



J'HEM
POUR VOUS

Votre programme personnalisé en HÉMatologie

Journées du FILO-
24 Novembre
2022

Dijon

janssen  Oncology

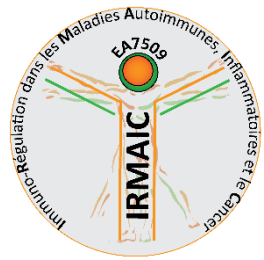
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

Comment définir une LLC de « haut risque » en 2022 et comment prendre en charge les patients à hauts risques de LLC ?

Oratrices : Pr Anne Quinquenel et Dr
Emmanuelle Tchernonog

Modération : Pr Loïc Ysebaert et Dr Jean-
Noël Bastie

- Liens d'intérêts au cours des 3 dernières années de Loïc YSEBAERT :
 - Recherche clinique : Abbvie, AstraZeneca, Beigene, BMS/Celgene, Janssen, Roche
 - Advisory boards : Abbvie, AstraZeneca, Beigene, BMS/Celgene, Janssen, Roche
 - Cours, formations : Incyte
 - Prise en charge à l'occasion de congrès internationaux : Abbvie, AstraZeneca, Janssen, Roche



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE REIMS



Comment définir une LLC de « haut risque » ?

Focus sur la biologie

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

Journées du FILO
Dijon, novembre 2022



- **Honoraires**

Abbvie, AstraZeneca, Janssen, Roche

- **Advisory boards**

Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Janssen

- **Invitations congrès**

Abbvie, AstraZeneca, Janssen

FILO | algorithmes de traitement 1^e ligne

NOV 2021

www.filo-leucemie.org

Stade A ou B progressif • stade C

Pas d'anomalie de *TP53*

Anomalie de *TP53*

Patient physiquement éligible au FCR

Patient physiquement inéligible au FCR

Pas de facteur
génétique
défavorable

Facteur
génétique
défavorable

Pas de facteur
génétique
défavorable

Facteur
génétique
défavorable

1. Immunochimio

□ FCR

2. Chemofree

□ Ibru ± R

Chemofree

□ Ibru ± R

Chemofree

□ Ibru

□ Acala ± G

□ G-VEN*

OU immunochimio

□ G-CLB

□ BR

Chemofree

□ Ibru

□ Acala ± G

□ G-VEN*

Chemofree

1. Ibru

2. Si CI à l'Ibru

□ VEN

□ Acala

□ R-Idela

Facteurs génétiques défavorables

- Statut *IGHV* NM
- Caryotype complexe
- Délétion 11q
- VH3-21 subset #2

*non encore évalué par la CT



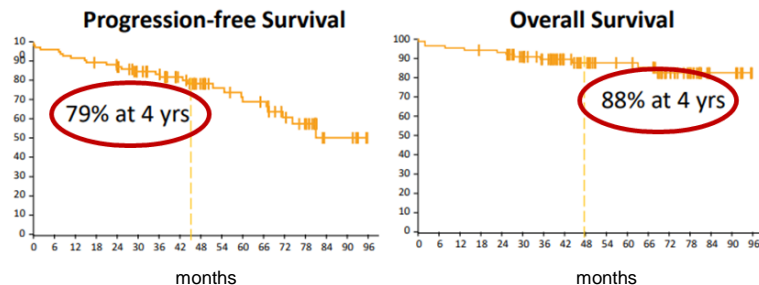
Facteurs pronostiques à l'ère des thérapies ciblées

- Anomalies de *TP53*
- Statut mutationnel *IGHV*
- Caryotype complexe
- Anomalies mises en évidences sur les panels NGS : quelle utilité en routine ?

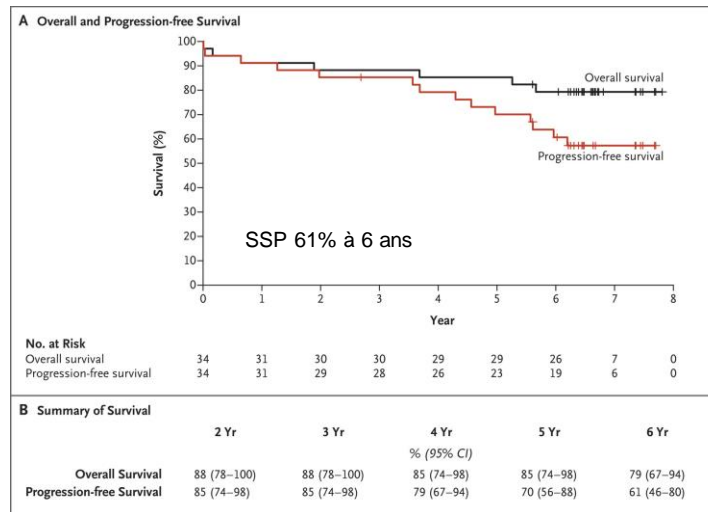
Ibrutinib et anomalie de *TP53* L1 | Données de survie

Analyse poolée de 4 études

	PCYC-1122e (NIH study)	RESONAT E-2	ILLUMINAT E	ECOG1912
N	34	11	18	26
Régime n	lbr	lbr	lbr + Obinu	lbr + Ritux
Patients	del(17p)/TP53mut	TP53mut	del(17p)/TP53mut	TP53mut



Phase 2 NIH



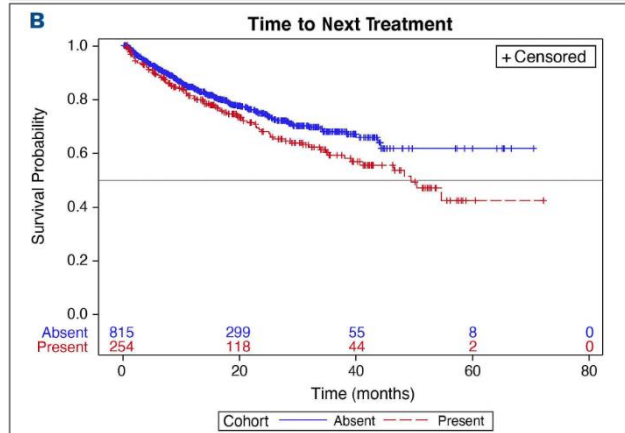
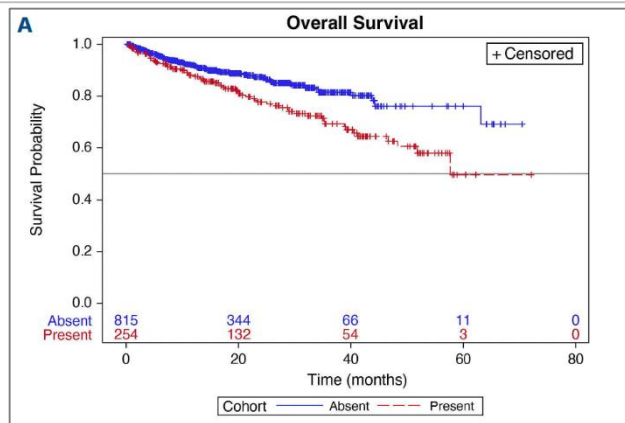
Le traitement de référence

Ibrutinib L1 | Del17p vs absence de del 17p

- Données de registre 2011 à 2019
- 1069 patients avec ibrutinib en L1
 - 254 avec del 17p (23,8%)
- Patients avec del 17p
 - Diminution de la survie globale
 - Diminution du délai jusqu'à nouveau traitement



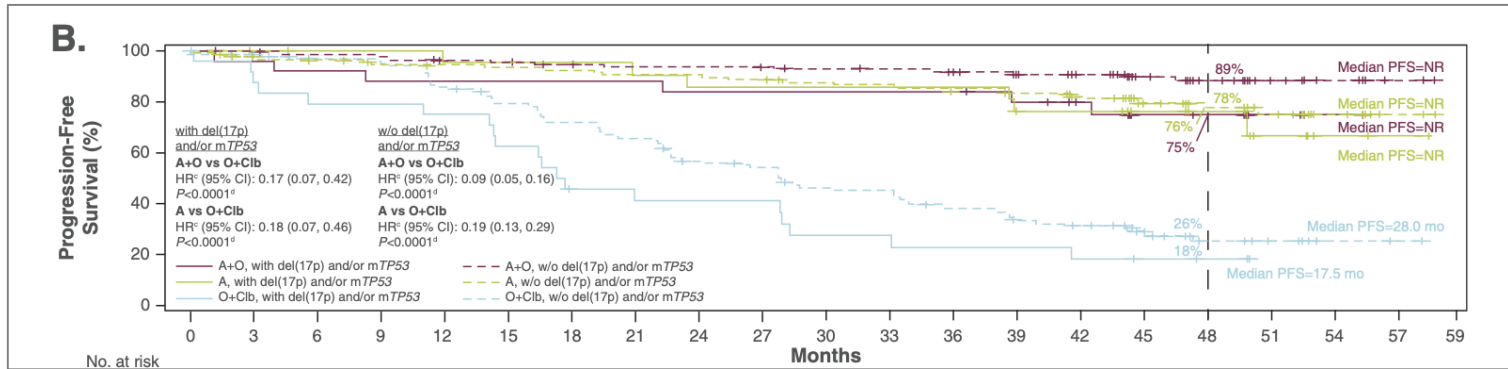
Toujours un facteur prédictif



Mato et al, Haematologica 2022

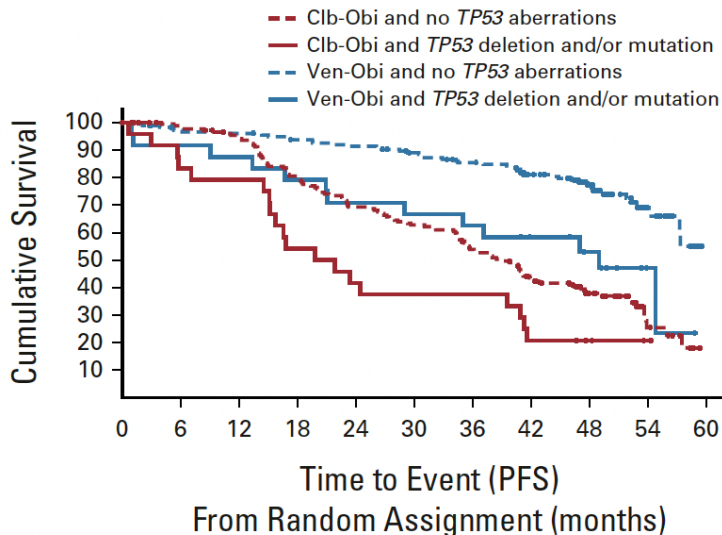
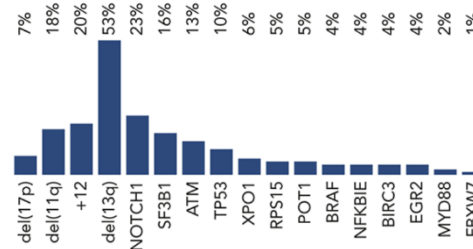
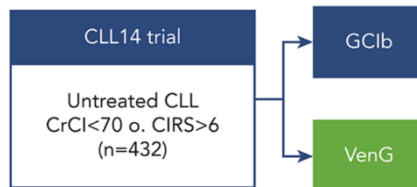
Acalabrutinib L1 | Anomalies de TP53

- ELEVATE TN
- 531 patients non éligibles FCR
- Age médian 70 ans
- Anomalies TP53 13%
- Actualisation avec 47 mois de recul



Venetoclax L1 | Anomalies de TP53

- CLL14
- 432 patients non éligibles FCR
- Actualisation avec 4 ans de recul



En analyse multivariée, del 17p
seul facteur significatif de la SSP

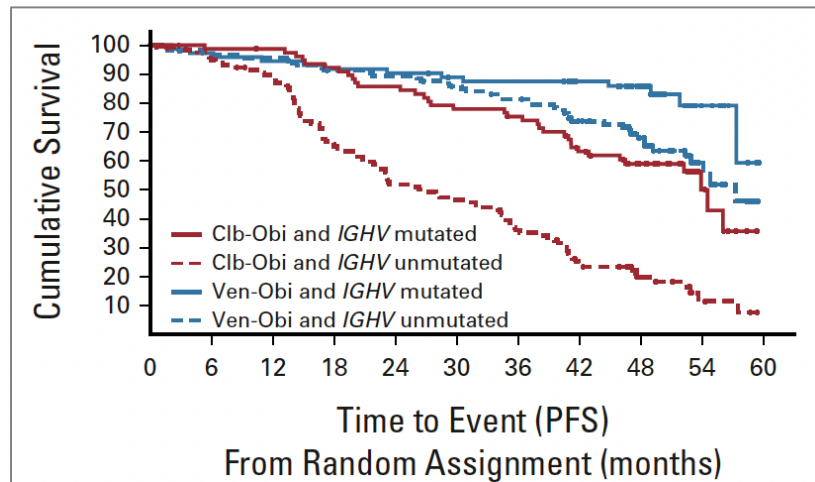
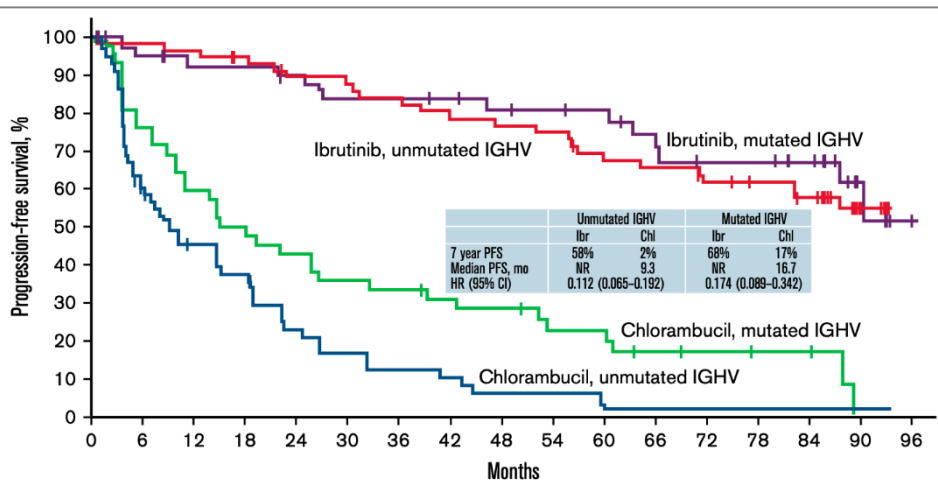
Statut mutationnel *IGHV* | ibrutinib et G-venetoclax L1

RESONATE 2

- Ibru vs CLB, pts > 65 ans sans del17p
- Actualisation à 8 ans

CLL14

- GVen vs G CLB
- Actualisation à 4 ans

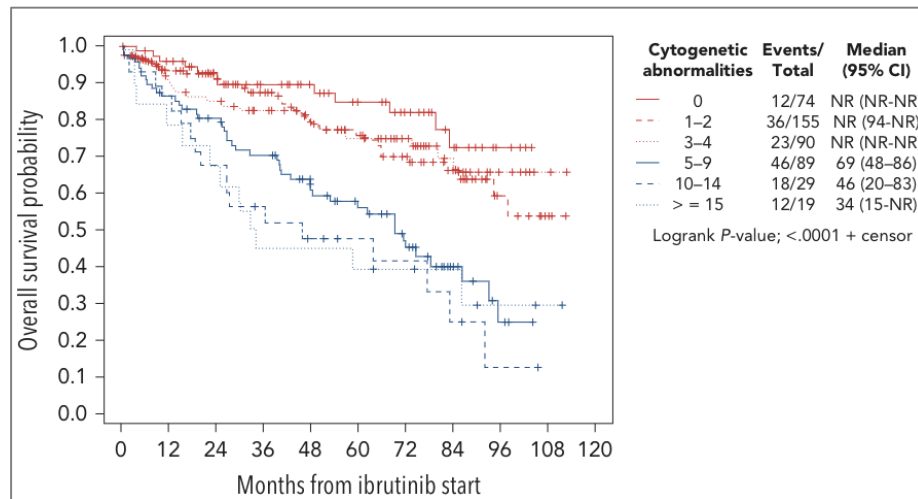
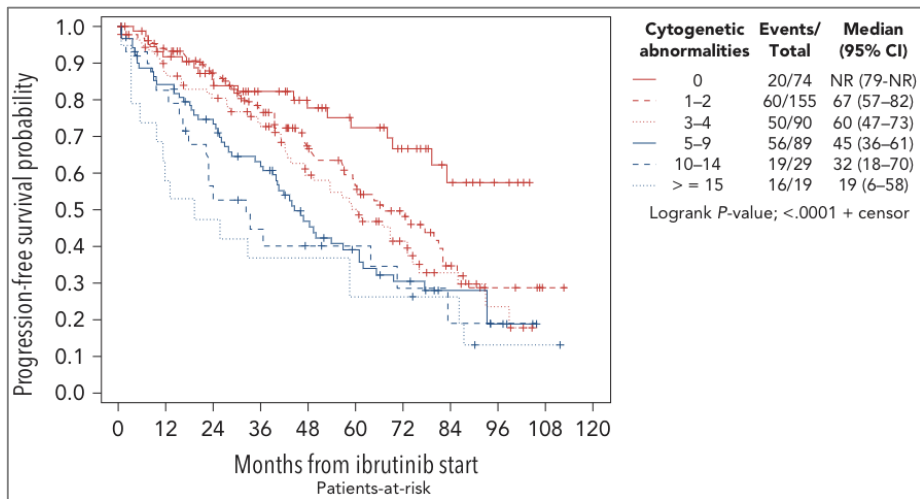


Statut mutationnel *IGHV* : un facteur prédictif sous G-Ven

Ibrutinib et caryotype complexe

Analyse rétrospective OHIO state

- L1 et R/R, avec ou sans anti-CD20
- 456 patients



Facteur prédictif de SSP et SG en analyse multivariée

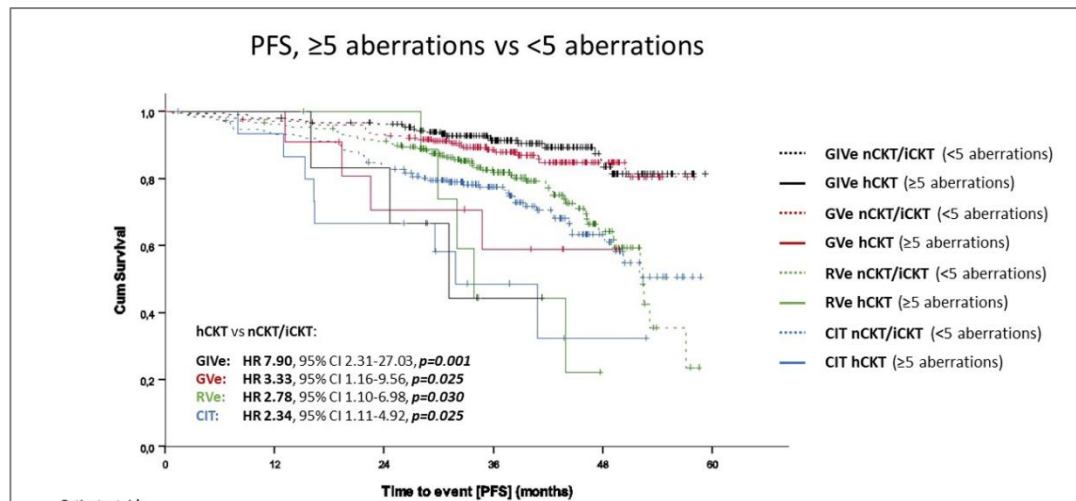
Barr et al, Blood advance 2022 ; Al Sawaf et al J Clin Oncol 2021

Venetoclax et caryotype complexe

346 High Karyotypic Complexity and Translocations Are Adverse Prognostic Features in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia without *TP53* Aberrations Treated with Venetoclax-Based Time-Limited Combinations

CLL13 GAIA (926 patients)

- Patients FIT, anomalie *TP53* 13%
- FCR/BR vs Rven vs Gven vs GIVe
- Caryotype complexe > 5 anomalies
 - Prédicatif de la SSP
 - (contrairement à ≥ 3 anomalies)



Présentation à découvrir prochainement dans son intégralité

- **Recommandations : à ne pas faire en dehors d'essais thérapeutiques**
 - Mais en pratique souvent disponibles quand recherche de mutation de *TP53* en NGS
- **Quelles données avec l'*ibrutinib* ?**
 - Mutation *NOTCH1* : SSP et SG inférieures dans 1 étude rétrospective¹
 - *RESONATE* : pas d'impact des mutations de *TP53*, *NOTCH1*, *BIRC3*, *SF3B1* et *XPO1*²
- **Quelles données avec le *venetoclax* ?**
 - *CLL14* : pas d'impact des mutations d'*ATM*, de *NOTCH1*, de *BIRC3* et *SF3B1* sur la SSP³
 - *MURANO* : taux plus élevés de MRD+ en fin de ttt qd mutations *TP53*, *BRAF*, *XPO1* et *NOTCH1*⁴



Pas de données réellement robustes dans l'immédiat

- **Anomalies de *TP53***
 - Facteur pronostique
- **Statut mutationnel *IGHV***
 - Facteur prédictif sous venetoclax + anti-CD20
- **Caryotype complexe**
 - Facteur prédictif sous ibrutinib et sous venetoclax + anti-CD20
 - Facteur pronostique ?
- **Autres mutations récurrentes**
 - Pas de données matures

« *Absence of evidence is not evidence of absence* »

DG Altman, BMJ 1995

Conflits d'intérêts Dr Emmanuelle Tchernonog

- Consulting : Janssen, Abbvie, Astrazeneca, Gilead

LLC de haut risque ...

- En 2022 et en RCP...



- LLC **en échec** à la fois **des inhibiteurs de BTK** et du **venetoclax**

Double échec : iBTK et vénétoclax

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication
- Intolérance → arrêt → progression
- Résistance

+

Echec inhibiteur de Bcl2

(Durée fixe + anti CD20)

- Rechute
- Résistance

Echec aux inhibiteurs de BTK

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- **Contre indication**
- Intolérance → arrêt → progression
- Résistance

+

Echec inhibiteur de Bcl2

(Durée fixe + anti CD20)

- Rechute
- Résistance

Contre-indications aux iBTK : (1)

At-risk situations relative contraindications^a

Atrial fibrillation
Hypertension
Vitamin K antagonists (VKA) → prefer direct oral anticoagulants (DOA)
Anti-platelet treatment AND VKA or DOA
Platelets < $30 \times 10^9/L$
Concomitant treatment with corticosteroids
History of invasive fungal infection
Cured or active hepatitis B

Absolute contraindications^a

Heart failure according to cardiological opinion
Double anti-platelet treatment



-Rediscuter la possibilité d'introduction du médicament si CI relative

-Discuter la possibilité d'arrêt du double ttt aap

Echec aux inhibiteurs de BTK

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication
- **Intolérance → arrêt → progression**
- Résistance

+

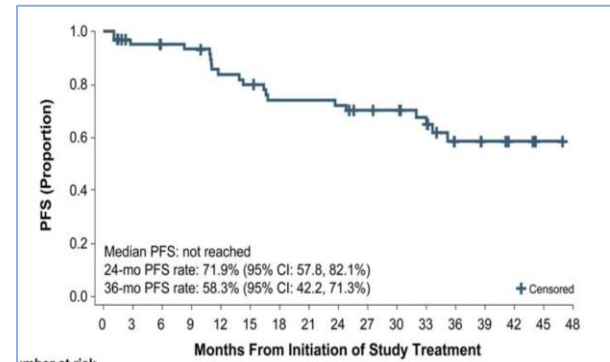
Echec inhibiteur de Bcl2

(Durée fixe + anti CD20)

- Rechute
- Résistance

Arrêt pour Intolérance aux iBTK :

- **Adaptation de doses**
- **Attendre la reprogression.** Médiane de retraitement : 25 mois **(1)**
- **Switch pour iBTK de deuxième génération :**
 - 33 patients intolérants à l'ibru → acala : dans 72% des cas pas de récurrence d'AE, dans 13% des cas récurrence a un grade plus faible **(2)**
 - Phase 2 chez 60 patients intolérants à l'ibru → acala : ORR 72%, PFS a 3 ans 58% **(3)**



Echec aux inhibiteurs de BTK

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication
- **Intolérance → arrêt → progression**
- Résistance

+

Echec inhibiteur de Bcl2

(Durée fixe + anti CD20)

- Rechute
- Résistance

Arrêt pour Intolérance aux iBTK :

- **Adaptation de doses**
- **Attendre la reprogression.** Médiane de retraitement : 25 mois **(1)**
- **Switch pour iBTK de deuxième génération :**
 - 33 patients intolérants à l'ibru → acala : dans 72% des cas pas de récurrence d'AE, dans 13% des cas récurrence a un grade plus faible **(2)**
 - Phase 2 chez 60 patients intolérants à l'ibru → acala : ORR 72%, PFS a 3 ans 58% **(3)**



Reconsidérer la possibilité d'une reprise d'iBTK si arrêt pour intolérance

Echec aux inhibiteurs de BTK

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication
- Intolérance → arrêt → progression
- **Résistance**

+

Echec inhibiteur de Bcl2

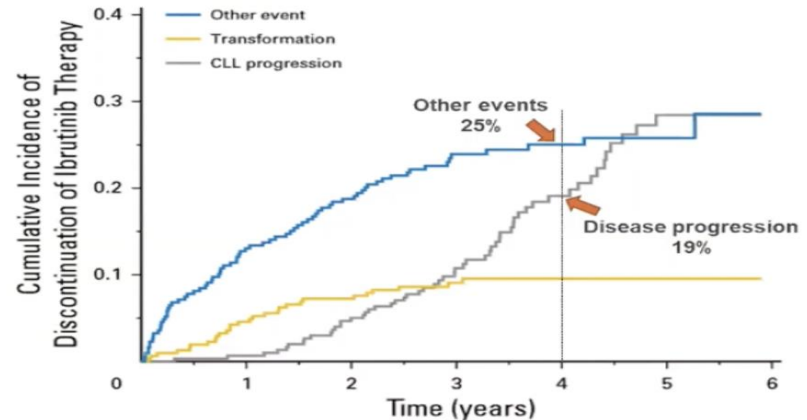
(Durée fixe + anti CD20)

- Rechute
- Résistance

Progression sous ibrutinib (1) :

- **19% des patients à 4 ans**
- 4 études prospectives
- 3 lignes de traitement antérieures

Ibrutinib discontinuation from 4 prospective studies¹



Echec aux inhibiteurs de BTK : mécanisme de résistance

Resistance primaire

-13 à 30% des cas

-Mécanisme complexe

-Rôle de NFkB?

- Rare en première ligne (3% à 35 mois) (3)
- Plus fréquent en rechute

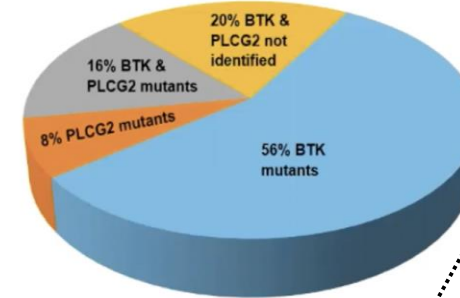
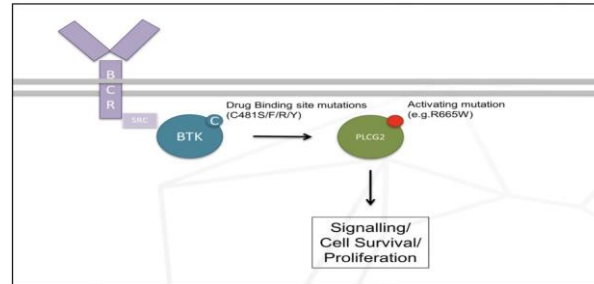
Etude du FILO, cohorte de vraie vie : (4)

- Patients sous ibrutinib depuis au moins 3 ans
- Médiane de 2 lignes antérieures :
- Mutation BTK et PLG2 : 57 et 13%, Précède la progression

Resistance secondaire

Acquisition de mutations sur BTK/PLCG2 : près de 80% des cas

- Mutation en C481 (C481S++)(1)
- Ou mutation sur PLCγ2(2)



Activation de voies alternes

Rôle du Microenvironnement

....

(1)Woyach, NEJM 2014; (2)Liu, Blood 2015; (3)Wiestner ASH 2020 (4)Quinquel, Blood 2019

Double échec : iBTK et vénétoclax

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication formelle
- Intolérance → arrêt → progression
- Résistance

+

Echec inhibiteur de Bcl2

(Durée fixe + anti CD20)

- Rechute
- Résistance

Echec au vénétoclax

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication formelle
- Intolérance → arrêt → progression
- Résistance

+

Echec inhibiteur de Bcl2

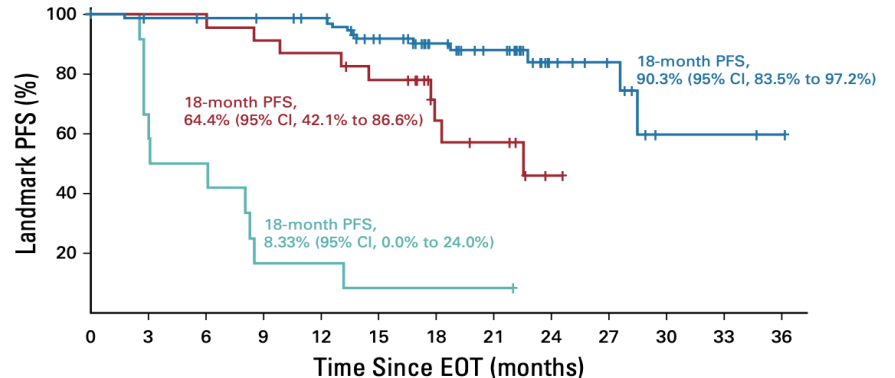
(Durée fixe + anti CD20)

- **Rechute**
- Résistance

Rechute post venetoclax :

- MURANO :

- parmi les MRD indétectables Fin de ttt :
 - médiane de re+ de la MRD : **19 mois**,
 - puis de reprogression **25 mois (1)**
- 19 patients retraités par venetoclax :
 - ORR 72%,
 - DOR 11 mois **(2)**



Echec au vénétoclax

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication formelle
- Intolérance → arrêt → progression
- Résistance

+

Echec inhibiteur de Bcl2

(Durée fixe + anti CD20)

- **Rechute**
- Résistance

Rechute post venetoclax :

- **MURANO :**
 - parmi les MRD indétectables Fin de ttt :
 - médiane de re+ de la MRD : **19 mois**,
 - puis de reprogression **25 mois (1)**
 - 19 patients retraités par venetoclax :
 - ORR 72%,
 - DOR 11 mois **(2)**



**Reconsidérer un
re traitement par
venetoclax si
progression après
durée fixe**

Echec au vénétoclax

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication formelle
- Intolérance → arrêt → progression
- Résistance

+

Echec inhibiteur de Bcl2

(Durée fixe + anti CD20)

- Rechute
- **Résistance**

Acquisition de mutations sur Bcl2 :

- **Mutation G101V** (domaine de liaison)
- Répercussion sur E152
- Empêche la liaison du venetoclax a Bcl2
- Restaure l'effet anti apoptotique de bcl2
- Majoritaire chez les patients résistants au venetoclax
- Plus fq si traitement continu (médiane 36 mois)
- Mais peut être pas chez les double réfractaires...(2)

(1)Lew, Blood 2021, (2) Lucas, Blood 2020

BCL2 mutations

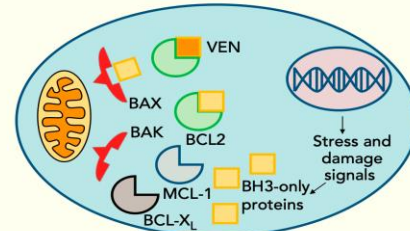
- Gly101Val/Ala
- Val156Asp
- Arg129Leu
- Ala113Gly
- Arg107_Arg110dup
- Asp103Glu/Tyr/Val
- Phe104Leu/Ser
- Leu119Val

Alternative BCL2 family proteins

- BCL-X_L upregulation
- Copy number gain *MCL-1*
- Amplification chromosome 1q23 (*MCL-1*)
- Microenvironment driven BCL-X_L, BLF-1, and *MCL-1* upregulation
- *BRAF* mutation, potentially upregulating *MCL-1*

Genomic instability

- Acquisition of *TP53* aberrations
- Evolution of complex karyotype



Other

- *BTG1* mutations
- *CDKN2A/B* homozygous deletions
- Amplification of *PD-L1*
- Amplification of *PRKAB2*

Double échec : iBTK et vénétoclax

Echec inhibiteur de BTK

(Au long cours)

- Contre indication formelle
- Intolérance → arrêt → progression
- Résistance

+

Echec inhibiteur de Bcl2

(Durée fixe + anti CD20)

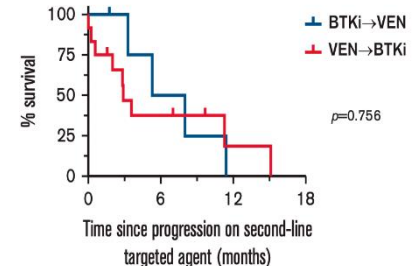
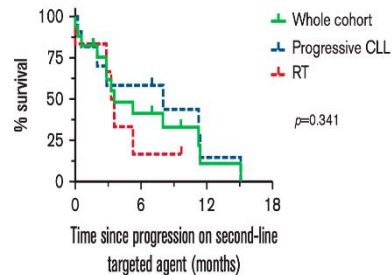
- Rechute
- Résistance

Après avoir vérifier :

- Echec ou CI à la reprise d'un iBTK si arrêt pour autre cause que progression
- Impossibilité de reprendre le veneto si rechute après une durée fixe

Population la plus à risque :

- Réfractaire aux iBTK et au vénétoclax
- CI formelle aux iBTK et réfractaire au venetoclax



Pirtobrutinib
Nouveaux iBTK
Nouveaux iBCL2

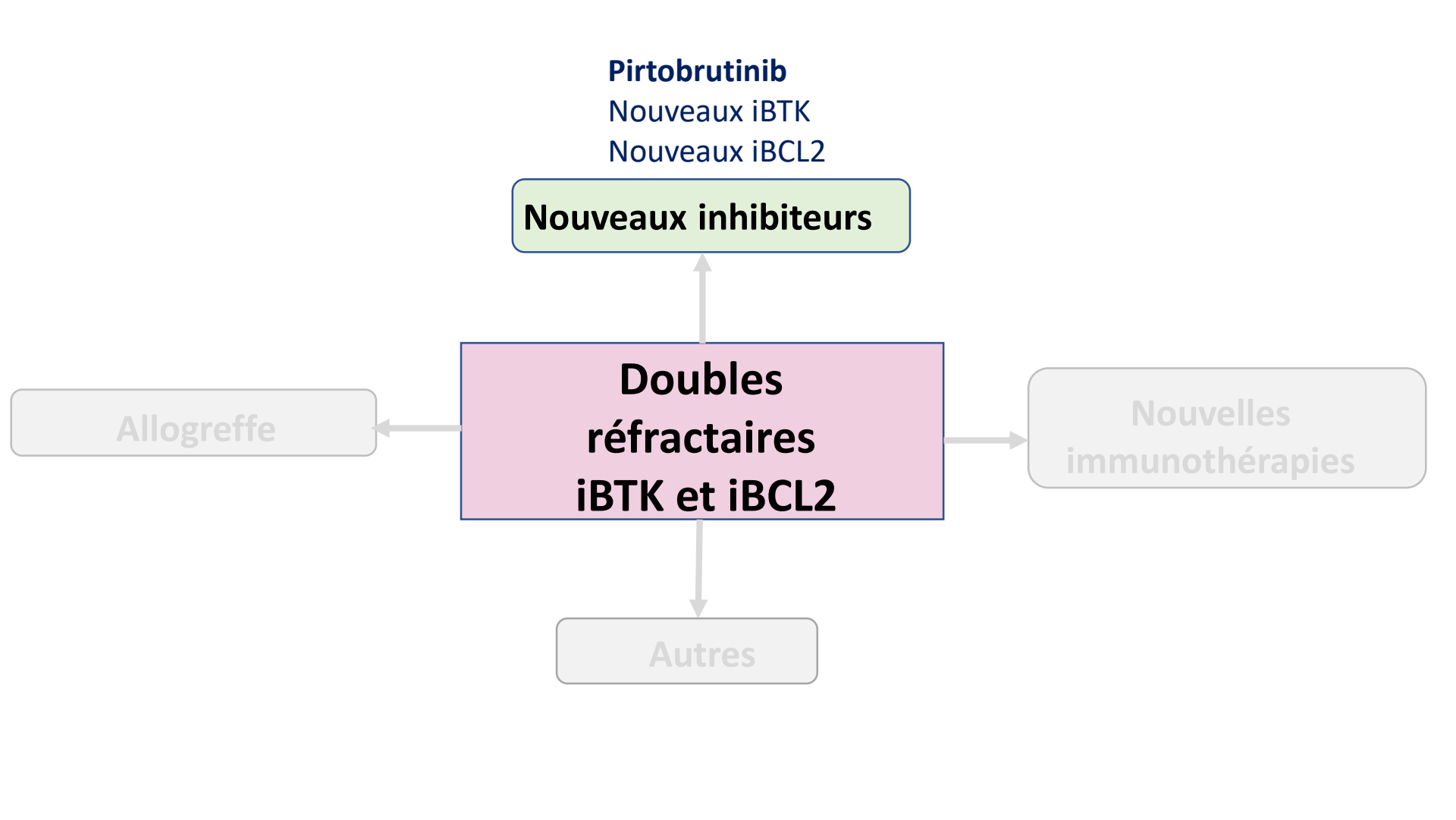
Nouveaux inhibiteurs

**Doubles
réfractaires
iBTK et iBCL2**

Allogreffe

Nouvelles
immunothérapies

Autres



Inhibiteurs de BTK : troisième génération

- **PIRTOBRUTINIB :**

- Inhibiteur **non** covalent de BTK

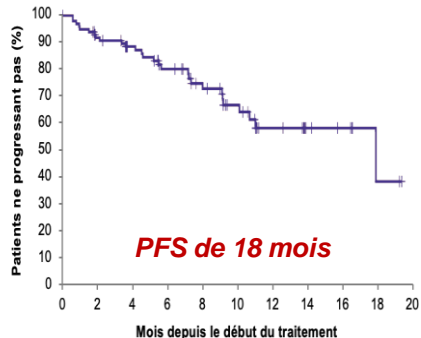
- Sélectivité ++

- **Essai BRUIN Phase ½ :**

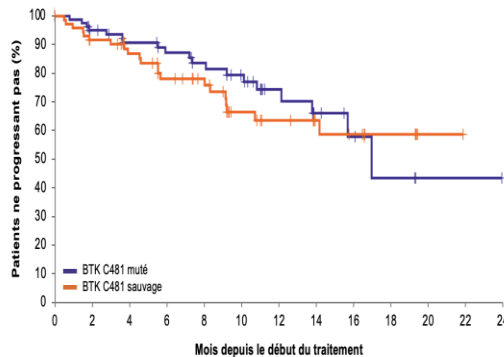
- LLC en echec d'iBTK covalent

- Suivi 9 mois. ORR 69%

Patients prétraités par inhibiteurs de BTK et de BCL2
Nombre médian de lignes antérieures = 5



Survie sans progression en fonction de la mutation C481 du BTK
chez les patients en progression sous inhibiteur de BTK



LLC/LL en rechute ou réfractaire	n = 261
---	----------------

Age médian (années)	69
---------------------	----

Nb médian de lignes ant	3
-------------------------	---

Traitements antérieurs

Inhibiteur de BTK	100%
-------------------	------

Anticorps anti CD20	89%
---------------------	-----

Chimiothérapie	79%
----------------	-----

Inhibiteur de BCL2	41%
--------------------	-----

Motif de l'arrêt d'iBTK covalent

Progression	75%
-------------	-----

Toxicité	25%
----------	-----

Statut mutationnel

Mutation de BTK C481	43%
----------------------	-----

Mutation de PLCG2	16%
-------------------	-----

Anomalies mol. de haut risque

Del(17p) ou mutation TP53	36%
---------------------------	-----

Nouveaux inhibiteurs

Allogreffe

**Doubles
réfractaires
iBTK et iBCL2**

**Nouvelles
immunothérapies**

CAR T Cell
Ac Bispécifiques

Autres

Nouvelles immunothérapies

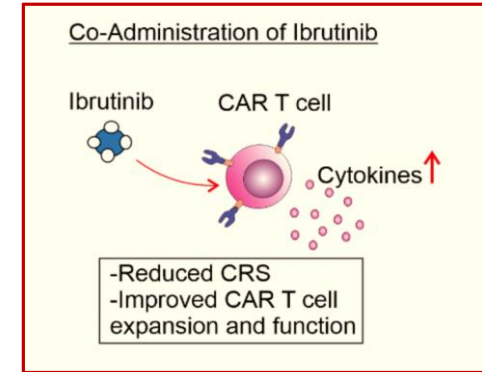
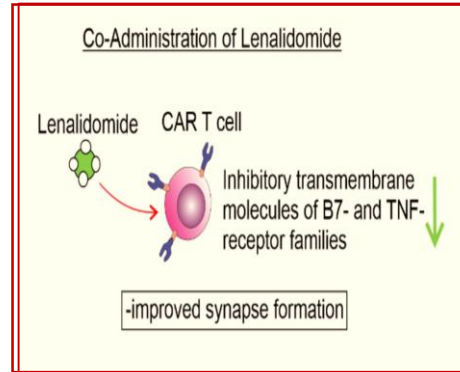
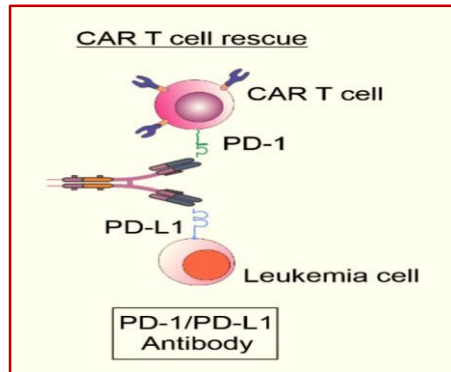
• CAR T Cell

- Physiopathologie dans la LLC explique la moindre efficacité des CAR T Cell :

- « exhausted T cell »
- + Expression iCP sur les cellules LLC
- + Microenvironnement permissif

CAR T Cell dans la LLC :
Taux de RC 30%, décevant
Réponses courtes

- Voies d'amélioration :



Nouvelles immunothérapie

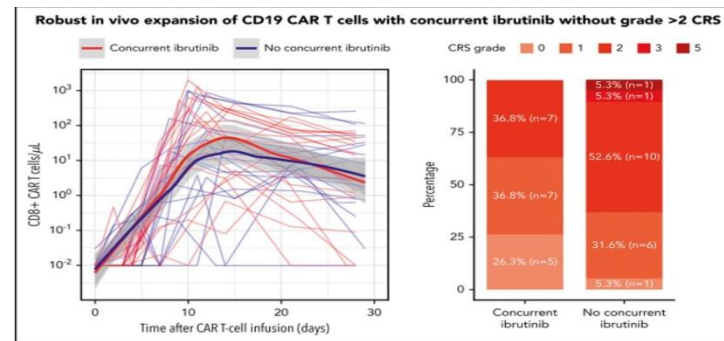
• CAR T Cell

• Ibrutinib et CAR T Cell : TRANSCEND 004

	n	Lignes ant	Db refractaires	ORR	RC	uMRD MO	PFS à 1 an	CRS (gr3/4)	Neurotox (gr3/4)
Liso Cel (1)	22	4	65%	82%	45%	65%	50%	74% (9%)	39% (22%)
Liso-Cel + Ibru(2)	19	5	58%	95%	63%	72%	38%	74% (<1%)	32% (14%)

*PFS et OS a 1 an : 86 et 59% si MRD negative

(1) Siddiqi Blood 2022; (2) Gauthier Blood 2020



Nouveaux inhibiteurs



**Doubles
réfractaires
iBTK et iBCL2**

Nouvelles
immunothérapies



Allogreffe



Autres



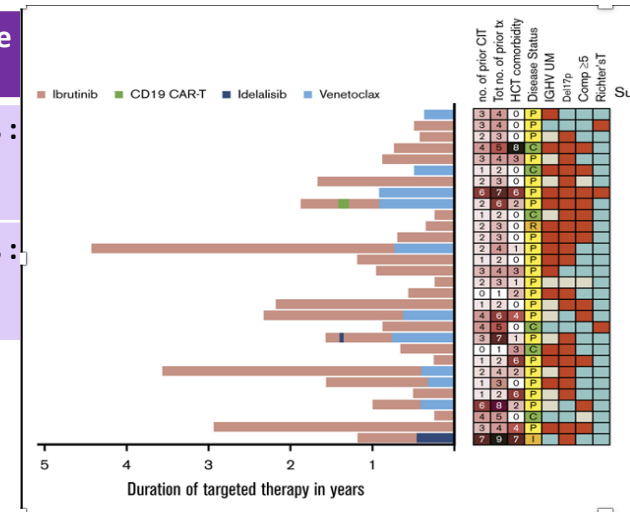
Allogreffe de Cellules souches hématopoïétiques

- Deux études rétrospectives, allogreffe à l'ère des thérapies ciblées

n	âge	Haut risque	Lignes ant.	PFS	OS	NRM	Rechute
65 patients	60 ans	51% mut TP53	3	à 2 ans : 63%	à 2 ans : 81%	à 2 ans : 13%	à 2 ans : 27%
30 patients	60 ans	76% del 17p	4	à 3 ans : 72%	à 3 ans : 87%	à 3 ans : 7%	à 3 ans : 24%

Roecker, Blood adv 2020

Kim, Blood Adv 2020

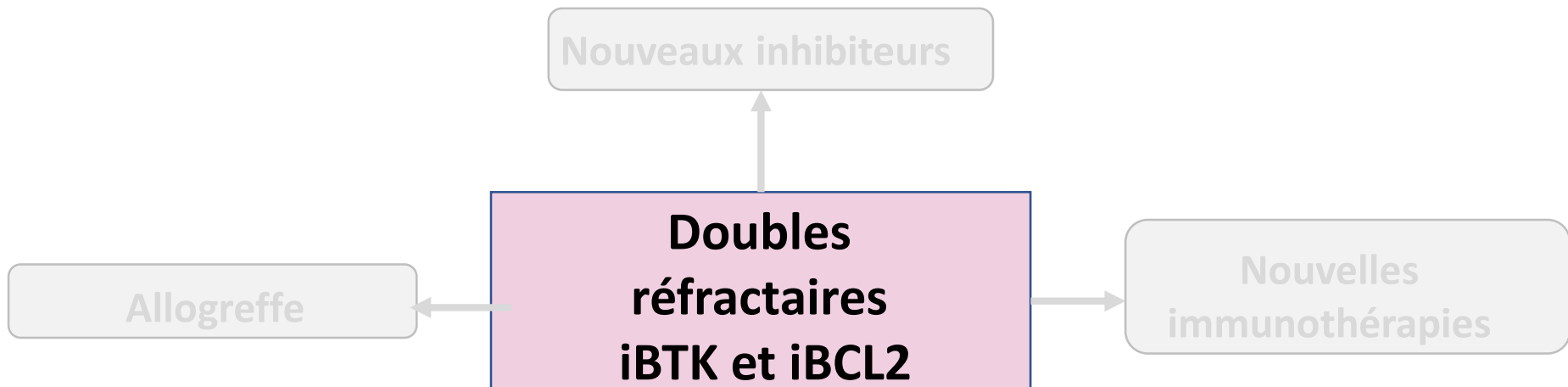


Non liés a la survie : nb de lignes antérieures, type de thérapies ciblées , mauvais pronostic intrinseque a la LLC

Lié a la survie : index de comorbidités



Place de l'allogreffe en cas de résistance aux thérapies ciblées
Patients en réponse + Eligibilité à l'allo confirmée



R Idelalisib :
PFS 5 mois patients
echec venetoclax

I + V (1)
Etude retrospective 11 patients
PFS et OS 11 et 27 mois

Nouvelles pistes..
Dégradeurs de BTK
Inhibiteur de MCL

(1) Hampel, BJH, 2022

Conclusion

Double échec iBTK et venetoclax

Reprise d'iBTK
Retraitement par venetoclax

Db refractaire : Essai clinique = nouveaux
inhibiteurs / immunothérapie

Echec ou non incluable : envisager
l'allogreffe

Développer les stratégies de prévention des
résistances