

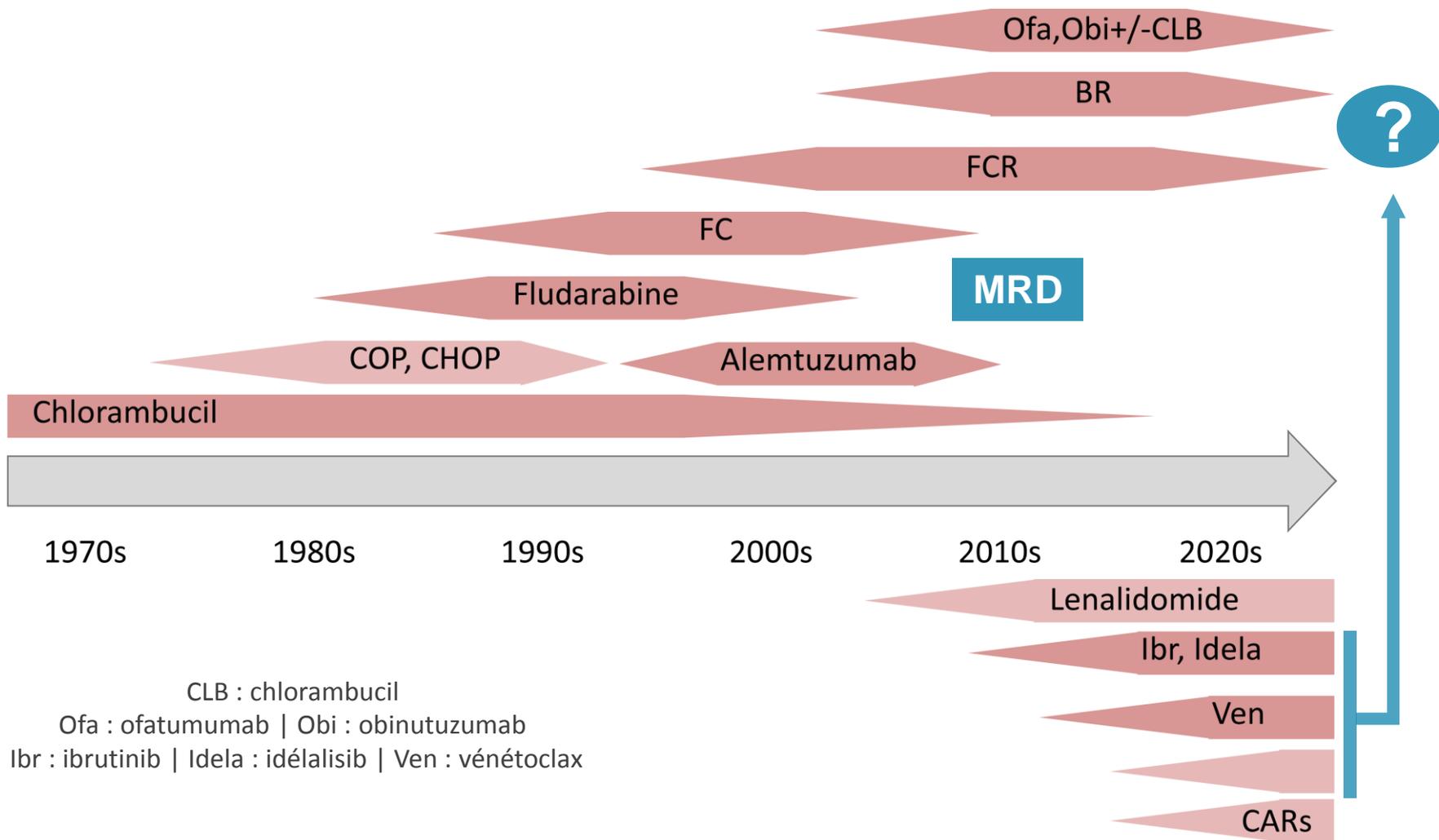
Les approches alternatives en première ligne de la LLC

Pierre Feugier

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

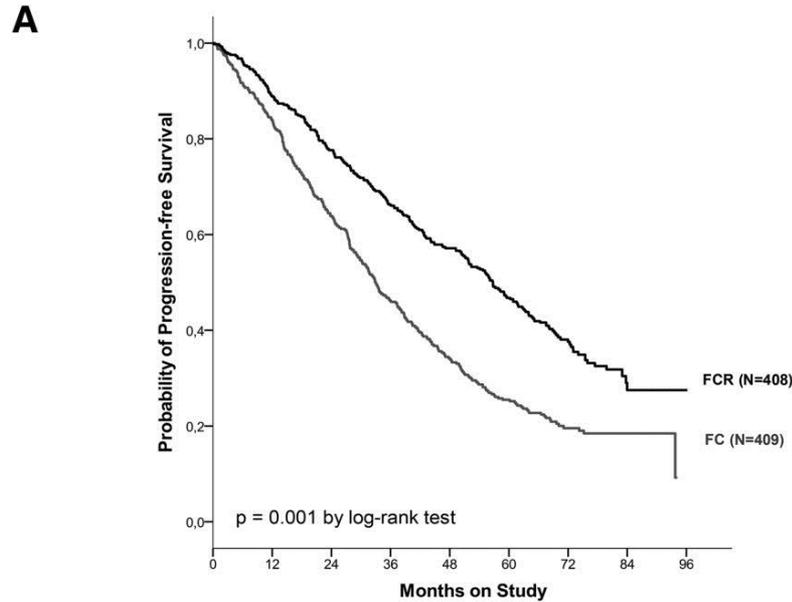


LLC : du Chloraminophène aux thérapies ciblées

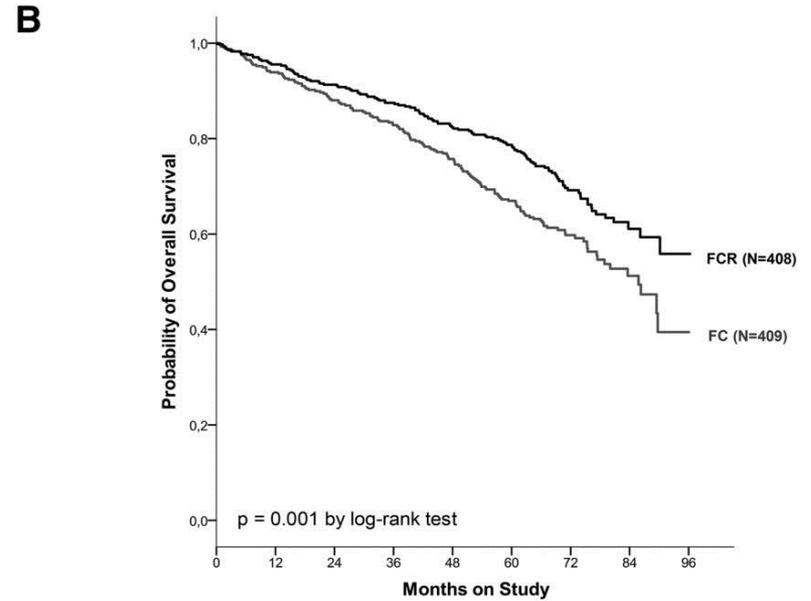


d'après Egle, Memo 2017

PFS et OS du CLL8 : suivi médian de 5.8 ans



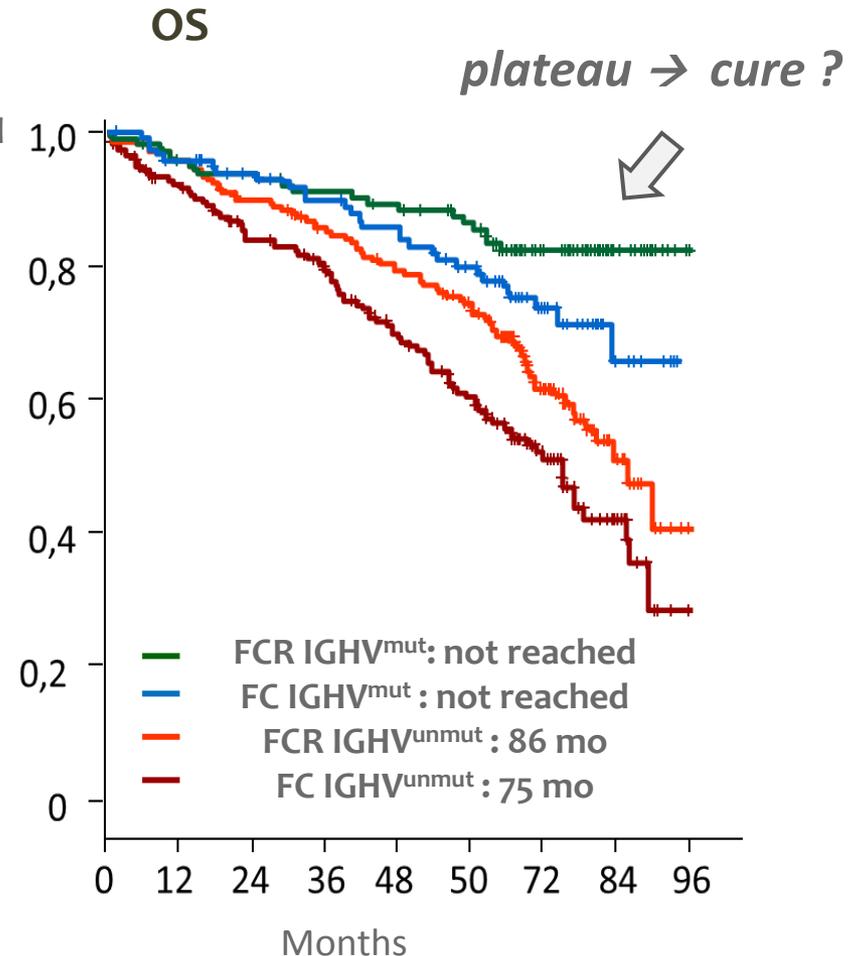
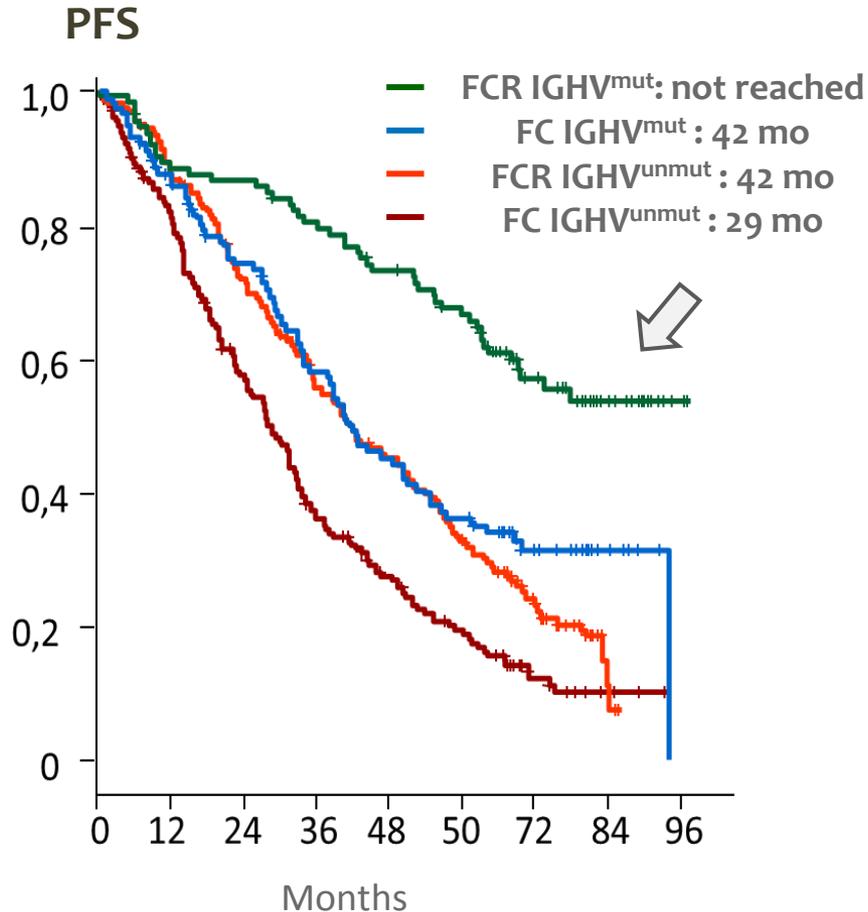
| Number at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| FCR | 408 | 358 | 310 | 261 | 222 | 178 | 76 | 18 | 1 |
| FC | 409 | 232 | 236 | 167 | 119 | 86 | 39 | 13 | 0 |



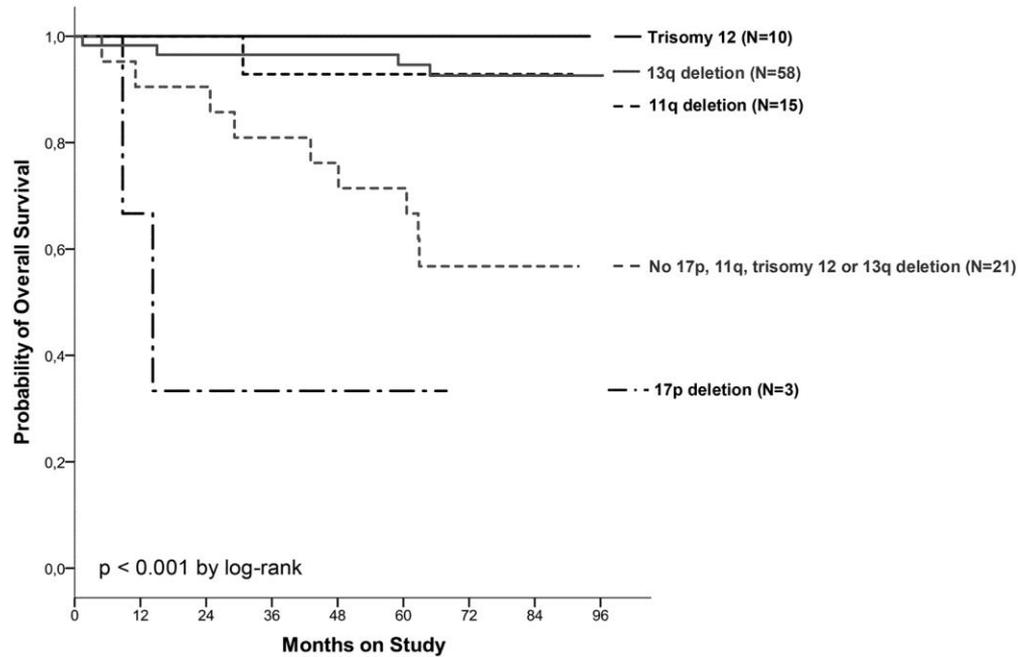
| Number at risk | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 |
|----------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|
| FCR | 408 | 384 | 363 | 342 | 318 | 290 | 134 | 41 | 2 |
| FC | 409 | 360 | 232 | 297 | 262 | 220 | 100 | 33 | 1 |

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 | - | - |

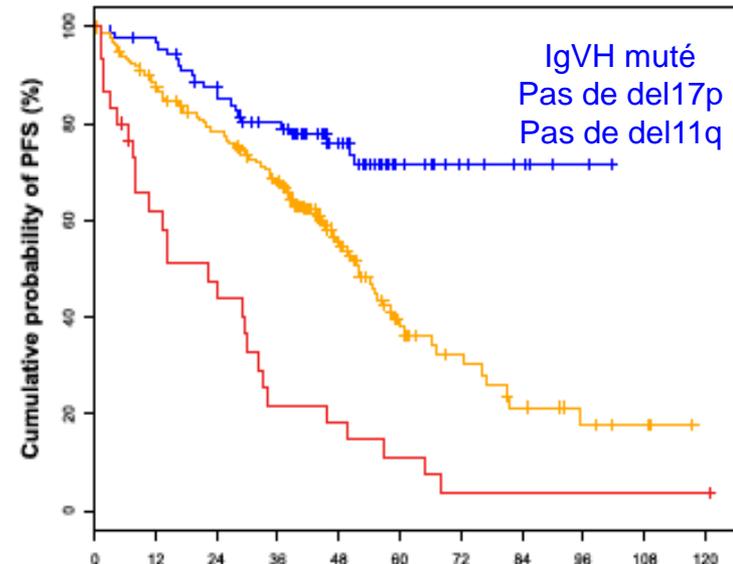
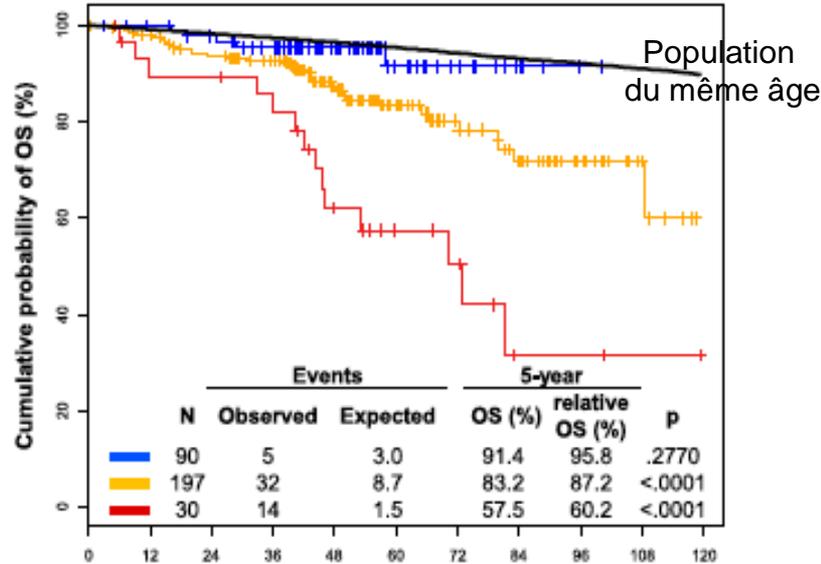
¹No 17p, 11q, Trisomy 12 or 13q deletion



Confirmé sur d'autres cohortes

Combinaison statut mutationnel *IgVH* et FISH 11 et 17

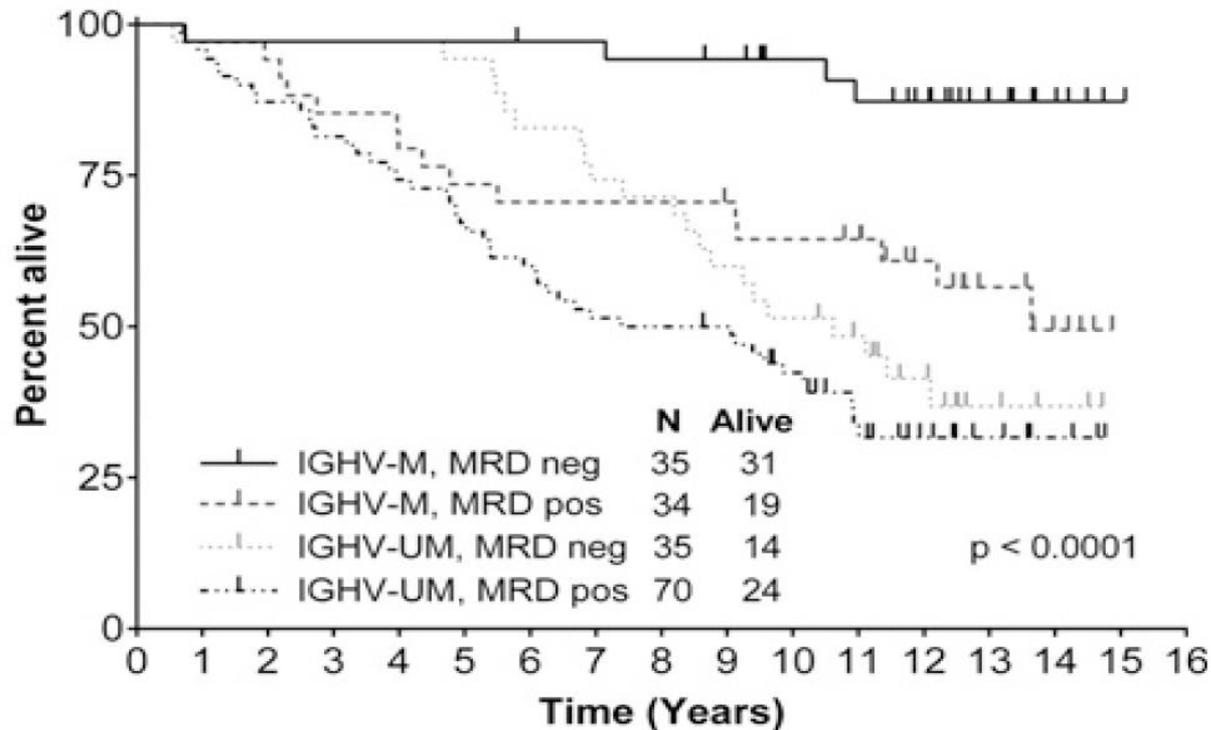
- Cohorte de patients LLC traités en 1^{ère} ligne par FCR (n = 404)
 - Suivi médian : 5,8 ans



■ 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 !

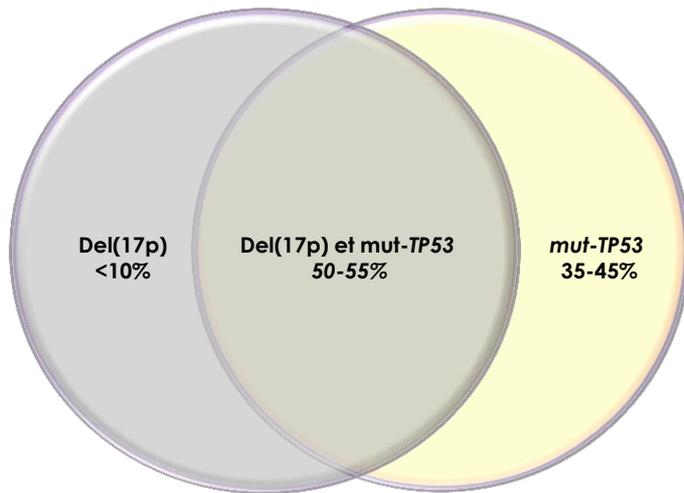
6 mois et des résultats remarquables alors pourquoi changer ?

- ▶ 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)

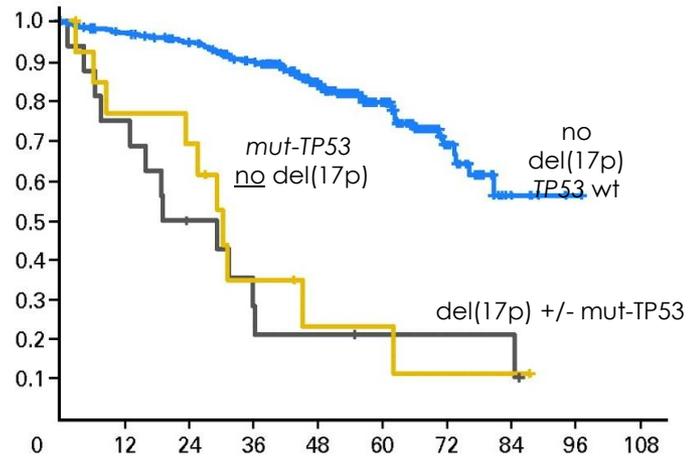
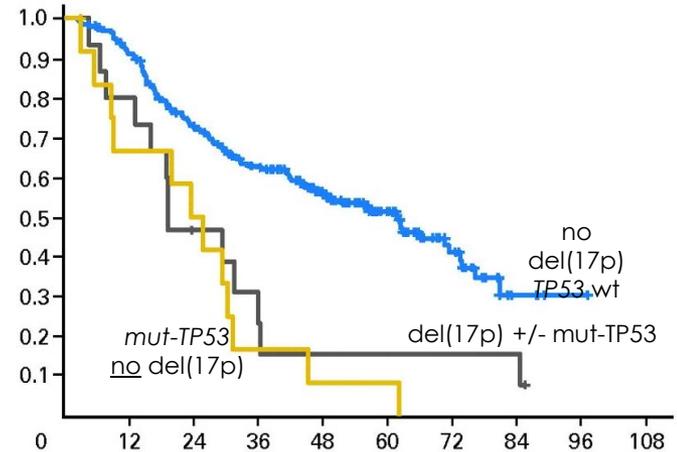
Délétion 17p et/ou mutations de TP53 et chimiothérapie



Altérations de TP53

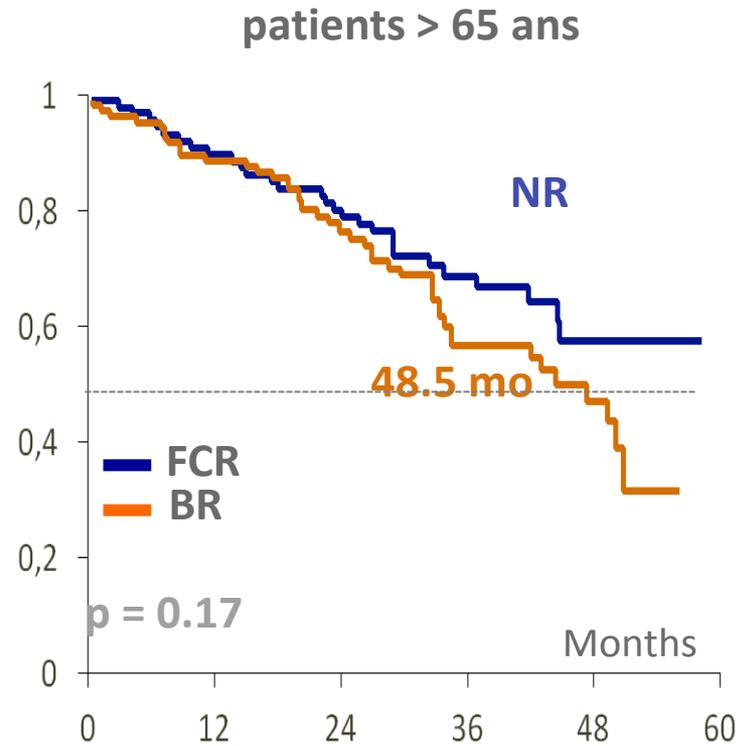
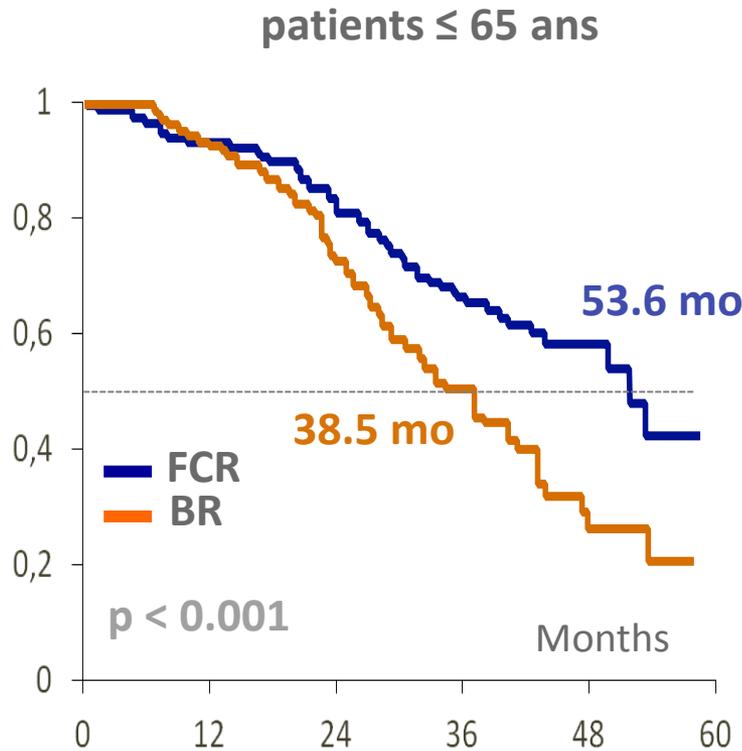
« Si del17p : mutation de l'autre allèle > 90% »
 « prêt de 50% des mutations de TP53 sont sans del(17p) »

Même impact pronostique



Time (months)

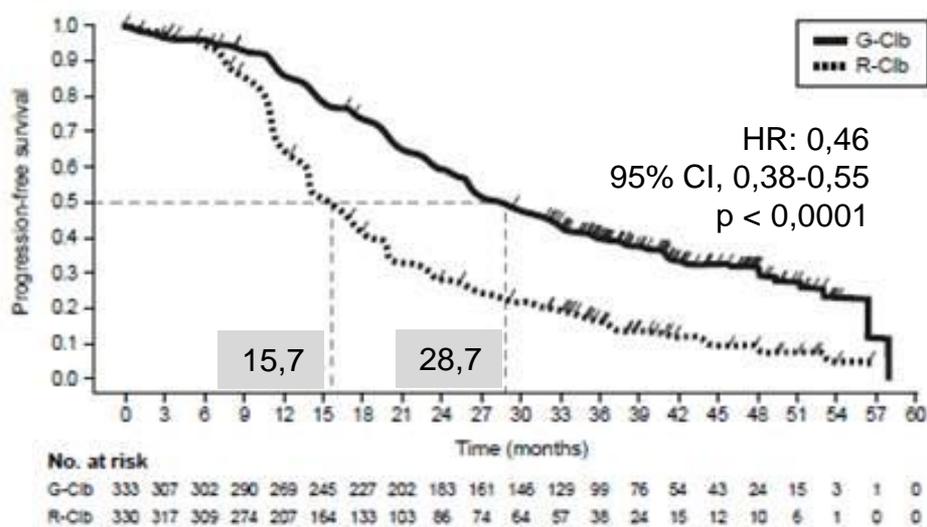
FCR et sujets âgés fit (hors tp53)...



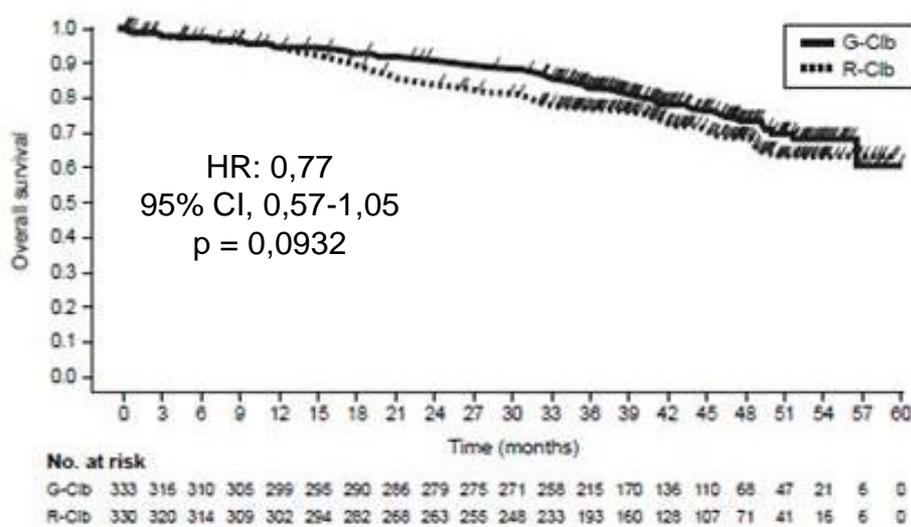
Pas de différence en OS

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

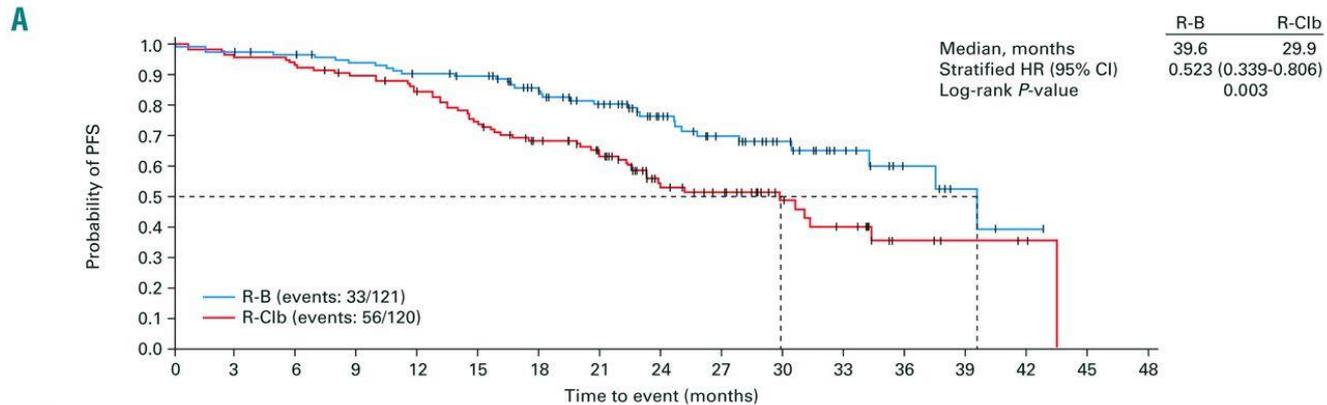
Survie sans progression : x2 avec G-Clb



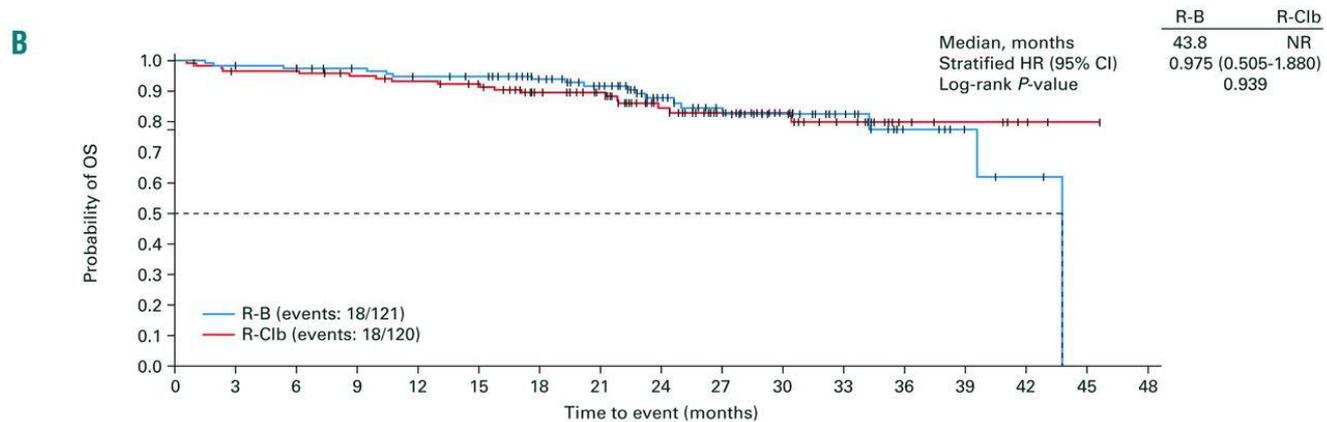
Survie Globale



Étude MABLE : première ligne, non éligibles à FCR



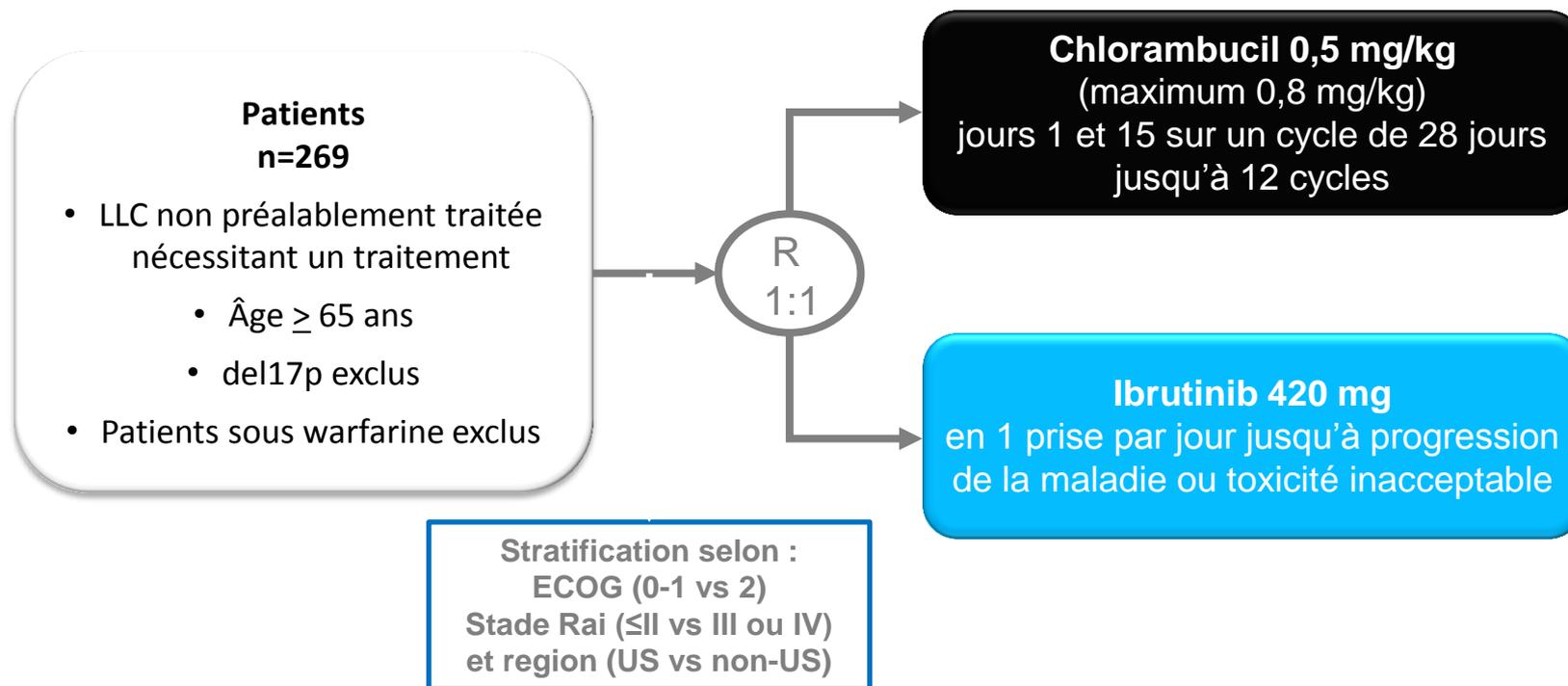
| No. at risk | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 | 42 | 45 | 48 |
|-------------|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| R-B | 121 | 114 | 112 | 107 | 101 | 98 | 82 | 68 | 50 | 39 | 25 | 15 | 8 | 4 | 1 | 0 | |
| R-Clb | 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-Clb | 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

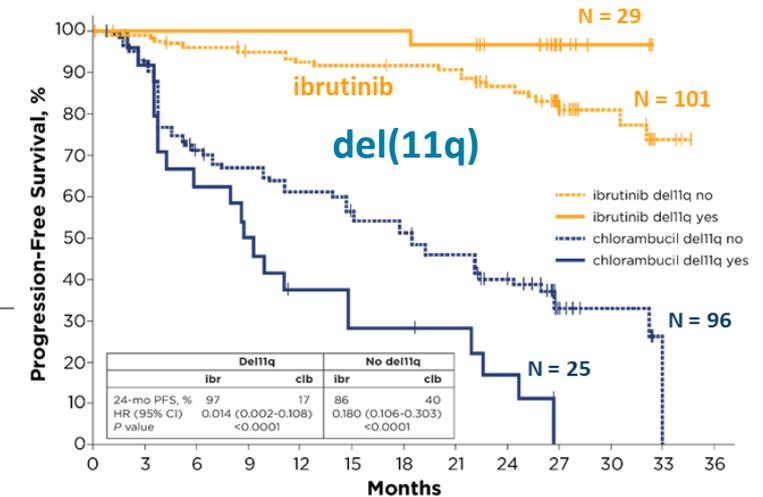
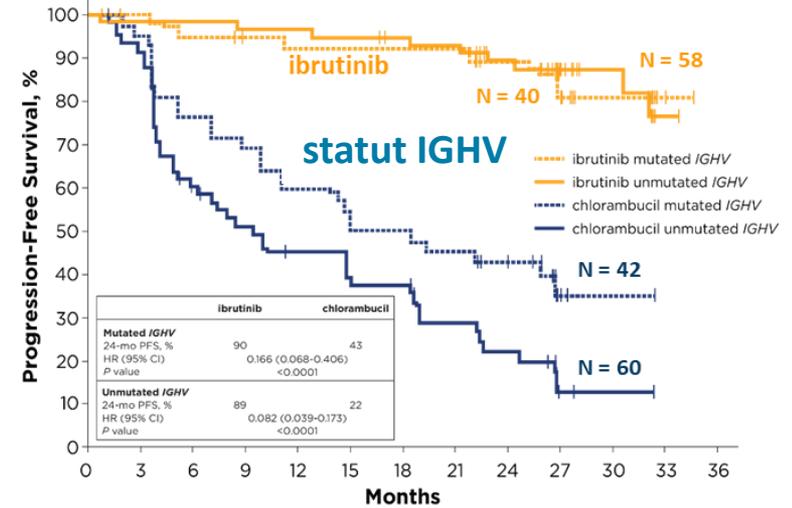
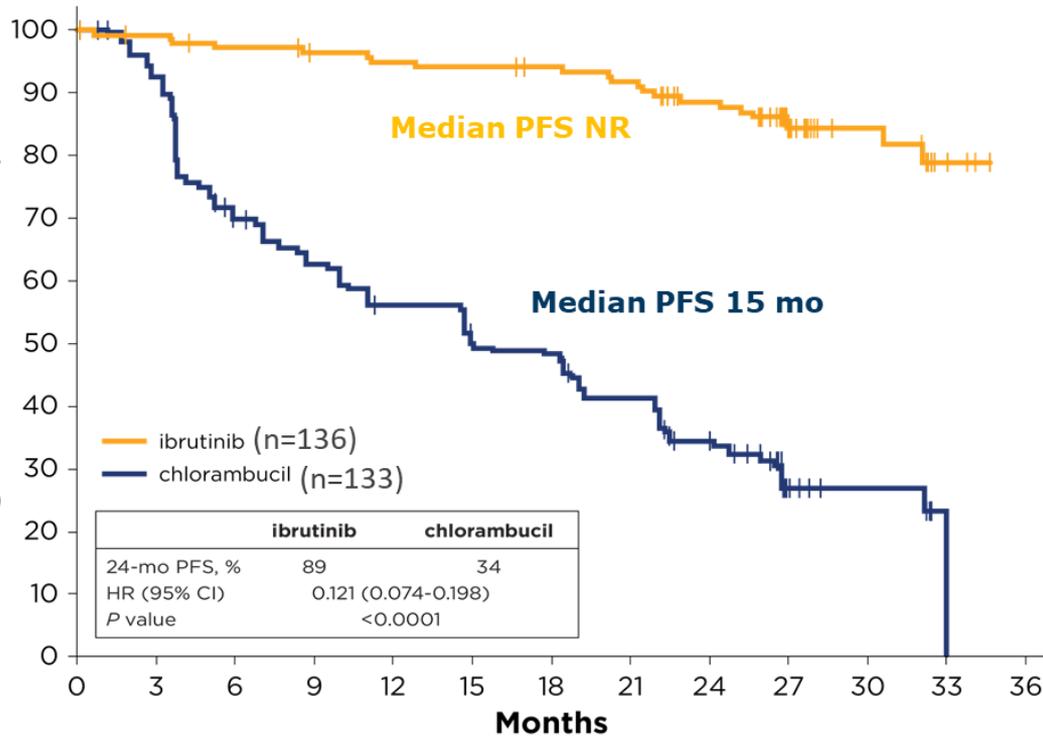


- **Essai de phase III multicentrique randomisée internationale**
- **Critère principal : survie sans progression (SSP) selon les critères IWCLL 2008**

RESONATE 2 (actualisation)

Survie sans progression

Suivi médian 29 mois



Conclusions (1)

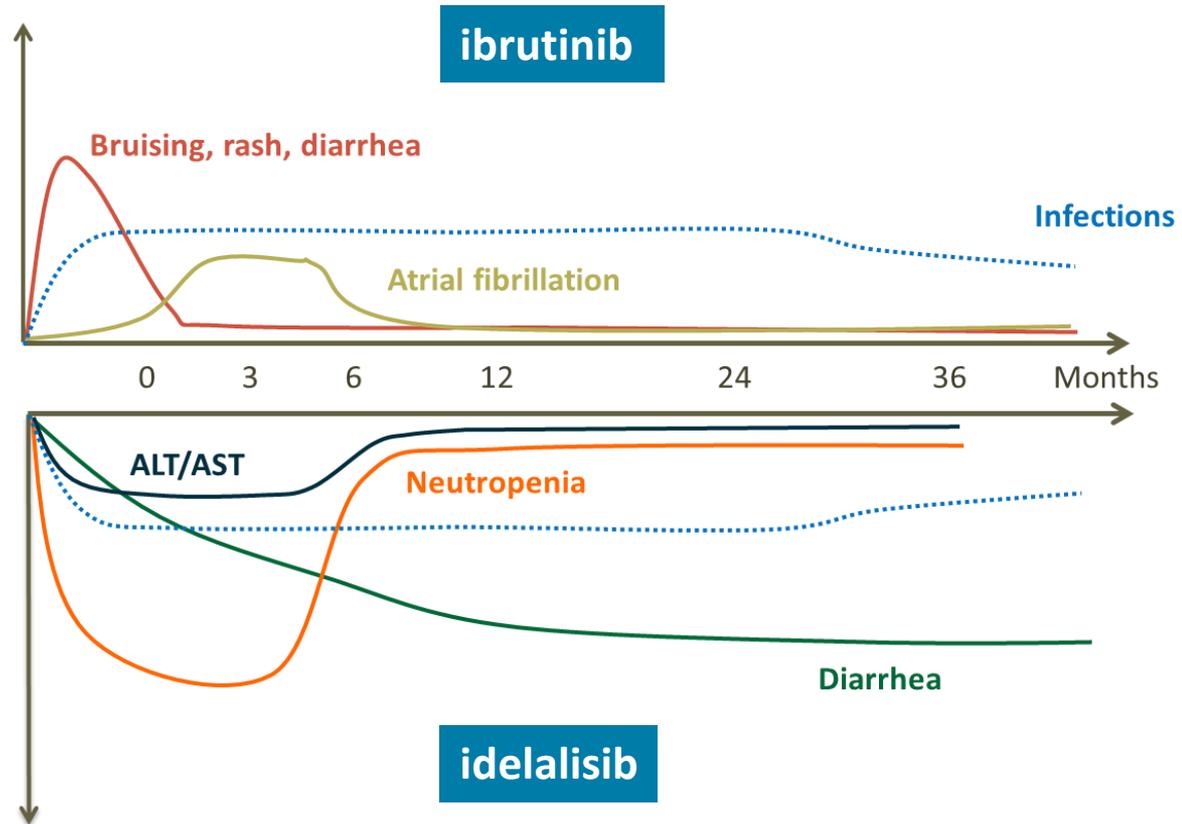
- ▶ Efficacité à long terme se confirme
- ▶ Quel que soit le statut mutationnel ou la génétique
- ▶ Ibrutinib pour tout le monde ? ... une fois le prix fixé (AMM obtenu) ?

- ▶ 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

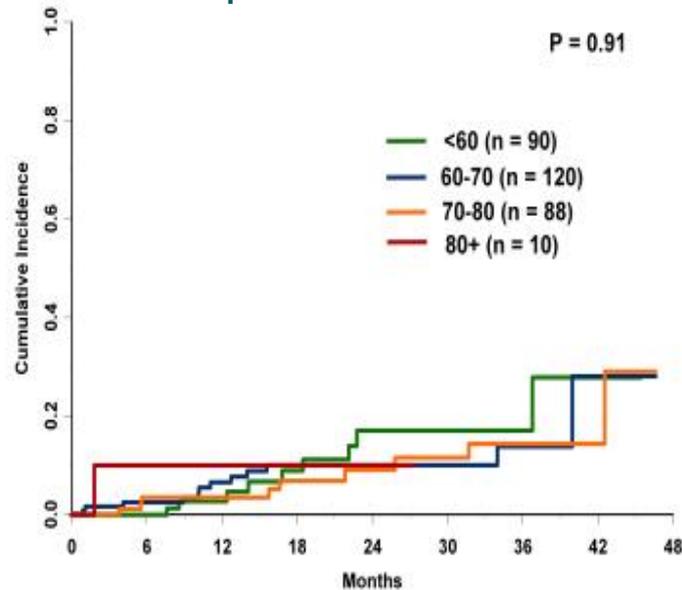
| | ibru | idela |
|---------------------|------|-------|
| Bruising | + | |
| Hémorragie | +/- | |
| Neutropenia | | + |
| ALT/AST | | + |
| Diarrhea | + | ++ |
| Pneumonitis | | + |
| Atrial fibrillation | + | |
| Infections | + | + |
| Myalgias | + | |



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

Arrêt pour maladie progressive selon AGE

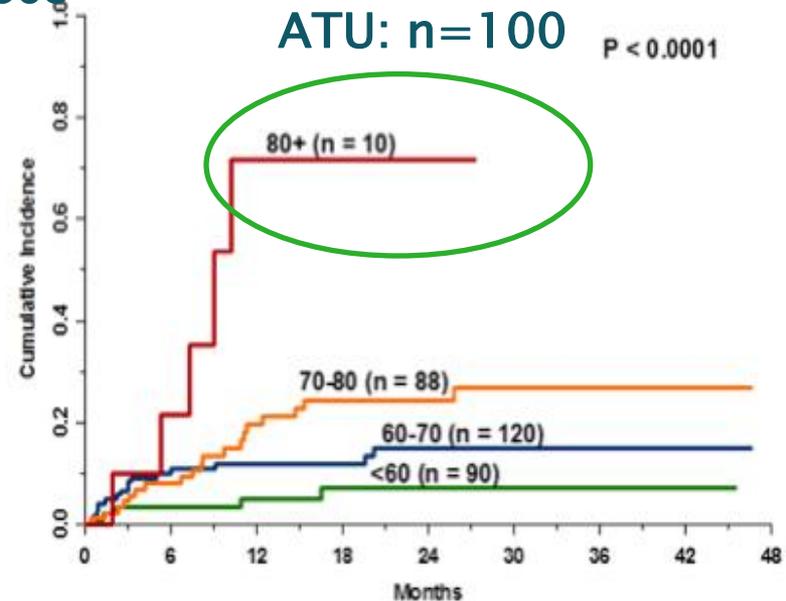
► Expérience de OSU : N = 308



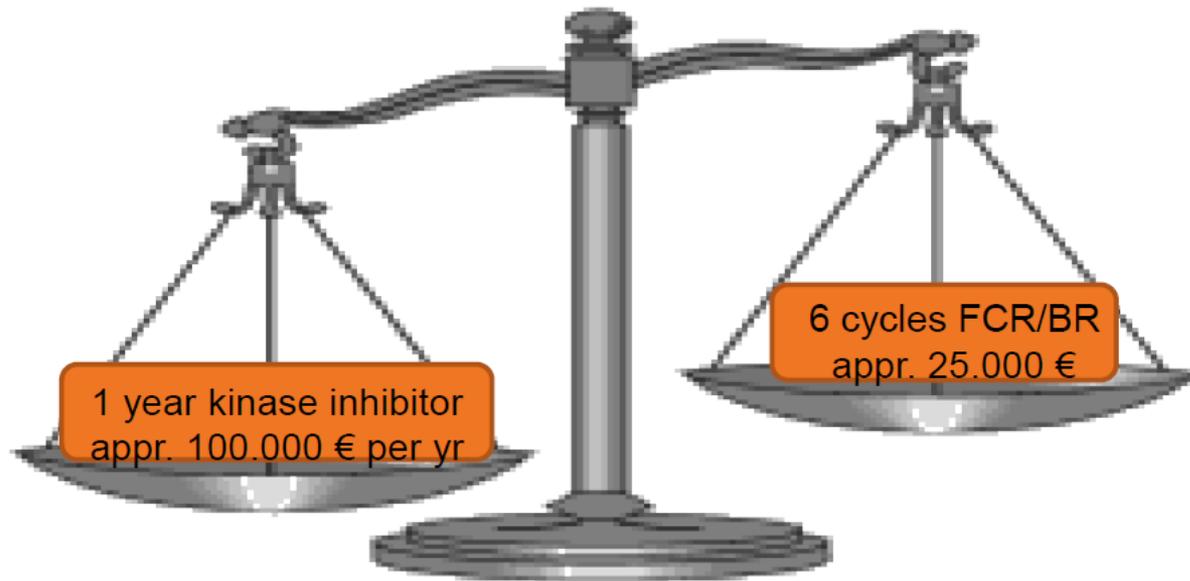
Arrêt pour autre cause selon AGE

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 ?

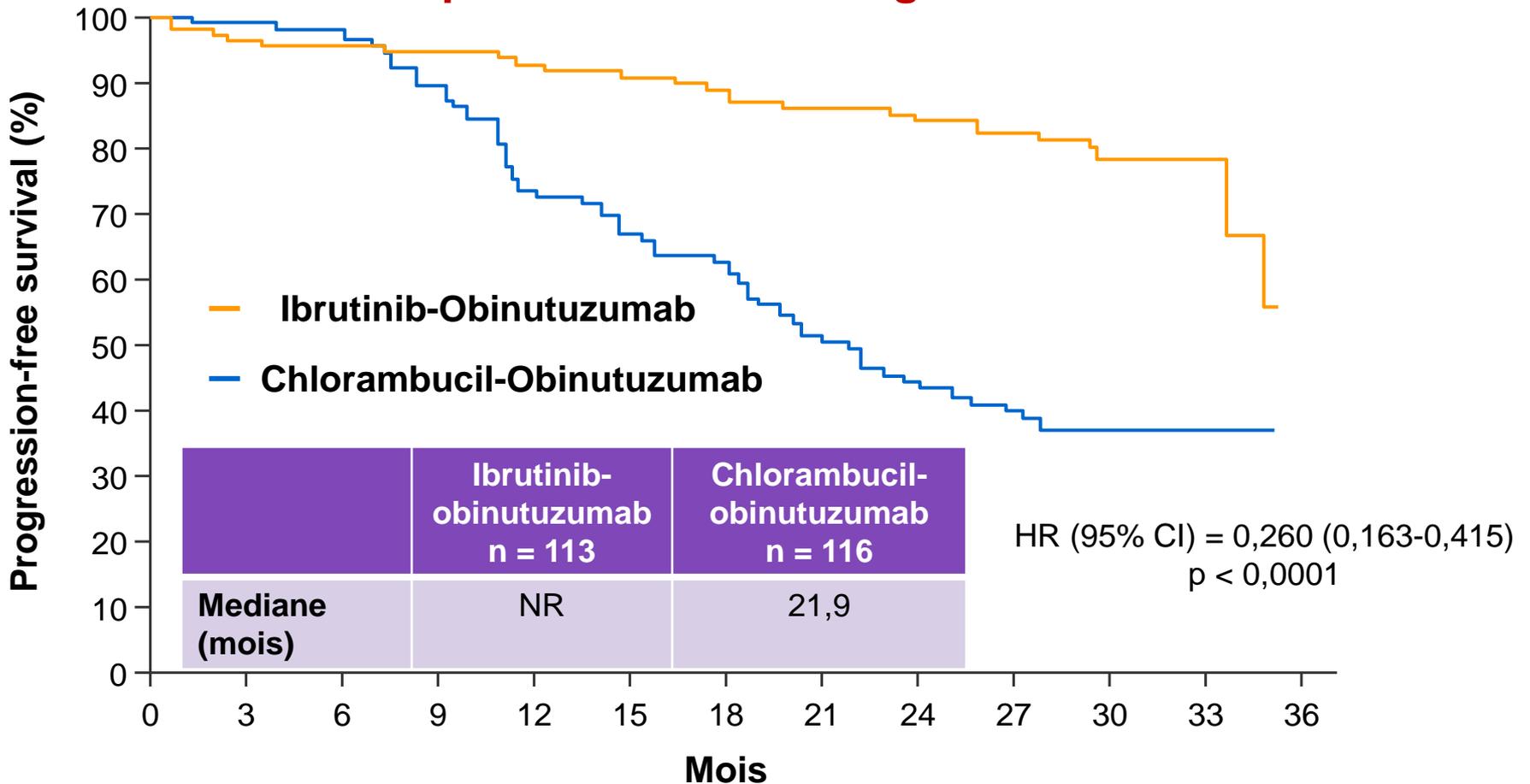
- ▶ Très nombreuses études en cours, résultats partiels
 - ▶ Les premières : Ac anti CD20 et inhibiteur BTK
 - ▶ Venetoclax plus récemment (avec traitements de durée déterminée)
 - ▶ Fit/unfit
-
- ▶ Les premières : chemofree unfit : phases 2/3 (car là était le besoin)
 - ▶ Chemosparing ou association 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**
vénetoclax + GA101 vs Clb + GA101
- ▶ **GLOW** **en attente**
vénetoclax + ibrutinib vs Clb + GA101
- ▶ **NCI – Alliance** **ASH 18**
ibrutinib vs ibrutinib + ritux vs BR

ILLUMINATE : Ibrutinib+ GA101 vs Chlorambucil+GA101

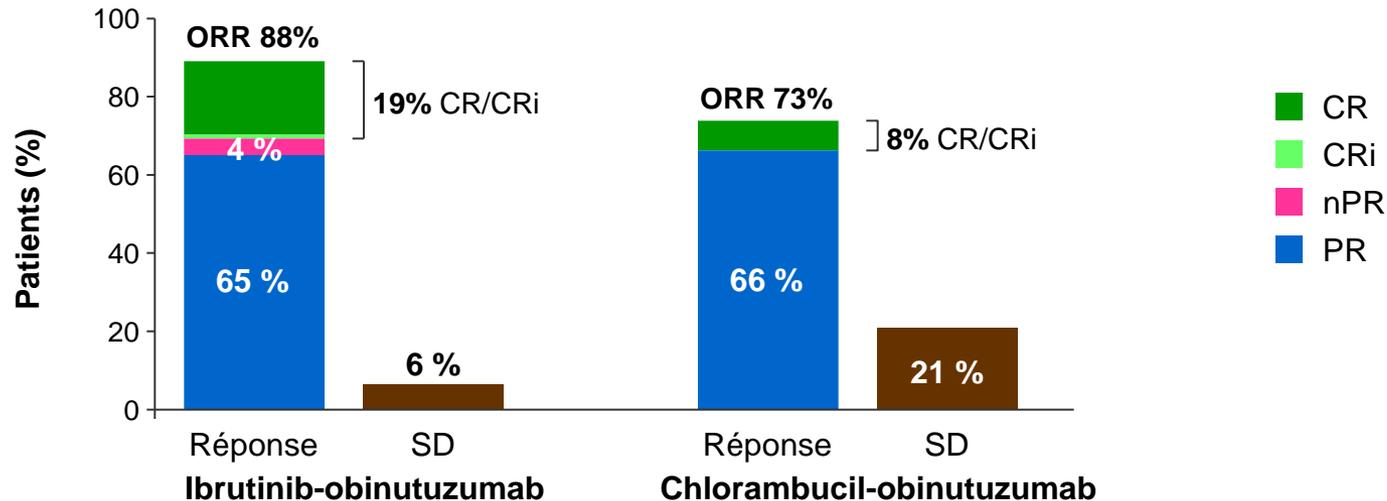
Réponse selon l'investigateur



Ibrutinib+ GA101 versus Chlorambucil+GA101 (2)

► L'association GA101 + ibrutinib entraîne

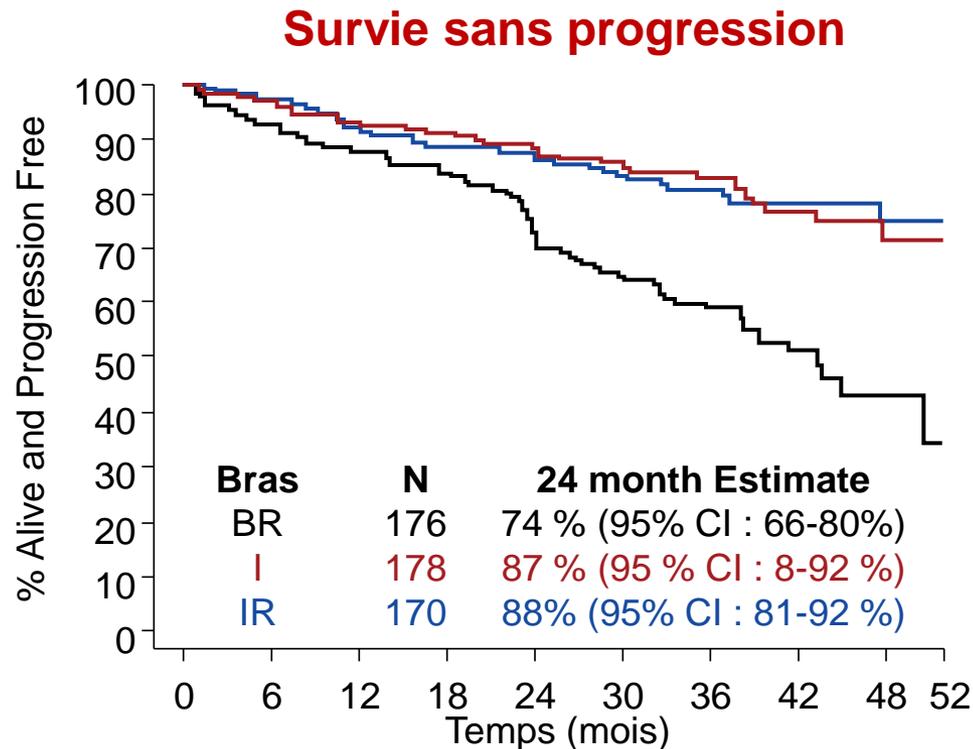
- 77% de réduction du risque de progression ou de décès
- 85% de réduction du risque de progression ou de décès (patients à haut risque de progression) (del17, del11, UM)
- Taux élevé de RC et de MRD indétectable (35% sg+moelle)



- 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%



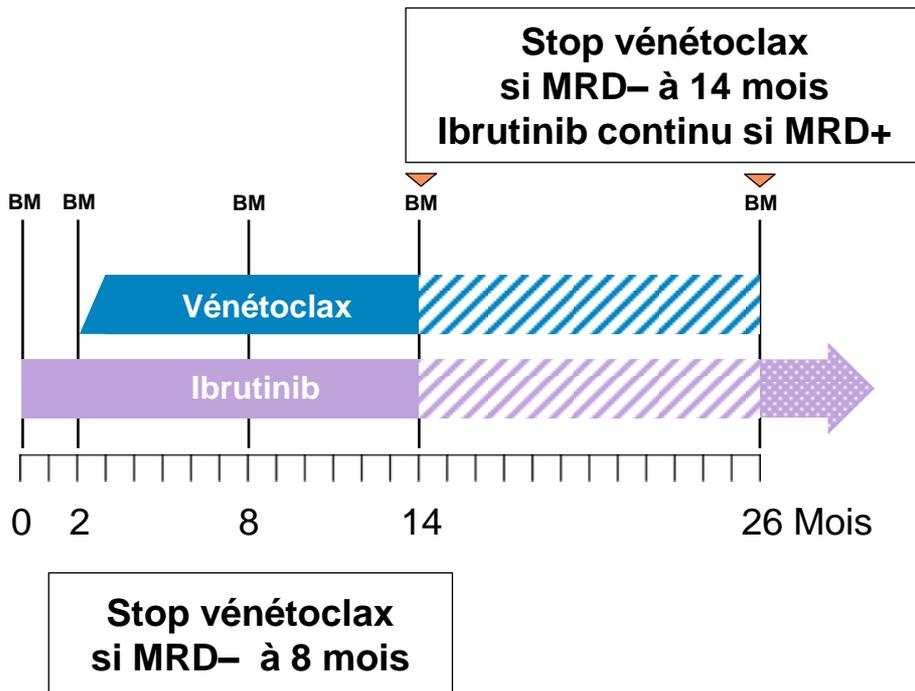
I vs BR:
HR : 0,39
IC95% : 0,26 - 0,58
p < 0,001

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

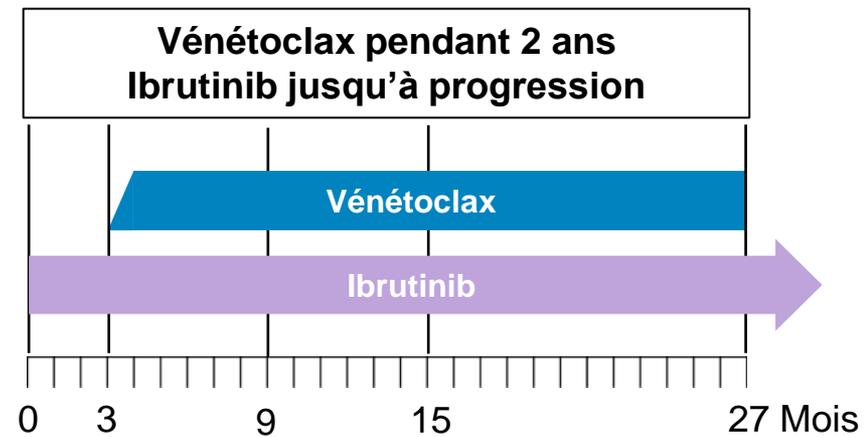
(Etude CLARITY en RR)

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 % |

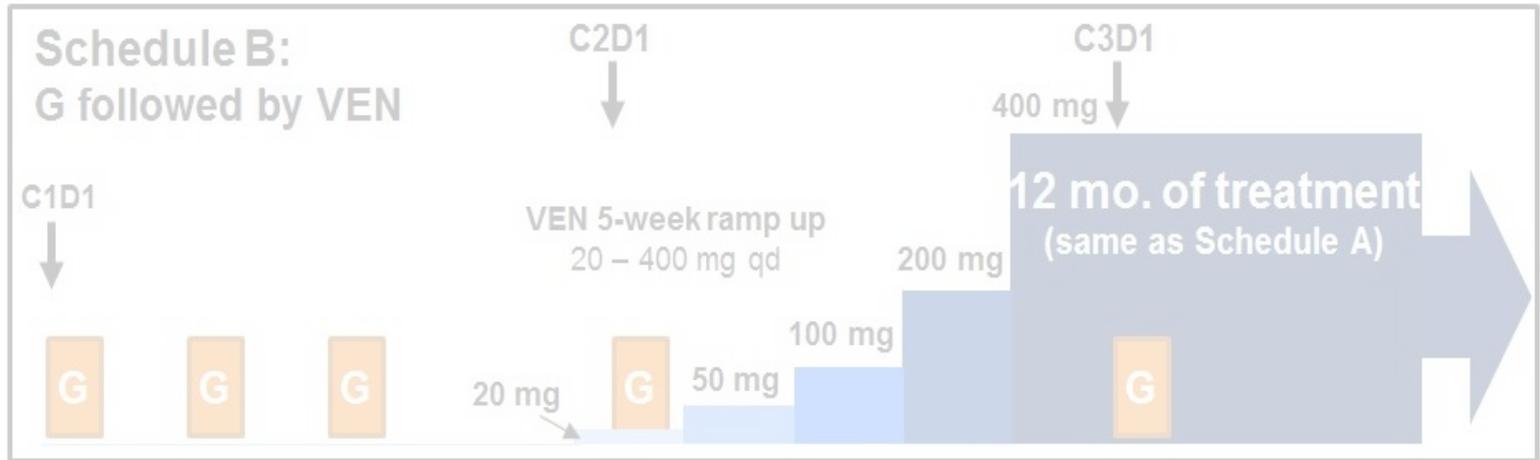
V+I en première ligne chez sujets de haut risque N Jain 2018

- ▶ 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)

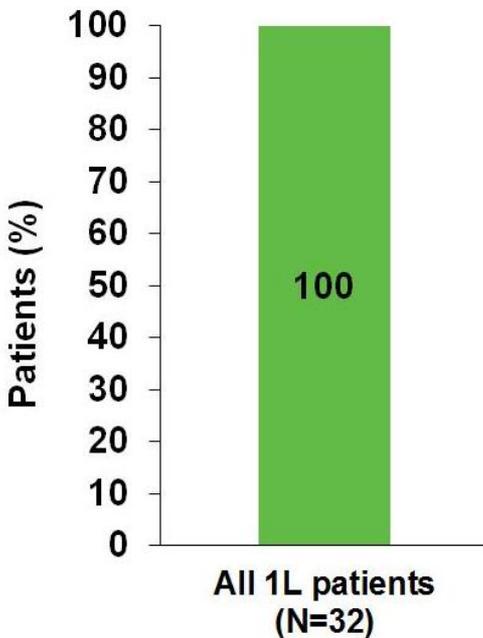


| Response n (%) | All 1L patients (N=32) | By cytogenetic abnormalities ^b (n=29) | | | | | By IGHV gene mutational status (n=27) | |
|-------------------|------------------------------|---|-----------------|-------------------|----------------------------|------------------|---|---------------|
| | | 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) |

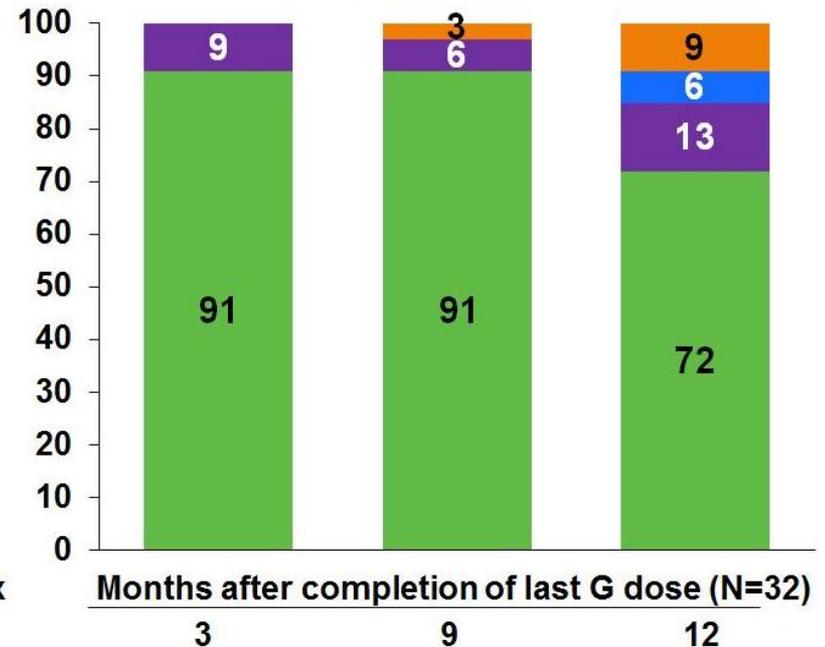
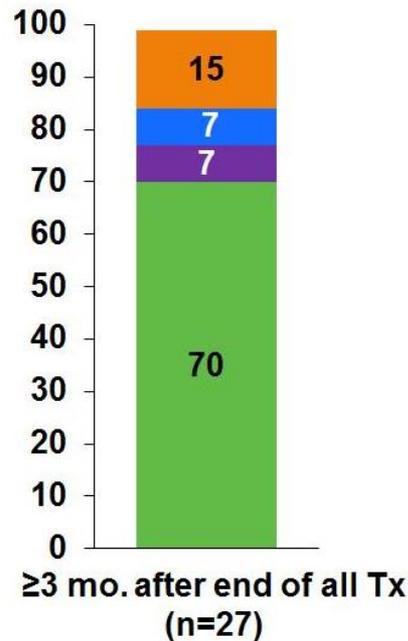
Vénétoclax + obinutuzumab 1^{ère} ligne GP28331 (phase Ib)

MRD SANG

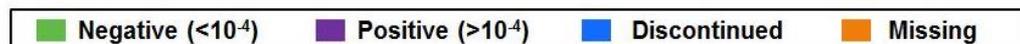
All patients achieved peripheral blood MRD negativity at some point on study



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

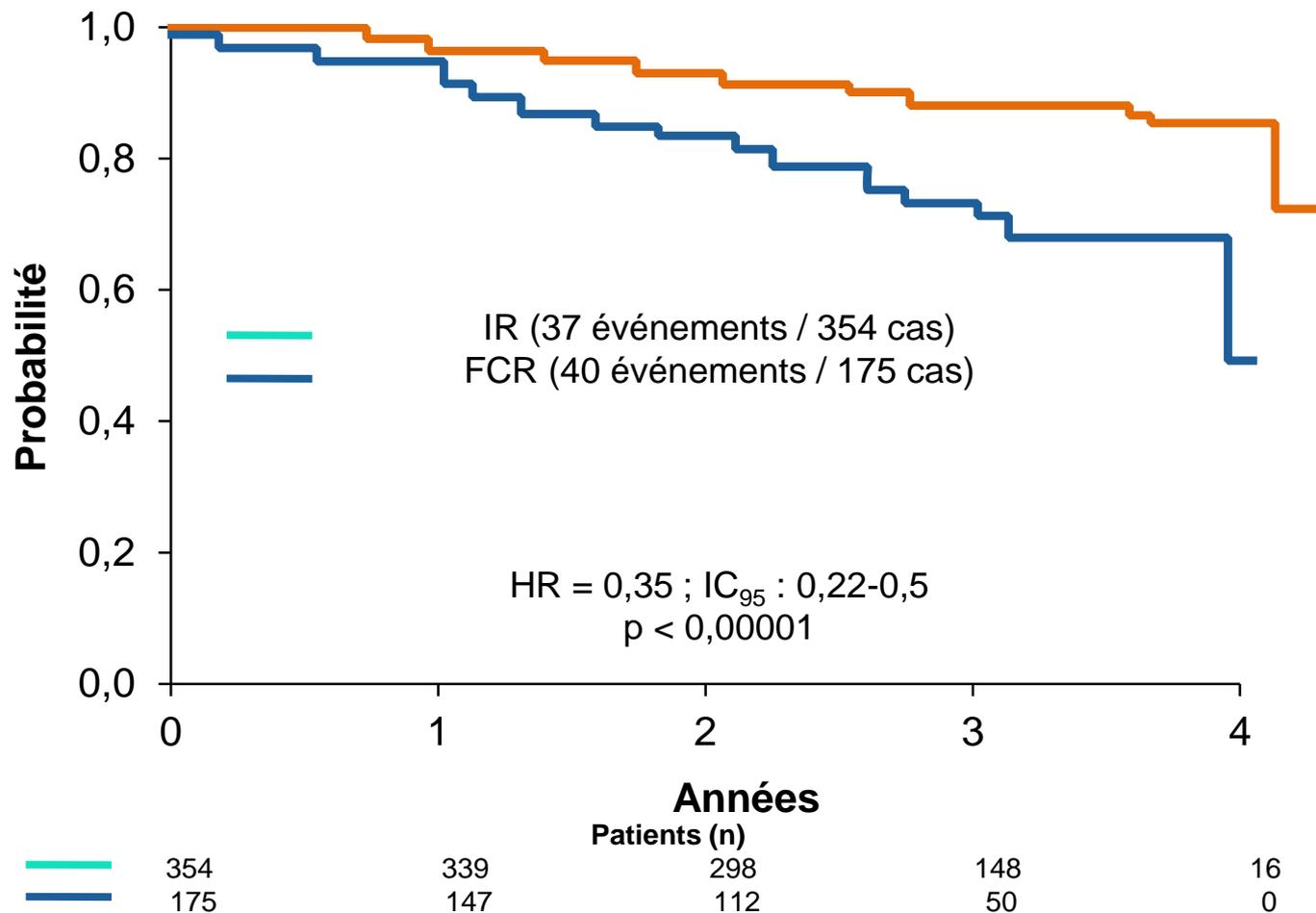
Cycle 1 :
Rituximab 50 mg/m² i.v., J1, cycle 1
Rituximab 325 mg/m² i.v., J2, cycle 1

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

Progression

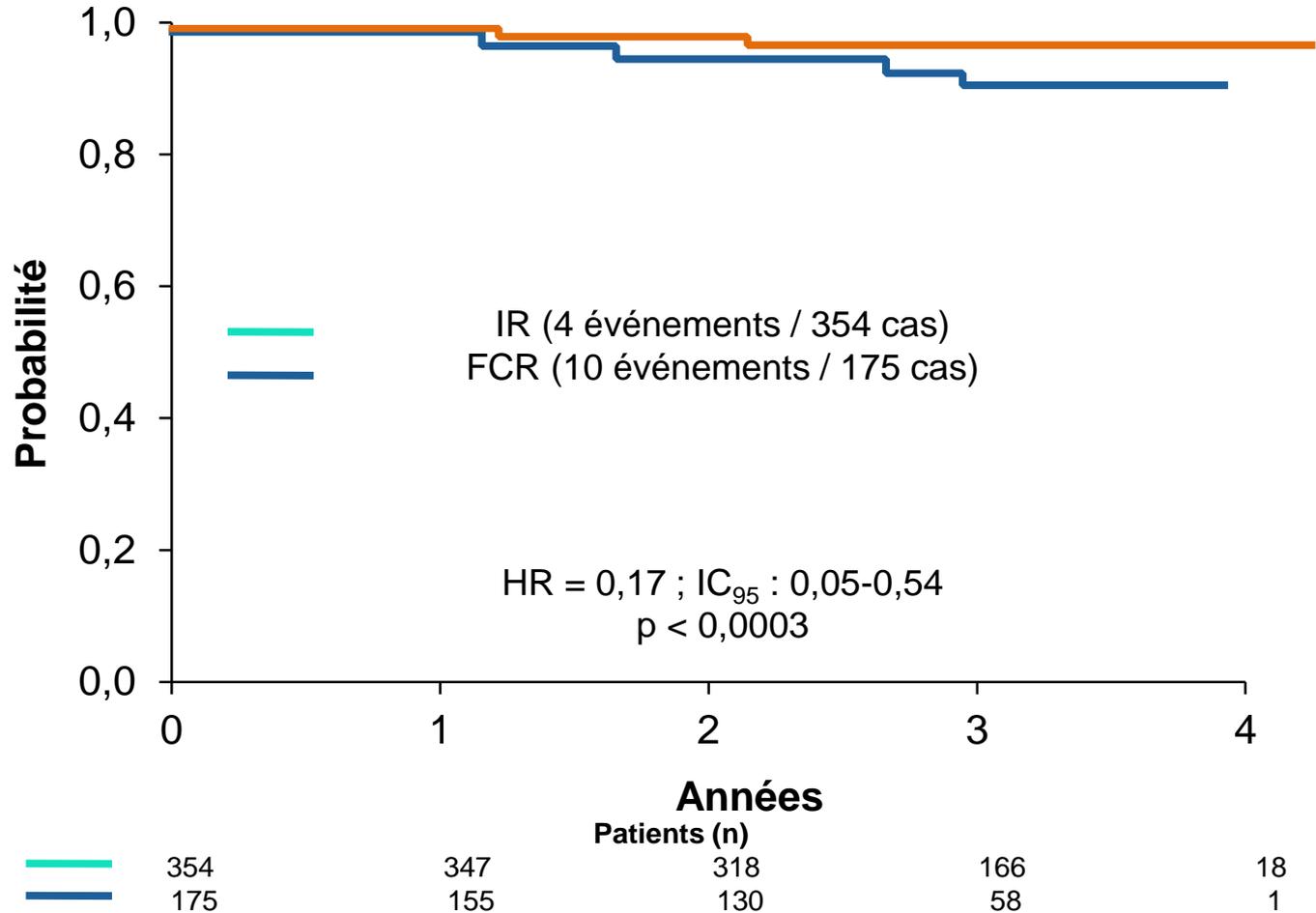
FCR versus R+I (ASH 18) (2)

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

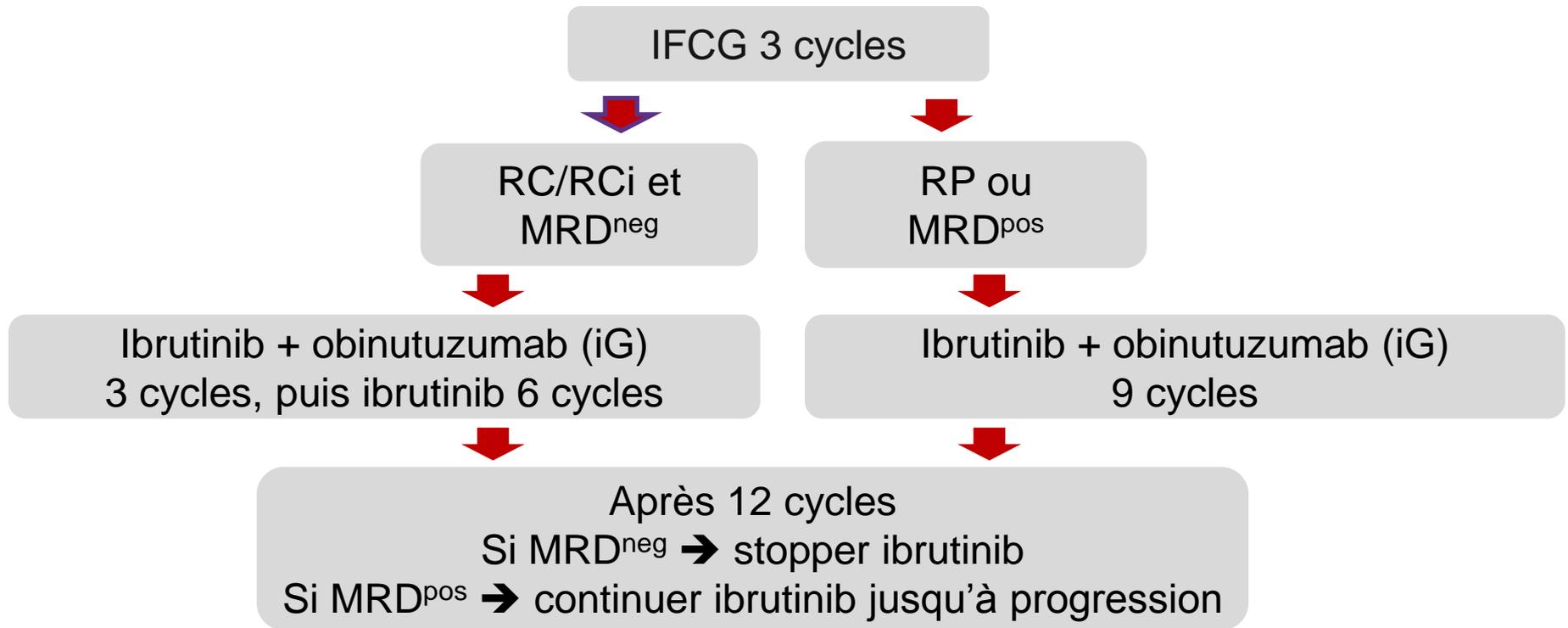
| Evènements indésirables | IR (%) [n = 352] | FCR (%) [n = 158] | p |
|------------------------------|---------------------|----------------------|--------------|
| Neutropénie | 22,7 | 43,7 | < 0,001 |
| Anémie | 2,6 | 12,0 | < 0,001 |
| Thrombopénie | 2,9 | 13,9 | < 0,001 |
| Infection | 7,1 | 19,0 | < 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)

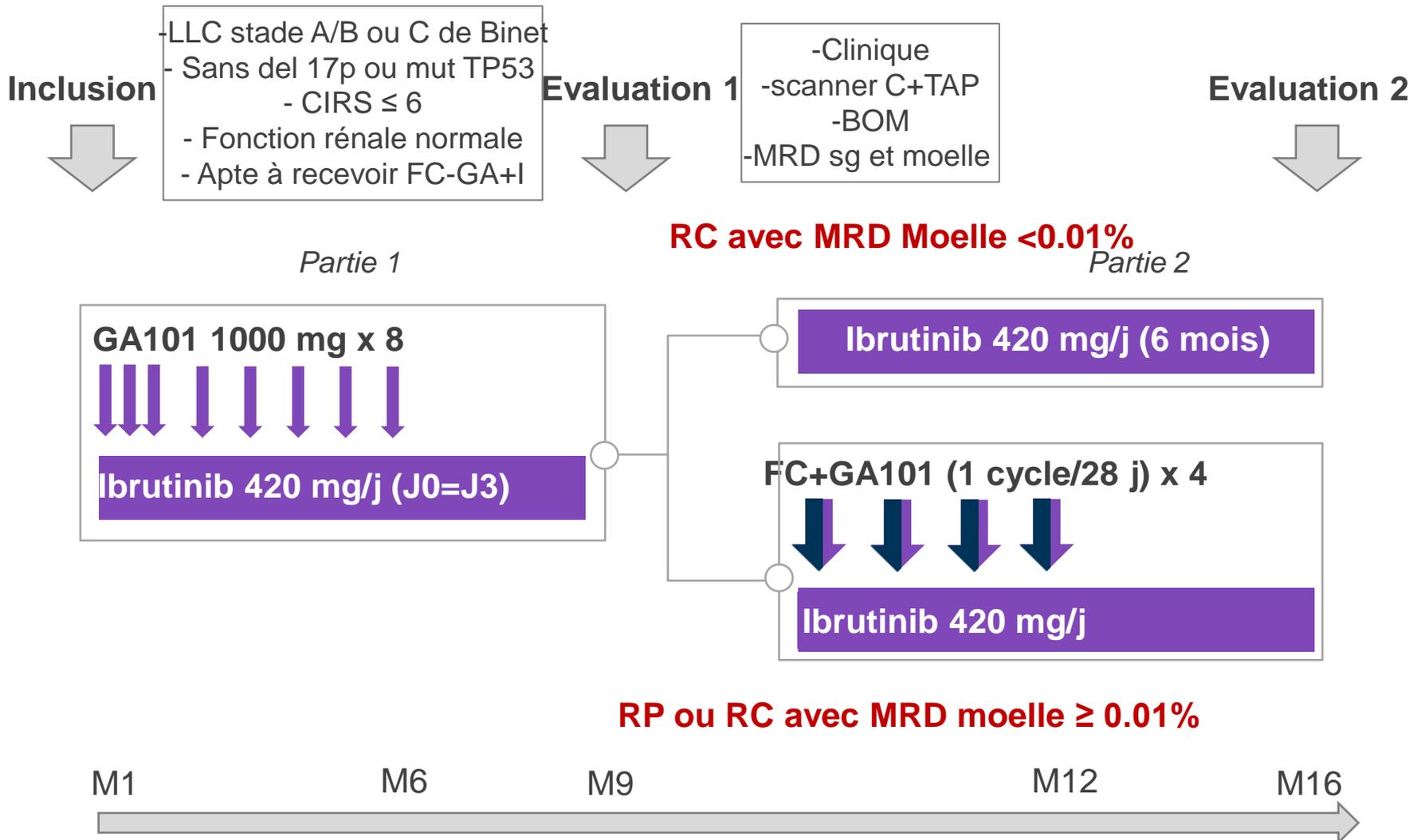
- ▶ 36 patients inclus et évalués
- ▶ 32 ont bénéficié de 3 cycles de iFCGA
- ▶ Suivi médian de 13,6 mois
- ▶ Age médian de 60 ans, 47 % de Rai III/IV

| | 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

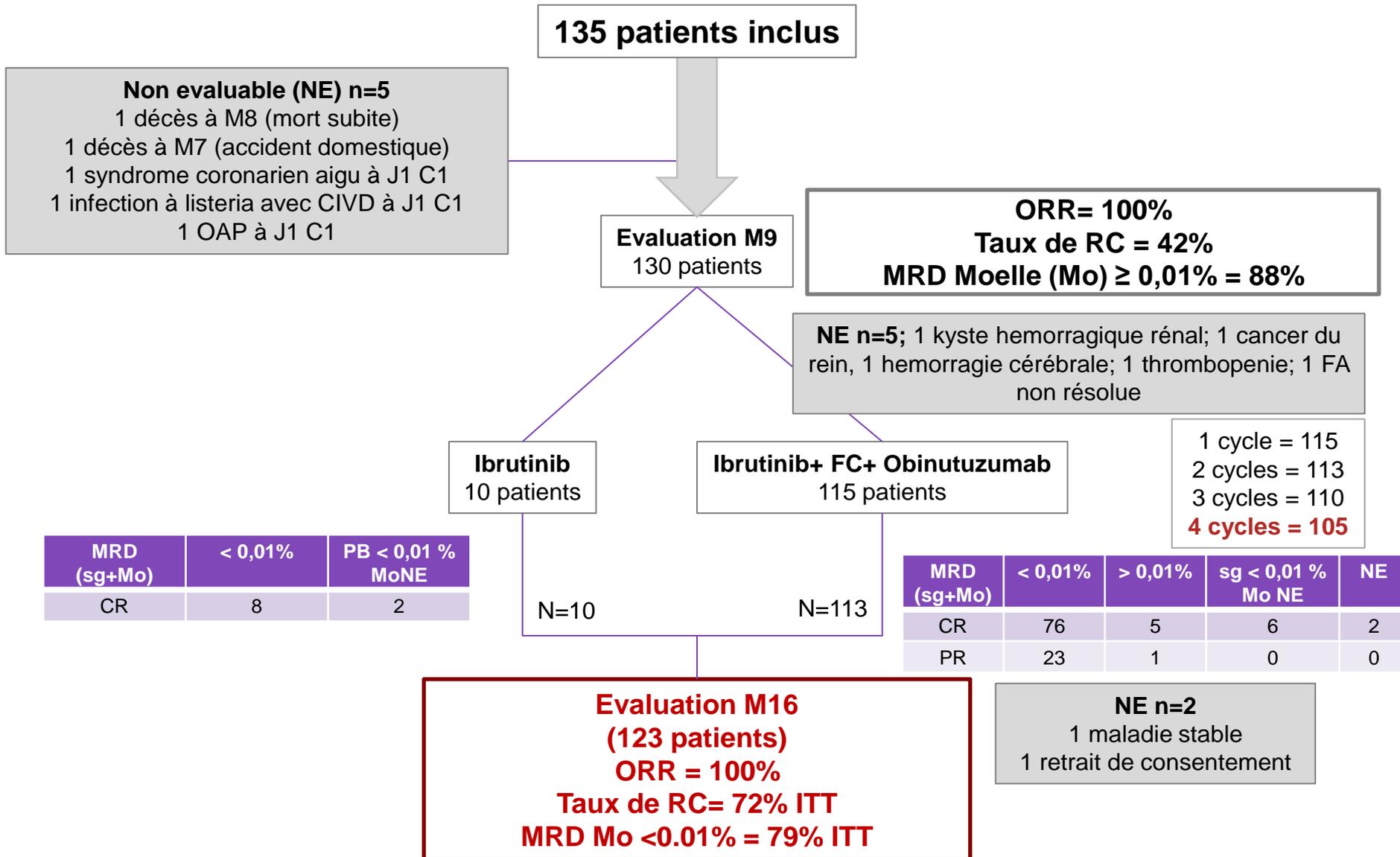
FC GA101+Ibrutinib première ligne (mutés/non mutés)

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 ?

