

# Cas Clinique

- **Monsieur Y, 78 ans vient en consultation pour une hyperlymphocytose en 2007**
- **Examen clinique normal : absence d'adénopathies superficielles, hépatomégalie et splénomégalie**
- **L'hémogramme montre**
  - Hb : 8, 5 g/dl
  - WBC :  $92 \times 10^9/l$  dont 80% de Ly
  - Plaquettes :  $80 \times 10^9/L$
  
  - Créatinine à 134 umoles

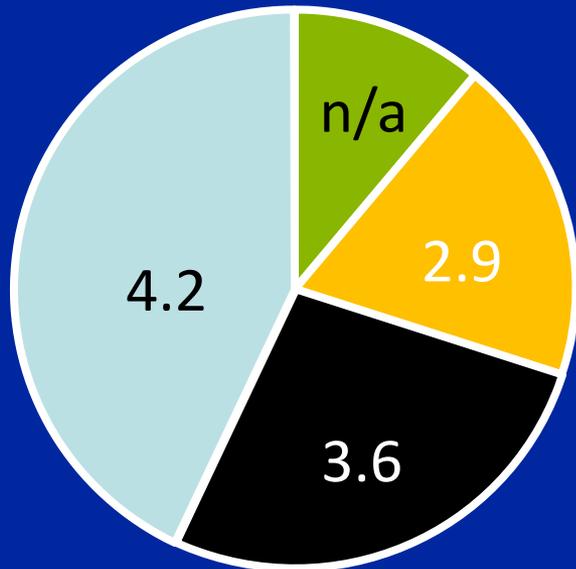
# Cas Clinique

- Antécédent de diabète traité
- Antécédent d'adénocarcinome caecal en 1978 opéré
- Arythmie complète par FA
- Insuffisance mitrale
- Fraction d'éjection à 56 %

# Professional experience required to “tailor” CLL therapy: characteristics at presentation

- Median age at diagnosis: 72 years<sup>1</sup>
- Elderly patients may be fit or have comorbidities

Mean no. of co-morbidities



Age at CLL diagnosis (years)	Patients <sup>1</sup> (%)	Mean comorbidities <sup>2</sup> (all cancer types, n)
≤ 54	11	n/a
55-64	20	2.9
65-74	27	3.6
75+	43	4.2

1. Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [HYPERLINK "/csr/1975\\_2007/"http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.

2. Yancik R, Cancer 1997; 80:1273-1283.

# Evaluation des comorbidités : CIRSG

- COEUR
- VAISSEAUX / H.T.A
- HEMATOPOIETIQUE
- RESPIRATOIRE
- YEUX, OREILLE, NEZ, GORGE, et LARYNX
- TUBE DIGESTIF SUPERIEUR
- TUBE DIGESTIF INFERIEUR
- FOIE / PANCREAS / VOIES BILIAIRES
- REIN
- GENITO-URINAIRE
- TEGUMENT, MUSCLES, SQUELETTE
- NEUROLOGIE
- GLANDE ENDOCRINE, METABOLISME, et SEIN
- MALADIE PSYCHIATRIQUE ( DEPRESSION / DEMENCE)

Echelle cotation

0 Pas de problème

1 Problème modéré ou insignifiant

2 Morbidité contrôlée par un traitement

3 Morbidité constante, non contrôlée

4 Morbidité très sévère, met en jeu pronostic vital

**A : TOTAL DE CATEGORIE ATTRIBUEE**

**B : NOTE TOTALE**

**INDICE DE GRAVITE : A/B**

Nombre de catégorie ayant 3 niveaux de gravité.

Nombre de catégorie ayant 4 niveaux de gravité

# Cas Clinique

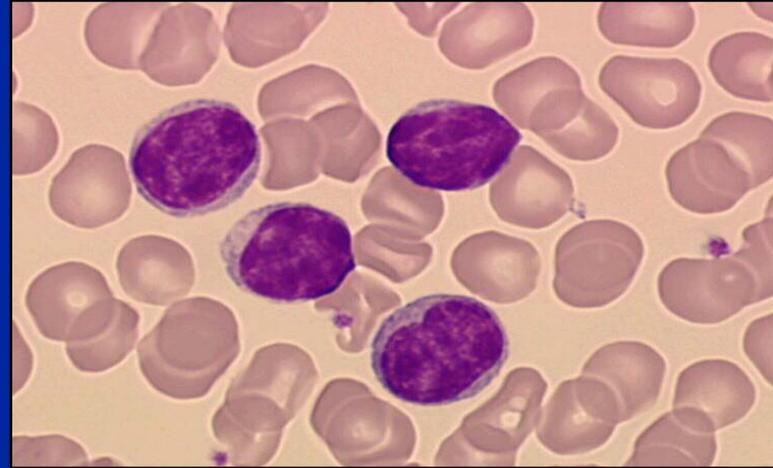
## Question 1 (réponse en rouge)

- **Quels examens complémentaires demandez –vous?**
  - Réticulocytes
  - Test de Coombs
  - Myélogramme
  - BOM
  - Clairance de la créatinine
  - Immunophénotypage
  - Electrophorèse des protides
  - Immunophénotypage des lymphocytes sanguins

# Cas Clinique

**Réticulocytes : 52 000**

- **VGM normal**
- **Bilirubine libre normale**
- **Test de Coombs direct négatif**
- **Clairance de la créatinine : 35 ml/mn**
- **Score de matutes à 5**



# Fréquence maladie rénale chronique

- Diminution physiologique masse maigre et fonte musculaire au cours du vieillissement :
  - le chiffre de créatinine n'est plus un reflet exact de la fonction rénale au-delà de 70-75 ans
- Prévalence élevée de l'insuffisance rénale chronique dans la population de 70 ans et plus :
  - 30 à 60 % avec Clairance Créatinine  $< 60$  ml/mn (selon méthode utilisée pour estimation Cl) vs  $< 10$  % dans population générale

# Cas Clinique

## Question 2 (réponse en rouge)

- **Chez cet homme de 78 ans avec des comorbidités associées, quel est ou quels sont les facteurs pronostiques à étudier ?**
  - Etude du réarrangement des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines
  - **Recherche par FISH interphasique d'une del(17p)**
  - **Recherche par FISH interphasique d'une del(11)**
  - Dosage sérique de la thymidine kinase ou du CD23 soluble
  - Examen cytogénétique conventionnel
  - Etude par cytométrie en flux de ZAP-70
  - Etude par cytométrie en flux du CD38
  - Tous ces examens

# Cas Clinique

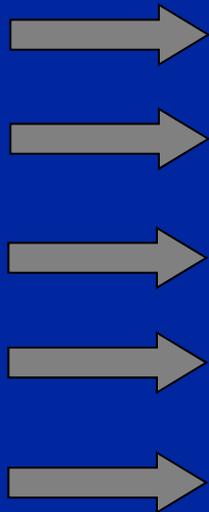
## Question 3 (réponse en rouge)

- Chez ce patient avec des comorbidités associées et sans del (17p), proposez-vous un traitement et si oui quel est le traitement que vous conseillez ( 2007) ?
  - Absence de traitement
  - **Chloraminophène**
  - **Rituximab + fludarabine**
  - Fludarabine
  - Fludarabine Cyclophosphamide
  - **Fludarabine Cyclophosphamide à doses adaptées**
  - Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab
  - Campath
  - Autres

# Options

> 65-70 ans

- CLB
- F
- FC
- FCR
- FR



ORR	CR	PFS
66 %	6 %	20 mo
72 %	7 %	19 mo
94/79 %	54/20 %	43/33 mo
89 %	45%	52 mo
91 %	33%	42 mo

*Catovsky D, et al., Lancet 2007*

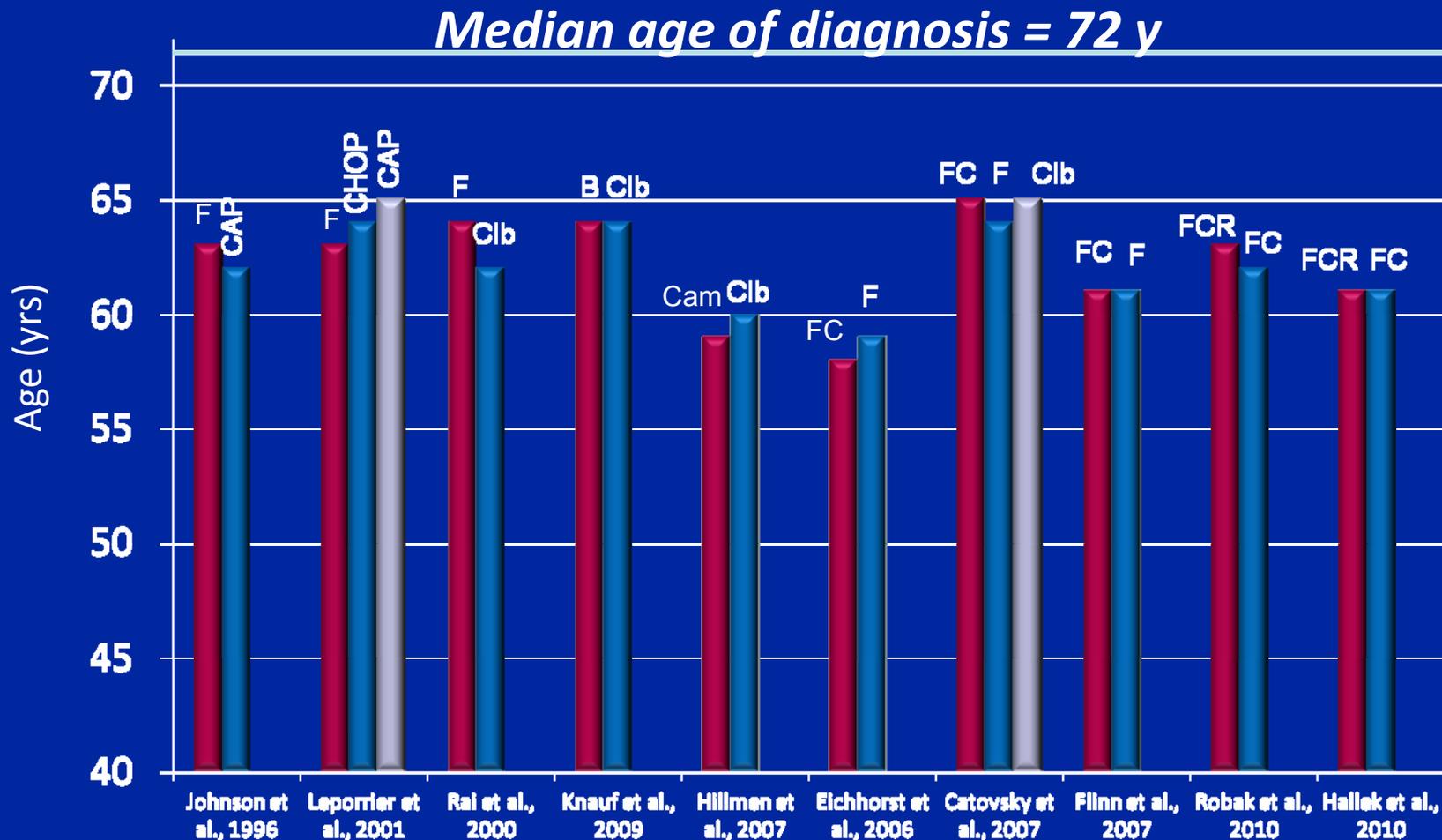
*Eichhorst B, et al., Blood 2009*

*CLL4/CLL8*

*Hallek M, et al., Lancet 2010*

*Woyach J, et al., JCO 2011*

# Median age of patients in pivotal phase III CLL trials



1. Goede V and Hallek M. *Drugs Aging*. 2011;28(3):163-76
2. Hallek M, et al. *Lancet*. 2010;376: 1164-74
3. Robak T, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1756-65

# Cas clinique

- Option choisie FC 3 cycles :
  - : taux diminués de 30 % et répartis sur 4 jours :
    - C : 200mg DT x 2, 150 mg DT x 2 - F : 30 mg DT x 4
  - Bonne réponse
  - Transfusée après C1 puis Hb normalisée
  - EPO stoppée avant J1C3
  - 3<sup>ème</sup> cycle : C : 150 mg/j x 4 - F : 30 mg/j x 3 + 20 mg J4
  - Neutropénie :
    - Grade 3 (1 semaine) et grade 4 (1 semaine) après cycle 1 : G-CSF 5 jours
    - Grade 3 après cycle 2 (1 semaine)
    - Grade 4 après cycle 3 (1 semaine)
- Cycles à 28 jours sans retard
- Pas d'infection
- RC clinique et hématologique : arrêt à 5 cycles

# FC: Quelles doses ?

- Standard oral
    - F : 40 mg/m<sup>2</sup>/j x 3
    - C : 250 mg/m<sup>2</sup>/j x 3
  - ou
  - F : 25 mg/m<sup>2</sup>/j x 5
  - C : 150 mg/m<sup>2</sup>/j x 5
- Sur 4 jours :
    - F : 40 mg + C : 200 mg DT x 4 jrs
- – 25 % en raison de l'âge ?

# FC vs FC lite :

## Cibler la « vraie » population âgée

	Standard FC					FC-lite		
	MDACC 2005 n=224	Eichh. 2006 n=180	US IG 2007 n=141	CLL4 2007 n=196	Cazin 2008 n=76	Foon 2009 n=50	Forconi 2008 n=26	Marotta 2000 n=20
Age (y)	57	58 42-64	61 39-86	65 40-86	57 37-66	58 36-84	70 65-80	75 61-87
Rai 0-II	67%	7%	54%	25%	0%	84%	15%	0%
Min R funct	2 mg/dL	NA	40 ml/min	NA	« good »	1.8 mg/dL	« twofold »	« nl »
CIRS	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 (1-3)	NA

*Age médian FC standard 59,6 ans vs FC lite 67,6 ans CIRS ??*

# Existe t'il des données PK-PD sur l'adaptation de FC en cas IR?

*Lichtman SM, Cancer Invest 2002*

*The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective study*

*N=10 patients*

La réduction de dose de la fludarabine de 20% pour les CCR comprise entre 45 et 67 ne modifie pas la PK et la PD si on la compare à une dose non modifiée pour une CCR > 70 ml/min

**Table 1.** Dose Reduction for Impaired Renal Function

Creatinine Clearance (mL/min)	Fludarabine Dose (mg/m <sup>2</sup> )	
	Arm A	Arm B
71-above	20	25
61-70	14	17.5
51-60 60% de réduction de dose	12	15
40-50	10	12.5
0-39	Not eligible	Not eligible

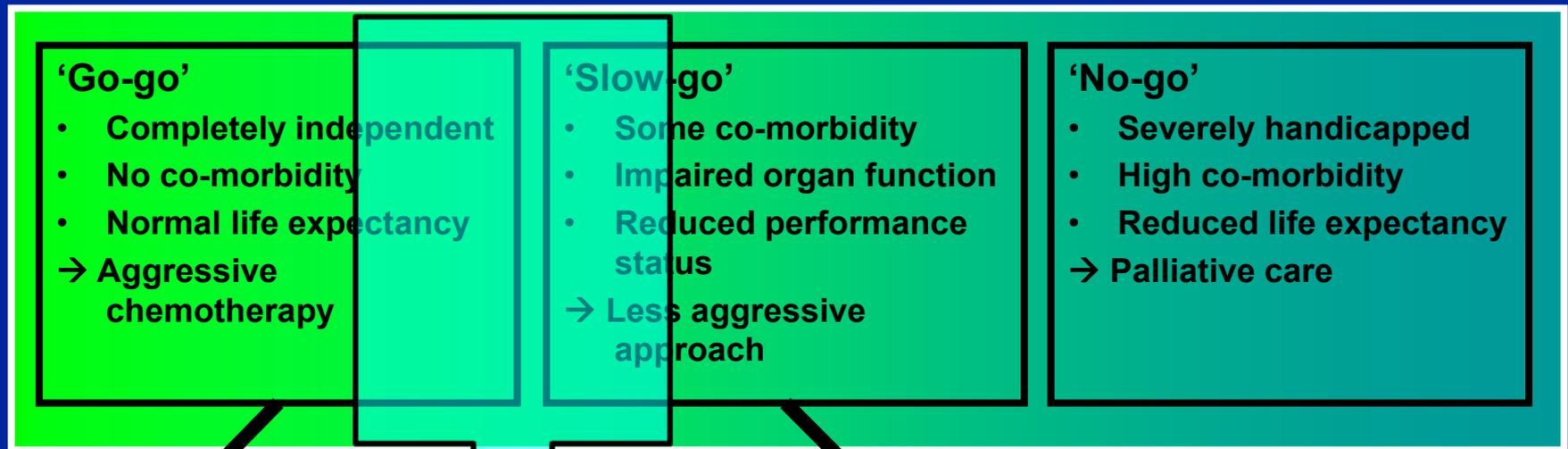
**Flinn IW, JCO 2007**

adaptation de dose empirique

# Abaque groupe Français LLC

	Fludarabine 3 j per os	Cyclophosphamide 3 j per os
Clairance > 60 mL/min	30 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>
Clairance 51 - 59 mL/min	20	150
Clairance 41 - 50 mL/min	15	120
Clairance 31 - 40 mL/min	12	100
Clairance < 30 mL/min	non éligible (contre-indication de la fludarabine)	

# Other chemoimmunotherapy combinations may allow therapy to be adapted to individual patients' needs



Rituximab-FC  
is the standard  
of care

Where  
to draw  
the line?

What is the  
standard of  
care?

# Is chlorambucil an effective therapy for elderly/unfit patients with CLL?

- Outcome varies by dose and duration of treatment
  - Higher doses and longer duration of therapy lead to:
    - Overall response rates >70% and CR rates 5-10%
    - Median PFS ~18 months in front-line CLL
    - Median overall survival >5 years
- Can we improve on chlorambucil?
  - alternative chemotherapy ?
  - addition of monoclonal antibodies ?

# CLL trials in the elderly and/or unfit

Study	Treatment	No. of patients	CR (%)	ORR (%)	PFS (months)	Comments
GCLLSG CLL5	Chlorambucil	100	0	51	18	<i>Eichhorst et al, 2009</i> 65 – 80 years of age No sig diff in PFS or OS Median age 70-71 years
	Fludarabine	93	7	72	19	
Multicentr e phase III	Chlorambucil	157	2	31	8.3	<i>Knauf et al, 2009</i>  Median age 64 years  No sig diff in ORR in <65 and >65 year olds (BEN 71.6% vs 63.5%, p>0.3; CLB 28.4% vs 32.5%, p>0.06)  PFS not influenced by age >65 years
	Bendamustine	162	31	68	21.6	
CLL208	Chlorambucil + Rituximab	100	9	82	23.5	<i>Hillmen et al, 2010</i> Median age 70 years (range 43–86)
Ph II	CLB-R +/- R maintenance*	54	20.4	81.4	NR	<i>Foa et al, 2010</i> Median age 70.5 years (range 61–84)

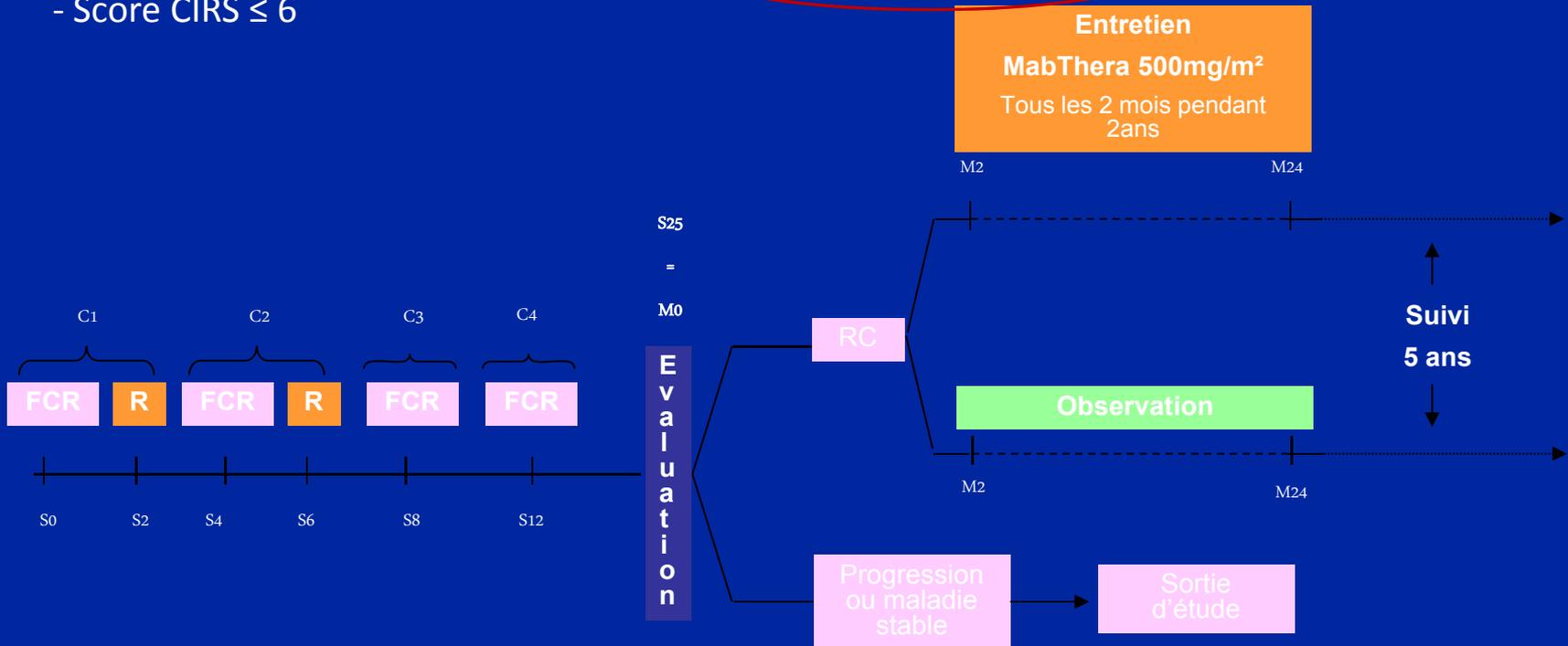
NR = not reported

\* Interim analysis measuring tumour response at end of induction phase on ITT

# Protocole LLC 2007 SA :

## Essai de l'intergroupe GOELAMS et GFLLC/MW

- Patients  $\geq 65$  ans et sans limite d'âge atteints de LLC-B non précédemment traitée
- Processus sélectif des patients selon 3 critères principaux :
  - PS  $< 2$
  - Clairance de la créatinine  $\geq 60$  ml/min (formule de Cockcroft, MDRD)
  - Score CIRS  $\leq 6$



*Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> iv pour la première perfusion puis 500mg/m<sup>2</sup> iv pour les suivantes*

*Fludarabine orale : 40 mg/m<sup>2</sup>/jour, 1 fois par jour de J1 à J3*

*Cyclophosphamide orale : 250 mg/m<sup>2</sup>, 1 fois par jour de J1 à J3*

# Cas clinique

- Récidive avec anémie en 05/2011, créatinine 160 $\mu$ moles/l, clairance Cockroft 28 ml/mn, âge 81 ans
- Chutes à la maison, petits troubles cognitifs

# Cas Clinique

## Question 4 (réponse en rouge)

- **Chez cet homme de 81ans avec des comorbidités associées, quel est ou quels sont les facteurs pronostiques à étudier ?**
  - Etude du réarrangement des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines
  - **Recherche par FISH interphasique d'une del(17p)**
  - **Recherche par FISH interphasique d'une del(11)**
  - Dosage sérique de la thymidine kinase ou du CD23 soluble
  - Examen cytogénétique conventionnel
  - Etude par cytométrie en flux de ZAP-70
  - Etude par cytométrie en flux du CD38
  - Tous ces examens

# Cas Clinique

## Question 5 (réponse en rouge)

- Chez cet homme de 81ans avec des comorbidités associées et des troubles cognitifs que proposez vous avant la décision thérapeutique
- Score CIRS-G
- Score OMS
- MMS
- Evaluation gériatrique

# Espérance de vie individuelle et décision thérapeutique

*Certes*

*Espérance de vie moyenne de 10 ans à 82 ans pour les femmes  
à 78 ans pour les hommes*

*Femmes de 80 ans : 25 %  $\Rightarrow$  100 ans*

## Mais population hétérogène

### Groupe 1 : Vieillesse harmonieuse

Pas de co-morbidité significative, de dépendance, de syndrome gériatrique

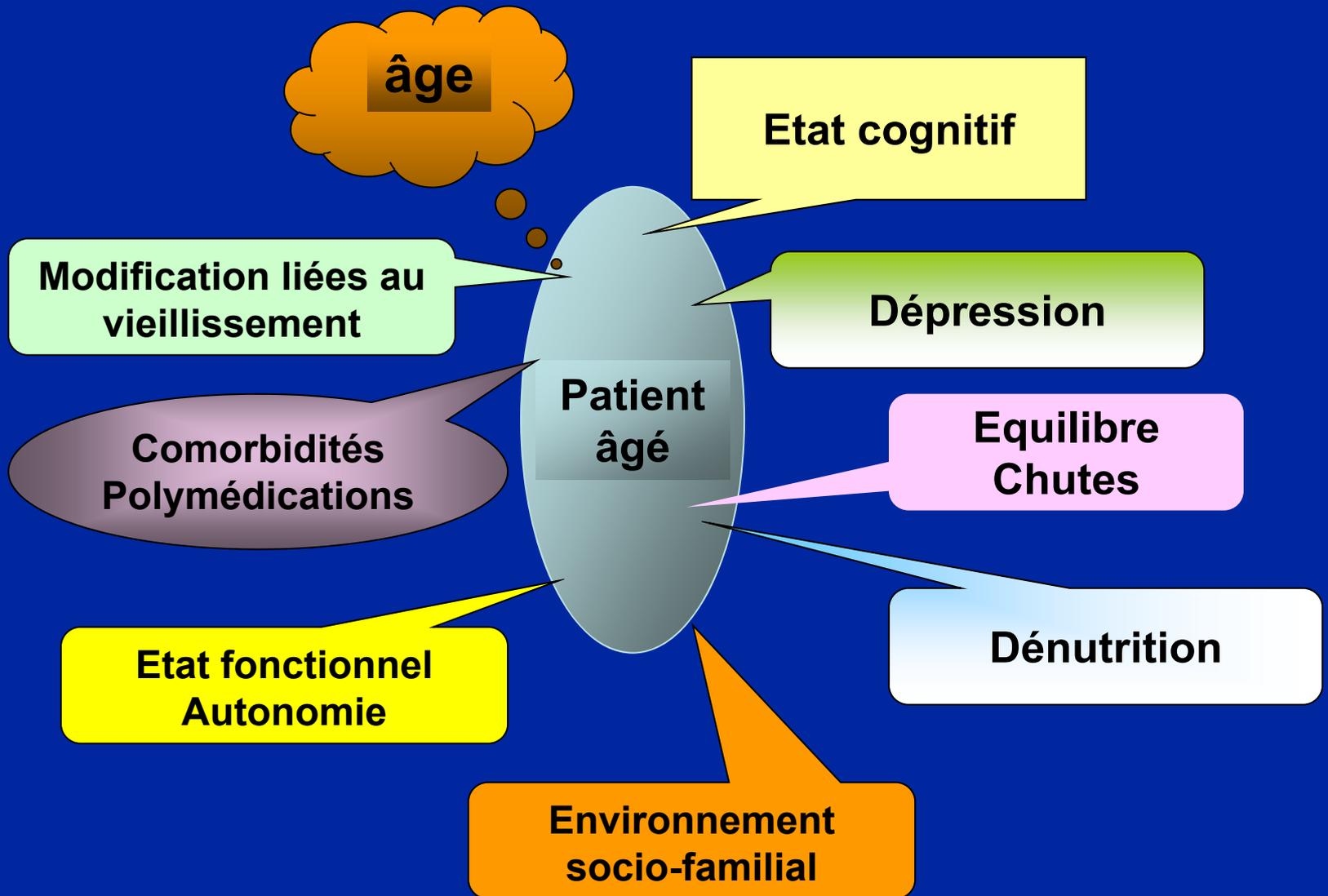
### Groupe 2 : Intermédiaires

### Groupe 3 : Fragilisés (1 critère ou +)

- Dépendant au moins 1 critère ADL
- $\geq 3$  co-morbidités significatives
- $\geq 1$  syndrome gériatrique (démence, chutes, incontinence)

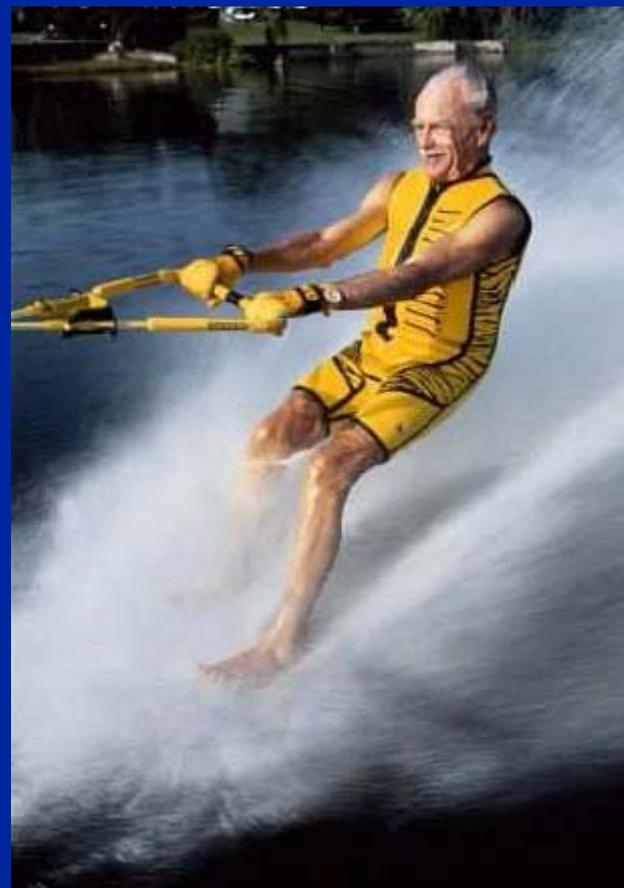
Espérance de vie moyenne (années)		
Age	Harmonieux	Fragilisés
70	19,6	8,1
75	15,6	6
80	11,9	4
85	8,8	2,6
90	6,8	1,8

# Complexité des sujets âgés



# Hétérogénéité de la population âgée et espérance de vie individuelle

**Parfois évidente : le recours à l'EGA n'est pas utile**



# Evaluation g erontologique globale

<b>Paramètre évalué</b>	<b>Eléments d'évaluation</b>
<b>Comorbidité</b>	<b>Echelle de Charlson Echelle CIRS-G</b>
<b>Autonomie fonctionnelle</b>	<b>Performance status ADL, IADL</b>
<b>Marche et équilibre</b>	<b>Appui monopodal Get up and go test chronométré</b>
<b>Dépression</b>	<b>Echelle de dépression gériatrique</b>
<b>Troubles cognitifs</b>	<b>Epreuve de mémoire 5 mots Mini Mental Status de Folstein Consultation spécialisée</b>
<b>Etat Nutritionnel</b>	<b>Mini Nutritional Assessment (MNA)</b>
<b>Conditions socio-familiales</b>	<b>Soutien familial Aides au domicile Conditions de vie, ressources financières</b>

# **Objectifs évaluation gériatologique au niveau individuel**

**Meilleure adéquation patient / traitement**

**Améliorer tolérance / compliance / qualité de vie**

**Modifications du protocole thérapeutique**

**Adaptation de doses**

**Interventions \* traitement des comorbidités**

**\* dépistage et exploration de troubles cognitifs**

**\* prise en charge de la dénutrition**

**\* traitement anti-dépresseur**

**\* mise en place d'aides pour prévenir les  
hospitalisations pour perte d'autonomie ...**

# Cas Clinique

## Question 6 (réponse en rouge)

- **Chez ce patient avec des comorbidités associées et sans del (17p), proposez-vous un traitement et si oui quel est le traitement que vous conseillez (2011) ?**
  - Absence de traitement
  - Chloraminophène
  - Rituximab + chloraminophène
  - Rituximab + fludarabine
  - Fludarabine Cyclophosphamide
  - Fludarabine Cyclophosphamide à doses adaptées
  - Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab
  - Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab à doses adaptées
  - Bendamustine
  - **R+ Bendamustine**
  - Autres

# Options

> 65-70 ans

- FC →
- FCR →
- RChI →
- FR →
- Benda →
- R-Benda →

ORR	CR	PFS
58%	13%	20 mo
69.9%	24.4%	30 mo
82 %	9%	24 mo
91 %	33%	42 mo
68 %	31%	22 mo
91 %	33%	18 mo
		76 %

*Roback JCO 2010*

*Hillmen P, et al.,  
ASH 2010*

*Woyach J, et al.,  
JCO 2011*

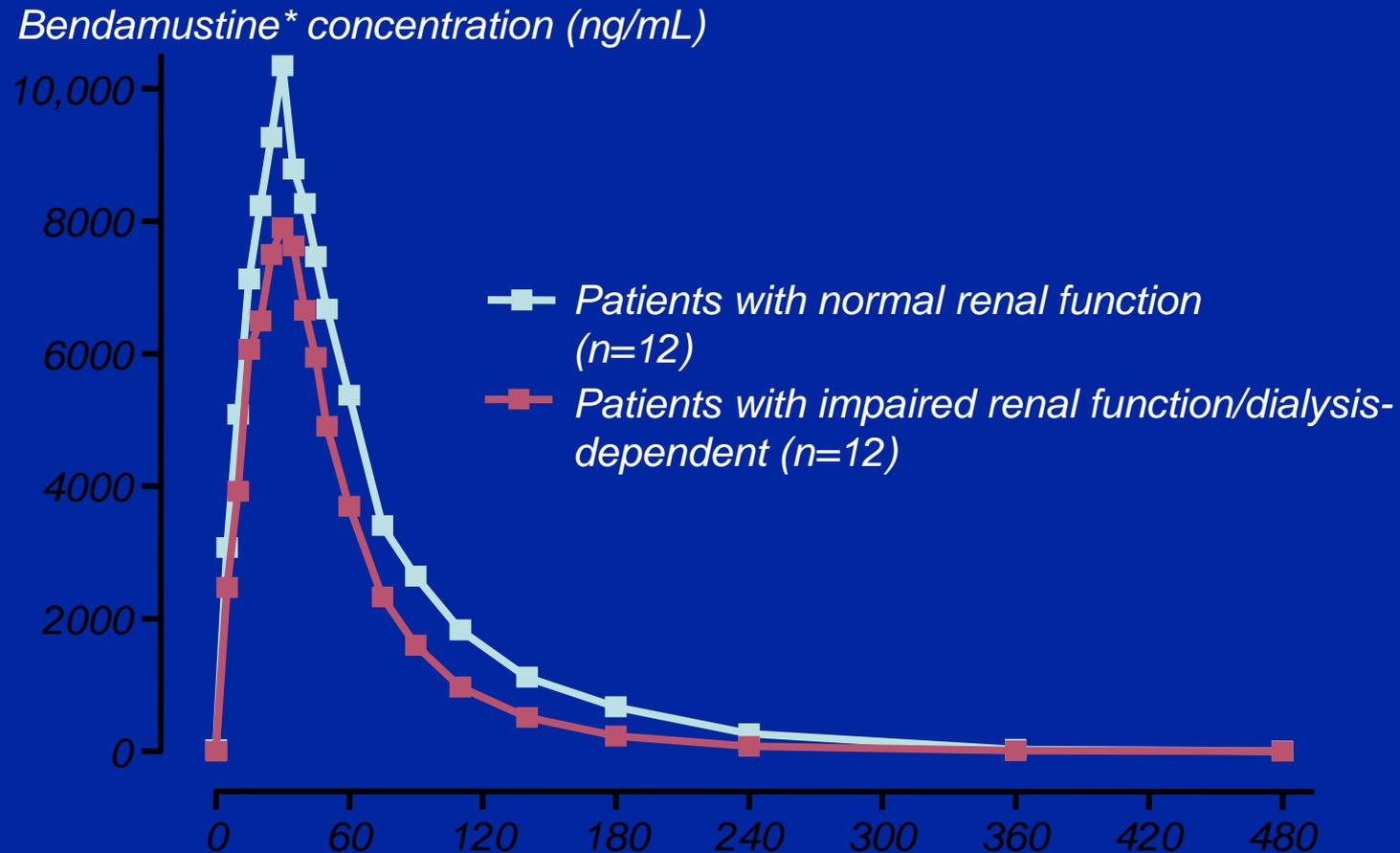
*Knauf U, et al.,  
JCO 2009*

*Fischer K, et al.,  
ASH 2010, JCO  
2011*

# Rituximab-Bendamustine

- *Fischer et al, J Clin Oncol 2011 :*
  - R-Benda dans les LLC (78 pts) rechute ou réfractaires (22 pts) dont 14 del(17)p
  - Benda : 70 mg/m<sup>2</sup> J1+2 – R : 375/500 mg/m<sup>2</sup>
  - ORR : 59 %; CR : 9 %; PR : 47 %; nPR : 2,6 %
  - ORR : 45 % chez F-refrac, 60,5% F-sens
  - Mediane EFS : 14,7 mois avec follow up de 2 ans
  - Infection gr3,4 : 12,8 %

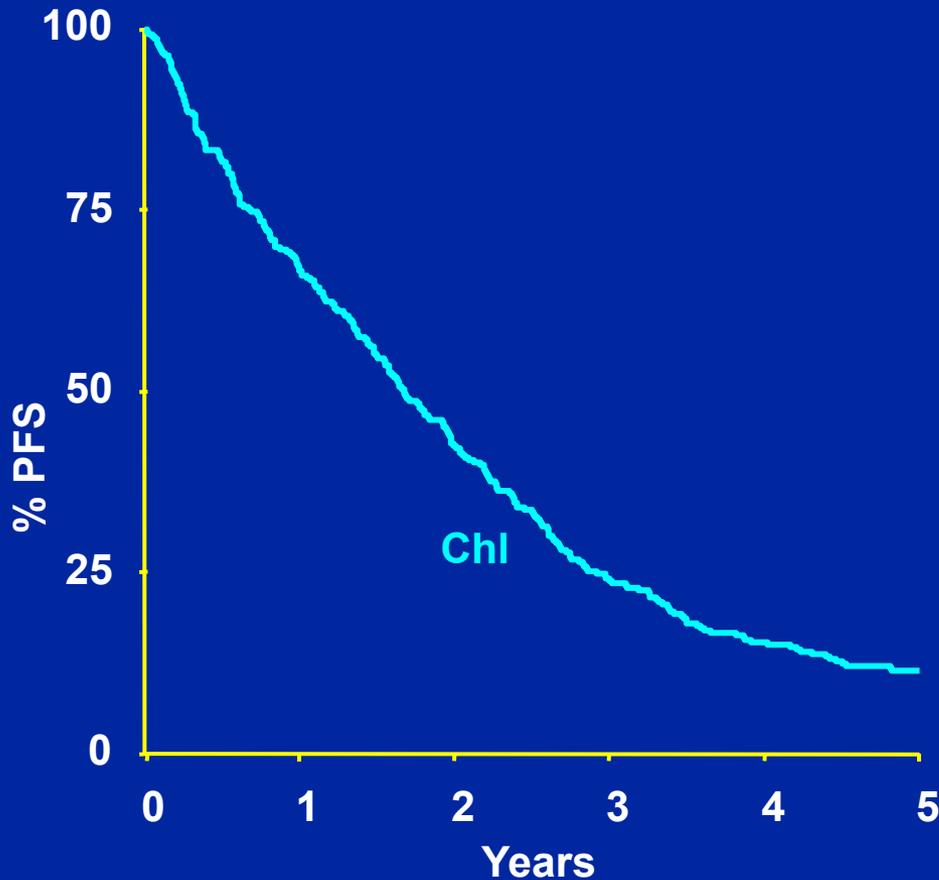
# Phase I study in patients with MM and renal disease: bendamustine pharmacokinetics



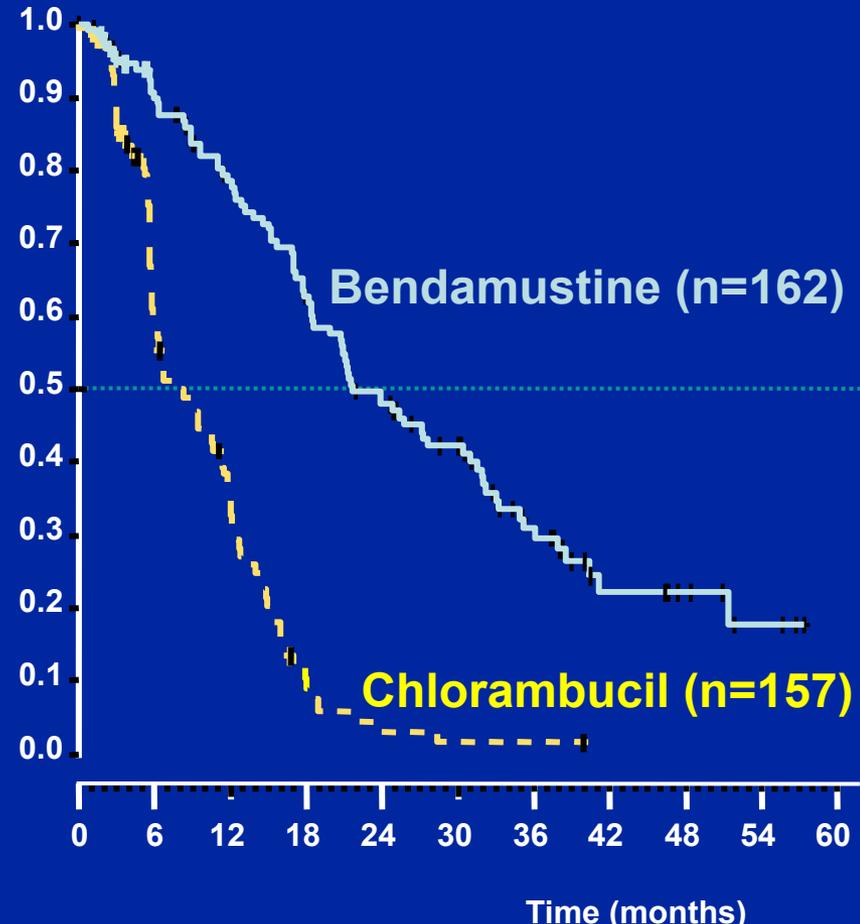
\* Each patient received 120mg/m<sup>2</sup> d1+2 q4w

Preiss R et al. Hematology J;2003:4(Suppl 1):Abs 394 and associated poster

# Relative PFS for chlorambucil and bendamustine



**LRF CLL4 Trial**



**European Phase III Trial**

Catovsky D, et al. Lancet 2007;370(9583):230-9

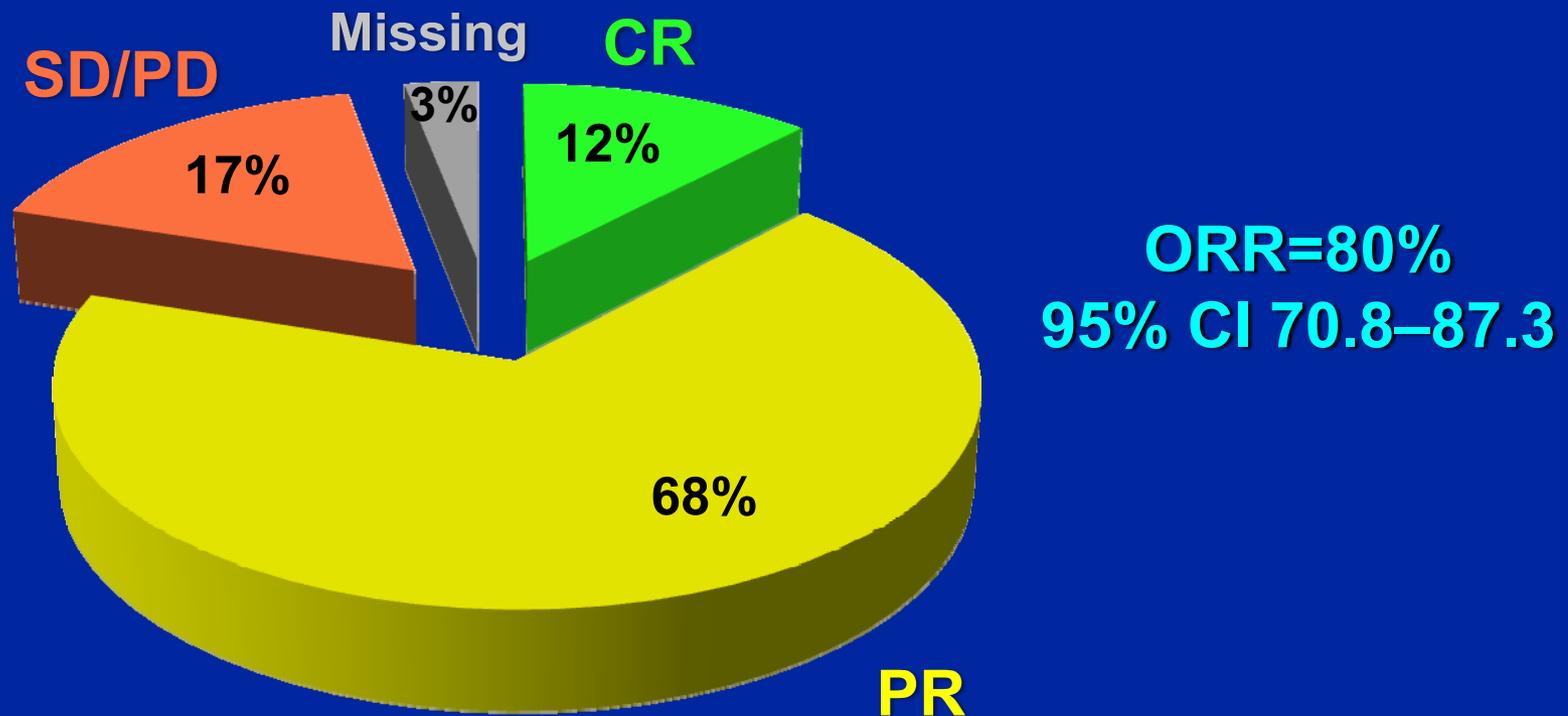
Knauf W et al. J Clin Oncol 2009;27:4378-84

# Immunochemiothérapies >70 ans

	FR Byrd	FCR Keating	R-CLB CLL208	FCR Lite Foon	PCR Kay	Alemtuzumab Lundin	HDMR Castro
patients	<b>24</b>	<b>31</b>	<b>&lt;50</b>	<b>7</b>	<b>18</b>	<b>20&gt;65ans</b>	<b>8</b>
ORR/CR %	<b>83/51</b>	<b>87/48</b>	<b>82/9</b>	<b>100/57</b>	<b>83/39</b>	<b>90/20</b>	<b>100/38</b>
Toxicités							
Neutropénies	NR	75%	40%	42,8%	56%	NR	NR
Infections	NR	11%	36%	NR	6%	NR	NR
PFS médiane	<b>42<sup>?</sup> mois</b> <b>m</b>	<b>72% à 6 ans</b>	<b>24</b>	<b>NR</b>	<b>32</b>	<b>NR</b>	<b>40mo si RC</b>
OS médiane	? m85mo	m48 mois	NR	NR	NR	NR	NR

Peu d'effectifs, clairance créatinine > 60ml/mn, CIRS-G ≤ 6

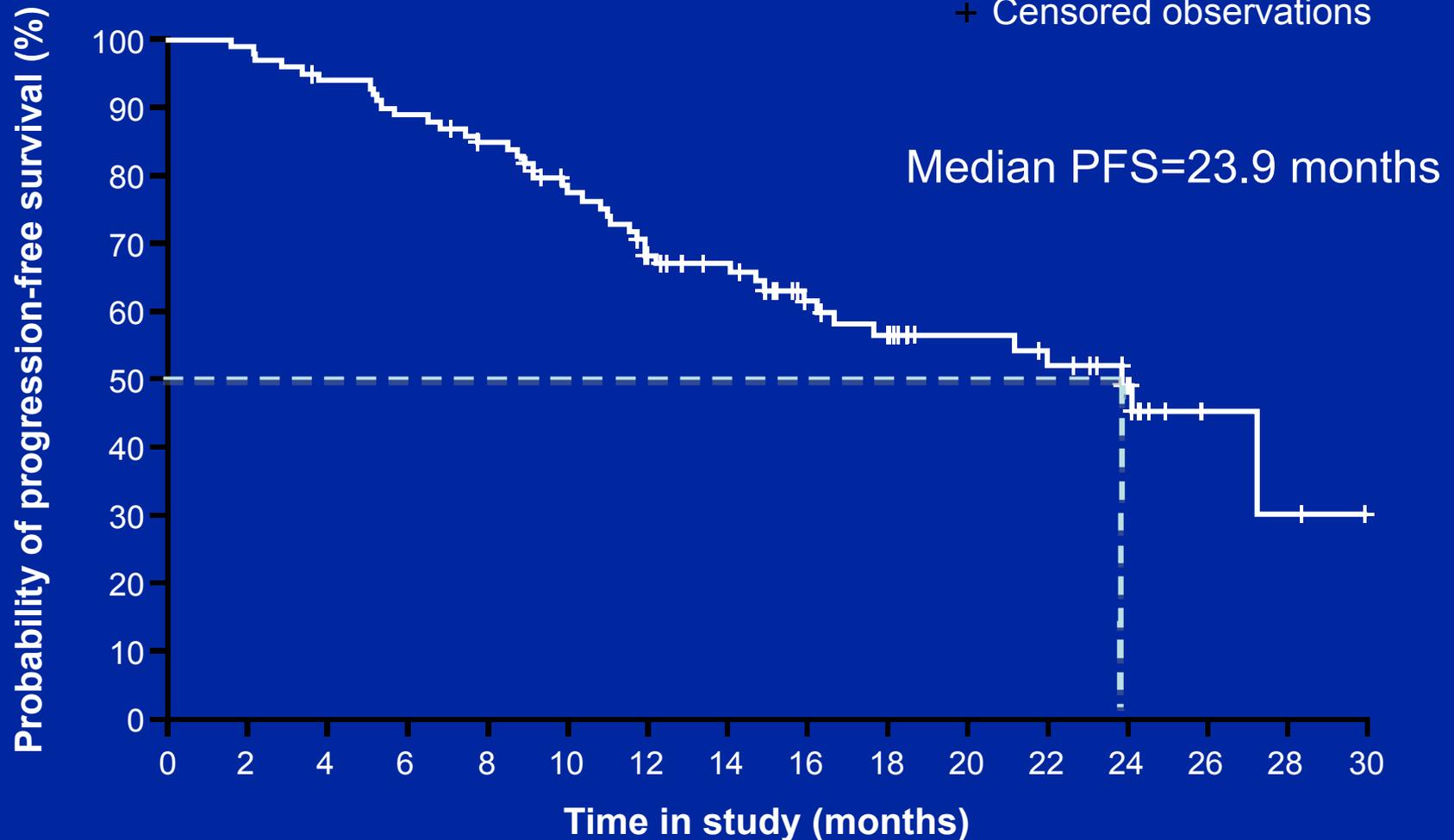
# CLL208: Response rates R-chlorambucil



No patients had an MRD negative remission

# Progression-free survival: R-chlorambucil in CLL208

+ Censored observations

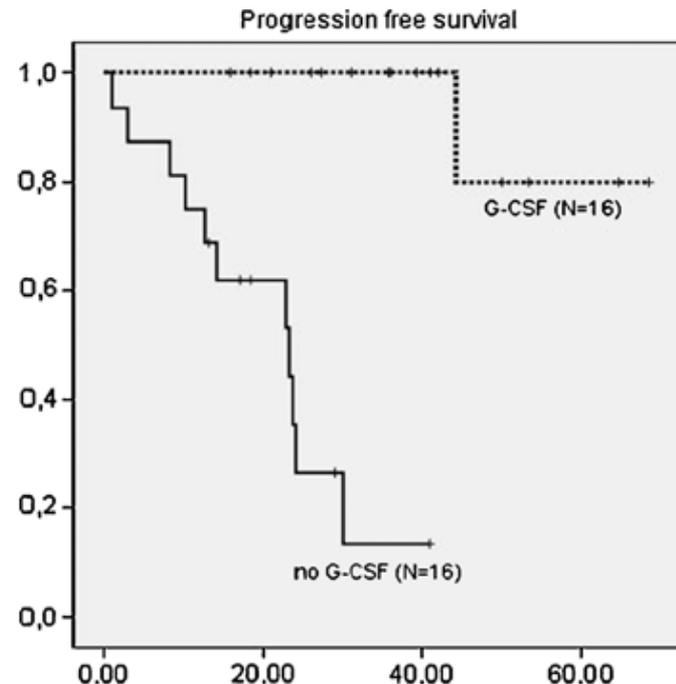


# Évolution

- BR mensuel :
  - PEG-GCSF prophylaxie primaire,
- 4<sup>e</sup> cycle : Hb=10, EPO recombinante
- Évaluation 4<sup>e</sup> cycle : RC clinique, bio, TDM TAP normal
- 5<sup>e</sup> cycle mai 2011 : Hb=9,8, plaquettes=80000, GB=3380 (2460PN/300Lc) : pancytopenie à 1 mois, stop BR
- 2 mois après J1 C5 : Hb=9,8, plaquettes=134000, GB=2160/PN=600

# Faire un G-CSF avec une immunochimiothérapie ?

	<i>RF</i>	<i>RPC</i>	<i>RFCM</i>	<i>RFC US</i>	<i>RFC CLL8</i>	<i>R-Benda</i>
<i>Nombre pts</i>	<b>51</b>	<b>64</b>	<b>67</b>	<b>224</b>	<b>404</b>	
<i>% grade 3-4</i>						
<b>neutropénie</b>	76	41	13	? (52)	34	6.5
<b>thrombopénie</b>	20	21	2	? (4)	7	6.5
<b>infection</b>	23	10	5	? (12.5)	25	5.3
<b>Réduction dose</b>	NR	39	9	16	47	NR
<b>G-CSF</b>	-	+	+	+/-	-	-



# Impact du G-CSF sur toxicité?

<b>% neutropenia grade 3-4 at cycle</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>	<b>C5</b>	<b>C6</b>
No prophylaxis (n=47)	19	26.6	41	31.8	42	36
Primary prophylaxis (n=32)	12.5	16.1	16.1	18.5	17.4	21.4
<i>bilateral P=</i>	<i>0.44</i>	<i>0.27</i>	<b><i>0.02</i></b>	<i>0.19</i>	<b><i>0.02</i></b>	<i>0.16</i>

<b>% cycle avec tox grade 3-4</b>	<b>No G</b>	<b>G</b>	<b>Bilateral P=</b>
0	<b>29.8</b>	<b>62.5</b>	0.05
1	<b>29.8</b>	<b>12.5</b>	0.07
2	<b>12.8</b>	<b>12.5</b>	ns
3	<b>10.6</b>	<b>9.4</b>	ns
4	<b>6.4</b>	<b>0</b>	ns
5	<b>8.5</b>	<b>3.1</b>	ns
6	<b>2.1</b>	<b>0</b>	ns

<b>Nombre pts % grade 3-4</b>	<b>Fever w/o neutropenia</b>	<b>Febrile neutropenia</b>	<b>Fever</b>
No prophylaxis	27.5	21.2	36.2
Prophylaxis	6.7	6.25	12.5
<b>Bilateral P=</b>	<b>0.026</b>	<b>0.07</b>	<b>0.02</b>

**% Hospitalisation pour fièvre : 7,7 vs 3,2 %**

# Les messages

- Viser le traitement optimal en termes de réponse
- Choix thérapeutique en fonction des co-morbidités et surtout de la clairance
- Coopération hémato/gériatre
- Nécessité d'outils simples pour dépister les patients à adresser au gériatre
- FCR faisable même chez les sujets âgés ou avec une fonction rénale altérée si adaptation de doses
- Éléments en faveur effet-dose intensité plaide en faveur G-CSF prophylactique

# Fitness status and treatment selection in front-line CLL

MRD-/OS

Durable remission

Symptom control/  
palliation

FC R

*FCR-lite?*

*CVP-R?*

*CHOP-R?*

*B (R)?*

*Clb-R?*

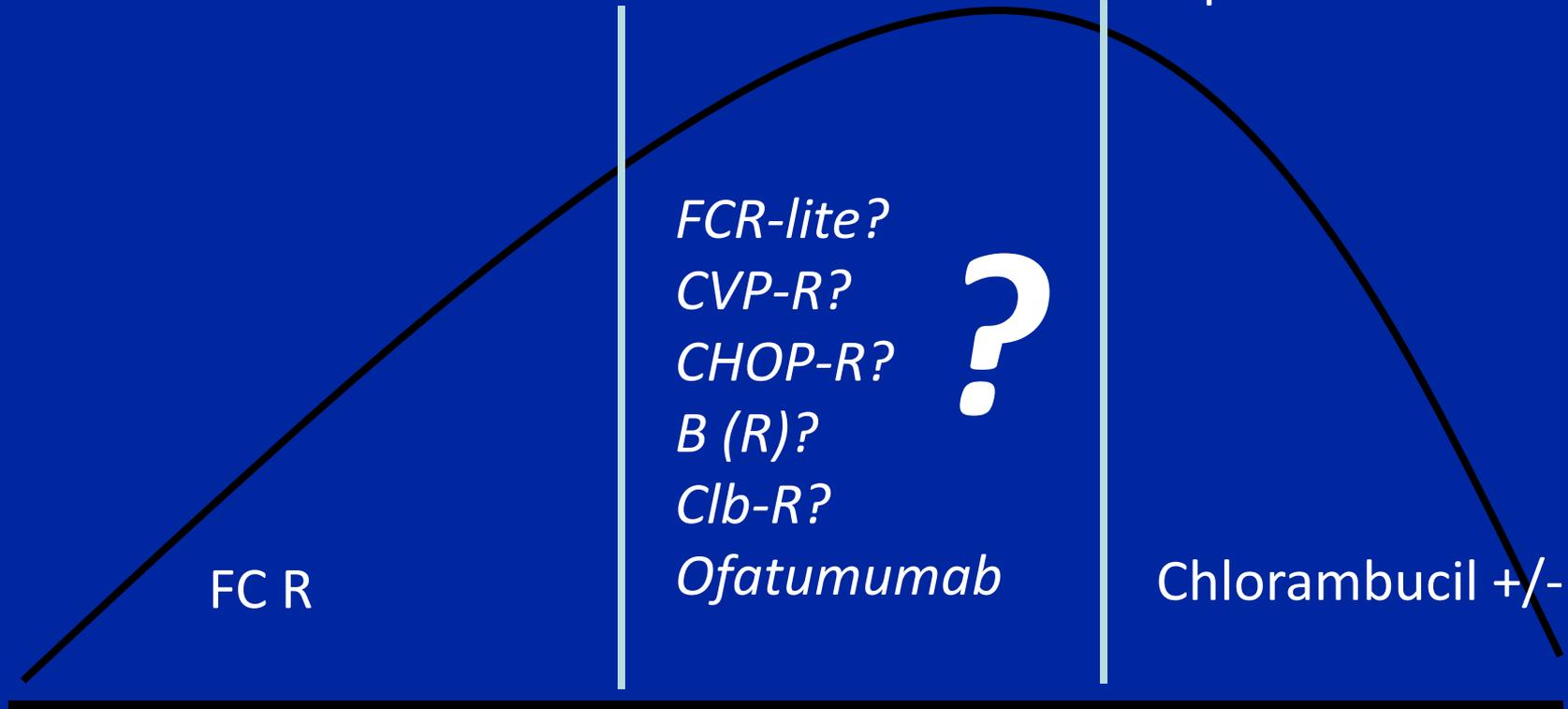
*Ofatumumab*

?

Chlorambucil +/- R

Very fit

Very unfit

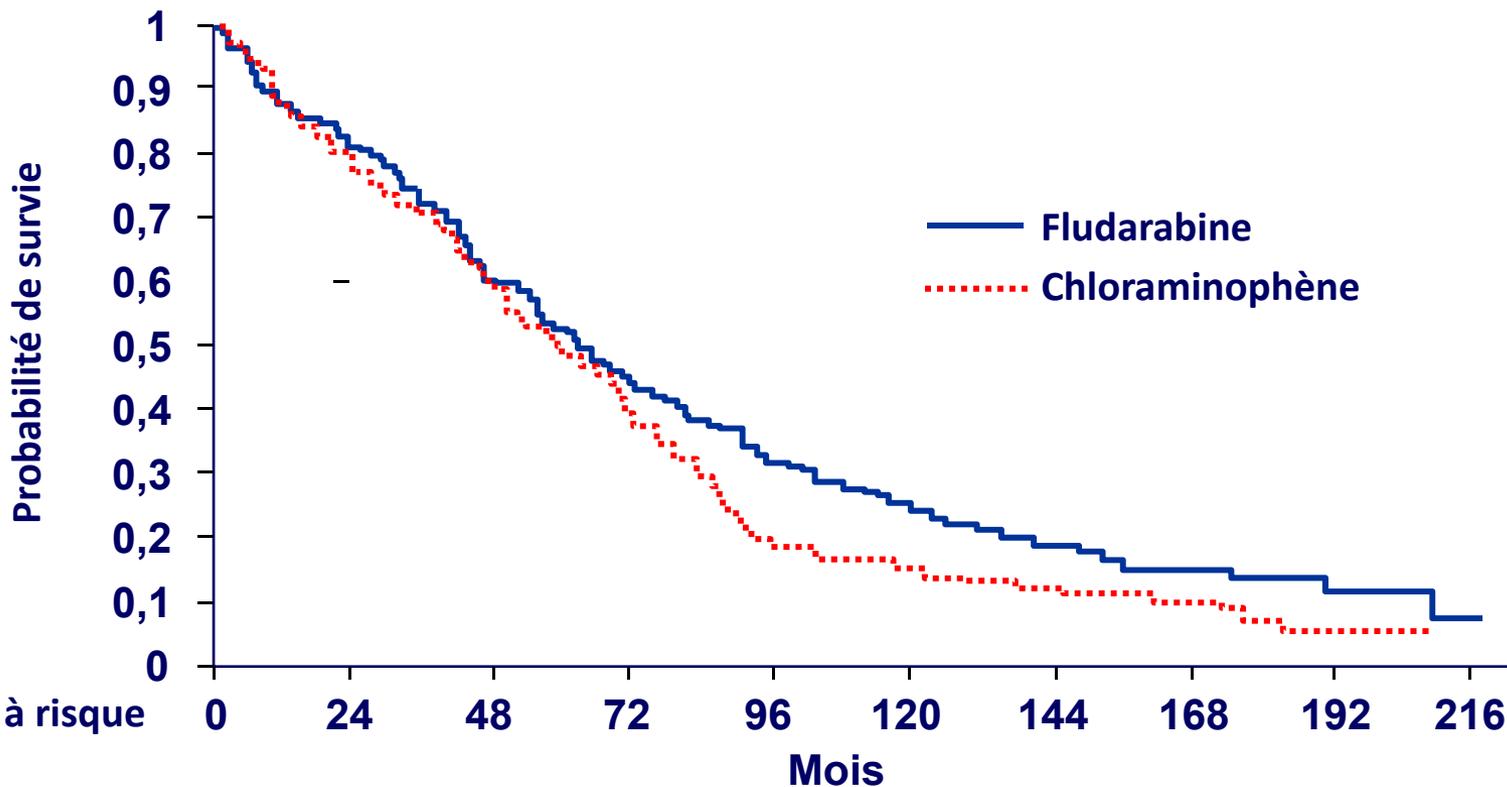


# Ongoing CLL studies in the unfit and/or elderly

Study	Phase	Previous therapy	Treatment	Recruitment
MaBLe (Roche)	IIIb	No and yes	Chlorambucil-R Bendamustine-R	Ongoing
CLL-11 (Roche)	III	No	Chlorambucil Chlorambucil-R Chlorambucil-GA101	Ongoing
Complement-1 (GSK)	III	No	Chlorambucil Chlorambucil-O	Ongoing
RIAltO (GSK)	III	No	Chlorambucil-O Bendamustine-O	Planned
Origin (Celgene)	III	No	Chlorambucil Lenalidomide	Ongoing
GOELAMS and FCGCLL/WM	III	No	FCR +/- R maintenance	Ongoing
GOELAMS and FCGCLL/WM	II	No	Chlorambucil Fludarabine+ cyclophosphamide lite Bendamustine-O Ofatumumab Fludarabine-O	Planned

# Back-up Slides

# Probabilité de survie des patients selon le traitement : chloraminophène vs fludarabine (Rai, ASH 2009)



Patients à risque

0 24 48 72 96 120 144 168 192 216

Flu	179	145	107	76	54	39	21	14	4	0
Chlor	193	152	115	73	35	26	18	9	2	0