

# LLC & ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

K. BOUABDALLAH  
CHU BORDEAUX

*Société Algérienne d'Hématologie et Transfusion Sanguine  
Constantine – Novembre 2017*

1

# PLAN

- Traitements de 1<sup>ère</sup> ligne
  - Patients “fits”
  - Patients âgés et/ou “unfits”
- Traitements de la rechute
  - Patients “fits”
  - Patients âgés et/ou “unfits”
- Traitement des patients avec pronostic défavorable

# Paramètres influençant la décision de traitement

- Critères IWCLL de mise en traitement
  - LLC stade C et stades A/B avec maladie active
- Paramètres liés au patient
  - Âge (âge médian entre 70 et 75 ans)
  - Fonction rénale
  - Comorbidités selon le score CIRS (Cumulative Illness Rating Scale)
    - Au-delà de 75 ans, 5% sans comorbidités et 40% avec au moins 5 comorbidités
- Paramètres liés à la LLC
  - Présence d'une anomalie de la voie p53 (1<sup>ère</sup> ligne)
    - Délétion 17p par FISH et/ou
    - Mutation TP53 par NGS (technique réservée à certains labos)

1ère



26/10/2017

# Qu'est-ce qu'un sujet fit

- Âge
  - Jusqu'à 65 ans (au-delà se discute au cas par cas)
- Rein
  - Fonction rénale normale (DFG > 60 ml/mn)
- Comorbidités
  - CIRS  $\leq$  6

# FCR

## Traitement de référence de 1<sup>ère</sup> ligne pour les sujets fit

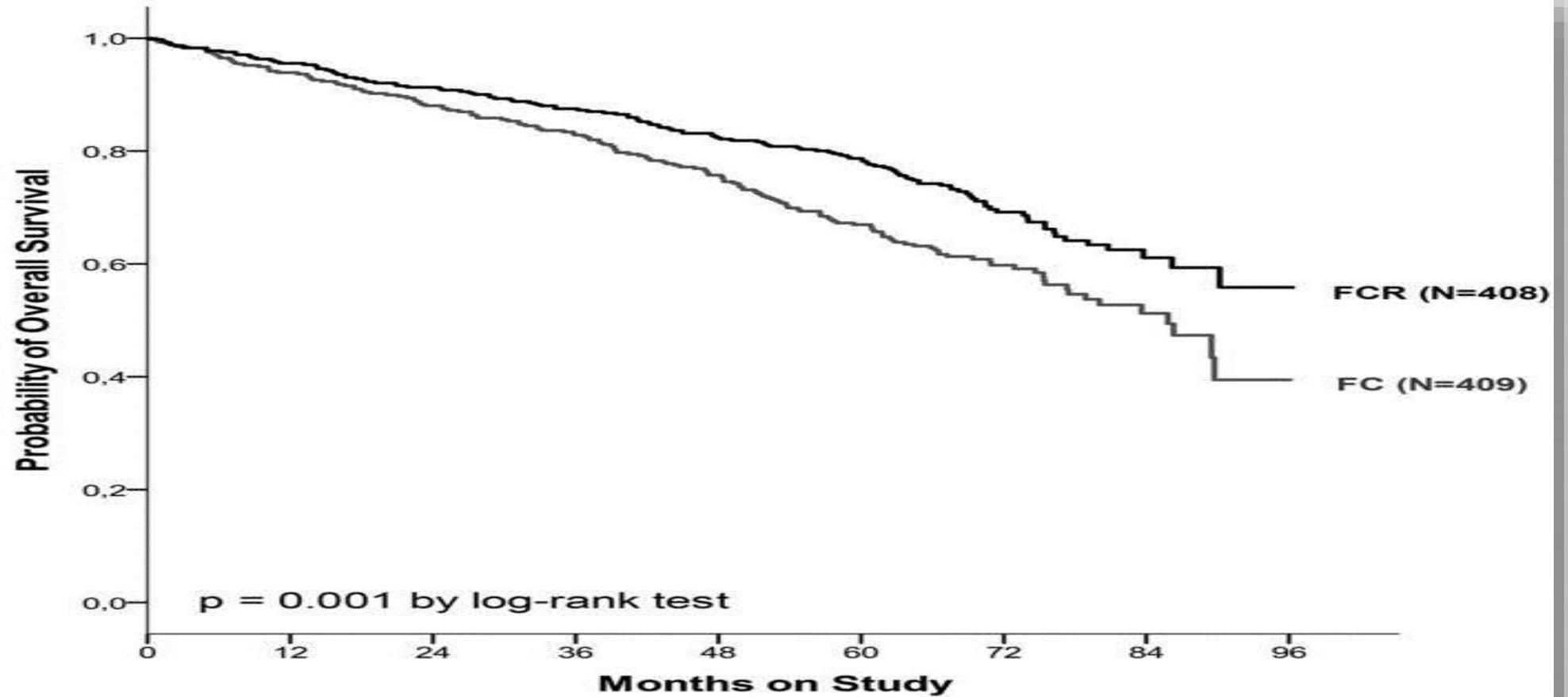
	<b>MDACC (Houston) <sup>(1)</sup></b> n = 300   57 ans [17-86]	<b>CLL8 (GCLLSG) <sup>(2)</sup></b> n = 408   61 ans [30-80]	<b>CLL10 (GCLLSG) <sup>(3)</sup></b> n = 282   62 ans [33-81]
Réponse globale (ORR)	95%	90%	95.4%
Réponse complète (CR)	72%	44%	35.1% (CR + CRi 39.7%)
Suivi médian	12.8 ans	5.9 ans	37.1 mois
PFS (médiane)	6.4 ans [30.9% à 12.8 ans]	56.8 mois	55.2 mois
Survie globale	médiane 12.7 ans 77% à 6 ans	médiane non atteinte 78.7% à 5 ans ≈ 55% à 8 ans	90.6% à 3 ans
MRD -ve (fin de traitement )			
sang (CMF)	-	90/143 (63%)	137/282 (49%)
moelle (PCR [MDACC]   CMF)	106/246 (43.1%)	45/102 (44%)	75/282 (27%)
	<b>Phase 2</b>	<b>FC-R Vs FC</b>	<b>FC-R Vs BR</b>

(1) Keating et al., JCO 2005 | Tam et al., Blood 2008 | Thompson et al., Blood 2016

(2) Hallek et al., Lancet 2010 | Bottcher et al., JCO 2012 | Fischer et al., Blood 2016

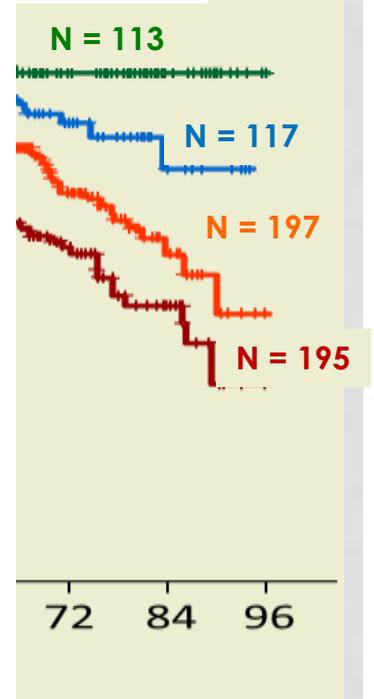
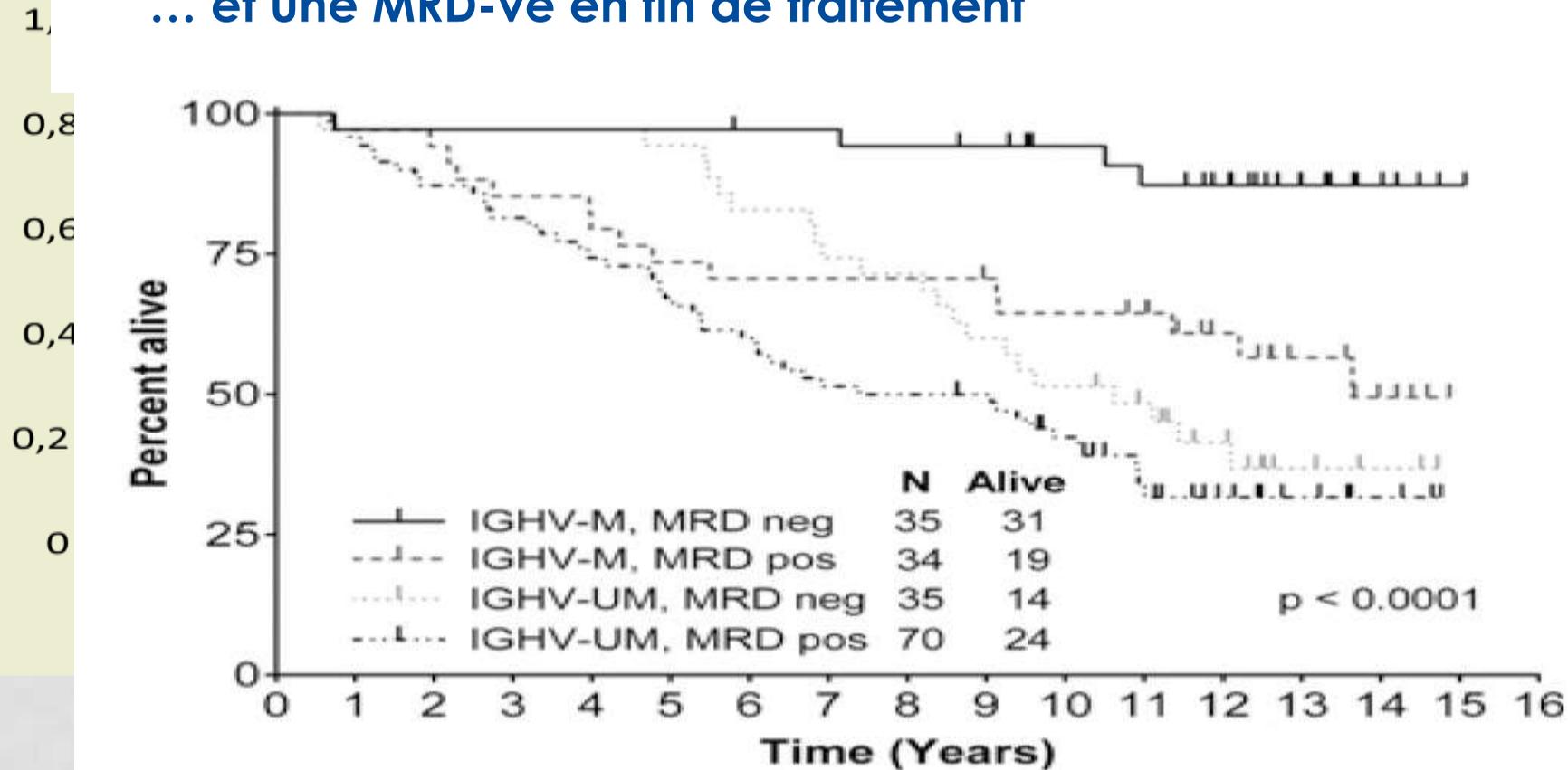
(3) Eichhorst et al., Lancet Oncology 2016

# FCR en 1<sup>ère</sup> ligne



# FCR : mêmes résultats pour tout le monde ?

... et une MRD-ve en fin de traitement



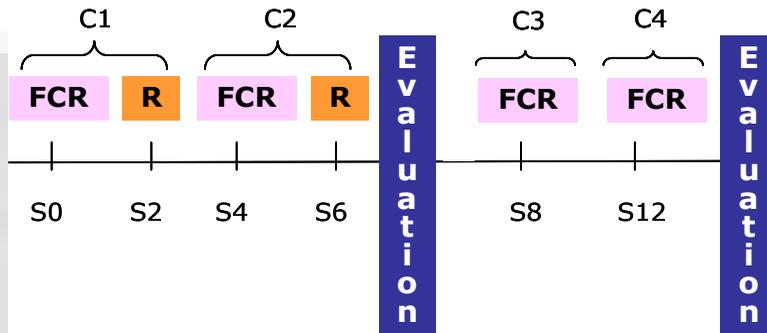
Série MDACC (n = 300) | recul médian 12.8 ans

Et pour les patients fits mais inéligibles au FCR ?

- FCR “light”
  - FCR x 4 (essai CLL-2007 SA)

# Population âgée mais « FIT » (CIRC < 6) : étude LLC 2007 SA

(interim results) n=194

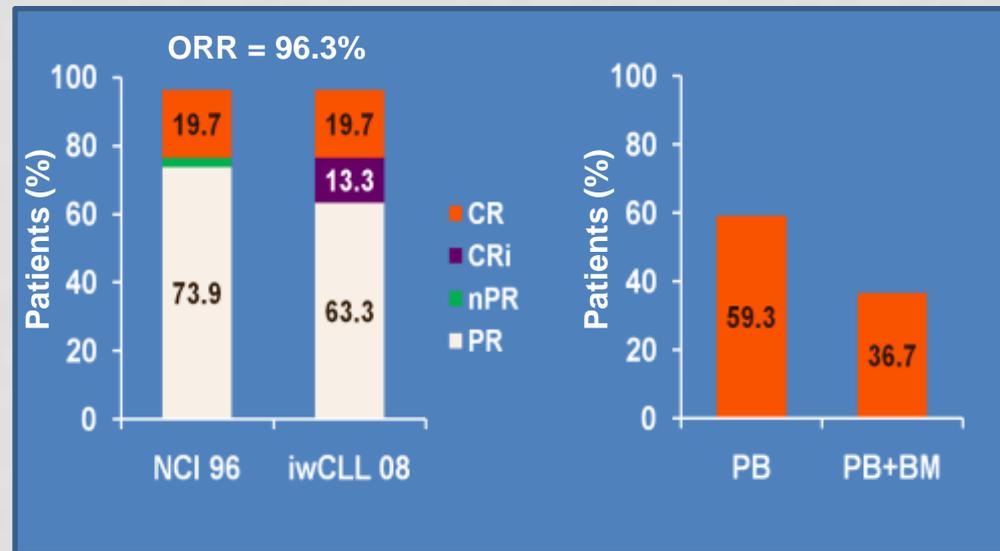


Age 71 (65-85)      50% > 75yo  
 CIRC score 2 (0-6)  
 Clearance 71 (31-129)

Treatment : 4 cycles of FCR + 2R (90%)  
 Dose reduction (60%) GCSF (30-50%)  
 Treatment withdrawal (9%)

Cytopenia	9
Infection	3
AIHA	2
Digestive toxicity	1
Myelodysplastic syndrome	1
Patient withdrawal	1
Progressive disease	1
Total	18

Grade 3-4 AE	FCR#1	FCR#2	FCR#3	FCR#4
Neutropenia	46%	50%	53%	46%
Thrombocytopenia	5%	4%	5%	7%
Infection	7%	4%	7%	7%



FU : 38.5 m  
 OS : 87.4% at 3 years



# 1<sup>ère</sup> ligne sujet âgé et/ou unfit



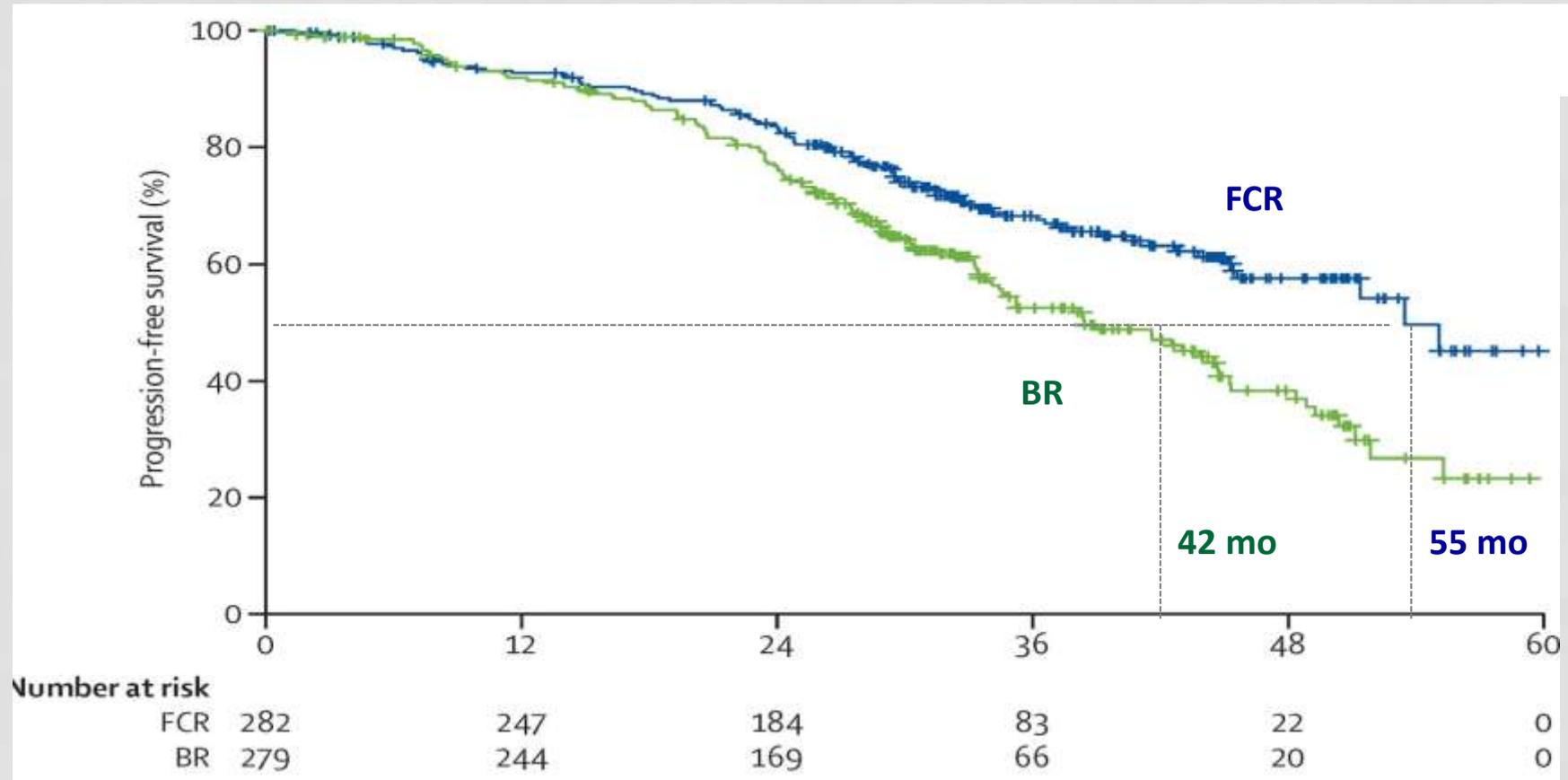
# 1<sup>ère</sup> ligne sujet âgé et/ou unfit

- FCR “light”
  - FCR x 4 (essai CLL-2007 SA)
- Bendamustine, une alternative ?
  - Essai CLL-10 (*Eichhorst et al., Lancet Oncology 2016*)
  - Essai Mabble (*Michallet AS, et al, IWCLL 2015*)

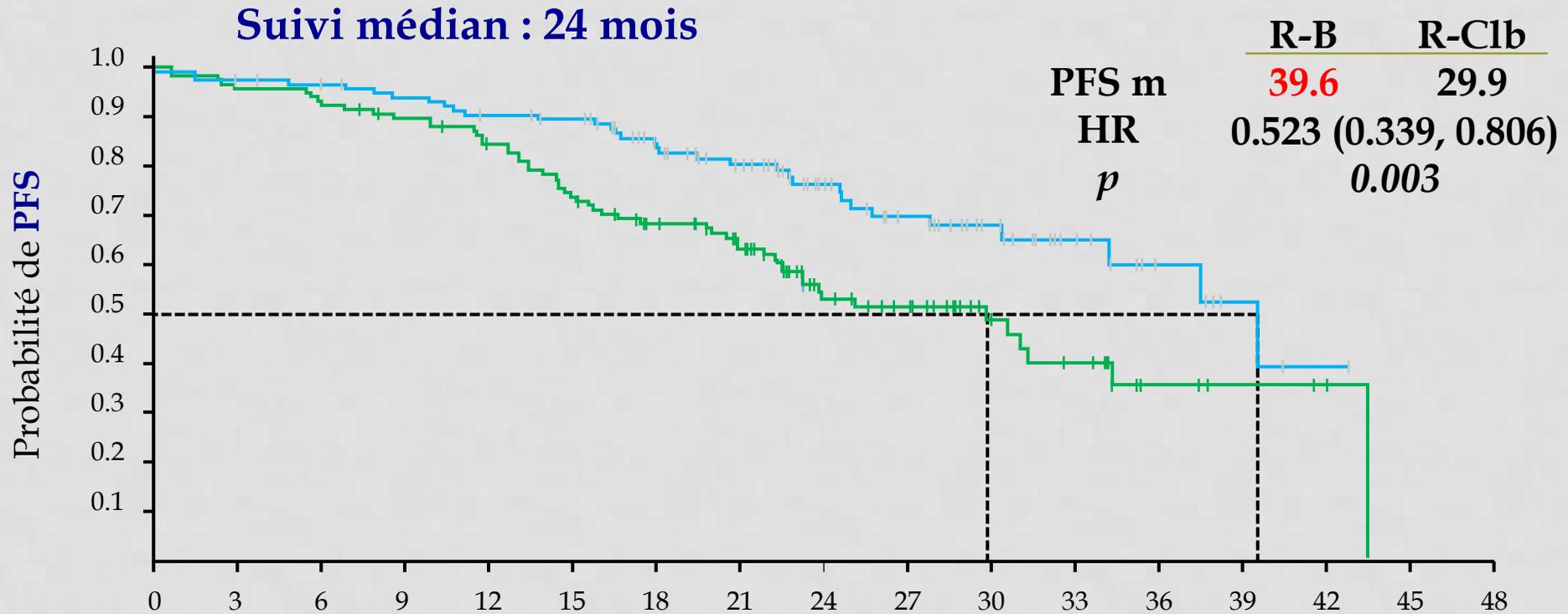
**BR** : une alternative au FCR (sujets « fits » de plus de 65 ans ?)

Analyse globale

Survie sans progression



# Etude **MABLE** : combat d'alkylants (**R-B vs R-Clb**)



Age médian 72 ans, CIRS 3 ("Fit/unFit")

El grade 3 : 75% dont **20% d'infections RB > RCh**

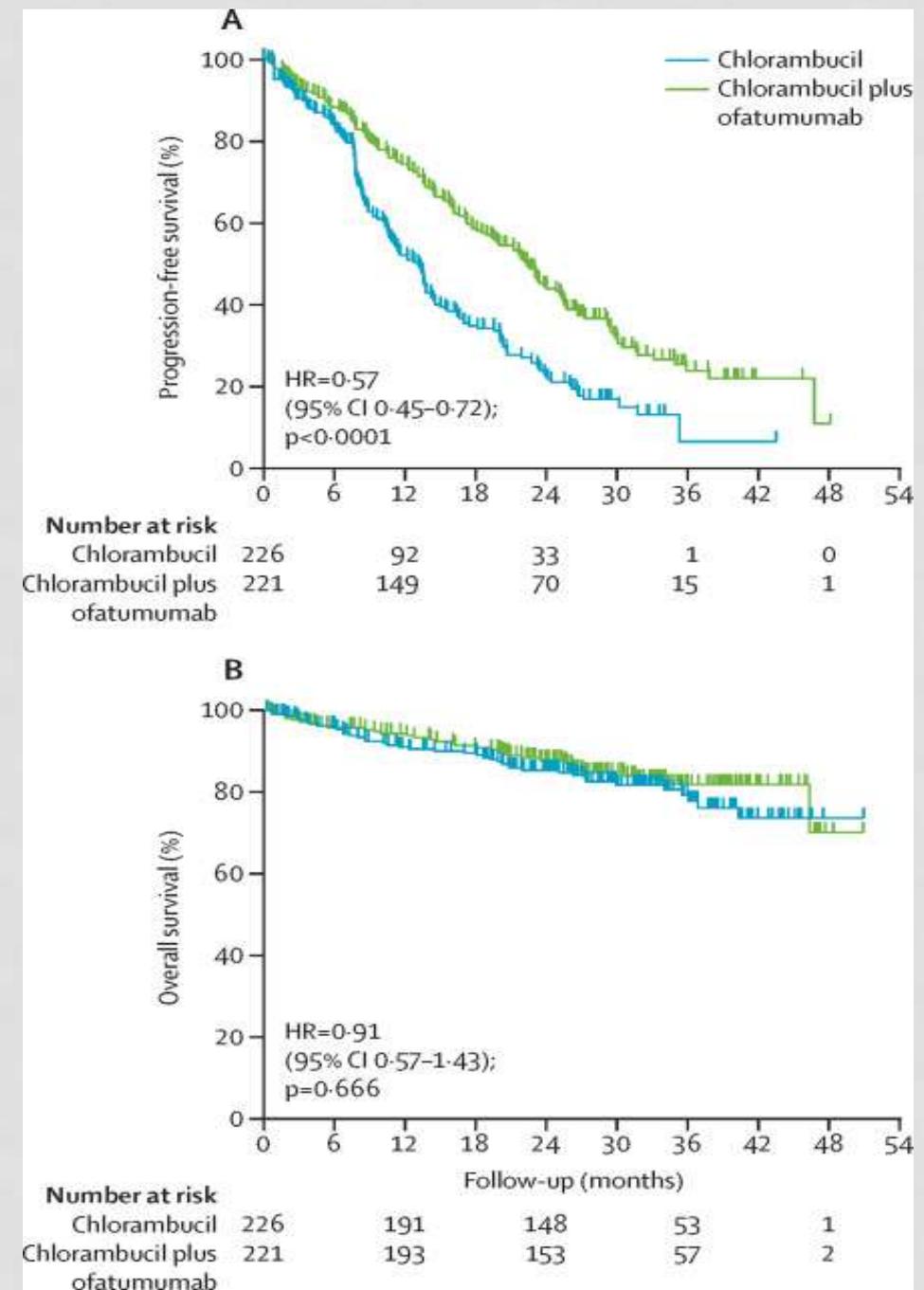
Pas de bénéfice de survie globale

# 1<sup>ère</sup> ligne sujet âgé et/ou unfit)

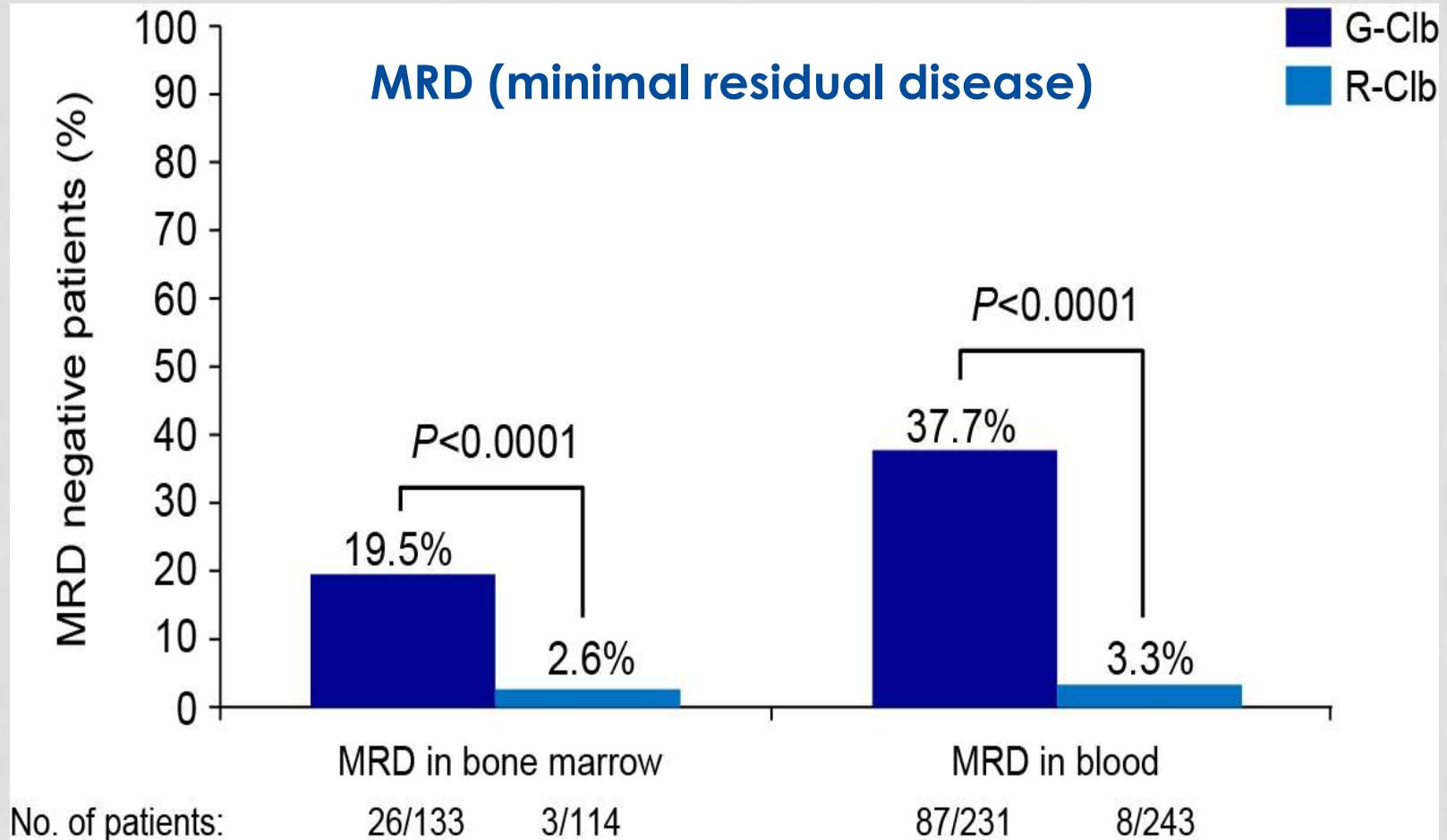
- Bendamustine, une alternative ?
  - Essai CLL-10 (*Eichhorst et al., Lancet Oncology 2016*)
  - Essai Mabble (*Michallet AS, et al, IWCLL 2015*)
- Chlorambucil + anti-CD20 ?
  - Essai Complément-1 (*Hillmen et al, Lancet 2015*)
  - Essai CLL-11 (*Goede, et al. NEJM 2014 / Leukemia 2015*)

## Étude COMPLEMENT-1 Chlor Vs Chlor + Ofatu

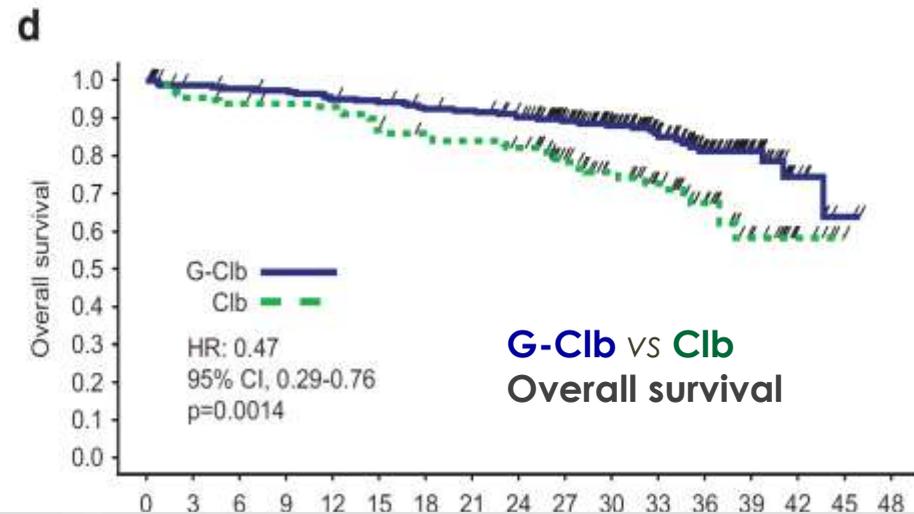
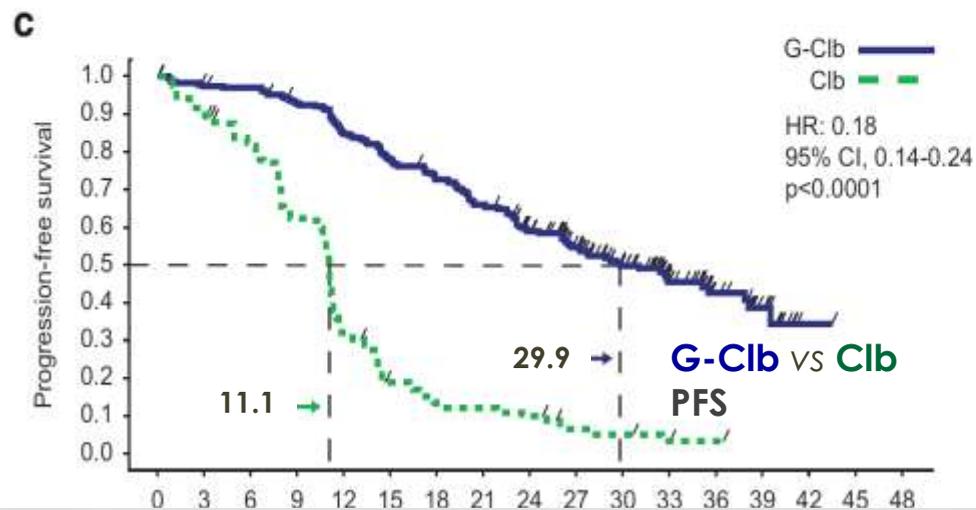
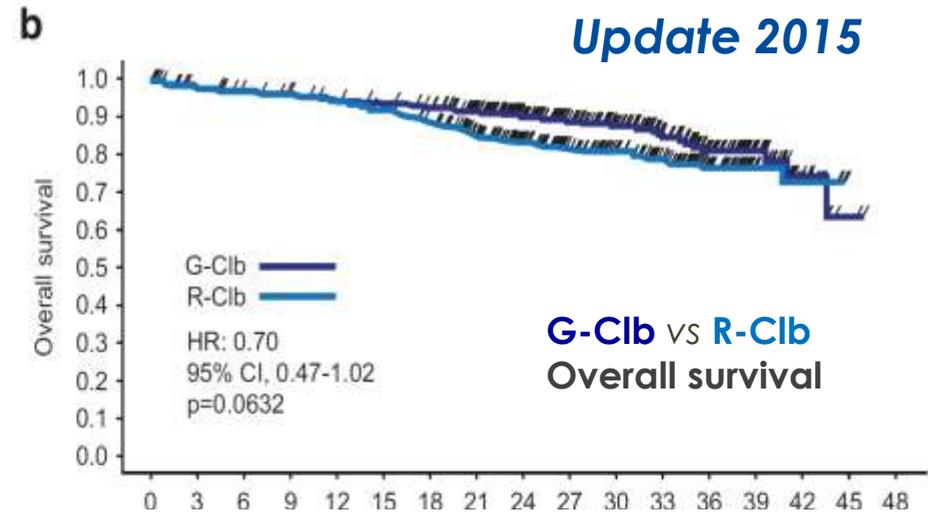
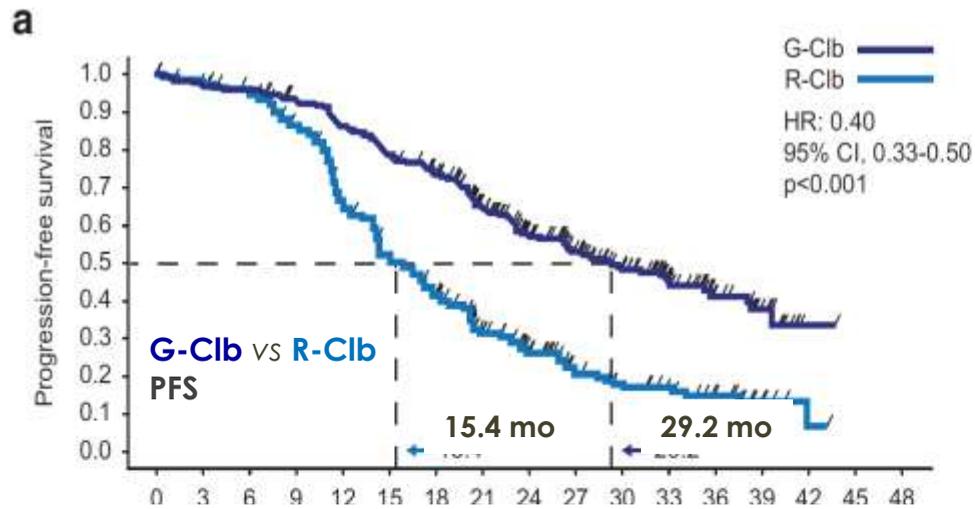
- n = 447
- FU med = 28,9 mois
- PFS (mo) = 22,4 Vs 13,1 ( $p < 0.0001$ )
- OS (3 ans) : 85% Vs 83% ( $p = 0,666$ )



# Essai CLL-11 | Clb +GA101 Vs Clb + Ritux



# Essai CLL-11 | Clb +GA101 Vs Clb + Ritux



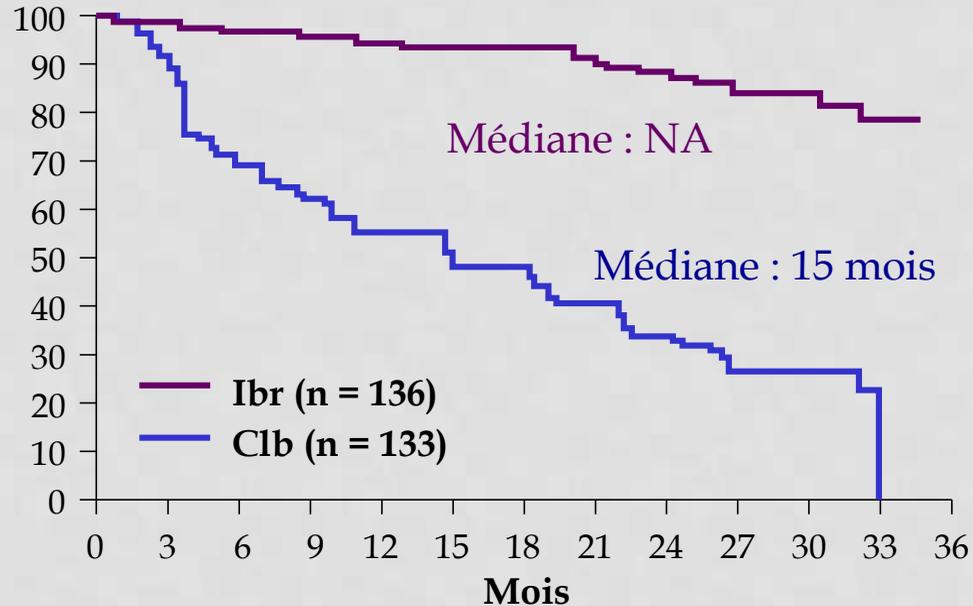
# 1<sup>ère</sup> ligne sujet âgé et/ou unfit)

- Bendamustine, une alternative ?
  - Essai CLL-10 (*Eichhorst et al., Lancet Oncology 2016*)
  - Essai Mabble (*Michallet AS, et al, IWCLL 2015*)
- Chlorambucil + anti-CD20 ?
  - Essai Complément-1 (*Hillmen et al, Lancet 2015*)
  - Essai CLL-11 (*Goede, et al. NEJM 2014 / Leukemia 2015*)
- BCRi (Ibrutinib)
  - Essai RESONATE - 2 (*Burger et al, NEJM 2015 / Barr et al, ASH 2016*)

## RESONATE 2 : Ibrutinib Vs Chlorambucil

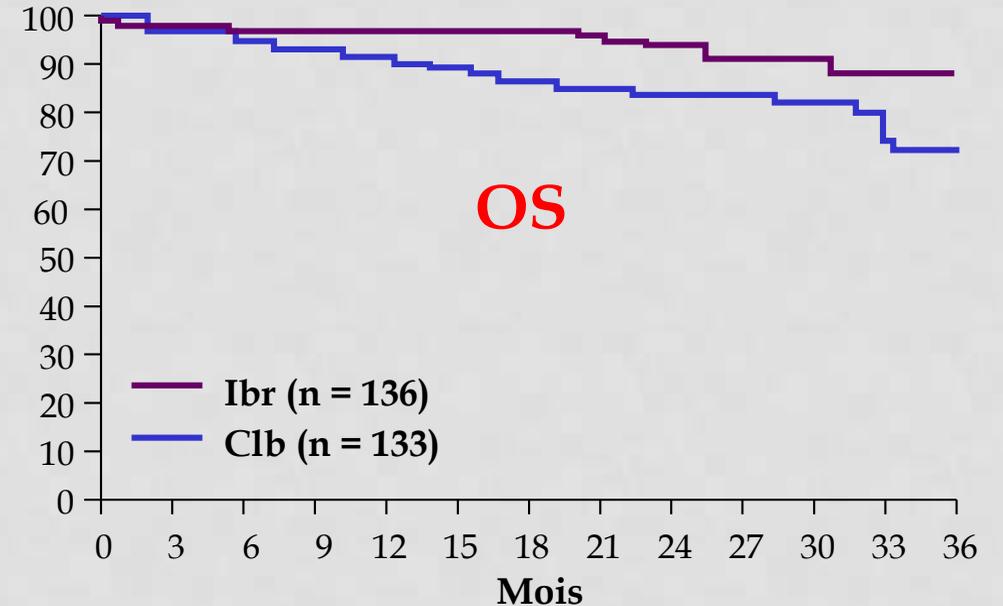
1 <sup>ère</sup> ligne, > 65 ans <u>exclusion del(17p)</u>	Ibrutinib 3 cp/j jusqu'à PD/tox (n = 136)	Chlorambucil (0,5 mg/kg J1 et J15) x 12 cycles (n = 133)
Âge moyen, années	73 (65-89)	72 (65-90)
ECOG ≥2 %	56	59
Rai III or IV, %	44	47
CIRS score > 6, %	31	33
Clairance créatinine < 60 ml/min, %	44	50
Del(11q), %	21	19
IGHV non muté, %	43	45
<b>Evaluation (median FU = 28,6 mo)</b>		
ORR	92%	36%
CR/CRI	18% (11% à 18 mois)	

## RESONATE 2 : Ibrutinib Vs Chlorambucil



Avantage en survie sans progression

**PFS**

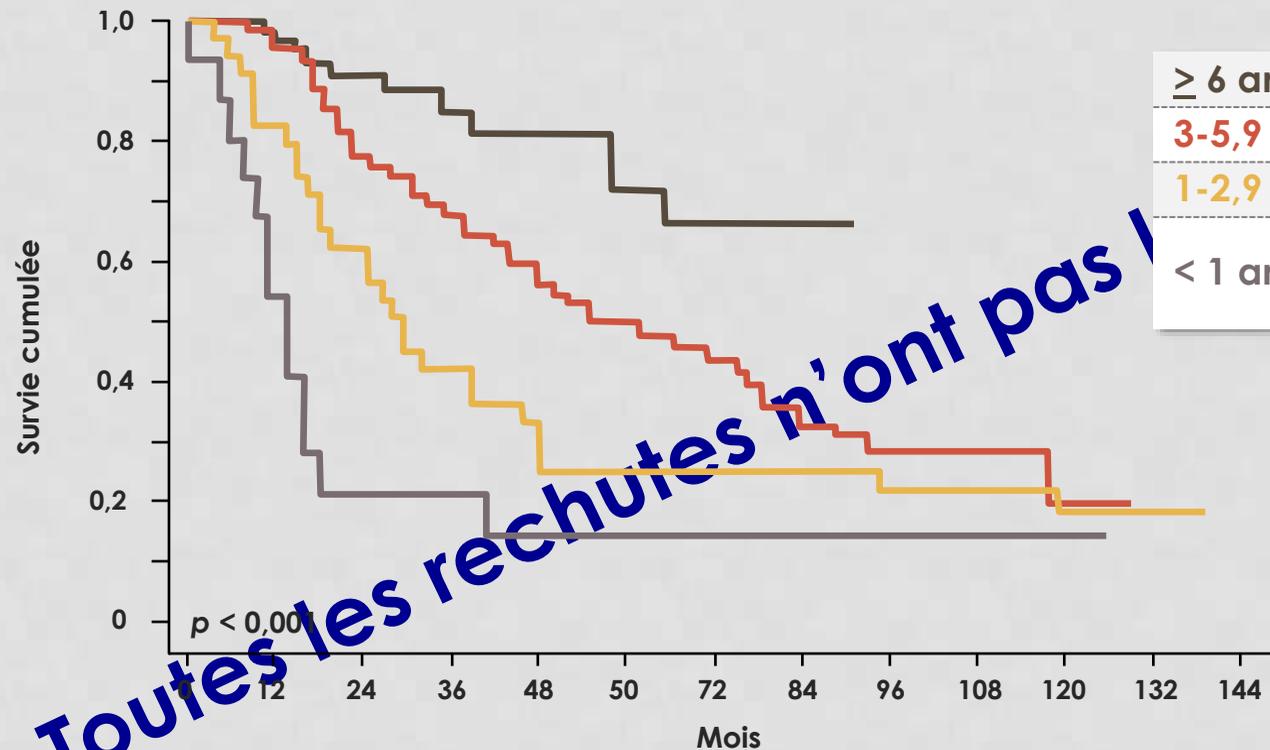


Avantage en survie globale +11% à 24 mois

**41% switch Clb > Ibru**

# RECHUTES – Sujets “fits”

## Pronostic fonction de la durée de la 1<sup>ère</sup> réponse



	n	OS
≥ 6 ans	46	5yr OS : 71%
3-5,9 ans	61	mOS : 54 mois
1-2,9 ans	34	mOS : 27 mois
< 1 an	15	mOS : 13 mois

- Suivi médian – 142 mois
- 156/300 patients progressifs
- Valeur pronostique forte en cas de rechute < 3 ans
- **Survie globale 52 mois**

Toutes les rechutes n'ont pas le bon pronostic !

Peu de rechutes sont de bon pronostic

# Sur quels critères choisir un traitement de rechute?

**Cytogénétique : acquisition anomalie voie p53**



**Délai de la rechute : précoce Vs tardive**



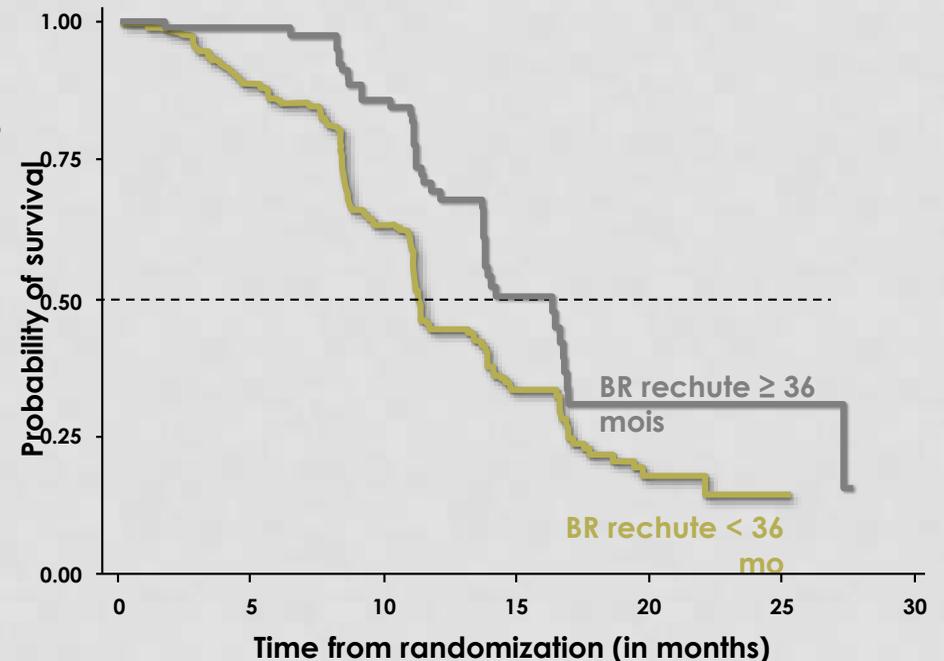
**Traitement 1<sup>ère</sup> ligne / fitness**

# Immunochimiothérapies en rechute

	N pts	Ph	Prior Lines	Del(17)	Fluda Ref.	Post « FCR »	ORR	RC	PFS/ EFS	OS
<b>FCR (REACH)</b> Robak JCO 2010	276	III	1	7%	0	0	61%	3%	27 mo	NR
<b>FCR (MDA)</b> Badoux, Blood 2011	284	II	1-2	20%	19%	0	74%	30%	21 mo	47 mo
<b>Benda R</b> Fischer, JCO, 2011	78	II	1-2	18%	22%	10%	59%	9%	15 mo	34 m
<b>Benda Ofa</b> Cortelezzi, Leukemia, 2014	47	II	1-2	18%	?	?	72%	17%	24 mo	NR
<b>BOMP (FILO)</b> De Guibert, 2017, soumis	55	II	1-2	35%	10%	91% (40%<2y)	76%	20%	18 mo	NR

# Bendamustine en 2<sup>ème</sup> ligne selon le délai de rechute

- Etude HELIOS (BR +/- I) :
  - 50% de 1<sup>ère</sup> rechutes
  - bras de référence est l'association RB
- Rechute < 36 mois
  - PFS = 11 mois
- Rechute > 36 mois
  - PFS = 15 mois
- PFS à 36 mois : **15 %**



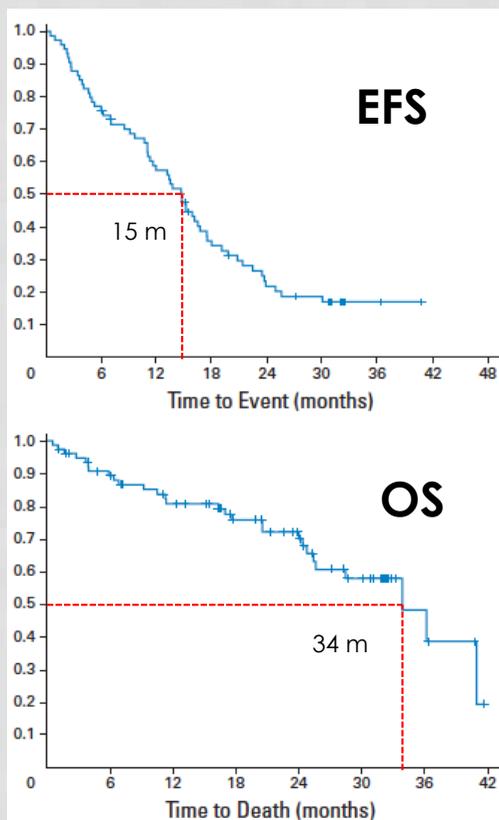
# BOMP : phase 2 pour les post-FCR

**BR**

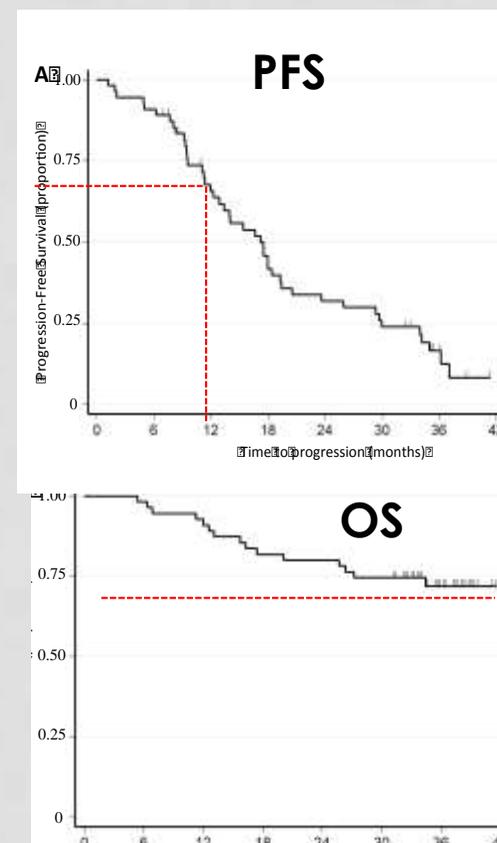
N	L	Del(17p)	Fdr Ref.	Post FCR	ORR	RC
78	1-2	18%	22%	10%	59%	9%

**BOMP (Benda Ofa HDMP)**

N	L	Del(17p/TP 53mut)	Fdr Ref.	Post FCR	ORR	RC
55	1-2	35%	10%	91%	76%	20%



Fischer, JCO, 2011

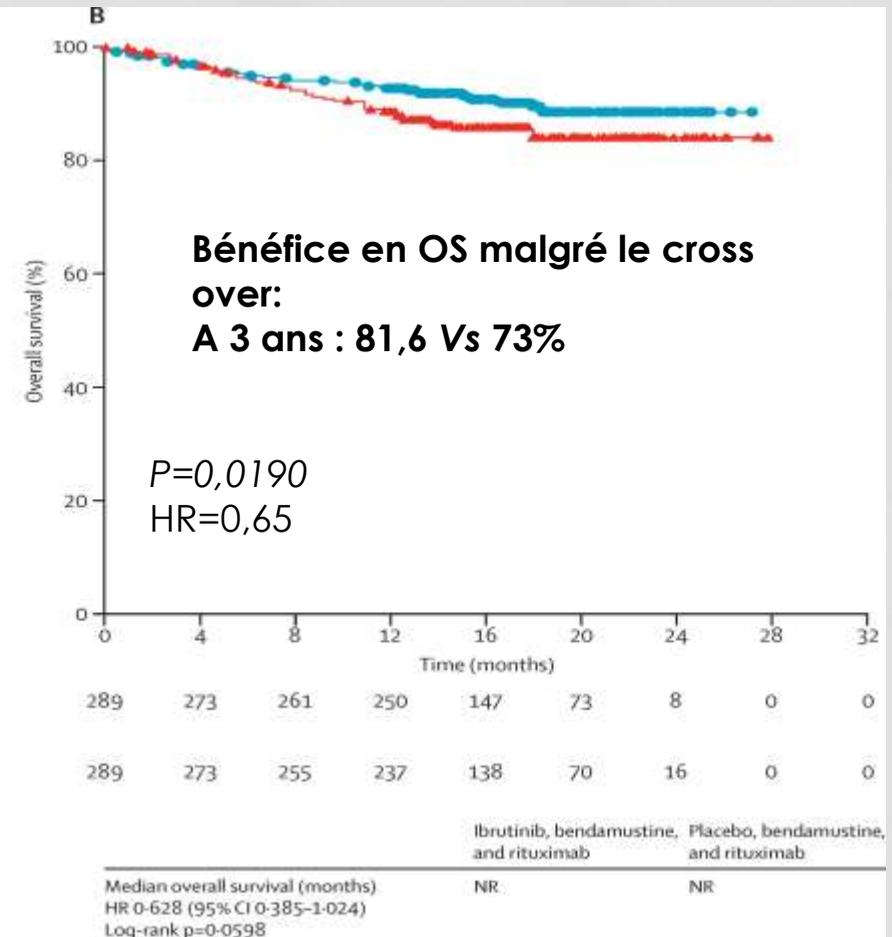
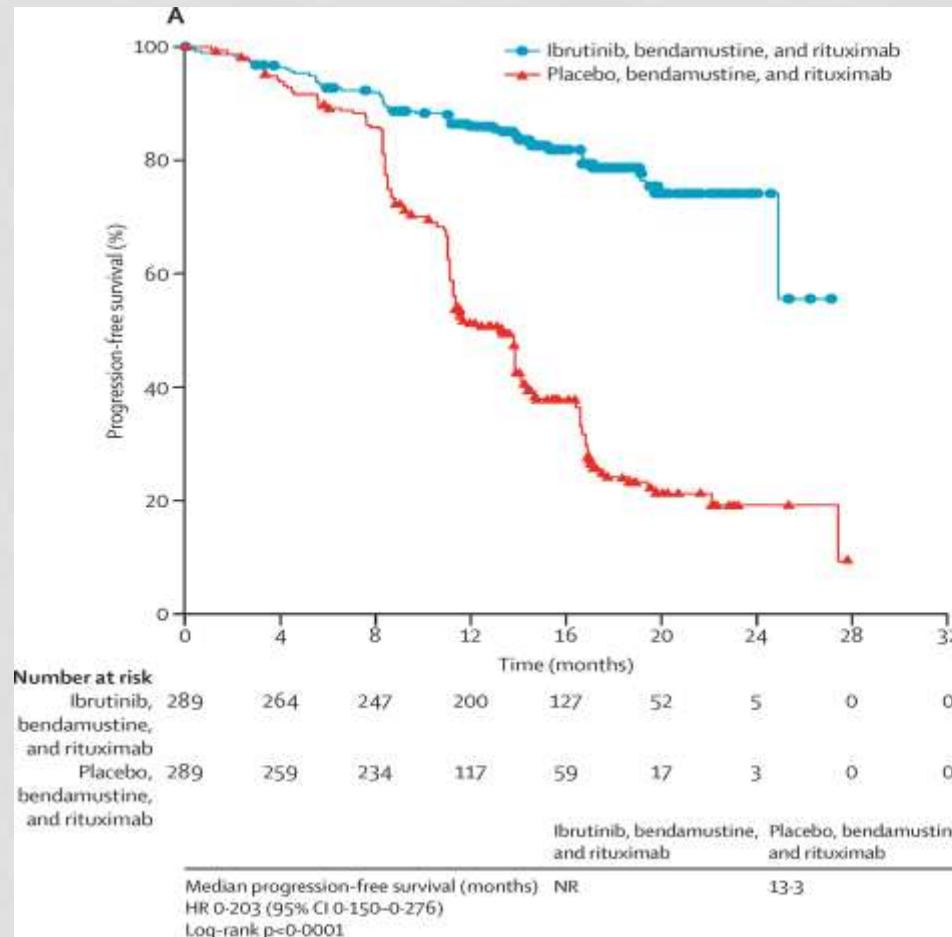


De Guibert, en prep. 2017

# Apport de l'Ibrutinib en rechute ? (Hélios)

PFS

OS



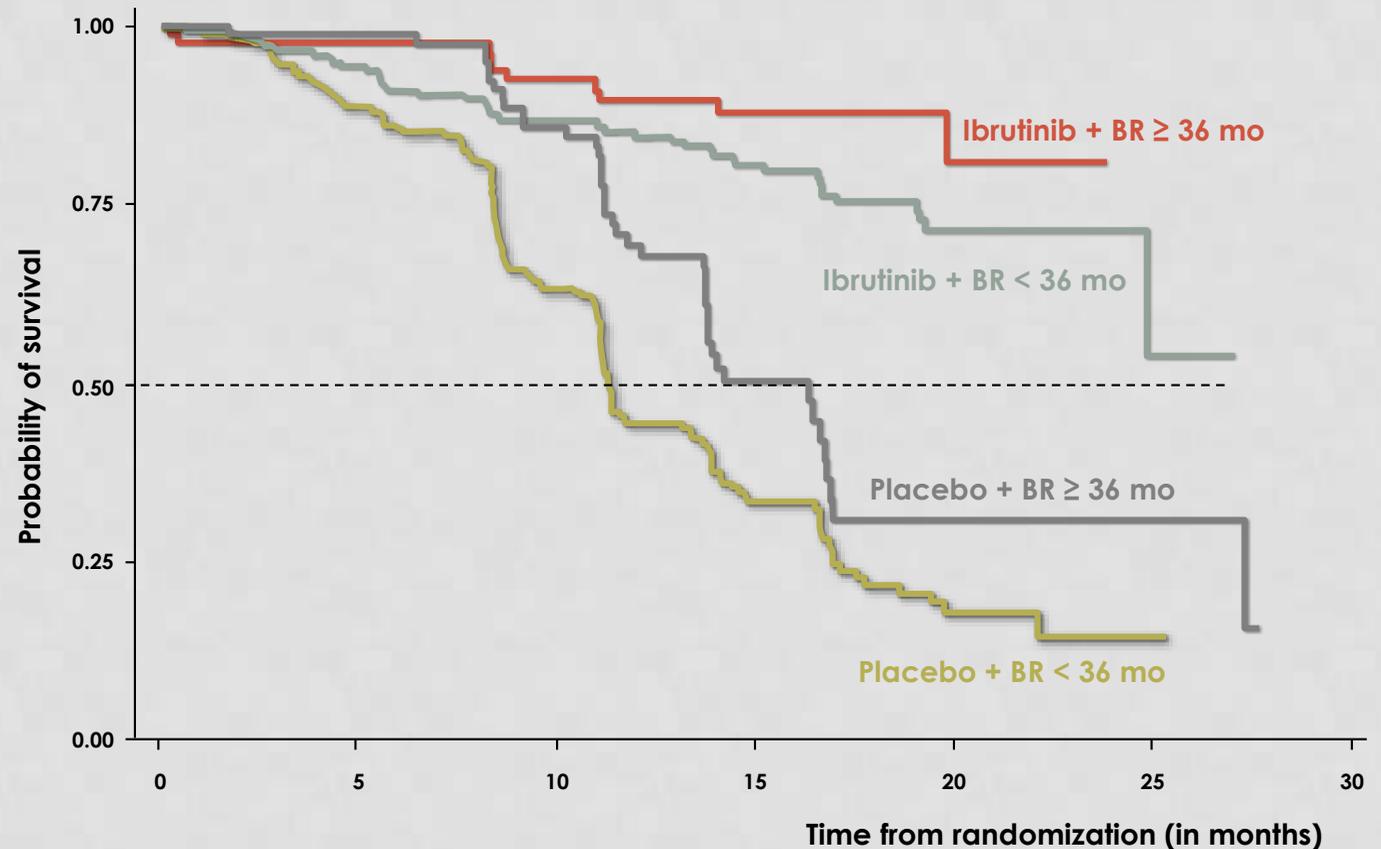
36 mois                      68%                      14% (p<0,0001)

# Apport de l'Ibrutinib en rechute ? (Hélios)

Bénéfice dès la 1<sup>ère</sup> rechute (≈ 50%)

Valeur prédictive du délai moins marquée

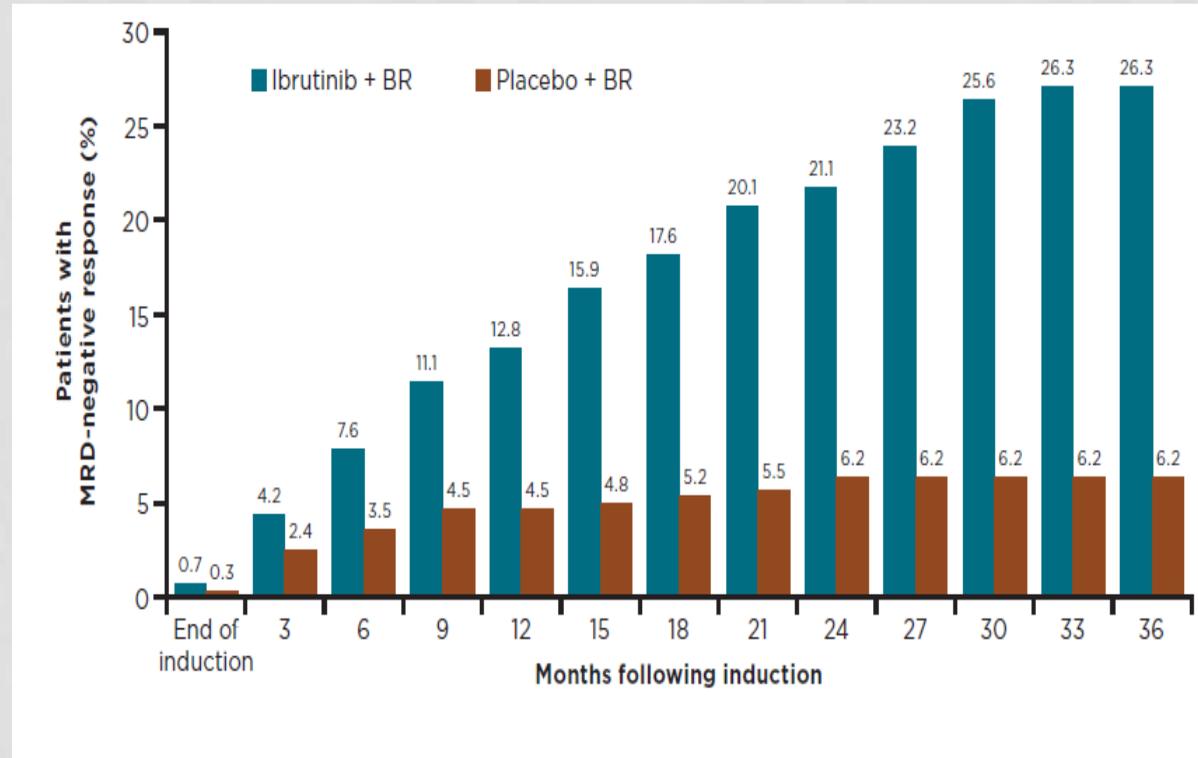
**Exclusion des 17p-**



Fraser G, et al. XVI International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia 2017.

# Apport de l'Ibrutinib en rechute ? (Hélios)

- Le taux de MRD négative augmente avec le temps d'exposition
- La PFS est meilleure chez les patients MRD- (HR = 0,121)



# Apport de l'Ibrutinib en rechute ? (**RESONATE**)

Ofa Vs Ibru

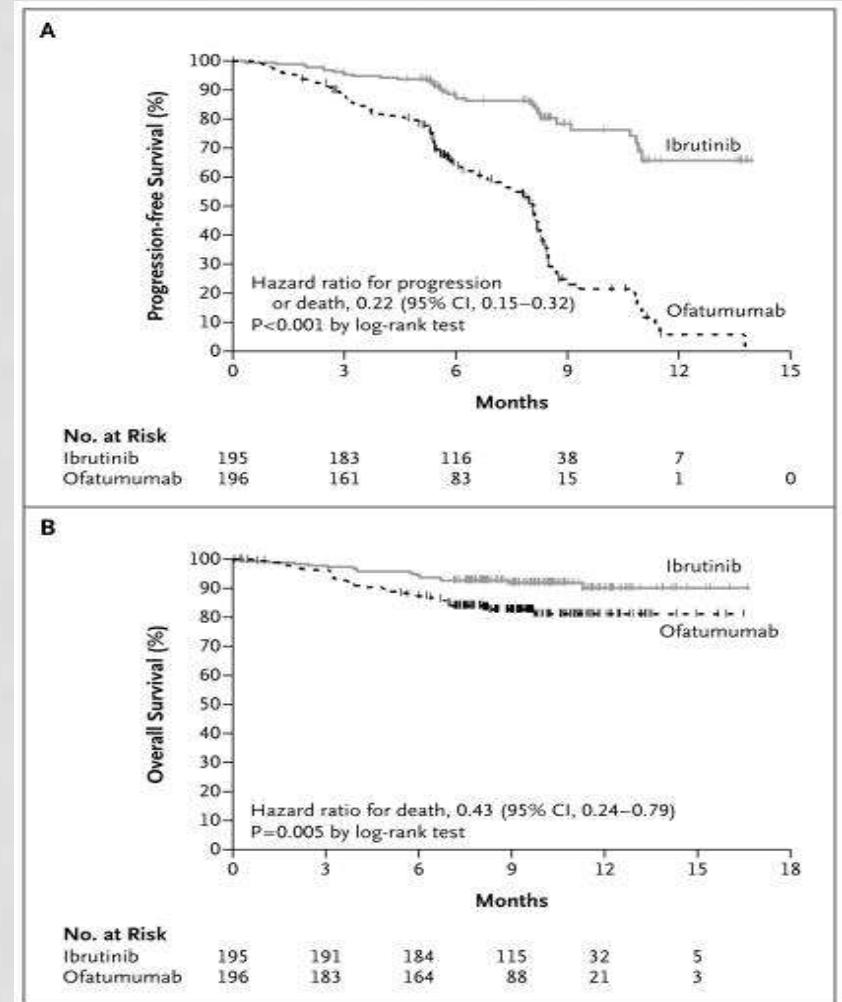
- $\geq 1$  ligne (50%  $\geq 4$ )
- Non éligible Fluda

n = 391

- Âge med = 67 (61%  $\geq 65$  ans)
- del 17p / mut TP53 : 32% / 50%

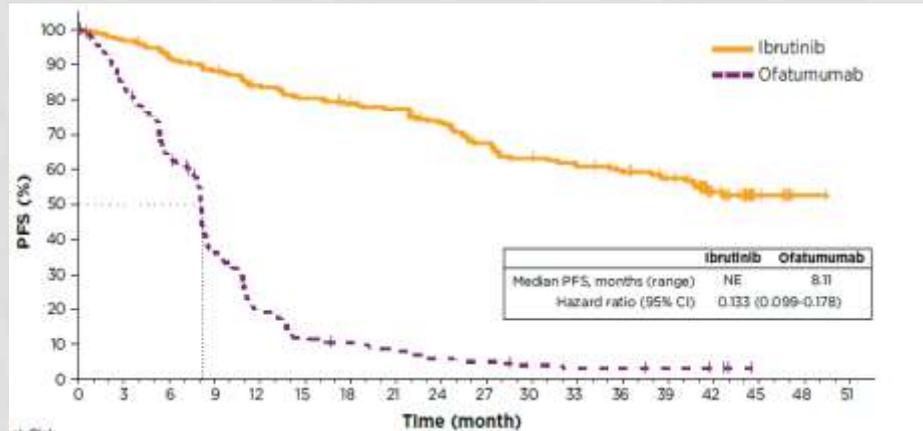
FU (med) = 9,4 mois

- PFS ;
  - Ibru = NA (88% à 6 mois)
  - Ofa = 8,1 mois
- OS (12 mois) ( $p=0,005$ )
  - Ibru = 90%
  - Ofa = 81%

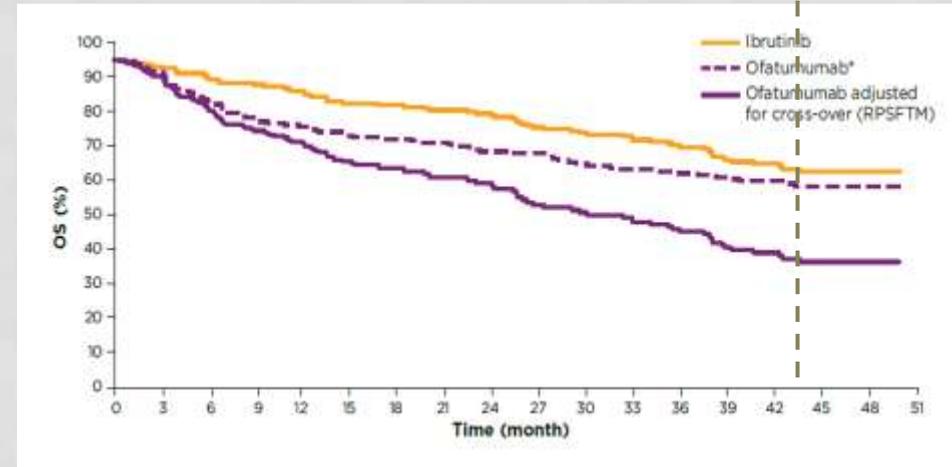


# RESONATE : actualisation à 4 ans

## PFS



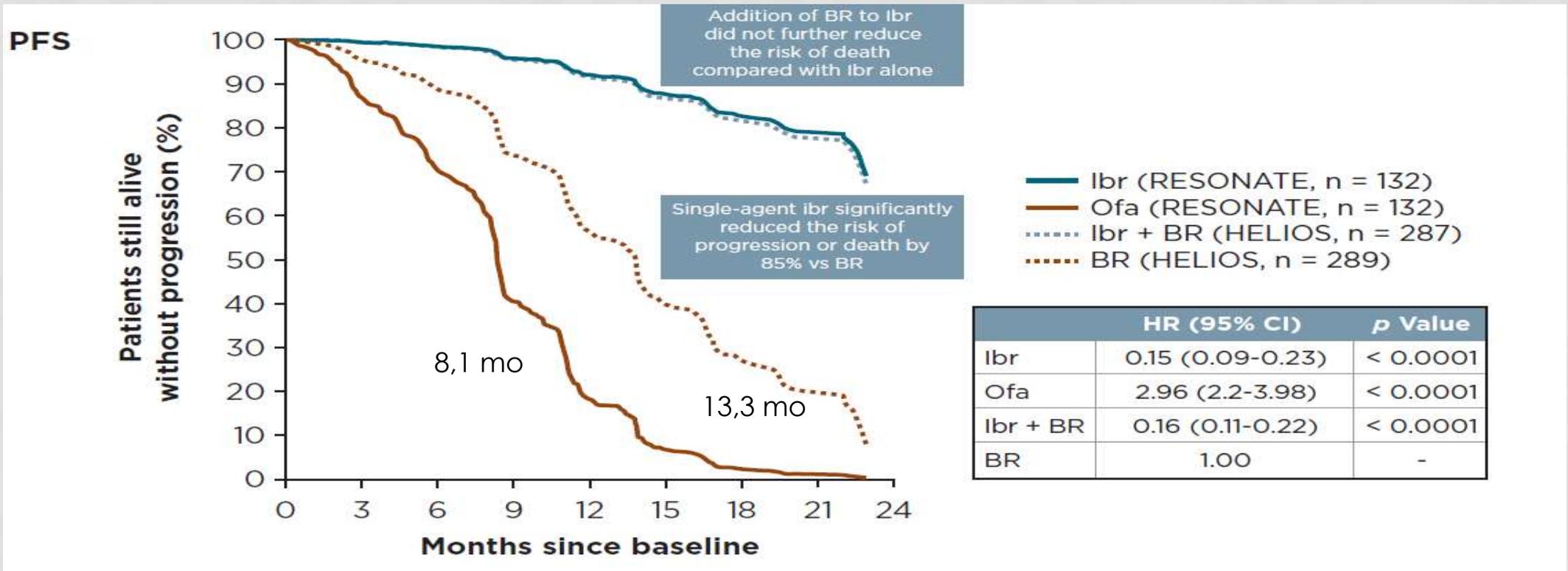
## OS



Survie globale de 74 % pour le bras ibrutinib

- 9 Cross over : 68 % des patients
- 9 PFS non atteinte bras ibrutinib : 59 % à 3 ans (53 % si del(17p), 66 % pour del(11q))
- 9 Poursuite du traitement : 46 %
- 9 Arrêt du traitement : Et 12 %, progression 27 %
- 9 FA 11 %

# A t-on besoin d'une IC avec un BCRi ?



Byrd et al. NEJM 2014  
Chanan-Khan A, et al. Lancet Oncol. 2016

# RECHUTES – Sujets “unfits”

- Sujets âgés ( $> 65 - 70$  ans)
- Rechutes précoces
- DFG  $< 60$  ml/mn
- Comorbidités (CIRS  $> 6$ )

# Étude GS-116 (R-Idela Vs R-Placebo)

## LLC R/R

- Rechute < 24 mois
- Chimio non appropriée (cytopénie grade  $\geq 3$ , comorbidités (ClCr<60, ou CIRS>6))

- Age médian = 71 ans [47-92]
- Nombre méd de ttt ant. = 3 (1-12)
- Temps médian depuis le diagnostic : 8,5 ans
- **Del 17p/TP53<sup>mut</sup> = 43,2 %**
- Score CIRS médian : 8
- Suivi médian (2<sup>ème</sup> analyse inter.) : 6,1 mois (I+R) vs 4,1 mois (Pbo+R)

n=110

Rituximab (6 mois - 8 cycles)

Placebo (x 2/j)

R

Idelalisib (150 mg x 2/j) jusqu'à progression ou toxicité inacceptable

n=110

Rituximab (6 mois - 8 cycles)

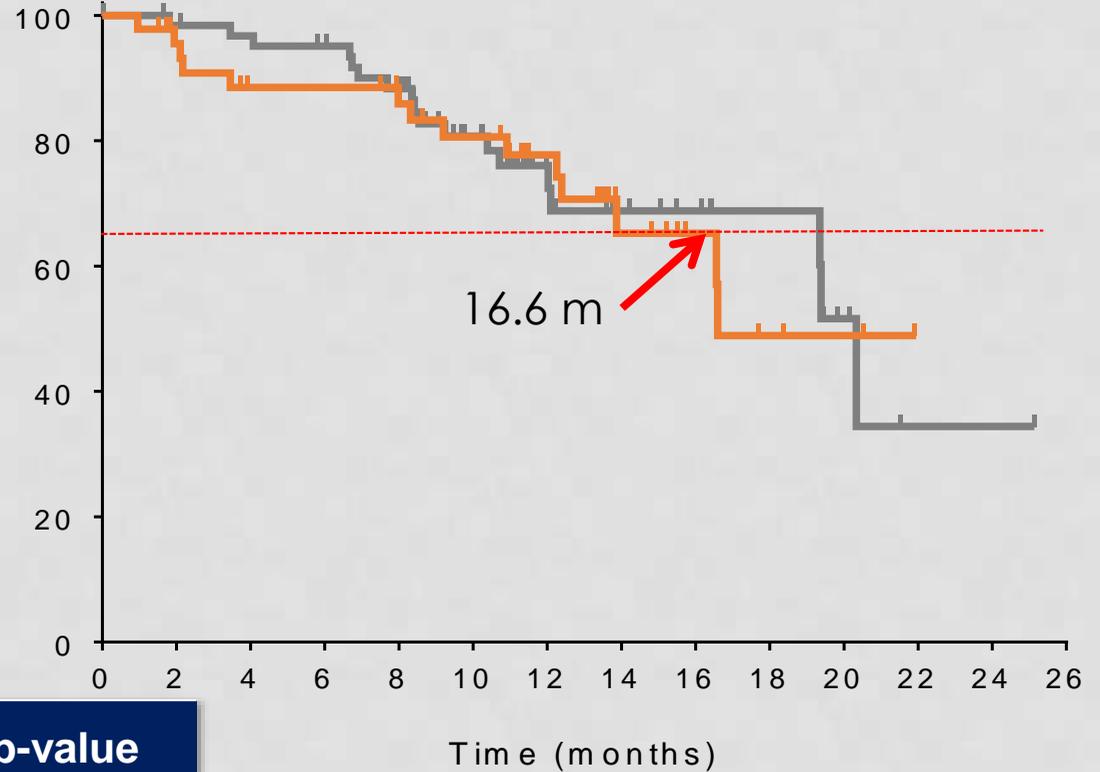
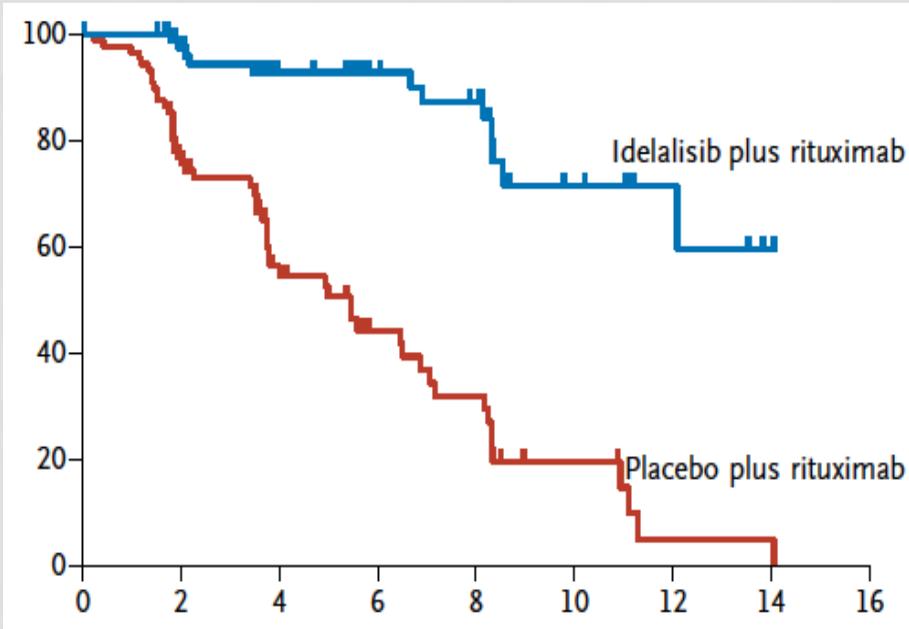
Extension idelalisib en ouvert

- Phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo:
  - **Critère de jugement principal : PFS**

1. Furmann, NEJM, 2014
2. Sharman, ASH, 2014

# Étude GS-116 (R-Idela Vs R-Placebo)

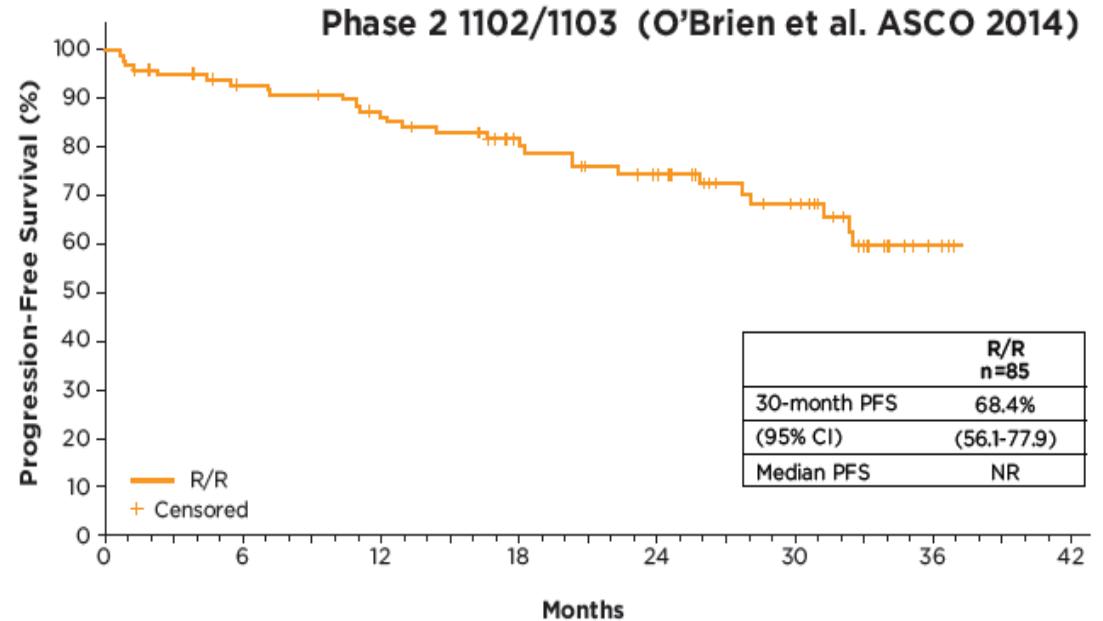
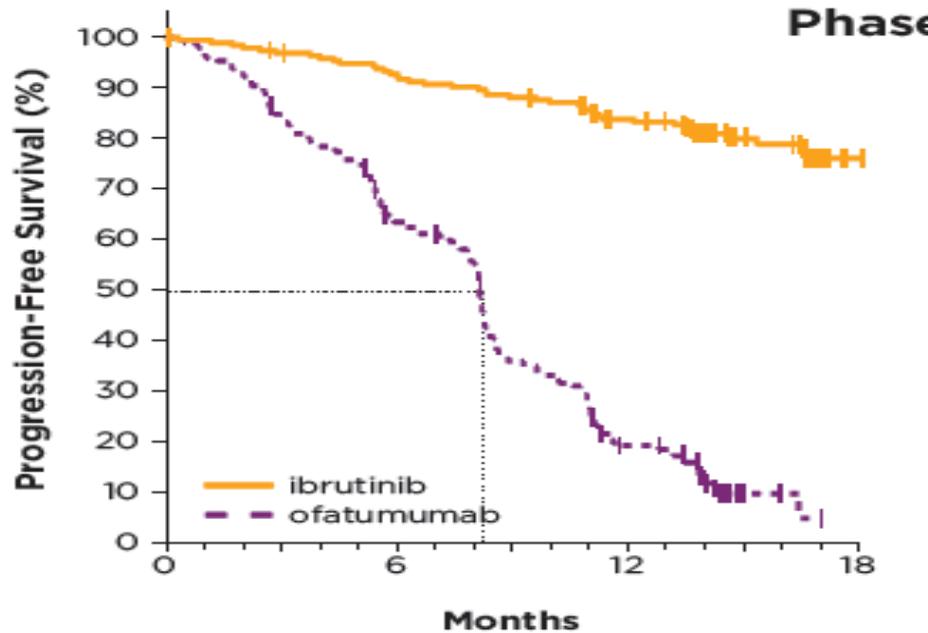
PFS



	Median PFS (95% CI)	p-value
No del 17p	20.3 mo (19.4, -)	0.94
Del 17p	16.6 mo (13.9, -)	

1. Furmann, NEJM, 2014
2. Sharman, ASH, 2014

# Étude RESONATE : OS



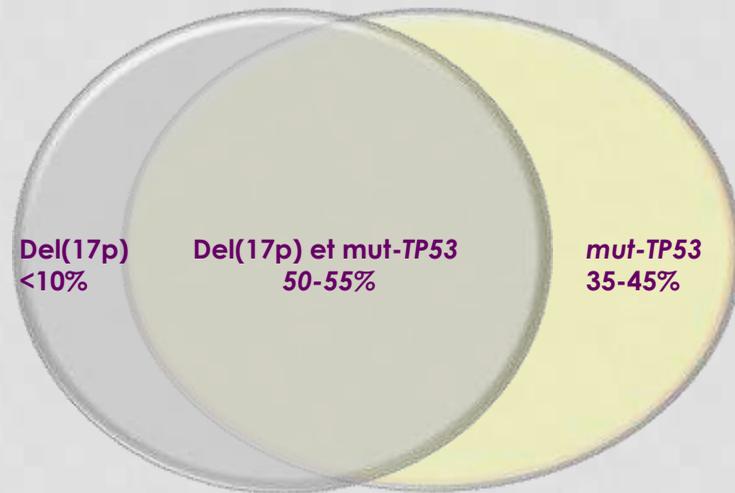
	ofatumumab n=196	ibrutinib n=195
Median PFS (mo)	8.1	NR
Hazard Ratio	0.106	
(95% CI)	(0.073-0.153)	
Log-Rank <i>P</i> value	<0.001	

- IB augmente significativement la PFS (NA Vs 8,1 mo,  $p < 0,001$ )
- PFS à 12 mois significativement supérieure pour Ibru Vs Ofatu (84% vs. 18%,  $p < .001$ )

# Patients avec pronostic défavorable

- Délétion 17 p et/ou mutation TP53
- Caryotypes complexes
- Résistance aux BCRI

# Del 17p et mutation TP53 : même valeur ?



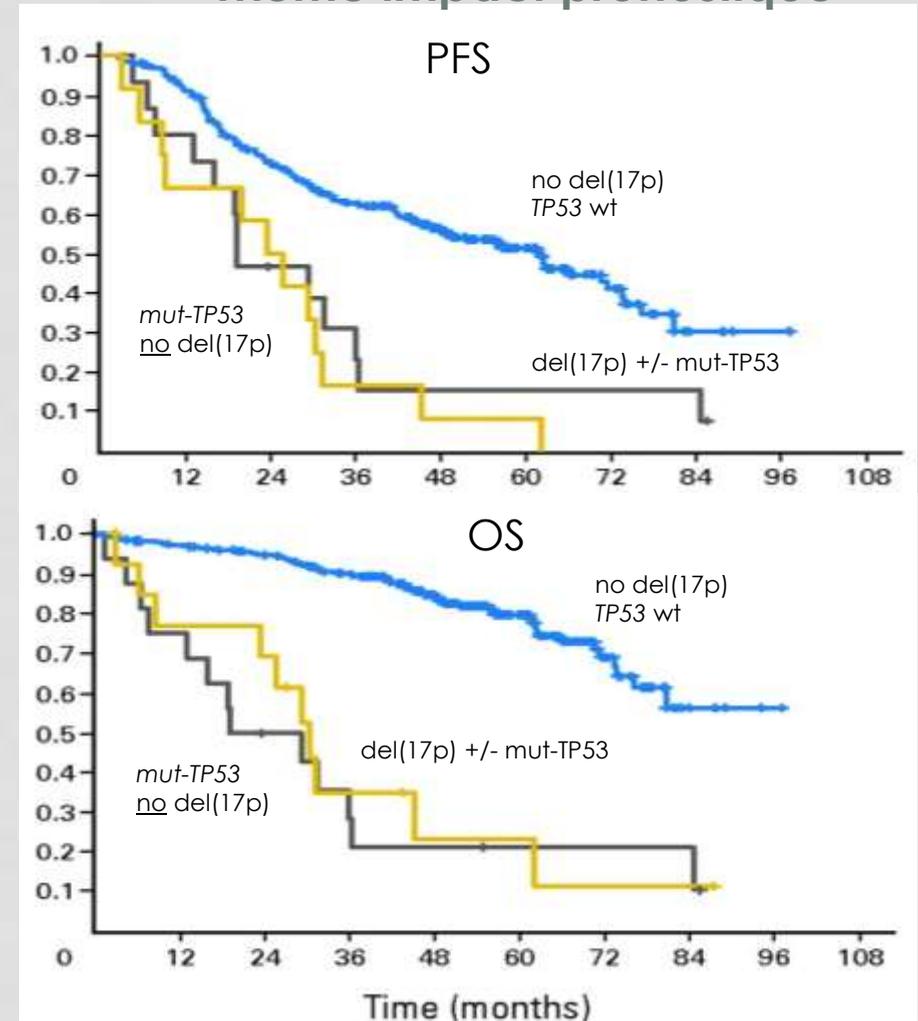
## Altérations de TP53

« Si del17p : mutation de l'autre allèle > 90% »  
« près de 50% des mutations de TP53 sont sans del(17p) »

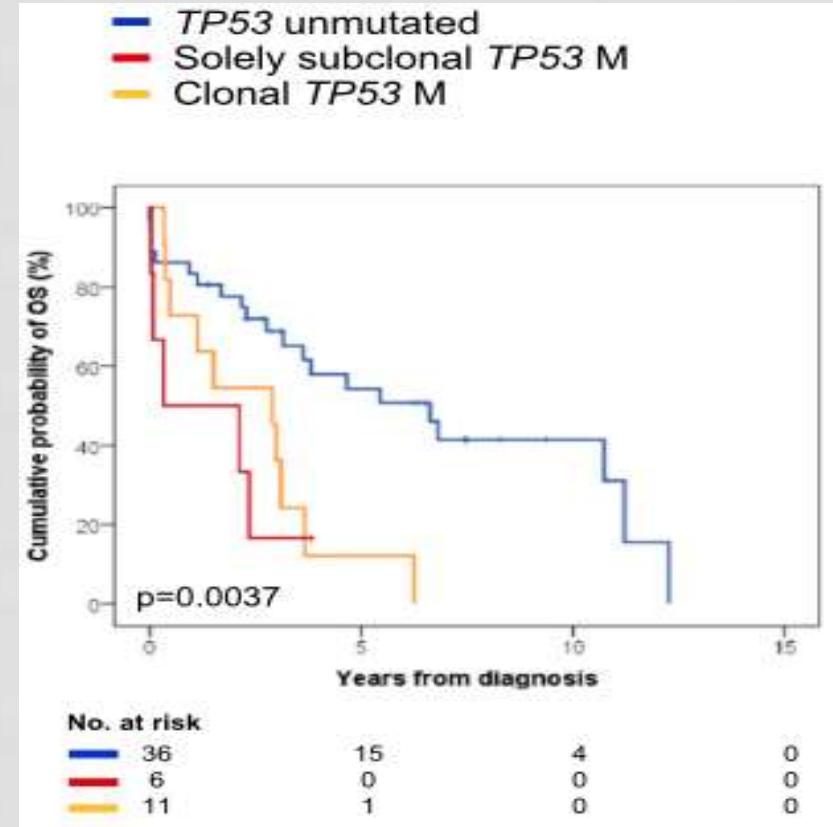
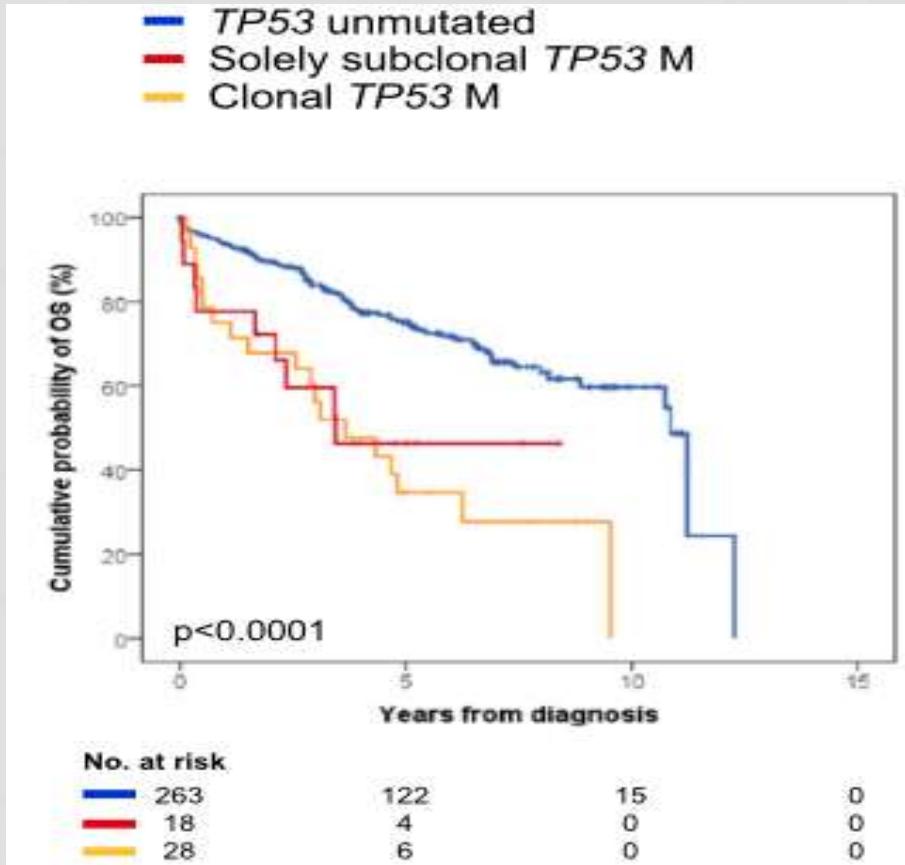
Zenz T, J Clin Oncol. 2010

26/10/2017

## Même impact pronostique



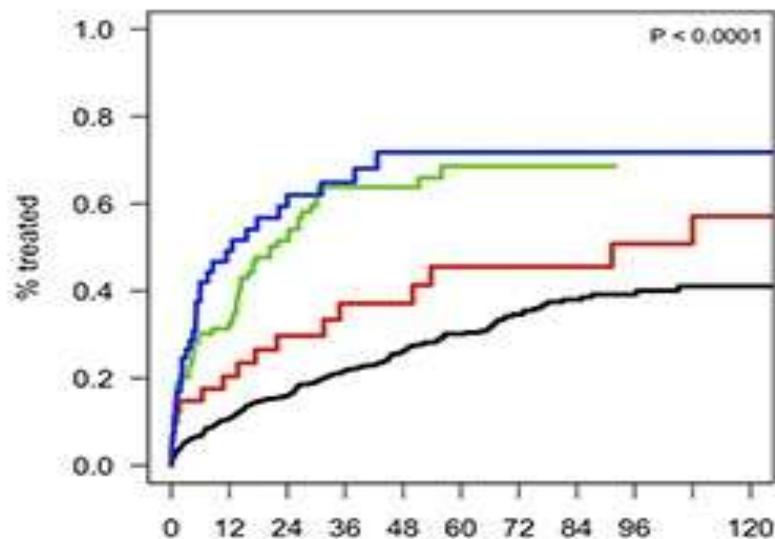
# Même valeur quelque soit le nombre d'anomalies clonales !



Survies après une 1ère ligne de traitement par immuno-chimiothérapie

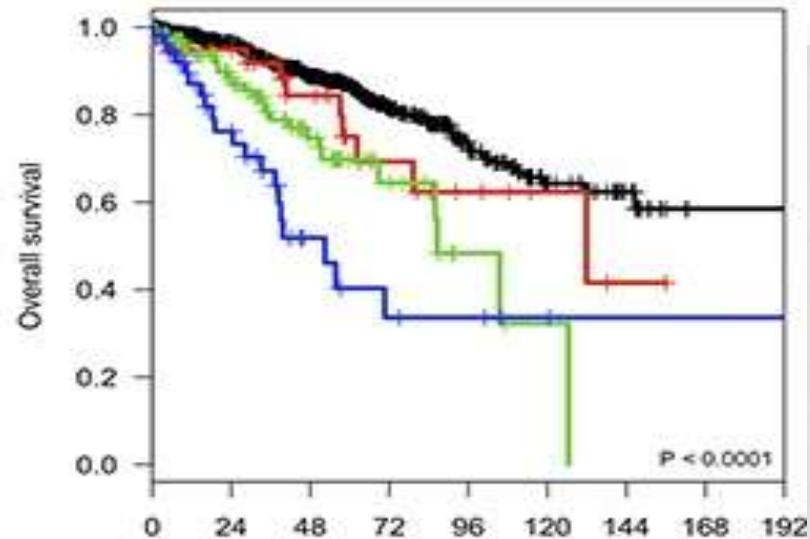
# Caryotype et survie

**A**



	At risk (n)										
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
non-CK & non-HR-FISH	829	568	460	363	276	203	122	89	54	38	23
CK & non-HR-FISH	42	26	22	17	14	9	8	7	5	5	2
non-CK & HR-FISH	112	58	35	18	16	7	3	2	0	0	0
CK & HR-FISH	55	18	13	8	3	2	2	2	2	2	2

**B**

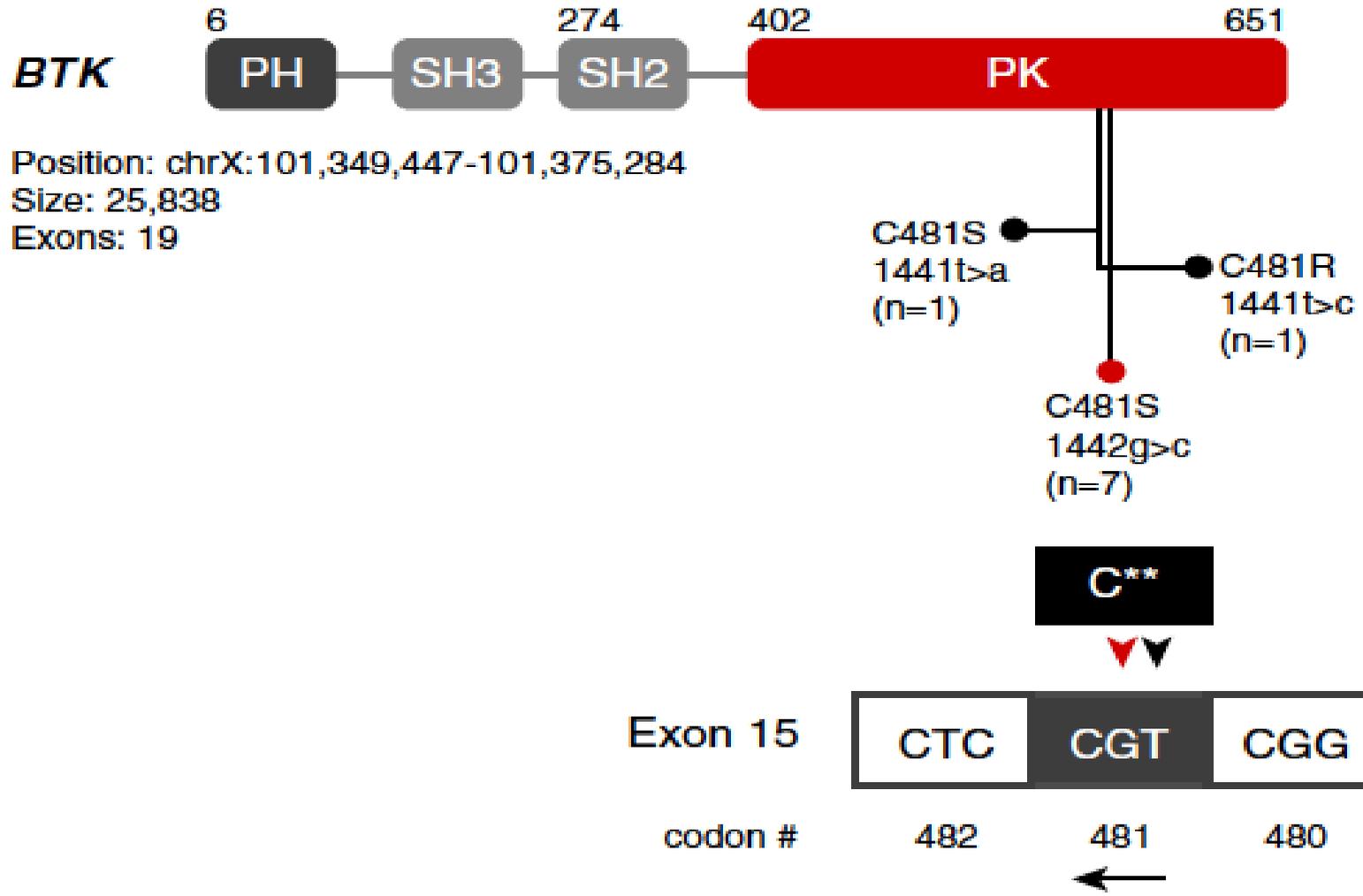


	At risk (n)										
	0	24	48	72	96	120	144	168	192		
non-CK & non-HR-FISH	830	545	367	193	96	41	21	3	3		
CK & non-HR-FISH	42	31	21	10	6	3	1	0	0		
non-CK & HR-FISH	111	63	32	12	3	1	0	0	0		
CK & HR-FISH	56	27	9	5	4	2	1	1	1		

— non-CK & non-HR-FISH  
— CK & non-HR-FISH

— non-CK & HR-FISH  
— CK & HR-FISH

# Résistance aux BCRi et pronostic



# del 17p et/ou mutation TP 53 : **intérêt des BCRi**

## Étude RESONATE 17

- 144 / 145 patients avec LLC et LL R/R + dél 17p (FISH)
- Mutation TP53 107/116
- GHV non muté 67 %
- Délétion ATM 16 %
- 39 % des patients avec  $\geq 3$  lignes
- Objectif principal = **réponse globale**
- Suivi médian 11,5 mois (IRC, investigateurs) → 27,6 mois (post-hoc) (investigateurs)

# del 17p et/ou mutation TP 53

## Étude RESONATE 17

f/up méd	étude 11.8 mois	Post-hoc 27.6 mois
ORR (IRC)	92/144 (64%)	---
ORR (inv)	119/144 (83%)	120 (83%)
CR + CRi	2 + 1 (2%)	12 + 3 (10%)
PR + PRn	91 (63%)	92 + 3 (66%)
PRL	25 (17%)	10 (7%)
Number censored	38 130 119 115 114 109 103 94 92 87 84 80 61 14 5 0	3 3 5 5 5 7 10 11 11 11 12 13 29 75 84 89

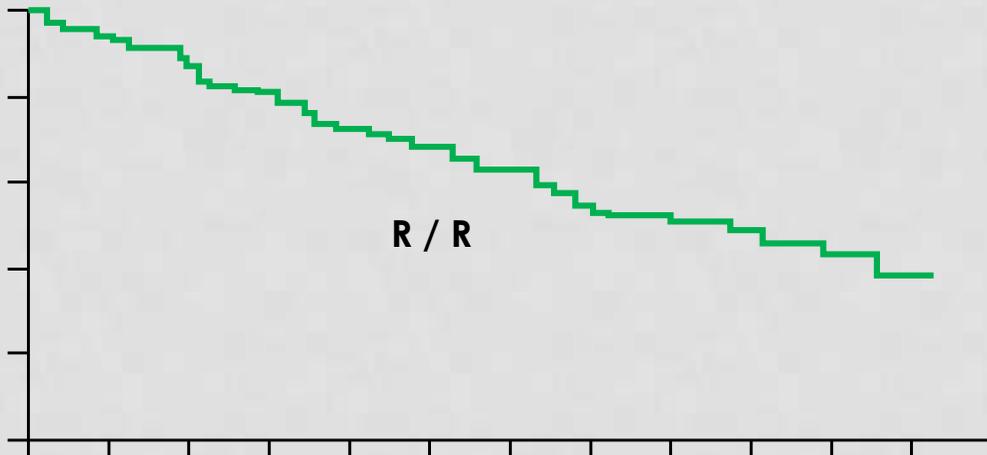
# Ibrutinib R/R: phase 1b/2 (PCYC-1102/1103)

## Suivi à 5 ans

Caractéristiques	R/R (n = 101)
<b>Age médian (&gt; 70 ans)</b>	64 (37–82) 34 %
<b>FISH</b>	
Del(17p)	34 %
Del(11q)	35 %
Trisomie 12	12 %
Del(13q)	47 %
<b>Caryotype complexe</b>	<b>37 %</b>
IgHV non muté	78 %
Nombre médian de lignes antérieures, n	4 (1-12)
1-2	27 %
3	14 %
≥ 4	59 %

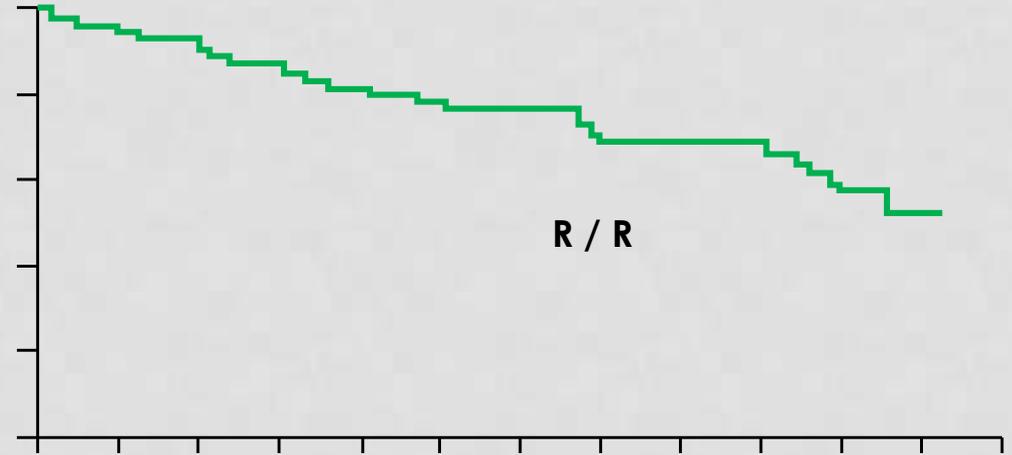
# Ibrutinib R/R: phase 1b/2 (PCYC-1102/1103)

**PFS**



**Mois**

**OS**

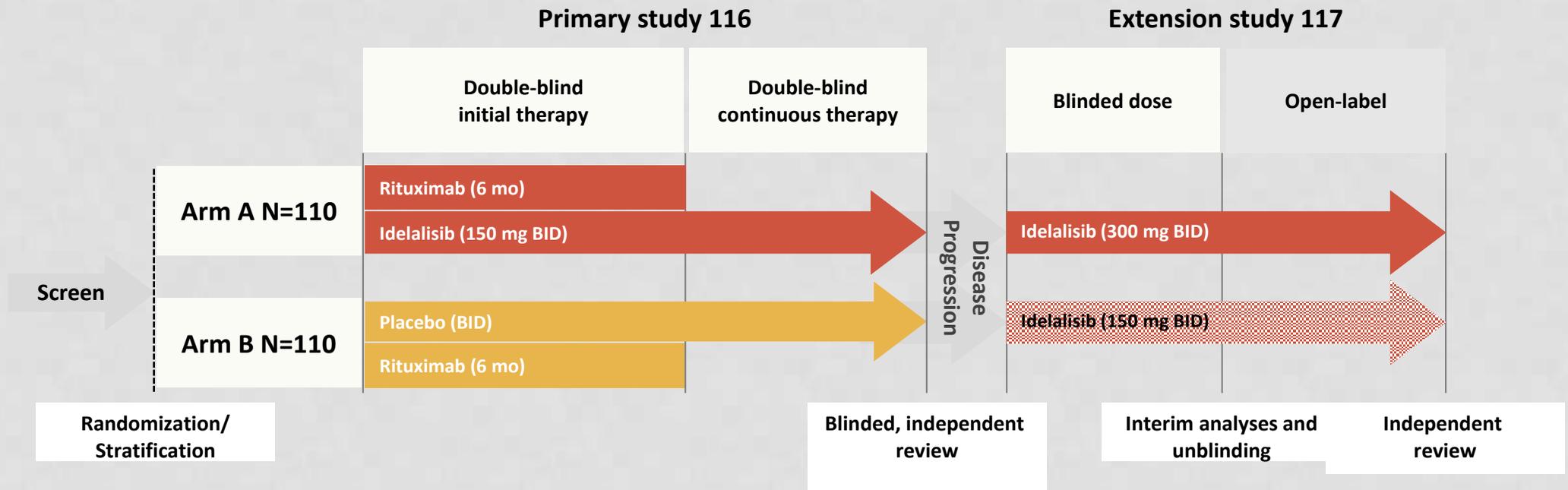


**Mois**

	Médiane SSP	SSP à 5 ans		Médiane SG	SG à 5 ans
R/R (n = 101)	52 mois	43 %	R/R (n = 101)	NA	57 %

# del 17p et/ou mutation TP 53

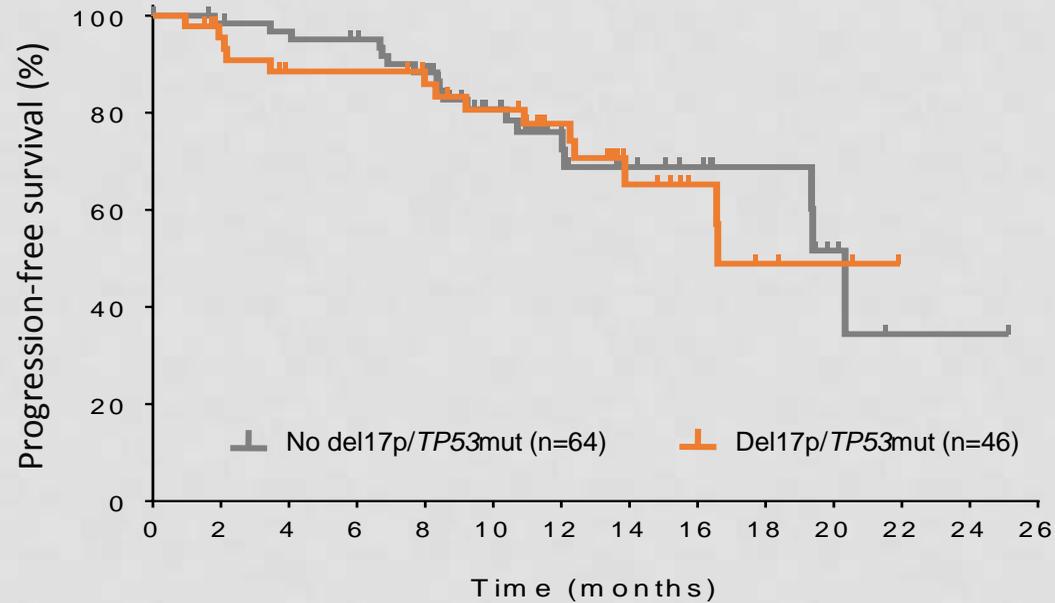
## Étude GS – 116 (117)



# PFS

Idelalisib + R (n=110)

Del17p/TP53 mut: present vs not present



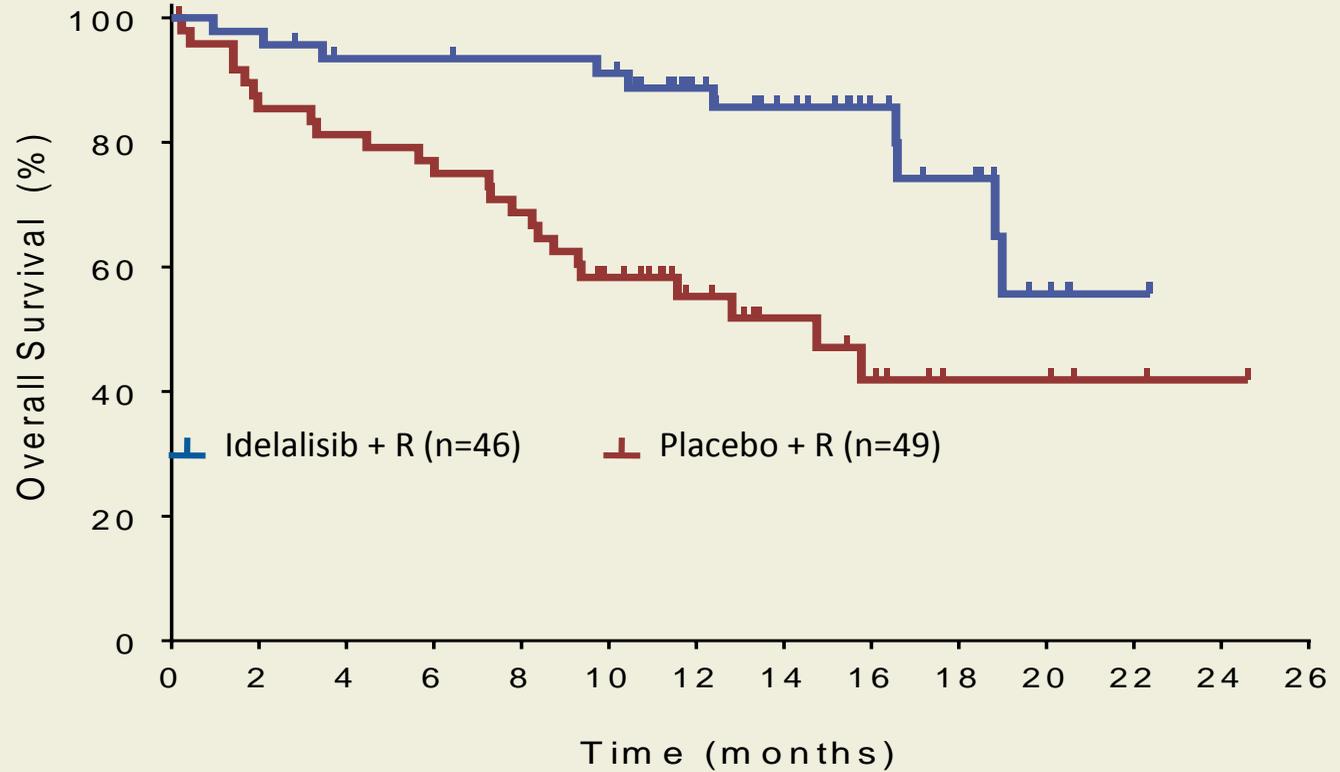
**N at risk**

No del	64	61	59	59	52	37	21	14	11	8	4	1	1	1
Del	46	41	36	36	33	30	22	12	8	4	3	0		

	Median PFS (95% CI)	p-value
No del	20.3 mo (19.4, -)	0.94
Del	16.6 mo (13.9, -)	

# OS

Del17p/TP53 mutation (either)

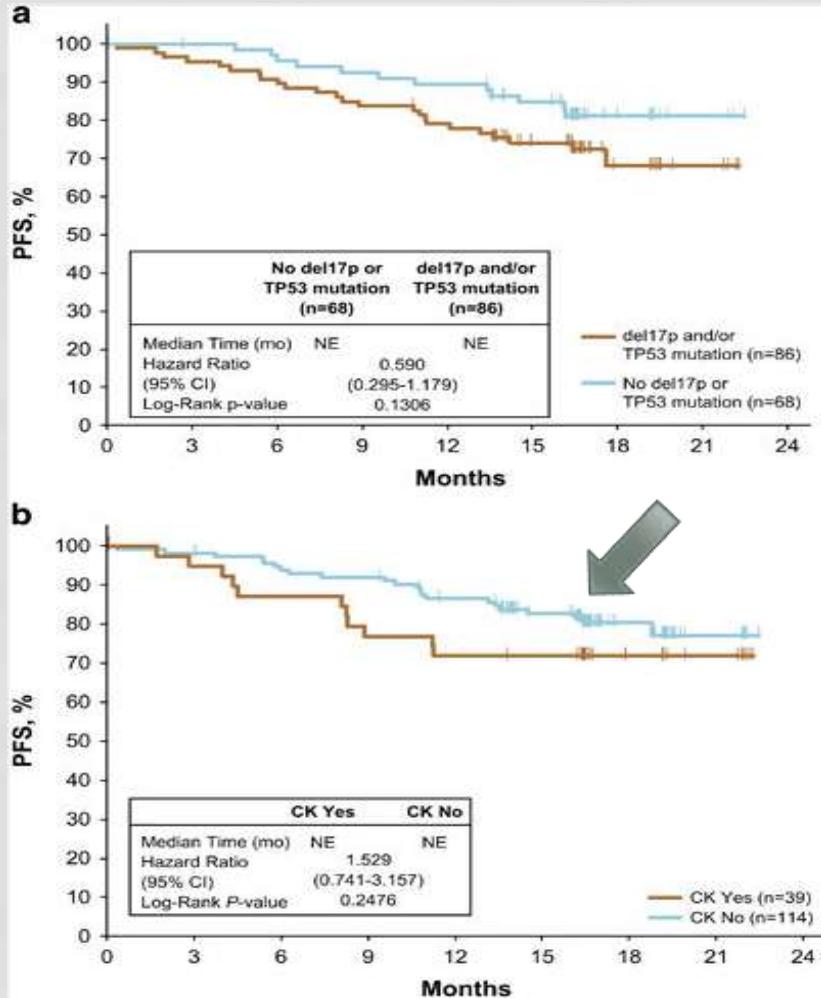


	Median OS (95% CI)	HR (95% CI)	p-value
<b>IDELA + R</b>	NR (18.8, -)	0.31 (0.15, 0.65)	0.001
<b>PBO + R</b>	14.8 mo (8.4, -)		

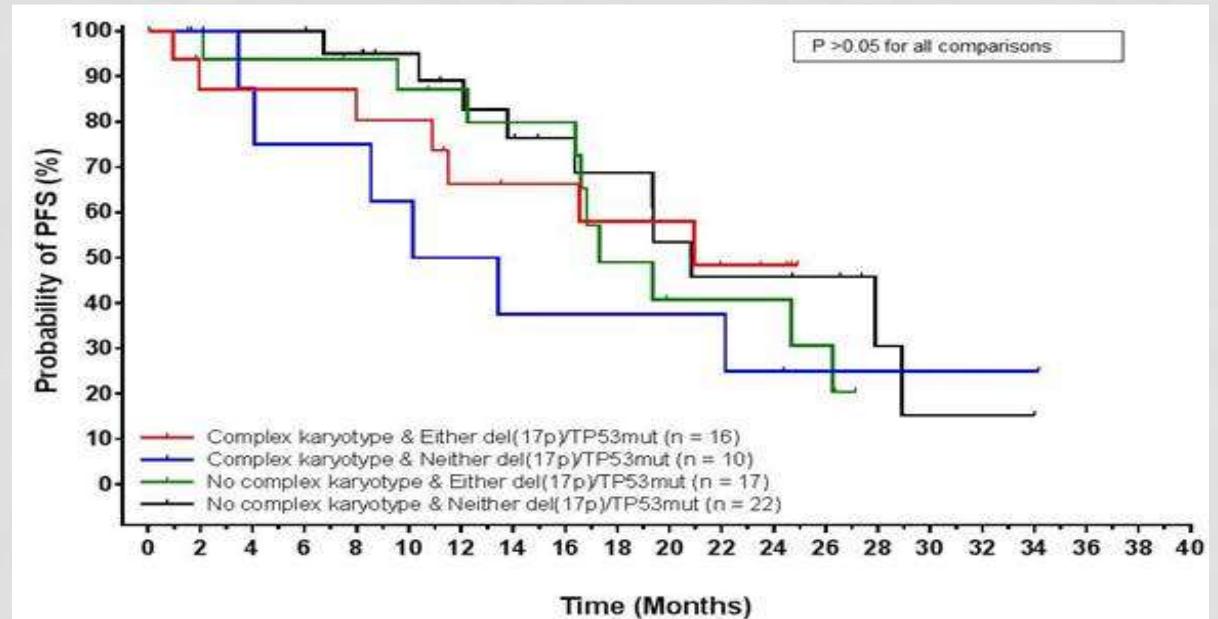
• Sharman et al., ASH, 2014, Abstract #330

# Caryotypes complexes : intérêt des BCRi

Ibru et KK<sup>1</sup>



Idela et KK<sup>2</sup>



**Pas d'impact de la del17p, pas d'impact du caryotype complexe**

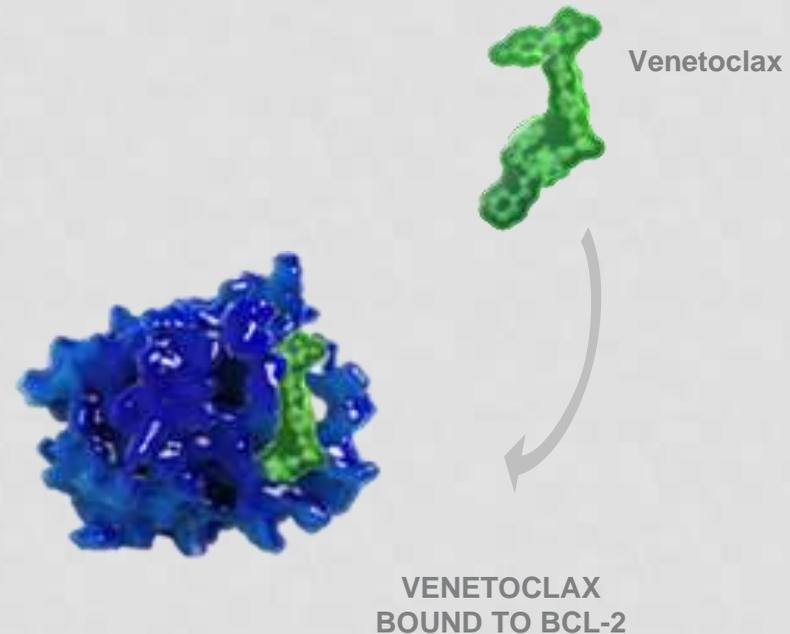
1 - Brown et al. Leukemia 2017  
2 - Furman et al. NEJM 2014

# Résistance aux BCRi

- A ce jour, pas de mutation connue à l'origine d'une résistance à l'Idelalisib dans la LLC
- Place du Venetoclax après échec à un BCRi ?

Venetoclax inhibiteur oral sélectif de BCL-2 qui permet de restaurer l'apoptose, indépendamment de P53.

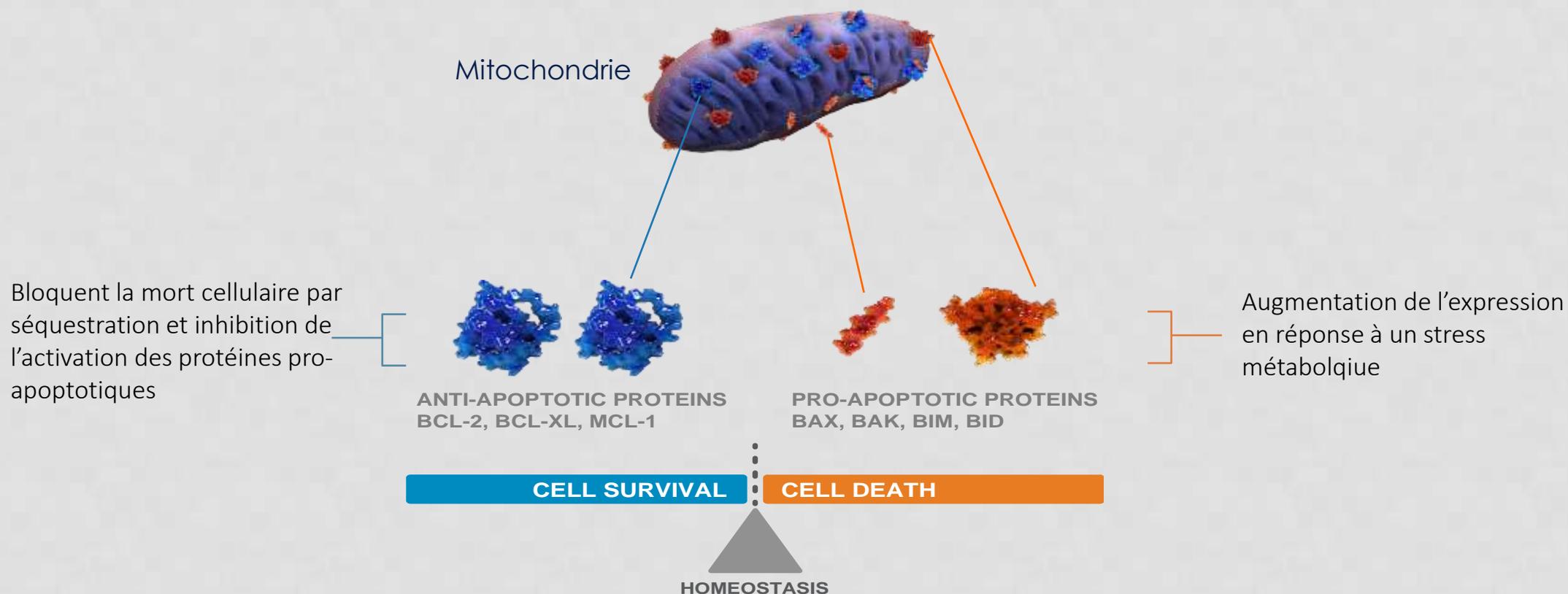
Venetoclax se lie à BCL-2 de manière structurelle identique aux protéines pro-apoptotiques natives..



*Souers, A.J., et al. Nat Med, 2013*

# Protéines pro et anti apoptotiques de la famille BCL-2.

**Balance dynamique entre les 2 voies pour réguler la mort cellulaire.**



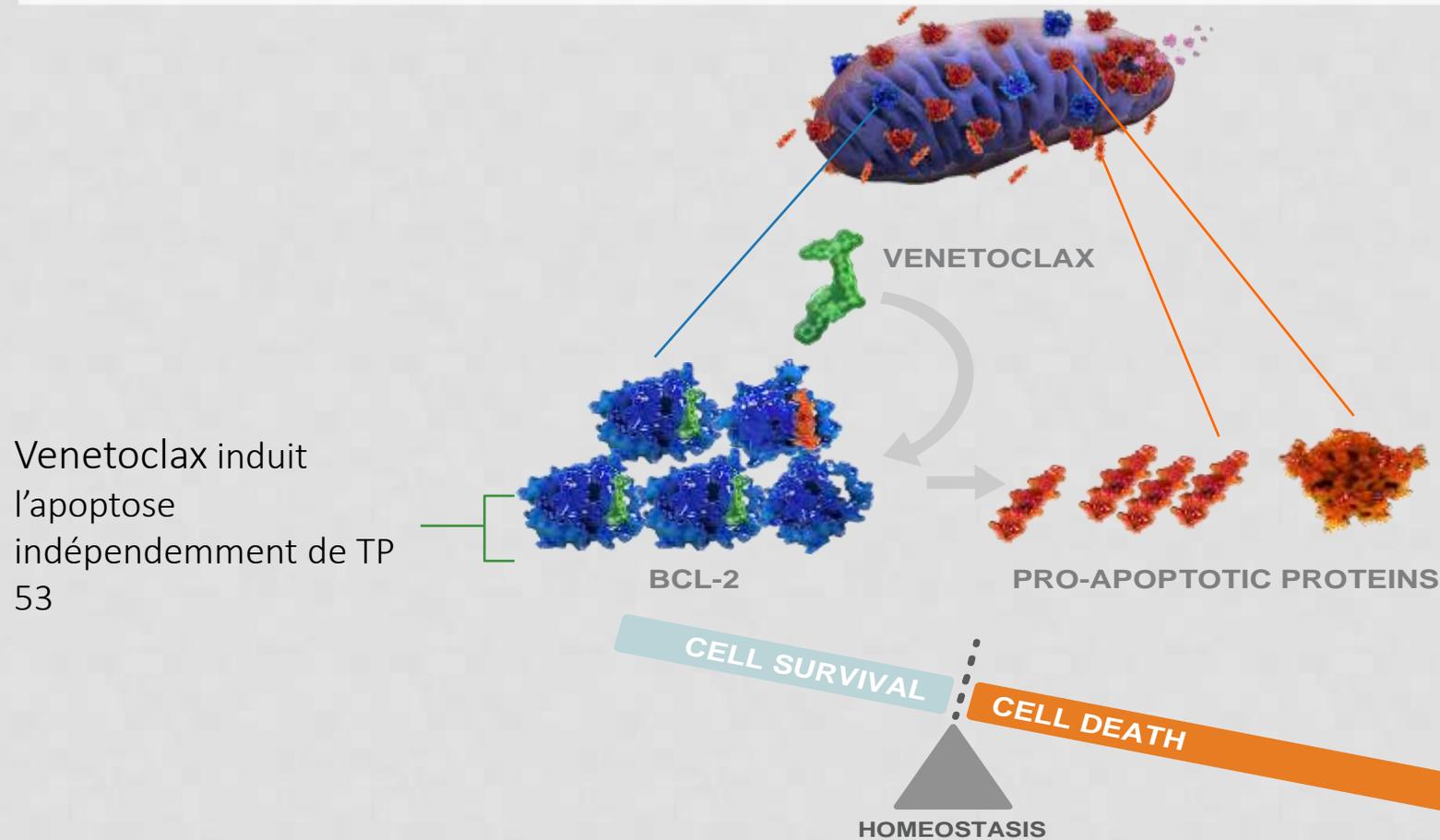
*Cory S et al. Oncogene.*

*Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Integr Biol (Camb) 2011*

*Deng, J., et al., Cancer Cell, 2007.*

*Certo et al, Cancer Cell 9, 351-365; 2006*

# Venetoclax : restaure l'apoptose par libération des protéines pro-apoptotiques séquestrées



*Cory S et al. Oncogene.*

*Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Integr Biol (Camb) 2011*

*Deng, J., et al., Cancer Cell, 2007.*

*Certo et al, Cancer Cell 9, 351-365; 2006*

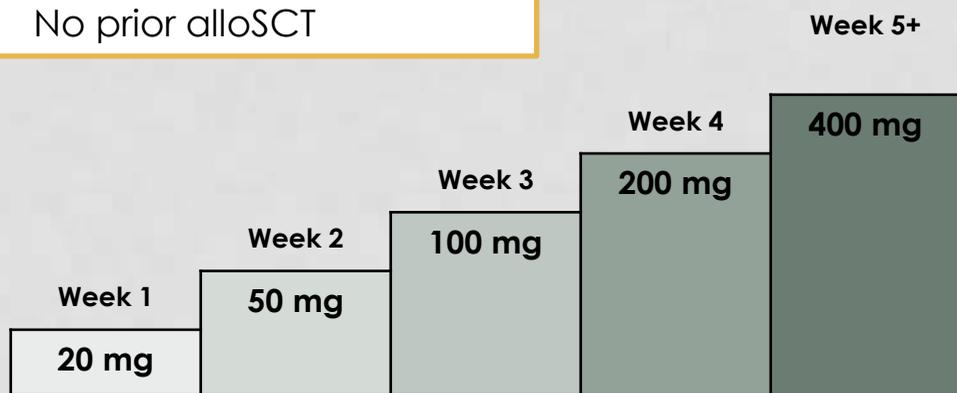
# Venetoclax et del 17p : étude M13-982

# Phase 2 M13-982 Study of Venetoclax in Patients With R/RCLL With del(17p)

## Study Design and Patients

### Key eligibility criteria

- R/R CLL with del(17p)
- ECOG PS  $\leq 2$
- CrCl  $\geq 50$  mL/min
- No prior alloSCT



Venetoclax until PD or unacceptable toxicity

- **Objective:** efficacy and safety

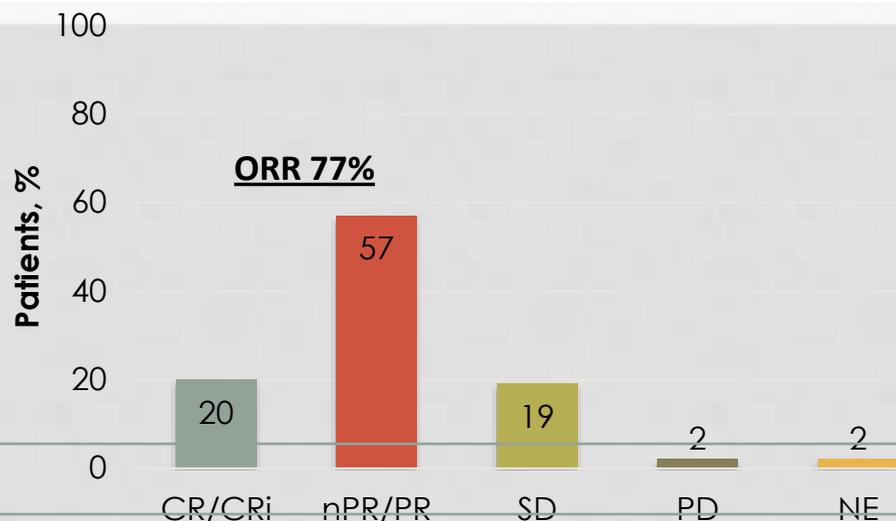
### Patient Characteristics

N=158

Median age, years (range)		67 (29-85)
ECOG PS, n (%)	0	69 (44)
	1	78 (49)
	2	11 (7)
Median prior therapies, n (range)		2 (1-10)*
Prior fludarabine-containing regimen, n (%)		60 (38)
Fludarabine refractory, n (%)		45 (32)
Prior BCRI, n (%)		18 (11)
TLS risk category, n (%)	Low	36 (23)
	Medium	60 (38)
	High	62 (39)
Median ALC, $\times 10^9$ /L (range)		25 (.3-399)
ALC $\geq 25 \times 10^9$ cell/L, n (%)		79 (50)
Unmutated IGHV, n/N (%)		45/58 (78)
TP53 mutation, n/N (%)		93/126 (74)
del(11q), n/N (%)		38/157 (24)

# Phase 2 M13-982 Study of Venetoclax in Patients With Relapsed/Refractory CLL With del(17p): Response and AE

## Best Objective Response (N=158)



- Median time to first response was 1 month (range: 0.5 – 4.4) and time to CR/CRi was 9.8 months (range: 2.7 – 31.1)
- Kaplan-Meier estimates at 24 months
  - DOR: 66% (95% CI: 55%, 74%)
  - PFS: 54% (95% CI: 45%, 62%)
  - OS: 73% (95% CI: 65%, 79%)
- All patients were alive at time of analysis and remain progression-free
- Among 18 patients who received prior BCRi therapy, ORR was 61% and CR rate was 11%, with 12-month PFS and OS estimates of 50% and 54%, respectively

## Adverse Events, n (%)

	N=158	
Any grade (reported for ≥20% of patients)	Neutropenia	67 (42)
	Diarrhea	62 (39)
	Nausea	59 (37)
	Anemia	39 (25)
	Fatigue	37 (23)
	Thrombocytopenia	32 (20)
Grade 3/4 (reported for ≥10% of patients)	Neutropenia	63 (40)
	Thrombocytopenia	23 (15)
	Anemia	23 (15)
Serious (reported for ≥2% of patients)	Pneumonia	16 (10)
	Autoimmune hemolytic anemia	8 (5)
	Pyrexia	8 (5)
	Febrile neutropenia	7 (4)
	TLS	5 (3)
	Anemia	5 (3)
	Neutropenia	4 (3)
	Thrombocytopenia	4 (3)
	General physical health deterioration	4 (3)

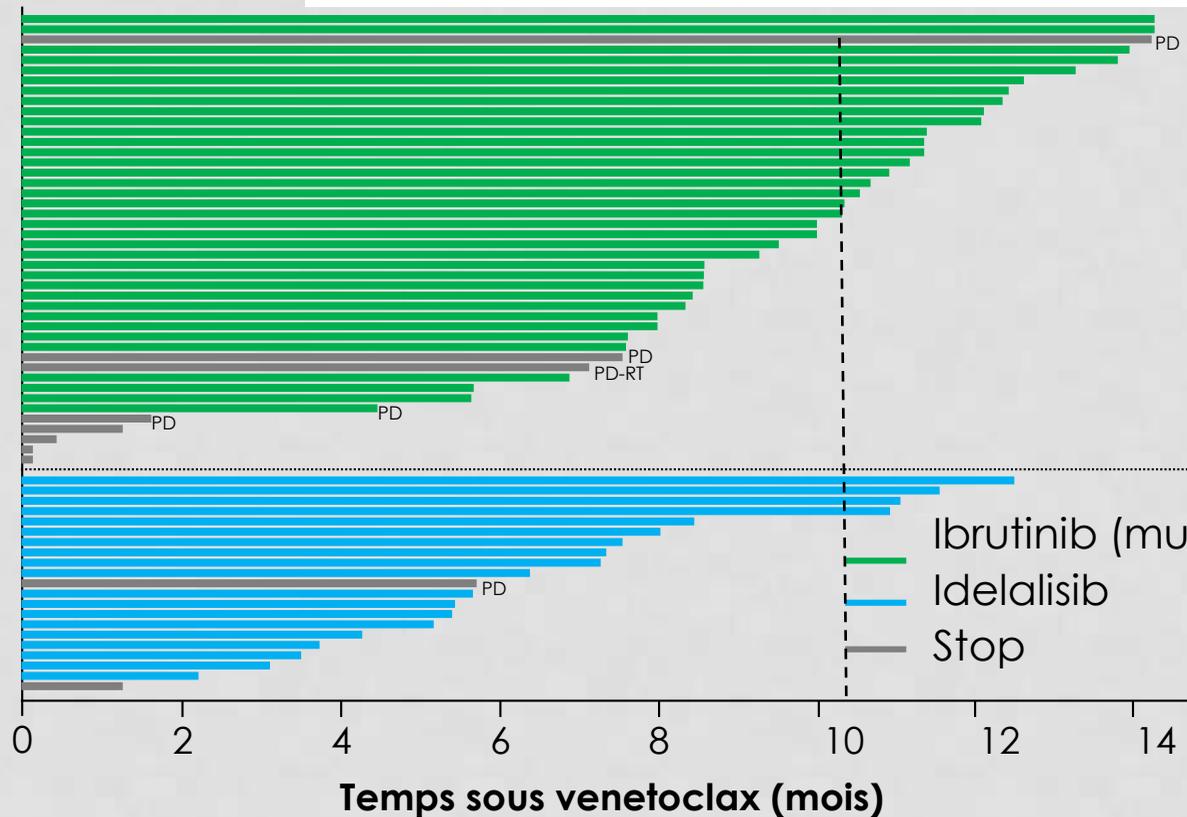
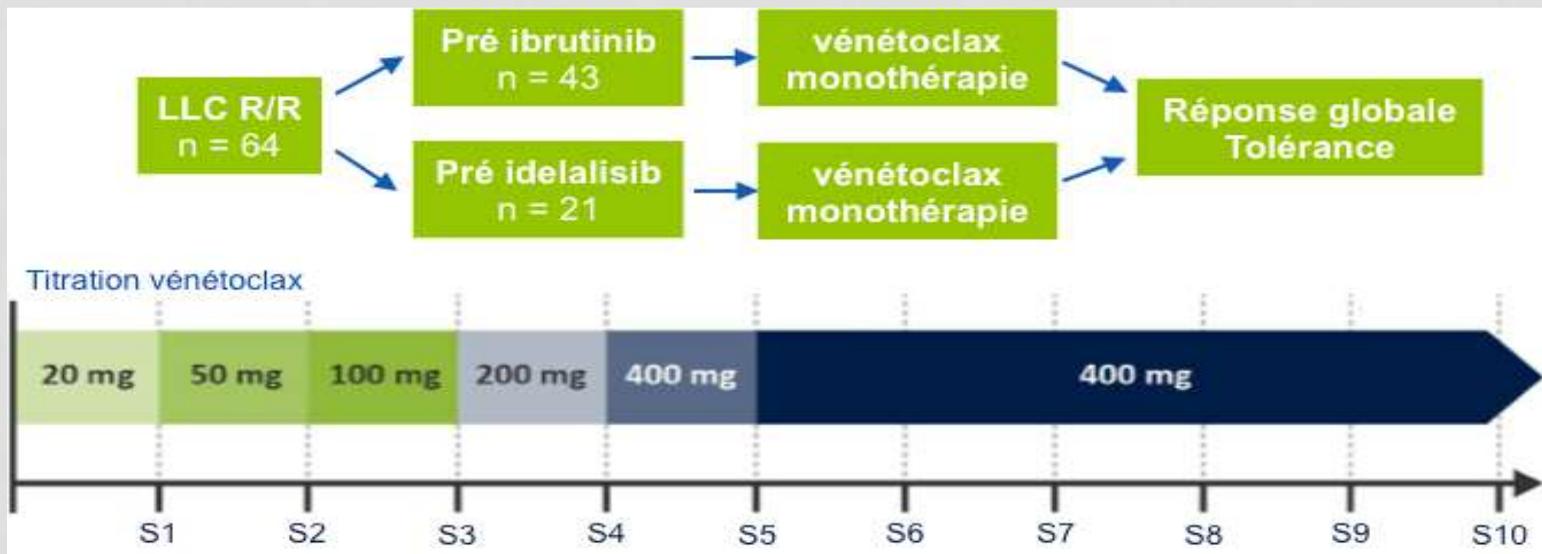
# Venetoclax et échec BCRi : étude M14-032

# Venetoclax après échec ou intolérance aux BCRI

## Phase II M14-032



Traitement antérieur	Ibrutinib (bras A) n=43	Idelalisib (bras B) n=21
ORR n(%) IRC	30 (70)	13 (62)
CR/CRi	0/1 (2)	0/0
nPR	0	0
PR	29 (67)	13 (62)



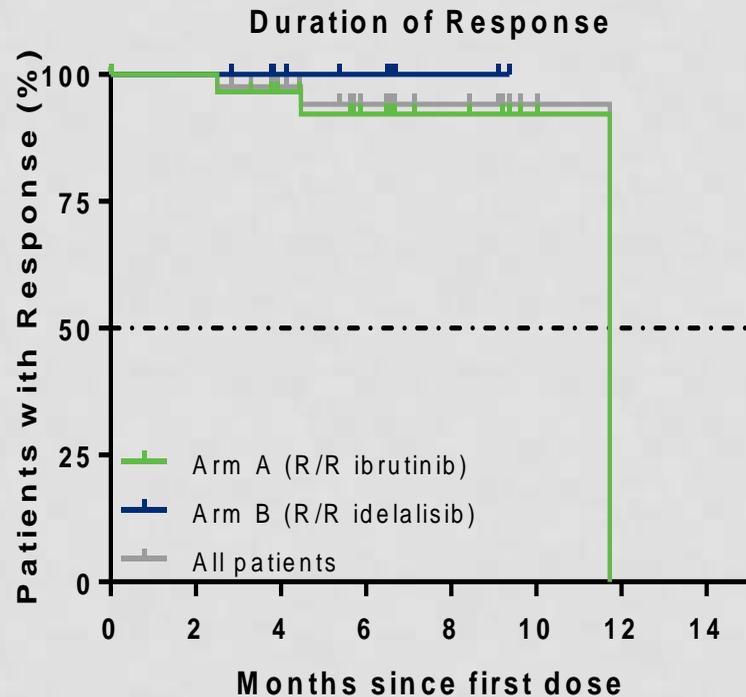
**% réponse globale: 70% après ibrutinib, 62% après idelalisib**

**Au moment de l'analyse: 77% (ibrutinib) et 91% (idelalisib) des patients toujours sous traitement**

— Ibrutinib (mutations BTK ??)  
 — Idelalisib  
 — Stop

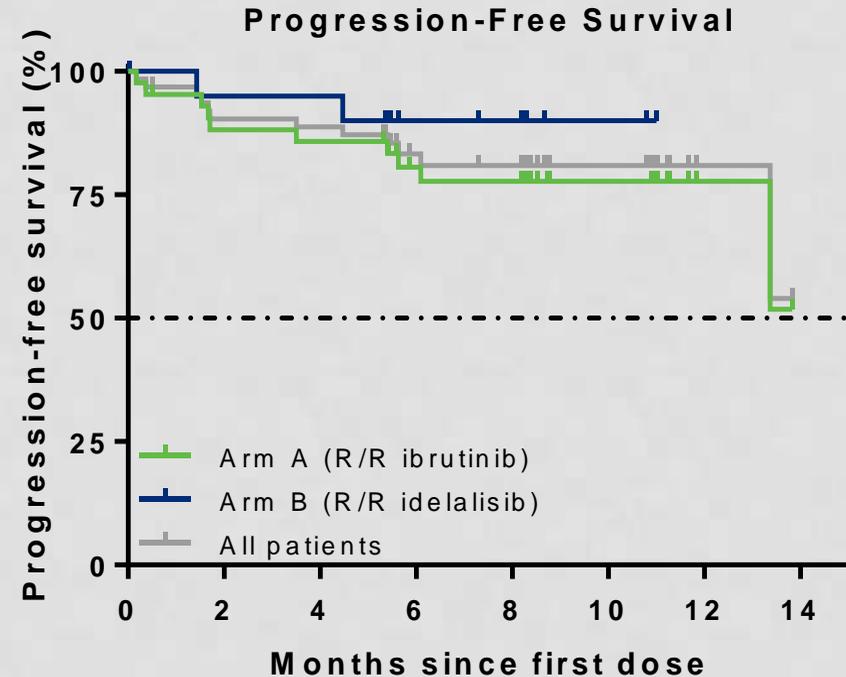
# Vénétoclax après échec de l'ibrutinib ou de l'idélalisib

## Durée de réponse



No. at risk	30	29	23	18	10	1
	10	8	6	5	2	
	40	37	29	23	12	1

## Survie sans progression



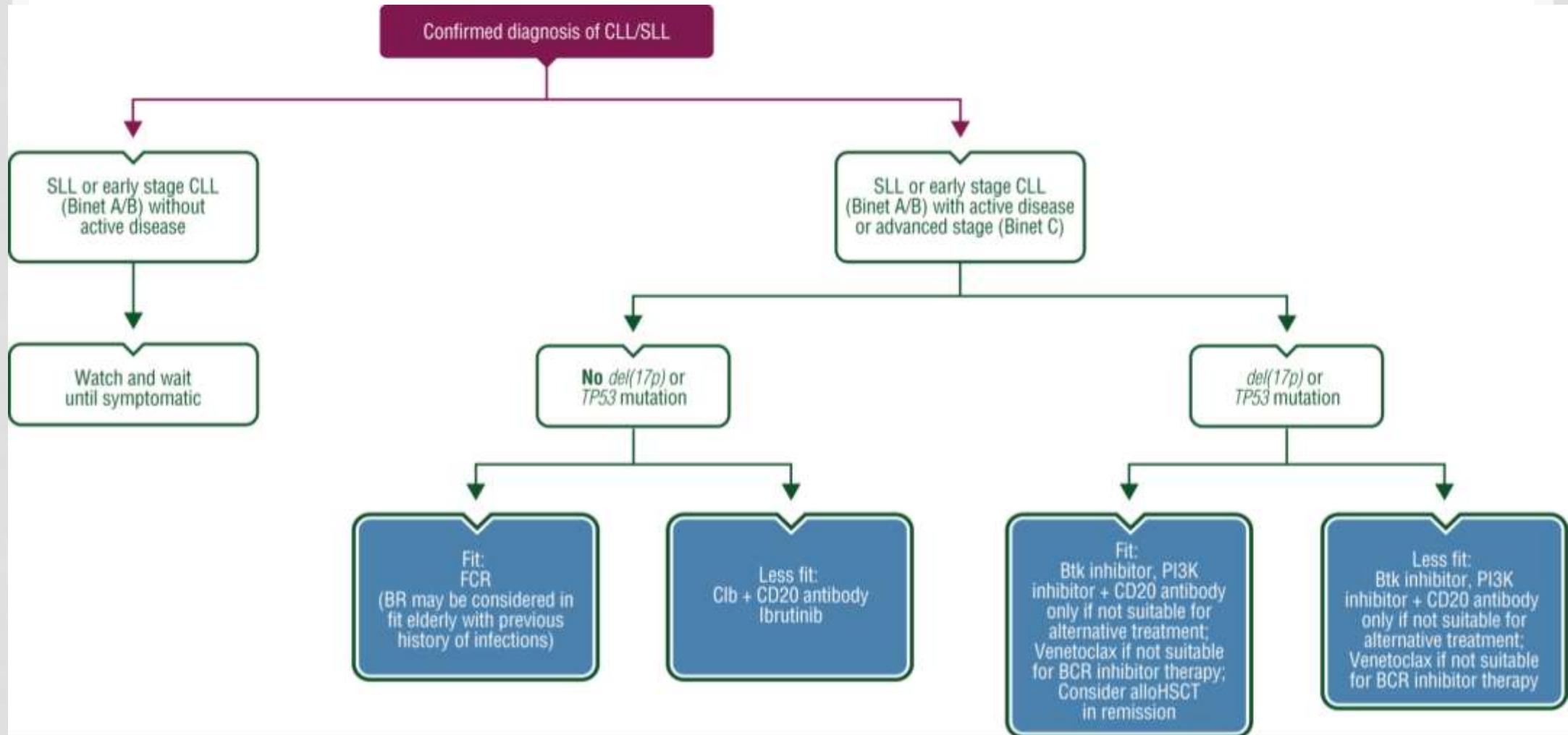
	43	37	36	28	27	15	3
	21	17	15	6	5	2	
	64	54	51	34	32	17	3

- 9 Les médianes de DoR et de PFS n'ont pas été atteintes après 11,8 mois de suivi
- 9 PFS estimée par le CRI (Comité de Revue Indépendant) à 12 mois, pour tous les patients : 80 % (95 % CI : 67 %, 89 %), quel que soit l'IBCR

# RECOMMANDATIONS ESMO 2017

## 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE

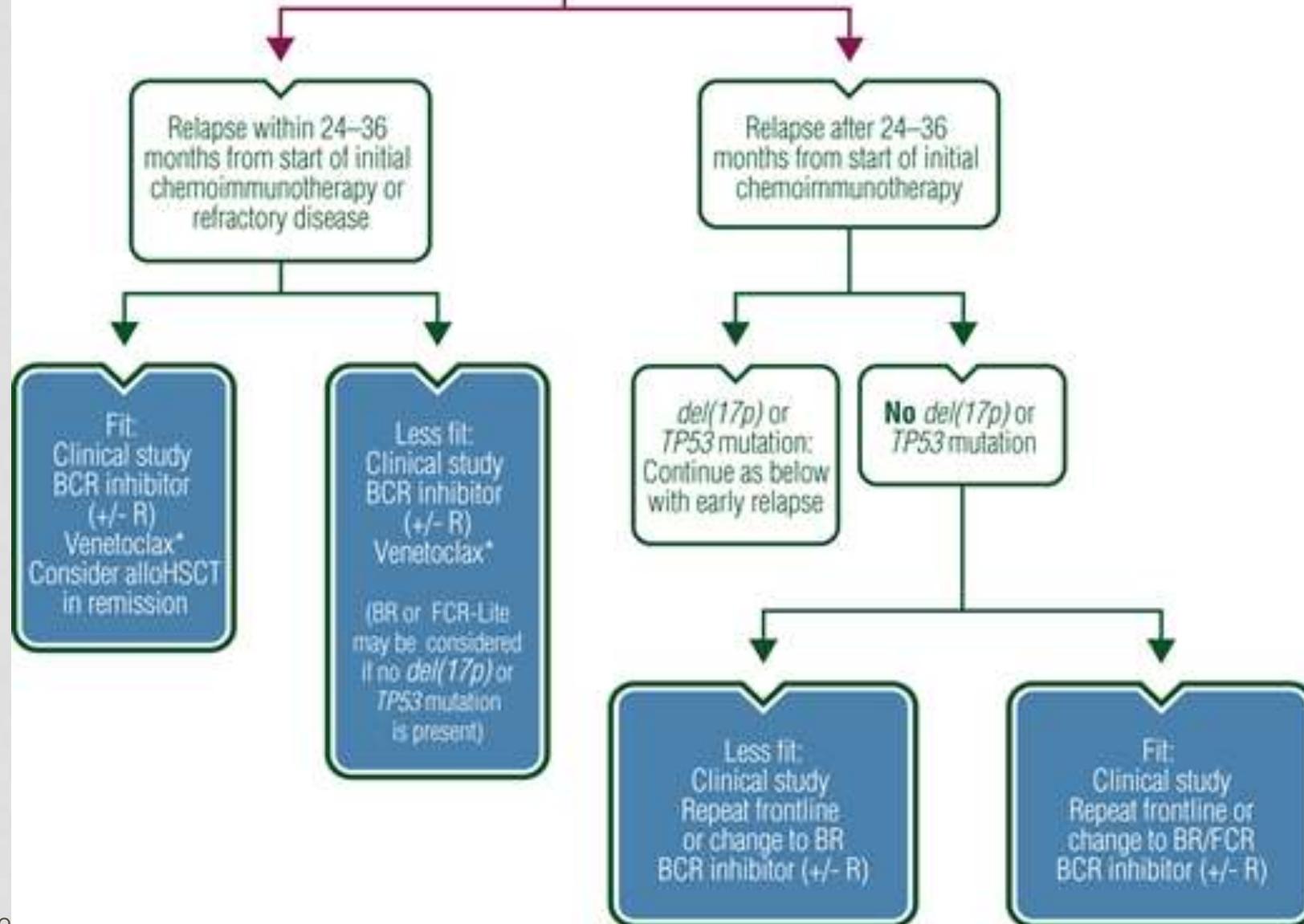
# ALGORITHME DE L'ESMO (2017)



# RECOMMANDATIONS ESMO 2017

## RECHUTES

Relapsed CLL/SLL requiring treatment or refractory CLL/SLL



# GUIDELINES 2017 LLC à la rechute

Délai de rechute depuis le début de la chimio-immunothérapie initiale

Rechute précoce ( $\leq 24-36$  mois)  
ou maladie réfractaire

Rechute après 24-36 mois

Délétion 17p / mutation *TP53*

UNFIT

FIT

UNFIT

FIT

Essai clinique

ibrutinib

R-idelalisib

vénétoclax (post iBCR)

Discuter  
allogreffe

Discuter IC

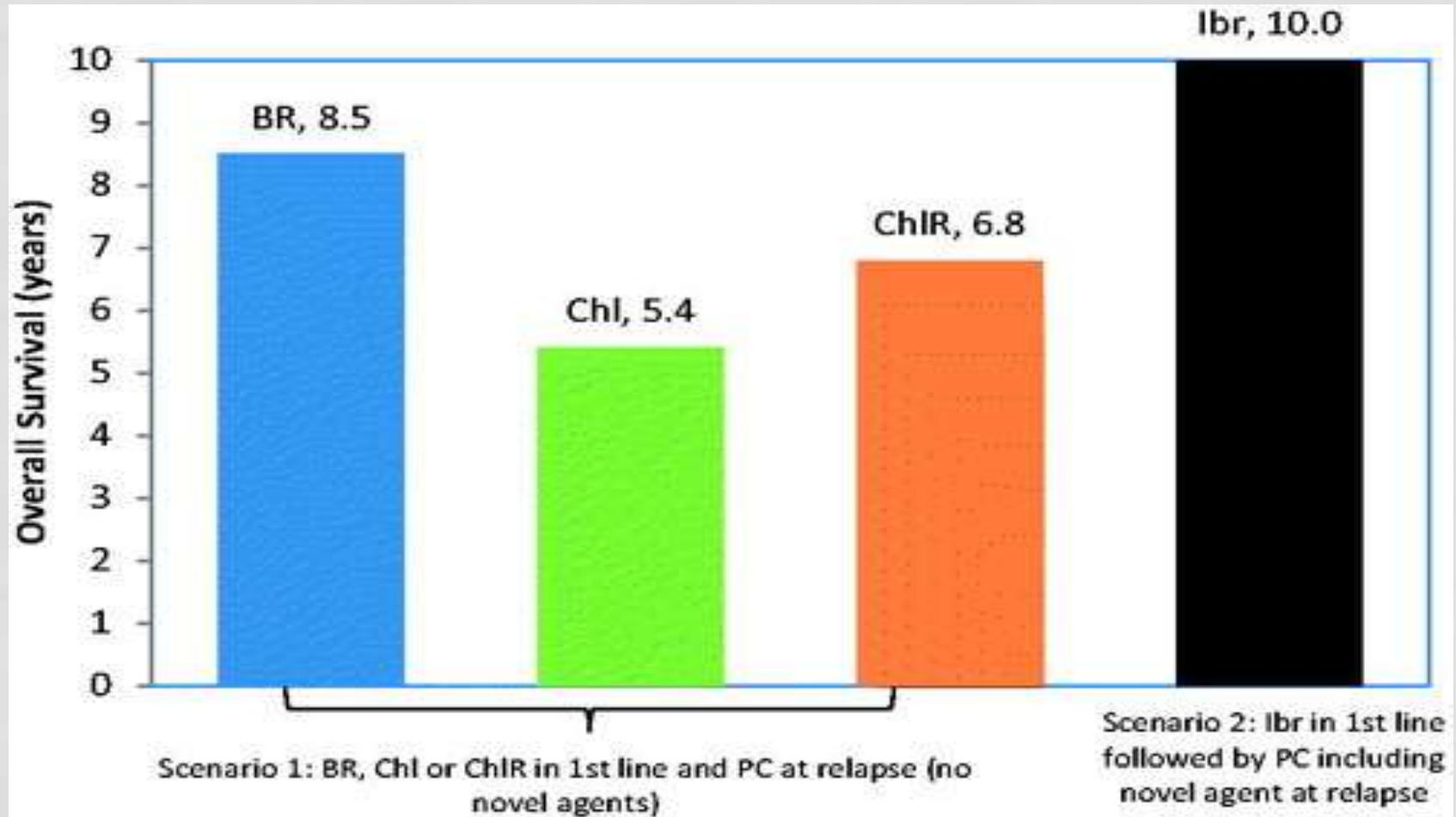
Discuter  
allogreffe

Rechute  $>6$  ans, cytogénétique favorable

# **Apport des nouvelles molécules**

**Survie globale & Qualité de vie**

# OS



# QoL

