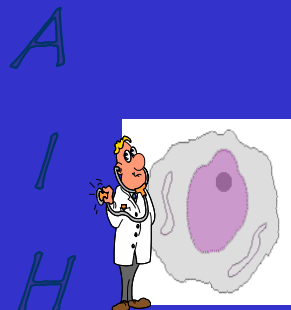


Place des anticorps monoclonaux dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

S. Cereja



LLC: diagnostic et facteurs pronostiques

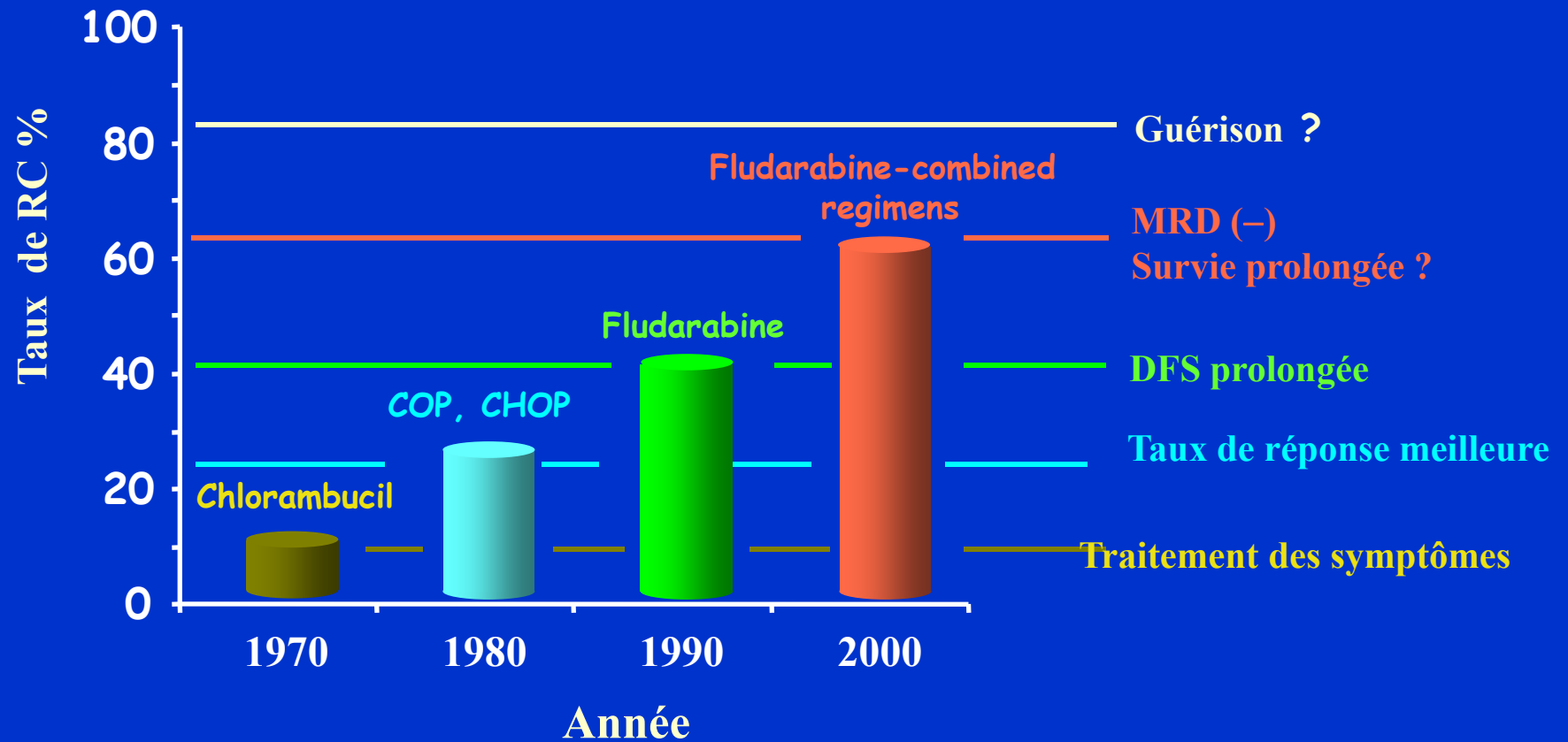
- Pathologie des lymphocytes B CD5+ CD19+
- Diagnostic sur l'immunophénotypage principalement grâce au score de Matutes
- Facteurs pronostiques multiples:
 - clinique*: stade de Binet, temps de doublement des lymphocytes
 - sériques* (marqueurs de prolifération): thymidine kinase, CD23 soluble,
 - phénotypiques*: CD38 membranaire
 - cytogénétique* +/- FISH: del 11q, del 17p
 - en pratique de recherche clinique*: statut mutationnel des gènes des immunoglobulines et expression du ZAP70

LLC: traitements conventionnels

- Indications thérapeutiques
 - stades A: abstention jusqu'à progression
 - stades B et C: mise en route d'un traitement spécifique

- Traitements
 - alkylants et polychimiothérapie...
 - fludarabine, médicament de base dorénavant**

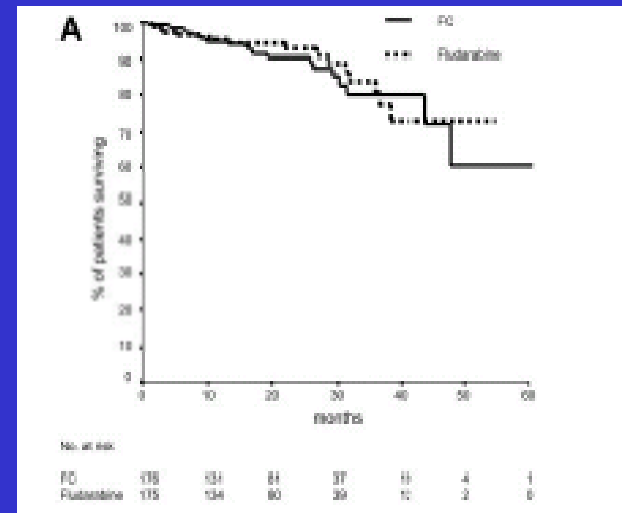
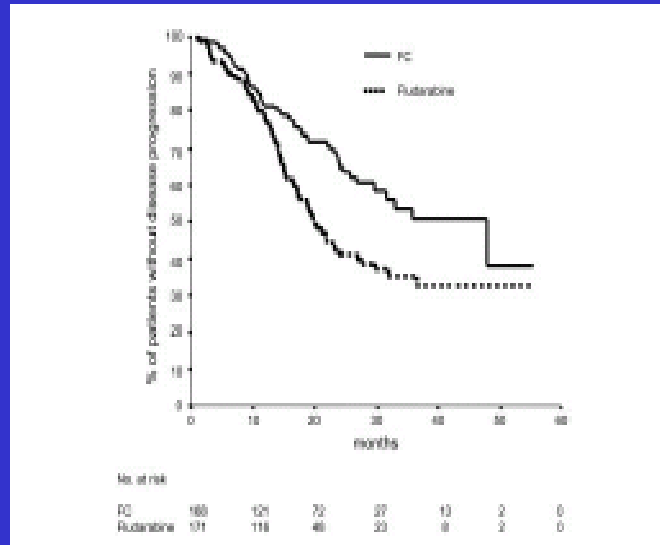
LLC: amélioration progressive des traitements



MAIS critères de jugement de la réponse

- RC hématologique, en cytométrie en flux, moléculaire ?
- survie: mauvais critère de jugement car longue avec ou sans traitements, crossing-over lors des études, amélioration des traitements de support
- nécessité de monter des protocoles randomisés pour avoir de vraies différences significatives

LLC: F versus FC en 1ère ligne thérapeutique



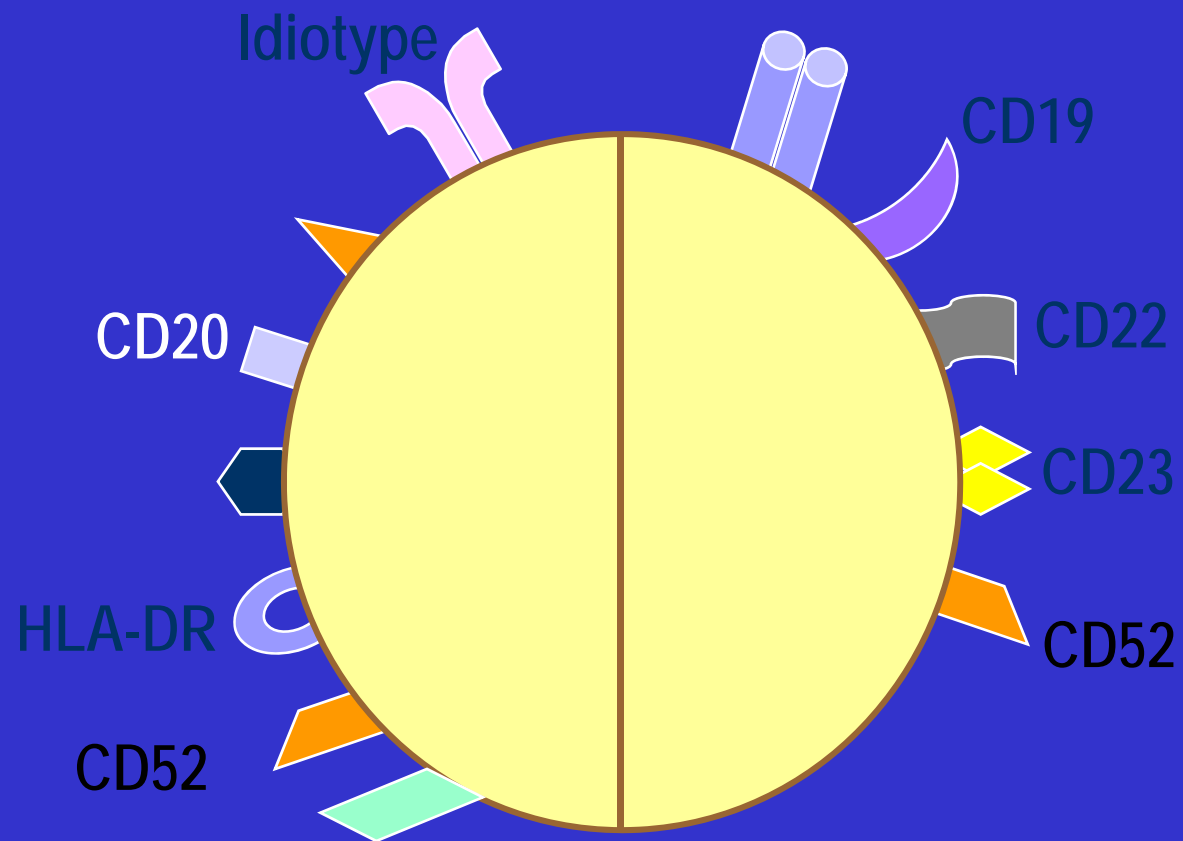
(FC versus F) x6 cycles

Amélioration significative de la RC, de la réponse globale, du temps sans progression

Mais pas de différence significative sur la survie globale.

Fluda-Enduxan devient donc le traitement de référence en Europe, à améliorer cependant...

Cibles antigéniques dans la LLC



CD20 et anticorps anti CD20

- Phosphoprotéine transmembranaire présente à la surface de toutes les cellules B
- Fonction inconnue mais semble jouer un rôle dans la maturation, la différenciation et l'activation des lymphocytes B
- Anticorps humanisé: rituximab, Mabthéra®
- Responsable de la lyse cellulaire par ADCC, dépendant du complément et cytotoxicité directe
- Doses classiques: 375mg/m² hebdomadaire pendant 4 semaines
- N.B.: la densité antigénique du CD20 sur les cellules de LLC est faible comparé aux DLCL

Rituximab: faisabilité et doses

L'effet du rituximab est corrélé à la dose:

- 22% à 500mg
- 75% à 2250mg/m²

O'Brien JCO 2001

Complications:

- réactions allergiques lors de l'injection avec fièvre, frissons et choc anaphylactique
- neutropénie
- infections

Prophylaxie lors des études françaises: anti-herpès et anti-pneumocystose

Rituximab seul

Investigator	Year	N	Prior Rx	ORR (%)	CR (%)	Rituximab (mg/m ² /wk)
O'Brien	2001	40	Y&N	36	—	375 × 1 500–2250 × 3
Byrd	2001	33	Y&N	45	3	250–375 t.i.w. × 4
Hainsworth	2003	44	N	58	9	375 × 4 + 4 × q6mo
Thomas	2001	31	N	90	19	375 × 8

O'Brien JCO 2001
Byrd JCO 2001
Hainsworth JCO 2003
Thomas Blood 2001

Chimiothérapie +/- Rituximab en 1ère ligne

	Fludarabine + Rituximab	Fludarabine + Rituximab
<i>No. Pts</i>	51	53
Efficacy		
<i>CR, %</i>	47 (p < 0.05)	28
<i>OR, %</i>	90	77
Grade 3-4 toxicities, %		
<i>Neutropenia</i>	74	41
<i>Infusion-related toxicity</i>	20	0

- ▶ Prolonged overall survival vs historical controls treated with fludarabine only

Chimiothérapie +/- Rituximab en 1ère ligne

- Résultats confirmés par l'étude suivante:

Fluda 25mg/m² 5j par cycle,

Ritux 375mg/m² 1er jour

Fluda-Ritux en 1ère ligne:

-toxicité acceptable en dehors de la myélosuppression.

-OR: 97%, CR: 20%

- *Au total: Rituximab semble plus utile de façon concomitante à la chimiothérapie*

Chimiothérapie +/- Rituximab en 1ère ligne

(Fluda-Endoxan-Ritux sur 3 j) x6 cycles, non randomisée

- Réponses cliniques:

RC 72%

RP nodulaire 10%

RP 12%

Soit 95% de réponse au FCR

- Réponses phénotypiques:

<1% cellules CD19+5+: 64%

1 à 5% 18%

>5% 8%

- Bénéfice incertain pour:

Patients >70 ans

Del 17p

Béta2microglobuline élevée

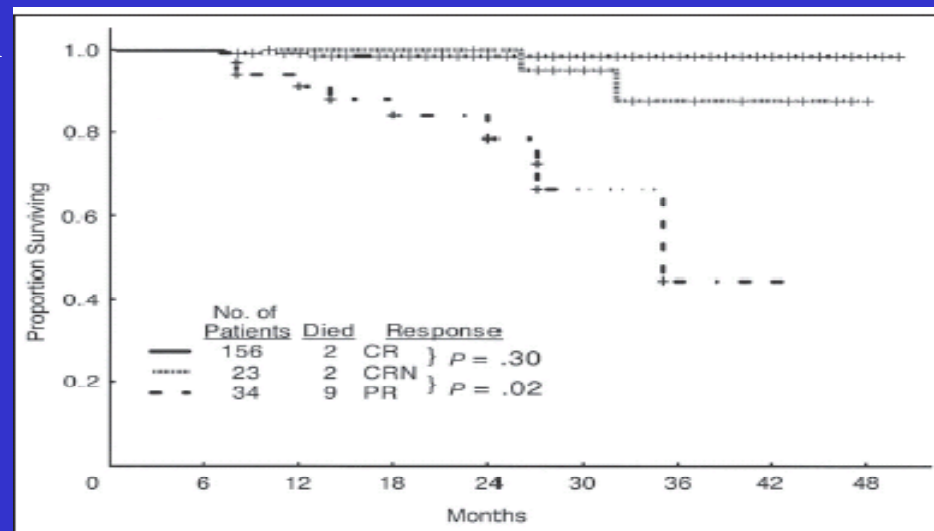


Fig 2. Survival time by National Cancer Institute Working Group 98 response criteria. CR, complete remission; CRN, nodular partial remission; PR, partial remission.

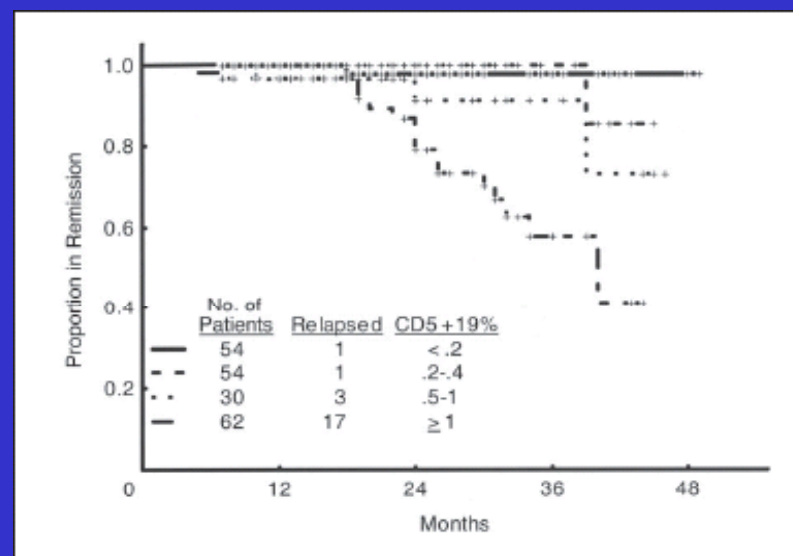


Fig 4. Time to Relapse by CD5 and CD19 flow cytometry response.

Chimiothérapie +/- Rituximab en 1ère ligne

Protocole allemand en cours actuellement:

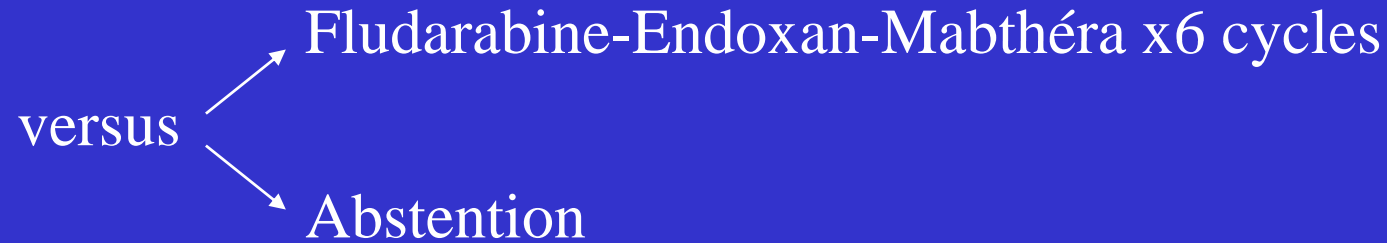
CLL-08 comparant FC versus FCR en première ligne, de façon randomisée

FCR fera probablement mieux que FC...

Résultats définitifs attendus courant 2006...

Chimiothérapie +/- Rituximab en 1ère ligne

Protocole LLC7 en cours en France: et en Allemagne:

versus  Fludarabine-Endoxan-Mabthéra x6 cycles
Abstention

En première ligne, patients stade A de mauvais pronostic, soit 2 paramètres sur les 4 suivants:

- profil VH non muté
- Thymidine kinase élevée
- Temps de doublement inférieur à 12 mois
- del11q et/ou del 17p et/ou +12

Intérêt d'un traitement précoce dans cette population

Chimiothérapie +/- Rituximab en 2ème ligne

En échec ou chez patients réfractaires, même schémas thérapeutiques: FR ou FCR

Fluda-Ritux

- RC 35% idem Fluda seule mais durée de rémissions plus longues
- Réponses >80% si Fluda-sensibles, 40% si Fluda-résistants

O'Brien JCO 2001

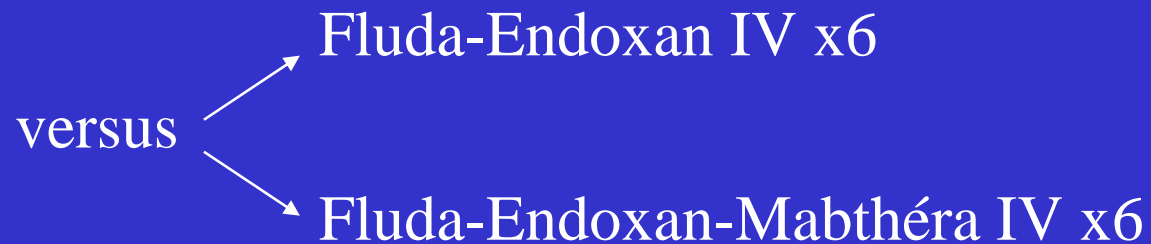
Fluda-Endoxan-Ritux

- RC 25% RP nodulaire 16% RP 32%
- Survie globale 73%
- Rémission moléculaire complète 32%

Wierda JCO 2005

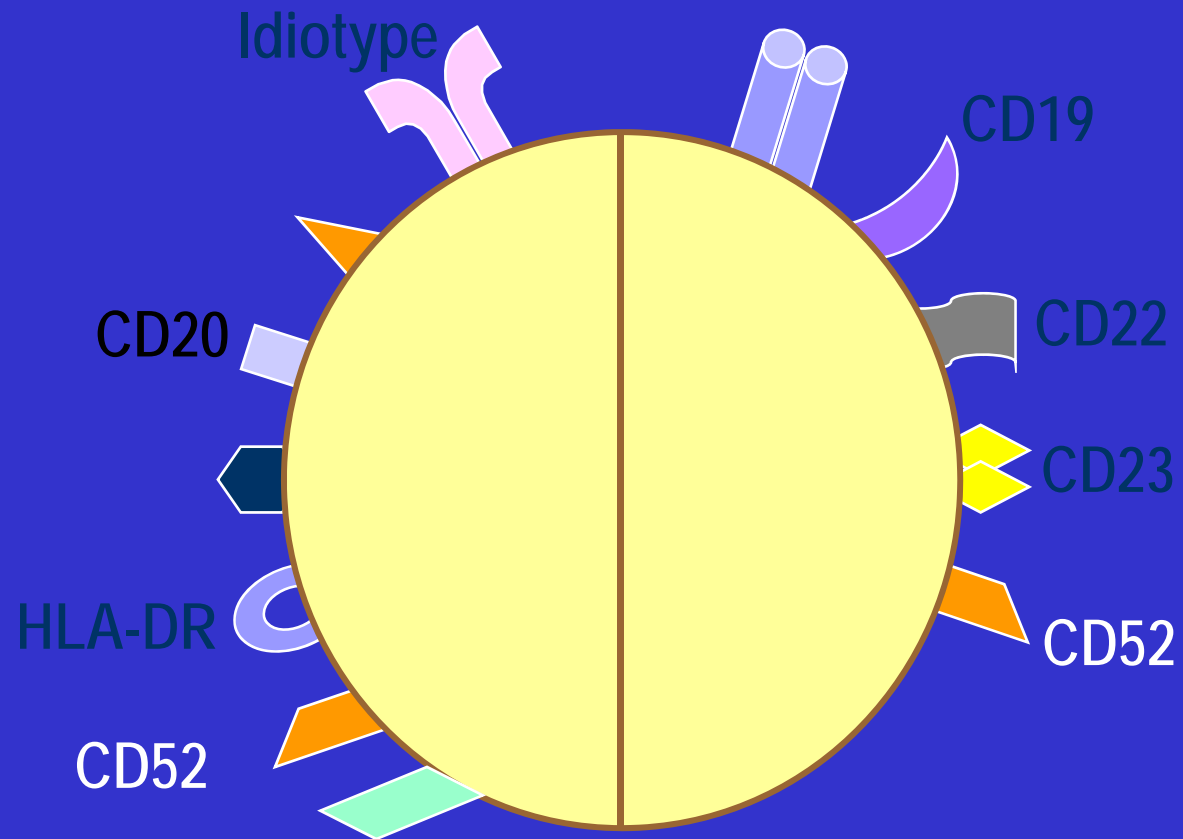
Chimiothérapie +/- Rituximab en 2ème ligne

Protocole international Roche en cours en France:



Etude randomisée permettant d'évaluer l'efficacité du Ritux en association à la chimiothérapie, en 1ère rechute, évaluer la survie sans évènements.

Cibles antigéniques dans la LLC



CD52 et anticorps anti CD52

- Glycoprotéine présente à la surface des cellules B, T et NK
- Fonction encore inconnue
- Anticorps humanisé recombinant de type IgG1 kappa dont la partie variable est d'origine murine: alemtuzumab
- Association d'ADCC, CDC et apoptose des cellules cibles
- AMM du MabCampath®: *LLC-B chez les malades ayant reçu des alkylants et réfractaires à la fludarabine ou en rechute précoce*
- Doses classiques: 30mg 3 fois par semaine pour un total de 12 semaines par voie IV

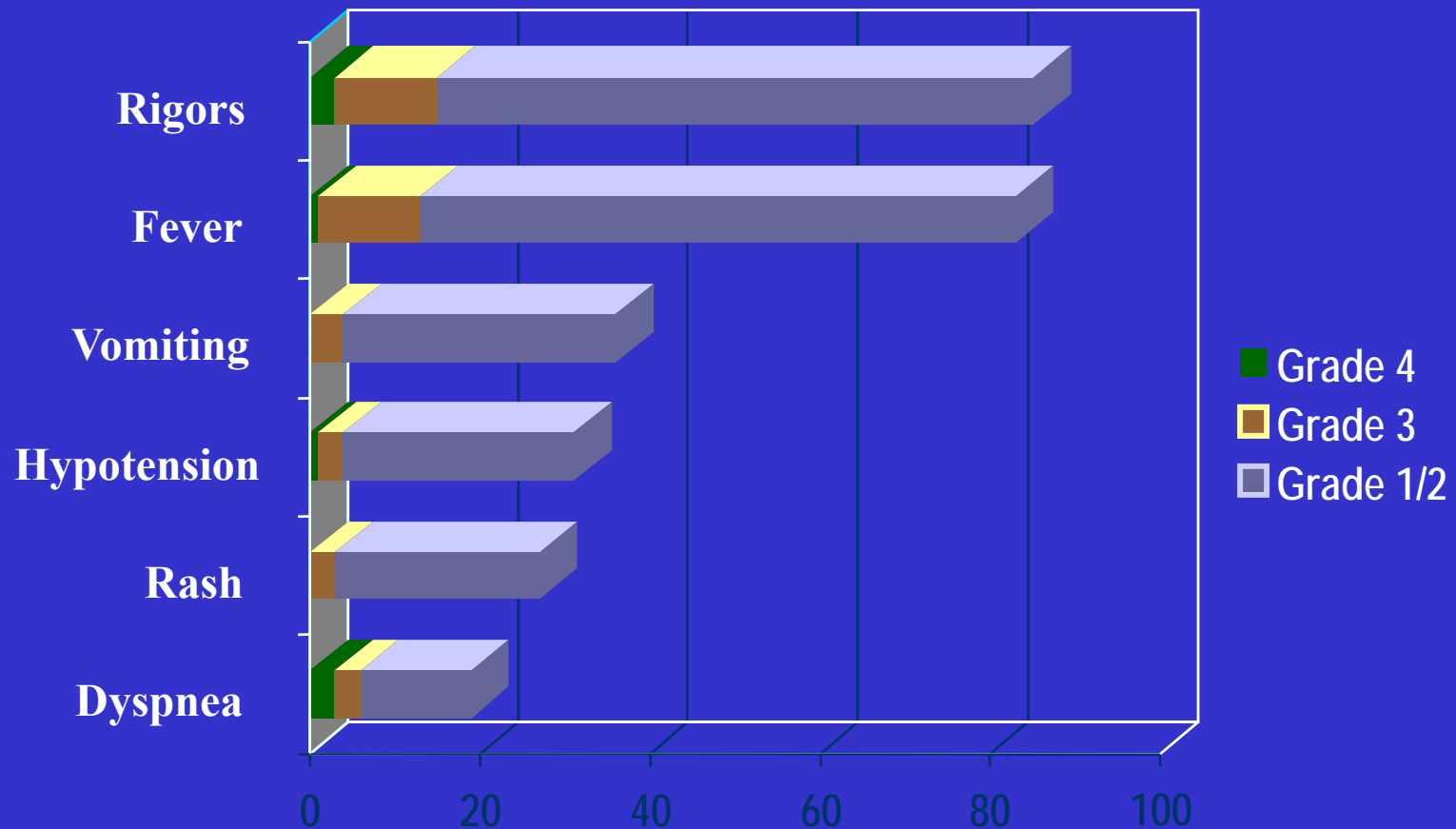
Alemtuzumab: faisabilité et doses, en 1ère ligne

- Premiers traitements par voie IV puis SC grâce à Lundin
- Essai thérapeutique de phase II en 1ère ligne par voie SC:
 - Survie globale: 87%
 - RC 20%
 - RP 68%
 - temps médian jusqu'à la rechute non atteint
 - diminution des effets indésirables

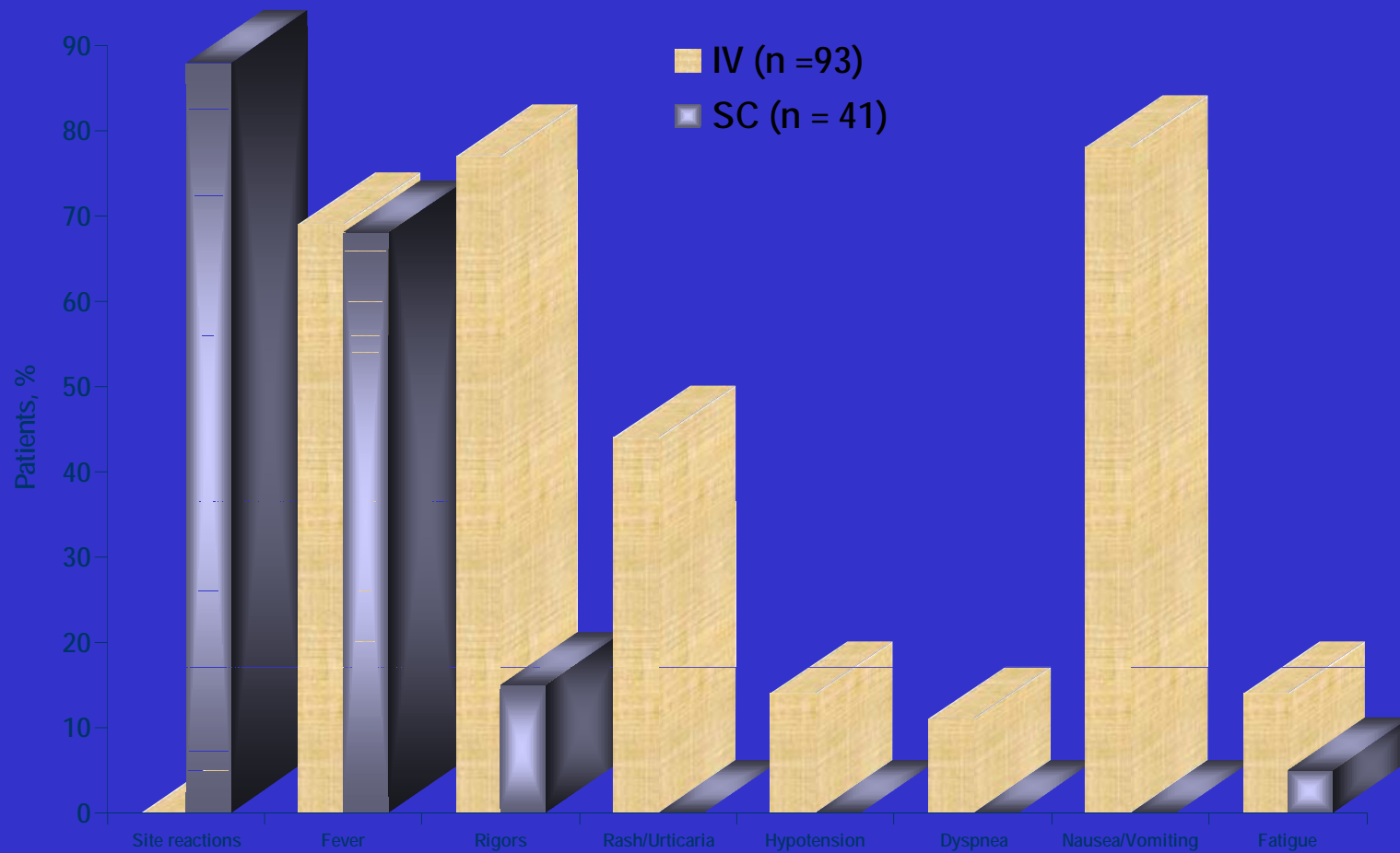
Lundin Blood 2002

- Principaux effets secondaires:
 - réactions allergiques à l'injection
 - neutropénie de grade IV
 - lymphopénie T profonde et prolongée
 - réactivations CMV

Alemtuzumab:effets indésirables, 1ère injection

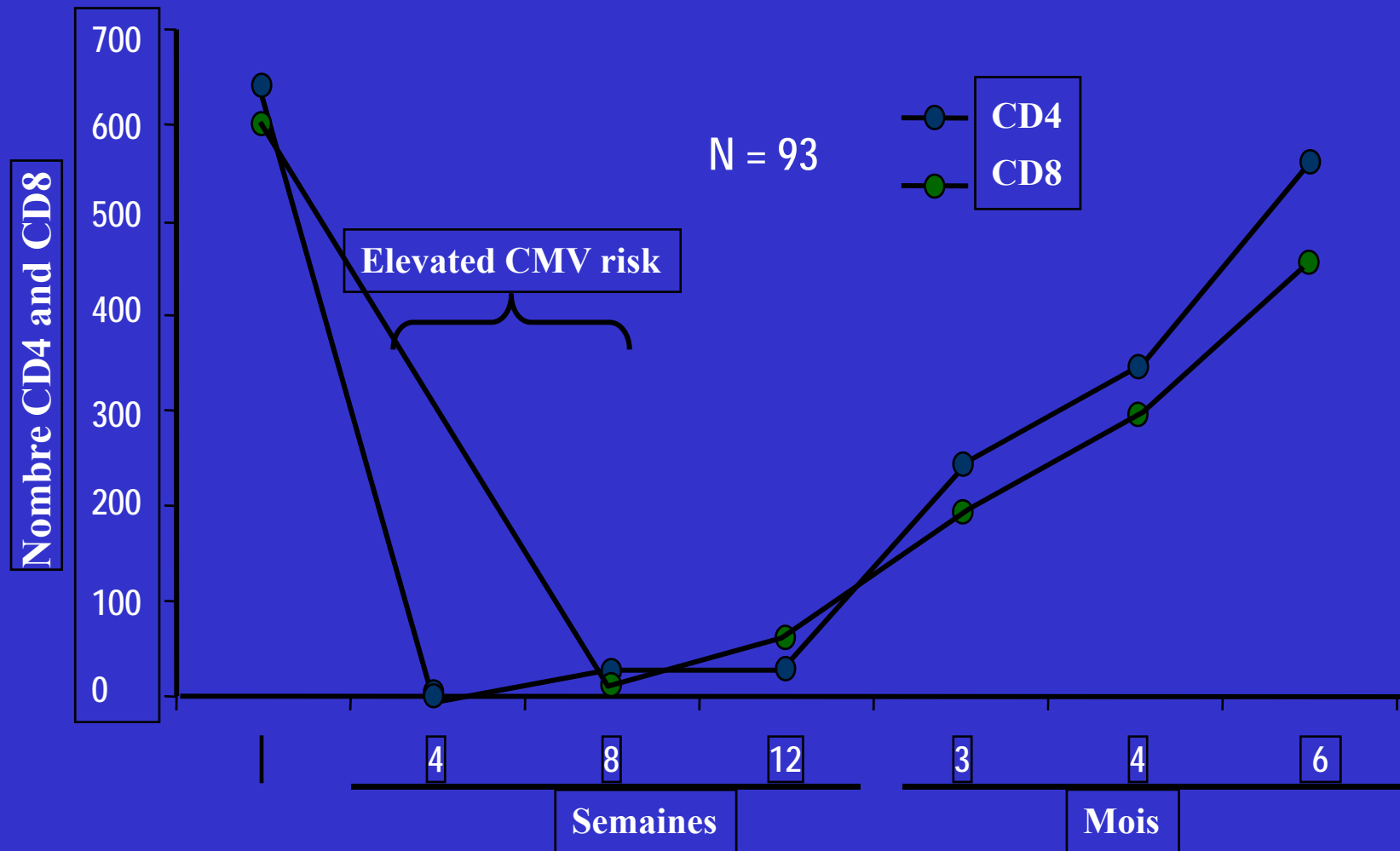


Alemtuzumab:effets indésirables, IV versus SC



Keating Blood 2002
Lundin Blood 2002

Alemtuzumab: effets indésirables, lymphopénie T



Alemtuzumab: effets indésirables, réactivation CMV

10 % to 25 % of Campath®-treated patients

Study	N	CMV+, %	Time of CMV	Organ involved ?	Deaths
<i>Keating</i>	93	8	On therapy	No	0
<i>Nguyen</i>	34	15	28 days	No	0
<i>Ferrajoli</i>	78	20	1 st month	No	0
<i>Lundin</i>	41	10	On therapy	No	0

Keating Blood 2002
Nguyen Clin Lymphoma 2002

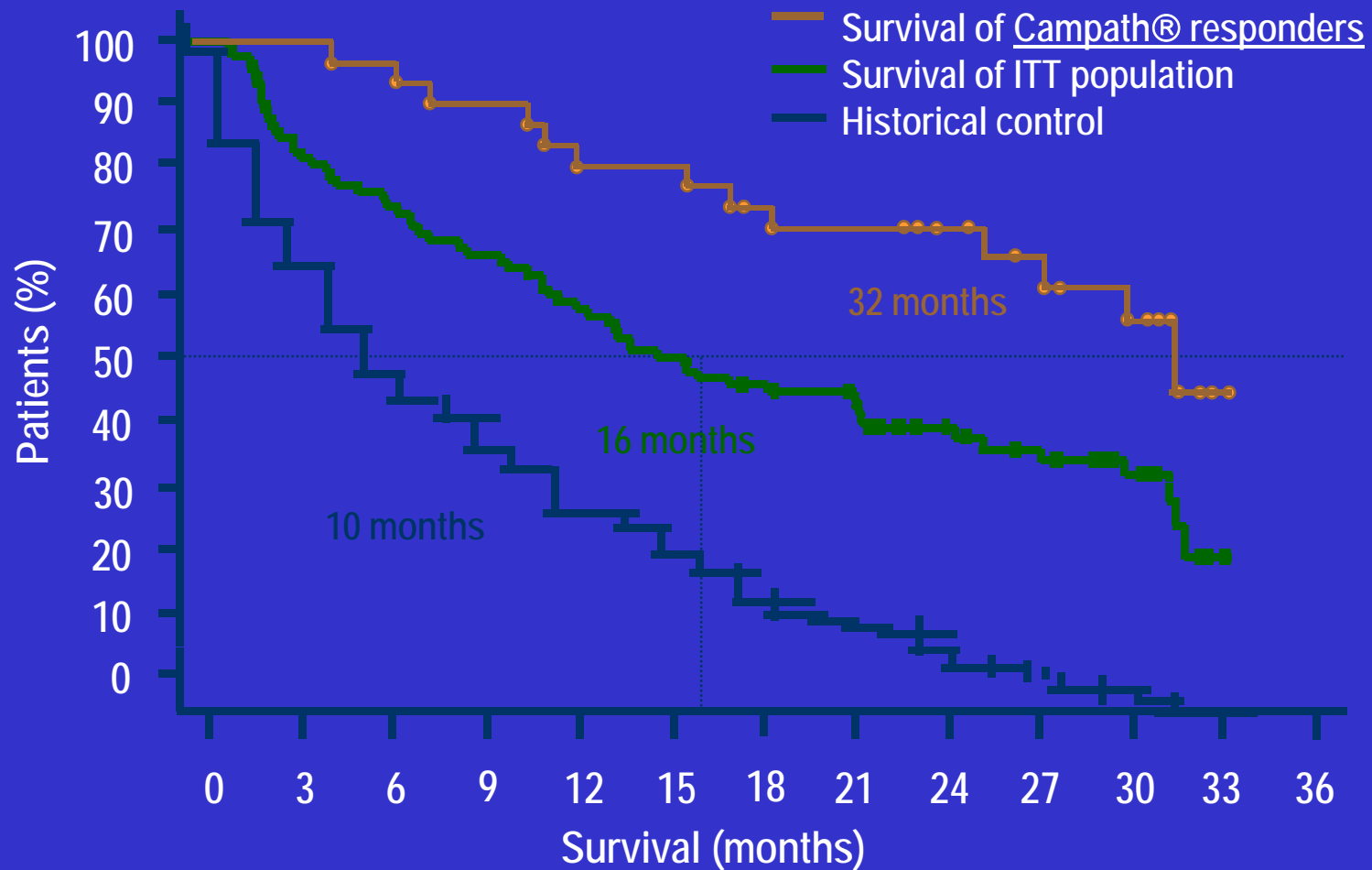
Ferrajoli Cancer, 2003
Lundin Blood 2002

Alemtuzumab seul en 2ème ligne

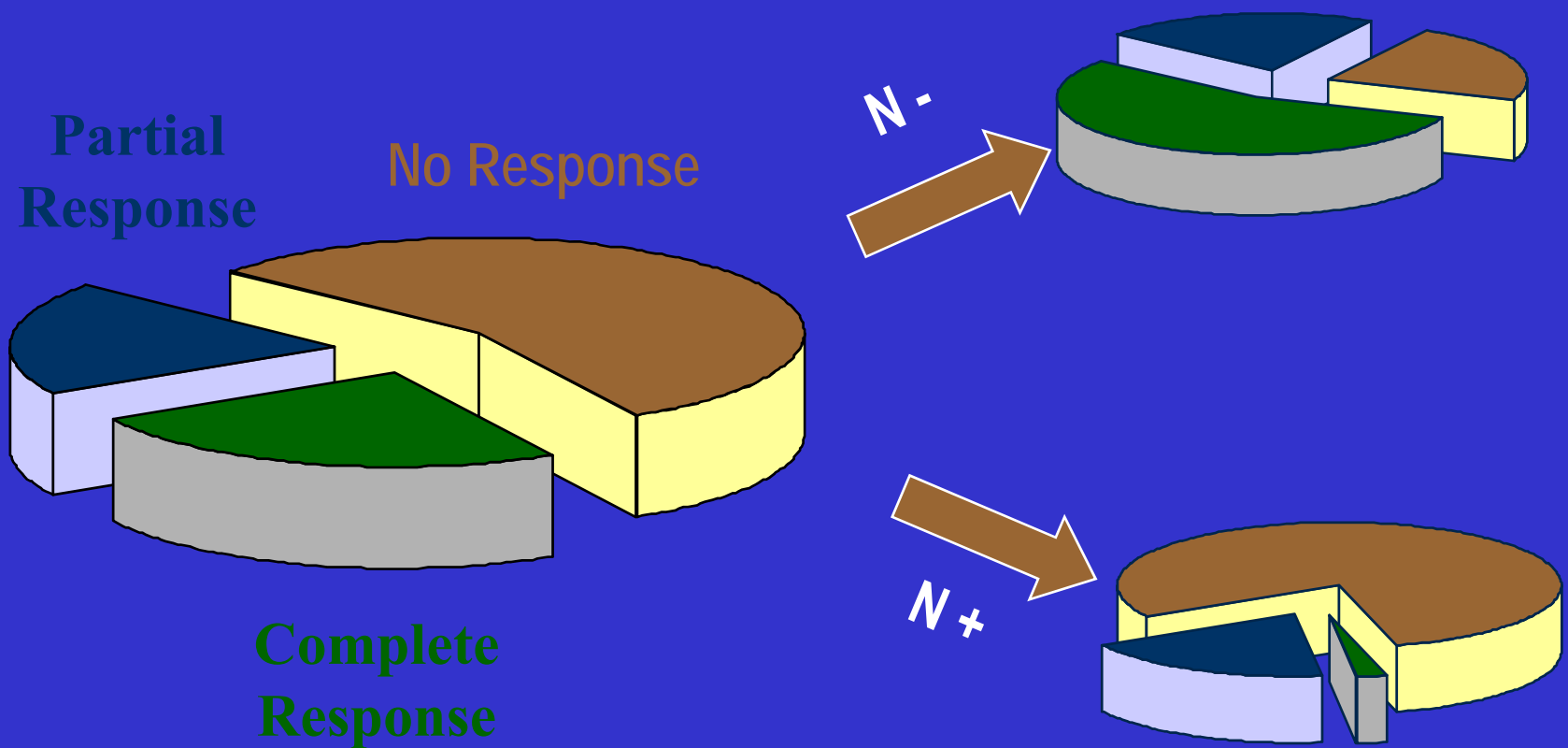
- Etude pilote pour l'utilisation de l'alemtuzumab: chez patients réfractaires ou en rechute
 - réponse globale 33%
 - RC 2%
 - RP 68%
- Amélioration de la survie surtout chez les patients répondeurs.
- Qualité de la réponse liée au syndrome tumoral.

Keating Blood 2002

Alemtuzumab étude pilote, survie globale



Alemtuzumab: réponses selon le syndrome tumoral



Chimiothérapie +/- Alemtuzumab en 2ème ligne

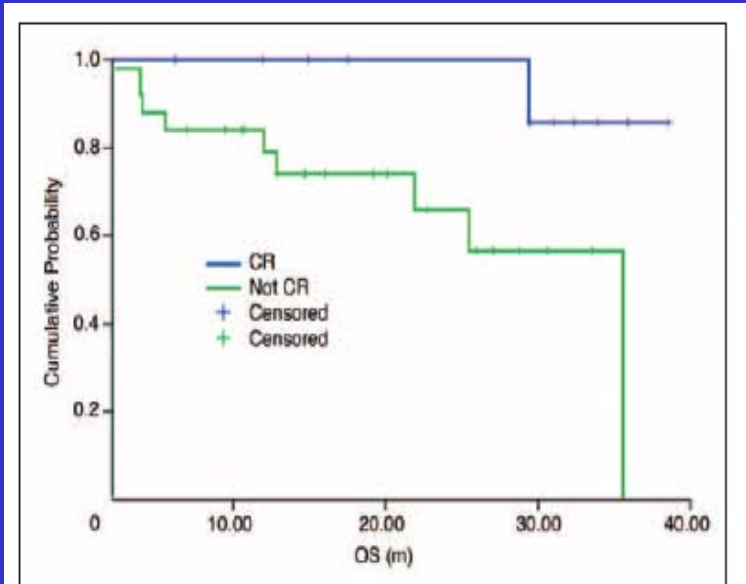


Fig 4. Overall survival (OS) in correlation to response. The median follow-up time was 15 months. Median OS time for patients who achieved complete response (CR) has not been reached.

- Amélioration de la survie avec plateau en cas réponse complète avec traitement combiné Fluda-Campath

Elter JCO 2005

- Efficacité de FluCam supérieure à celle de Fluda seul et à celle de Campath seul.

5 patients en RC sur 6, antérieurement réfractaires à chaque traitement

Kennedy Blood 2002

Alemtuzumab: consolidation et maintenance

- Cinétique de la clairance des lymphocytes lente d'où l'idée de maintenance par Campath: amélioration de la survie globale et temps sans maladie.

Thieblemont Leuk Lymphoma 2004

- Disparition de la maladie résiduelle: médiane de survie non atteinte, utilité en pré-allogreffe de moelle.

Temps jusqu'à progression non atteint si MRD- post-traitement et 15 mois si MRD+

O'Brien Cancer 2003

Alemtuzumab: traitement des LLC avec inactivation de p53

Réponse en fonction du % de noyaux avec del(17p) ⁽¹⁾

% noyaux del	No. Pts	RC/RPn,%	RP,%
< 5%	310	43	39
5-20%	18	61	22
> 20%	15	0	13

Campath® ► traitement privilégié si inactivation de p53 ⁽²⁾

Mutation p53 (DGGE) ou del(17p)	No. Pts	Réponse	%
<i>Oui</i>	15	6	40
<i>Non</i>	21	4	19

Catovsky ASH 2004 abstr 1.
Lozanski Blood 2004

Chimiothérapie +/- Alemtuzumab en consolidation

- Protocole du groupe allemand CLL-04 comprenant 12 semaines de Campath à 30mg x3 après 6 cycles de FC:
 - arrêt prématuré de l'essai devant infections sévères (CMV, aspergillose, tuberculose)
 - rémissions moléculaires et augmentation significative de la survie sans progression.

Wendter Leukemia 2004

- Protocole CLL01-65/70 en cours en France:
(Fludarabine p.o. 3 jours- Endoxan p.o. 3 jours) x 3 cycles
puis (Campath sous-cutané 3x par semaine) x 8 cycles
Etude non randomisée de phase II permettant de juger de l'intérêt d'une consolidation par Campath chez des patients en RC ou RP après chimiothérapie, évaluer le taux de réponse

Autres anticorps monoclonaux

- AntiCD20 humanisé: Humax-CD20**
- Lumiliximab antiCD23**, actuellement en phase I
- Apolizumab antiHLA-DR**
- AntiCD40**

Et les autres:

- Genasense antibcl2**
- Flavopiridol**



Conclusion

- Intérêt démontré de l'utilisation des anticorps monoclonaux dans la LLC
- Difficultés à construire des protocoles cliniques dans cette maladie en se basant sur la survie, intérêt de la maladie résiduelle dans ce cadre ?
- Anticorps monoclonaux en première ligne: FluCam...FCR...