

Recommandations de prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique

Actualisation des algorithmes de traitement

- NOV 2021 -

Algorithme de traitement de 1 ^{re} ligne (<i>actualisé</i>)	p. 2
Algorithme de traitement des rechutes (<i>actualisé</i>)	p. 3
Texte explicatif	p. 4-6

HemaSphere
Powered by EHA



Guideline Article - Expert opinion

OPEN ACCESS

Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO)

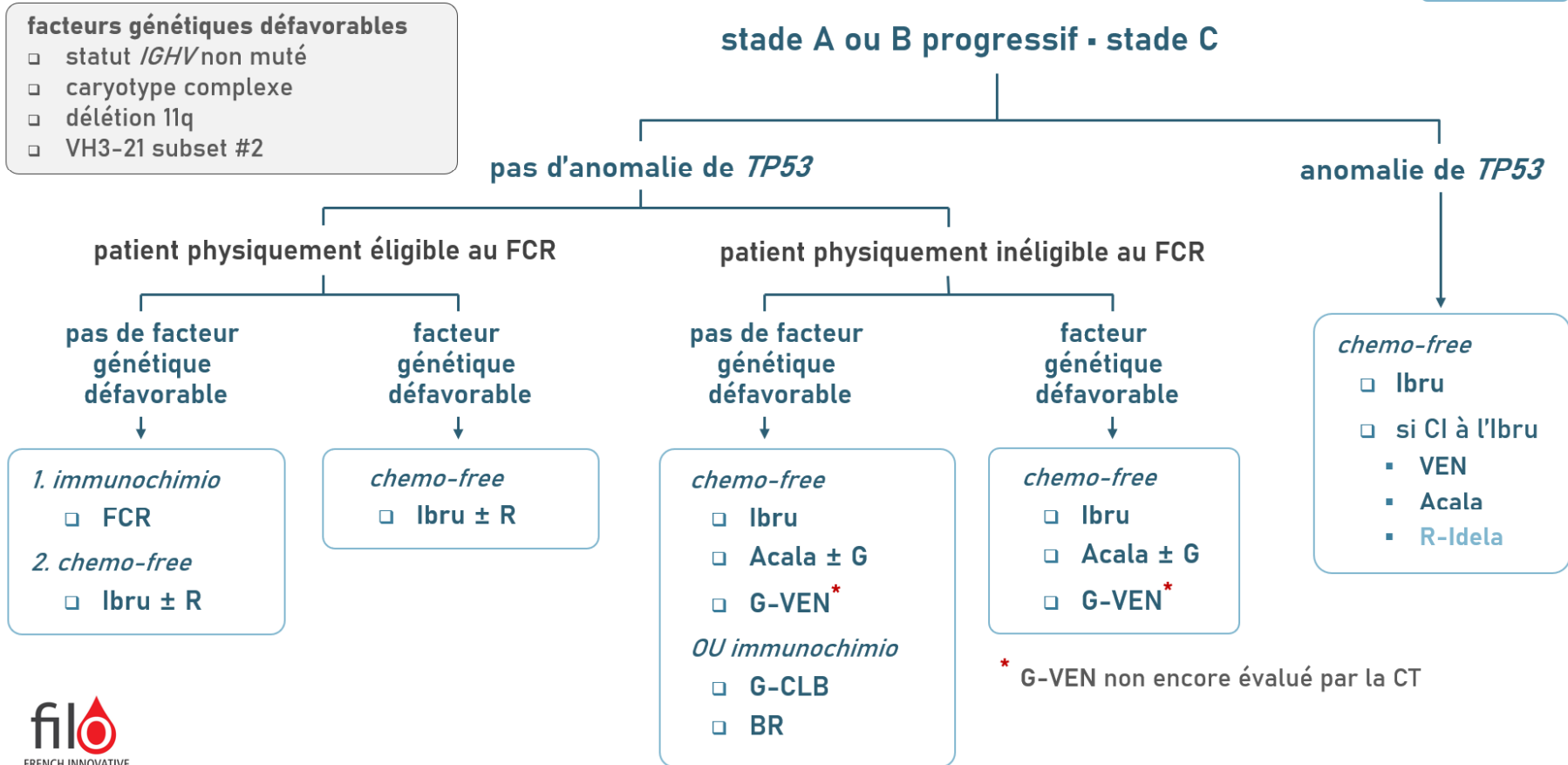
Anne Quinquenel^{1,2}, Thérèse Aurran-Schleinitz³, Aline Clavert⁴, Florence Cymbalista^{5,6,7}, Caroline Dartigeas⁸, Frédéric Davi⁹, Sophie de Guibert¹⁰, Alain Delmer^{1,2}, Marie-Sarah Dilhuydy¹¹, Pierre Feugier¹², Luc-Matthieu Fornecker^{13,14}, David Ghez¹⁵, Romain Guieze¹⁶, Kamel Laribi¹⁷, Véronique Leblond⁹, Stéphane Leprêtre¹⁸, Rémi Letestu^{5,6,7}, Vincent Lévy^{5,7}, Florence Nguyen-Khac⁹, Anne-Sophie Michallet¹⁹, Cécile Tomowiak²⁰, Olivier Tournilhac¹⁶, Loïc Ysebaert²¹, Xavier Troussard²², on the behalf of the FILO-LLC Group

Hemasphere 2020 Sep 23;4(5):e473

doi: 10.1097/HS9.0000000000000473

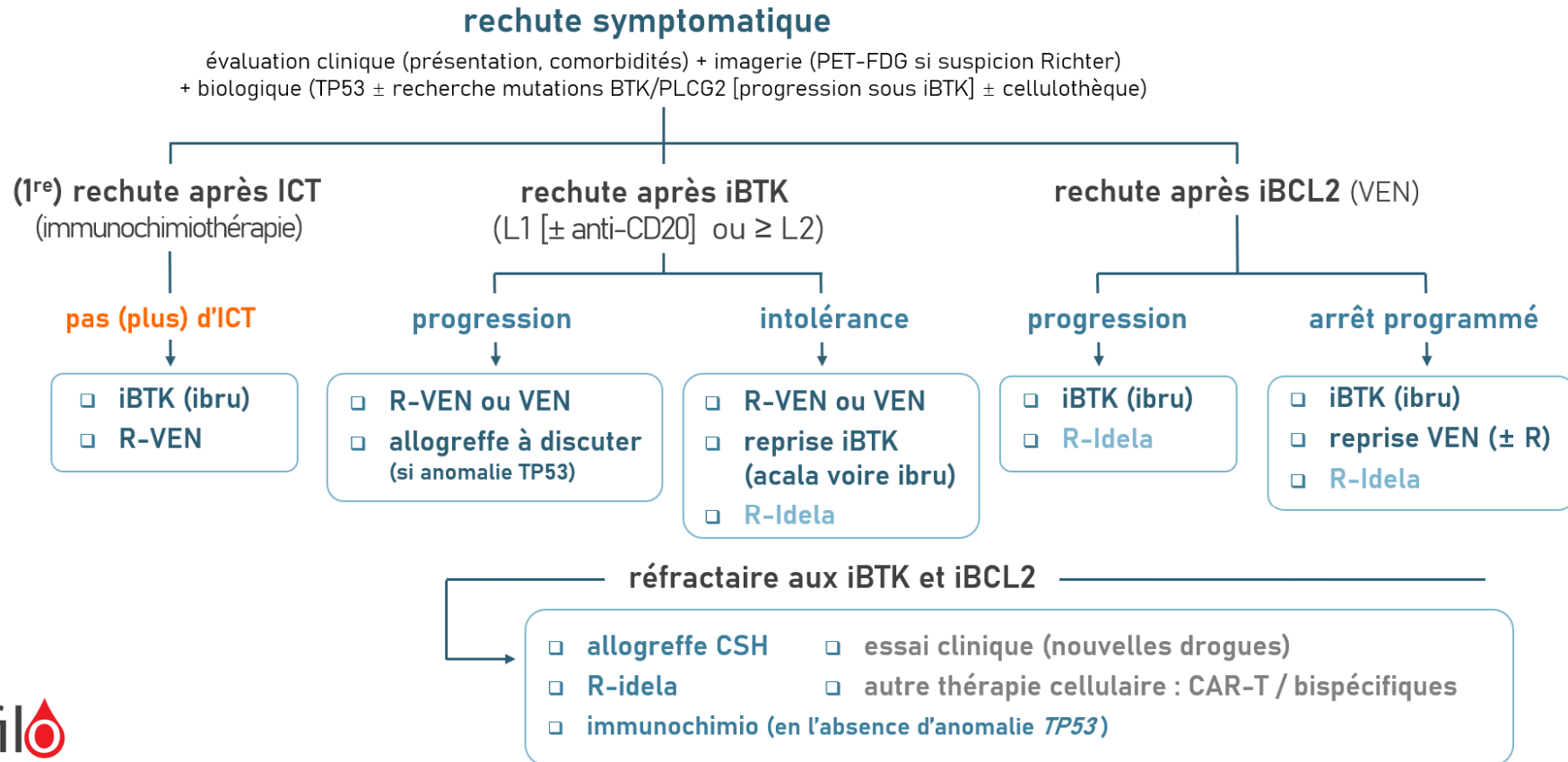
LLC | algorithme de traitement de 1^{re} ligne

NOV 2021



LLC | algorithme de traitement des rechutes

NOV 2021



ALGORITHMES DE TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

ACTUALISATION DE NOVEMBRE 2021

Il n'y a qu'un an que les recommandations du groupe FILO-LLC ont été publiées, mais plusieurs évolutions, notamment sur le plan réglementaire, ont conduit le groupe à mettre à jour les algorithmes de traitement. Les recommandations concernant le diagnostic, les indications de traitement, le bilan pré-thérapeutique ainsi que la prise en charge des complications demeurent inchangées.

1. Traitement de première ligne

1.1 Evolutions réglementaires

Du fait de l'obtention en novembre 2020¹ du remboursement de l'ibrutinib chez les patients âgés de plus de 65 ans (selon les données de l'essai ALLIANCE²) puis en août 2021³ de celui de l'association ibrutinib + rituximab chez les patients éligibles à un traitement par FCR (selon les données de l'étude E1912⁴), tout patient est éligible à un traitement à base d'ibrutinib.

De plus, l'acalabrutinib, inhibiteur de BTK de 2^e génération, plus spécifique, a obtenu en mai 2021 une ASMR5 en 1^{re} ligne chez les patients non éligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose (âge > 65 ans ou comorbidités, selon les données de l'essai ELEVATE-TN⁵) et en rechute en cas d'anomalie de *TP53*. Il peut être utilisé en monothérapie ou en association à l'obinutuzumab et est actuellement disponible en première ligne dans le cadre d'un dispositif post-ATU chez les patients inéligibles à un traitement par fludarabine à pleine dose et sans anomalie de *TP53*.

Enfin, l'association G-VEN⁶, bien qu'ayant obtenu une AMM européenne, n'a pas encore été évaluée par la commission de transparence et n'est pas remboursée.

1.2 Définition de l'éligibilité à un traitement par FCR

Les critères d'éligibilité à un traitement par FCR (ainsi que de non éligibilité) ne sont pas strictement consensuels et ils varient en fonction des essais thérapeutiques. Sont généralement pris en compte les comorbidités (CIRS < 6), le débit de filtration glomérulaire (de 40 à 70 ml/min), et de façon inconstante des critères d'âge. Ces différences se répercutent sur les autorisations de mise sur le marché et les remboursements et peuvent parfois prêter à confusion. Il a donc été choisi pour ces algorithmes de se fonder sur le jugement du clinicien pour définir l'éligibilité à un traitement par FCR. Si le patient est jugé physiquement éligible au FCR, il reste ensuite à définir si cette ICT représente le meilleur choix de traitement.

1.3 Définitions des facteurs génétiques défavorables

Chez les patients ayant un statut *IGHV* non muté (*IGHV*-NM), et ce quelles que soient les combinaisons d'immuno-chimiothérapie (ICT) utilisés en 1^{re} ligne, les iBTK donnent des meilleurs résultats en terme de survie sans progression (SSP) et représentent donc le traitement de référence.

En plus du statut mutationnel *IGHV*, d'autres facteurs génétiques systématiquement recherchés en routine doivent influencer le choix de traitement. Ainsi, la présence d'un caryotype complexe, d'une

¹ joe_20201120_0281_0061 (arrêté du 17 novembre 2020)

² Woyach JA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med.* 2018 Dec 27;379(26):2517–28

³ joe_20210826_0198_0018 (arrêté du 20 août 2021)

⁴ Shanafelt TD et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2019 01;381(5):432–43

⁵ Sharman JP et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020 Apr 18;395(10232):1278–91

⁶ Fischer K et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019 Jun 6;380(23):2225–36

délétion 11q, ou l'utilisation d'un VH3-21 subset #2 doit conduire à préférer un traitement chemo-free à une ICT, même en cas de statut *IGHV* muté (*IGHV-M*).

1.4 Patients physiquement éligibles au FCR

Chez les patients ayant un statut *IGHV-NM* ou des facteurs génétiques défavorables, les données de l'essai E1912 montrent un net bénéfice à l'association RI⁷, et un traitement chemo-free avec ibrutinib doit donc être privilégié. Cependant, l'intérêt de l'addition du rituximab à l'ibrutinib n'est clairement pas démontré et un traitement par ibrutinib en monothérapie peut sembler licite, même s'il ne correspond pas strictement aux critères règlementaires. En effet, dans l'essai ALLIANCE, certes dédié aux patients de plus de 65 ans, si les deux bras de traitement comportant de l'ibrutinib étaient supérieurs en terme de SSP à une ICT par BR, l'ajout de rituximab n'apportait aucune supériorité par rapport à l'ibrutinib utilisé en monothérapie⁸.

En revanche, chez les patients avec un statut *IGHV-M*, dans l'essai E1912, il n'existe pas de différence de SSP entre un traitement par FCR ou un traitement par RI. Ainsi, chez ces patients, les deux stratégies peuvent être utilisées. Les données à long terme issues de l'essai CLL8⁹ et du MDACC¹⁰ démontrant des SSP très prolongées après FCR chez les patients avec statut *IGHV-M* et sans autre anomalie défavorable, nous amènent néanmoins à privilégier l'ICT (FCR en l'occurrence).

1.5 Patients physiquement inéligibles au FCR

De même que chez les patients éligibles au FCR, les résultats des iBTK sont clairement supérieurs chez les patients avec un statut *IGHV-NM* ou des facteurs génétiques défavorables et les traitements chemo-free constituent donc la référence. En revanche, d'après les données d'analyse de sous-groupes et même si elles doivent être considérées avec réserve, les résultats de l'ICT ne semblent pas clairement inférieurs chez les patients avec un statut *IGHV-M* sans critère génétique favorable, et les deux options peuvent être utilisées, sans qu'il soit possible d'en favoriser une par rapport à l'autre.

L'arrivée de l'acalabrutinib dans cette population pose la question du choix de l'iBTK en 1^{re} ligne. L'acalabrutinib est un inhibiteur de BTK de 2^e génération plus spécifique, qui a été conçu pour limiter les effets indésirables. L'acalabrutinib semble associé à une moindre toxicité cardiovasculaire (HTA et fibrillation atriale) que l'ibrutinib, comme démontré dans l'étude ELEVATE R/R qui a comparé directement l'acalabrutinib et l'ibrutinib chez des patients atteints de LLC de haut risque (car délétion 17p ou délétion 11q) en rechute¹¹. Les douleurs musculo-squelettiques semblent également moins fréquentes sous acalabrutinib. L'efficacité de ces deux iBTK est en revanche identique dans cet essai mené chez des patients en rechute. La deuxième interrogation concerne l'intérêt de l'association de l'obinutuzumab à l'acalabrutinib. Il n'est à ce jour pas démontré et l'essai ELEVATE-TN¹² ne permettra pas de répondre formellement à cette question.

Enfin, une fois qu'elle aura pu obtenir un remboursement, l'association de venetoclax et d'obinutuzumab avec un traitement de durée fixe, viendra probablement modifier la stratégie chez une partie de ces patients, compte-tenu de ses résultats très intéressants chez les sujets *IGHV-NM* mais aussi *IGHV-M*¹³.

⁷ Shanafelt TD et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2019 01;381(5):432–43

⁸ Woyach JA et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2517–28

⁹ Fischer K et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208–15

¹⁰ Thompson PA et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in *IGHV*-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):303–9

¹¹ Byrd JC et al. Acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia: results of the first randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2021 Nov 1;39(31):3441–52

¹² Sharman JP et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 18;395(10232):1278–91

¹³ Al-Sawaf O et al. Minimal residual disease dynamics after venetoclax-obinutuzumab treatment: extended off-treatment follow-up from the randomized CLL14 study. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 28;JCO2101181

2. Traitement de la rechute

2.1 Evolutions réglementaires

En rechute, la principale évolution réglementaire concerne l'acalabrutinib, actuellement disponible dans le cadre du dispositif post-ATU chez les patients intolérants ou inéligibles à un traitement par ibrutinib. L'acalabrutinib a également obtenu récemment une ASMR5 chez les patients en rechute et sans anomalie de *TP53*.

2.2 Principales évolutions en rechute

Tout d'abord, pas d'évolution chez les patients en première rechute après ICT : deux options sont possibles, à savoir l'ibrutinib en monothérapie jusqu'à progression¹⁴ ou une association R-venetoclax pour une durée fixe de 2 ans selon les données de l'essai MURANO¹⁵.

Chez les patients en rechute après un iBTK, deux situations doivent être distinguées. Tout d'abord, en cas de progression sous traitement, l'option de choix est clairement le changement de classe thérapeutique et donc la prescription de venetoclax, en association ou non au rituximab. En revanche, en cas de progression après un arrêt pour toxicité, la reprise d'un iBTK peut être envisagée en fonction du type et de la gravité de l'effet indésirable responsable de l'arrêt. Ainsi, selon les données d'une étude de phase 2, l'utilisation de l'acalabrutinib chez les patients intolérants à l'ibrutinib semble être une option intéressante, du fait de l'absence de récurrence des effets indésirables chez plus de 70% des patients¹⁶. Néanmoins, si le patient a été exposé à un premier iBTK pendant une durée prolongée, la recherche de mutations de *BTK* et de *PLCG2* semble indispensable avant la reprise ou un changement d'iBTK.

Autre cas de figure dans l'algorithme des rechutes, la rechute post-venetoclax sans exposition préalable à un iBTK. Il est en effet possible d'utiliser l'association R-VEN dès la première rechute après ICT pour une durée fixe de 2 ans. Une des principales réticences vis à vis de cette stratégie (ICT → R-VEN → iBTK) était l'absence de données sur l'utilisation de l'ibrutinib après le venetoclax. L'efficacité des iBTK dans ce contexte est maintenant documentée^{17,18}. La possibilité d'une reprise du venetoclax à distance d'un arrêt programmé semble également intéressante chez les patients longs répondeurs, mais dans cette situation, l'intérêt d'une recherche de mutations de *BCL2*, si elle est réalisable, peut se discuter.

Enfin, chez les patients doubles réfractaires aux iBTK et au venetoclax, l'inclusion dans un essai clinique permettant l'accès à de nouvelles molécules doit être privilégié, et une allogreffe discutée si le patient y est éligible¹⁹. La possibilité d'un traitement par immunochimiothérapie dans cette situation particulière doit être discutée mais uniquement en l'absence d'anomalie de *TP53*. L'utilisation des cellules CAR-T, non encore possible dans la LLC en France, représentera peut-être une option intéressante pour ces patients dans un futur proche.

¹⁴ Burger JA et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020 Mar;34(3):787-98

¹⁵ Kater AP et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4042-54

¹⁶ Awan FT et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Advances*. 2019 May 14;3(9):1553-62

¹⁷ Lin VS et al. BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood*. 2020 Jun 18;135(25):2266-70

¹⁸ Mato AR et al. Assessment of the efficacy of therapies following venetoclax discontinuation in CLL reveals BTK inhibition as an effective strategy. *Clin Cancer Res*. 2020 Jul 15;26(14):3589-96

¹⁹ Kim HT et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after prior targeted therapy for high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 2020 Sep 8;4(17):4113-23