

# **Essais FILO LLC-MW**

**Angers**

**26-27/09/2024**

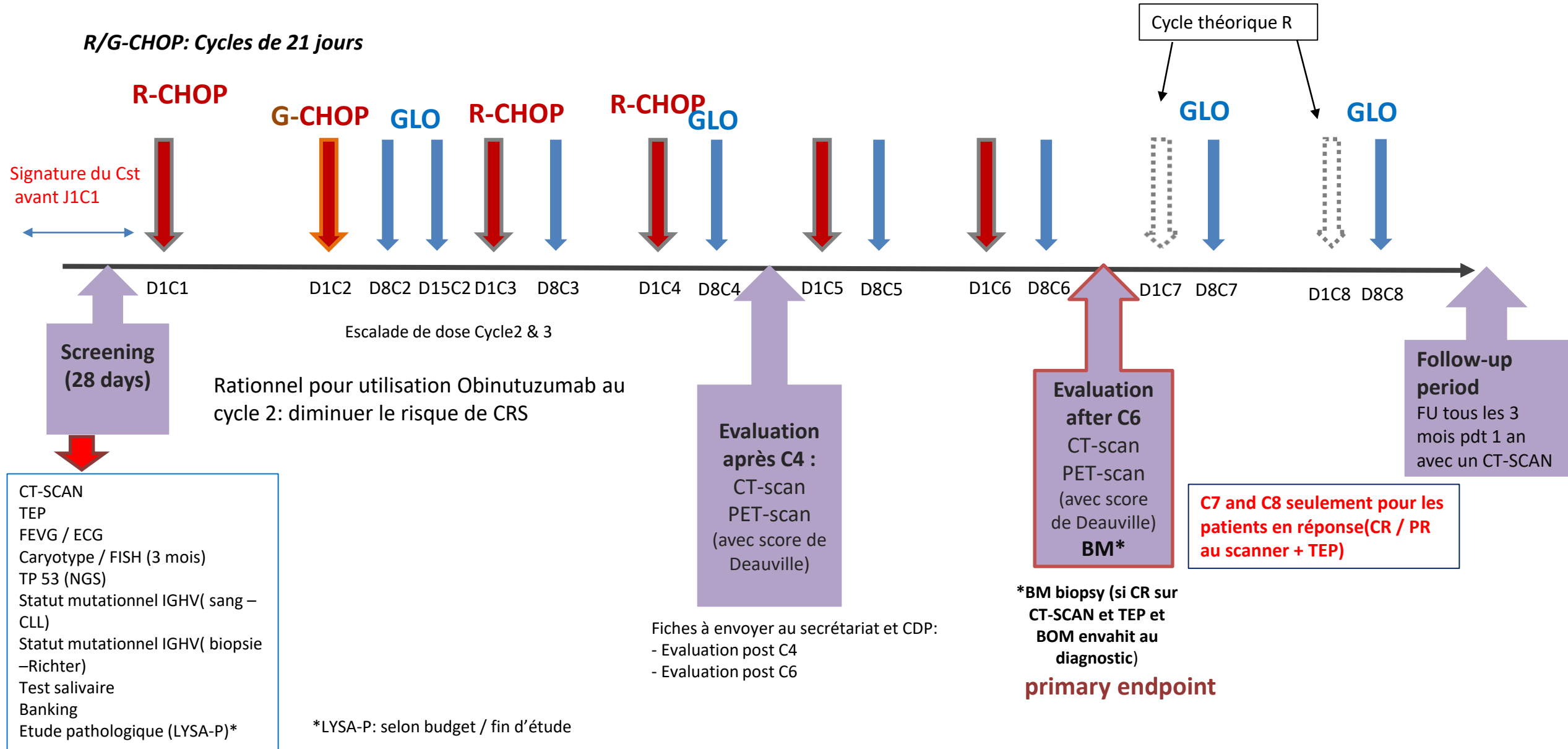
# LES RECOMMANDATIONS

- LLC
- Leucémie à Tricholeucocytes
- Maladie de Waldenström

<b>FILOCLL016-GLORIFY</b>	<b>Co: R Guieze/L Ysebaert</b>	<b>CDP: D.Schwartz</b> <b>PM: V. Rouillé</b>
V2.0 du 11/03/2024	A phase 2 study evaluating the bispecific CD3xCD20 antibody <b>GLO</b> fitamab in combination with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (CHOP) in patients with <b>Richter</b> syndrome as <b>Frontline</b> therapY	
<b>Centres/Inclusions</b>	<b>5 centres pilotes ouverts: Toulouse, Grenoble, Clermont F, Lyon Sud, La Pitié</b> <b>Ouverture des autres centres qualifiés CAR-t (demande ANSM)</b> en cours 3 inclusions (Toulouse / Lyon Sud / Paris-Pitié) , 1 screening en cours à La Pitié	
<b>SAE</b>	3 SAEs dont 2 reliés au glofitamab: → Toulouse : ✓ 1 CRS grade 4 après GCHOP1: reprise glofitamab à partir de C3 à dose de 2,5 mg → Lyon Sud: ✓ <b>CRS grade 5 après GCHOP1: décès du patient (SUSAR)</b>	
<b>DSMB</b>	DSMB n°1 : après 3 patients traités après la 3 <sup>ème</sup> perfusion de glofitamab (Cycle3 J8) puis réunion annuelle ou en cas d'alerte de sécurité. Réunion le 26/06/2024: alerte sécurité ; nouvelles recommandations de prémédications A venir: DSMB n°2 : après 6 patients traités après la 3 <sup>ème</sup> perfusion de glofitamab DSMB n°3: après 10 patients traités après la 3 <sup>ème</sup> perfusion de glofitamab : si toxicités acceptables: <b>ouverture de tous les centres non CART-t.</b>	
<b>Règlementaire</b>	MS 2: 13/09/2024: recommandation ANSM/sécurité patient - <b>Les patients doivent être hospitalisés 48h-72h en soins intensifs d'hématologie ou réanimation (cycle 2)</b> - <b>Suivi soutenu post perfusion et si possible sous scope</b> - <b>Patient de haut risque : ajout de 10 mg dxm la veille au soir et après la fin de la perfusion de glofitamab qui doit passer sur 8h pour les perfusions du cycle 2</b>	

# GLORIFY : schéma de l'étude

**R/G-CHOP: Cycles de 21 jours**



Signature du Cst avant J1C1

Cycle théorique R

**R-CHOP**

**G-CHOP**

**GLO**

**R-CHOP**

**R-CHOP**

**GLO**

**GLO**

**GLO**

**Screening (28 days)**

Rationnel pour utilisation Obinutuzumab au cycle 2: diminuer le risque de CRS

**Evaluation après C4 :**  
CT-scan  
PET-scan  
(avec score de Deauville)

**Evaluation after C6**  
CT-scan  
PET-scan  
(avec score de Deauville)  
**BM\***

**Follow-up period**  
FU tous les 3 mois pdt 1 an avec un CT-SCAN

**C7 and C8 seulement pour les patients en réponse(CR / PR au scanner + TEP)**

- CT-SCAN
- TEP
- FEVG / ECG
- Caryotype / FISH (3 mois)
- TP 53 (NGS)
- Statut mutationnel IGHV( sang – CLL)
- Statut mutationnel IGHV( biopsie –Richter)
- Test salivaire
- Banking
- Etude pathologique (LYSA-P)\*

Fiches à envoyer au secrétariat et CDP:  
- Evaluation post C4  
- Evaluation post C6

\*BM biopsy (si CR sur CT-SCAN et TEP et BOM envahit au diagnostic)

**primary endpoint**

\*LYSA-P: selon budget / fin d'étude

## LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS

Centres	n° centre	PI	MEP en cours
Amiens	01	Dr DELETTE	
Angers	02	Dr CLAVERT	
Bayonne	42	Dr BERNARD	
Bordeaux Pessac	06	Dr DILHUYDY	
Clermont Ferrand	08	Pr GUIEZE	ouvert
Dijon	11	Dr DURAND	
Grenoble	12	Dr BUSSOT	ouvert
Le Mans	41	Dr LARIBI	
Lille CHU	94	Dr NUDEL	
Lille St Vincent	133	Dr HIVERT	
Limoges	13	Dr DMYTRUK	
Lyon Berard	95	Dr MICHALLET	
Lyon Sud	98	Dr FERRANT	ouvert
Montpellier	16	Pr HERBAUX	
Mulhouse	17	Dr DRENOUX	
Orléans	22	Dr BENBRAHIM	
Nancy	18	Pr FEUGIER	20/09/2024
Paris Pitié	107	Pr ROOS WEIL	ouvert
Paris St Antoine	52	Dr STOCKER	
Paris St Louis	110	Dr THIEBLEMONT	
Reims	24	Pr QUINQUENEL	
Rennes CHU	25	Dr DE GUIBERT	
Rouen	81	Dr LEPRETRE	16/09/2024
Saint-Etienne	26	Dr FOUILLET	
Strasbourg	27	Pr FORNECKER	
Toulouse	28	Pr YSEBAERT	ouvert
Tours	29	Dr DARTIGEAS	
Versailles	130	Dr MERABET	

Centres rouge: ouverts

Centres blanc: centres homologués CAR-T et en cours d'ouverture

Centres en jaune: seront ouverts des qualification CAR-t ou après autorisation du 3ème DSMB (après 10 patients inclus).

<b>PACIFIC</b>	<i>Co: AS Michallet- P Feugier</i>	<i>CDP: V. Rouillé</i> <i>PM: V. Rouillé</i>
	Fixed duration treatment with combined pirtobrutinib and short course immuno-chemotherapy in fit patients with previously untreated symptomatic chronic lymphocytic leukemia (CLL)	
<b>Recrutement</b>	82 patients	32/38 centres
<b>Objectives</b>	The primary objective is to explore the safety and efficacy of this short and fixed duration of ICT combined with pirtobrutinib	
<b>Primary endpoint</b>	PB with undetectable (<10 <sup>-4</sup> ) minimal residual disease at Month 24	
<b>Principal inclusion Criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- age 18 years or older</li> <li>- Immunophenotypically confirmed CLL</li> <li>- Binet stage C or Binet stage A and B with active disease could be considered for inclusion according to IWCLL 2008 for initiation of treatment.</li> <li>- Patients with no prior treatment (chemotherapy, radiotherapy, immunotherapy)</li> <li>- Absence of 17p deletion as assessed by FISH and no TP 53 mutation in NGS (&lt;1%)</li> <li>- Performance status ECOG &lt; 2</li> </ul>	
<b>Partenaires ind</b>	Lilly	
<b>Avancement</b>	<b>Accord LILLY</b> <b>Contrat en cours</b> <b>Soumission CTIS: Décembre 2024</b>	

## Fixed duration treatment with combined pirtobrutinib and short course immuno-chemotherapy in fit patients with previously untreated symptomatic CLL : a phase II FILO trial

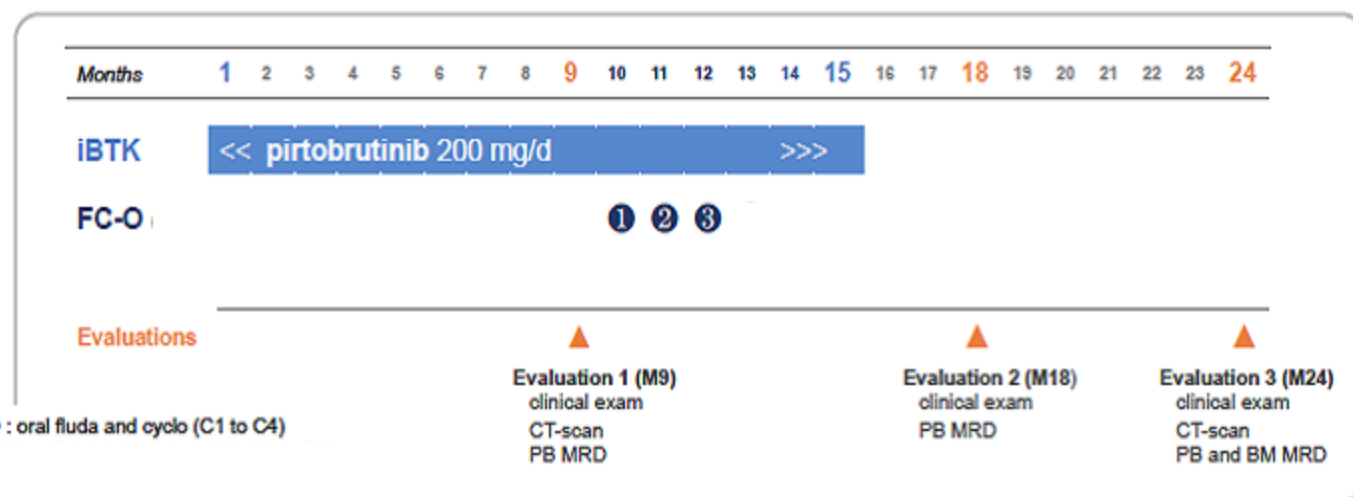
### Study population

Fit patients with active stage A/B or stage C untreated CLL  
 ≤ 65 yrs, fluda eligible and CIRS ≤ 6  
 No 17p deletion or TP53 mutation (cut off 1%)  
 IGHV mutated or unmutated  
 No CHIP (donal hematopoiesis of indeterminate potential)

### Primary endpoint

Rate of undetectable\* PB and BM MRD at M24  
 \* < 10<sup>-4</sup> threshold

Required number of patients : 82



<b>NEVOTAL</b>	<i>Co: D Roos-WEIL / R Guieze</i>		<b>CDP:</b>	
			<b>PM: V. Rouillé</b>	
	<b>NE</b> mtabrutinib plus <b>V</b> enetoclax plus <b>O</b> binutuzumab in patients with chronic lymphocytic leukemia with <b>TP53</b> <b>AL</b> terations			
<b>Recrutement</b>	42 patients/30 centres	Recruitment period duration	12 months	
		Treatment period duration	16 months	
		Follow up period duration	20 months	
<b>Objectives</b>	<p><b>Primary:</b> efficacy of the NeVO regimen as first-line treatment in symptomatic CLL patients with TP53 alterations (TP53 mutation and/or 17p deletion). The primary endpoint of this study is the rate of patients with complete remission (CR) and undetectable minimal residual disease in the bone marrow at day 1 cycle 16 after starting on nemtabrutinib.</p> <p><b>Secondary:</b> Efficacy of the regimen will be further assessed by evaluation of PFS, overall response rate (ORR), MRD at end of treatment and OS. A further secondary objective of the study is to evaluate the safety of the NeVO regimen</p>			
<b>Primary endpoint</b>	CR with undetectable MRD (uMRD) in BM at M16.			
<b>Principal inclusion Criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Documented treatment-naïve CLL/SLL requiring treatment according to iwCLL guidelines 2018 (Hallek et al, 2018).</li> <li>- Presence of TP53 abnormalities (either 17p deletion by FISH and/or CBA or TP53 mutations)</li> <li>- Adequate BM function independent of growth factor or platelet transfusion support within 2 weeks of screening initiation</li> </ul>			
<b>Partenaires ind</b>	MSD			
<b>Avancement</b>	<b>Accord MSD</b> <b>Contrat en cours</b> <b>Soumission CTIS: Janvier 2024</b>			




<b>FOLLOW study</b>	<b>Co: X. Troussard, R. Guieze, V. Levy, A. Quinquenel</b>	<b>CDP junior: Marie Poinignon Soutien : V. Rouillé</b>
---------------------	--	---


French **O**bservational study of patients with chronic **L**ymphocytic **L**eukemia **O**r small lymphocytic lymphoma in real-**W**orld settings

**Primary objective**  
Setting a prospective cohort of real-world CLL/SLL patients with symptomatic disease in order to evaluate medical practices and their change and representativity over time

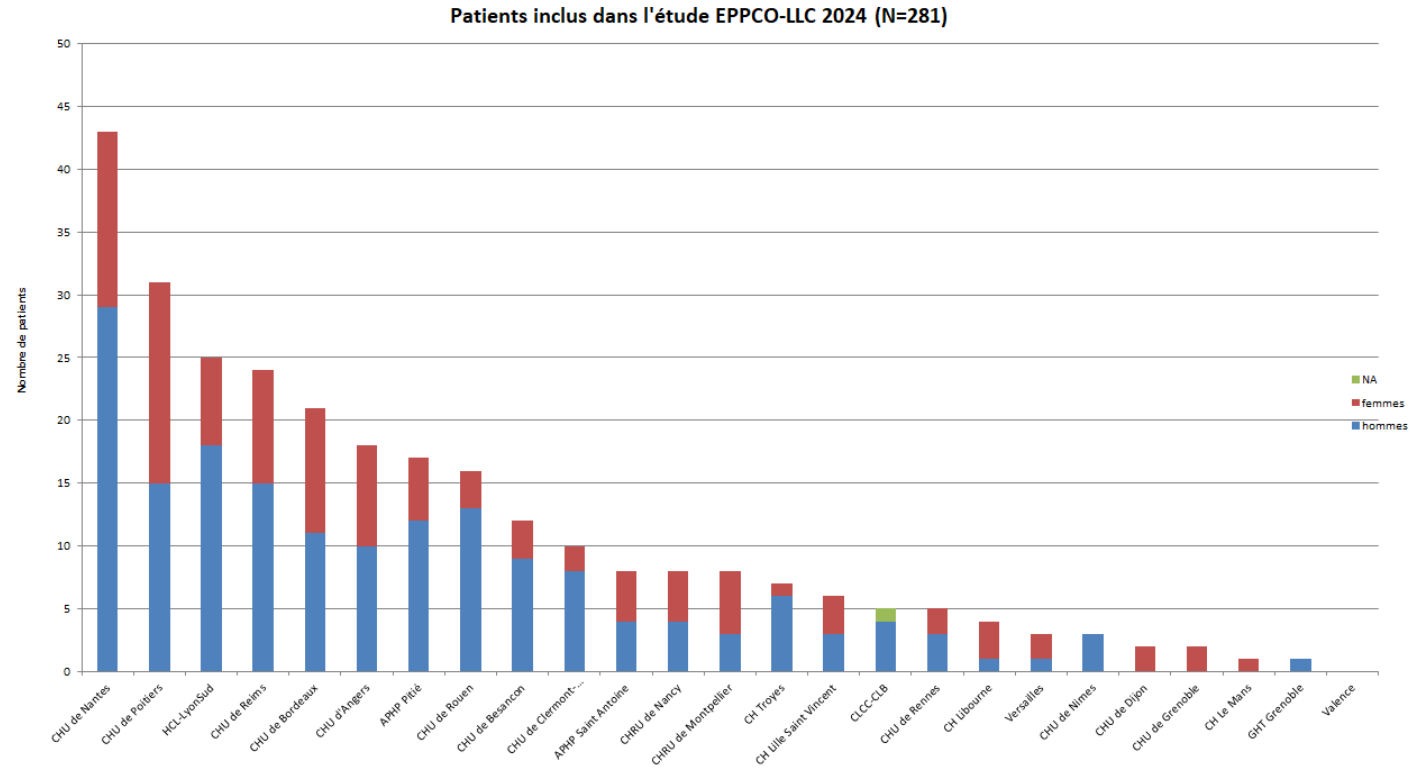
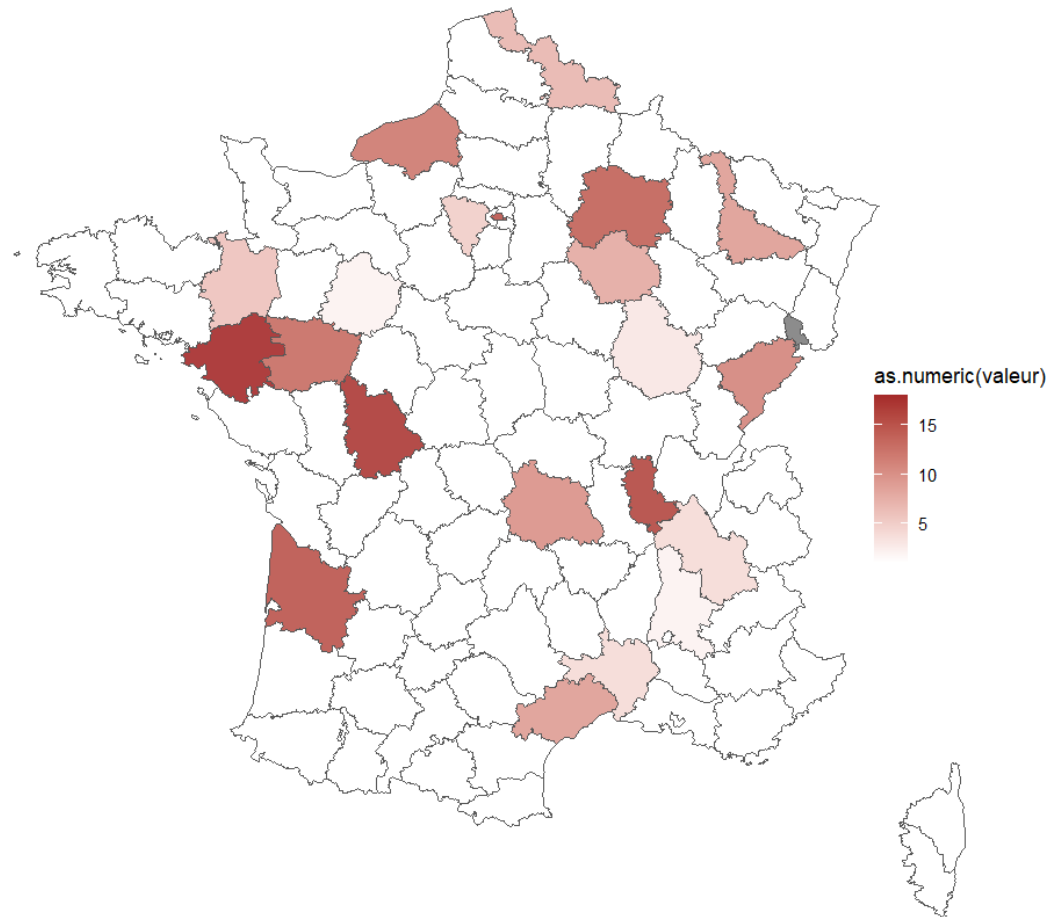
**Secondary objectives**  
Overall survival and long-term toxicity  
Response and PFS at each line of therapy  
Impact of therapeutic trajectories on patient outcome  
Representativity of the studied population

<b>Informations générales</b>	1000 patients à inclure 3 ans de recrutement / 7 ans de suivi = 10 ans d'étude	
<b>Durée de l'étude</b>	7 ans de suivi	
<b>Avancement</b>	<b>716 patients enregistrés / 1000 prévus</b>	<b>57 centres ouverts</b>
<b>Relations partenaires</b>	Soutien: Abbvie, Astra Zeneca, Janssen, Beigene, Lilly Rapport n°3 envoyé <b>Rapport n°4 en Novembre</b>	

Observatoire T-PLL	Co: K Laribi	CDP: A. Fayault (intérim)
<b>Etude prospective et rétrospective évaluant les données épidémiologiques, cliniques, moléculaires, et thérapeutiques des leucémies prolymphocytaires</b>		
<b>Inclusions</b>		<b>195 / 200 patients inclus</b> (+2 depuis dernier CS) ⇒ l'effectif sera atteint avant la fin de la période de recrutement prévue (07/07/2026)
<b>Aspects règlementaires</b>	32 centres déclarés au CPP MS1 : clarification sur la collection biologique de Lille MS2 : ajout centre St Nazaire MS3 : nouveaux centres (Rennes, Lille CHU, AP-HP St Antoine) + prolongation de 3 ans pour augmenter l'effectif à 200 patients	
<b>Partenaire</b>	Beigene	
<b>Actualités</b>	<b>Publication en finalisation</b> <b>Newsletter à venir</b>	

<b>FILObs_EPPCo_LLC 1L</b>	<b>Co: A Quinquenel et MS Dilhuydy</b>	<b>CDP: A. Hérissé-Belaen PM : A. Fayault</b>
<b>Evaluation des pratiques professionnelles : analyse des critères influençant le choix du traitement de première ligne chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique</b>		
<b>Rétroplanning</b>	Recueil des données de février à septembre 2024 Thèse interne Reims (Arthur Coste) Article fin 2021	
<b>Centres participants prospectif</b>	29 centres accord de principe ⇒ 200-250 patients	
<b>Aspect règlementaires</b>	Dépôt plateforme HDH le 13/02/2024 Information patient et documentation non-opposition patient	
<b>En pratique</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ouverture des centres : 1 fiche à remplir lors de la RCP et à renvoyer à Reims <ol style="list-style-type: none"> <li>1. CRF - En « direct »</li> <li>2. Données cliniques</li> <li>3. Facteurs pronostiques</li> <li>4. Choix du traitement</li> </ol> </li> <li>2. Saisie des données dans l'eCRF par A. Coste</li> </ol>	
<b>Avancement</b>	280 fiches reçues !	

CLL cases included in the study



# WM : Observatoires, études de cohortes

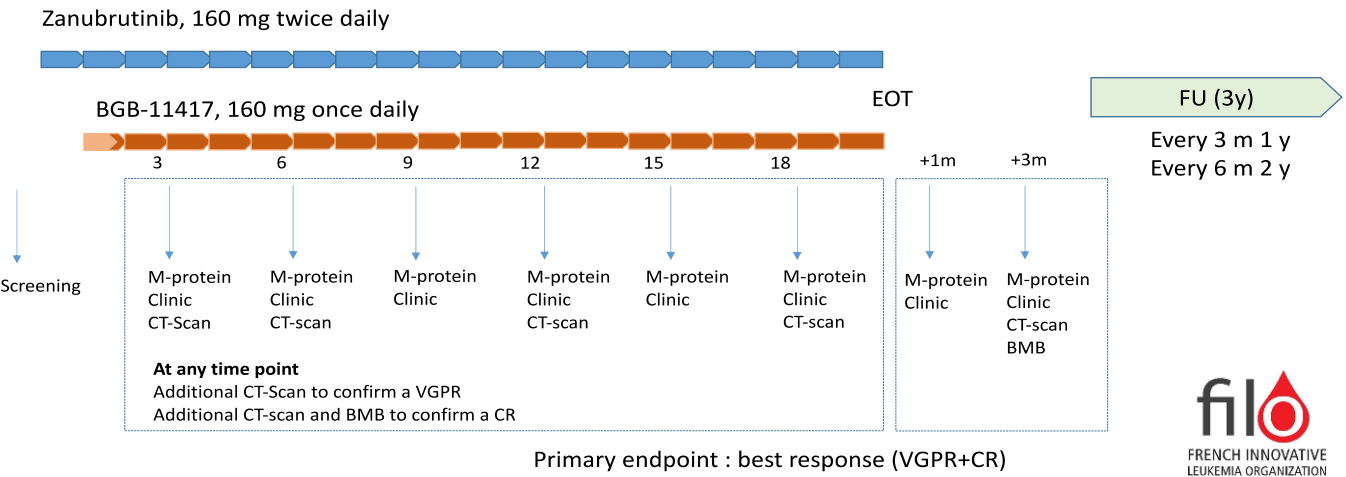
- **FILObs SérieProWM** (Pierre Morel & Lydia Montes)
- **Bispécifiques dans les transformations histologiques** (E Durot)
  - epcoritamab, glofitamab
  - contact : edurot@chu-reims.fr
- **WAVE : Venetoclax dans la MW** (C Tomowiak)

FILOMW4-WaZaBi	Co: <i>K Laribi/D Ghez/O Tournilhac</i> Biologie: <i>S Poulain</i>	CDP: <i>A. Lhermitte</i> PM: <i>V. Rouillé</i>
<b>Synopsis</b>	Open label phase 2 study evaluating the efficacy and tolerance of a <b>Zanubrutinib</b> and <b>BGB-11417</b> combination in patients previously treated <b>Waldenström</b> macroglobulinemia	
<b>Recrutement</b>	<b>Période d'inclusion</b> : 102 patients sur 2ans <b>Durée de traitement</b> : 18 mois ( 20 cycles) <b>Période de suivi</b> : 3 ans	37 centres déclarés CTIS <b>centres capables de gérer les toxicités cardiaques</b> ⇒ <b>Vigilance++ sur les critères exclusions cardiovasculaires et examens cardiaques obligatoires</b>
<b>Primary objective</b>	Efficacy measured by the proportion of patients reaching a VGPR or CR, evaluated by investigator, according to the modified response criteria of the Sixth IWWM (Owen, BJH 2013) and NCCN Guidelines, Waldenström's Macroglobulinemia (2015: v2)	
<b>Secondary objectives</b>	Overall Response rate (MR+PR+VGPR+CR) Major Response Rate (PR+VGPR+CR) Efficacy measured by the time to response (TR) Efficacy measured by the time to best response (TBR) Efficacy measured by progression-free survival (PFS). Efficacy measured by duration of response (DOR) defined as the time from first determination of response (CR, VGPR or PR) until first documentation of progression or death, whichever comes first. M-protein rebound Rate (MpRbR)	
<b>Inclusion criterias</b>	Patients must have received $\geq 1$ prior line of treatment, excluding treatment with another BTKi or bcl-2 antagonist. Ecog $\leq 3$ Adequate renal function defined as creatinine clearance $\geq 50$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> as determined by the Cockcroft-Gault equation	
<b>Partenaire</b>	Beigene	
<b>Etat d'avancement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ <b>Autorisation règlementaire le 27/06/2024 :</b></li> <li>✓ Etudes ancillaires biologie en discussion</li> <li>✓ Lancement des ouvertures administratives des centres</li> <li>✓ Prévision démarrage : Q4-2024-Q1 2025</li> </ul>	

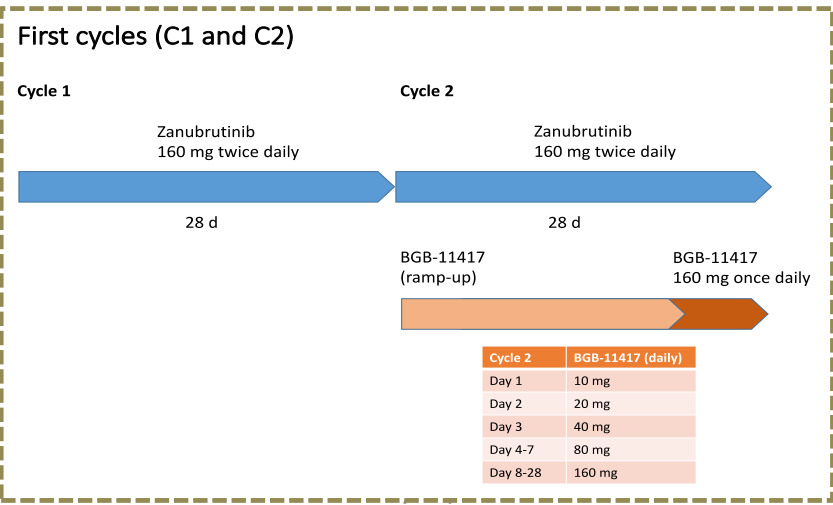
# Wazabi : Treatment

Full treatment  
Cycles 1 to 20  
560 d (18.4 m)

Repeated assessment  
(best response)



1 month drug-in  
1 week ramp-up



Zanutrutinib 160 mg x 2 per day  
Sonrotoclax 160 mg per day

- Paillassa J, Maitre E, Belarbi Boudjerra N, et al Recommendations for The Management of Patients with Hairy-Cell Leukemia and Hairy-Cell Leukemia-Like Disorders: A Work by French-Speaking Experts and French Innovative Leukemia Organization (FILO) Group. *Cancers* 2024, 16, 2185
- Laribi K, Poulain S, Willems L, et al Long-term results of M treatment by bendamustine and rituximab : A study on behalf of the FILO. *Br J Haematol.* 2024 Jun;204(6):2233-2236.
- Nguyen-Khac F, Baron M, Guièze R, et al Prognostic impact of genetic abnormalities in 536 first-line CLL patients without 17p deletion treated with chemoimmunotherapy in two prospective trials : Focus on IGHV-mutat7ed subgroups (a FILO study). *Br J Haematol.* 2024 Aug;205(2):495-502.
- Véronèse L, Bensaber H, Dannus LT, et al Molecular landscape of mature B-cell lymphoproliferative disorders with BCL3-translocation : AGFCH/ILO study. *Am J Hematol.* 2024 Sep;99(9):1830-1833.
- Guièze R, Ysebaert L, Roos-Weil D, et al Blinatumomab after R-CHOP bridging therapy for patients with Richter transformation : a phase 2 multicentre trial. *Nat Commun.* 2024 Aug 9;15(1):6822.