

# Essais – Observatoires - Registres

La Baule

Anne Quinquenel, Romain Guièze, Olivier  
Tournilhac, Valérie Rouillé, Alexandra Fayault et  
Pierre Feugier

# Recommandations FILO 1<sup>re</sup> ligne

LLC symptomatique (critères IWCLL)  
En l'absence d'éligibilité à un essai thérapeutique

MARS 2023

pas d'anomalie de *TP53*

anomalie de *TP53*

Statut *IGHV* muté

Statut *IGHV* non muté

1. Thérapies ciblées à durée fixe

- 1. Ven + obinutuzumab<sup>#</sup>
- 2. Ibru + Ven

Thérapies ciblées durée fixe

- Ven + obinutuzumab<sup>#</sup>
- Ibru + Ven

BTKi en continu selon risque cardiovasculaire

- Ibru, Acala ± obinutuzumab, Zanu\*

1. BTKi en continu selon risque cardiovasculaire

- Ibru, Acala, Zanu

2. BTKi en continu selon risque cardiovasculaire

- Ibru, Acala ± obinutuzumab, Zanu

2. Si BTKi contre-indiqués

- Ven ± obinutuzumab<sup>#</sup>

3. Immunochimiothérapie

- FCR Si éligible, pas de del 11q, de subset 2 ou de caryotype complexe

Code couleur

Traitement Remboursé

(<sup>#</sup> accès précoce, si inéligible FCR et CI aux BTKi)

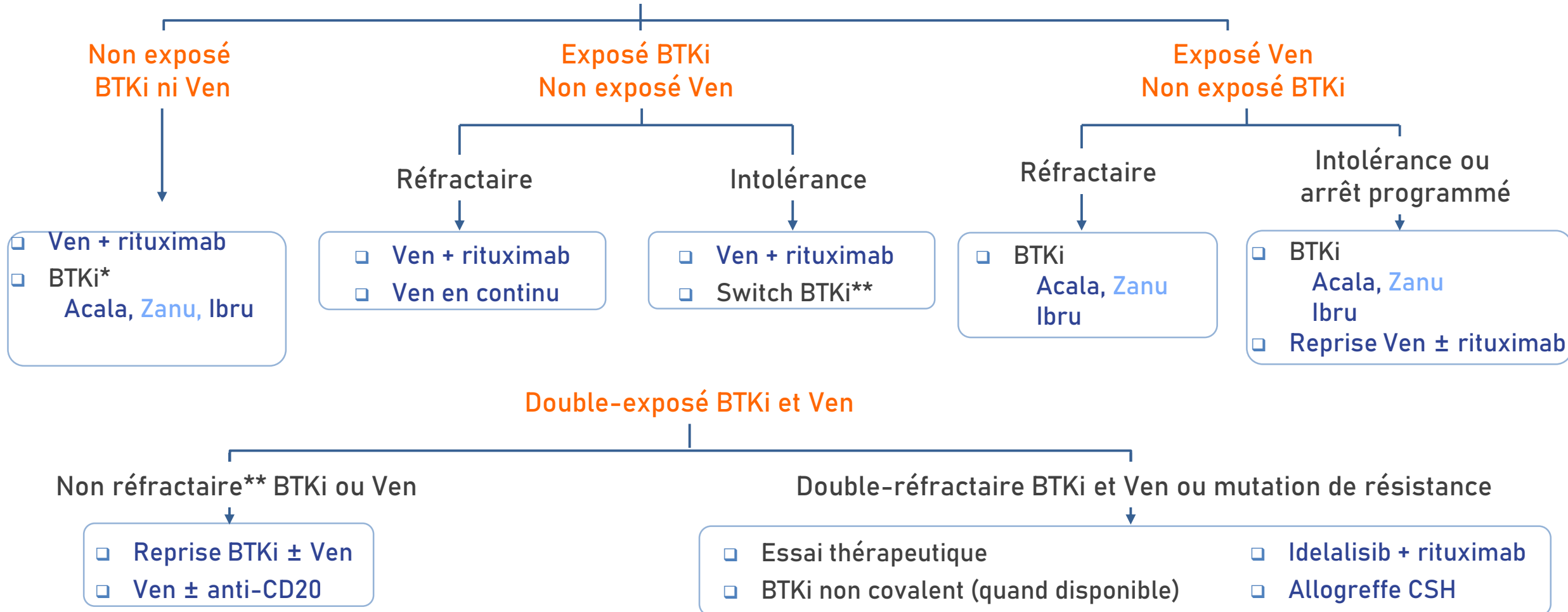
AMM mais pas de remboursement

# Recommandations FILO Rechutes

rechute symptomatique (en l'absence d'éligibilité à un essai clinique)

MARS 2023

Évaluation biologique (*TP53* ± recherche mutations de résistance)  
+ si suspicion Richter : TEP + biopsie



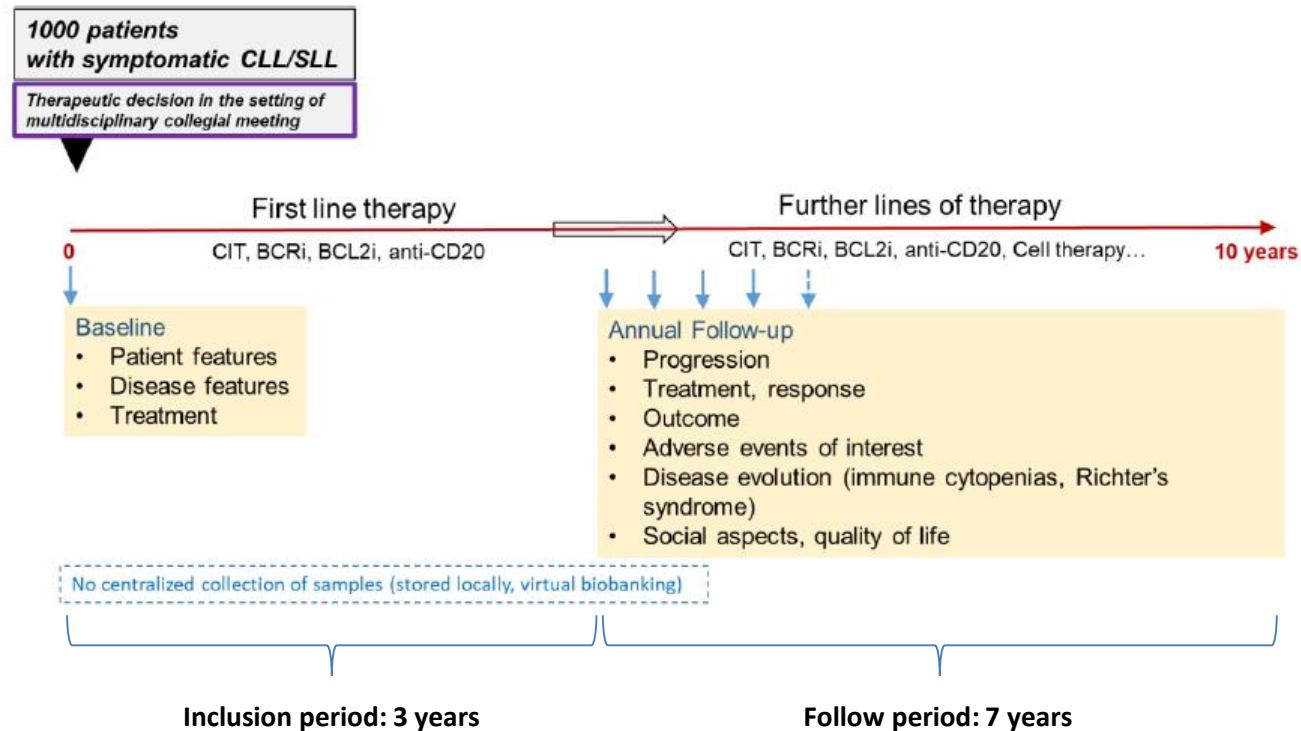
\* Préférentiellement si anomalie de *TP53*

\*\* Faire une recherche de mutation de résistance

# Observatoires

- **FOLLOW** (X Troussard, R Guièze, V Levy, A Quinquenel)
- **T-PLL : près de 200 observations.....** (S Poulain, C Herboux, K Laribi)
- **WM : traités ou non** (P Morel, L Montes)

**French Observational study of patients with chronic Lymphocytic Leukemia Or small lymphocytic lymphoma in real-World settings**



<b>Avancement</b>	<b>256 patients enregistrés / 1000 prévus</b>	<b>47 centres ouverts 9 centres inactifs</b>

**2ème réunion à prévoir à 300 pts inclus et pour faire le 2<sup>ème</sup> rapport**

**Vigilance ++ sur la saisie**

<b>Observatoire T-PLL</b>	<b>Co: K Laribi</b>	<b>CDP: A. Fayault (intérim)</b>
<b>Etude prospective et rétrospective évaluant les données épidémiologiques, cliniques, moléculaires, et thérapeutiques des leucémies prolymphocytaires</b>		
<b>Inclusions</b>	<b>186 patients inclus</b> 1 <sup>ère</sup> inclusion : 02/07/2020	
<b>Aspects réglementaires</b>	35 centres ouverts, 9 inactifs MS1 validée et diffusée : clarification sur la collection biologique de Lille MS2 validée : ajout centre St Nazaire MS3 validée : nouveaux centres (Rennes, Lille CHU, AP-HP St Antoine) + prolongation de 3 ans pour augmenter l'effectif à 200 patients	
<b>Actualités</b>	<b>Réflexion sur les études ancillaires centralisées (NGS ?)</b>  <b>Collection biologique du CHU de Lille : sollicitation des données cliniques auprès des centres</b> <b>⇒ Harmonisation des données du registre pour éviter doublon de saisie / transmission ?</b>	

<b>FILObs_SérieProWM</b>	<b>Co: Pierre Morel ; Co-I : Lydia Montes</b>	<b>CDP : Valerie Rouillé CDP: Cindy Fenoll</b>
<b>Constitution d'une série de validation des études pronostiques dédiées aux patients porteurs de Maladie de Waldenström.</b>		
<i>« A prospective and retrospective multicenter prognostic study with a descriptive objective, associated with a biological collection appropriately annotated and stored. »</i>		
<b>Type de patients</b>	<b>MW asymptomatiques au diagnostic (n=250) MW symptomatiques avant initiation de traitement (n=250)</b>	
<b>Critères d'inclusion</b>	<b>MW (2nd IWWM criteria)</b> Dont le premier point de suivi n'est pas plus ancien que 01/01/2022 Dont le suivi annuel est prévu au moins jusqu'en 2026.	
<b>Aspects réglementaires</b>	<b>10 centres ouverts sur 14 centres (4 en cours de validation de la convention) 1 patient inclus par Lille GHICL (sympto) Prévision de 2 ans d'inclusion, 5 ans de suivi, 7 ans d'étude</b>	
<b>Note</b>	<b>Une série rétrospective (n=470) a déjà été constituée.</b> Les données ont été transférées sur WebTrial. Une mise à jour des données est en cours	
<b>Objectifs principaux</b>	<b>Validation d'un index pronostique international, évaluation de la survie sans progression comme critère de substitution de la survie globale. Sur une population totale de 970 patients</b>	

# Etudes rétrospectives

- **RESIST** (L Ysebaert, L Fornecker) : Résistance Ibrutinib
- **AVENIR** (MS Dilhuydy, A Quinquenel, N Mottal) : patients traités selon Murano en vraie vie
- **CAIVEN** (T Aurrant, A Collignon) : cytopénies autoimmunes et Venetoclax
- **CLLsub2** (L Molina, S Carraz) : devenir des LLC subset 2
- **WAVE : Venetoclax dans la MW** (C Tomowiak)
- **Evaluation des pratiques professionnelles LLC 1L** (A Quinquenel, MS Dilhuydy)
- **LLC hépatiques** (A Quinquenel)
- **EVER Obi+Ven en 1ère ligne** (patients de l'accès précoce) (MS Dilhuydy, M Nudel)
- **HCL traitées par Vemurafenib** (L Inchiappa)



# Première ligne

- « **Spécificités** » du groupe :
  - Stop thérapies ciblées cf **STAIR**
  - Chemosparing strategy : **PACIFIC**
  - High risk triplet BTKi non covalent : **NEVOTAL**
- **Participation études internationales (discussions)**
  - CLL18 (essai international piloté par le groupe allemand) (LYSA)
  - Étude première ligne (Beigene) : V+G versus Zanu+Sonrotoclax (LYSA)
  - High risk et bispécifiques (LYSA)
  - Resolve (V Lévy) : proposition de l'ELN (LAM et LLC) :
    - Patients LLC traités (durée fixe) en première ligne (GV ou VI)
    - Randomisation (si MRD sang non détectable) entre arrêt immédiat et aller au bout de la durée fixe.
    - Discussion en cours, se coordonner avec FILO LAM (mêmes centres impliqués ?)
    - Protocole semble assez complexe.

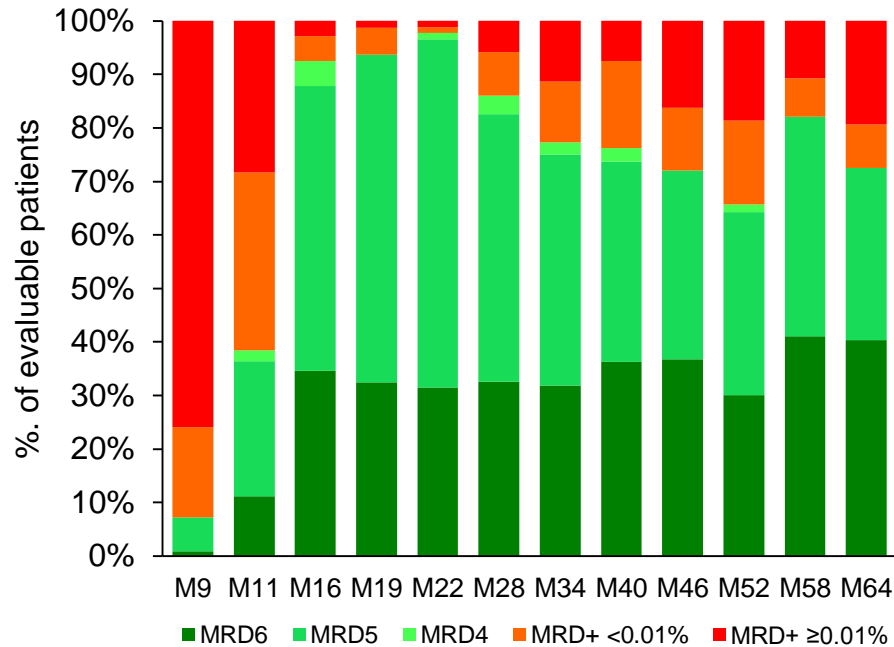
<b>FILOCLL14-STAIR</b>	<b>Co: L. Ysebaert, R. Guièze</b>	<b>CDP Junior : M Poinignon PM: V Rouillé</b>
V3 du 01/09/2021	<b>STop and restart Acalabrutinib In fRail patients with previously untreated CLL</b>	
<i>Inclusion criteria</i>	- Age > 70 ans - CIRS score > 6 or 30 <CrCl ≤69	- Whatever <i>IGHV</i> status - With or without <i>TP53</i> alterations
<b>Inclusions</b>	<b>Recrutement atteint (160 pts)</b>	
<b>Randomisation</b>	40 patients: 14 arm1;26 arm2	
SE	Stop TT prématurément avant rando: <b>27patients (attention aux arrêts prématurés/drop out)</b> → 2 Richter → 5 décès (2 sepsis + 1 arrêt cardiaque + 1 dépression + 1 inconnu)	
SAE	→ 73 SAE dont 23 reliés au traitement	
DSMB	→ 1er DSMB en Octobre, 2ieme DSMB à prévoir dans un an/évaluation de la toxicité post rando	

<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	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>Protocole en cours d'écriture</b>	

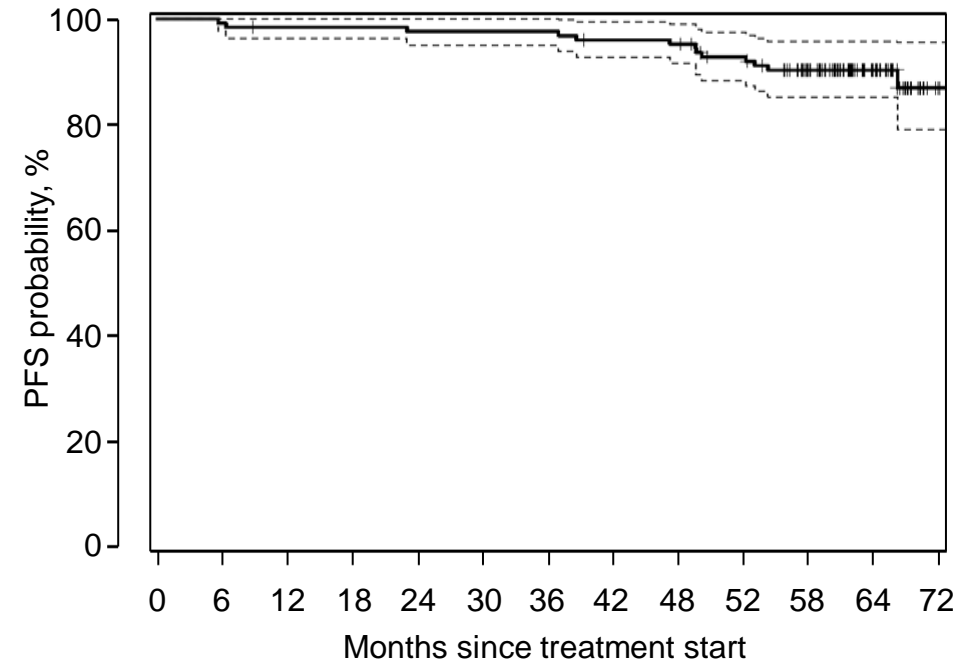
De la MRD à l'océan 🌊

In previously untreated, medically-fit patients with CLL, a fixed-duration (15 months)\* approach produced deep peripheral blood MRD responses and high survival rates

Longitudinal follow-up of peripheral blood MRD in I-FCG arm



Progression-free survival in overall trial population



\*9 months obinutuzumab-ibrutinib, then:

- 6 months ibrutinib, if CR and bone marrow MRD <0.01% (I arm, n=10 treated)
- 4 cycles FC-obinutuzumab + 6 months ibrutinib, if PR and/or bone marrow MRD ≥0.01% (I-FCG arm, n=115 treated)

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

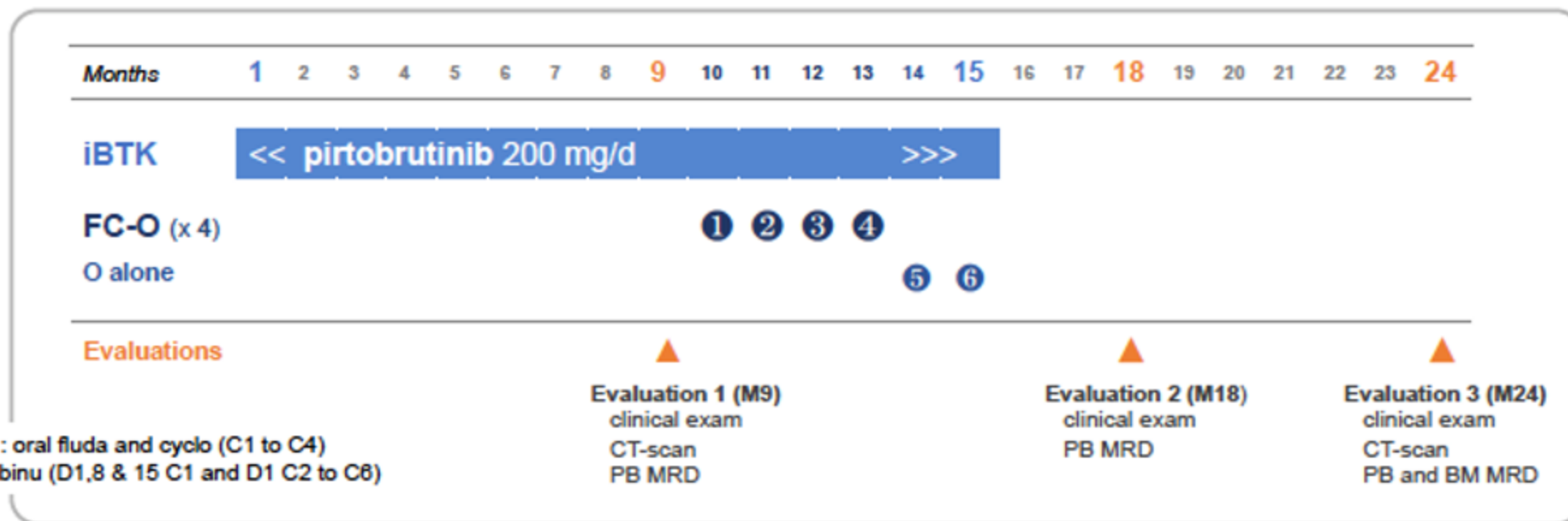
### Study population

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 (clonal 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 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>			

# Rechutes

- Discussions avec le groupe australien
  - Doublet Sonrotoclax+Zanu versus Zanu
- Discussion Beigene : essai international R+V versus Obi+Sonro
- Observatoire Zanubrutinib

# SYNDROME DE RICHTER

- Biocollection FILO
  - Étude clinique
    - Moulin C et al Am J Hematol 2021
  - Études biologiques
- Études prospectives :
  - BLINART (R-CHOP et Blincyto) papier en cours d'écriture
  - GLORIFY : premières inclusions début 2024



<b>GLORIFY</b>	<i>Co: R Guieze/L Ysaebert</i>		<b>CDP: D.Schwartz</b> <b>PM: V. Rouillé</b>
	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>R</b> ichter syndrome as <b>F</b> rontline therapy		
<b>Recrutement</b>	40 patients	28 centres (ouverture d'autres centres si pas d'ElS majeurs)	
<b>Objectives</b>	Primary: To determine the objective response to 6 cycles of R-CHOP + glofitamab Secondary: - To investigate the safety and toxicity of 6 cycles R-CHOP + glofitamab - The response to 6 cycles of R-CHOP + glofitamab and the patient outcome		Inclusion period: 18months Treatment duration: 22 weeks/5,5months Follow-up period: 48 weeks/12months Total duration of the study: 36months~
<b>Primary endpoint</b>	Percentage of participants with a complete response (CR) as assessed by the investigator using the Cheson IWG 2014 Lugano Classification ( <i>i.e.</i> Deauville scale 1-3) <sup>10</sup> at the end of treatment or at permanent treatment discontinuation.		
<b>Principal inclusion Criteria</b>	- Confirmed diagnosis of CLL or SLL according to the revised iwCLL criteria with biopsy proven transformation to DLBCL, consistent with RS according to the 2016 WHO classification. - Both patients with previously treated or treatment-naïve CLL are eligible		
<b>Partenaires industriel</b>	Roche	Fourniture Glofitamab et Obinutuzumab et <b>remboursement Tocilizumab</b>	
<b>Règlementaires</b>	<b>Essai autorisé</b>		
<b>Démarrage</b>	<b>Conventions à envoyer/retour ARS/circuit médicaments/MEP</b>		<b>1<sup>er</sup> patient: Janvier 2024</b>

# Syndrome de Richter : Biocollection FILO

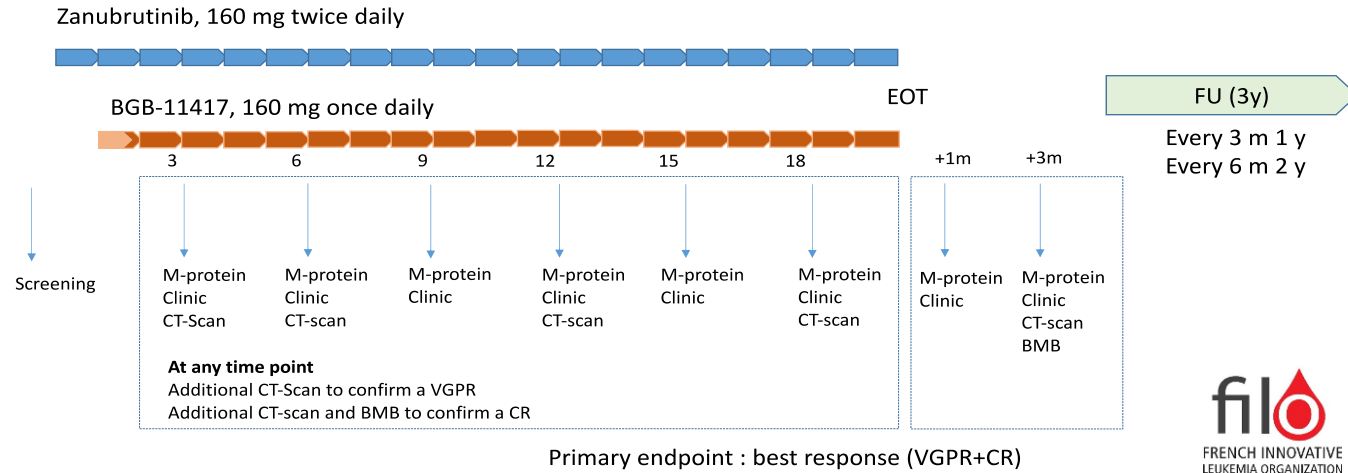
- Coopérations internationales (DFCI C Wu, Allemands S Stilgenbauer)
  - Associées à trois papiers...de qualité :
    - Parry EM, Leshchiner I, Guieze R, et al Nat Med 2023
    - Blood Cancer Discovery 2023 et Cancer Cell 2023
- Travail FILO J Broseus, S Hergalant et al Nature Comm 2023
- Travaux en cours :
  - Protéomique
  - Suite coopération avec les allemands (S Stilgenbauer)
  - ...

FILOMW4- WaZaBi	Co: <i>K. Laribi/D. Ghez/O. Tournilhac</i> <i>Biologie: S. Poulain</i>		CDP: A. Lhermitte CDP: V. Rouillé
<b>Title</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>	102 patients	35 centres	
<b>Primary objective</b>	Efficacy measured by the proportion of patients reaching a <b>VGPR or CR</b> , evaluated by <b>investigator</b> , modified response criteria (6 <sup>th</sup> IWWM and NCCN Guidelines WM (2015: v2) <b>at any time during the treatment.</b>		
<b>Secondary objectives</b>	Overall Response rate (MR+PR+VGPR+CR) and Major Response Rate (PR+VGPR+CR) Time to response (TR) and Time to best response (TBR) Duration of response (DOR) M-protein rebound Rate (MpRbR) Progression-free survival (PFS) ; Overall survival (OS) Description of treatment-emergent adverse events Exploratory (mutational landscape ; MRD on cf-DNA)		
<b>Key Inclusion criteria</b>	≥ 1 prior line of treatment, excluding treatment with another BTKi or bcl-2 antagonist.		
<b>Key Exclusion criteria</b>	Ecog > 3 Adequate renal function (clearance < 50 ml/min Cockcroft-Gault) Significant or active cardiovascular disease (List) CNS involvement by WM		
<b>Etat d'avancement</b>	Contrat en cours de finalisation avec Beigene Préparation avec Beigene des documents utiles à la soumission réglementaire Engagement et Questionnaire de faisabilité en cours d'envoi aux centres ➤ <b>Vigilance++ sur les critères exclusions cardiovasculaires et examens cardiaques obligatoires</b>		
<b>Démarrage</b>	Prévision démarrage essai: Juin 2024		

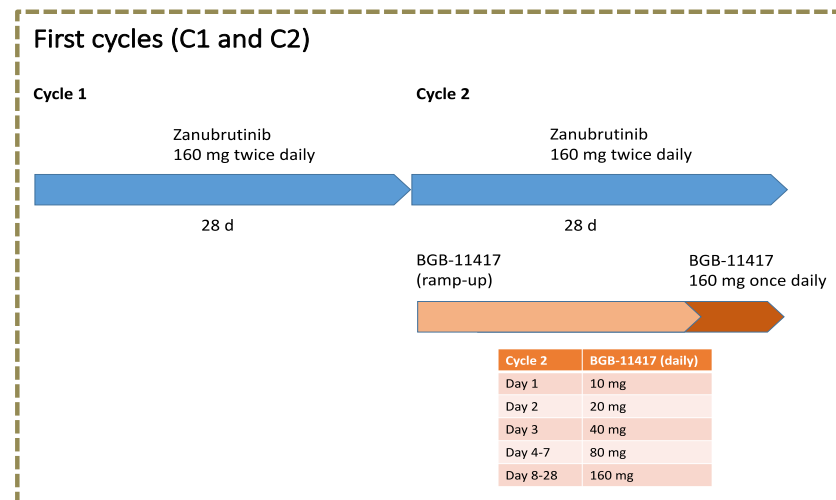
# Wazabi : Treatment

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

Repeated assessment  
(best response)



One month drug-in



One month drug-in

# Wazabi : Cardiovascular management

Zanubrutinib, 160 mg twice daily



BGB-11417, 160 mg once daily



3

6

9

12

15

18

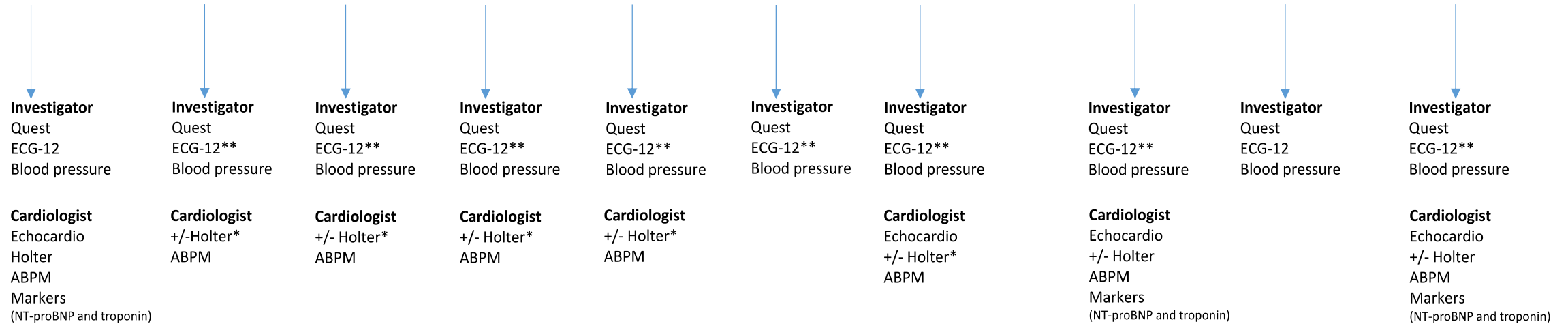
EOT +12w

FU (3y)

Every 3 m 1 y  
Every 6 m 2 y

FU3

FU36



\* Only for at risk patients

\*\* ECG 12-lead by investigator not mandatory if already done or planned during the cardiology consultation within 4 weeks

VIWA-1	Co: <i>B. Hivert ; C Tomowiak</i>		CDP: à définir
Synopsis	Efficacité du Venetoclax en combinaison avec le Rituximab dans la <b>maladie de Waldenström en 1<sup>ère</sup> ligne</b> Etude randomisée de phase 2 : <b>Venetoclax + Rituximab (12 cycles) vs DRC standard (6 cycles)</b>		
Primary objective	CR /VGPR rate (modified 6 <sup>th</sup> IWWM criteria) at 12 months after randomization (1:1) with <b>stratification</b> according to <i>MYD88</i> and <i>CXCR4</i> status		
Secondary objectives	<i>ORR, Major Response, best response, Interim response</i> <i>Time to best response, to first response</i> <i>Time to treatment failure, Remission duration,</i> <i>PFS, Lymphoma Free Survival, OS</i> <i>Safety</i> <i>QOL</i> <i>Comparison RR according to CXCR4 status</i>		
Recruitment	80 patients in 2 years	1 year treatment and 5 years FU	
Inclusion criterias	WM according to IWMM2 (hitsopathlogy within 4 months + determination MYD88, CXCR4, TP53 by reference lab) ≥1 treatment criteria IWWM7 LVEF ≥ 40% clearance ≥ 30 ml/min (Cockroft Gault)		
Centers	10 centres FILO (25 patients à recruter) (GLA / FILO / Greek Myeloma Study Group)		
Etat des lieux	IP Europe Christian Buske Questionnaire faisabilité transmis à 11 centres FILO en juin 2023 Actions à mener Ulm : validation budget France + proposition de contrat FILO + transmission des documents à traduire Action à mener FILO : sélection des centres FILO et dossier « France » à préparer pour soumission règlementaire		

**Title** Stop Zanubrutinib and **Re**-treat, in 1st Line WM

### 139 patients, dans 5 études de phase 2 en 1ère ligne

ref	Castillo	Dimopoulos (INNOVATE)	Tam (ASPEN)		Trotman	Owen
	Ibru	Ibru-	Ibru	Zanu	Zanu	Acala
N	30	34	18	19	24	14

Castillo JJ. Haematologica 2021: retrospectif;  
114 arrêts,  $\frac{3}{4}$  formes avancées,  
Raison de l'arrêt?, délai variable,  
Syndrome de rebond.



- Approche Bayésienne
  - Les hypothèses sont ajustées au fur et à mesure de l'avancée de l'essai
  - Les hypothèses à priori: élicitations
    - 15 experts du sous groupe MW: MERCI
    - Ecwm sollicité
  - Un critère positif: Waldenström France
- Un design mi-novembre

# HCL et HCL-like disorders

## Un défi à relever tous ensemble

Un GT qui se constitue

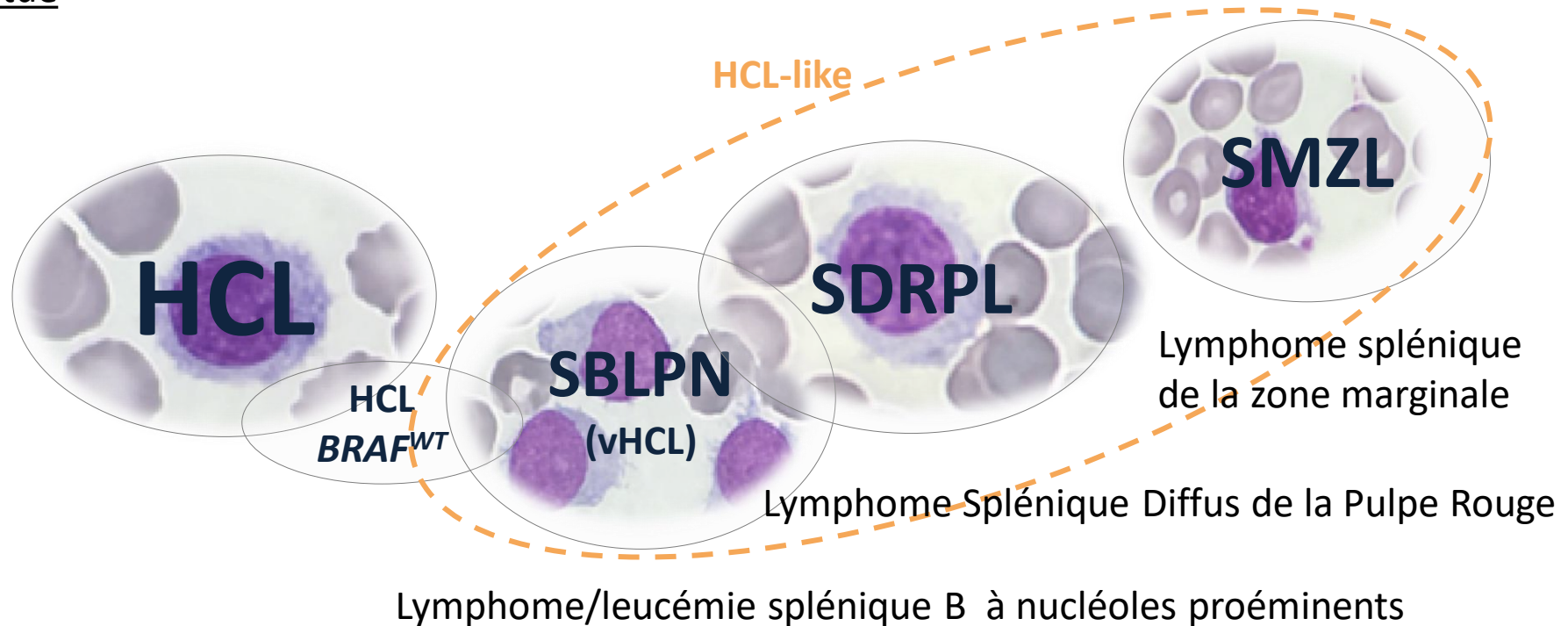
Jérôme Paillassa

Elsa Maitre

Luca Inchiappa

Cécile Tomowiack,

Et tous les autres



Evolution clinique et traitements différents

Zones de chevauchement

Progression/transformation

Splenic B-cell lymphoma/leukaemia  
unclassifiable



# Travaux HCL

## Clinique

- Recommandations francophones incluant la Belgique, la Suisse , les pays du Maghreb en cours de finition
- Localisations inhabituelles osseuses, cutanées ou neuroméningées
- Observatoire TRIVIAL
- Venetoclax plus ou moins R : protocole en discussion avec Abbvie (ouverture de 5 centres)
- Etude rétrospective Vémurafenib plus R
- Appel aux cas d'HCL-v

Cailly L, Gruchet C, Maitre E, et al Clin Case Rep. 2023 May 16;11(5):e7343.

Maitre E, Macro M, Troussard X. HCL with unusual BRAF mutations. J Cell Mol Med. 2023 Sep;27(17):2626-2630.

Maitre E, Paillassa J, Troussard X. HCL: update on diagnosis, risk stratification, and treatment Am J Hematol 2024. In preparation

## Biologie

- Mutations alternatives et silencieuses de BRAF
- Mutations et corrélations avec clinique

# Publications 2023

- Defrancesco I, Ferretti W, Morel P, et al Hemasphere 2023
- Talaulicar D, Tomowiak C, Toussaint E, et al Hematol Oncol 2023
- Michallet AS, Letestu R, Le Garff M, et al Blood Advances 2023
- Mekinian A, Quinquenel A, Belkacem KA Cancer Genes 2023
- Durot E, Delmer A Br J Hematol 2023
- Bourbon E, Chabane K, Mosnier I, et al J Mol Diagnosis 2023
- Buske C, Dimopoulos MA, Grunenberga A, et al J Clin Oncol 2023
- Nguyen Khac F, Bidet A, Troadec MB, et al Leukemia 2023
- Broseus J, Hergalant S, Vogt J, et al Nature comm 2023
- Parry EM, Leshchiner I, Guieze R, et al Nat Med 2023
- Algrin C, Pérol L, Chapiro E, et al Haematologica 2023
- Ten hacken E, Sewastianik T, Yin S, et al Blood Cancer Discovery 2023
- Dogliotti I, Jimenez C, Varettoni M, et al Leukemia 2023
- Bouclet F, Krzisch D, Leblond V, et al Bull Cancer 2023
- Parry EM, Lemvigh CK, Deng S, et al Cancer Cell 2023