

LLC: Traitement 2ème ligne

JOURNEE SCIENTIFIQUE

Référentiel de traitement de la leucémie
lymphoïde chronique
(Groupe de Réflexion LLC)

Dr Regaieg H

11 Avril 2014


Plan

- Introduction
- Quels sont les objectifs du ttt de 2^{ème} ligne ?
- Quels sont les critères de mise en route du ttt?
- ttt 2^{ème} ligne (référentiel 2009).
- Quels sont les moyens thérapeutiques?

Plan

- Recommendations de la SFH 2009
- Recommendations ESMO 2011.
- Conclusion
- References.

Introduction

- Jusqu'à ce jour la LLC demeure une maladie **non curable**
- En dehors des rares patients allogreffés en consolidation d'une première ligne, **tous les patients rechuteront tôt ou tard**
- Rechutes et progressions tumorales fréquentes
 -  indication d'un traitement de 2^{ème} ligne et souvent de lignes ultérieures

Introduction

- Les progrès thérapeutiques ont permis d'améliorer la survie globale
- Les nouveaux protocoles de plus en plus intensifs ont permis d'obtenir des réponses globales importantes y compris des réponses complètes

La **survie** sans progression et/ou la survie globale sont d'autant plus **prolongées** que la **réponse** au traitement est de **bonne qualité**

Keating MJ et al Blood 1998

- Une survie sans progression a un impact sur la **qualité de vie**

Objectifs du ttt de 2^{ème} ligne

- Les mêmes que le ttt de 1^{ère} ligne
- Améliorer la qualité de vie et la SSP
- Réduire le taux de progression tumorale

LLC réfractaire

- Echec du traitement ou progression dans les 6mois suivant le dernier ttt.

Hallek M, et al.. Blood. 2008;111:5446–56.

Rechute

- Progression de la maladie chez un patient qui était précédemment en RC ou RP pendant 6 mois au moins après le dernier traitement
- Récidive précoce: délai \leq 12 mois
- Récidive tardive: délai $>$ 12 mois

Hallek M, et al.. Blood. 2008;111:5446–56

Rechute

- Pour les patients qui ont reçu le protocole FCR:
Rechute précoce ≤ 24 mois
Rechute tardive >24 mois.

Protocole national LLC 1^{er} référentiel
2009

PATIENTS PREALABLEMENT TRAITES SELON LA 1^{ère} LIGNE DU REFERENTIEL

Décision thérapeutique :

- Conditions physiques du patient
- Délai de rechute
- Type de traitement initial
- Cytogénétique

Délai de progression ou de rechute > 12 mois

Conditions physiques favorables

- FCR
- La survie sans progression est statistiquement améliorée par l'adjonction du Rituximab quelque soit le stade de la maladie

Conditions physiques défavorables

- Chlorambucil ou autre

Délai de progression ou de rechute

< 12 mois

Patients réfractaires à la Fludarabine

Conditions physiques favorables

- Chimiothérapie pour réduire la masse tumorale suivie d'une Allogreffe (voir conditions)
- Si Allogreffe non envisageable: options thérapeutiques hors consensus

Conditions physiques défavorables

- Options thérapeutiques hors consensus

PATIENTS PREALABLEMENT TRAITES EN DEHORS DU REFERENTIEL

Décision thérapeutique :

- Conditions physiques du patient
- Présence ou non de l'anomalie 17p-
- Type de traitement initial

Conditions physiques favorables

- FCR
- La survie sans progression est statistiquement améliorée par l'adjonction du Rituximab quelque soit le stade de la maladie

Conditions physiques défavorables

- Chlorambucil ou autre

Moyens Thérapeutiques

Choix du ttt

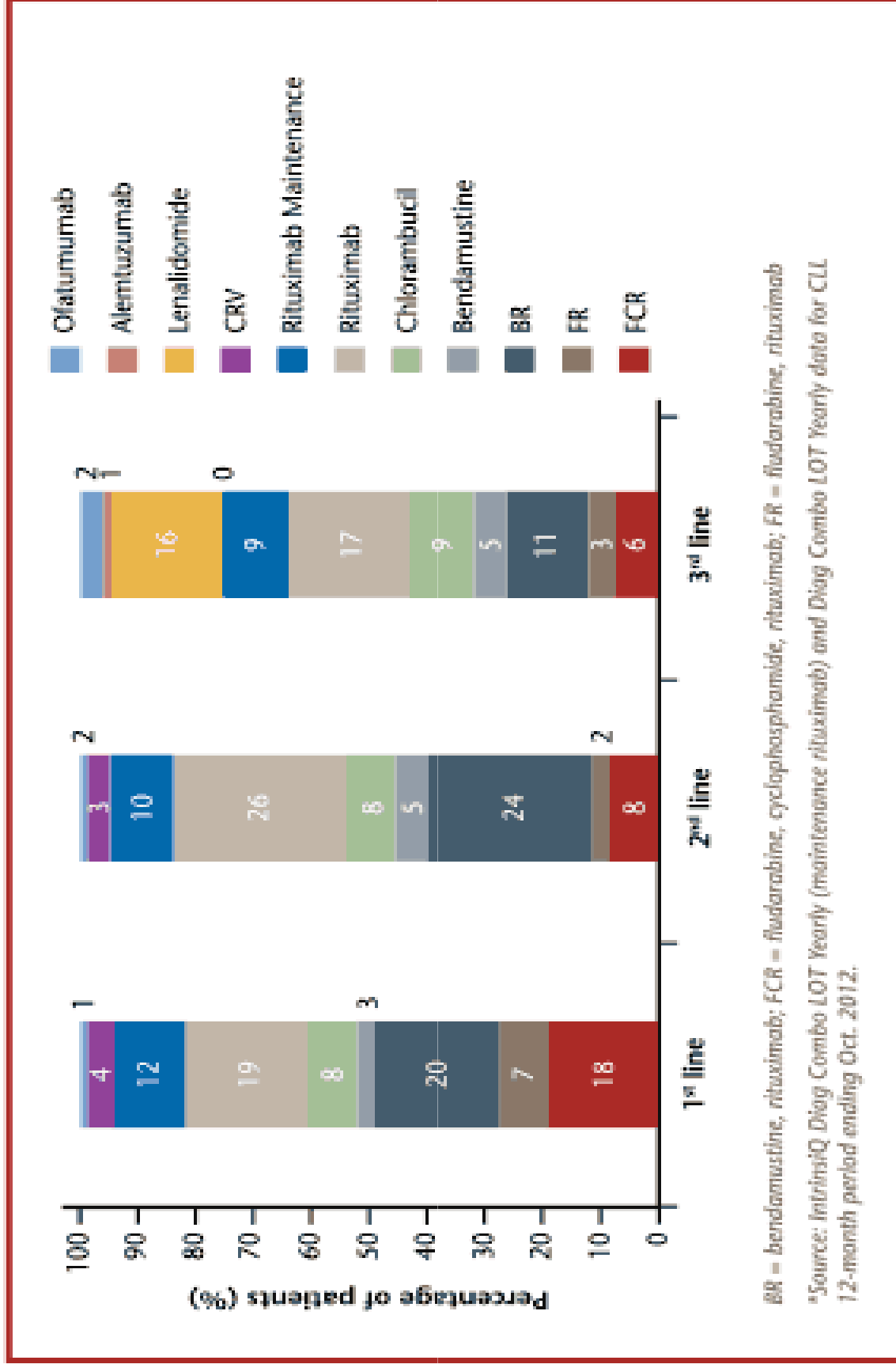
Le choix du ttt dépend de plusieurs facteurs:

1. comorbidités (fit/unfit).
2. Délai de rechute .
3. Type du ttt antérieur.
4. del 17p oui /non.
5. LLC active ou pas.

Maladie active selon l'IWCLL 2007

- Signes d'insuffisance médullaire évolutive: apparition ou aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.
 - Splénomégalie massive (>6 cm en dessous du rebord costal) ou évolutive ou symptomatique.
 - Ganglions volumineux (>10 cm pour le diamètre le plus important) ou lymphadénopathie évolutive ou symptomatique.
 - Lymphocytose évolutive avec une augmentation >50% sur une période de deux mois ou temps de doublement des lymphocytes inférieur à six mois. La présence de facteurs contribuant à la lymphocytose ou à la lymphadénopathie, autres que la LLC (par ex. des infections), doit être exclue.
 - Anémie auto-immune et/ou thrombopénie répondant mal aux corticoïdes et à un autre traitement standard.
 - Au moins l'un des symptômes suivants liés à la maladie doit être présent:
 - Perte de poids involontaire $\geq 10\%$ dans les six derniers mois.
 - Fatigue significative (indice de performance ECOG inférieur ou égal à 2;incapacité à travailler ou à réaliser les activités habituelles).
 - Fièvre supérieure à 38 °C pendant deux semaines sans autre signe d'infection.
 - Sueurs nocturnes pendant plus d'un mois sans signe d'infection.
- * Un des critères au moins doit être satisfait.

Figure 1. Current treatment of CLL in the U.S: treatment regimens by line of therapy*



BR = bendamustine, rituximab; FCR = fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; FR = fludarabine, rituximab
 *Source: IntrinsicQ Diag Combo LOT Yearly (maintenance rituximab) and Diag Combo LOT Yearly data for CLL 12-month period ending Oct. 2012.

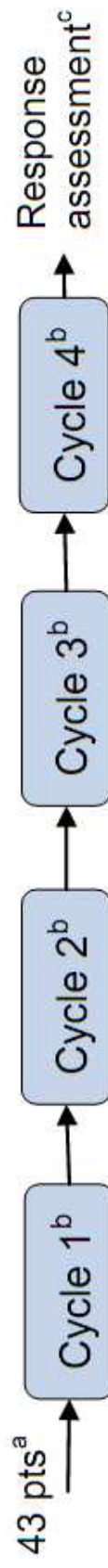
Essai REACH

- Compare: 6 cures RFC vs 6 cures FC
- Patients en rechute ou réfractaires aux alkylants ou en rechute et non réfractaires à la fluda.
- Taux de réponse : 70% (24% RC) RFC vs 58% (13% RC) FC.
- Augmentation de la durée de remission de 10 mois: 31 mois FCR vs 21 mois FC.

Robak T, et al ASH meeting 2008.

Rituximab and subcutaneous cladribine in chronic lymphocytic leukemia for newly diagnosed and relapsed patients

Bertazzoni P. et al., *Leuk Lymphoma*, 2010 Jun 25. [Epub ahead of print]



b) Cycle 1–4: rituximab 375 mg/m², day 1, cladribine 0.1 mg/kg/day sc, days 2-6, intervals 28 days.

Response	Patients	%
Overall response (OR)	37	88
Complete remission (CR)	21	50
CR with absence of minimal residual disease (MRD)	5	12
Partial remission (PR)	16	38
Time to treatment failure (TTF) (months, median)	37.9 (40.7 untreated vs 23.1 pretreated, p=0.088) Patients achieving CR (TTF not reached) had significant longer response duration than patients with PR (p=0.025)	

Rituximab and subcutaneous cladribine in chronic lymphocytic leukemia for newly diagnosed and relapsed patients

Bertazzoni P. et al., *Leuk Lymphoma*, 2010 Jun 25. [Epub ahead of print]

Toxicity	Patients	%
Neutropenia (grade 3-4)	7	17
Thrombocytopenia (grade 2)	6	14
Anaemia (grade 1)	5	12
Pneumonia (rapidly resolved)	4	10
Hepatotoxicity (grade \leq 2)	8	19
Other adverse events	7	17
Renal toxicity, nausea/vomiting, alopecia, asthenia	none	•

Alemtuzumab

- AC monoclonal
- Monothérapie ou en association à d'autres thérapies en cas de forte masse tumorale
- Ttt de choix:
 - Réfractaires à la Fludarabine
 - Porteurs de dél 17p

Table 1. Alemtuzumab in previously treated CLL

Study	Treatment and regimen	No. patients	Patients refractory to fludarabine, %	OR, %	CR, %	OR, % refractory
Osterborg et al (1997) ⁴⁷	Alemtuzumab 30 mg, 3X weekly intravenously, up to 12 w	29	—	42	4	—
Kennedy et al (2001) ⁴⁸	Alemtuzumab 30 mg, 3X weekly intravenously until maximum response	77	99	44	25	44
Rai et al (2002) ⁴⁹	Alemtuzumab 30 mg, 3X weekly intravenously, up to 16 w	24	71*	33	0	29
Keating et al (2002) ⁵⁰	Alemtuzumab 30 mg, 3X weekly intravenously, up to 12 w	93	48*	33	2	29
Stilgenbauer et al (2004) ⁵¹	Alemtuzumab 30 mg, 3X weekly subcutaneously, up to 12 w	50	100	36	2	36
Cortelezzi et al (2005) ⁵²	Alemtuzumab 10 mg, 3X weekly subcutaneously, up to 18 w	16	88	50	25	50
Moreton et al (2005) ⁵³	Alemtuzumab 30 mg, 3X weekly intravenously until maximum response	91	48*	55	36	50
Kennedy et al (2002) ⁵⁴	Alemtuzumab 30 mg, 3X weekly intravenously; fludarabine 25 mg/m ² , 3X monthly until maximum response	6	100	83	16	83
Nabhan et al (2004) ⁵⁵	Alemtuzumab 3-30 mg, 3X weekly intravenously, up to 4 w; rituximab 375 mg/m ² weekly intravenously, up to 4 w	12	100	8	0	8
Faderl et al (2003) ⁵⁶	Alemtuzumab 30 mg, 2X weekly intravenously, up to 4 w; rituximab 375 mg/m ² weekly intravenously, up to 4 w	48†	54	52	8	—
Wierda et al (2004) ⁵⁷	Cyclophosphamide 250 mg/m ² days 3-5 intravenously; fludarabine 25 mg/m ² days 3-5 intravenously; alemtuzumab 30 mg/m ² days 1, 3, 5 intravenously; rituximab 375-500 mg/m ² day 2, (monthly, 6 cycles)	17	59	52	14	—
Osuji et al (2005) ⁵⁸	Alemtuzumab 30 mg, 3X weekly intravenously until maximum response	24	62	54	18	—

OR indicates overall response; —, not reported.

*Definition of refractoriness to fludarabine: no CR or PR with such a treatment or progression within the 6 months from last course. These two series (Rai et al⁴⁹ and Keating et al⁵⁰) share some patients.

†Includes patients with CLL/prolymphocytic leukemia (PLL), PLL, and mantle-cell lymphoma (MCL).

Table 2. Fludarabine-based regimens in relapsed or refractory CLL

Study	Treatment and regimen	No. patients*	Refractory,		OR, % refractory
			%†	OR, %	
O'Brien et al (2001) ⁶¹	Fludarabine 30 mg/m ² intravenously d 1-3, for 4-6 w, up to 6 courses; cyclophosphamide 300-500 mg/m ² intravenously d 1-3	94	69	80	39
Hallek et al (2001) ⁶²	Fludarabine 30 mg/m ² intravenously d 1-3, for 28 d, up to 6 courses; cyclophosphamide 250 mg/m ² intravenously d 1-3	18	—	94	—
Bosch et al (2002) ⁶³	Fludarabine 25 mg/m ² intravenously d 1-3 for 28 d, up to 6 courses; cyclophosphamide 200-600 mg/m ² intravenously d 1-3; mitoxantrone 6-8 mg/m ² d 1	60	58	78	34
Mauro et al (2002) ⁶⁴	Fludarabine 25 mg/m ² intravenously d 1-3, for 28 d, up to 6 courses; Ara-C 1 g/m ² d 1-2; novantrone 10 mg/m ² d 1; dexamethasone 20 mg intravenously d 1-3	23	60	70	50
Schulz et al (2002) ⁶⁵	Fludarabine 25 mg/m ² intravenously d 1-5 for 28 d, courses 1 to 4; rituximab 375 mg/m ² intravenously d 1 for 28 d, courses 3 to 7	11	—	90	—
Wierda et al (2005) ⁶⁶	Fludarabine 25 mg/m ² intravenously d 1-3, for 28 d, up to 6 courses; cyclophosphamide 250 mg/m ² intravenously d 1-3; rituximab 375-500 mg/m ² d 1 intravenously	177	18‡	73	58

— indicates not reported.

*Only refers to relapsed or refractory patients included in these series.

†Definition of refractoriness: resistance to the previous treatment including alkylating agents or fludarabine.

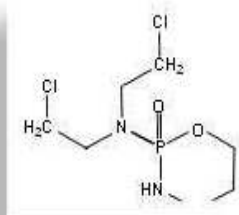
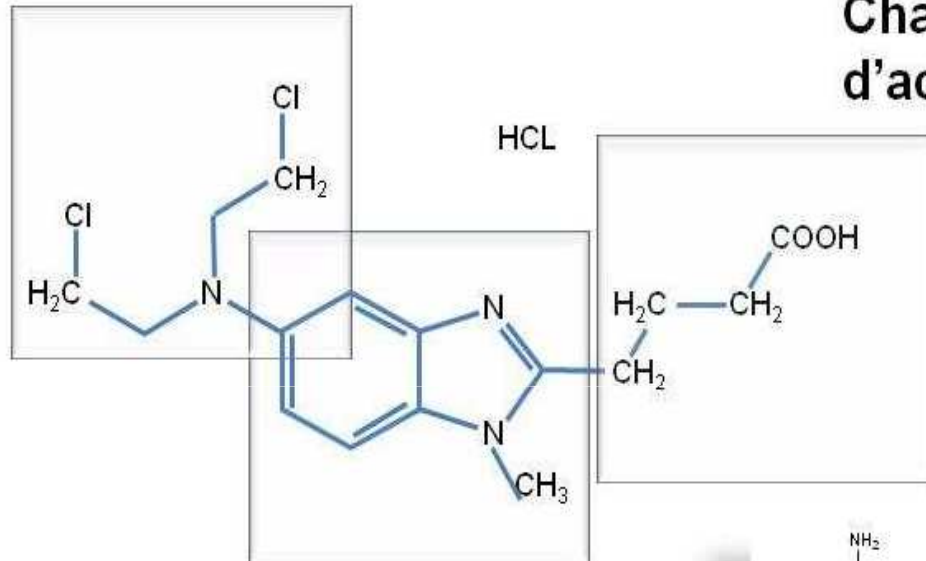
‡Fludarabine refractory patients defined as failure to achieve at least a PR with the last fludarabine-based treatment or progression within 6 months of treatment.

Lénalidomide

- Médicament agissant sur le microenvironnement
- En cours d'essai
- Indications: 1^{ère} ligne, 2^{ème} ligne, forte masse tumorale

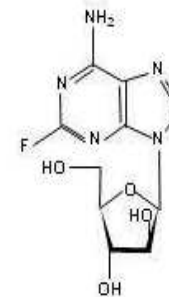
Bendamustine

Groupement alkylant



Cyclophosphamide

Noyau benzimidazolé
(analogue des purines)



Fludarabine

**AMM (F) en 2010 : LLC 1ere ligne, ineligibilite pour analogues des purines,
monotherapie, dose : 100 mg/m² J1-J2 toutes les 4 semaines (x 6 cycles)**

Bendamustine + Rituximab

- 81 patients.
- LLC en rechute ou réfractaire.
- RB(ritux:375mg/m²+benda:70mg j1 et j2 / 28jours)
- Taux de réponse global:77,4%
- RC:14,5% RP:62,9%.
- Anémie (grade3-4:6,1%),leucopénie (grade3-4:11,9%),thrombopénie(grade3-4:9,1%).
- Infection:4,9%.

Fisher 2008 abstract ASH2008

.

Table XI. Treatment of relapsed/refractory CLL.

Study	Regimen	Patients (n)	Refractory Patients (%)	Median age (years)	Median number of prior treatments	CR (%)	OR (%)	Median PFS (months)	Median OS (months)	Grade 3–4 neutropenia (%)	
										CR (%)	OR (%)
Robak <i>et al</i> (2010)	FCR	276	0	63	1	24	70	30.6		89	
Badoux <i>et al</i> (2011)	FCR	230	0	60	2	36	79	28	52		
	FC	276	0	62	1	13	58	20.6		84	
	FCR	54	100 (F)			7	56	8	38		
	FC	114	29 (F)			23	68	11	21		
	FCR	67	100 (Chlor)			10	66	9	39		
Fischer <i>et al</i> (2011)	BR	78	28 (F)	67	2	9	59	15		23.1	
Iannitto <i>et al</i> (2011)	B	22		66	3	32.5	70	16	17		
Hillmen <i>et al</i> (2011)	FCMR	26	57			13.6		NA	NA		
Castro <i>et al</i> (2008)	R + HDMP	14	100 (F)	59	2	42	65	NA	NA		
Dungarwalla <i>et al</i> (2008)	R + HDMP	14	100 (F)	62	2	15	58	NA	NA		
Elter <i>et al</i> (2011)	F	167	40	60	1	36	93	15	NA		
	FA	168	40	61	1	14	93	7	20		
						4	75	16.5	32.9	68	
						13	82	23.7	NR	59	

CR, complete response; OR, overall response; PFS, progression-free survival; OS, overall survival; FCR, fludarabine + cyclophosphamide + rituximab; FC, fludarabine + cyclophosphamide; BR, bendamustine + rituximab; B, bendamustine; FCMR, fludarabine + cyclophosphamide + mitoxantrone + rituximab; FCM, fludarabine + cyclophosphamide + mitoxantrone; R + HDMP, rituximab + high dose methylprednisolone; F, fludarabine; FA, fludarabine + alemtuzumab; Chlor, chlorambucil; NA, not available; NR, not reached.

Inhibiteurs de BCR

- Inhibiteurs de la Bruton tyrosine kinase (BTK):
Ibrutinib
- Inhibiteurs des PI3-Kinases: Idélalisib
- Résultats préliminaires: extrêmement prometteurs
 - ❖ Bonne tolérance
 - ❖ Taux de réponse excellents
 - ❖ Durée de réponse prometteuse: patients réfractaires, en rechute précoce, del 17p

Les intensifications thérapeutiques

- **Autogreffe:** dépassée par les immuno-chimiothérapies modernes, après lesquelles ce type de ttt n'a pas été étudié
- **Allogreffe de CSH:** < 10% des malades
TRM 30 à 50%
Risque de rechute à 3 ans 20%
- **Mini-alloG?**

LLC Allogreffe



Leukemia (2007) 21, 12–17
© 2007 Nature Publishing Group. All rights reserved 0887-6924/07 \$30.00
www.nature.com/leu

LEADING ARTICLE

Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus

P Dreger¹, P Corradini², E Kimby³, M Michallet⁴, D Milligan⁵, J Schtelig⁶, W Wiktor-Jedrzejczak⁷, D Niederwieser⁸, M Hallek⁹ and E Montserrat¹⁰, on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT

Allo-SCT is a reasonable treatment option for eligible patients with previously treated, poor-risk CLL.

Dreger et al., Leukemia 2007

LLC Allogreffe

Les recommandations 2007 du groupe Européen de greffe de moelle osseuse précisent la notion de LLC à risque:

- Pas de réponse ou rechute dans les 12 mois suivant une chimiothérapie contenant un analogue des purines
- Rechute dans les 24 mois suivant un protocole intensif avec fludarabine (type RFC), ou autogreffe de moelle
- Rechute avec une délétion (dans $>10\%$ des cellules) ou mutation de p53.

Table 5. Results of T-replete alloSCT in 17p- and fludarabine-refractory CLL

Conditioning regimen	17p-refractory CLL			Fludarabine-refractory CLL			
	n	Relapse	PFS	n	Relapse	PFS	Ref.
Fludarabine/TBI 2 Gy	7	2 of 7 (29%)	57% (3 years)	82 ^a	38% (5 years)	39% (5 years)	[123]
Fludarabine/cyclophosphamide	13	41% (4 years)	45% (4 years) ^b	42	36% (4 years)	41% (4 years)	[96]
Fludarabine/cyclophosphamide/rituximab				86 ^c	n.a.	36% (5 years) ^d	[124]
Fludarabine/cyclophosphamide/thiotepa	6	1 of 6 (17%)	33% (2 years)				[126]
Miscellaneous	44	34% (5 years)	37% (3 years)				[91]
Miscellaneous	6	1 of 6 (17%)	33% (3 years)				[125]

^a88% of these 82 patients were fludarabine refractory.

^bSix of seven patients with sustained CR were MRD-negative at latest follow-up.

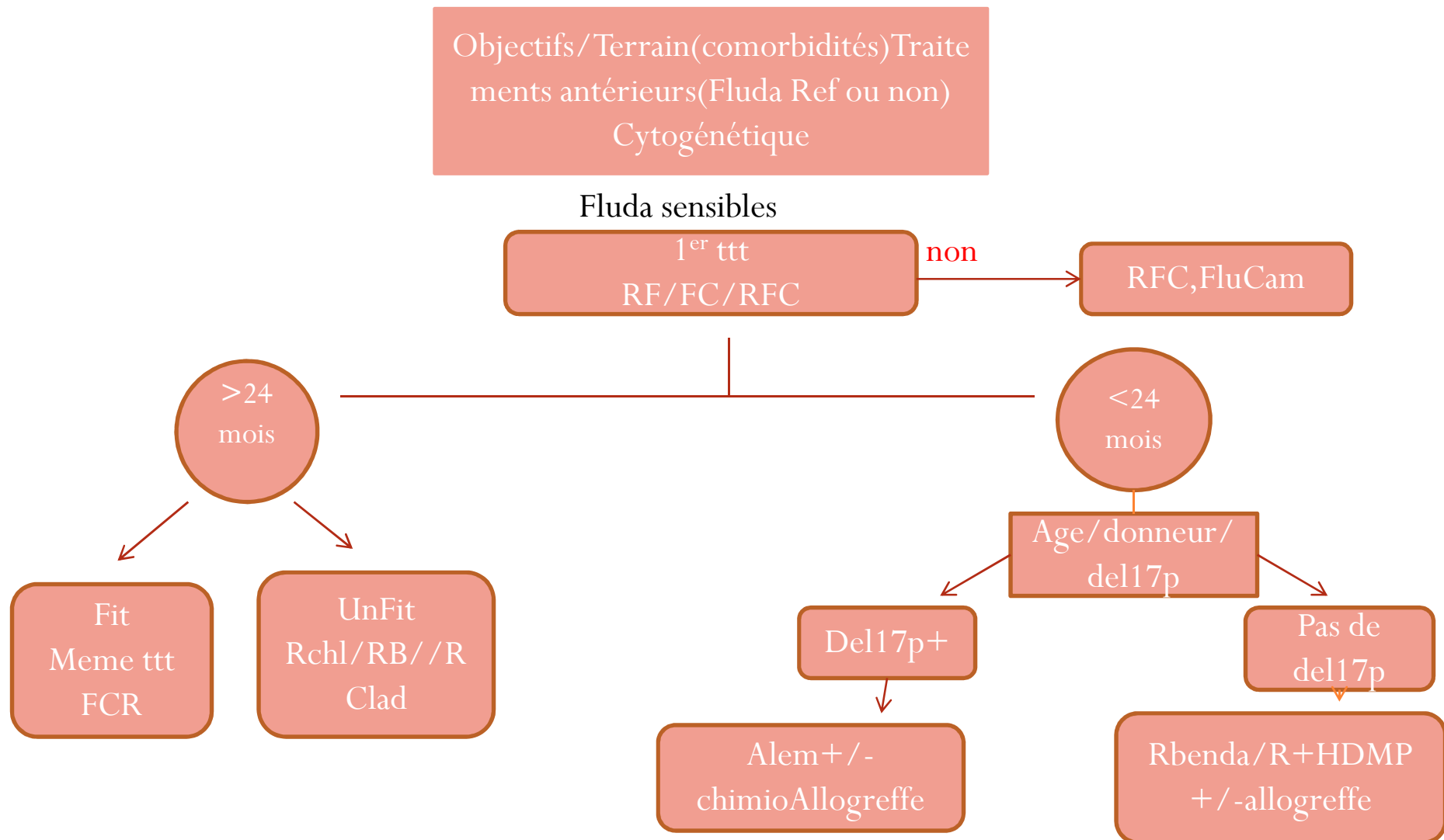
^c83% of these 86 patients were fludarabine refractory.

^dCurrent progression-free survival.

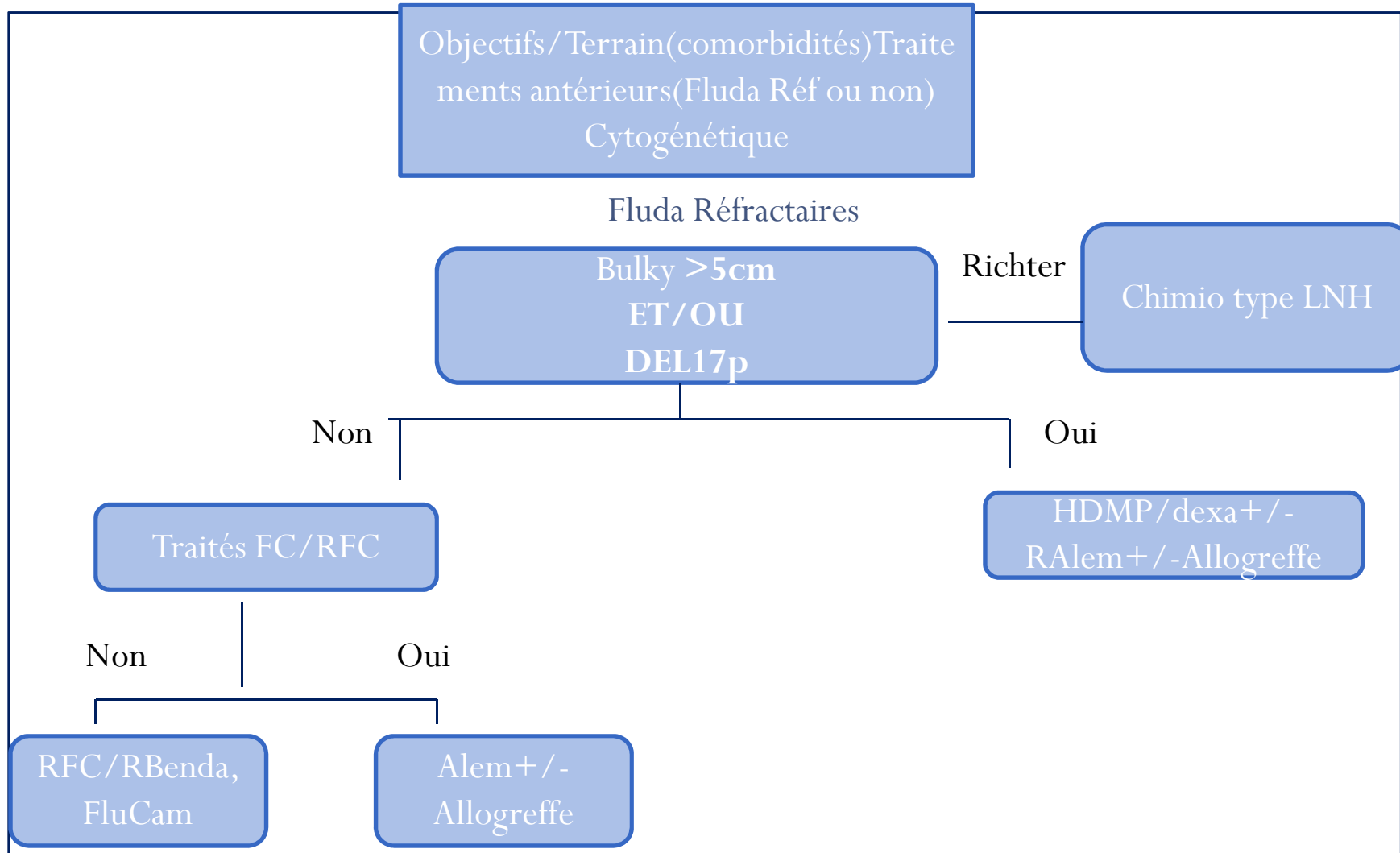
PFS, progression-free survival; TBI, total body irradiation.

Quelques recommandations

Algorithme de prise de décision thérapeutique en 2^{ème} ligne (recommandation de la SFH2009)



Algorithme de prise de décision thérapeutique en 2^{ème} ligne (recommandation de la SFH 2009)



Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Stage	Fitness	Molecular cytogenetics	First-line therapy
Asymptomatic Binet A–B or Rai 0–II	Irrelevant	Irrelevant	None
Binet C or Rai III–IV, or symptomatic disease (any stage)	Go Go Slow Go	No del(17p) del(17p) No del(17p) del(17p)	FCR FCR, A or FA → Allo SCT CLB A
Relapse	Fitness	Molecular cytogenetics	Relapse therapy
Early (<12–24 months after monotherapy or <24–36 months after chemoimmunotherapy)	Go Go Slow Go	No del(17p) del(17p) No del(17p) del(17p)	After chemoimmunotherapy: BR, A or FA → Allo SCT After monotherapy: FCR A or FA → Allo SCT FCR ^a , B, A, O, R + HDS A
Late (>12–24 months after monotherapy or >24–36 months after chemoimmunotherapy)	Go Go and Slow Go		Repeat first line

^aNot recommended for patients refractory to fludarabine.

Conclusion

- Ttt de 2^{ème} ligne non codifié
- Plusieurs facteurs limitants:
 - ✓ Age / co-morbidités
 - ✓ Cytogénétique
 - ✓ Ttt antérieur
 - ✓ Disponibilité / cout des médicaments
 - ✓ Réalisation allogreffe (path sujet âgé , donneur, âge?)

REFERENCES

- *Keating MJ et al Blood 1998*
- Hallek M, et al.. *Blood*. 2008;111:5446–56.
- Robak T, et al ASH meeting 2008
- Bjh, 2012, 159, 541-564.
- Bertazzoni P, et al, leuk lymphoma, 2010 jun 25.
- Dreger et al, leukemia 2007.
- *Annals of oncology* volume 24(No 3) March 2013.
- Fisher 2008 abstract ASH2008

MERCI POUR VOTRE ATTENTION