



# Protocoles du groupe FILO LLC-MW

## Leucémie lymphoïde chronique et macroglobulinémie de Waldenström



La prise en charge thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est en plein bouleversement depuis l'arrivée des nouveaux agents ciblant le BCR ou BCL2. Si ces agents concernent principalement aujourd'hui les patients en rechute, il est vraisemblable qu'ils trouvent assez rapidement leur place dès la première ligne de traitement. De même, pour la macroglobulinémie de Waldenström (MW) pour laquelle beaucoup d'options sont maintenant disponibles. C'est tout le travail d'un conseil scientifique de groupe coopérateur de contribuer à définir les meilleures stratégies thérapeutiques couvrant l'ensemble des situations possibles, en essayant de tirer son épingle du jeu dans une compétition internationale très rude.

Ne seront évoquées ici que les études académiques promues par le groupe, en excluant les essais à promotion industrielle auxquels participent à titre individuel un certain nombre de centres du groupe.

### Études académiques terminées récemment

#### Étude CLL 2010 FMP

L'objectif de cette étude randomisée était d'évaluer l'intérêt d'une pré-phase de rituximab à forte dose (500 mg J0 puis 2000 mg J1, J8 et J15) administrée avant une chimiothérapie R-FC (x 6 cycles), chez des patients « fit » de moins de 66 ans, atteints de LLC de stade A/B progressif ou de stade C, non préalablement traités et sans délétion 17p. Le critère de jugement était le taux de réponse complète (RC) avec maladie résiduelle (MRD) non détectable au terme du traitement. Cent quarante patients ont été inclus en 18 mois et 137 analysés. Parmi eux, seuls 112 pts ont terminé les 6 cycles de R-FC, ce qui correspond au drop out usuel de 18% après R-FC, même chez des sujets jeunes sans comorbidité. Les taux de RC + RCi (RC avec récupération hématologique incomplète) et ceux de RC + RCi et MRD non détectable sont équivalents dans les deux bras, respectivement 56% vs 55% et 26,5% vs 24,6%, permettant de conclure à l'absence de bénéfice de la pré-phase<sup>(1)</sup>. Plusieurs études ancillaires ont été réalisées en marge de cet essai : valeur prédictive des polymorphismes de FCyRIIIA et des lymphocytes B régulateurs sur la réponse au rituximab<sup>(2)</sup>, étude pharmacocinétique et pharmacodynamique du rituximab et valeur prédictive de certains miRNAs.

#### Étude LLC 2007 SA

Cette étude randomisée a évalué l'intérêt d'un traitement d'entretien bimestriel par rituximab (500 mg/m<sup>2</sup>) pendant deux ans chez des patients « fit » de plus de 65 ans, atteints de LLC de stade B ou C non préalablement traitée, sans délétion 17p et en RC ou en réponse partielle (RP) après 4 cycles de R-FC. Cinq cent quarante-deux patients (âge médian 71,3 ans) ont été inclus entre décembre 2007 et février 2014 et 409 d'entre eux ont pu être randomisés (drop out de 22%). Le taux de RC + RCi était de 37% après R-FC chez ces 409 patients ; 56% d'entre eux avaient une MRD négative dans le sang et 32% une MRD négative dans le sang et dans la moelle, ce qui n'est pas très différent de ce qui est observé chez des sujets

plus jeunes après 6 cycles de R-FC<sup>(3)</sup>. Avec un recul médian de 43,6 mois, la survie sans progression (SSP) est significativement plus longue dans le bras entretien par rituximab (59,3 mois vs 49,0 mois, HR 0,597)<sup>(4)</sup>. Ce bénéfice est également observé pour les pts IGVH non muté, avec délétion 11q ou en PR. Il n'y a en revanche pas de différence de survie globale (médiane non encore atteinte). Il est maintenant difficile de savoir que faire de ces résultats à l'ère des nouveaux agents.

#### BOMP

Cette étude, conçue avant l'arrivée des inhibiteurs du BCR, a évalué l'efficacité d'une association BOMP (bendamustine, ofatumumab et méthylprednisolone) chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaires. Seuls 72 patients ont été recrutés (110 patients attendus) mais l'analyse intermédiaire planifiée (55 patients) a pu être exploitée. La très grande majorité de ces patients avait des caractéristiques très défavorables. Le taux de réponse globale est de 76% dont 20% de RC et la SSP est de 18,4 mois<sup>(5)</sup>. Une étude extensive de la voie p53 (délétion et mutation TP53, fonctionnalité de p53) a été réalisée de même que l'étude des nouvelles mutations, montrant, en poolant les résultats avec ceux d'une cohorte de patients anglais de mêmes caractéristiques cliniques, le caractère très péjoratif de ces mutations (TP53, ATM, SF3B1) lorsqu'elles sont associées (« multiple hit CLL »)<sup>(6)</sup>.

#### RICAC-PMM

Les résultats de cette étude qui a évalué la faisabilité et l'efficacité d'une stratégie préemptive de modulation de l'immunosuppression en fonction de la MRD après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont évoqués dans un autre chapitre de ce dossier.

### Études académiques en cours

#### RESIDIUM

Cette étude randomisée, menée en collaboration avec le groupe Australien ALLG, pose la question de l'intérêt d'un traitement d'entretien par légalidomide (2,5 mg à 10 mg/jour) pendant 2 ans versus observation chez des patients « fit » sans limite d'âge, atteints de LLC non préalablement traités (délétions 17p exclues) et qui ne sont pas en RC (critères IWCLL) avec MRD moelle non détectable au terme de 4 à 6 cycles de chimiothérapie

### Auteurs

Présidents du CS  
du FILO LLC-MW



Alain DELMER

#### Correspondance :

Hématologie Clinique,  
Hôpital Robert Debré,  
CHU de Reims, 51092  
Reims cedex  
adelmer@chu-reims.fr



Pierre FEUGIER

#### Correspondance :

Hématologie Clinique,  
Hôpital Brabois, CHRU  
de Nancy, 54511  
Vandœuvre-Lès-Nancy  
p.feugier@chru-nancy.fr

#### Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent ne  
pas voir de liens d'intérêts



R-FC. Le critère de jugement principal est la SSP. Le nombre nécessaire de malades à randomiser est de 192, ce qui sous-entend d'en enregistrer au moins le double (nombre conséquent de patients en RC et MRD moelle négative au terme du R-FC, cytopénies résiduelles à 3 mois de la fin du R-FC, refus de poursuite du traitement, ...). A ce jour, une centaine de patients a pu être randomisée et aucun signal de toxicité n'est apparu.

#### GAI

Cet essai initié en fin 2015 s'adresse aux sujets « fit » atteints de LLC de stade A/B progressif ou de stade C, sans délétion TP53 ou mutation TP53, c'est-à-dire ceux dont le traitement de référence aujourd'hui est l'association R-FC et l'objectif du traitement l'obtention d'une RC avec MRD non détectable. Il teste la possibilité de se passer de chimiothérapie grâce à l'utilisation en première ligne d'un inhibiteur du BCR et d'un anticorps monoclonal anti-CD20, tout en ayant en ligne de mire l'obtention d'une MRD non détectable permettant d'arrêter le traitement. L'association choisie combine l'ibrutinib (420 mg/jour en continu) et l'obinutuzumab (GA101, 1000 mg J1, J8 et J15 pour le cycle 1 puis 1000 mg J1 pour les cycles 2 à 6). Une évaluation complète décisionnelle est réalisée au mois 9. Les patients en RC avec MRD moelle « négative » poursuivent l'ibrutinib pour 6 mois supplémentaires tandis que les autres reçoivent une chimiothérapie « de rattrapage » par FC + obinutuzumab (G-FC) x 4 cycles (et non 6), tout en poursuivant l'ibrutinib. Quel que soit le cas de figure, une nouvelle évaluation complète est réalisée au mois 16 et le traitement est interrompu chez les patients en RC et MRD moelle « négative », les autres continuant l'ibrutinib. Le calcul d'effectif (135 pts) a été réalisé sur l'hypothèse d'un taux de RC avec MRD moelle non détectable de 30% au mois 16. L'inconnue de taille est le pourcentage de patients qui seront en RC MRD « négative » au mois 9 et pourront donc éviter la chimiothérapie. Cet essai recrute vite mais le recul actuel est insuffisant pour lever cette inconnue.

#### ECWM1

L'objectif de cet essai randomisé, réalisé dans le cadre du consortium Européen de la MW (ECWM) et qui s'adresse aux patients non antérieurement traités atteints de MW nécessitant un traitement (critères d'Athènes), est d'évaluer l'intérêt d'ajouter du bortézomib à l'association de référence DRC (dexaméthasone, rituximab et cyclophosphamide). Le bortézomib est administré par voie sous-cutanée à la dose de 1,6 mg/m<sup>2</sup> à J1, J8 et J15 de chaque cycle de DRC. Le rituximab est aussi administré par voie sous-cutanée. Le critère de jugement est la SSP à 2 ans, avec une hypothèse d'amélioration de 15% (soit 80% dans le bras expérimental vs 65% dans le bras DRC). Le nombre attendu de patients est de 384 pour l'ensemble des pays européens participants, dont 120

pour la France qui a déjà inclus une cinquantaine de malades (soit 50% du recrutement global actuel). Un troisième bras plus novateur (association bortézomib, rituximab et ibrutinib) est en cours de discussion mais sans qu'on en dispose à ce jour de beaucoup de données.

#### REMODEL

Cette phase II qui devrait débuter très prochainement, va évaluer l'association idelalisib (150 mg x 2/jour) pour une durée de 2 ans et obinutuzumab x 8 perfusions (1000 mg à J1, J8 et J15 du cycle 1 puis J1 de chacun des cycles 2 à 6 espacés de 4 semaines) chez des patients atteints de MW en rechute. Le critère de jugement est la SSP avec une hypothèse d'amélioration de 15 mois par comparaison historique avec ce qui peut être obtenu avec le rituximab seul ou le bortézomib seul dans le même contexte (30 mois au lieu de 15 mois).

#### Études à venir

Plusieurs projets sont actuellement en discussion, tout d'abord le(s) futur(s) protocole(s) de première ligne pour faire suite aux essais actuels qui recrutent très vite, mais aussi des études plus restreintes testant de nouvelles associations chez les patients en rechute et ceux qui vont progresser sous inhibiteurs du BCR, un essai de traitement préemptif (avec un anti-BCL2) destiné aux stades A à haut risque de progression rapide (avant même qu'ils aient les critères actuels de mise en route d'un traitement) et des études destinées aux patients très fragiles en première ligne ou en rechute. Ces études vont s'attacher à prendre en considération le risque évolutif individuel tel qu'il peut être apprécié actuellement à l'aide de la cytogénétique et de l'étude des mutations (pour le traitement de première ligne notamment) et à envisager chaque fois que possible un arrêt du traitement plutôt que sa poursuite indéfinie, en s'appuyant notamment sur l'étude de la MRD. Néanmoins, à l'instar des autres groupes thématiques sur d'autres pathologies, nous sommes devenus tributaires des firmes pharmaceutiques qui laissent de moins en moins de latitude aux groupes coopérateurs pour développer des stratégies novatrices en préférant développer des essais « globaux » impliquant un nombre limité de centres dans chaque pays.

#### Autres activités du CS FILO-MW

Plusieurs études rétrospectives s'intéressant à différents aspects cliniques ou thérapeutiques dans la LLC et la MW ont pu être menées à terme durant les deux à trois dernières années (liste et références en annexe 2) et le groupe participe régulièrement à la mise à jour des référentiels de la SFH pour la LLC et la leucémie à tricholeucocytes.



## ■ Membres du CS FILO LLC-MW

**Présidente FILO** : V. Leblond**Présidents du CS FILO LLC-MW** : A. Delmer et P. Feugier

T. AURRAN, M.C. BÉNÉ, A. BRION, G. CARTRON, A. CLAVERT, F. CYMBALISTA, F. DAVI, C. DARTIGEAS, S. DE GUIBERT, R. DELÉPINE, M.H. DELFAU-LARUE, A. DELMER, M.S. DILHUYDY, B. DRENOU, B. DREYFUS, C. DUMONTET, J. DUPUIS, B. FONTANET, E. FERRANT, P. FEUGIER, L.M. FORNECKER, D. GHEZ, C. HERVAUX, B. HIVERT, K. LARIBI, K. LE DÙ, M. LE GARFF-TAVERNIER, V. LEBLOND, S. LEPRÊTRE, R. LETESTU, V. LÉVY, B. MAHÉ, K. MALOUM, M. MAYNADIE, F. MERABET, A.S. MICHALLET, P. MOREL, F. NGUYEN-KHAC, B. PEGOURIE, B. POLLET, A. QUINQUENEL, S. RAYNAUD, D. RÉ, P. RODON, V. ROUILLE, L. SANHES, C. THIEBLEMONT, C. TOMOWIAK, O. TOURNILHAC, X. TROUSSARD, M. TRUCHAN-GRACZYK, E. VAN DEN NESTE, S. VAUDAUX, J.P. VILQUE, M. VOLDOIRE, L. WILLEMS, L. YSEBAERT, J.M. ZINI

## ■ Etudes rétrospectives menées par le groupe FILO LLC-MW

**LLC - sujets âgés**

- Michallet AS, Cazin B, Bouvet E, et al. First immunochemotherapy outcomes in elderly patients with CLL: a retrospective analysis. *J Ger Oncol* 2013, 4 : 141-7.

**Chimiothérapie FCR - dose intensité**

- Bouvet E, Borel C, Obéric L, et al. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2013, 98 : 65-70.

**Rechutes de LLC**

- Fornecker LM, Aurran-Schleinitz T, Michallet AS, et al. Salvage outcomes in patients with first relapse after fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for chronic lymphocytic leukemia: the French intergroup experience. *Am J Hematol* 2015, 90 : 511-4.
- Durot E, Michallet AS, Leprêtre S, et al. Platinum and high-dose cytarabine-based regimens are efficient in ultra high/high-risk chronic lymphocytic leukemia and Richter's syndrome: results of a French retrospective multicenter study. *Eur J Haematol* 2015, 95 : 160-7.
- Dupuis J, Brice P, François S, et al. Ofatumumab in refractory chronic lymphocytic leukemia: experience through the French early access program. *Clin Lymph Myel Leuk* 2015, 15 : e43-4.

**LLC - Anémies hémolytiques auto-immunes**

- Quinquenel A, Willekens C, Dupuis J, et al. Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *Am J Hematol* 2015, 90 : 204-7.

**LLC - atteinte neuroméningée**

- Wanquet A, Birsan R, Lemal R, et al. Ibrutinib responsive central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016, 127 : 2356-8.

**LLC - fibrillation auriculaire sous ibrutinib**

- Thompson PA, Lévy V, Tam CS, et al. Atrial fibrillation in CLL patients treated with ibrutinib. An international retrospective study. *Br J Haematol*. 2016 Sep 9. [Epub ahead of print].

**Macroglobulinémie de Waldenström**

- Simon L, Fitsiori A, Lemal R, et al. Bing-Neel syndrome, a rare complication of Waldenström's macroglobulinemia: analysis of 44 cases and review of the literature. A study on behalf of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). *Haematologica* 2015, 100 : 1587-94.
- Souchet L, Levy V, Ouzegdouh M, et al. Efficacy and long-term toxicity of the rituximab-fludarabine-cyclophosphamide combination therapy in Waldenström's macroglobulinemia. *Am J Hematol* 2016, 91 : 782-6.

**Leucémie à tricholeucocytes**

- Cornet E, Tomowiak C, Tanguy-Schmidt A, et al. Long-term follow-up and second malignancies in 487 patients with hairy cell leukaemia. *Brit J Haematol* 2014, 166 : 390-400.
- Leclerc M, Suarez F, Noël MP, et al. Rituximab therapy for hairy cell leukemia: a retrospective study of 41 cases. *Ann Hematol* 2015, 94 : 89-95.

**Recommandations**

- Aurran T, Callet-Bauchu E, Cymbalista F, et al. Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie* 2013, 19 (supplément 1) : 4-9. DOI : 10.1684/hma.2012.0744.
- Cazin B, Chaïbi P, Cymbalista F, et al. Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients âgés. *Hématologie* 2013, 19 (supplément 1) : 10-20. DOI : 10.1684/hma.2012.0743.
- Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol* 2014, 93 : 1977-1983.
- Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al. Recommandations 2014 de la Société Française d'Hématologie pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie à tricholeucocytes. *Hématologie* 2014, 20 : 200-206. doi : 10.1684/hma.2014.0953.

## ■ Références

1. Leprêtre S, Letestu R, Dartigeas C, et al. Results of a phase II randomizing intensified rituximab pre-phase followed by standard FCR vs standard FCR in previously untreated patients with active B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL). *CLL2010FMP (for fit medically patients): a study of the French Cooperative Group on CLL and WM (FCGCLL/MW) and the "Groupe Ouest-Est d'Etudes des Leucémies Aiguës Et Autres Maladies du Sang" (GOELAMS)*. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014, 124: abstr. 3329.
2. Gagez AL, Tuailon E, Cezar R, et al. Response to rituximab in B-CLL patients is adversely impacted by frequency of IL-10 competent B cells and *FcγRIIIa* polymorphism. A study of FCGCLL/MW and GOELAMS groups. *Blood Cancer J* 2016 Jan 22;6:e389.
3. Dartigeas C, Van Den Neste E, Berthou C, et al. Evaluating abbreviated induction with fludarabine, cyclophosphamide, and dose-dense rituximab in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2016, 57 : 328-34.
4. Dartigeas C, Van Den Neste E, Maisonneuve H, et al. Rituximab maintenance after induction with abbreviated FCR in previously untreated elderly (≥ 65 years) CLL patients: Results of the randomized CLL 2007 SA trial from the French FILO Group (NCT00645606). *J Clin Oncol (ASCO annual meeting abstracts)* 2016, 34 (suppl) ; abstr. 7505.
5. de Guibert S, Dilhuydy MS, Ysebaert L, et al. Bendamustine, ofatumumab and high-dose methylprednisolone (BOMP) in relapsed/refractory CLL: results of a planned interim analysis of the French CLL Intergroup ICLO1 phase II trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2014, 124: abstr. 3341
6. Guièze R, Robbe P, Clifford R, et al. Presence of multiple recurrent mutations confers poor trial outcome of relapsed/refractory CLL. *Blood* 2015, 126 : 2110-7.