



Traitement dans la LLC

Pour un traitement continu par inhibiteur de BTK

Journée de AIH

Pr F. Cymbalista-Dr A.S Michallet

26 septembre 2021



constat

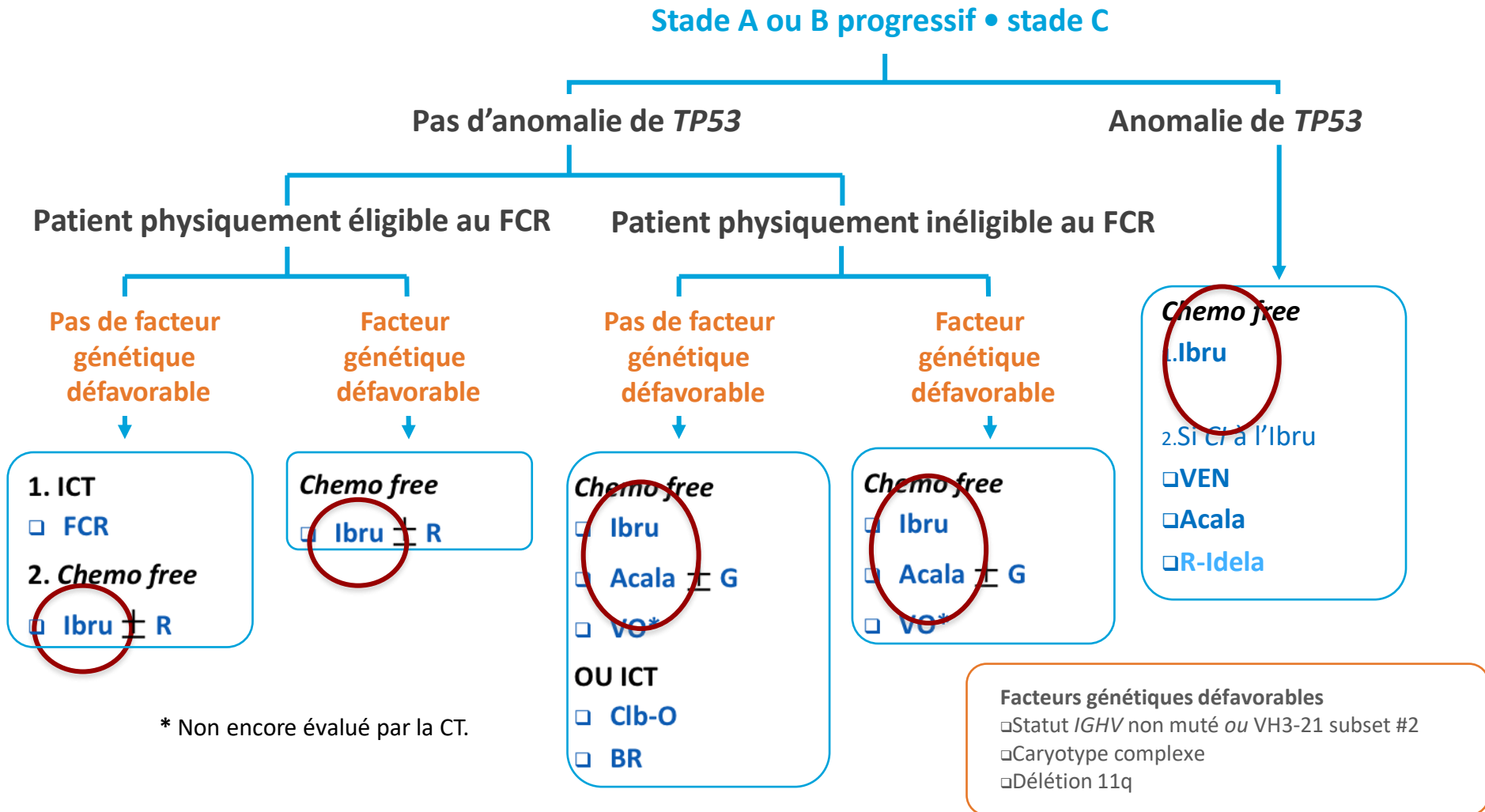
- **Une AMM très large** en première ligne et en rechute
- **Des données disponibles à long terme**
- **Une efficacité réelle** chez les patients avec une anomalie de *TP53* et pour les patients non mutés IGHV
- **Une tolérance qui reste excellente et qui tend à s'améliorer** avec les inhibiteurs de 2^{ème} génération et la mise en place de parcours de soin sécurisé en ambulatoire
- **Des résultats d'intérêt en « retraitement »**

Une AMM très large

- En première ligne, chez les patients atteints de LLC avec une délétion 17p et ou mutation *TP53*
- Plus récemment, en association au rituximab dans le traitement des patients adultes atteints de LLC non précédemment pré traités éligible à la fludarabine, ne présentant pas une del 17p et ou mutation *TP53*
- Dès la première rechute

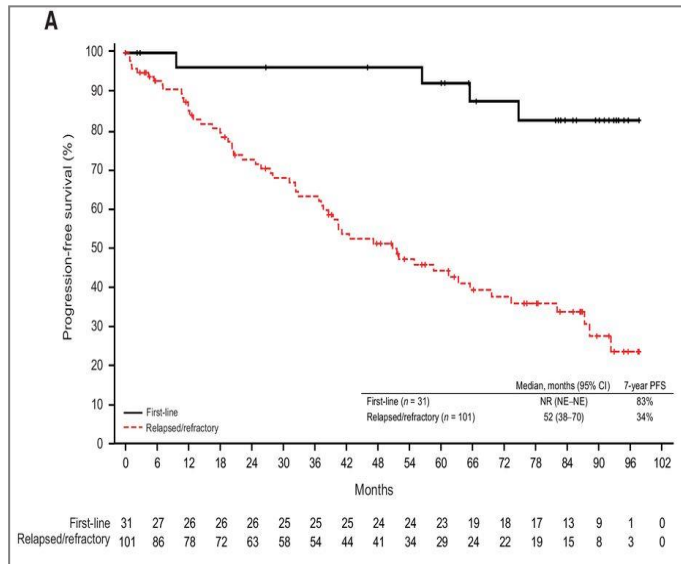
Place de choix dans les algorithmes de traitement de la LLC

Algorithme de traitement de 1^{re} ligne, groupe FLO



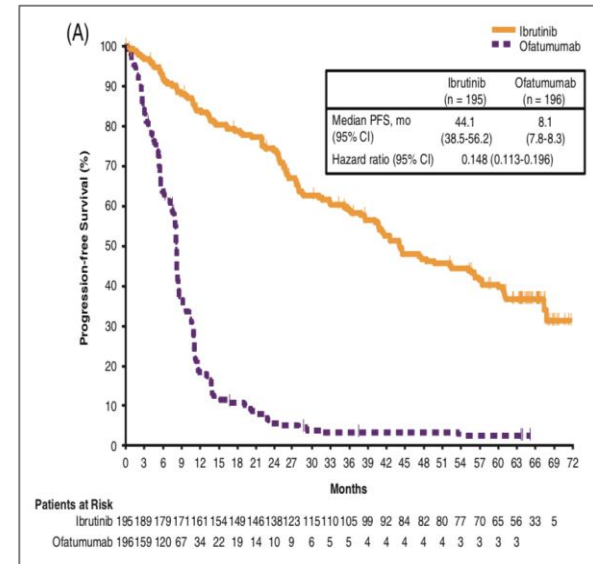
Ibrutinib en rechute-données à long terme

Ibrutinib : phase 2 (8 ans de recul)



- Survie sans progression : 52 mois
- Survie globale à 7 ans : 55%

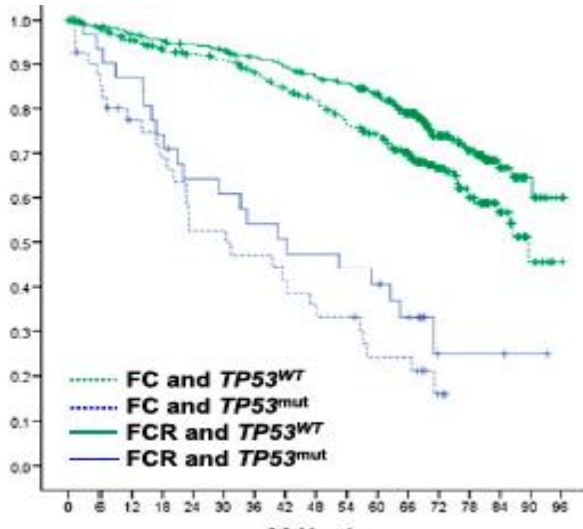
Phase 3 RESONATE (65 mois de recul)



- Survie sans progression : 44 mois
- Survie globale : 67,7 mois

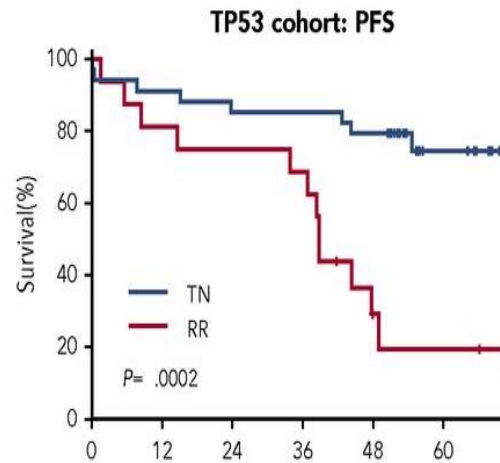
LLC de haut risque avec $TP53^{mut}/del(17p)$

RFC/FC $TP53^{mut}$

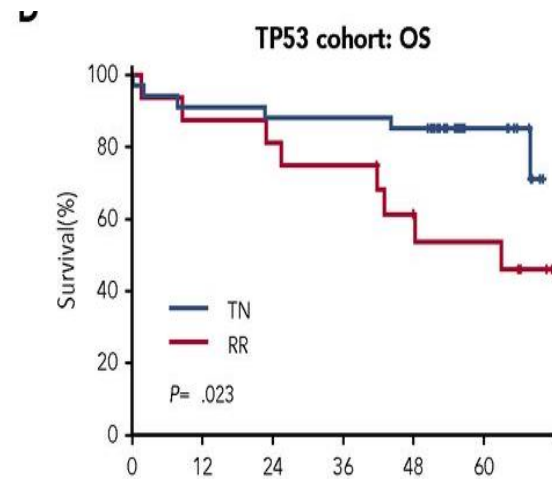


PFS 11 mois

Ibrutinib $TP53^{mut}$



A 5 ans PFS 75%



OS 85%

L'ICT perd du terrain en 1L en faveur des iBTK

Bénéfice de SSP voir de SG en faveur des iBTK pour la majorité des patients

RESONATE 2: Ibru vs CBL

Traitement continu

Received: 17 June 2019 | Revised: 3 September 2019 | Accepted: 9 September 2019
DOI: 10.1002/ajh.25438

RESEARCH ARTICLE



Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma

Talha Munir¹ | Jennifer R. Brown² | Susan O'Brien³ | Jacqueline C. Barrientos⁴ | Paul M. Barr⁵ | Nishitha M. Reddy⁶ | Steven Coutre⁷ | Constantine S. Tam⁸ | Stephen P. Mulligan⁹ | Ulrich Jaeger¹⁰ | Thomas J. Kipps¹¹ | Carol Moreno¹² | Marco Montillo¹³ | Jan A. Burger¹⁴ | John C. Byrd¹⁵ | Peter Hillmen¹⁶ | Sandra Dai¹⁷ | Anita Szoke¹⁷ | James P. Dean¹⁷ | Jennifer A. Woyach¹⁵

Gain de SSP : SSP à 5 ans 70% vs 12%

Gain de SG : 83% versus 68%

ELEVATE TN: Acalabrutinib +/- GA101 vs GA101-CBL

Traitement continu



Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial

Jeff P. Sherman, Miklos Egyed, Wojciech Jurczak, Alan Skrabnik, John M. Pagel, Ian W. Flinn, Manohar Kamdar, Talha Munir, Renata Wolevska, Gillian Corbett, Laura Maria Fogliatta, Yair Hershkowitz, Verushka Bamerji, Steven Coutre, George Follows, Patricia Walker, Karin Karlsson, Prash Ghia, Ann Janssens, Florence Cymbalista, Jennifer A. Woyach, Gilles Salles, William G. Wierda, Raquel Izumi, Veerendra Munugulaodda, Priti Patel, Min Hai Wang, Sofya Wang, John C. Byrd

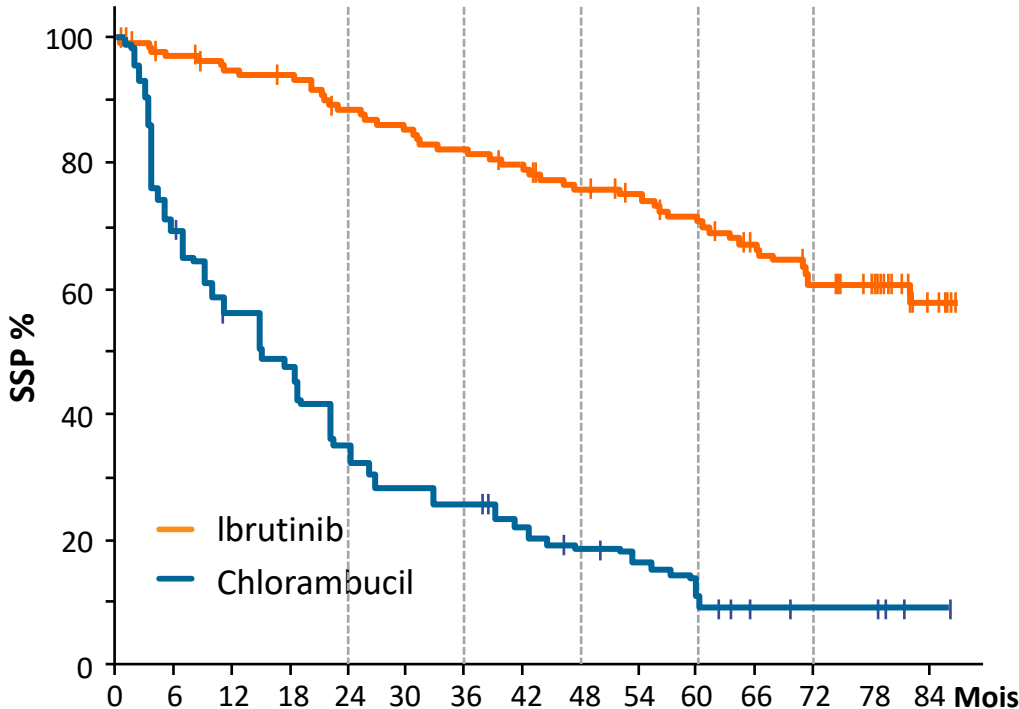
Gain de SSP : SSP à 4 ans 87% vs 27 mois

Pas de différence de SG

Des données disponibles à long terme

RESONATE-2- actualisation à 7 ans

Efficacité : Ibrutinib versus Chlorambucil

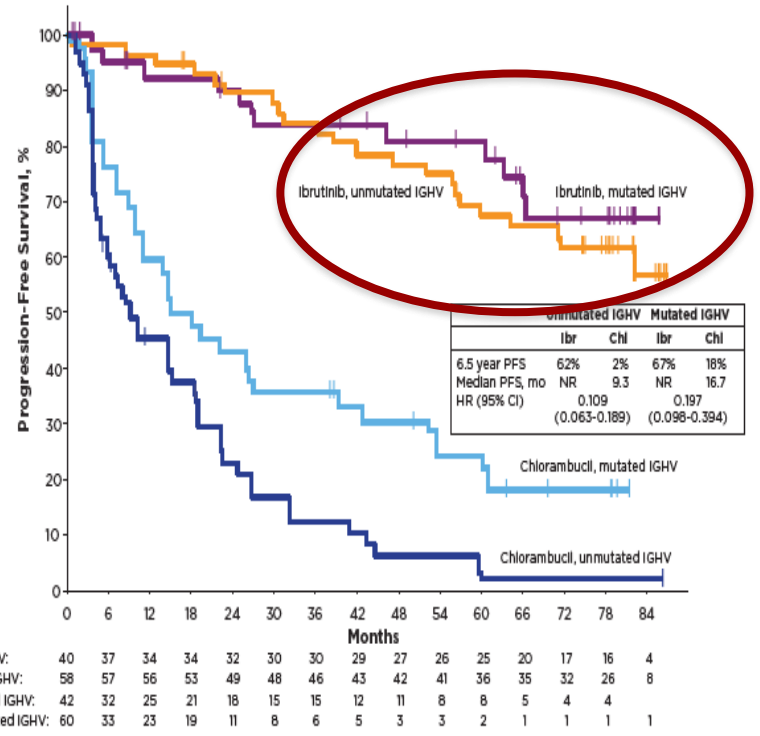
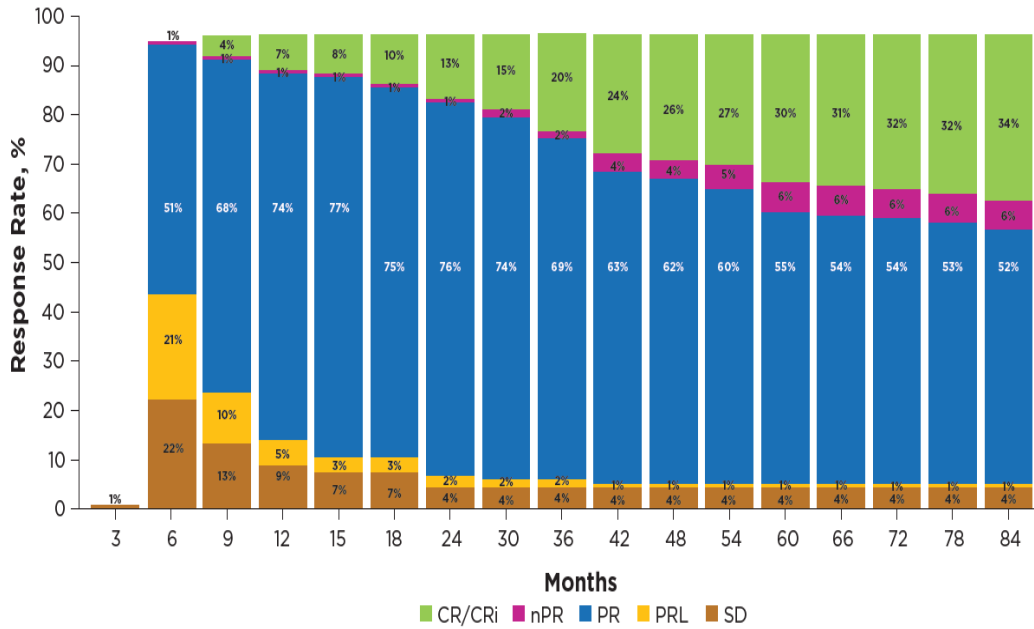


	Chlorambucil	Ibrutinib
Médiane SSP (mois)	15,0	NA
HR (IC 95%)	0,160 (0,111-0,230)	

Patients (n)

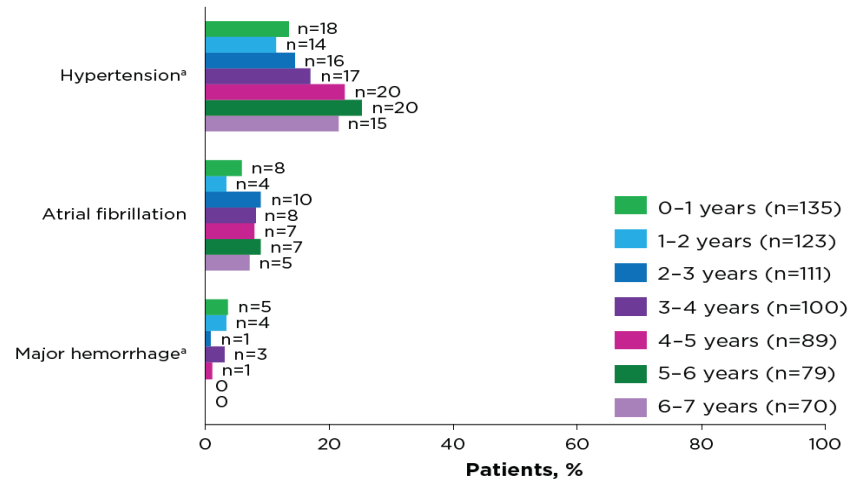
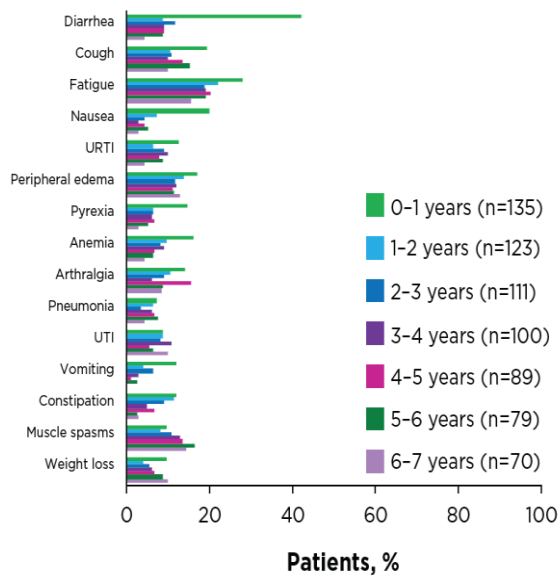
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Ibrutinib SSP, %	136	129	124	121	112	108	104	99	92	88	81	74	64	56	12
Chlorambucil SSP, %	133	88	69	57	41	33	30	25	19	16	12	6	5	5	1

Taux de réponses et SSP à long terme

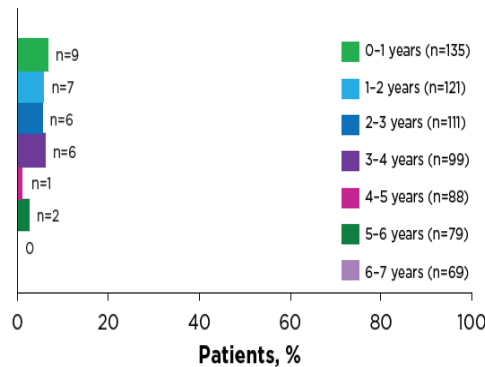
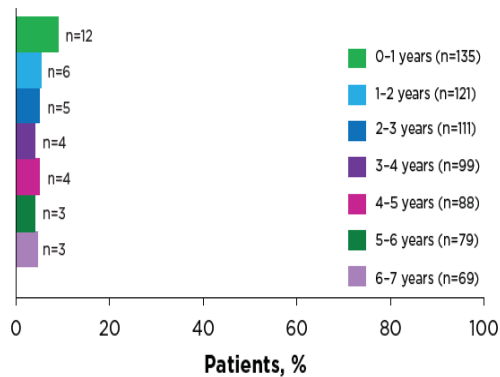


Resonate – 2 Ibrutinib versus Chloraminophene en 1ère L (> 65 ans, sans del 17p)

Une excellente tolérance à long terme

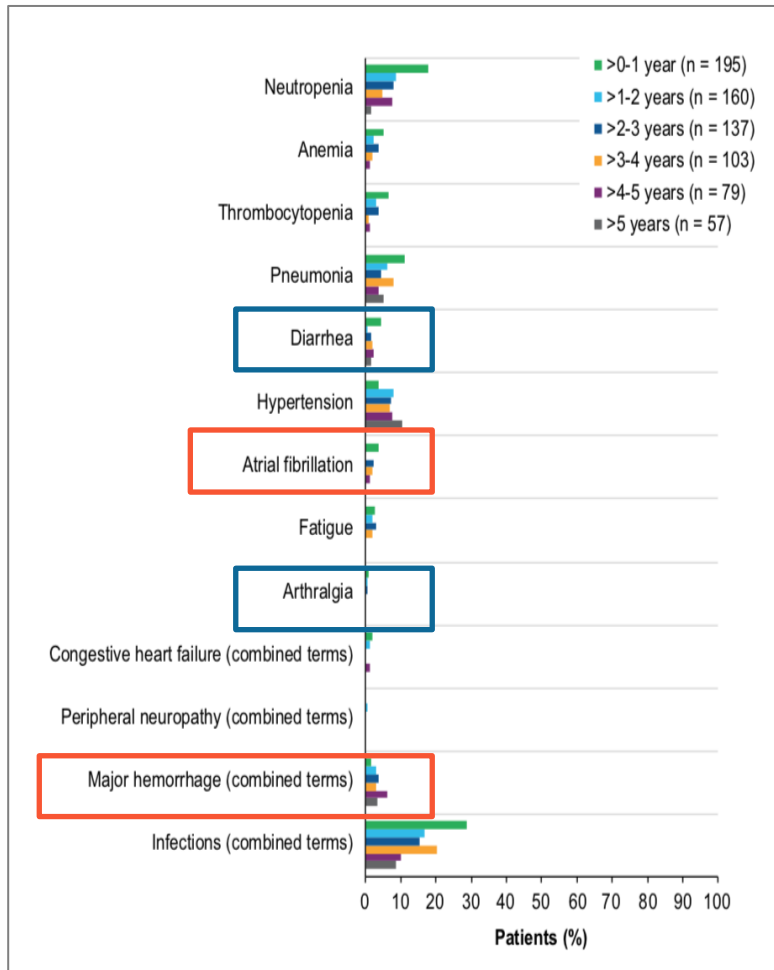


Réductions de doses liées aux EIs



Ibrutinib- Effets « Off target »

ESSAI RESONATE: EI Gr 3/4



Inhibition de BTK et TEC

- Fibrillation auriculaire
- Hémorragies

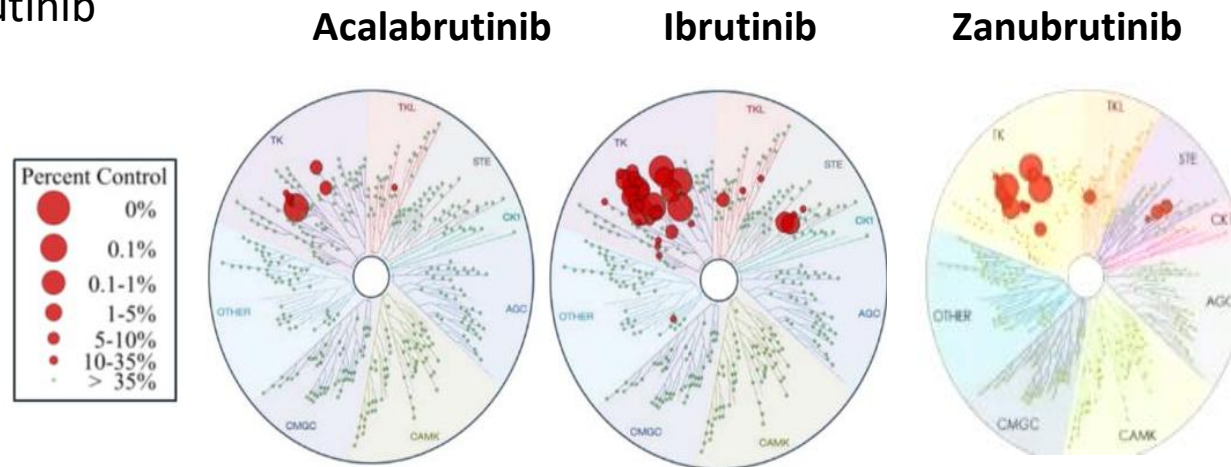
Inhibition d'EGFR

- Eruptions cutanées
- Diarrhées
- Arthralgies

➡ Intérêt d'un BTKi plus sélectif ?

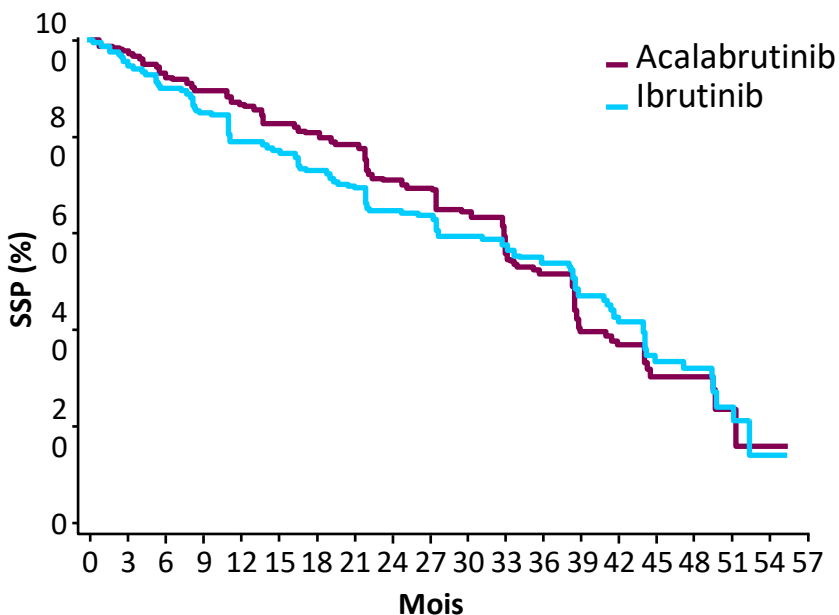
Une amélioration de la tolérance avec les nouveaux inhibiteurs par plus de spécificité

- Ibrutinib : 1^{ère} inhibiteur de BTK
 - Des résultats convaincants : actualisation à 7 ans
- **Les BTKi plus sélectifs sur la protéine BTK**
 - Acalabrutinib et zanubrutinib
 - Moins de toxicité
 - Des résistances possible



- Les BTKi à lésion réversible, hautement sélectif
 - Pirtobrutinib (LOXO-305) phase I/II BRUIN dans la LLC poster EP633
 - 1^{er} résultat convaincant (même après mut BTK acquise par Ibrutinib) avec peu de toxicité

Amélioration de la tolérance avec les inhibiteurs de BTK 2^{ème} génération



— 26825023522721920720019317316314811084 59 31 21 13 3 1 0
— 26524022120518617816816014814213010881 66 41 26 15 8 2 0

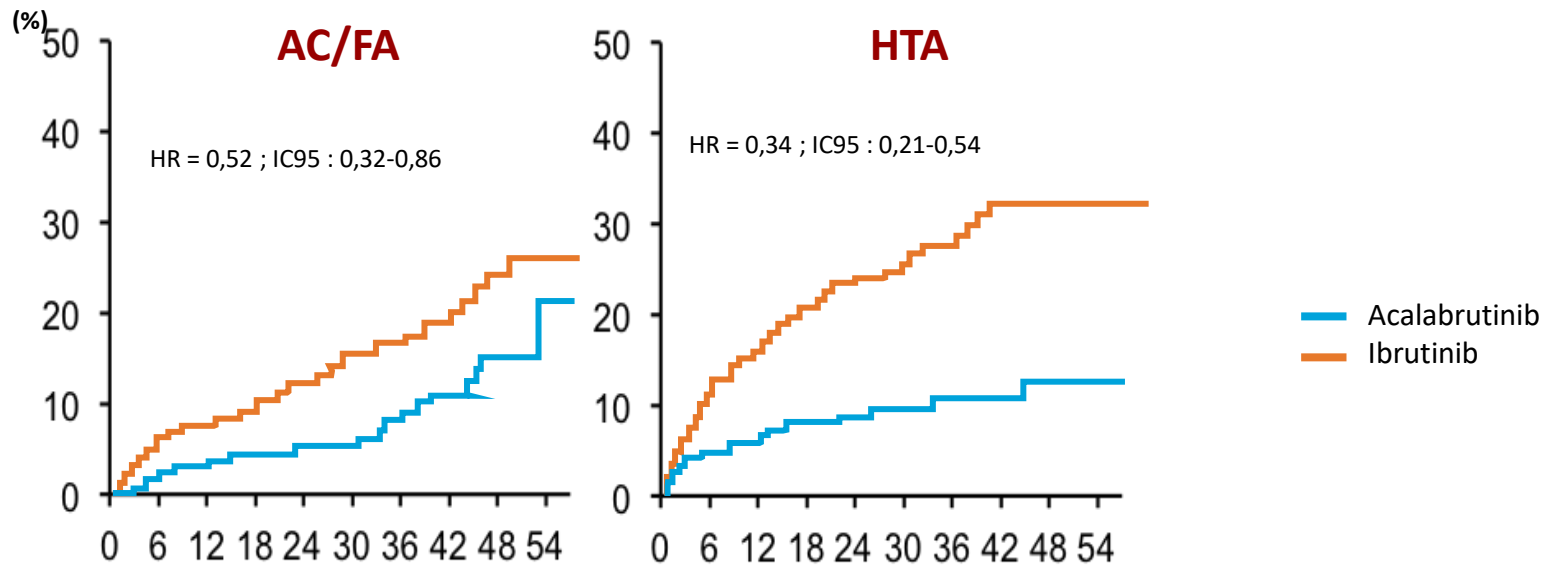
Objectif principal : avec un recul de 42 mois, SSP de 38 mois identique entre les 2 bras
Objectif secondaire : réduction significative des effets indésirables en particulier cardiovasculaires

SSP (suivi médian de 40,9 mois)

	Acalabrutinib, % (n = 268)	Ibrutinib, % (n = 265)
Poursuite du traitement	46,3	41,1
Arrêt du traitement	52,6	58,5
Progression	30,6	25,7
Intolérance	14,9	22,3
FA	9,4 (25 patients)	16 (42 patients)
HTA	8,6	23

Réduction significative des EI cardiovasculaires

Diminution de l'incidence des FA et HTA



Sécuriser la prise en charge sous inhibiteurs de BTK

- Connaître les molécules et les causes d'arrêt de traitement
- Anticiper les effets indésirables (EI)
 - Nature des EI
 - Délai d'apparition
 - Gravité
- Sécuriser la prise en charge des patients sous thérapies orales

Focus pour ibrutinib

Évaluation du risque cardiovasculaire

Au moins: des antécédents cardiovasculaires détaillés, une tension artérielle et un électrocardiogramme.

Au mieux: Holter et échocardiographie avant tout traitement par Ibrutinib.

Avis cardiologique +++

Analyse approfondie des comédications

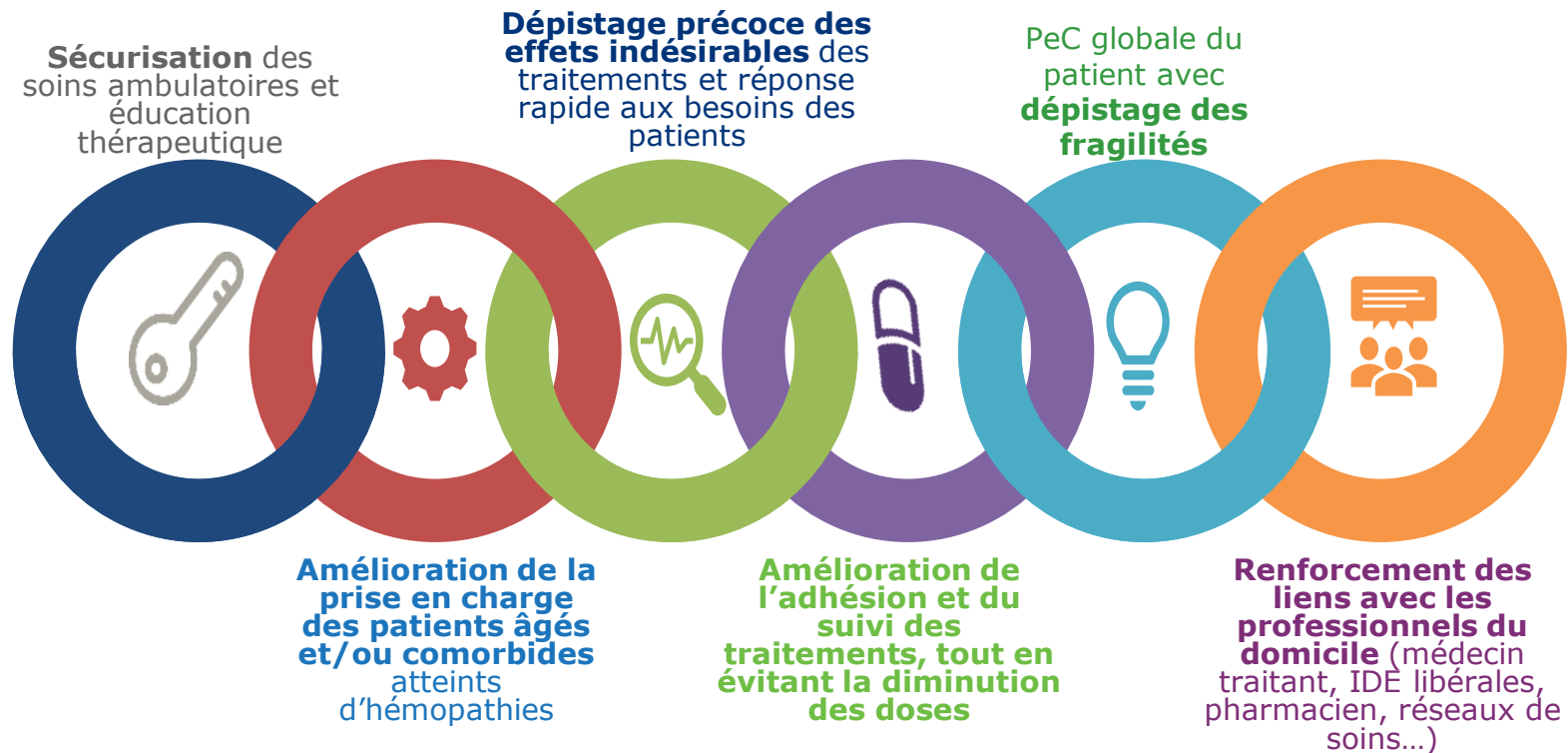
Inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4, anticoagulants, traitement antiplaquettaire+++.

Idéalement: une infirmière de coordination pour le suivi

Objectifs de l'AMA

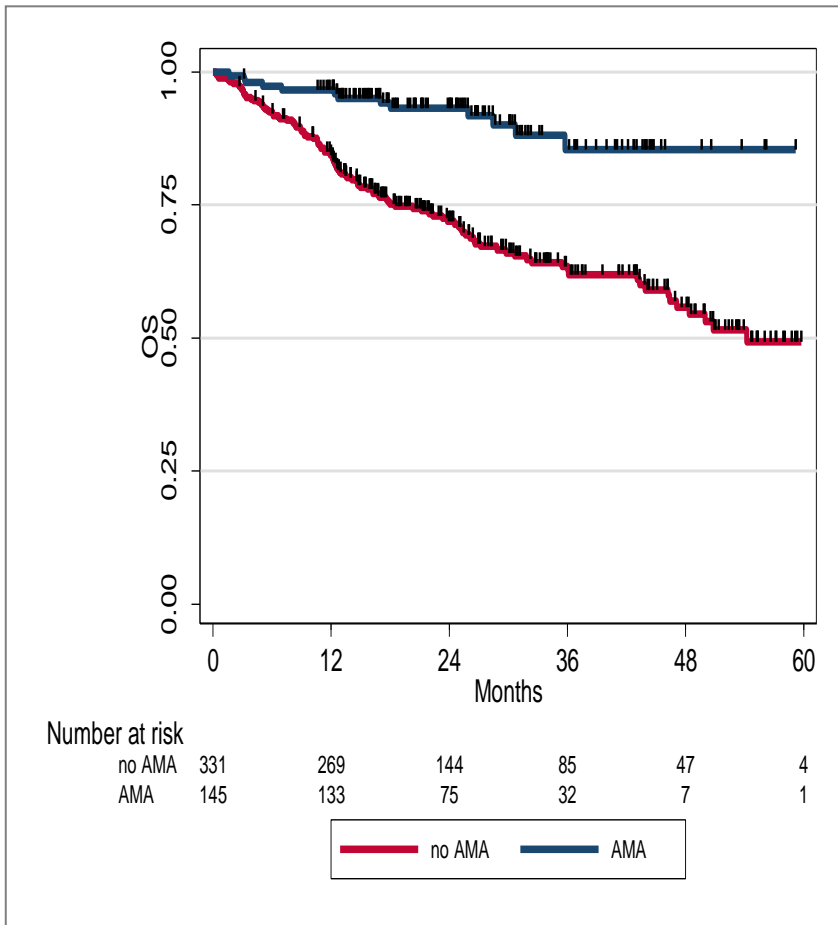
Le programme AMA TC répond à 6 objectifs permettant de préserver la continuité des soins.

Les 6 principaux objectifs du programme AMA TC



Programme AMA | Patients sous ibrutinib

Etude FILO-LLC



N=476
Patients suivis dans des centres référents

Etude rétrospective AMA vs pas AMA (selon les centres)

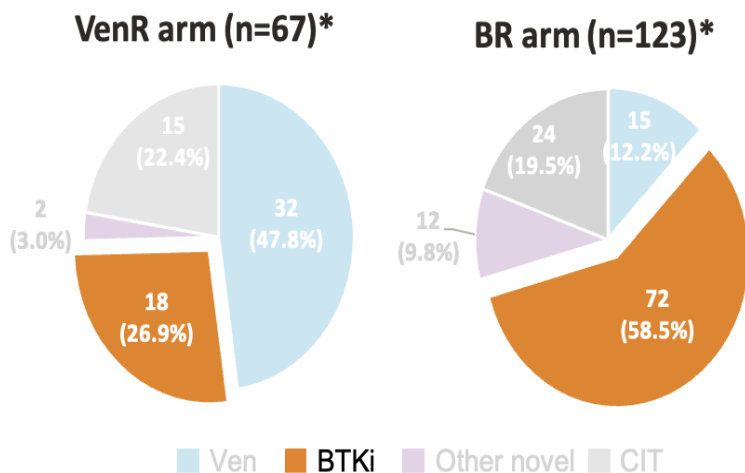


Meilleure survie globale des pts dans le programme AMA

Traitement par iBTK après progression

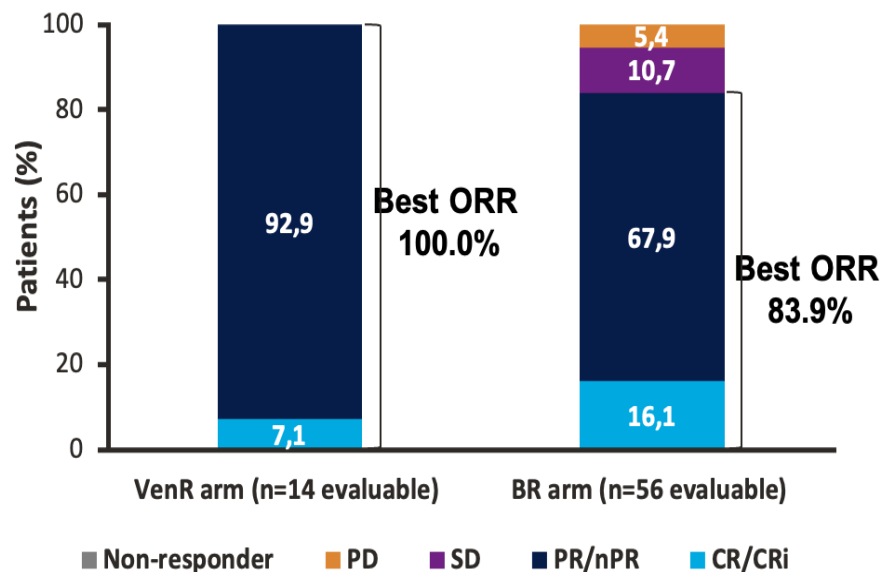
Données après un V+R (MURANO)

TRAITEMENT SUIVANT



MEILLEURE REPONSE

Median treatment duration:† Median treatment duration:†
21.9 months (range 5.6–59.2) 26.6 months (range 0–50.4)



➔ **100%** de réponse globale après traitement par iBTK

Conclusion

ibrutinib pour tous?



Parfois une taille unique ne convient pas à tous!