

# LLC EN 1<sup>ÈRE</sup> LIGNE : FIN DE LA CHIMIOTHÉRAPIE, DÉBUT DES THÉRAPIES CIBLÉES À DURÉE PERSONNALISÉE

## ESSAI FLAIR

### CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA THERAPY GUIDED BY MEASURABLE RESIDUAL DISEASE

Munir T, et Al. *New England Journal of Medicine*. 24 Janv 2024;390(4):32637.



**Tristan ROBERT-VAN HOUTTEGHEM**  
Interne en Hématologie clinique  
Hôpital Lyon Sud

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie B indolente dont le traitement reposait jusqu'à récemment sur une immunochimiothérapie. L'approfondissement des connaissances des voies cellulaires impliquées dans l'oncogenèse de la LLC, a mené à l'utilisation de thérapies ciblées : les inhibiteurs de la Bruton tyrosine kinase comme l'Ibrutinib et les inhibiteurs de Bcl-2 tels que le Venetoclax<sup>1</sup>.

L'essai FLAIR, est un essai contrôlé randomisé évaluant l'Ibrutinib, dans différentes combinaisons. Cet article rapporte la comparaison d'une immunochimiothérapie par Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab (FCR) à un traitement par Ibrutinib-Venetoclax (IV) d'une durée personnalisée, basée sur la maladie résiduelle (MRD)<sup>2</sup>.

## Méthodes de l'étude

Les patients inclus ne devaient pas avoir été traités antérieurement et devaient être aptes à recevoir une chimiothérapie par FCR. La présence d'une délétion 17p était un critère d'exclusion. Le bras standard reposait sur 6 cycles de FCR, le bras

« thérapie ciblée » associait une prise quotidienne per os d'Ibrutinib à 420 mg et de Venetoclax à 400 mg. Une mesure de la MRD en cytométrie en flux était réalisée tous les 6 mois, à partir d'un an de traitement. Après obtention d'une MRD

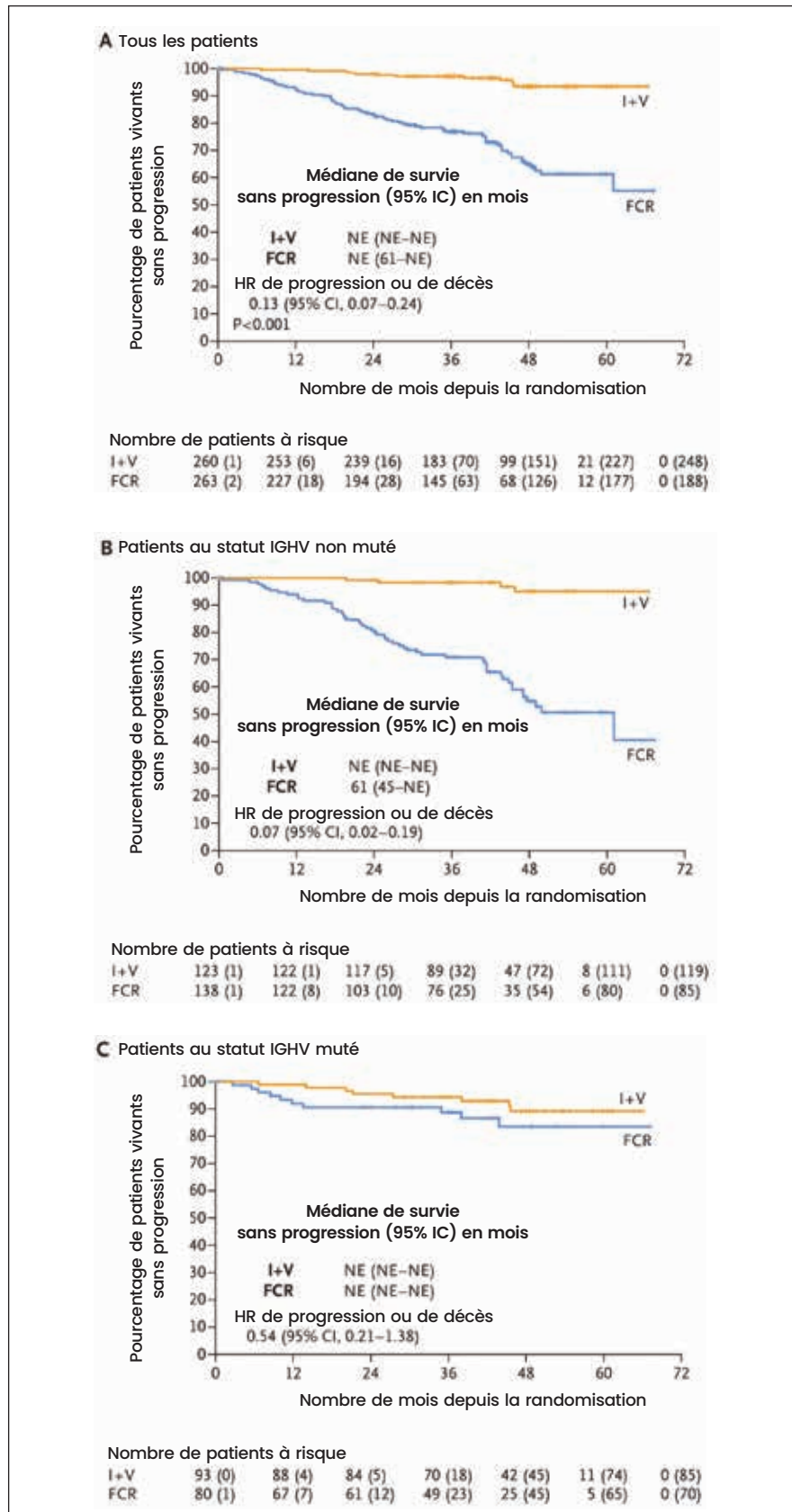
négative dans la moelle et le sang, le traitement par IV était poursuivi pour le double de temps nécessaire à l'obtention de la MRD, avec des durées de traitement entre 2 et 6 ans. Le critère de jugement principal était la survie sans progression.

## Résultats

523 patients ont été randomisés de façon équilibrée. L'âge médian est de 62 ans, 50 % des patients ont un statut IgHV non muté. Deux tiers des patients du groupe FCR ont achevé les 6 cycles de traitement et dans le groupe IV, les patients ont reçu en médiane 27 mois de traitement.

Après un suivi médian d'un peu moins de 4 ans, 12 patients (4,6 %) ont présenté une progression ou un décès dans le groupe IV, contre 75 (28,5 %) dans le groupe FCR (figure 1). Cette différence significative ( $p < 0,001$ ), se traduit par un hazard ratio à 0,13 en faveur des thérapies

ciblées. La combinaison IV apporte aussi un bénéfice en survie globale : 98 % contre 93 % de survie à 3 ans.



**Figure 1** : Survie sans progression inspiré de Munir T et al., N Engl J Med, 2024

Les analyses de sécurité ne réservent pas de surprise : les effets indésirables sont équilibrés entre les groupes, le traitement par FCR

entraîne plus de cytopénies et de troubles digestifs, tandis que l'association IV provoque la majorité des troubles cardiovasculaires et des

syndromes de lyse. Les néoplasies secondaires semblent prédominer à la suite du FCR : 5,4 pour 100 patients-années contre 2,6.

## Conclusions et discussion

Cet essai montre la supériorité du traitement par Ibrutinib-Venetoclax sur l'association Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab.

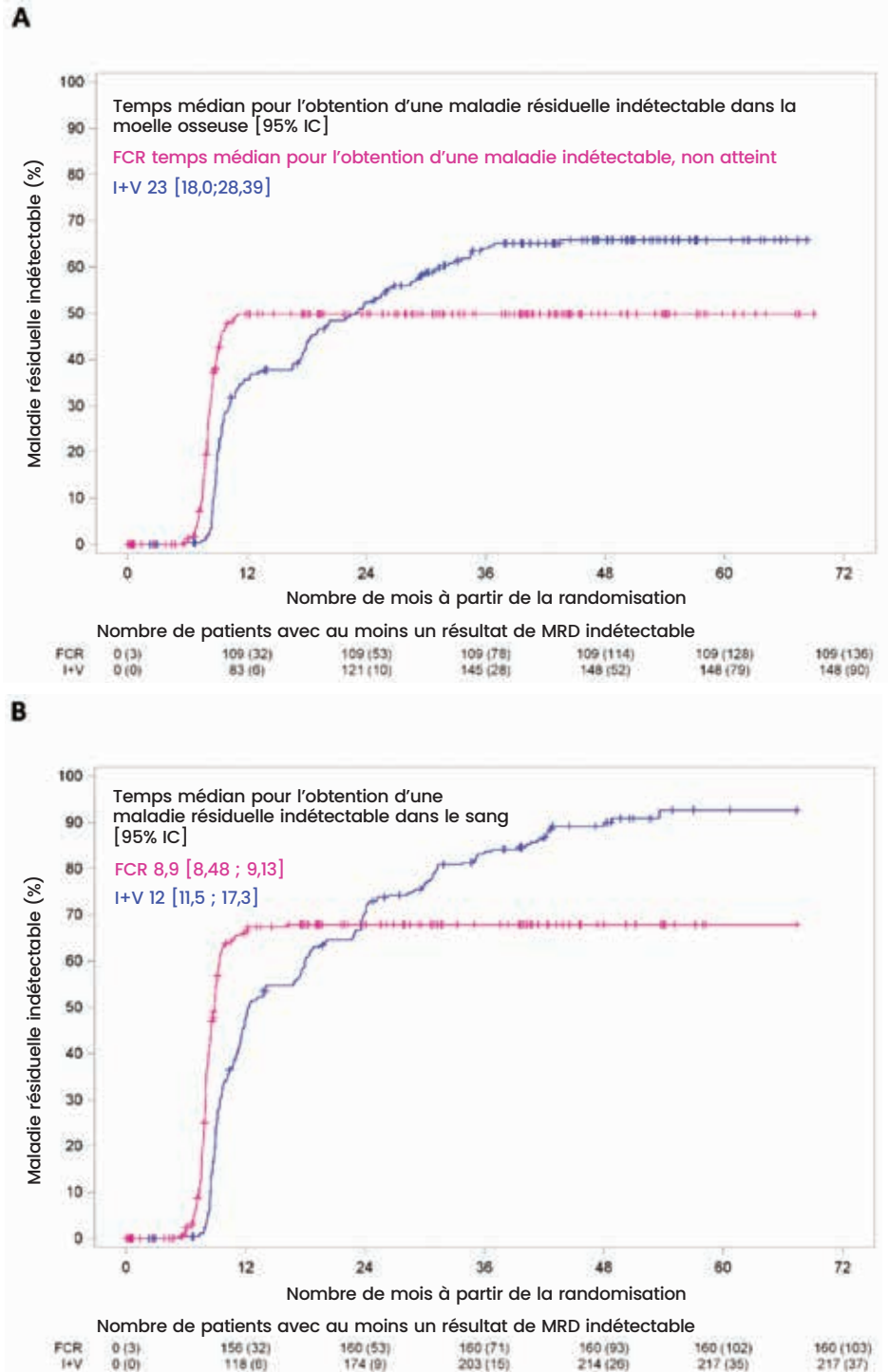
Par la négativation de la MRD, 29 % des patients ont pu arrêter les thérapies ciblées à 2 ans, et 58 % à 3 ans (Figure 2).

À la suite de l'essai CAPTIVATE3, la combinaison IV a acquis une AMM pour une durée fixe de 15 mois. Or, dans l'essai FLAIR, le nombre de patient avec une MRD négative augmente régulièrement pendant le traitement par IV : 47 % à 1 an, 70 % à 2 ans et 92 % à 5 ans. Cela suggère qu'un nombre important de patient bénéficie d'un traitement prolongé.

Une autre option de traitement de la LLC en première ligne est un iBTK en continu. Se pose alors la question de la tolérance, et de la survenue de résistance. Dans l'essai FLAIR, 5 patients ayant arrêté les thérapies ciblées avec une MRD indétectable, ont repris un traitement par IV et n'ont pas présenté de progression par la suite. L'efficacité des molécules semble conservée chez ces patients « exposés non-réfractaires », mais la survenue de mutations de résistance sera à suivre de près.

La supériorité de l'association IV sur FCR est homogène entre les différents sous-groupes de l'essai, à l'exception du groupe IgHV muté, facteur connu de chimio-sensibilité. Par ailleurs, l'exclusion des patients avec mutation de TP53 ou délétion 17p laisse la question en suspens dans cette population.

Cet essai ouvre la porte à un nouveau schéma de traitement par Ibrutinib-Venetoclax, basé sur la MRD pour la LLC en première ligne, et fait une nouvelle fois reculer la chimiothérapie dans la prise en charge de cette hémopathie.



**Figure 2 :** Temps jusqu'à la survenue d'une MRD indétectable dans la moelle osseuse (A) et dans le sang périphérique (B), inspiré de Munir T et al., N Engl J Med, 2024.

## Références

- Lu P, et al. Ibrutinib and venetoclax target distinct subpopulations of CLL cells: implication for residual disease eradication. *Blood Cancer J.* 2021;11(2):39.
- Munir T, et al. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *New England Journal of Medicine.* 24 janv 2024;390(4):32637.
- Tam CS, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood.* 2022;139(22):327889.