



L'ibrutinib et le venetoclax contre-attaquent : l'histoire de la LLC en 2019

JEAN-PHILIPPE ADAM B. PHARM., M. SC., BCPS, BCOP
PHARMACIEN EN ONCOLOGIE AU CHUM

Conflits d'intérêt « potentiels » (au cours des 24 derniers mois)

- ▶ Honoraires pour conférences :
 - ▶ Amgen (2018-19), Novartis (2019), Abbvie (2018)
- ▶ Honoraires pour consultations
 - ▶ Abbvie (2018-2019), Amgen (2019), Sandoz (2019)
 - ▶ Celgene (2018), TEVA (2018)
- ▶ Honoraires pour projet d'enseignement
 - ▶ Pfizer (2019)

Totale indépendance du contenu présenté
aujourd'hui, c'est une journée de l'APES !

100

► Études MURANO, A041202 et E1912

- ▶ Algorithme de traitement en 2020
- ▶ Séquence de traitement ?

► Suivi, traitements de supports

Comment traiter la LLC en 2020 !



Plan

1) Pathologie de la LLC

- ▶ Symptômes, cytogénétique, qualité et l'importance des réponses
- ▶ Survol des traitements disponible vers la fin de 2018

2) Options thérapeutiques en LLC

- ▶ Revue des études cliniques d'importance
- ▶ Discuter de la place différents traitements et de leur effets indésirables

3) Soins de support

4) Rôle du pharmacien

PATHOLOGIE DE LA LLC

- Épidémiologie
- Diagnostic
- Anomalies cytogénétiques
- Évaluation + Bilan de base
- Stade / pronostic

Introduction

Épidémiologie

- ▶ Leucémie la + fréquente en Amérique du Nord
 - ▶ 4.1 cas / 100 000 patients
 - ▶ Âge médiane 67-72 ans
 - ▶ ↑ Incidence avec l'âge
 - ▶ ↑ Incidence au cours des prochaines décennies 2nd aux changements démographiques
- ▶ Traitement à visée palliative
- ▶ Survie globale à 5 ans = 79-84%
 - ▶ Variable selon la cytogénétique et la présence d'un caryotype complexe (≥ 3 anomalies)
 - ▶ Autres : beta-2 microglobuline (> 4 mg/L), statut méthylé ZAP-70, expression CD38 et CD39d

Introduction

Diagnostic – MBL, LLC et SLL

Prévalence 5-15%
chez patients > 60 ans

Diagnostic basé sur
l'examen physique +
biopsie des ganglions

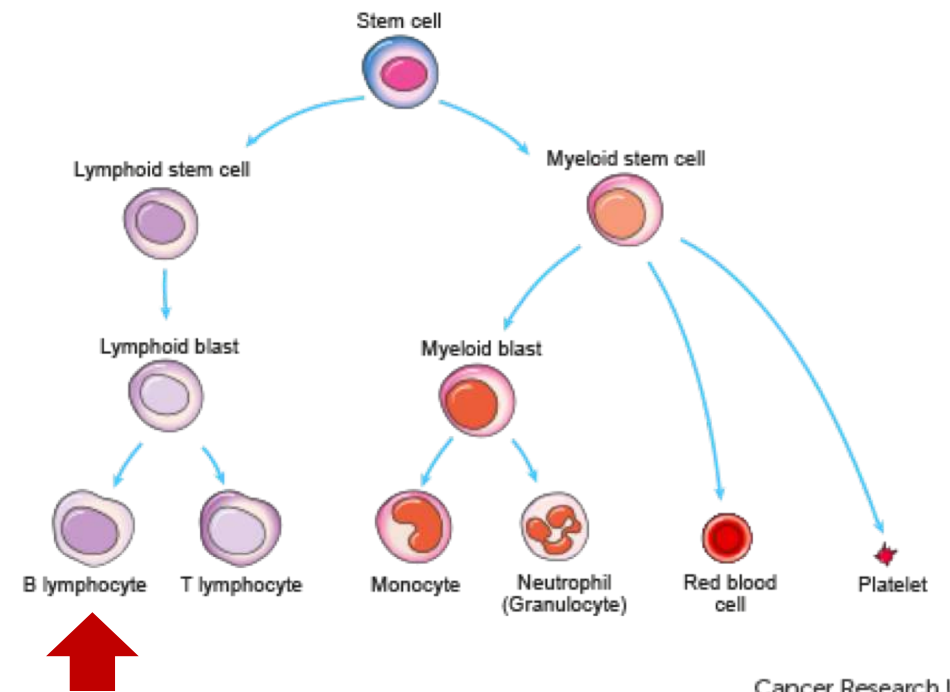
	Lymphocytose B monoclonale (MBL)	Leucémie lymphoïde chronique (CLL)	Lymphome à petits lymphocytes (SLL)
Décompte lymphocytaire absolu ($\times 10^9/L$)	< 5	> 5 (persistant > 3 mois)	< 5
Présence de ganglions	Oui si < 1,5 cm	Oui / Non	Oui
Anémie	Non	Oui / Non	Non
Thrombocytopénie	Non	Oui / Non	Non
Organomégalie	Non	Oui / Non	Oui / Non
Symptômes B	Non	Oui / Non	Oui / Non

Progression en LLC à un taux de 1-2% par année

Introduction

Diagnostic –LLC

- ▶ Diagnostic basé sur lignes directrices iwCLL
 - ▶ Lymphocytes $> 5 \times 10^9/L$ persistant > 3 mois (dans le sang périphérique)
 - ▶ Clonalité confirmé par cytométrie de flux (antigène de surface CD5, CD19, CD20, CD23)
- ▶ Morphologie
 - ▶ Lymphocytes matures de petite taille
 - ▶ Étroite bordure de cytoplasme et un noyau dense dépourvu de nucléoles perceptibles
- ▶ Prolifération clonale et accumulation dans le sang, la moelle osseuse, les ganglions et la rate



Cancer Research UK

Introduction

Anomalies cytogénétique

- ▶ Présentes > 80% des patients au diagnostic
- ▶ Raison du déclenchement de la maladie (changement du matériel chromosomique)
- ▶ Anomalies cytogénétiques plus agressives peuvent apparaître au cours de la maladie

Anomalies cytogénétiques	Fréquence au diagnostic	Pronostic	Survie médiane (avant l'arrivée TKI)
Del(13q)	50-60%	Favorable	11 ans
Aucune	20%	Intermédiaire	9-10 ans
Trisomie 12	10-20%	Intermédiaire	9,5 ans
Del(11q)	10-25%	Défavorable	7 ans
Del(17p)	5-8%	Défavorable	2,5 ans

Introduction

Anomalies cytogénétique (suite)

- ▶ Délétion 11q
 - ▶ Adénopathies volumineuses et progression rapide
 - ▶ Chimiothérapie à base de fludarabine ↓ l'impact du mauvais pronostic
- ▶ Délétion 17p
 - ▶ Résistance à la chimiothérapie, traitement nécessaire avec TKIs
 - ▶ Critère d'exclusion de plusieurs études impliquant de la chimiothérapie
- ▶ Statut mutationnel des immunoglobulines à chaînes lourdes variables (IGHV)
 - ▶ IGHV muté (50%) = Maladie plus indolante
 - ▶ IGHV non-muté (50%) = Maladie agressive à mauvais pronostic (↓ survie globale)
- ▶ Séquençage complet = 44 gènes mutées et 11 variations du nombre de copies récurrents en LLC
 - ▶ Impact exact inconnu / mal défini mais cibles potentiels dans l'avenir (ex: MYD88, etc.)

Introduction

Classification

Aucuns modèles pronostics validés avec l'utilisation de thérapie ciblée

- ▶ Classification Rai modifié / Binet
 - ▶ Basé sur la FSC et le degré d'atteinte des organes
 - ▶ Insuffisant pour permettre un pronostic précis (cytogénétique n'est pas tenu en compte)
- ▶ CLL International Prognostic Index (CLL-IPI)
 - ▶ Classement 4 groupes avec une survie estimée à 5 ans
 - ▶ Gradation basé sur 5 facteurs pronostics indépendants (délétion ou mutation TP53, statut du gène IGHV, β 2-microglobuline sérique, stade clinique et âge)
 - ▶ Validé avec l'utilisation de la chimiothérapie
- ▶ SLL = Lugano Modification of Ann Arbor Staging System

Introduction

Décision de traiter

Rai	Binet	CLL-IPI	Décision clinique	Commentaire
Stade 0	Stade A	Faible	Observation	Plusieurs études ont démontrés qu'un traitement n'a aucun impact sur la survie
Stade I et II	Stade B	Intermédiaire	Traitement possible	Si maladie progresse ou symptomatique (sinon observation)
Stade III et IV	Stade C	Élevé *	Traitement indiqué	Exclusions des autres causes d'anémie et/ou de thrombocytopénie que la LLC
-----	-----	Très élevée	Traitement indiqué	Utilisation des thérapies cibles ou proposer une étude clinique

* Traitement indiqué sauf si patient asymptomatique

Introduction

Décision de traiter (suite)

Raison d'initiation d'un traitement devrait être clairement indiqué par le médecin traitant

- ▶ Maladie active ou symptomatique définit comme suit :
 - 1) Infiltration de la moelle osseuse (Hb < 100 g/L ou PLT < 100 x 10⁹/L)
 - 2) Splénomégalie symptomatique ou importante (rate palpable ≥ 6 cm sous le rebord costal G)
 - 3) Adénopathies importantes (≥ 10 cm), symptomatique ou progressive
 - 4) ↑ Lymphocytose ≥ 50% en < 2 mois ou ≥ 100% en < 6 mois
 - 5) Complications auto-immunes ne répondant pas aux corticostéroïdes (ex : thrombocytopénie)
 - 6) Atteinte extra-nodale symptomatique (ex. rein, poumon, colonne vertébrale)
 - 7) Symptômes reliées à la maladie
 - a) Perte de poids non intentionnelle ≥ 10% au cours des 6 derniers mois
 - b) Fatigue importante (ex : ECOG ≥ 2)
 - c) Fièvre ≥ 38.0°C pendant ≥ 2 semaines
 - d) Sueur nocturnes depuis ≥ 1 mois

} Sans évidence d'infection

Introduction

Évaluation de la réponse (études cliniques)

Paramètre	RC	RP	Stable	Progression
Décompte lymphocytes	$< 4 \times 10^9/L$	$\downarrow \geq 50\%$	$\Delta -49\% \text{ à } +49\%$	$\uparrow \geq 50\%$
Ganglions	Tous $< 1,5 \text{ cm}^*$	$\downarrow \geq 50\%^*$	$\Delta -49\% \text{ à } +49\%^*$	$\uparrow \geq 50\%^*$
Taille foie / rate	Normaux	$\downarrow \geq 50\%$	$\Delta -49\% \text{ à } +49\%$	$\times \geq 50\%$
Symptômes constitutionnels	Aucun	Présence	Présence	Présence
Plaquettes	$\geq 100 \times 10^9/L$	≥ 100 ou $\uparrow \geq 50\%$	$\Delta -49\% \text{ à } +49\%$	$\downarrow \geq 50\%$
Hémoglobine	$\geq 110 \times 10^9/L$	≥ 110 ou $\uparrow \geq 50\%$	$\uparrow < 110$ ou $\uparrow < 50\%$	$\downarrow \geq 20 \text{ g/L (vs base)}$
Moelle	Normocellulaire, Pas cellules LLC	Présence de cellules LLC	Aucun changement	$\uparrow \geq 50\%$ cellules LLC

En pratique = Biopsie de moelle osseuse pour évaluer réponse rarement fait

Tous les critères

2/4 premiers critères
+ Amélioration 1/3
derniers critères

Tous les critères

Atteinte d'un
critère sur 7

* Somme du produit ≤ 6 ganglions (évaluée par CT-Scan + examen physique dans les études ou par examen physique en pratique)

Introduction

Utilisation de la MRD

- ▶ Évaluation de maladie résiduelle minimale (MRD) est de plus en plus utilisée
 - ▶ 4 catégories de réponse différentes
 - ▶ Survie sans progression serait semblable entre RC/MRD+ vs RP/MRD-
- ▶ Cytométrie en flux à 6 couleurs, PCR ou séquençage à haut débit (test ClonoSEQ)
 - ▶ Très sensible car permet la détection 1 cellules LLC sur 10 000 globules blancs
 - ▶ Fait à partir du sang périphérique ou moelle osseuse
 - ▶ Attention : MRD – sang périphérique ne permet pas de prédire la réponse a/n de la moelle
- ▶ Pas recommandé en pratique clinique (pour l'instant)
 - ▶ Impact important sur la décision de cesser / poursuivre les thérapies ciblées

Sélection du traitement

Validation par le pharmacien

	Lignes directrices iwCLL 2008	Lignes directrices iwCLL 2018	Nécessaire pour les pharmaciens
Histoire, examen physique, ECOG	X	X	X
FSC / Biochimie	X	X	X
Biopsie et aspiration moelle	Suggéré	Si indiqué	Si indiqué
Radiographie pulmonaire	X	X	Non
Évaluation du statut infectieux	X	X	X
Cytogénétique (FISH) pour la del(17p), del(13q), del(11q) et trisomie 12	Suggéré	Toujours	X
Mutation TP53	- - - -	Toujours	X (si disponible)
Statut mutationnel IGHV	Parfois	Toujours	X
β2-microglobuline sérique	- - - -	Suggéré	X (si disponible)

Choix de traitements

Utilisation de la chimiothérapie

- ▶ Chimiothérapie de moins en moins utilisée en pratique vs thérapies ciblées
- ▶ Efficacité : FC > Bendamustine > Fludarabine ≈ Cladribine > Chl + Pred > Chlorambucil
 - ▶ Bénéfices de survie rarement démontré entre les chimiothérapies
 - ▶ Complications infectieuses des analogues de la purines (PPJ, Zona, etc.)
 - ▶ Chlorambucil seul = Option peu coûteuse et palliative pour les patients très âgées ou jugés non éligible à un traitement plus intensif
- ▶ Anti-CD20 : Obinutuzumab >> Rituximab
 - ▶ Combinaison avec la chimiothérapie ou les inhibiteurs des tyrosines kinases
 - ▶ Dose de rituximab doit être augmenté à 500 mg/m² pour être efficace en LLC
 - ▶ Ofatumumab retiré du marché canadien

Choix de traitements

Utilisation des thérapies ciblées

- ▶ Beaucoup de cliniciens emballées par l'ibrutinib
 - ▶ Très efficace en 1^{ère} ligne (RESONATE-2)
 - ▶ ↑ PFS à 24 mois (89% vs 34%, HR=0.12 ; p<0,0001)
 - ▶ ↑ Survie globale à 24 mois (95% vs 84%, HR=0.44 ; p=0,024)
 - ▶ Chlorambucil = Bras contrôle sous-optimal (40% des patients ont reçu Ibrutinib par la suite)
- ▶ Plusieurs études ont démontrés que l'Ibrutinib n'est pas parfait ...
 - ▶ Prise ad progression (plusieurs années) qui est associé à un fardeau financier important
 - ▶ Réponse complète longue et difficile à atteindre 7% (12 mois) → 15% (24 mois) → 18% (28 mois)
 - ▶ ↑ Incidence des effets indésirables avec le temps (10% arythmie cardiaque)
 - ▶ Données de vraie vie : 15-25% d'arrêt pour effets indésirables dans la 1^{ère} année

Choix de traitements

Utilisation des thérapies ciblées

- ▶ Idelalisib n'est jamais devenu un compétiteur à l'ibrutinib
 - ▶ Aucune utilisation possible en 1^{ère} ligne (↓ survie)
 - ▶ Effets indésirables importants (GI et infectieux) associés à des hauts taux d'arrêts de traitement
- ▶ Venetoclax semble est très prometteur en LLC R/R
 - ▶ Provoque une lyse rapide en LLC (3 morts dans les études de phase 2 car effet inattendu)
 - ▶ Certains cliniciens peuvent être réticent à l'utiliser
 - ▶ Utilisation en monothérapie non couvert par l'INESSS
 - ▶ Synergie avec l'utilisation du rituximab (phase 2)

Choix de traitements

Jusqu'en novembre 2018

O-Ibrutinib vs O-Chl (iLLUMINATE)
O-Venetoclax vs O-Chl (CLL14)

	< 65 ans <u>SANS</u> comorbidités (GO GO)	≥ 65 ans ou + jeunes avec comorbidités (SLOW GO)	Pts frêles (No GO)	Del(17p)
1 ^{ère} ligne	R-FC R-Bendamustine Ibrutinib (ass. privées)	Obinutuzumab – Chl Ibrutinib	Obinutuzumab – Chl Ibrutinib Chl seul	Ibrutinib
LLC R/R (2 ^{ème} ligne)	Ibrutinib	Ibrutinib	Ibrutinib	R-Idelalisib
LLC R/R (≥ 3 ^{ème} ligne)	R-Idelalisib Bendamustine ± R Venetoclax R-Chlorambucil	R-Idelalisib Bendamustine ± R Venetoclax	Ritux – Chl Chl seul	Venetoclax

Ibrutinib vs R-FC (E1912)
Ibrutinib vs R-I vs R-Benda (A041202)

Venetoclax-R vs R-Benda (MURANO)

TIME FOR CHANGE



Il n'est pas question du changement de l'heure le 3 novembre mais de votre pratique clinique !!

6 études majeures de phase III publiées en 2019 auront un impact sur votre pratique en 2020

TRAITEMENT INITIAL DE LA LLC

1^{ÈRE} INTENTION

R-Ibrutinib vs R-FC (E1912)

Ibrutinib vs R-I vs R-Benda (A041202)

O-Ibrutinib vs O-Chl (iLLUMINATE)

O-Venetoclax vs O-Chl (CLL14)

Impact sur la pratique

E1912 - 1^{ère} intention LLC < 70 ans

R-Ibrutinib vs R-FC

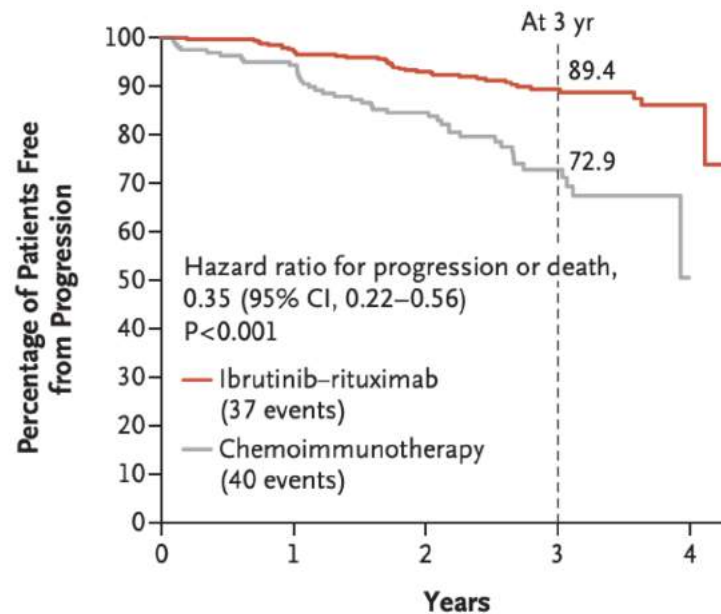
- ▶ Étude ouverte de phase 3 randomisé 2 : 1
 - ▶ R-Ibrutinib : Ibrutinib 420 mg po + Rituximab 375 mg/m² C2 puis 500 mg/m² C3-7
 - ▶ R-FC : Rituximab + Fludarabine 25 mg/m² J1-3 + Cyclophosphamide 250 mg/m² J1-3 q 28 jours x 6
 - ▶ Aucune information sur le cross-over, 40% des patients âgés ≥ 60 ans
- ▶ Objectif primaire = PFS à 3 ans
 - ▶ En faveur du R-Ibrutinib vs R-FC (89,4% vs 72,9%; HR=0.35 ; P<0.001)
- ▶ Objectif secondaire = Survie globale à 3 ans
 - ▶ En faveur du R-Ibrutinib vs R-FC (98,8% vs 91,5%; HR=0.17 ; P<0.001)
- ▶ Effets indésirables ≥ grade 3 semblable entre les 2 groupes

E1912 - 1^{ère} intention LLC < 70 ans

R-Ibrutinib vs R-FC

PFS pour les patients IGHV mutés n'était pas significative entre R-Ibrutinib et R-FC (88.7% vs 88.0% ; HR=0.44; 95% CI 0.14-1.36)

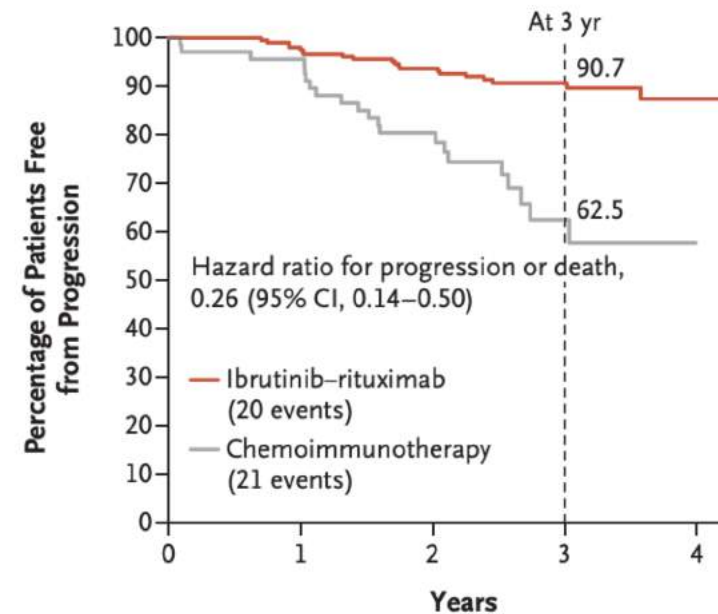
A Progression-free Survival among All Patients



No. at Risk

Ibrutinib–rituximab	354	339	298	148	16
Chemoimmunotherapy	175	147	112	50	0

B Progression-free Survival among Patients with *IGHV*-Unmutated CLL

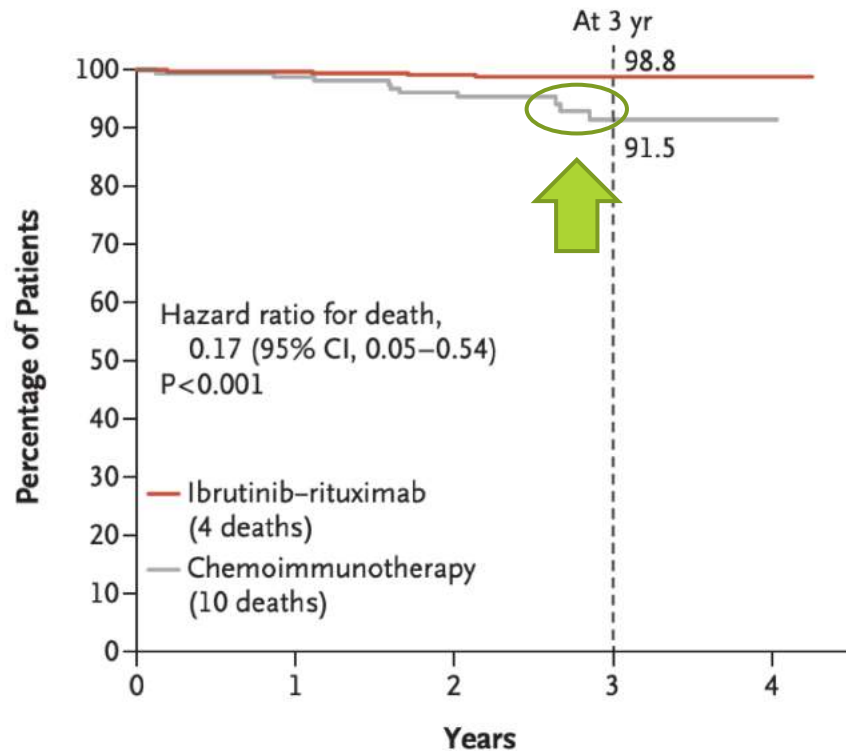


No. at Risk

Ibrutinib–rituximab	210	203	177	90	12
Chemoimmunotherapy	71	64	43	14	0

E1912 - 1^{ère} intention LLC < 70 ans

R-Ibrutinib vs R-FC



No. at Risk

Ibrutinib–rituximab	354	347	318	166	18
Chemoimmunotherapy	175	155	130	58	1

- ▶ Nombre élevé de décès précoces liés à la LLC dans le groupe R-FC (4 vs 1)
 - ▶ Traitement de 2^e intention approprié ?
- ▶ Nombre plus élevés de morts non-relées au traitement dans le groupe R-FC (3/10) vs R-Ibrutinib (1/4)
- ▶ Suivi médian = 33,6 mois
 - ▶ R-FC : 33% ont suivi > 3 ans
 - ▶ R-Ibrutinib : 47% ont suivi > 3 ans
- ▶ Bien que très intéressant, voyons si l'avantage de survie se maintiendra à long terme
 - ▶ Incidence des cancers secondaires avec le R-FC

E1912 - 1^{ère} intention LLC < 70 ans

R-Ibrutinib vs R-FC

- ▶ R-FC démontre une réponse plus profonde a/n moelle osseuse
 - ▶ ↑ Réponse complète avec R-FC (30.3% vs 17.2%)
 - ▶ MRD - sang à 12 mois en faveur du R-FC (59.2% vs 8.3%)
- ▶ Quel est le rôle du rituximab en combinaison avec l'ibrutinib ?
 - ▶ Demeure très controversé (discussion à venir !)
 - ▶ Si assurances privées, la monothérapie facilite l'accès à l'ibrutinib
- ▶ **Impact sur la pratique chez patients ≤ 65 ans sans del(17p)**
 - ▶ Ibrutinib = 1^{er} choix chez les patients IGHV non-muté
 - ▶ R-FC = 1^{er} choix chez les patients IGHV muté

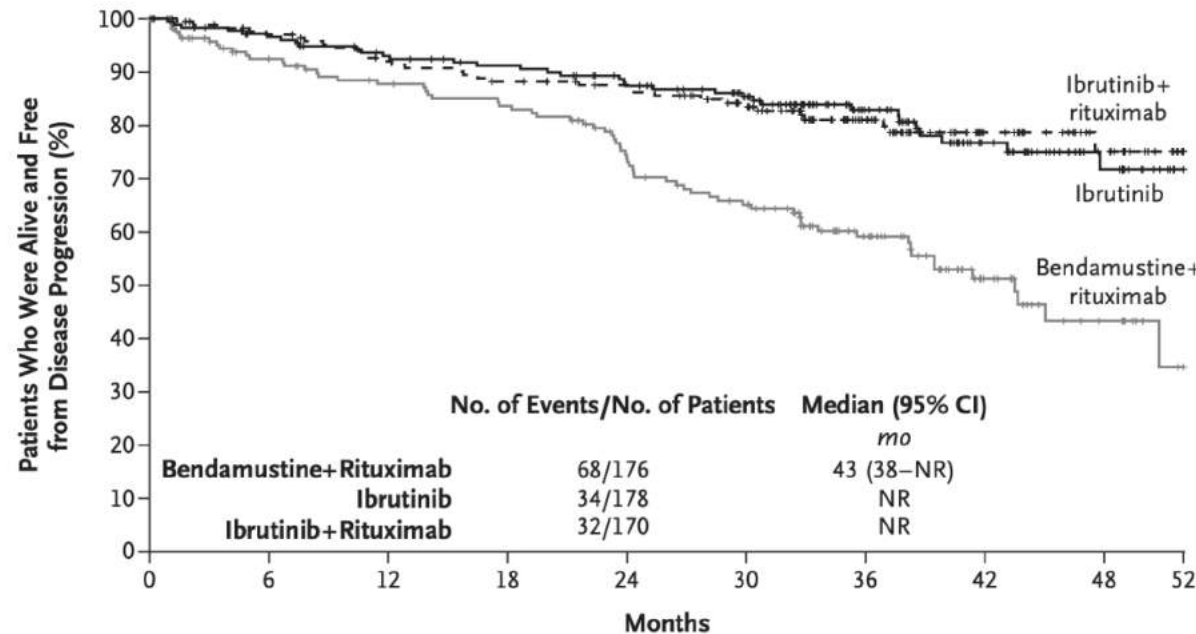
A041202 - 1^{ère} intention LLC ≥ 65 ans

Ibrutinib ± R vs R-Bendamustine

- ▶ Étude ouverte de phase 3 randomisé 1:1:1
 - ▶ R-Benda : Rituximab 375 mg/m² C1 → 500 mg/m² C2-6 + Bendamustine 90 mg/m² J1-2 q 28 jrs x 6
 - ▶ Ibrutinib : 420 mg po en continue
 - ▶ R-Ibrutinib : Ibrutinib + Rituximab 375 mg/m² C2 suivi 500 mg/m² C3-6 (ajout pour 5 cycles)
- ▶ Objectif primaire = PFS à 2 ans
 - ▶ En faveur de l'Ibrutinib vs R-Benda (87% vs 74%; HR=0.39 P<0.001)
 - ▶ En faveur du R-I vs R-Benda (88% vs 74%; HR=0.38 P<0.001)
 - ▶ Aucune différence entre le R-Ibrutinib et l'Ibrutinib (HR=1.00; p=0.49)

A041202 - 1^{ère} intention LLC ≥ 65 ans

Ibrutinib ± R vs R-Bendamustine



No. at Risk

Bendamustine+rituximab	176	140	129	122	103	88	57	26	11	0
Ibrutinib	178	165	154	147	136	120	78	45	22	0
Ibrutinib+rituximab	170	159	145	138	132	115	74	40	20	0

- ▶ Aucune différence de PFS selon le statut IGHV
 - ▶ Données immatures ?
- ▶ Aucune différence de survie significative entre les 3 groupes
 - ▶ Suivi médian de 38 mois
- ▶ MRD – dans la moelle osseuse mesurée au C9
 - ▶ Ibrutinib = 1%
 - ▶ R-Ibrutinib = 4%
 - ▶ R-Benda = 8%

A041202 - 1^{ère} intention LLC $\geq$ 65 ans

Ibrutinib $\pm$ R vs R-Bendamustine

- ▶ Critiques de l'étude
 - ▶ Inclusion des patients avec une délétion 17p (6-8% dans chaque groupe)
 - ▶ Rôle del(17)p mal connu au moment du début de l'étude
 - ▶ Cross-over du groupe R-Bendamustine vers Ibrutinib 1 an après la progression
 - ▶ Oblige l'utilisation de l'Ibrutinib en 3^e ligne, quel sera l'impact sur la survie globale ?
- ▶ **Impact sur la pratique chez patients $\geq$ 65 ans sans del(17p)**
 - ▶ **Ibrutinib devient le 1^e choix chez cette population ($\uparrow$ PFS)**
 - ▶ **R-Bendamustine demeure une alternative**
 - ▶ Patients ne désirant pas une thérapie en continue (32 mois d'Ibrutinib vs 6 mois de R-Benda)
 - ▶ Contre-indication à l'ibrutinib (saignements, etc.)

A041202 - 1^{ère} intention LLC ≥ 65 ans

Ibrutinib ± R vs R-Bendamustine

- ▶ **Ajout du rituximab à l'ibrutinib non-nécessaire chez les patients ≥ 65 ans**
 - ▶ Résultats extrapolables à une population plus jeune ?
- ▶ Étude randomisée de 208 patients dans 1 centre aux États-Unis
 - ▶ Comparaison entre Ibrutinib vs R-Ibrutinib (rituximab 375 mg/m² q semaines x 4 puis q 28 jrs x 5)
 - ▶ Population : Âge médian = 65 ans (42-83)
 - ▶ Résultats
 - ▶ Aucune différence dans le taux de réponse (92.3% vs 92.3%) et PFS à 36 mois (86% vs 86.9%)
 - ▶ Aucune différence dans la survie globale
- ▶ **Impact : Confirme que le rituximab n'apporte rien à l'ibrutinib**

CLL14 - 1^{ère} intention LLC

Obinutuzumab + Venetoclax vs O-Chl

Durée totale de 1 an

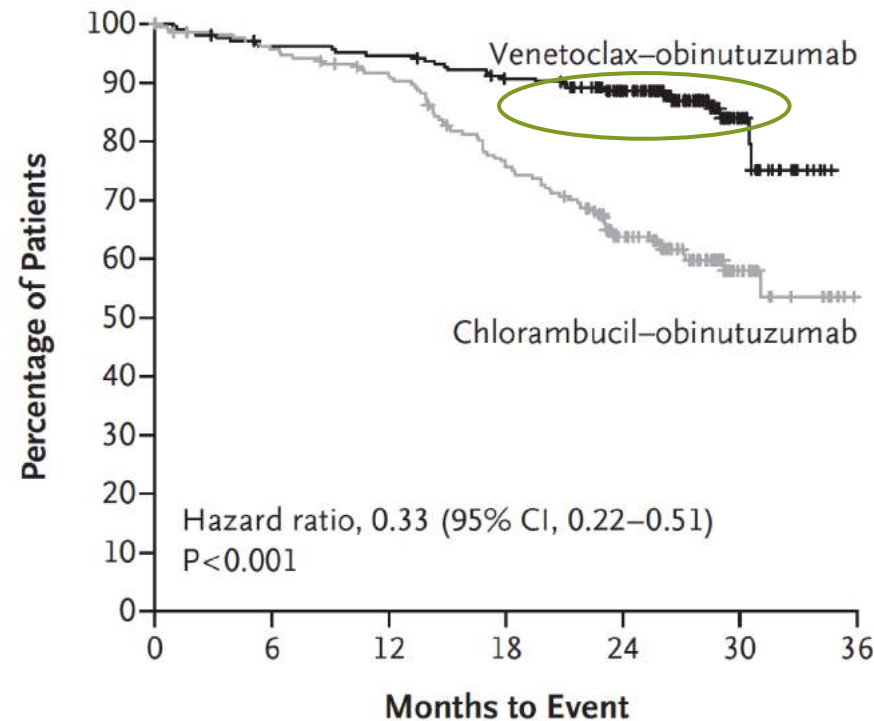
- ▶ Étude de phase 3 ouverte randomisant 432 patients 1:1
 - ▶ Obinutuzumab q 28 jours x 6 + Venetoclax 400 mg po die pour 28 jours x 12 (débuté au C1J22)
 - ▶ Obinutuzumab q 28 jours x 6 + Chlorambucil 0,5 mg/kg J1 et J15 q 28 jours **x 12 cycles**
 - ▶ Suivi médian de 28,3 mois
- ▶ Population à l'étude très large
 - ▶ Présence de comorbidités = Score > 6 sur l'échelle CIRS ou Clcr < 70 mL/min
- ▶ Objectif primaire = PFS
 - ▶ Résultats significatifs après l'analyse intérimaire (suivi médian de 28.1 mois)
 - ▶ PFS à 2 ans en faveur O-Venetoclax (88,2% vs 64,1%; HR 0.35; p<0.001)
 - ▶ Bénéfice observé chez tous les patients (IGHV non-muté, délétion TP53)

CLL14 - 1^{ère} intention LLC

Obinutuzumab + Venetoclax vs O-Chl

Patients semblent rester en réponse après l'arrêt du Venetoclax

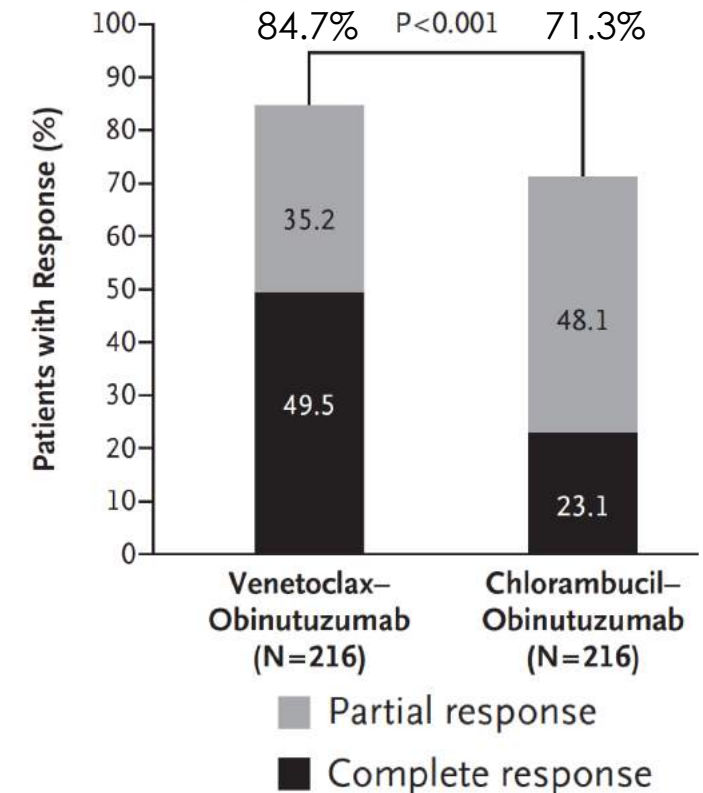
Progression-free Survival, Assessed by Independent Review Committee



No. at Risk

Venetoclax–obinutuzumab	216	195	192	181	148	23	0
Chlorambucil–obinutuzumab	216	195	183	151	108	20	0

C Treatment Response



CLL14 - 1^{ère} intention LLC

Obinutuzumab + Venetoclax vs O-Chl

- ▶ Pas de différence de survie globale (médiane pas atteinte dans les 2 groupes)
- ▶ MRD négatif à 3 mois post-fin de Tx
 - ▶ Sang périphérique (75.5% vs. 35.2%, $P < 0.001$)
 - ▶ Moelle osseuse (56.9% vs. 17.1%, $P < 0.001$)
- ▶ Effets indésirables $\geq$ grade 3 semblable entre les 2 groupes
 - ▶ Arrêt du traitement 2nd effets indésirables semblable (16.0% vs 15.4%)
 - ▶ Syndrome de lyse tumorale rapporté chez 3 patients dans bras O-Ven **AVANT** le venetoclax
- ▶ Critiques de l'étude
 - ▶ Inclusion des patients avec une délétion 17p (7-8% dans chaque groupe)
 - ▶ Aucun cross-over permis (accès au R-Venetoclax en 2^e ligne ?)

Impact discuté après la
présentation de la
prochaine étude

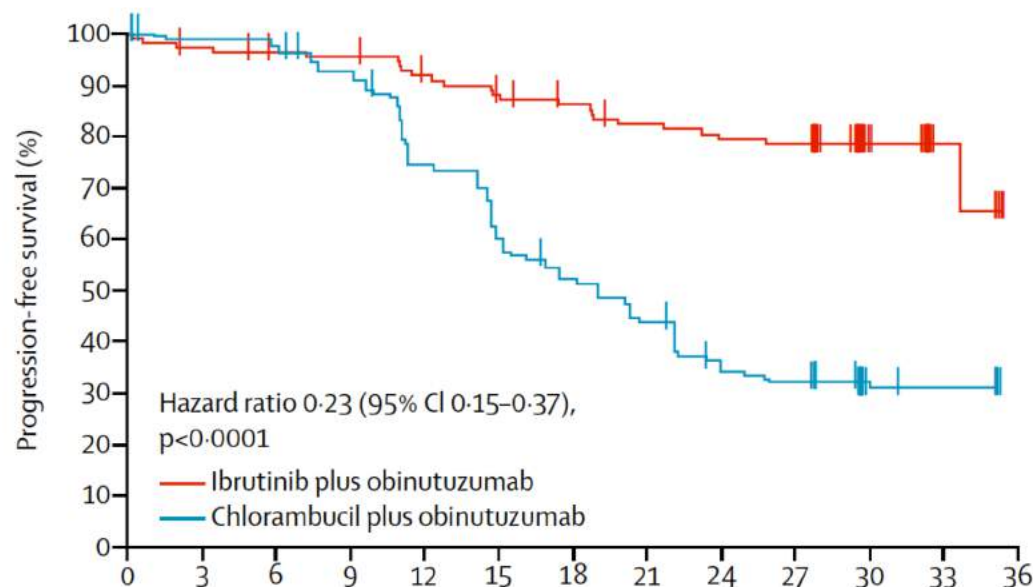
iLLUMINATE - 1^{ère} intention LLC

Obinutuzumab + Ibrutinib vs O-Chl

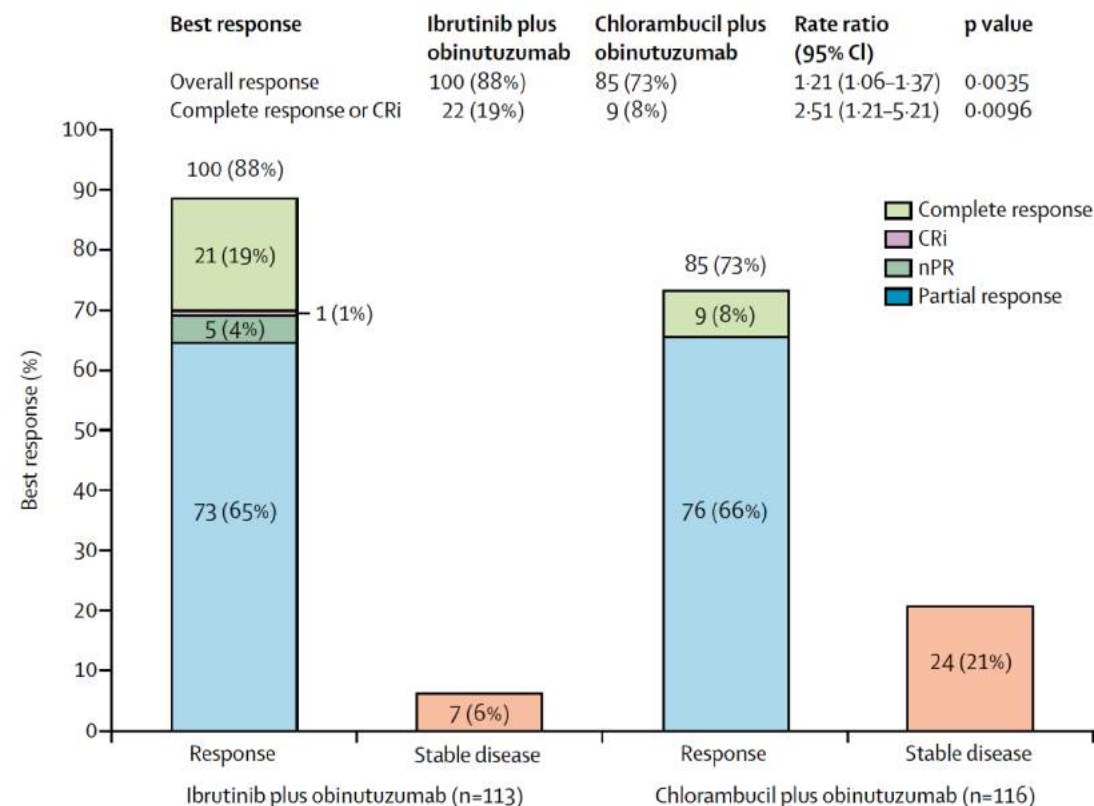
- ▶ Étude de phase 3 ouverte randomisant 229 patients 1:1
 - ▶ Obinutuzumab q 28 jours x 6 cycles + Ibrutinib 420 mg po en continu
 - ▶ Obinutuzumab + Chlorambucil 0,5 mg/kg J1 et J15 q 28 jours **x 6 cycles**
 - ▶ Suivi médian de 31,3 mois
- ▶ Population à l'étude très large (idem O-Ven et CLL11)
 - ▶ Présence de comorbidités = Score > 6 sur l'échelle CIRS ou Clcr < 70 mL/min
- ▶ Objectif primaire = PFS par l'investigateur
 - ▶ PFS médiane en faveur O-Ibrutinib (pas atteinte vs 19,0 mois ; HR 0.23; P<0.0001)
 - ▶ PFS à 30 mois en faveur O-Ibrutinib (79% vs 31%)

iLLUMINATE - 1^{ère} intention LLC

Obinutuzumab + Ibrutinib vs O-Chl



	Number at risk (number censored)												
Ibrutinib plus obinutuzumab	113	109	106	105	99	94	90	85	82	81	28	6	0
	(0)	(1)	(3)	(3)	(5)	(6)	(8)	(9)	(9)	(9)	(62)	(84)	(89)
Chlorambucil plus obinutuzumab	116	111	109	102	81	67	56	47	35	33	6	5	0
	(0)	(4)	(4)	(6)	(7)	(7)	(8)	(8)	(10)	(10)	(36)	(37)	(42)



iLLUMINATE - 1^{ère} intention LLC

Obinutuzumab + Ibrutinib vs O-Chl

- ▶ Pas de différence de survie globale (médiane pas atteinte, idem à 30 mois)
- ▶ MRD - légèrement en faveur de l'Obi + Ibrutinib (pas d'analyses statistiques)
 - ▶ Sang périphérique (30% vs 20%)
 - ▶ Moelle osseuse (20% vs 17%)
- ▶ Effets indésirables $\geq$ grade 3 semblable entre les 2 groupes
- ▶ Critiques de l'étude
 - ▶ Inclusion des patients avec une délétion 17p (12-16% dans chaque groupe)
 - ▶ Aucun cross-over permis (mais 40% ont reçu l'ibrutinib seul en 2^e ligne dans le groupe O-Chl)
 - ▶ Quel est l'avantage d'ajouter l'obinutuzumab à l'ibrutinib ?

1^{ère} intention LLC

Impact des études CLL14 et iLLUMINATE

- ▶ Combinaison Obinutuzumab - Chlorambucil sera délogée en 2020
 - ▶ Obi + Ibrutinib ou Venetoclax sont plus efficace (↑ PFS) avec autant d'effets indésirables
 - ▶ Dans l'étude CLL14 (Ven-O), la durée du chlorambucil était plus longue de 6 mois
 - ▶ FDA a approuvé la combinaison Ven-O (mai 2019) et Ibrutinib-O (janvier 2019)
- ▶ Avantage Ven-O >> O-Ibrutinib
 - ▶ Traitement à durée fixe de 1 an : Plus attrayant pour les patients et plus rentable économiquement
 - ▶ MRD négatif atteint plus facilement au niveau de moelle et du sang
 - ▶ Laisse penser à une rémission prolongée (voir résultats de MURANO)
 - ▶ Profil d'innocuité sécuritaire (neutropénie, SLT)
 - ▶ **Manque de données sur l'efficacité de l'ibrutinib post-venetoclax**

1^{ère} intention LLC

Résumé des études

Traitement	Étude	n	Âge médian	del17p	ORR	CR	MRD-Sang	MRD-M/O	PFS 24 mois	OS 24 mois	Durée Tx *
R-Ibrutinib R-FC	E1912	354 175	58	---	96% ^B 81% ^B	17% ^B 30% ^B	8% ^B 59% ^B	NE	89% 73%	99% 92%	33 6
R-FC R-Bendamustine	CLL10	282 279	62	---	95% 96%	40% 31%	49% 38%	27% 11%	85% 75%	91% 92%	6 6
Ibrutinib Chlorambucil	RESONATE-2	136 133	73	----	92% 36%	4% 2%	NE	NE	89% 34%	98% 85%	28.5 7.1
O-Chlorambucil R-Chlorambucil Chlorambucil	CLL11	333 330 118	73	7% 7% 10%	77% 66% 31%	22% 7% 0%	38% 3% NE	20% 3% NE	59% 28% 12%	94% 88% 85%	6 6 6
Ibrutinib R-Ibrutinib R-Bendamustine	A041202	182 182 183	71	5% 6% 8%	93% 94% 81%	7% 12% 26%	NE	1% 4% 8%	87% 88% 74%	94% 95% 90%	32 32 6
O-Ibrutinib O-Chlorambucil	iLLUMINATE	113 116	71	12% 16%	88% ^B 73% ^B	19% ^B 8% ^B	30% 20%	20% 17%	79% ^A 31% ^A	88% 87%	29.3 5.1
O-Venetoclax O-Chlorambucil	CLL14	216 216	72	8.5% 7.3%	85% 71%	50% 23%	76% 35%	57% 17%	88% 64%	92% 94%	11.1 10.8

* Médiane Gras = résultat significatif NE = Non-évalué ^A PFS à 30 mois ^B Absence de données statistiques

1^{ère} intention LLC

Lignes directrices du NCCN

FIRST-LINE THERAPY^e

Frail patient with significant comorbidity (not able to tolerate purine analogs) <u>OR</u> Patients aged ≥65 y and younger patients with significant comorbidities (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min)	<u>Preferred regimens</u> • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab	<u>Other recommended regimens</u> • Bendamustine (70 mg/m² in cycle 1 with escalation to 90 mg/m² if tolerated) + anti-CD20 monoclonal antibody^{d,h} (Not recommended for frail patients) • Chlorambucil + obinutuzumab • High-dose methylprednisolone (HDMP) + rituximab (category 2B) • Ibrutinib^f + obinutuzumab (category 2B) • Obinutuzumab (category 2B) • Chlorambucil (category 3) • Rituximab (category 3)
Patients aged <65 y without significant comorbidities	<u>Preferred regimens</u> • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + obinutuzumab	<u>Other recommended regimens</u> • Bendamustine + anti-CD20 monoclonal antibody^{d,h,i} • FCR (fludarabine,^j cyclophosphamide, rituximab)^{i,k} (preferred for patients with <i>IGHV</i>-mutated CLL) • FR (fludarabine,^j rituximab)^{k,l} • HDMP + rituximab (category 2B) • Ibrutinib^f + rituximab (category 2B) • PCR (pentostatin, cyclophosphamide, rituximab) (category 3)



TRAITEMENT DE LA LLC RÉCIDIVANTE/RÉFRACTAIRE

2^E INTENTION ET +

R-Venetoclax vs R-Bendamustine (MURANO)

Duvelisib vs Ofatumumab (DUO)

Impact sur la pratique

MURANO - 2^e à 4^e intention LLC

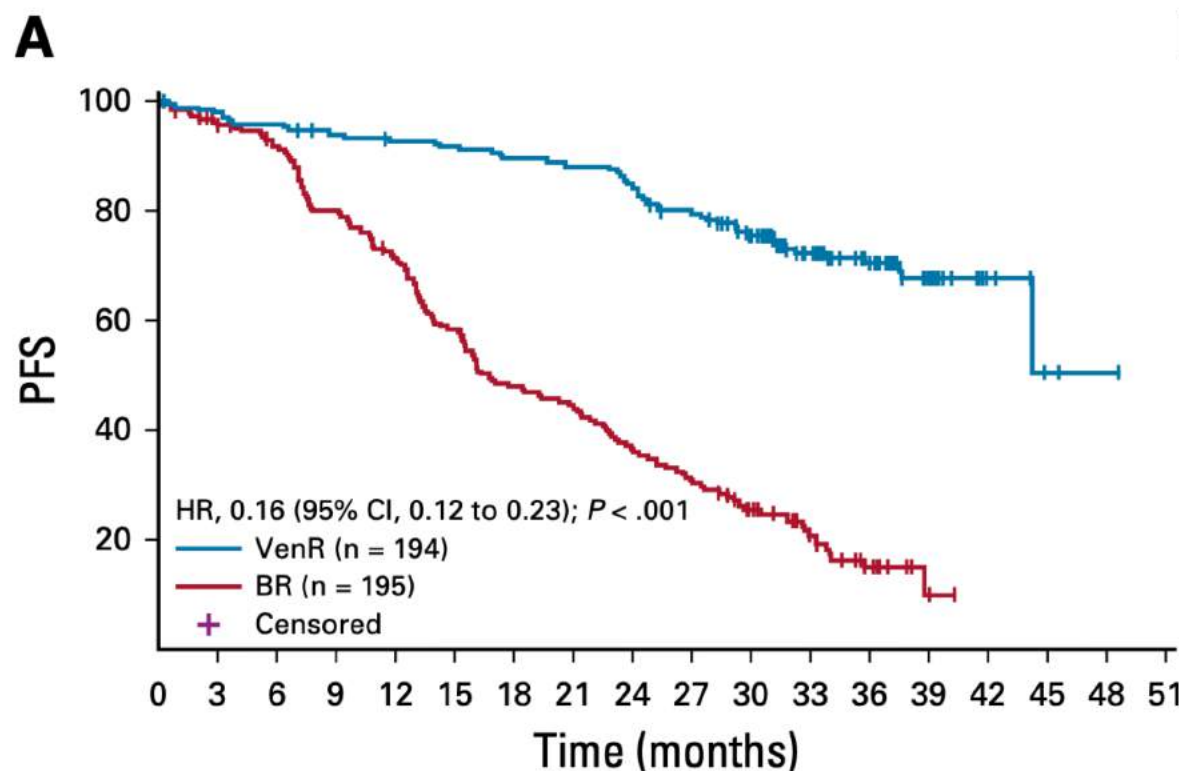
Rituximab + Venetoclax vs R-Benda

- ▶ Étude de phase 3 ouverte randomisant 389 patients 1:1
 - ▶ VenR : Venetoclax (durée totale de 2 ans) + Rituximab 375 mg/m² C2 puis 500 mg/m² C3-7
 - ▶ R-Benda : Rituximab 375 mg/m² C1 → 500 mg/m² C2-6 + Bendamustine 70 mg/m² J1-2 q 28 jours x 6
 - ▶ Suivi médian de 36 mois, aucun cross-over permis
- ▶ Population à l'étude très large
 - ▶ ECOG 0-1 et avoir reçu 1 à 3 traitements antérieurs.
 - ▶ Patients ayant reçu de la bendamustine éligible si réponse antérieure > 24 mois
- ▶ Objectif primaire = PFS
 - ▶ PFS à 2 ans en faveur Ven-R (84,9% vs 36,3%; HR 0.17; $p < 0.001$)
 - ▶ Bénéfice observé chez tous les patients (âge < ou ≥ 65 ans, IGHV non-muté, délétion 17p)

MURANO - 2^e à 4^e intention LLC

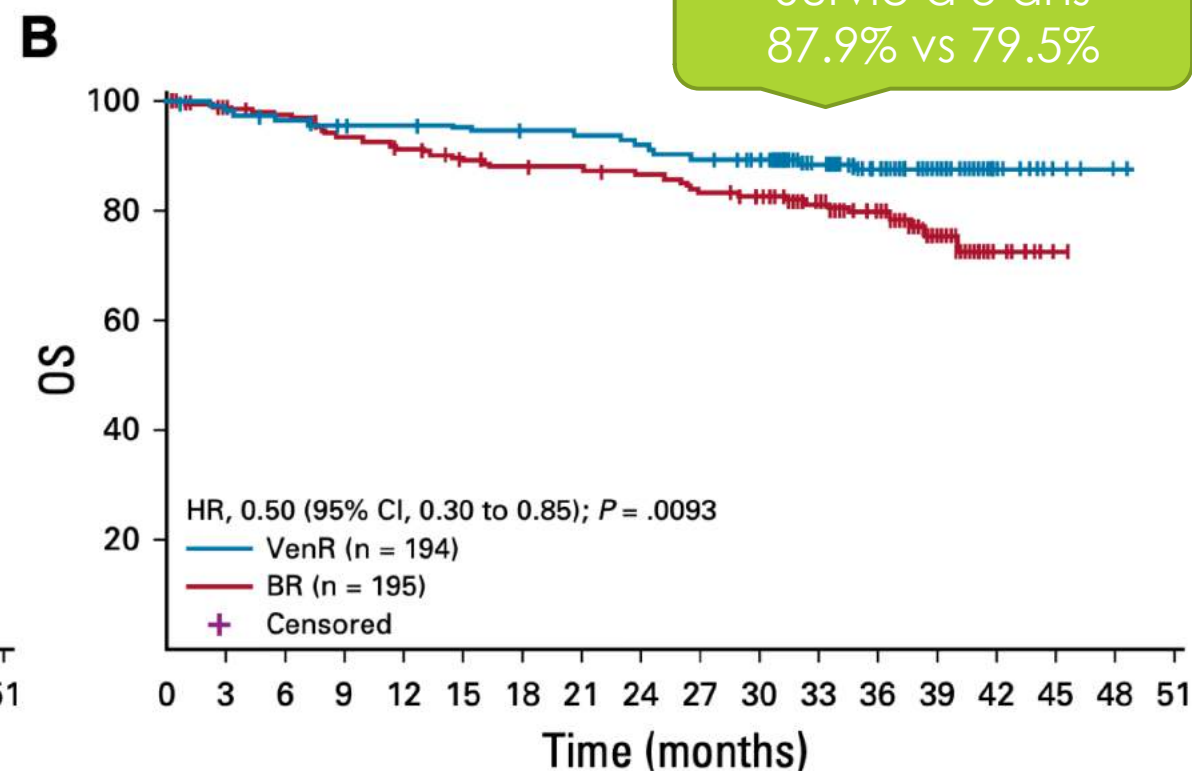
Rituximab + Venetoclax vs R-Benda

Survie à 3 ans
87.9% vs 79.5%



No. at risk:

VenR	194	190	185	179	176	174	170	167	161	150	135	99	61	21	6	2	1
BR	195	178	164	142	128	103	84	79	65	55	41	26	10	2			



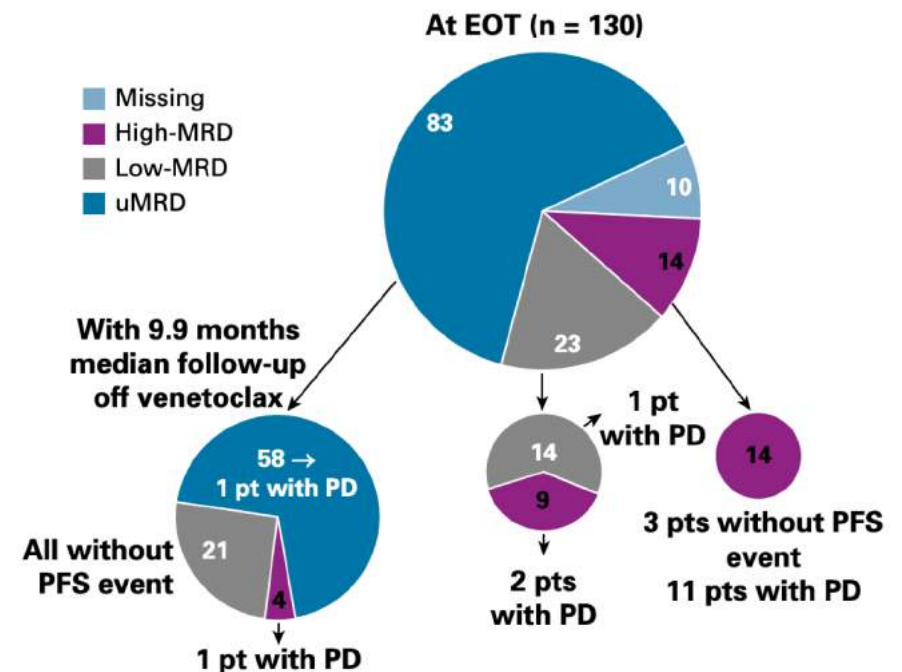
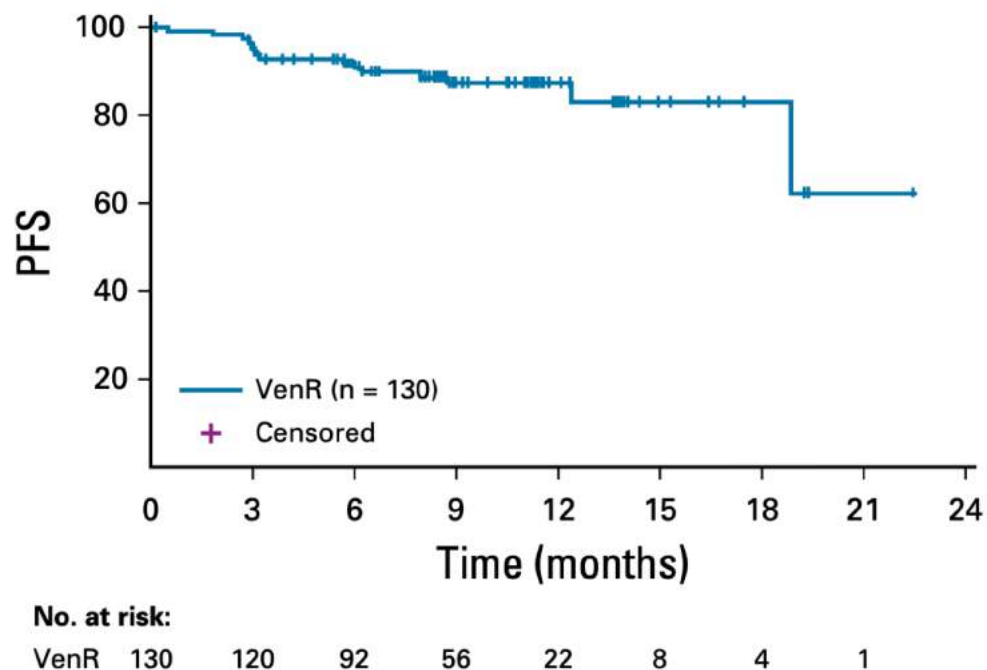
No. at risk:

VenR	194	190	185	183	182	179	178	176	173	168	163	128	87	39	13	4	2
BR	195	181	175	167	162	155	152	150	147	141	136	111	76	34	9	1	

MURANO - 2^e à 4^e intention LLC

Rituximab + Venetoclax vs R-Benda

- Réponse perdue après l'arrêt 2 années de venetoclax complétés (suivi médian 9.9 mois)



MURANO - 2^e à 4^e intention LLC

Rituximab + Venetoclax vs R-Benda

- ▶ MRD négatif à un moment dans l'étude en faveur du Ven-R
 - ▶ Sang périphérique (83.5% vs 23.1%)
 - ▶ Moelle osseuse (27.3% vs 1.5%) mais 60-80% des valeurs manquantes
- ▶ Effets indésirables $\geq$ grade 3 + élevé dans le groupe Ven-R (82% vs 70%)
 - ▶ Principalement à cause de la neutropénie (58 vs 39%) nécessitant l'ajout G-CSF
 - ▶ SLT de laboratoire et clinique rapporté chez 6 et 1 patients respectivement
- ▶ Critiques de l'étude
 - ▶ 27% des patients dans chaque groupe porteur d'une délétion 17p
 - ▶ Cross-over non permis (R-Benda majorité des patients ont pris un iBCR)
 - ▶ Seulement 3% des patients ont reçus iBCR (ibrutinib) auparavant

Impact discuté après la
présentation de la
prochaine étude

MURANO - 2^e à 4^e intention LLC

Rituximab + Venetoclax vs R-Benda

- ▶ **Impact sur la pratique** : R-Venetoclax = Traitement de choix en 2^e ou 3^e intention
 - ▶ Durée fixe de 2 ans permet de limiter les coûts (vs Ibrutinib)
 - ▶ Réponse profonde avec atteinte de MRD- chez une proportion élevée de patients
 - ▶ 69% pts en MRD- semblent maintiennent leur réponse 9 mois après l'arrêt du venetoclax
- ▶ Plusieurs questions en suspens
 - ▶ Combien de temps les patients MRD- peuvent-ils maintenir leur réponse ?
 - ▶ Reprise possible du venetoclax lors d'une perte de réponse à l'arrêt de la thérapie ?
 - ▶ Ibrutinib efficace après le venetoclax ?

≥ 2^e intention LLC

Inscription à l'INESSS avec conditions

EXTRAIT D'AVIS AU MINISTRE

VENCLEXTA (LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE)

Indication : En association avec le rituximab, pour le traitement des adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique

Dénomination commune / Sujet : **vénétoclax**
Nom du fabricant : **AbbVie**
Forme : **Co., Trousse**
Teneur : **(Co.: 10 mg, 50 mg, 100 mg)**
(Trousse: 10 mg (14 Co.), 50 mg (7 Co.) et 100 mg (21 Co.))

Recommandation de l'INESSS

Inscription - Avec conditions

Décision du Ministre

Surseoir à la décision (2019-07-04)

Atténuation du fardeau économique

Gestion / suivi SLT à implanter dans les cliniques externes

Autorisation à venir très bientôt ...

LLC R/R

Acalabrutinib

- ▶ Inhibiteur irréversible de la Bruton kinase
 - ▶ Liaison covalente a/n Cys481 (idem ibrutinib)
 - ▶ Aucune activité contre mutation BTKC481S
 - ▶ Moins d'effets « off-target » que l'ibrutinib (*in vivo*)
 - ▶ Théoriquement ↓ effets indésirables vs l'ibrutinib
 - ▶ Études phase II : Grades 1 ou 2 qui n'entraînent pas l'arrêt du traitement
- ▶ Niche thérapeutique : Alternative l'ibrutinib en cas d'intolérance
 - ▶ 24 / 33 patients intolérant à l'ibrutinib ont toléré l'acalabrutinib
 - ▶ Cependant aucune étude comparative et manque données long terme

Table 1. Kinase inhibition, average IC₅₀ (nM).

Kinase	Acalabrutinib	Ibrutinib
BTK	5.1	1.5
TEC	126	10
ITK	>1000	4.9
BMX	46	0.8
TXK	368	2.0
EGFR	>1000	5.3
ERBB2	~1000	6.4
ERBB4	16	3.4
BLK	>1000	0.1
JAK3	>1000	32

Created using data from [10].

ASCEND – LLC R/R

Acalabrutinib vs R-idelalisib/Benda

**Relapsed/Refractory
CLL (N= 310)**

Stratification:
del(17p), y vs n
ECOG PS 0-1 vs 2
1-3 vs ≥4 prior therapies

R
A
N
D
O
M
I
Z
E

1:1

Acalabrutinib

100 mg PO BID

Idelalisib plus Rituximab (IdR)

Idelalisib 150 mg PO BID + rituximab^a

- or -

Bendamustine plus Rituximab (BR)

Bendamustine 70 mg/m² IV^b + rituximab^c

Primary endpoint:

- PFS (assessed by IRC)

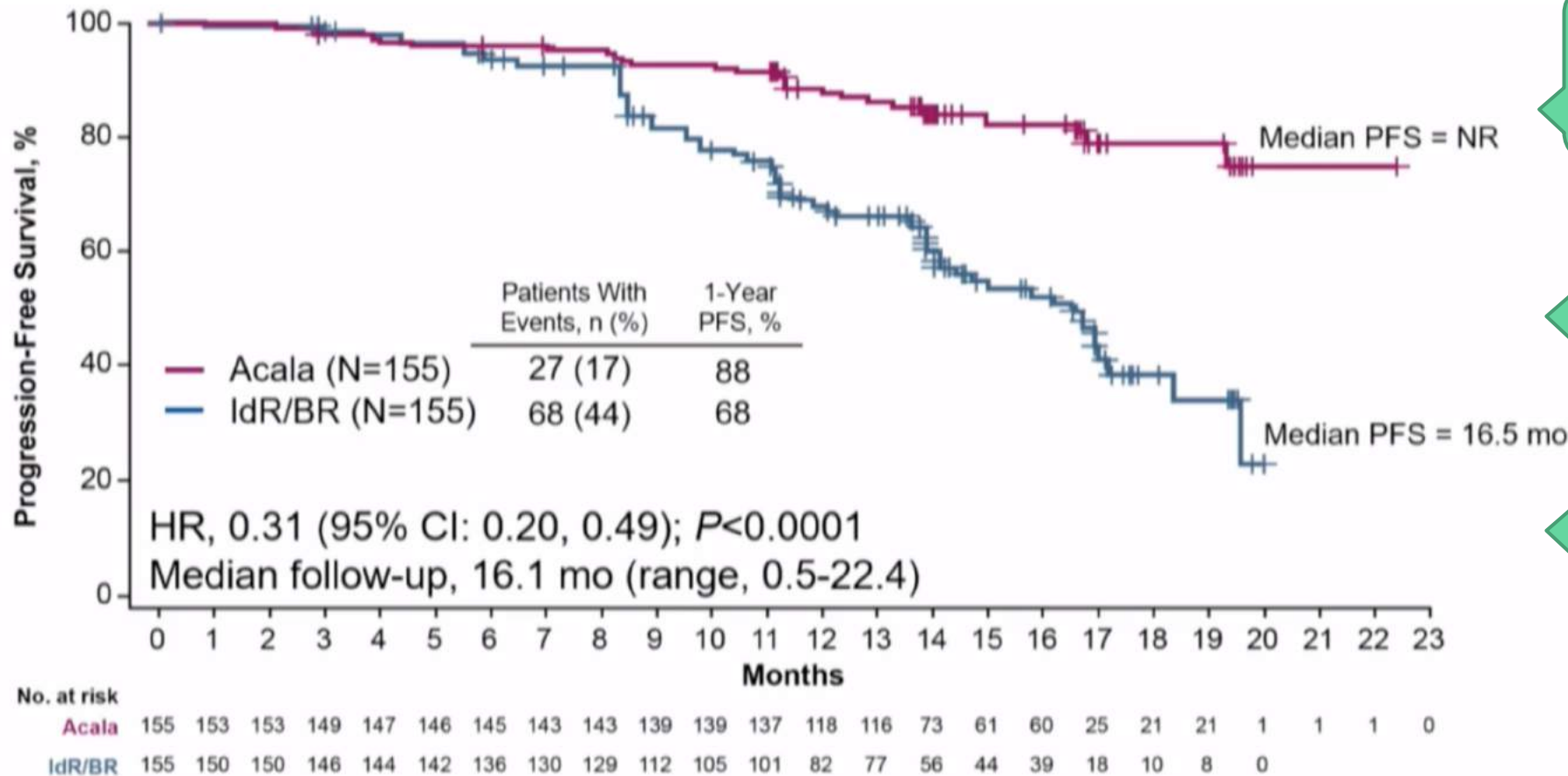
Key secondary endpoints:

- ORR (assessed by IRC and investigator)
- Duration of response
- PFS (assessed by investigator)
- OS

Crossover from IdR/BR arm allowed after confirmed disease progression

ASCEND – LLC R/R

Acalabrutinib vs R-idelalisib/Benda



Traitement au choix
 R-Bendamustine (23%)
 R-Idelalisib (67%)

PFS médiane idem
 entre R-Benda et
 R-Idelalisib

Aucune différence de
 survie entre les 2
 groupes

ASCEND – LLC R/R

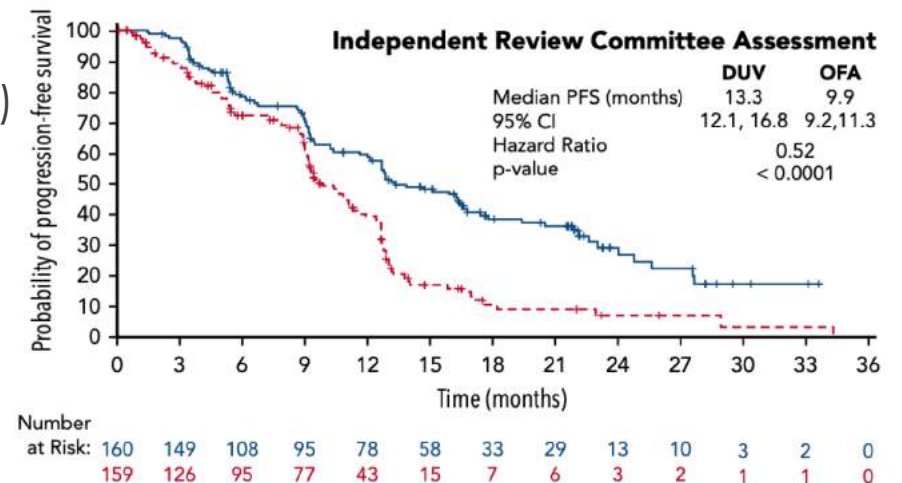
Acalabrutinib vs R-idelalisib/Benda

- ▶ Critique de l'étude
 - ▶ Aucun patient n'a reçu iBCR auparavant
 - ▶ 49% ont arrêté le R-Idelalisib à cause d'effets indésirables importants
- ▶ **Impact sur la pratique**
 - ▶ Profil d'effets indésirables de l'Acalabrutinib semblable à l'Ibrutinib (HTA, FA, infections)
 - ▶ Différence clinique entre l'Acalabrutinib et l'Ibrutinib ?
 - ▶ Données de suivi à long terme nécessaires
 - ▶ Alternative en cas d'intolérance à l'Ibrutinib ?

DUO – LLC R/R

Duvelisib vs Ofatumumab

- ▶ Duvelisib Inhibiteur double PI3K delta et **gamma**
 - ▶ Inhibition PI3K- α : Perturbe le recrutement et la différenciation des cellules T et des macrophages dans le microenvironnement tumoral supportant les cellules B malignes
- ▶ Phase III : Duvelisib 25 mg po bid vs Ofatumumab IV
 - ▶ 35% pts ont cessés le duvelisib 2nd effets indésirables
 - ▶ Grade ≥ 3 Diarrhées (15%), Pneumonies (14%), colite (12%)
- ▶ **Impact sur la pratique**
 - ▶ Fort probablement aucun
 - ▶ Profil d'innocuité très mauvais semblable à l'idelalisib



≥ 2^e intention LLC

Résumé des études

Traitement	Étude	n	Âge médian	del17p	ORR	CR	MRD-Sang	MRD-M/O	PFS 24 mois	OS 24 mois	Durée Tx *
Ibrutinib Ofatumumab	RESONATE	195 196	67	32% 33%	91% 23%	9% ^B 1% ^B	NE	NE	74% 6%	84% 70%	41 5.3
R-Venetoclax R-Bendamustine	MURANO	194 195	65	27% 27%	92% 72%	27% ^B 8% ^B	84% 23%	27% ^B 2% ^B	85% 36%	90% 88%	24.4 6.0
Acalabrutinib R-Idela/Benda	ASCEND	155 154	68	18% 14%	81% 75%	0% ^B 1% ^B	NE	NE	88% ^A 68% ^A	94% 91%	15.7 11.5
R-Idelalisib Rituximab	-----	110 110	71	24% 28%	84% 16%	0% ^B 0% ^B	NE	NE	42% 0%	68% 52%	24 2.9
Duvelisib Ofatumumab	DUO	160 159	69	21% 28%	74% 45%	0.6% ^B 0.6% ^B	NE	NE	60% ^A 39% ^A	86% 86%	11.5 5.3
R-Benda + Ibrutinib R-Benda	HELIOS	289 289	64	----	87% 66%	38% ^B 8% ^B	26% 6%		74% 24%	86% 81%	34.7 14.3

* Médiane Gras = résultat significatif NE = Non-évalué
^A PFS à 12 mois ^B Absence de données statistiques

Blood. 2019 May 9;133(19):2031-2042; EHA 2019, Abstract LB2606;
 N Engl J Med. 2014 Mar 13;370(11):997-1007; J Clin Oncol. 2019 Jun 1;37(16):1391-1402;
 Leukemia. 2019 Apr;33(4):969-980; J Clin Oncol. 2019 Feb 1;37(4):269-27

≥ 2^e intention LLC

Lignes directrices du NCCN

RELAPSED/REFRACTORY THERAPY ^e		
Frail patient with significant comorbidity OR Patients aged ≥65 y and younger patients with significant comorbidities (CrCl <70 mL/min)	<u>Preferred regimens</u> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Duvelisib^f • Idelalisib^f + rituximab^o	<u>Other recommended regimens</u> • Alemtuzumab^p ± rituximab • Chlorambucil + rituximab • Reduced-dose FCR^{j,k} • HDMP + rituximab • Idelalisib^f • Lenalidomide^a ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab • Reduced-dose PCR • Venetoclax^{f,g} • Dose-dense rituximab (category 2B) • Bendamustine, rituximab ± ibrutinib^f or idelalisib^f (not recommended for frail patients) (category 2B for BR and BR + ibrutinib; category 3 for BR + idelalisib)
	<u>Preferred regimens</u> • Acalabrutinib^{f,n} (category 1) • Ibrutinib^f (category 1) • Venetoclax^{f,g} + rituximab (category 1) • Duvelisib^f • Idelalisib^f + rituximab^o	<u>Other recommended regimens</u> • Alemtuzumab^p ± rituximab • Bendamustine + rituximab • FC^{j,k} + ofatumumab • FCR^{j,k} • HDMP + rituximab • Idelalisib^f • Lenalidomide^a ± rituximab • Obinutuzumab • Ofatumumab • PCR • Venetoclax^{f,g} • Bendamustine, rituximab + ibrutinib^f (category 2B) • Bendamustine, rituximab + idelalisib^f (category 2B)

Quel est l'impact sur votre clinique ?

AUTRES FACTEURS À PRENDRE EN COMPTE ?



Choix de traitements

Suivi des patients sous ibrutinib

► Étude de cohorte de 308 patients

► Haut-risque cytogénétique

► Après suivi médian 3,4 ans

► 44% encore sous ibrutinib

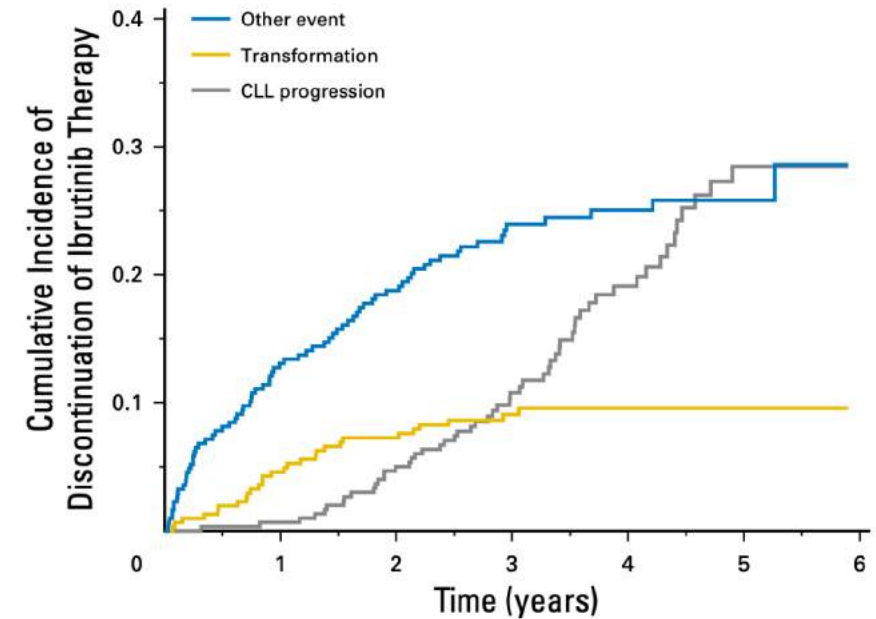
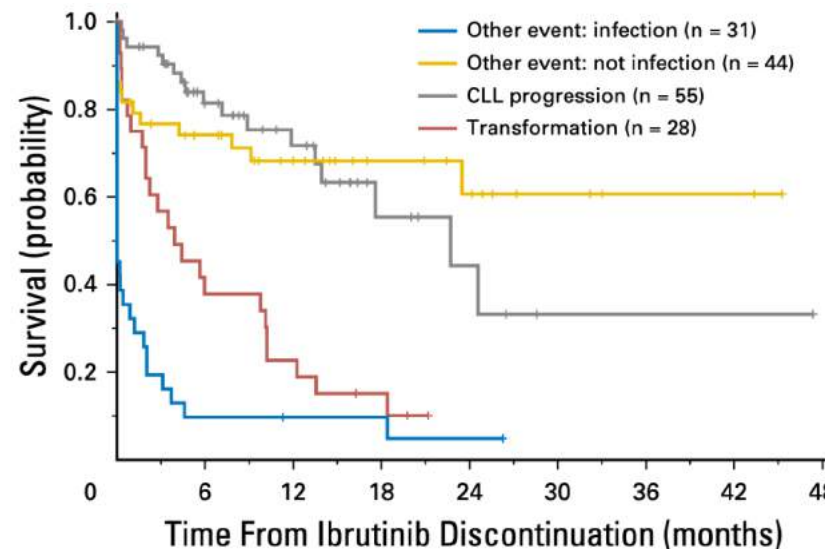
► 27% progression (RT / LLC)

► 24% arrêt 2nd E2

► Fibrillation auriculaire

► Infections / pneumonites

► Saignements



	No. at risk	308	274	247	226	206	179	118	90	64	40	24	5	0
	Cumulative Incidence Estimates (95% CI)	At 2 Years			At 3 Years			At 4 Years						
CLL progression		5.0% (2.5% to 7.5%)			10.8% (7.1% to 14.4%)			19.1% (13.9% to 24.3%)						
Transformation		7.3% (4.3% to 10.2%)			9.1% (5.8% to 12.4%)			9.6% (6.2% to 13.0%)						
Other event		18.7% (14.3% to 23.1%)			23.9% (19.0% to 28.8%)			25.0% (20.0% to 30.1%)						

Choix de traitements

Résistance à l'ibrutinib

- ▶ Littérature de plus en plus abondante
 - ▶ Séquençage complet du génome de 11 patients avec une résistance acquise à l'ibrutinib
 - ▶ 2 mécanismes de résistance identifiés
 - ▶ PLCG2 (R665W, L845F et S707Y) = Voie échappatoire avec gain de fonction
 - ▶ BTK (C481S) = Interférence dans la liaison de l'ibrutinib à la BTK
 - ▶ Aucune implication dans la transformation de Richter
- } Sensibles au venetoclax
- ▶ Maladie progressive sous ibrutinib = Change de traitement le plus vite possible
 - ▶ Arrêt de l'ibrutinib à l'initiation du nouveau traitement
 - ▶ Sinon risque d'accélération de la progression

Choix de traitements

Séquence des traitements

- ▶ Données de vraie vie indiquent
 - ▶ Utilisation 1^{er} TKI oral en LLC : Ibrutinib >> Idelalisib
 - ▶ Échec à l'ibrutinib : Venetoclax (ORR 74%) >> Idelalisib (ORR 46%) ou chimiothérapie
 - ▶ Échec au venetoclax : Ibrutinib semble efficace (données très préliminaires)
 - ▶ Idélalisib et duvelisib sont des options rarement utilisés avant l'ibrutinib ou le venetoclax
- ▶ Monothérapie mènent rarement à une réponse profonde (MRD-)
 - ▶ Combinaison avec l'obinutuzumab nécessaire

Séquences de traitement à peaufiner et le coût doit être pris en compte !

Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

RAI stade 0,
Binet stade A
ou CLL-IPI faible

RAI stade I ou II,
Binet stade B **ou**
CLL-IPI intermédiaire

RAI stade III ou IV,
Binet stade C **ou**
CLL-IPI élevé / très élevée

Observation avec
suivi étroit

NON

Maladie progressive
ou symptomatique ?

OUI

Présence del17p ou
mutation p53

OUI

NON

Si progression

IGHV muté **ET** âge < 65 ans **SANS** comorbidités majeures **ET** absence del11q

OUI

NON

R-FC x 6 (**1^{er} choix**)
Ibrutinib

Ibrutinib
R-Benda ou Obi-Chl

Rituximab-Venetoclax (**1^{er} choix**)
Si non utilisé plus tôt : Ibrutinib, R-Benda, R-Chl

Si non utilisé plus tôt : R-Venetoclax, Ibrutinib, R-Benda, R-Chl
Alternative : Idelalisib

Ibrutinib

Rituximab-Venetoclax

Idelalisib
Considérer allogreffe

1^{ère}
ligne

2^e
ligne

3^e
ligne
et +

Soins de support Ibrutinib

Letters to Blood

TO THE EDITOR:

Risk of hepatitis B virus reactivation in patients treated with ibrutinib

Sarah P. Hammond,^{1,2} Kaiwen Chen,^{1,2} Alisha Pandit,^{1,2} Matthew S. Davids,² Nicolas C. Issa,^{1,2} and Francisco M. Marty^{1,2}

- ▶ Initiation du traitement
 - ▶ Dépistage d'hépatite B et C (risque ↑ si HBsAg+)
 - ▶ Évaluation du risque de saignement (grade 3-4 = 6%)
 - ▶ Exclusion des patients sous warfarine dans les études cliniques (préférence HBPM ?)
 - ▶ Réévaluer l'indication des antiplaquettaires (cesser ASA en prophylaxie primaire en l'absence de risque)
 - ▶ Réévaluer les doses des anticoagulants (ex : apixaban 2,5 mg po bid ou Dalteparine 150 unités/kg)
 - ▶ Aucune prophylaxie anti-infectieuse nécessaire
 - ▶ Évaluation des interactions avec le CYP3A4
- ▶ Pendant la thérapie
 - ▶ Suivi de la lymphocytose dans les premières semaines (transitoire mais peut persister longtemps)
 - ▶ Cesser l'ibrutinib si chirurgie mineure (3 jours avant et après) ou majeure (7 jours avant et après)

Soins de support

Idelalisib

- ▶ Initiation du traitement
 - ▶ Dépistage d'hépatite B et C
 - ▶ Dépistage du CMV (si +, surveillance si suspicion lors d'infections à CMV)
 - ▶ Débuter prophylaxie pneumonie à PPJ (Bactrim DS 800/160 mg 3 x / semaines)
 - ▶ Évaluation des interactions avec le CYP3A4
- ▶ Pendant la thérapie
 - ▶ Suivi de la lymphocytose dans les premières semaines (transitoire mais peut persister)
 - ▶ Suivi du bilan hépatique (cesser si AST/ALT > 5 x et ↓ dose)
 - ▶ 1^{er} type diarrhées : Léger à modéré, survient < 8 semaines et réponds au loperamide
 - ▶ 2^e type diarrhées : Sévère et tardif, origine immune probable (corticostéroïdes), éliminer CMV !

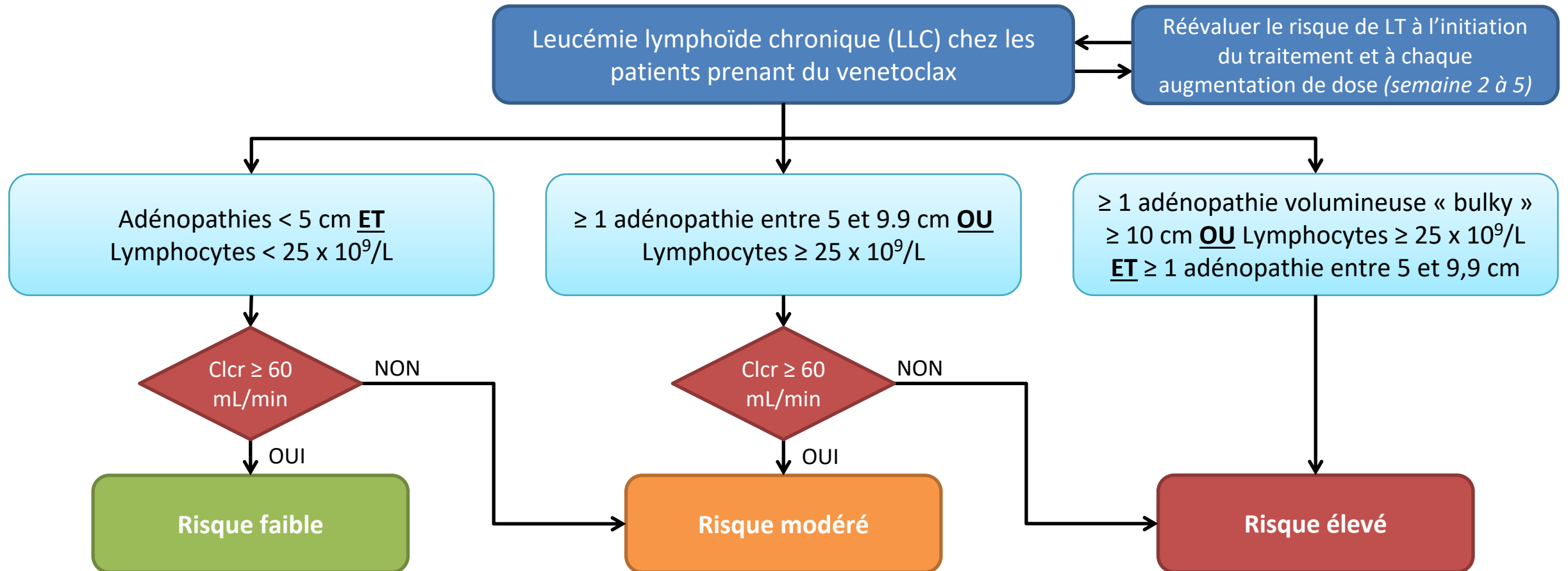
Soins de support Venetoclax

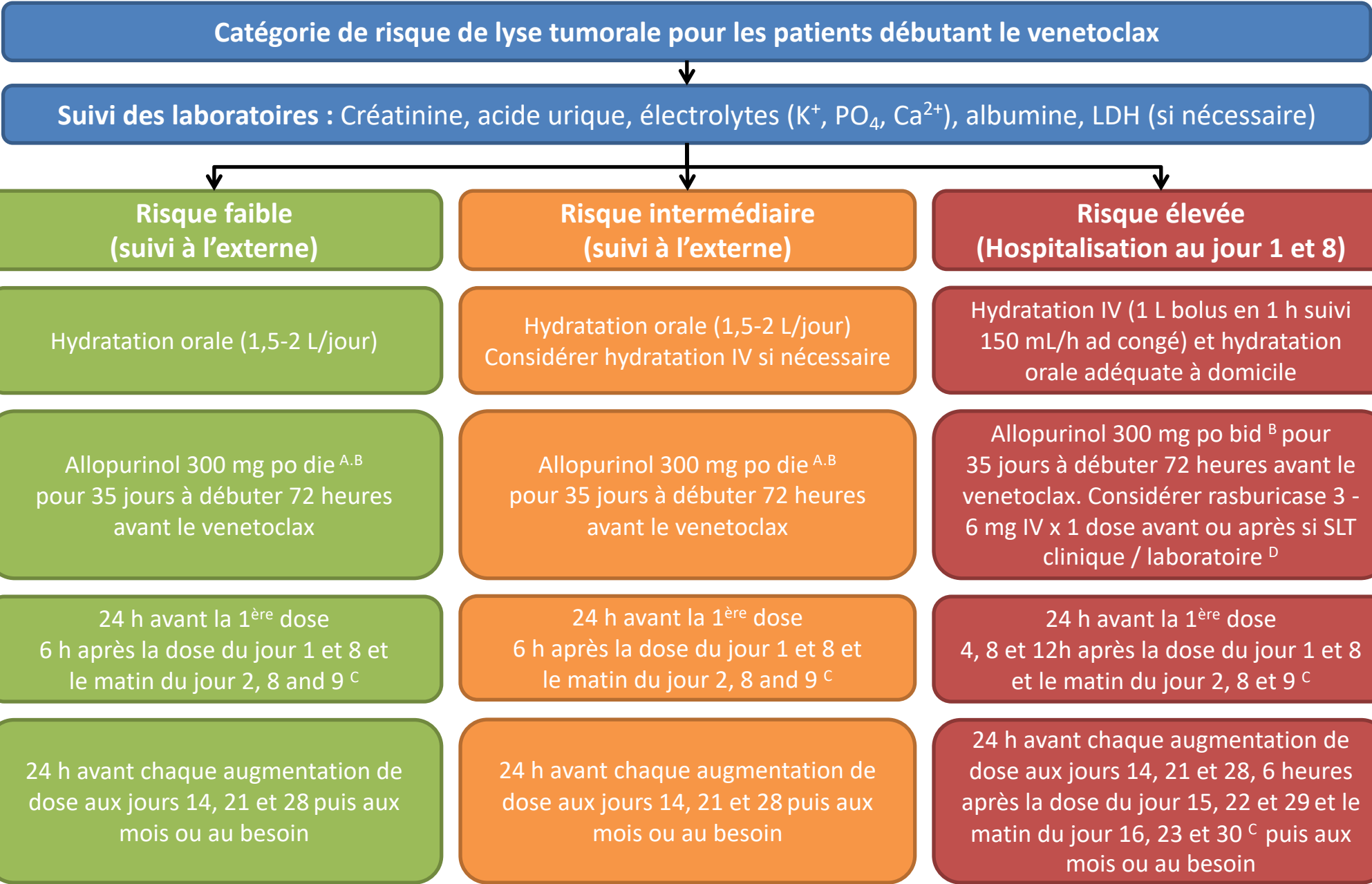
- ▶ Initiation du traitement
 - ▶ Dépistage d'hépatite B et C
 - ▶ Évaluation du risque de lyse tumorale (3 morts dans les études initiales de phase 2)
 - ▶ Dose croissante du venetoclax sur 4 semaines (paquet de départ)
 - ▶ Débuter l'allopurinol 300 mg po die x 28 jours
 - ▶ Suivi des laboratoires selon la catégorie de risque
 - ▶ Évaluation des interactions avec le CYP3A4
 - ▶ Aucune prophylaxie anti-infectieuse nécessaire
- ▶ Pendant la thérapie
 - ▶ Gestion de la neutropénie avec G-CSF et/ou arrêt temporaire



Soins de support

Venetoclax – Lyse tumorale





^A Allopurinol 300 mg BID à considérer si acide urique > 476 µmol/L
^B Febuxostat 120 mg DIE peut être une alternative si C-I à l'allopurinol

^C Attendre les résultats 24h post augmentation de dose (semaines 1 à 5) avant d'autoriser la prochaine dose de venetoclax
^D Possibilité de répéter la dose si ↑ acide urique > 476 µmol / L

Soins de support

Gestion des effets indésirables

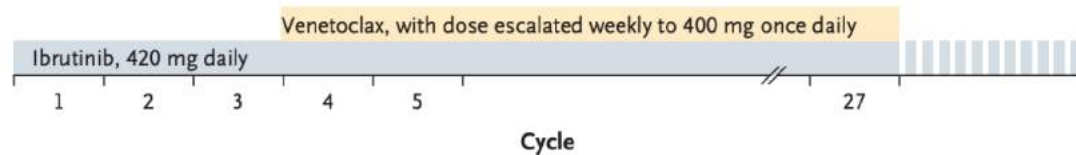
Déjà près de 1500
utilisateurs en 7 mois



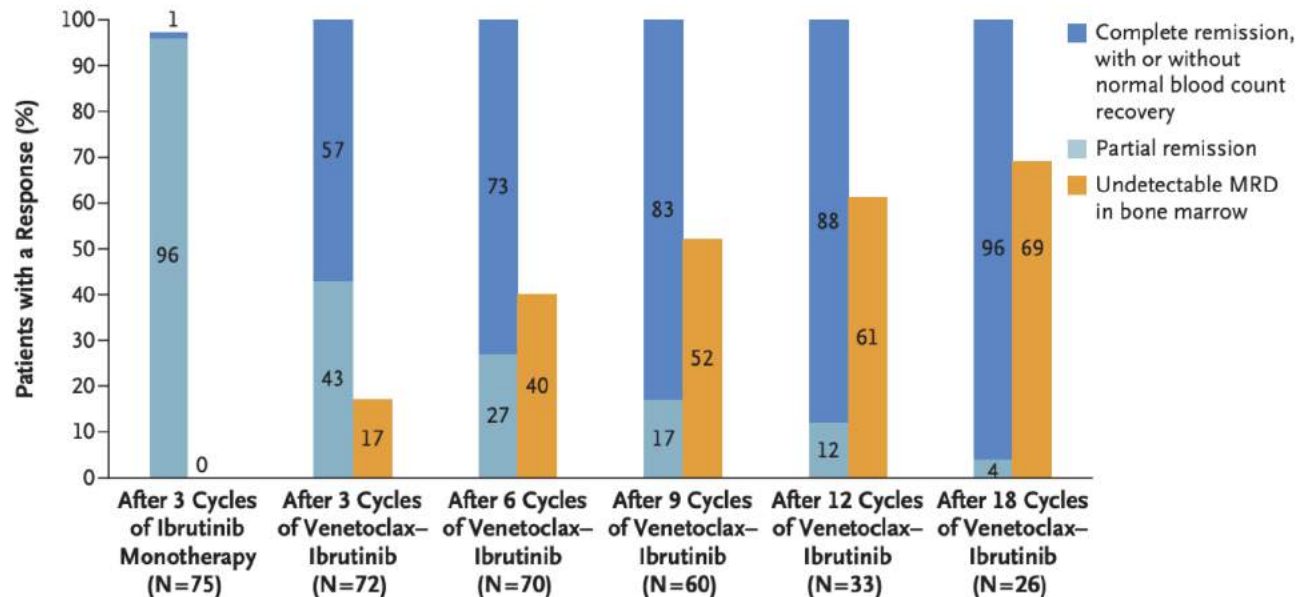
Thérapies à venir

Combinaisons prometteuses

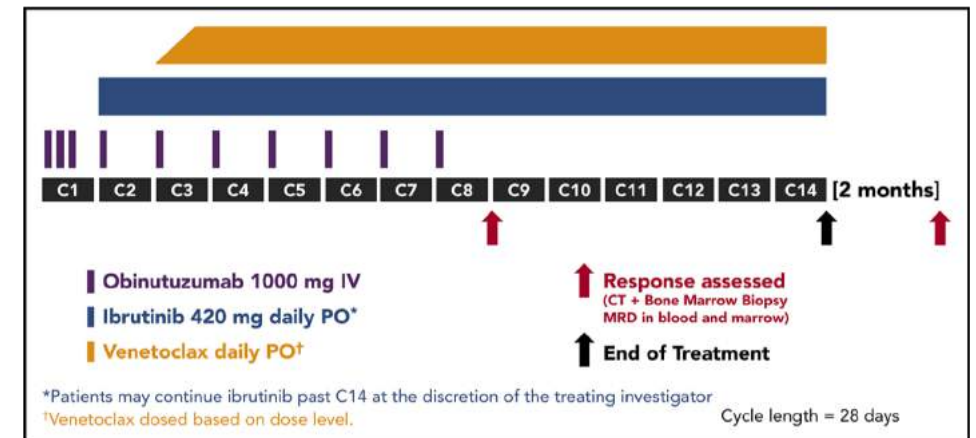
A Study Schema



B Response to Treatment over Time



- Ibrutinib + Venetoclax + Obintuzumab
 - Phase 1b (1 an de traitement)
 - Semble prometteur



Conclusion ...

« TAKE HOME MESSAGE »



Conclusion

« Take home message »

- ▶ Pathologie de LLC n'est pas si complexe
 - ▶ Symptômes, diagnostic, cytogénétique, etc.
- ▶ Nouvelles études avec l'ibrutinib et le venetoclax en 2018-2019
 - ▶ Change déjà le traitement de la LLC au Québec (Ibrutinib 1^{ère} intention, R-Venetoclax)
 - ▶ 2^e vague de changements à venir en 2020-21 (surtout en 1^{ère} intention)
 - ▶ Patient devrait être exposé à toutes ces différentes options (↑ survie !)
- ▶ Importance du rôle du pharmacien
 - ▶ Approbation des traitements / identification des effets indésirables
 - ▶ Prise en charge des thérapies de support

Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)

En 2020 / 2021

1^{ère}
ligne

RAI stade 0,
Binet stade A
ou CLL-IPI faible

Observation avec
suivi étroit

RAI stade I ou II,
Binet stade B ou
CLL-IPI intermédiaire

Maladie progressive
ou symptomatique ?

RAI stade III ou IV,
Binet stade C ou
CLL-IPI élevé / très élevée

Présence del17p ou
mutation p53

Si progression

NON

OUI

OUI

NON

IGHV muté ET âge < 65 ans SANS comorbidités majeures ET absence del11q

OUI

NON

R-FC x 6 (1^{er} choix)
Ibrutinib

Obi + Venetoclax, Obi-Chl
ou Ibrutinib ± Obi

Obi + Venetoclax
Ibrutinib ± Obi

Reprise de 1^{ère} ligne si réponse > 24-36 mois
Si non utilisé plus tôt : R-Venetoclax, Ibrutinib, R-Benda, R-Chl

Rituximab-Venetoclax
ou **ibrutinib**

Si non utilisé plus tôt : R-Venetoclax, Ibrutinib, R-Benda, R-Chl
Alternative : Idelalisib

Idelalisib
Considérer allogreffe

2^e
ligne

3^e
ligne
et +



LLC en 1^{ère} intention

Algorithme de traitement en 2021

Stage	del(17p) or p53mut	Fitness	IGVH	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive disease	Irrelevant	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Yes	Irrelevant	Irrelevant	Ibrutinib or Venetoclax + Obinutuzumab or Idelalisib + Rituximab (if contraindications for ibrutinib)*
	No	Go go	M	FCR (BR above 65 years) or ibrutinib*
			U	Ibrutinib or FCR (BR above 65 years)*
		Slow go	M	Venetoclax + Obinutuzumab or Chlorambucil + Obinutuzumab or Ibrutinib*
			U	Venetoclax + Obinutuzumab or Ibrutinib or Chlorambucil + Obinutuzumab*

LLC $\geq$ 2^e intention

Algorithme de traitement en 2021

CLL 2L treatment June 2019

Response to 1L Therapy	Fitness	Therapy
Refractory or progress within 3 years	Go go	Change to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib+R, Venetoclax+Rituximab, FCR or BR, Lenalidomide (+R), Alemtuzumab+Dexamethasone, Fludarabine+Alemtuzumab. Discuss consolidation with allogeneic SCT.
	Slow go	Change to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax +Rituximab, Alemtuzumab+Dexamethasone, FCR-lite, BR, Lenalidomide (+R), High-dose rituximab.
Progress after 3 years	All	Repetition of 1L therapy is possible.