

Leucémie Lymphoïde Chronique : La génétique à nouveau au centre des débats

Modérateur : Pr. Romain Guièze

Quel(s) traitement(s) pour les patients IGHV non muté ?

Pr. Anne Quinquenel

Quel(s) traitement(s) pour les patients avec altération de TP53/del17p?

Pr. Loïc Ysebaert

Quel(s) traitement(s) pour les patients IGHV non muté ?

Pr. Anne Quinquenel

- ❑ **Honoraires**

Abbvie, AstraZeneca, Janssen, Roche

- ❑ **Advisory boards**

Abbvie, AstraZeneca, Beigene, Janssen

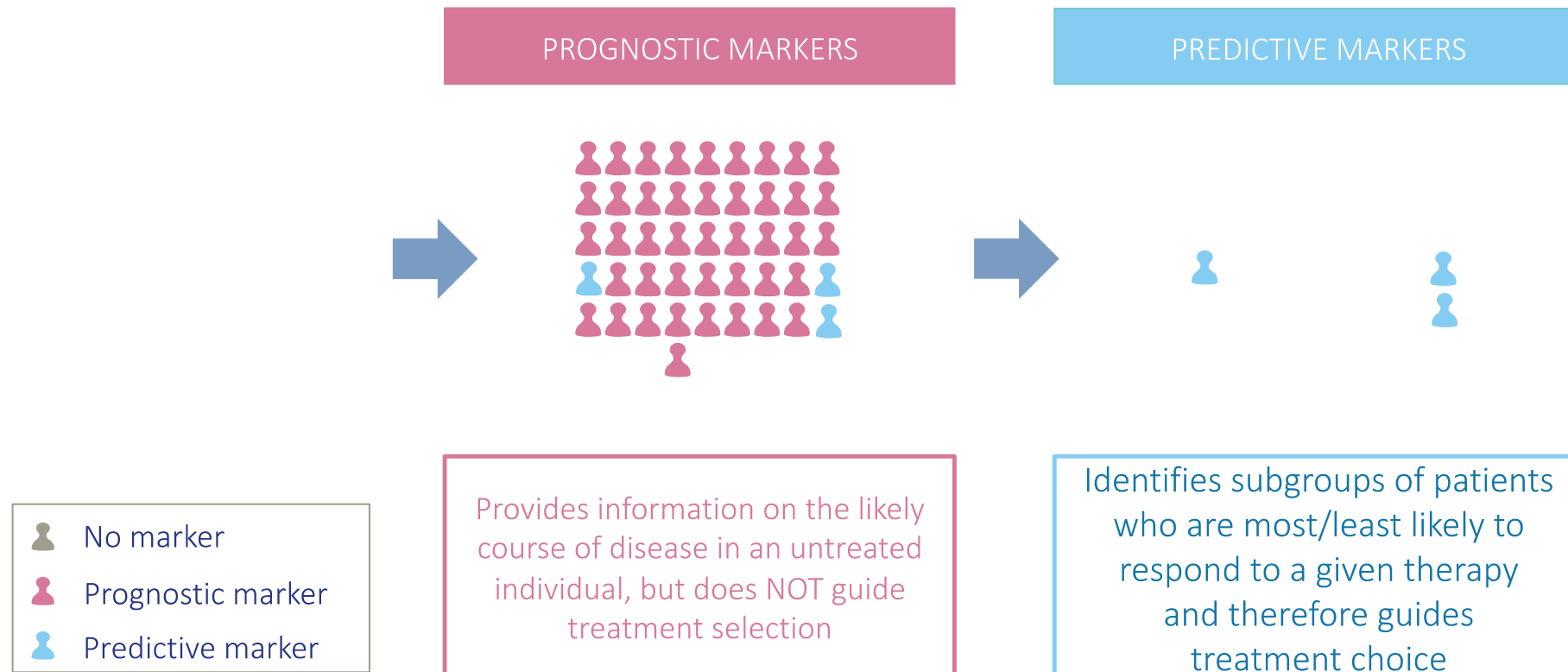
- ❑ **Congrès**

Abbvie, AstraZeneca, Janssen

- ❑ **Recherche**

Beigene

Facteurs pronostiques et facteurs prédictifs



Bilan pré-thérapeutique

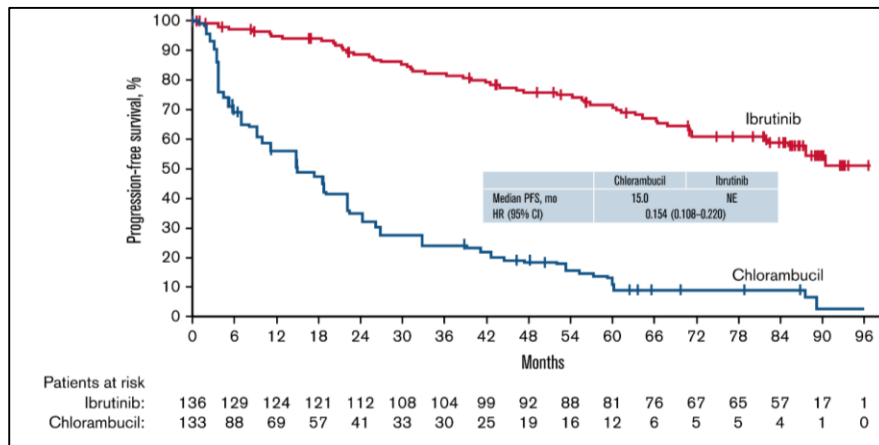
Recommandations FILO-LLC

	obligatoire	recommandé	Non recommandé
B2M	x		
Caryotype		x	
FISH 4 sondes			
- Del 11q	x	x	
- Del13q		x	
- Tri12		x	
- del17p	x		
Statut mutationnel <i>IGHV</i>	x		
Mutation <i>TP53</i> (NGS > Sanger)	x		
NGS ciblé (NOTCH, SF3B1, BIRC3, ATM...)			essais cliniques
TDM TAP		x	

Première ligne

Inhibiteurs de BTK

Ibrutinib



ESSAI RESONATE 2 : suivi à 8 ans

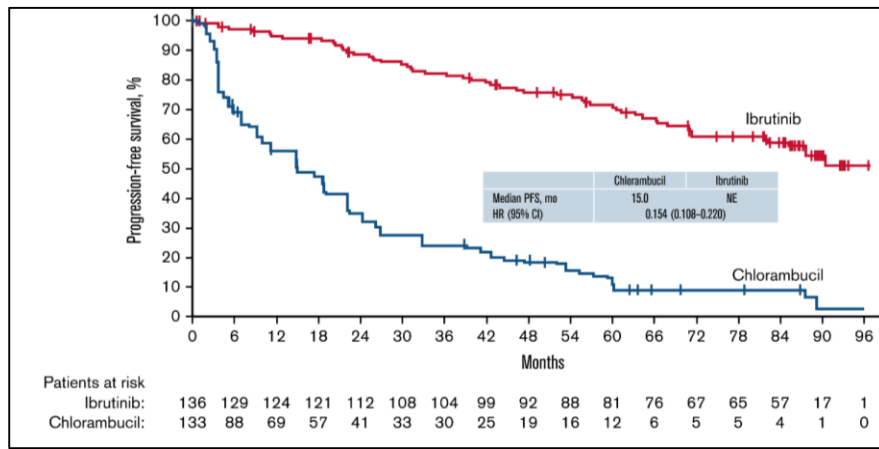
Ibru vs CLB (patients > 65 ans)

SSP à 7 ans : 59% dans le bras ibrutinib

Première ligne

Inhibiteurs de BTK

Ibrutinib

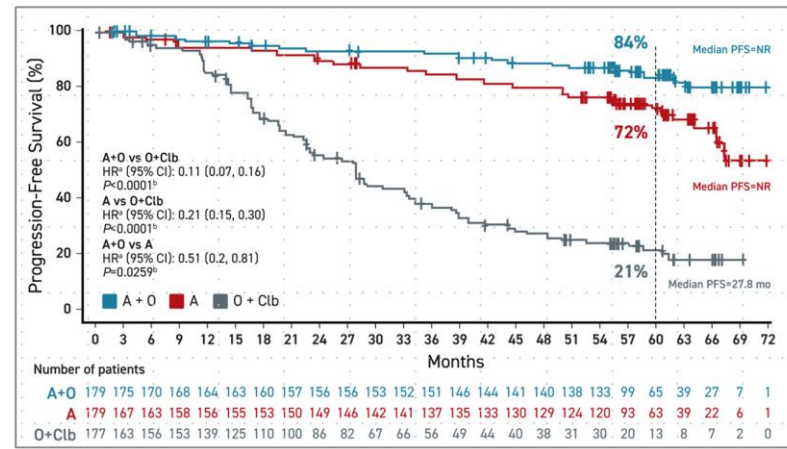


ESSAI RESONATE 2 : suivi à 8 ans

Ibru vs CLB (patients > 65 ans)

SSP à 7 ans : 59% dans le bras ibrutinib

Acalabrutinib



ESSAI ELEVATE TN: suivi median 58,2 mois

Acala vs Acala + O vs O-CLB

SSP à 5 ans (estimation) :

84,9 % dans le bras acala + O

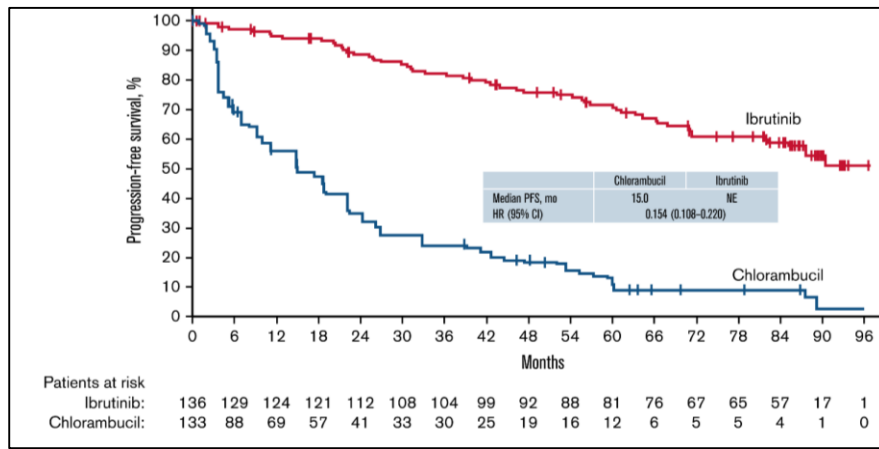
72% dans le bras acalabrutinib

21% dans le bras O-CLB

Première ligne

Inhibiteurs de BTK

Ibrutinib

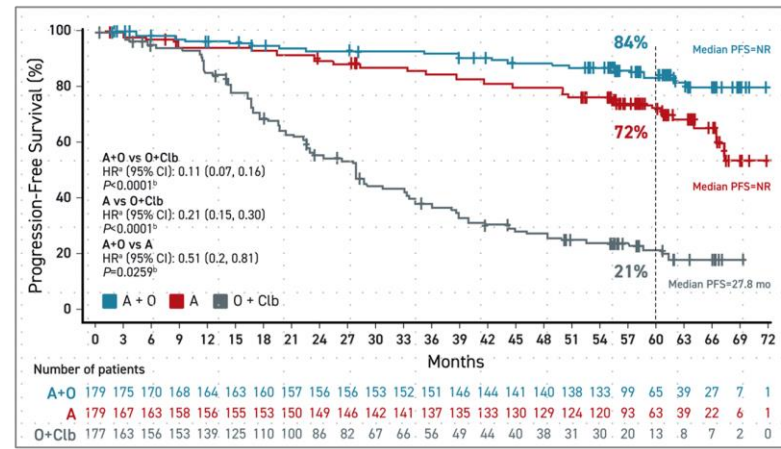


ESSAI RESONATE 2 : suivi à 8 ans

Ibru vs CLB (patients > 65 ans)

SSP à 7 ans : 59% dans le bras ibrutinib

Acalabrutinib



ESSAI ELEVATE TN: suivi median 58,2 mois

Acala vs Acala + O vs O-CLB

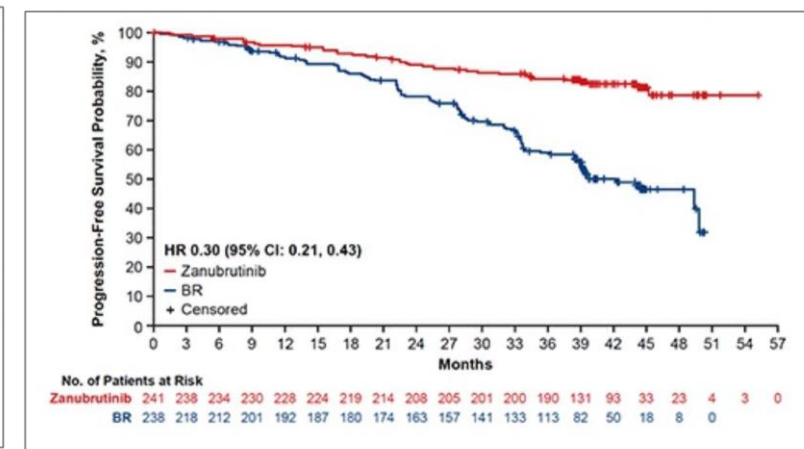
SSP à 5 ans (estimation) :

84,9 % dans le bras acala + O

72% dans le bras acalabrutinib

21% dans le bras O-CLB

Zanubrutinib



ESSAI SEQUOIA : suivi median 43,7 mois

Zanu vs BR (del17p → zanu)

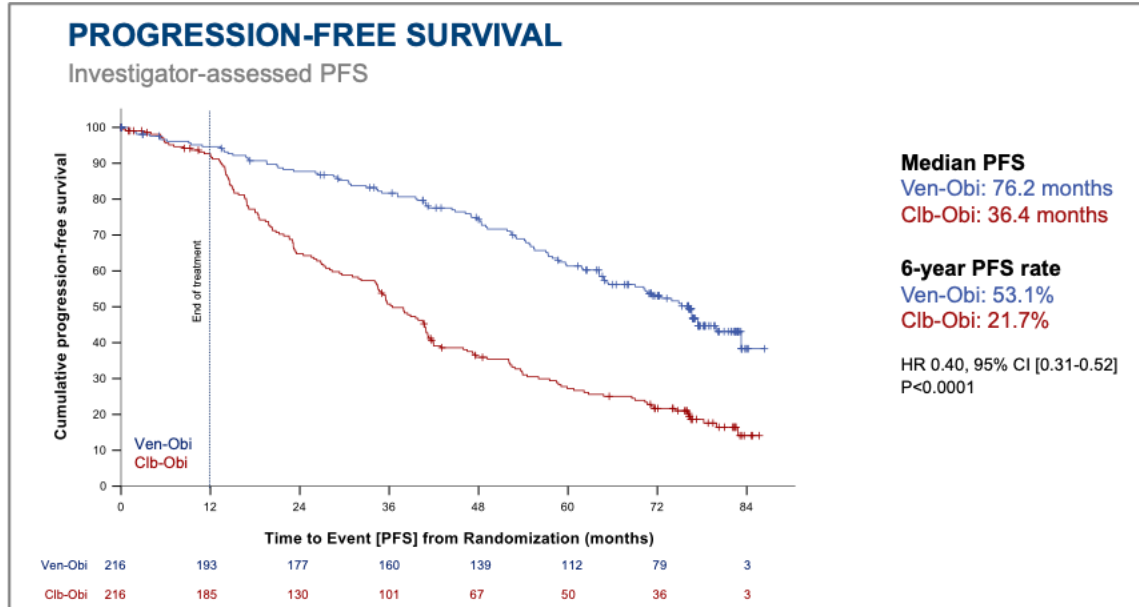
SSP estimée à 42 mois :

82,4% dans le bras zanubrutinib

SSP médiane 42,2 mois dans le bras BR

Première ligne

Obinutuzumab + venetoclax



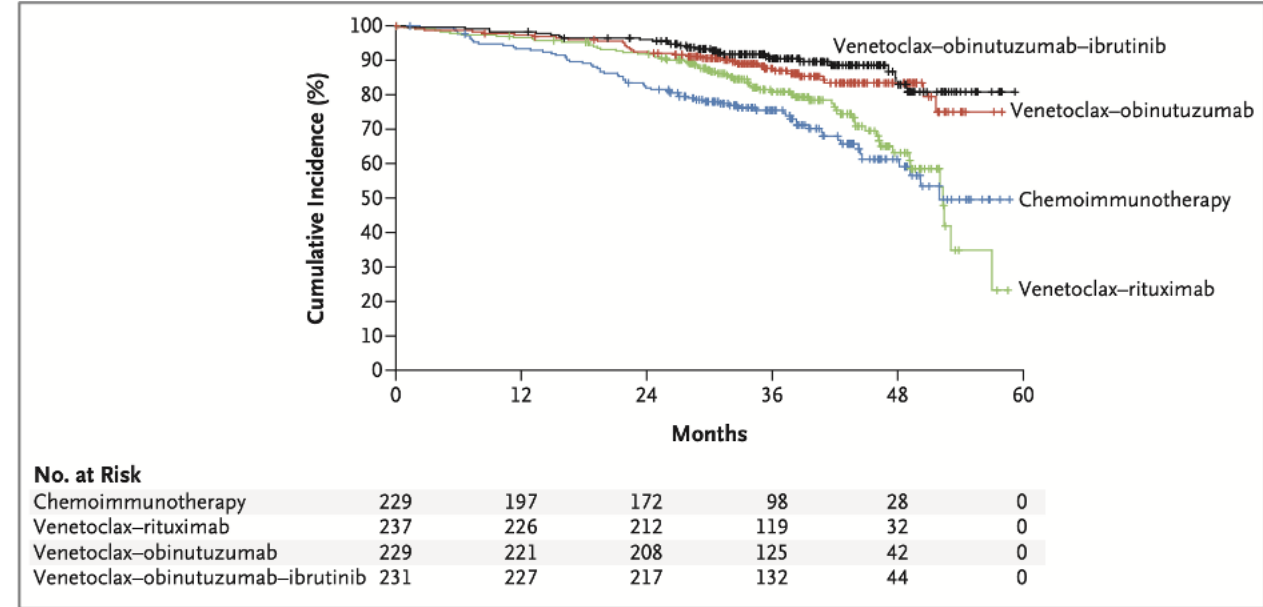
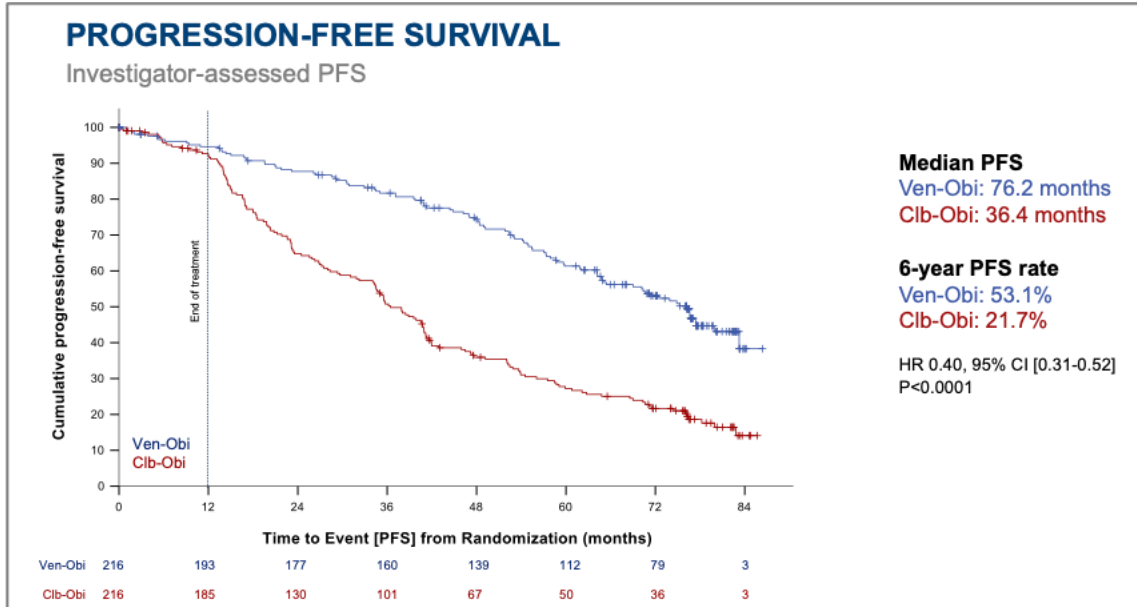
ESSAI CLL14 : suivi median 76,4 mois

Ven + G (Ven pour 1 an) vs CLB-G

SSP médiane 76.2 vs 36.4 mois

Première ligne

Obinutuzumab + venetoclax



ESSAI CLL14 : suivi median 76,4 mois

Ven + G (Ven pour 1 an) vs CLB-G

SSP médiane 76.2 vs 36.4 mois

CLL 13 GAIA TRIAL : suivi median 3 ans

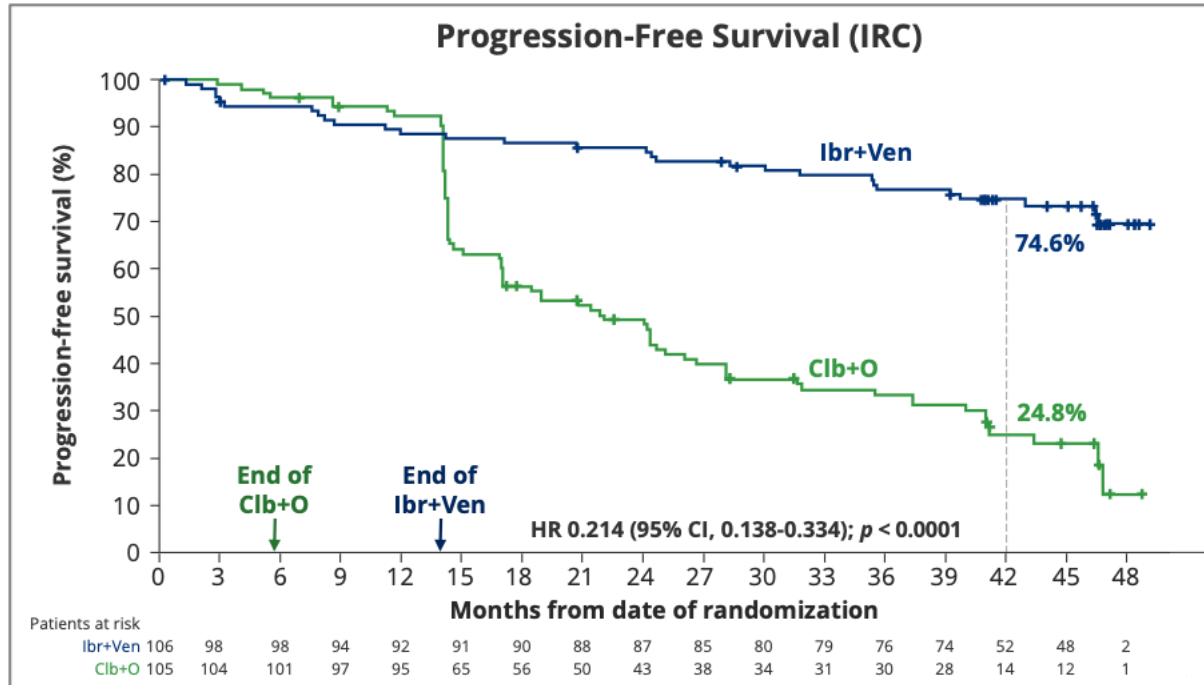
ICT (FCR < 65 yo, BR > 65 yo) vs RV vs GV vs GIVE

SSP estimée à 3 ans : 75.5% vs 80.8% vs 87.7% vs 90.5%

uMRD4 à M15 52% vs 57% vs 86.5 %vs 92.2%

Première ligne

Ibrutinib + venetoclax



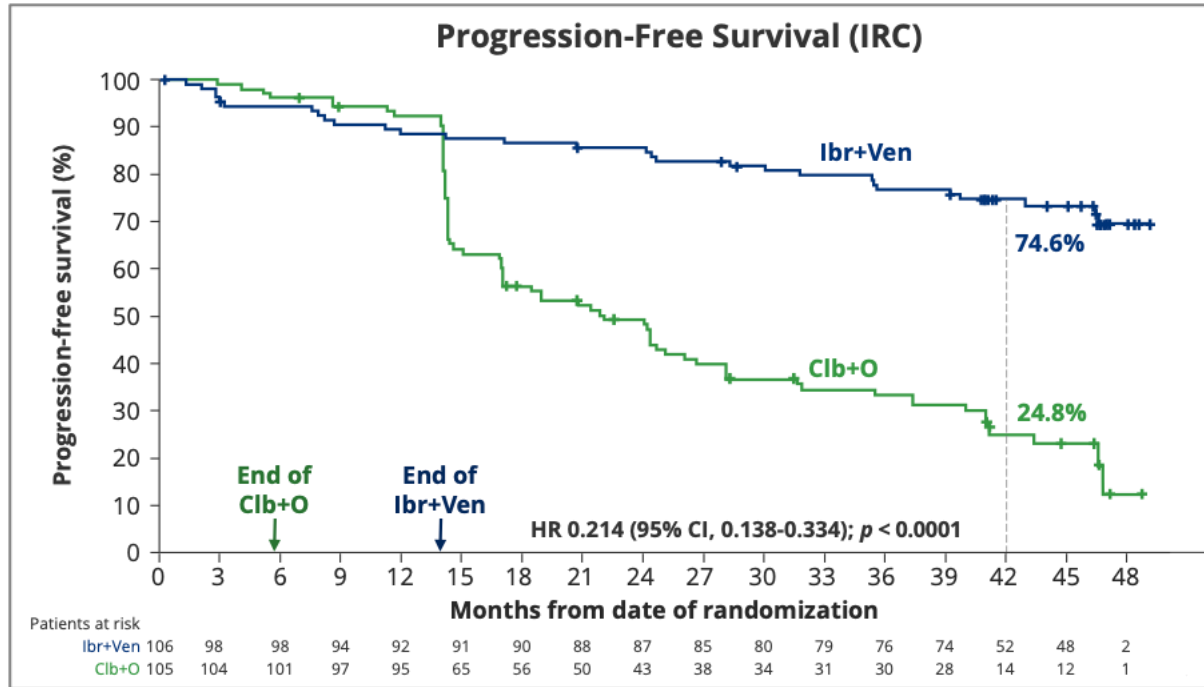
ESSAI GLOW : suivi median 46 mois

Ven + I (1 an après 3 mois ibru) vs CLB-G

SSP estimée à 4 ans : 74.6% vs 24.8%

Première ligne

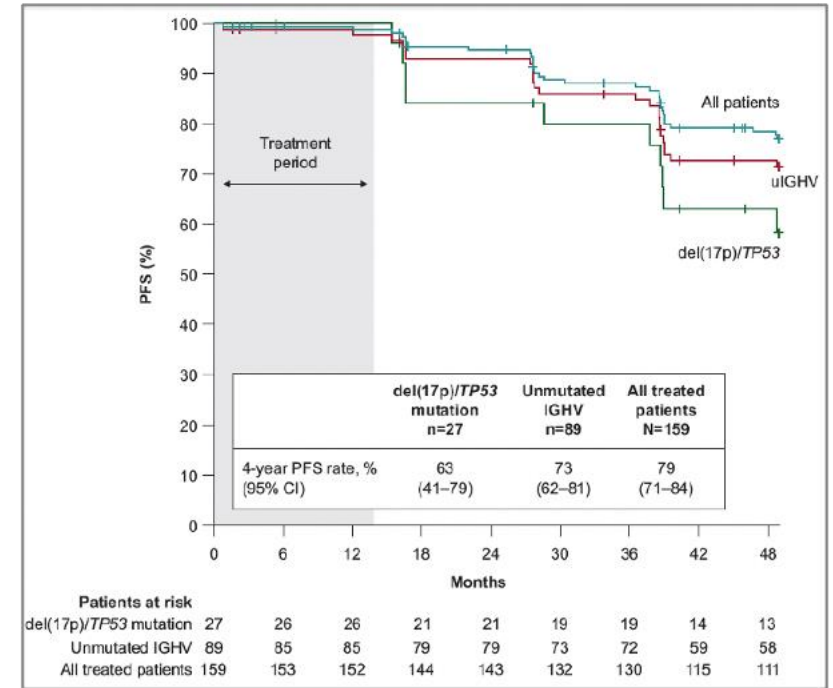
Ibrutinib + venetoclax



ESSAI GLOW : suivi median 46 mois

Ven + I (1 an après 3 mois ibru) vs CLB-G

SSP estimée à 4 ans : 74.6% vs 24.8%



CAPTIVATE FD: suivi median 4 ans

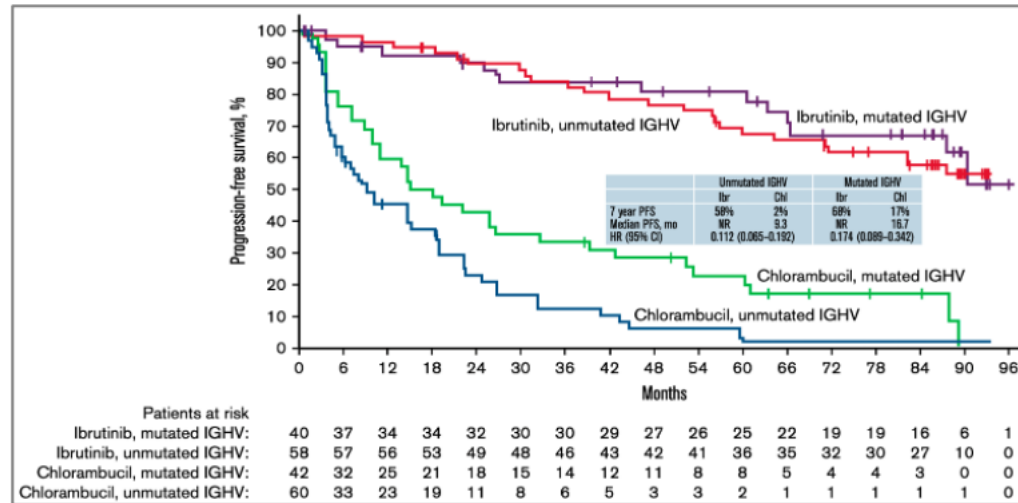
Phase 2 trial, Ven + I (1 an après 3 mois ibru)

SSP estimée à 4 ans : 79%

Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Inhibiteurs de BTK

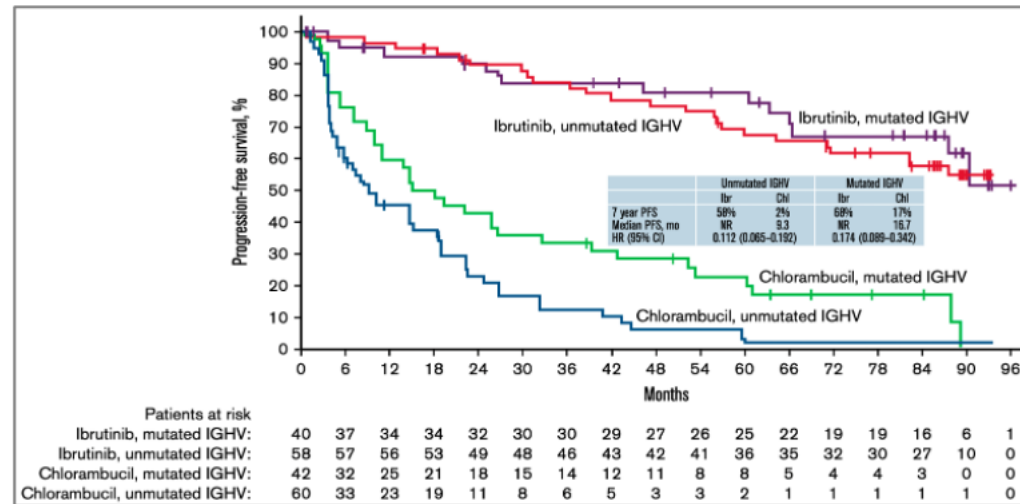
Ibrutinib
(Resonate 2)



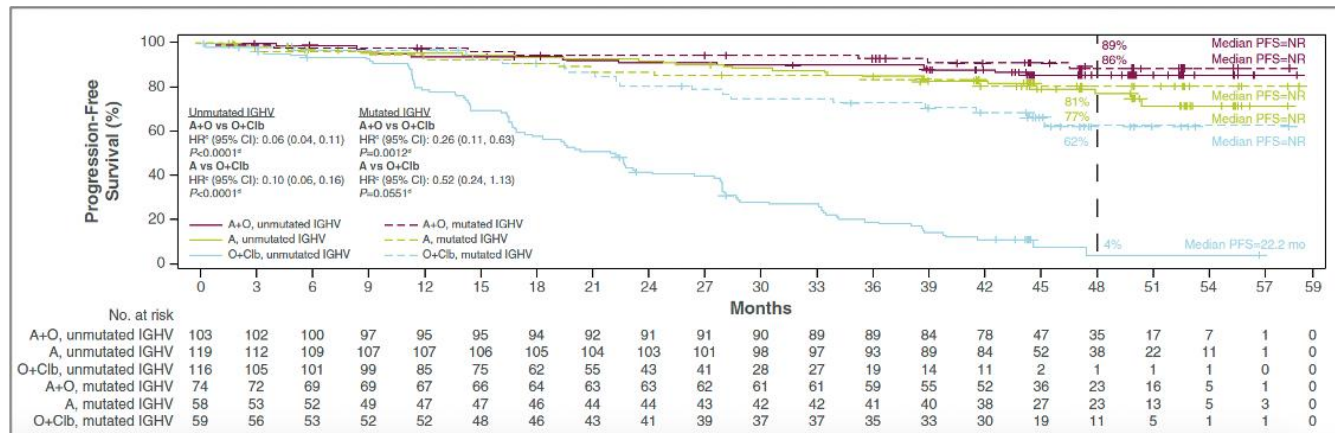
Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Inhibiteurs de BTK

Ibrutinib (Resonate 2)



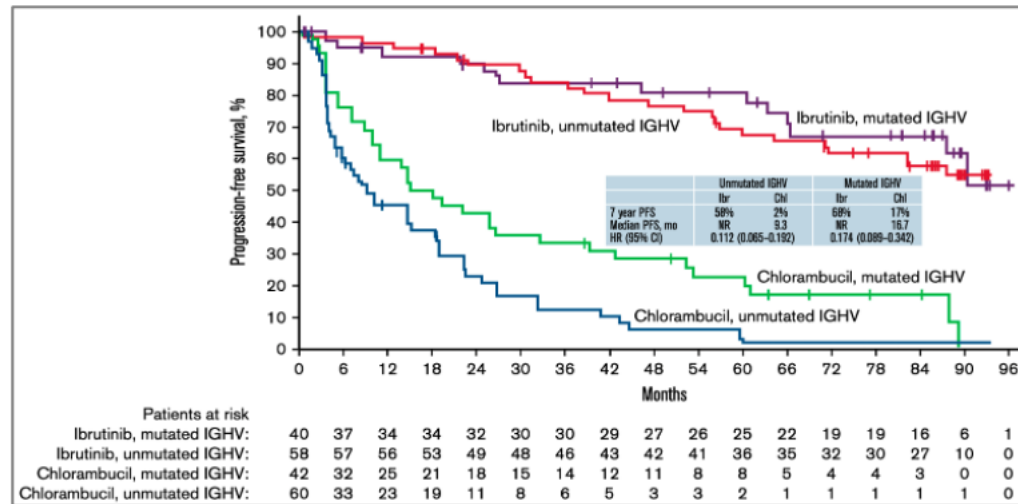
Acalabrutinib (ELEVATE TN)



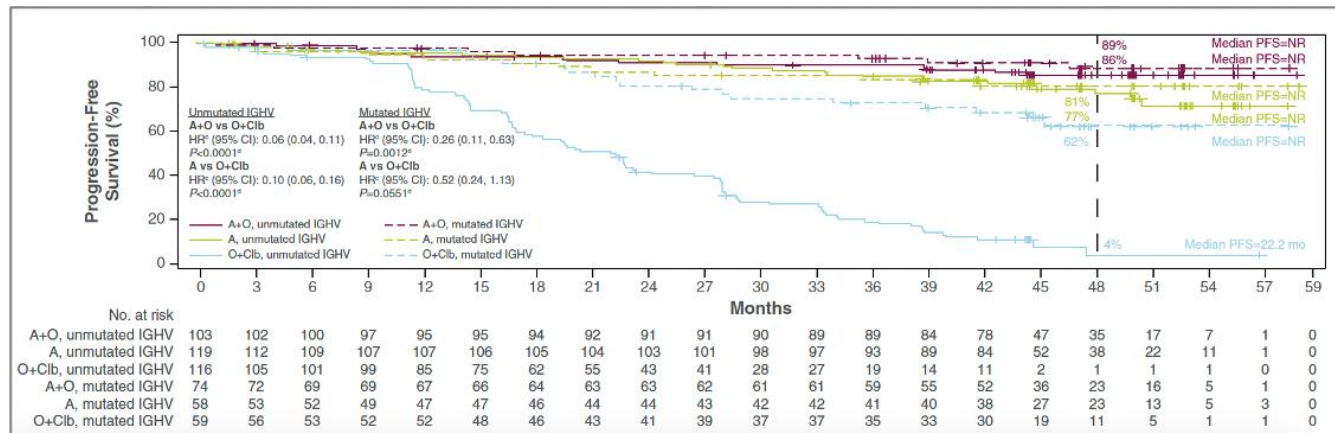
Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Inhibiteurs de BTK

Ibrutinib
(Resonate 2)



Acalabrutinib
(ELEVATE TN)

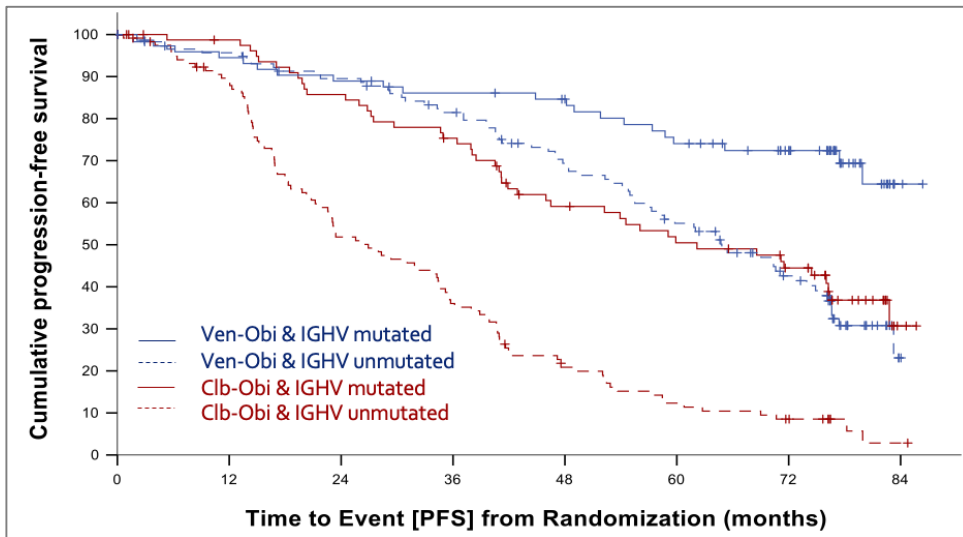


Pas d'impact pronostique du statut IGHV sous BTKi

Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Obinutuzumab + venetoclax

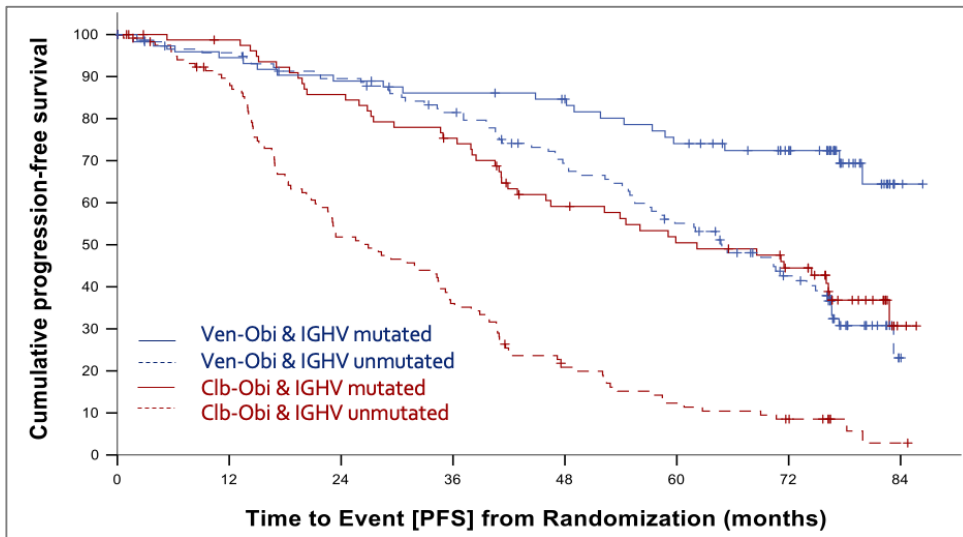
CLL14



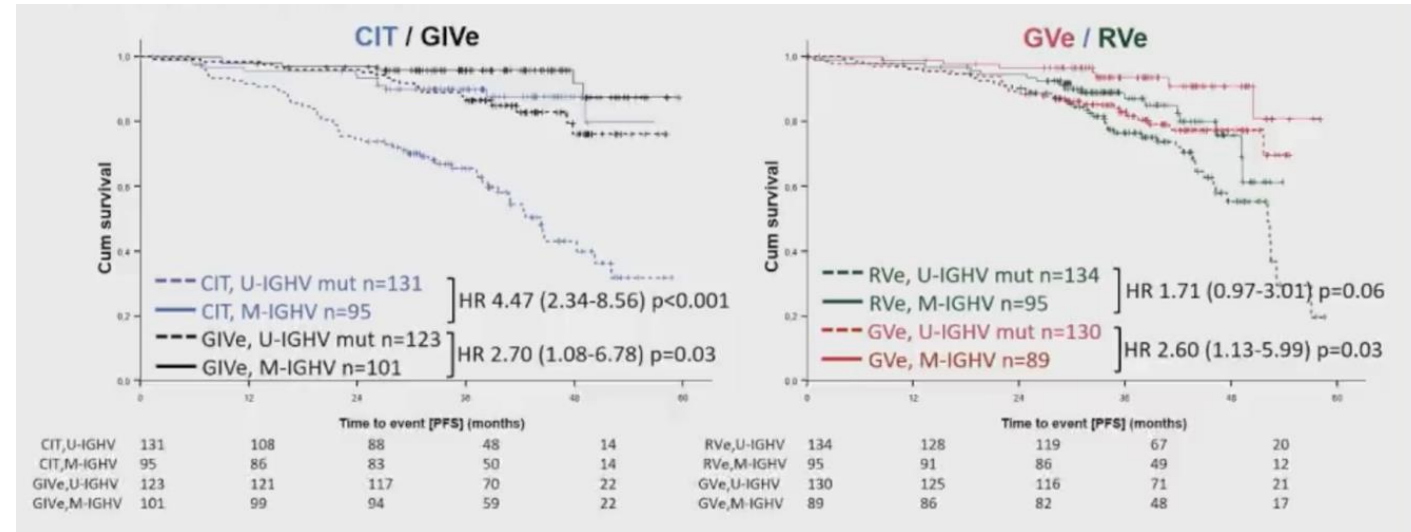
Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Obinutuzumab + venetoclax

CLL14



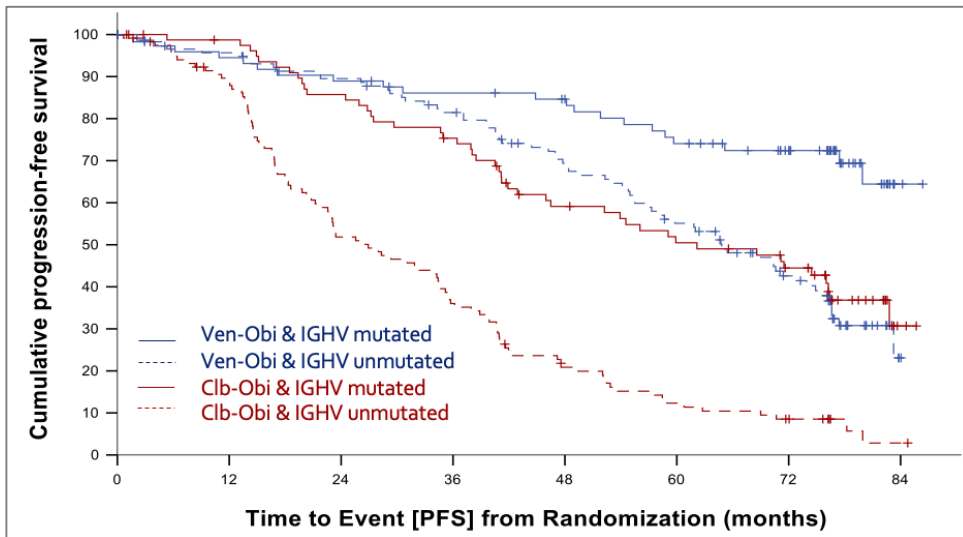
CLL13



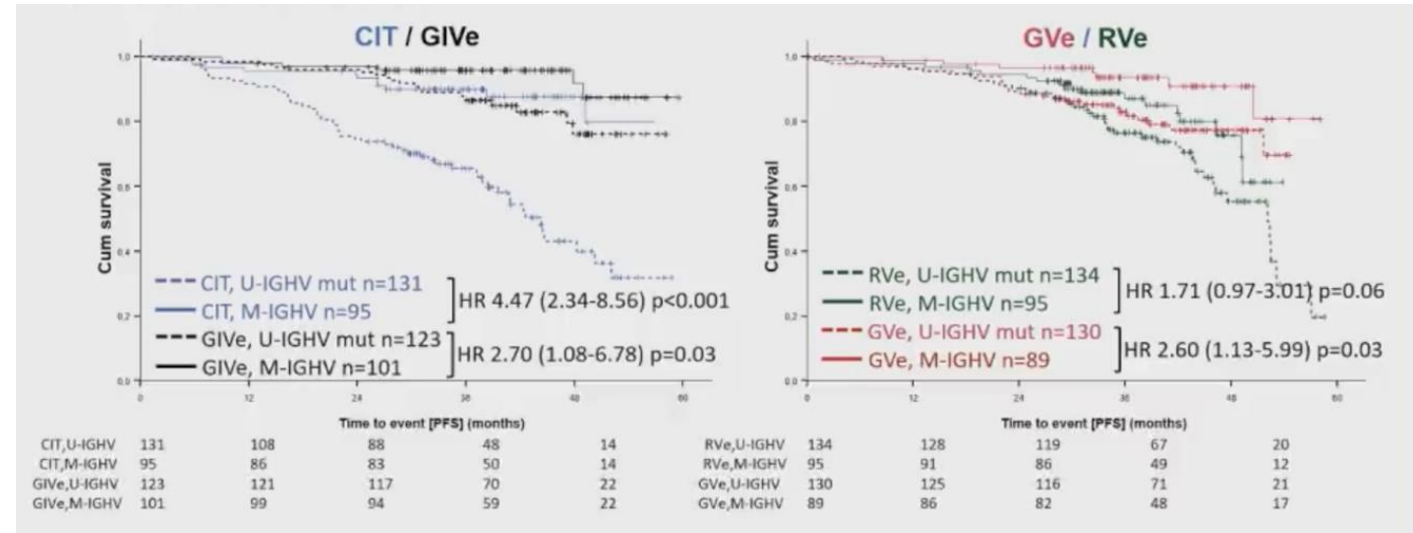
Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Obinutuzumab + venetoclax

CLL14



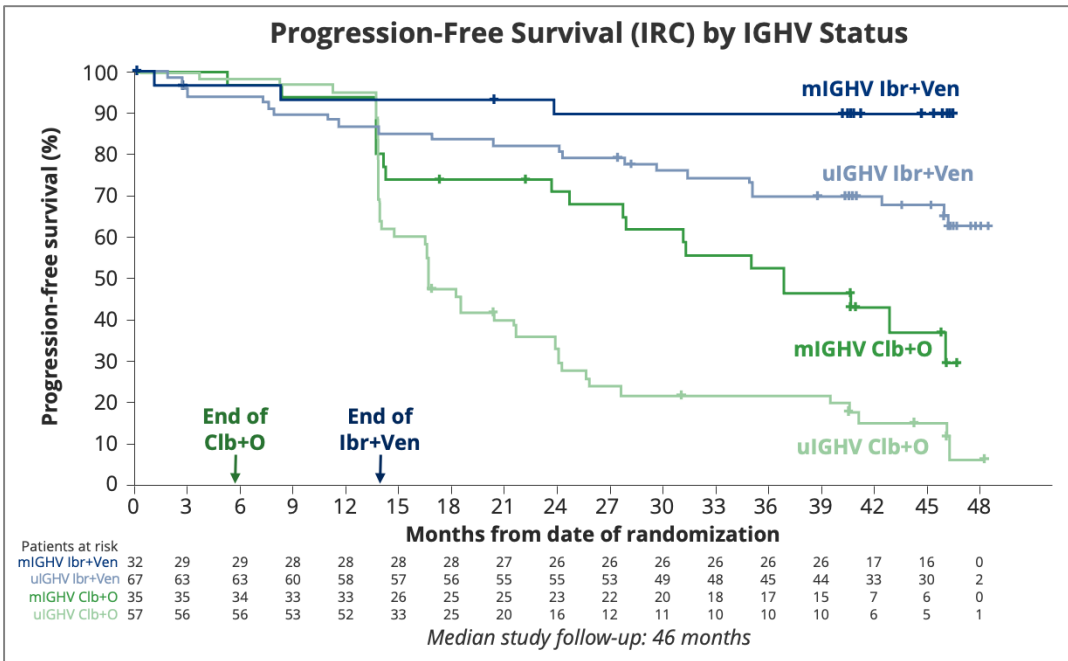
CLL13



Impact pronostique
du statut *IGHV* sous
G-venetoclax

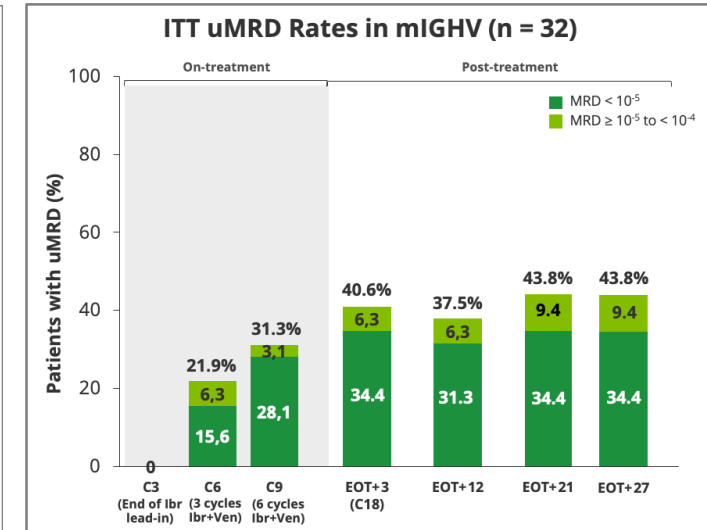
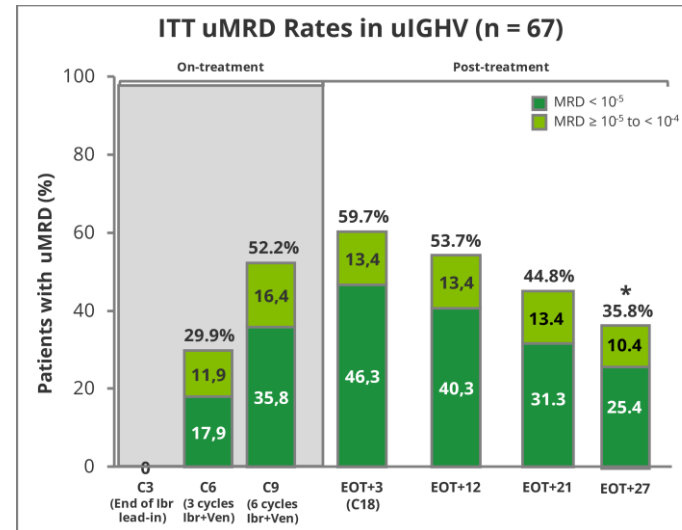
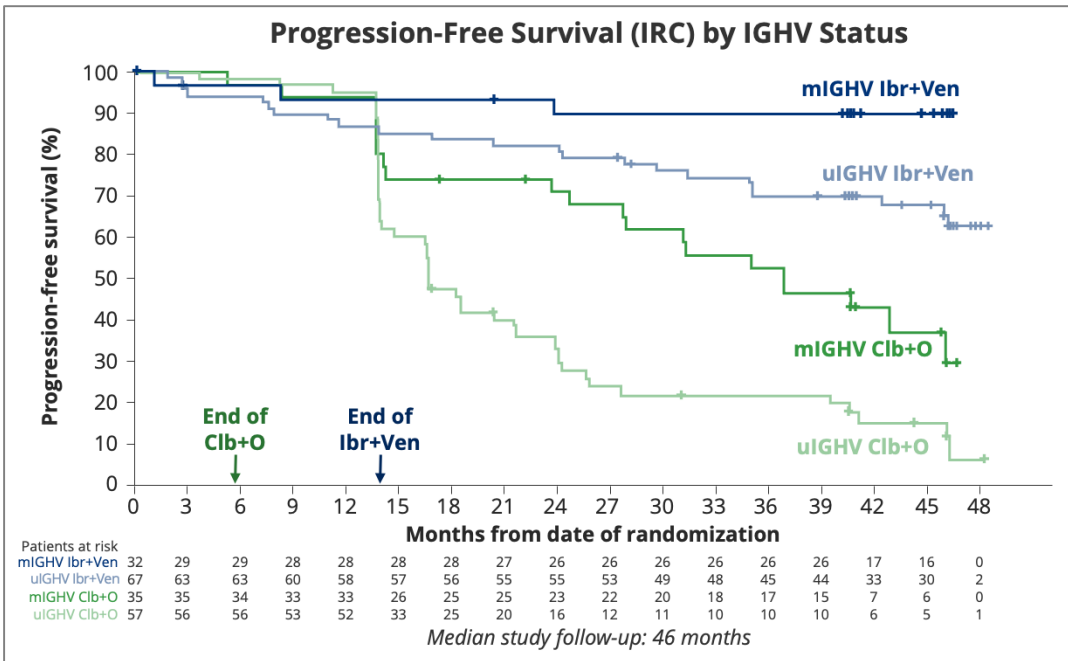
Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Ibrutinib + venetoclax



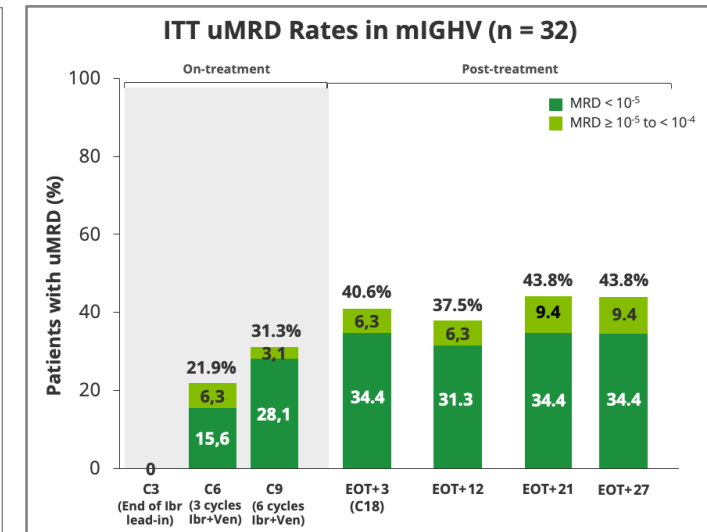
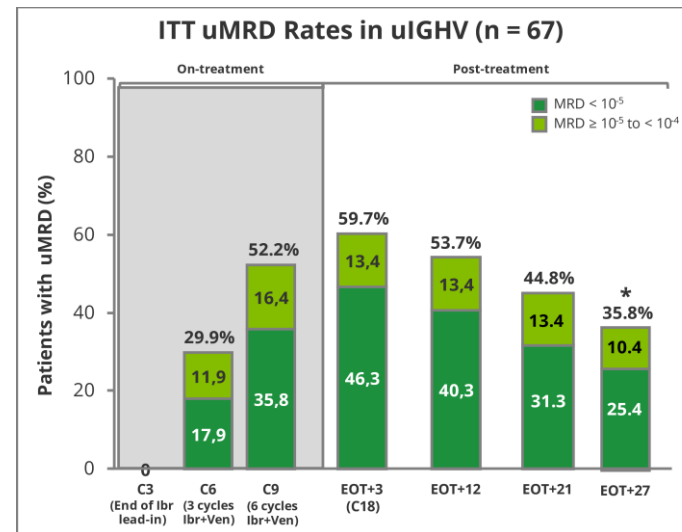
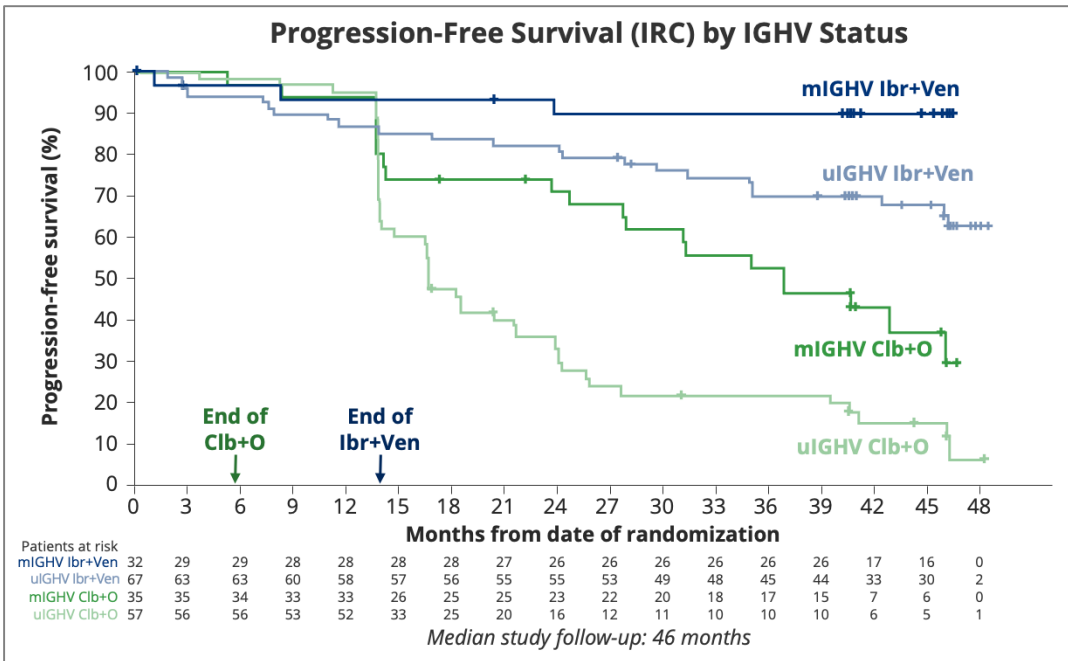
Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Ibrutinib + venetoclax



Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*

Ibrutinib + venetoclax



Recul encore trop court pour conclure













Impact prédictif du statut mutationnel *IGHV*


En résumé


Pas d'essai dédié à l'analyse des facteurs pronostiques

Difficultés pour atteindre la puissance nécessaire


Uniquement des analyses « post-hoc »


	Inhibiteurs de BTK	Obinutuzumab + Venetoclax	Rituximab + Venetoclax	Ibrutinib + Venetoclax
Statut <i>IGHV</i>		 (CLL13 et 14)		
Anomalie <i>TP53</i>		 (CLL14)		
Caryotype complexe		 (> 5, CLL13)	 (> 5, CLL13)	

 Analyses multivariées

 Analyses univariées ou données de vraie vie



 Facteur non prédictif

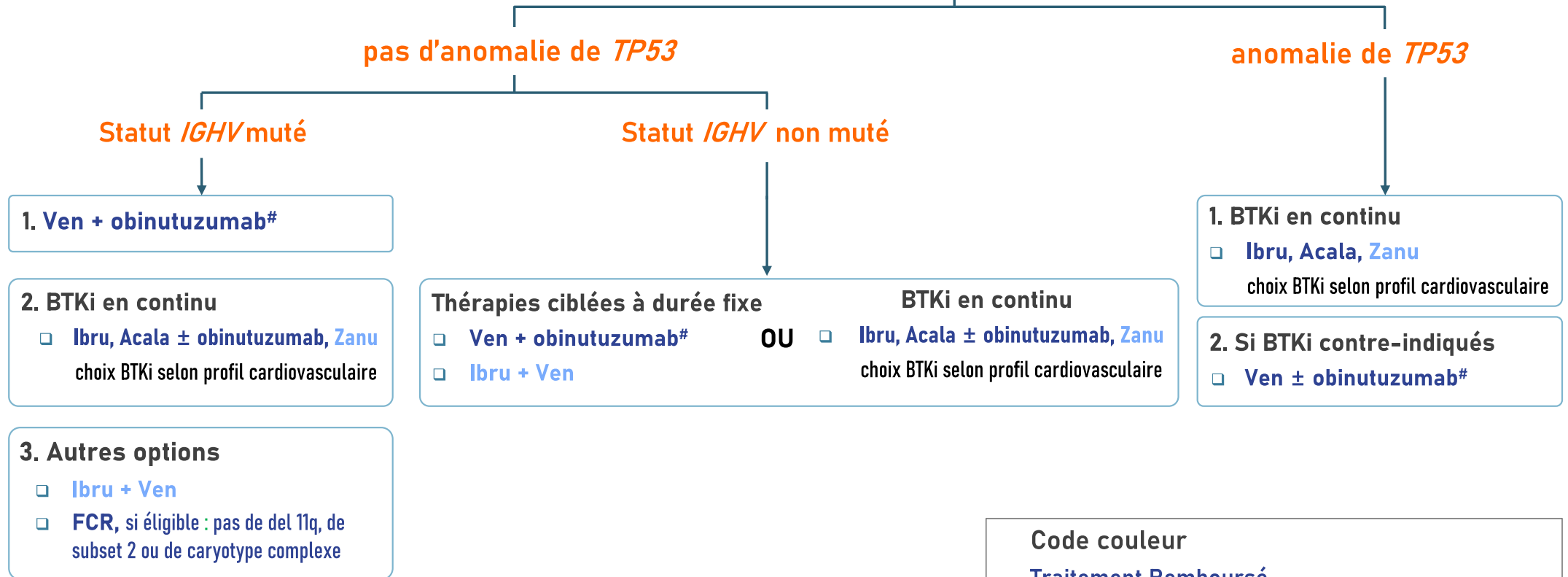
 Absence de données matures

Algorithme de traitement de 1^e ligne

Recommandations du FILO

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

MARS 2023



Code couleur

Traitement Remboursé

([#] AMM, accès précoce, si inéligible FCR et CI aux BTKi)

AMM mais pas de remboursement

Statut mutationnel *IGHV* et traitement de 1^e ligne

Conclusion

Statut *IGHV* non muté



Thérapies ciblées à durée fixe

❑ Ven + obinutuzumab[#]

❑ Ibru + Ven

OU

BTKi en continu

❑ Ibru, Acala ± obinutuzumab, Zanu

choix BTKi selon profil cardiovasculaire

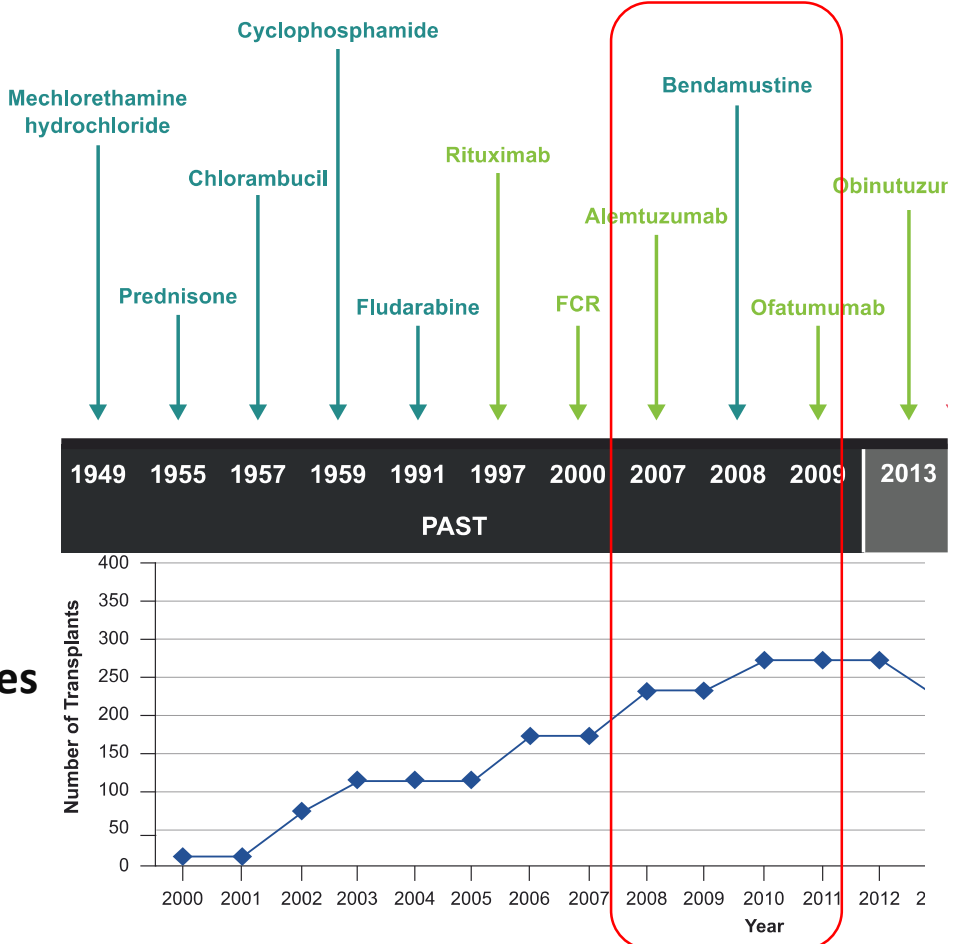
Quel(s) traitement(s) pour les patients avec altération de TP53/del17p?

Pr. Loïc Ysebaert

- Abbvie, AstraZeneca, Beigene, BMS/Celgene, Gilead/Kite, Janssen, Roche

Avant 2014: « l'allogreffe est le seul traitement curateur de la LLC »

chimiothérapies anticorps

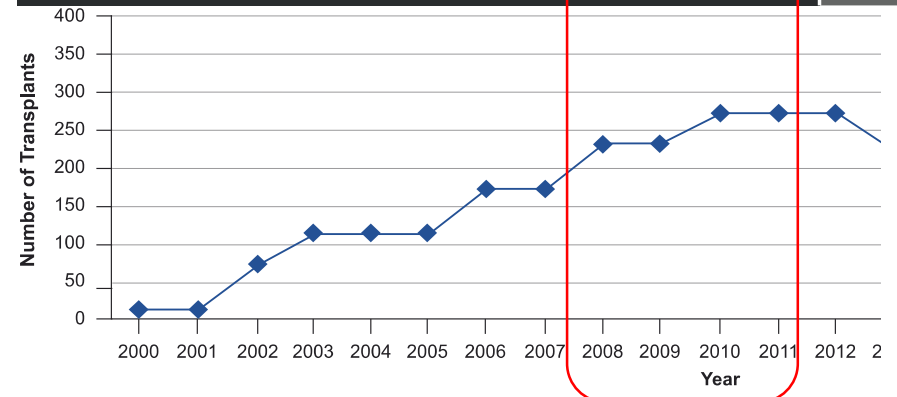


1L de LLC avec del(17p):
dexamethasone + alectuzumab (anti-CD52)
Pour les survivants, répondeurs, avec un bon donneur = RIC-allo

FCR dans CLL8 en 2011:
Médiane PFS = 1,5 ans
Médiane OS = 4,5 ans

Rechute de LLC avec del(17p):
Benda + Ofa + MethylPred. (BOMP)
Pour les survivants, répondeurs, avec un bon donneur = RIC-allo

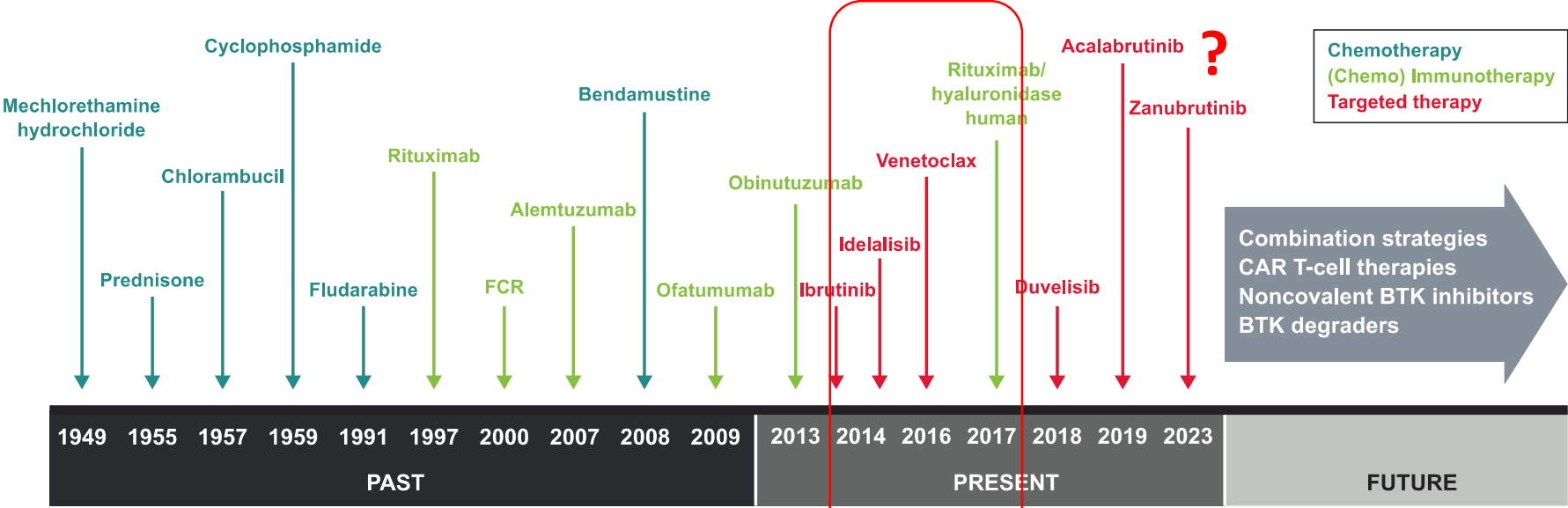
Nombre d'allogreffes aux USA



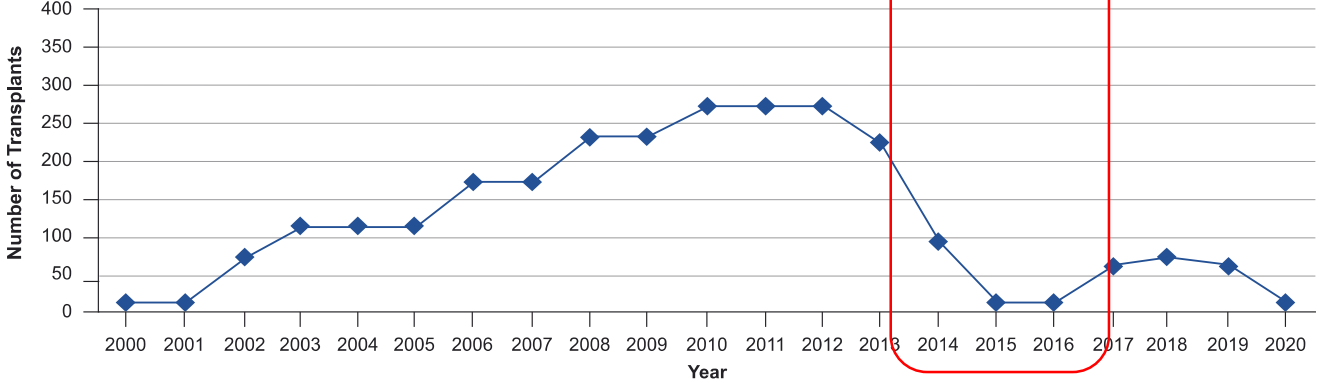
Après 2014: « l'intelligence est le seul traitement curateur » : from science to a functional cure* of CLL

* Rémission très prolongée mais on sait qu'il en reste un peu...
* La vie dans le silence des organes

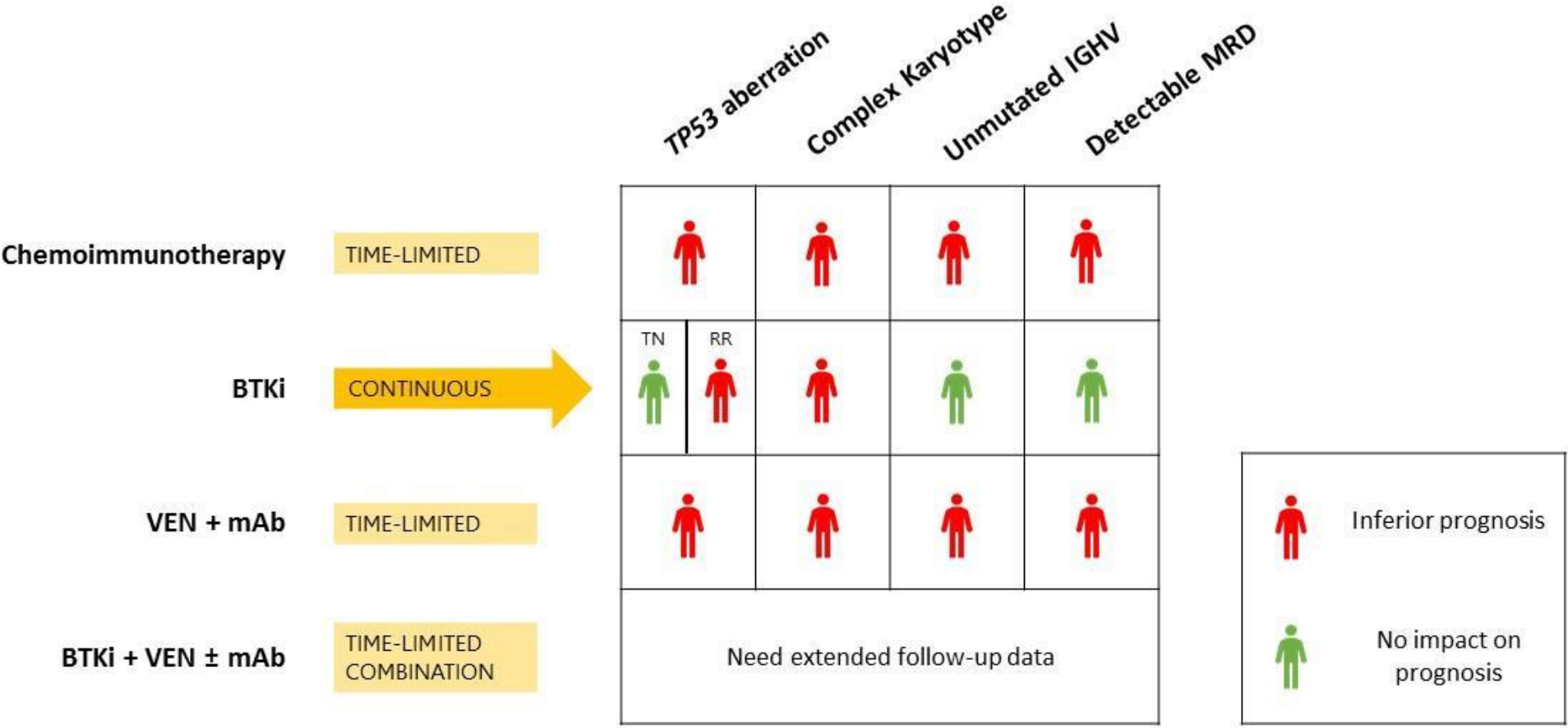
chimiothérapies
anticorps
Thérapies ciblées



Nombre d'allogreffes
aux USA



Facteurs pronostiques à l'ère des thérapies ciblées en 1L (TN) et en rechute (R/R)

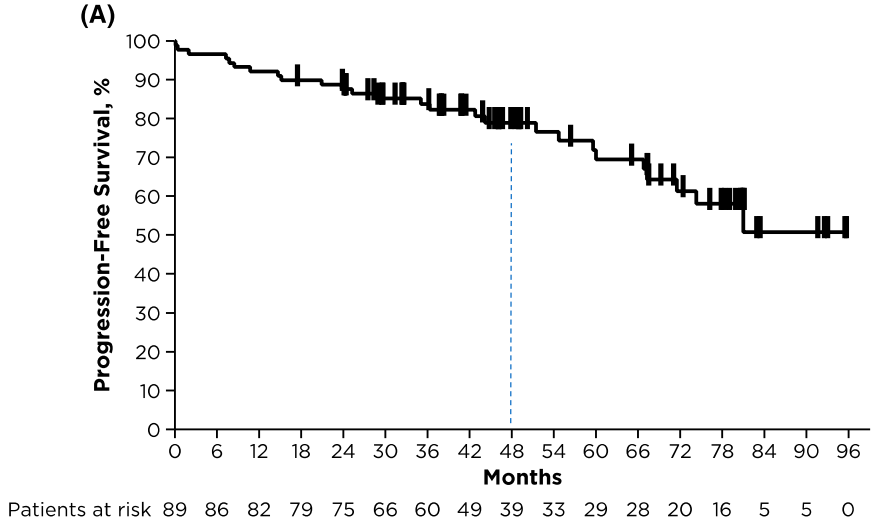


Quel(s) traitement(s) pour les patients avec altération de TP53/del17p?

En 1^{ère} ligne

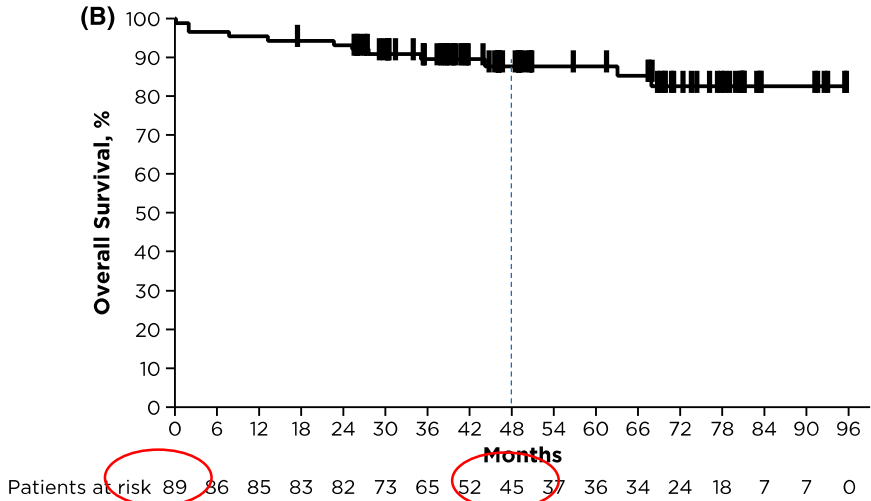
- Le règne des iBTK en continu...

Mutations TP53 et ibrutinib en 1L: analyse poolée de 4 essais



PFS à 4 ans: 79%

FCR dans CLL8 en 2011:
 Médiane PFS = 1,5 ans
 Médiane OS = 4,5 ans



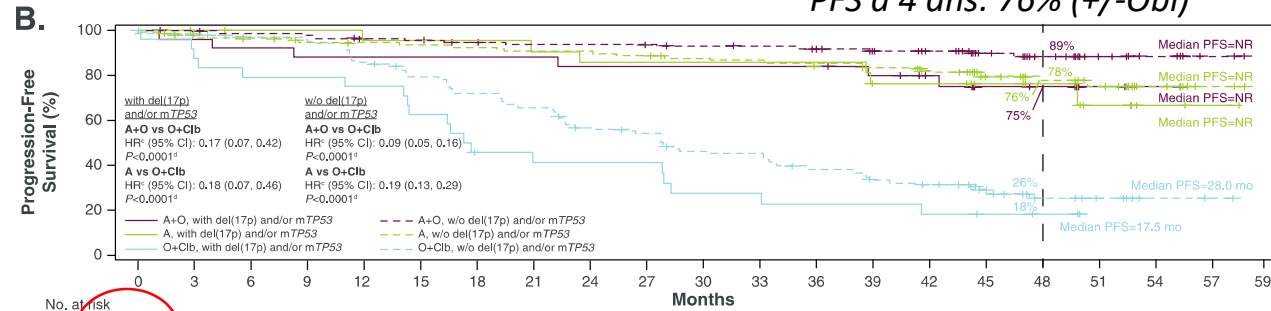
OS à 4 ans: 88%

Mutations TP53 et iBTKc de 2G en 1L

ACALABRUTINIB

ELEVATE TN (4 years update)

PFS à 4 ans: 76% (+/-Obi)



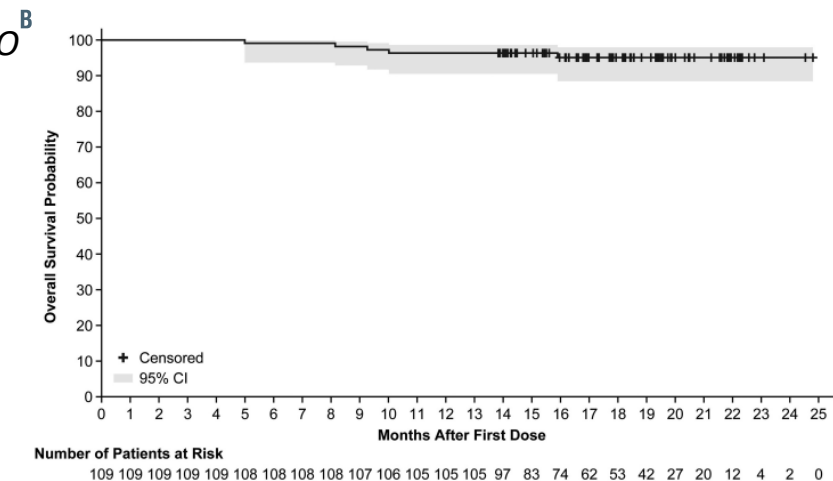
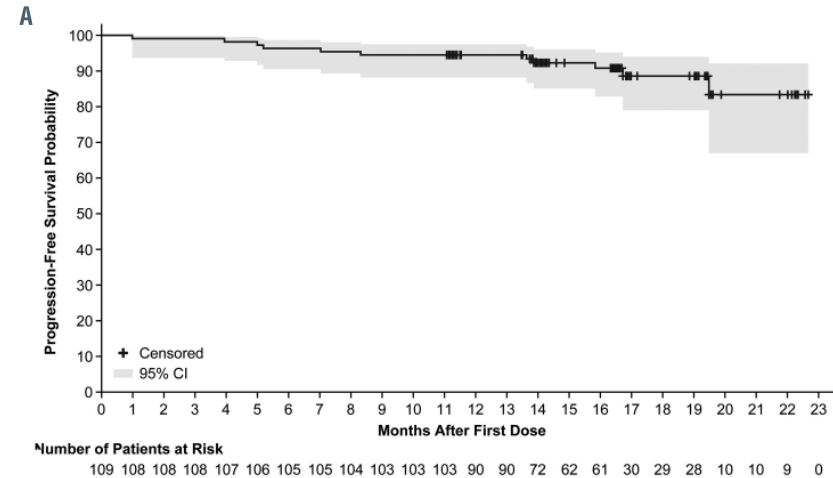
No. at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54	57	59
A+O, with del(17p) and/or mTP53	25	24	23	22	22	22	22	21	21	21	21	21	21	19	16	9	8	3	1	0	0
A, with del(17p) and/or mTP53	23	22	21	21	20	20	20	19	18	18	18	18	15	15	11	9	5	2	1	0	0
O+Clb, with del(17p) and/or mTP53	25	21	19	19	18	15	10	9	9	6	5	4	3	2	0	0	0	0	0	0	0
A+O, w/o del(17p) and/or mTP53	134	152	148	146	142	141	138	135	135	134	132	131	129	122	116	76	51	30	11	2	0
A, w/o del(17p) and/or mTP53	156	145	142	137	136	135	133	131	131	128	124	123	118	115	108	68	52	30	14	3	0
O+Clb, w/o del(17p) and/or mTP53	152	142	137	134	121	110	100	91	77	73	61	60	50	43	38	19	11	6	2	1	0

OS à 4 ans: 88% A seul et 93% A+O



ZANUBRUTINIB

Etude SEQUOIA bras C (N=109), 18 months



Mutations TP53 et Ven-Obi en 1L: étude CLL-14 (suivi 5 ans)

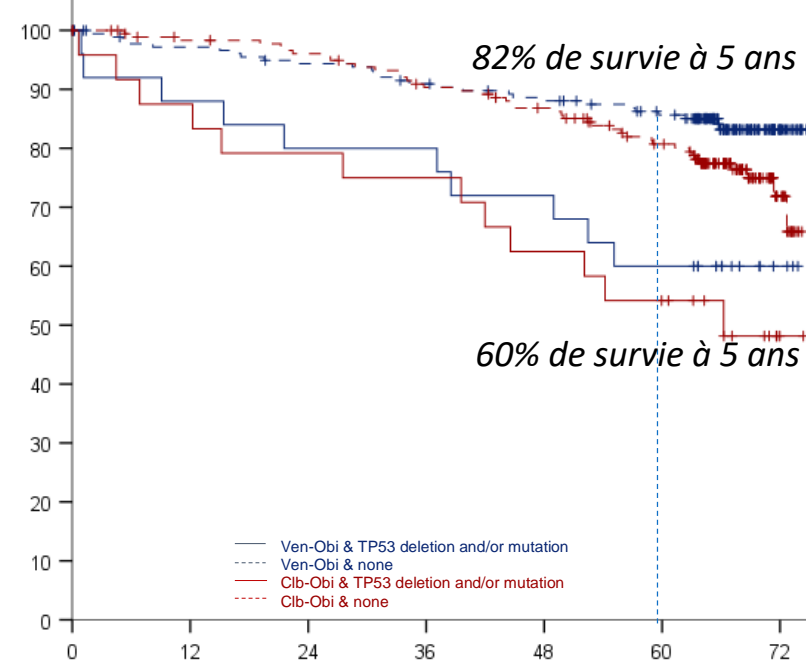
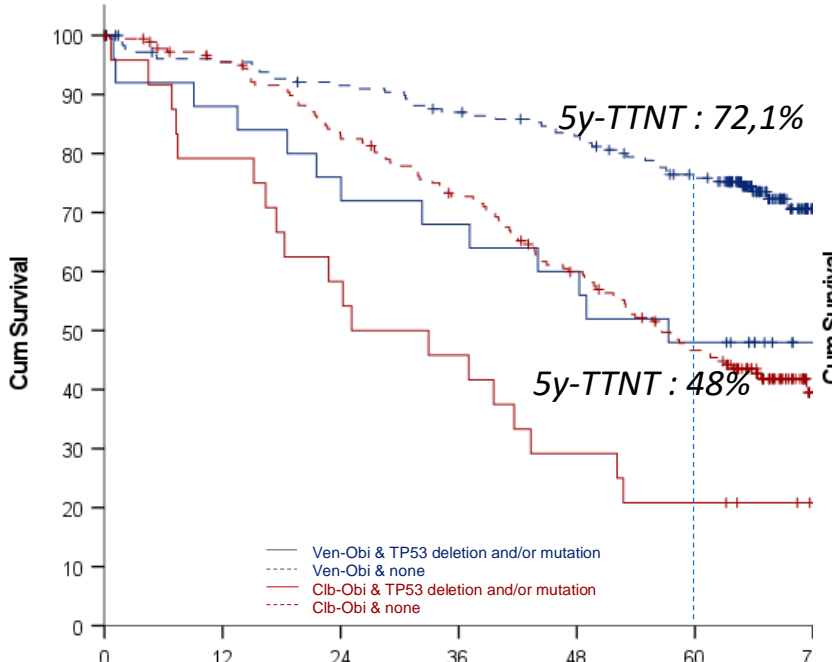
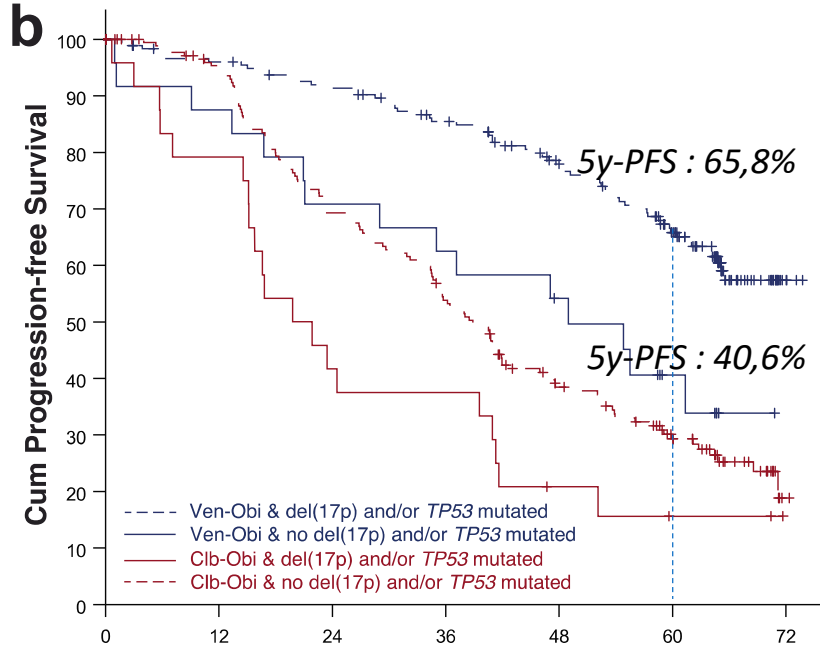
PFS

TTNT

OS

MVA PFS: del17p (irr.TP53), ggl bulky>5cm

Ven-Obi 40 décès: 8 LLC
MVA OS: caryo complexe, β2microg.



Time to Event [PFS] from Randomization (months)

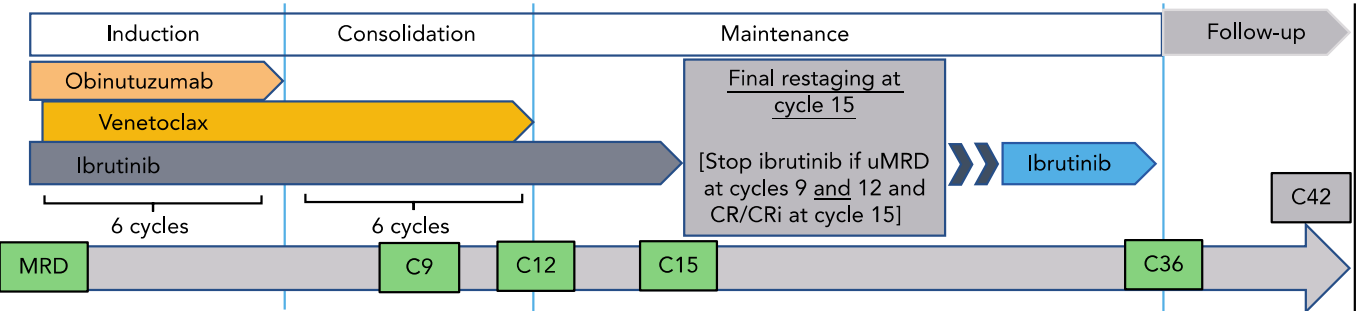
Time to Event [TTNT] from Randomization (months)

Time to Event [OS] from Randomization (months)

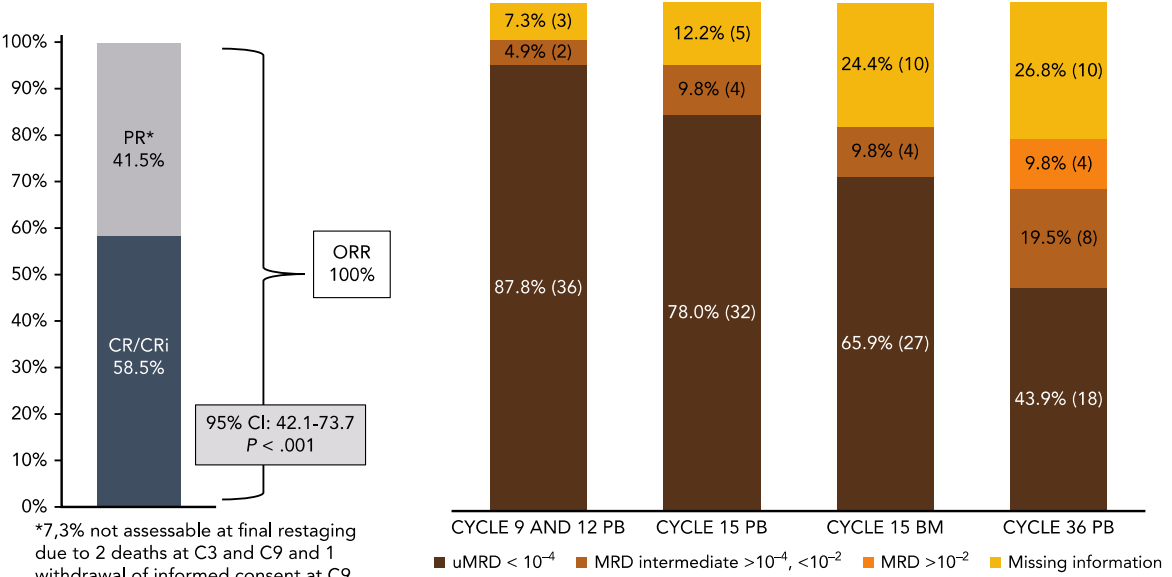
----	25	21	17	15	12	6	0
—	184	167	157	142	119	89	4
—	24	19	10	9	4	2	0
----	184	160	117	90	58	36	1

Mutations TP53 et Ven-Obi-Ibru en 1L: étude CLL2-GIVe

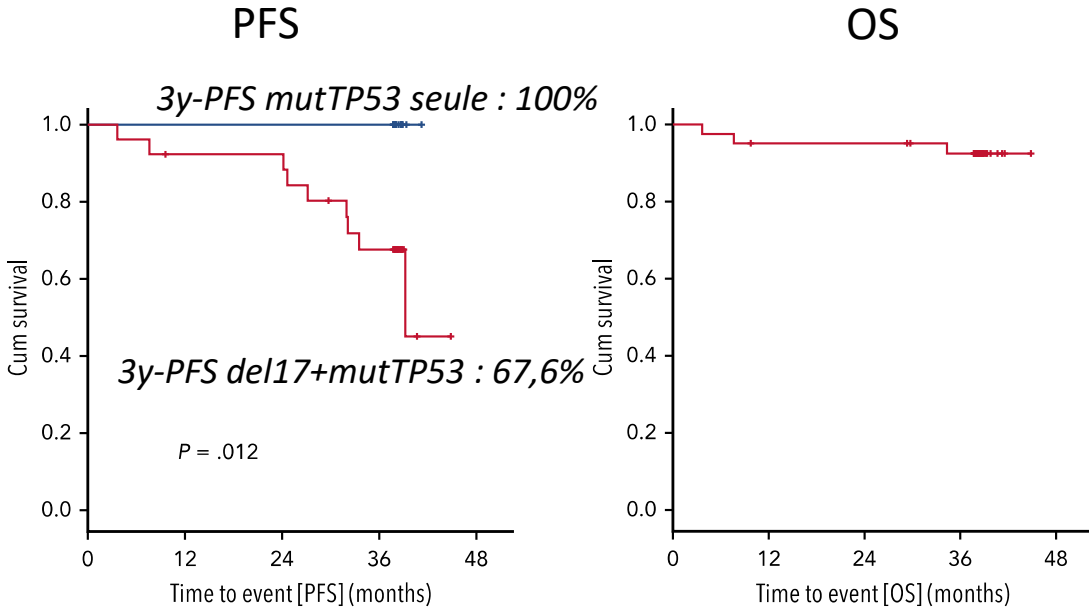
Design de l'étude



Taux de réponse/MRD



Survies (FU médian 38 mois)



iBTKc monothérapie fait aussi bien (mieux?)

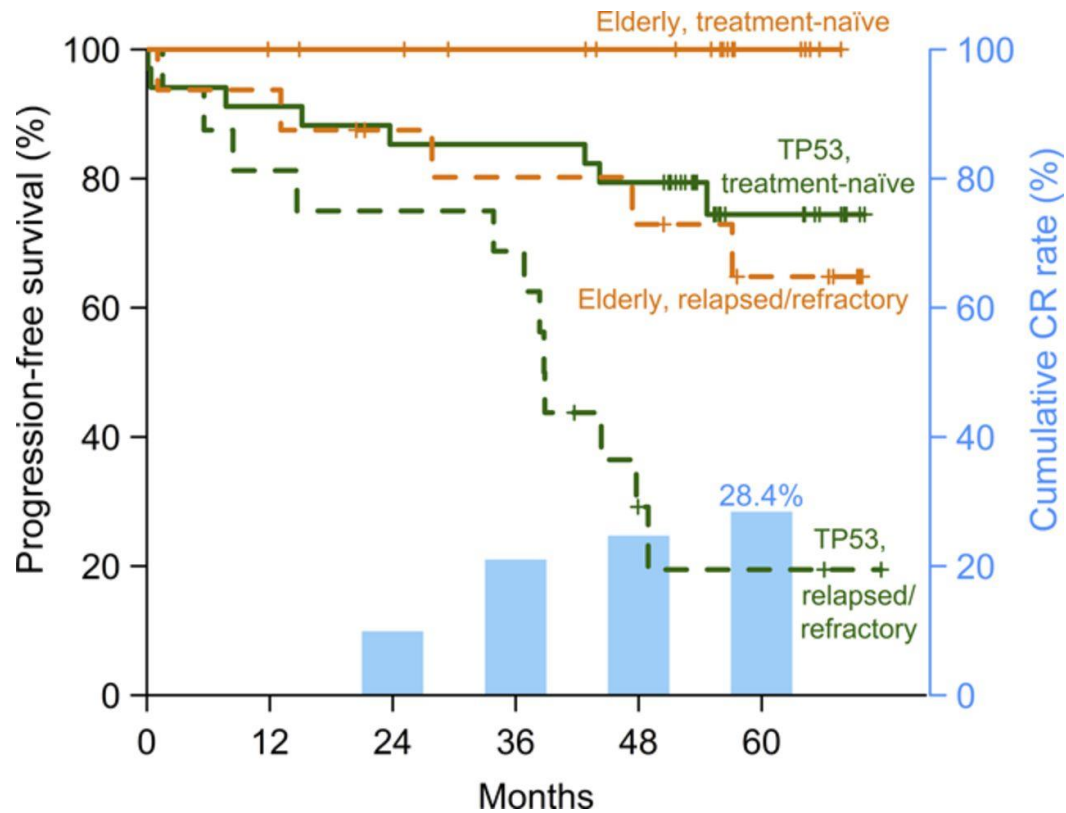
Quel(s) traitement(s) pour les patients avec altération de TP53/del17p?

En Rechute / réfractaire

- Ven ou iBTK : il y a match...

Mutations TP53 et ibrutinib

NIH phase 2 study (5 years update)

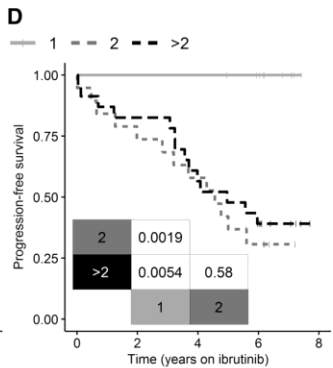
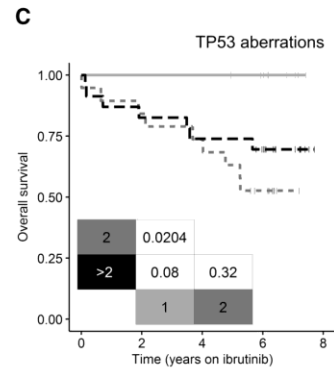
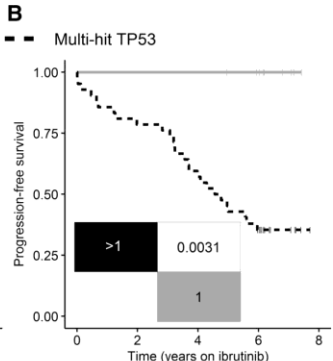
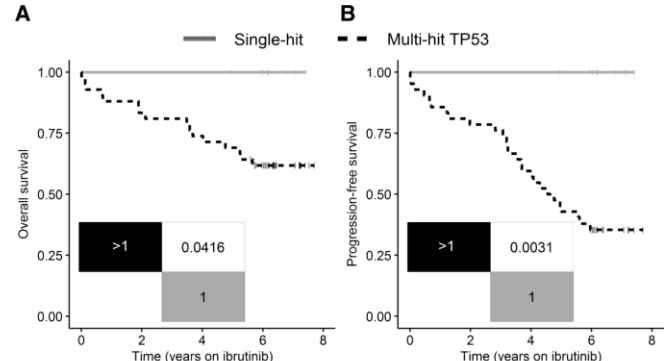
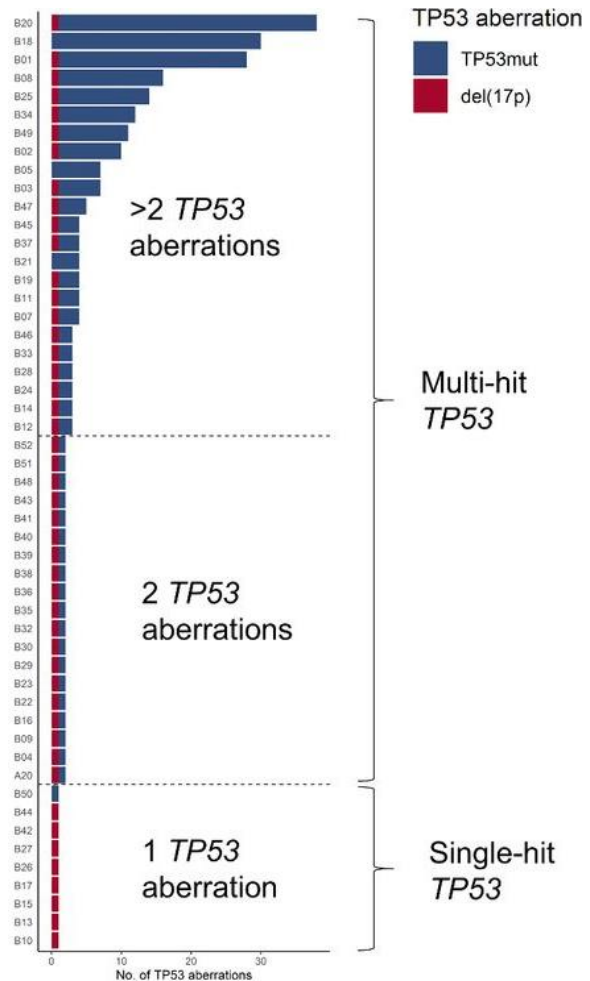


Pourquoi une moins bonne PFS entre 1L et R/R chez les patients mutTP53 ?

Not all TP53 abnormalities are created equal

Single hit *versus* multi-hit: des données à confirmer sur de plus grandes cohortes (1)

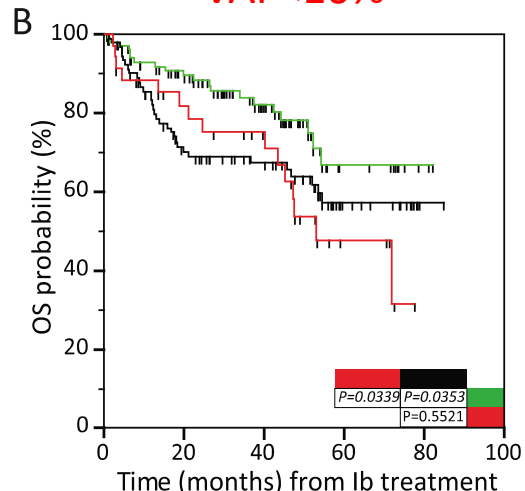
Del(17p) sans mutTP53 : bon pronostic étude du NIH (n=9...)



Single hit *versus* multi-hit: des données à confirmer sur de plus grandes cohortes (2)

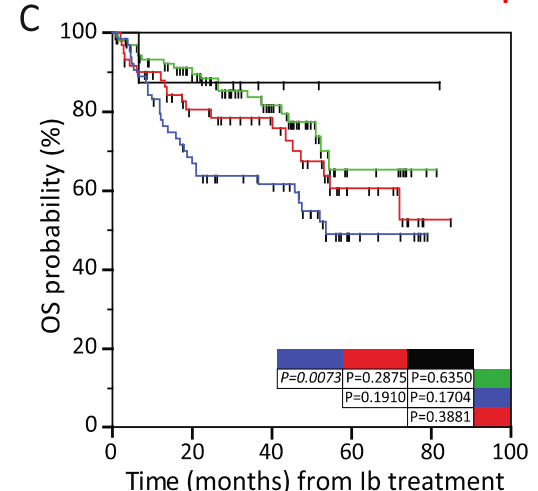
Del(17p) sans mutTP53 : bon pronostic étude de vraie vie en Italie (CAMPUS-CLL, n=229 dont 178 R/R)

wtTP53
VAF>10%
VAF<10%



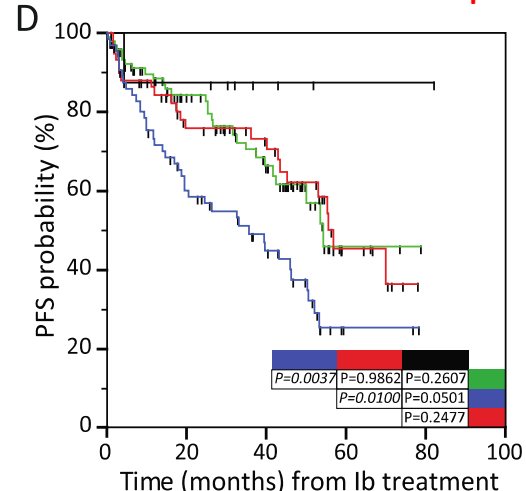
TP53wt	103	75	43	10	2	0
TP53mut_highVAF	91	56	42	15	1	0
TP53mut_lowVAF	35	24	18	5	0	0

Del17p et mutTP53
Del17p
mutTP53 sans del17p



non-del17/non-TP53mut	95	68	40	9	1	0
del17p/non-TP53mut	8	7	3	1	1	0
non-del17/TP53mut	60	39	39	12	1	0
del17/TP53mut	66	41	31	8	0	0

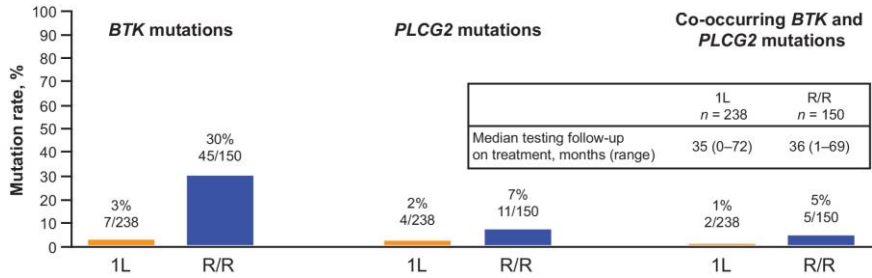
Del17p et mutTP53
Del17p
mutTP53 sans del17p



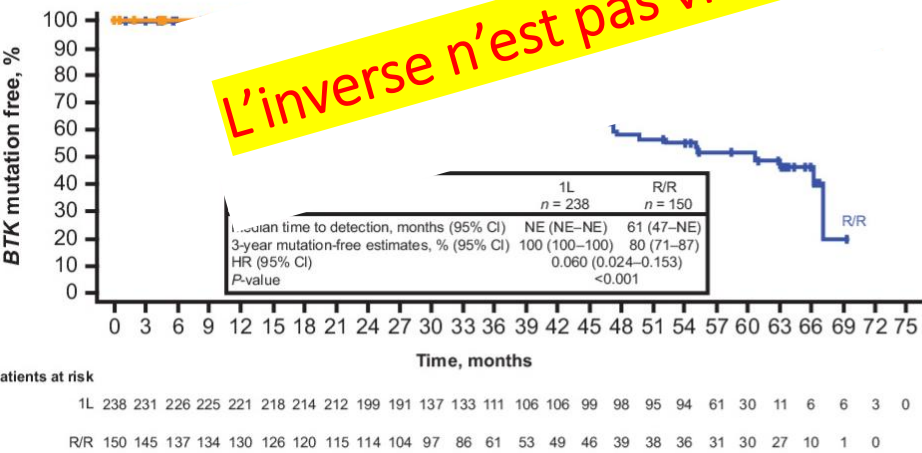
non-del17/non-TP53mut	95	54	30	3	0	0
del17p/non-TP53mut	8	7	3	1	1	0
non-del17/TP53mut	60	35	27	7	0	0
del17/TP53mut	66	36	21	2	0	0

Co-occurrence mutBTK/TP53 1L et R/R

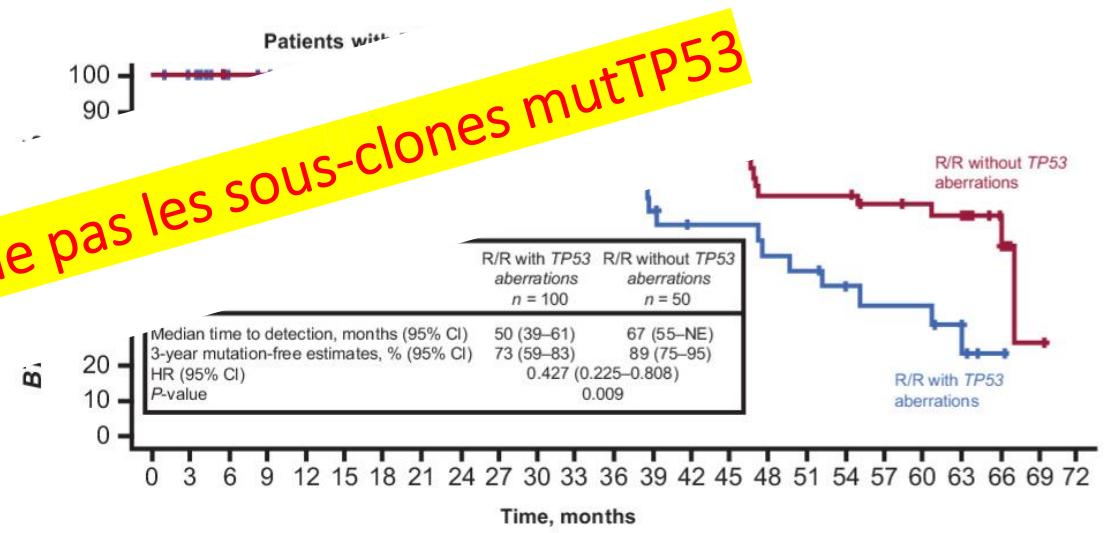
388 patients (238 1L et 150 R/R) dans 5 essais cliniques:
6% versus 42%



Délai médian mutBTK sans progression de la LLC:
5 ans en R/R vs 1L
%mutBTK > 10%



Délai médian mutBTK sans progression de la LLC:
impact significatif de mutTP53 en R/R



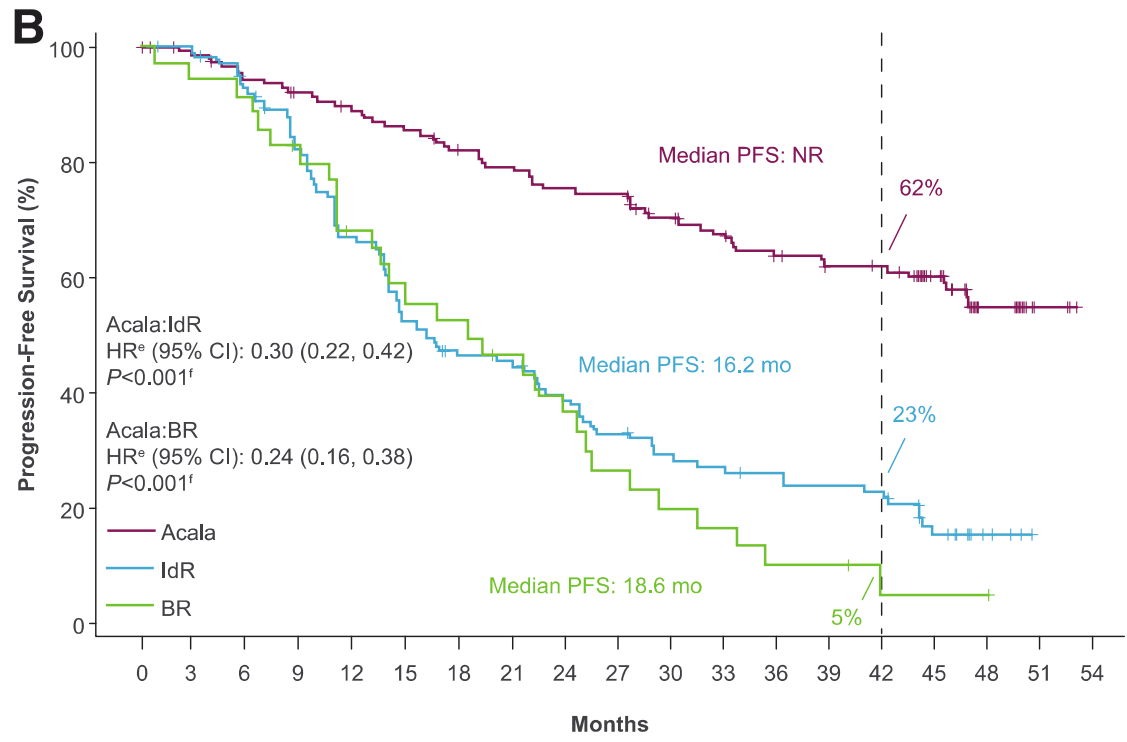
L'inverse n'est pas vrai: ibrutinib ne sélectionne pas les sous-clones mutTP53

73% vs 89% de mutBTK à 36 mois,
Ce qui explique (en partie) une moindre PFS en cas
d'anomalie p53

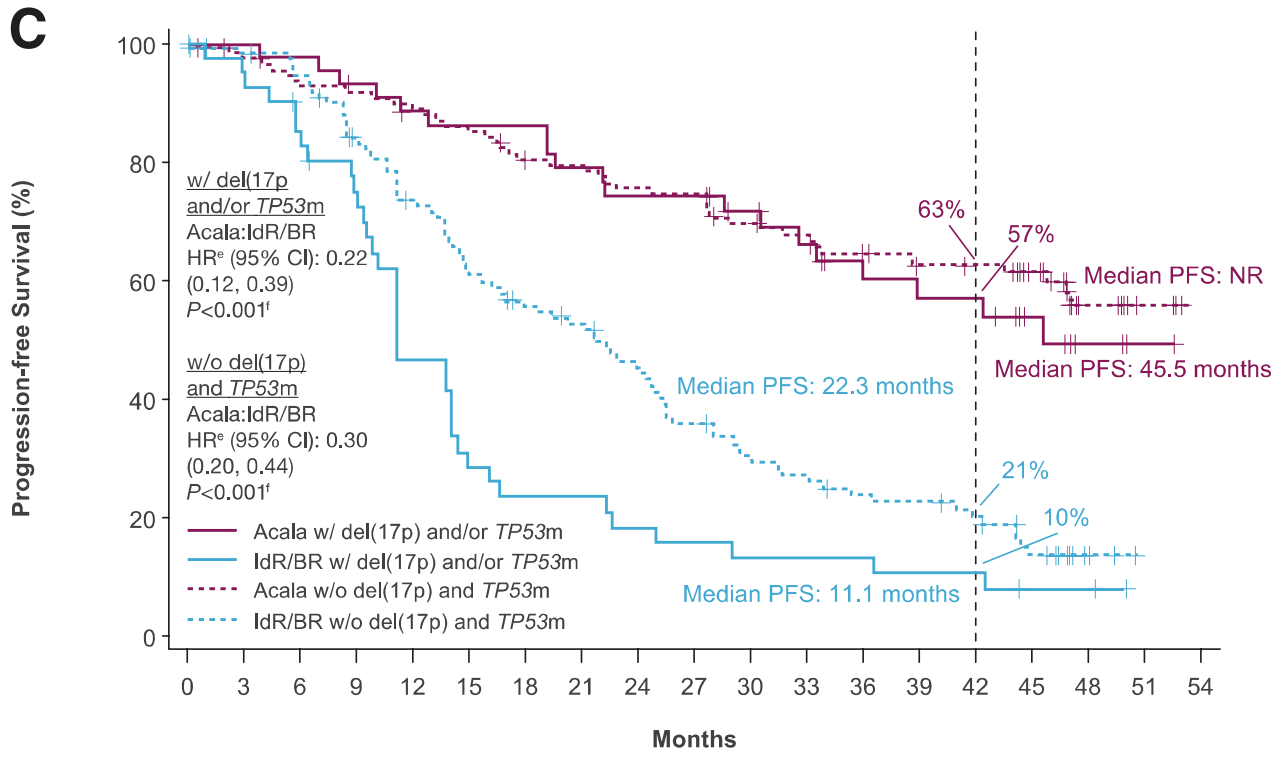
Acalabrutinib : étude ASCEND (1)

Données à 4 ans

Survie sans progression



Survie sans progression selon del(17p) ou mutTP53

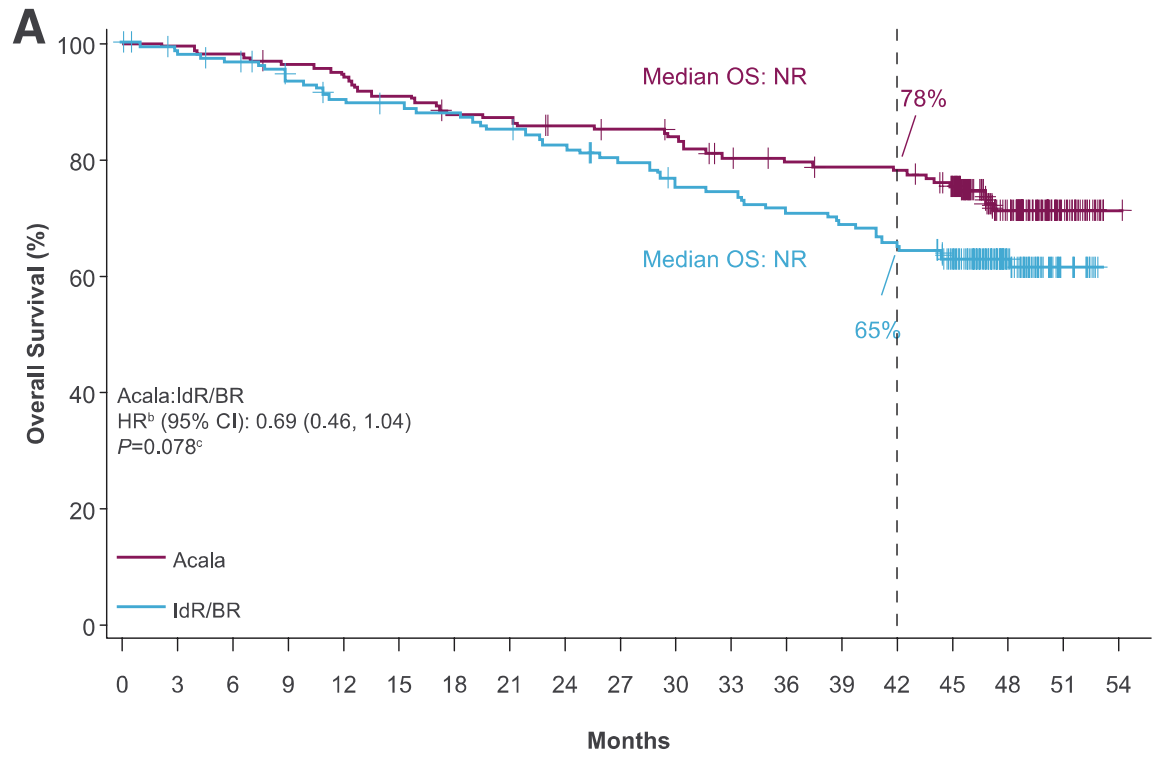


Médiane de PFS de 45,5 mois si anomalie TP53

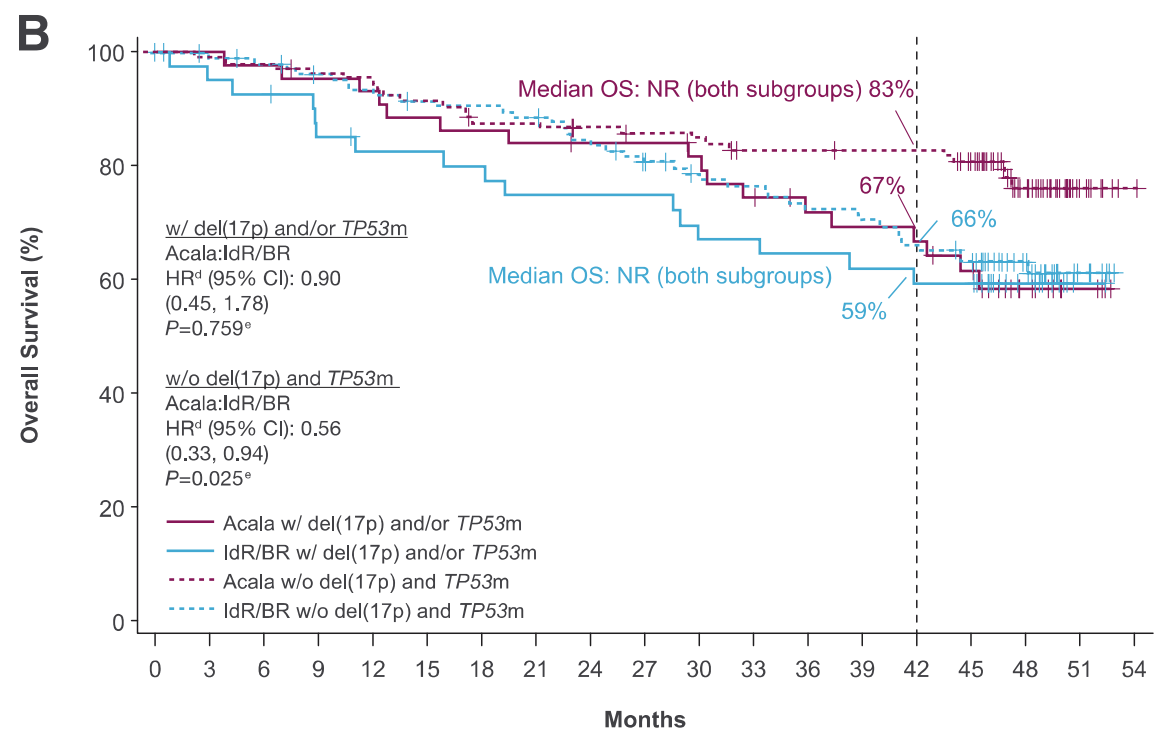
Acalabrutinib : étude ASCEND (2)

Données à 4 ans

Survie globale



Survie globale selon del(17p) ou mutTP53

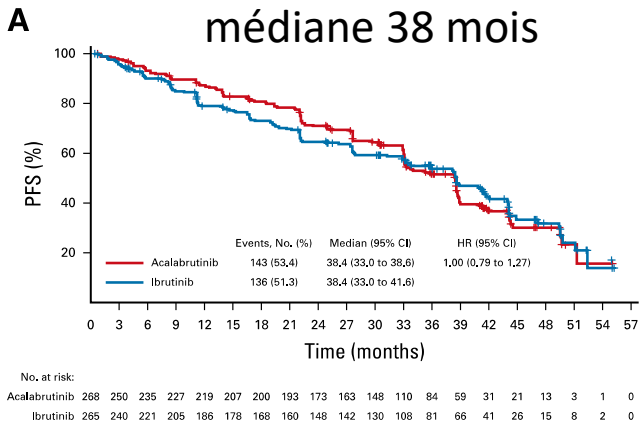


Malgré le cross-over vers acala, amélioration de l'OS si pas de mutTP53

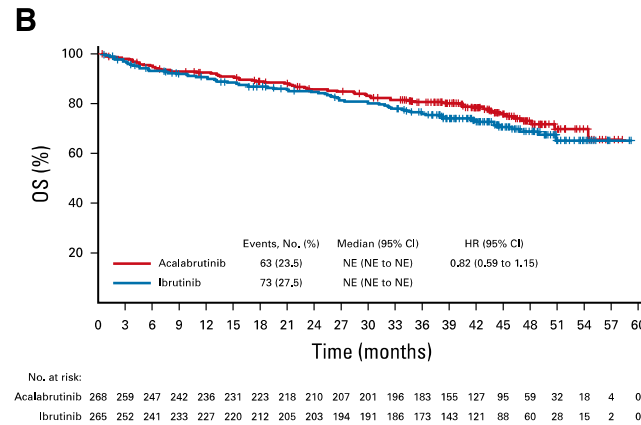
Acala VS ibru : étude ELEVATE RR chez les del11q/17p (1)

Données à 4 ans

Survie sans progression médiane 38 mois



Survie globale



Population jeune mais de haut risque (51% avec del(17p) et/ou mutTP53)

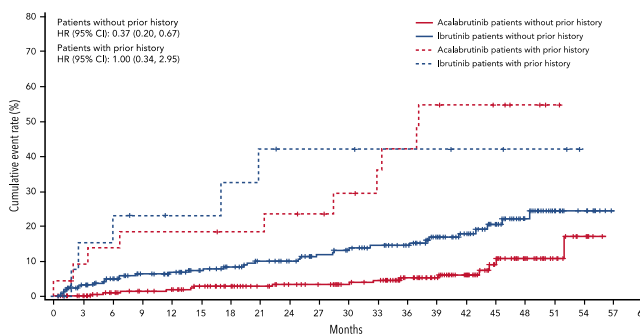
TABLE 1. Baseline Characteristics

Characteristic	Acalabrutinib (n = 268)	Ibrutinib (n = 265)
Age, years		
Median (range)	66 (41-89)	65 (28-88)
75 or older	44 (16.4)	43 (16.2)
Male	185 (69.0)	194 (73.2)
ECOG PS score		
0-1	247 (92.2)	243 (91.7)
2	20 (7.5)	22 (8.3)
Bulky disease of at least 5 cm	128 (47.8)	136 (51.3)
Rai stage 3 or 4	131 (48.9)	134 (50.6)
Cytogenetic subgroup		
Chromosome 17p13.1 deletion	121 (45.1)	120 (45.3)
Chromosome 11q22.3 deletion	167 (62.3)	175 (66.0)
Complex karyotype ^a	124 (46.3)	125 (47.2)
TP53 mutational status		
Mutated	100 (37.3)	112 (42.3)
Unmutated	167 (62.3)	153 (57.7)
IGHV mutational status		
Mutated	44 (16.4)	28 (10.6)
Unmutated	220 (82.1)	237 (89.4)

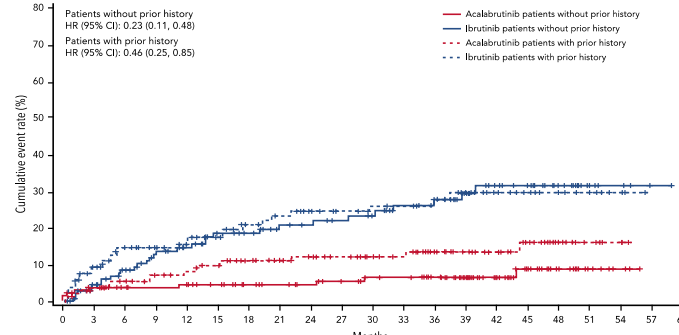
Non infériorité de l'acalabrutinib sur l'ibrutinib...

...mais des toxicités différentes selon les ATCD de maladies CV

FA/Flütter (en pointillé: ATCD de FA)



HTA (en pointillé: ATCD d'HTA)



Infections sérieuses:

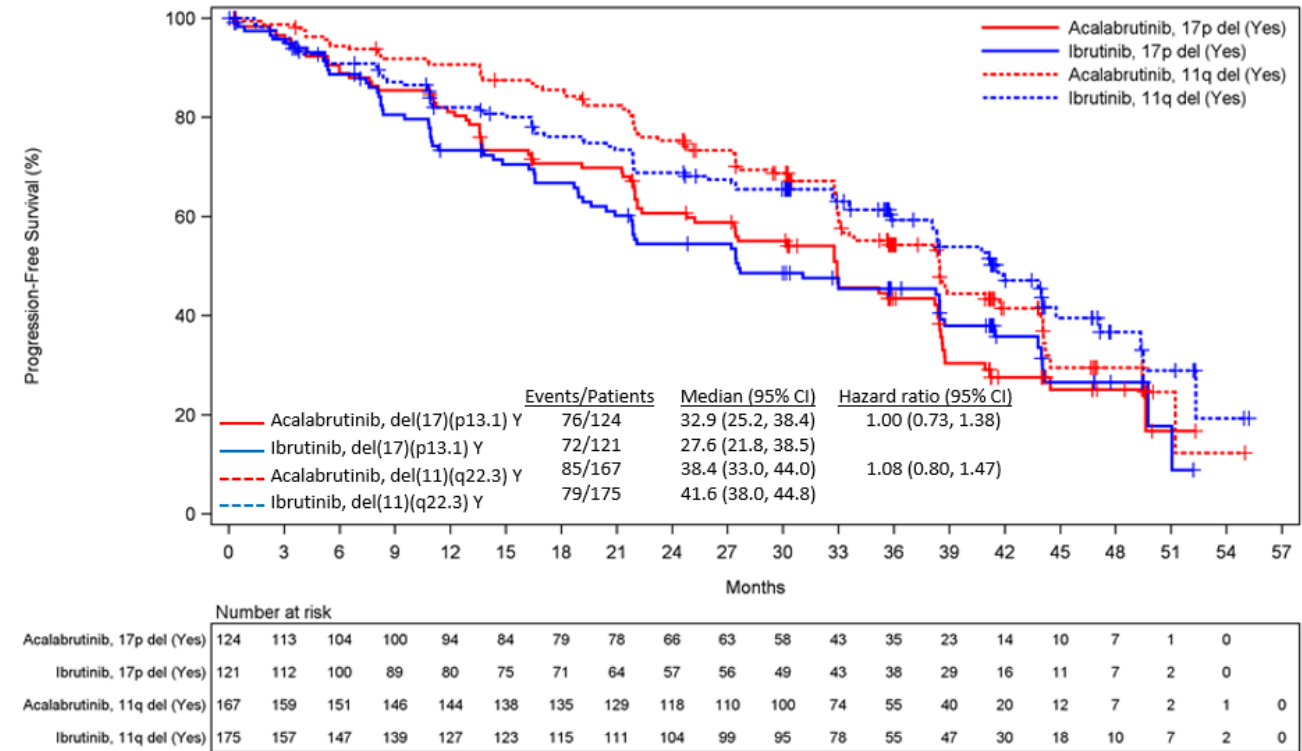
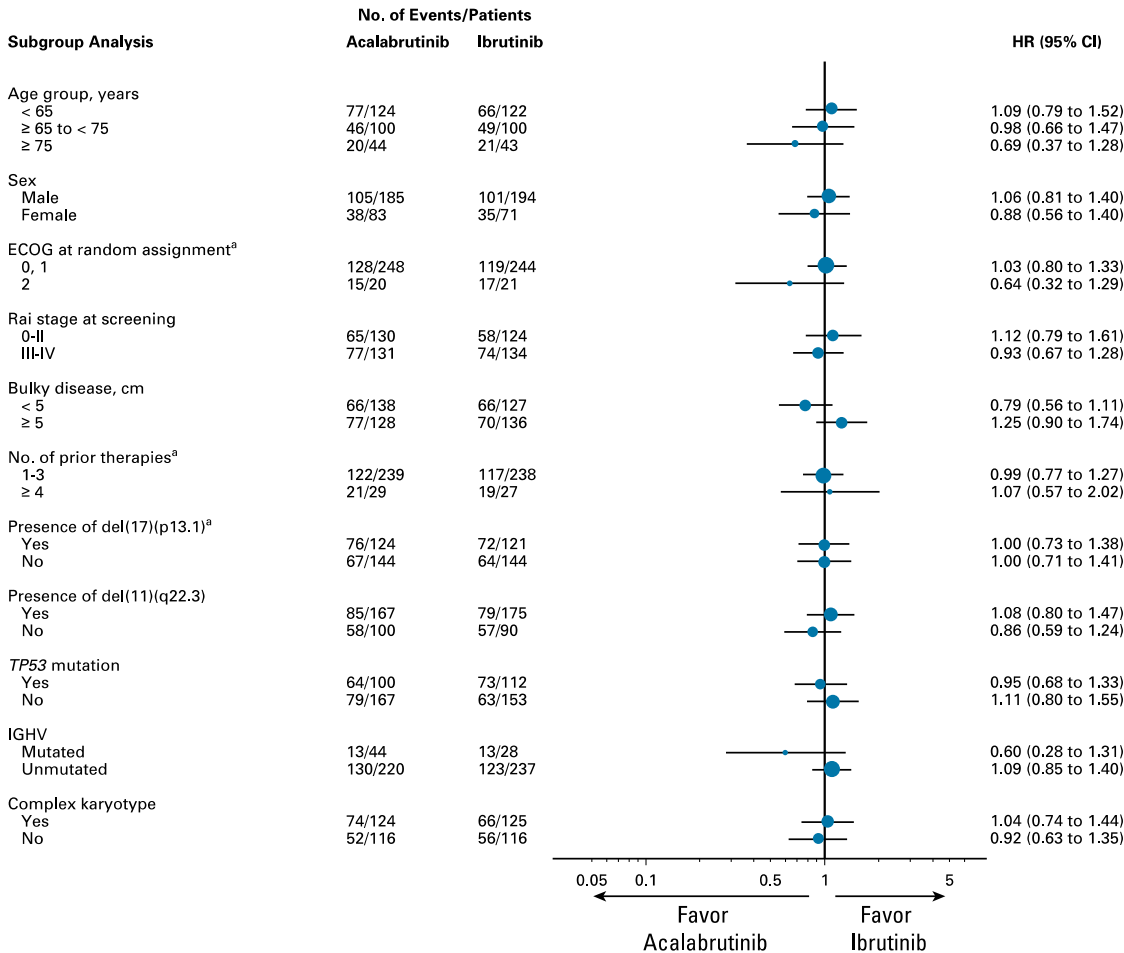
- acala 28,9% (4,9% gr5): 5 PcP, 3 API, 3 IFI disséminées = 3,8% d'IFI
- ibru 29,7% (6,5% gr5): 1 API, 2 IFI disséminées : 1,9% d'IFI

Acala VS ibru : étude ELEVATE RR chez les del11q/17p (2)

Données à 4 ans

Analyses en sous-groupes de la PFS-IRC

Survie sans progression

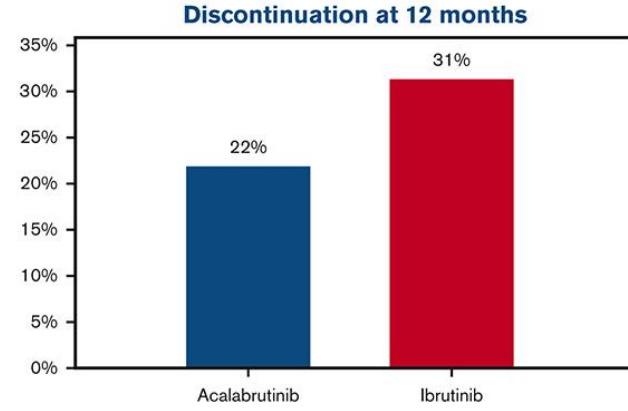
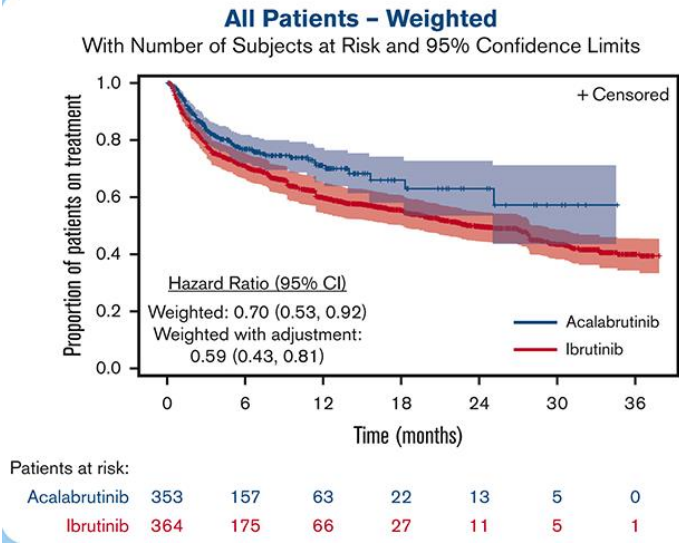
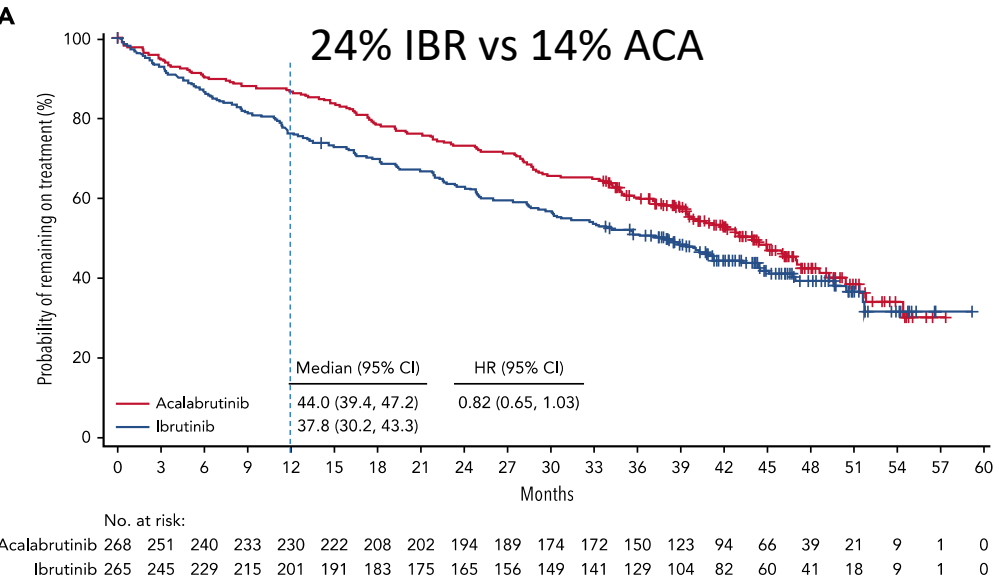


Médiane de PFS 32,9 mois ACA versus 27,6 mois IBR dans les del(17p) et/ou mutTP53

Acala VS ibru : moins d'arrêts prématurés? étude ELEVATE RR vs real-life USA (3)

Proportion de patients sous-traitement dans ELEVATE RR

Proportion de patients sous-traitement Données Flatiron®



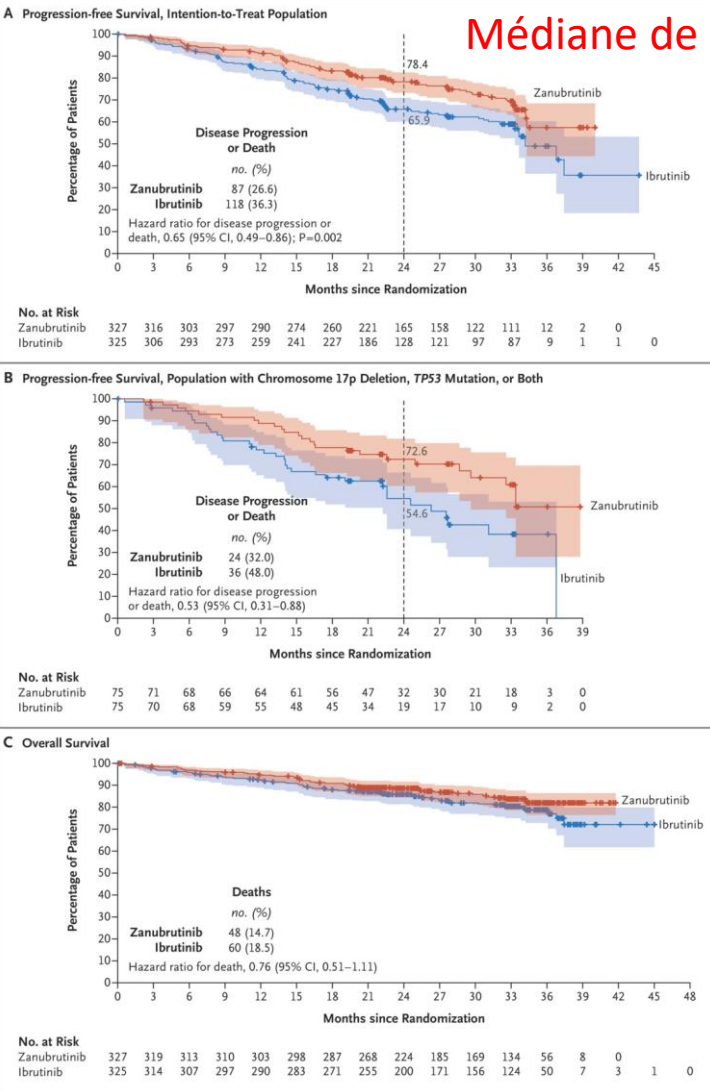
Il faut améliorer la gestion des AE en vraie-vie avec l'acala aussi...

Zanu VS ibru : étude ALPINE

Données à 29 mois

Analyses en sous-groupes de la PFS-IRC

Subgroup	Zanubrutinib Response/Patients	Ibrutinib Response/Patients	Hazard Ratio (95% CI) ^a
Age group			
<65 years	23/126	43/125	0.42 (0.25, 0.70)
≥65 years	65/201	77/200	0.78 (0.56, 1.09)
Sex			
Male	59/213	91/232	0.61 (0.44, 0.84)
Female	29/114	29/93	0.72 (0.43, 1.21)
Geographic region			
Asia	6/49	17/45	0.29 (0.11, 0.73)
Australia/New Zealand	12/28	9/30	1.19 (0.50, 2.86)
Europe	60/198	70/191	0.75 (0.53, 1.07)
North America	10/52	24/59	0.38 (0.18, 0.79)
Prior lines of therapy			
1-3	80/303	102/295	0.67 (0.50, 0.90)
>3	8/24	18/30	0.45 (0.19, 1.04)
Baseline ECOG performance status			
0	24/129	41/122	0.47 (0.28, 0.77)
≥1	64/198	79/203	0.74 (0.54, 1.04)
Baseline del(17p)/TP53 mutation status			
Present	23/75	34/75	0.52 (0.30, 0.88)
Absent	65/251	86/250	0.67 (0.49, 0.93)
Bulky disease ^b			
Yes	51/145	56/149	0.87 (0.59, 1.27)
No	37/182	64/176	0.46 (0.31, 0.69)
Baseline Beta-2 microglobulin			
≤3.5 mg/L	17/105	28/92	0.46 (0.25, 0.83)
>3.5 mg/L	59/176	67/183	0.80 (0.57, 1.14)
Baseline IGHV mutation status			
Unmutated	72/239	98/239	0.64 (0.47, 0.87)
Mutated	15/79	18/70	0.63 (0.32, 1.26)
Disease stage			
Binet state of A/B or Ann Arbor stage I/II bulky	44/182	71/189	0.53 (0.36, 0.77)
Binet stage C or Ann Arbor stage III/IV	44/145	48/135	0.81 (0.54, 1.23)
Complex karyotype			
Yes	20/56	24/70	0.91 (0.50, 1.66)
No	37/153	45/130	0.58 (0.37, 0.90)



Médiane de PFS 34,2 mois IBR versus NR ZANU

Survie sans progression

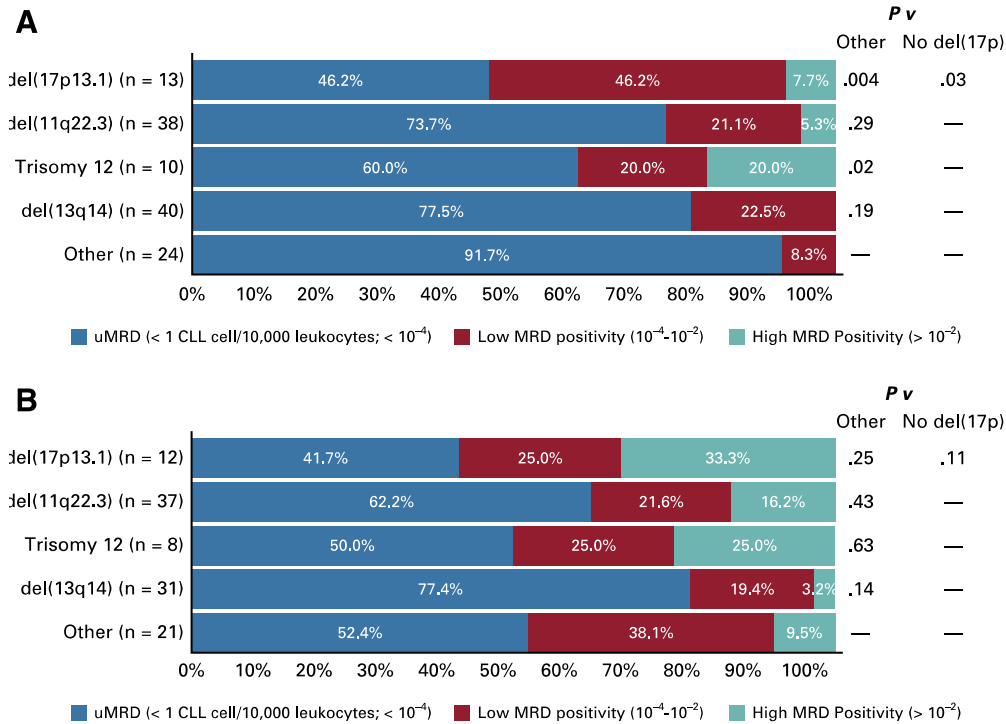
Survie sans progression chez les del(17p) et/ou mutTP53
% 2y-PFS: 72,6% vs 54,6%

Survie globale

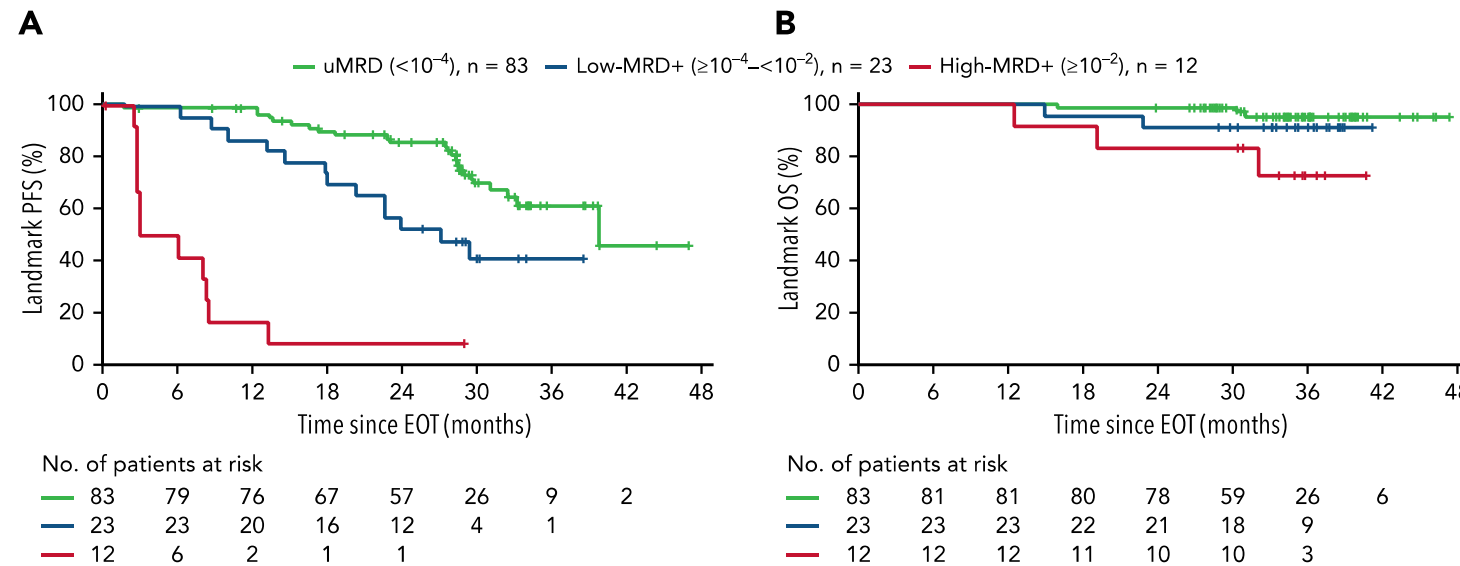
Del(17p) et R-Venetoclax : étude MURANO

Données à 7 ans

MRD à la fin de la combinaison R-Ven (A) et à la fin de traitement (B)



Actualisation à 5 ans: la MRD EOT prédit la PFS pas l'OS dans le bras R-VEN qui a passé 2 ans de traitement

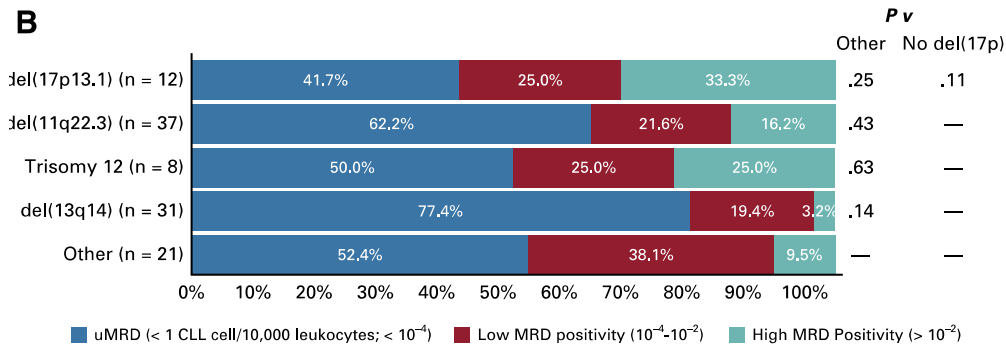
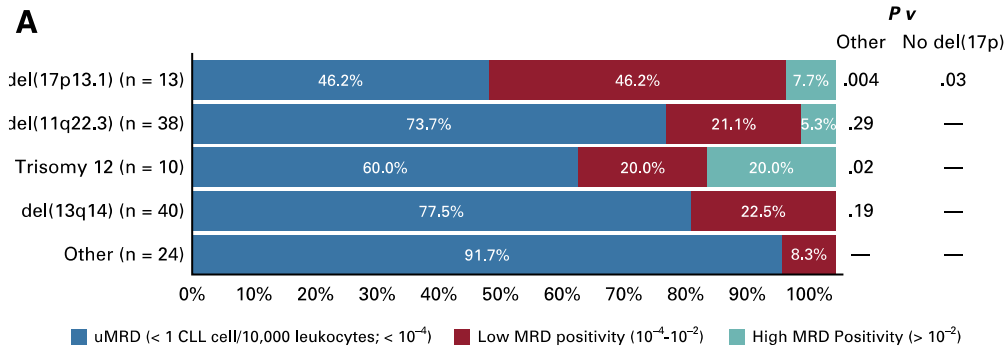


LE message: à l'arrêt du VEN, la médiane de rechute est de un an

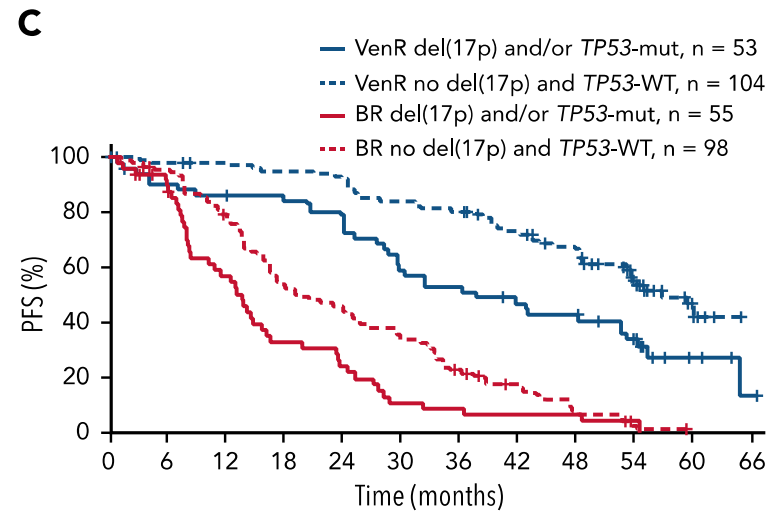
Del(17p) et R-Venetoclax : étude MURANO

Données à 7 ans

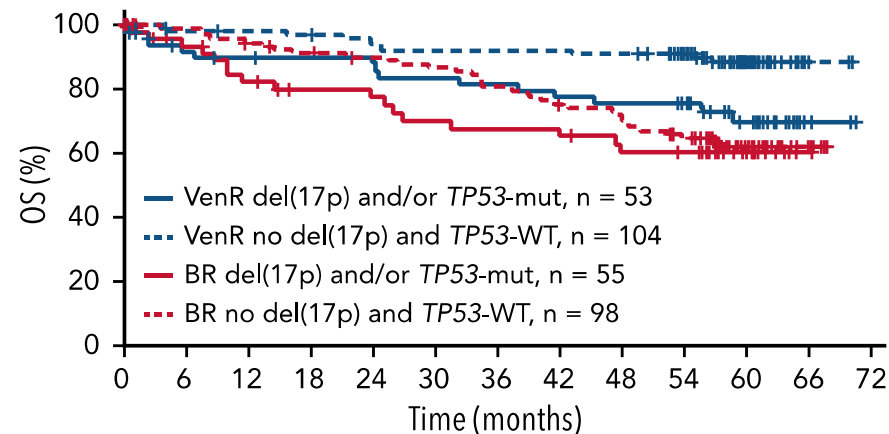
MRD à la fin de la combinaison R-Ven (A) et à la fin de traitement (B)



Actualisation à 5 ans: mutTP53 et/ou del(17p) impactent la PFS/OS



mutTP53: médiane de PFS de 3 ans (HR=2,04 versus wtTP53)



Combos BTKi+Bcl-2i +/- antiCD20: mêmes taux de RC/uMRD chez les mutTP53

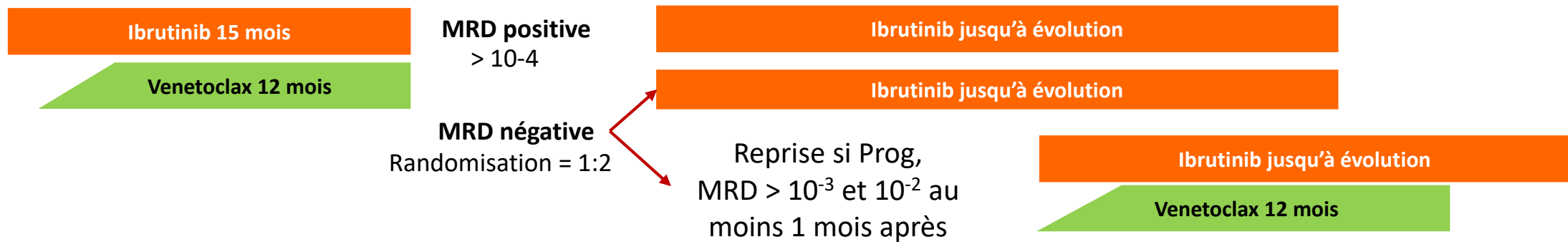
ORR>85%, taux de RC 18-53% et taux de uMRD sang / moelle 50-76% / 16-36%

Treatment		No. of pts	Toxicity CTC°III-V (unless otherwise specified)			Efficacy**		
Trial	Regimen		Thrombopenia	Neutropenia	Infections	ORR	CR/CRis	uMRD
Ibrutinib & Venetoclax (UK CLARITY) ²³	Ibr (2 mo.) -> Ibr+Ven (12 or 24 mo.)	54 (RR)	14 episodes	34 episodes	🦠🦠🦠 sodes	👤👤👤 ¹	👤👤 ¹	👤👤👤👤 👤👤 (BM) ¹
Ibrutinib & Venetoclax (VISION, Phase-II) ²⁴	Ibr (2 mo.) -> Ibr+Ven (13 mo.) -> Ibr continuously, pts with PR/CR + uMRD randomized between Ibr-maintenance and observation with re-initiation of Ibr in case of a MRD conversion to positive	51 (of 230) (RR)	NR	NR	🦠🦠	👤👤	👤👤	👤👤👤👤 👤👤 (BM)
Obinutuzumab, Ibrutinib & Venetoclax (OSU, Phase-Ib) ²⁸	Obi (1 mo.) -> Ibr-G (1 mo.) -> Ibr/G/Ve (12 mo.)	12 (RR)	🦠🦠	👤👤	0	👤👤	👤👤	👤👤 (PB+BM)
Obinutuzumab, Ibrutinib & Venetoclax (OSU, Phase-II) ²⁹		50 (25 FL /25 RR)	🦠🦠	👤👤	NR	👤👤👤👤 👤👤👤👤	👤👤👤👤 👤👤👤👤	👤👤👤👤 👤👤👤👤 (PB+BM)
Acalabrutinib, Venetoclax & Obinutuzumab/Rituximab (OSU) ³²	Acala (1 mo.) -> Acala+mAb ⁴ (1 mo.) -> Acala/Ven/mAb ⁴ (5 mo.) -> Acala/Ven (8 mo.) -> Acala until PD.	24 (12 FL /12 RR)	NR	8% (FL) 50% (RR)	NR	100% (FL) 92% (RR)	50%	75% (FL) 67% (RR) (PB+BM)
(Bendamustine), Acalabrutinib, Venetoclax & Obinutuzumab (DCLLSG CLL2-BAAG)	[Bendamustine (2 mo., optional)] -> Obi (1 mo.) -> Acala/Obi (1 mo.) -> Acala/Ven/Obi (12-30 mo. depending on MRD).	45 (RR)	22%	20%	11%	97%	18% ⁵	76% (PB) ⁶ 16% (BM) ⁶

Pas de données matures de PFS/OS...

Combos BTKi+Bcl-2i : étude de phase 2 H0141 VISION (1)

Schéma de l'étude



1^{ère} analyse au dernier patient à M27 : SSP à 98 % bras STOP, objectif principal atteint

Ici analyse avec un suivi médian de 50,8 mois

225 patients, 153 MRD positive (66 %) sous ibrutinib, 24 MRD négative sous ibrutinib,

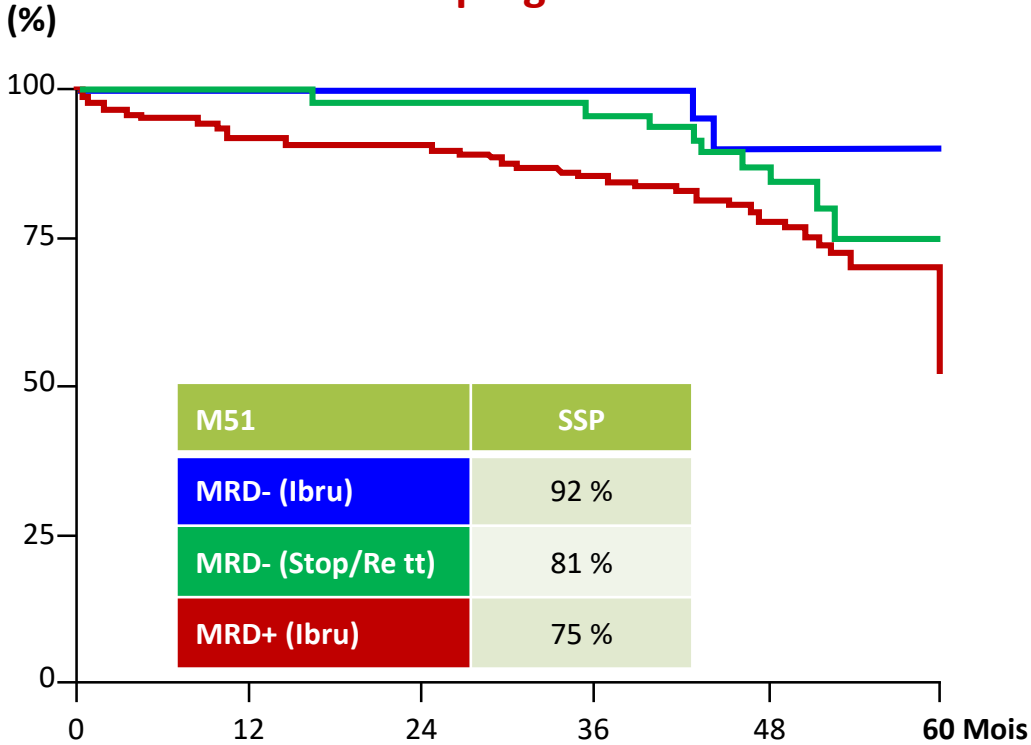
48 MRD négative reprise traitement si évènement

Age médian : 68 ans, IGVH NM 64 %, **del(17p)/mut TP53 : 24 %**, médiane CIRS 2

Combos BTKi+Bcl-2i :étude de phase 2 H0141

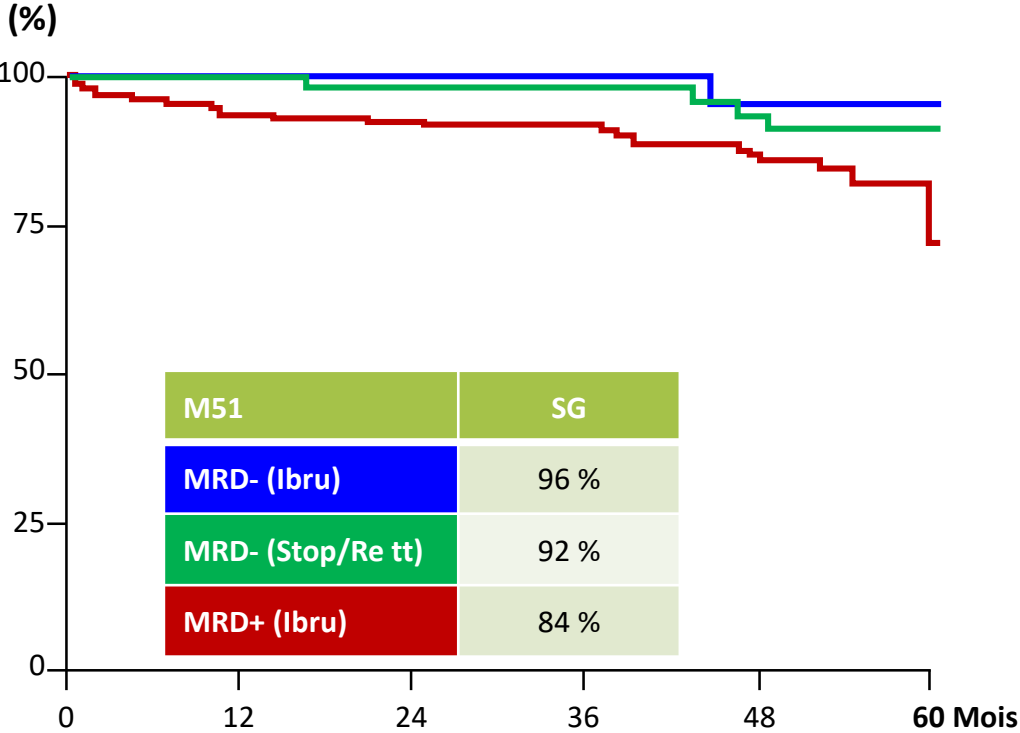
VISION (2)

Survie sans progression



Patients à risque	0	12	24	36	48	60 Mois
MRD- (Ibru)	24	24	24	24	17	1
MRD- (Stop/Re tt)	48	48	47	46	33	3
MRD+ (Ibru)	153	139	135	127	87	3

Survie globale



Patients à risque	0	12	24	36	48	60 Mois
MRD- (Ibru)	24	24	24	24	18	1
MRD- (Stop/Re tt)	48	48	47	47	35	3
MRD+ (Ibru)	153	140	137	134	97	4

Quel(s) traitement(s) pour les patients avec altération de TP53/del17p?

Conclusions

- Les altérations de la voie p53 restent un paramètre influant la PFS/OS en 1L et en R/R
- Les thérapies en continu semblent plus intéressantes que les durées fixes (moins toxiques++)
 - Etude CLL16: Ven-Obi versus Ven-Obi-Acala
 - Etude FiLO-LLC: pirtovene-Epcoritamab
- Les iBTKc de 2G et les iBTKnc apportent une amélioration par rapport à l'ibrutinib
 - Différences de safety à confirmer sur de vraies études comparatives si possible double-aveugle

