



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE REIMS



## Algorithmes de traitement de la LLC

### Recommandations du FILO

**Anne QUINQUENEL**

Service d'Hématologie clinique  
CHU de Reims

EA 7509 IRMAIC

Immunorégulation dans les Maladies Auto-immunes, Inflammatoires et le Cancer  
Université Reims Champagne-Ardenne

Dijon

Septembre 2023



- **Honoraires**

Abbvie, AstraZeneca, Janssen, Roche

- **Advisory boards**

Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Janssen

- **Congrès**

Abbvie, AstraZeneca, Janssen

- **Recherche**

Beigene



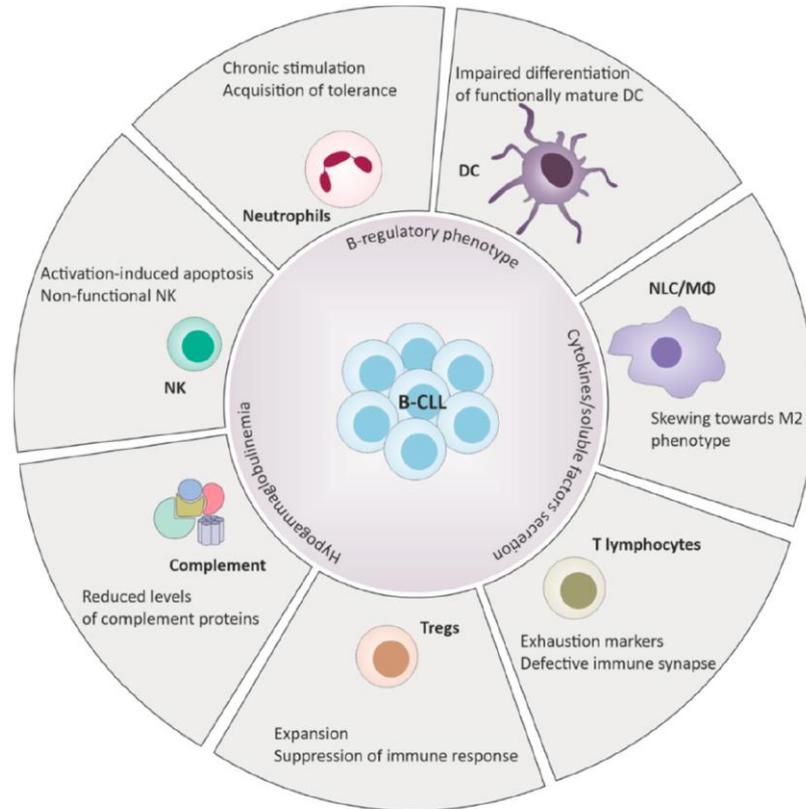
CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE REIMS



# Focus sur le risque infectieux



# Déficit immunitaire dans la LLC



- Mécanismes multiples
- Atteinte système immunitaire
  - Adaptatif
    - Humoral
    - Cellulaire
  - Inné

# Leucémie lymphoïde chronique | Hypogammaglobulinémie

## ■ Au diagnostic

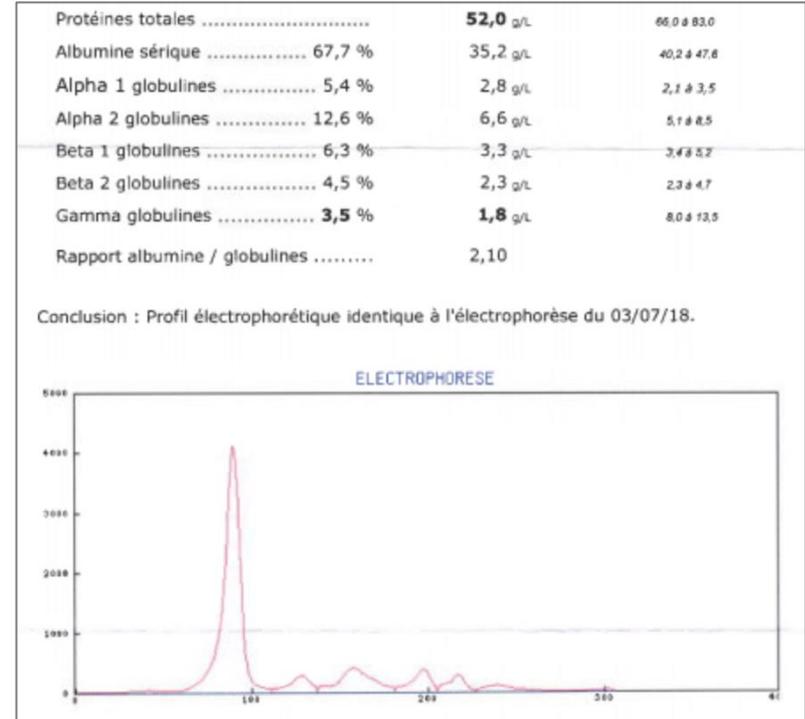
- 20% environ
- Association à un stade avancé
- Association à une survie plus courte ?

## ■ Au cours du suivi

- + 11% des patients à 5 ans
- + 23 % à 10 ans

## ■ Pas une indication de ttt spécifique

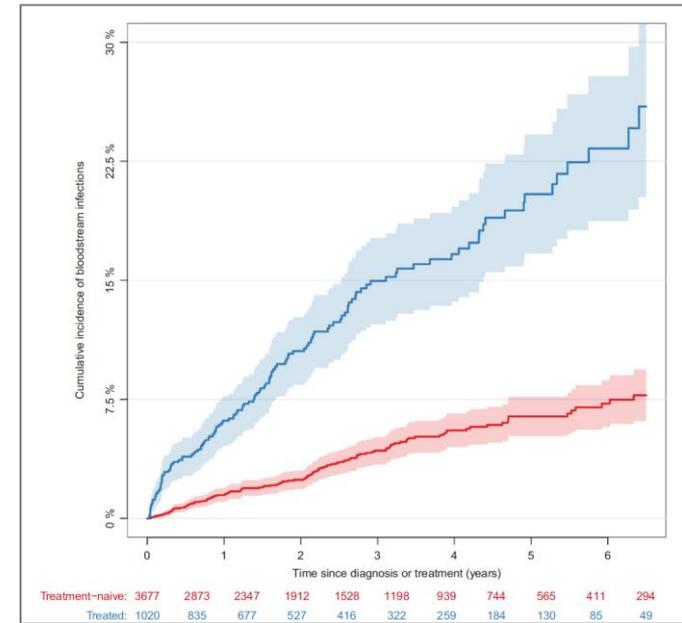
## ■ Mécanismes physiopathologiques non clairement élucidés



# Leucémie lymphoïde chronique | Bactériémies

- Cohorte danoise
- Incidence accrue des septicémies
- Prévalence élevée des septicémies à pneumocoque

Age group	Status	Person-years	Number of bloodstream infections	Incidence rate	Expected number of bloodstream infections	SIR (95% CI)
<41	TN	32.4	0	0	0	0 (0–1301.7)
41–60	TN	1681.9	13	7.7	0.6	21.8 (11.6–37.3)
61–80	TN	6153.1	100	16.3	8.2	12.3 (10.0–14.9)
>80	TN	1608.5	34	21.1	3.9	8.8 (6.1–12.3)
<41	Treated	38.1	0	0	0	0 (0–1106.6)
41–60	Treated	482.2	9	18.7	0.2	52.7 (24.1–100.1)
61–80	Treated	1740.4	108	62.1	2.3	46.8 (38.4–56.5)
>80	Treated	446.5	53	118.7	1.1	49.5 (37.1–64.7)



# Déficit immunitaire humoral | Quelles problématiques ?

## ■ Majoration du risque infectieux

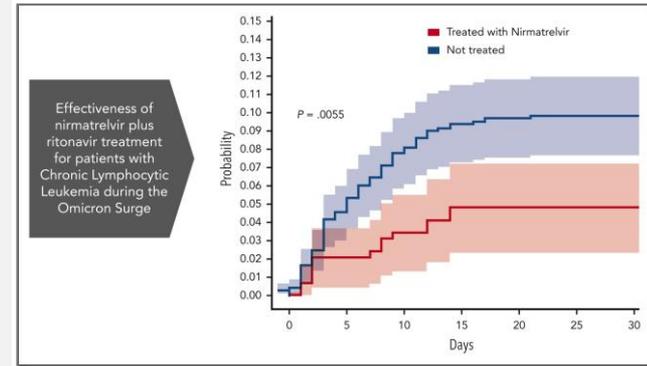
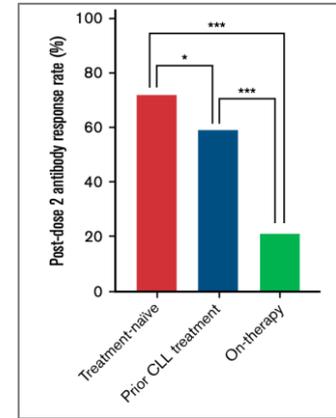
- **Première cause de décès** chez les patients atteints de LLC
- Infections broncho-pulmonaires et ORL à répétition
  - Recherche de **bronchectasies** en cas d'infections à répétition

## ■ Déficit de l'immunité vaccinale humorale

- Indication à une **vaccination dès le diagnostic**
  - Pneumocoque: prevenar 13 puis pneumovax
  - Haemophilus : act-hib
  - Vaccination anti-grippale systématique

## ■ Problématique de l'infection à SARS CoV2

- Sur-risque de **forme grave**
- Déficit de l'immunité induite par la **vaccination**
- Indication à un traitement par **paxlovid** si COVID





CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE REIMS



# Traitement de la 1 ligne

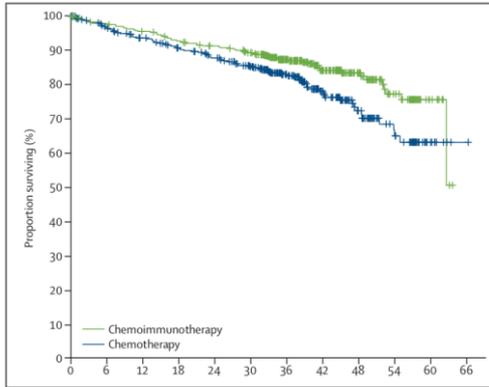


# Bilan pré-thérapeutique | Recommandations du groupe FILO

	obligatoire	recommandé	Non recommandé
<b>B2M</b>	X		
<b>Caryotype</b>		X	
<b>FISH 4 sondes</b>			
- Del 11q	X	X	
- Del13q		X	
- Tri12		X	
- del17p	X		
<b>Statut mutationnel IGHV</b>	X		
<b>Mutation TP53</b> (NGS > Sanger)	X		
<b>NGS ciblé</b> (NOTCH, SF3B1, BIRC3, ATM...)			essais cliniques
<b>TDM TAP</b>		X	

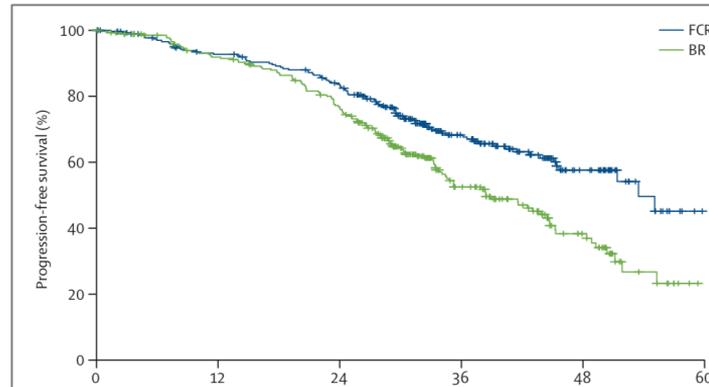
# Les blockbusters de l'immunochimiothérapie

## FCR



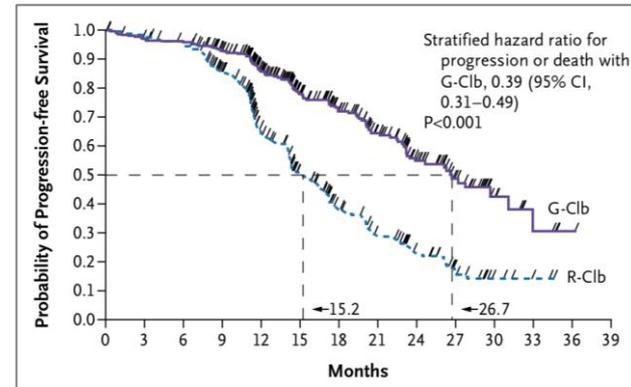
- CLL8 → FCR vs FC
- Gain de SG dans le bras FCR
- Médiane SSP 51,8 mois bras FCR

## BR



- CLL10 → FCR vs BR
  - Non infériorité
  - Med SSP 55,2 vs 41,7 mois
- MABLE → BR vs R-CLB
  - Med SSP 39,6 vs 29,9 mois

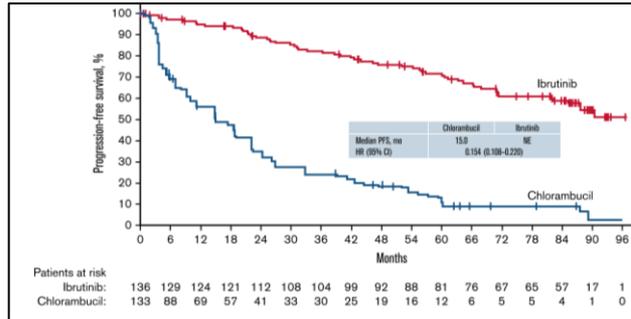
## G-CLB



- CLL11 → G-CLB vs R-CLB vs CLB
  - Med SSP G-CLB 26,7 mois
  - vs 15,2 mois R-CLB
  - et 11 mois CLB
- Gain SG en faveur G-CLB (EHA 2018)

# Première ligne : inhibiteurs de BTK

## Ibrutinib

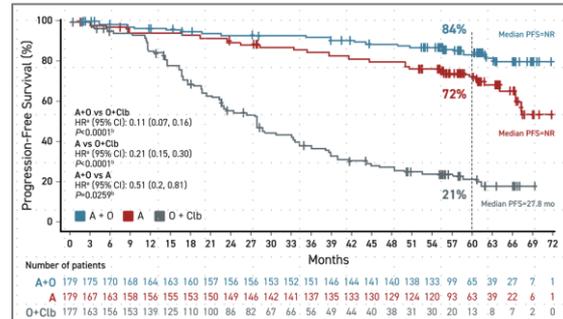


### ESSAI RESONATE 2 : suivi à 8 ans

Ibru vs CLB (patients > 65 ans)

SSP à 7 ans : 59% dans le bras ibrutinib

## Acalabrutinib



### ESSAI ELEVATE TN: suivi median 58,2 mois

Acala vs Acala + O vs O-CLB

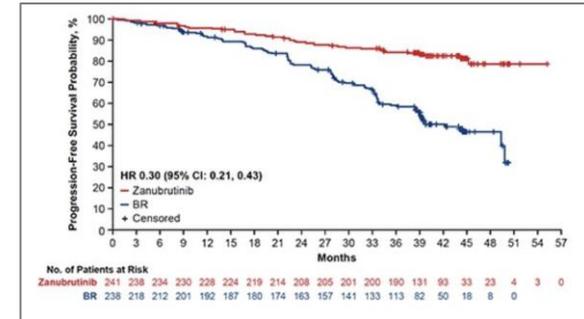
SSP à 5 ans (estimation) :

84,9 % dans le bras acala + O

72% dans le bras acalabrutinib

21% dans le bras O-CLB

## Zanubrutinib



### ESSAI SEQUOIA : suivi median 43,7 mois

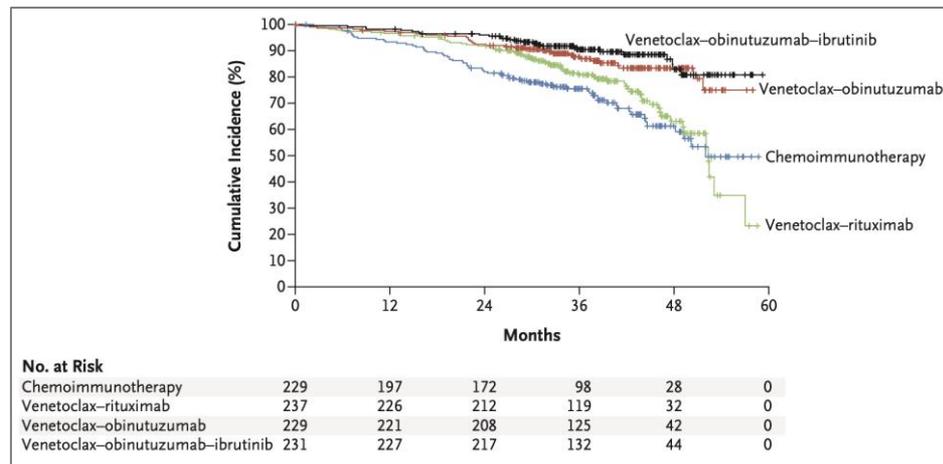
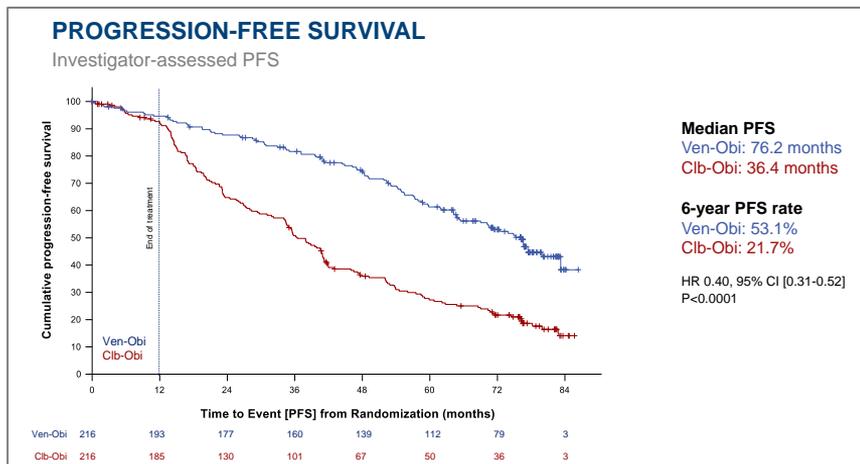
Zanu vs BR (del17p → zanu)

SSP estimée à 42 mois :

82,4% dans le bras zanubrutinib

SSP médiane 42,2 mois dans le bras BR

# Première ligne : obinutuzumab et venetoclax



## ESSAI CLL14 : suivi median 76,4 mois

Ven + G (Ven pour 1 an) vs CLB-G

SSP médiane 76.2 vs 36.4 mois

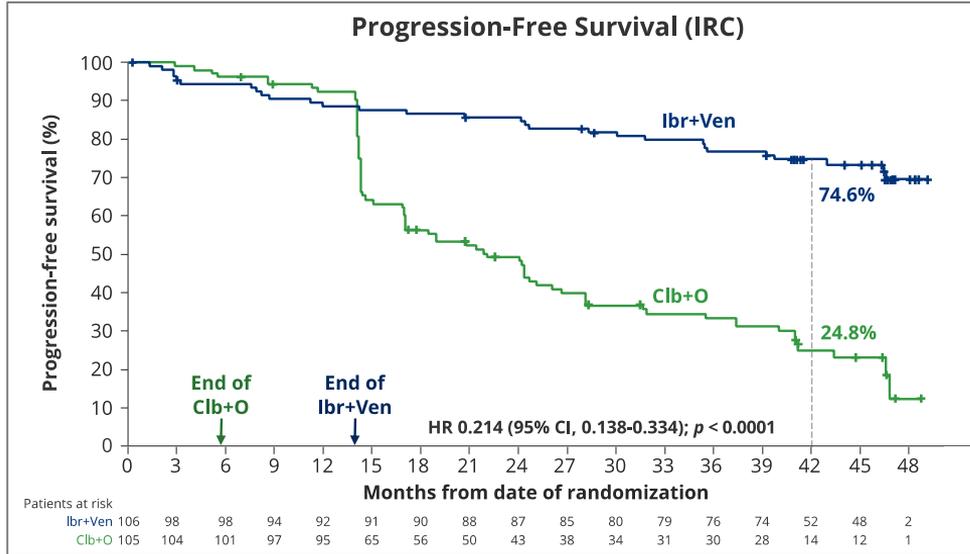
## CLL 13 GAIA TRIAL : suivi median 3 ans

ICT (FCR < 65 yo, BR > 65 yo) vs RV vs GV vs GIVE

SSP estimée à 3 ans : 75.5% vs 80.8% vs 87.7% vs 90.5%

uMRD4 à M15 52% vs 57% vs 86.5% vs 92.2%

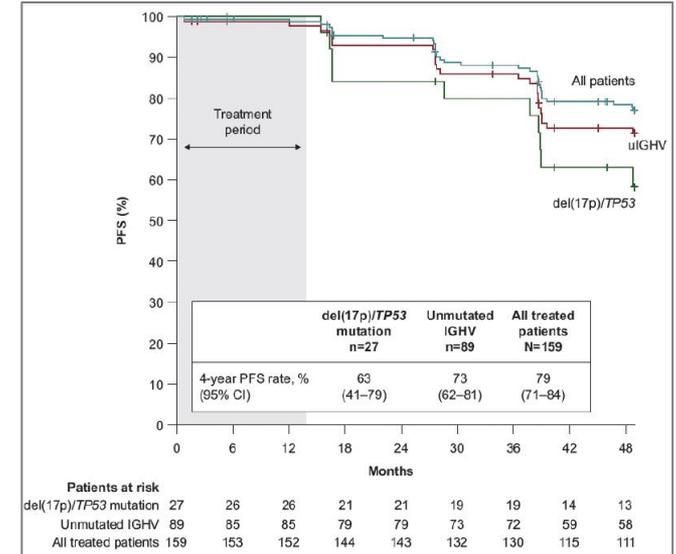
# Première ligne : ibrutinib et venetoclax



**ESSAI GLOW : suivi median 46 mois**

Ven + I (1 an après 3 mois ibrut) vs CLB-G

SSP estimée à 4 ans : 74.6% vs 24.8%



**CAPTIVATE FD: 4-yr follow-up**

Phase 2 trial, Ven + I (1 an après 3 mois ibrut)

SSP estimée à 4 ans : 79%

# Facteurs prédictifs et thérapies ciblées

Pas d'essai dédié à l'analyse des facteurs pronostiques



Difficultés pour atteindre la puissance nécessaire

Uniquement des analyses "post-hoc"

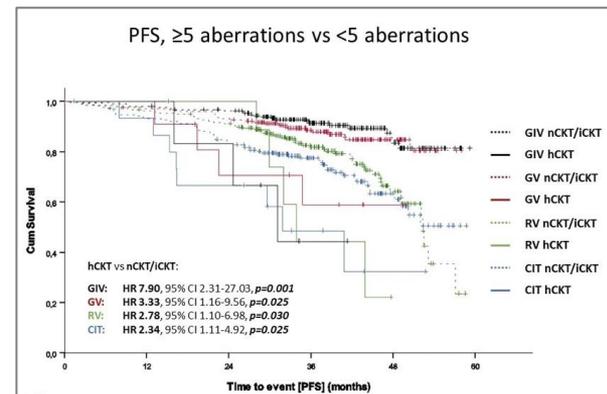
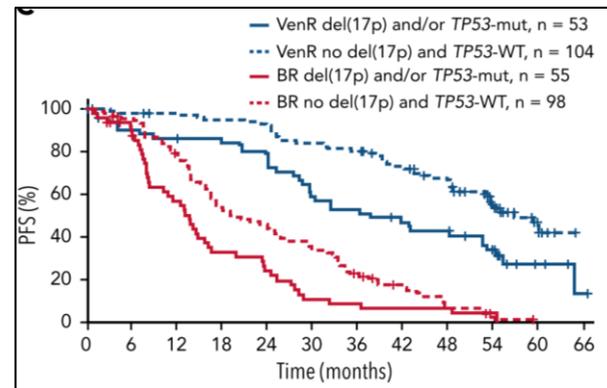
	BTK inhibitors (ibrutinib)	Obinutuzumab + Venetoclax	Rituximab + Venetoclax	Ibrutinib + Venetoclax
IGHV status	✗	● (CLL13 and 14)	●	?
TP53 alteration	●	● (CLL14)	●	?
Complex keryotype	●	● (> 5, CLL13)	● (> 5, CLL13)	?

● Multivariate analysis

● Univariate analysis or real life data

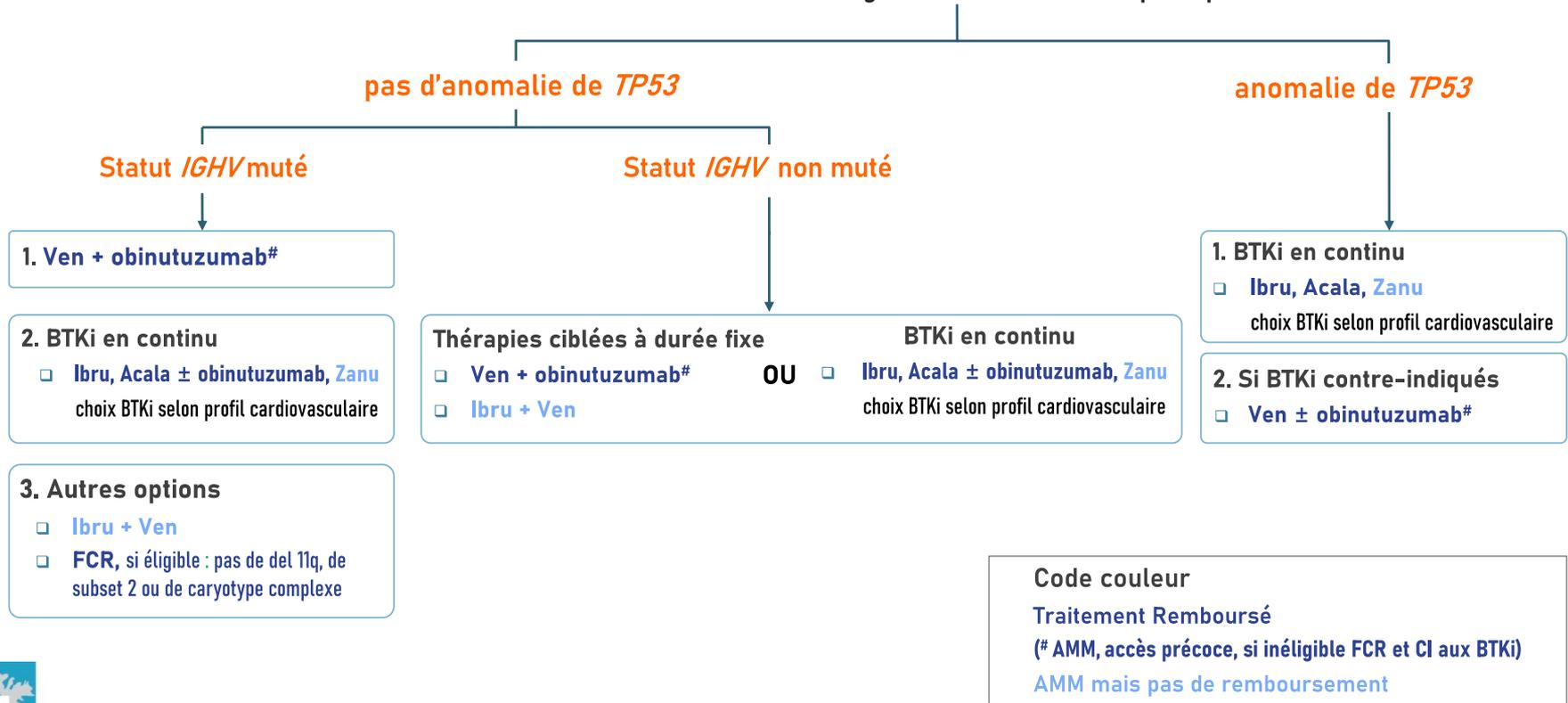
✗ Not predictive

? No mature data available



MARS 2023

## LLC symptomatique (critères iwCLL) En l'absence d'éligibilité à un essai thérapeutique



# CE QU'ON PEUT FAIRE | NE PEUT PAS (ENCORE) FAIRE

## Monothérapie

AMM et remboursement  
Inéligible fludarabine  
Anomalie *TP53*

ibrutinib

+ rituximab

AMM et remboursement  
Eligible fludarabine  
(*Quel intérêt du R ?*)

vénétoclax

ibrutinib + vénétoclax

Eligible ou non fludarabine  
AMM européenne  
ASMR4

## Monothérapie

AMM pas de  
remboursement  
Anomalie *TP53* et  
inéligible iBTK

+ obinutuzumab

AMM et remboursement  
Inéligible fludarabine ou  
anomalie *TP53*

Eligible fludarabine  
AMM non évalué Ct

acalabrutinib

## Monothérapie

Post-ATU  
Inéligible fludarabine  
sans anomalie *TP53*  
Indication iBTK CI à l'Ibru

+ obinutuzumab

Post-ATU  
Inéligible fludarabine  
sans anomalie *TP53*

zanubrutinib

Inéligible fludarabine  
ou anomalie *TP53*  
AMM européenne  
ASMR4



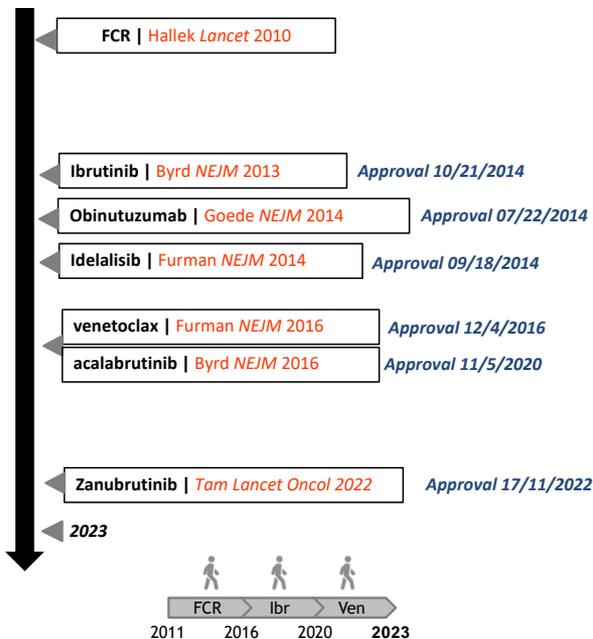
CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE REIMS



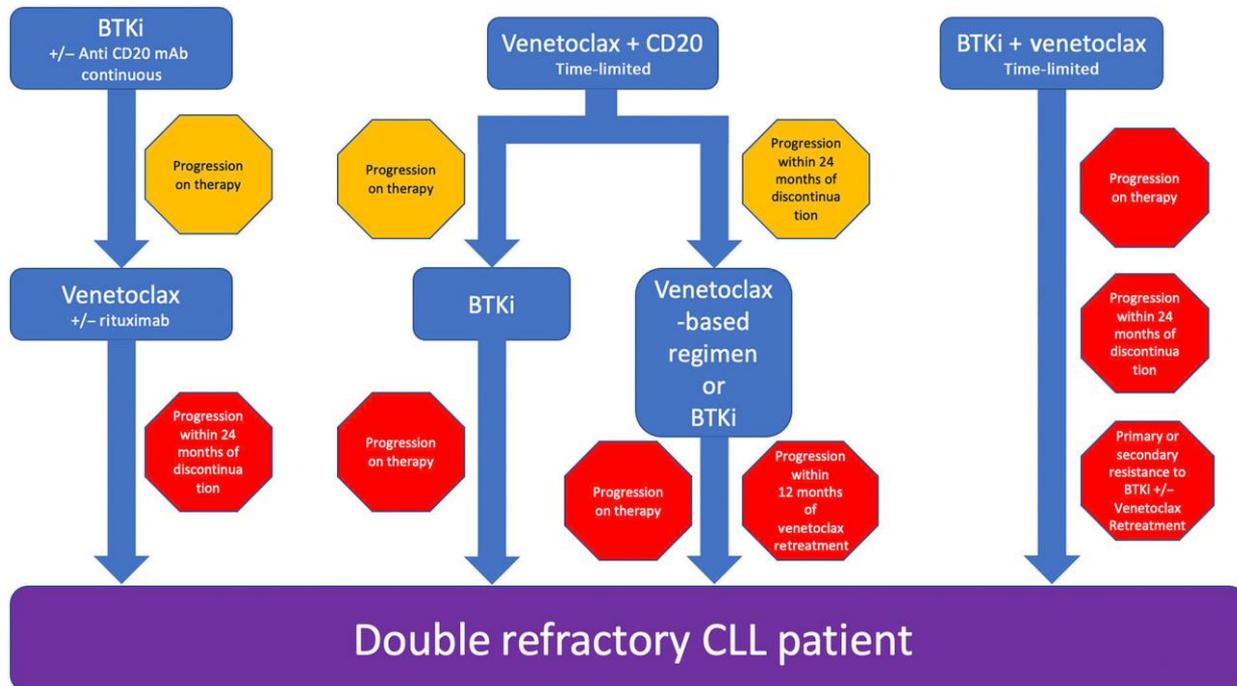
# Traitement de la rechute



# Pts exposés iBTK/iBCL2 | une population émergente & hétérogène



double-exposed

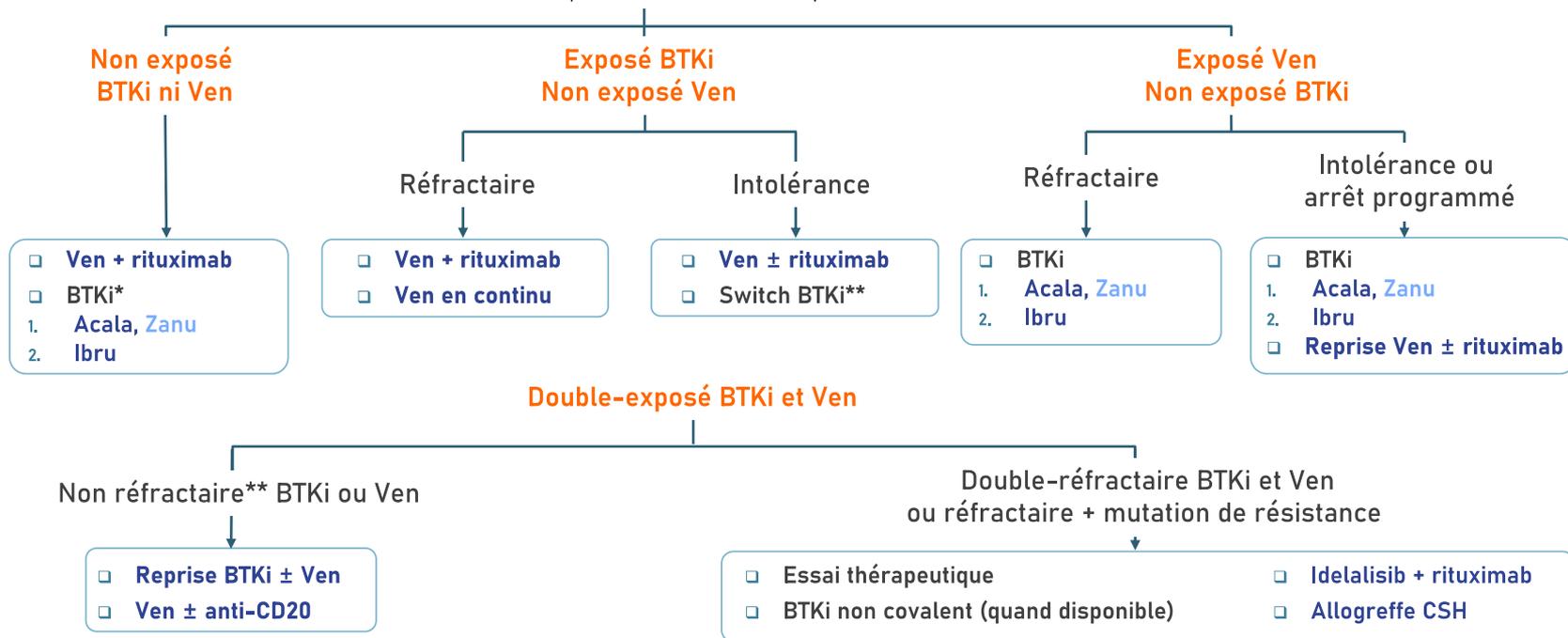


\*Of note, while not included in the figure patients may have been treated with chemoimmunotherapy (CIT) in earlier lines of therapy or in between targeted therapies and this would not affect the proposed definition of double refractory CLL.

## rechute symptomatique (en l'absence d'éligibilité à un essai clinique)

MARS 2023

Évaluation biologique (*TP53* ± recherche mutations de résistance)  
+ si suspicion Richter : TEP + biopsie



\* Préférentiellement si anomalie de *TP53*

\*\* Faire une recherche de mutation de résistance



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE REIMS



# Prise en charge pluridisciplinaire



# Programme AMA | Assistance des malades ambulatoires

**Sécurisation** des soins ambulatoires et éducation thérapeutique

**Dépistage précoce des effets indésirables** des traitements et réponse rapide aux besoins des patients

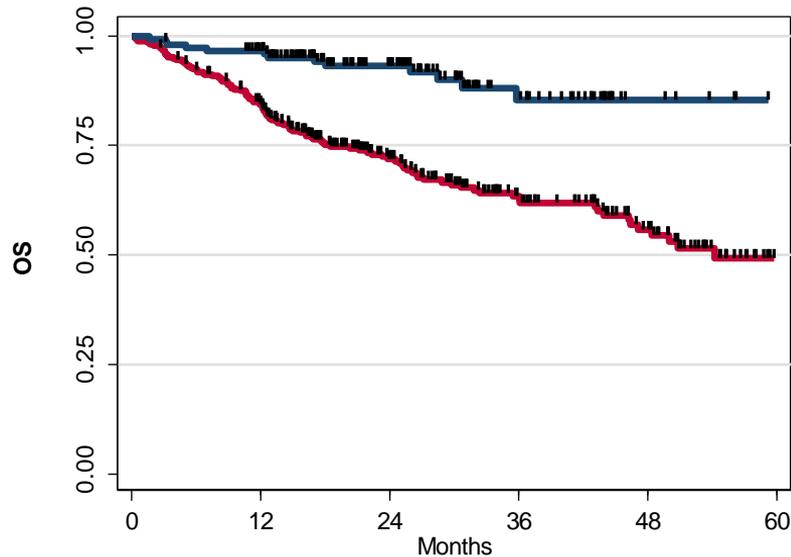
PeC globale du patient avec **dépistage des fragilités**



**Amélioration de la prise en charge des patients âgés et/ou comorbides** atteints d'hémopathies

**Amélioration de l'adhésion et du suivi des traitements, tout en évitant la diminution des doses**

**Renforcement des liens avec les professionnels du domicile** (médecin traitant, IDE libérales, pharmacien, réseaux de soins...)



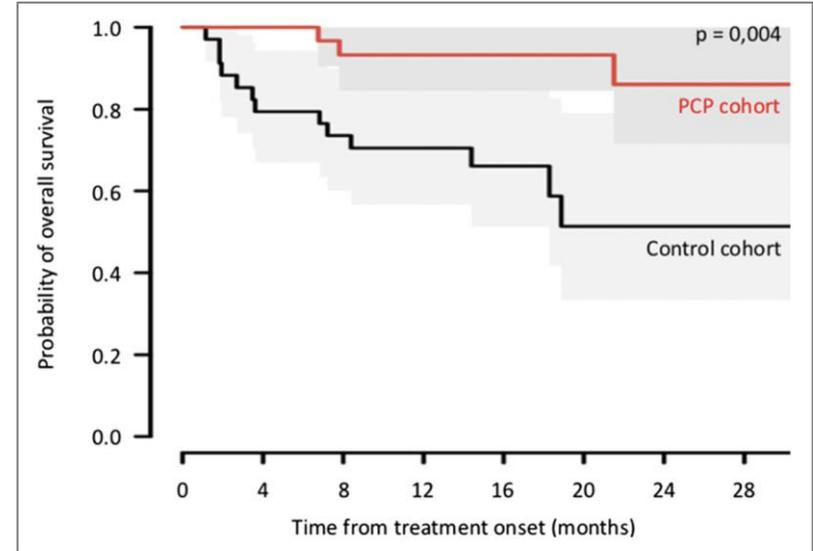
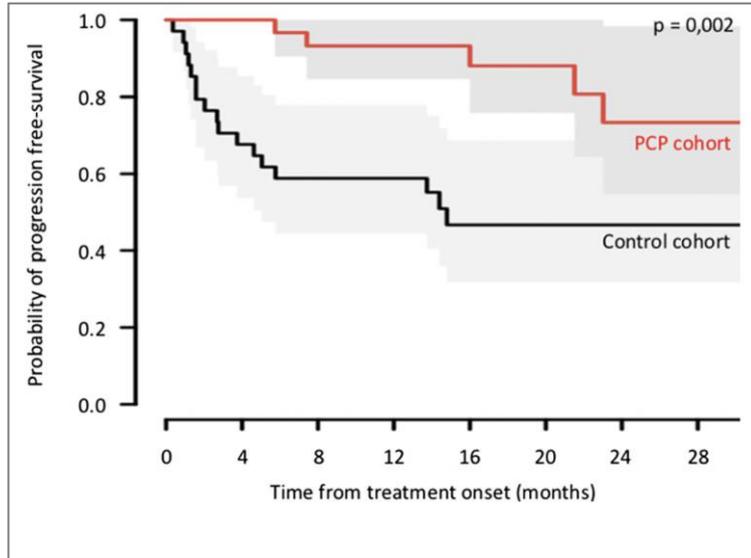
**Meilleure survie globale des pts dans le programme AMA**

Number at risk

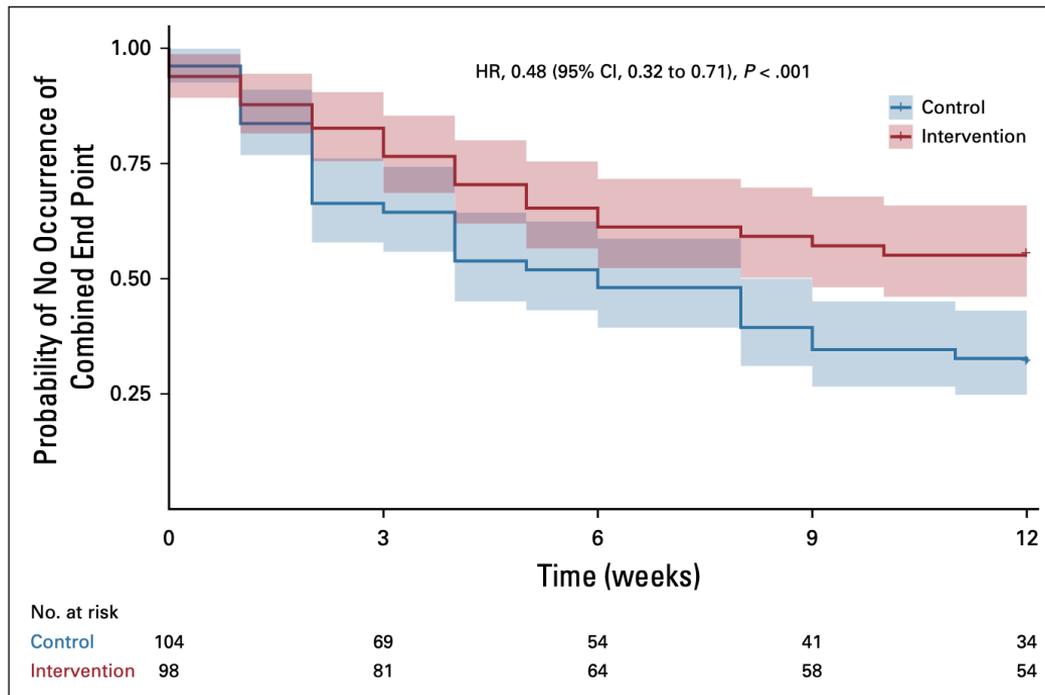
no AMA	331	269	144	85	47	4
AMA	145	133	75	32	7	1



# Suivi pharmaceutique | Patients sous ibrutinib | Etude SLS



Meilleures SSP et SG des pts suivis par des pharmaciens hospitaliers



N=202

Thérapies orales onco et hémato

Objectif principal combiné : événement =

- Effets indésirables graves
- Arrêt de traitement
- Hospitalisation non programmée
- Décès



Objectif principal atteint

- **Prendre en compte le risque infectieux**
- **Traitements désormais fondés quasi uniquement sur les thérapies ciblées**
- **Intérêt majeur du suivi pluridisciplinaire**