

SYMPOSIUM LLC-MW soutenu par Abbvie

Stratégies thérapeutiques de la LLC :

Options en première ligne et séquence de traitement

- *A l'heure des nouvelles stratégies thérapeutiques, la fitness est-elle toujours un critère de choix ?*

Pr Anne Quinquenel

- *Quelles options en deuxième ligne après le choix d'une première ligne à durée fixe ?*

Dr Morgane Nudel

Leucémie lymphoïde chronique

A l'heure des nouvelles stratégies thérapeutiques, le « fitness » est-il toujours un critère de choix ?

Anne QUINQUENEL

Université Reims Champagne-Ardenne
CHU de Reims

Angers
26 septembre 2024



Liens d'intérêt Anne QUINQUENEL

- **Honoraires**

Abbvie, AstraZeneca, Janssen, Roche

- **Advisory boards**

Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Janssen

- **Congrès**

Abbvie, AstraZeneca, Janssen

- **Recherche**

Beigene



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE REIMS



Le « fitness »

Qu'est-ce que le « fitness » ?

Cette notion a t'elle disparu avec l'immunochimiothérapie ?

Les patients des essais « unfit » le sont-ils réellement ?

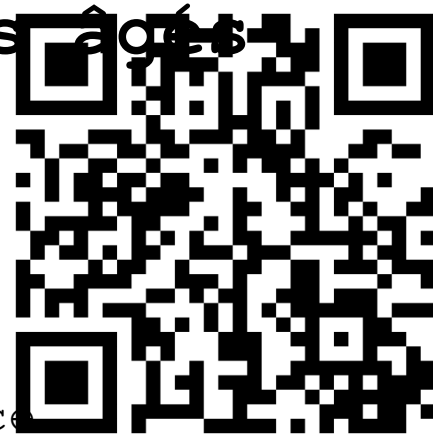
Quelles données « réelles » chez les patients unfit ?

Comment intégrer ces données dans les choix thérapeutiques ?

Question à l'assemblée

Bénéficiez-vous d'une évaluation gériatrique spécifique effectuée par un gériatre pour vos patients âgés atteints de LLC ?

- A/ Systématiquement
- B/ Occasionnellement
- C/ Non, évaluation effectuée par le service
- D/ Non, pas d'évaluation gériatrique spécifique effectuée



Scannez ce QR
code pour répondre
au sondage

Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach

LODOVICO BALDUCCI, MARTINE EXTERMANN

Senior Adult Oncology Program, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida, USA

The CGA allows the practitioner to recognize at least three stages of aging:

- A. People who are functionally independent and without comorbidity, who are candidates for any form of standard cancer treatment, with the possible exception of bone marrow transplant.**
- B. People who are frail (dependence in one or more activities of daily living, three or more comorbid conditions, one or more geriatric syndromes), who are a candidate only for palliative treatment; and**
- C. People in between, who may benefit from some special pharmacological approach, such as reduction in the initial dose of chemotherapy with subsequent dose escalations.**

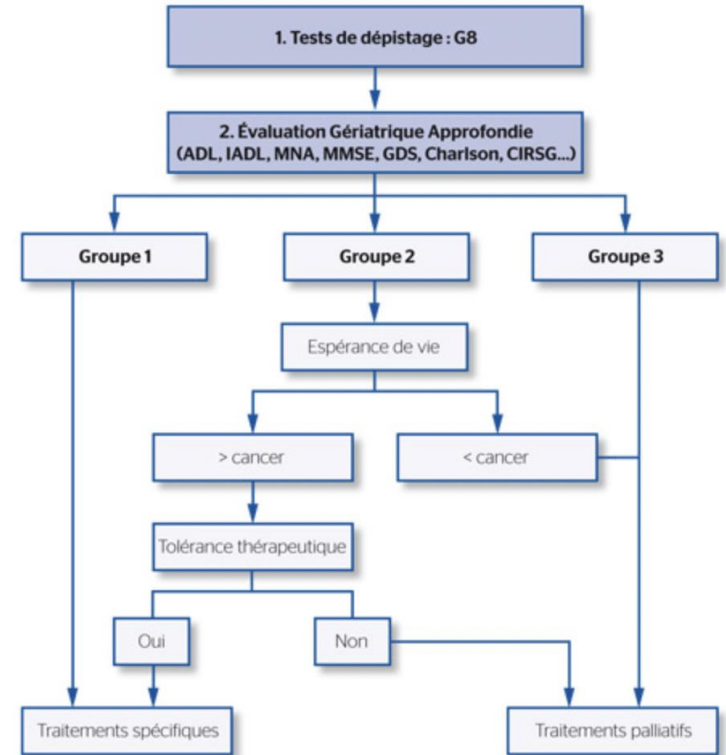
Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach

LODOVICO BALDUCCI, MARTINE EXTERMANN

Senior Adult Oncology Program, H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, Florida, USA

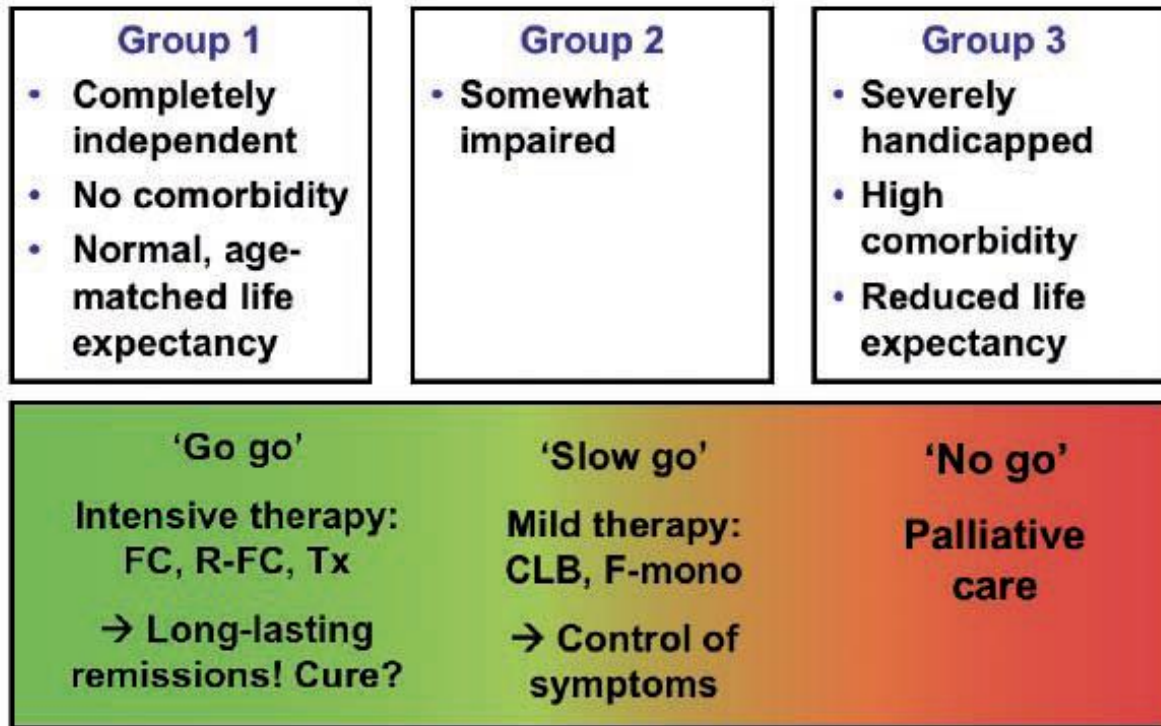
The CGA allows the practitioner to recognize at least three stages of aging:

- A. People who are functionally independent and without comorbidity, who are candidates for any form of standard cancer treatment, with the possible exception of bone marrow transplant.
- B. People who are frail (dependence in one or more activities of daily living, three or more comorbid conditions, one or more geriatric syndromes), who are a candidate only for palliative treatment; and
- C. People in between, who may benefit from some special pharmacological approach, such as reduction in the initial dose of chemotherapy with subsequent dose escalations.

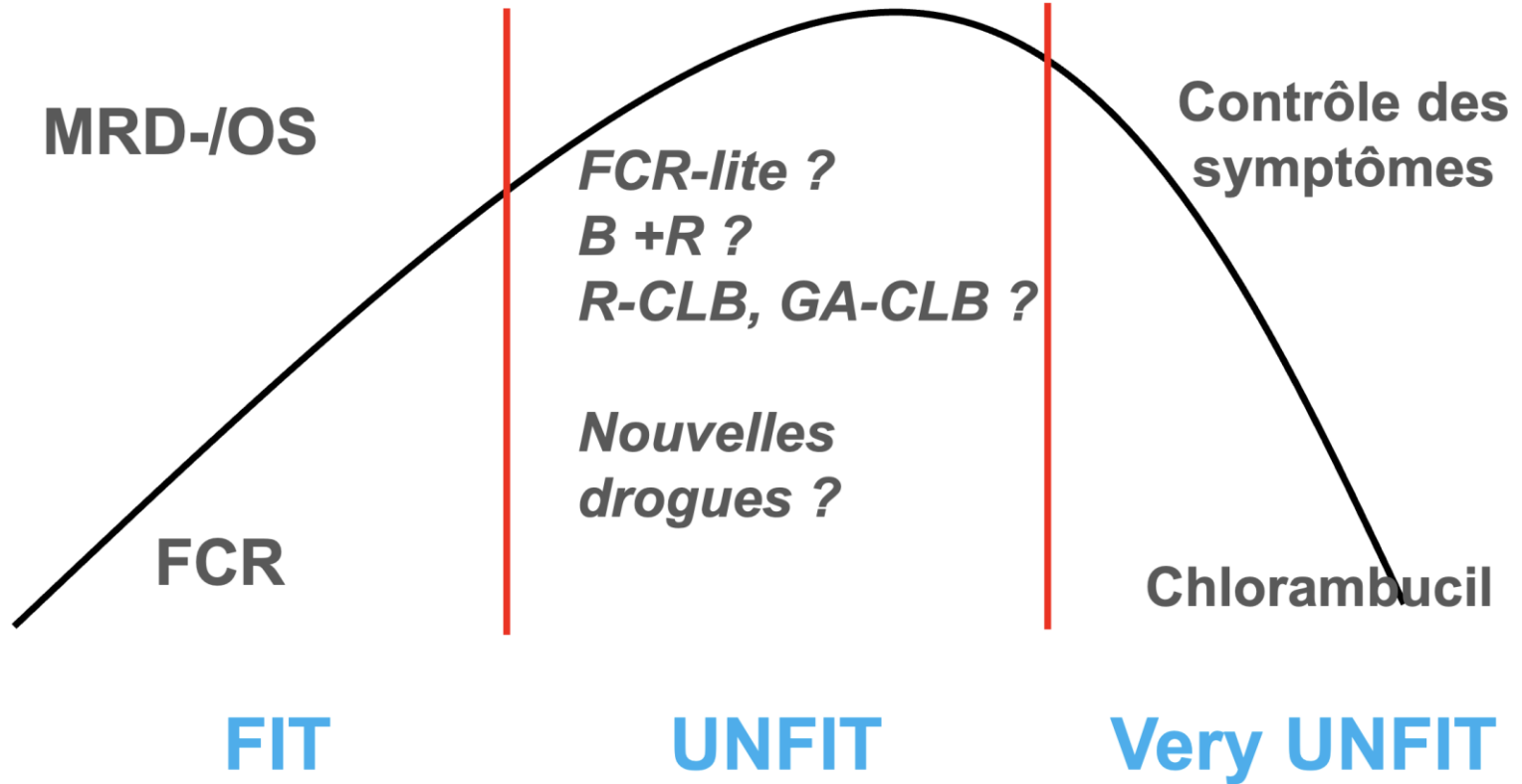


Balducci et al, Oncologist 2000

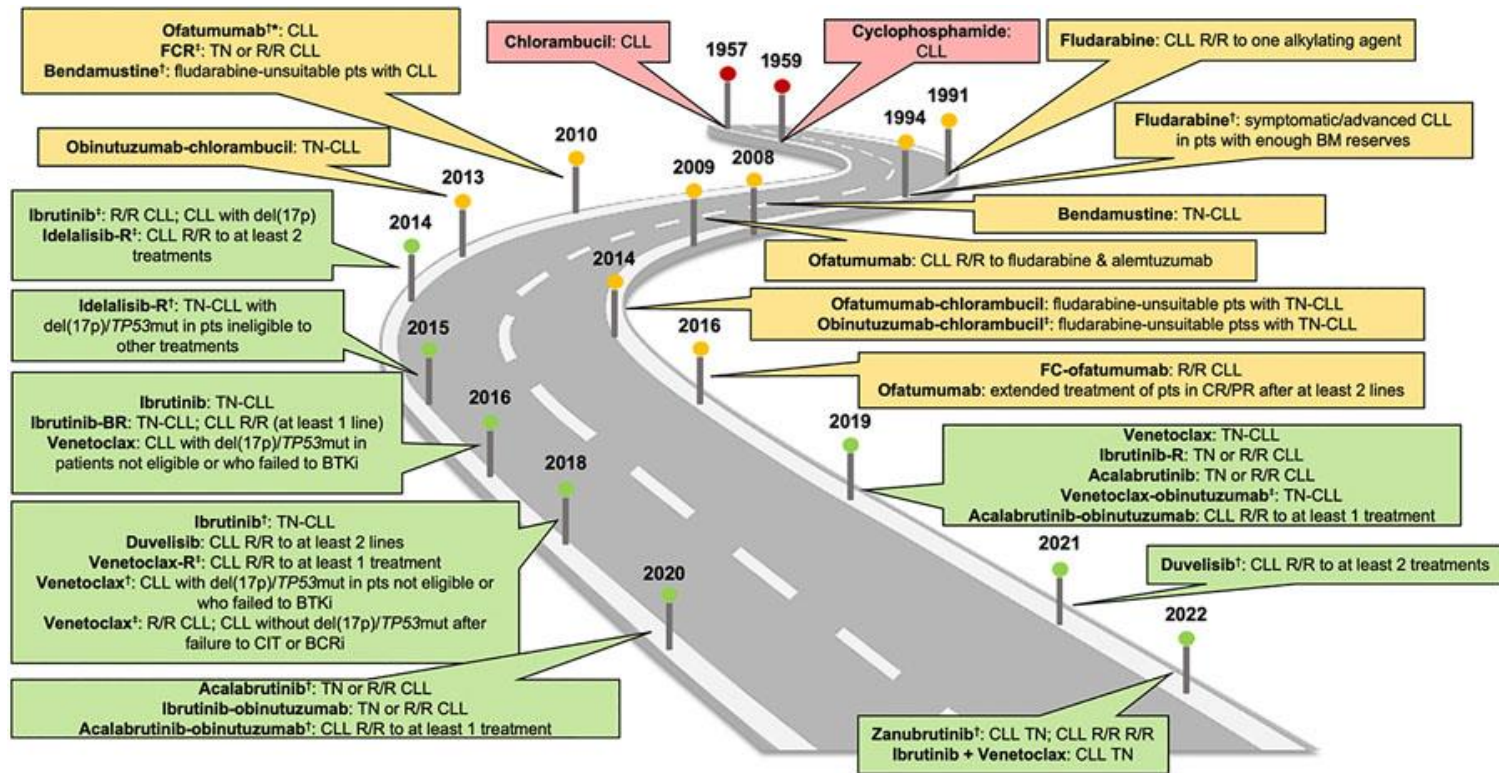
Le concept de « fitness » à l'heure de l'immunochimiothérapie



Le concept de « fitness » à l'heure de l'immunochimiothérapie



Evolution des traitements dans la LLC



Recommandations FILO | algorithme de 1^e ligne

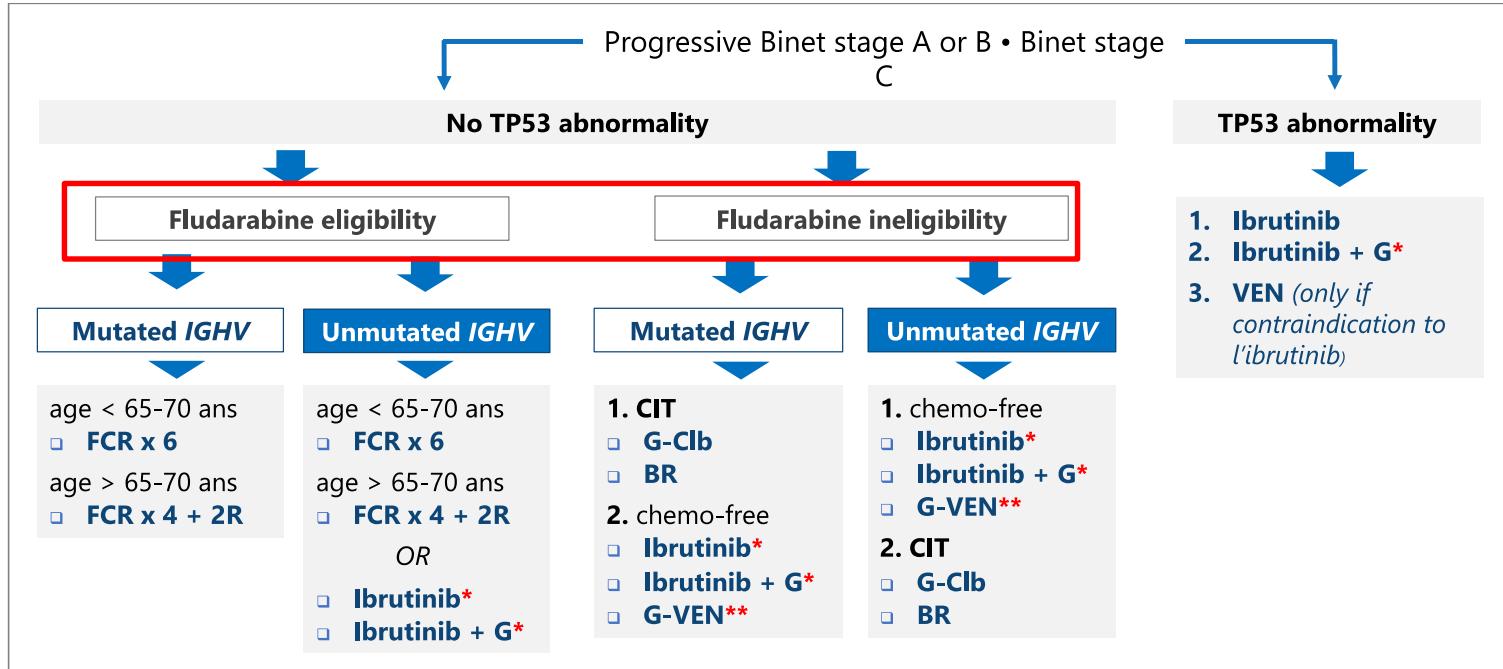


Figure 1. First-line treatment of CLL

FCR: fludarabine, cyclophosphamide and rituximab, R: rituximab, G: obinutuzumab, CIT: chemoimmunotherapy, Clb: chlorambucil, BR: bendamustine and rituximab, VEN: venetoclax.

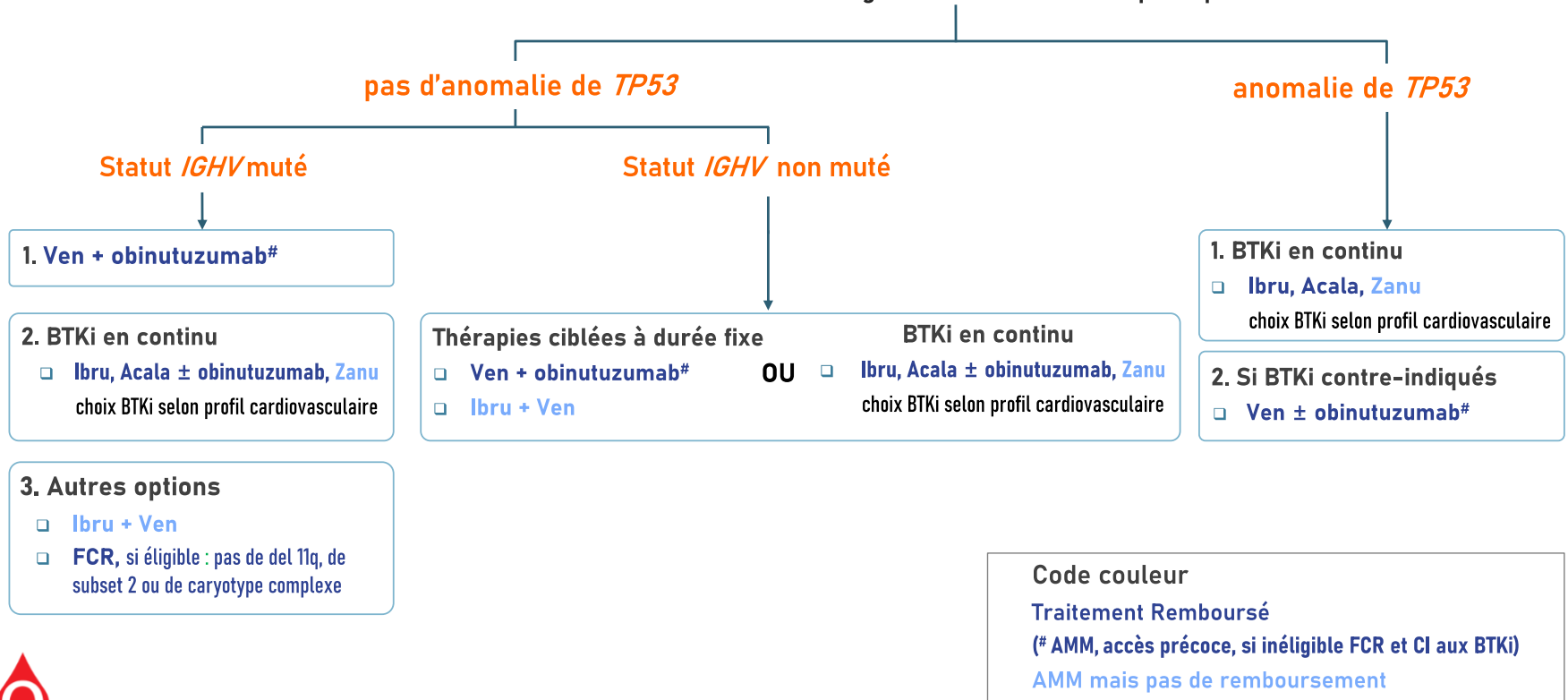
* no reimbursement in France in this indication

** not approved by French authorities in this indication yet

Recommandations FILO | algorithme de 1^e ligne

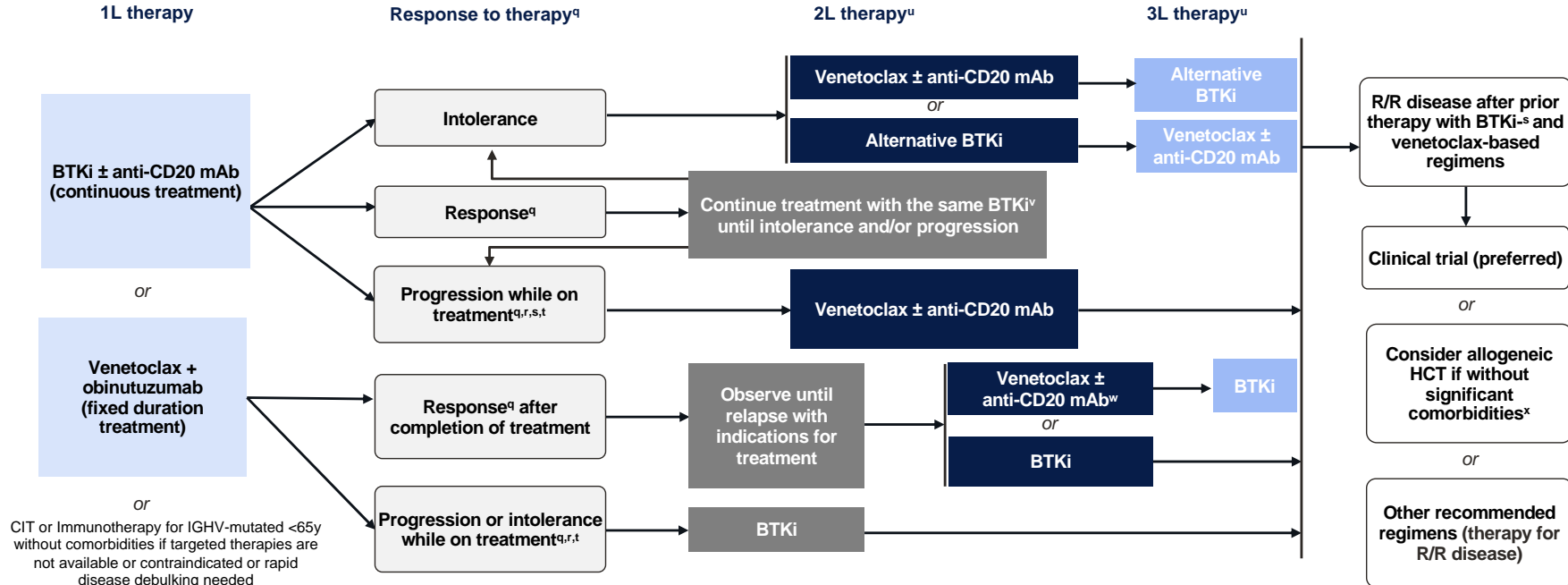
MARS 2023

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



Recommandations NCCN | 1^e ligne

CLL/SLL without del(17p)/TP53 mutationⁱ



Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma V.3.2024. Page #: CSLL-4A.
 Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Please see slide notes for additional annotations.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial.
 Participation in clinical trials is especially encouraged.
 NCCN=National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)
 To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. The NCCN Guidelines are a work in progress that may be refined as often as new significant data becomes available. NCCN makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.
 © 2024 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved.



Futur essai L1 | CLL18



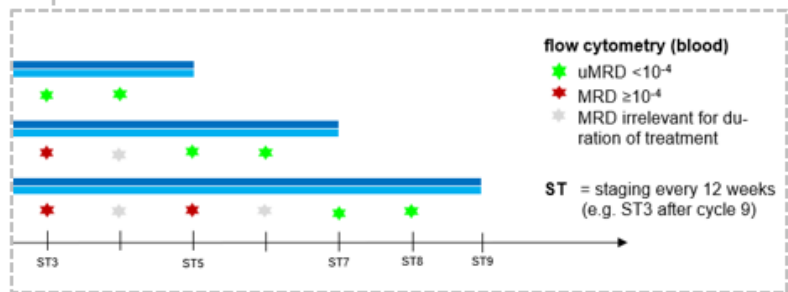
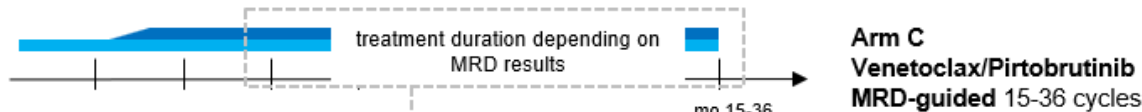
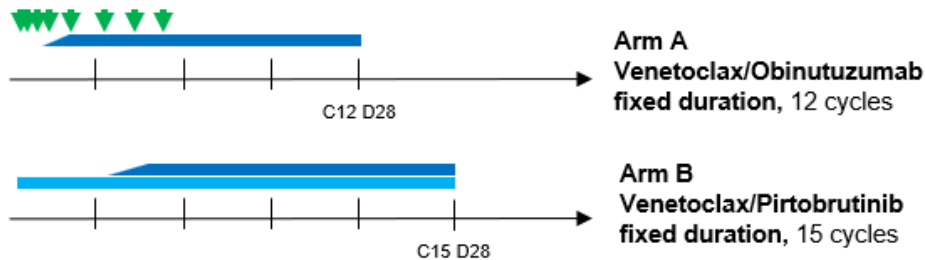
Treatment naive, all comer CLL/SLL
(irrespective of fitness, comorbidity and risk factors)



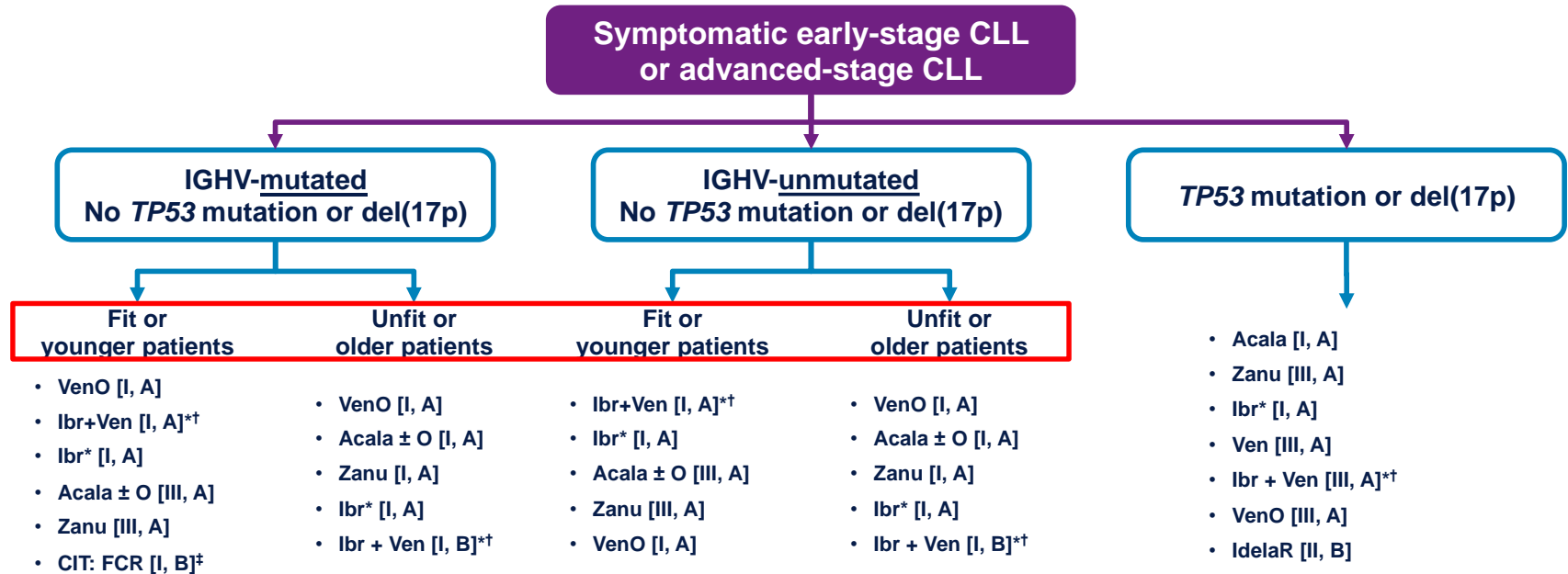
- venetoclax
- ▼ obinutuzumab
- pirtobrutinib

treatment discontinuation in arm C:

- stop if 2x uMRD (cutoff $<10^{-4}$ by flow in blood) with interval of 12 weeks plus 12 weeks consolidation after 2nd uMRD sample
- after cycles 15, 21 or 27
- treatment beyond cycle 27 only if there is a clear benefit (further decline in MRD) for the individual patient



Recommandations ESMO | algorithme de 1^e ligne



When deciding between time-limited treatment vs continuous BTKi, time-limited therapy is preferred, as it is associated with reduced toxicity and retreatment would be possible at relapse

*Ibr or Ibr+Ven should be considered carefully in older patients with cardiac comorbidities.
 †Ibr+Ven with a 15-month fixed duration or an MRD-guided duration.
 ‡Should only be considered for patients with a good genetic risk profile and if targeted therapies are not reimbursed.
 Acala=Acalabrutinib. CIT=Chemoimmunotherapy. CLL=Chronic Lymphocytic Leukemia.
 del(17p)=Deletion in the Chromosome 17p. FCR=Fludarabine+cyclophosphamide+Rituximab. Ibr=Ibrutinib.
 Idela=Idelalisib. IGHV=Immunoglobulin Heavy Chain Variable Region Genes. O=Obinutuzumab. Ven=Venetoclax. Zanu=Zanubrutinib.

Level of Evidence. I: Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity. II: Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity. III: Prospective cohort studies.
Grades of Recommendation. A: Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended. B: Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended. 1. Eichhorst B & Ghia P, *Annals of Oncology*, 2024.

Essais BTKi population « unfit » | Vraiment « unfits » ?

Essai

RESONATE-2^{1,2}

Aged ≥ 65 ans,
 ≥ 1 comorbidité si
âge $\geq 65-70$ ans

Age médian: **73**
CIRS >6 : **31%**

Designs de l'étude

Phase 3
LLC L1
 ≥ 65 ans* (N=269)

1:1



* Avec ≥ 1 comorbidité pour 65-70 ans

Essais BTKi population « unfit » | Vraiment « unfits » ?

Essai

RESONATE-2^{1,2}

Aged ≥65 ans,
≥1 comorbidité si
âge ≥ 65–70 ans

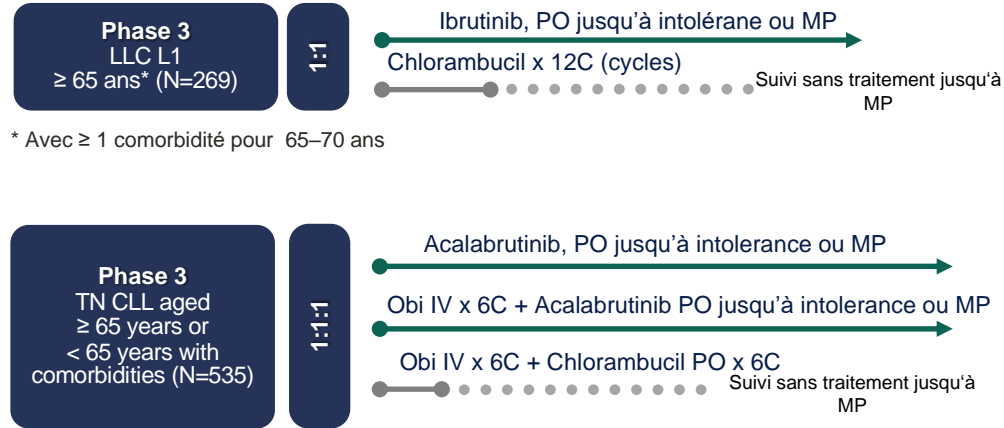
Age médian: **73**
CIRS >6: **31%**

ELEVATE-TN³

Age ≥ 65 ans ou
< 65 ans avec
comorbidités

Age median : **70**
Median CIRS-G :
6.0

Designs de l'étude



Essais BTKi population « unfit » | Vraiment « unfits » ?

Essai

RESONATE-2^{1,2}

Aged ≥65 ans,
≥1 comorbidité si
âge ≥ 65–70 ans

Age médian: **73**
CIRS >6: **31%**

ELEVATE-TN³

Age ≥ 65 ans ou
< 65 ans avec
comorbidités

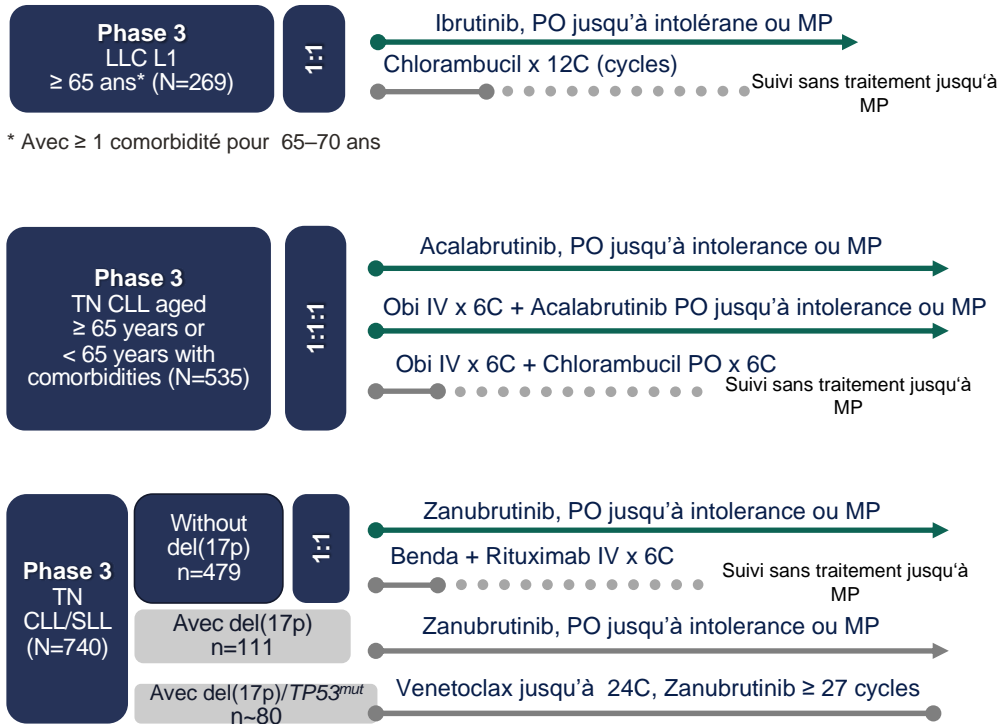
Age median : **70**
Median CIRS-G :
6.0

SEQUOIA^{4,5} “ineligible FCR”

Age median : **70***
CIRS: **>6**

* Idans les groups A et B.

Designs de l'étude



Barr et al, Blood Adv 2022, Sharman et al, ASH 2023, Munir et al, EHA 2023

Essais durée fixe population « unfit » | Vraiment « unfits » ?

Essai

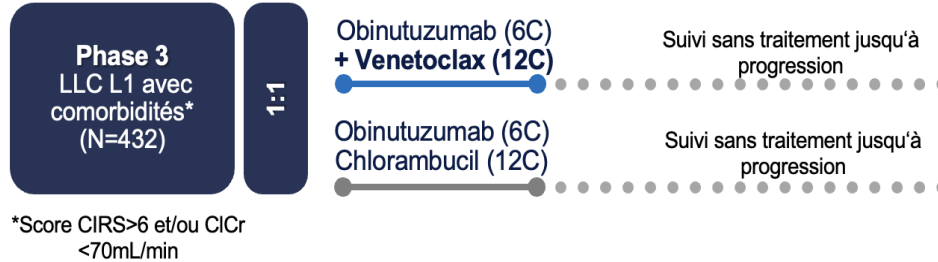
CLL14¹

âgé/avec
comorbidités

Age median : **72**

CIRS median : **8**

Design de l'étude



Essais durée fixe population « unfit » | Vraiment « unfits » ?

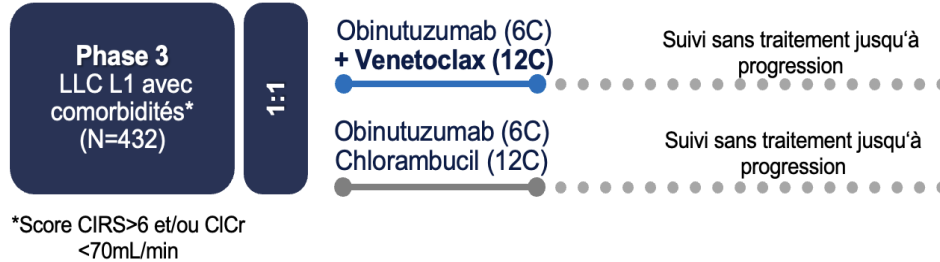
Essai

CLL14¹

âgé/avec
comorbidités

Age median : 72
CIRS median : 8

Design de l'étude



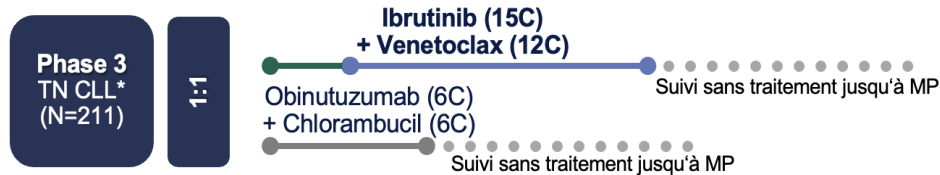
Essai

GLOW¹

Unfit
Abs del(17p)/
TP53^{mut}

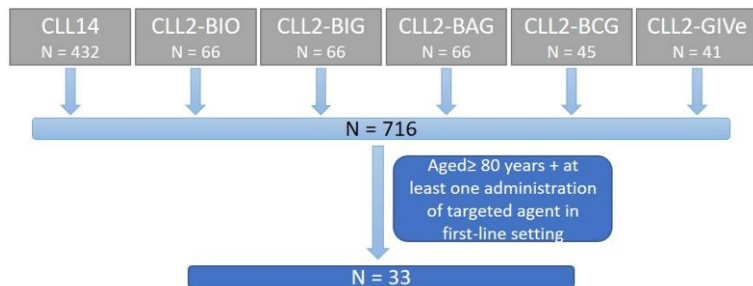
Age median : 71
CIRS median :
9 (Ven+I); 8 (OC1b)

Design de l'étude

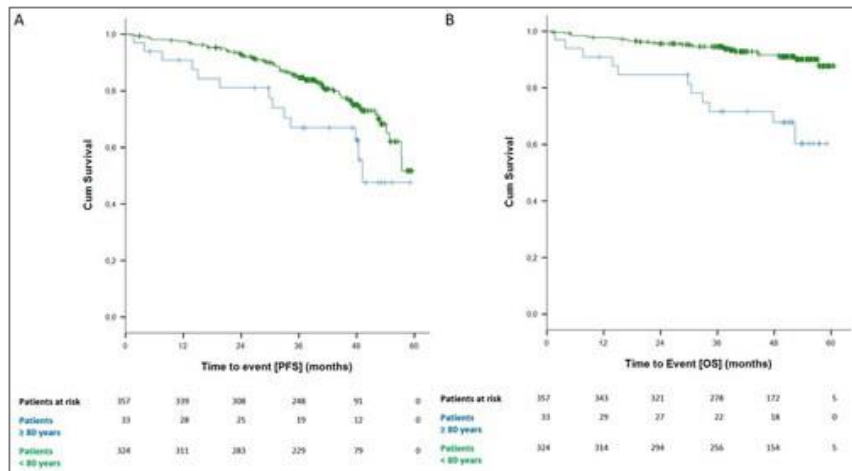
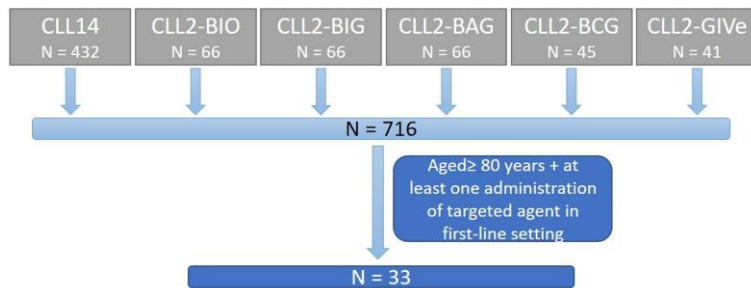


Al Sawaf et al, Nat Comm 2023, Kater et al, NEJM evid 2022

Patients ≥ 80 ans dans les essais allemands



Patients ≥ 80 ans dans les essais allemands



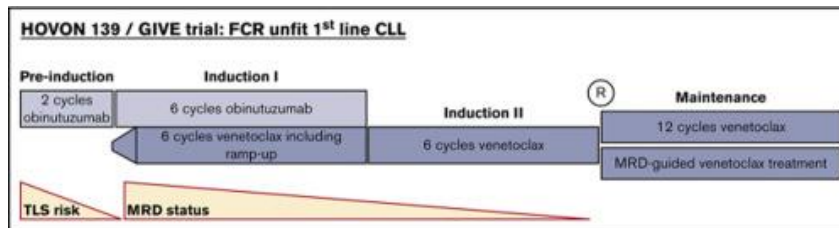
■ Patients de plus de 80 ans

- 10% des inclusions dans bras th. ciblées

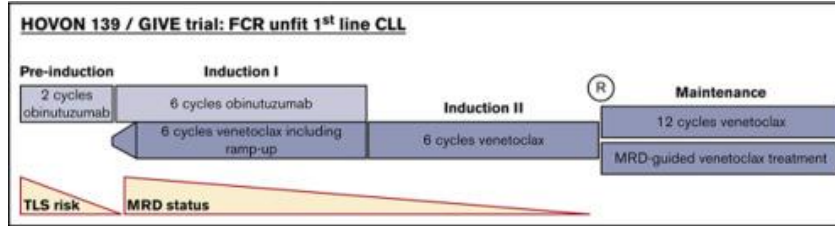
■ Thérapies ciblées à > 80 ans

- Taux de RG 73%, SSP médiane 49,2 mois (vs RG 95,7% et SSP médiane NA < 80 ans)
- 51,5% des patients ont fini le ttt
- 7 décès pendant le ttt

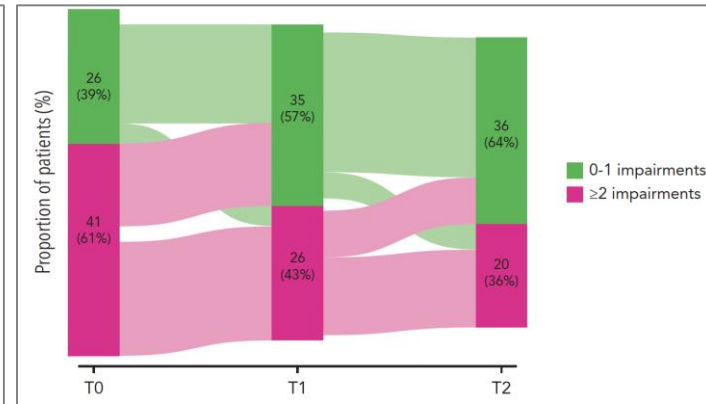
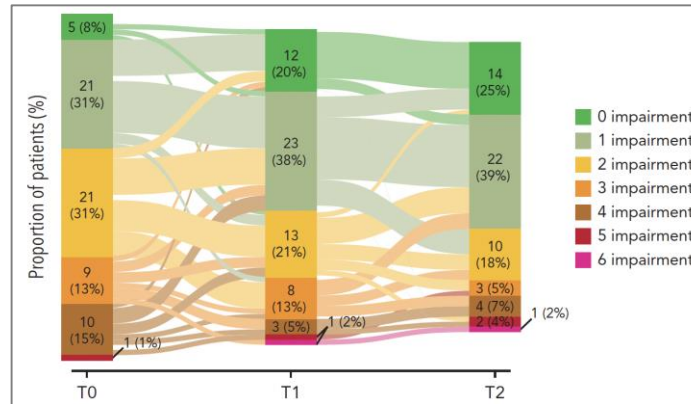
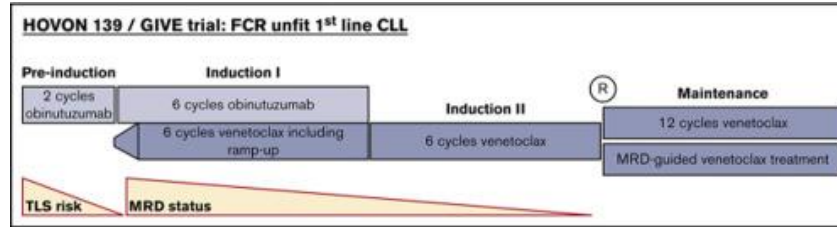
Evaluation gériatrique et essais thérapeutiques



Evaluation gériatrique et essais thérapeutiques



Evaluation gériatrique et essais thérapeutiques



Amélioration des paramètres gériatriques (et QoL) sous traitement

Van der Straten et al, Blood 2023

■ Rationnel

- Au moins 20% des patients > 80 ans au diagnostic de LLC
- Patients âgés de 80 ans ou plus sous-représentés dans les études
 - Nécessité de données « **de vie réelle** »

■ Etude rétrospective nationale (FILO-LLC)

■ Critères d'inclusion

- Patients LLC
- Ayant initié un traitement par venetoclax après l'âge de 80 ans

■ Objectifs

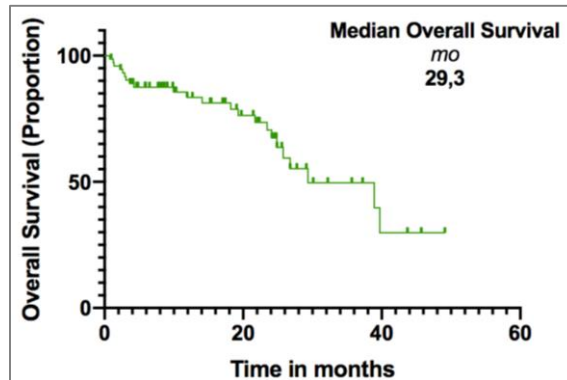
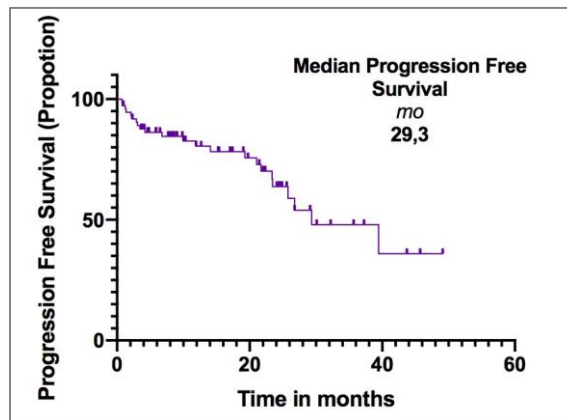
- **Tolérance**
- **Mesures associées** (AMA, conciliation médicamenteuse, évaluation gériatrique)
- **Efficacité**

Ven80 | Principaux enseignements

- **78 patients** issus de 19 centres du FILO
- **Caractéristiques** patients
 - Age médian 86 ans
 - **Comorbidités** (63% cardiopathie, 59% insuffisance rénale)
 - MAIS **état général préservé**
- **Mesures associées** patients
 - Recours à l'**AMA** et la **conciliation médicamenteuse (50%)**
 - Pas de recours à l'évaluation gériatrique (1 seul pt)
- 81% des patients ont atteint la dose maximale de Ven
- **Réponse globale 85%**
- **Arrêts majoritairement non liés à la progression de la LLC**
- **Causes de décès multiples**

Ven80 | Principaux enseignements

- **78 patients** issus de 19 centres du FILO
- **Caractéristiques** patients
 - Age médian 86 ans
 - **Comorbidités** (63% cardiopathie, 59% insuffisance rénale)
 - MAIS **état général préservé**
- **Mesures associées** patients
 - Recours à l'**AMA** et la **conciliation médicamenteuse (50%)**
 - Pas de recours à l'évaluation gériatrique (1 seul pt)
- 81% des patients ont atteint la dose maximale de Ven
- **Réponse globale 85%**
- **Arrêts majoritairement non liés à la progression de la LLC**
- **Causes de décès multiples**



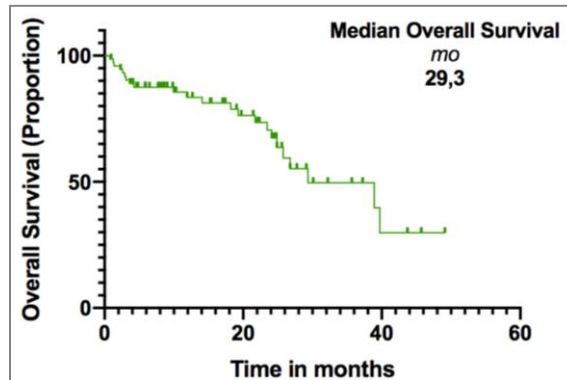
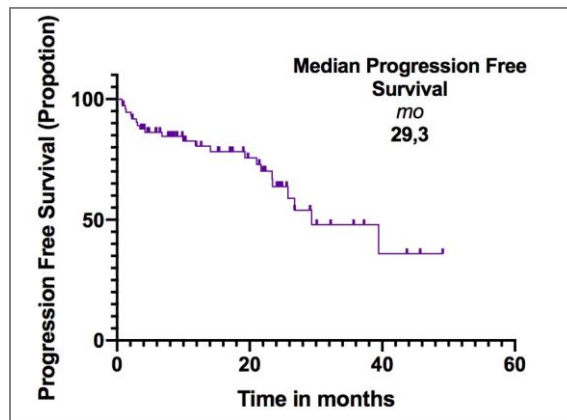
Doublet et al, ASH 2021

Ven80 | Principaux enseignements

- **78 patients** issus de 19 centres du FILO
- **Caractéristiques** patients
 - Age médian 86 ans
 - **Comorbidités** (63% cardiopathie, 59% insuffisance rénale)
 - MAIS **état général préservé**
- **Mesures associées** patients
 - Recours à l'**AMA** et la **conciliation médicamenteuse (50%)**
 - Pas de recours à l'évaluation gériatrique (1 seul pt)
- 81% des patients ont atteint la dose maximale de Ven
- **Réponse globale 85%**
- **Arrêts majoritairement non liés à la progression de la LLC**
- **Causes de décès multiples**



Faisabilité chez patients en bon état général



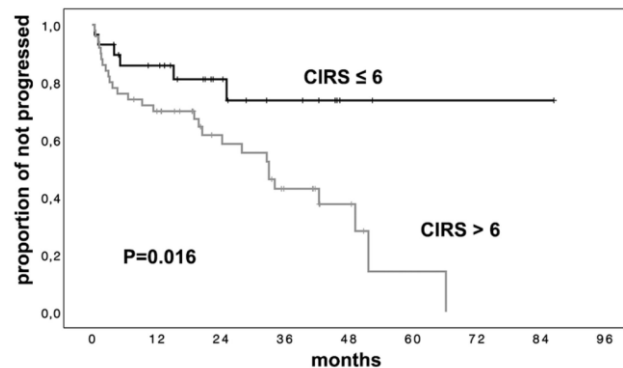
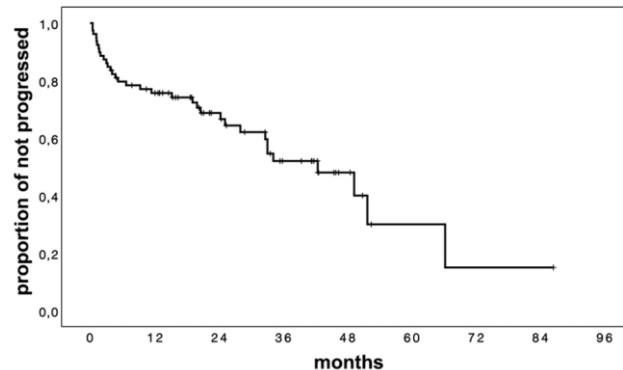
Doublet et al, ASH 2021

Ibrutinib à plus de 80 ans | cohorte rétrospective italienne

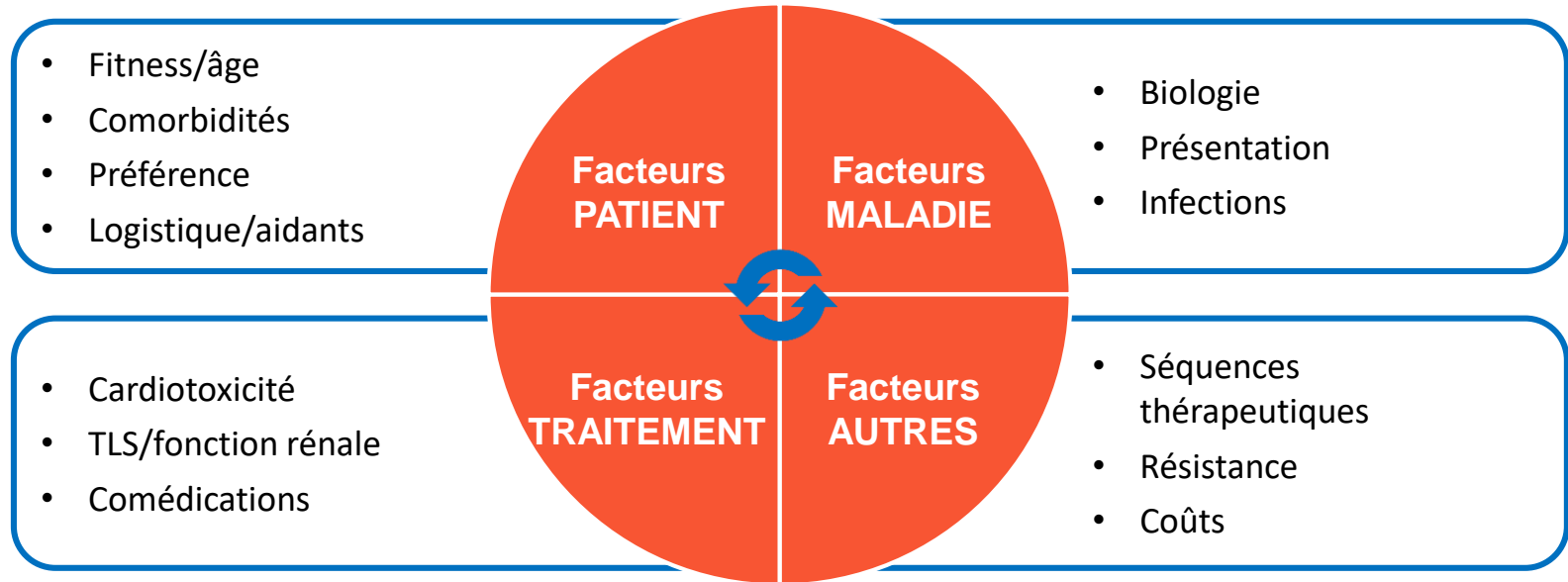
- **79 patients, première ligne**
- **Caractéristiques patients**
 - 63% avec CIRS > 6
 - Comorbidités (HTA 63%, diabète 12%)
 - 73% avec au moins un ttt à visée cardiovasculaire
- **Réponse globale 89%**
- Suivi médian 28,9 mois
 - **SSP** estimée **42,5 mois**
 - **SG** médiane 51,8 mois
- Facteurs prédictifs de SSP
 - **CIRS > 6**
 - **Arrêt de ttt > 7 jour**

Ibrutinib à plus de 80 ans | cohorte rétrospective italienne

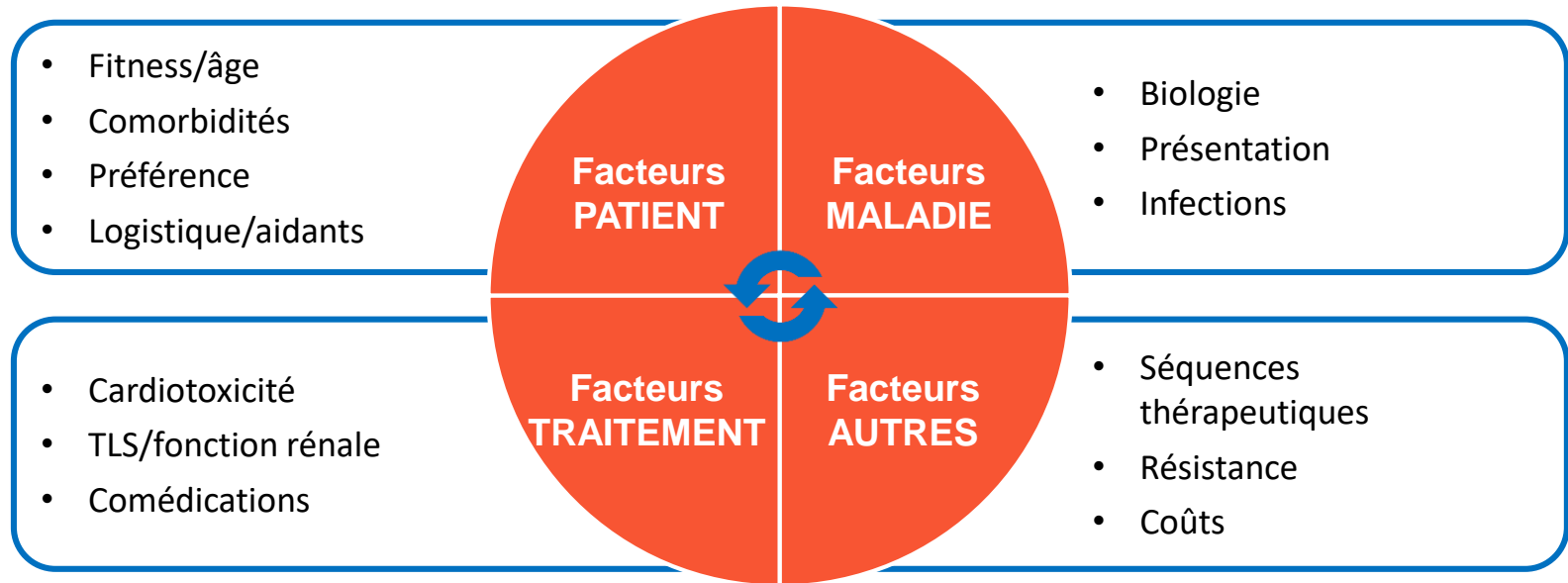
- **79 patients, première ligne**
- **Caractéristiques patients**
 - 63% avec CIRS > 6
 - Comorbidités (HTA 63%, diabète 12%)
 - 73% avec au moins un ttt à visée cardiovasculaire
- **Réponse globale 89%**
- **Suivi médian 28,9 mois**
 - **SSP** estimée **42,5 mois**
 - **SG** médiane 51,8 mois
- **Facteurs prédictifs de SSP**
 - **CIRS > 6**
 - **Arrêt de ttt > 7 jour**



Conclusion



Conclusion



Traitement **personnalisé**
Quel **objectif** pour quel **patient** ?