

Leucémie lymphoïde chronique

Pr Florence Cymbalista* et Dr Marie-Sarah Dilhuydy**

Biologie

Cette année, la biologie de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a tourné surtout autour de la clinique. Beaucoup de recherche appliquée et peu de fondamental, en dehors d'une séance presque exclusivement consacrée aux lymphocytes T dans la LLC. Par ailleurs, de la MRD et encore de la MRD, et de la résistance aux différentes molécules. On retiendra donc 3 chapitres : lymphocytes T et MDSC (*Myeloid Derived Suppressor Cells*), résistance à l'ibrutinib et au vénétoclax, et MRD avec thérapies ciblées.

Lymphocytes T

La première session concernant la biologie de la LLC était consacrée au déficit de l'immunité antitumorale, avec notamment plusieurs présentations portant sur le dysfonctionnement lymphocytaire T. Les lymphocytes sont évidemment particulièrement mis en lumière en raison du développement des *CAR T-cells*. Dans la LLC, il existe un caractère d'"exhaustion" (épuisement) des cellules T et une diminution de leur prolifération, de leur cytotoxicité et de leur capacité à former des synapses immunologiques. Dans les lymphocytes T normaux, l'activation provoque une glycolyse importante (figure 1). J.A. Van Bruggen et al. (*abstr. 235*) ont montré l'existence d'une modification du profil métabolique mitochondrial dans les LT CD8(+) activés, accompagnée d'un déficit d'absorption du glucose et d'un déficit de stockage de GLUT1 dans les lymphocytes T de LLC au repos. Ce déficit est réduit lorsque les lymphocytes T ne sont plus au contact des cellules de LLC. L'importance de ce déficit fonctionnel mitochondrial semble corrélée à l'efficacité des *CAR T-cells* dans la LLC.

Dans une deuxième étude comparant l'évolution des fonctions lymphocytaires T sous ibrutinib ou après fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) [Papazoglou D et al., *abstr. 236*], l'ibrutinib (contrairement au FCR) induit une augmentation de la cytotoxicité ainsi qu'une restauration de la capacité à former une synapse immunologique

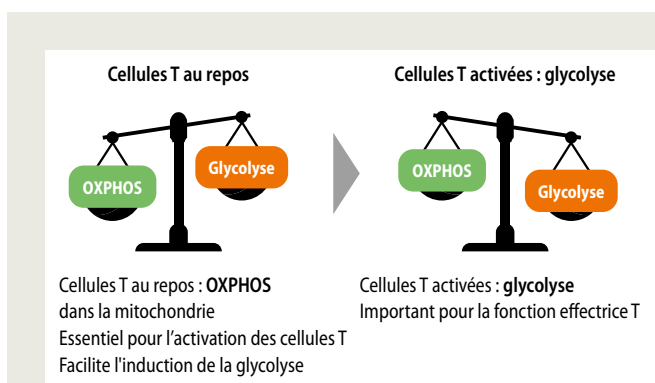


Figure 1. Hypothèse : l'altération du métabolisme mitochondrial provoque une dysfonction T dans la LLC.

fonctionnelle in vitro. De plus, après 6 mois d'ibrutinib, ces lymphocytes T semblent sensibles à un traitement anti-PD-L1, alors qu'ils ne l'étaient pas avant traitement, et qu'un traitement par FCR ne restaure pas cette sensibilité.

Une troisième présentation (Ioannou N et al., *abstr. 237*) propose de restaurer cette fonctionnalité lymphocytaire T par l'association de l'avadomide, un modulateur du céréblon, à un traitement anti-PD-L1. En effet, l'avadomide induit la prolifération T et la migration des lymphocytes T vers la tumeur, et la sécrétion de cytokines proinflammatoires et chimiokines (IL-2, CXCL10, etc.).

Enfin, une quatrième présentation (Baptista MJ et al., *abstr. 238*) a été consacrée à l'analyse de la clonalité du récepteur T à l'antigène (TCR) chez des patients atteints de LLC par séquençage du TCRβ. Chez les sujets en bonne réponse sous ibrutinib, la clonalité du répertoire T augmente, alors qu'elle diminue à la rechute. Ces résultats suggèrent donc que les lymphocytes T CD8+ clonaux participent à l'activité antitumorale sous ibrutinib.

Le développement de stratégies permettant une restauration de la fonctionnalité lymphocytaire T semble plus que jamais indispensable à l'ère des inhibiteurs de checkpoints, jusqu'à présent décevants dans la LLC, et des *CAR T-cells*. Plusieurs essais évaluant l'intérêt de l'ibrutinib avant injection de *CAR T-cells* sont actuellement en cours.

* Service d'hématologie biologique, hôpital Avicenne, Bobigny.

** Service des maladies du sang, hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux.

Myeloid Derived Suppressor Cells

À côté des lymphocytes T, une autre population cellulaire du microenvironnement est de plus en plus étudiée: les MDSC. Il s'agit d'un groupe hétérogène de cellules immunes de la lignée myéloïde, qui s'expandent lors des hémopathies, en raison d'une hématopoïèse anormale. Il en existe au moins 2 types: les gMDSC (*granulocyte like*) et les mMDSC (*monocyte like*). La définition des MDSC est fonctionnelle sur leur capacité à inhiber la prolifération des lymphocytes T et leur fonction. Elles sont donc capables de moduler la répartition des sous-populations T.

G. Ferrer et al. (*abstr.* 239) ont étudié ces cellules et leur évolution sous ibrutinib. Ainsi, le nombre de gMDSC et de mMDSC, qui est plus élevé chez les sujets atteints de LLC que chez les sujets normaux, diminue après le traitement par ibrutinib. Même si Btk est présent dans gMDSC et mMDSC, l'ibrutinib n'inhibe la phosphorylation de Btk que dans les mMDSC, ce qui n'altère pas leur capacité à inhiber la prolifération T. Les mMDSC sont particulièrement efficaces pour promouvoir les lymphocytes T produisant de l'IL-4, ce que l'ibrutinib bloque et, à l'inverse, promeut le développement de lympho-

cytes T producteurs d'IFN γ . Ainsi, bien que l'ibrutinib n'inhibe pas l'activité suppressive des MDSC sur les lymphocytes T, il modifie la capacité de différenciation des lymphocytes T en rendant le microenvironnement moins immunosuppresseur (*figure 2*).

Résistances

Résistance à l'ibrutinib

L'ibrutinib est disponible en France depuis février 2014, initialement dans le cadre de l'ATU qui s'est terminée en avril 2015. C'est à partir des premiers patients inclus dans les essais cliniques qu'ont été décrites les premières résistances, avec la mise en évidence de mutations de BTK (C481S en particulier) ou de la PLC γ 2 située en aval dans la voie de signalisation du BCR. La cohorte française de patients inclus dans l'ATU représentait donc une opportunité pour rechercher la survenue de ces mutations, en situation de "vraie vie", chez des patients traités depuis plus de 3 ans par ibrutinib et en l'absence de signes de progression de la maladie. Ce travail, présenté par A. Quinquenel (*abstr.* 584), a ainsi permis de collecter les informations provenant de 204 patients traités consécutivement dans le cadre de l'ATU. Parmi ces 204 patients, 63 étaient toujours en cours de traitement au moment de la collecte des données et 57 prélèvements sanguins ont pu être recueillis. La recherche de mutations de BTK et PLC γ 2, associée à celle de TP53, NOTCH1, FBWX7, ATM, SF3B1, XPO1, NFKBIE, RPS15, BIRC3 et POT1 a été réalisée par séquençage *New Generation Sequencing* (NGS) sur les 30 prélèvements pour lesquels le taux de lymphocytes B monoclonaux était supérieur à 0,5 G/l. En parallèle, une analyse de la MRD dans le sang par cytométrie en flux a montré qu'aucun patient n'avait obtenu une MRD inférieure à 10⁻⁴ dans le sang. Le clone LLC était très variable, de 0,01 G/l à 100 G/l. Les CD4 étaient supérieurs à 0,25 G/l chez tous les patients sauf 2. Concernant la recherche de mutations, 17 patients sur 30 (57%) et 4 sur 30 (13%) étaient porteurs d'une mutation de BTK et de PLC γ 2 respectivement. Aucune corrélation entre la survenue d'une mutation de BTK et les autres mutations recherchées n'a été observée, alors que les 4 patients avec une mutation de PLC γ 2 étaient également porteurs d'une mutation de BTK et de TP53. Concernant le suivi évolutif avec une médiane de 9 mois, 14 patients sur 17 avec une mutation de BTK ont progressé, alors que seules 2 progressions ont été observées parmi les 13 patients sans mutation

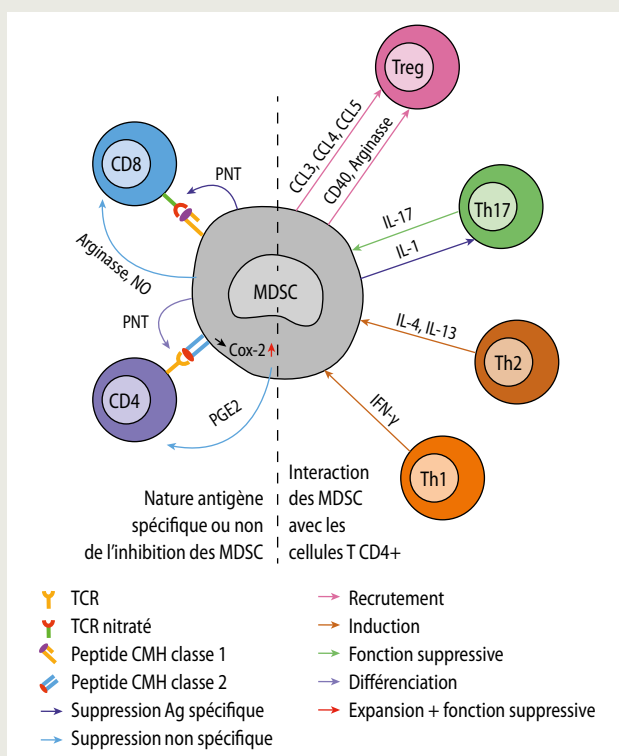


Figure 2. Interactions entre MDSC et cellules T.

de BTK et 2 progressions parmi les patients avec une lymphocytose trop faible pour être testés. Le pourcentage de mutation (reflété par la fréquence allélique) était extrêmement variable et n'était pas corrélé à l'évolutivité.

Ce travail illustre donc la possibilité de survenue de mutations de BTK et/ou de PLCγ2 chez des patients traités au long cours par ibrutinib et leur lien avec une progression de la maladie. Néanmoins, il reste encore à déterminer si la recherche de ces mutations doit être réalisée de façon systématique chez les patients traités par ibrutinib, et si leur détection précoce en l'absence de progression de la maladie doit avoir un impact sur la prise en charge thérapeutique.

Résistance au vénétoclax

Les Australiens ont été les premiers à avoir accès au vénétoclax, et c'est donc une équipe australienne qui a présenté la plus importante série de progression sous vénétoclax. Sur une cohorte de 67 patients en rechute/réfractaires (R/R) traités par vénétoclax, 21 ont reprogressé avec un délai médian de 36 mois (extrêmes : 6-73). Les échantillons de 15 patients ont pu être testés avant et après progression. L'étude a consisté en un séquençage NGS ciblé avec un panel de 33 gènes, qui sont mutés de façon récurrente dans les pathologies lymphoïdes. Chez 7 patients sur 15 résistant au vénétoclax, un variant nucléotidique hétérozygote a été détecté sur BCL2p.Gly101Val. Cette mutation est suffisante pour induire une résistance au vénétoclax, mais il existe aussi d'autres mécanismes de résistance. Par PCR digitale (avec une limite de détection à 0,01 %), il a pu être déterminé que la mutation BCL2p.Gly101Val était survenue entre 19 à 42 mois de traitement par vénétoclax, soit jusqu'à 25 mois avant la progression clinique. Cette mutation n'a été détectée chez aucun patient avant traitement par vénétoclax. Les études in vitro utilisant l'expression du mutant dans 2 lignées cellulaires (RS4;11 et KMS-PE-12) ont montré que les cellules comportant la mutation sont environ 30 fois moins sensibles au vénétoclax. Par ailleurs, la mutation confère un avantage de survie lors de l'exposition à des doses sublétales de vénétoclax. Ce dernier s'est avéré également incapable de déplacer le mutant fixé sur les protéines proapoptotiques BAX et BAK. En conclusion, cette mutation est la première mutation acquise de BCL2 chez des patients sous vénétoclax et représente un médiateur de la résistance clinique au vénétoclax.

Elle peut être observée de façon concomitante avec d'autres mécanismes de résistance. Sur le plan fonctionnel, elle est associée à une réduction importante de l'affinité du vénétoclax pour BCL2.

Maladie résiduelle

MRD après ibrutinib-obinutuzumab

Dans l'étude anglaise IciCLLe (Rawstron A et al., *abstr. 181*), la MRD a été mesurée chez des patients recevant ibrutinib + obinutuzumab durant 6 mois, et chez des patients ayant reçu obinutuzumab après 1 an d'ibrutinib. Dans les 2 groupes, la MRD a été mesurée 3 mois après la fin de l'obinutuzumab, soit à 9 mois dans le premier groupe et à 21 mois dans le second. L'étude de la MRD au cours de cette étude a été présentée. Lorsque l'obinutuzumab est débuté en même temps que l'ibrutinib, le taux de MRD inférieur à 10⁻⁴ est très faible. Ce résultat est similaire à ce que nous avons observé dans le protocole GAI à 9 mois. Le taux de MRD indétectable est très largement supérieur lorsque l'obinutuzumab est administré après 1 an d'ibrutinib (figure 3).

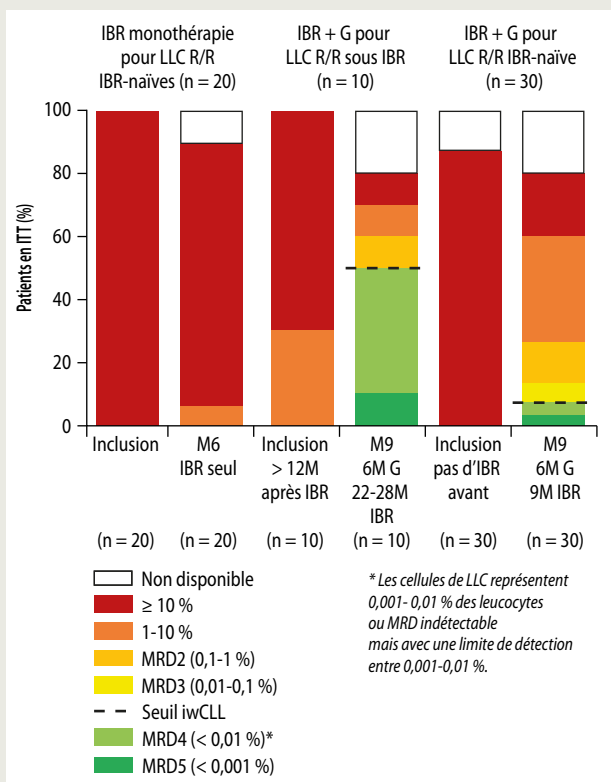


Figure 3. Étude IciCLLe : MRD moelle au cours du traitement par ibrutinib ± obinutuzumab dans la LLC en R/R.

Ce résultat pourrait avoir 2 explications:
 ✓ l'expression du CD20 est faible pendant les 6 premiers mois d'ibrutinib; en utilisant l'obinutuzumab après 1 an d'ibrutinib, l'expression du CD20 est plus élevée et l'anticorps plus efficace;
 ✓ après 1 an d'ibrutinib, la masse tumorale est significativement plus faible.

Ces résultats sont intéressants mais très préliminaires: ils concernent seulement 10 patients ayant reçu 1 an d'ibrutinib puis obinutuzumab dans un deuxième temps.

MRD dans l'essai MURANO

La MRD de l'essai MURANO (Kater A et al., abstr. 695) a été présentée séparément des résultats cliniques. Le suivi moyen des patients est de 36 mois. La MRD

a été évaluée par cytométrie en flux et par ASO PCR avec une bonne corrélation entre les 2 techniques. La MRD considérée ici est la MRD dans le sang à 10^{-4} . Les auteurs se sont basés sur 90% de concordance entre les résultats de MRD dans le sang et dans la moelle pour ne continuer l'étude que sur la MRD dans le sang, compte tenu d'un grand nombre de prélèvements médullaires absents. Le taux de MRD sous vénétoclax + R est très significativement différent de celui sous rituximab-bendamustine (RB) que ce soit à 9 mois (62 versus 13%) ou à 24 mois (48 versus 2%). Les taux de MRD indétectable sont sensiblement identiques dans les différents sous-groupes étudiés (bulky, présence d'une altération de TP53, d'une délétion 11q, du nombre de lignes de traitement antérieures). En revanche, il y a peu de conversion en MRD indétectable au cours de la poursuite du traitement par vénétoclax seul. La MRD dans le sang à 9 mois est très prédictive de l'évolution. La **figure 4** illustre l'évolution en fonction de la MRD mesurée à 9 mois. Le point de départ des courbes est ce point à 9 mois. Les patients ayant une MRD positive entre 10^{-4} et 10^{-2} progressent peu sous traitement et à l'arrêt initial du vénétoclax. Après un suivi de 9,9 mois, une majorité de patients restent non progressifs. Néanmoins, il existe une évolution vers une augmentation de la MRD à l'arrêt du traitement qui est d'autant plus rapide que les patients ont une MRD élevée (**figure 5**). À ce stade de suivi, on peut donc conclure que les patients qui ont une MRD inférieure à 10^{-4} au

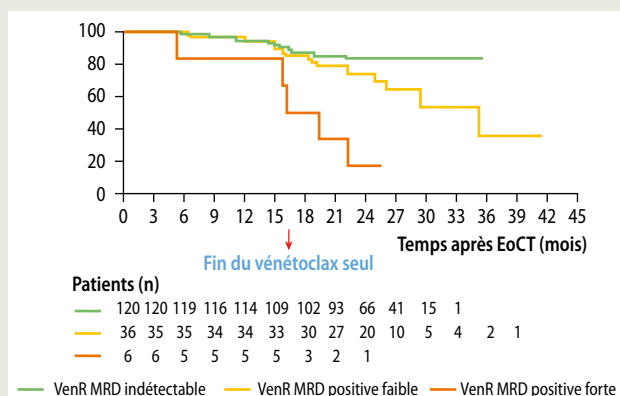


Figure 4. Étude MURANO : survie sans progression en fonction du statut MRD.

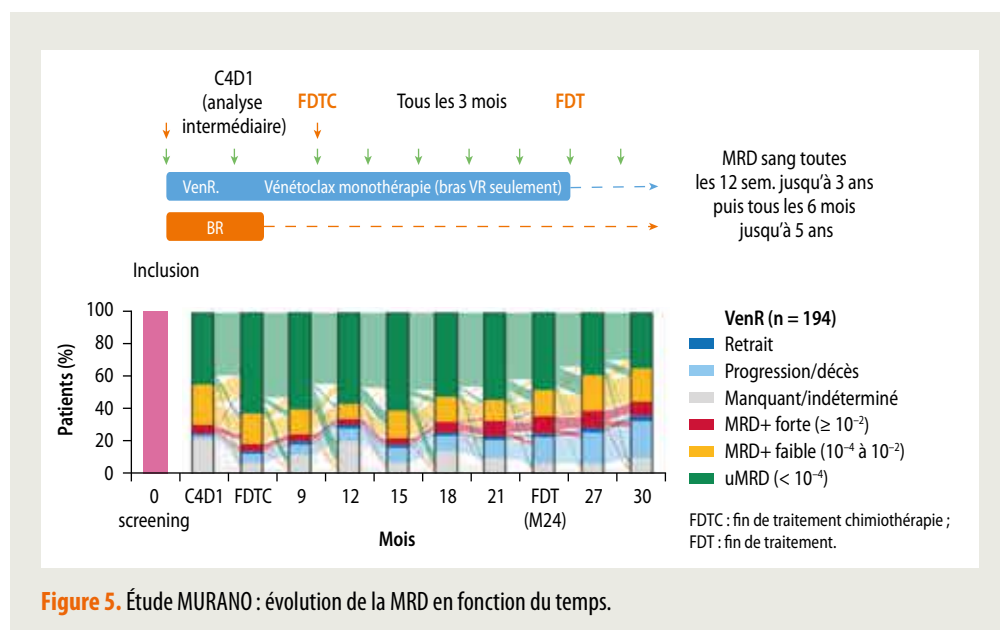


Figure 5. Étude MURANO : évolution de la MRD en fonction du temps.

moment de l'arrêt du vénétoclax semblent dans la majorité des cas rester en réponse à 1 an d'arrêt. Les patients ayant une MRD élevée, supérieure à 10^{-2} , réévaluent vite. Il faudra donc affiner ces résultats avec, d'une part, plus de recul et, d'autre part, des études avec une MRD plus sensible pour en déduire des recommandations.

Clinique

De très nombreuses communications ont exploré la place des thérapies ciblées seules ou en association à la chimiothérapie, en première ligne ou en rechute, pour des durées prolongées ou fixes. Beaucoup de résultats, de grandes études randomisées qui vont nous amener à réfléchir à nos pratiques, et surtout la confirmation de la possibilité d'obtenir d'excellentes réponses qui se traduisent par une durée de rémission prolongée y compris lorsque le traitement est arrêté.

La fin de l'immunochimiothérapie de première ligne ?

Trois larges études de phase III randomisées, bien construites, ont comparé l'efficacité d'un traitement de première ligne par ibrutinib (plus ou moins associé à un anticorps monoclonal anti-CD20) à l'immunochimiothérapie de référence pour chaque type de population : RFC pour les moins de 70 ans sans comorbidités, rituximab-bendamustine (RB) pour les plus de 65 ans ou obinutu-

zumab-chlorambucil (G-CLB) pour les sujets âgés avec comorbidités. L'objectif principal est la survie sans progression (SSP) et il est atteint dans chaque étude, avec une SSP en faveur du bras ibrutinib. En revanche, pas de traduction en bénéfice de survie globale (SG) en dehors des sujets jeunes, mais le recul est court, 3 ans environ. Ces résultats posent la question de l'immunochimiothérapie en première ligne pour tous les patients.

Essai ECOG-ACRIN Cancer Research Group

Les résultats de cet essai (*Shanafelt T et al., abstr. LBA4*) étaient d'autant plus attendus que l'abstract annonçait un "changement de pratique immédiat". Cet essai du groupe ECOG-ACRIN a comparé 6 cycles de FCR, c'est-à-dire l'immunochimiothérapie la plus efficace en première ligne de traitement à l'association rituximab-ibrutinib (RI) chez 519 patients *fit*, naïfs de traitement, et sans délétion 17p. L'ibrutinib était poursuivi jusqu'à progression ou intolérance. Les patients sont jeunes avec un âge médian de 58 ans, et avec une majorité de statut mutationnel IgHV non muté (UM-IgHV : 71 %). Avec une randomisation 2:1, 354 patients ont reçu le RI et 175 du FCR. Le recul médian de 34 mois montre un bénéfice en SSP (HR = 0,26 ; IC₉₅ : 0,14-0,5) en faveur du bras RI chez les patients UM-IgHV qui n'est pas significatif chez les patients IgHV muté (M-IgHV). Il existe également et surtout un bénéfice de SG avec 4 décès (1 %) pour le bras RI et 10 (6 %) pour le bras FCR (HR = 0,17 ; IC₉₅ : 0,05-0,54) [figure 6]. La morta-

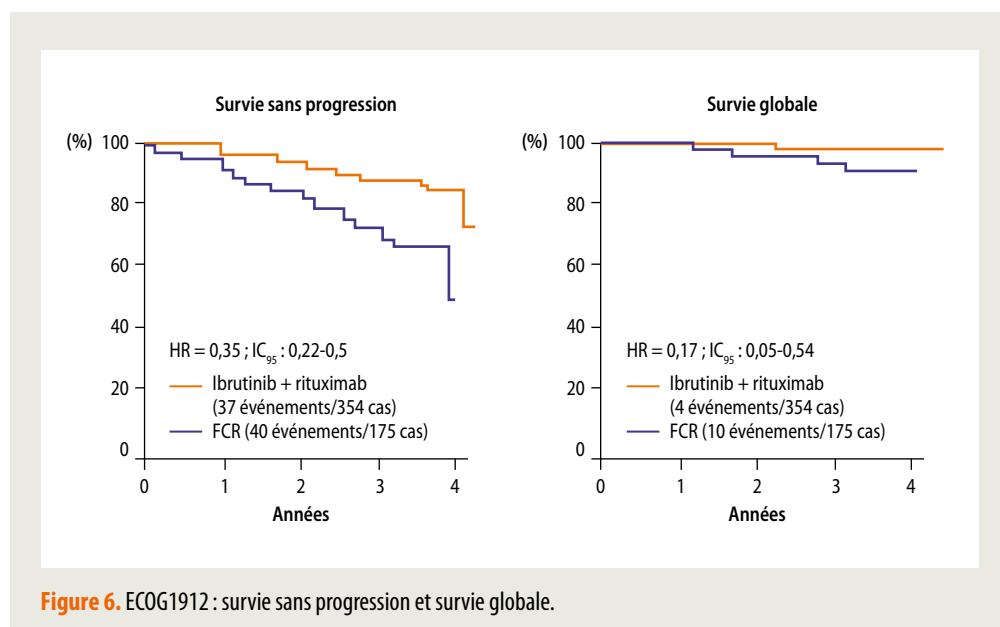


Figure 6. ECOG1912 : survie sans progression et survie globale.

lité dans le bras FCR est plus élevée avec 6 décès liés à la LLC, 2 décès inexpliqués et un surdosage médicamenteux. La toxicité semble supérieure à notre exercice quotidien avec 15 % de neutropénies fébriles de grade 3-4 dans le bras FCR, sans précision sur l'utilisation de facteurs de croissance et 19 % d'infections de grade supérieur ou égal à 3. On note 7 % d'hypertension artérielle et 3 % de fibrillation auriculaire dans le bras RI. Cet essai est très correct sur le plan méthodologique et il apporte des réponses claires pour la pratique quotidienne. Il montre que l'immunochimiothérapie garde toute sa place chez les patients M-IgHV et que, à l'inverse, les patients UM-IgHV tirent un bénéfice en SSP et en SG du RI en première ligne. L'ibrutinib est en train de devenir le nouveau standard de première ligne des patients UM-IgHV, même si, à ce jour, nous n'avons pas d'AMM pour cette association. La détermination du statut mutationnel devient dès aujourd'hui un préalable obligatoire afin de guider le choix thérapeutique et de ne pas exposer des patients à la toxicité du FCR pour des résultats inférieurs au RI. L'utilisation de l'ibrutinib en monothérapie jusqu'à progression repose la question des combinaisons de nouvelles molécules à l'ibrutinib dans le but d'obtenir une MRD indétectable (iMRD) chez le plus grand nombre de patients afin de proposer un arrêt de traitement guidé par la MRD.

Étude ALLIANCE

Le principe de cet essai présenté en session plénière (Woyach J et al., *abstr. 6*) est identique au précédent : on compare le bras de référence, ici RB, qui correspond vraiment à la pratique pour

cette population de patients de plus de 65 ans, à l'ibrutinib, associé ou non au rituximab. L'essai comporte 3 bras ; 547 patients ont été randomisés, 182 par bras ; l'objectif principal est la SSP. L'âge médian des patients était de 71 ans avec 6 % de patients porteurs d'une del(17p), 10 % porteurs d'une mutation TP53, 19 % porteurs d'une del(11q) et 29 % porteurs d'un caryotype complexe.

L'objectif principal est atteint avec une SSP à 24 mois significativement inférieure dans le bras RB (74 %) par rapport au bras ibrutinib en monothérapie (87 %) ou au bras IR (88 %) [figure 7]. L'ajout du rituximab à l'ibrutinib n'apporte aucun bénéfice de SSP. Ce bénéfice est observé dans les différents sous-groupes, à l'exclusion, de nouveau, des patients M-IgHV. Il n'y a pas de bénéfice en SG dans cet essai où le *crossover* était autorisé et a concerné 16 % des patients du bras RB. Comme dans l'essai E1912, on note une fréquence plus élevée d'effets indésirables non hématologiques dans les bras ibrutinib ± rituximab.

En conclusion, l'ajout de rituximab à l'ibrutinib n'apporte rien. L'ibrutinib améliore la SSP des patients UM-IgHV, mais n'apporte pas de bénéfice aux patients M-IgHV. Cependant, après un suivi de 38 mois, il n'existe pas de bénéfice de SG, à 95 % pour le bras RB et 94 % pour le bras RI, peut-être en raison de la possibilité de *crossover* et donc de recevoir l'ibrutinib en rechute. L'étude ALLIANCE a été publiée dans le *New England Journal of Medicine*.

Étude ILLUMINATE

Cet essai (Moreno C et al., *abstr. 691*) s'adressait à 229 patients *unfit*, c'est-à-dire présentant des comorbidités significatives (CIRS ≥ 6 et/ou clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/mn), et comparait l'association obinutuzumab + ibrutinib (GI) [toujours jusqu'à progression ou toxicité inacceptable] au traitement de référence par obinutuzumab + chlorambucil (G-CLB). La présence d'une anomalie TP53 n'était pas un critère d'exclusion et concernait 16 % des sujets dans le bras GI et 20 % dans le bras G-CLB. Dans cet essai, les patients en R/R dans le bras G-CLB bénéficiaient d'un *crossover* et donc de l'ibrutinib en deuxième ligne. Avec un recul médian de 31 mois, la SSP est significativement supérieure dans le bras GI avec une SSP à 30 mois de 79 % contre 31 % dans le bras G-CLB (HR = 0,231 ; IC₉₅ : 0,145-0,367), qu'il y ait ou non une anomalie de TP53. La SSP du bras G-CLB est un peu décevante par rapport à l'essai

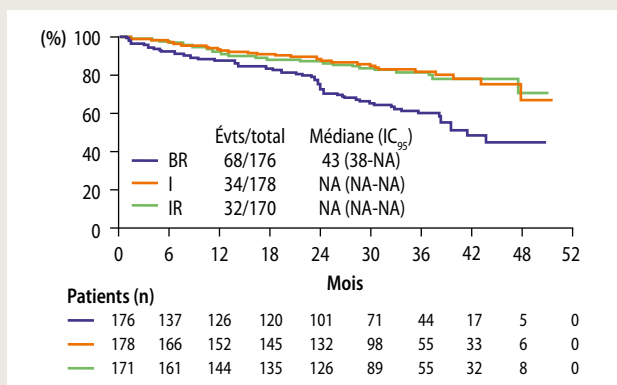


Figure 7. Survie sans progression en fonction des différents bras de traitement dans l'étude ALLIANCE.

CLL11, à 22 mois seulement, sans doute en raison d'une proportion importante de patients avec des caractéristiques cytogénétiques défavorables (la SSP est de 66 % à 31 mois dans ce sous-groupe). On souligne des taux de iMRD dans la moelle de 20 % dans le bras GI et de 17 % dans le bras G-CLB. Il n'y a pas de bénéfice en survie, ce qui est peut-être lié à l'effet *crossover* chez 40 % des patients dans le bras G-CLB témoignant d'une durée de réponse beaucoup plus courte et posant la question de cette association en première ligne. La tolérance est globalement bonne. Cependant, 16 % des patients du bras GI ont stoppé le traitement pour intolérance, dans une population qui n'est pas si âgée, avec une médiane de 71 ans. Cette étude a été publiée le 30 novembre dans *Lancet Oncology*.

Après les résultats de ces 3 études, l'immunochimiothérapie en première ligne chez les patients UM-IgVH est de moins en moins justifiable. Clairement, l'évaluation du statut mutationnel IgHV doit entrer dans nos pratiques car les patients M-IgHV bénéficient de la chimiothérapie et en particulier du FCR, qui permet d'obtenir des réponses très prolongées, voire des guérisons. Les patients UM-IgHV, en revanche, tirent un bénéfice de SSP à l'utilisation de l'ibrutinib quels que soient leur âge, leur *fitness* ou leur cytogénétique. Cela ne se traduit en bénéfice de SG que dans une seule étude, celle qui ne permettait pas le *crossover* et laisse ouverte la question de l'efficacité du traitement de rechute chez les patients réfractaires. Néanmoins, le suivi est court, 3 ans environ pour les 3 études. Sans nul doute, nos pratiques vont évoluer dans les mois à venir, la place de l'immunochimiothérapie est amenée à se restreindre, et la multiplication des études *chemo-free* de première ligne ainsi que le suivi à plus long terme des études déjà présentées permettra d'avoir encore plus d'arguments pour utiliser les thérapies ciblées en monothérapie ou en association chez un large éventail de patients.

Association thérapie ciblée et chimiothérapie, vers une augmentation du taux de MRD ?

La combinaison des thérapies ciblées, entre elles ou en association avec la chimiothérapie cytotoxique, permet-elle d'améliorer le taux de réponse complète (RC) et la SSP ? Deux essais sont rapportés.

Résultats finaux de l'étude ICLL 07 FILO

Il s'agit de l'évaluation finale de l'essai ICLL 07 du groupe FILO (*Michallet AS et al., abstr. 1858*), qui a évalué la possibilité d'une épargne de chimiothérapie guidée par la MRD chez des patients *fit*, avec une médiane d'âge de 62 ans. Pendant les 9 premiers mois, les patients ont reçu de l'ibrutinib associé à 8 perfusions d'obinutuzumab. Une évaluation complète morphologique, sanguine et médullaire était effectuée et les patients qui gardaient une MRD détectable recevaient 4 cycles d'obinutuzumab-FC tout en poursuivant l'ibrutinib en continu jusqu'au mois 16. L'ibrutinib était alors arrêté pour les patients en RC stringente, et poursuivi si la MRD restait détectable. Si 88 % des 130 patients évaluable à M9 gardaient une MRD détectable et ont reçu 4 cycles d'obinutuzumab-FC, à M16, le taux de iMRD dans la moelle est impressionnant, à 79 % avec 72 % de RC morphologiques. Les résultats du suivi de MRD seront très intéressants sur le long terme car cette combinaison est à la fois correctement tolérée et extrêmement efficace et peut permettre un arrêt de traitement dans d'excellentes conditions.

Combinaison ibrutinib-vénétoclax chez les patients à haut risque naïfs de traitement

Cet essai (*Jain N et al., abstr. 186*) s'adressait aux patients à haut risque, définis par la présence d'au moins une anomalie parmi les suivantes : altération de la voie p53 (32 % des patients), del(11q) [25 % des patients], statut IGVH non muté (83 % des patients) ou âge supérieur ou égal à 65 ans. L'intérêt de cette association est d'envisager une durée de traitement fixée à 24 mois pour le vénétoclax et d'arrêter l'ibrutinib en cas de iMRD dans la moelle osseuse. Quarante-vingts patients ont été inclus, mais 5 n'ont pas poursuivi le traitement au-delà de 3 mois d'ibrutinib et ne sont pas évaluable. Le taux de réponse globale est de 100 % avec un taux de RC qui augmente avec la durée d'exposition au traitement : après 3 mois, il est de 57 % dont 17 % de iMRD dans la moelle osseuse, et après 18 mois, il est de 96 % dont 69 % de iMRD. Cependant, l'association n'est pas sans toxicité bien que nous soyons en première ligne chez des patients jeunes (âge médian : 65 ans) et une adaptation de posologie a été nécessaire : 44 % de diminution de l'ibrutinib et 24 % de diminution du vénétoclax. Une neutropénie de grade 3-4 a été observée chez 48 % des patients.

Ces 2 essais sont de bons exemples de combinaisons efficaces pour obtenir un taux très important de iMRD et ainsi proposer un arrêt de traitement. Le suivi à plus long terme est capital pour aider à définir notre stratégie de traitement: la thérapie ciblée en première ligne, oui, sans aucun doute, mais quelle population de patients, quelle association et quelle durée ?

R-vénétoclax en traitement de rechute : suivi de 2 cohortes après arrêt du traitement

Le vénétoclax en rechute permet d'obtenir des MRD indétectables et des arrêts de traitement comme rapporté dans les 2 études suivantes.

Long suivi après arrêt du vénétoclax

Cette étude de phase Ib présente le plus long suivi après arrêt du vénétoclax (Brander D et al., abstr. 183). Elle concerne 49 patients en rechute traités par vénétoclax et rituximab (R-VEN). Les résultats à 2 ans avaient été publiés et rapportaient un taux de réponse de 86 %, dont 51 % de RC et 61 % de RC stringente avec iMRD dans la moelle. Le protocole prévoyait un arrêt du traitement chez ces patients en excellente réponse. Le suivi est désormais de 4 ans, avec une SG excellente à 89 % et une SSP qui se maintient à 61 %.

Des effets indésirables classiques sont rapportés chez plus de 15 % des patients : infections, diarrhées et neutropénies. On distingue 3 cohortes de patients :

- ✓ les 15 patients qui ont stoppé le vénétoclax après une durée médiane de traitement de 19 mois et qui ont obtenu une RC avec iMRD (n = 13) ou une RP (n = 2) : à 33 mois d'arrêt du vénétoclax, aucun patient sur les 11 qui sont toujours suivis n'a rechuté ;
- ✓ les 12 patients qui sont toujours en réponse et qui continuent le vénétoclax avec une durée médiane de traitement de 51 mois : tous sauf 1 ont une iMRD ;
- ✓ les 17 patients qui ont progressé : parmi eux, 3 patients ont présenté une progression asymptomatique à 23, 24 et 38 mois après arrêt du vénétoclax et ont été retraités par vénétoclax avec une bonne efficacité.

Ceux qui ont progressé pendant le traitement ont présenté un syndrome de Richter (5 patients, médiane de survenue de 5 mois) ou une progression de la LLC (9 patients, médiane de 29 mois). Ce suivi montre que la majorité des patients en RC avec iMRD dans la moelle maintient une rémission complète plus de 3 ans après l'arrêt du traitement. Il montre aussi que les patients qui progressent peuvent être retraités efficacement par vénétoclax. L'effectif est réduit, mais l'étude MURANO soulève les mêmes questions au sein d'une étude randomisée portant sur 389 patients.

Étude MURANO

L'étude MURANO est une étude de phase III comparant l'immunochimiothérapie RB à l'association chemo-free R-VEN chez des patients en rechute (Seymour J et al., abstr. 184). La durée de traitement du bras RB est de 6 mois et celle du bras R-VEN de 24 mois (6 injections de rituximab et 24 mois de vénétoclax). L'actualisation des résultats à 3 ans a été présentée, soit à un peu moins de 1 an de l'arrêt de tout traitement. Elle confirme les excellents résultats en termes de SSP avec un bénéfice qui se maintient à 36 mois à 71 % pour le bras R-VEN contre 15 % (soit 17 mois) pour le bras RB. Elle montre également un gain de SG à 88 % contre 79,5 %. Parmi les patients ayant complété les 2 ans de traitement, et avec un recul de 10 mois sans traitement, seuls 16 sur 130 ont progressé, dont 10 présentant une anomalie TP53 et 13 avaient une MRD détectable en fin de traitement. Le risque de progression est parfaite-

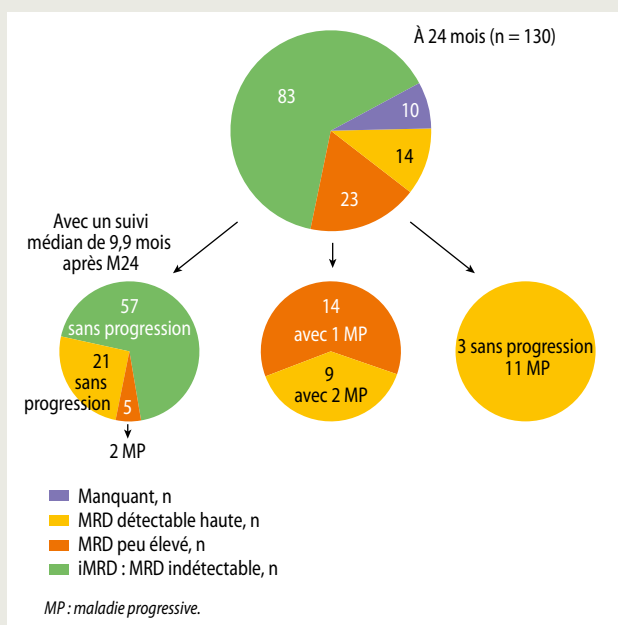


Figure 8. Évolution de la MRD en fonction des résultats de MRD en fin de traitement dans l'étude MURANO.

ment corrélé à la MRD à 24 mois: il est de 2,4% chez les patients avec iMRD et de 78% chez ceux ayant une MRD à plus de 10^{-2} [figure 8]. Il s'agit ici de MRD dans le sang périphérique, ce qui est intéressant car nos patients ne souhaitent pas plus que nous avoir à réaliser une évaluation médullaire tous les 3 mois... Aucun crossover n'était prévu dans cette étude, et les patients qui ont progressé dans le bras RB ont essentiellement été traités par ibrutinib (46%). Il existe un bénéfice en termes de SG qui confirme une fois encore l'importance de la séquence des traitements de rechute et l'absence de place pour l'immunochimiothérapie chez les patients en rechute.

L'arrêt du traitement, qui est et sera une question majeure en première ligne comme

en rechute, est ici validé par une étude bien construite qui montre que les résultats de MRD sont parfaitement prédictifs de l'évolution du patient à l'arrêt du traitement. Ils permettent de sélectionner une population de patients qui peut rester en rémission sans traitement de manière prolongée.

L'ensemble des résultats présentés cette année confirme la révolution thérapeutique apportée par les thérapies ciblées, leur place de plus en plus précoce dans la prise en charge et l'utilité de la MRD pour prédire la durée de rémission et autoriser un arrêt des traitements. Encore un bond en avant pour la prise en charge des patients atteints de LLC. ■

F. Cymbalista déclare avoir des liens d'intérêts avec Janssen, AbbVie, Roche, Gilead et Sunesis. M.S. Dilhuydy déclare avoir des liens d'intérêts avec AbbVie et Janssen.