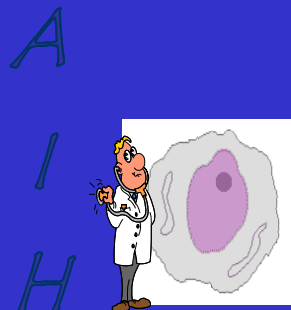


# Place des anticorps monoclonaux dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique

S. Cereja



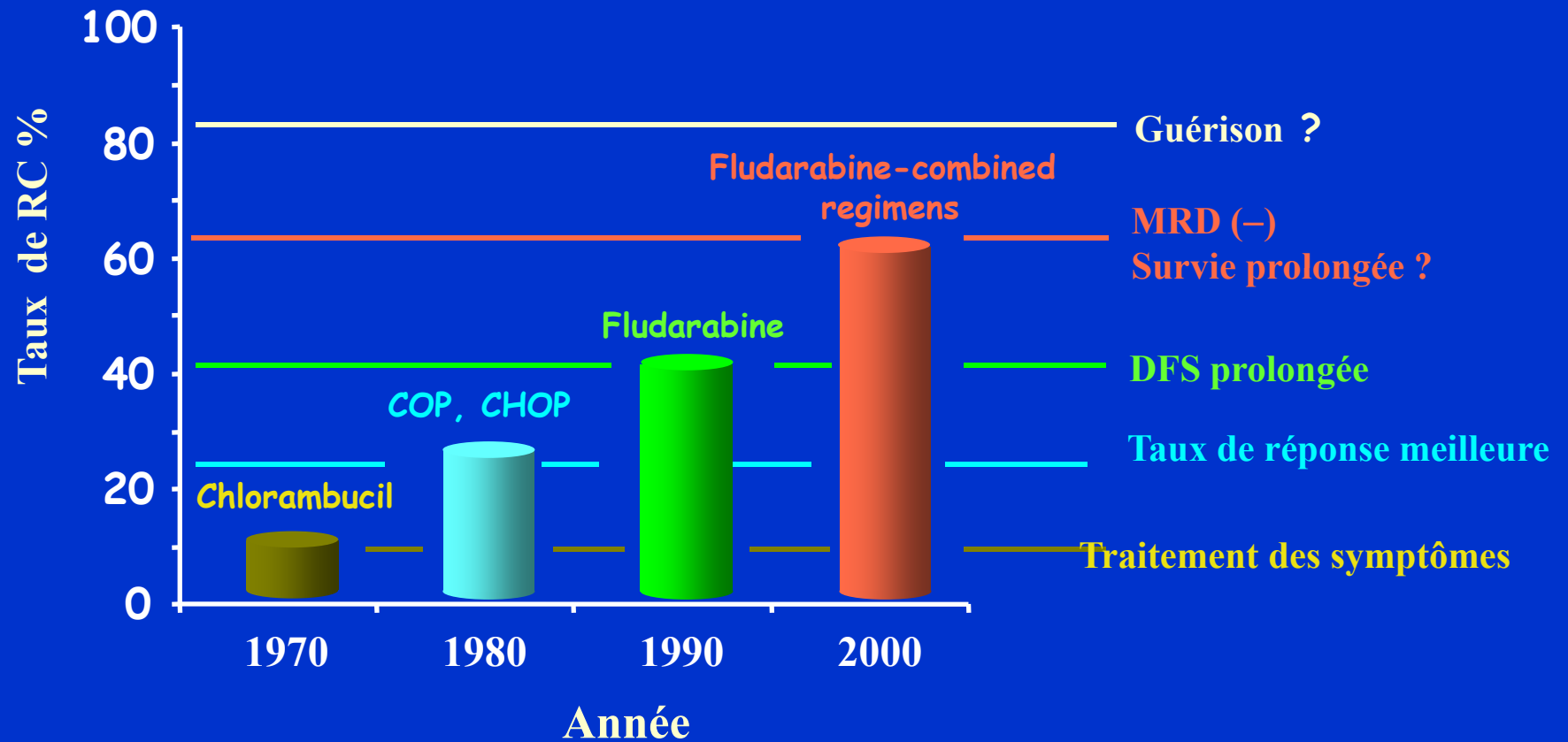
## LLC: diagnostic et facteurs pronostiques

- 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**

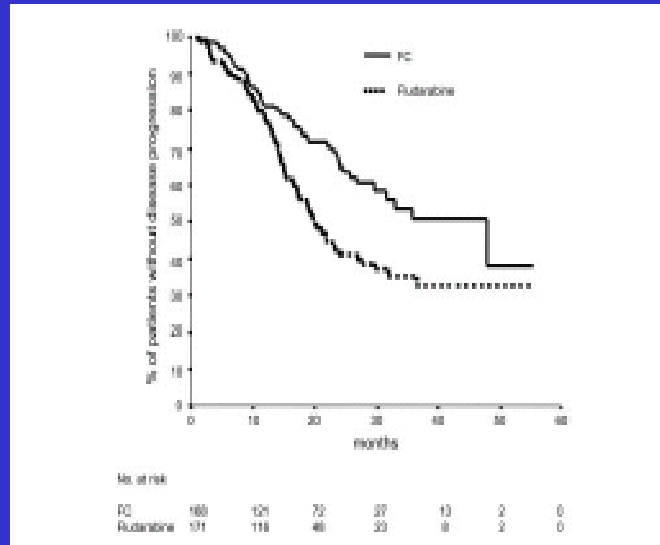
# LLC: amélioration progressive des traitements



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



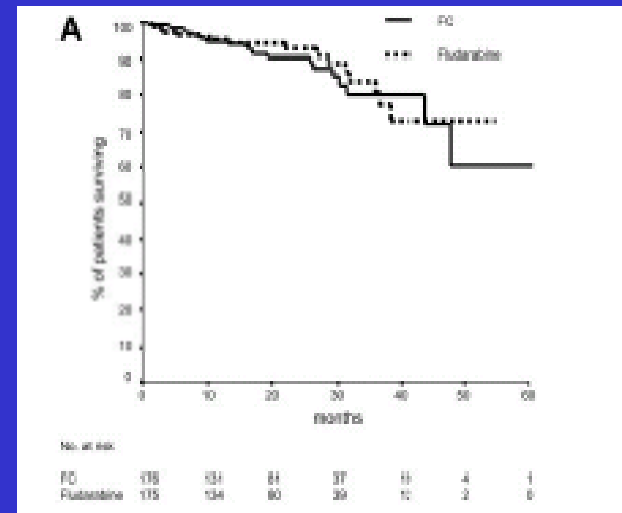
Survie sans progression

( FC versus F ) x6 cycles

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

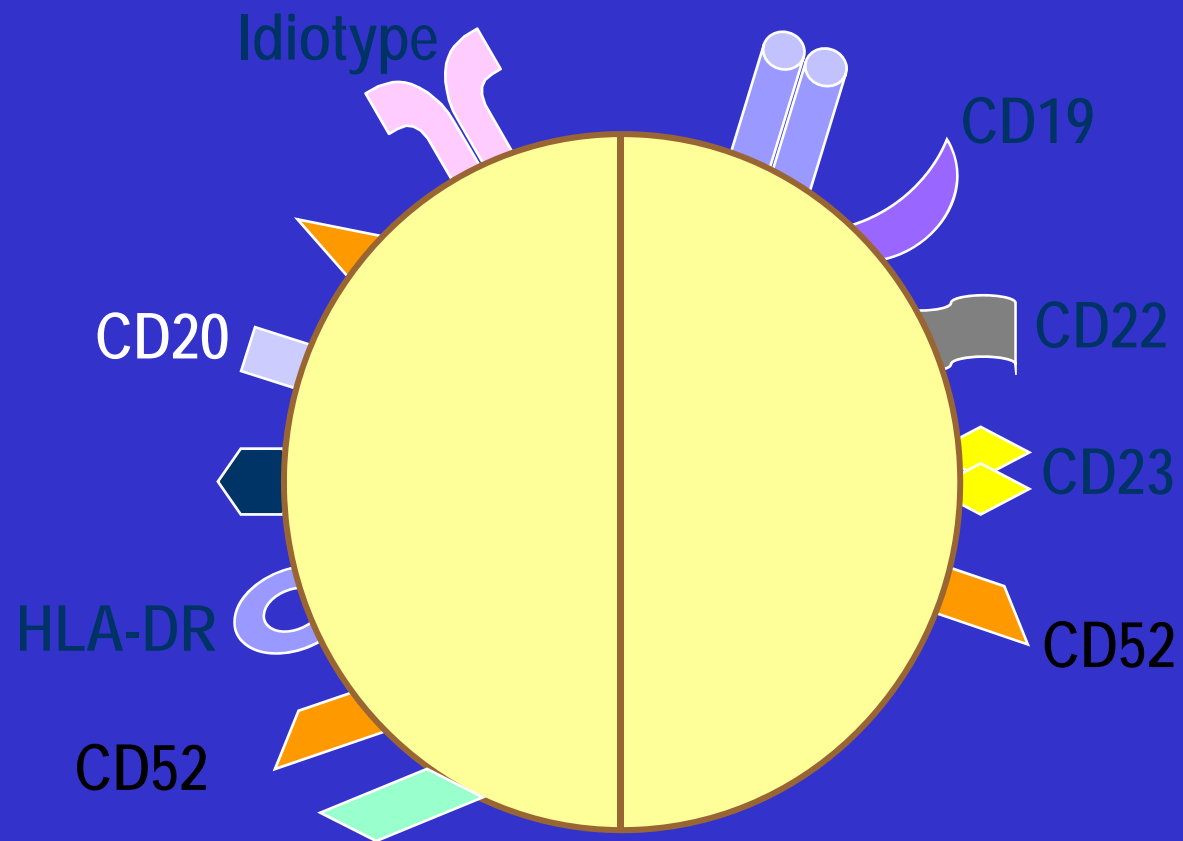
Mais pas de différence significative sur la survie globale.

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



Survie globale

# 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>

*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 <sup>2</sup> /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
<b>Efficacy</b>		
<i>CR, %</i>	47 (p < 0.05)	28
<i>OR, %</i>	90	77
<b>Grade 3-4 toxicities, %</b>		
<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/m<sup>2</sup> 5j par cycle,

Ritux 375mg/m<sup>2</sup> 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

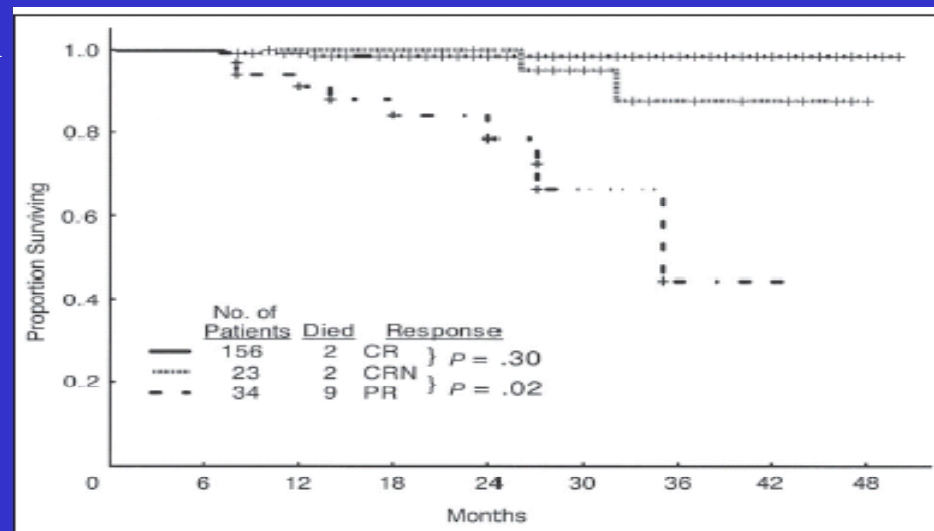


Fig 2. Survival time by National Cancer Institute Working Group 98 response criteria. CR, complete remission; CRN, nodular partial remission; PR, partial remission.

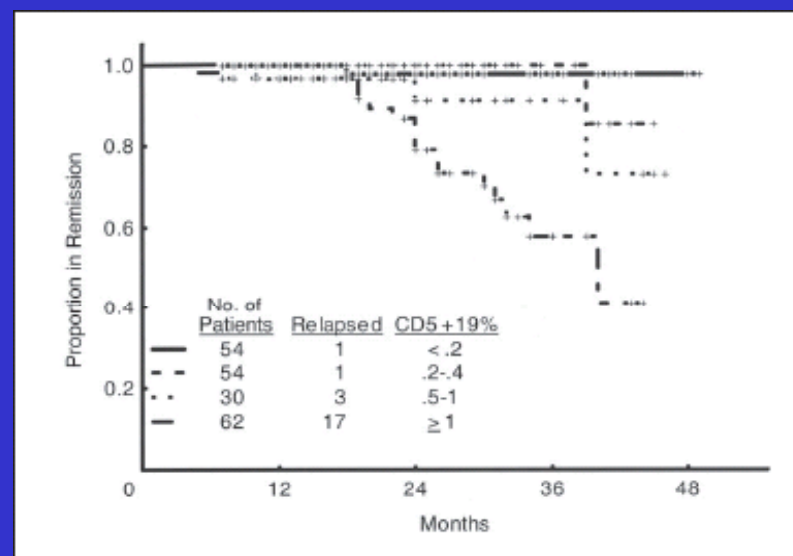


Fig 4. Time to Relapse by CD5 and CD19 flow cytometry response.

# Chimiothérapie +/- Rituximab en 1ère ligne

Protocole allemand en cours actuellement:

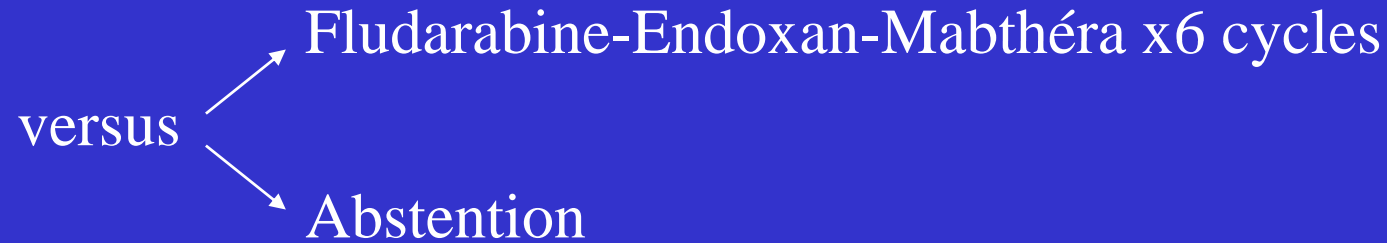
CLL-08 comparant FC versus FCR en première ligne, de façon randomisée

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

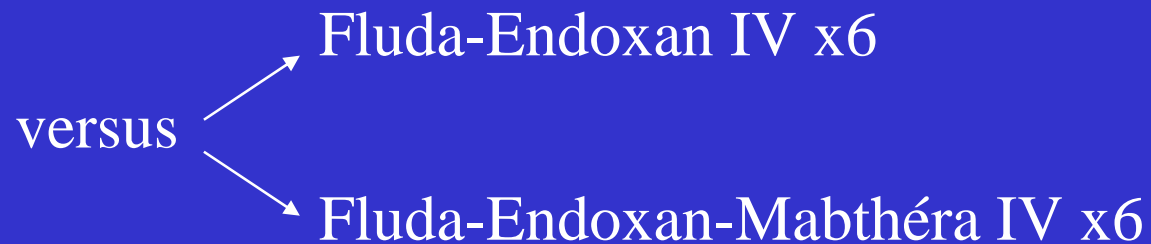
- RC 25% RP nodulaire 16% RP 32%
- Survie globale 73%
- Rémission moléculaire complète 32%

*Wierda JCO 2005*



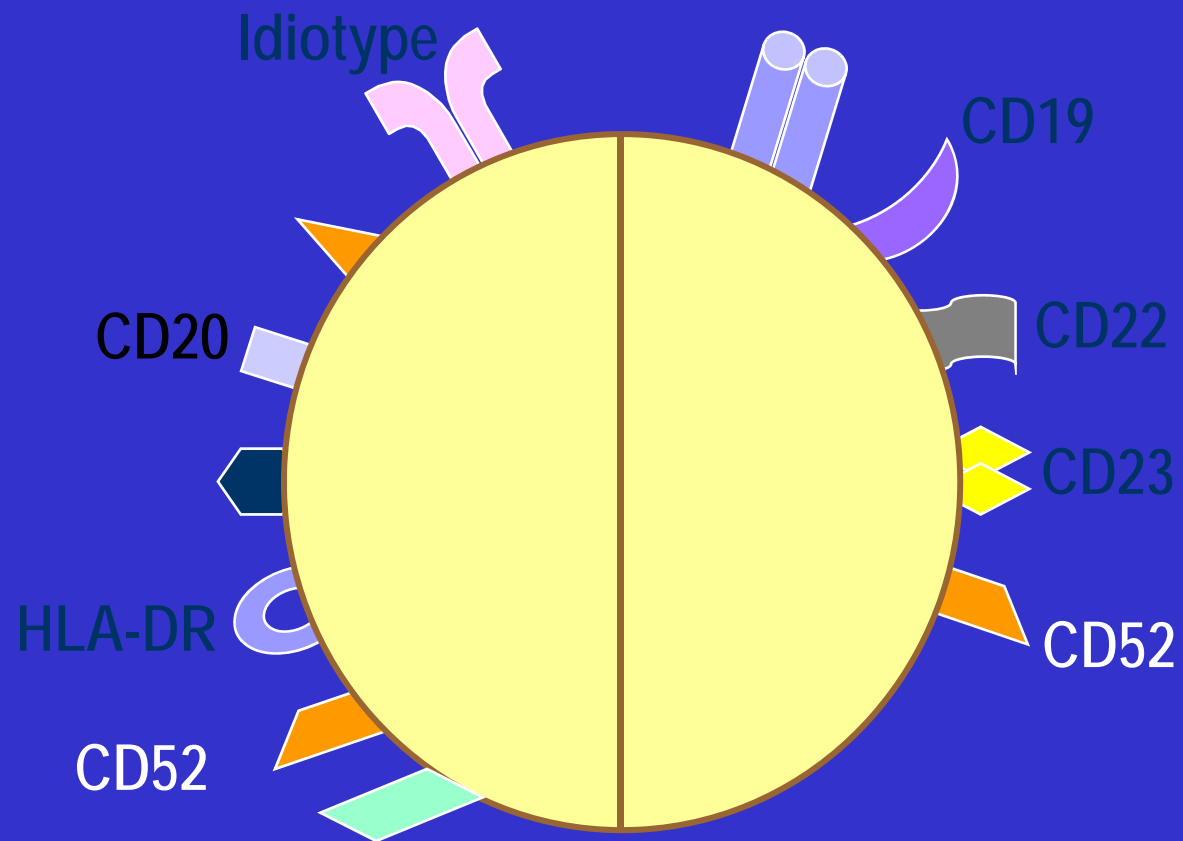
# Chimiothérapie +/- Rituximab en 2ème ligne

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

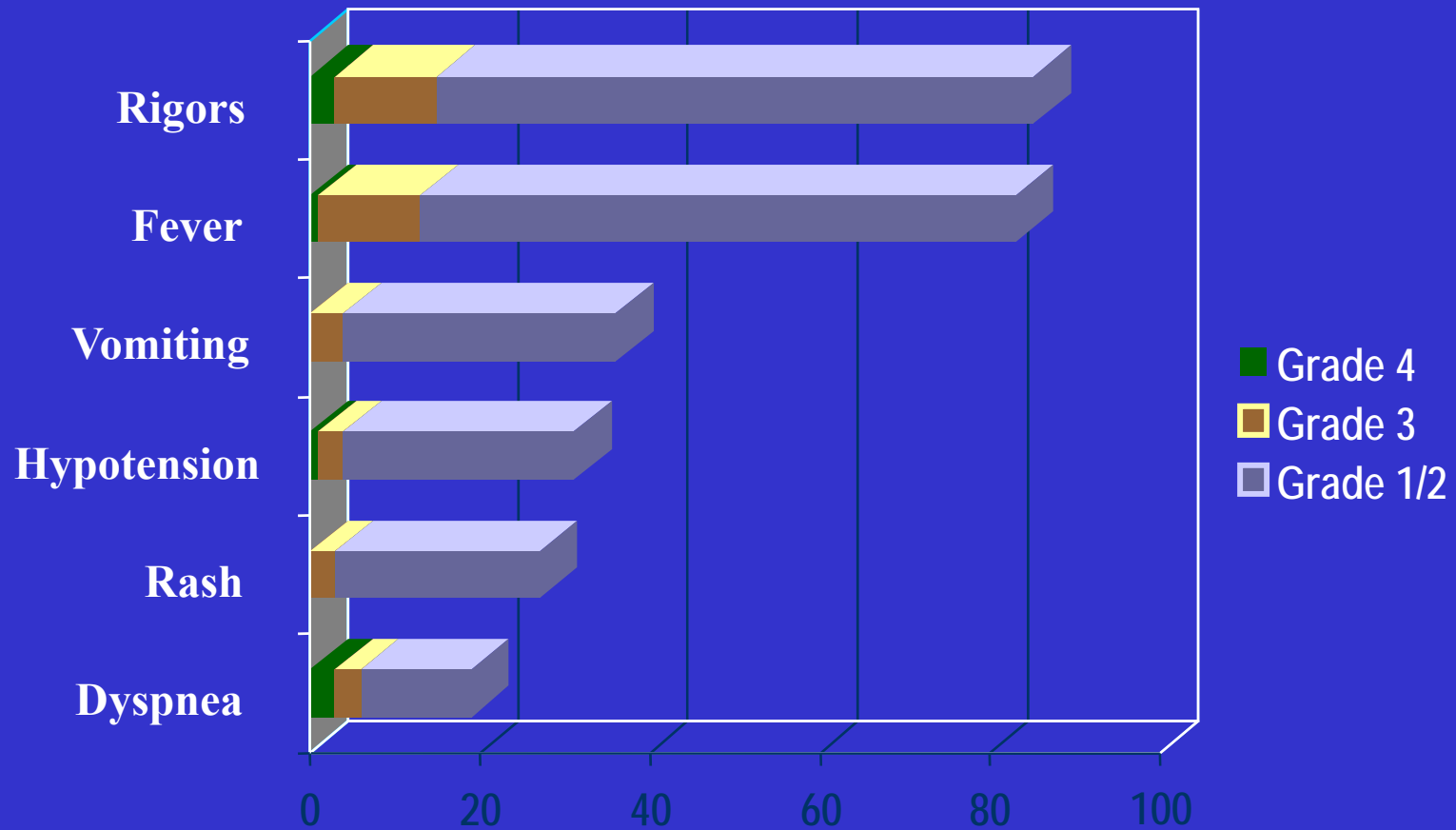
## Alemtuzumab: faisabilité et doses, en 1ère ligne

- 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

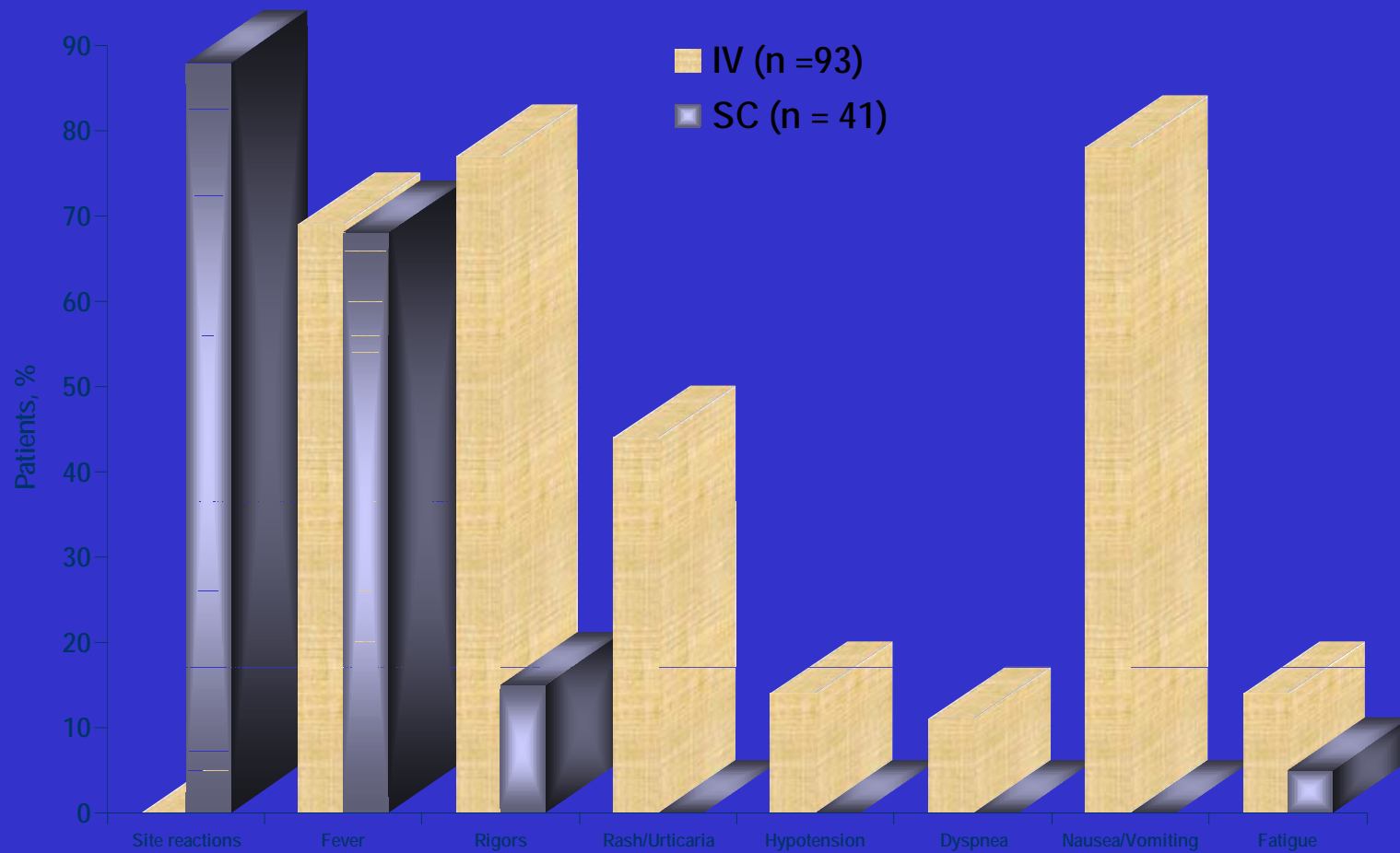
*Lundin Blood 2002*

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

# Alemtuzumab:effets indésirables, 1ère injection

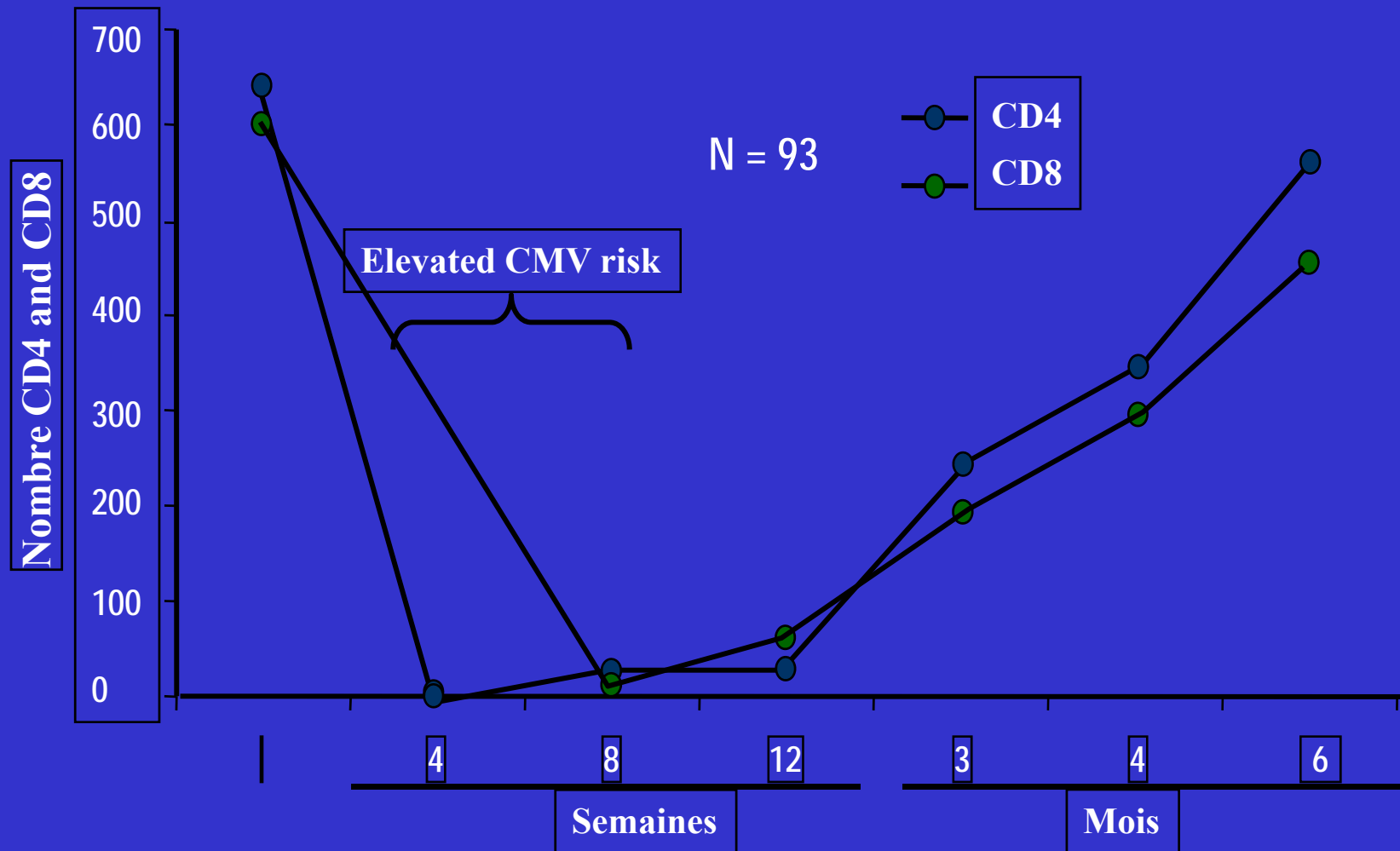


# Alemtuzumab:effets indésirables, IV versus SC



*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	<b>No</b>	0
<i>Nguyen</i>	34	15	28 days	<b>No</b>	0
<i>Ferrajoli</i>	78	20	1 <sup>st</sup> month	<b>No</b>	0
<i>Lundin</i>	41	10	On therapy	<b>No</b>	0

*Keating Blood 2002*  
*Nguyen Clin Lymphoma 2002*

*Ferrajoli Cancer, 2003*  
*Lundin Blood 2002*

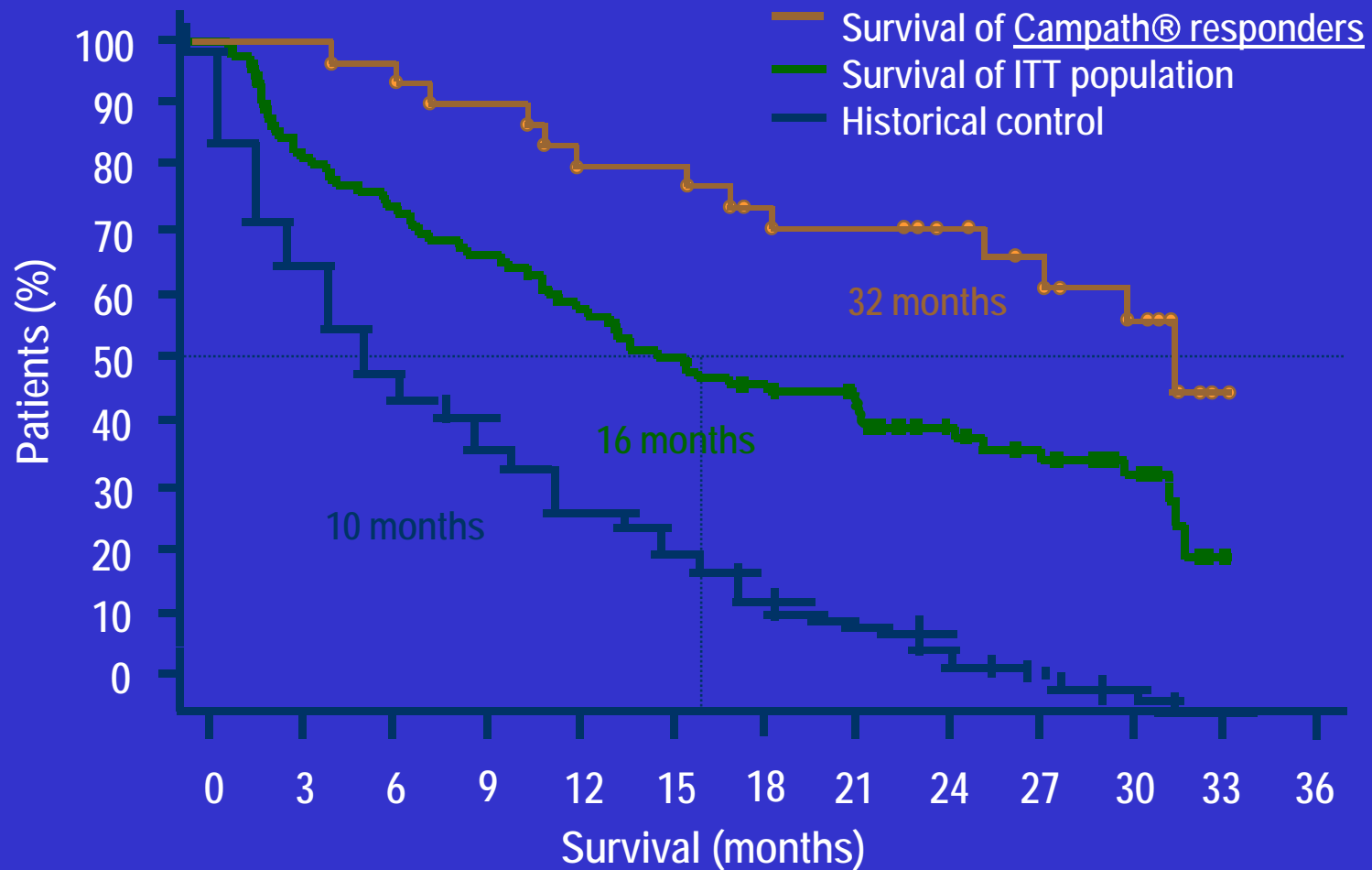


## Alemtuzumab seul en 2ème ligne

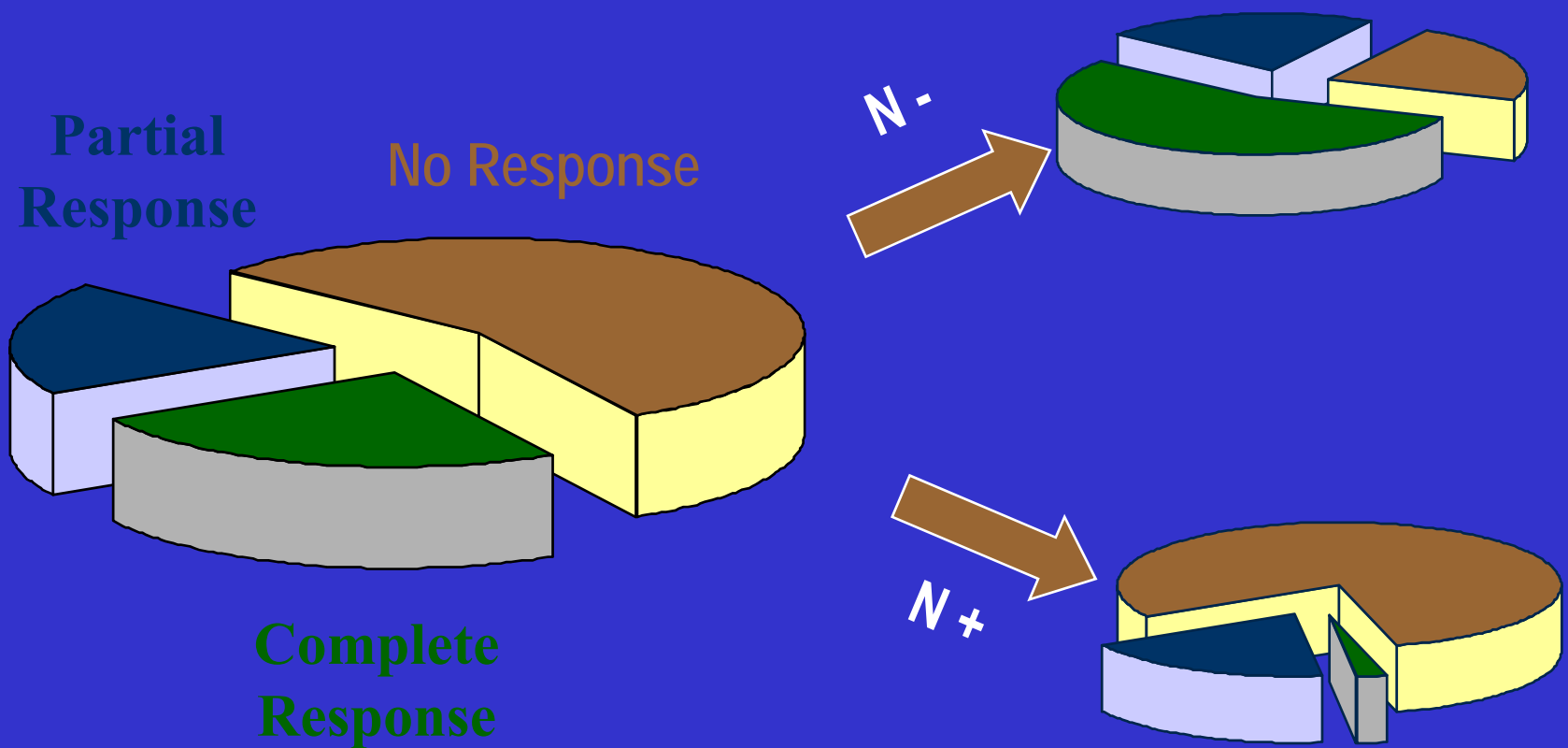
- Etude pilote pour l'utilisation de l'alemtuzumab: chez patients réfractaires ou en rechute
  - réponse globale 33%
  - RC 2%
  - RP 68%
- Amélioration de la survie surtout chez les patients répondeurs.
- Qualité de la réponse liée au syndrome tumoral.

*Keating Blood 2002*

# Alemtuzumab étude pilote, survie globale



# Alemtuzumab: réponses selon le syndrome tumoral



# Chimiothérapie +/- Alemtuzumab en 2ème ligne

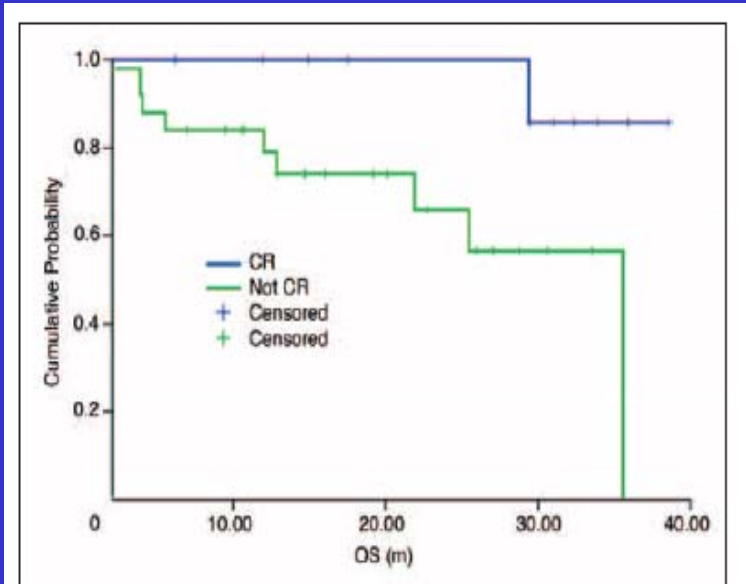


Fig 4. Overall survival (OS) in correlation to response. The median follow-up time was 15 months. Median OS time for patients who achieved complete response (CR) has not been reached.

- 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) <sup>(1)</sup>

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

Campath® ► traitement privilégié si inactivation de p53 <sup>(2)</sup>

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

## 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...