

Transcription



Living with Chronic
Lymphocytic Leukemia (CLL)

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

someday
is today®

Welcome & Introductions

Dr. Brander's slides are available for download at
www.LLS.org/programs

Wednesday, July 12, 2017

Diapositive 1. Mot de bienvenue et présentations

Lizette Figueroa-Rivera :

Bonjour tout le monde. Au nom de la Société de leucémie et lymphome (SLL), je vous souhaite à tous la bienvenue.

Nous avons plus de 985 participants de partout aux États-Unis et de plusieurs autres pays, notamment l'Argentine, le Canada, l'Allemagne et le Mexique.

Je tiens à remercier la D^{re} Danielle M. Brander, qui nous offre généreusement son temps et partage son expertise avec nous aujourd'hui.

Avant de débiter, j'aimerais vous présenter le D^r Larry Saltzman, directeur général de la recherche à la SLL, qui souhaite vous dire quelques mots. Docteur, la parole est à vous.

D^r Larry Saltzman :

Merci, Lizette. J'aimerais moi aussi souhaiter la bienvenue aux patients, aux proches aidants et aux professionnels de la santé qui participent au programme aujourd'hui.

La SLL a pour mission de trouver des remèdes aux cancers du sang et de favoriser l'accès des patients au traitement. Notre vision est un monde sans cancer du sang.

Depuis plus de 60 ans, la SLL encourage les innovations thérapeutiques, comme les traitements ciblés et l'immunothérapie, qui ont amélioré les taux de survie et la qualité de vie d'un grand nombre de patients atteints d'un cancer du sang. Jusqu'à présent, nous avons investi plus d'un milliard de dollars dans la recherche afin d'améliorer les traitements et de sauver des vies. Jusqu'à ce qu'il existe un remède, la SLL continuera de financer les recherches prometteuses, du laboratoire à la pratique clinique.

Qui plus est, la SLL constitue la principale ressource sur le cancer du sang en offrant gratuitement de l'information, de l'éducation et du soutien. Le présent programme en est un parfait exemple. Nous sommes présents partout aux États-Unis grâce à nos 56 bureaux régionaux.

La SLL est également la voix de tous les patients atteints d'un cancer du sang. Nous intervenons en faveur des patients, des survivants et de leur famille, et nous les aidons à traverser les étapes de leur traitement tout en nous assurant qu'ils ont accès à des soins de qualité, abordables et coordonnés.

Dernièrement, nous avons lancé *LLS Community*, un espace où les patients et les proches aidants peuvent échanger et partager leur expérience en ligne. On trouve ce site Web à l'adresse www.LLS.org/community (en anglais).

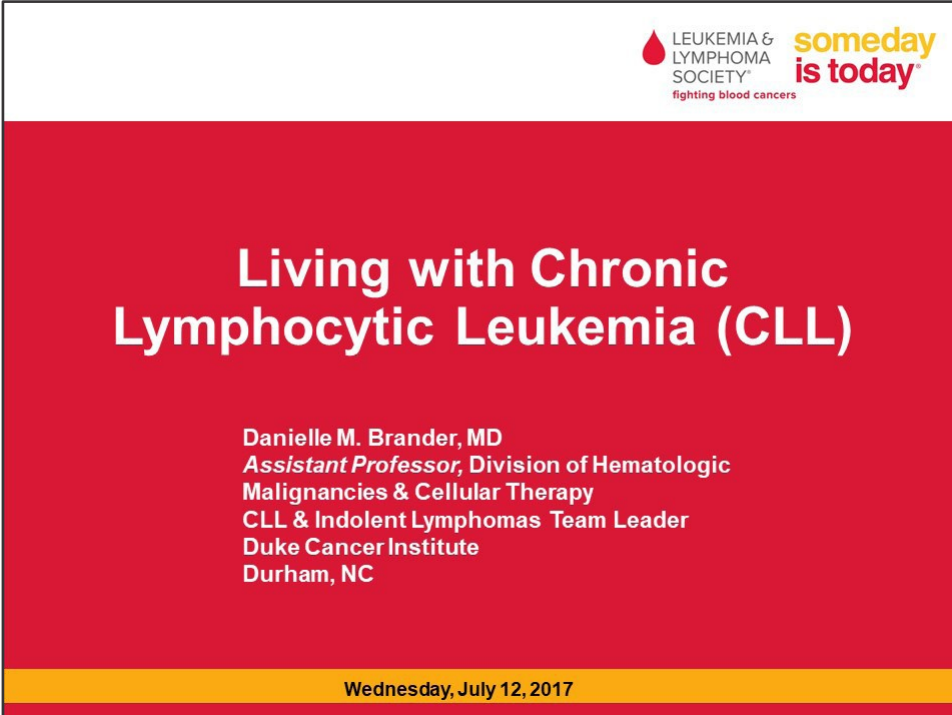
Atteint moi-même d'une leucémie lymphoïde chronique depuis plus de 7 ans, je me sens privilégié d'accueillir aujourd'hui notre présentatrice, la D^{re} Danielle M. Brander, l'une des principales expertes de cette maladie au pays. Nous apprécions son dévouement à notre cause et aux patients atteints d'un cancer du sang. Je tiens à la remercier pour les renseignements importants qu'elle va nous livrer dans sa présentation, qui a pour titre *Vivre avec la leucémie lymphoïde chronique*.

Merci de votre attention. Je cède maintenant la parole à Lizette.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci, Docteur Saltzman.

Nous tenons à remercier nos commanditaires, Abbvie, Genentech, Biogen, Gilead, Pharmacyclics et Janssen, pour leur soutien à ce programme, ainsi que Teva Pharmaceuticals pour sa subvention à l'éducation.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY®
fighting blood cancers

someday
is today®

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

Danielle M. Brander, MD
*Assistant Professor, Division of Hematologic
Malignancies & Cellular Therapy*
CLL & Indolent Lymphomas Team Leader
Duke Cancer Institute
Durham, NC

Wednesday, July 12, 2017

Diapositive 2. Vivre avec la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

J'ai l'immense honneur de vous présenter la D^{re} Danielle Brander, médecin en chef à la clinique de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome indolent au Duke Cancer Center et professeure de médecine au Duke Cancer Institute de l'Université Duke à Durham, en Caroline du Nord. Docteure Brander, j'ai maintenant le privilège de vous céder la parole.

D^{re} Danielle Brander :

Merci à tous pour cette charmante présentation. Comme vous l'avez mentionné, la SLL est une ressource indispensable pour mes patients, et pour moi personnellement, et c'est un grand honneur de pouvoir m'adresser à vous aujourd'hui.



Disclosures

Danielle M. Brander, MD, has affiliations with AbbVie, Genentech, Gilead, Pharmacyclics, and Teva Pharmaceuticals (*Consultant*).

Wednesday, July 12, 2017

Diapositive 3. Divulgation

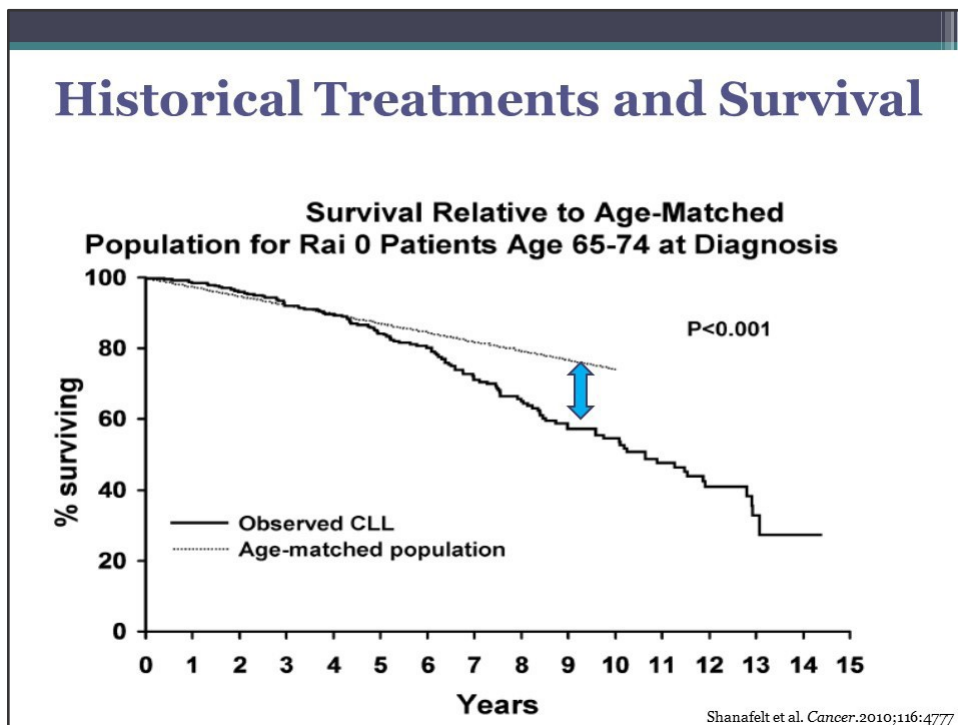
Mes liens d'intérêt sont divulgués sur les deux prochaines diapositives.

Disclosures (2)

- Content is presented and referenced to the best of our knowledge
- In order to teach to a broad audience, generalizations on CLL are made. However, CLL can vary greatly person to person, and the details of a patient's CLL are critically important in specific recommendations – I encourage discussion with your doctor if questions arise.
- Please do not copy or reproduce slides without written permission from the author(s).

Diapositive 4. Divulgateion (2)

Je dois aussi préciser que chaque personne ou presque est un cas unique, et ce, même si plus de 150 000 personnes aux États-Unis vivent avec la leucémie lymphoïde chronique. Si mon souhait est de vous brosser le tableau le plus fidèle possible de la situation, je dois faire des généralisations et il se pourrait donc que les affirmations avancées ne s'appliquent pas à tous les patients. Par conséquent, si, comme patient, vous avez des questions à la suite de mon exposé, je vous encourage vivement à parler à votre oncologue et à votre équipe médicale pour obtenir des réponses. J'espère que ce résumé sera éclairant. Vous trouverez sur chaque diapo les références bibliographiques de l'article à consulter pour obtenir un complément d'information. Même s'il s'agit de données publiées, nous vous demandons de n'utiliser ces diapositives qu'à des fins de formation personnelle.

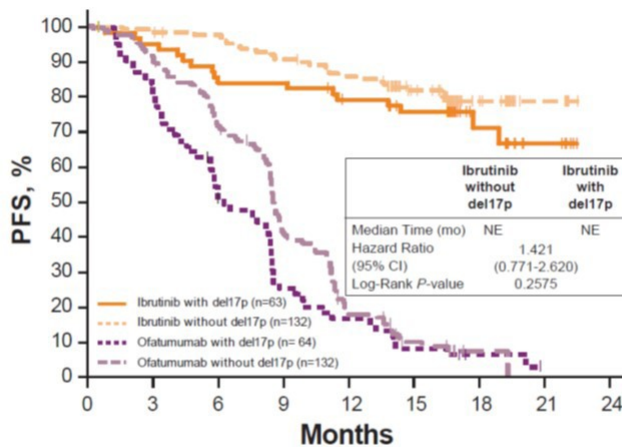


Diapositive 5. Rétrospective des traitements et de la survie

Cela dit, commençons. Merci encore à toutes les personnes présentes qui désirent en savoir plus sur la leucémie lymphoïde chronique et un merci tout spécial à la SLL qui commandite cet événement. La SLL est une ressource précieuse, notamment pour les patients, et c'est pour moi un privilège d'apporter ma contribution personnelle aux soins qu'ils reçoivent.

Pour débiter, j'aimerais vous parler de ce qui nous motive. Tant que nous n'aurons pas trouvé de remède et que tous les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique n'auront pas une espérance de vie normale, nous comptons bien donner le meilleur de nous-mêmes auprès des patients comme en recherche. En examinant ces données qui proviennent d'une étude réalisée par Tait Shanafelt il y a quelques années, je comprends ce qui nous anime : le graphique illustre le taux de survie au fil du temps des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, même à un stade précoce. Pour ceux et celles d'entre vous qui connaissent la classification de Rai, ces patients étaient de stade zéro. Il y a quelques années à peine, avant l'avènement des nouvelles thérapies, même les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique de stade précoce avaient une espérance de vie plus courte.

In the Era of Novel Treatments:

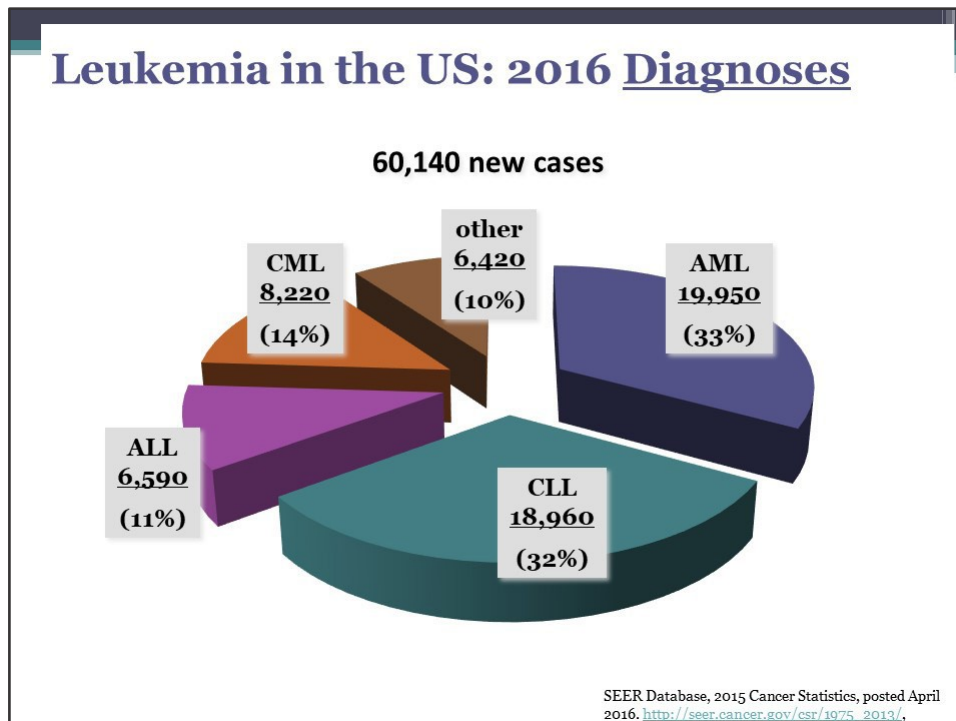


- Even with high risk del17p, patients treated with ibrutinib did well
- Other studies also support that traditional markers in CLL not as predictive in the modern era of treatment options with ibrutinib

Brown et al. Leukemia accepted article preview 8 June 2017; doi:10.1038/leu.2017.175
Kipps et al. Hematological Oncology. Volume 35, June 2017 Issue Supplement S2.

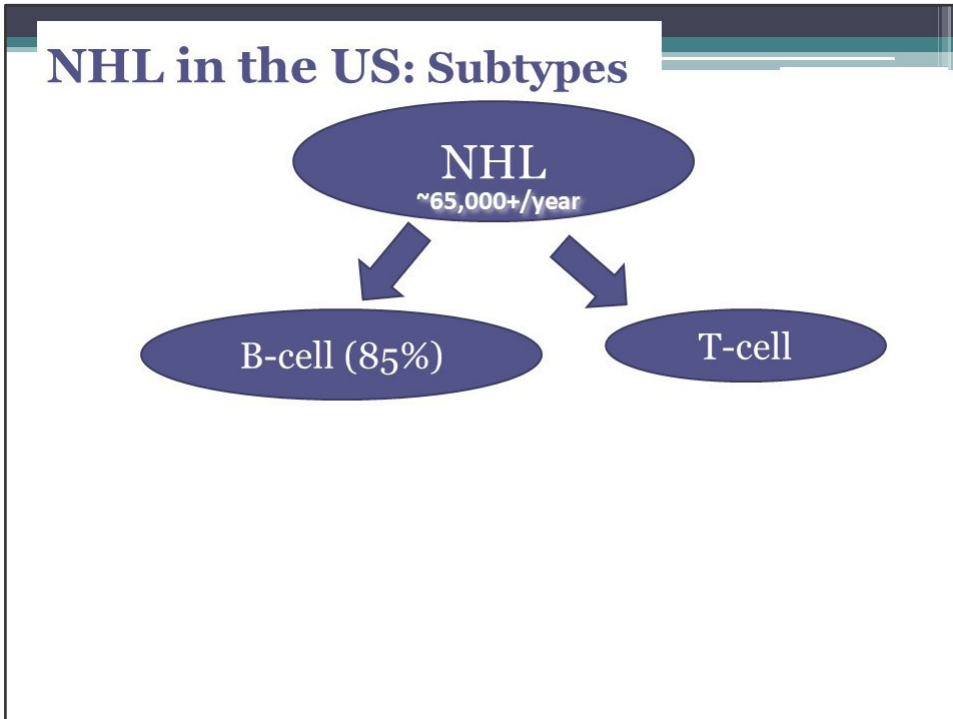
Diapositive 6. À l'ère des traitements novateurs

Comme nous le verrons plus loin, les avancées sont spectaculaires. Je commence par cette diapo, car je ne voulais pas vous montrer dès le départ une diapo qui pourrait vous faire croire que l'avenir est sombre. Les données de cette étude (publiée il y a quelques mois par la D^{re} Jenn Brown et ses collègues) ont été recueillies auprès de patients participant à un essai clinique comparatif sur l'ibrutinib et l'ofatumumab. J'en parlerai tout à l'heure, mais l'une des anomalies génétiques que l'on peut observer dans les cellules de leucémie lymphoïde chronique est la délétion 17p. Par le passé, cette mutation était très préoccupante, car elle se traduisait par une absence de réponse à la chimiothérapie ou à l'immunothérapie standard. Cette diapo montre que l'on peut déjouer les pronostics et c'est ce genre de résultats qui nous incitent à chercher un traitement curatif et à améliorer la qualité de vie de tous les patients. Il est important de mettre en lumière les progrès réalisés : le fait que les patients porteurs des mutations associées au risque le plus élevé obtiennent des réponses comparables à ceux n'ayant pas ces anomalies représente un progrès indéniable.



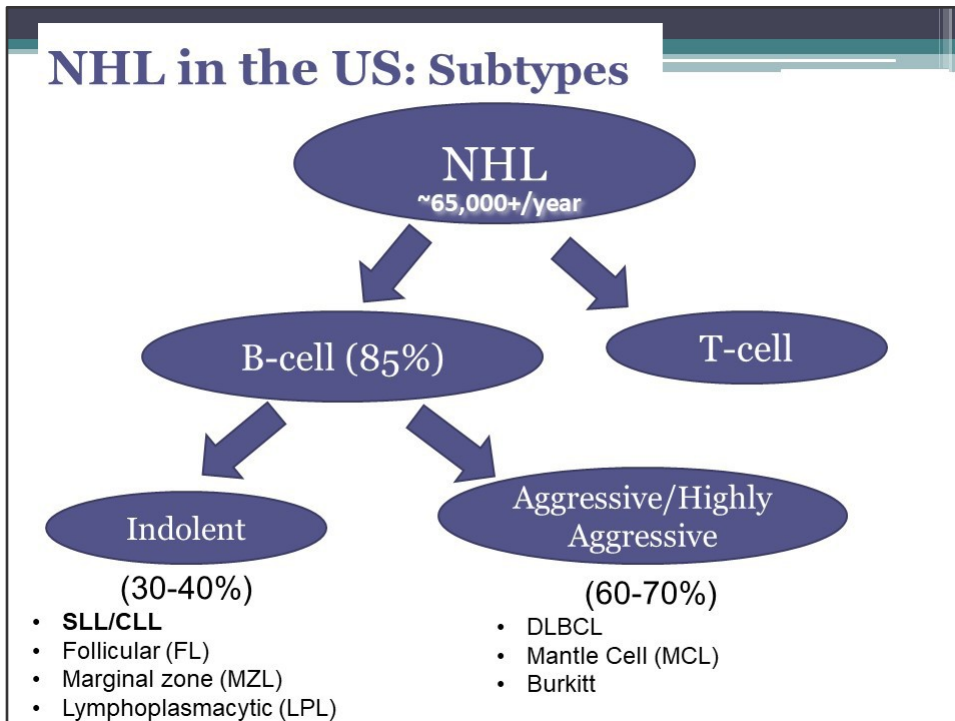
Diapositive 7. La leucémie aux États-Unis : diagnostics posés en 2016

Commençons par le b.a.-ba (pour les patients notamment qui en sont au début de leur parcours). Le terme « leucémie lymphoïde chronique », ou LLC, peut parfois prêter à confusion. Si son nom indique une leucémie, beaucoup de patients présentent une enflure des ganglions lymphatiques et reçoivent plutôt un diagnostic de lymphome non hodgkinien, d'où la confusion. La leucémie lymphoïde chronique est, comme son nom l'indique, une forme chronique de leucémie (le terme leucémie signifie simplement que des cellules cancéreuses circulent dans le sang); c'est aussi le type de leucémie le plus répandu, du moins lorsqu'on tient compte du nombre de cas diagnostiqués. Elle ressemble beaucoup à la leucémie aiguë. En raison du taux de survie des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, c'est la forme la plus courante de leucémie aux États-Unis, quelque 18 000 personnes recevant ce diagnostic chaque année. Comme je l'ai déjà mentionné, on compte au moins 150 000 personnes aux États-Unis qui vivent avec la leucémie lymphoïde chronique.



Diapositive 8. Les LNH aux États-Unis : sous-types

Une autre façon de voir la leucémie lymphoïde chronique ou le lymphome lymphocytaire à petites cellules (LLPC), comme nous le verrons plus loin, est de l'aborder comme une forme de lymphome non hodgkinien (LNH). Même si la leucémie lymphoïde chronique est une maladie du sang, elle touche aussi les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et la rate, tout comme les lymphomes. C'est une forme de lymphome appelée lymphome à cellules B. Je vais essayer d'éviter les concepts et la terminologie trop scientifiques, mais il y a quelques notions de base qu'il est important de comprendre, car elles nous éclairent sur le choix de certains traitements et sur la cause de certaines complications.

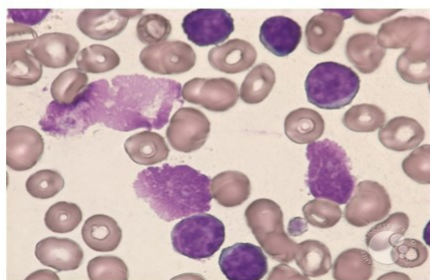


Diapositive 9. Les LNH aux États-Unis : sous-types

On recense environ 65 000 cas par année de lymphome non hodgkinien aux États-Unis et 85 % d'entre eux sont des lymphomes à cellules B. Les lymphomes à cellules B sont souvent qualifiés de virulents (ou très virulents) ou d'indolents, ce qui donne simplement une indication du type de cellules en cause. On ne peut malheureusement pas en déduire que tous les patients ayant une leucémie lymphoïde chronique auront une maladie à évolution très lente et encore moins qu'ils n'auront jamais besoin de traitement. Cela nous aide toutefois à connaître les différentes options thérapeutiques qui leur seront proposées et ce que pourrait être le pronostic. Le tiers environ des lymphomes non hodgkiniens à cellules B sont indolents et c'est souvent aussi le cas des leucémies lymphoïdes chroniques (ou des lymphomes lymphocytaires à petites cellules).

Chronic Lymphocytic Leukemia

- US Epidemiology:
 - Incidence: ~19,000/year
 - US Prevalence: ~130,000 cases
- Median age at diagnosis: 71 years
- Male to female ratio: 2 to 1
- Immunophenotype (CD5+ CD10- CD23+)
 - Differential (FISH)



Siegel et al. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5.
Maslak. ASH Imagebank. 2013. Image 19393.

Diapositive 10. Leucémie lymphoïde chronique

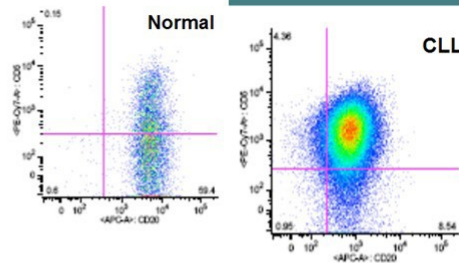
L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 71 ans selon les dernières données compilées aux États-Unis. Certains patients reçoivent toutefois le diagnostic beaucoup plus tôt en raison des analyses de sang réalisées aujourd'hui de manière systématique; c'est d'ailleurs de cette façon que la maladie est souvent diagnostiquée en l'absence de symptômes.

La leucémie lymphoïde chronique est deux fois plus courante chez les hommes que chez les femmes. Quant au terme « immunophénotypage », il désigne l'examen qui recherche certaines caractéristiques à la surface des cellules malades afin d'écartier d'autres problèmes sanguins ou d'autres formes de cancer du sang.

CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype



* Generalization for "typical CLL"

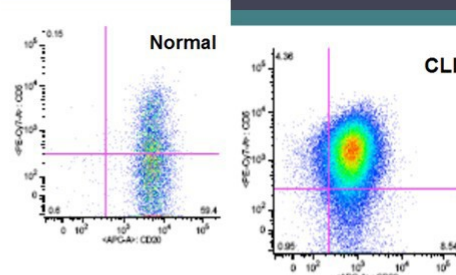
Diapositive 11. Diagnostic de la LLC : phénotype

On pratique parfois une biopsie des ganglions lymphatiques ou de la moelle osseuse, mais souvent un échantillon de sang suffit pour établir le diagnostic. Pour l'analyse de sang, essentiellement, on applique un colorant à l'échantillon de sang afin de détecter des marqueurs que l'on pourrait comparer à de petits drapeaux à la surface des cellules. Si un trop grand nombre de cellules ont la même apparence, on parle de prolifération monoclonale. Si l'on peut dégager une configuration donnée, on a déjà une indication du type de problème en cause.

CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype
 - monoclonal B-cell (light chain restricted)
 - CD5+
 - CD19+
 - CD20 (dim), CD22 (dim), sIg(dim)
 - CD23+(bright)



T-cell marker*
B-cell markers*

* Generalization for "typical CLL"

Diapositive 12. Diagnostic de la LLC : phénotype

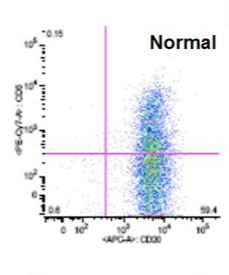
Comme je l'ai mentionné, le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique repose souvent sur une analyse de sang et, à l'occasion, sur un examen des ganglions lymphatiques. Dans bien des cas, on constatera une augmentation de volume d'un ganglion lymphatique, ou une biopsie pratiquée à la suite d'une découverte inattendue orientera le diagnostic.

Il n'est plus nécessaire de réaliser une biopsie de la moelle osseuse pour confirmer le diagnostic. En revanche, l'oncologue qui vous traite pourrait demander une biopsie de la moelle osseuse pour comprendre pourquoi le nombre d'un certain type de cellules est anormalement bas. Cet examen aide à déterminer les options thérapeutiques à envisager. Pour en revenir au diagnostic, l'examen d'un échantillon de sang ou de ganglion lymphatique est nécessaire pour la majorité des patients.

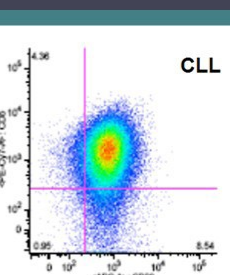
CLL diagnosis: phenotype*

Blood
Lymph node Biopsy
Bone marrow bx (rarely)

- Immunophenotype
 - monoclonal B-cell (light chain restricted)
 - CD5+
 - CD19+
 - CD20 (dim), CD22 (dim), sIg(dim)
 - CD23+(bright)
- Distinguish from mantle cell lymphoma (MCL)
 - immunophenotype
 - FISH: t11;14
 - Cyclin D1



Normal



CLL

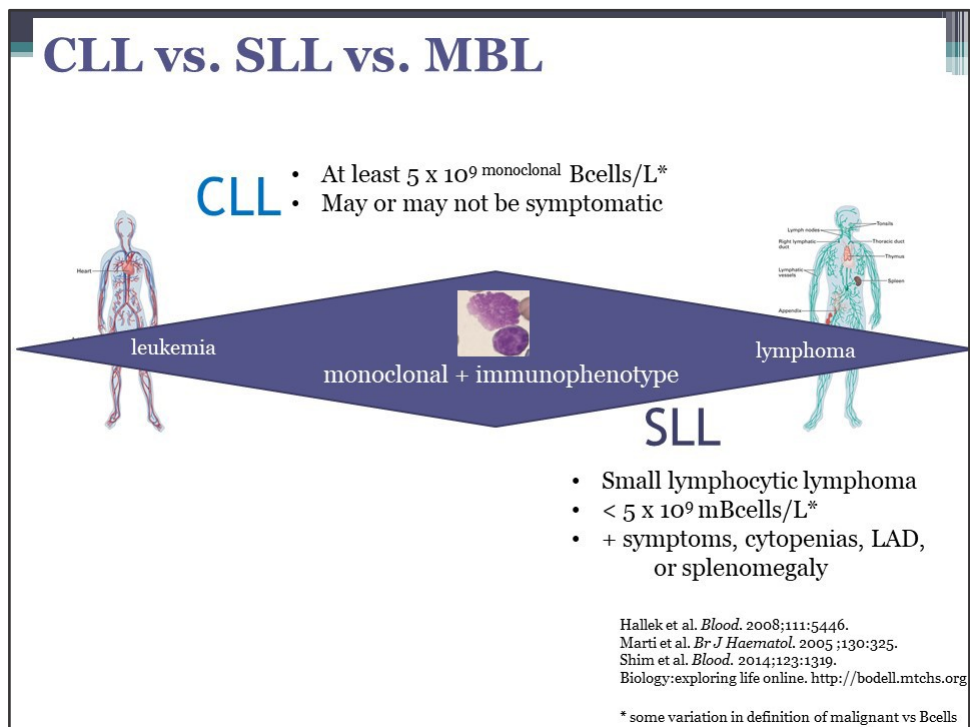
| T-cell marker*

| B-cell markers*

* Generalization for "typical CLL"

Diapositive 13. Diagnostic de la LLC : phénotype

Les images que vous voyez en haut et à droite de la diapo donnent un aperçu du test mentionné précédemment, qui utilise une technique appelée cytométrie de flux : le pathologiste recherche dans un échantillon une population de cellules anormales et en détermine les caractéristiques. Comme je le disais, chaque cas est légèrement différent, mais si le pathologiste détecte une cellule B monoclonale (un type de lymphocyte, ou globule blanc), son objectif est ensuite de rechercher des caractéristiques particulières. La leucémie lymphoïde chronique étant un cancer à cellules B, on s'attend à trouver des marqueurs de cellules B. Mais on peut aussi déceler un autre marqueur appelé CD5 dans la majorité des cas, ce qui aide à diagnostiquer la maladie. Souvent, le pathologiste, avant de poser le diagnostic, ou votre oncologue lors des consultations de suivi exprimera le besoin d'effectuer des examens complémentaires. C'est que, même s'il s'agit d'un profil classique, tous les cas de leucémie lymphoïde chronique n'évolueront pas nécessairement de façon classique. D'autres lymphomes (en particulier un type appelé lymphome à cellules du manteau) peuvent aussi exprimer le marqueur CD5. Par conséquent, les examens complémentaires demandés par votre oncologue l'aident à mieux différencier la maladie.




Diapositive 14. LLC c. LLPC c. MBL

J'aimerais apporter une clarification. L'emploi de ces deux termes (leucémie lymphoïde chronique et lymphome lymphocytaire à petites cellules) s'explique en partie par des raisons historiques : auparavant, les patients qui accusaient une hausse du nombre de globules blancs et dont les cellules ressemblaient à des cellules de leucémie lymphoïde chronique recevaient un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique. Par contre, si le nombre de globules blancs n'était pas élevé et que les cellules cancéreuses étaient surtout présentes dans les ganglions lymphatiques, on parlait de lymphome lymphocytaire à petites cellules. Nous utilisons encore cette terminologie, car elle nous aide à comprendre les différences de pronostic. En règle générale, cependant (comme le montre cette diapo), j'utilise indifféremment les termes leucémie lymphoïde chronique et lymphome lymphocytaire à petites cellules comme un continuum du même type de cellules. Tout comme nous ne comprenons pas tout à fait pourquoi certains patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ont un pronostic favorable tandis que d'autres ont besoin d'un traitement plus rapidement, nous ne savons pas encore pourquoi certains patients se situent à un bout du spectre (pas de ganglions lymphatiques enflés, mais atteinte de la moelle osseuse et du sang), tandis que d'autres se situent à l'autre bout, soit le lymphome lymphocytaire à petites cellules (augmentation de volume des ganglions lymphatiques ou présence de symptômes sans qu'il y ait nécessairement une augmentation du nombre de globules blancs).


CLL vs. SLL vs. MBL

CLL


- At least 5×10^9 monoclonal Bcells/L*
- May or may not be symptomatic



leukemia



monoclonal + immunophenotype



lymphoma

MBL

- Monoclonal B-cell lymphocytosis
- $< 5 \times 10^9$ mBcells/L*
- No symptoms, cytopenias, LAD or splenomegaly
- 1-2%/yr progress to CLL
- 2.5-5% or more of the population

SLL

- Small lymphocytic lymphoma
- $< 5 \times 10^9$ mBcells/L*
- + symptoms, cytopenias, LAD, or splenomegaly

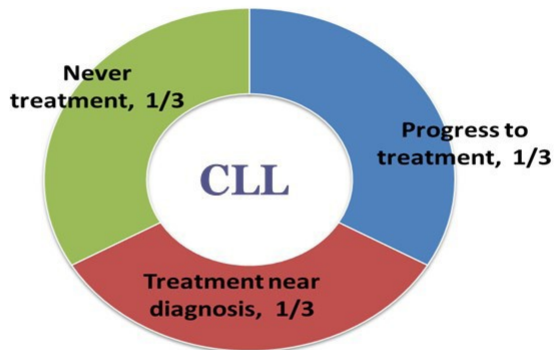
Hallek et al. *Blood*. 2008;111:5446.
Marti et al. *Br J Haematol*. 2005;130:325.
Shim et al. *Blood*. 2014;123:1319.
Biology:exploring life online. <http://bodell.mtchs.org>

* some variation in definition of malignant vs Bcells

Diapositive 15. LLC c. LLPC c. MBL

Il y a une autre catégorie dont je n'ai pas encore parlé, mais qui pourrait faire surface lors de l'immunophénotypage, cet examen hautement sensible visant à examiner les marqueurs sur la cellule pour en déterminer la nature. Chez certains patients, il n'y a pas d'augmentation de volume des ganglions lymphatiques; l'hémogramme semble normal; il n'y a aucun symptôme et le nombre de globules blancs pourrait même être normal si ce n'est que le nombre de lymphocytes était à un moment donné plus élevé que la normale. Or, si l'on réalise une cytométrie de flux sur un échantillon de sang, il se pourrait que l'on détecte un type de cellules anormales compatible avec le phénotype de la leucémie lymphoïde chronique. Il ne faut pas sauter trop vite aux conclusions, mais si toutes les valeurs sont effectivement normales, il pourrait bien s'agir d'une lymphocytose monoclonale B, ou MBL d'après son acronyme anglais. Cette maladie n'est pas si rare : elle concerne jusqu'à 5 % ou plus des patients aux États-Unis. Ce n'est donc pas parce qu'une cellule B monoclonale est mise en évidence dans le sang que l'on peut conclure à un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ou de lymphome lymphocytaire à petites cellules. Les patients doivent en être conscients et savoir à quoi s'attendre.

CLL: Dynamic Monitoring vs Treatment

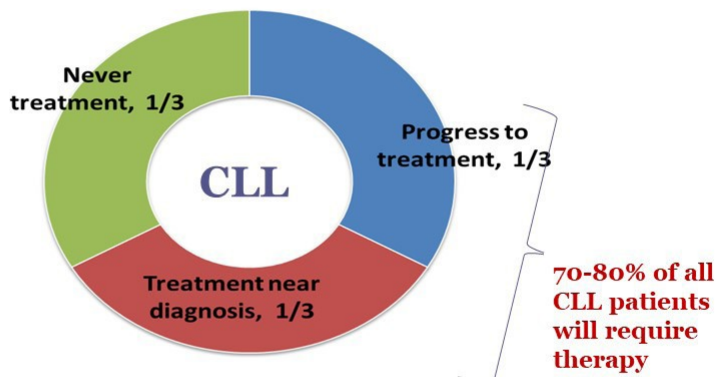


- Rationale against treatment on diagnosis for asymptomatic patients

Diapositive 16. LLC : surveillance active ou traitement

Vous risquez de l'entendre souvent au cours de la présentation : il est très valorisant, lorsqu'on prend soin de patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique, de les aider à comprendre la spécificité de leur maladie et la façon dont on entend leur prodiguer les meilleurs soins possible pour leur situation particulière. La leucémie lymphoïde chronique est très différente d'une personne à l'autre et même si la majorité des patients que je traite présentent une leucémie lymphoïde chronique ou un lymphome lymphocytaire à petites cellules, je peux vous affirmer que presque chaque personne a un parcours différent. Ainsi, lorsque je rencontre un patient pour la première fois après le diagnostic, une partie de mon travail (et de ce que j'estime être une bonne prise en charge) consiste à leur faire part de mes recommandations dans l'immédiat et de leur expliquer ce qui les attend. Lorsque je dis que le pronostic varie grandement d'un patient à l'autre, je fais référence notamment à la nécessité ou non d'amorcer un traitement. De 25 à 30 % des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique n'auront pas besoin d'un traitement et feront plutôt l'objet d'un suivi. Instinctivement, on serait porté à croire qu'il faut intervenir même si le patient se sent bien; après tout, il s'agit d'une leucémie ou d'un lymphome. Or, tous les patients n'ont pas besoin d'un traitement (nous verrons tout à l'heure que d'autres facteurs entrent en ligne de compte); il est primordial cependant de savoir quand commencer le traitement.

CLL: Dynamic Monitoring vs Treatment



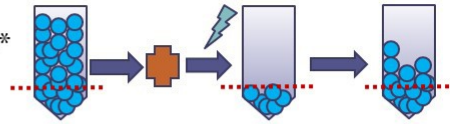
- Rationale against treatment on diagnosis for asymptomatic patients

Diapositive 17. LLC : surveillance active ou traitement

Si 25 ou 30 % des patients n'ont pas besoin d'un traitement, c'est donc dire que de 70 à 80 % des patients devront tôt ou tard être traités. Pour beaucoup de ces patients, le traitement sera amorcé des années après le diagnostic, la maladie évoluant lentement. Sans vouloir simplifier à l'extrême, j'essaie d'expliquer à mes patients que s'ils n'ont pas besoin d'un traitement, ce n'est pas parce qu'il n'en existe pas. Ils doivent continuer d'être suivis et, à chaque visite, nous essayons d'évaluer les risques des traitements disponibles par rapport aux bienfaits qu'ils pourraient en retirer. La leucémie lymphoïde chronique peut être traitée, mais elle ne se guérit pas. D'autres facteurs entrent en jeu et mon souhait le plus sincère, c'est que les patients sentent qu'ils ont un pouvoir de décision; par ailleurs, je comprends tout à fait leur inquiétude s'ils ne sont pas traités. Ce n'est pas seulement qu'ils n'ont pas besoin d'un traitement, c'est plutôt qu'il y a en fait une bonne raison de ne pas commencer le traitement à ce moment particulier de la maladie.

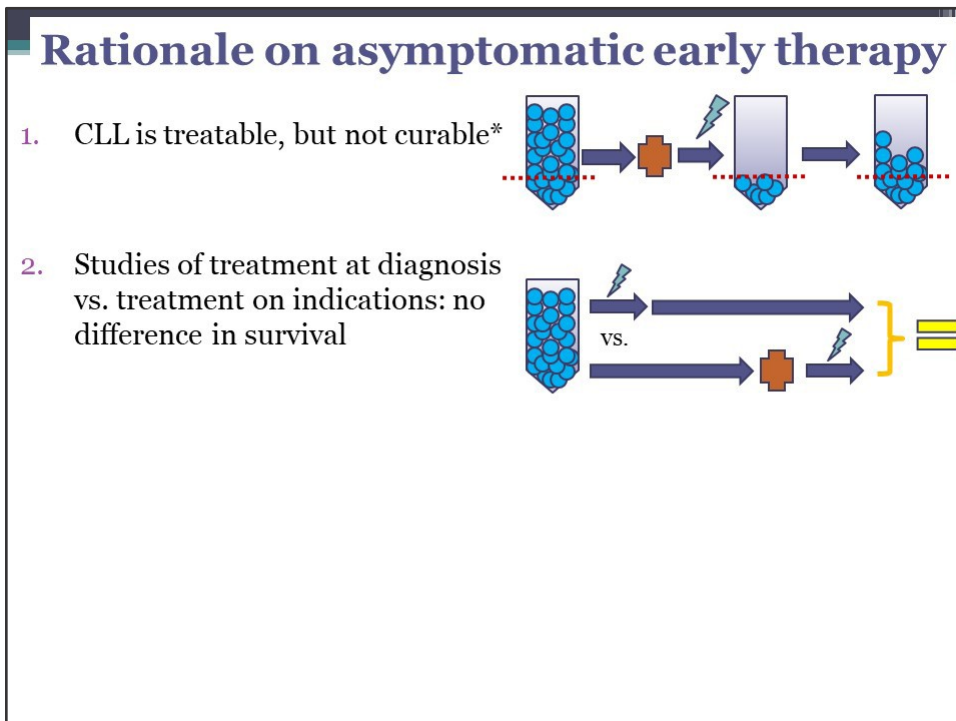
Rationale on asymptomatic early therapy

1. CLL is treatable, but not curable*



Diapositive 18. Traitement précoce en l'absence de symptômes : l'argumentation

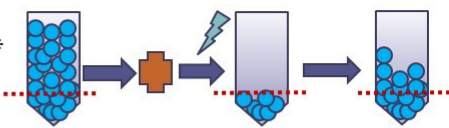
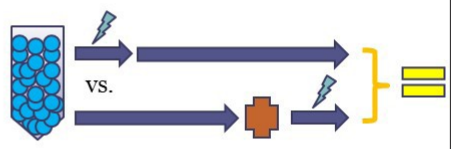
Nous verrons, dans les diapositives qui suivent, les critères que nous évaluons avant d'émettre des recommandations et nous décrirons les traitements avec davantage de précisions. Le premier argument qui fait ressortir l'importance de bien réfléchir à la décision de traiter ou non, c'est le fait que la leucémie lymphoïde chronique est encore incurable même si elle peut être traitée. L'illustration sur la diapo représente des cellules malignes dans la moelle osseuse ou dans un ganglion lymphatique. Un patient qui fait l'objet d'une surveillance et qui parvient à un stade où un traitement est indiqué pourrait voir le nombre de ses cellules malignes décroître avec le traitement. Ce nombre pourrait même chuter en deçà du seuil de détection (la ligne rouge). À la fin de cette présentation, nous verrons comment nous mesurons et détectons les cellules de leucémie lymphoïde chronique après un traitement. En règle générale, nous effectuons toujours un contrôle après le traitement, d'autant plus que dans bien des cas, exception faite des receveurs de greffe de cellules souches, de multiples traitements seront administrés. Le but est de détecter une éventuelle reprise de la maladie. La maladie peut être traitée, mais nous ne pouvons probablement pas éliminer toutes les cellules malignes dans la majorité des cas et tôt ou tard celles-ci risquent de proliférer à nouveau.



Diapositive 19. Traitement précoce en l'absence de symptômes : l'argumentation

Le deuxième argument qui nous amène à réfléchir sérieusement avant de traiter des patients n'éprouvant aucun symptôme à moins qu'ils répondent aux indications du traitement s'appuie sur les études cliniques : des années 1990 jusqu'au début des années 2000, une série d'essais cliniques ont été réalisés, de même qu'une méta-analyse, c'est-à-dire une analyse dans laquelle on combine les données de plusieurs essais cliniques pour évaluer un plus grand nombre de patients. L'objectif de ces études était d'évaluer les résultats à long terme chez des patients traités peu de temps après avoir reçu leur diagnostic comparativement à des patients qui ont dû attendre de répondre à certaines indications pour être traités. Le schéma sur cette diapo est un peu simpliste, mais je pense que ce que toutes les études ont démontré, tant avec le chlorambucil qu'avec le protocole FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab), c'est que même avec une chimio et une chimio-immunothérapie intensive, les patients traités seulement lors de l'apparition de symptômes ou lorsque le traitement était indiqué (signe plus orange sur la diapo) s'en sont aussi bien tirés tout en étant moins exposés aux effets toxiques que les patients traités dès l'annonce du diagnostic et suivis ultérieurement (icône de l'éclair).

Rationale on asymptomatic early therapy

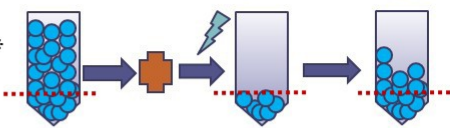
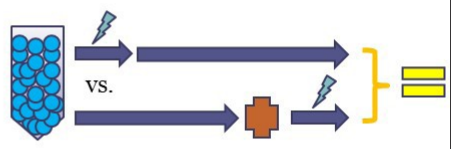
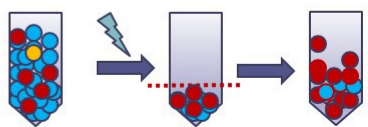
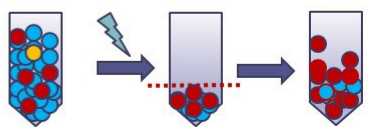
1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival

3. Not all patients will require treatment and all treatments have some side effects

Diapositive 20. Traitement précoce en l'absence de symptômes : l'argumentation

J'aimerais soulever un autre point avant de poursuivre : cela revient toujours à mettre en balance les risques et les bienfaits. Avec l'émergence des thérapies de pointe et une meilleure compréhension de la biologie de la maladie ou du comportement plus agressif de certaines cellules malignes, les critères de décision pourraient changer en fonction du profil de risque moléculaire du patient et de la toxicité réduite de certains nouveaux médicaments. Ainsi, on compte aujourd'hui plusieurs centaines de patients inscrits à des études dites d'intervention précoce qui évaluent l'ibrutinib dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à haut risque. C'est sans parler des autres groupes de recherche ailleurs dans le monde qui se penchent justement sur le choix du bon moment pour amorcer le traitement à l'ère des nouvelles thérapies.

Comme je l'ai déjà souligné tout à l'heure, environ 20 % des patients ne recevront jamais de traitement. La décision de ne pas traiter d'emblée, pour les raisons que nous avons exposées, signifie aussi que des patients n'auront jamais à être exposés au traitement. Cela est important, car même le traitement le plus sûr n'est pas sans risque.

Rationale on asymptomatic early therapy

1. CLL is treatable, but not curable*

2. Studies of treatment at diagnosis vs. treatment on indications: no difference in survival

3. Not all patients will require treatment and all treatments have some side effects

4. After treatment, the CLL can come back with more aggressive cells ("clonal evolution")


Diapositive 21. Traitement précoce en l'absence de symptômes : l'argumentation

Dernier point : jusqu'à présent nous avons parlé de la maladie comme si toutes les cellules de leucémie lymphoïde chronique étaient identiques; or, nous savons que ce n'est pas le cas. Chez un même patient, selon son profil, nous décelons parfois des différences plus ou moins subtiles à l'intérieur des cellules atteintes. Lorsqu'on traite la maladie, on peut remarquer que les cellules plus vulnérables (ou moins virulentes) sont éliminées et que les cellules qui recommencent à se multiplier sont plus virulentes. Cela explique aussi pourquoi nous tenons tant à suivre les indications du traitement.

Treatment indications: Risks vs. Benefits

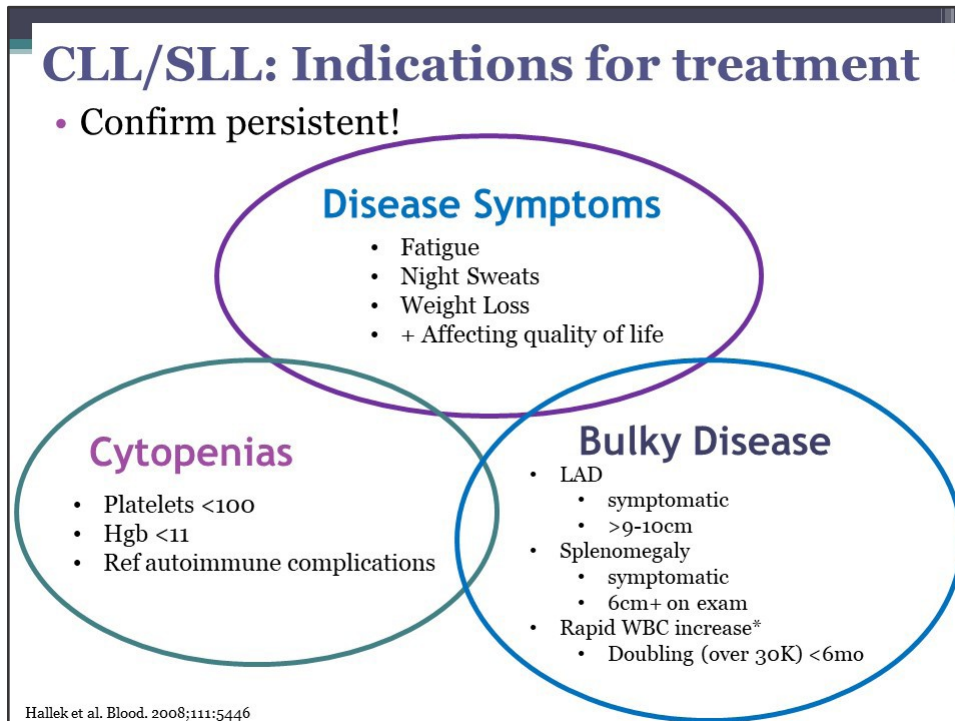


Amazon.com.uk

Diapositive 22. Indications du traitement : risques et bienfaits

Vous ne devriez pas avoir à redouter le moment où vous répondez aux indications du traitement. Au risque de me répéter, cela revient toujours à mettre en balance les risques et les bienfaits. Beaucoup d'études démontrent qu'à partir du moment où le patient répond aux indications du traitement, les bienfaits de la mise en route du traitement à ce stade l'emportent sur tous les risques associés à un traitement trop précoce dont j'ai parlé.

Après ce long préambule sur la maladie et les raisons qui nous incitent à ne pas traiter dès que la maladie est diagnostiquée, une question nous vient aux lèvres : à quoi servent les contrôles et que recherchons-nous? Lorsqu'un patient se présente à son rendez-vous, quelles évaluations son médecin réalise-t-il pour savoir si un traitement est nécessaire ou si le moment est venu de commencer le traitement?



Diapositive 23. LLC/LLPC : indications du traitement

Il y a toute une liste d'indications pour le traitement; ces renseignements ont été résumés par un groupe international d'experts, appelé l'International Workshop on CLL ou iwCLL. Je ne m'attarderai pas à toutes ces indications; disons simplement qu'on peut généralement les répartir en trois grandes catégories. Les patients n'ont pas à répondre à toutes ces indications, une seule suffit. Il est surtout important que le problème soit persistant et qu'il ne soit pas lié à une infection, à une intervention chirurgicale ou à une autre réaction qui entraînerait une poussée momentanée de la maladie.

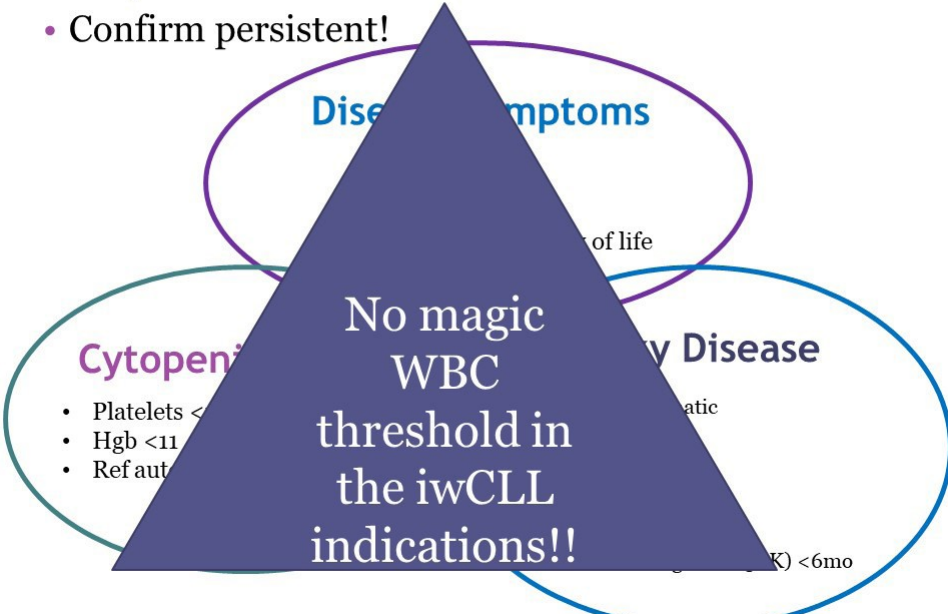
Dans la première des trois catégories, on retrouve les symptômes liés à la maladie, ce que nous appelons souvent les symptômes B : fatigue, sueurs nocturnes ou perte de poids. Il ne suffit pas que ces symptômes soient présents, ils doivent aussi avoir un effet sur la qualité de vie. Là encore, nous devons soupeser les risques et les bienfaits du traitement.

Dans la deuxième catégorie, on note la présence d'une masse tumorale importante : un ganglion lymphatique qui cause des symptômes et pose problème ou qui devient très volumineux et pourrait, à défaut d'un traitement, devenir préoccupant. Même scénario avec la rate, qui augmente de volume et provoque des symptômes. Le doublement rapide du nombre de globules blancs est particulièrement alarmant et l'on doit s'assurer qu'il n'y a pas d'infection active ni de réactivation d'une infection. Une hausse des globules blancs n'est pas dangereuse en soi dans la leucémie lymphoïde chronique à moins que le taux de globules blancs ne soit supérieur à 400, mais parfois le doublement de leur taux peut indiquer une progression de la maladie.

Les cytopénies constituent la troisième catégorie. Comme je le dis parfois en clinique, si nous n'effectuons pas de biopsie de la moelle osseuse à moins que le nombre des cellules sanguines soit bas, c'est parce que, vu la nature de la leucémie lymphoïde chronique, il est fort probable que la maladie soit chaque fois présente dans la moelle osseuse. Nous n'avons pas besoin de vérifier si la maladie est là, nous savons déjà qu'elle y est. Pour certains patients, en revanche, les cellules malignes sont présentes en faible quantité, un peu comme des mauvaises herbes dans un jardin, pour employer une analogie. Vous préféreriez ne pas avoir de mauvaises herbes du tout, mais vous pouvez les tolérer si elles ne nuisent pas au reste du jardin. De la même façon, on peut accepter la présence de cellules malignes si elles ne nuisent pas aux cellules saines de l'organisme, en l'occurrence les globules rouges et les plaquettes ou, en d'autres mots, l'hémoglobine ou la numération plaquettaire. Si, par ailleurs, ces valeurs devenaient trop basses et si une cytopénie auto-immune réfractaire survenait (ou l'une ou l'autre de ces éventualités pourvu qu'elle soit persistante), alors ce serait autant de raisons d'amorcer le traitement.

CLL/SLL: Indications for treatment

- Confirm persistent!



No magic WBC threshold in the iwCLL indications!!

Disease symptoms

Cytopenia

- Platelets <
- Hgb <11
- Ref aut

Advanced Disease

of life

atic

<6mo

Diapositive 24. LLC/LLPC : indications du traitement

Par conséquent, si vous avez un ami, un proche ou un collègue qui souffre d'un autre type de leucémie et qui a dû entreprendre un traitement en raison de son taux de globules blancs, sachez que cela est totalement différent, car dans d'autres leucémies, les cellules sont grosses, adhèrent aux vaisseaux et s'infiltrent dans les tissus. Ce n'est aucunement le cas dans la leucémie lymphoïde chronique et il n'y a pas de seuil précis pour le nombre de globules blancs à partir duquel le traitement devient nécessaire.

Traditional Prognostics: Staging Systems

| Rai | Findings | Survival (mo) |
|-----|--|--|
| 0 | Lymphocytosis only | Low risk (Rai 0): > 10 years |
| I | Lymphocytosis + lymphadenopathy | 95 |
| II | Lymphocytosis + > spleen and/or liver | 72 |
| III | Lymphocytosis + anemia (Hgb < 11 g/dL) | 60 |
| IV | Lymphocytosis + platelets < 100 | 30 |

| Binet | Findings | Survival (mo) |
|-------|---|---------------|
| A | Hgb ≥ 10, Plts ≥ 100, < 3 involved areas* | > 120 |
| B | Hgb ≥ 10, Plts ≥ 100, ≥ 3 involved areas* | 84 |
| C | Hgb < 10, or Plts < 100 | 24 |

*Involved areas include cervical, axillary, or inguinal nodes, spleen, or liver.

Rai et al. *Blood*. 1975;46:219.
Binet et al. *Cancer*. 1981;48:198.

Diapositive 25. Pronostics classiques : systèmes de classification

Nous avons parlé des raisons qui nous amènent à ne traiter un patient que lorsqu’il présente des symptômes et de ce qu’il faut rechercher pour déterminer le bon moment où amorcer le traitement. Une question se pose maintenant : à quoi doivent s’attendre les patients qui n’ont pas besoin d’un traitement? Heureusement, moins du tiers des patients ont besoin d’un traitement au moment où la maladie est diagnostiquée. Les deux autres tiers trouveront utile de savoir s’ils devront être traités dans les années à venir à partir de certains indicateurs (ce que nous appelons les facteurs pronostiques ou prédictifs ou les biomarqueurs – vous avez peut-être entendu différents termes).

Il y a un autre point que j’aimerais ajouter : si ces marqueurs étaient surtout utilisés par le passé pour éclairer les patients sur leurs perspectives d’avenir, aujourd’hui, avec les nouvelles thérapies utilisées en première intention, beaucoup de ces marqueurs nous aident également dans la décision thérapeutique. Ces renseignements ne sont donc plus simplement partagés avec le patient, ils orientent également nos choix thérapeutiques.

Traditional Prognostics: Staging Systems

| Rai | Findings | Survival (mo) |
|-----|--------------------|-------------------------------|
| 0 | Lymphocytosis only | High risk (Rai 0): > 10 years |
| I | Lymphocytosis + 1 | 95 |
| II | Lymphocytosis + 2 | 72 |
| III | Lymphocytosis + 3 | 60 |
| IV | Lymphocytosis + 4 | 30 |

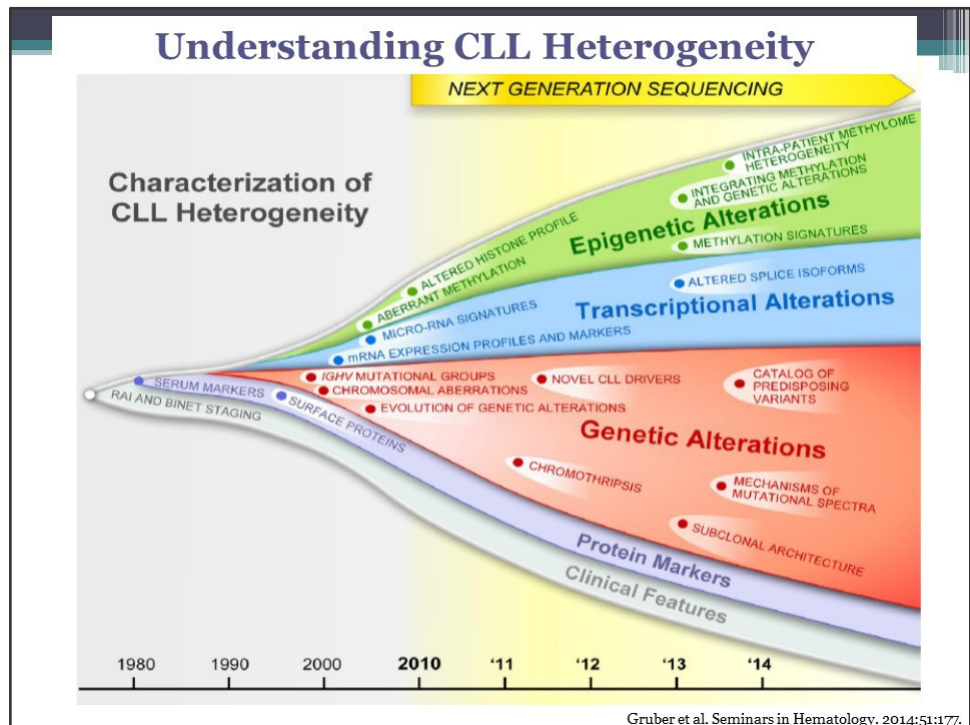
| Binet | Findings | Survival (mo) |
|-------|---------------------|---------------|
| A | Hemoglobin > 10g/dL | > 120 |
| B | Hemoglobin 8-10g/dL | 84 |
| C | Hemoglobin < 8g/dL | 24 |

Treatments and supportive care available very different today

Rai et al. Blood. 1975;46:219.
Binet et al. Cancer. 1981;48:198.

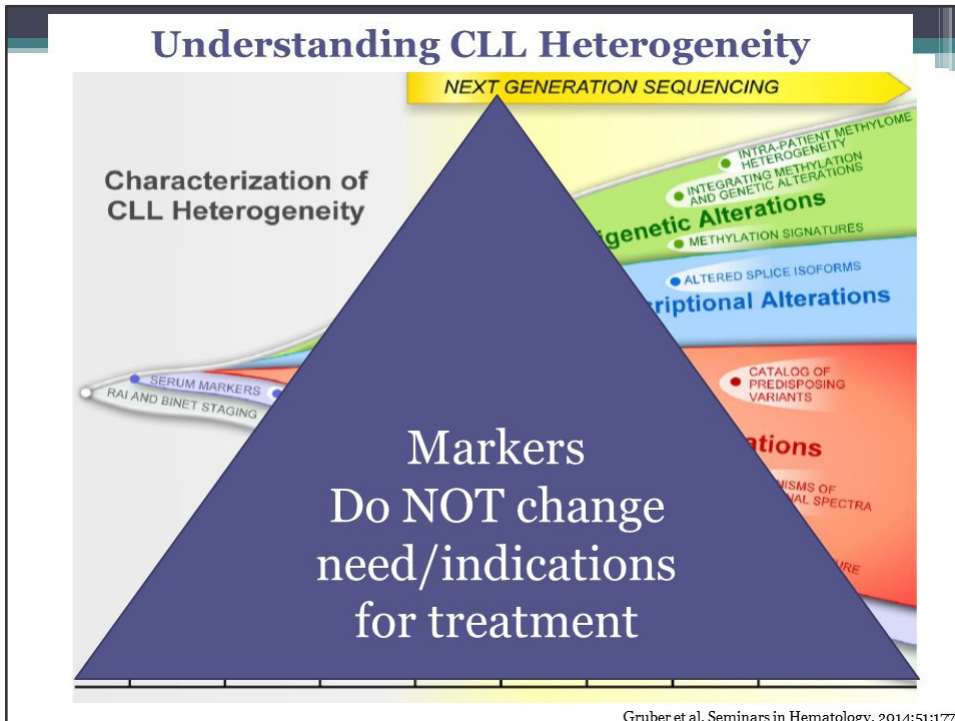
Diapositive 26. Pronostics classiques : systèmes de classification

Il y a plusieurs décennies, l'examen clinique et les épreuves de laboratoire étaient les seuls éléments dont on disposait pour établir le pronostic. Comme il est tout à fait légitime de vouloir connaître le stade de sa maladie, des systèmes de classification ont été créés (classification de Rai aux États-Unis et classification de Binet en Europe) utilisant des épreuves de laboratoire courantes ainsi que l'examen clinique. À l'époque, ces systèmes ont effectivement aidé les patients à savoir ce qui les attendait à partir de critères comme une lymphocytose uniquement, une augmentation de volume de la rate ou une baisse de la numération des cellules sanguines associée à une catégorie à haut risque. Or, comme je l'ai indiqué en rouge au bas de la diapo, ces systèmes de classification remontent aux années 70 et 80 et, depuis, il y a eu des avancées thérapeutiques spectaculaires. Si ces données méritent d'être compilées dans le cadre d'essais cliniques, je mets toujours mes patients en garde contre la tentation d'interpréter les taux de survie provenant de ces études, car bien des choses ont changé depuis et ce sera un thème récurrent tout au long de ma présentation.



Diapositive 27. Comprendre l'hétérogénéité de la LLC

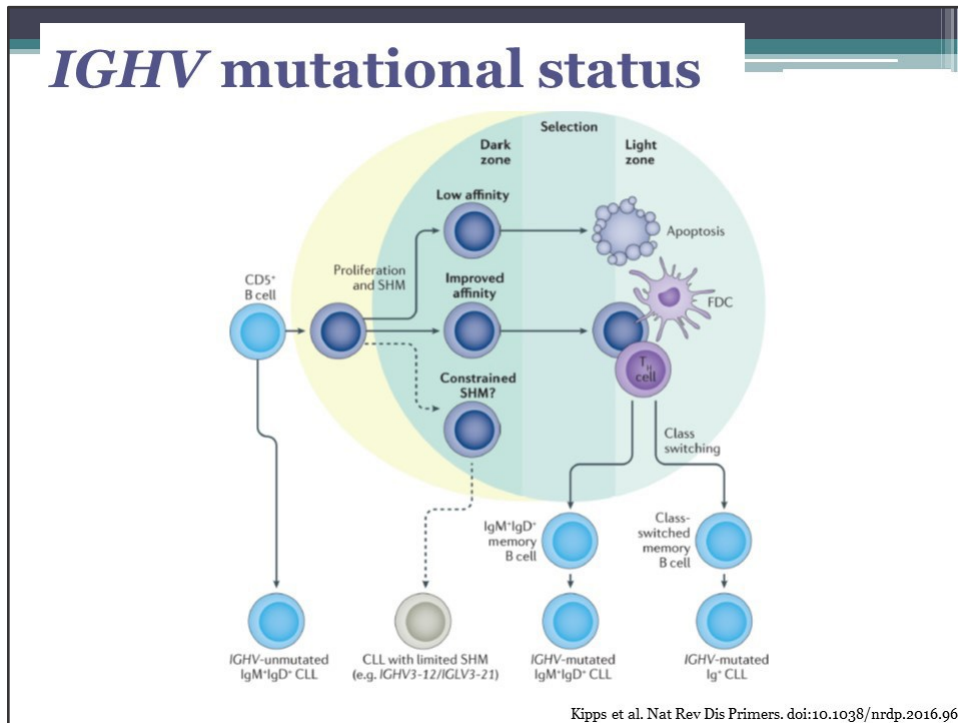
Comment aller plus loin que les systèmes de classification classiques jugés trop élémentaires? Cette diapo regorge d'informations; n'ayez crainte, je n'ai pas l'intention de tout lire. Regardez plutôt l'axe au bas (qui commence à gauche avec les années 80 et se termine à droite à notre époque). Ce que vous voyez d'abord, ce sont les classifications cliniques. Puis, un survol rapide devrait suffire pour vous donner une idée, apparaissent tous les autres marqueurs découverts grâce à des chercheurs et chercheuses dévoués et à des patients qui ont généreusement participé aux études cliniques. Tous ces marqueurs nous aident à comprendre pourquoi la maladie évolue différemment d'un patient à l'autre et à déterminer l'option thérapeutique la plus appropriée.



Diapositive 28. Comprendre l'hétérogénéité de la LLC

Comme vous le voyez, la liste des marqueurs est longue, ce qui peut parfois devenir très compliqué. Précisons d'abord qu'on ne doit pas et qu'on ne peut pas envoyer des échantillons pour rechercher tous les marqueurs. Ensuite, il est bon de connaître les principaux marqueurs, car ils ne sont pas additifs. Ce que je veux dire par là, c'est que si une pléiade de tests étaient réalisés, on ne pourrait pas simplement additionner les points attribués à chaque marqueur pour conclure ensuite à une maladie à haut risque selon le système de classification.

Au regard de tous les sujets abordés jusqu'ici (quant aux indications et au pourquoi du traitement) et jusqu'à ce que les essais en cours aient évalué la leucémie lymphoïde chronique à haut risque, le dépistage de ces marqueurs ne devrait pas changer notre ligne de conduite sur la surveillance active et la nécessité d'entreprendre un traitement. Ils peuvent toutefois orienter la décision thérapeutique.



Diapositive 29. Statut mutationnel des IGHV

J'ai promis d'éviter d'utiliser des diapos trop détaillées et de m'en tenir aux aspects biologiques et immunologiques qui sont vraiment importants, mais parmi les marqueurs pronostiques (les marqueurs moléculaires et génétiques de la leucémie lymphoïde chronique), je crois qu'il est utile de parler du statut mutationnel, d'avoir une idée générale du développement normal des cellules B et de comprendre la signification du marqueur selon qu'il est détecté dans le sang ou dans la moelle osseuse.

Les IGHV (l'acronyme anglais pour les régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines) représentent essentiellement une partie des anticorps que notre système immunitaire fabrique pour aider à combattre les infections. Nos cellules normales ne pourraient pas produire des anticorps aussi diversifiés avec le seul matériel génétique dont nous avons hérité à la naissance. Elles ne pourraient pas physiquement transporter toute l'information nécessaire pour générer une telle variété d'anticorps. Donc, selon un processus naturel et prévisible, les cellules sanguines utilisent l'information génétique et, en particulier pour les anticorps, modifient la séquence des gènes pour provoquer une mutation. Ce processus aide à créer la diversité. Mais il peut aussi être un marqueur de développement. Donc, chez les patients porteurs de la mutation des IGHV (qui peut être présente dans les cellules normales avec la mutation d'une cellule plus mature), la maladie pourrait évoluer plus lentement ou ne jamais nécessiter de traitement. Cette mutation est aussi un marqueur important qui aide à préciser les attentes à l'égard du traitement. Cela peut sembler contradictoire tant qu'on n'a pas compris l'évolution de la cellule B, car, en règle générale, l'idée de mutation a une connotation négative. Or, dans ce cas-ci, la présence de la mutation est généralement associée à une évolution plus favorable de la maladie.

FISH

- Late 1980-1990s: FISH (interphase)

| | Chromosome banding | | Interphase cytogenetics | |
|----------------------------|--------------------|----|-------------------------|----|
| | <i>n</i> | % | <i>n</i> | % |
| Trisomy 12 | 112/604 | 19 | 36/245 | 15 |
| Structural 13q aberrations | 62/604 | 10 | 129/245 | 53 |
| Structural 11q aberrations | 49/604 | 8 | 48/250 | 19 |
| Structural 6q aberrations | 36/604 | 6 | 18/208 | 9 |
| Structural 17p aberrations | 22/604 | 4 | 20/243 | 8 |

N Engl J Med. 2000;343:1910.
J Mol Med. 1999;77:266.

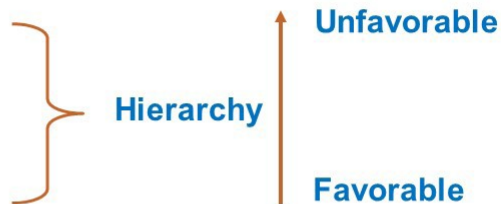
Diapositive 30. FISH

Une autre analyse génétique et moléculaire dont j'aimerais vous parler, et que j'utilise pour mes patients, est le test d'hybridation fluorescente in situ (FISH, d'après son acronyme anglais), qui utilise une sonde. Lorsque nous parlons de changements (ou de mutations) génétiques et moléculaires, il est vraiment important de savoir que ces changements surviennent dans la cellule après sa transformation en cellule leucémique. Ces changements n'étaient pas présents à la naissance et ne le sont généralement pas dans les cellules, uniquement dans les cellules leucémiques. Ces mutations ne font pas partie non plus du matériel génétique hérité de nos parents. Par conséquent, si l'on détecte une anomalie 13q chez un patient au moyen de la technique FISH, cette anomalie n'est pas innée.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



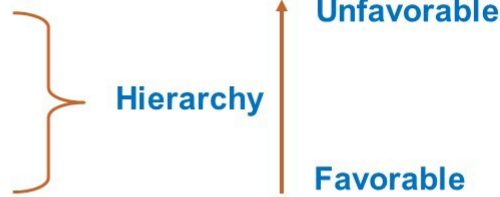
Diapositive 31. (Bref) aperçu des facteurs pronostiques moléculaires/génomiques

La technique FISH a changé notre interprétation de la diversité dans la leucémie lymphoïde chronique comme le montre cette diapo. En général, pour ce qui est des changements détectés par la méthode FISH, que j'ai mentionnés à quelques reprises à titre d'exemple, la mutation 17p est un indice défavorable et ne répond généralement pas bien à la chimiothérapie, tandis que la mutation 13q est jugée favorable. Les autres mutations se situent quelque part entre ces deux pôles.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



- **Immunoglobulin heavy chain variable region (*IGHV*)**

- **≤ 2% mutation = unmutated**
- Unmutated: higher risk

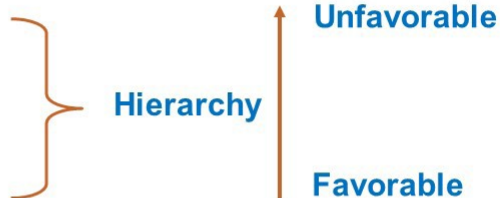
Diapositive 32. (Bref) aperçu des facteurs pronostiques moléculaires/génomiques

En ajoutant le statut mutationnel des *IGHV*, on dispose d'un élément d'information supplémentaire qui peut éclairer la décision thérapeutique.

(Brief) Summary of Genomic/Molecular Prognostic Factors

- **FISH defects**

- 17p deletion
- 11q deletion
- 12q trisomy
- Normal
- 13q deletions



- **Immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV)**

- **≤ 2% mutation = unmutated**
- Unmutated: higher risk

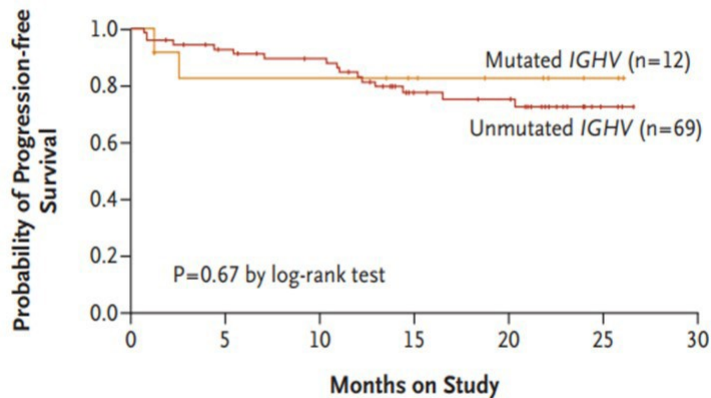
- **CD38 status (≥ 30% = higher risk)**
- **ZAP-70 status (≥ 20% = higher risk)**



Diapositive 33. (Bref) aperçu des facteurs pronostiques moléculaires/génomiques

De plus, avec la cytométrie de flux, on peut rechercher l'expression de CD38 ou de ZAP-70 : ces marqueurs ont tendance à être associés au statut mutationnel, mais pas toujours. Tandis que nous continuons de les évaluer dans le cadre d'essais cliniques, j'estime pour ma part que le statut mutationnel des IGHV a plus de poids que l'expression de CD38 ou de ZAP-70, notamment en raison des méthodes d'analyse et des changements qui peuvent survenir au fil du temps.

Responses *IGHV* UM and novel agents - ibrutinib

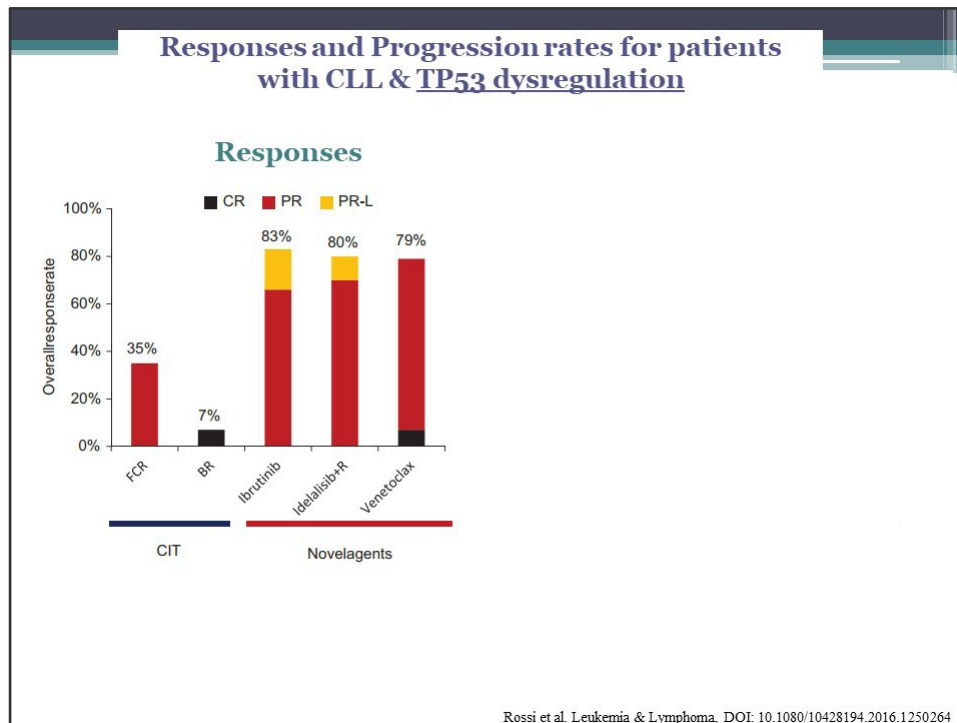


* Included all previously treated patients (median 4 prior)

N Engl J Med 2013;369:32

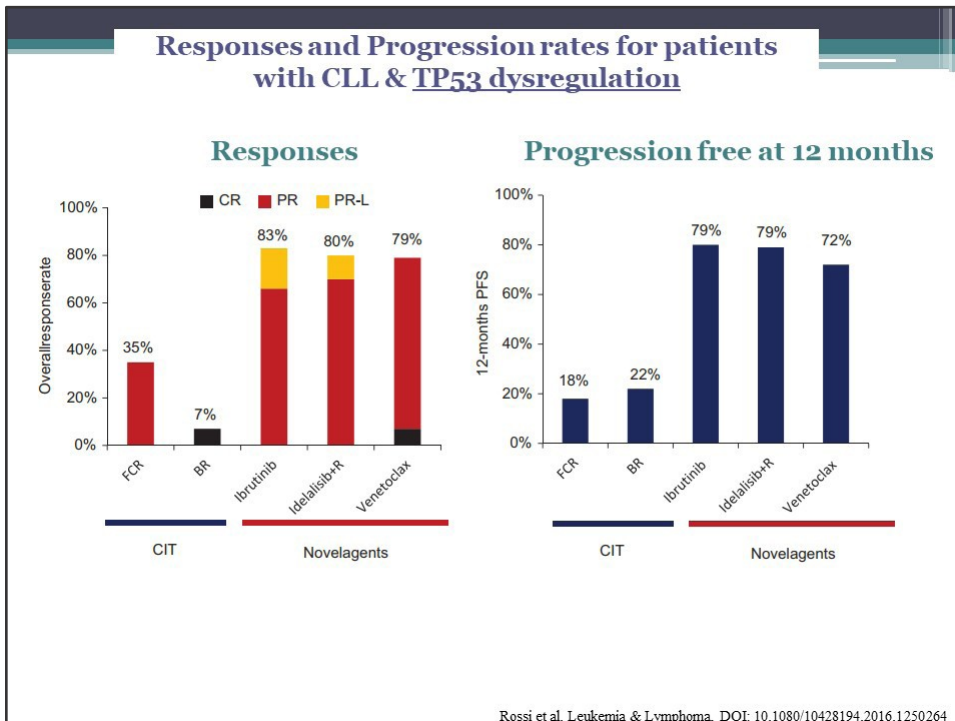
Diapositive 34. Réponse chez des patients ayant des *IGHV* non mutées et traitements novateurs : ibrutinib

Comme je l'ai déjà souligné, j'hésite à conclure à un pronostic défavorable, car la majorité des études ayant évalué la réponse des patients au traitement remontent à quelque temps déjà et ont été réalisées avec des traitements classiques. Par conséquent, si on veut prédire l'évolution probable de la maladie en fonction du statut mutationnel des *IGHV*, il est rassurant de constater qu'avec le temps (représenté par la ligne rouge et la ligne jaune, sans mutation et avec mutation) la réponse au traitement et la durée de la réponse sont supérieures avec les nouveaux traitements, en l'occurrence l'ibrutinib. Bref, ce sont ces marqueurs clés que nous utilisons aujourd'hui, mais cela pourrait être appelé à changer.



Diapositive 35. Taux de réponse et de progression chez les patients atteints de LLC et présentant un dysfonctionnement de TP53

J'ai voulu montrer ici, entre autres, la façon dont nous utilisons ces marqueurs pour orienter la décision thérapeutique. L'exemple par excellence est la délétion 17p, caractérisée par la perte de la protéine TP53. Cette mutation ou délétion considérée comme un dysfonctionnement de TP53 est depuis longtemps associée à un risque élevé de réponse moins favorable au traitement ou à une réponse moins soutenue. L'intérêt de rechercher cette mutation et de savoir si le patient en est porteur, même dès le premier traitement, est démontré ici chez des patients ayant une maladie récidivante et traités soit par un nouvel agent soit par une chimio-immunothérapie. On ne doit pas en déduire que la chimiothérapie ne peut aider certains patients (nous en reparlerons), mais, dans le cas d'un dysfonctionnement de TP53 du moins, la réponse à la chimiothérapie est plutôt faible, d'où l'importance d'utiliser la technique FISH et de déterminer le statut mutationnel pour faciliter la décision thérapeutique.



Diapositive 36. Taux de réponse et de progression chez les patients atteints de LLC et présentant un dysfonctionnement de TP53

La dernière diapo portait sur la réponse au traitement. Celle-ci concerne la durée de la réponse. À titre d'information, ces données proviennent de plusieurs études cliniques, ainsi que de ma propre expérience auprès des patients. Compte tenu de ce que nous savons sur le rôle de la protéine TP53, si celle-ci est anormale, alors il est fort probable que la chimio-immunothérapie ne sera pas le meilleur choix.

Low frequency of FISH/IGHV testing

- Connect CLL US Database (2010 – 2014)
 - First line (n=889)
 - Second line (n=260)

| Test | % tested (first line) | % tested (2 nd line) |
|------------------------|-----------------------|---------------------------------|
| Metaphase cytogenetics | 39% | 31.2% |
| FISH | 58% | 40.4% |
| IGHV | 7.9% | 5% |

Mato et al. *BJH*. 2016;175z:892

Diapositive 37. Faible utilisation de l'analyse FISH et du dépistage des IGHV

Je tenais à vous présenter ces données, car je crois qu'il est primordial d'effectuer ces tests, à plus forte raison avant le premier traitement, car, comme les dernières diapos nous l'ont montré, les nouveaux agents ont des mécanismes d'action différents. Même avec les cas à haut risque associés à un dysfonctionnement de TP53, les tests peuvent être utiles. Comment savoir quand utiliser les nouveaux agents si on néglige ces tests? Une étude (évaluant les données transversales d'études menées aux États-Unis à partir de la base de données « Connect CLL ») révèle qu'on n'avait pas réalisé de tests FISH chez la majorité des patients, que ce soit lors du premier traitement ou d'une récurrence. La recherche d'une mutation des IGHV était moins fréquente encore.

À la décharge des chercheurs, il faut dire qu'en ce qui concerne notamment le statut mutationnel des IGHV, le test était auparavant très contraignant et très complexe à réaliser. La majorité des laboratoires ne pouvaient pas l'effectuer. En revanche, ce test est aujourd'hui largement accessible et peut être offert par les laboratoires de référence même s'il n'est pas disponible au centre de cancérologie où le patient est traité.

Summary: diagnosis & initial work up

- Flow cytometry
- Laboratory testing
 - CBC, CMP
 - LDH
 - B2M
 - FISH
 - IGHV mutation analysis
 - Others by case (if need treatment: TP53 mutation and full chromosome analysis)

x

Diapositive 38. Résumé : diagnostic et bilan initial

Pour résumer, en ce qui concerne le diagnostic et le bilan initial, nous avons parlé de la cytométrie de flux ou de l'immunophénotypage, qui sont d'autres techniques pour préciser et confirmer le diagnostic. En ce qui concerne les analyses de laboratoire, en plus de l'hémogramme initial et de l'exploration fonctionnelle des reins et du foie ainsi que de la recherche de marqueurs clés, je pense qu'un test FISH et la recherche de la mutation des IGHV sont particulièrement importants. Normalement, je ne soumetts pas systématiquement les échantillons à une analyse chromosomique ou au dépistage de TP53. C'est un point que vous devriez aborder avec votre médecin à moins que vous commenciez un nouveau traitement, car la présence de la mutation TP53 pourrait influencer sur le choix du traitement.

Summary: diagnosis & initial work up

- Flow cytometry
- Laboratory testing
 - CBC, CMP
 - LDH
 - B₂M
 - FISH
 - IGHV mutation analysis
 - Others by case (if need treatment: TP53 mutation and full chromosome analysis)
- Imaging
 - Not needed for most patients
 - High risk
 - symptoms
- Bone marrow
 - Not needed unless for low counts or would change treatment recommendations

x

Diapositive 39. Résumé : diagnostic et bilan initial

Nous avons déjà mentionné qu'une biopsie de la moelle osseuse n'est pas nécessaire chez tous les patients à moins de chercher à savoir, par exemple, si une anémie est attribuable à la maladie ou à une autre cause. Ce n'est certainement pas un critère diagnostique pour tous les patients. Il se peut qu'on y ait recours lors du suivi pour évaluer la réponse au traitement.

Pour ce qui est de la tomodensitométrie ou des examens d'imagerie, ce qu'il faut savoir (en particulier pour les patients en surveillance active et ne participant pas à un essai clinique), c'est que pour la plupart des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique et ayant des ganglions lymphatiques enflés, la surveillance repose sur l'examen clinique, ce qui est aussi valable pour la rate. En fait, nous espérons que le patient pourra vivre avec la leucémie lymphoïde chronique et, à moins qu'il reçoive un traitement actif ou qu'il participe à un essai clinique, nous voulons lui épargner une succession d'examens d'imagerie réalisés aux seules fins de surveillance.

Il serait étonnant, si par exemple le patient a une atteinte ganglionnaire dans le cou et l'abdomen, qu'un ganglion lymphatique dans le ventre prenne des proportions démesurées par rapport aux ganglions du cou.

Highlights of CLL Treatment Options

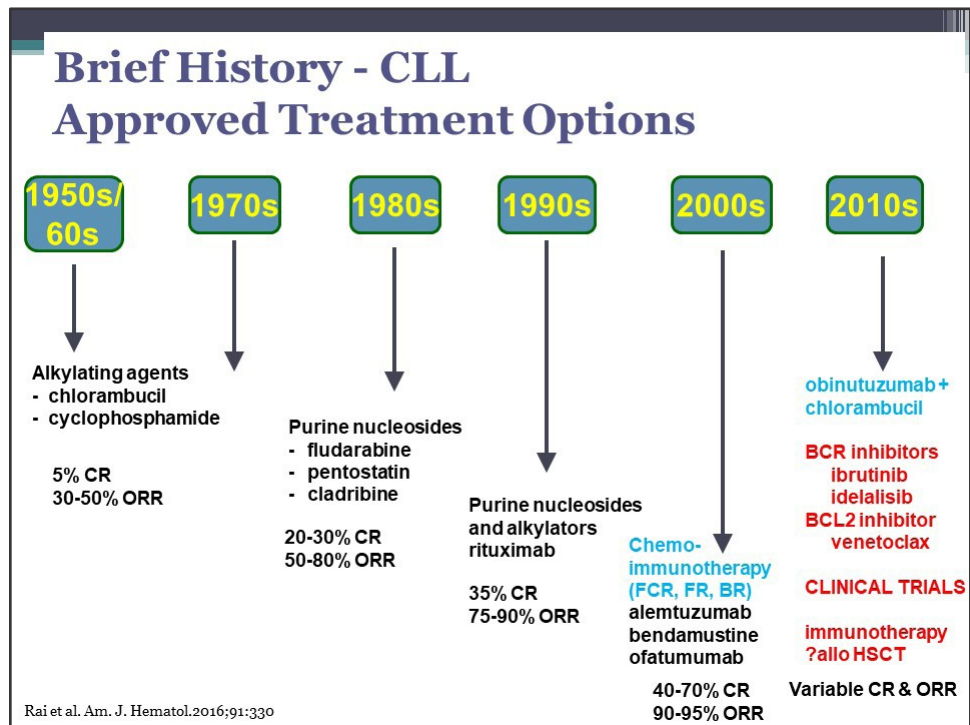
Diapositive 40. Aperçu des options thérapeutiques dans la LLC

Passons maintenant à la deuxième moitié de la présentation qui porte sur les options thérapeutiques.

Clinical Trials!

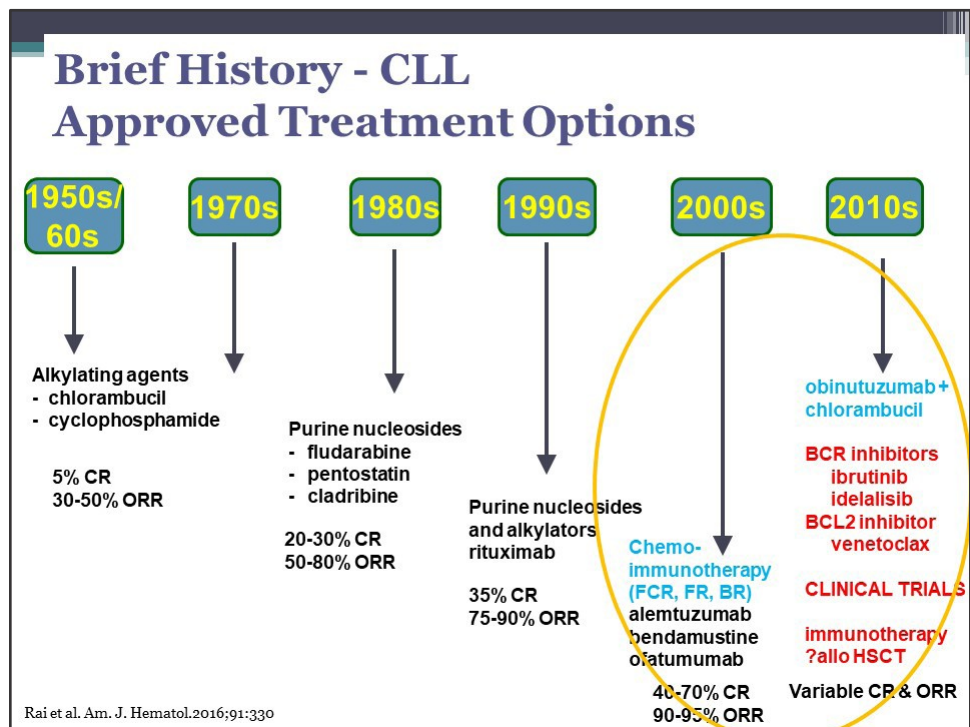
Diapositive 41. Essais cliniques!

Je tiens à exprimer à nouveau ma gratitude à tous les patients qui participent à des essais cliniques. Nous espérons, bien sûr, qu'ils en tireront des bienfaits et nous sommes conscients du temps et des ressources qu'ils doivent y consacrer. Notre souhait est de réaliser des essais cliniques au profit des participants et des patients futurs.



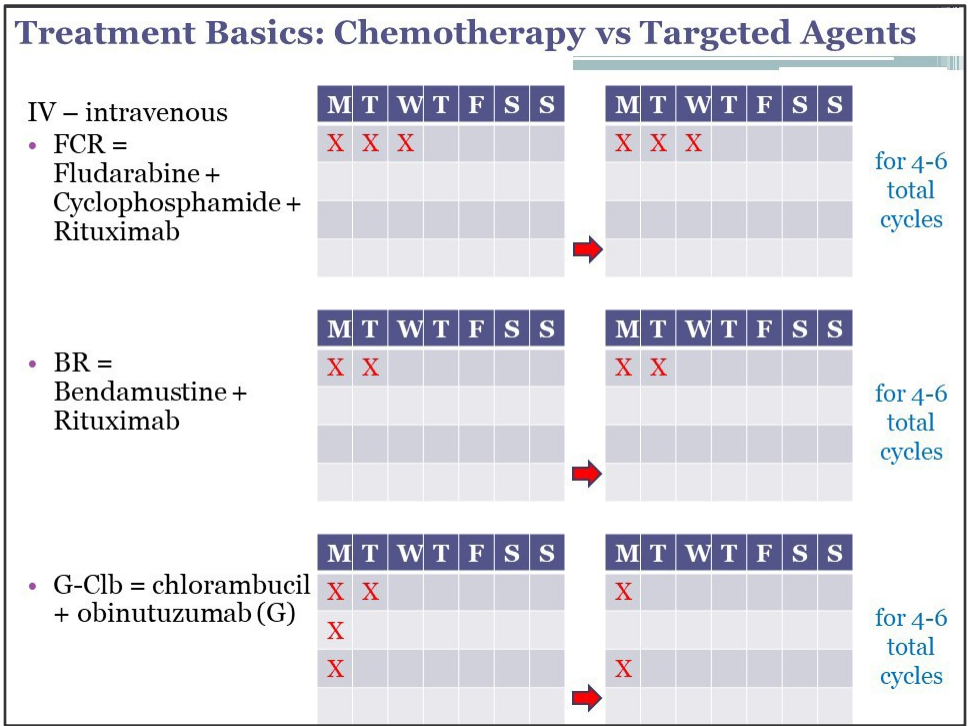
Diapositive 42. Bref historique : options thérapeutiques approuvées dans la LLC

Comme je l'ai mentionné, certaines des études réalisées jusqu'ici ne concernaient pas seulement la réponse au traitement, mais portaient aussi sur l'étude en laboratoire des cellules malades. Les chercheurs qui travaillent à faire avancer les connaissances doivent beaucoup aux patients qui participent aux essais cliniques.



Diapositive 43. Bref historique : options thérapeutiques approuvées dans la LLC

Passons rapidement sur cette diapo. J'aimerais toutefois insister sur un point en particulier. Au cours des dernières années, des progrès spectaculaires ont été accomplis. Nous sommes passés de la chimiothérapie aux traitements par anticorps et c'est exactement ce que représente le rituximab : un traitement de nouvelle génération. Je veux aussi attirer votre attention sur les traitements novateurs qui ciblent les mécanismes de la maladie.



Diapositive 44. L’ABC du traitement : chimiothérapie c. thérapies ciblées

Grosso modo (pour les patients qui envisagent une option thérapeutique ou qui ne savent pas ce qu’ils doivent attendre du traitement), la chimiothérapie et ce que nous appelons les thérapies ciblées se distinguent non seulement par la cible du traitement, mais aussi par leur mode d’administration et les effets escomptés. Cette diapo est un peu simpliste : les traitements n’ont pas besoin, bien sûr, de débiter le premier lundi du mois. Le protocole FCR est une combinaison d’agents de chimiothérapie en association avec le rituximab, un anticorps, administrés généralement pendant 3 jours toutes les 4 semaines. Lorsque nous parlons d’un cycle, nous faisons référence à un schéma de traitement qui se répète, de 4 à 6 fois dans ce cas-ci. Chaque cas est différent. J’insiste sur ce point, car il peut arriver, selon les risques associés au traitement, que nous apportions des changements dans le mode d’administration du rituximab, surtout le premier mois, afin de réduire le plus possible les réactions au médicament. Par comparaison, la combinaison bendamustine-rituximab est administrée tous les deux jours, pendant 4 à 6 cycles également. La combinaison chlorambucil-obinutuzumab est un peu différente : le premier mois, l’anticorps (l’obinutuzumab) est administré plus fréquemment, puis une fois par mois et le chlorambucil deux fois par mois.

Treatment Basics: Chemotherapy vs Targeted Agents

| | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| PO – by mouth • ibrutinib ◦ targets BTK | M | T | W | T | F | S | S |
| | X | X | X | X | X | X | X |
| | X | X | X | X | X | X | X |
| | X | X | X | X | X | X | X |

| | | | | | | | |
|---|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| • idelalisib + rituximab ◦ targets PI3Kdelta ◦ specific rituximab schedule (limited) | M | T | W | T | F | S | S |
| | X | X | X | X | X | X | X |
| | X | X | X | X | X | X | X |
| | X | X | X | X | X | X | X |

| | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| • venetoclax ◦ targets BCL2 ◦ dose ramp up (5 weeks) ◦ sometimes given with anti-CD20 antibody | M | T | W | T | F | S | S |
| | X | X | X | X | X | X | X |
| | X | X | X | X | X | X | X |
| | X | X | X | X | X | X | X |

Targeted drug given continuously unless not tolerated or resistance develops

Diapositive 45. L'ABC du traitement : chimiothérapie c. thérapies ciblées

Cela est différent, du moins en ce qui concerne le mode d'administration, de quelques-uns des médicaments de nouvelle génération ou des médicaments ciblés. Les médicaments ciblés s'attaquent à des éléments spécifiques à l'intérieur de la cellule. Ils peuvent aussi parfois agir sur d'autres éléments, nous y reviendrons.

Jusqu'à maintenant, la plupart de ces agents sont administrés en continu, sauf dans le cadre d'un essai clinique. L'ibrutinib, l'idélalisib et le vénétoclax sont pris par voie orale tous les jours, à moins que le patient ne puisse tolérer le médicament ou que la leucémie lymphoïde chronique évolue pendant le traitement.

Treatment Basics: Other Terminology

iwCLL Responses

- Complete Response (CR)
- Partial Response (PR)
- Partial Response + lymphocytosis (PR-L)*
- Stable Disease (SD)
- Progressive Disease (PD)

Duration of Response & Survival

- Progression Free Survival (PFS)
- Overall Survival (OS)

x

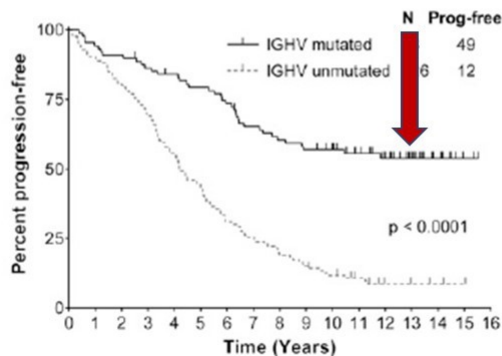
Diapositive 46. L'ABC du traitement : terminologie

Il y a d'autres termes à garder à l'esprit, certains décrivant une évolution dans le temps. La réponse complète signifie que la leucémie lymphoïde chronique a complètement disparu. La réponse partielle — réponse partielle de la lymphocytose — signifie que la maladie a disparu en partie dans le sang ou les ganglions lymphatiques. Nous utilisons aussi les termes « maladie stable » ou « maladie évolutive ». La maladie peut être stable pendant quelque temps, ce qui se produit souvent avec les médicaments plus récents, ce qui n'est pas nécessairement alarmant. D'autres termes font référence au temps écoulé avant d'avoir recours à un traitement supplémentaire pour la leucémie lymphoïde chronique, de même qu'à la survie.

Rationale for frontline chemoimmunotherapy (CIT): durable remissions for some patients

FCR

- **MDACC:** 300pts received treatment with FCR
 - Plateau in PFS: no relapses beyond 10.4 years in 42 patients with favorable risk (mutated IGHV, no del17p or del11q)



- Similar plateau in CLL8 and Rossi et al FCR studies

Blood. 2008;112: 975-980.
Blood. 2015;126(16):1921.
Blood. 2016;127(3):303.
Blood. 2016;127(2):208.
Blood. 2015;126(16):1921.

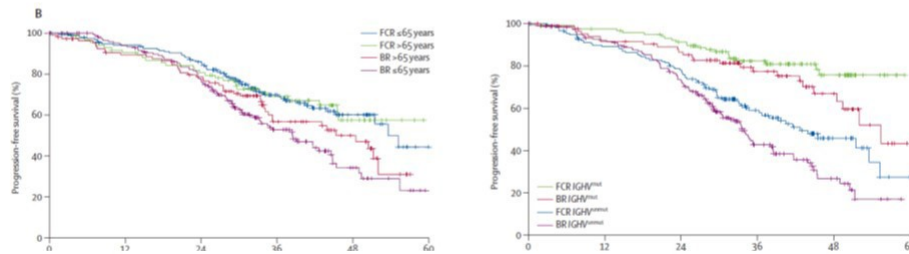
Diapositive 47. Intérêt de la chimio-immunothérapie de première ligne : rémissions durables chez certains patients

Comme je l'ai souligné, la chimiothérapie reste une option thérapeutique appropriée chez de nombreux patients, particulièrement comme premier traitement. Là encore, il faut sopeser les risques et les bienfaits pour prendre une décision éclairée. D'après l'état des connaissances sur la leucémie lymphoïde chronique, si les patients retirent des bénéfices à long terme, alors les bienfaits de l'association de médicaments l'emportent sur les risques, en particulier chez les patients ayant des IGHV mutées. Dans trois études différentes, certains patients n'avaient pas eu de récurrence après 8 et 10 ans. Il y a donc lieu de bien réfléchir à la place que nous réserverons à ces médicaments à l'avenir.

Rationale for frontline chemoimmunotherapy (CIT): durable remissions for some patients

Bendamustine and Rituximab

- CLL10 (FCR vs BR frontline): 561 randomized
 - Severe infections all pts: 39.8% vs. 25.4% (NS)
 - Infections older pts: 48.4% vs. 26.8% (p=.001)
 - PFS: NS difference in age > 65yo
 - M-IGHV improved PFS, no interaction with treatment type
 - No difference in OS to date



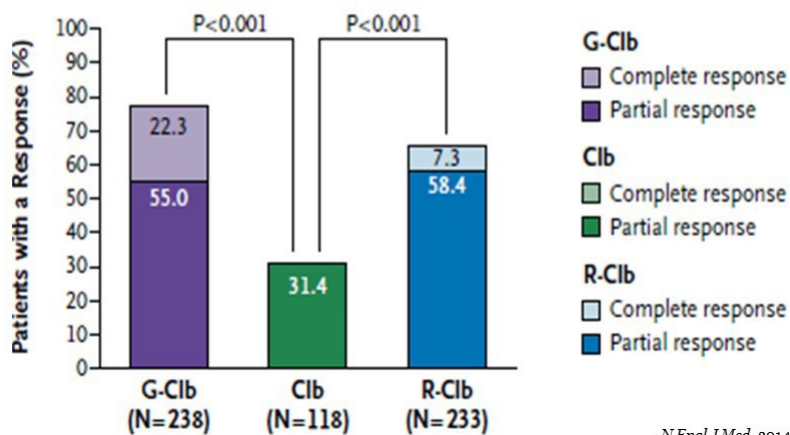
Lancet Oncol 2016; 17: 928.

Diapositive 48. Intérêt de la chimio-immunothérapie de première ligne : rémissions durables chez certains patients

Un mot sur la combinaison bendamustine-rituximab, un protocole courant qui a été comparé directement avec le protocole FCR. En gros, au sein d'une population de plus de 65 ans, le FCR a éliminé davantage de cellules leucémiques chez un plus grand nombre de patients, mais a été associé à une hausse de la fréquence des infections et des risques : le ratio risques-bienfaits pourrait donc varier chez les patients âgés.

Anti-CD20 antibodies: obinutuzumab (G)

- 781 CLL, treatment naive
- Randomized 1:1:1
- Median PFS advantage (R-Clb vs G-Clb 15.2 vs 26.7 mo)



Diapositive 49. Anticorps anti-CD20 : obinutuzumab (Gazyva®)

Quelques mots enfin sur une chimiothérapie. Même si le chlorambucil se présente sous forme de comprimé, il est toujours considéré comme une chimiothérapie classique. L'obinutuzumab est comme une version du rituximab de nouvelle génération et remplit les mêmes fonctions qu'un anticorps. Dans une étude où on l'a comparé au chlorambucil seul et au rituximab, il a semblé produire des réponses plus profondes.

Chemoimmunotherapy (CIT): Considering the Toxicities

Addressing risks

- Support cytopenias: can recover without complications
 - In long term follow of CLL8, prolonged cytopenias did not translate to increased MDS/AML
- Assessing DAT positivity
 - AIHA in 8% DAT-neg patients; 28% DAT-positive patients
- Prophylaxis for infections



Annals of Internal Medicine.1992;117:466-469. Annals of Oncology. 2010; 21: 331-334.
 British Journal of Hematology. 1999;105:445-447. Clin Oncol. 1995; 13:2431-2448.
 JCO. 1998;16:1885-1889. Blood. 2008; 112: 975-980.
 Hematol Cell Therapy. 1996;38:359-360. American Journal of Hematology. 1995; 49:
 Clin Lab Haem. 2006;22:175-178. 135-142.
 Blood. 2008;111:1820-1826. J Clin Oncol.1995;13:2431-2448.

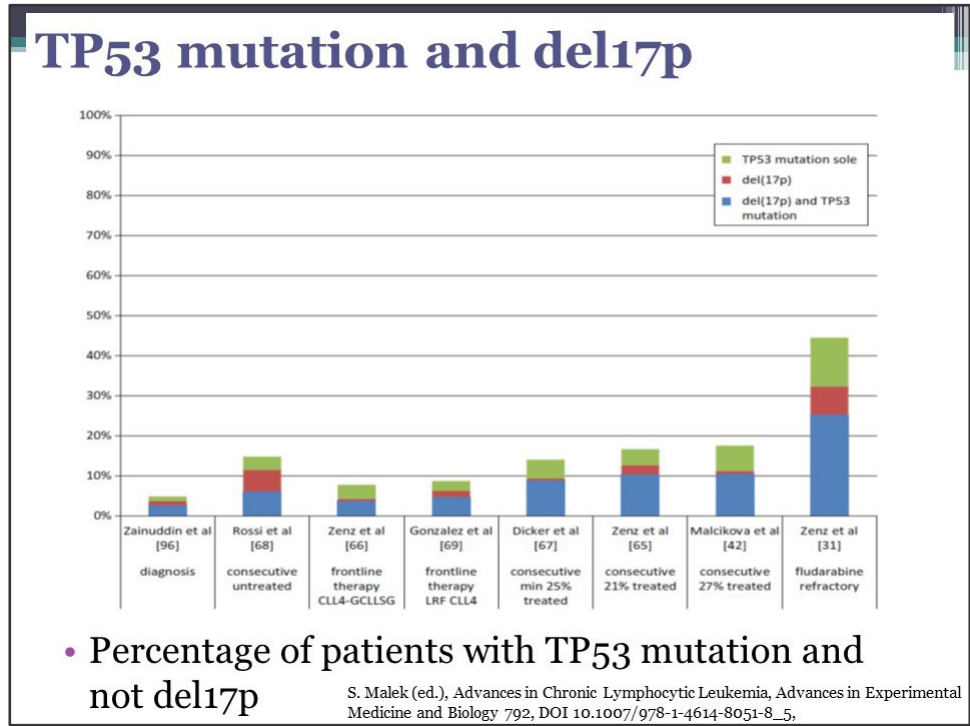
Diapositive 50. Chimio-immunothérapie (CIT) : les toxicités dans la mire

Avant de passer à la dernière partie de la présentation, qui porte sur les nouveaux inhibiteurs, je crois qu'il est bon de préciser que même si nous sommes en mesure de cibler les patients qui répondent le mieux à des options thérapeutiques particulières, nous continuons d'apprendre à réduire les effets toxiques des traitements. On peut déjà constater des changements, les soins de soutien occupant une plus grande place dans les stratégies thérapeutiques.

Novel Targeted Inhibitors

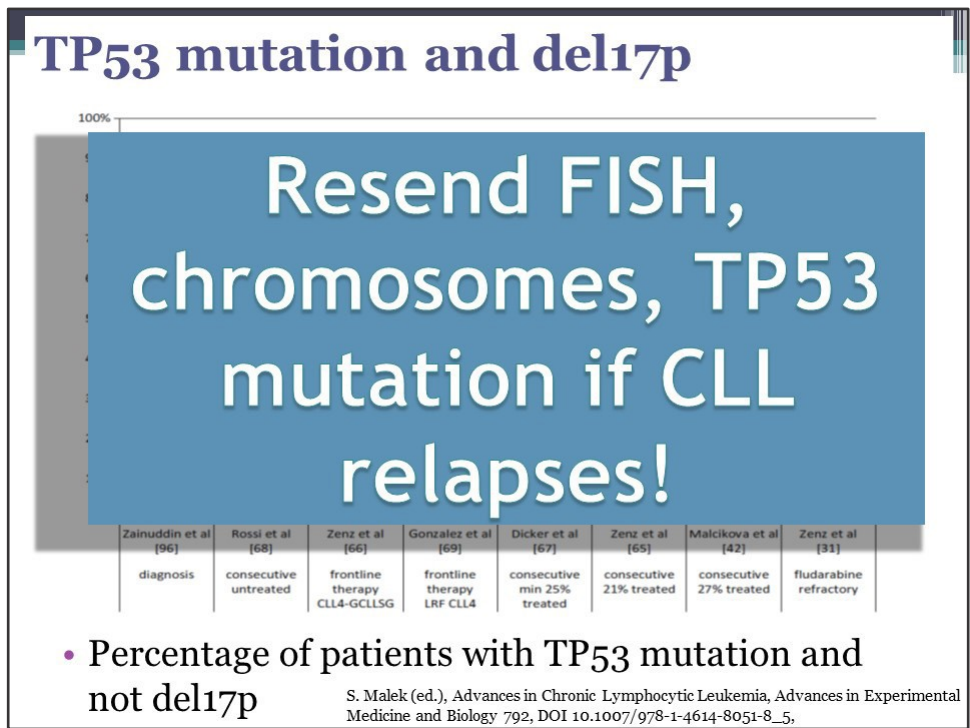
Diapositive 51. Les nouveaux inhibiteurs ciblés

Passons maintenant aux médicaments ciblés.



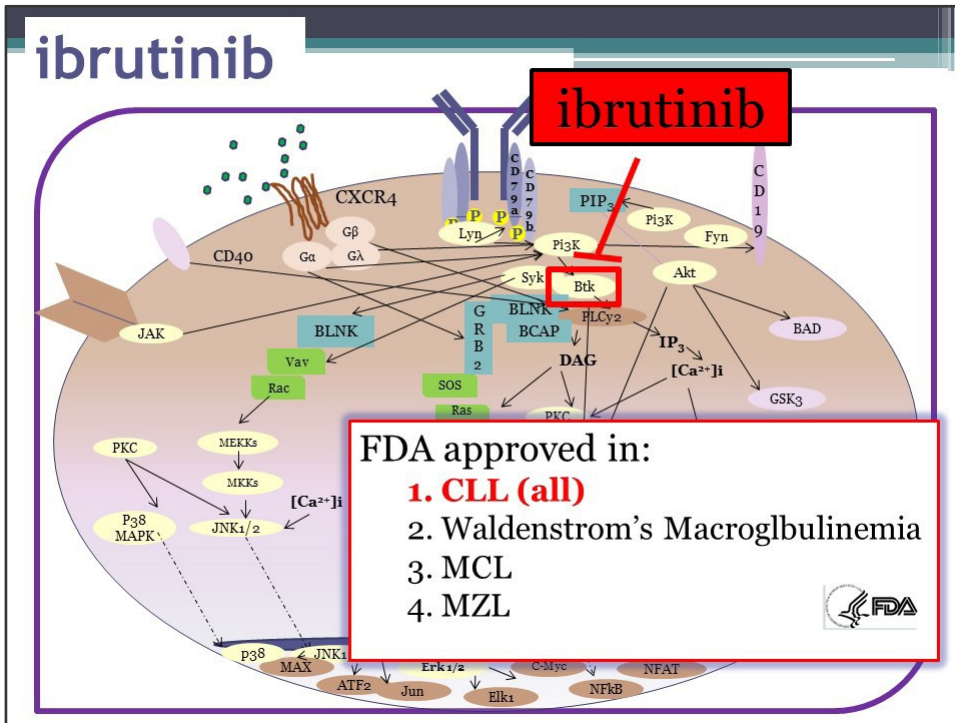
Diapositive 52. Mutation TP53 et délétion 17p

En gros, ce que l'on voit sur cette diapo, c'est d'abord à gauche les patients porteurs de la mutation TP53 au moment du diagnostic et, à l'extrême droite, les patients porteurs de cette mutation à haut risque et présentant une résistance à la chimiothérapie.



Diapositive 53. Mutation TP53 et délétion 17p

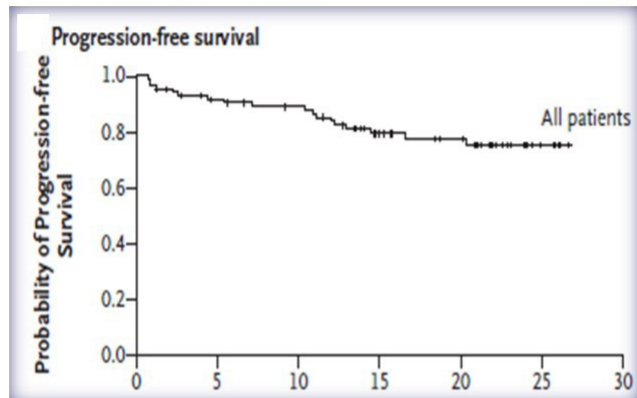
Ce qu'il faut retenir ici, sans même connaître chacune des études, c'est que lorsqu'une leucémie lymphoïde chronique récidive après un traitement et que l'on envisage des options thérapeutiques, l'idéal est de soumettre des échantillons à une analyse FISH et au dépistage de TP53. Il importe de savoir si quelque chose a changé depuis le traitement initial afin d'orienter la décision thérapeutique ou, dans certains cas, de s'interroger sur la participation à un essai clinique.



Diapositive 54. Ibrutinib

Le premier médicament sur lequel nous allons nous arrêter est largement utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique; il s'agit de l'ibrutinib, qui cible une molécule appelée BTK. Il y a plusieurs années, lorsque l'ibrutinib a commencé à être évalué dans les essais cliniques, il portait un autre nom. Les premiers patients à le prendre avaient reçu en moyenne 4 ou 5 traitements préalables, et la majorité d'entre eux étaient porteurs des anomalies à haut risque dont nous avons parlé. En général, lorsque la leucémie lymphoïde chronique est traitée par la chimiothérapie, elle devient moins sensible à chaque traitement. Il était donc très encourageant de constater que ces patients ont pu poursuivre le traitement pendant une certaine période de temps, et aujourd'hui l'ibrutinib est approuvé pour tous les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.

ibrutinib in CLL



- Phase Ib/II expansion in CLL/SLL (85 pts; high risk!)
 - Daily dosing of ibrutinib (420mg, 840mg in 34 patients)
 - ORR 71%, plus 15-21% achieved PR-L
 - At 26 months, OS was 83%
- Phase III ibrutinib vs ofatumumab led to approval

Byrd et al. *N Engl J Med.* 2013;369:32.

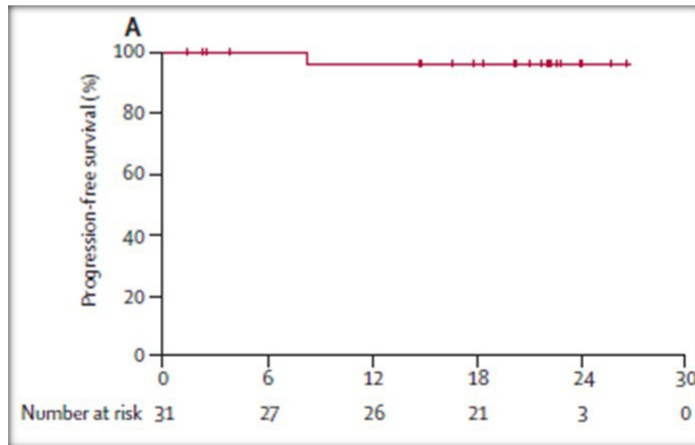
Diapositive 55. L'ibrutinib dans la LLC

Cette étude évaluait un traitement de première ligne, c'est-à-dire le premier traitement que les patients recevaient pour la leucémie lymphoïde chronique. La survie sans progression désigne la période de temps pendant laquelle les patients ont été suivis sans qu'il soit nécessaire de leur administrer un autre traitement.

ibrutinib in frontline CLL

Frontline Ibrutinib Monotherapy

- 31 patients
- Age > 65 years
- Responses: 71% ORR, and 13% PR with lymphocytosis



O'Brien et al. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 48.

Diapositive 56. L'ibrutinib dans le traitement de première ligne de la LLC

Cette diapo montre que le traitement a pu être administré en toute sécurité à des patients de plus de 65 ans, ce qui répondait à un besoin crucial dans la leucémie lymphoïde chronique, car la plupart des chimiothérapies deviennent plus toxiques ou plus difficiles à tolérer avec l'âge.

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response, median: 7.4 mo (1.7-42.5 mo)
 - Time to CR, median: 21.2 mo (4.6-42.5)
- ORRs very high, but...
 - TN: 84% (23% CR)
 - R/R: 90% (7% CR)

Blood. 2015;125:2497

Diapositive 57. L'ibrutinib dans la LLC : suivi prolongé

Je ne voudrais surtout pas que les espoirs suscités par ces médicaments prometteurs s'envolent avec cette diapo. Il faut plutôt voir dans ces données une source de motivation dans laquelle nous puisons pour améliorer encore et toujours les traitements.

ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (no)
 - Time to CR
 - ORRs very high, but...
 - TN: 80%
 - R/R: 90%
- Best responses take time**
- CR rates low**

Blood. 2015;125:2497

Diapositive 58. L'ibrutinib dans la LLC : suivi prolongé

Si l'ibrutinib, qui est pris de façon continue, peut produire des réponses durables, il faut un peu plus de temps pour obtenir une réponse optimale et encore plus pour obtenir une réponse complète (RC).

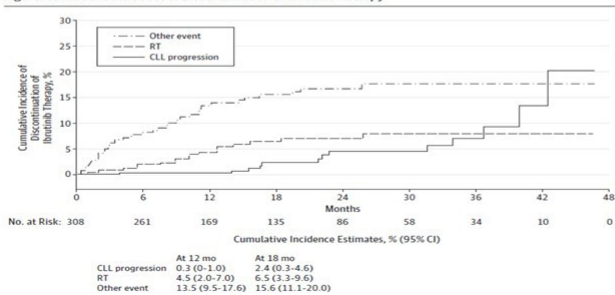
ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (no)
 - Time to CR (no)
- ORRs very high, but...
 - TN: 80%
 - R/R: 10%
- Many do well, but...
 - discontinuations

Best responses take time

CR rates low

Figure. Cumulative Incidence of Discontinuation of Ibrutinib Therapy



Blood. 2015;125:2497

Diapositive 59. L'ibrutinib dans la LLC : suivi prolongé

Même si les taux de réponse sont élevés (c'est-à-dire qu'il y a une réduction de l'atteinte ganglionnaire), les réponses complètes sont plus rares. Autrement dit, il faut du temps pour obtenir une réponse optimale et les taux de réponse complète sont faibles. Pour certains patients, cela importe peu, mais, comme nous le verrons, cela pourrait avoir une importance chez les patients dont la maladie progresse.

Comme on peut le voir sur la diapo, beaucoup de patients peuvent obtenir de bons résultats avec le médicament au prix toutefois d'effets secondaires, et certains patients deviennent résistants au médicament. Le graphique décrit les patients qui, au fil du temps, connaissent une progression de la maladie pendant le traitement ou doivent cesser le médicament pour d'autres raisons.

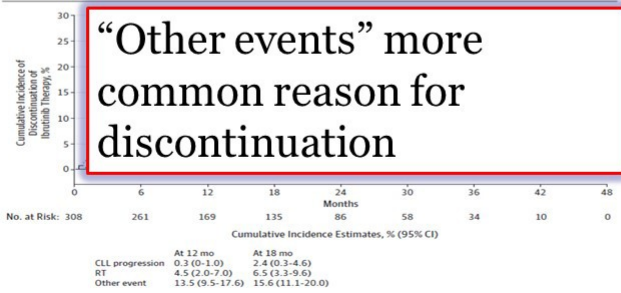
Ibrutinib in CLL: extended follow up

- Responses continuous, although...
 - Time to best response (no)
 - Time to CR (no)
- ORRs very high, but...
 - TN: 80%
 - R/R: 80%
- Many do well, but...
 - discontinuations

Best responses take time

CR rates low

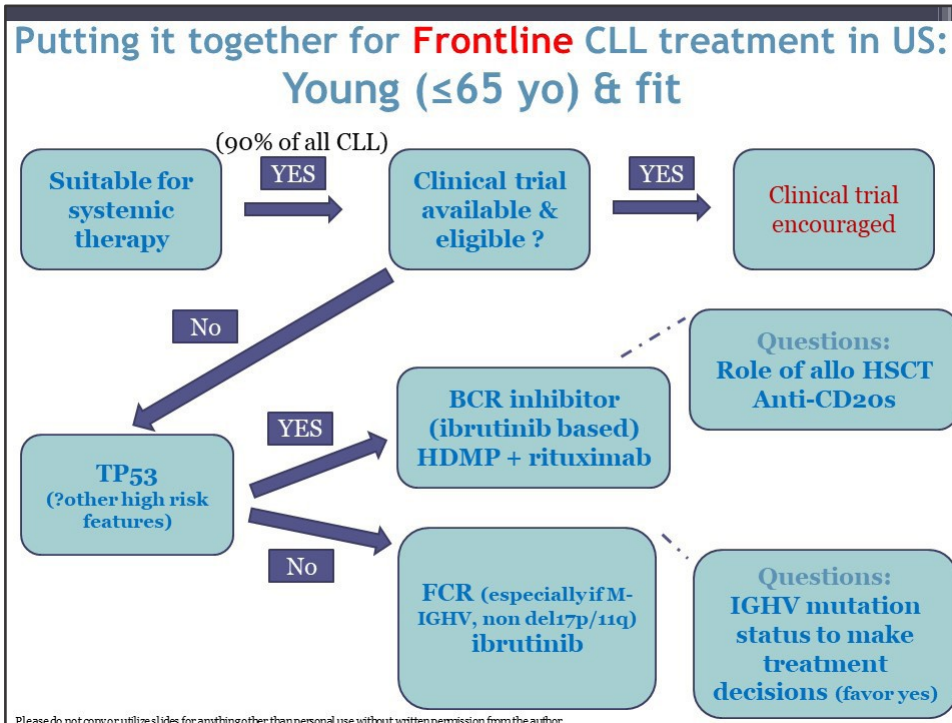
Figure. Cumulative Incidence of Discontinuation of Ibrutinib Therapy



Blood. 2015;125:2497

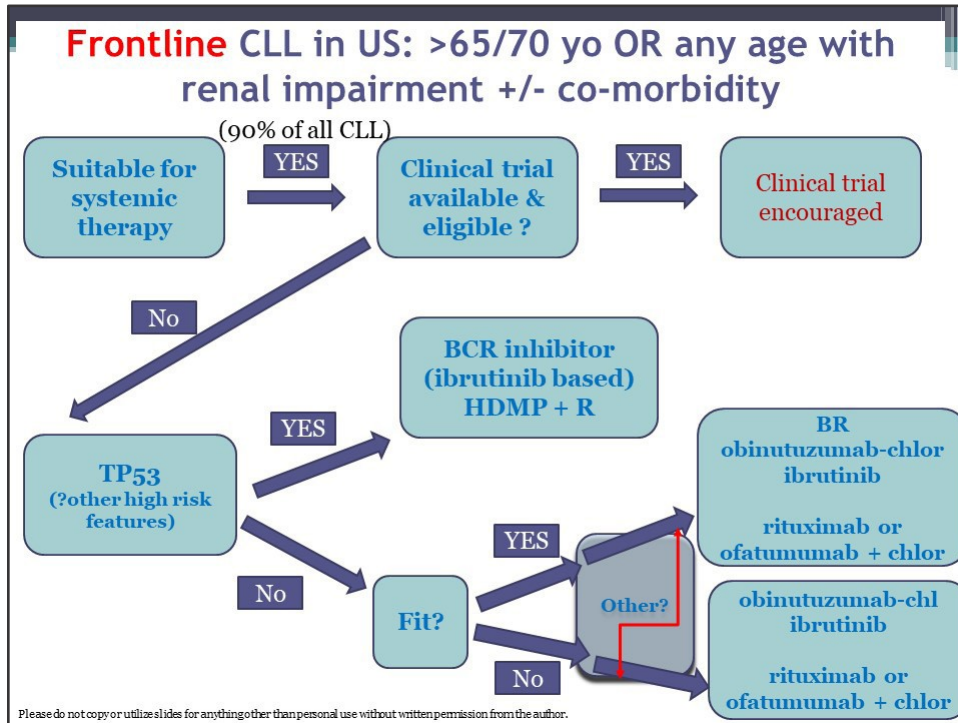
Diapositive 60. L'ibrutinib dans la LLC : suivi prolongé

En fait, d'autres événements (ou motifs d'interruption qui ne sont pas liés à la progression de la maladie, mais à d'autres effets secondaires) semblent être plus souvent invoqués pour expliquer l'arrêt du traitement. Cela nous amène bien entendu à essayer de mieux comprendre ces effets secondaires.



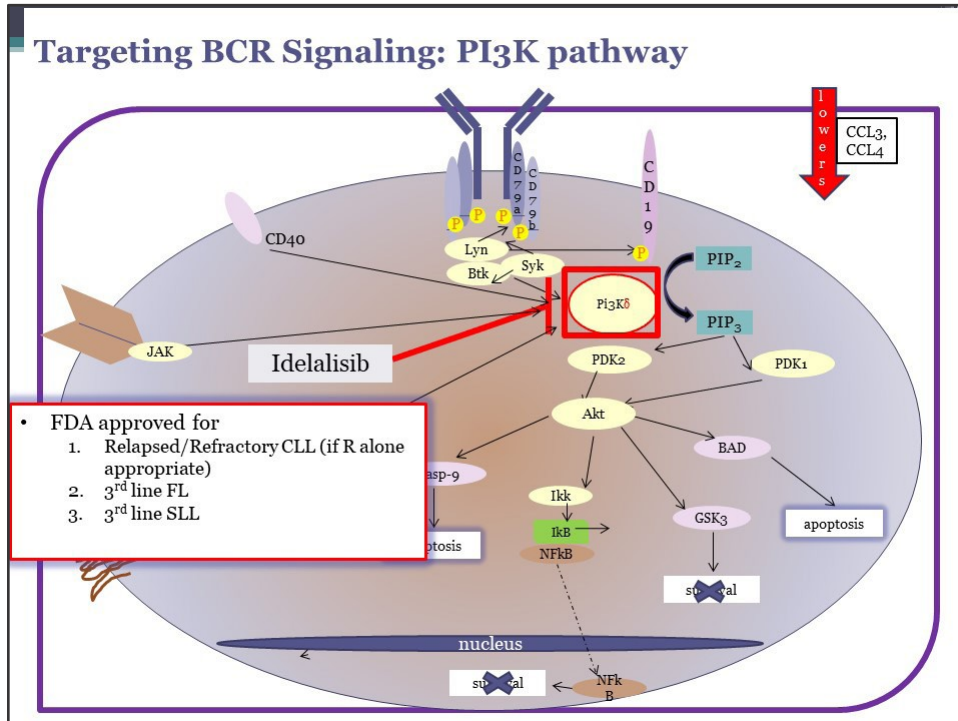
Diapositive 61. Reconstituer le puzzle pour choisir le traitement de première ligne de la LLC aux États-Unis : jeune (≤ 65 ans) et en forme

Donc, quand on considère les options thérapeutiques pour les patients, la majorité d'entre eux qui ont besoin d'un traitement et qui sont jeunes et en forme répondent aux critères de traitement. On doit ensuite tenir compte des marqueurs, car, même s'il s'agit d'un premier traitement, si une délétion ou une mutation TP53 est présente, les patients ne devraient pas recevoir de chimiothérapie standard. On suggère alors l'ibrutinib, un essai clinique ou d'autres options comme des stéroïdes et le rituximab. Il reste aussi à s'interroger sur l'intérêt d'une greffe et, chez les patients qui ne sont pas porteurs de cette anomalie, je pense que le statut mutationnel des IGHV nous amènera vers les thérapies plus récentes. Selon la situation, une bonne discussion entre le patient et son médecin est donc certainement souhaitable.



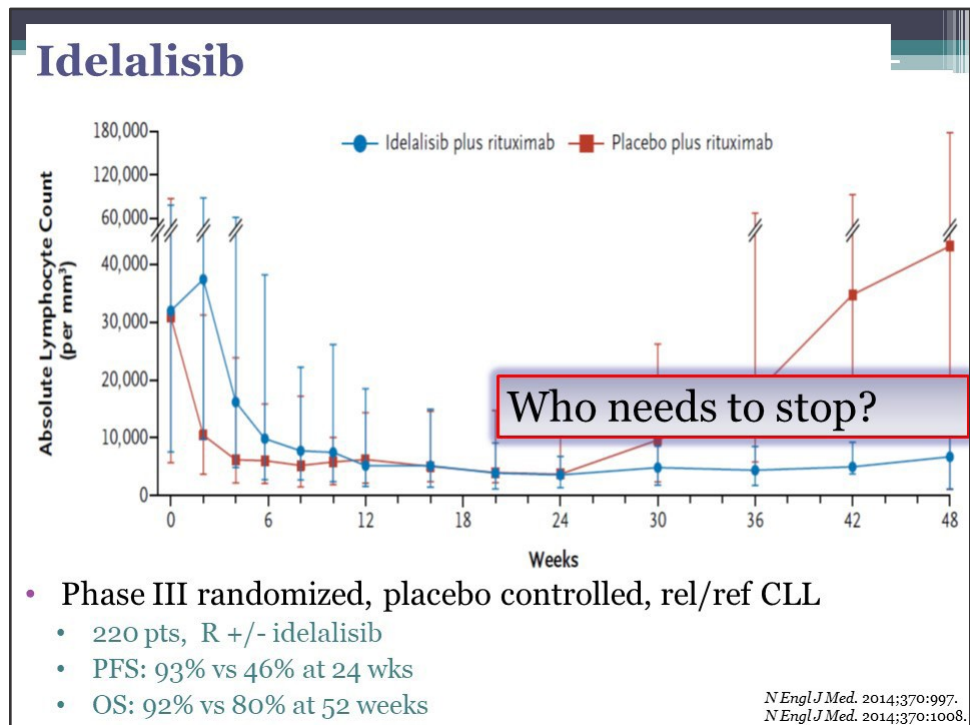
Diapositive 62. Traitement de première ligne de la LLC aux États-Unis : > 65/70 ans OU n’importe quel âge et atteinte rénale avec ou sans comorbidité

Lorsque nous évaluons des patients plus âgés ou atteints de comorbidités, en principe, si la mutation TP53 est absente, nous recherchons d’autres marqueurs. Même si j’ai de « jeunes » patients de 71 ans qui courent des kilomètres chaque jour, il faut reconnaître que le corps ne réagit plus de la même façon avec l’âge et une chimiothérapie comme le protocole FCR devient particulièrement toxique chez les patients âgés. Dans cet algorithme sur les facteurs à prendre en compte dans la décision thérapeutique, on s’aperçoit que même chez les patients qui pourraient retirer des bienfaits de la chimio-immunothérapie standard, je ne propose généralement pas le FCR comme option chez les patients de plus de 65 ans même s’ils sont en bonne forme physique.



Diapositive 63. Cibler la signalisation des BCR : voie PI3K

Cette diapo met l'accent sur quelques autres médicaments ciblés dont l'un cible une voie de signalisation différente. Je ne veux surtout pas entrer dans les détails scientifiques; tout ce que vous devez retenir ici, c'est que les médicaments ciblent différents éléments à l'intérieur de la cellule. Cela signifie que si un patient ne peut tolérer un médicament, il pourrait tout de même en tolérer un autre. S'il y a une résistance à un médicament, il est possible qu'un agent différent soit efficace (à condition d'opter pour un autre médicament qui ait une autre cible). Encore là, inutile de connaître les mécanismes spécifiques, il suffit de savoir que ces médicaments ont différentes cibles et que les médicaments de nouvelle génération sont différents.

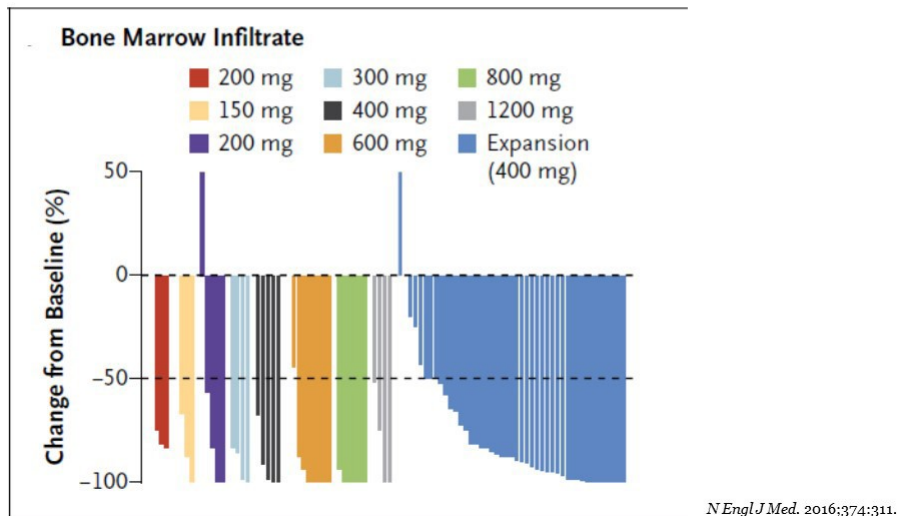


Diapositive 64. Idélalisib

L'idélalisib est approuvé pour les patients ayant déjà été traités et non comme traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique. Même si les taux de réponse dans une vaste étude sont très prometteurs par rapport au rituximab employé seul, nous devons surveiller étroitement les effets secondaires comme la colite (une inflammation de l'intestin qui provoque de graves diarrhées), la pneumonite et d'autres effets sur la fonction hépatique, par exemple. Comment déterminer les options thérapeutiques qui conviennent le mieux? Une partie de la réponse réside peut-être dans les inhibiteurs de nouvelle génération, car, même si l'on parle de cible, chaque médicament est unique. Même si la cible est efficace, les chercheurs vont donc aussi se demander comment rendre le médicament plus sûr pour les patients.

venetoclax

- High single agent responses in high risk patients
 - Includes bone marrow CRs



Diapositive 66. Vénétoclax

Le vénétoclax se distingue de ces deux médicaments. C'est lui aussi un médicament ciblé, mais il ne s'en prend pas à la signalisation elle-même; il vise plutôt l'apoptose. La plus grande partie des cellules de notre corps (pas toutes, mais un grand nombre d'entre elles) sont censées mourir après un certain temps. Au lieu de laisser les cellules mourir spontanément, notre organisme essaie de les réguler en déclenchant un processus appelé mort cellulaire programmée; une nouvelle cellule succède alors à l'ancienne. Dans la leucémie lymphoïde chronique, des signaux effrénés ordonnent aux cellules de rester en vie et c'est en partie pourquoi les cellules malades vont dans certains cas s'accumuler au fil du temps. Le rôle du vénétoclax est de perturber cet équilibre pour que les cellules malignes déclenchent leur autodestruction, ou apoptose.

Lorsque le vénétoclax a d'abord été évalué dans les essais cliniques, l'une des différences notables par rapport aux autres agents était la profondeur de la rémission, c'est-à-dire l'ampleur de l'élimination des cellules B. La diapo vous montre une gamme de doses différentes, parce que dans les essais de phase I, l'objectif est de déterminer une dose sûre et efficace. Les études subséquentes ont pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'efficiencia du médicament par rapport à d'autres médicaments. Cette première étude avait ceci d'encourageant que, en ce qui concerne l'atteinte de la moelle osseuse, la majorité des cellules ont été éliminées chez certains patients.

CLL frontline or relapsed/refractory treatments: considering toxicities

chemoimmunotherapy

Toxicity varies by regimen

- Cytopenias
- Infections
- Autoimmune complications
- Clonal evolution
- Second Malignancies including MDS/AML

ibrutinib

bleeding risks

- phase I/II Studies: ICH: 2%
- followup (3yr): 7% gr 3

cardiovascular risks

- a fib: range up to 16%
- HTN

other

- GI/diarrhea
- rash
- arthralgia/arthritis
- infections

idelalisib

- cytopenias
- LFT abnormalities
- colitis (diarrhea)
- pneumonitis
- drug-drug (CYP3A)
- infections

venetoclax

tumor lysis

- Can be rapid
- dose ramp up & hospitalization needs

cytopenias (gr 3/4)

- neutropenia (41%)
- anemia (12%)
- thrombocytopenia (12%)

other (all grades)

- diarrhea (52%)
- nausea (47%)
- fatigue (40%)

NEM. 2014;37:213

Blood. 2014;124:3829.

Blood. 2015;125:2497

Leukemia&Lymphoma.2015;56:277.

NEM. 2016;374:311.

Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

Diapositive 67. Traitements de première ligne de la LLC ou traitements de la LLC récidivante ou réfractaire : toxicités

En gros, je pense que l'important pour les patients qui commencent un traitement est d'essayer de comprendre et de clarifier les effets secondaires prévisibles, leur probabilité et le moment de leur apparition. Quels sont les effets secondaires attendus au début du traitement par l'ibrutinib, par exemple, par rapport aux effets secondaires tardifs? Pour éviter de sortir du cadre de la présentation, nous ne passerons pas en revue tous les effets secondaires, mais ceux-ci sont résumés ici. J'utilise cette approche avec tous mes patients, parce qu'il y a des effets secondaires qui surviennent au tout début de la période de traitement et qui s'atténuent ensuite, et il y en a d'autres (par exemple, dans le cas de l'ibrutinib, les saignements et la fibrillation auriculaire) que nous devons constamment surveiller. Quant à l'idélalisib, comme je l'ai mentionné tout à l'heure, nous devons être à l'affût de la colite ou d'une inflammation des poumons. Avec le vénétoclax, nous devons être très prudents, particulièrement dans la période de traitement initiale, si les ganglions lymphatiques augmentent de volume. Nous devons aussi nous assurer de pouvoir administrer ce médicament avec toutes les précautions nécessaires en raison du risque de syndrome de lyse tumorale, une complication due à la destruction rapide des cellules tumorales. Cette liste est loin d'être exhaustive. Je conseille aux patients de parler à leur équipe soignante ou à leur pharmacien pour mieux comprendre la liste des effets secondaires du médicament, car il est difficile sinon de connaître leur probabilité et le moment où ils apparaîtront.

CLL frontline or relapsed/refractory treatments: considering toxicities

chemoimmunotherapy

Toxicity varies by regimen

- Cytopenias
- Infections
- Autoimmune complications
- Clonal evolution
- Second Malignancies including MDS/AML

| | | |
|---|---|---|
| <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> ibrutinib </div> <p>bleeding risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ phase I/II Studies: ICH: 2% ▫ followup (3yr): 7% gr 3 <p>cardiovascular risks</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ a fib: range up to 16% ▫ HTN <p>other</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ GI/diarrhea ▫ rash ▫ arthralgia/arthritis ▫ infections | <div style="border: 1px solid blue; border-radius: 10px; padding: 10px; background-color: #e0f0ff;"> <p>What is comprehensive physical, emotional, and financial toxicity of each of these regimens?</p> </div> <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-top: 10px;"> idelalisib </div> <ul style="list-style-type: none"> • cytopenias • LFT abnormalities • colitis (diarrhea) • pneumonitis • drug-drug (CYP3A) • infections | <div style="border: 1px solid red; padding: 5px; text-align: center; margin-bottom: 5px;"> venetoclax </div> <p>tumor lysis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Can be rapid ▫ dose ramp up & hospitalization needs <p>cytopenias (gr 3/4)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ neutropenia (41%) ▫ anemia (12%) ▫ thrombocytopenia (12%) <p>other (all grades)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ diarrhea (52%) ▫ nausea (47%) ▫ fatigue (40%) |
|---|---|---|

NEJM. 2014;371:213
 Blood. 2014;124:3829.
 Blood. 2015;125:3497
 Leukemia&Lymphoma. 2015;56:277. NEJM. 2016;374:311. Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

Diapositive 68. Traitements de première ligne de la LLC ou traitements de la LLC récidivante ou réfractaire : toxicités

En définitive, je pense qu'il est important d'en savoir plus sur ces effets secondaires, notamment en prenant connaissance des observations des essais cliniques. Il faut admettre que plus on parle aux patients, plus on prend la mesure des différences interindividuelles, plus on découvre des effets secondaires. Certains ne sont pas trop gênants, mais d'autres sont très importants. À plus forte raison lors d'un traitement continu, je crois que nous devons essayer de voir comment nous pouvons aider les patients à surmonter certains effets secondaires qui ne sont ni physiques ni visibles et qui sont pourtant bien réels : les toxicités d'ordre émotionnel et financier du traitement.

ibrutinib and idelalisib: understanding toxicity

Table 3. Most common reasons for kinase inhibitor (KI) discontinuation in patients who have discontinued ibrutinib or idelalisib.

| | Ibrutinib | Idelalisib |
|--|------------------|-------------------|
| Toxicity | 51% (n=73) | 52% (n=18) |
| CLL Progression | 28% (n=40) | 31% (n=11) |
| Richter's transformation | 8% (n=11) | 6% (n=2) |
| Cellular therapies (CAR T cells or allogeneic SCT) | 2% (n=3) | 0% (n=0) |
| Unrelated death / Other | 11% (n=16) | 11% (n=4) |

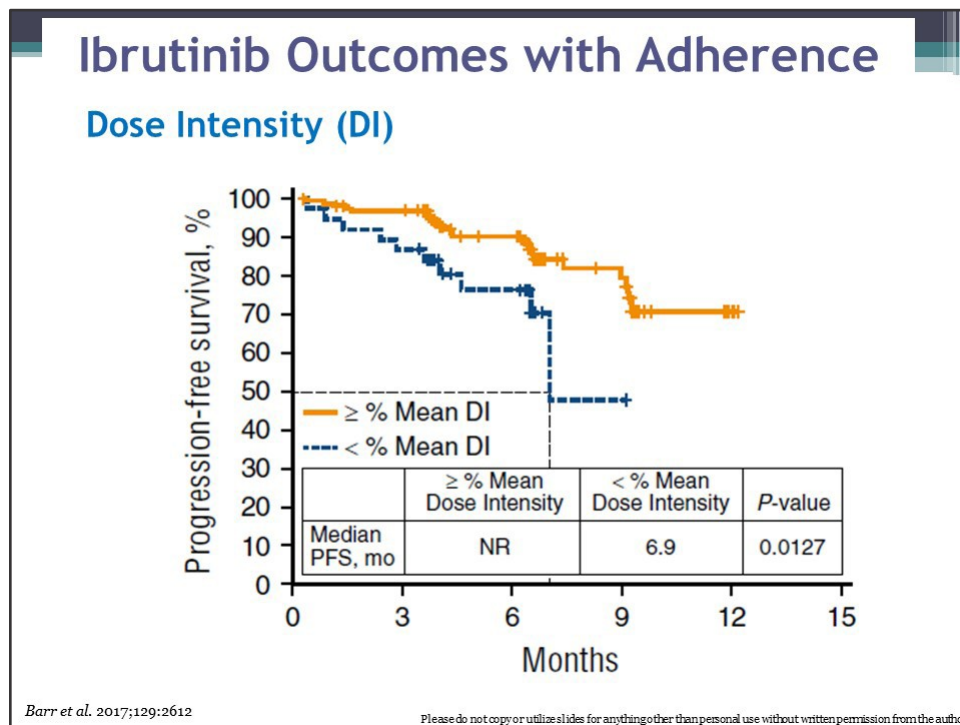
*note this are reasons for discontinuation, not discontinuation rates

*KI=kinase inhibitor (ibrutinib and idelalisib)

Mato et al. *Blood*. 2016;128:2199

Diapositive 69. Ibrutinib et idélalisib : comprendre la toxicité

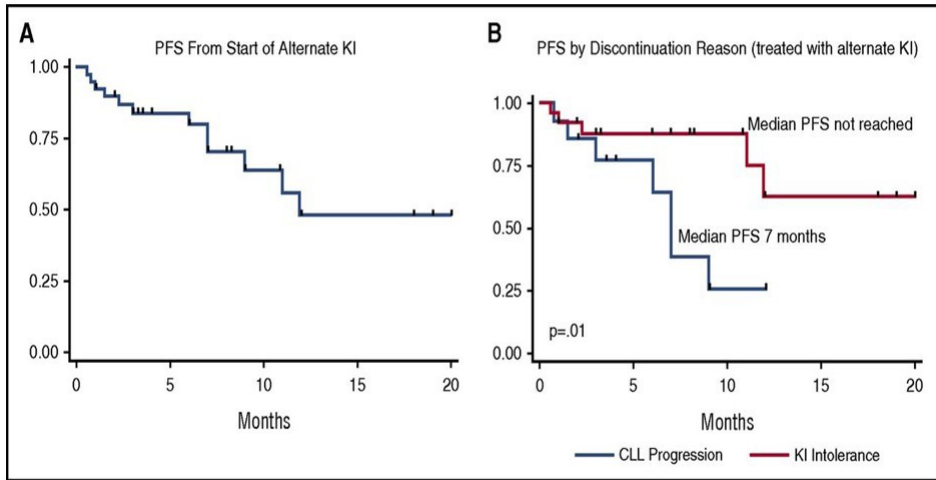
Ces données, qui proviennent d'au moins une étude, font ressortir les conséquences des effets secondaires. Il ne s'agit pas du pourcentage de patients qui ont interrompu le traitement, mais plutôt du pourcentage de patients qui ont interrompu le médicament en raison des effets secondaires. Or, ces données montrent qu'une fois sur deux, les effets secondaires constituaient le motif d'abandon. Il est donc impératif de canaliser nos efforts pour que le patient puisse mieux tolérer le médicament.



Diapositive 70. Importance de l'observance thérapeutique sous ibrutinib

Pour les patients qui prennent ces médicaments, du moins l'ibrutinib et l'idélalisib, la posologie (autrement dit, la prise du médicament chaque jour) est très importante. Dans cette étude, on a évalué les patients qui ont interrompu le traitement à de multiples reprises, soit en raison des effets secondaires ou pour d'autres motifs. Ce que l'on constate en regardant ce graphique, c'est que la probabilité de progression de la maladie augmente si l'on cesse temporairement de prendre le médicament.

Treatment with alternate KIs



Mato et al. *Blood*. 2016;128:2199

Diapositive 71. Traitement par d'autres inhibiteurs de kinase (IK)

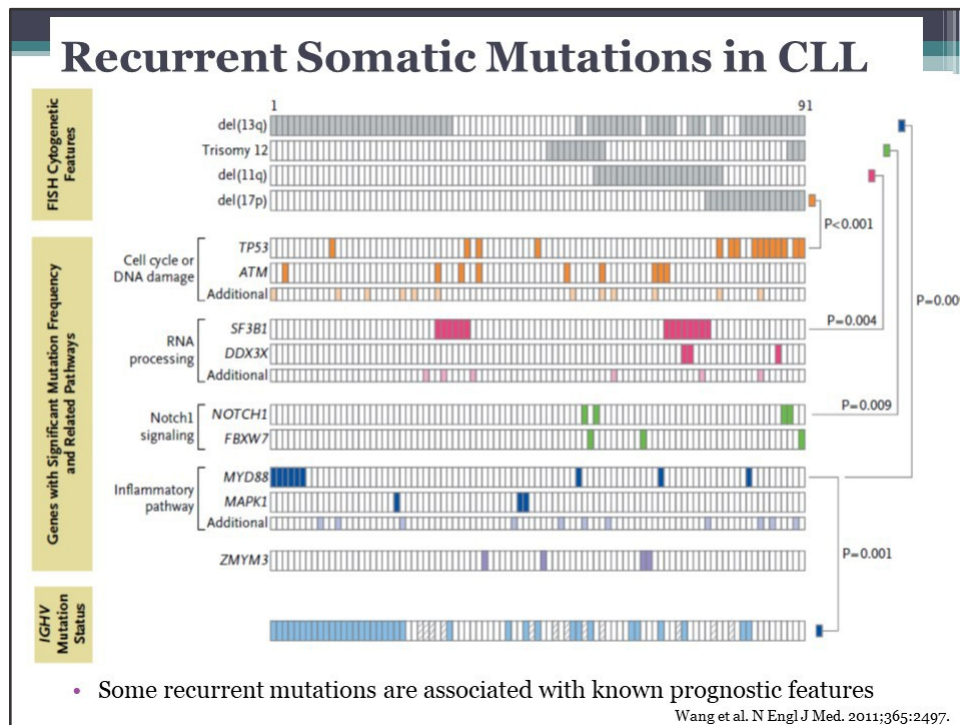
Il y a toutefois une lueur d'espoir pour les patients éprouvant ces effets secondaires qui passent à un autre médicament (parce que ces médicaments ont des cibles différentes, du moins dans le cas des agents approuvés), car ils pourraient bien répondre au nouveau traitement. Si vous jetez un coup d'œil à la ligne rouge sur la diapo, vous constatez que les patients ayant changé de médicament en raison des effets secondaires avaient autant de chances de répondre au nouveau médicament.

Moving Forward: Novel genomic/molecular risks and Minimal Residual Disease (MRD) in CLL

Please do not copy or utilize slides for anything other than personal use without written permission from the author.

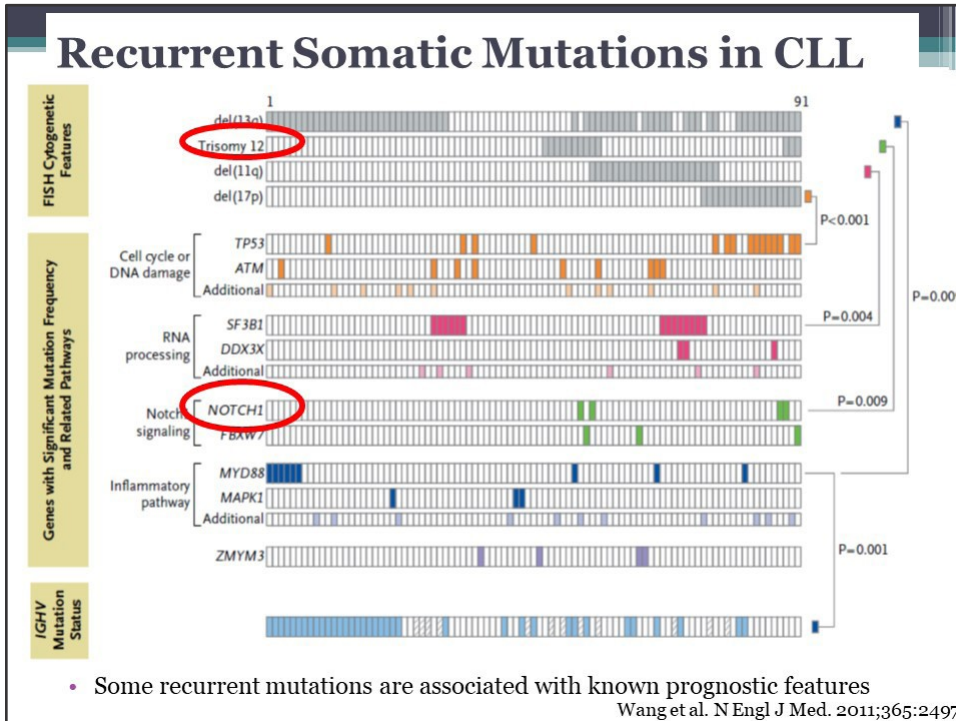
Diapositive 72. Nouvelles pistes de recherche : risques moléculaires/génomiques et maladie résiduelle minime (MRM) dans la LLC

Pour terminer, j'aimerais ajouter quelques observations sur les traitements émergents et expliquer quelques termes spécialisés. Je veux aussi insister sur le fait qu'ils sont toujours à l'étude; ils n'ont pas encore été intégrés aux pratiques et aux examens courants. Ce sont des pistes intéressantes qui nous permettront, du moins nous l'espérons, d'offrir davantage aux patients, de leur fournir plus d'information et d'améliorer les traitements.



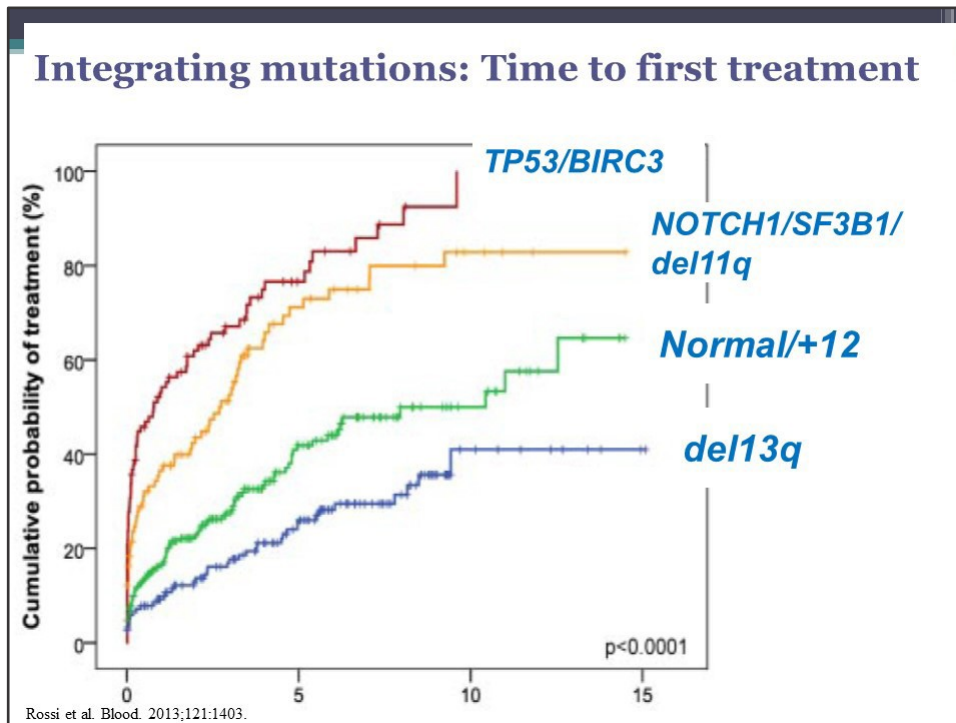
Diapositive 73. Mutations somatiques récurrentes dans la LLC

Cette diapo peut paraître rébarbative, mais mon propos est que, grâce à l'évolution de la technologie et de la recherche, les chercheurs ont pu étudier les mutations dans la leucémie lymphoïde chronique et leurs différences chez les patients ayant participé à une étude, au lieu de recourir à des outils plus rudimentaires pour évaluer les délétions ou les insertions chromosomiques. C'est ainsi qu'ils ont découvert d'autres mutations clés comme les mutations des gènes NOTCH et SF3B1 en plus de TP53.



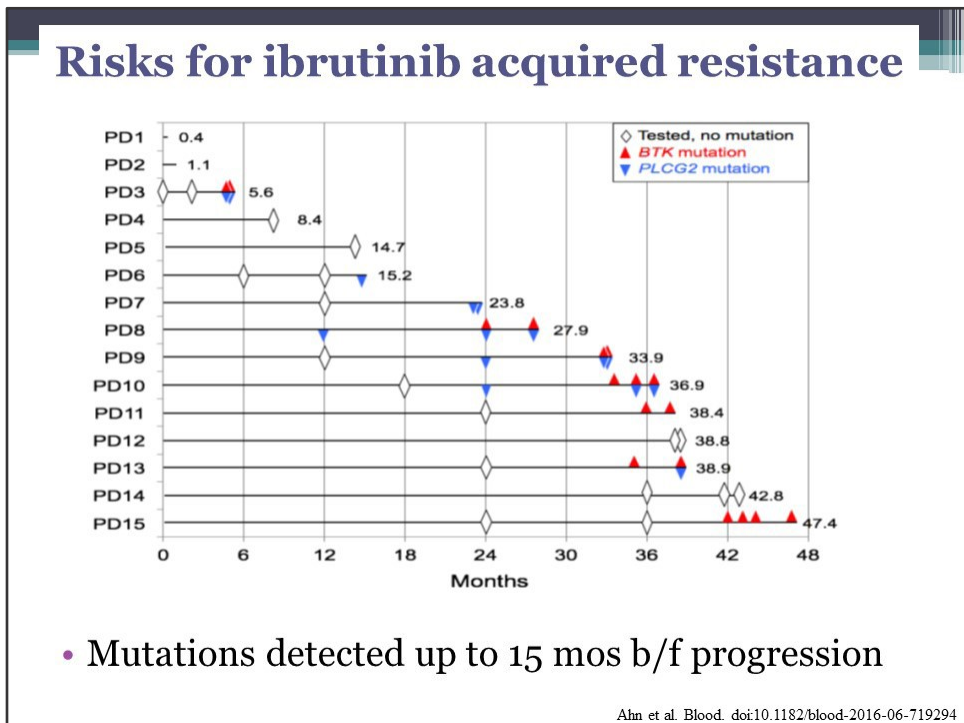
Diapositive 74. Mutations somatiques récurrentes dans la LLC

Quelques-unes de ces mutations sont associées à des anomalies que l'on connaissait déjà. Par exemple, la mutation NOTCH a tendance à se produire chez les patients ayant une trisomie 12, comme les lignes à droite tentent de démontrer.



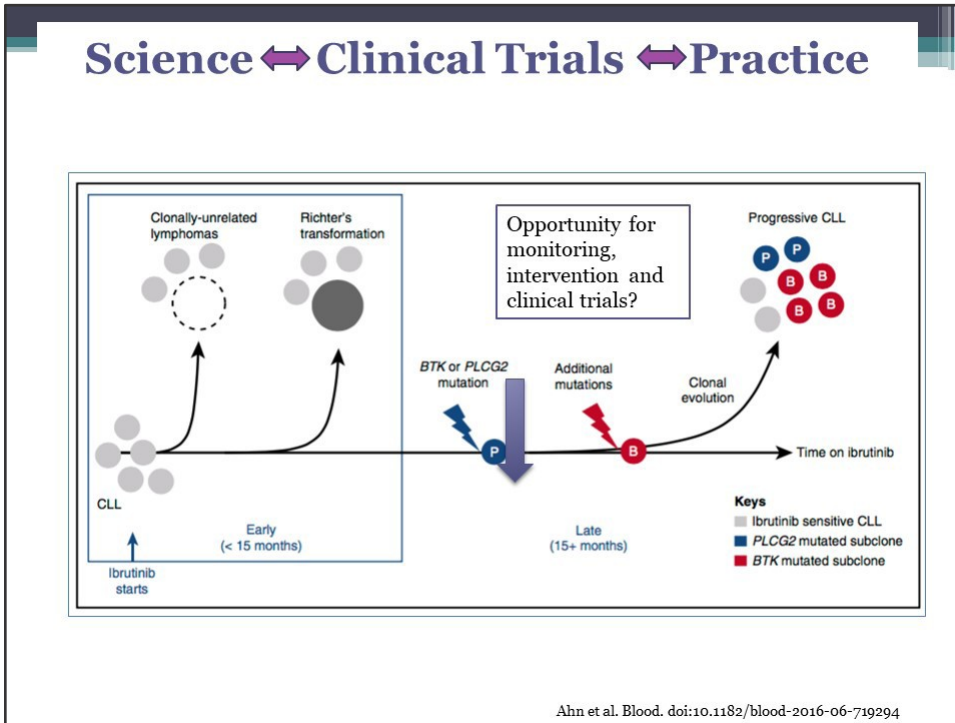
Diapositive 75. Intégration des mutations : temps écoulé avant le premier traitement

En plus des corrélations que l'on a pu établir, ces mutations influent également sur le traitement. Cette diapo montre les patients porteurs de mutations, la probabilité de traitement et le délai avant qu'un traitement soit nécessaire. Si nous intégrons quelques-unes de ces mutations à l'information dont nous disposons grâce à la technique FISH, nous aurons une meilleure idée de ce que l'on peut attendre du traitement et serons peut-être mieux en mesure de formuler des recommandations thérapeutiques. Or, la majorité de ces tests ne sont pas accessibles au quotidien et nous n'avons pas de données de suivi à long terme. D'après mon expérience, chez les patients qui me consultent et qui ont eu un test de dépistage de la mutation NOTCH, très souvent l'analyse effectuée s'accompagne de renseignements de base. Force est de reconnaître que toute information sur l'espérance de vie des patients et leur réponse au traitement seraient fondées sur des données historiques. La majorité des patients n'auraient pas été traités avec les nouveaux agents dont nous disposons aujourd'hui et nous comptons beaucoup sur ces nouvelles thérapies pour changer ces résultats.



Diapositive 76. Risques de résistance acquise à l’ibrutinib

Je pense que l’un des avantages indéniables de la recherche, que nous devons bien sûr aux patients qui participent aux essais cliniques, c’est qu’elle nous permet de reconnaître la résistance au traitement et de peut-être la contrer. Si certains patients ont dû, dans les études cliniques, interrompre le traitement en raison de sa toxicité, d’autres l’ont fait en raison d’une résistance au médicament, c’est-à-dire que la leucémie lymphoïde chronique est devenue résistante, dans ce cas-ci à l’ibrutinib. Ce que cette diapo fait ressortir, c’est la durée du traitement de différents patients et le moment où les mutations de résistance ont été découvertes.

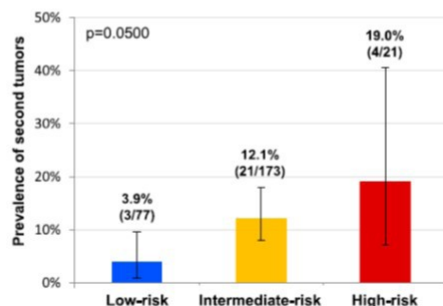


Diapositive 77. Science ↔ Essais cliniques ↔ Pratique

Ce que les auteurs de cette étude avancent, c'est que la découverte de mutations pourrait nous donner l'occasion d'exercer une surveillance : bref, on pourrait détecter la maladie dans quelques cellules et intervenir par un autre traitement pour essayer d'éliminer ce clone.

Recognizing power of disease biology (biomarkers) vs therapy in adverse events

- In very favorable risk FCR-treated CLL, life expectancy matched normal general population
- Richter's syndrome still diagnosed in ibrutinib treated patients (including frontline)



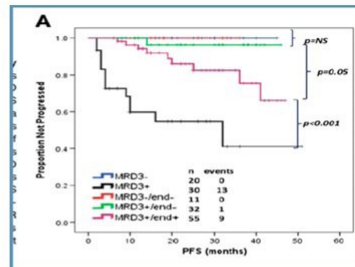
Blood. 2015;126(16):1921

Diapositive 78. Reconnaître la force de la biologie de la maladie (biomarqueurs) par rapport au traitement lors d'un événement indésirable

Je me répète, mais je me dois de souligner ce paradoxe : chez les patients classés dans une catégorie de risque favorable et traités par le FCR, le risque d'avoir un deuxième cancer était comparable à celui enregistré dans la population générale, alors que chez des patients traités par l'ibrutinib, on a tout de même signalé des cas de syndrome de Richter (un syndrome qui apparaît lorsque la leucémie lymphoïde chronique devient plus virulente). Ce que j'en conclus, c'est que le traitement ne peut expliquer à lui seul ces complications; je pense que nous devons aussi comprendre les différences inhérentes à la maladie.

MRD neg & durable responses

- **MDACC FCR: MRD marrow**
 - Treated for 3-6 cycles, MRD bone marrow assessed at each
 - PFS similar by ending MRD status
 - 3 vs 6 cycles (didn't matter how much to get there)



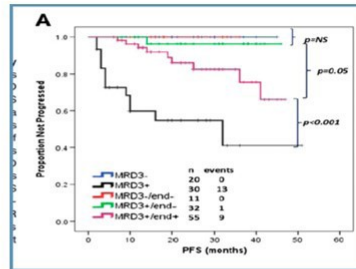
JCO. 2012;30:980-988.
 Blood. 2014;123:3727-3732.
 Blood. 2015;126(16):1921-1924
 Blood. 2016;127(3):303

Diapositive 79. MRM négative et réponses durables

Le dernier élément dont je vais parler est ce qu'on appelle la maladie résiduelle minimale (MRM). Elle dépend de la technique d'analyse utilisée, mais, en gros, elle est définie par la quantité de cellules malignes qui subsiste dans l'organisme du patient. La plupart du temps (c'est du moins la méthode qui a été privilégiée jusqu'à présent), elle est mesurée par cytométrie de flux à partir de grands échantillons de cellules, mais il existe d'autres techniques pour l'évaluer. Des recherches doivent encore être effectuées, mais nous espérons que la MRM serve de marqueur pour prédire la réponse au traitement et le maintien de cette réponse. À long terme, nous espérons trouver un moyen de savoir quand mettre fin au traitement à partir d'une valeur cible fondée sur les résultats d'analyse de la MRM.

MRD neg & durable responses

- **MDACC FCR:** MRD marrow
 - Treated for 3-6 cycles, MRD bone marrow assessed at each
 - PFS similar by ending MRD status
 - 3 vs 6 cycles (didn't matter how much to get there)



- **CLL8:** MRD on blood & marrow
 - Post treatment “low” MRD associated with longer PFS and OS
 - FCR vs. FC (didn't matter what to get there)
 - *But* more “low” MRD pts in FCR

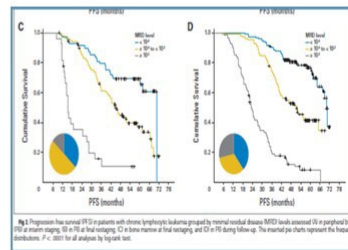


Fig 1 Progression-free survival (PFS) in patients with chronic lymphocytic leukemia grouped by minimal residual disease (MRD) levels assessed at 0 or 3 months (blue, PFS at baseline; red, PFS at 3 months) at baseline (black, PFS at baseline; green, PFS at 3 months) at follow-up. The survival plots represent the best-case scenarios. P < .001 for all analyses by log-rank test.

JCO. 2012;30:980-988.
 Blood. 2014;123:3727-3732.
 Blood. 2015;126(16):1921-1924
 Blood. 2016;127(3):303

Diapositive 80. MRM négative et réponses durables

Sans aller dans tous les détails, laissez-moi vous expliquer pourquoi la maladie résiduelle minimale représente un marqueur important. Dans certaines études standard, où des patients par exemple ont été traités par le protocole FCR, on évaluait les patients jusqu'à ce qu'ils parviennent à un point où la maladie devenait indétectable avec l'analyse de la MRM; peu importe s'ils avaient reçu trois ou six cycles de traitement, l'important était qu'ils atteignent ce point. Le nombre de traitements importait peu pourvu qu'ils atteignent cette cible. Dans une autre étude où les patients ont reçu le FCR ou le FC (fludarabine et cyclophosphamide sans rituximab), l'objectif était atteint si les patients atteignaient une valeur seuil de maladie résiduelle minimale, sans égard au protocole reçu. Donc, le traitement reçu pour réaliser cet objectif importait peu, ce qui met en relief l'importance accordée à la MRM comme paramètre d'évaluation dans les études cliniques.

BCR/BCL2 Inhibitors: CRRs and MRD

- **Ibrutinib:**

- Rel/Ref CRs: 0, 2%, 7%, 12%
- Frontline CRs: 14%
(23%-longer follow up)
- MRD: ? As monotherapy

- **Idelalisib + rituximab:**

- Rel/Ref CR: 0%
- Frontline CRs: 19%
- MRD: ? As monotherapy

Brander et al, iwCLL 2017
Lancet Oncol 2017; 18: 230

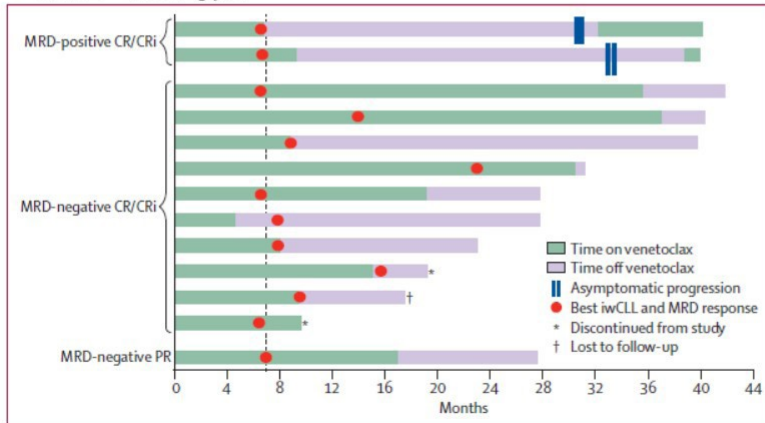
Diapositive 81. Inhibiteurs des BCR/BCL2 : taux de réponse complète (TRC) et MRM

Même si ces agents sont prometteurs — ils ont jusqu'à présent été administrés en monothérapie (seuls) — cette diapo montre que les taux de réponse complète et les mesures de la MRM sont faibles, d'où notre désir d'évaluer d'autres agents en traitement d'association. L'un des essais cliniques évalue l'association du vénétoclax et du rituximab. Ces données ont là encore été recueillies dans le contexte d'un essai clinique où les patients pouvaient interrompre le traitement s'ils obtenaient un résultat négatif à l'évaluation de la maladie résiduelle minime.

BCR/BCL2 Inhibitors: CRRs and MRD

• Venetoclax + rituximab (n=49):

- Ability to stop therapy in CR or MRD-negative status and maintain
- MRD- rate: 59%



Brander et al, iwCLL 2017
Lancet Oncol 2017; 18: 230

Diapositive 82. Inhibiteurs des BCR/BCL2 : TRC et MRM

Les traits bleus que vous apercevez sur la diapo représentent les patients qui ont été suivis une fois leur participation à l'étude terminée et qui s'en tirent bien. Comme je l'ai dit, il faut voir ces résultats dans le contexte d'une étude clinique, mais ce qu'ils mettent en évidence, c'est qu'on a pu arriver à ces résultats avec la chimiothérapie et malgré les toxicités associées (les médicaments ont peut-être été administrés en association ou avec des inhibiteurs de nouvelle génération mieux tolérés).

Thank you for your
attention, and thank
you to our patients
and care team
members



www.pbs.com; national library of medicine

Danielle M. Brander, MD

Assistant Professor

Duke University

Division of Hematologic Malignancies & Cellular Therapy



Diapositive 83. Merci

Je tiens à remercier de nouveau la SLL, ainsi que l'ensemble de l'auditoire pour son attention. Je veux aussi exprimer ma gratitude aux patients qui m'accordent leur confiance au sein de leur équipe soignante, de même qu'aux patients qui participent à des essais cliniques. Je termine ma présentation ici pour vous permettre de me poser vos questions.

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)



Q&A Session

Ask a question by phone:

- Press star (*) then the number 1 on your keypad.

Ask a question by web:

- Click "Ask a question"
- Type your question
- Click "Submit"

Due to time constraints, we can take only one (1) question per person. Once you've asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

Wednesday, July 12, 2017

Diapositive 84. Séance de questions

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci infiniment, Docteure Brander, pour cette présentation très instructive. Nous pouvons maintenant passer à la période de questions.

Nous prendrons la première question de notre public en ligne. Docteure Brander, Mark aimerait savoir où on en est avec la thérapie CAR-T et si elle est offerte aux patients qui sont en phase d'attente sous surveillance (surveillance active).

D^{re} Danielle Brander :

Je suis ravie que vous me posiez la question sur la thérapie CAR-T. Lorsque j'ai préparé cette présentation, j'ai essayé de me concentrer sur les essais cliniques et les traitements disponibles, mais il est évident que l'immunothérapie et les stratégies thérapeutiques de pointe sont aussi très prometteuses. La thérapie CAR-T aurait fort bien pu faire l'objet d'une présentation à elle seule.

Il y a différents types de thérapies CAR-T, même dans le contexte du traitement de la leucémie lymphoïde chronique. Cette thérapie consiste essentiellement à utiliser les propres cellules du patient pour le traitement, car les cellules du système immunitaire ne combattent pas seulement les infections, elles sont aussi très performantes pour repérer les cellules qui ne paraissent pas normales. Dans la thérapie par cellules CAR-T, on prélève les lymphocytes T du patient et on les reprogramme pour qu'ils s'en prennent aux cellules leucémiques. Ils risquent aussi, bien sûr, de s'en prendre à des cellules saines. Cette thérapie s'est avérée prometteuse particulièrement chez les patients qui ne répondent pas à d'autres traitements.

Il faut souligner que les thérapies par cellules CAR-T de nouvelle génération sont différentes des thérapies d'origine. Différents types de thérapie sont en cours d'élaboration. Par contre, comme toute nouvelle thérapie émergente, jusqu'à ce qu'on ait bien compris les risques de ce traitement (son utilisation, par exemple, chez des patients qui n'ont pas encore besoin d'être traités ou qui pourraient ne pas avoir besoin d'un traitement), les risques pourraient l'emporter de loin sur les bienfaits à ce stade-ci. À mesure que ce traitement et d'autres deviennent plus sûrs, nous espérons pouvoir les utiliser non seulement chez les patients à haut risque (les patients en échec thérapeutique), mais à un stade plus précoce du traitement. Malheureusement, nous sommes encore loin de pouvoir envisager son utilisation pour tenter de guérir les patients, surtout si nous ignorons si ceux-ci auront besoin d'un traitement. Mais c'est certainement une option thérapeutique très prometteuse.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci! Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

Téléphoniste :

Merci! Notre prochaine question nous vient d'Alfredo, de la Floride. Vous pouvez poser votre question.

Alfredo :

Bonjour. Je vais être bref. J'ai commencé l'ibrutinib il y a cinq mois et je me porte bien. Ma question est la suivante : devrais-je attendre que le médicament ne soit plus efficace, ce qui pourrait prendre un an ou deux, personne ne le sait. Ou devrais-je me tourner vers les traitements à base de cellules CAR-T? Comment prendre la décision, avec le médecin bien sûr?

D^{re} Danielle Brander :

En ce qui concerne la réponse à l'ibrutinib, j'ai effleuré la question tout à l'heure, une très bonne réponse initiale peut se manifester dans les ganglions lymphatiques et il arrive souvent que le taux de globules blancs augmente. Cependant, la réponse optimale peut prendre du temps. Autrement dit, si nous parlons de réponse complète, elle peut survenir dans certains cas au bout de 22 mois en moyenne après le début du traitement ou même plus tard. En fait, tout comme pour la première question sur la thérapie CAR-T, pour bien répondre à votre question, j'aurais besoin de connaître les autres facteurs de risque auxquels vous pourriez être exposé. Chez les patients qui reçoivent l'ibrutinib en première ligne et qui sont dans une catégorie de risque plus favorable, la plupart continuent de répondre au traitement et d'obtenir de bons résultats après des années de traitement. En revanche, une personne qui reçoit quatre, cinq ou six traitements différents et qui présente une mutation TP53 connue et bien des anomalies chromosomiques pourrait, avec le même médicament, être plus vulnérable à une récurrence. Dans quelques essais cliniques sur l'ibrutinib, les patients atteignent, après un certain temps, un plateau dans leur réponse au traitement et sont plus exposés à une progression de la maladie. Mais là encore, parmi les patients qui ont reçu le traitement en première ligne, certains le prennent maintenant depuis des années. Je vous dirais que si vous tombez dans cette catégorie, ce n'est probablement pas le bon moment de changer. La plupart des essais cliniques visent une population particulière de patients : une personne qui se trouve dans une catégorie de risque favorable et qui reçoit un traitement de première ligne ne pourra vraisemblablement pas prendre part à une étude clinique. Il serait donc souhaitable, lorsque vous aurez une discussion avec votre médecin, de connaître votre profil de risque et les attentes à l'égard du traitement, et de déterminer si la maladie risque de progresser et si votre réponse au traitement plafonne.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci pour votre question. Nous avons d'autres questions sur l'ibrutinib. Question de Carl : « J'ai cessé Imbruvica® il y a quatre mois en raison des effets secondaires, mais ma formule sanguine continue de s'améliorer. J'aimerais comprendre pourquoi. » Question d'Alissa : « Pendant combien de temps peut-on prendre Imbruvica? »

D^{re} Danielle Brander :

Je commencerai par répondre à la question sur la durée du traitement par Imbruvica. Les premiers essais cliniques sur le médicament que nous appelons aujourd'hui l'ibrutinib remontent à 2009, 2010. Il y a donc des patients qui le prennent depuis plusieurs années, mais chaque personne est différente. Nous savons que certains effets secondaires surviennent la première année. Dans la majorité des cas, l'intolérance au médicament survient au début du traitement, mais nous devons toujours être à l'affût d'effets secondaires comme les saignements et la hausse de la tension artérielle. Très souvent, après la première ou la deuxième année, si un patient a réussi à tolérer le médicament jusque-là, nous pouvons l'aider à ce que cela continue. Jusqu'à présent, rien ne justifie l'arrêt du traitement chez les patients qui tolèrent le médicament et qui affichent une bonne réponse.

Si on se projette dans l'avenir, une autre question que l'on pourrait se poser est celle-ci : chez les patients qui répondent vraiment bien au médicament, même s'il a fallu deux ans pour y arriver, y en a-t-il qui ont pu ou qui pourront (puisque'il s'agit d'une étude clinique, nous pouvons recueillir d'autres données) utiliser l'ibrutinib seul ou en association et arriver à un stade où ils pourront mettre fin au traitement? Nous n'en sommes pas encore là; nous ne savons pas à quel moment il est sûr d'arrêter le traitement de cette façon.

En passant, lorsque je dis que les « patients ne peuvent tolérer le médicament », je ne veux surtout pas sous-entendre que les patients ont le choix de supporter ou non le médicament. L'ibrutinib a permis aux patients qui ne pouvaient recevoir de chimiothérapie de tolérer beaucoup mieux le traitement, mais ses effets secondaires sont bien réels. Ce que nous essayons tous de comprendre, entre autres, comme tout ce qui a trait à la leucémie lymphoïde chronique d'ailleurs,

ce sont les variations interindividuelles. Pourquoi une personne n'a pratiquement pas d'effets secondaires et a l'impression de prendre du mieux tandis qu'une autre, plus jeune, en santé et en forme, éprouve une multitude d'effets secondaires franchement intolérables? La faute revient au médicament et non aux patients; on ne choisit pas d'endurer les effets secondaires pour pouvoir tolérer le médicament.

En ce qui concerne l'amélioration de votre formule sanguine, cela dépend dans une certaine mesure des valeurs auxquelles vous faites référence et du moment où vous avez commencé à prendre l'ibrutinib : dans les trois premiers mois, l'ibrutinib entraîne une hausse de la numération des globules blancs. Si votre question porte sur le nombre de globules blancs, disons que je vois souvent des patients qui cessent de prendre l'ibrutinib en phase initiale (par exemple, lorsque la molécule essaie de chasser les cellules et que le nombre de globules blancs augmente) et voient leurs globules blancs chuter de nouveau lorsque les cellules malignes repassent du sang aux ganglions lymphatiques. Donc, lorsque je dis que l'ibrutinib entraîne une hausse des globules blancs, ce n'est pas qu'il produit davantage de cellules leucémiques, mais plutôt qu'il déloge les cellules pour les faire migrer ailleurs.

Il y a aussi des patients qui prennent le médicament plus longtemps (s'ils avaient beaucoup de cellules malignes dans le sang, la moelle osseuse ou ailleurs et n'avaient pas reçu plusieurs traitements préalables); les cellules malignes sont détruites et la leucémie lymphoïde chronique est plus lente à refaire surface. Dans ces circonstances, il pourrait être justifié de commencer le traitement immédiatement (mais je n'incite certainement pas les patients à le faire avant de manifester des symptômes). Certains patients peuvent s'accorder un répit entre les traitements.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci! Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

Téléphoniste :

Notre prochaine question nous vient de Rebecca, de la Floride. Vous pouvez poser votre question.

Rebecca :

Bonjour, merci beaucoup de me donner l'occasion de poser une question. Je pose cette question pour ma mère, qui est porteuse de la délétion 11q et qui présente une lymphadénopathie. Dieu merci, elle se sent en pleine forme, elle s'en sort très bien et elle est suivie par son médecin. Le médecin a dit que sa rate avait augmenté de volume. La question que nous nous posons est celle-ci : en l'absence de sueurs nocturnes ou d'autres symptômes de ce genre, mais compte tenu du gonflement des ganglions lymphatiques et de la rate, doit-elle se contenter d'une simple surveillance ou devrait-elle selon vous commencer un traitement?

D^{re} Danielle Brander :

Merci pour votre question. Deux observations : la première est une réponse directe à votre question et la seconde est un autre point que votre question soulève, et nous allons nous croiser les doigts pour l'avenir.

J'aimerais d'abord clarifier ce que l'on entend par une augmentation de volume de la rate. La taille normale de la rate mesurée par tomodensitométrie (de haut en bas) peut varier d'un centre médical à un autre, selon les valeurs qu'ils jugent normales. Dans l'établissement où je travaille, par exemple, la longueur maximale de la rate du haut vers le bas est de 13 cm (tout est mesuré en centimètres); au-delà de cette valeur, on parle d'une augmentation de volume. Cela dit, comme vous pouvez l'imaginer, chaque personne est différente, donc la taille de la rate varie selon le genre, la race, etc. Les résultats d'une palpation à l'examen clinique et ceux d'une tomodensitométrie sont deux choses différentes. Une grande majorité de mes patients (beaucoup d'entre eux en tout cas) qui ont eu une tomodensitométrie pour une raison ou une autre présentaient une rate volumineuse ou hypertrophiée.

De la même façon, les ganglions lymphatiques peuvent être palpés lors de l'examen physique ou être examinés par tomodensitométrie. Là encore, un ganglion lymphatique palpable peut mesurer à peine plus de 0,8 cm et on parle d'augmentation de volume s'il mesure plus de 1,5 cm. En l'absence de symptômes, on ne peut pas juger de la nécessité de traiter sur la seule base de la taille à moins que la rate ou le ganglion soit vraiment très, très volumineux.

Dans le cas de votre mère, j'essaierais de clarifier si l'augmentation de volume se fonde sur des examens d'imagerie ou plutôt sur l'examen physique. Ma règle d'or (et c'est ce qui est stipulé dans les lignes directrices de l'iwCLL), c'est que la rate ne devrait pas mesurer plus de 6 cm sous les côtes.

Le deuxième point que j'aimerais soulever concerne la délétion 11q, qui a longtemps été associée, après la délétion 17p, au plus haut niveau de risque, car les porteurs de cette mutation ne répondaient pas bien à la chimiothérapie et la durée de la réponse avait tendance à diminuer avec les traitements. Or, il y a à peine quelques mois ou quelques semaines, des oncologues qui menaient des études cliniques auprès de patients traités par l'ibrutinib ont déclaré que la délétion 11q n'était plus un marqueur d'échec thérapeutique ni un facteur prédictif de la durée de réponse. Cette nouvelle, bien sûr, n'a pas d'incidence sur la décision de traiter ou non dans l'immédiat, mais elle apporte une lueur d'espoir, car certains des marqueurs avaient été associés à un mauvais pronostic à l'époque où les médicaments avaient d'autres cibles différentes. On pourrait aujourd'hui obtenir des réponses très différentes au traitement par les nouveaux médicaments.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci! Nous prendrons la question suivante de notre public en ligne. Question de Michael : « Vous avez mentionné que l'âge pouvait avoir un effet sur la réponse au traitement. L'âge peut-il aussi avoir une incidence sur la progression de la maladie? »

D^{re} Danielle Brander :

C'est une excellente question. Il y a eu des études qui ont évalué l'effet inverse, car on avait l'impression que la leucémie lymphoïde chronique progressait plus rapidement chez les patients plus jeunes. Jusqu'à présent, par contre, il n'y a aucune donnée tangible qui montre une différence dans les taux de progression. Par le passé, si les patients plus âgés n'obtenaient pas d'aussi bons résultats, c'est en partie parce que nous devons réduire la dose du médicament ou sauter carrément une partie du traitement, car, avec l'âge, la fonction rénale se détériore et nous devons adapter le traitement.

Avec le temps, si nous arrivons à améliorer le mode d'administration de ces médicaments ou à utiliser les médicaments de nouvelle génération (dont je n'ai pas pu parler, par exemple, l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib), il est à espérer que l'âge aura moins d'incidence sur notre capacité à tolérer et à recevoir le meilleur traitement.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci! Nous prenons la prochaine question par téléphone.

Téléphoniste :

Merci! Notre prochaine question nous vient de Barry, de la Californie. Vous pouvez poser votre question.

Barry :

Oui, merci. Je prends de l'ibrutinib depuis environ 9 mois et le traitement est efficace, mais mon taux de plaquettes est très bas. Je me demandais s'il y avait un traitement efficace pour augmenter le taux de plaquettes. Ils ont essayé quelques traitements, mais je ne veux pas entrer dans les détails.

D^{re} Danielle Brander :

Merci pour votre question. Je vais donc limiter la baisse du nombre de plaquettes à quelques catégories.

Une numération plaquettaire normale est d'environ 150 000. En termes de traitement, on parle d'une numération faible lorsque le taux est inférieur à 100 000. Chez les patients déjà traités pour leur leucémie lymphoïde chronique, il se pourrait que la numération plaquettaire ne revienne jamais à la normale, parce que certaines chimiothérapies peuvent abaisser indéfiniment les taux de plaquettes.

Nous considérons les taux de plaquettes comme des facteurs de risque (risque de saignement que nous devons parfois traiter par des transfusions) lorsque les taux sont vraiment bas, soit inférieurs à 10 000. Avec l'ibrutinib, j'espère que le taux de plaquettes restera un peu plus élevé, car, un peu comme l'aspirine, il peut agir sur l'agglutination des plaquettes.

Par contre, l'ibrutinib, même s'il n'est pas un médicament de chimiothérapie, peut vraiment abaisser la numération plaquettaire. Tout patient qui a reçu une chimiothérapie sait qu'à chaque cycle de traitement, la numération plaquettaire peut diminuer de beaucoup. L'ibrutinib ne diminue habituellement pas de beaucoup la numération plaquettaire, mais il peut l'abaisser légèrement, par exemple en la maintenant aux alentours de 70 000 à 90 000.

Si, dans le cas d'une baisse du taux de globules rouges ou de la concentration en hémoglobine, vous pouvez rechercher des carences alimentaires ou autres, dans le cas des plaquettes, il n'y a pas vraiment de supplément à prendre pour en

accroître la numération. Certains médicaments peuvent stimuler la production de plaquettes, mais ils sont généralement réservés aux cas extrêmes où les plaquettes atteignent les seuils dont nous avons parlé.

Donc, pour répondre directement à votre question, il n'y a rien que vous puissiez vraiment faire pour accroître le taux de plaquettes. J'essaierais de mettre les choses en perspective, par ailleurs, selon le nombre de plaquettes que vous avez lorsqu'on vous dit qu'il est bas, car on peut tolérer une baisse légère.

Pour finir, j'ajouterais que dans les cas extrêmes, il peut arriver que le système immunitaire des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique mette à rude épreuve la numération plaquettaire et que celle-ci atteigne un niveau très bas. C'est un tout autre propos, car alors nous essayons de cibler le système immunitaire avec des stéroïdes ou le rituximab et c'est exceptionnel.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci! Notre prochaine question vient du public en ligne. Question de Nancy : « Que pensez-vous de ces deux essais cliniques très prometteurs? Le premier porte sur l'utilisation d'un extrait de thé vert à la Clinique Mayo et le second sur l'utilisation de curcumine, de curcuma et de Bioperine (pipérine) suivie de la prise de cholécalférol. »

D^{re} Danielle Brander :

En général, je pense que nous sommes tous ouverts aux vertus possibles des suppléments comme le thé vert et le curcuma, par exemple. Jusqu'à présent, ces produits ont surtout été étudiés et évalués dans le but de retarder la progression de la maladie.

L'étude sur le thé vert, menée par le D^r Shanafelt à la Clinique Mayo, portait sur une préparation particulière de thé vert prise deux fois par jour. Elle s'adressait essentiellement à des patients au stade précoce de la classification de Rai, dont la maladie n'était pas en nette progression et qui, par ailleurs, n'avaient pas besoin d'un traitement. La majorité des patients, dans l'ensemble, ont assez bien toléré le produit. En revanche, n'importe quel supplément peut interagir avec d'autres médicaments. Dans de rares cas, ils peuvent causer des anomalies de la fonction hépatique, voire une insuffisance. J'ai également observé des éruptions cutanées. Et j'ai aussi constaté des interactions avec d'autres médicaments.

Pour les patients au stade précoce de la maladie qui souhaitent connaître les risques, je leur dirais, compte tenu de l'étude, de s'assurer que le produit est bien décaféiné en vérifiant l'étiquette. Les sujets de l'étude prenaient deux comprimés du supplément, deux fois par jour. Si le produit contient même un soupçon de caféine, les effets secondaires peuvent s'apparenter à ceux associés à une forte dose de caféine. Et comme je l'ai mentionné, assurez-vous d'en parler à votre médecin ou à un pharmacien, car le produit peut interagir avec d'autres médicaments. Pour finir, il est à espérer que ces suppléments seront évalués dans un plus grand nombre d'essais cliniques afin que nous ayons davantage d'information. Si vous choisissez de l'essayer (et c'est ce que je dis aussi à mes patients), faites-le de la manière la plus sûre possible; nous devons surveiller vos analyses de laboratoire et nous assurer qu'il n'y aura pas d'interactions défavorables avec vos médicaments. Je conseille en général à mes patients qui commencent un traitement d'éviter ces suppléments, parce qu'on ne connaît pas leurs interactions et qu'ils pourraient alors être néfastes.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci! Nous prenons la prochaine question par téléphone.

Téléphoniste :

Merci! Notre prochaine question nous vient de David, de Washington. Vous pouvez poser votre question.

David :

Merci! Après avoir échoué à trois cycles de bendamustine et de Rituxan[®], l'ibrutinib est-il la meilleure option? J'ai aussi une question sur la bioabsorption : pourquoi les écrits médicaux sur l'ibrutinib recommandent-ils d'arrêter la consommation de jus de pamplemousse parce qu'il augmente la bioabsorption? Est-ce que cela signifie que l'on devrait simplement réduire la dose d'ibrutinib et consommer du jus de pamplemousse pour en accroître l'efficacité?

D^{re} Danielle Brander :

Très bonnes questions. D'abord, en ce qui concerne vos options thérapeutiques, si la chimiothérapie n'est pas efficace, je vérifierais si l'on a procédé au dépistage de marqueurs avant cette série de traitements; je ne sais pas s'il s'agit de votre premier traitement ou si vous avez déjà été traité auparavant. De toute évidence, une analyse FISH et le dépistage de

TP53 devraient être réalisés pour s'assurer qu'il n'y a pas eu de changement dans les marqueurs. Vous connaîtrez ainsi vos risques, selon vos marqueurs, et vous sauriez si l'ibrutinib pourrait être efficace à plus long terme. Cela vous aiderait à déterminer si vous devez envisager la participation à un essai clinique. Vous pourriez aussi, dans votre cas particulier, discuter de l'utilisation de l'ibrutinib par rapport au vénétoclax, une discussion totalement fondée sur votre situation personnelle. Le vénétoclax vient d'être approuvé aux États-Unis pour le traitement des patients porteurs de la délétion 17p atteints de leucémie lymphoïde chronique préalablement traitée. Chez les patients que je suis et qui ont la délétion 17p, la discussion dépend de leur profil de risque et du volume des ganglions lymphatiques par rapport à l'atteinte de la moelle osseuse, car cela a une incidence sur le risque associé aux deux traitements ainsi que sur la réponse au traitement. Je vous dirais, en général, si la combinaison bendamustine-rituximab n'est pas efficace, de répéter le dosage des marqueurs et d'envisager un traitement autre qu'une chimiothérapie, selon la meilleure option dans votre cas.

En ce qui concerne l'absorption, si la consommation de pamplemousses, de caramboles et d'oranges de Séville (les plus courantes dans la marmelade à l'orange) n'est pas recommandée, c'est en raison de leurs effets sur la bioabsorption, qui empêchent de maintenir les concentrations plasmatiques du médicament à un niveau stable. Si les concentrations du médicament augmentent dans votre sang, cela ne signifie pas nécessairement qu'il sera plus efficace, peut-être seulement plus toxique. Or, une fois que l'ibrutinib a inhibé complètement sa cible, la BTK, il n'y a pas vraiment d'avantages à amplifier l'effet du médicament. Donc, les recommandations sur les aliments qui peuvent accroître la bioabsorption permettent d'éviter la variation, surtout à la hausse, des concentrations du médicament dans le sang.

C'est aussi vrai de certains médicaments qui peuvent avoir des interactions avec l'ibrutinib. Si vous prenez certains antibiotiques, en particulier des antifongiques, il est important d'en parler à votre médecin. Une concentration plus élevée de médicament n'est pas bénéfique. Le médicament bloque déjà tout ce qu'il peut bloquer dans les cellules leucémiques et vous risquez simplement d'accroître le risque de toxicité sur les cellules saines.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci! Buck et Karen ont une dernière question pour vous. Leurs questions à tous les deux portent sur la neuropathie. Buck se demande si la leucémie lymphoïde chronique ou la chimiothérapie provoque une neuropathie. Et Karen se demande ce que l'on peut faire contre la neuropathie.

D^{re} Danielle Brander :

Certaines chimiothérapies peuvent entraîner une neuropathie chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. La neuropathie peut avoir de multiples causes. Nous allons d'abord rechercher les plus courantes, par exemple, l'apparition du diabète, un diabète non diagnostiqué ou un trouble de la thyroïde, et nous effectuons toute autre évaluation nécessaire. J'hésiterais donc à dire à mes patients que la maladie ou la chimiothérapie est responsable, à moins que la neuropathie soit apparue seulement après l'administration d'un certain agent de chimiothérapie ou d'un traitement du lymphome déjà associé à une neuropathie. J'essaierais plutôt de collaborer avec un neurologue (ou un autre spécialiste qui peut apporter une explication après qu'un échantillon a été envoyé au laboratoire pour analyse) afin de diagnostiquer le type de neuropathie, puis je m'efforcerais de cibler votre traitement. Parfois, le traitement de la neuropathie consiste à trouver les bons médicaments pour soulager la douleur neuropathique. En définitive, si on peut trouver une raison sous-jacente à partir des analyses de laboratoire, il faut s'y attaquer.

Lizette Figueroa-Rivera :

Merci, Buck et Karen, pour vos questions qui concluent notre séance de questions pour aujourd'hui. Et merci beaucoup, Docteur Brander, pour votre dévouement constant à l'égard des patients.

Living with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)



SUPPORT RESOURCES

- **Online chats:** Online moderated chat forums: www.LLS.org/chat
- **What to ask:** Questions to ask your treatment team: www.LLS.org/whattoask
- **Free education materials:** www.LLS.org/booklets
- **Past CLL education programs:** www.LLS.org/programs
- **For information on leukemia:** www.LLS.org/leukemia
- **Information Resource Center:** Speak one-on-one with an Information Specialist who can assist you through cancer treatment, financial, and social challenges.
 - **E-MAIL:** infocenter@LLS.org
 - **TOLL-FREE PHONE:** (800) 955-4572

Wednesday, July 12, 2017

Diapositive 85. Ressources de soutien

Nous espérons que l'information présentée vous sera utile, à vous et à vos proches.

Nous tenons à remercier nos commanditaires, Abbvie, Genentech, Biogen, Gilead, Pharmacyclics et Janssen, pour leur soutien à ce programme, ainsi que Teva Pharmaceuticals pour sa subvention à l'éducation.

Si vous avez des questions, veuillez communiquer avec un spécialiste de l'information de la SLL au 1 800 955-4572 entre 9 h et 21 h, heure de l'Est, ou par courriel à infocenter@LLS.org. Les spécialistes de l'information sont à votre disposition pour répondre à vos questions sur le traitement, notamment sur les essais cliniques, ou à toute autre question sur les services de soutien et l'aide financière au traitement. Des services d'interprétation sont offerts sur demande. Vous pouvez aussi visiter notre site Web à l'adresse www.LLS.org.

Docteure Brander, un grand merci pour nous avoir consacré du temps aujourd'hui. Au nom de la SLL, merci à tous d'avoir participé à ce programme. Au revoir et bonne chance!