



DRCI – CHU de Rennes

## ETUDE LGL

Etude prospective multicentrique de phase II, contrôlée, randomisée sur groupes parallèles comparant l'efficacité de deux traitements (méthotrexate, cyclophosphamide) dans les leucémies à grands lymphocytes à grains.

Promoteur : CHU de Rennes

Investigateur coordinateur : Pr Thierry Lamy

Co-investigateurs: Dr Loic Ysaebert – Dr Luc Fornecker

Services Co-investigateurs du PHRC

- Médecine interne CHU de Nantes
- Hématologie CHU de Toulouse/Lille/La Pitié/Clermont-Ferrand/IPC Marseille



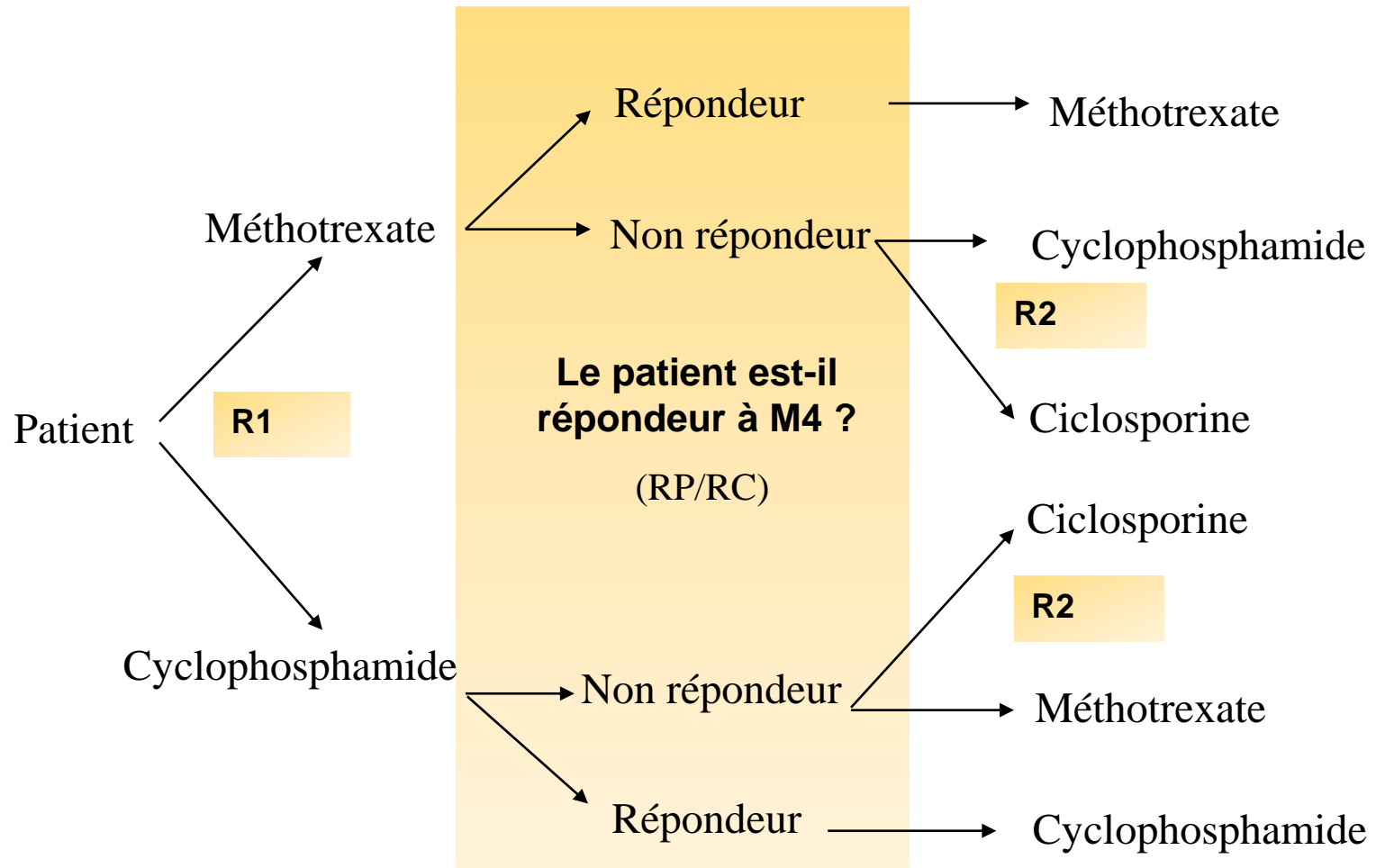
# Objectifs de l'étude

## ***Objectif principal:***

Comparer de façon prospective le méthotrexate et le cyclophosphamide en 1<sup>ère</sup> ligne chez des patients présentant une leucémie LGL à cellules T/NK éligibles à un traitement

## ***Objectifs secondaires:***

1. Evaluer le % de patients réfractaires au méthotrexate ou au cyclophosphamide répondant à une seconde ligne de traitement.
2. Explorer, en cas de non-réponse au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne, l'efficacité de la ciclosporine A, la comparaison étant réalisée avec le traitement non-administré en 1<sup>ère</sup> ligne.
3. Evaluer le taux de réponse selon le sous-type phénotypique de leucémie LGL





# Critères d'inclusion (1)

1. Critères communs de leucémie LGL
2. Critères spécifiques d'une leucémie T-LGL, d'une lymphocytose NK-LGL ou de leucémie chronique NK
3. Age  $\geq$  18 ans
4. Indice de performance ECOG de 0 à 2
5. Espérance de vie d'au moins un an
6. Absence de traitement spécifique de la leucémie LGL antérieur (sauf G-CSF, transfusions ou EPO).

7. Au moins une indication de traitement:
  - a) **Neutropénie sévère ou isolée** (neutrophiles  $<0,5 \times 10^9/L$ ) **et/ou neutropénie** (neutrophiles  $<1,5 \times 10^9/L$ ) compliquée d'au moins 2 épisodes infectieux antérieurs ayant requis des antibiotiques
  - b) Et/ou **anémie ayant nécessité des transfusions** d'au moins 2 culots érythrocytaires dans les 2 mois précédant l'inclusion ou **anémie symptomatique** entraînant une altération de la qualité de vie.
  - c) Et/ou **complications associées telles que des maladies systémiques** (uvéite récurrente, vascularite cutanée, polyarthrite rhumatoïde résistante aux stéroïdes et /ou aux agents immunomodulateurs (colchicine, disulone, hydrochloroquine)) **et /ou cytopénies auto-immunes** (pex érythroblastopénie, anémie hémolytique autoimmune, purpura thrombocytopénique idiopathique) et justifiant d'un traitement par méthotrexate ou cyclophosphamide.
8. Consentement éclairé écrit

## ***Critère principal:***

- ✓ Taux de réponse complète après 4 mois de traitement

## ***Critères secondaires:***

- ✓ Taux global de réponse hématologique (ORR) évalué à M4 et à M8, et M12 chez les non-répondeurs à M4.
- ✓ Taux de RC évalué à M8 et M12
- ✓ Taux de réponse partielle évaluée à M4, M8 et M12
- ✓ Taux de progression de la maladie évalué à M4, M8 et M12
- ✓ Durée de réponse chez les patients répondeurs (délai avant la rechute évalué de M4 à la fin de l'étude chez les répondeurs de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement)

# Avancement – participation des centres

75 services de soins déclarés aux instances réglementaires

59 conventions inter-établissement signées(\*)

MEP dès l'identification de patients incluables

41 centres ouverts aux inclusions

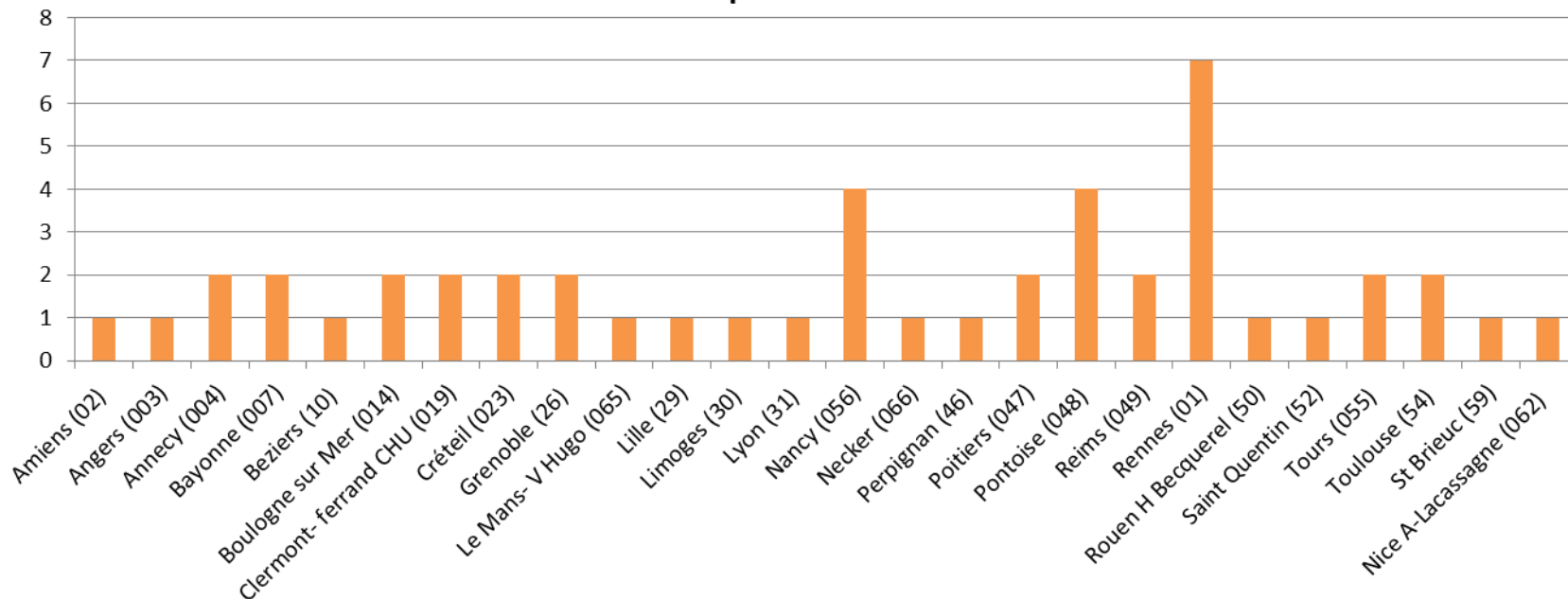
26 centres participants ayant inclus

(\*) une seule convention peut regrouper plusieurs services

# Avancement – inclusions par centre

Participation des centres le 18 mai 2016	effectif
<i>Centres déclarés aux instances réglementaires</i>	75
<i>Signature des conventions</i>	59
<i>Centres ouverts aux inclusions (MEP)</i>	41
<b>Centres ayant inclus</b>	<b>26</b>

**LGL - Inclusions par centre**





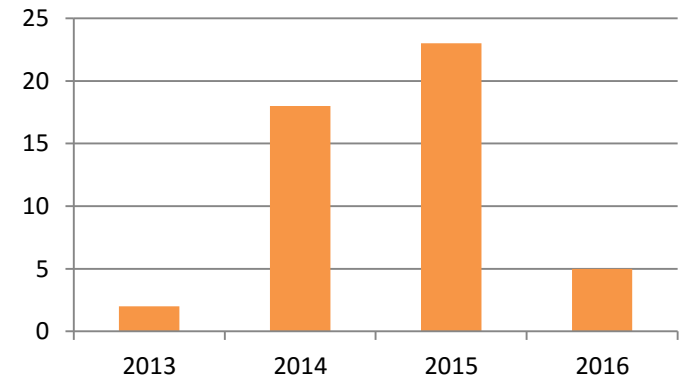


# Avancement – inclusions

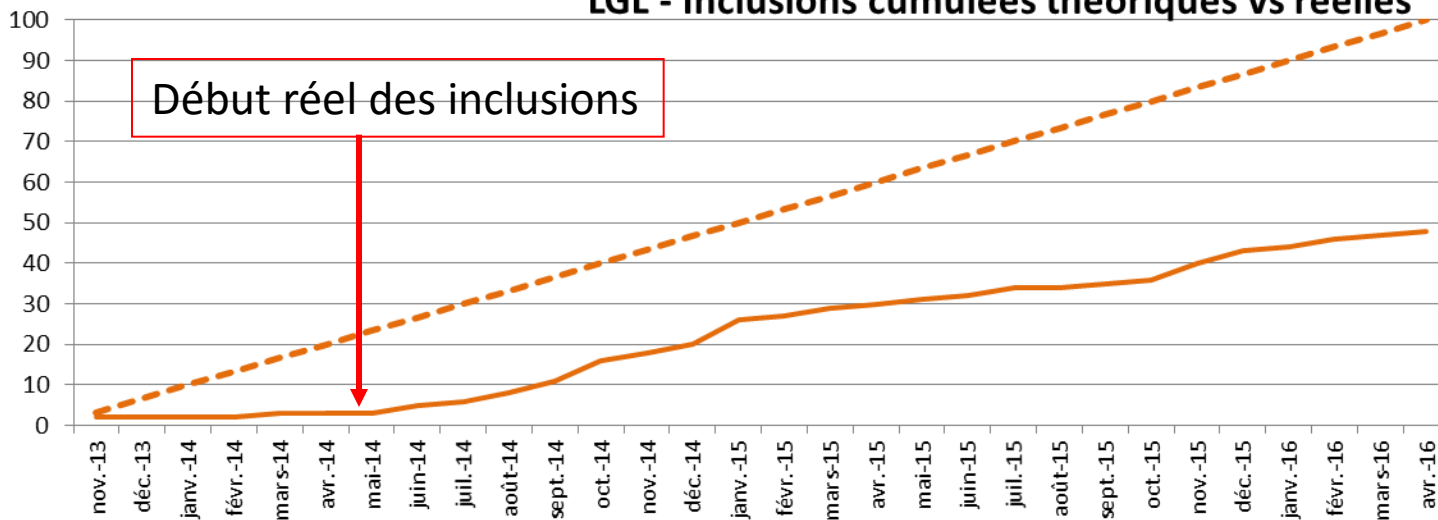
Le 18/05/16 (soit 2 ans)

- 48 inclusions
- 47 randomisations

LGL - Inclusions par année

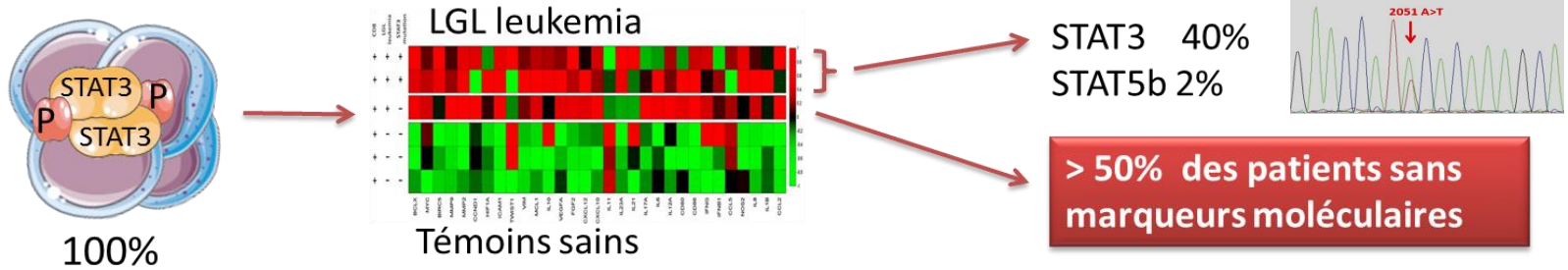


LGL - Inclusions cumulées théoriques vs réelles



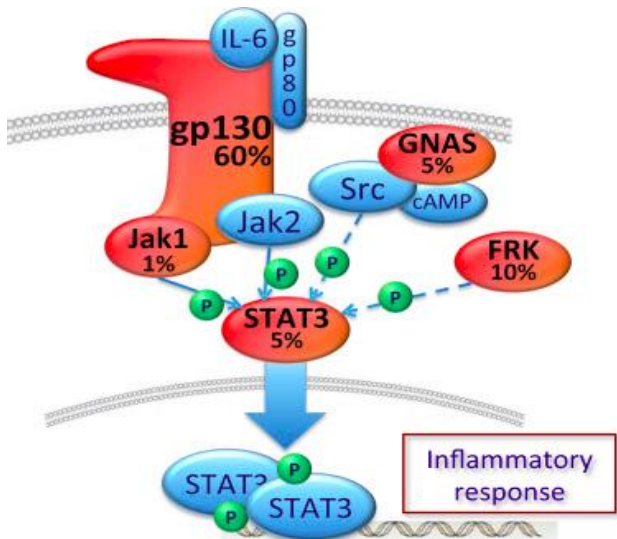
Protocole LGL -Rennes (19/05/2016)

# Etude Ancillaire - LGL



Jerez et al, Blood 2012

➔ Implication de l'activation/mutation de Stat3?  
Modèle de l'adénome Hépatocellulaire inflammatoire



Mutations activatrices de la voie Jak/Stat mutuellement exclusives chez 80% des patients

Pilati et al, Cytokine & Growth Factor Rev 2015, Rebouissou et al, Nature 2009



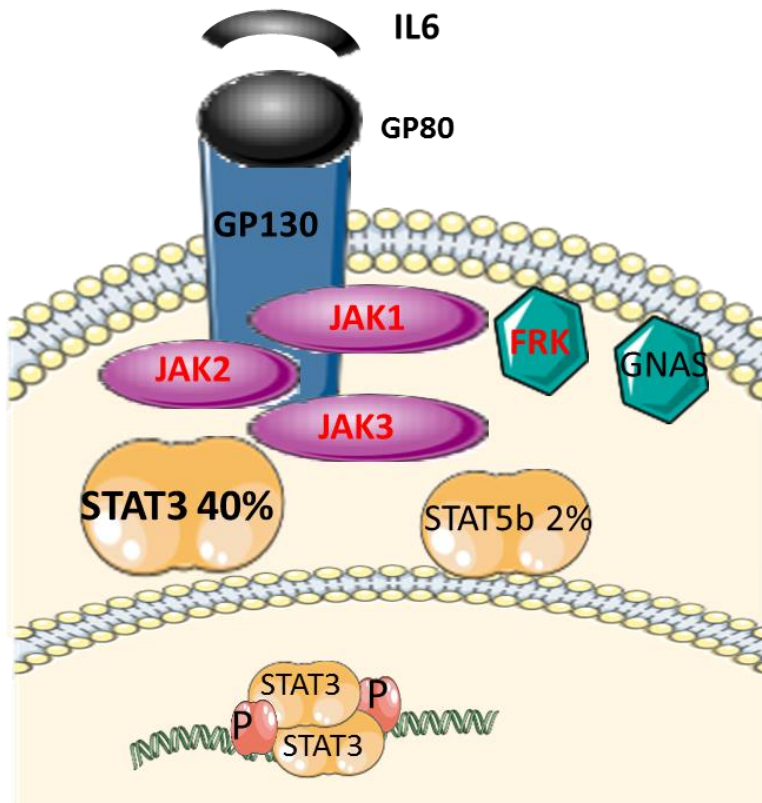
# Etude ancillaire LGL

## Identification de nouveaux marqueurs diagnostiques et cibles thérapeutiques dans les leucémies LGL

Panel NGS de 20 gènes

Gènes à **impact diagnostique**  
Objectif Principal

Gènes à impact pronostique dans les lymphomes T  
et à **impact thérapeutique: objectif secondaire**



Régulation épigénétique	TET2
	<b>IDH1/2</b>
	DNMT3A
	<b>EZH2</b>
Signalisation MAPK	<b>BRAF</b>
	<b>KRAS</b>
	<b>NRAS</b>
Voie NOTCH	NOTCH1
Cytosquelette	RHOA
Réparation ADN	TP53
Inflammation	TNFAIP3



# Etude ancillaire LGL

## Suivi de la maladie résiduelle en NGS pour les leucémies à LGL

### Etude des réarrangements du TCR en NGS

#### METHODE

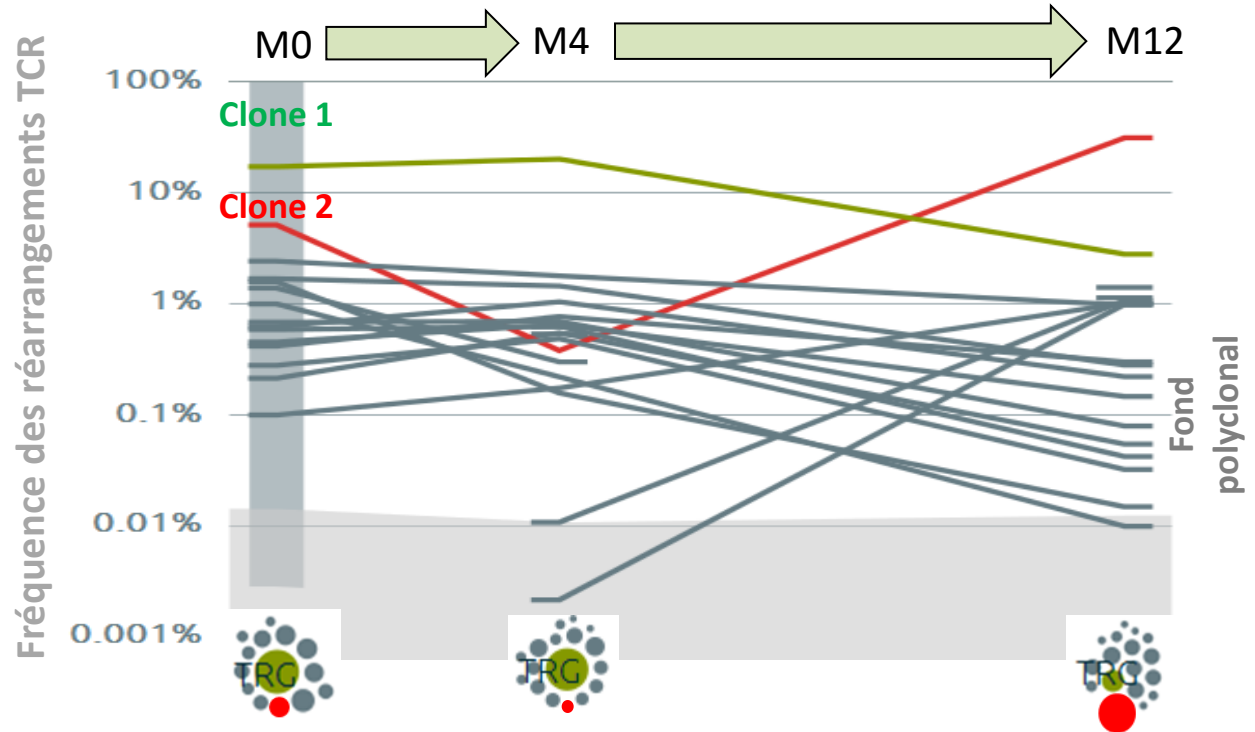
PCR1  
Amplification des réarrangements TCR gamma  
*Biomed 2, Leukemia 2003*

PCR2  
« Tagging »

Purification

Séquençage MiSeq Illumina

Bioinformatique  
*Vidjil, Giraud, CRISTAL CNRS Lille*



#### Intérêts

- Applicable à toutes les proliférations T
- Suivi simultané de tous les clones (**Population oligoclonale initiale++**)
- Quantification avec une sensibilité à **0,01%**



# Etude ancillaire LGL

## Exemple d'un cas

### Mme H

Bicytopénie: Neutropénie et thrombopénie

CMF: 16% de lymphocytes T CD3+/CD8+ exprimant un répertoire Vb défectif

→ MRD difficile à évaluer

STAT3 DOUTEUX en Sanger

Rechute à 2ans

STAT3	STAT5b	IDH1	IDH2	TET2
Y640F			R140Q	

- Meilleure sensibilité du NGS (1%)
- Possibilité de thérapie ciblée par inhibiteur IDH2 (AG-221) Phase I Gustave Roussy  
1 cas positif sur 2 testés → forte incidence dans cette pathologie
- Suivi de la maladie résiduelle en NGS possible



**Merci pour votre participation!**