



## Nouvelle AMM : duvelisib – LLC et lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire

Léa Fornero, Sylvain Lamure

### ► To cite this version:

Léa Fornero, Sylvain Lamure. Nouvelle AMM : duvelisib – LLC et lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire. Bulletin du Cancer, 2021, 108 (10), pp.906-907. 10.1016/j.bulcan.2021.06.010 . hal-03791143

**HAL Id: hal-03791143**

**<https://hal.science/hal-03791143>**

Submitted on 29 Sep 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Bulletin du Cancer

## Nouvelle AMM: duvelisib - LLC et lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire --Projet de manuscrit--

|                       |                                                                                          |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Numéro du manuscrit:  |                                                                                          |
| Type d'article:       | Actualités AMM                                                                           |
| Section/Catégorie:    | Numéro courant / Regular issue                                                           |
| Mots-clés:            | duvelisib; inhibiteur de PI3 kinase; lymphome folliculaire; leucémie lymphoïde chronique |
| Auteur correspondant: | Sylvain Lamure<br>Montpellier, FRANCE                                                    |
| Premier auteur:       | Léa Fornero                                                                              |
| Ordre des auteurs:    | Léa Fornero<br>Sylvain Lamure                                                            |
| Évaluateurs suggérés: |                                                                                          |

## Nouvelle AMM : duvelisib - leucémie lymphoïde chronique et lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire après deux lignes de traitement

### New European approval: duvelisib - relapsed / refractory chronic lymphocytic leukemia and follicular lymphoma after two therapeutic lines

Le duvelisib est un inhibiteur de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) comme l'idelalisib et le copansilib. L'idelalisib est indiqué en France pour le traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) avec délétion 17p ou mutation *TP53* et du lymphome folliculaire réfractaire à au moins deux lignes de traitement. Le copanlisib, est quant à lui utilisé aux États-Unis pour le traitement du lymphome folliculaire. Les PI3K sont des enzymes impliquées notamment dans la croissance, la prolifération et la survie cellulaire ; elles sont centrales pour la lymphoprolifération B, et dans la polarisation des cellules de l'environnement tumoral vers un phénotype pro-tumoral. Le duvelisib cible deux des quatre isoformes de la sous-unité catalytique de la PI3K, à savoir les isoformes  $\gamma$  et  $\delta$  essentiellement exprimées dans les cellules hématopoïétiques. L'inhibition de l'isoforme  $\delta$  bloque la prolifération et la survie des cellules B malignes tandis que l'inhibition de l'isoforme  $\gamma$  empêche le recrutement et la polarisation des cellules T et des macrophages en cellules pro-tumorales. Cette double inhibition permet donc d'agir à la fois sur la prolifération tumorale et sur le microenvironnement tumoral. Cette molécule a reçu l'approbation de la FDA en 2018 pour son utilisation dans la LLC ou le lymphome lymphocytaire (LL) et le lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire (R/R) après au moins deux lignes thérapeutiques. Elle vient de recevoir une AMM européenne dans les mêmes indications.

#### Quelles sont les données dans la LLC en rechute ou réfractaire ?

Les études cliniques du duvelisib ont commencées en 2018 avec un essai multicentrique de phase I conduit aux États-Unis évaluant le duvelisib en monothérapie chez les patients atteints de LLC R/R (2). La dose maximale tolérée a été établie à 75mg x2/j et la dose d'efficacité maximale à 25 mg x2/j. L'essai de phase III DUO a été réalisé dans la foulée. Cette étude multicentrique randomisée comparait le duvelisib à l'ofatumumab qui est un anticorps monoclonal IgG1 K anti-CD20 totalement humanisé. Il incluait 319 patients (160 patients dans chaque bras) présentant une LLC ou un LL en rechute ou réfractaire après au moins une ligne et présentant des critères de traitement selon l'IWCLL. Les patients ont reçu en médiane 2 lignes de traitement. L'objectif principal a été atteint : une amélioration significative de la survie sans progression (SSP) a été constatée dans le bras expérimental par rapport au bras standard (13,3 mois vs 9,9 mois, HR= 0,52,  $p < 0,0001$ ). Avec un suivi médian de 22,4 mois, la survie médiane n'a pas été atteinte (86% à un an). Cette différence a également été retrouvée dans le sous-groupe des patients présentant une délétion 17p ou une mutation *TP53* (un tiers des patients de l'étude) avec des résultats globalement équivalents que ce soit dans le bras expérimental ou dans le bras contrôle.

Cependant, il est important de souligner que l'efficacité de l'ofatumumab (bras contrôle) semble faible dans cet essai et n'est pas utilisé couramment en Europe. De plus, les patients ayant reçu préalablement des inhibiteurs de BTK ou de BCL2 ont été exclus de l'essai alors que ces traitements sont aujourd'hui incontournables en 1ère et 2ème ligne. Ceci rend difficile toute extrapolation aux patients actuellement traités. Les réponses étaient très

majoritairement des réponses partielles avec uniquement 2 réponses complètes dans le bras duvelisib. La toxicité était par ailleurs assez importante : 35% d'arrêt de traitements étaient dus aux effets secondaires (contre 4% dans le bras ofatumumab). En effet, 95% des patients ont présentés au moins un effet secondaire (tout grade confondu), 87% un effet secondaire sévère (grade III ou IV) et 12% sont décédés à la suite d'une toxicité. Leur profil était très proche de celui de l'idelalisib : myélotoxicité (jusqu'à 30% de neutropénie de grade III ou plus), diarrhées (15% de grade III ou plus), infections (15% de pneumopathies) et manifestations dysimmunes (dont 12% de colites). Ces dernières ont été majoritairement corticosensibles et non fatales.

### Quelles sont les données dans le lymphome folliculaire en rechute ou réfractaire ?

L'étude DYNAMO (4) est un essai de phase II évaluant le duvelisib en monothérapie dans des lymphome B non hodgkinien indolents (lymphome lymphocytaire, lymphome de la zone marginale et lymphome folliculaire) en rechute ou réfractaire après 2 lignes thérapeutiques. Il incluait 180 patients dont 82 atteints d'un lymphome folliculaire (64% des patients de l'étude). La demande d'AMM concerne ce sous-groupe. Tous les patients de ce sous-groupe présentaient une maladie particulièrement grave : résistante au rituximab (absence de réponse ou progression dans les six mois suivant la fin du traitement) et à la chimiothérapie par anthracycline ou analogue des purines, ou encore à la radiothérapie combinée au rituximab. L'objectif primaire portait sur le taux de réponse global qui était de 42% pour ce groupe. Les réponses partielles étaient là encore majoritaires (1 seule réponse complète observée). Avec un suivi médian de 32 mois, la SSP et la survie globale médianes étaient de 9,5 et 28,9 mois respectivement (non détaillées par groupe histologique). Comme décrites précédemment, les toxicités n'étaient pas négligeables : 99% des patients présentaient au moins un effet secondaire, 88% un effet secondaire sévère et un quart des patients (tous groupes confondus) ont arrêté leur traitement à cause des toxicités. Dans le détail, celles-ci étaient comparables à l'étude DUO, dominées par les infections et les complications dysimmunes. 13% de décès ont été rapportés, dont 4% d'origine toxique.

En conclusion, le duvelisib a une activité clinique intéressante, mais un profil de tolérance difficile. Tout comme l'idelalisib, il présente un intérêt pour les patients atteints d'un lymphome folliculaire résistant ou réfractaire, progressant en cours de traitement d'induction ou d'entretien par le rituximab et qui sont particulièrement difficiles à traiter. Il pourrait également être utilisé comme "bridge" vers des thérapies par cellules CAR-T. Sa place dans l'arsenal thérapeutique contre la LLC semble moins claire, étant donné l'absence de données chez les patients ayant déjà reçu des inhibiteurs de BTK ou de BCL2. Il pourrait être utilisé en cas de contre-indication à ces derniers. Des essais sont actuellement conduits pour tester l'efficacité de combinaisons thérapeutiques, avec le venetoclax par exemple, dont nous attendons les résultats avec impatience (5).

#### Mots clefs :

duvelisib  
inhibiteur de PI3 kinase  
lymphome folliculaire  
leucémie lymphoïde chronique

#### Références :

1. The Role of PI3K Inhibition in Lymphoid Malignancies Gottfried von Keudell & Alison J. Moskowitz Current Hematologic Malignancy Reports volume 14, pages405–413(2019)
2. O'Brien S, Patel M, Kahl BS, et al. Duvelisib, an oral dual PI3K-d,g inhibitor, shows clinical and pharmacodynamic activity in chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma in a phase 1 study. Am J Hematol. 2018;93(11):1318-1326.
3. Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. Blood. 2018; 132(23):2446-2455.
4. Flinn IW, Miller CB, Ardeschna KM, et al. DYNAMO: a phase II study of duvelisib (IPI- 145) in patients with refractory indolent non- Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2019; 37(11):912-922.
5. Patel K, Danilov V A , Pagel J M. Duvelisib for CLL/SLL and follicular non-Hodgkin lymphoma. Blood. 2019 Nov 7;134(19):1573-1577