Auteurs

Aurore PERROT, Nancy

David HAJAGE, Paris.

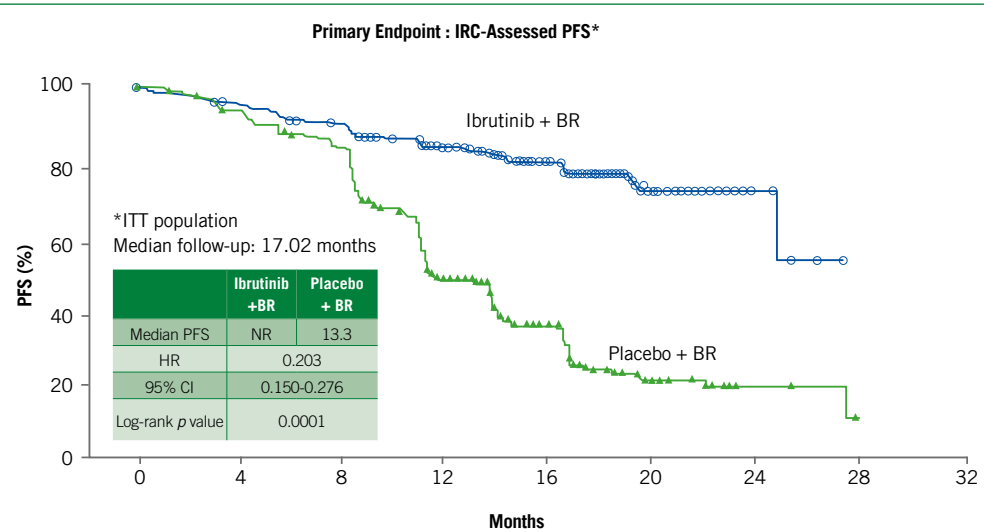
Combinaison BR-Ibrutinib en rechute : l'étude HELIOS dans la lumière.

Première analyse intermédiaire de l'essai de phase 3 comparant la combinaison de R-Bendamustine plus Ibrutinib (I) à celle de Rituximab (R) - Bendamustine (B) plus placebo chez des patients avec une LLC sans délétion 17p en rechute.

Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab (BR) in previously treated chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): First results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study

Chanan-Khan AA *et coll.*

Figure 1 : Survie sans progression évaluée par un comité indépendant (objectif principal de l'étude).

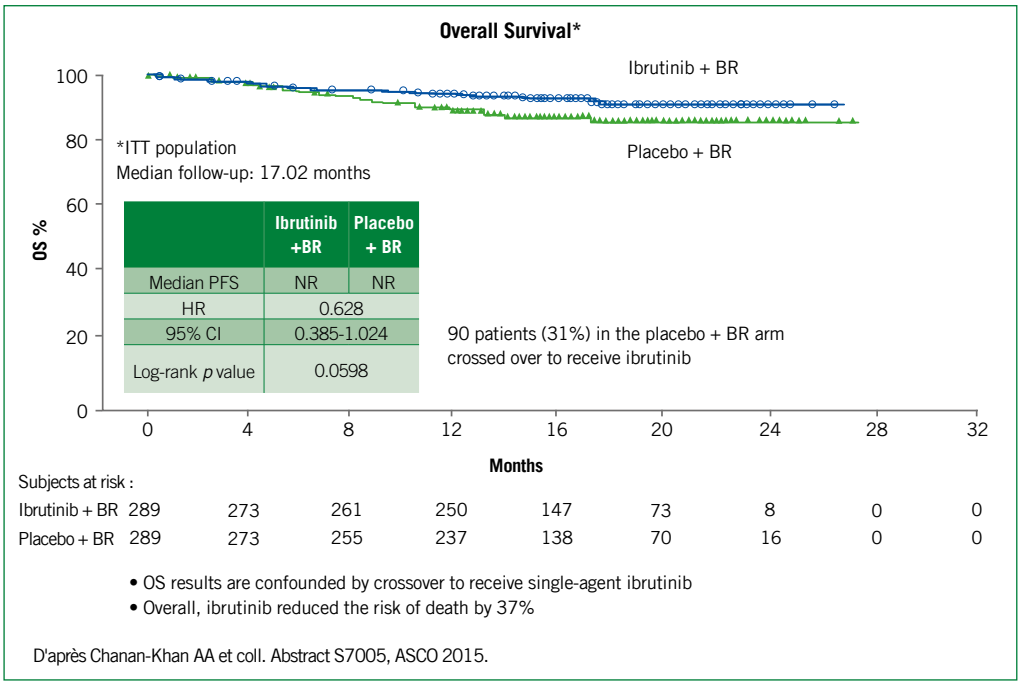


Subjects at risk :

Ibrutinib + BR	289	264	247	200	127	52	5	0	0
Placebo + BR	289	259	234	117	59	17	3	0	0

Investigator-assessed HR for ibrutinib + BR vs placebo + BR was 0.201 (95 % CI : 0.145-0.278)
No Richter's transformations were observed on the ibrutinib arm and 3 on the placebo arm

D'après Chanan-Khan AA et coll. Abstract S7005, ASCO 2015.



D'après Chanan-Khan AA et coll. Abstract S7005, ASCO 2015.

Figure 2 : Survie globale.

Contexte de l'étude

L'association Bendamustine - Rituximab (BR) représente une option de traitement validée pour des LLC en rechute ou réfractaires, à l'exception des LLC avec del17p. Les patients en rechute et à haut risque (del17p, mutations de TP53, PFS de moins de 6 mois après une première ligne) bénéficient de la combinaison R-Ibrutinib, avec une PFS à 18 mois de l'ordre de 78 % [1]. Peut-on améliorer le traitement de 1ère rechute dans la LLC ? C'est l'objectif de cette étude prospective de phase 3 randomisée, qui évalue l'association BR + I, précédemment évaluée dans une étude de phase Ib chez 48 patients porteurs d'un LNH, permettant de fixer la dose d'ibrutinib à 560 mg/jour [2].

Objectifs de l'étude

Asher Chanan-Khan rapporte les premiers résultats de cette étude internationale, sur la base de la première analyse intermédiaire planifiée après l'observation de 50 % d'événements (PFS).

Les critères d'inclusion retiennent des patients avec une LLC ayant reçu au moins une ligne thérapeutique (au moins deux cycles) et une maladie ganglionnaire mesurable, à l'exclusion des LLC avec délétion 17p et des patients réfractaires à la B (non répondeurs ou ayant rechuté dans les 24 mois). La randomisation, de type 1:1, est stratifiée en fonction du nombre de lignes (1 ou > 1) et du caractère réfractaire aux analogues des purines. Six cycles de B à 70 mg/m² et de R (à 375 mg/m² au premier cycle puis à 500 mg/m²) sont administrés tous les 28 jours en combinaison avec de l'I (3 capsules de 140 mg) ou avec un placebo (3 capsules), jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. Un *cross-over* est

permis en cas de progression pour les patients du groupe placebo. Le critère de jugement principal est la PFS évaluée par un comité indépendant, et l'analyse est réalisée en intention de traitement.

Résultats de l'étude

578 patients ont été recrutés entre septembre 2012 et janvier 2014 et 80 % ont reçu les 6 cycles de BR. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes en termes d'âge médian (63 ans), de stade clinique (38 % de stade III-IV de Rai), de statut IGVH, de nombre de lignes antérieures de traitement notamment.

Le taux de réponse objective est de 83 % dans le bras BR+I (dont 10 % de RC après 6 BR et 13 % de MRD négative en fin de traitement), versus 68 % dans le bras BR (3 % de RC et 5 % de MRD-). Avec un recul de seulement 17 mois, la PFS médiane est de 13 mois pour le bras BR et elle n'est pas atteinte pour le bras BR + I (PFS à 24 mois, estimée à 80 % vs 24 %) (**figure 1**). La différence en terme d'OS est à la limite de la significativité (p = 0,06) (**figure 2**), possiblement du fait du cross-over chez 31 % des patients du bras BR. Il n'y a pas de toxicité inattendue pour le bras BR+I et pas d'augmentation des transformations en syndrome de Richter.

Quels impacts sur nos connaissances et nos pratiques ?

Cette seconde étude randomisée, après l'étude RESONATE, confirme l'importance de l'utilisation de ce premier inhibiteur de Btk en situation de rechute. Une demande d'AMM dans cette indication va être déposée et nous allons probablement avoir la possibilité d'ajouter de l'I au classique BR dès la première rechute. Les très bons résultats de la monothérapie, notamment dans ce contexte de LLC sans del17p, posent néanmoins la question de conserver l'association BR, en tous cas dans le format actuel. Une stratégie d'association de l'I à un schéma d'immunochimiothérapie plus courte est d'ores et déjà envisagée.

Retrouver tous les articles sur notre site :
www.intercomsante.com

Critique méthodologique

La différence entre les deux groupes de randomisation est impressionnante et laisse peu de place au doute concernant l'intérêt de l'ibrutinib ! Cependant, l'analyse des courbes de Kaplan-Meier de la survie sans progression (et dans une moindre mesure, de l'OS) est instructive sur quelques points :
- La régularité des visites est particulièrement visible sur les courbes, qui présentent des « marches d'escalier » à peu près mensuelles. Cela doit nous faire prendre conscience que l'évènement « progression » ne survient quasi jamais au moment de la survenue réelle de la progression, mais entre 2 visites de contrôle. Dans certains contextes (et si la différence entre les deux stratégies thérapeutiques comparées avait été moins importante), cela peut aboutir à conclure à tort à une différence significative. La FDA a publié des recommandations, expliquant que des analyses de sensibilité peuvent être effectuées pour explorer la robustesse des résultats concernant la PFS, en faisant varier la manière dont les dates de progression et les dates de censures de la progression sont affectées. Par ailleurs, des approches statistiques sont disponibles pour analyser des données censurées par intervalles.
- Il existe visiblement un effet dépendant du temps : la différence entre les deux groupes de randomisation est minime durant le premier semestre du suivi, période où tous les sujets sont traités par l'association Bendamustine - Rituximab, et où l'ibrutinib ne semble donc pas apporter de bénéfice majeur par rapport au placebo. L'écart entre les courbes se creuse ensuite, pendant la période où certains patients continuent l'ibrutinib et les autres n'ont plus aucun traitement actif. Le *Hazard Ratio* impressionnant de 0.203 en faveur du bras expérimental a semble-t-il été estimé par un modèle de Cox standard, qui sous-entend pourtant la validité de l'hypothèse des risques proportionnels entre les 2 groupes (autrement dit, un HR qu'on peut considérer à peu près constant tout au long du suivi). Selon les cas, ne pas en tenir compte peut entrainer une sur ou une sous-estimation du HR.

Références

1. **Burger JA,** *Lancet Oncol. 2014 Sep;15(10):1090-9.*
2. **Maddocks K et al**. *Blood. 2015 Jan 8;125(2):242-8.*

	Points forts	Points faibles
Cliniques	Étude de phase 3 randomisée. Stratification sur le caractère réfractaire aux analogues de purines et le nombre de lignes antérieures.	Ne répond pas à la question : peut-on se passer de la chimiothérapie en rechute (comparaison RI - BRI) ?
Statistiques	Essai randomisé en aveugle contre placebo. Evaluation indépendante centralisée du critère de jugement.	Absence de justification du nombre de sujets nécessaires. Effet dépendant du temps visible et non pris en compte.