

Actualités dans la Leucémie Lymphoïde Chronique

« Highlights » 2017-2018

**ASH
2017**

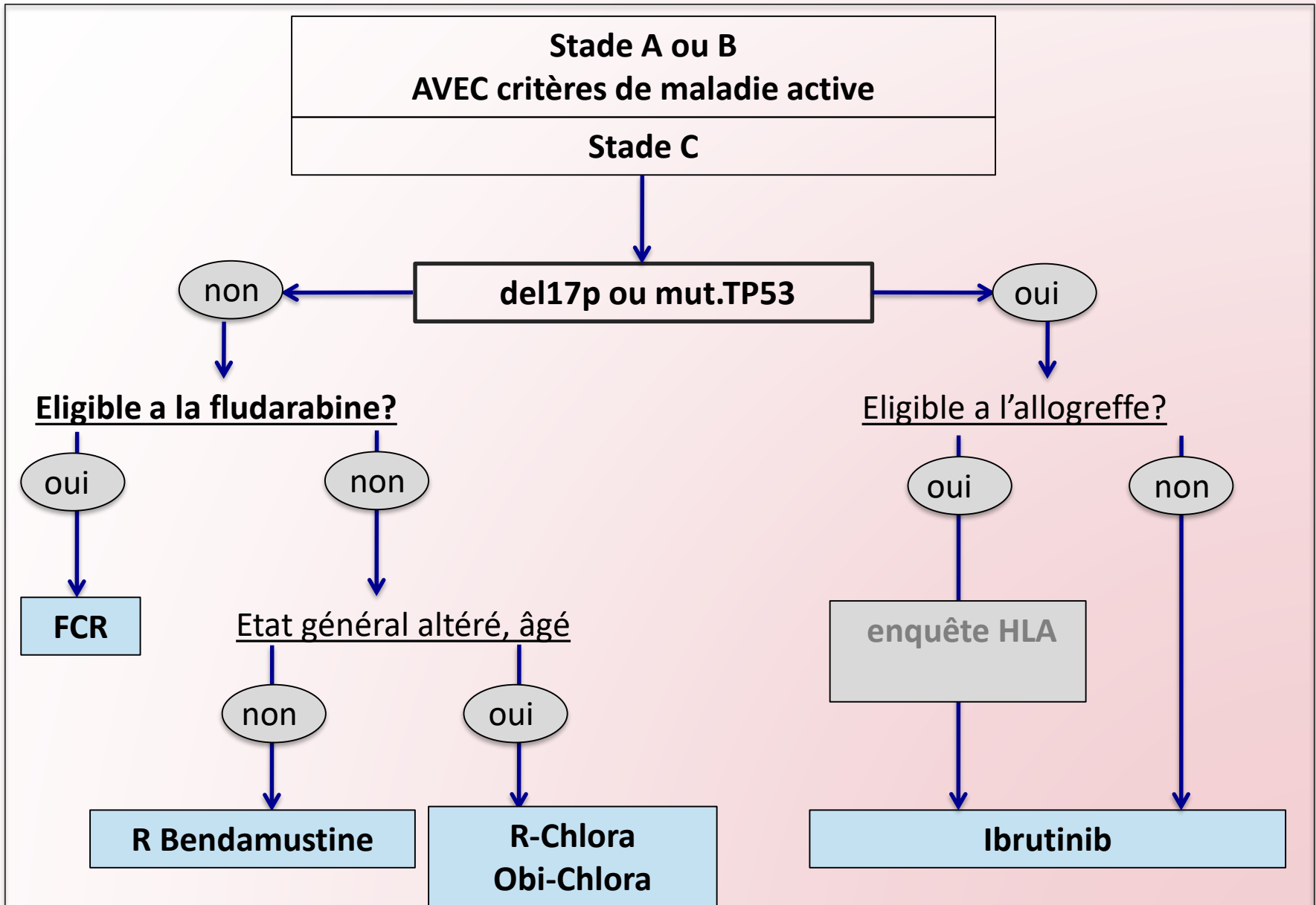
**ASCO
2018**

**EHA
2018**

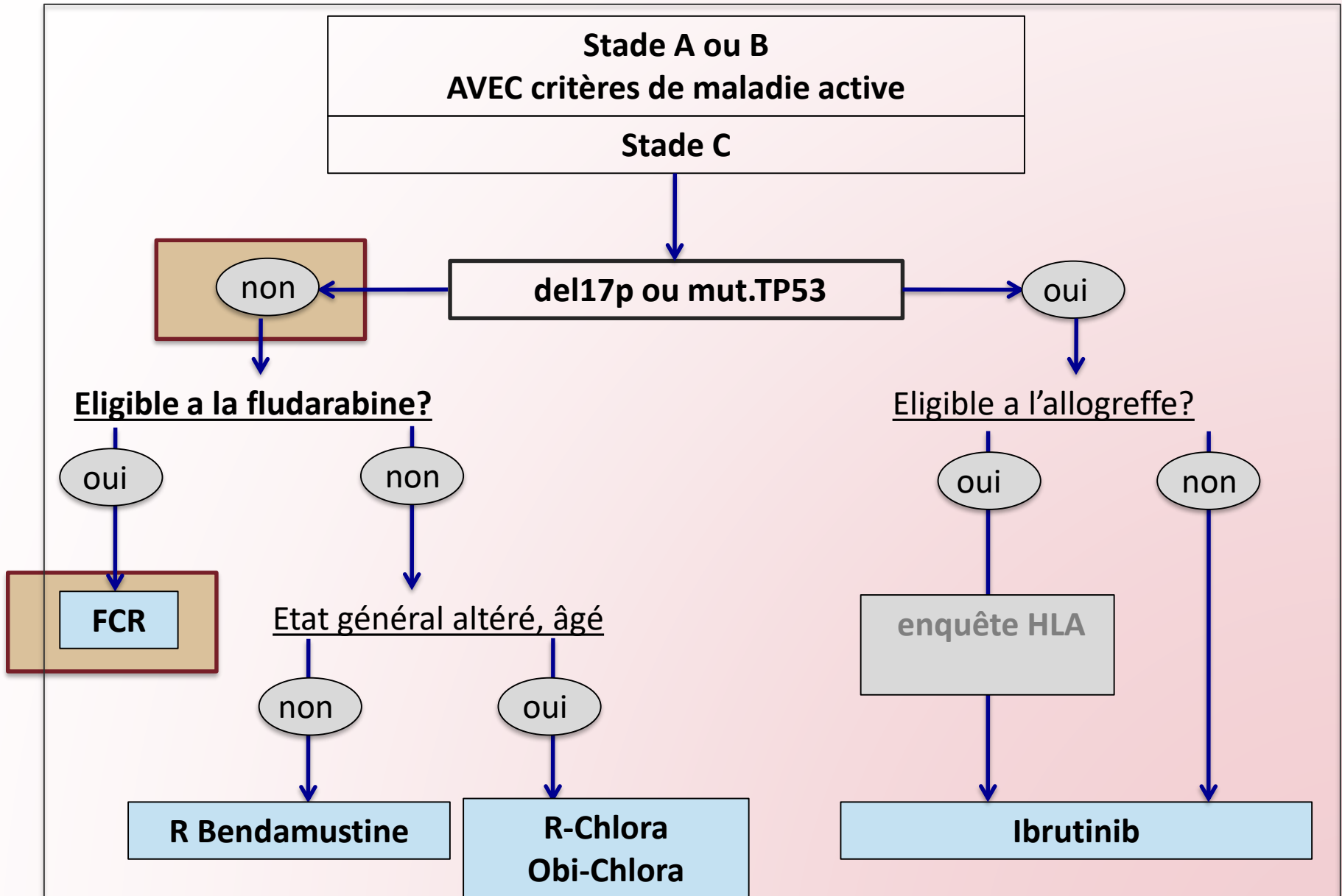
Réunion ADHET,
5 octobre 2018, Narbonne

Emmanuelle TCHERNONOG
Loïc YSEBAERT

LLC première ligne



LLC première ligne



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

ASH
2017

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

• TOLERANCE :

– SAE :

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

– AESI ≥ 3 :

IRR 18%, TLS 2,6%

– Pas de différence IRR en
fonction du split du Ga101

Stilgenbauer, Blood 2017

• 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%

Stilgenbauer, ASH 2017

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

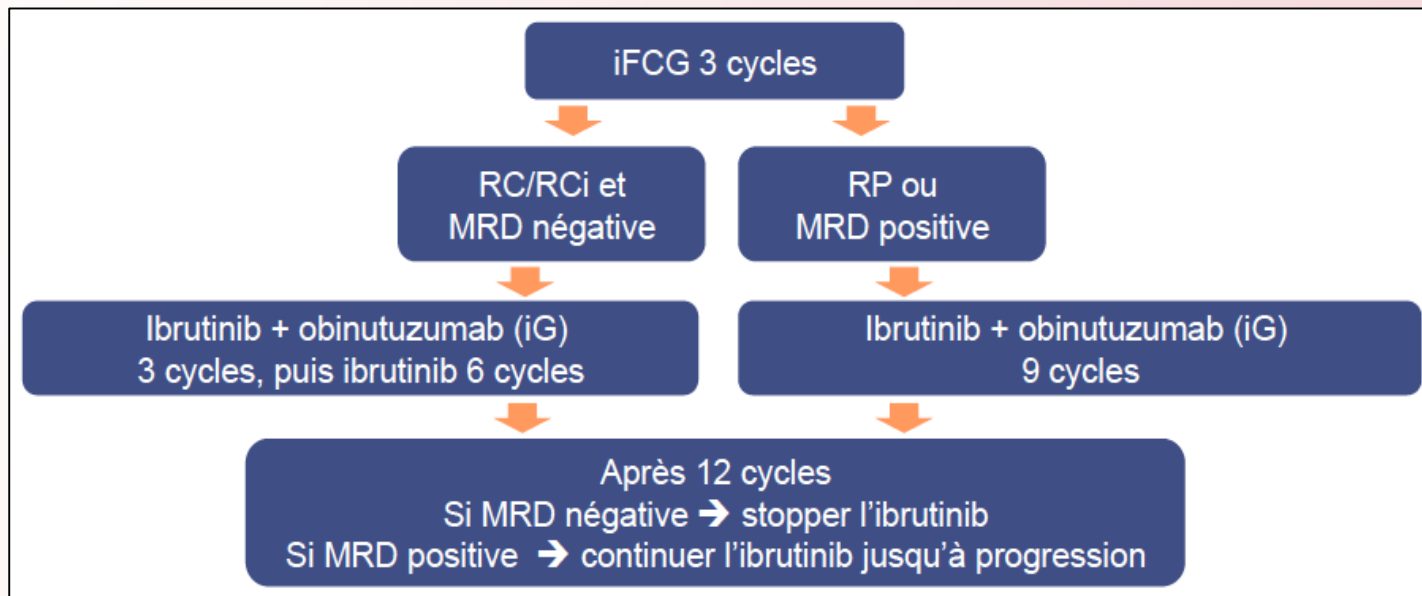
Fit

Pas fit

ASH
2017

- 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

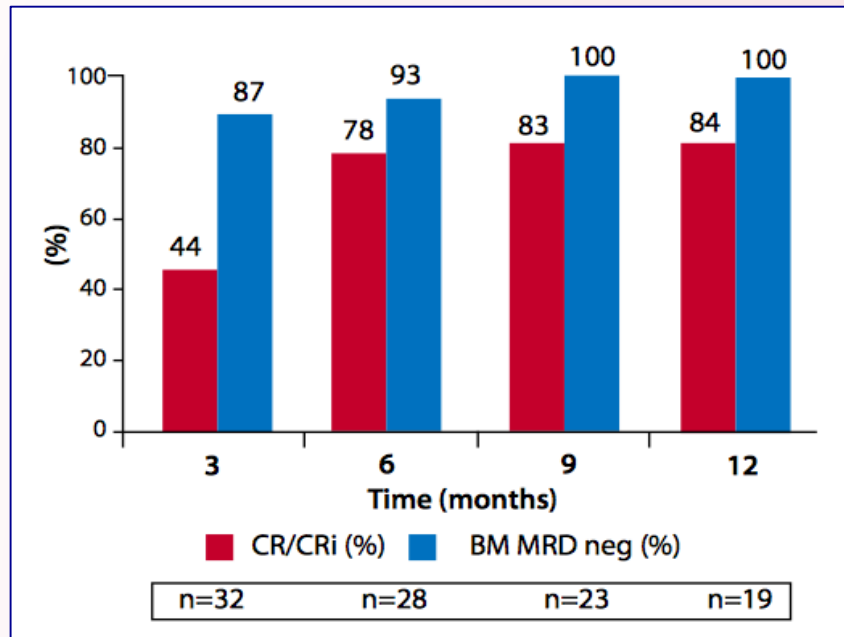
Fit

Pas fit

ASH
2017

- 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

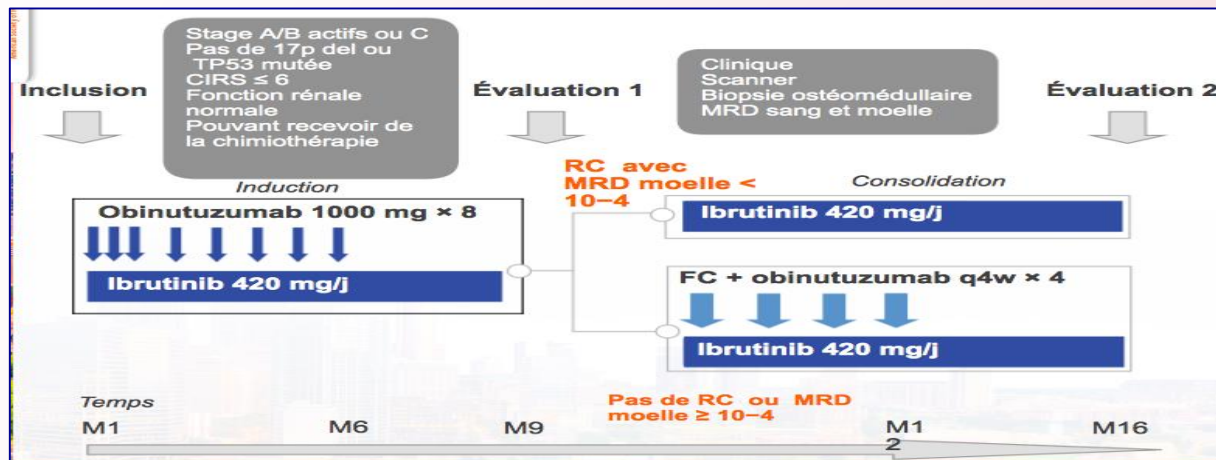
Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

ASH
2017

- GAI : « Chemo free » si MRD-?



Objectif :
30% de
MRD- à
M16

– 135 patients, 97 évaluable pour MRD à M9

- ORR 100%, RC 40%
- (Que..)13% de MRD- (moelle, 0,01%)

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Pas fit

ASCO
2018

- Ibrutinib + Venetoclax, *Captivate*

– Design :



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

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

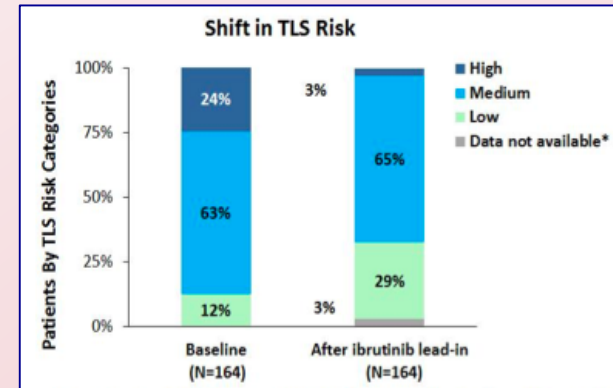
Pas fit

ASCO
2018

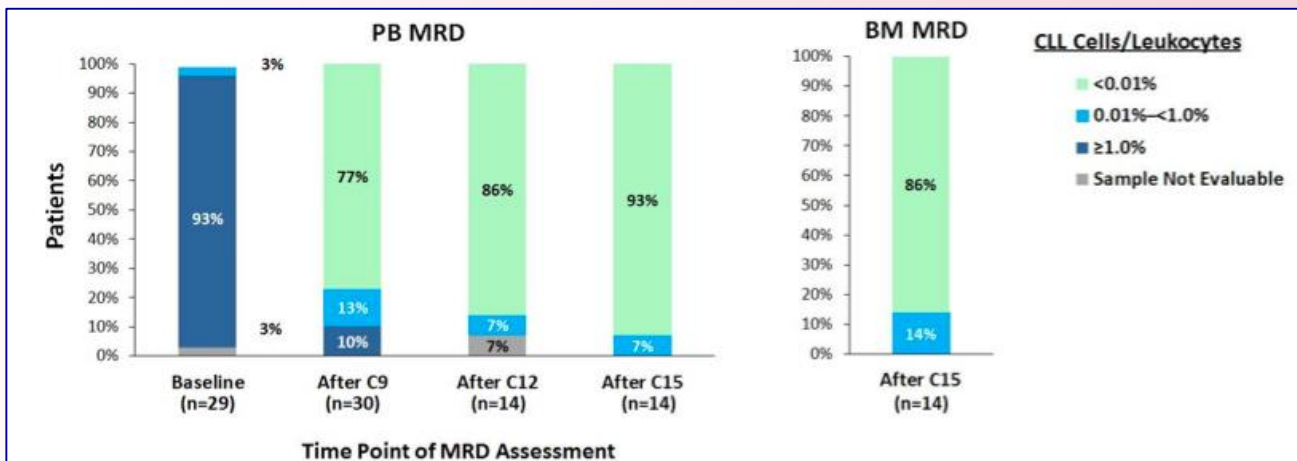
• Ibrutinib + Venetoclax, Captivate

– Impact sur le risque de TLS :

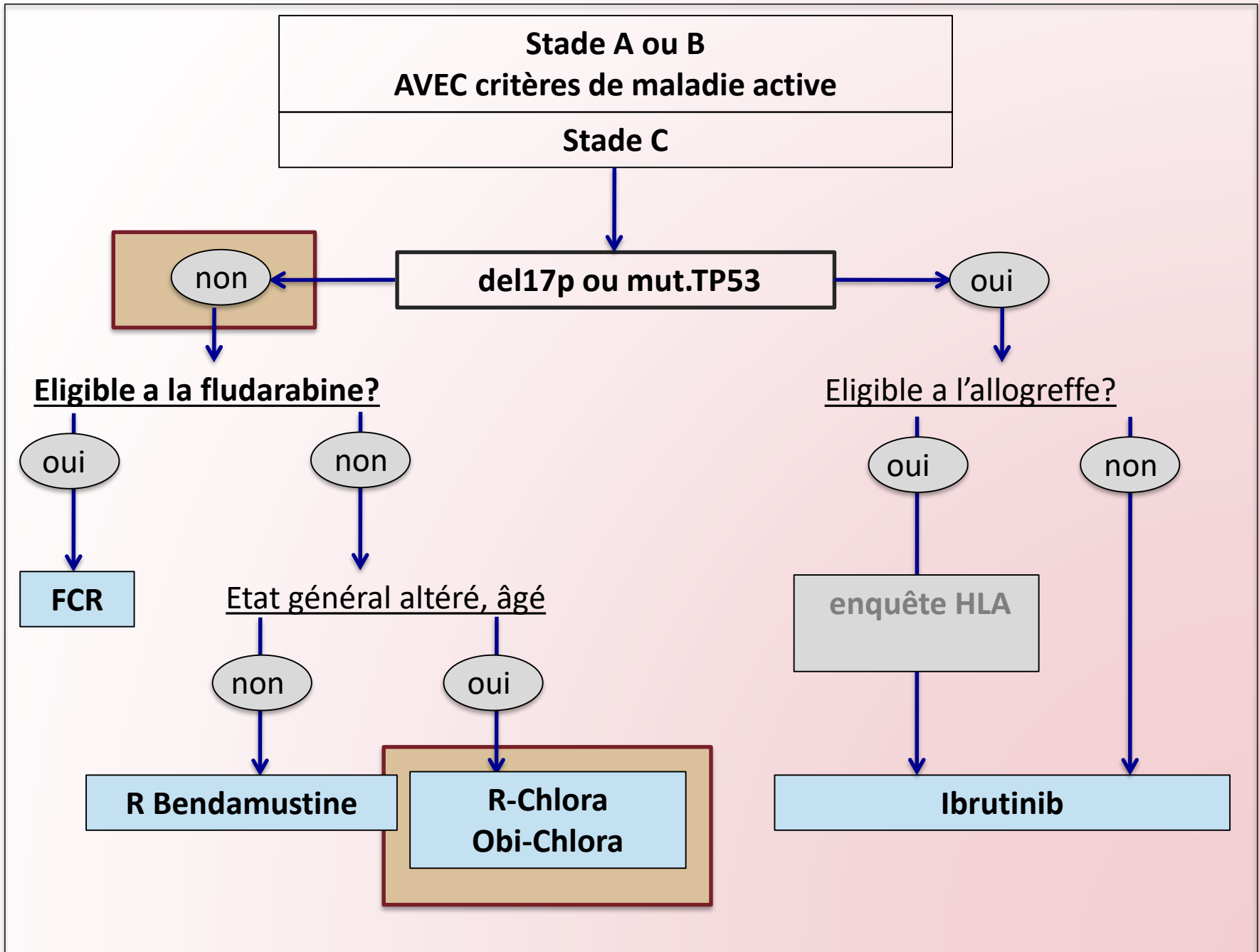
- 90% des haut risque deviennent risque intermédiaire après 3 mois d'ibrutinib



– MRD négative précoce et prolongée :



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.
- 781 patients, 73 ans

	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

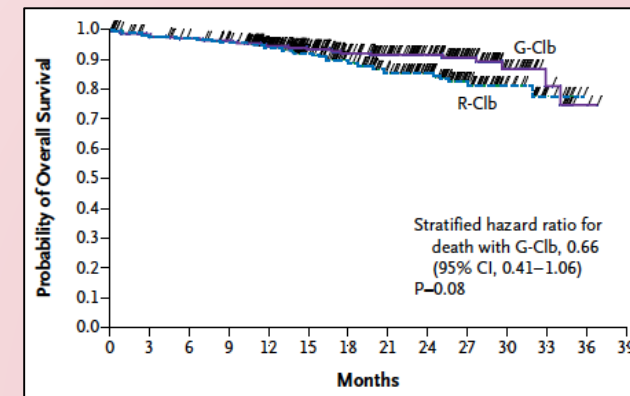
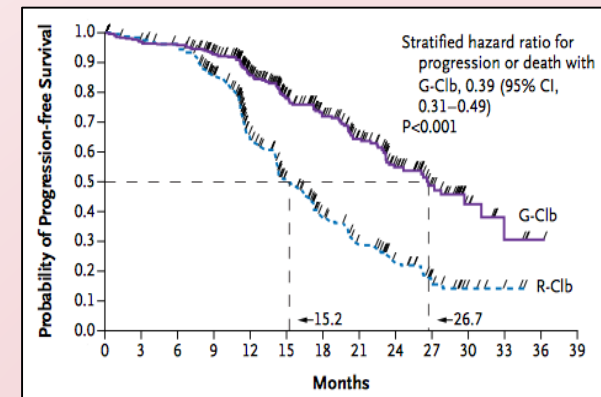
Fit

Unfit

- Référence : Ga101 Clb *CLL11*

- Etude de phase 3, randomisée (1:2:2), 1ere ligne
- Unfit : CIRS>6 ou CI 30-69 ml/min.
- 781 patients, 73 ans

	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



Goede, NEJM 2014

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

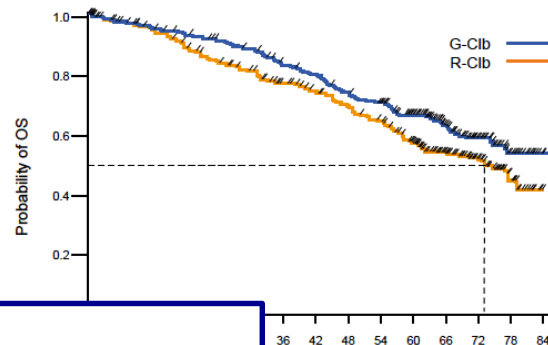
EHA
2018

- Référence : Ga101 Clb Actualisation

- Analyse finale, à 5 ans :

- **Bénéfice en OS**

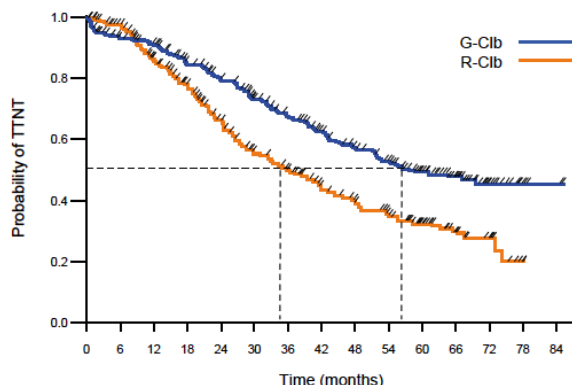
OS: G-Clb vs R-Clb



	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

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

Goede, EHA 2018

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

EHA
2018

- Ga101 Ibrutinib ? *Illuminate*

- Etude de phase 3 randomisée

- Amélioration de la PFS (CPJ)

G Clb. X 6

G X 6
Ibrutinib

- Ga101 Venetoclax ? *CLL14*

- Etude de phase 3 randomisée, *Run in period* :

- 13 patients, 75a, CIRS
- 7 neutropénie (3-4), 2 TLS bio (3)
- ORR 100%, RC 58% (7/12),
- 11/12 MRD sang négatif
- A 15 mois pas de progression

G Clb. X 6
Clb x 6

G Veneto X 6
Veneto x 6

Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

Rechute

Del.17p / Mut TP53

Unfit

- Ga101 Ibrutinib ? *Illuminate*

- Etude de phase 3 randomisée

- Amélioration de la PFS (CPJ)

G Clb. X 6

G X 6
Ibrutinib

- Ga101 Venetoclax ? *CLL14*

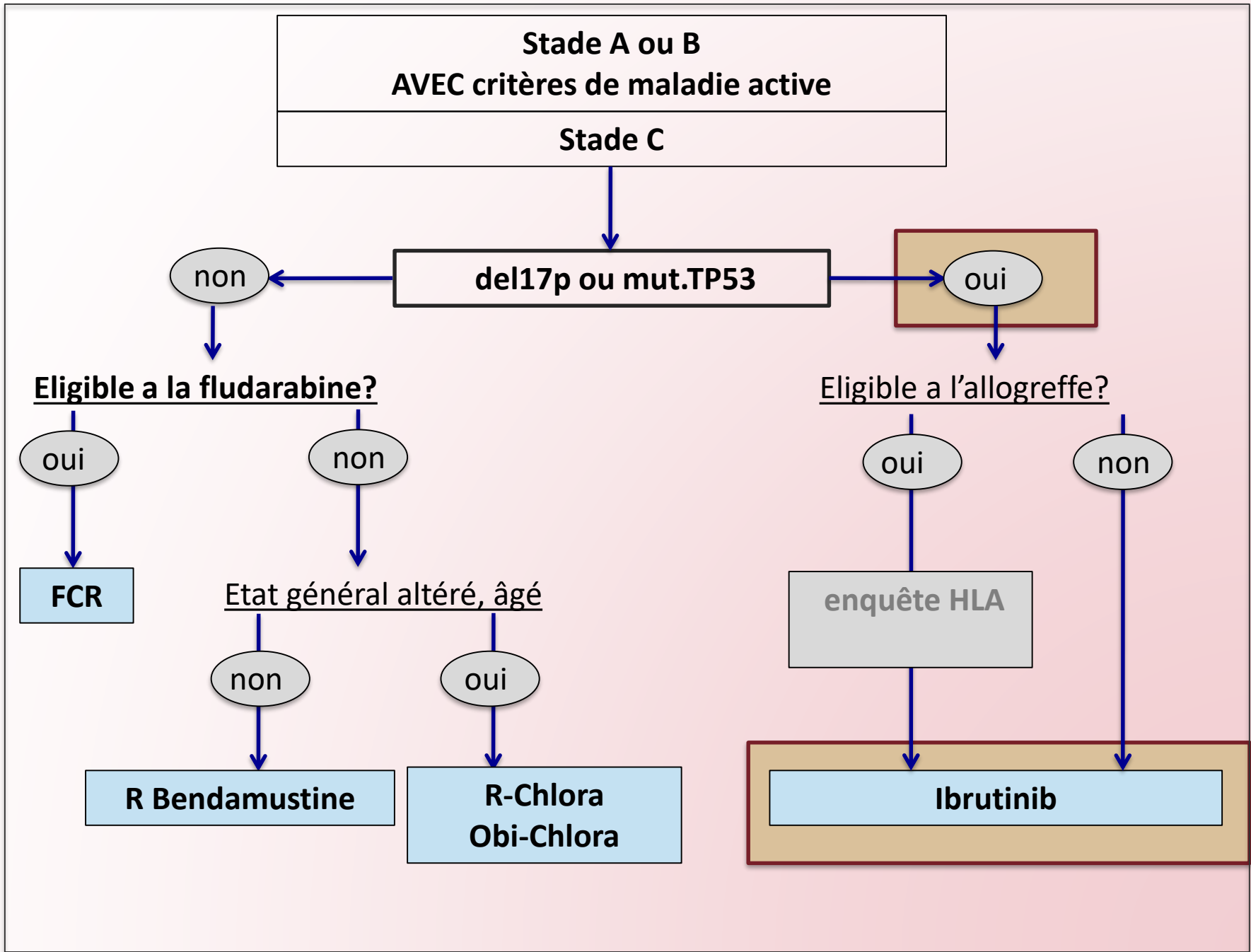
- Etude de phase 3 randomisée, *Run in period* :

- 13 patients, 75a, CIRS
- 7 neutropénie (3-4), 2 TLS bio (3)
- **ORR 100%, RC 58%** (7/12),
- **11/12 MRD sang négatif**
- A 15 mois pas de progression

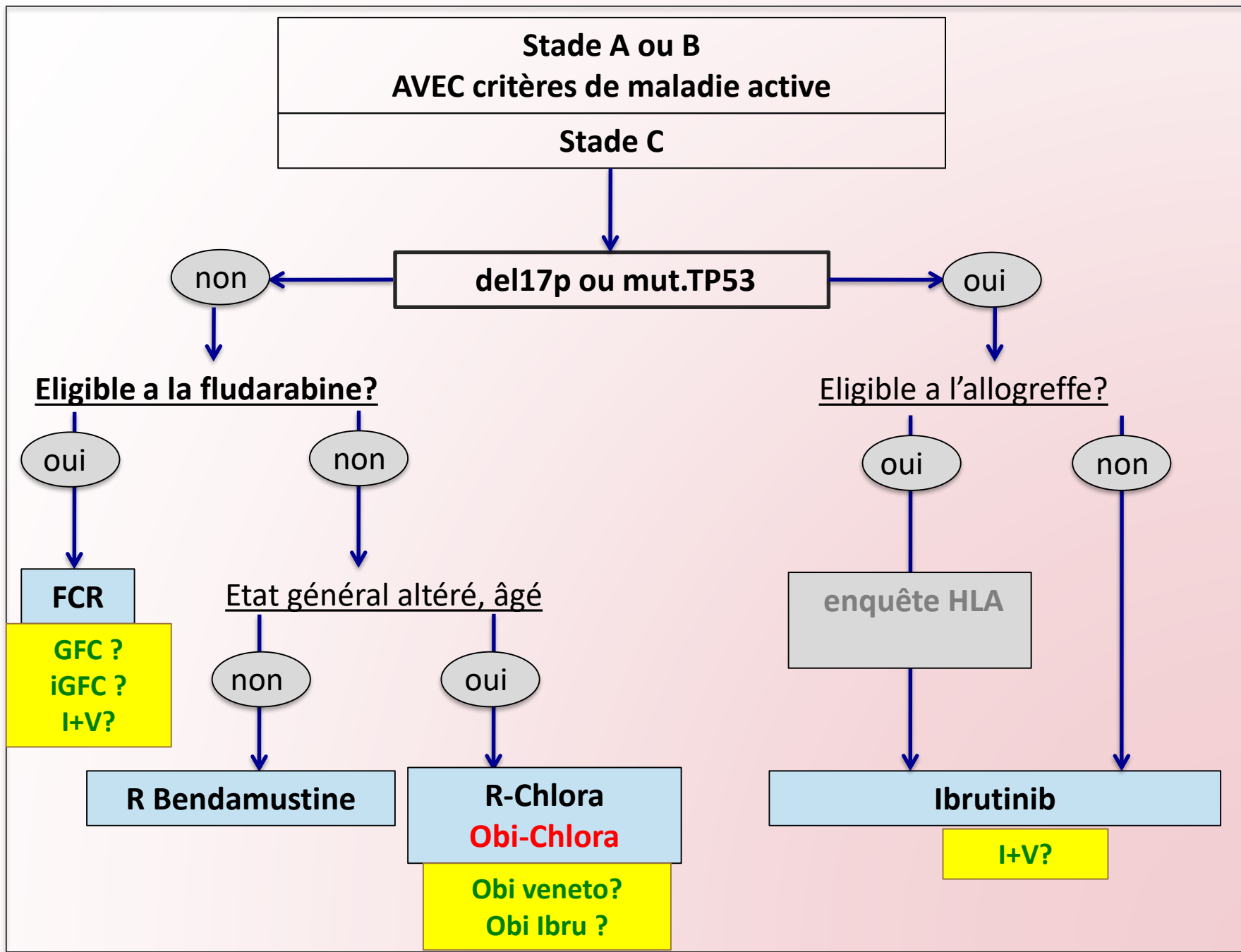
G Clb. X 6
Clb x 6

G Veneto X 6
Veneto x 6

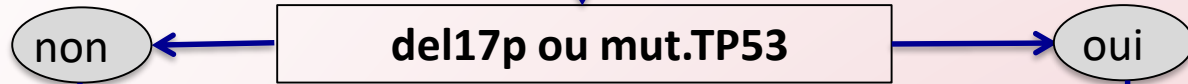
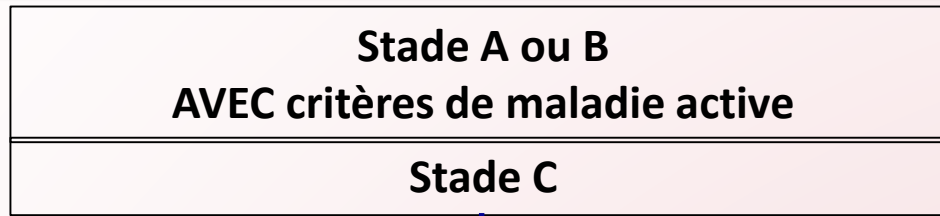
LLC première ligne



LLC première ligne



LLC à la rechute



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

Rechute post iBCR



ou

Reprise ttt de
1^è ligne

iBCR (Ibrutinib)

Venetoclax

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

ASH
2017

- Ibrutinib AMM (sept 2014) :

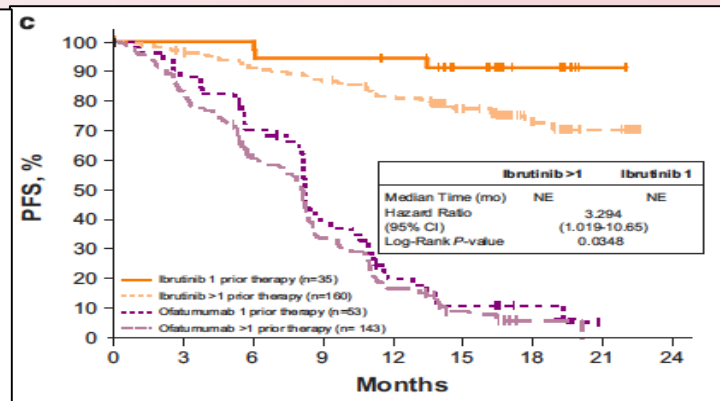
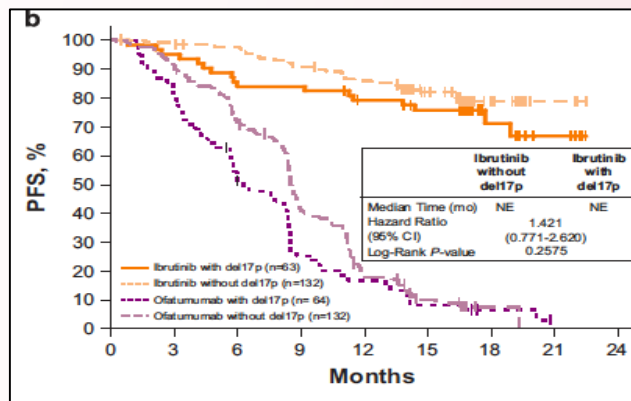
*En monothérapie ou en association à R Benda chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur.

– 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 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

- PFS et OS estimée **12 mois : 72%** et 90%

*Jones,
Blood 2016*

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

ASH
2017

• Venetoclax AMM : (Déc. 2016)

- * LLC 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

- PFS et OS estimée 12 mois : 72% et 90%

*Jones,
Blood 2016*

• Venetoclax post Ibrutinib (bras A) : actualisation

– N=91, 4 lignes, 47% del17p, Suivi 14 mois.

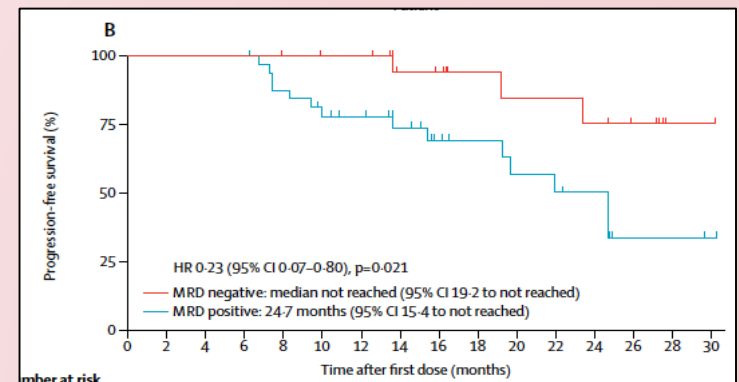
– **ORR inv 65% (5% de RC)**

– **PFS médiane 24,7 mois**

– Sous groupes, Impact :

- Del 17p. : NON; MRD : OUI

Jones, Lancet Oncol, Jan 2018



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

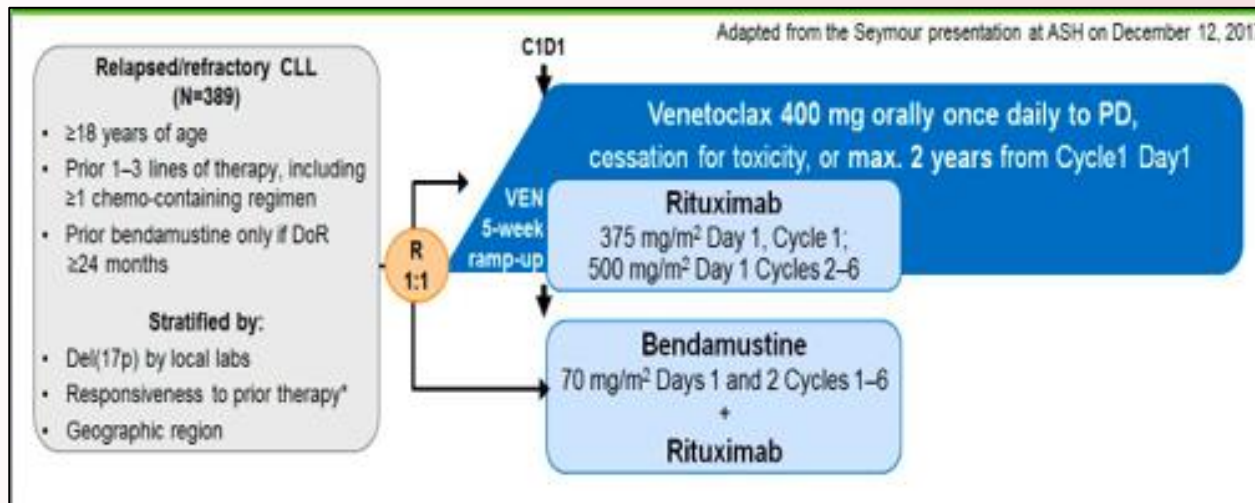
Fit

Unfit

ASH
2017

- 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

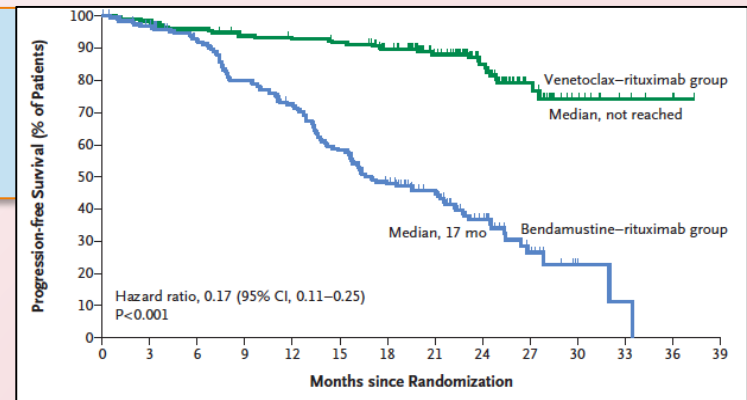
Unfit

ASH
2017

- Venetoclax + Rituximab? MURANO

- Efficacité, **invPFS à 2 ans :**

- **85%** vs 36%, $p < 0,001$



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

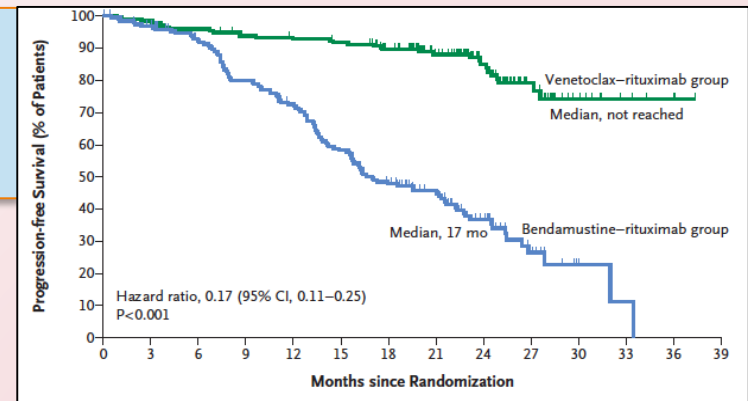
Unfit



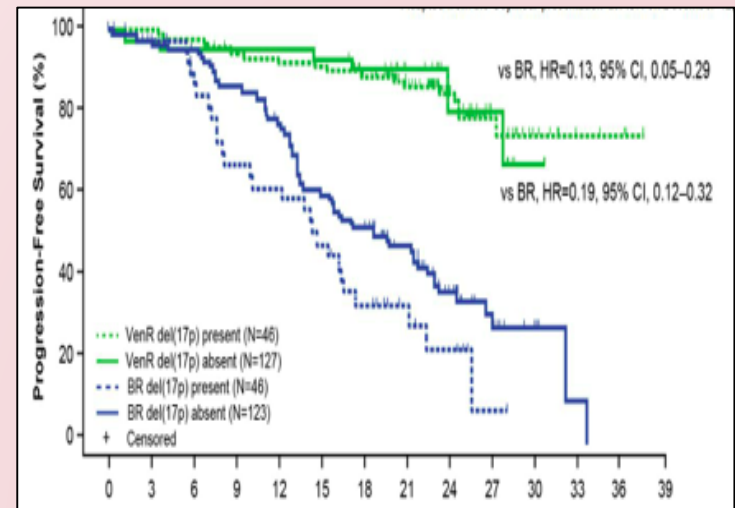
Venetoclax + Rituximab? MURANO

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	Comparison	
		n	Median (Months)	n	Median (Months)			Venetoclax + Rituximab Better	Bendamustine + Rituximab Better
Number of prior therapies									
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)	+	
Refractory vs. relapse to most recent prior therapy									
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)	+	
del(17p) status*									
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)	+	
TP53 mutational status*									
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)	+	
Baseline IGHV mutational status*									
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)	+	



Seymour, NEJM, Mars 2018

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

ASCO
2018

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

R Venetoclax
121/194 (62%)

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

Première Ligne

PAS Del.17p / Mut TP53

Fit

ASCO
2018

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

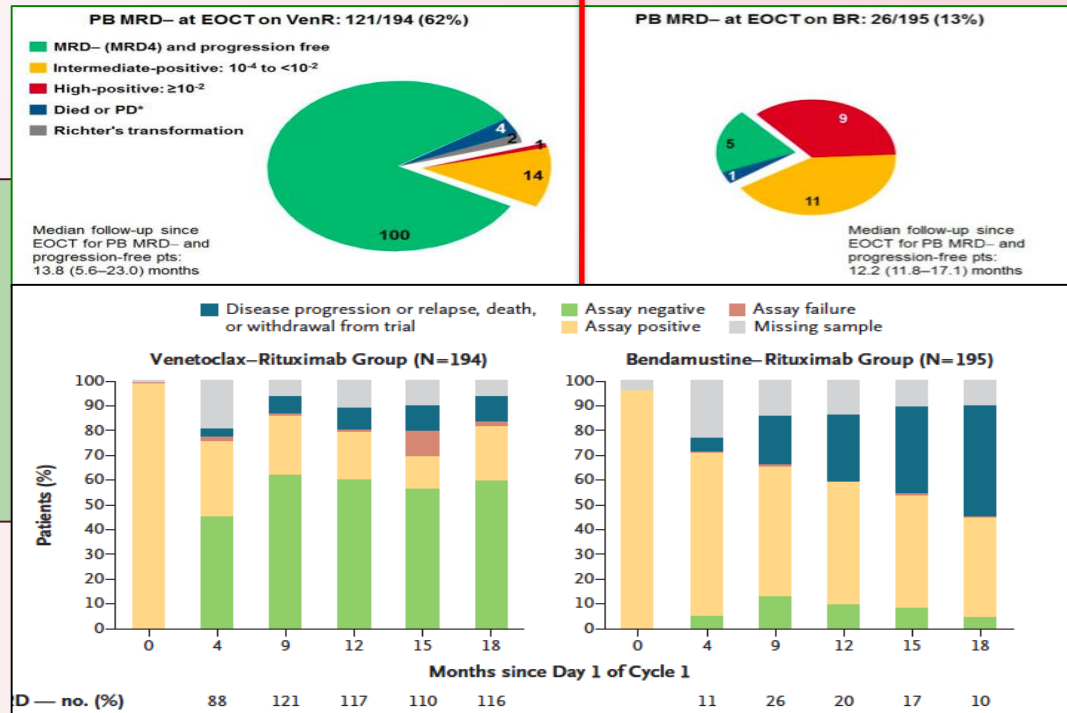


• Venetoclax + Rituximab? MURANO

- 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

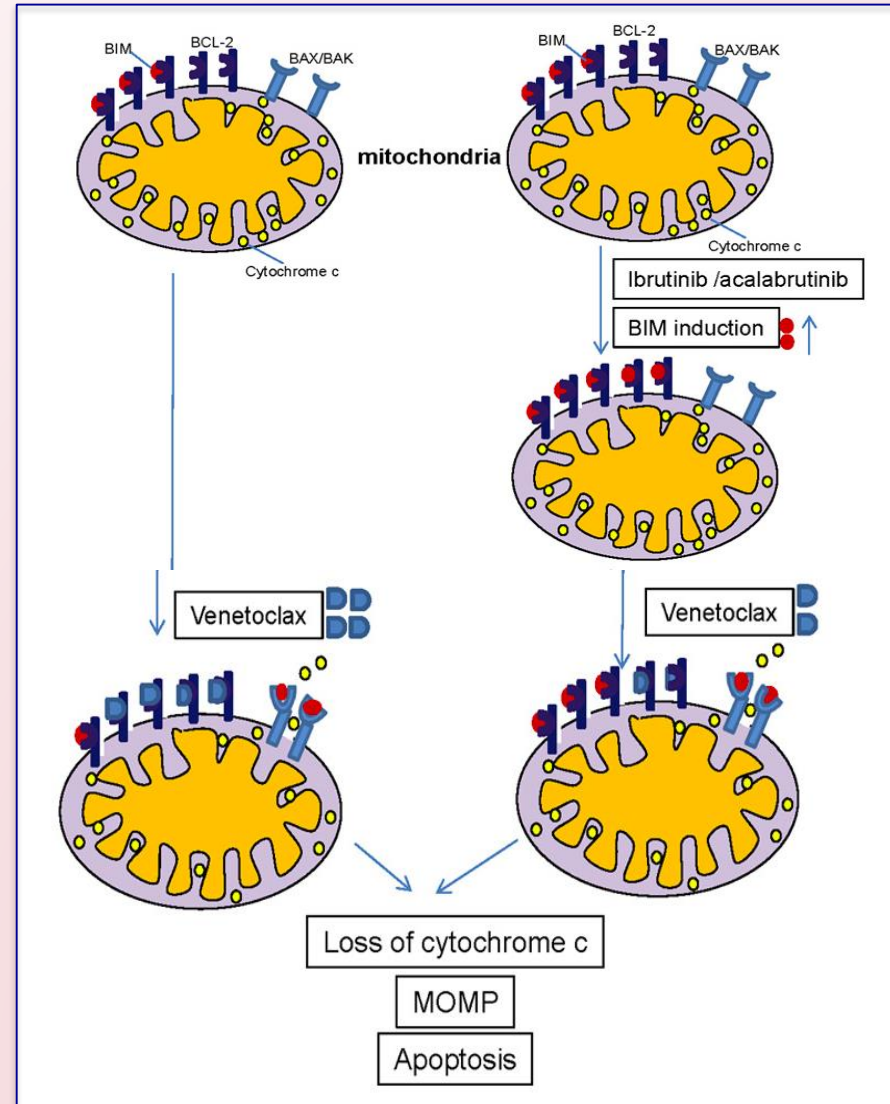
Unfit

- Venetoclax + Ibrutinib ?

- Ibrutinib :

- Diminue MCL1
- Surexp de BIM

→ Potentialise le vénétoclax



Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

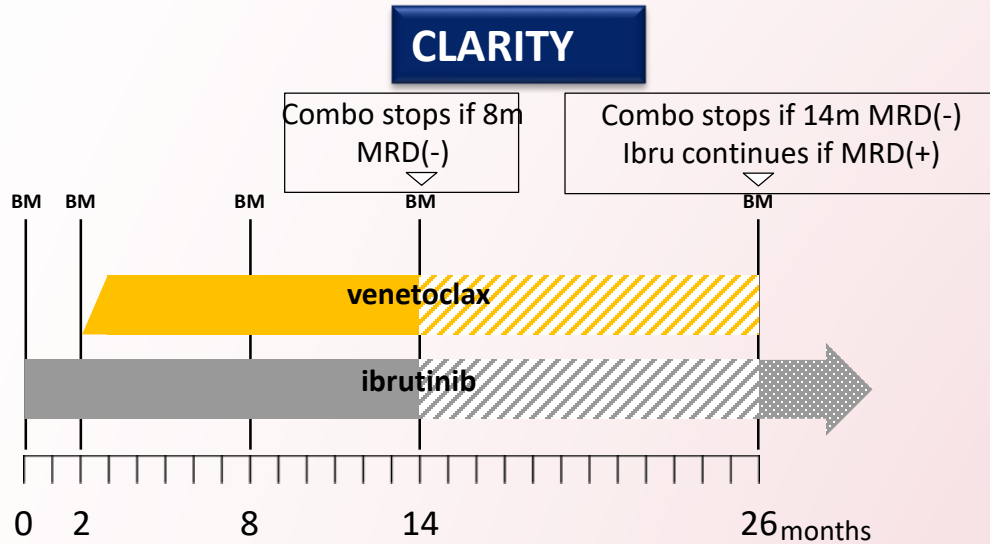
Fit

Unfit

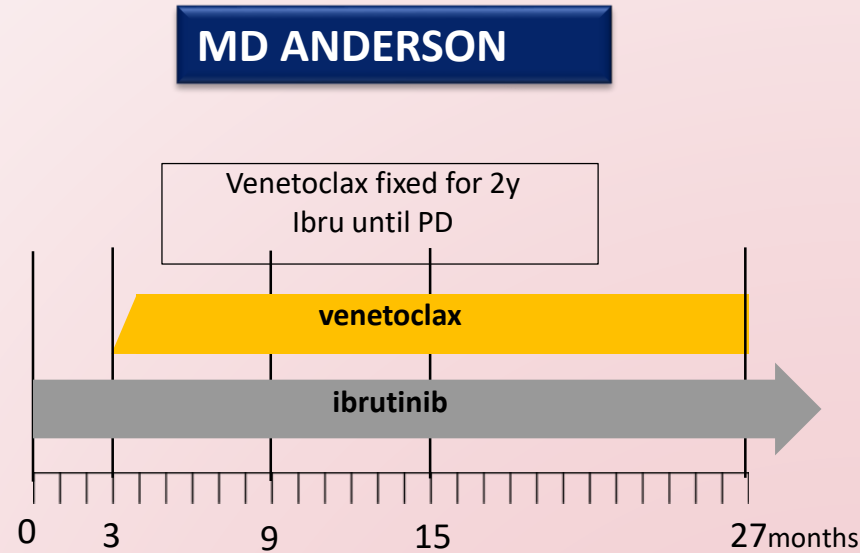


Venetoclax + Ibrutinib ? Deux études phase 2

CLARITY



MD ANDERSON



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

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

Del.17p / Mut TP53

Fit

Unfit

ASH
2017

• Venetoclax + Ibrutinib ? Deux études phase 2

CLARITY

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

Hilmen, ASH 2017

Jain, ASH 2017

Première Ligne

Rechute

PAS Del.17p / Mut TP53

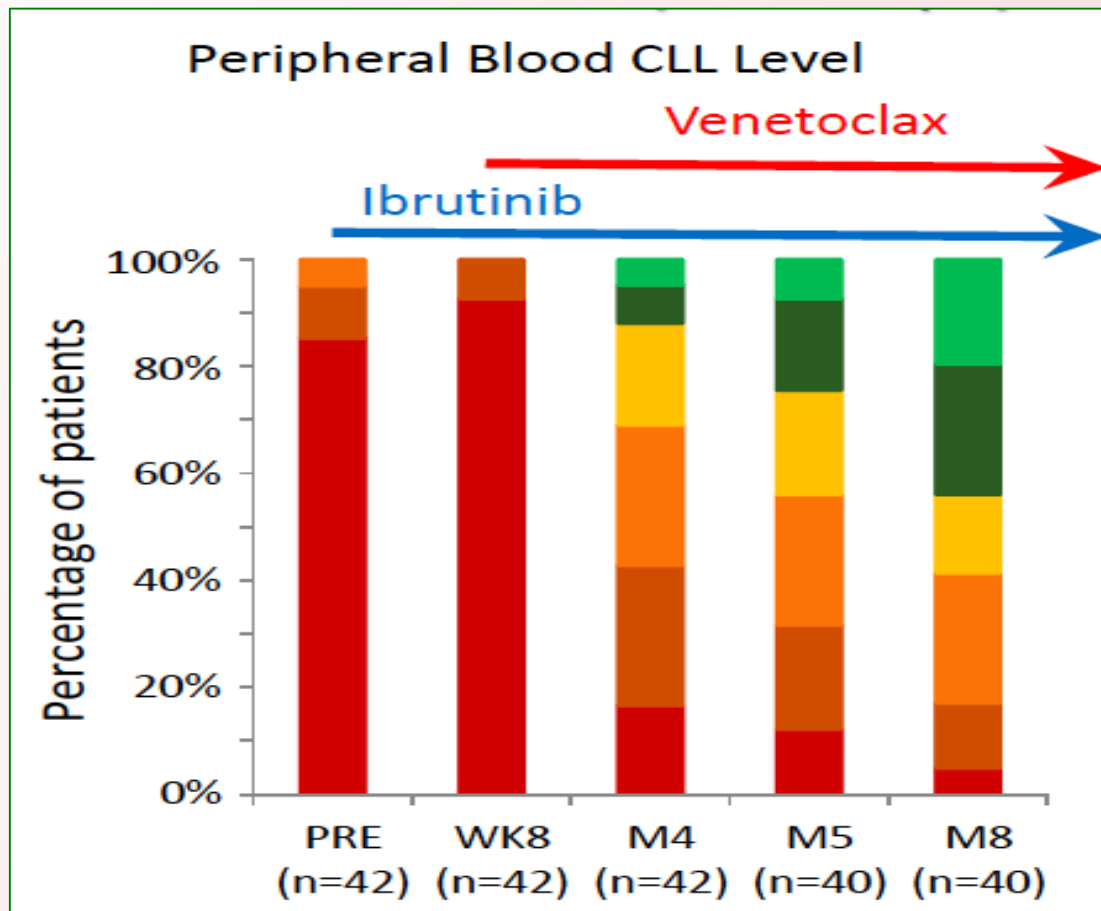
Del.17p / Mut TP53

Fit

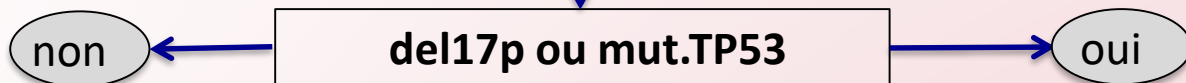
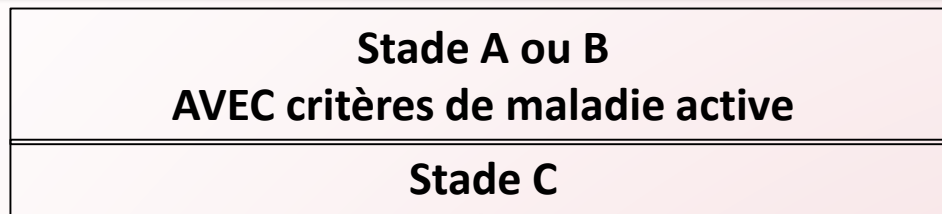
Unfit

ASH
2017

- Venetoclax + Ibrutinib ? Clarity, MRD

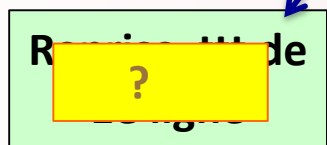


LLC à la rechute

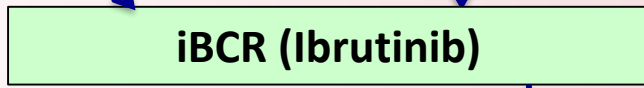


Rechute tardive // ichimio
(plus de 36 mois)?

Rechute post iBCR

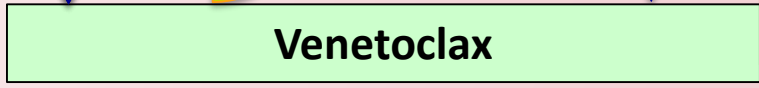


ou



PFS 24m : 74%

FCR :
PFS 24m : 50%



Durée ?



Pour bientôt...

ASH
2018

