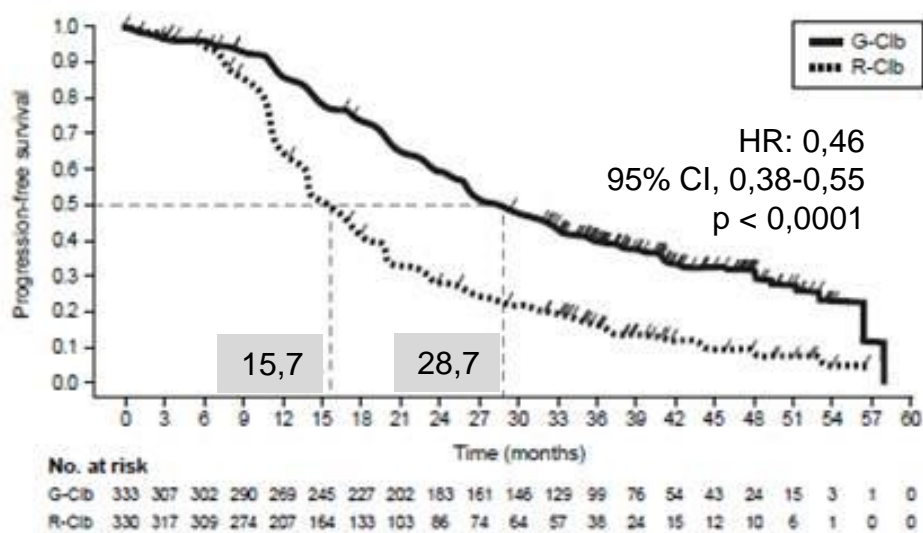
FCR et sujets âgés fit (hors tp53)...



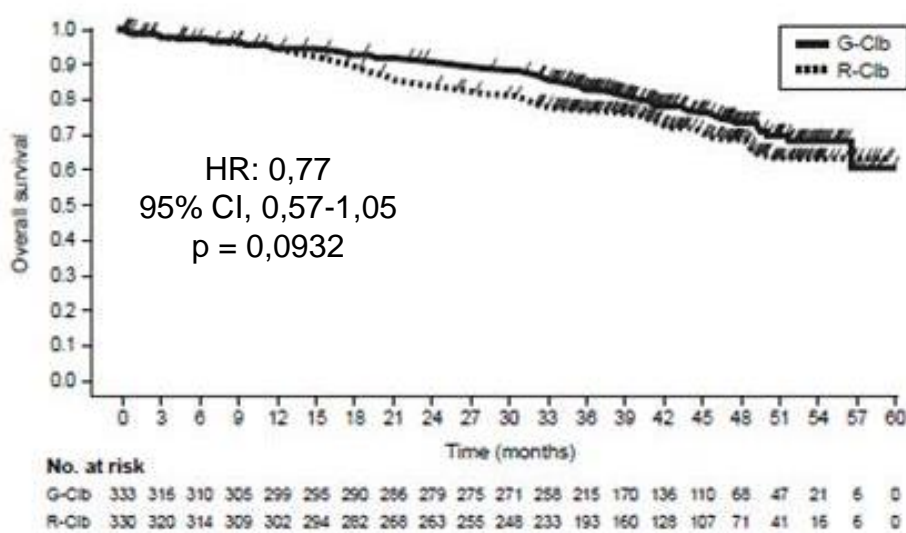
Pas de différence en OS

Essai CLL11 unfit : CLB vs R+CLB vs GA+CLB

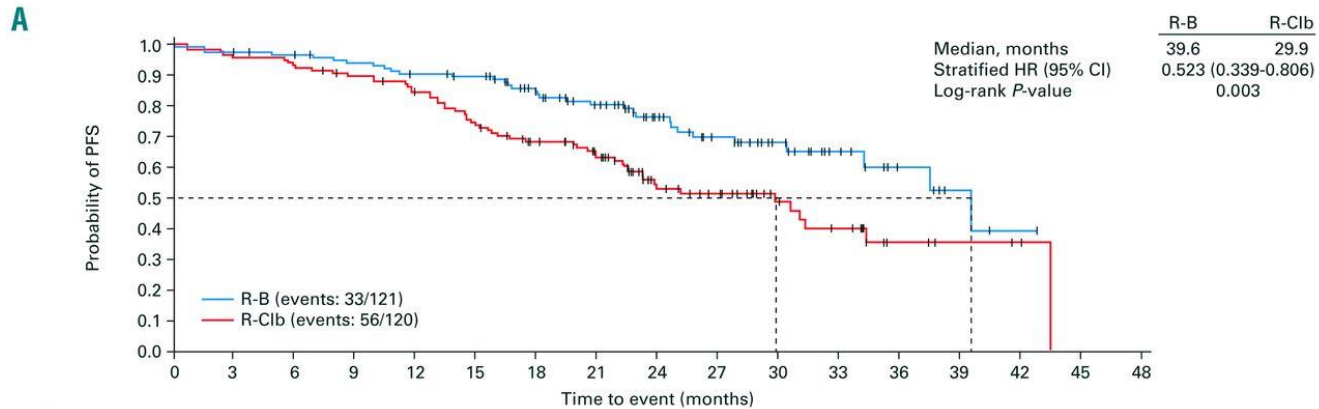
Survie sans progression : x2 avec G-Clb



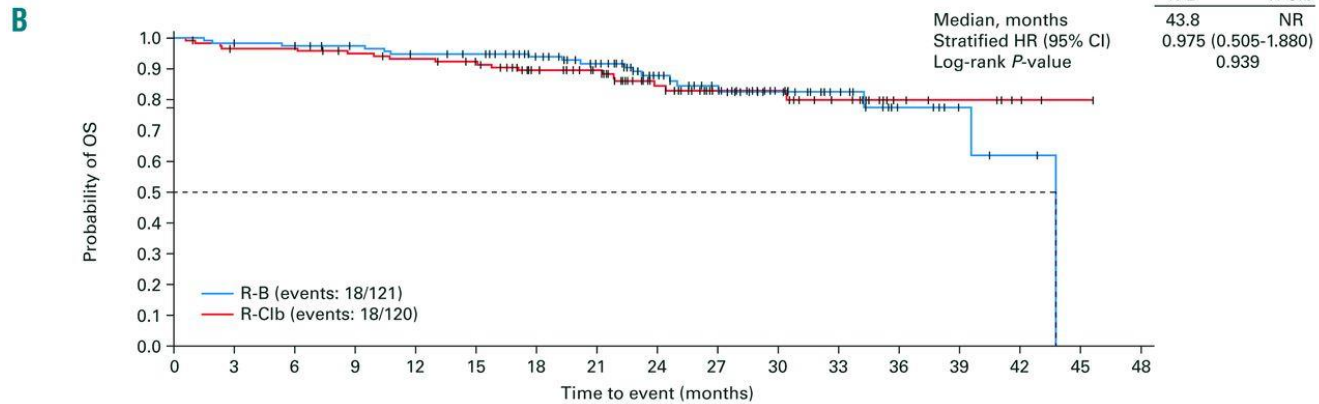
Survie Globale



Étude MABLE : première ligne, non éligibles à FCR



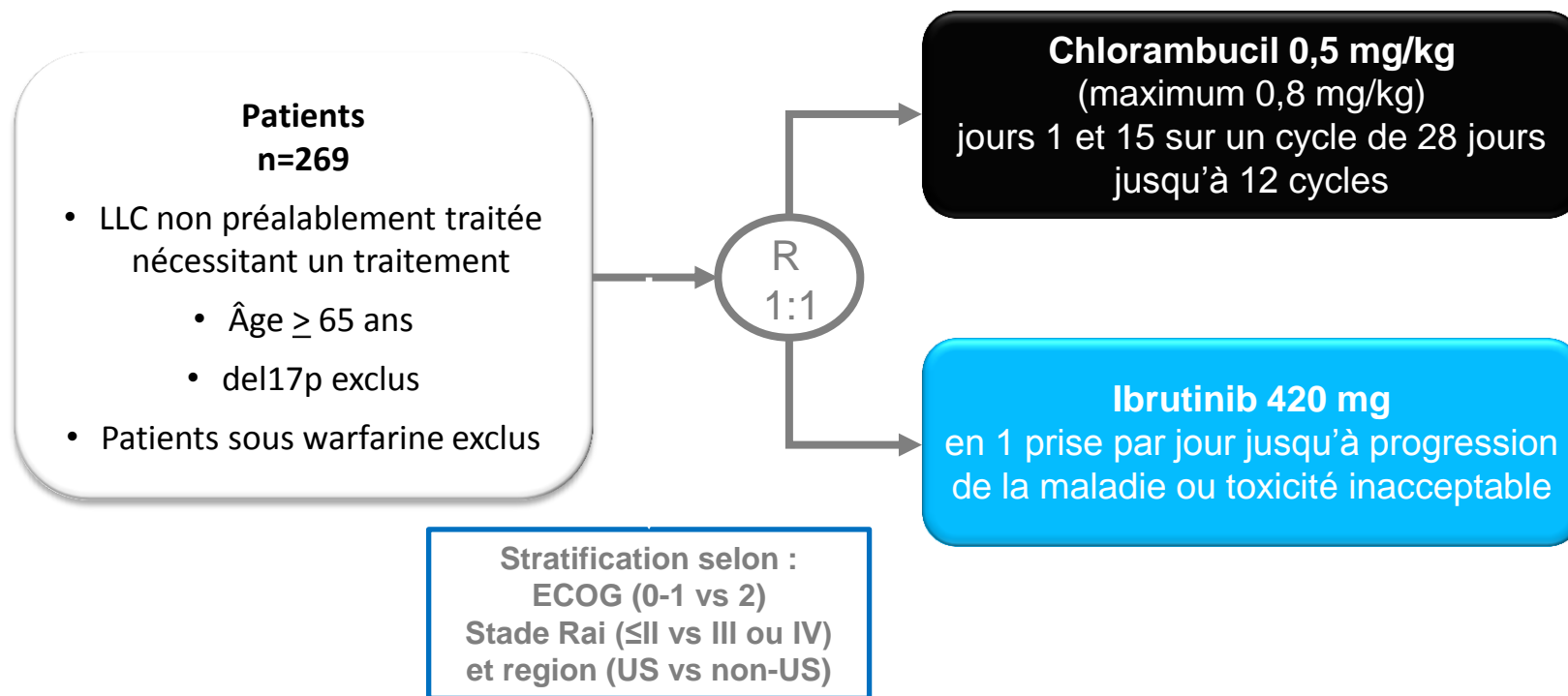
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
R-B	121	114	112	107	101	98	82	68	50	39	25	15	8	4	1	0	
R-C1b	120	112	109	103	95	83	71	60	36	30	18	13	5	3	2	0	



No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48
R-B	121	117	116	112	108	106	92	79	57	45	29	19	9	5	2	0	
R-C1b	120	113	113	109	106	101	88	80	55	43	28	21	10	7	4	1	

Arrivée des inhibiteurs de BCR (BTK) en première ligne

Étude RESONATE-2

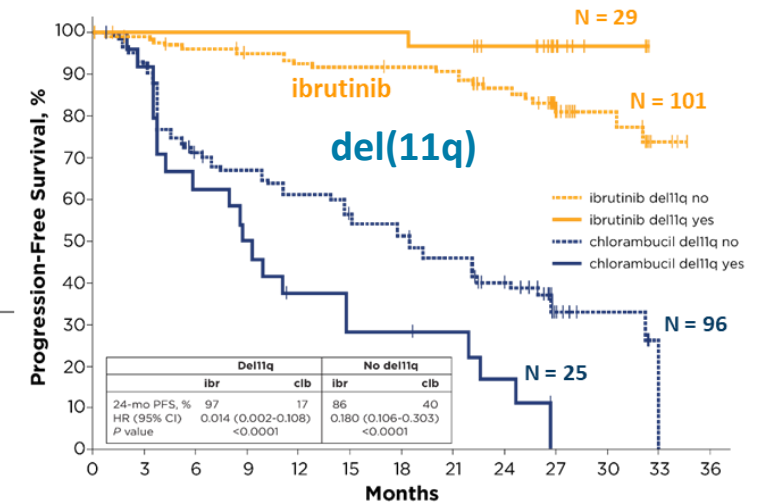
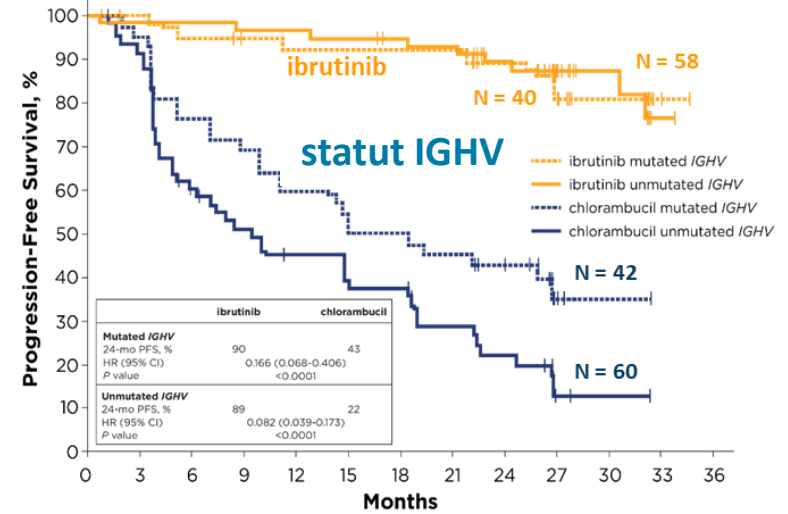
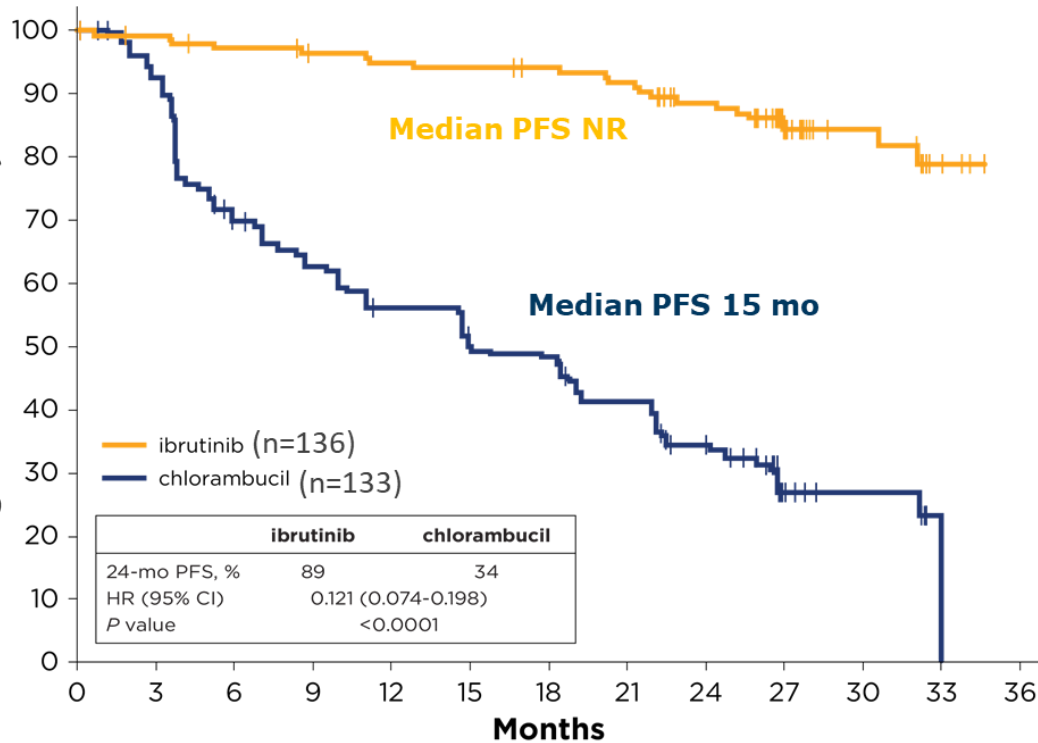


- **Essai de phase III multicentrique randomisée internationale**
- **Critère principal : survie sans progression (SSP) selon les critères IWCLL 2008**

RESONATE 2 (actualisation)

Survie sans progression

Suivi médian 29 mois



Conclusions (1)

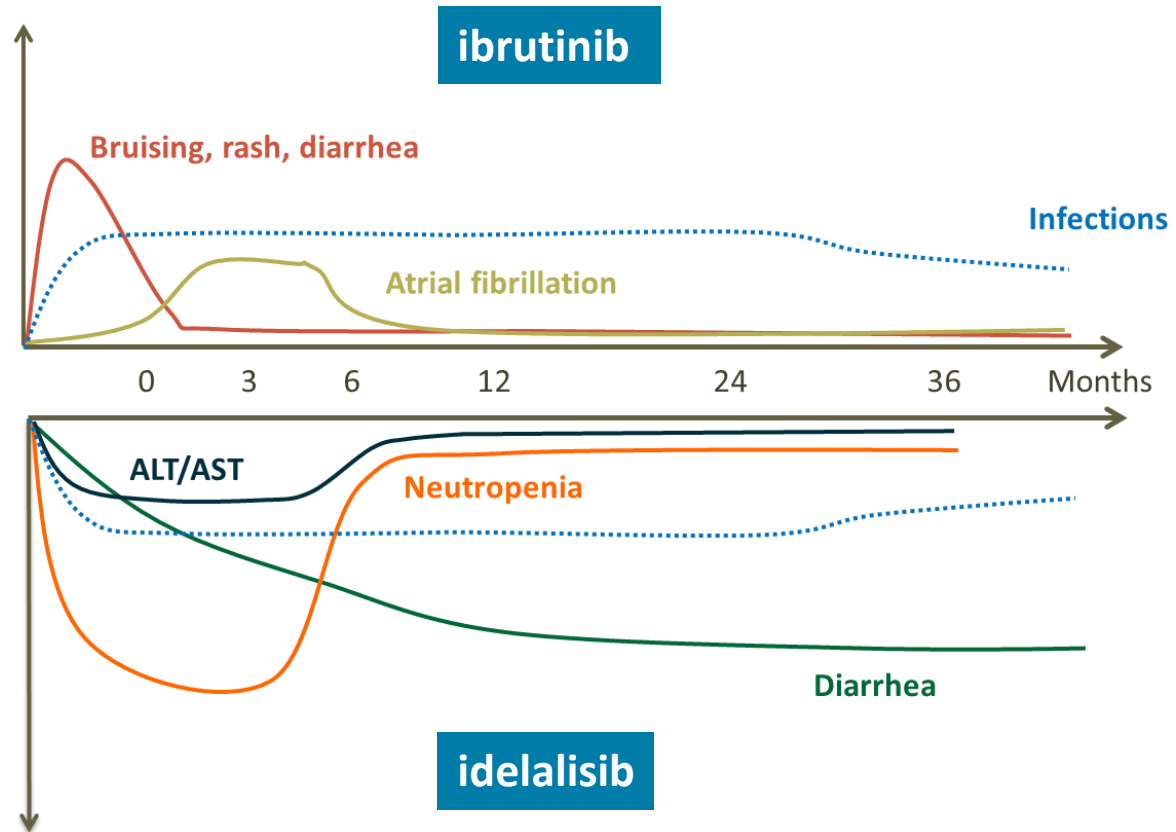
- ▶ Efficacité à long terme se confirme
- ▶ Quel que soit le statut mutationnel ou la génétique
- ▶ Ibrutinib pour tout le monde ? ... une fois le prix fixé (AMM obtenu) ?

- ▶ Mais :
 - ▶ Traitement en continu car « suspensif »
 - ▶ Obtenir une MRD indétectable devient moins important

 - ▶ effets secondaires, compliance au traitement, ...
 - ▶ AR Mato et al (Am J Hematol) : hors Resonate 2, 24% d'arrêt à 1 an...
 - ▶ Résistance et traitement en seconde ligne ?
 - ▶ coût

Principales toxicités des inhibiteurs du BCR importance aussi des études de vie réelle

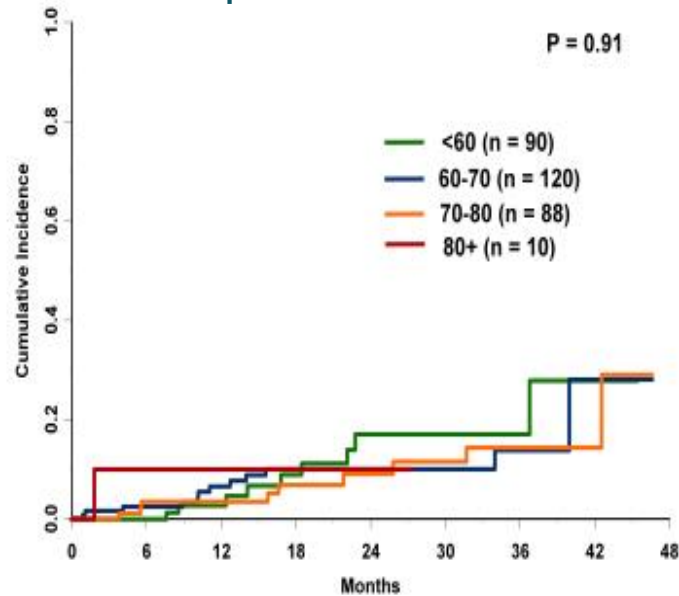
	ibru	idela
Bruising	+	
Hémorragie	+/-	
Neutropenia		+
ALT/AST		+
Diarrhea	+	++
Pneumonitis		+
Atrial fibrillation	+	
Infections	+	+
Myalgias	+	



La 1ère année sous ibrutinib: observance = gestion des EI

Arrêt pour maladie progressive selon AGE

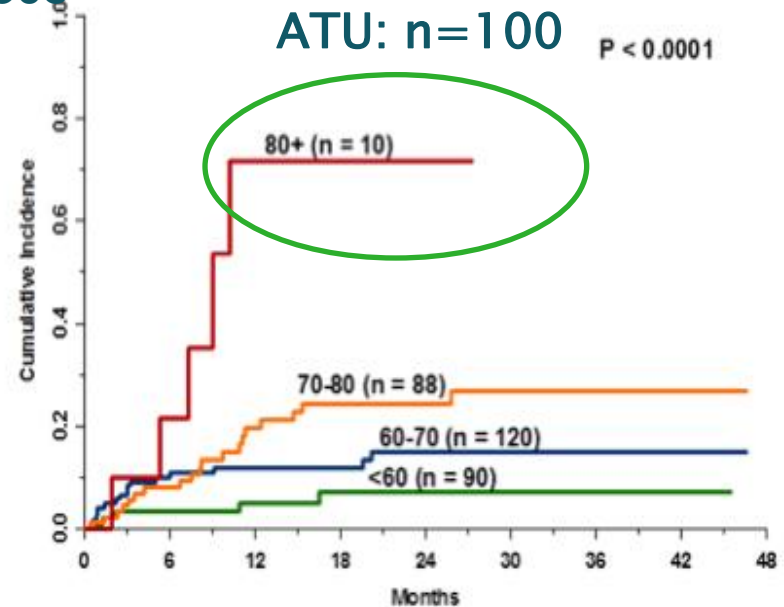
► Expérience de OSU : N = 308



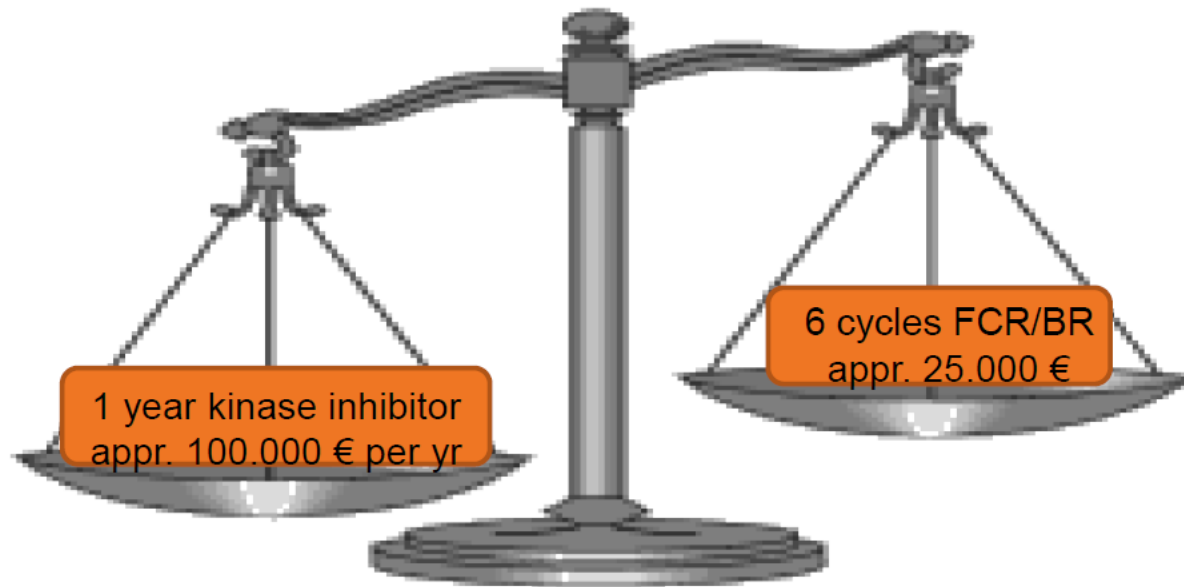
Arrêt pour autre cause selon AGE

ATU: n=100

P < 0.0001



Après 70 ans (soit NOS patients...), l'observance donc les effets indésirables doit être vérifiée +++
Suivi+++ Infirmière de Pratique Avancée



1 year kinase inhibitor
appr. 100.000 € per yr

6 cycles FCR/BR
appr. 25.000 €

Conclusions (2)

- ▶ Intérêt des combinaisons thérapeutiques
 - ▶ soit entièrement chemofree
 - ▶ soit associées (ICT classique et thérapies ciblées)
 - ▶ Séquentielles ou non

- ▶ Objectifs
 - ▶ durée déterminée
 - ▶ diminuer les effets secondaires à long terme
 - ▶ améliorer les taux de réponse (avec MRD-)

Quelles combinaisons ?

- ▶ Très nombreuses études en cours, résultats partiels
- ▶ Les premières : Ac anti CD20 et inhibiteur BTK
- ▶ Venetoclax plus récemment (avec traitements de durée déterminée)
- ▶ Fit/unfit

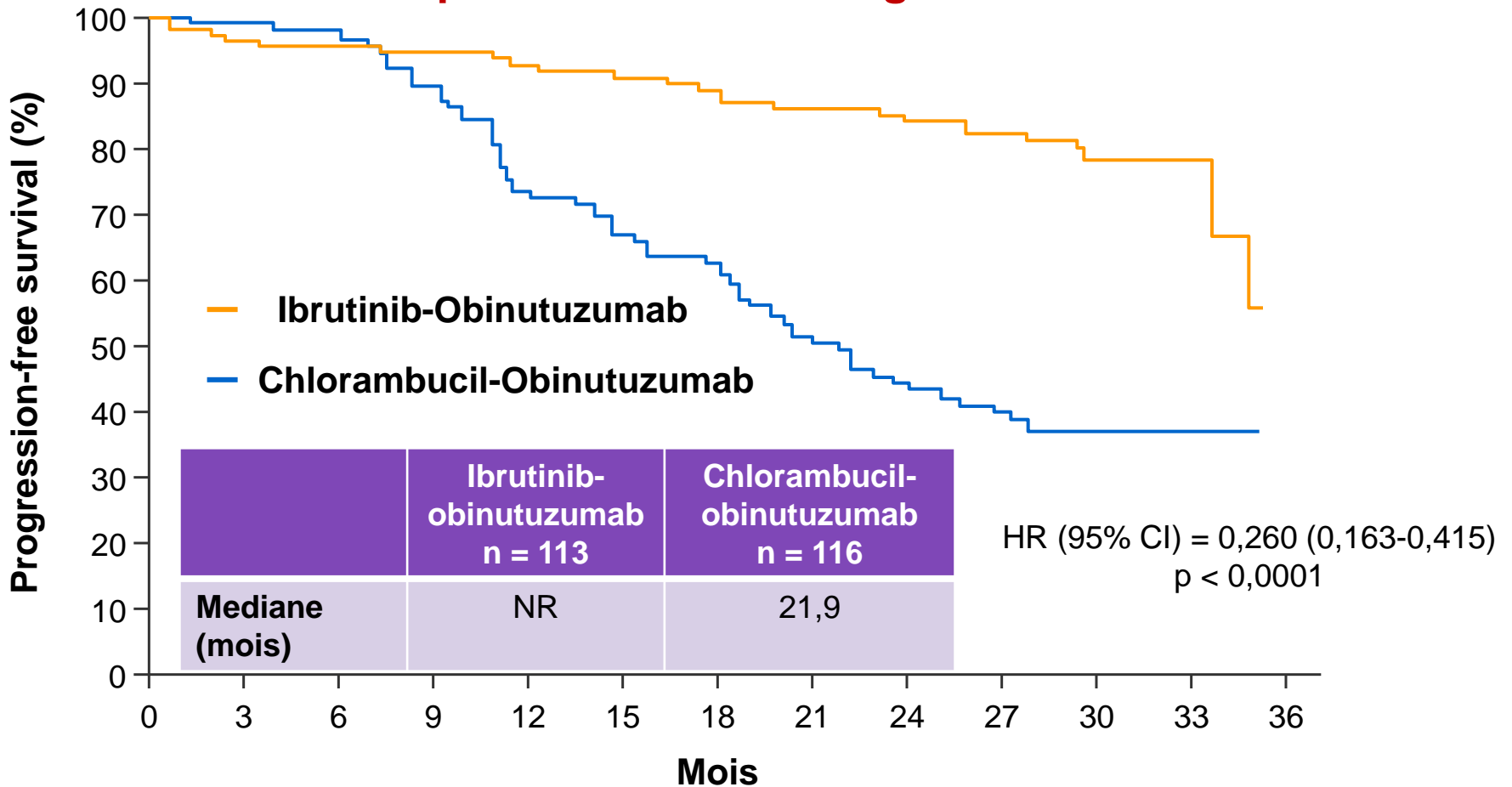
- ▶ Les premières : chemofree unfit : phases 2/3 (car là était le besoin)
- ▶ Chemosparing ou association ICT et thérapies ciblées
- ▶ Comparateurs (phases 3) : RFC/RB/GA+CLB

Essais phase 3 sujets « unfit »

- ▶ **ILLUMINATE** **ASH 2018**
ibrutinib + GA101 vs Clb + GA101
- ▶ **CLL14 (GCLLSG)** **en attente**
vénétoclax + GA101 vs Clb + GA101
- ▶ **GLOW** **en attente**
vénétoclax + ibrutinib vs Clb + GA101
- ▶ **NCI – Alliance** **ASH 18**
ibrutinib vs ibrutinib + ritux vs BR

ILLUMINATE : Ibrutinib+ GA101 vs Chlorambucil+GA101

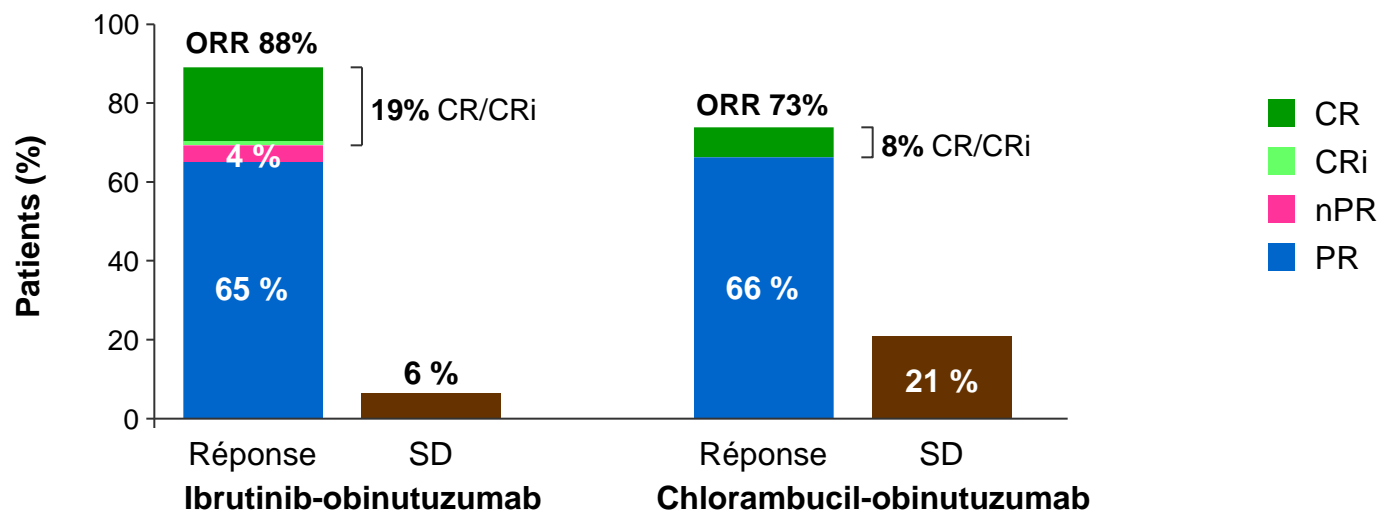
Réponse selon l'investigateur



Ibrutinib+ GA101 versus Chlorambucil+GA101 (2)

► L'association GA101 + ibrutinib entraîne

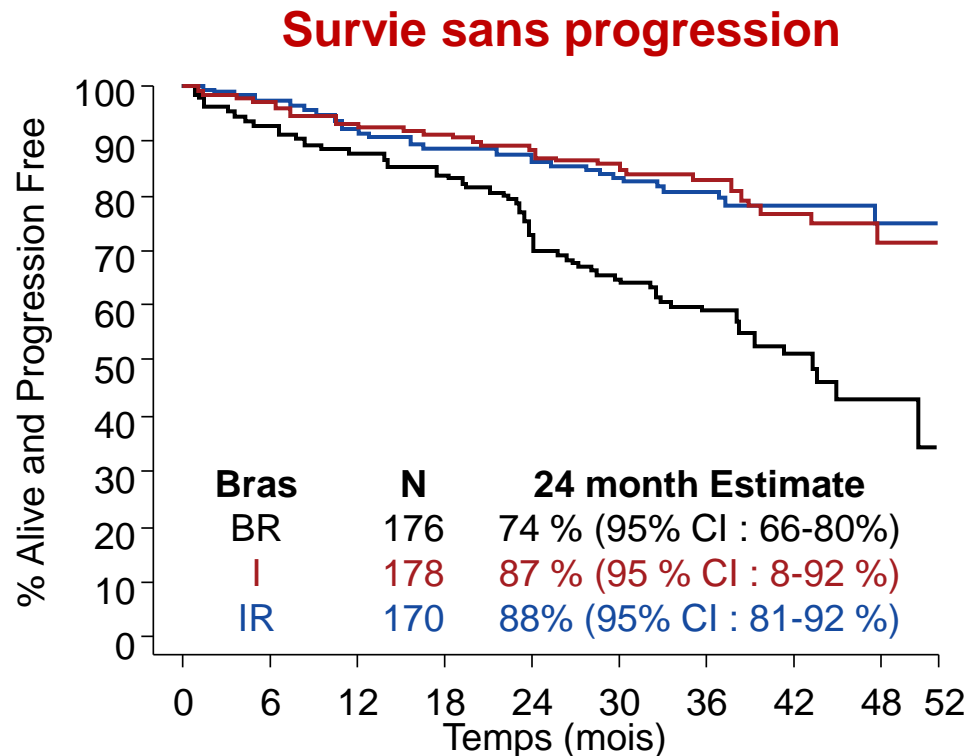
- 77% de réduction du risque de progression ou de décès
- 85% de réduction du risque de progression ou de décès (patients à haut risque de progression) (del17, del11, UM)
- Taux élevé de RC et de MRD indétectable (35% sg+moelle)



- Tolérance acceptable (28% neutropénie, 18% thrombopénie)/ **2 décès**
- Réduction du risque d' IRR (GA101+ Ibrutinib) (2% vs 8%)

ALLIANCE : Ibru ± Rituximab vs Bendamustine-Rituximab

- ▶ Âge médiane 71 ans
- ▶ Del 17p / mut TP53 dans < 5%



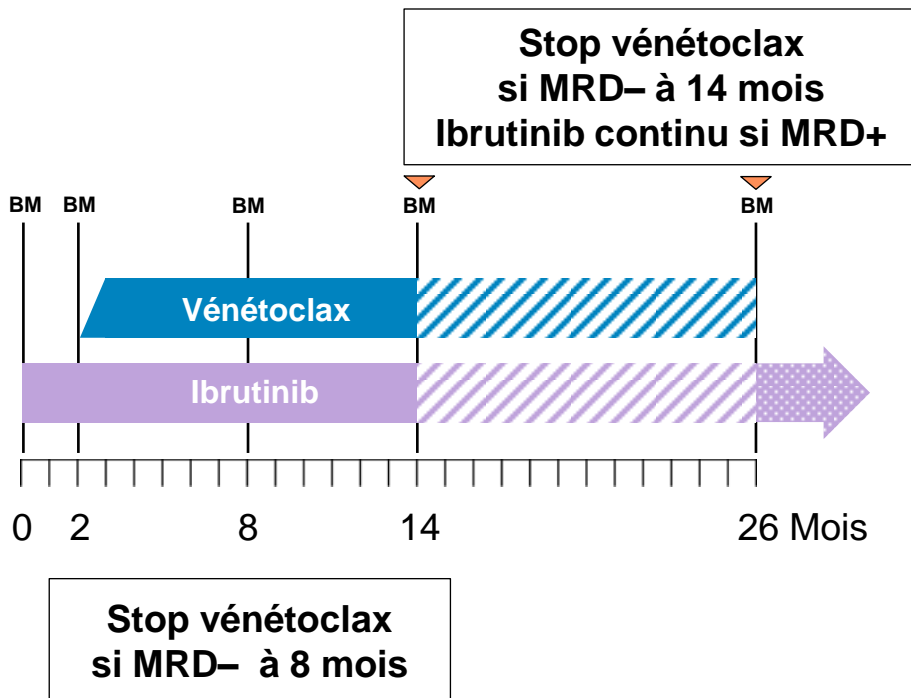
I vs BR:
HR : 0,39
IC95% : 0,26 - 0,58
p < 0,001

IR vs BR:
HR : 0,38
IC95% : 0,25 - 0,59
p < 0,001

IR vs O:
HR : 1,00
IC95% : 0,62 - 1,62
p = 0,49

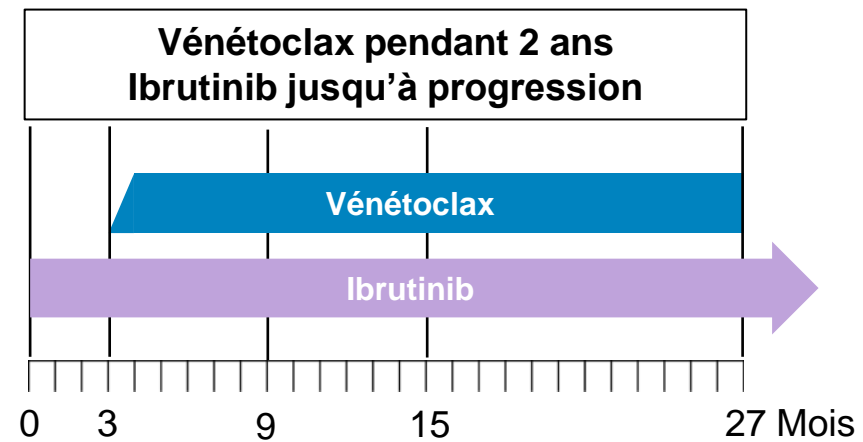
(Etude CLARITY en RR)

Objectif principal : MRD MO à M12



MDACC 1ère ligne HR et RR

Objectif principal : RC/RCi



Etude CLARITY

	6 mois V + I
Réponses, n (%)	R/R (n = 38)
ORR	100 %
RC/RCi	47 %
Sang MRD-	37 %
Moelle MRD-	32 %

Étude du MDACC

6 mois V + I		12 mois V + I	
R/R (n = 16)	1L (n = 20)	R/R (n = 5)	1L (n = 3)
100 %	100 %	100 %	100 %
69 %	75 %	80 %	100 %
13 %	45 %	40 %	100 %

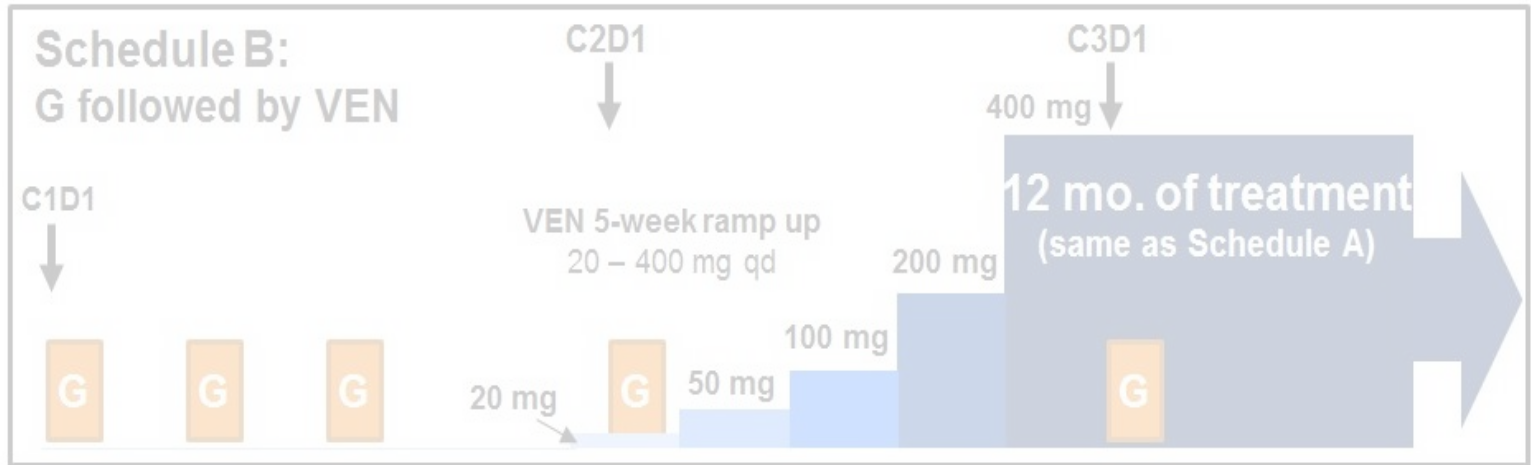
V+I en première ligne chez sujets de haut risque N Jain 2018

- ▶ 80 patients d'âge médian 65 ans
- ▶ 92% pts : soit *IGHV non mutés*, ou altération *TP53*, ou *del(11q)*
- ▶ 73 pts ont eu Vénétoclax
- ▶ Suivi médian court de 9.6 mois

- ▶ À 6 mois d'association, 24/34 (71%) RC/RCi et 14/34 (41%) BM MRD neg
- ▶ À 12 mois, 23/25 (92%) en RC/RCi et 17/25 (68%) BM MRD neg

- ▶ 11 (14%) pts ont arrêté le traitement à l'étude :
 - ▶ 5 pendant l'Ibrutinib seul (éruption, HTA, cryptococcose,...)
 - ▶ 6 en association (cytopénies, Richter, néo gynécologique, allogreffe, AHAI)

Vénétoclax + obinutuzumab 1^{ère} ligne GP28331 (phase Ib)

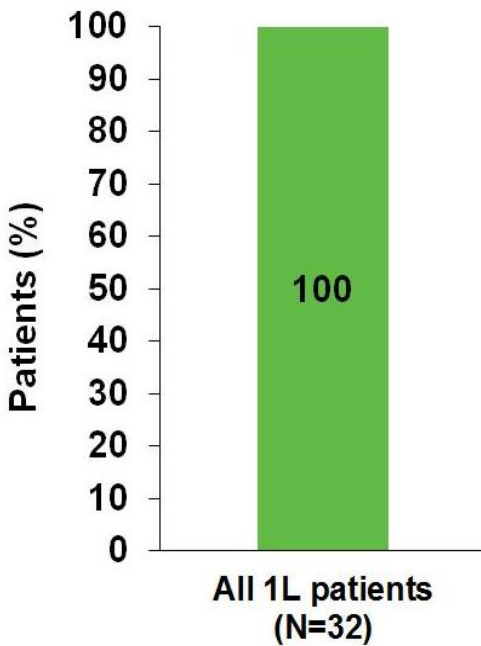


Response n (%)	All 1L patients (N=32)	By cytogenetic abnormalities ^b (n=29)					By IGHV gene mutational status (n=27)	
		del(17p) n=5	del(11q) n=6	Trisomy 12 n=6	No abnormalities n=1	del(13q) n=11	Mut n=11	Unmut n=16
ORR	32 (100)	5 (100)	6 (100)	6 (100)	1 (100)	11 (100)	11 (100)	16 (100)
CR/CRI	23 (72)	3 (60)	5 (83)	5 (83)	1 (100)	7 (64)	9 (82)	11 (69)
PR	9 (28) ^a	2 (40)	1 (17)	1 (17)	--	4 (36)	2 (18)	5 (31)

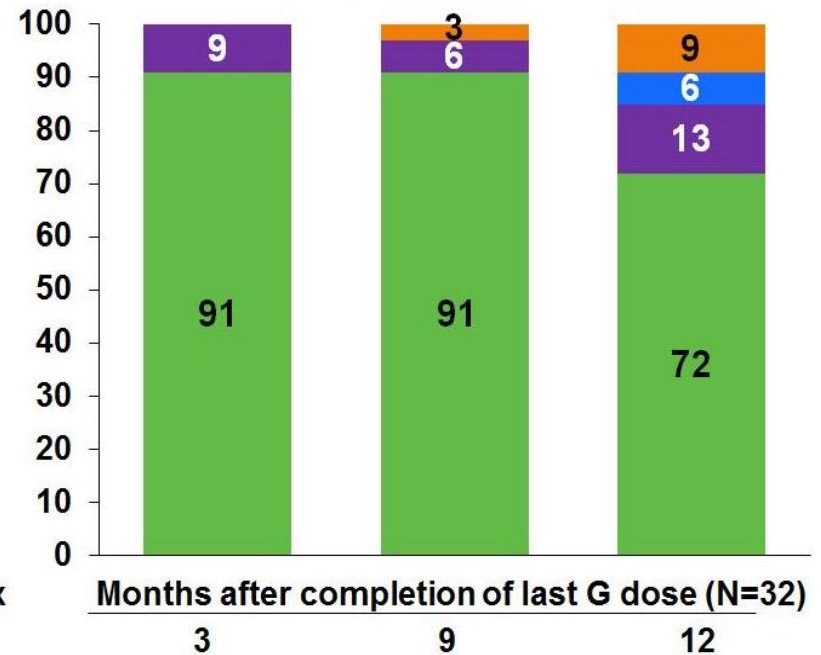
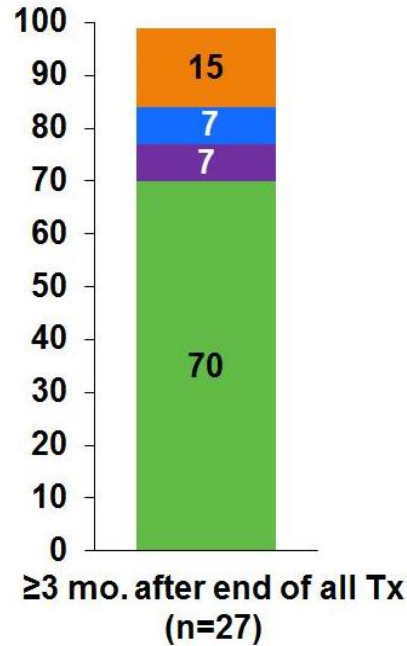
Vénétoclax + obinutuzumab 1^{ère} ligne GP28331 (phase Ib)

MRD SANG

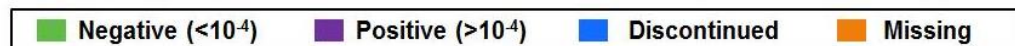
All patients achieved peripheral blood MRD negativity at some point on study



High peripheral blood MRD negativity rates maintained after completion of G and VEN treatment



- 12 (38%) patients had VEN extension >12 mo; 5 patients did not reach timepoint ≥3 mo. following completion of all Tx



11

Phases 3 sujets « fit » « chemofree »

Études non randomisées

CAPTIVATE (1) : V+I → MRD ?

→ MRD neg : **lbru** vs **PIb**

→ MRD pos : **lbru** vs **Ven + lbru**

(1) Wierda W et al, ASCO 2018: abstr. 7502

Études randomisées (vs ICT)

■ **CLL13-GAIA (GCLLSG)**
FCR/BR vs **Ven + ritux**
vs **Ven + GA101**
vs **Ven + GA101 + lbru**

■ **FLAIR (NCRI-UK)**
FCR vs **lbru + ritux** vs **lbru**
vs **Ven + lbru**

■ **ERADIC (FILO)**
FCR vs **Ven + lbru**

■ **Shanafelt ASH 2018**
FCR vs **(R) + lbru**

FCR versus R+I (ASH 18)

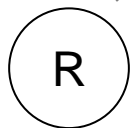
Recrutement : 519 patients

E1912

Inclusion :

- LLC non antérieurement traitée
- Nécessitant un traitement (IWCLL 2008)
- Âge \leq 70 ans
- ECOG 0-2
- CrCL $>$ 40
- Pas de délétion 17p (FISH)
- Aptes à recevoir un protocole FCR

Objectif principal : SSP



Bras A – Ibrutinib + Rituximab

Cycles 1 :
Ibrutinib 420 mg/j PO, J1-28

Cycle 2 :
Ibrutinib 420 mg/j PO, J1-28
Rituximab 50 mg/m² i.v., J1
Rituximab 325 mg/m² i.v., J2

Cycles 3-7 :
Ibrutinib 420 mg PO daily, J1-28
Rituximab 500 mg/m² i.v., J1

Cycle 8
jusqu'à
progression :
Ibrutinib 420
mg/j PO, J1-
28

Bras B - FCR

Cycles 1-6 :
Fludarabine 25 mg/m² i.v., J1-3
Cyclophosphamide 250 mg/m² i.v., J1-3

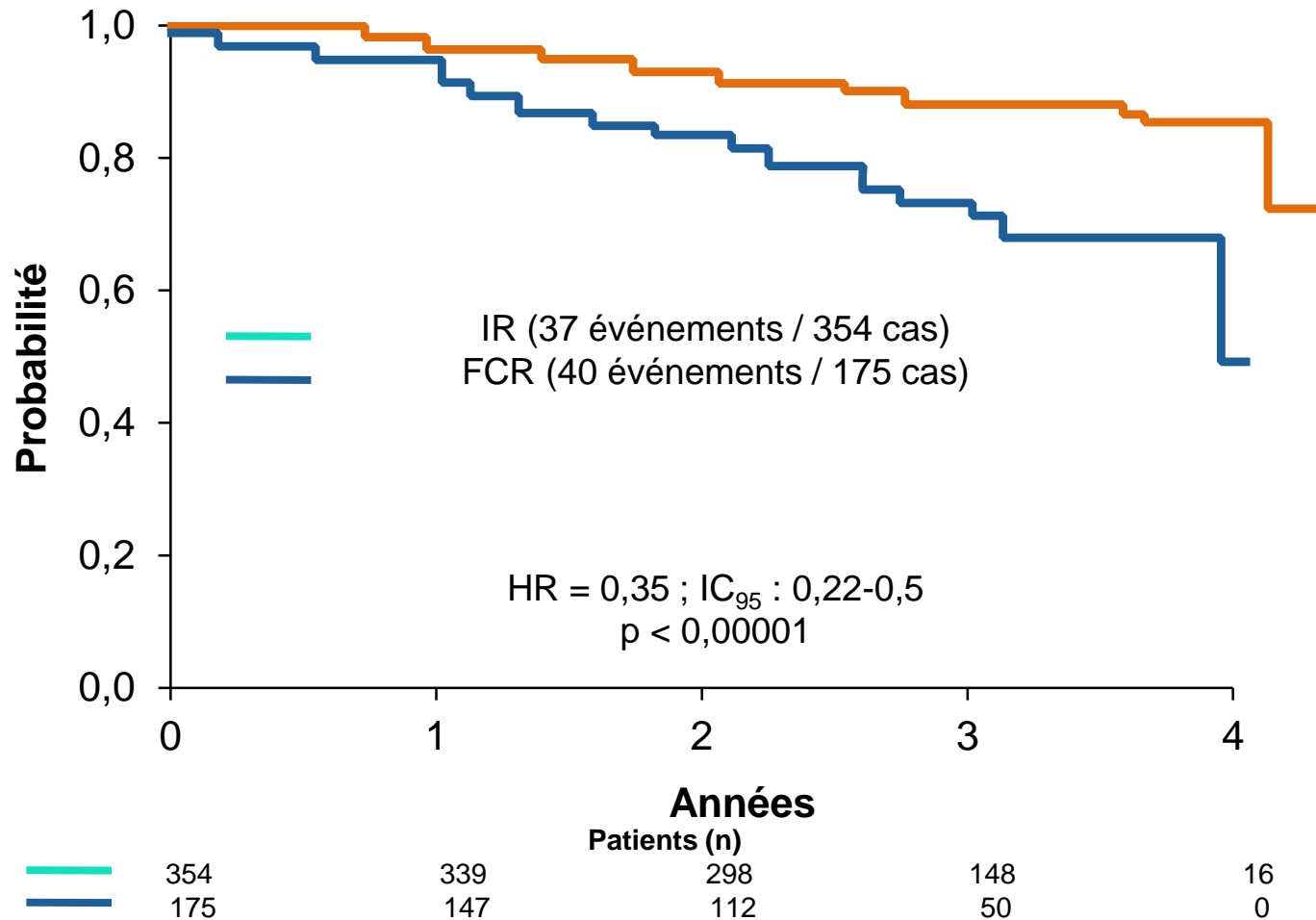
Cycle 1 :
Rituximab 50 mg/m² i.v., J1, cycle 1
Rituximab 325 mg/m² i.v., J2, cycle 1

Cycle 2-6 :
Rituximab 500 mg/m² i.v., J1, cycles 2-6

Progression

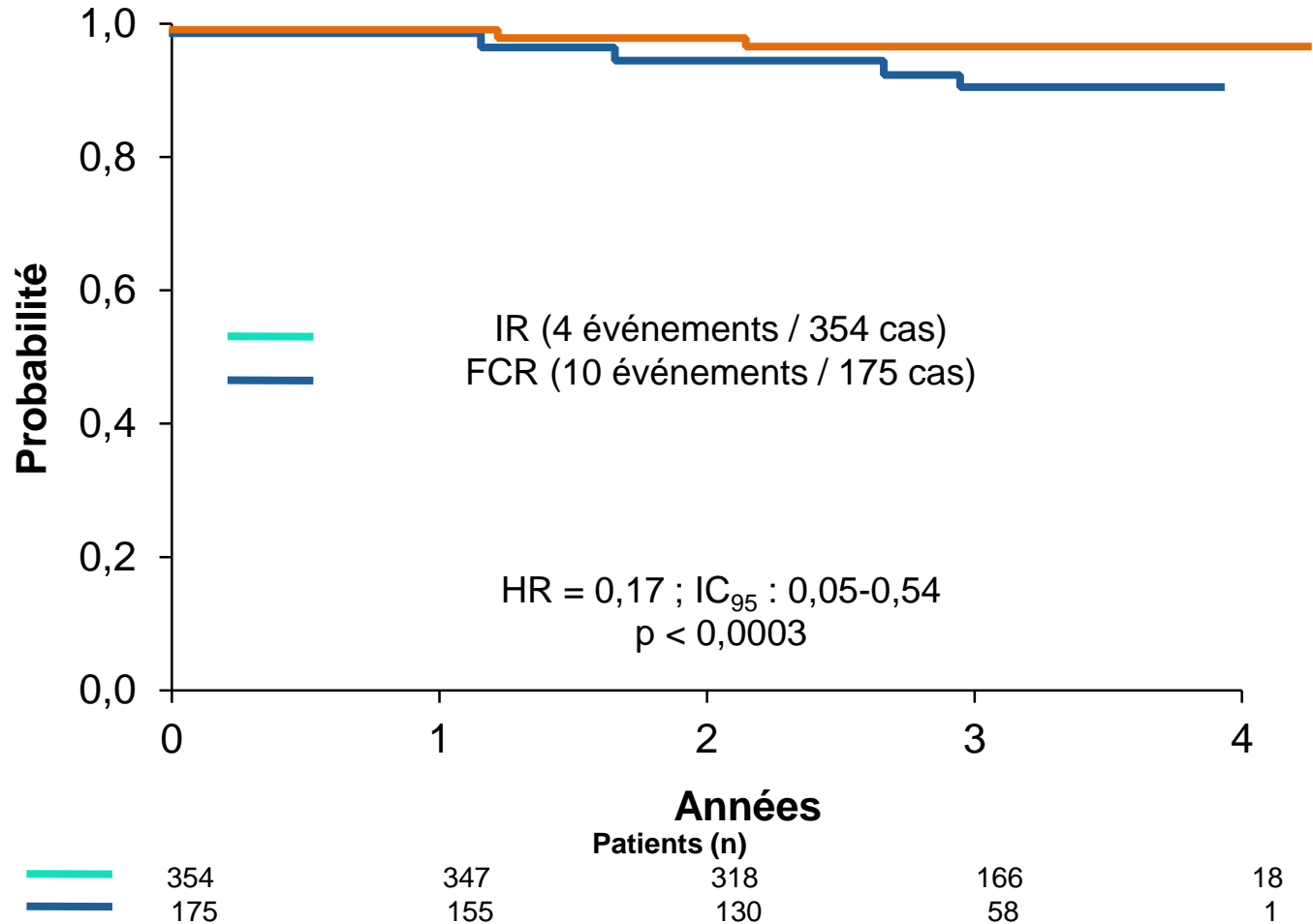
FCR versus R+I (ASH 18) (2)

Survie sans progression en ITT



FCR versus R+I (ASH 18) (3)

Survie globale ITT



FCR versus R+I (ASH 18) (4)

Tolérance : événements de grade 3 à 5

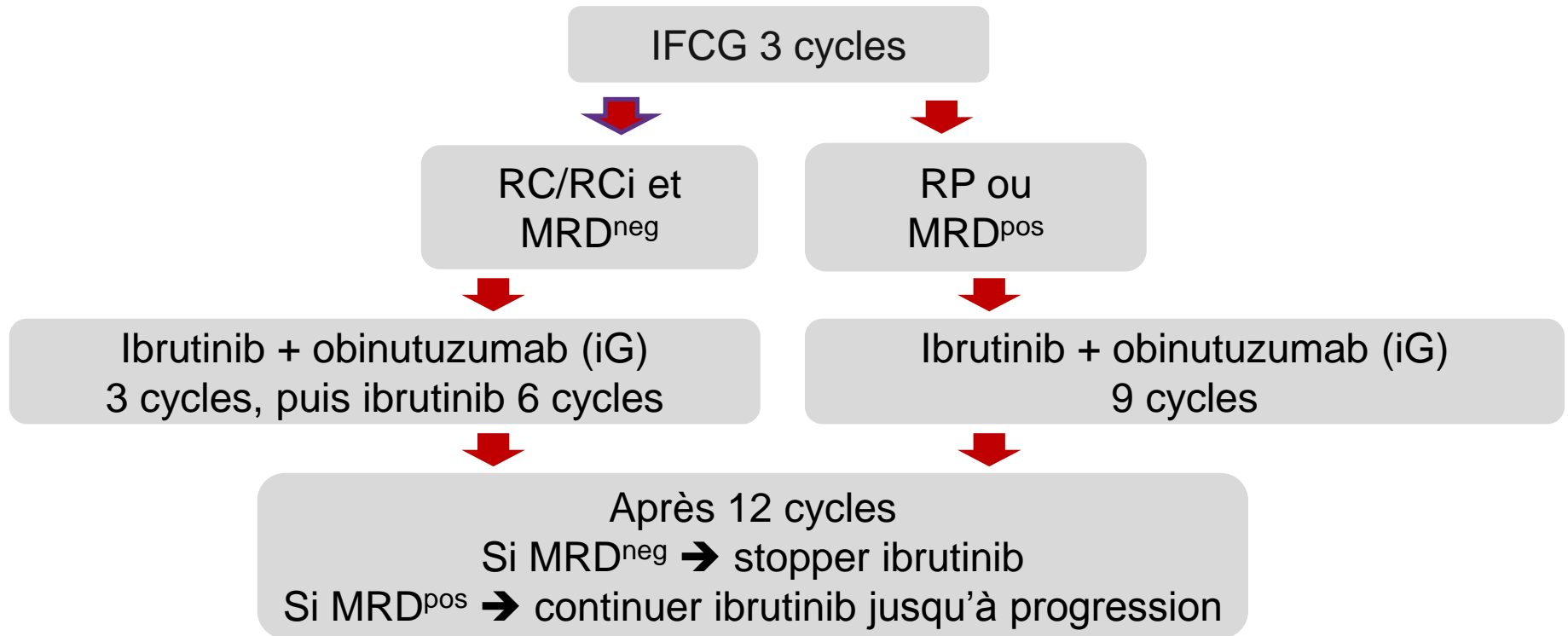
Evènements indésirables	IR (%) [n = 352]	FCR (%) [n = 158]	p
Neutropénie	22,7	43,7	< 0,001
Anémie	2,6	12,0	< 0,001
Thrombopénie	2,9	13,9	< 0,001
Infection	7,1	19,0	< 0,001
Infection	5,4	8,2	0,24
Neutropénie fébrile	2,3	15,8	< 0,001
Fibrillation auriculaire	2,9	0,0	0,04
Saignements	1,1	0,0	0,32
Hypertension	7,4	1,9	0,01
Diarrhée	2,6	0,6	0,19
Tous evts de grade ≥3	58,8	72,1	0,004

** Données qui n'incluent pas les transformation en syndrome de Richter et les cancers cutanés autres que « mélanomes »*

Immunochimiothérapie et Ibrutinib FC+GA101+Ibrutinib en 1^{ère} ligne (IGHV mutés sans mutation *TP53*)

- Etude de phase II *chez des patients fit*

Schéma de l'étude



FC+GA101 + ibrutinib (IGHV mutés sans mutation *TP53*) (2)

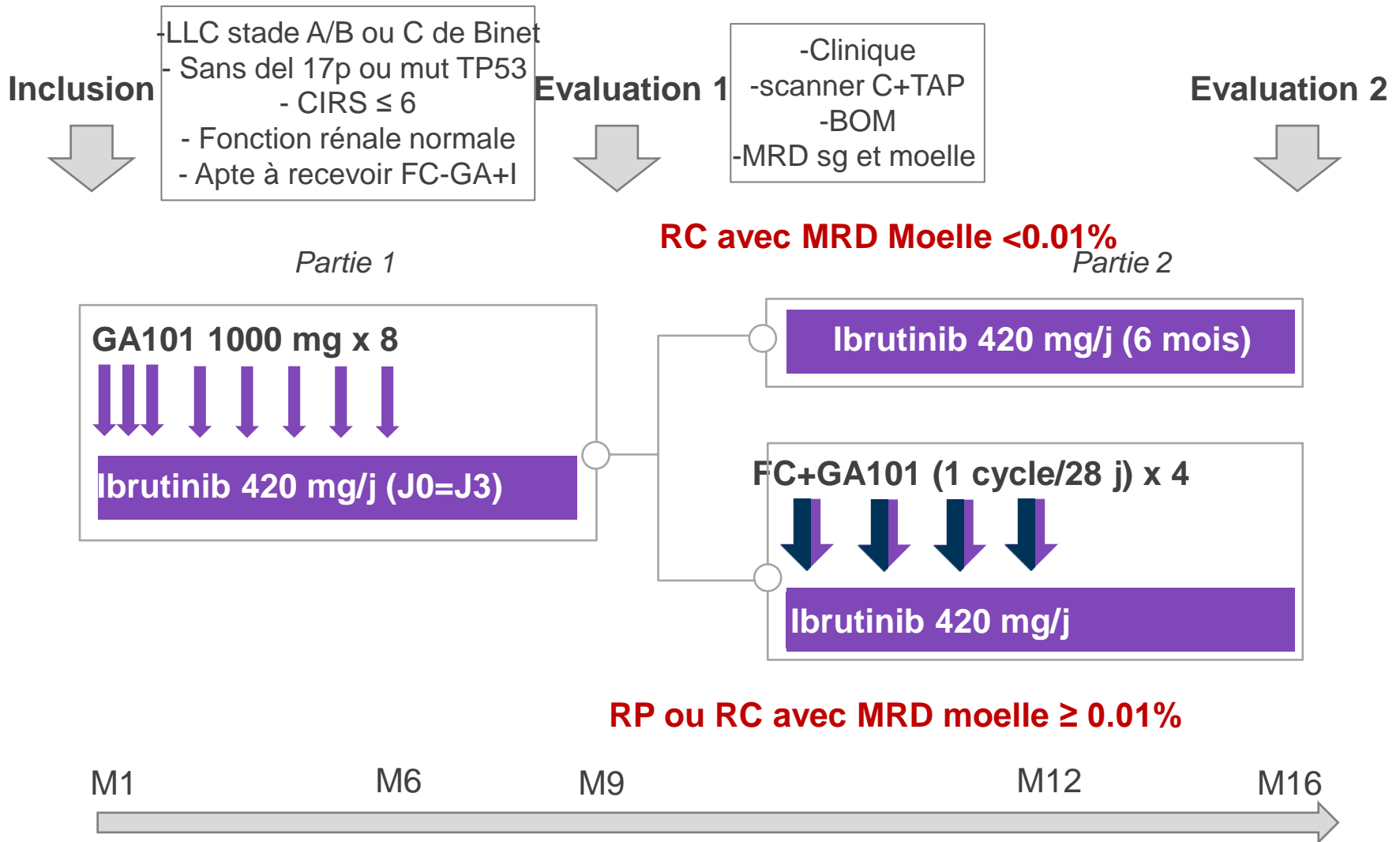
- ▶ 36 patients inclus et évalués
- ▶ 32 ont bénéficié de 3 cycles de iFCGA
- ▶ Suivi médian de 13,6 mois
- ▶ Age médian de 60 ans, 47 % de Rai III/IV

	Après 3 cycles de iFCGA	
	(n = 32) [%]	MO MRD ^{neg} [%]
ORR	32 (100)	28/32 (87)
RC/RCi	14 (44)	14/14 (100)
RP	18 (56)	14/18 (78)

Taux de RC = 44 % ; MO MRD^{neg} = 87 %
Toxicité acceptable

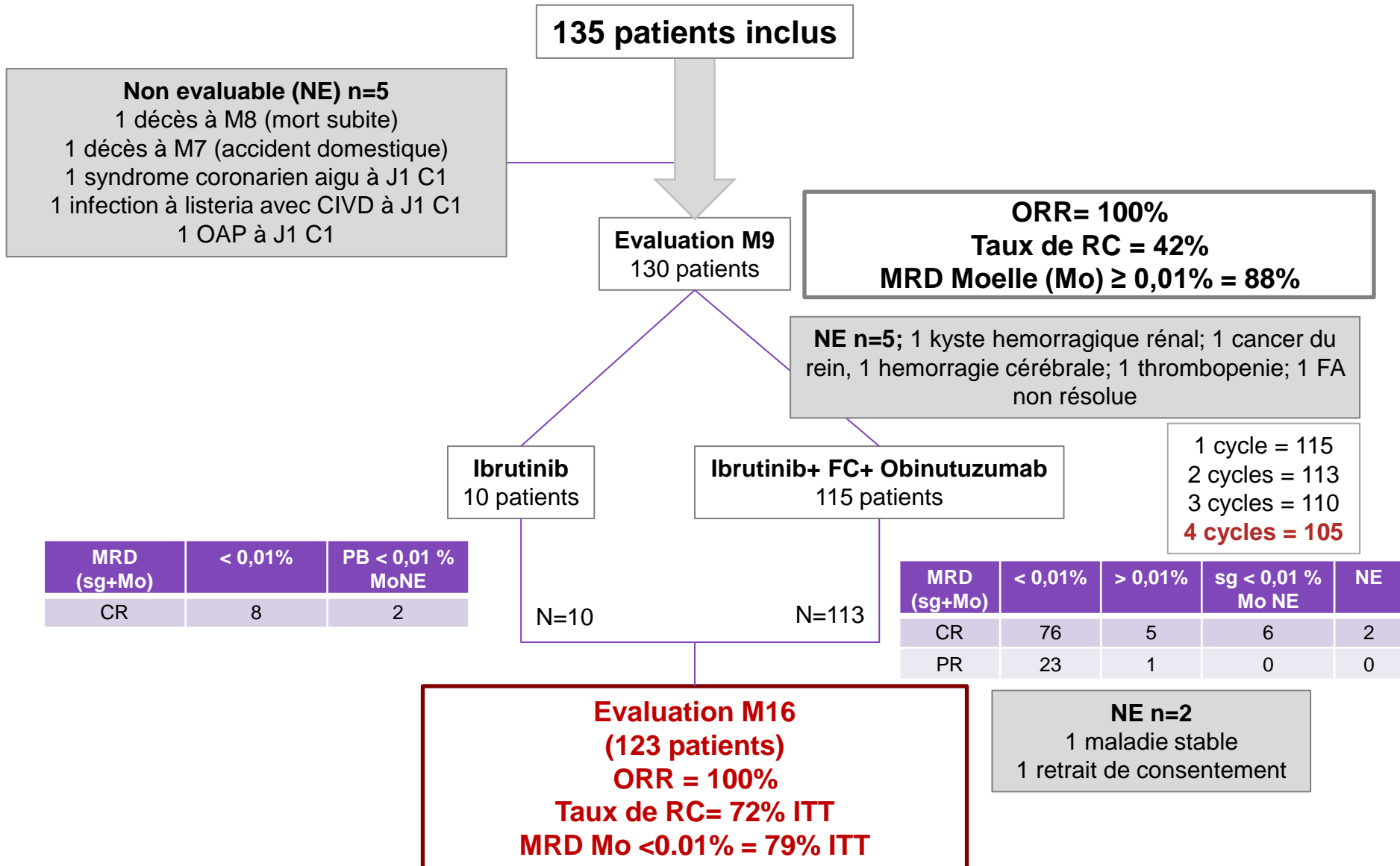
FC GA101+Ibrutinib première ligne (mutés/non mutés)

ICLL07- AS Michallet et P Feugier ASH 18



FC GA101+Ibrutinib première ligne (mutés/non mutés) (2)

ICLL07- AS Michallet et P Feugier ASH 18



On pourrait se diriger vers un algorithme pour les LLC première ligne...

Altération tp53 : Ibrutinib

Pas d'altération de Tp53...discussion selon IgVH et moins sur les comorbidités ?

Statut Ig VH muté

Autres cas

FCR ou R Bendamustine (ou GA101+CLB)
Essais cliniques++ (FCR GA?)
(Ibrutinib)

Ibrutinib
Essais cliniques ++++
(associations traitement court
V+I? GA+V?)