

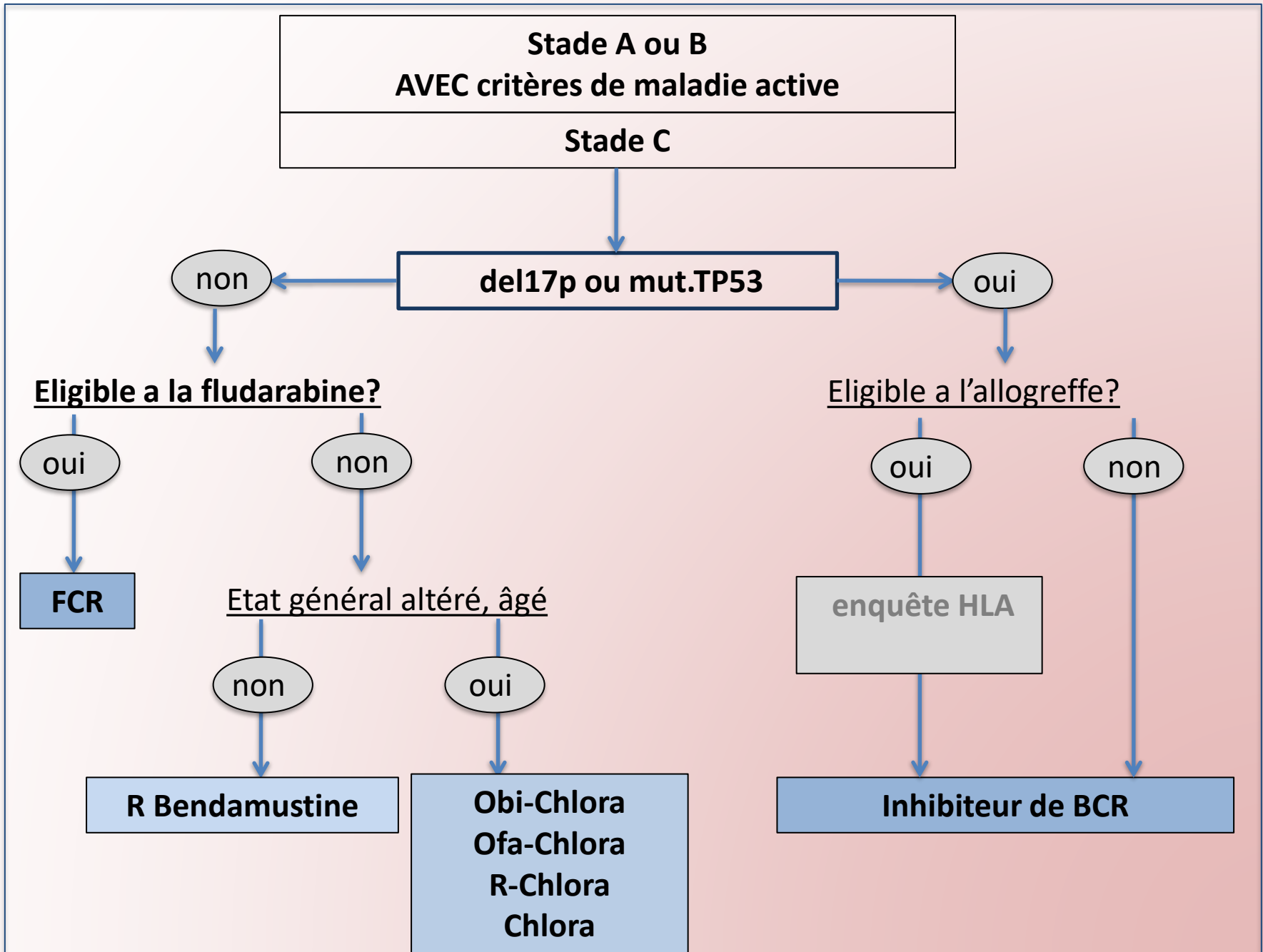
# Actualités dans la Leucémie Lymphoïde Chronique

Nouvelles Options Thérapeutiques

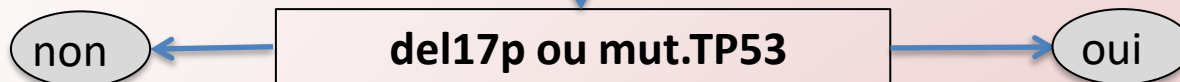
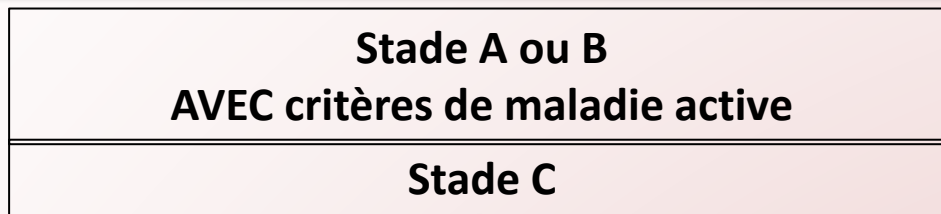
Bordeaux, le 5 juillet 2018

Emmanuelle Tchernonog  
CHU Montpellier

# LLC première ligne



# LLC à la rechute



Rechute tardive // ichimio  
(plus de 36 mois)?

Rechute post iBCR

oui

non

non

oui

ou

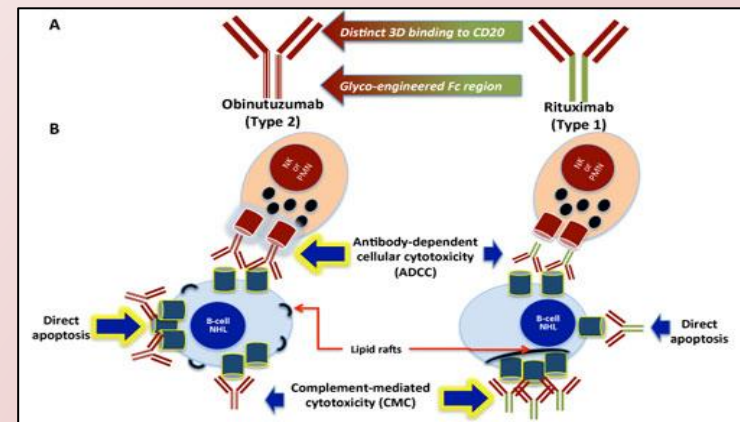
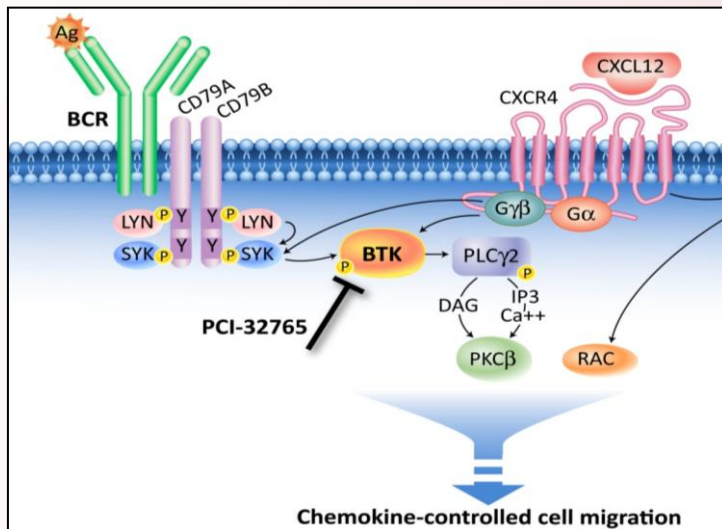
Reprise ttt de  
1<sup>è</sup> ligne

iBCR (changement de classe si inh. BCR en 1<sup>è</sup> ligne)

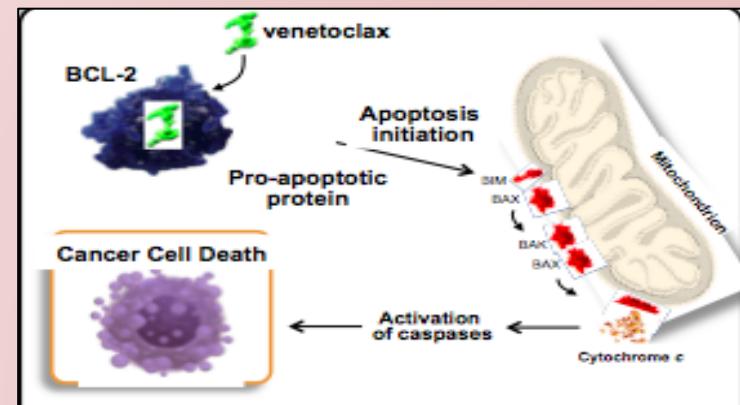
**FCR :**  
**PFS 24m : 50%**

# Nouveautés basées sur..

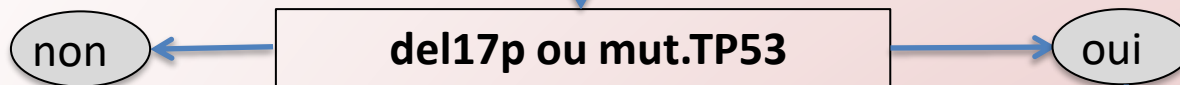
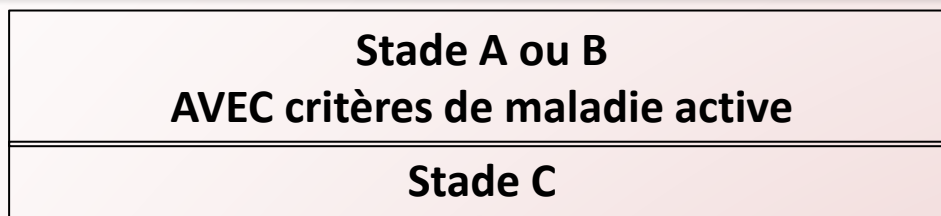
- Deux récents :
  - Ibrutinib et Obinutuzumab (Ga101)



- Et un nouveau :
  - Venetoclax



# LLC à la rechute



Rechute tardive // ichimio  
(plus de 36 mois)?

oui

non

Rechute post iBCR

non

oui

ou

Reprise ttt de  
1<sup>è</sup> ligne

iBCR (changement de classe si inh. BCR en 1<sup>è</sup> ligne)

**FCR :**  
**PFS 24m : 50%**

Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Ibrutinib AMM (sept 2014) :

**\*En monothérapie ou en association à R Benda chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.**

- RESONATE, phase 3, Ibru vs Ofatumumab

- 391 patients, 4 lignes de ttt, 50% del.17p, suivi 9 mois :
- PFS NA (ibru) vs 8,1 mois (Ofa)
- OS à 12 mois : 90% (Ibru) vs 81% (Ofa)

*Byrd,  
NEJM 2013*

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

- Ibrutinib AMM (sept 2014) :

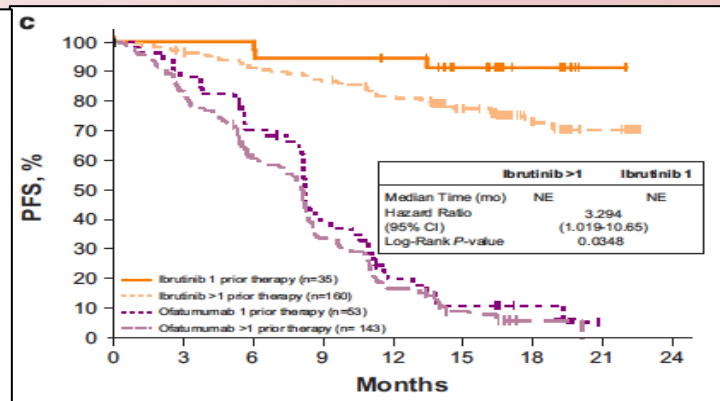
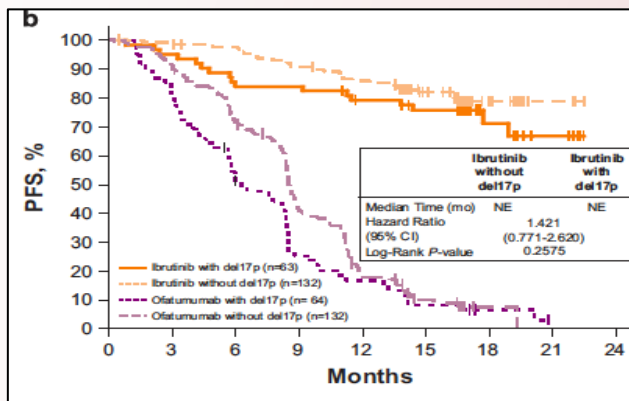
\*En monothérapie ou en association à R Benda chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

- RESONATE, phase 3, Ibru vs Ofatumumab

- 391 patients, 4 lignes de ttt, 50% del.17p, suivi 9 mois :
- PFS NA (ibru) vs 8,1 mois (Ofa)
- OS à 12 mois : 90% (Ibru) vs 81% (Ofa)

*Byrd,  
NEJM 2013*

- Update RESONATE, suivi 19 mois : PFS 24 mois : 74%



*Brown,  
Leukemia,  
Jan 2018*

Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Venetoclax AMM : (Déc. 2016)

\* LLC avec del.17p ou mut.TP53 chez les patients inéligibles ou en échec à un iBCR

\* LLC en l'absence de del.17p ou de mut.TP53 chez les patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un iBCR



Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

## • Venetoclax AMM : (Déc. 2016)

\* LLC avec del.17p ou mut.TP53 chez les patients inéligibles ou en échec à un iBCR

\* LLC en l'absence de del.17p ou de mut.TP53 chez les patients en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un iBCR

### – Etude de phase 2 (M14032) LLC R/R échec iBCR

- Bras A après ibru, Bras B après idelalisib
- PFS et OS estimée 12 mois : 72% et 90%; MRD- : 33%

Best response, n (%)	Ibrutinib Arm n=43		Idelalisib Arm n=21	
	Assessed by		Assessed by	
	IRC	Investigator	IRC	Investigator
ORR	30 (70)	29 (67)	10 (48)	12 (57)
CR/CRi	0/1 (2)	2 (5)/1 (2)	0/0	2 (10)/1 (5)
nPR	0	2 (5)	0	0
PR	29 (67)	24 (56)	10 (47)	9 (43)
Stable disease	-	9 (21)	-	8 (38)
Disease progression	-	1 (2)	-	1 (5)
Non-responder*	13 (30)	-	11 (52)	-

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

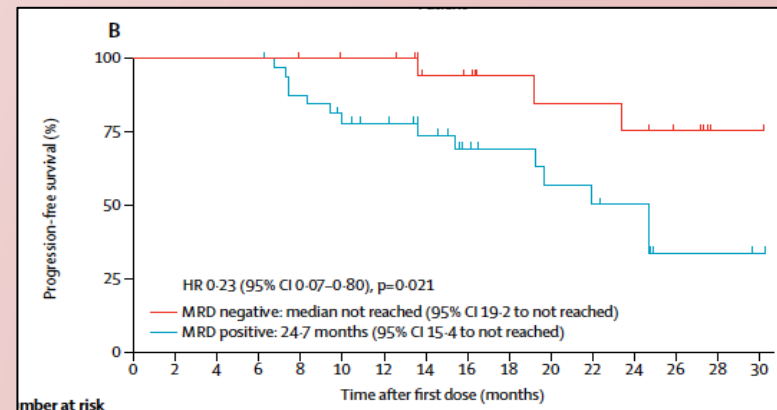
## • Venetoclax post Ibrutinib : actualisation

- Cohorte initiale (n=43) + expansion (n=48).
- 20 mois d'Ibrutinib, 4 lignes antérieures, 47% del17p
- Suivi 14 mois. **ORR inv 65%** (5% de RC)
- **PFS médiane 24,7 mois**
- PFS et OS estimés à 12 mois : 75 et 91%

### – Sous groupes :

- Pas d'impact del. 17p
- Impact++ MRD sang S24

MRD – : 42% des cas, PFS NA



Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Venetoclax, données de tolérance

- Phase 2 M13-982, LLC R/R

Adverse event	Any grade reported in >20% patients, n (%)	Grade 3 or 4 reported in ≥10% patients, n (%)	Serious adverse event (reported in ≥2% patients), n (%)
Neutropenia	67 (42)	63 (40)	4 (3)
Diarrhoea	62 (39)	-	-
Nausea	59 (37)	-	-
Anaemia	39 (25)	23 (15)	5 (3)
Fatigue	37 (23)	-	-
Thrombocytopenia	32 (20)	23 (15)	4 (3)
Pneumonia	-	-	16 (10)
Autoimmune haemolytic anaemia	-	-	8 (5)
Pyrexia	-	-	8 (5)
Febrile neutropenia	-	-	7 (4)
TLS	-	-	5 (3)
General physical health deterioration	-	-	4 (3)

# LLC à la rechute

Actualisation 2017

Stade A ou B  
AVEC critères de maladie active

---

Stade C

del17p ou mut.TP53

non

oui

Enquête  
HLA....?

Rechute tardive // ichimio  
(plus de 36 mois)?

Rechute post ibrutinib

oui

non

non

oui

ou

PFS 24m : 74%

Rechute tardive  
?

Ibrutinib >> R Idelalisib

Ibrutinib ↔ R Idelalisib

Venetoclax

PFS 24m : 50%

Venetoclax

PFS 24m : 50%

FCR :  
PFS 24m : 50%

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

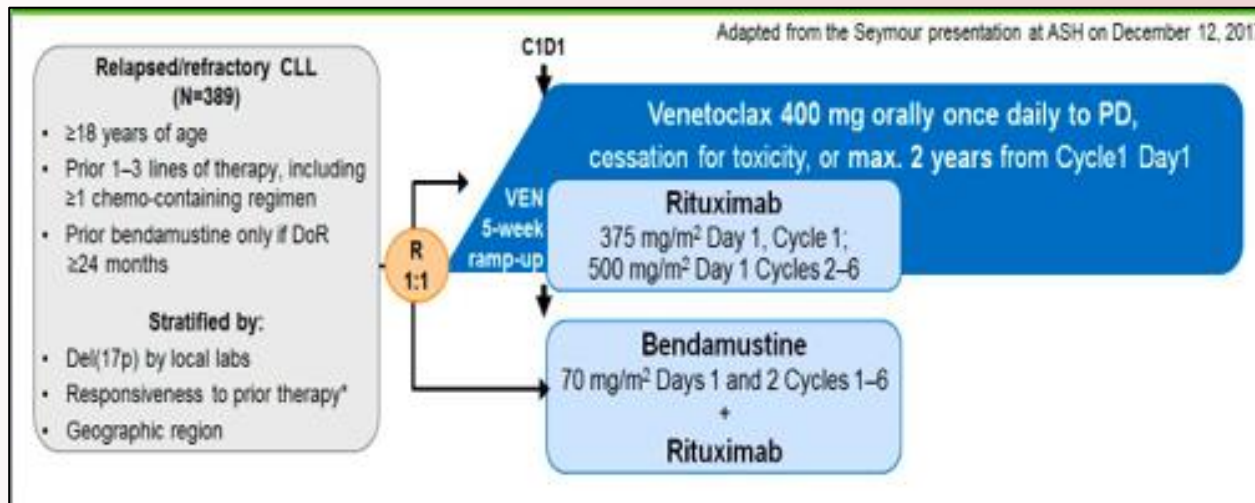
Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

- Venetoclax + Rituximab? MURANO

– Etude de phase 3 randomisée



– CPJ : PFS par investigateur

– 389 patients, 65 ans, 68% statut non muté. 27% del17p, 26% mutation TP53

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

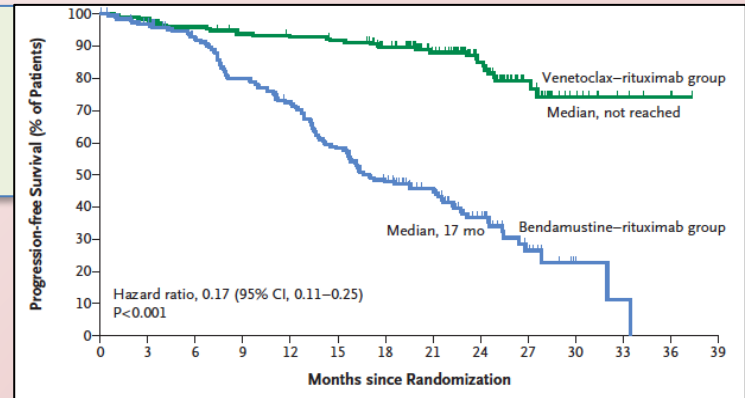
Fit

Unfit

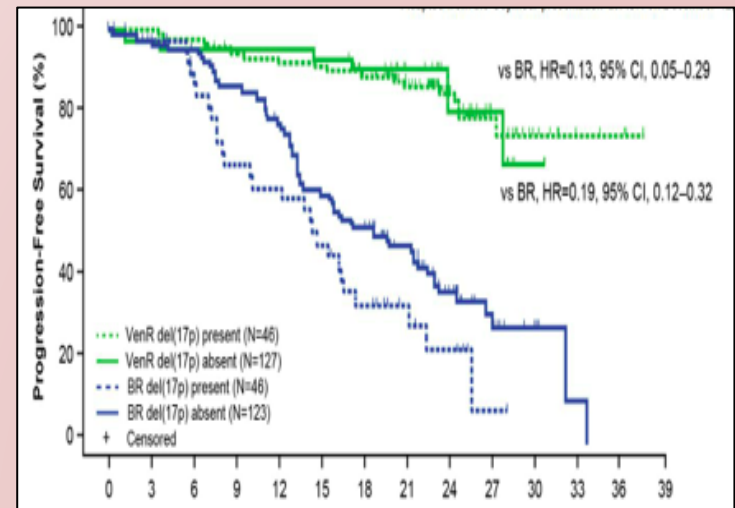
# • Venetoclax + Rituximab? MURANO

## • Efficacité, **invPFS à 2 ans** :

- **85%** vs 36%,  $p < 0,001$
- Dans tous les sous groupes :



Subgroups	Total N	Venetoclax + Rituximab (N=194)		Bendamustine + Rituximab (N=195)		Hazard Ratio	95% Wald CI	Venetoclax vs Bendamustine	
		n	Median (Months)	n	Median (Months)			+Rituximab Better	+Rituximab Better
<b>Number of prior therapies</b>									
1	228	111	NR	117	16.6	0.14	(0.08-0.24)	•	
2	100	57	NR	43	21.2	0.24	(0.11-0.50)	•	
≥3	61	26	NR	35	10.5	0.24	(0.10-0.57)	•	
<b>Refractory vs. relapse to most recent prior therapy</b>									
Refractory	59	30	NR	29	13.6	0.32	(0.15-0.70)	•	
Relapse	330	164	NR	166	18.6	0.14	(0.09-0.23)	•	
<b>del(17p) status*</b>									
Absent	250	127	NR	123	21.4	0.19	(0.12-0.32)	•	
Present	92	46	NR	46	15.4	0.13	(0.05-0.29)	•	
<b>TP53 mutational status*</b>									
Unmutated	277	144	NR	133	21.2	0.15	(0.09-0.25)	•	
Mutated	99	48	NR	51	12.9	0.19	(0.10-0.36)	•	
<b>Baseline IGHV mutational status*</b>									
Unmutated	246	123	NR	123	15.7	0.16	(0.10-0.26)	•	
Mutated	104	53	NR	51	22.9	0.11	(0.04-0.31)	•	



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

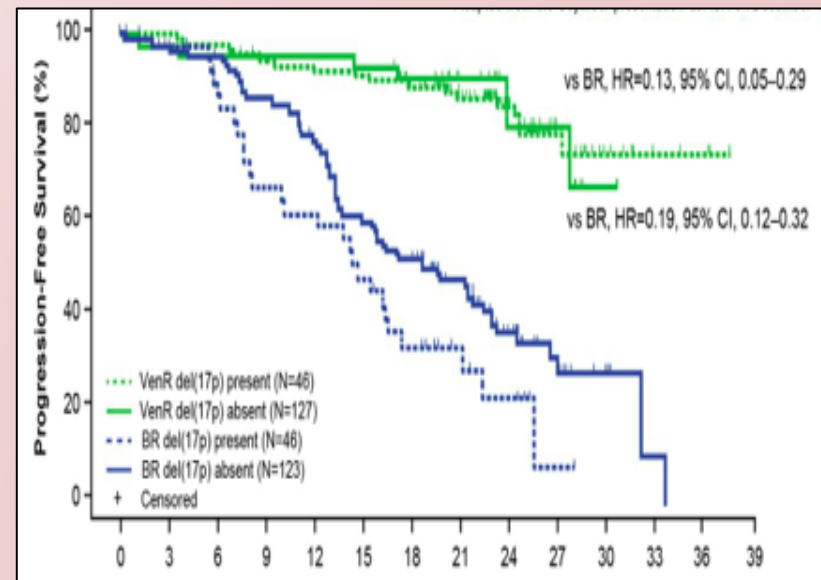
Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

- Venetoclax + Rituximab? MURANO
- Bénéfice dans tous les sous groupes :

Subgroups	Total N	Venetoclax + Rituximab (N=194)		Bendamustine + Rituximab (N=195)		Hazard Ratio	95% Wald CI	Venetoclax + Rituximab Better	Bendamustine + Rituximab Better
		n	Median (Months)	n	Median (Months)				
<b>Number of prior therapies</b>									
1	228	111	NR	117	16.6	0.14	(0.08-0.24)	•	
2	100	57	NR	43	21.2	0.24	(0.11-0.50)	•	
≥3	61	26	NR	35	10.5	0.24	(0.10-0.57)	•	
<b>Refractory vs. relapse to most recent prior therapy</b>									
Refractory	59	30	NR	29	13.6	0.32	(0.15-0.70)	•	
Relapse	330	164	NR	166	18.6	0.14	(0.09-0.23)	•	
<b>del(17p) status*</b>									
Absent	250	127	NR	123	21.4	0.19	(0.12-0.32)	•	
Present	92	46	NR	46	15.4	0.13	(0.05-0.29)	•	
<b>TP53 mutational status*</b>									
Unmutated	277	144	NR	133	21.2	0.15	(0.09-0.25)	•	
Mutated	99	48	NR	51	12.9	0.19	(0.10-0.36)	•	
<b>Baseline IGHV mutational status*</b>									
Unmutated	246	123	NR	123	15.7	0.16	(0.10-0.26)	•	
Mutated	104	53	NR	51	22.9	0.11	(0.04-0.31)	•	



Première Ligne

Rechute

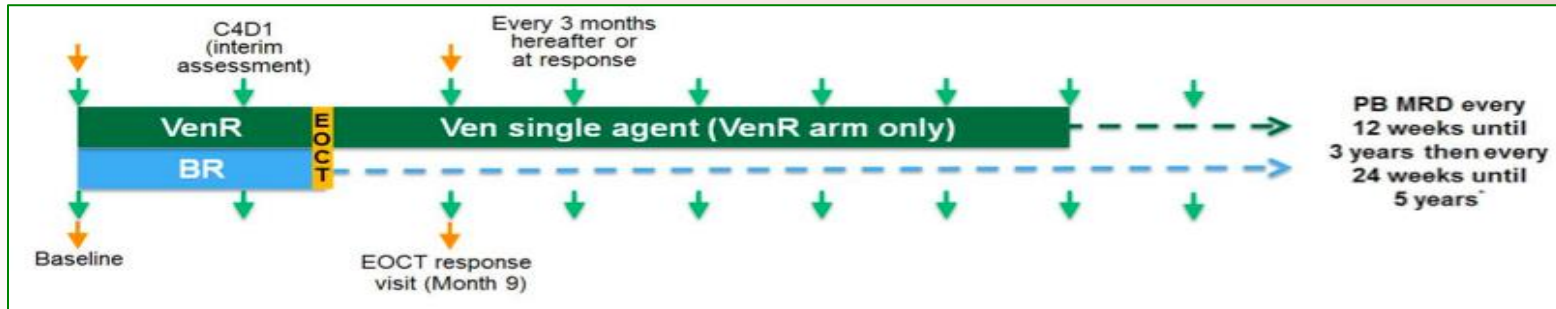
PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

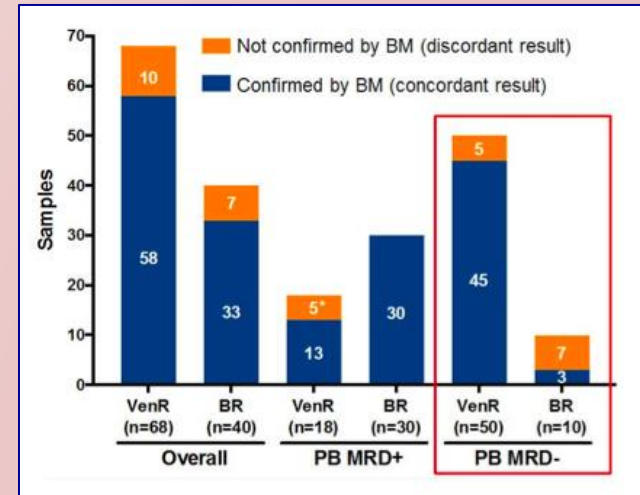
Fit

Unfit

- Venetoclax + Rituximab? MURANO
- Evaluation de la MRD :



- PCR et cytométrie en flux :  
85% de concordance
- MRD sang et MO :  
très bonne corrélation





Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Venetoclax + Rituximab? MURANO
- Evaluation de la MRD à M9:

	R Venetoclax 121/194 (62%)	R Bendamustine 26/195 (13%)
Del(17p) and/or TP53 mutated		
Yes	41/72 (57%)	4/75 (5%)
No	70/106 (66%)	19/95 (20%)
IGVH		
Unmutated	75/123 (61%)	18/123 (15%)
Mutated	34/53 (64%)	8/51 (16%)

**MRD supérieur dans le bras R Veneto :**  
**Vérifié dans tous les sous groupes**

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

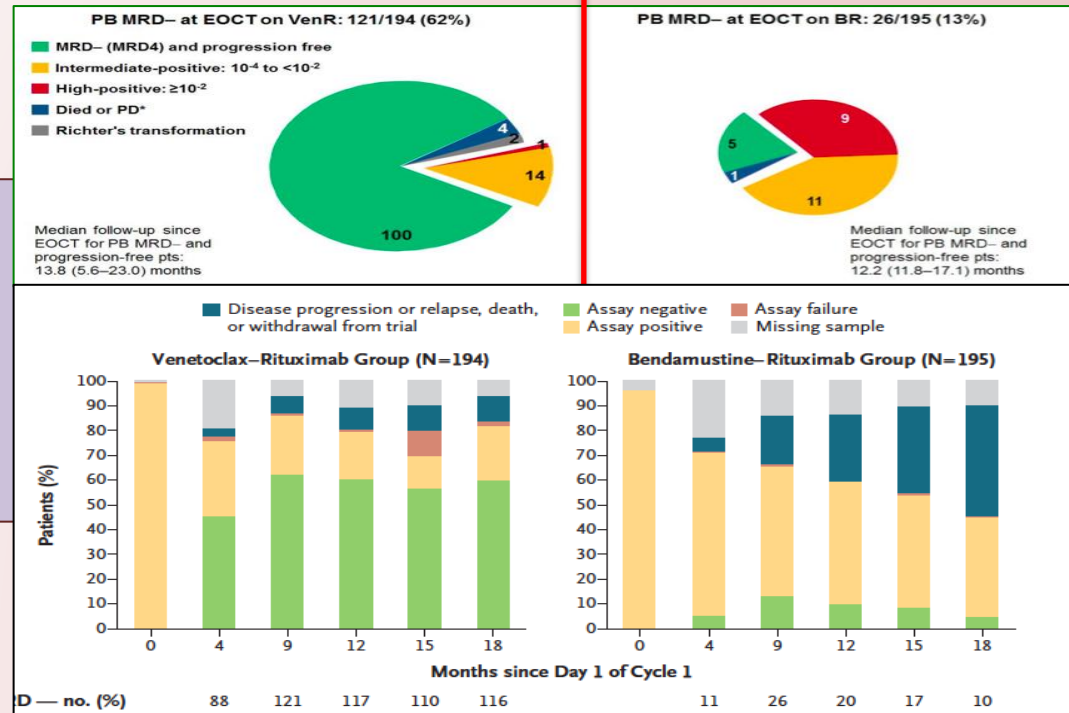
Unfit

# • Venetoclax + Rituximab? MURANO

- Evaluation de la MRD à M9 et après :

R Venetoclax  
121/194 (62%)

R Bendamustine **p=0.0001**  
26/195 (13%)



MRD supérieur dans le bras R Veneto : Prolongé dans le temps

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

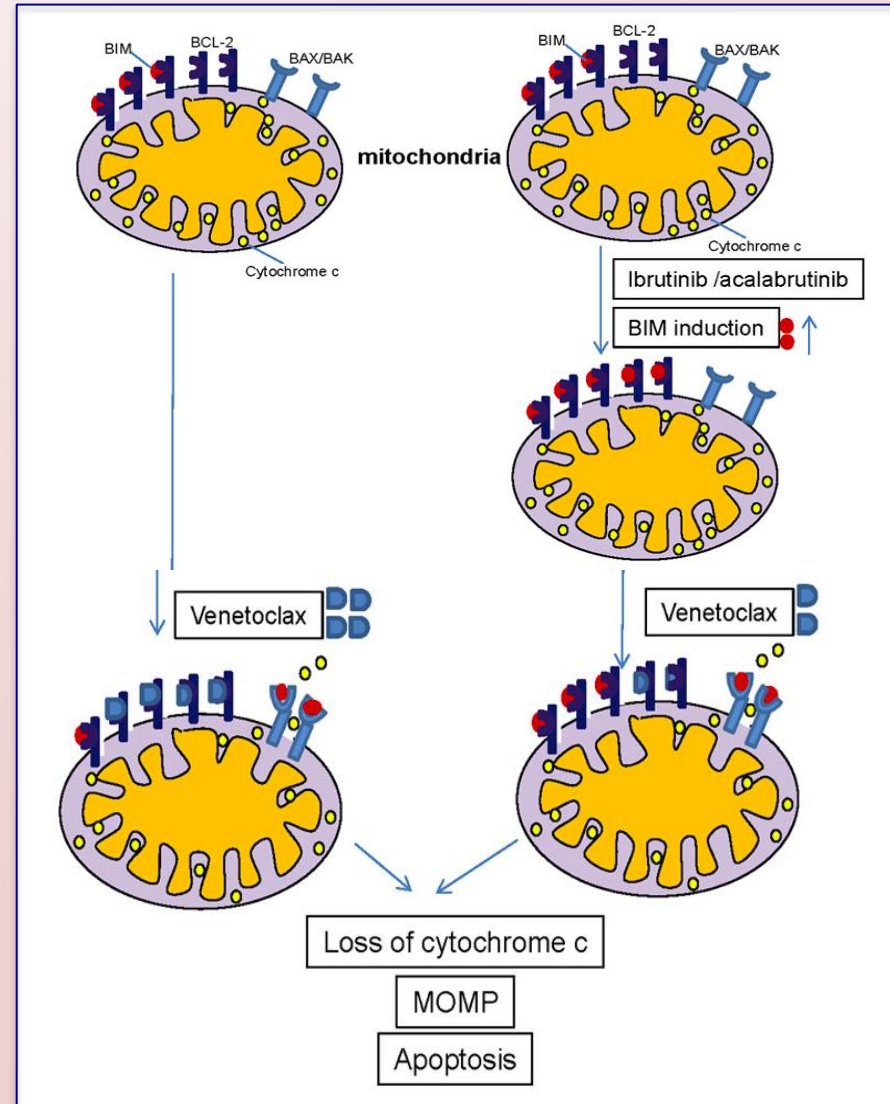
Unfit

- Venetoclax + Ibrutinib ?

- Ibrutinib :

- Diminue MCL1
- Surexp de BCL2

→ Potentialise le vénétoclax



Première Ligne

Rechute

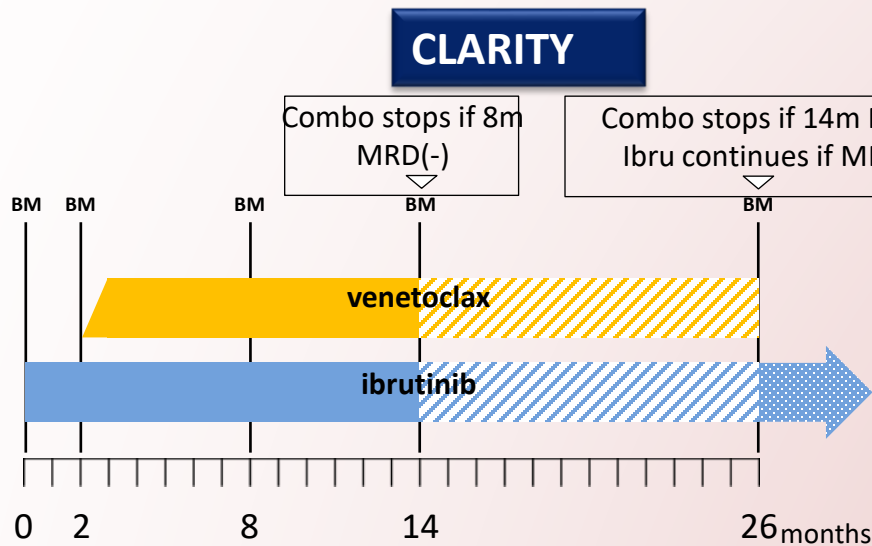
PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

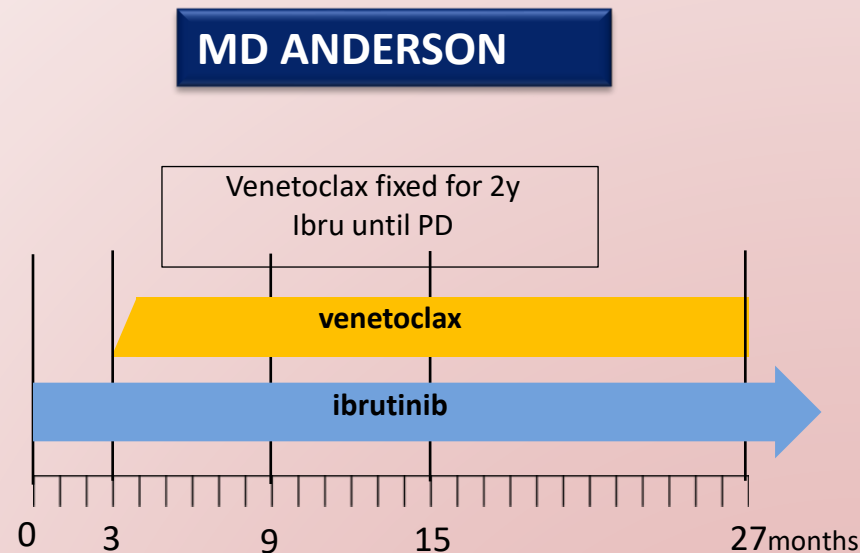
Unfit

## • Venetoclax + Ibrutinib ? Deux études phase 2



Patient Characteristics		R/R CLL (N=54)
Median age, years (range)		64 (31-84)
Median prior therapies, n (range)		1 (1-6)
Molecular analysis, n (%)	Del(17p)	10/51 (20)
	IgHV unmutated	40/54 (74)

*Hilmen, ASH 2017*



R/R CLL (n=37)	1L CLL (n=40)
59 (32-76)	64.5 (35-82)
1 (1-4)	-
11 (30)	7 (18)
27/31 (87)	30/37 (81)

*Jain, ASH 2017*

Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

## • Venetoclax + Ibrutinib ? Deux études phase 2

### CLARITY

	At 6m of I+V
Responses, n (%)	R/R (n=38)
<b>ORR</b>	100%
<b>CR/CRI</b>	47%
<b>PB MRD (-)</b>	37%
<b>BM MRD (-)</b>	32%

### MD ANDERSON

At 6m of I+V		At 12m of I+V	
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%

#### • Tolérance :

- 54 grade 3/4 AEs reported
- 7 grade 3 infections (no grade 4)
- 22 grade 3/4 neutropenia
- No fatal Aes
- 1 case of lab TLS

#### • Tolérance :

- Neutropenic fever : 6 (8%)
- Atrial fibrillation : 10 (13%)
- Lab TLS : 2 patients
- Dose reductions Ibru/Ven : 36%/26%

Première Ligne

Rechute

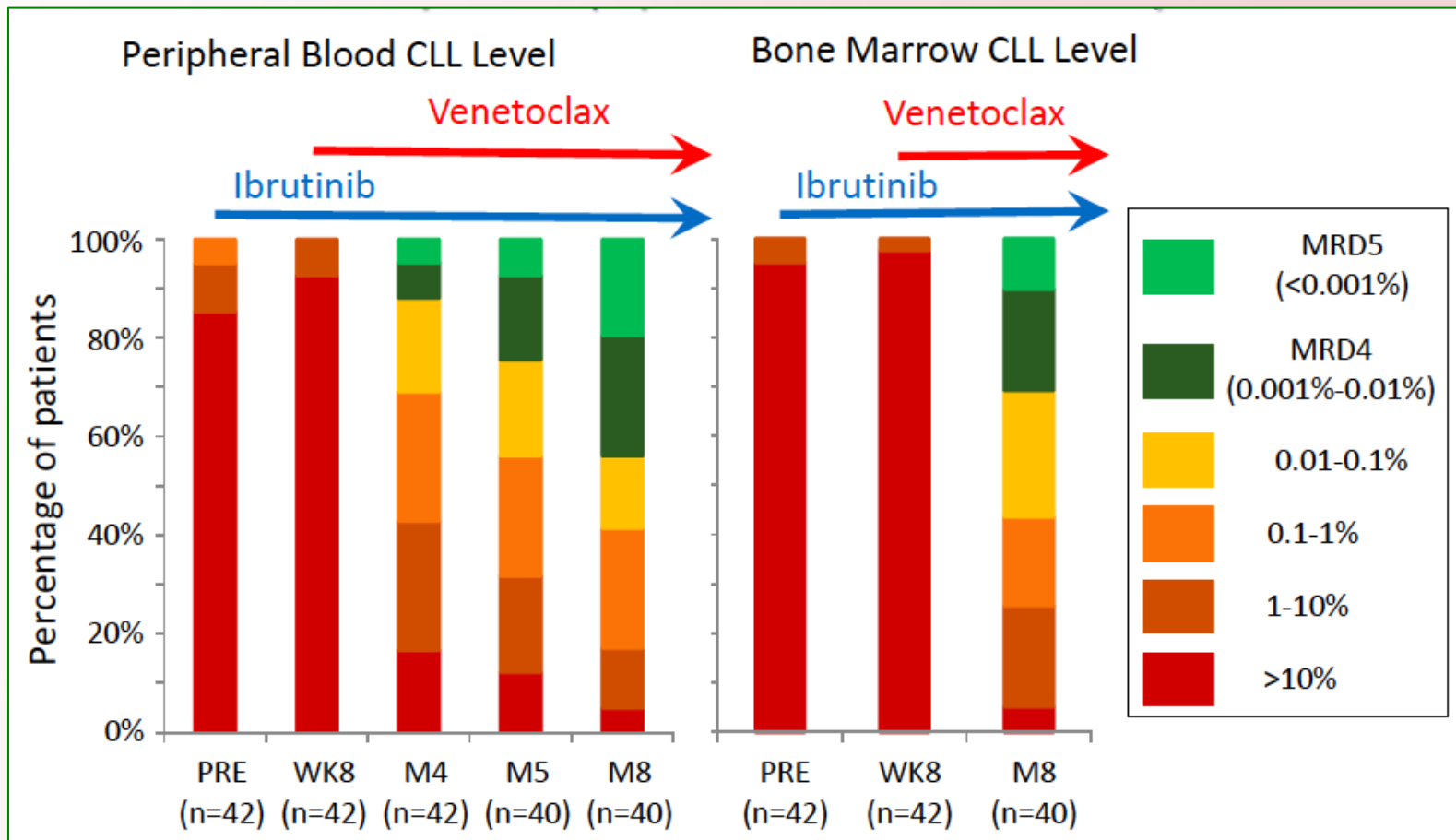
PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

- Venetoclax + Ibrutinib ? Clarity, MRD



# LLC à la rechute

Actualisation 2017

2018 et plus ?

Stade A ou B  
AVEC critères de maladie active

Stade C

Enquête  
HLA....?

del17p ou mut.TP53

non

oui

Rechute tardive // ichimio  
(plus de 36 mois)?

Rechute post ibrutinib

oui

non

non

oui

ou

PFS 24m : 74%

Re...ttile

Ibrutinib >> R Idelalisib

Venetoclax

Ibrutinib ↔ R Idelalisib

PFS 24m : 50%

FCR :  
PFS 24m : 50%

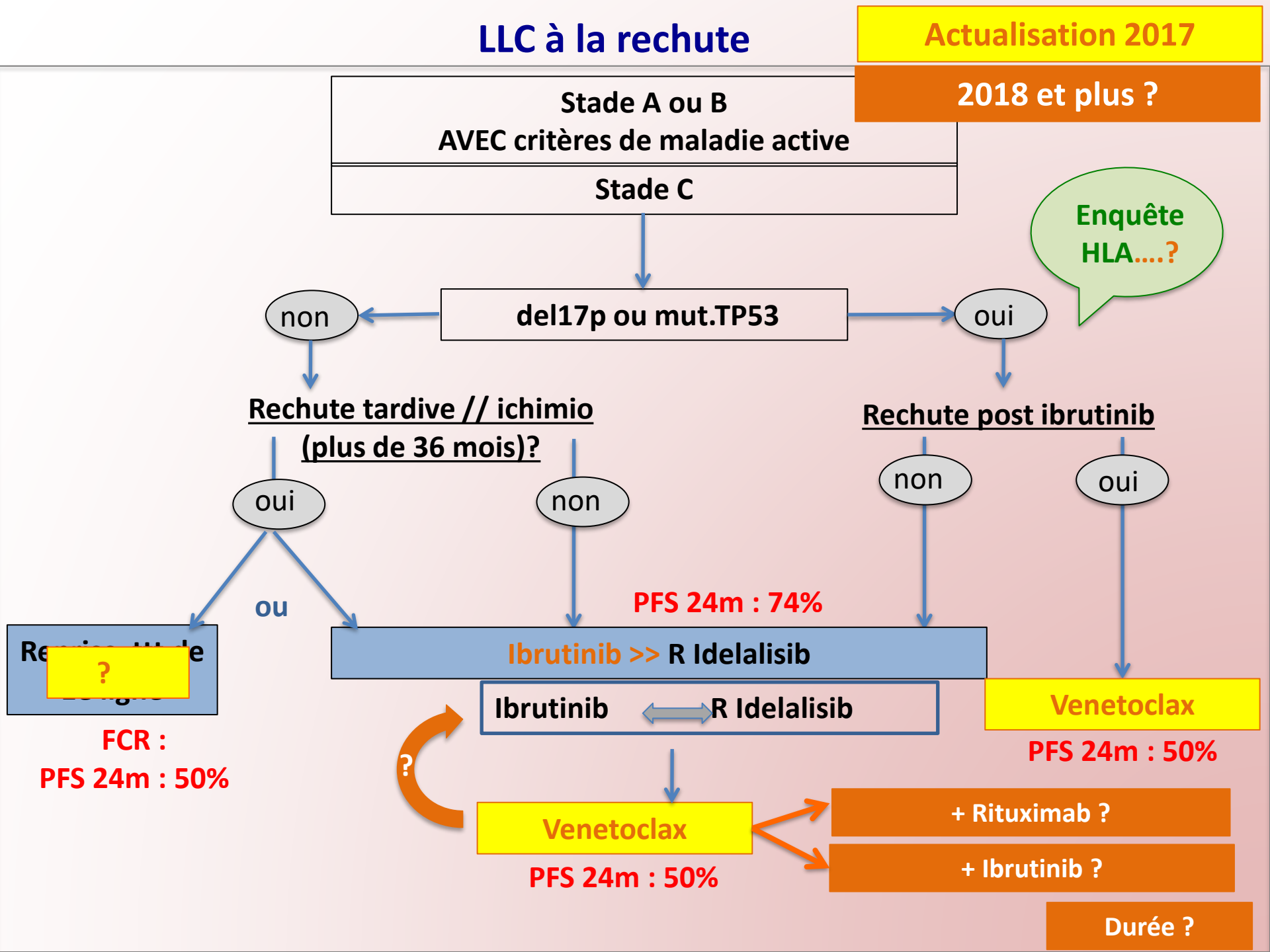
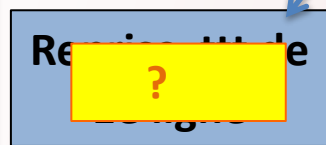
Venetoclax

PFS 24m : 50%

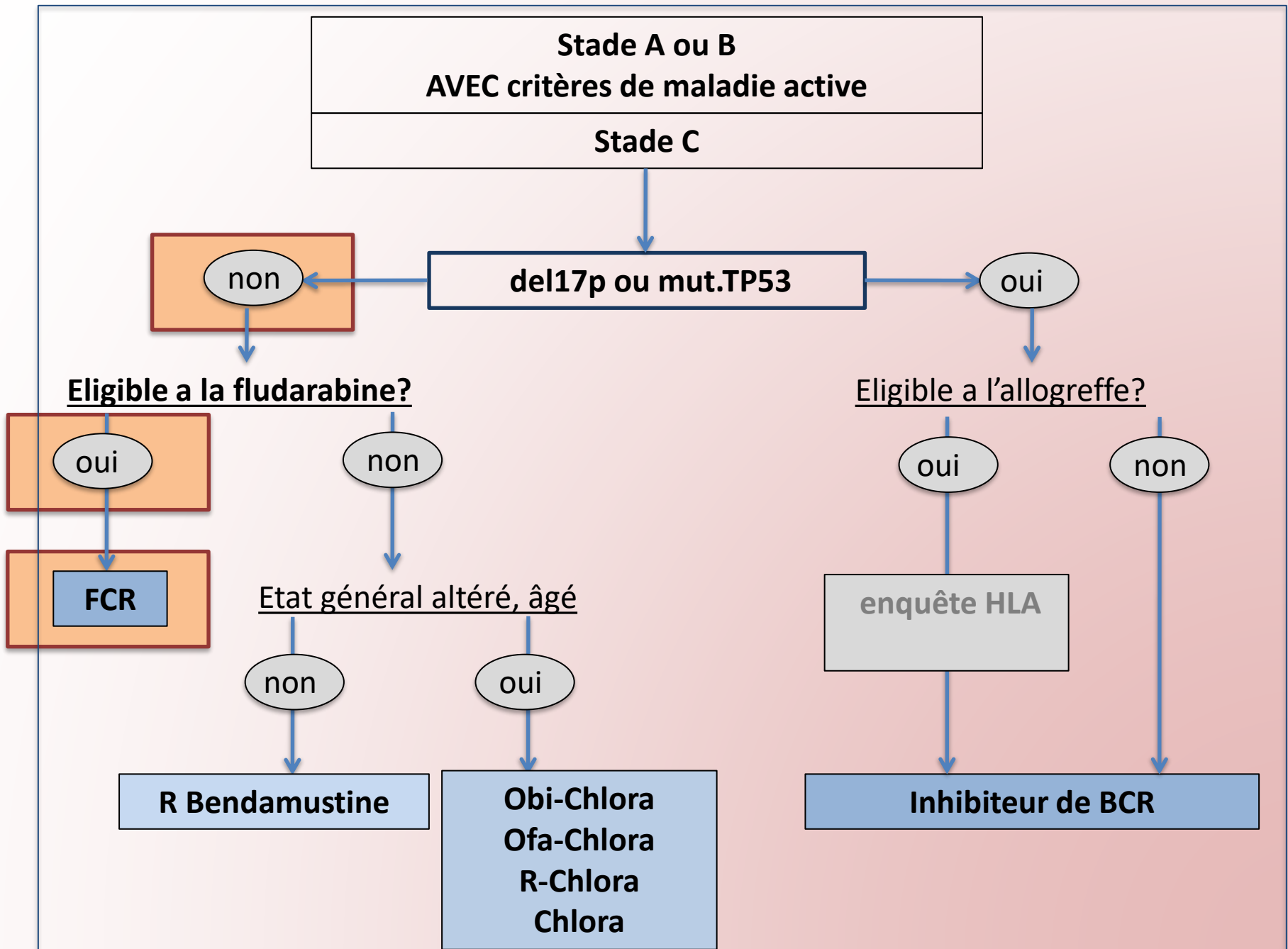
+ Rituximab ?

+ Ibrutinib ?

Durée ?



# LLC première ligne





Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

- Référence : FCR

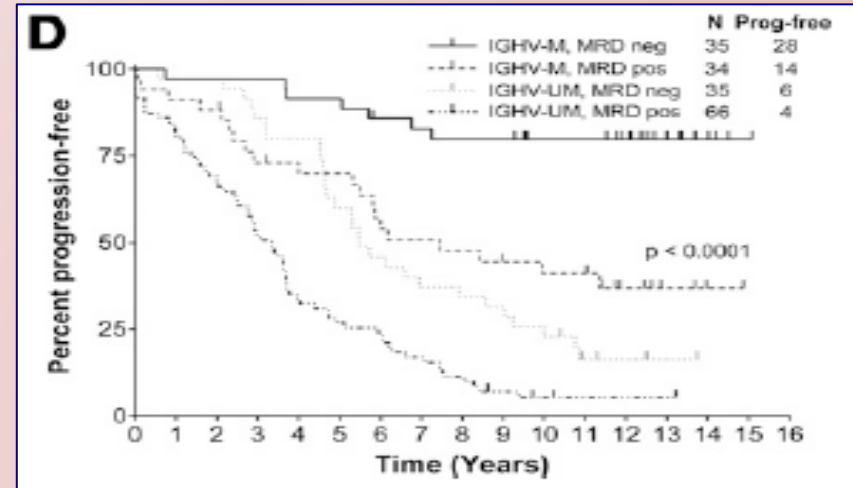
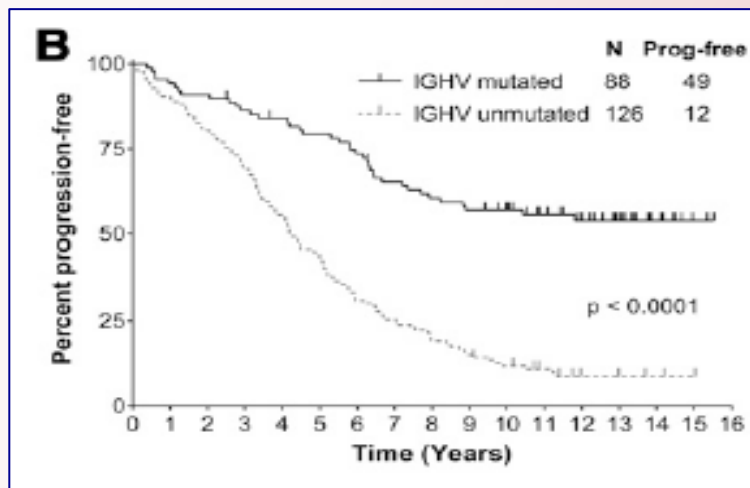
- Phase 2 MD Anderson, suivi 12,8 ans, n=300

- ORR 95%, RC 72%, MRD- 43%

- **PFS médiane : 6,4 ans**

- ++ si Ig muté : PFS NA vs 4,2 ans

- ++ si Ig muté et MRD- : PFS 80% vs 37%



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

## GREEN G+/-chimio, 3B : sous groupe GFC

### • TOLERANCE :

#### – SAE :

pneumopathie (7%),  
neutropénie (14%),  
neutropénie fébrile (10%)

#### – AESI :

IRR 18%, TLS 2,6%

– Pas de différence IRR en  
fonction du split du Ga101

### • EFFICACITE :

- 26% stade A, 3% del17p, 56%  
lg non muté
- ORR 90%,
- PFS 2 ans : 91%
- MRD- : 94% sg, 72% mo
- lg muté vs non muté :

	lg muté	lg non muté
ORR	97%	86%
PFS à 2a	96%	88%

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

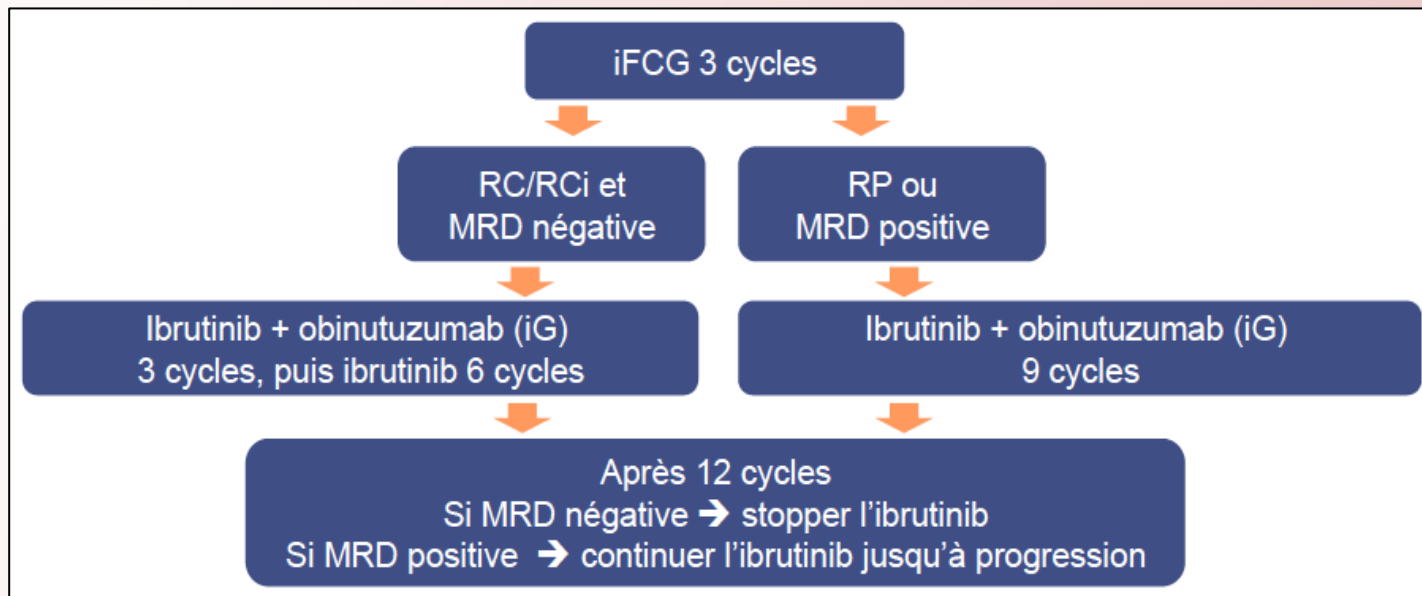
Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

- Ibrutinib + GFC ?

- Phase 2, 1ère ligne, fit, del17p-, Ig mutés
- Obj. principal : MRD MO- à M3 (45% vs 26%)



- 32/36 premiers patients, 60 ans, 47% RAI III-IV

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

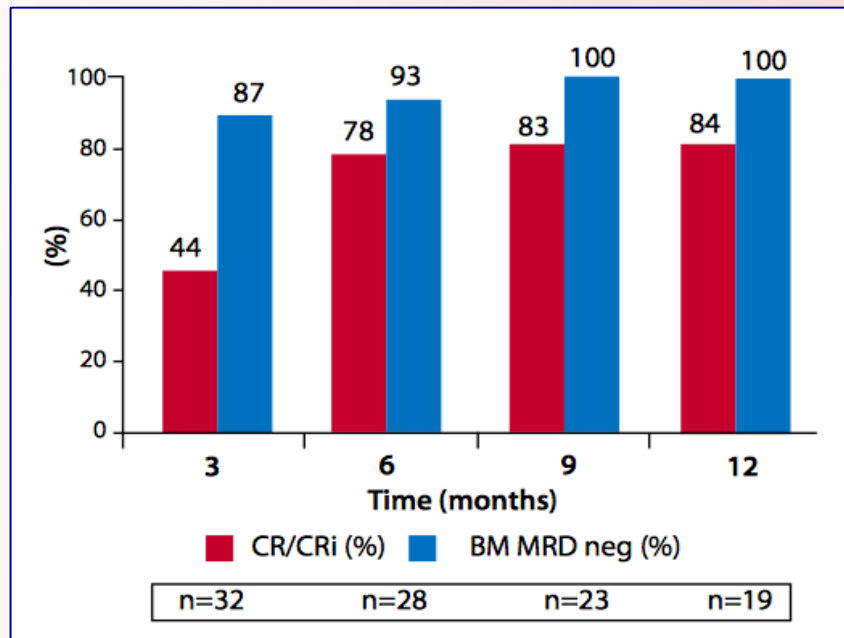
Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

- Ibrutinib + GFC ?

- **M3** : 87% MRD MO-
- Amélioration avec le temps



Tolérance :

ES de grade 3 ou 4 :

- 68% de neutropénie
- 27% de thrombopénie
- 11% aug ASAT / ALAT
- 6% d'IRR

Diminution doses :

- FCR : 50%
- Ibru : 39%

Première Ligne

Rechute

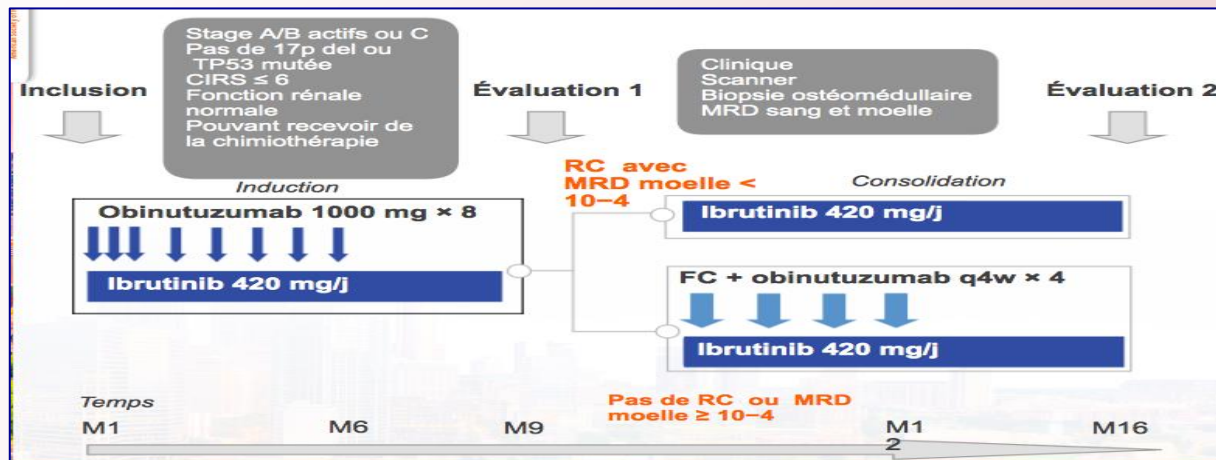
PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

- GAI : « Chemo free » si MRD-?



Objectif :  
30% de  
MRD- à  
M16

– 135 patients, 97 évaluable pour MRD à M9

- ORR 100%, RC 38%
- (Que..)13% de MRD- (moelle, 0,01%)

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

- Ibrutinib + Venetoclax, *Captivate*

– Design :



- *CPI de la première phase de ttt : MRD*
- 164 patients inclus, 58 ans d'âge
- 15% de del17p, 60% IgHV non mutés

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

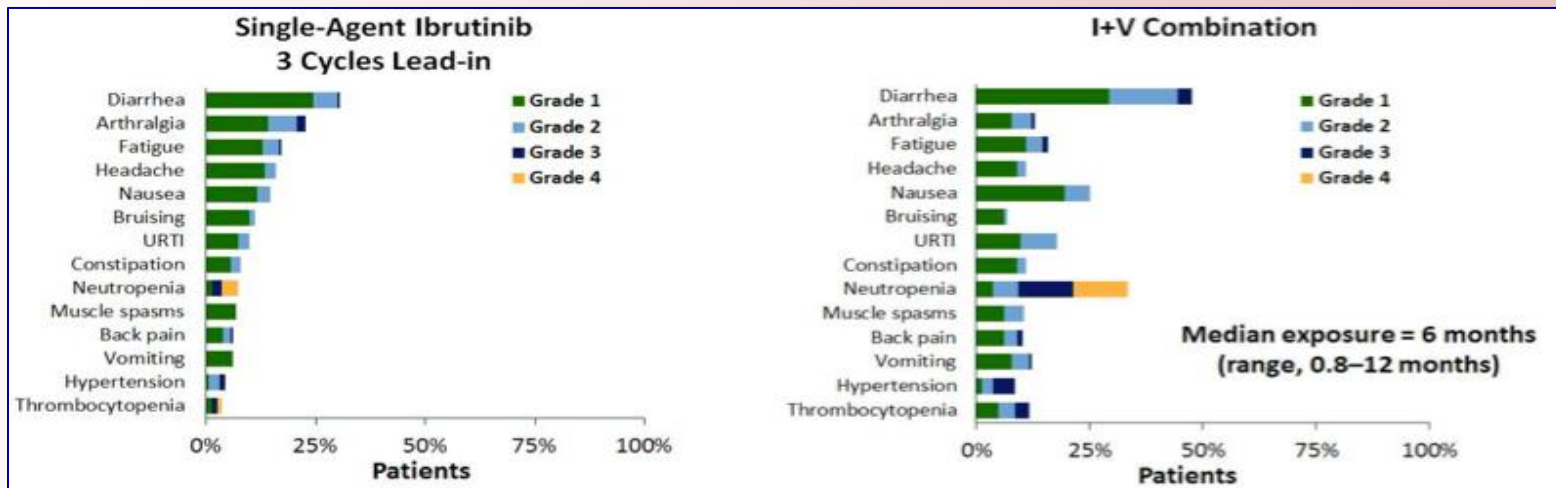
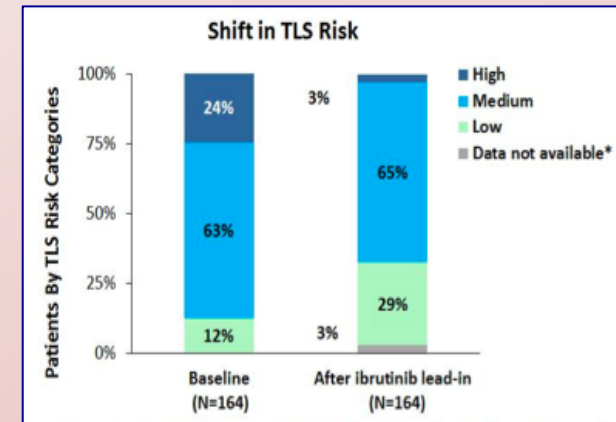
Pas fit

## • Ibrutinib + Venetoclax, Captivate

– Impact sur le risque de TLS :

- 90% des haut risque deviennent risque intermédiaire après 3 mois d'ibrutinib

– Données de tolérance



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

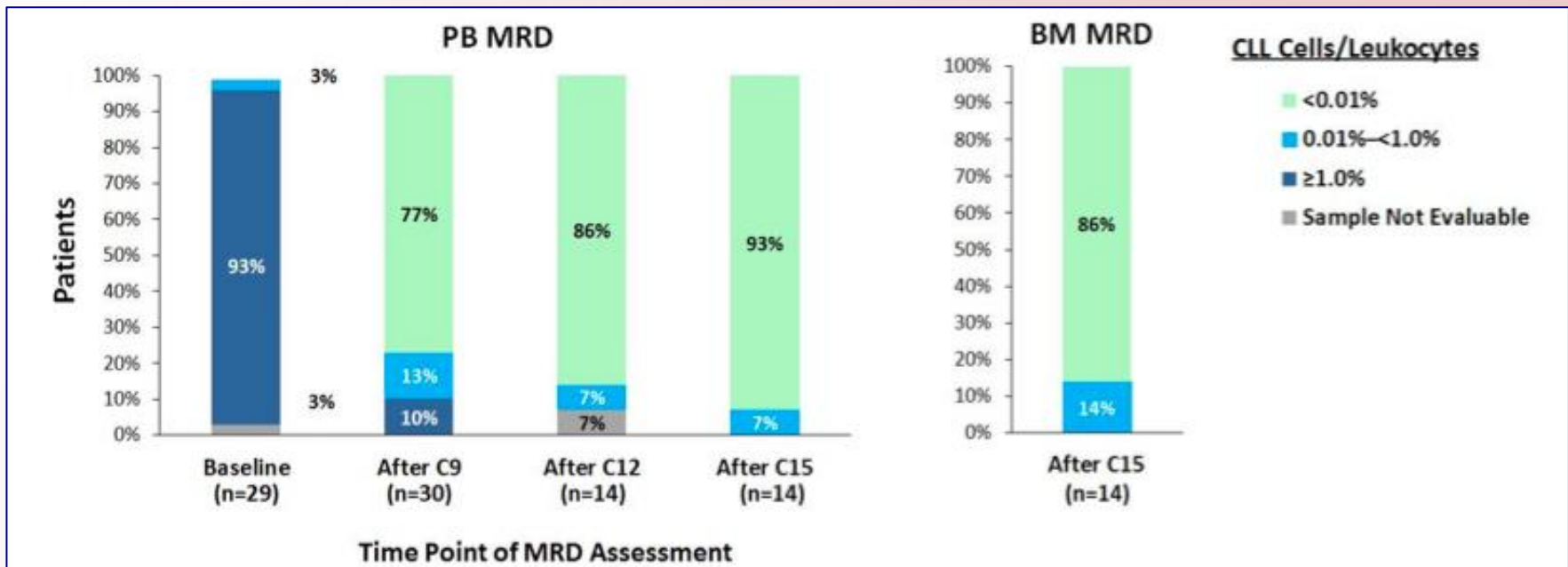
Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

- Ibrutinib + Venetoclax, *Captivate*

– MRD négative précoce et prolongée :

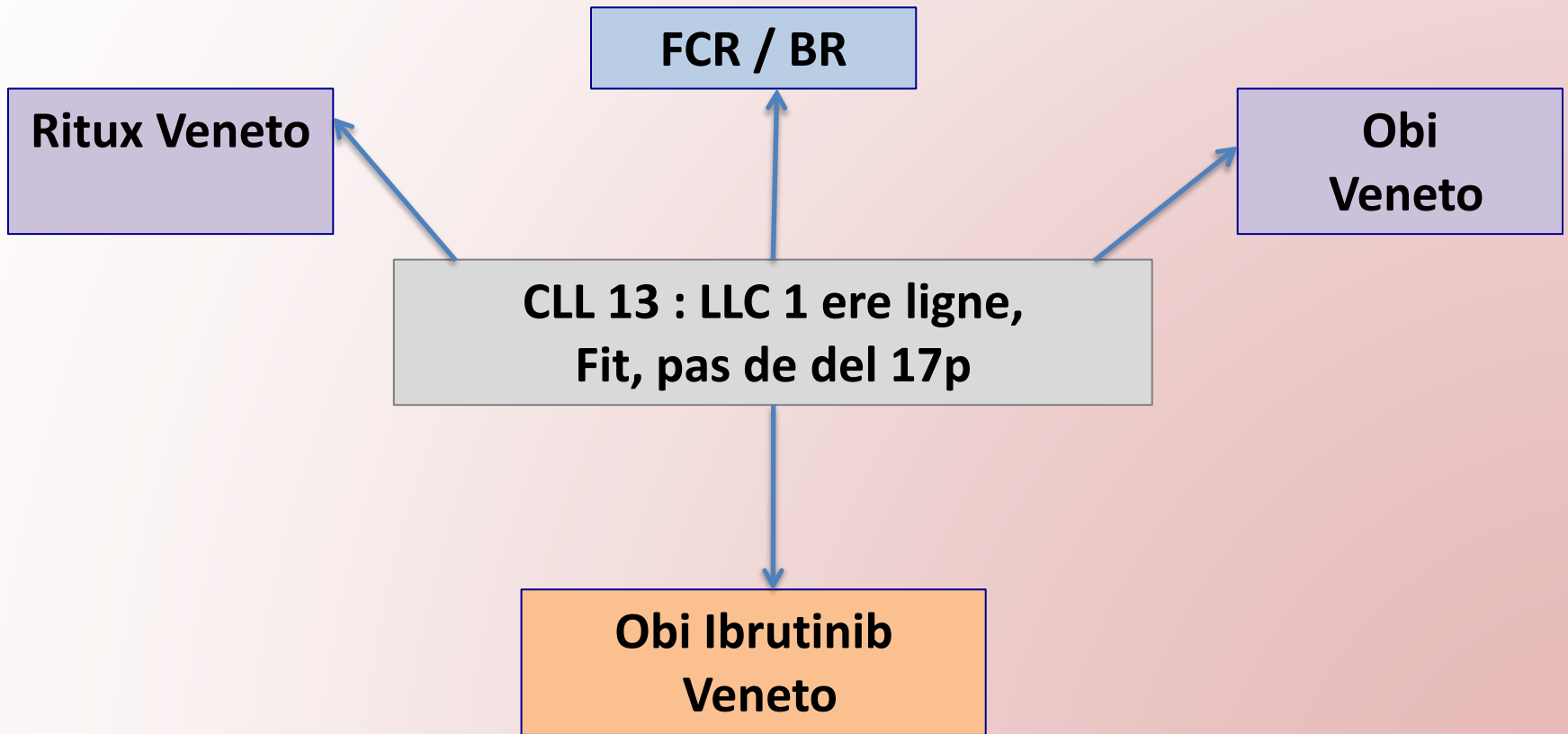




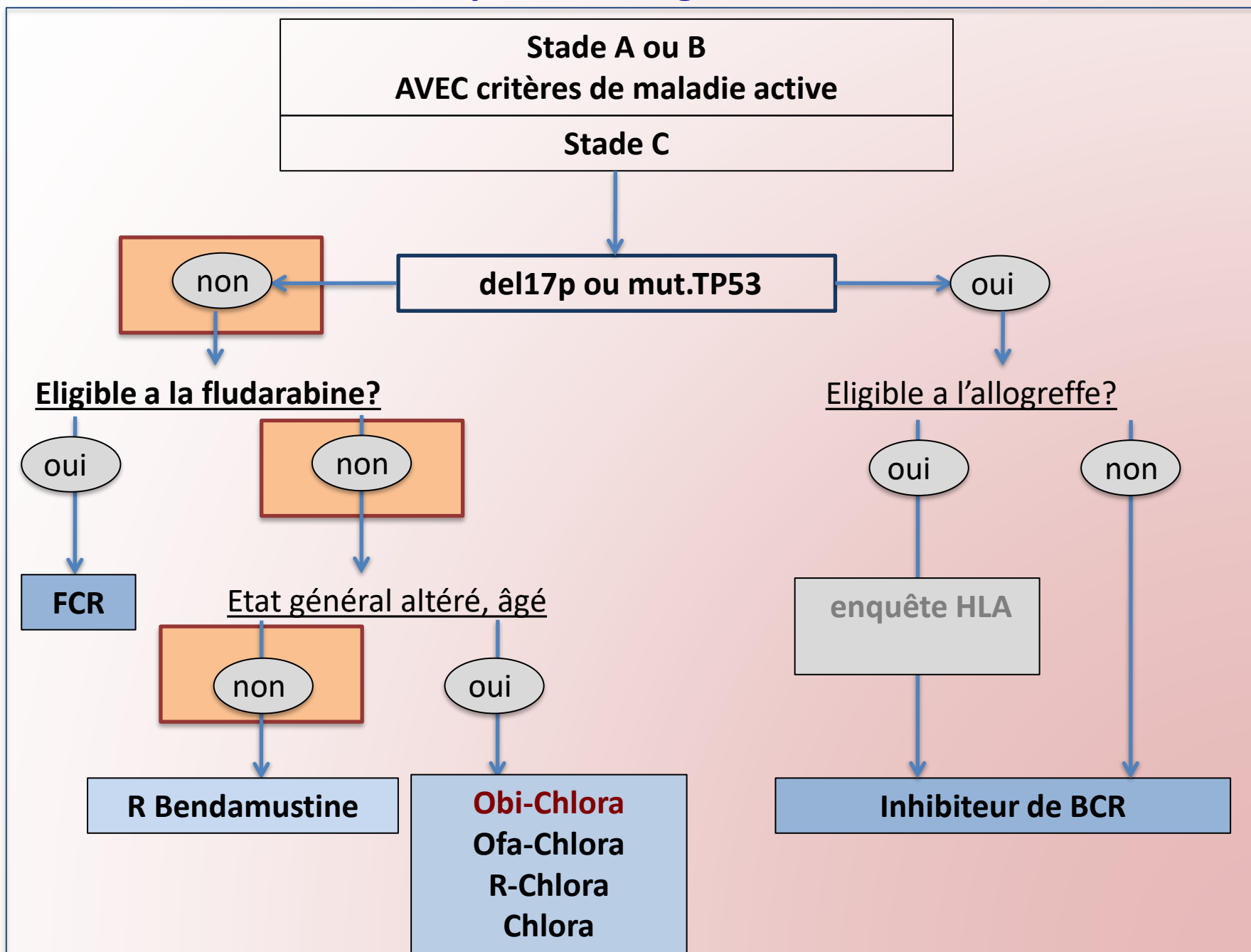
Première Ligne  
Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53  
Del.17p / Mut TP53

Fit  
Pas fit



# LLC première ligne



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

## GREEN G+/-chimio, 3B : sous groupe G Benda

- TOLERANCE : 17 décès / 158 patients**

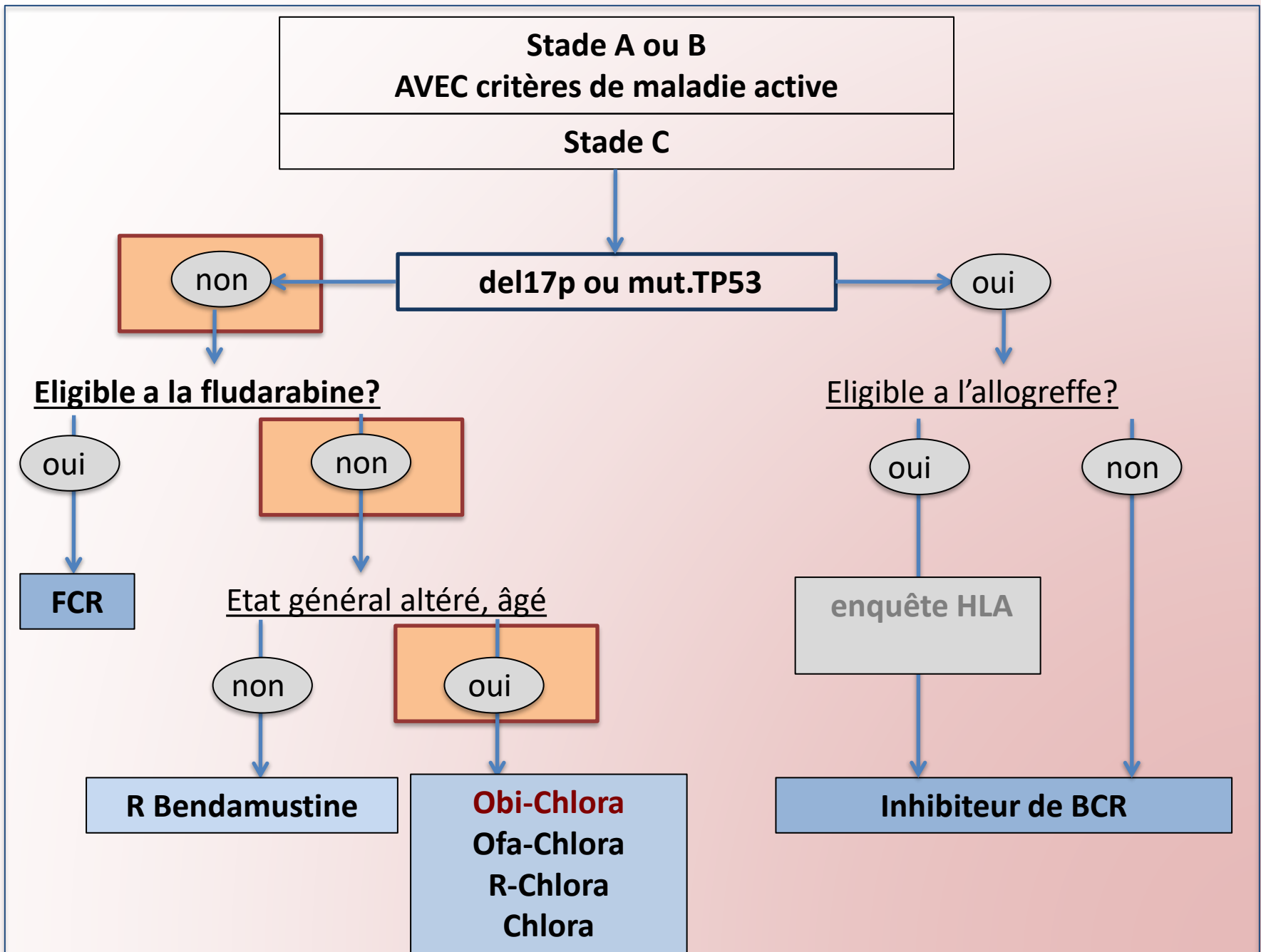
n (%)	All patients (N = 158)	Fit patients <sup>a</sup> (n = 70)	Unfit patients <sup>b</sup> (n = 88)
Grade ≥3 AEs (reported by ≥2% patients in overall population) by preferred term			
Any	130 (82.3)	52 (74.3)	78 (88.6)
Neutropenia	78 (49.4)	34 (48.6)	44 (50.0)
Thrombocytopenia	19 (12.0)	8 (11.4)	11 (12.5)
Febrile neutropenia	17 (10.8)	8 (11.4)	9 (10.2)
Lymphopenia	14 (8.9)	6 (8.6)	8 (9.1)
Anemia	13 (8.2)	3 (4.3)	10 (11.4)
Leukopenia	13 (8.2)	6 (8.6)	7 (8.0)
Tumor lysis syndrome	13 (8.2)	2 (2.9)	11 (12.5)
Pneumonia	12 (7.6)	5 (7.1)	7 (8.0)
Hypertension	11 (7.0)	5 (7.1)	6 (6.8)
Hyperglycemia	6 (3.8)	4 (5.7)	2 (2.3)
Squamous cell carcinoma	5 (3.2)	1 (1.4)	4 (4.5)
Diarrhea	4 (2.5)	0	4 (4.5)
Hyperuricemia	4 (2.5)	4 (5.7)	0

Serious AEs (reported by ≥2% patients in overall population) by preferred term			
Any	96 (60.8)	37 (52.9)	59 (67.0)
Neutropenia	20 (12.7)	9 (12.9)	11 (12.5)
Febrile neutropenia	15 (9.5)	6 (8.6)	9 (10.2)
Pneumonia	12 (7.6)	5 (7.1)	7 (8.0)
Pyrexia	11 (7.0)	4 (5.7)	7 (8.0)
Tumor lysis syndrome	6 (3.8)	0	6 (6.8)
Squamous cell carcinoma	4 (2.5)	1 (1.4)	3 (3.4)
Thrombocytopenia	4 (2.5)	1 (1.4)	3 (3.4)
Grade ≥3 AESI/AEPI <sup>c</sup>			
Neutropenia	84 (53.2)	37 (52.9)	47 (53.4)
Infections	32 (20.3)	11 (15.7)	21 (23.9)
IRRs	27 (17.1)	9 (12.9)	18 (20.5)
Thrombocytopenia	19 (12.0)	8 (11.4)	11 (12.5)
Second malignancies	13 (8.2)	4 (5.7)	9 (10.2)
Tumor lysis syndrome	13 (8.2)	2 (2.9)	11 (12.5)

- EFFICACITE :**

– PFS 2 ans 82%, MRD (sg) - : 52%

# LLC première ligne



Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Référence : Ga101 Clb *CLL11*

- Etude de phase 3, randomisée (1:2:2), 1ere ligne
- Unfit : CIRS>6 ou CI 30-69 ml/min. CPJ : PFS

**Chlorambucil**

0,5 mg/kg, J1-J15

**Rituximab**

375 mg/m<sup>2</sup> J1C1  
500 mg/m<sup>2</sup> J1C2-6

**Chlorambucil**

0,5 mg/kg, J1,J15

**Ga101**

1000 mg J1,8,15 C1;  
J1 C2-6

**Chlorambucil**

0,5 mg/kg, J1,J15

- 781 patients,
  - 73 ans, CIRS 8, CI 63 ml/min
  - 20% Binet A, 8% del 17p
- Tolérance :
  - Plus d'IRR et de neutropénie groupe G Clb
  - 15 cas de TLS

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

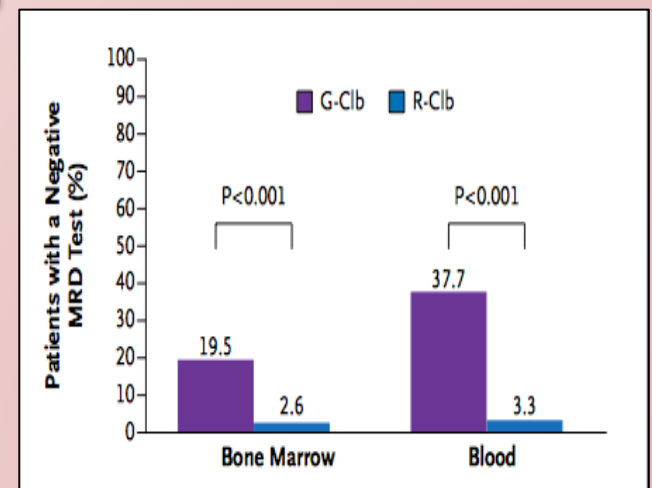
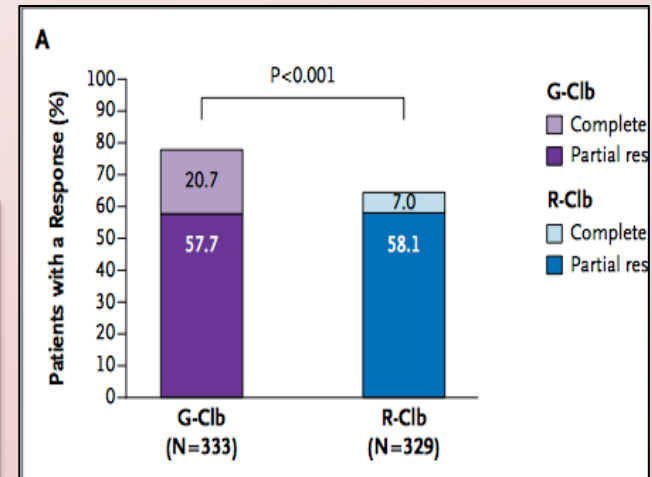
Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

- Référence : Ga101 Clb

	Clb	R Clb	G Clb	p (R vs O)
ORR	31%	66%	78%	<0,001
RC	0%	7%	22%	<0,001
MRD mo		2,6%	19,5%	<0,001
MRD sg		3,3%	37,7%	<0,001
PFS	11 mois	16 mois	27 mois	<0,001
OS	NA	NA	NA	0,08



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

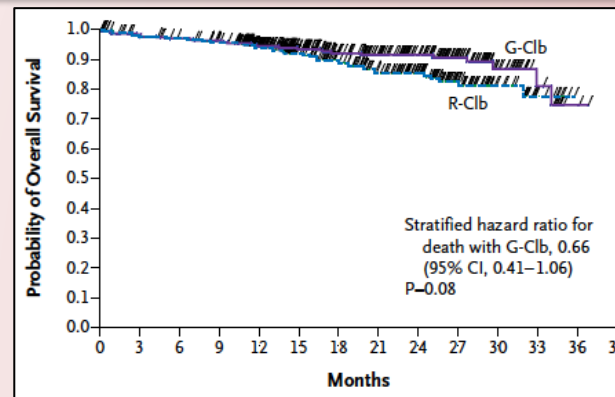
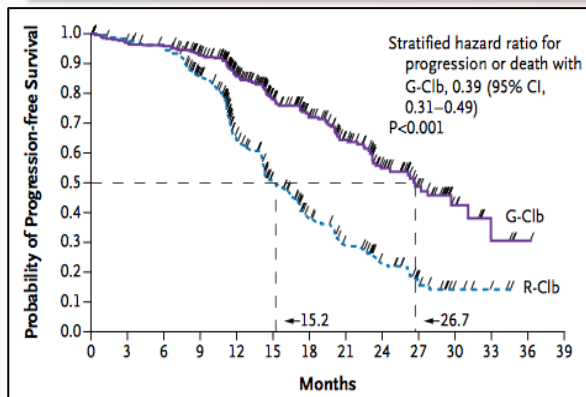
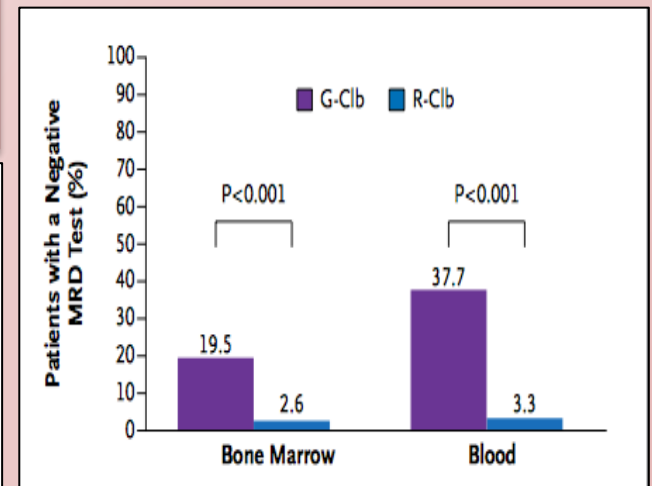
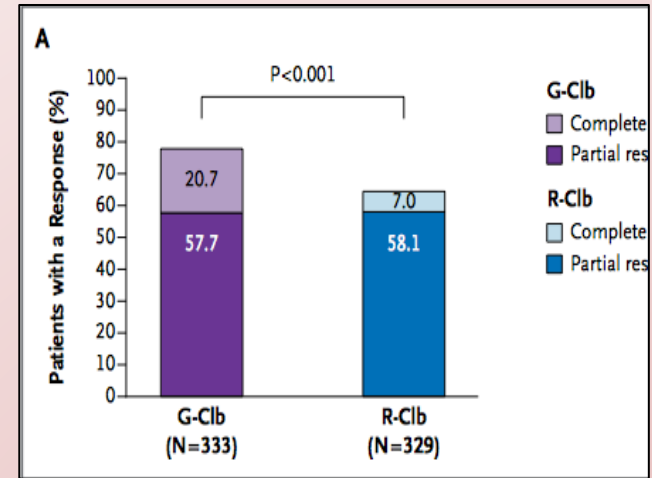
Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

# Référence : Ga101 Clb

	Clb	R Clb	G Clb	p (R vs O)
ORR	31%	66%	78%	<0,001
RC	0%	7%	22%	<0,001
MRD mo		2,6%	19,5%	<0,001
MRD sg		3,3%	37,7%	<0,001
<b>PFS</b>	<b>11 mois</b>	<b>16 mois</b>	<b>27 mois</b>	<b>&lt;0,001</b>
OS	NA	NA	NA	0,08



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

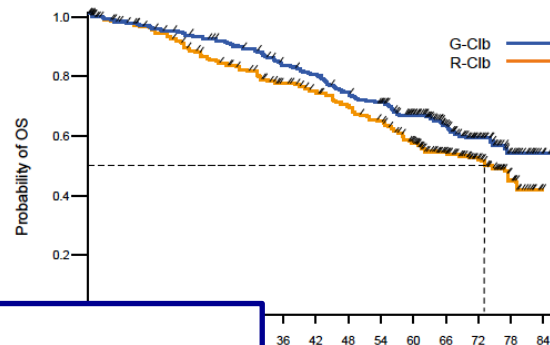
Unfit

- Référence : Ga101 Clb

- Analyse finale, à 5 ans :

- Bénéfice en OS

### OS: G-Clb vs R-Clb

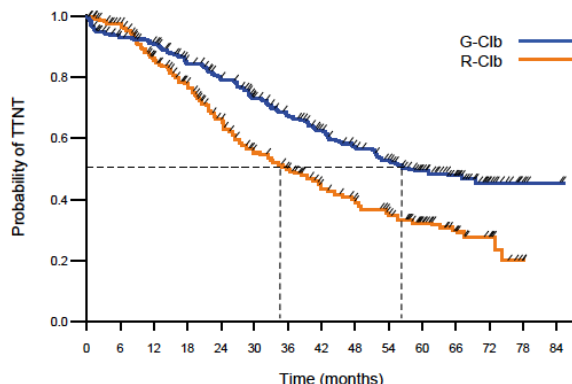


	G-Clb n=333	R-Clb n=330
Patients with events, n (%)	121 (36.3)	147 (44.5)
5-year OS, % (95% CI)	66 (61–72)	57 (51–62)
Median OS, months	NR	73.1
HR (95% CI), p-value	0.76 (0.60–0.97), p=0.0245	

Median observation time: 59.4 months

Time (months)

### TTNT: G-Clb vs R-Clb



	G-Clb n=333	R-Clb n=330
Patients with events, n (%)	136 (40.8)	174 (52.7)
5-year TTNT, % (95% CI)	49 (42–55)	32 (25–38)
Median TTNT, months	56.4	34.9
HR (95% CI), p-value	0.58 (0.46–0.73), p<0.0001	

Median observation time: 59.4 months

- En en TTNT : +1,5 ans



Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Ga101 Ibrutinib ? *Illuminate*

– Etude de phase 3 randomisée

- 1 ere ligne, unfit. CPJ : PFS

G Clb. X 6

G X 6  
Ibrutinib

- Amélioration de la PFS (CPJ)

Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Ga101 Venetoclax ? CLL14

- Etude de phase 3 randomisée

- 1 ere ligne, unfit. CPJ : PFS

G Clb. X 6  
Clb x 6

G Veneto X 6  
Veneto x 6

- Résultats Run in period :

- 13 patients, 11 ont fini le traitement
- 75 ans, CL 58 ml/min, CIRS 8
- 7 neutropénie (3-4), 2 TLS biologique (3)
- **ORR 100%, RC 58% (7/12), 11/12 MRD sang négatif**
- A 15 mois pas de progression

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

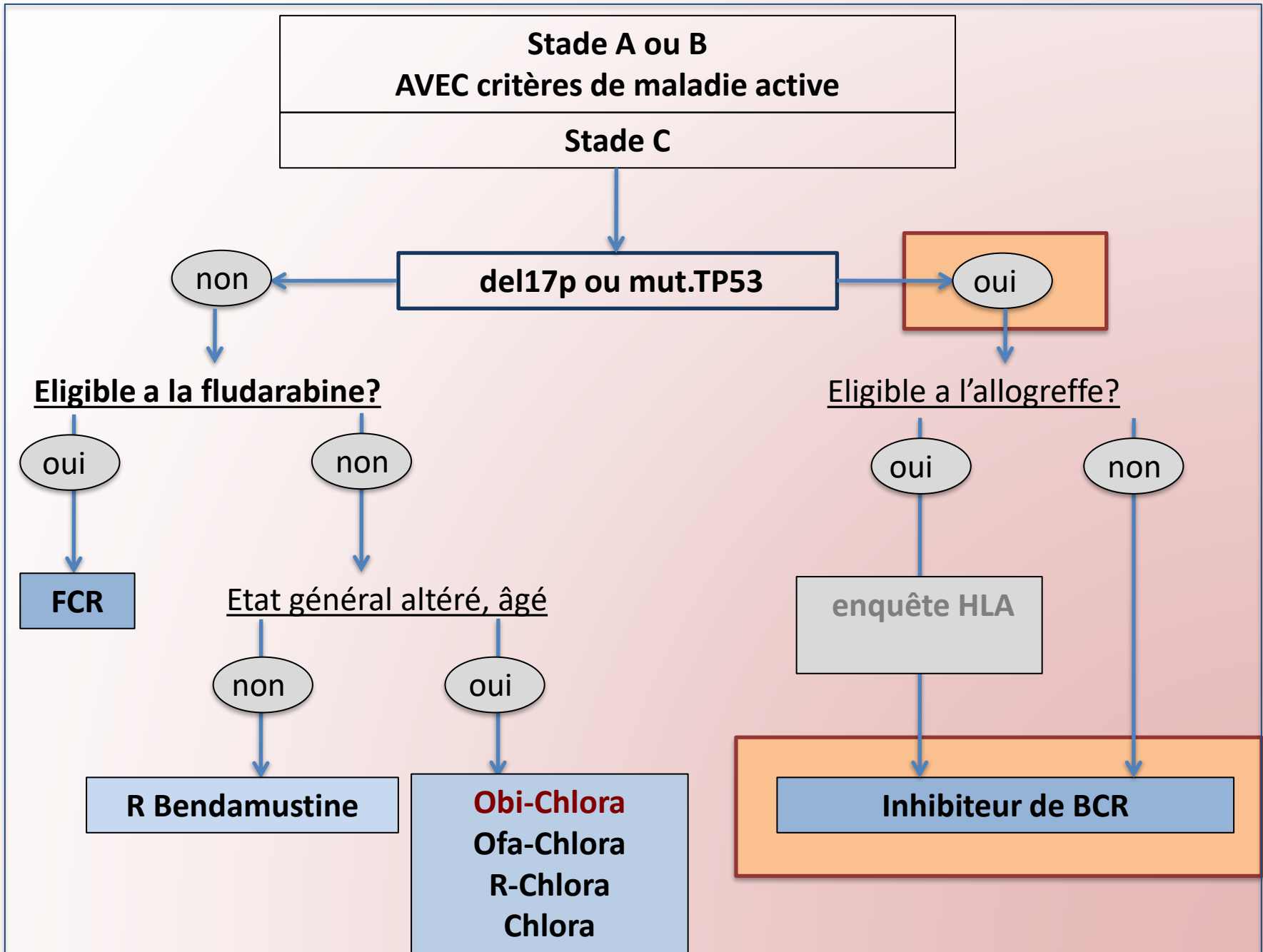
- Venetoclax + Ibrutinib ? étude phase 3 GLOW
  - Première ligne, pas de del 17p
  - Inéligible a FCR

Venetoclax  
+  
Ibrutinib

Ga101  
+  
Chloraminophene

- En cours....

# LLC première ligne



Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Ibrutinib AMM (sept 2014) :

**\* Patients 1L avec délétion 17p ou mutation TP53 et pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée. ASMR 3**

\* Patients 1L non éligibles à un ttt à base de fludarabine pleine dose.

\* Patients 1L éligibles à un ttt à base de fludarabine pleine dose.

– Etude de phase 2, 35 patients 1L del 17p, traités par Ibrutinib :

- ORR à 6 mois 97%, **PFS à 24 mois : 80%**

*Farooqui,  
Lancet Oncol 2015*

- R Idelalisib AMM (sept 2014) :

– **ASMR 3 à 5**

– Commission de transparence de juin 2017 :

« réservé aux rares patients ayant une LLC en 1L avec dél. 17p ou mut. TP53 et qui ne peuvent pas recevoir l'ibrutinib c'est à dire ceux ayant un risque hémorragique »

Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Venetoclax AMM :

**\*Patients avec del.17p ou mut.TP53 inéligibles ou en échec à un iBCR**

\*Patients sans del.17p ou mut.TP53 en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un iBCR

# LLC première ligne

Actualisation 2017

2018 et plus ?

Stade A ou B  
AVEC critères de maladie active

Stade C

non

del17p ou mut.TP53

oui

Eligible a la fludarabine?

Eligible a l'allogreffe?

oui

non

oui

non

FCR

Etat général altéré, âgé

enquête HLA

GFC?

Obi ou R veneto?  
Obi Ibru Veneto?

oui

Ibru?  
Obi veneto?  
Ibru Veneto?

R Bendamustine

?

Obi-Chlora  
Ofa-Chlora  
R-Chlora  
Chlora

1. Ibrutinib  
2. (R Idelalisib )  
3. Venetoclax