

# Prise en charge de la leucémie myéloïde chronique en Tunisie (étude multicentrique)

*Pr Ag R Ben Lakhal  
Pour le groupe Tunisien d'étude de la LMC*

*Le congrès Maghrébin d'Hématologie, Alger 26- 28 Mai 2016*

# INTRODUCTION

- **Octobre 2002 : IMATINIB**
- **Octobre 2005 : 1<sup>ères</sup> Recommandations:  
Monitoring +++**
- **Octobre 2008 : 2<sup>èmes</sup> Recommandations:  
Monitoring (ELN 2006)  
ITK de 2<sup>ème</sup> génération**
- **2010 : 3<sup>èmes</sup> Recommandations :  
Monitoring : ELN 2009  
Réponse aux ITK de 2<sup>ème</sup> génération**
- **2011 : Standardisation de la réponse moléculaire en (IS)**
- **2013: 4<sup>èmes</sup> Recommandations: ITK2 de première intention**

## Les objectifs de l'étude

- **Evaluer la tolérance et les résultats à long terme des inhibiteurs des tyrosines kinases (ITK) dans le traitement de première intention de la LMC**

## *PATIENTS ET METHODES*

- Etude rétrospective multicentrique
- *410 patients*
- Octobre 2002 - Décembre 2014
- Tous les cas de LMC en *phase chronique* ou *accélérée* traités par *IMATINIB en première intention*

# **METHODES**

- **Effets secondaires hématologiques et non hématologiques**
- **Réponse selon les critères de l'ELN 2006, 2009, 2013**
- **Analyse des survies: Survie sans évènement (SSE), Survie sans progression (SSP), Survie globale (SG)**
  - calculées selon la méthode de Kaplan et Meyer
- **Analyse des différents facteurs pronostiques:**
  - Analyse univariée (test de pearson) et analyse multivariée (régression logistique)

# CRITERES DE REPONSE DE L'ELN 2006

	RÉPONSE OPTIMALE	REPONSE SUBOPTIMALE	ÉCHEC	ALARME
<b>3 MOIS</b>	RHC	-	Pas de RH Stable/progression	Haut risque ACA/Ph+
<b>6 MOIS</b>	RCyP (Ph+ ≤ 35%)	Moins d'une RCyP (Ph+ > 35%)	Pas de RCy (Ph+ > 95%)	N/A
<b>12 MOIS</b>	RCyC (Ph+ = 0%)	RCyP (Ph+ ≤ 35%)	Moins d'une RCyP (Ph+ > 35%)	N/A
<b>18 MOIS</b>	RMM	Moins d'une RMM	Less than CCyR (Ph+ > 0%)	Moins d'une RMM
<b>À TOUT MOMENT</b>	Obtention d'une RMM	Perte de la RMM Mutations*	Perte de la RHC Perte de RCyC Mutations*	

# CRITERES DE REPONSE DE L'ELN 2009

	RÉPONSE OPTIMALE	REPONSE SUBOPTIMALE	ÉCHEC	ALARME
<b>3 MOIS</b>	RHC + RCym (Ph+ ≤ 65%)	Pas de RCy (Ph+ > 95%)	Pas de RHC	Haut risque ACA/Ph+
<b>6 MOIS</b>	RCyP (Ph+ ≤ 35%)	Moins d'une RCyP (Ph+ > 35%)	Pas de RCy (Ph+ > 95%)	N/A
<b>12 MOIS</b>	RCyC (Ph+ = 0%)	RCyP (Ph+ ≤ 35%)	Moins d'une RCyP (Ph+ > 35%)	N/A
<b>18 MOIS</b>	MMR	Moins d'une RMM	Less than CCyR (Ph+ > 0%)	Moins d'une RMM
<b>À TOUT MOMENT</b>	Stable/ Obtention d'une RMM	Perte de la RMM Mutations*	Perte de la RHC Perte de RCyC Mutations* ACA/Ph+	

# ELN 2013 – response to firstline treatment (imatinib, nilotinib, and dasatinib)

	OPTIMAL	WARNING	FAILURE
BASELINE	NA	-High risk, -CCAPh+ (Major route)	NA
3 mo	Ph+ $\leq$ 35% and/or BCR-ABL $\leq$ 10%	Ph+ 36-95% and/or BCR-ABL $\geq$ 10%	No CHR and/or Ph+ > 95%
6 mo	Ph+ 0 and/or BCR-ABL < 1%	Ph+ 1-35% and/or BCR-ABL 1-10%	Ph+ > 35% and/or BCR-ABL > 10%
12 mo	BCR-ABL $\leq$ 0.1%	BCR-ABL 0.1-1 %	Ph+ $\geq$ 1%, and/or BCR-ABL > 1%
24 mo	BCR-ABL $\leq$ 0.1%	BCR-ABL 0.1-1%	BCR-ABL > 1%

Yellow = cytogenetic response; Green = molecular response

Baccarani M, pers. comm.

# Les Caractéristiques des patients

	N	%
<b>Age</b>	<b>Médiane : 45 ans</b>	<b>Extremes : 3-85 ans</b>
<b>Le sexe:</b>		
<b>M</b>	<b>210</b>	<b>Sex-ratio</b>
<b>F</b>	<b>200</b>	<b>1.05</b>
<b>Le taux des GB</b>	<b>Médiane : 157000/mm3</b>	<b>Extremes : 5390-860000</b>
<b>LMC phase :</b>		
<b>Chronique</b>	<b>379</b>	<b>92.4%</b>
<b>Accelerée</b>	<b>31</b>	<b>7.6%</b>
<b>Score de Sokal</b>		
<b>Faible</b>	<b>92</b>	<b>22.5 %</b>
<b>Intermediaire</b>	<b>146</b>	<b>35.5 %</b>
<b>Elevé</b>	<b>172</b>	<b>42%</b>
<b>Score d'Eutos</b>		
<b>Faible</b>	<b>303</b>	<b>74%</b>
<b>Elevé</b>	<b>107</b>	<b>26%</b>

# ***RESULTATS THÉRAPEUTIQUES***

→ IMATINIB = 400mg/J en première intention

Délai médian = 2 mois [0-30]

## Effets secondaires hématologiques (377 pts)

78 pts ( 21.7%)

	N	%
Neutropénie	34	9
Anémie	30	8
Thrombopénie	53	14
SMD	1	0.26

## Effets secondaires non hématologiques (377 pts)

	N	%
<b>71 pts (19%)</b>		
Œdème	23	6,1
prise de pds	21	5,5
tr Digestifs	14	3,7
atteinte cutanée/Prurit	12	3,1
Pleurésie	1	0,26
HTAP	1	0,26
Arthralgies/douleurs osseuses	5	1,3
Myalgies/crampes	5	1,3
perturbation du bilan hépatique	4	1,06
Pancréatite aigue	1	0,26
Gynécomastie	1	0,26
Cancer du sein	1(18M)	0,26
cancer du poumon	1(6M)	0,26

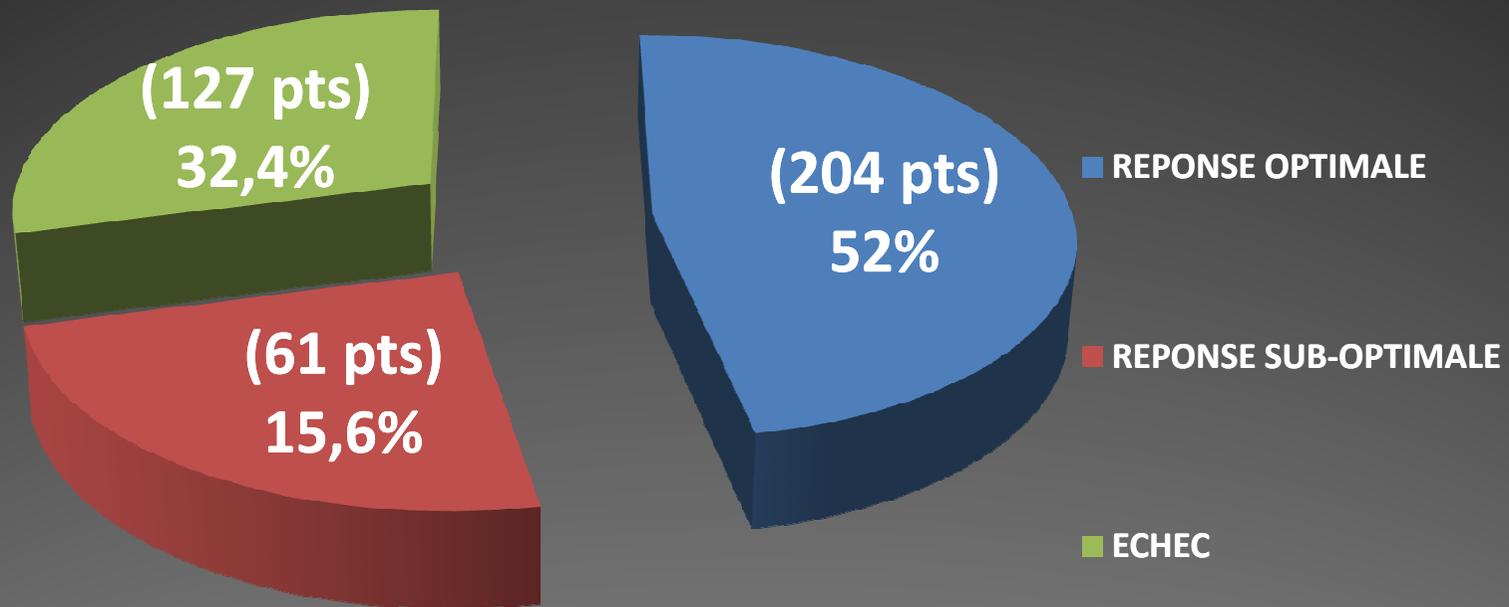
# RÉPONSE A L'IMATINIB

	pts évaluable	N	%
RHC (3M)	396 pts	362	91,4
RCyC(6M)	284 pts	128	45,1
RCyC(12M)	270 pts	171	63,3
RMM(18M)	265 pts	139	52,5

# RCyC, RMM et RMC Cumulative à l'Imatinib

	pts évaluable	%	Délai médian (mois)
RCyC	367 pts	78	6 [3-51]
RMM	303 pts	68,5	18 [3-72]
RM (min 4log)	235 pts	44,8	24 [3-100]

## REPONSE ELN (392 évaluables)



## La réponse à l'Imatinib selon les facteurs pronostiques

	Réponse optimale	P
<b>Phase :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Chronique</li><li>•Accélérée</li></ul>	55.4% 27.6%	0.004
<b>Score de Sokal:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Faible</li><li>•Intermédiaire</li><li>•Elevé</li></ul>	72.6% 55.8% 39.7%	P < 0.0001
<b>Score Eutos :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>•Faible</li><li>•Elevé</li></ul>	58.7% 33.3%	P < 0.0001

# FACTEURS PRÉDICTIFS DE LA REPONSE ELN

## ETUDE MULTIVARIÉE

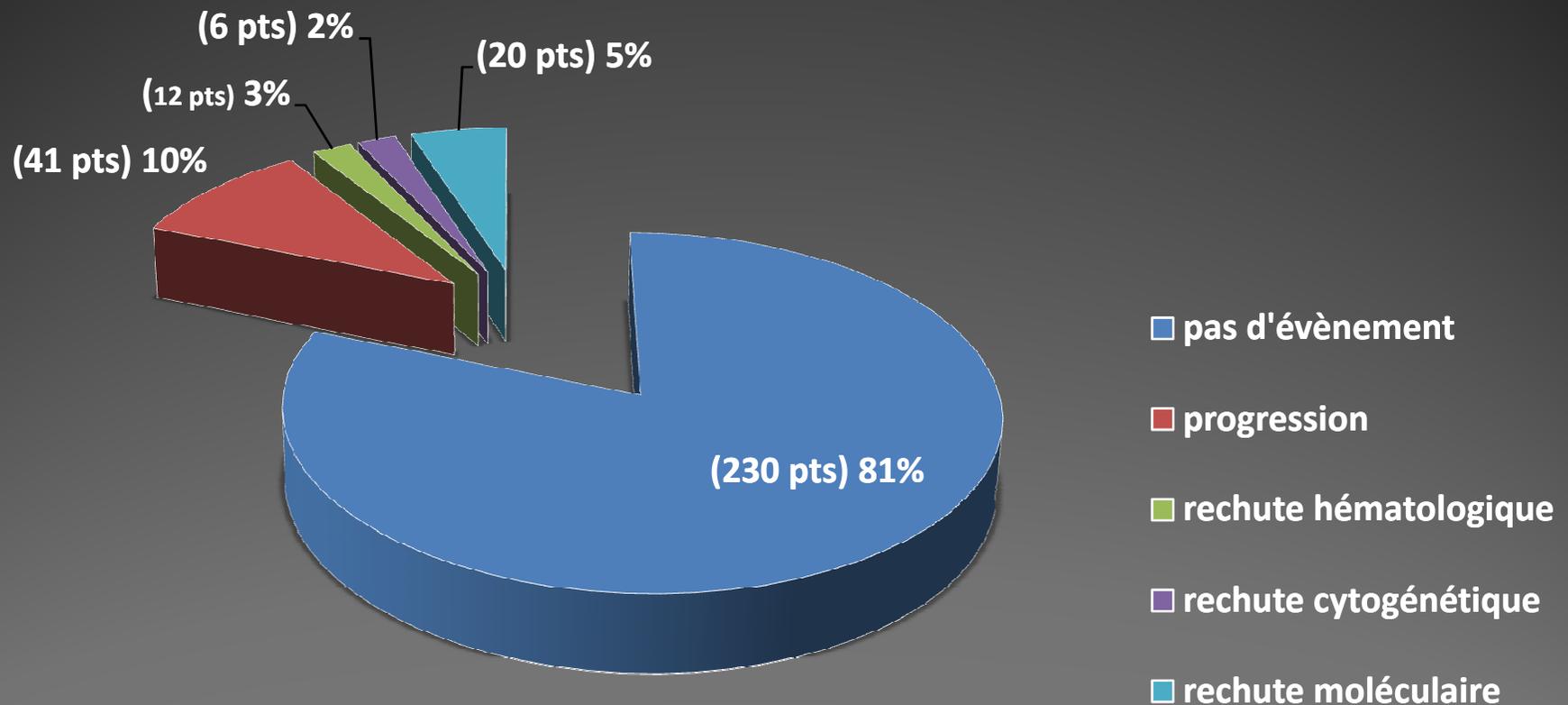
✓ PHASE de la LMC

✓ Score de Sokal

# SUIVI

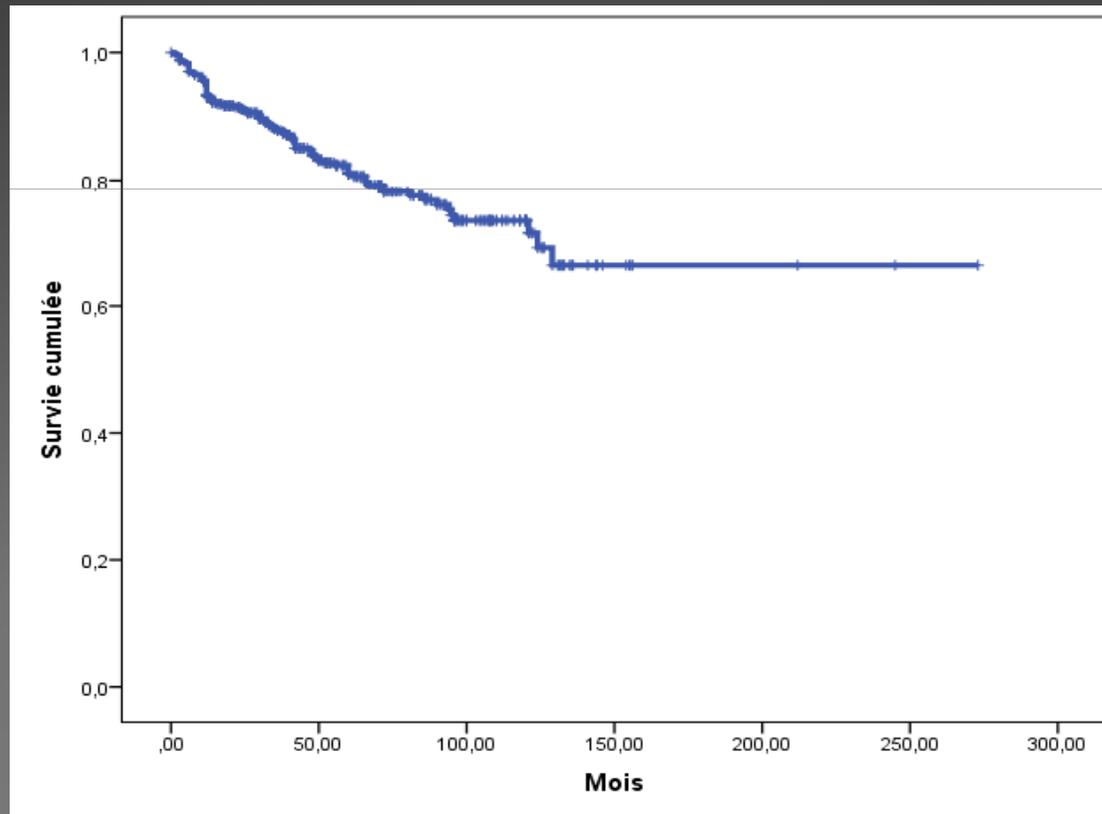
**Le recul médian: 72 mois [12- 255]**

## évènements (407 pts)



# La survie sans événement

- La SSE à 5 ans = 81%



## Les facteurs pronostiques de la SSE

	SSE	P
Phase : Chronique Accélérée	82.14% 67%	P = 0.017
RHC à 3 mois : Oui Non	83% 54%	P = 0.0000
RCyC à 6 mois : oui Non	89.7% 69%	P = 0.0000
RCyC à 12 mois : Oui Non	89% 62%	P = 0.000
RMM à 18 mois : Oui Non	87% 69%	P = 0.0001
Réponse optimale: Oui Non	91% 69%	P = 0.0000

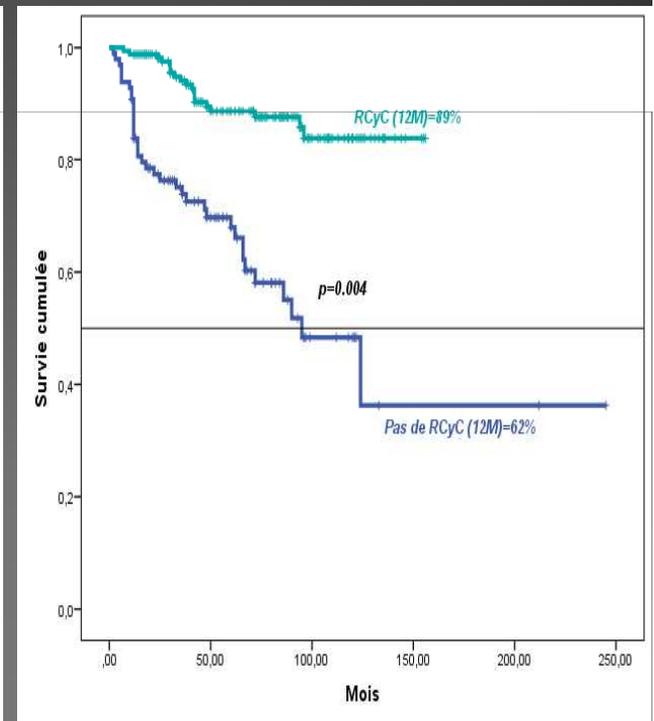
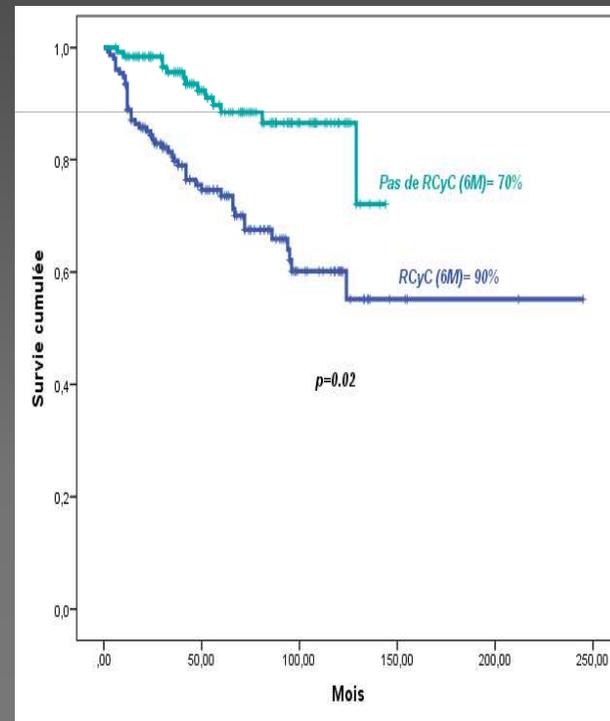
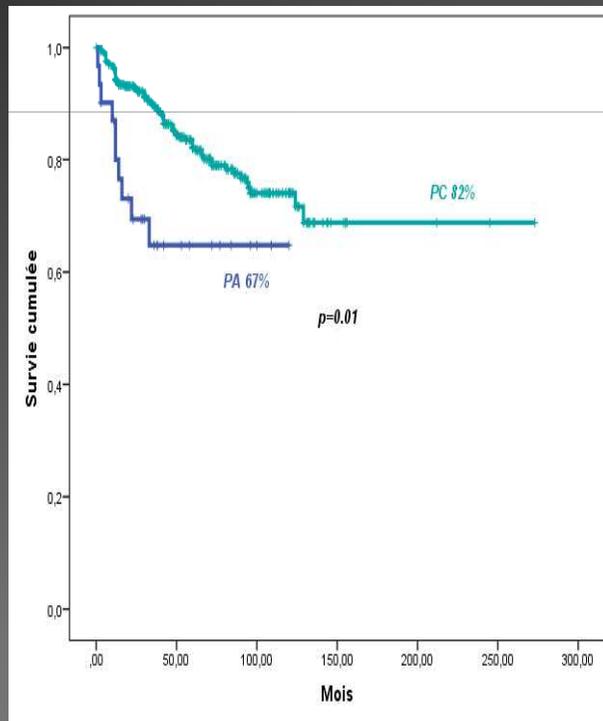
# FACTEURS PRONOSTIQUES: SSE

## ÉTUDE MULTIVARIÉE

TROIS FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS:

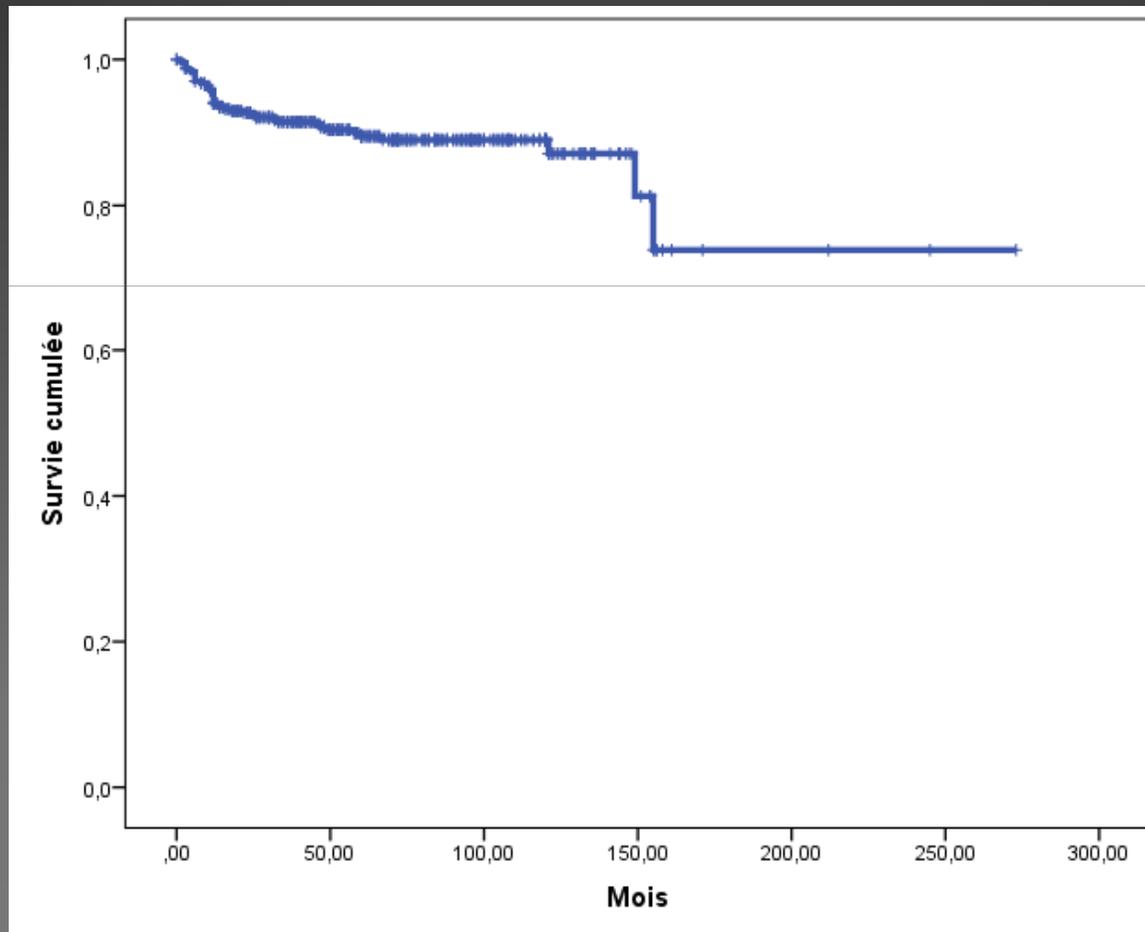
phase accélérée (RR= 2,55)

Absence de réponse cytogénétique à 6 mois (RR= 2,76) et à 12 mois (RR= 2,59)



# La survie sans progression

- La SSP à 5 ans = 90%



# La SSP selon Les facteurs pronostiques

	SSP	p
Phase : Chronique Accélérée	<b>92%</b> 66%	p = 0.0000
Sockal : Faible Intermédiaire Elevé	<b>97.6%</b> 88.8% 86.7%	p = 0.01
RHC à 3 mois : Oui Non	<b>92.7%</b> 63%	P = 0.0000
RCyC à 6 mois : Oui Non	<b>97.6%</b> 82.4%	p = 0.0001
RCyC 12 mois : Oui Non	<b>97%</b> 75%	p= 0.000
RMM à 18 mois : Oui Non	<b>96%</b> 82%	P = 0.0003
Réponse ELN: Optimale Non optimale	<b>96%</b> 82%	P = 0.0000

# FACTEURS PRONOSTIQUES: SSP

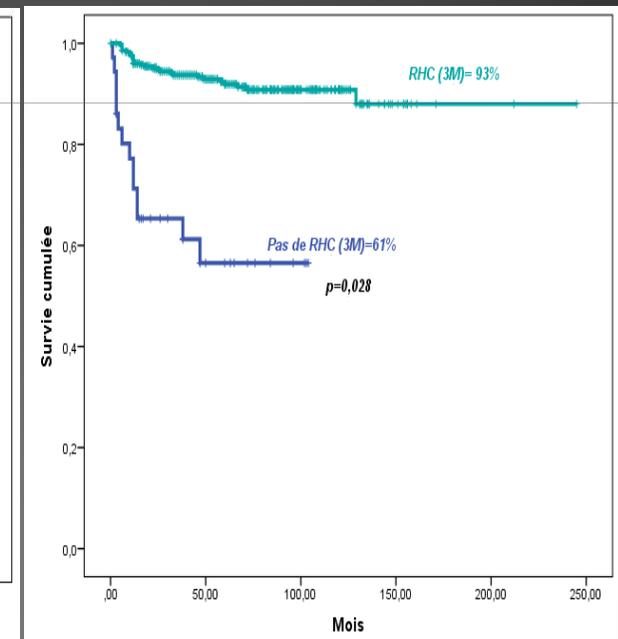
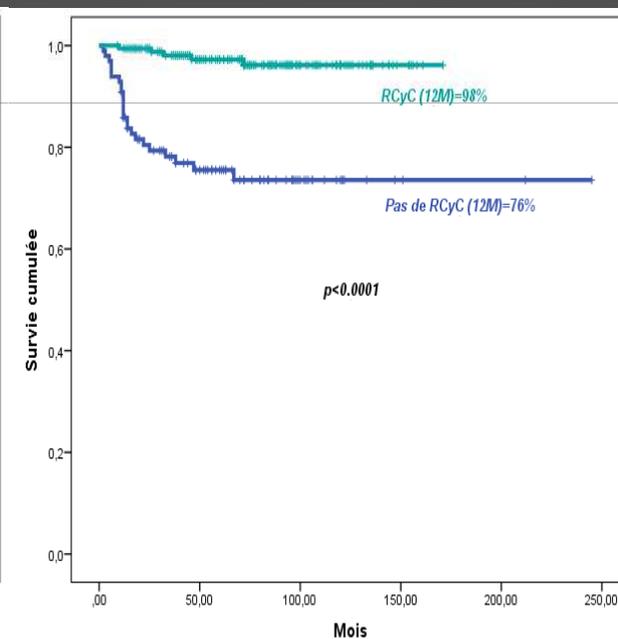
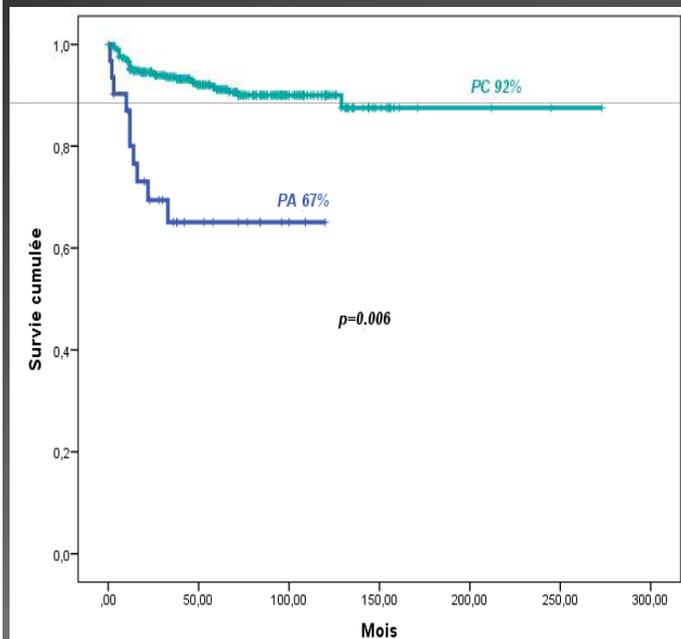
## ÉTUDE MULTIVARIÉE

TROIS FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS:

Phase accélérée: RR=3,1

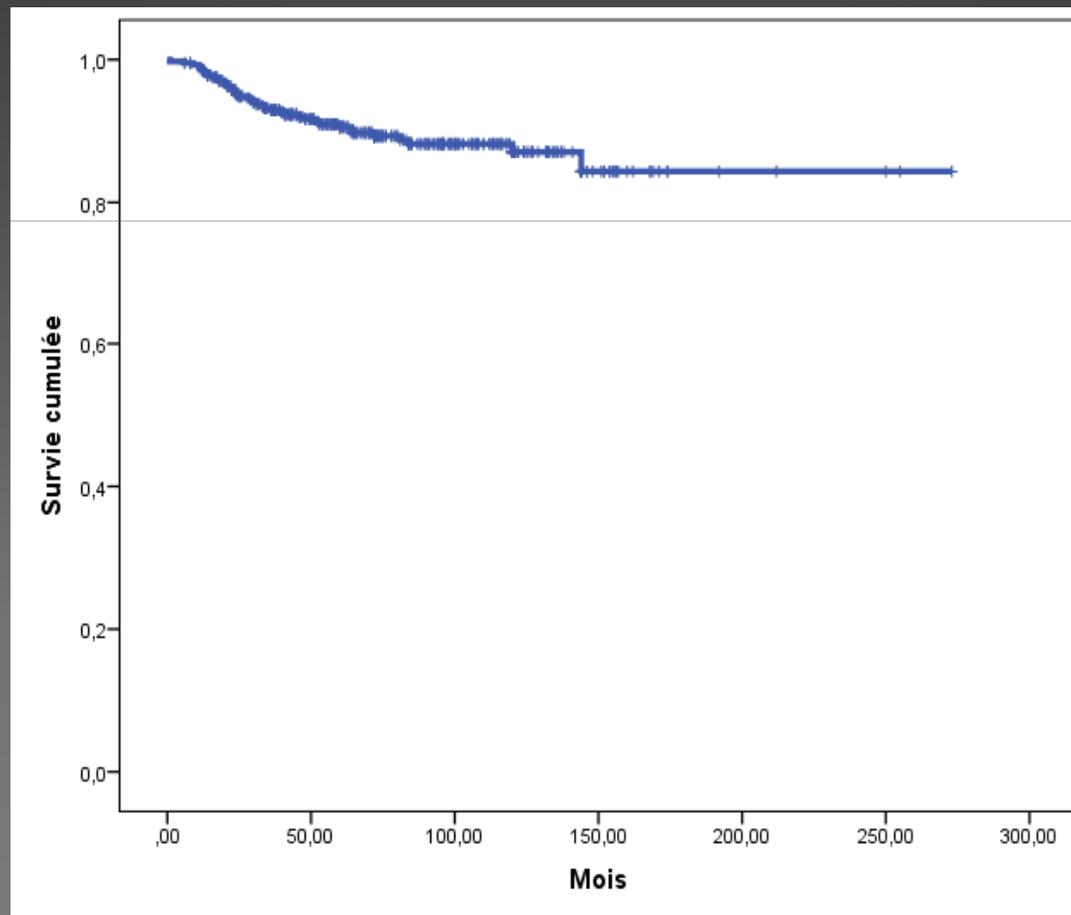
Pas de RCyC(12M): RR=6,66

Pas de RHC(3M): RR=2,56



## La survie globale à l'Imatinib

- La SG à 5 ans = 90%



# Les facteurs pronostiques de la SG

	SG	p
Phase : Chronique Accélérée	<b>91%</b> 70%	p = 0.0000
Sokal : Faible Intermédiaire Elevé	<b>97%</b> 87.5% 86.8%	p = 0.01
RHC à 3 mois : Oui Non	<b>92.7%</b> 63%	P = 0.0000
RCyC à 06 mois : Oui Non	97% 84 %	p= 0.0003
RCyC à 12 mois : Oui Non	<b>98.8%</b> 73%	P = 0.0000
RMM à 18 mois : Oui Non	97% 82%	P = 0.0001
ELN: Optimale Non optimale	<b>96%</b> 81 %	P = 0.0000

# FACTEURS PRONOSTIQUES: SG

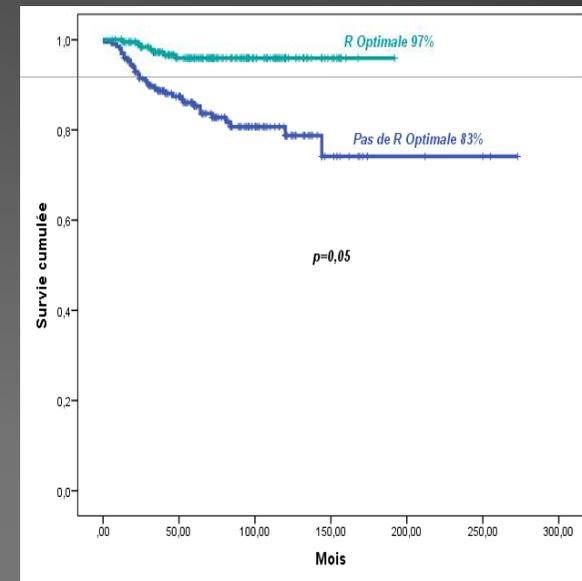
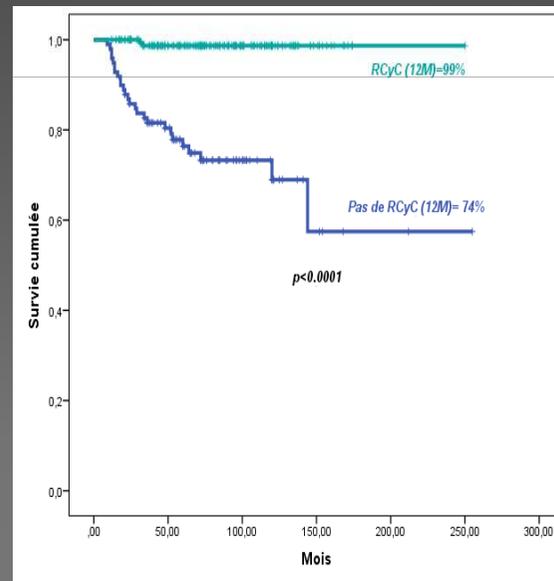
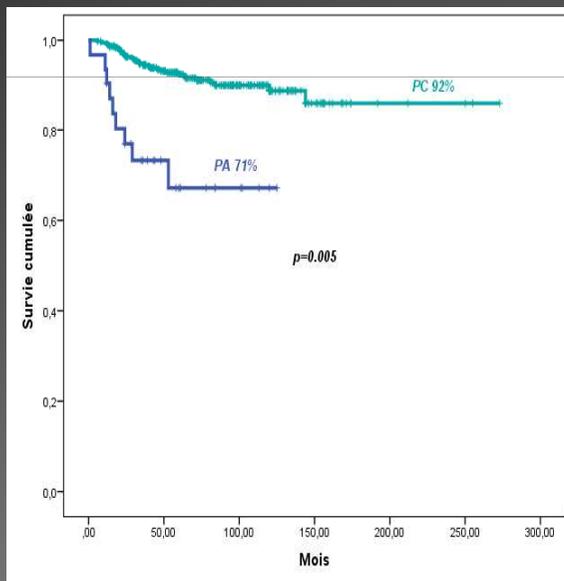
## ÉTUDE MULTIVARIÉE

TROIS FACTEURS PRONOSTIQUES INDÉPENDANTS:

PHASE ACCÉLÉRÉE: RR=3,42

Pas de RCyC (12M) : RR=5,88

Pas de réponse optimale: RR=3,76



# Commentaires

- Résultats satisfaisants
- Etude de cohorte
- Une série hétérogène
- Trois facteurs de mauvais pronostic:

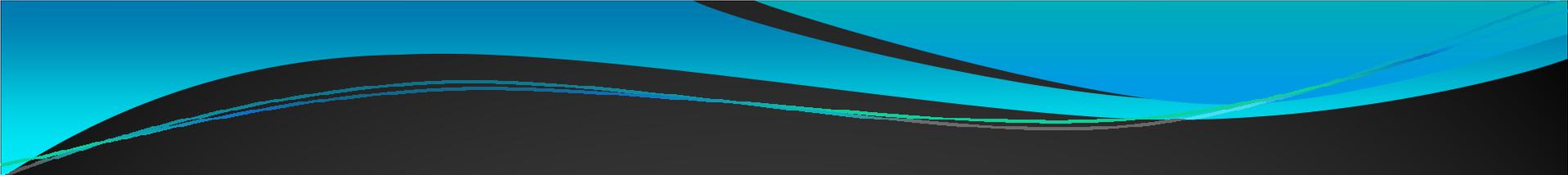
La LMC-PA

Le score de Sokal élevé ou intermédiaire: **SSP+++**

Absence de RCyC à 6 et 12 mois

Absence de réponse optimale

**Comment améliorer ces résultats?**



# **Référentiel de traitement de la LMC-PC de l'adulte**

# La situation Actuelle en Tunisie

- ❖ 3 ITK disponibles :

  - Imatinib en première intention

  - ITK de 2<sup>ème</sup> génération : AMM en 2<sup>ème</sup> intention depuis 2010

    - AMM en 1<sup>ère</sup> intention accordée pour le Nilotinib, encours pour le Dasatinib

- ❖ Générique du Glivec (CEMIVIL) depuis janvier 2015

- ❖ Monitoring cytogénétique et moléculaire (IS) disponible

## LES QUESTIONS ?

- **Le choix de l'ITK de première intention?**
- **Le monitoring?**
- **Les arrêts du traitement en dehors des essais thérapeutiques?**

## LES QUESTIONS ?

- **Le choix de l'ITK de première intention?**
- Le monitoring?
- Les arrêts du traitement en dehors des essais thérapeutiques?

# Traitement de première intention de la LMC-PC: 3 ITK

Printed by ralhane beniakhhal on 4/19/2011 4:34:43 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2011 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

## NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Chronic Myelogenous Leukemia

[NCCN Guidelines Index](#)  
[CML Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

### WORKUP<sup>a</sup>

Chronic phase adult CML →

- H&P, including spleen size by palpation (cm below costal margin)
- CBC, platelets
- Chemistry profile
- Consider HLA testing
- Bone marrow aspirate and biopsy<sup>b</sup>
  - Morphologic review
    - ◊ Percent blasts
    - ◊ Percent basophils
  - Cytogenetics, FISH,<sup>c</sup> QPCR

Ph<sup>1</sup> negative and BCR-ABL negative

→ Evaluate for other diseases (not CML)

Ph<sup>1</sup> positive or BCR-ABL positive

→ Discussion of treatment options<sup>d,e</sup> including:

- Tyrosine kinase inhibitor (TKI)
- Role of HSCT<sup>f,g</sup>
- Clinical trial

### PRIMARY TREATMENT

Imatinib 400 mg (category 1)<sup>h,i,j</sup>  
or  
Nilotinib 300 mg BID (category 1)<sup>j,k,l</sup>  
or  
Dasatinib 100 mg daily (category 1)<sup>l,m</sup>

→ [See 3-Month Follow-up Therapy \(CML-2\)](#)

# Options of CML treatment and milestones

	2006	2009	2013
1st LINE	Imatinib 400	Imatinib 400	Imatinib 400-800 Nilotinib Dasatinib
2nd LINE	Allo-SCT	Nilotinib Dasatinib Allo-SCT	Nilotinib Dasatinib Bosutinib Allo-SCT
3rd LINE	Palliation	Palliation	Ponatinib, allo-SCT
COMPETITORS	SCT, IFN $\alpha$	None	TKI + IFN $\alpha$
MILESTONES	CCyR	CCyR, MMR	EARLY MR, CMR

## Le choix de l'ITK de première intention

- ❖ Imatinib ou ITK2: Débat permanent
- ❖ Le choix est difficile : Age, Sokal, Comorbidités,  
Mais surtout:  
Les objectifs du traitement ?

# LMC-PC à haut risque

Score de Sokal élevé

Age > 65 ans

Imatinib

Age ≤ 65 ans

Comorbidités?

OUI

Imatinib<sup>†</sup>

NON

ITK de 2<sup>ème</sup> génération \*

\* À condition d'avoir l'AMM

† Suivi rapproché

## *LMC-PC à faible risque*

Score de Sokal faible ou intermédiaire



**IMATINIB : 400mg/j**

# Proposition de référentiel

*LMC-Phase Accélérée :*



**Imatinib à hautes doses  
ITK de 2<sup>ème</sup> génération\***

+/-

**Allogreffe de CSH**  
Si absence de réponse optimale  
aux ITK

\* À condition d'avoir l'AMM

# Proposition de référentiel

*LMC-Phase Blastique :*



**ITK de 2<sup>ème</sup> génération\***

+

**Chimiothérapie d'induction**

+

**Allogreffe de CSH**

\* À condition d'avoir l'AMM

## LES QUESTIONS ?

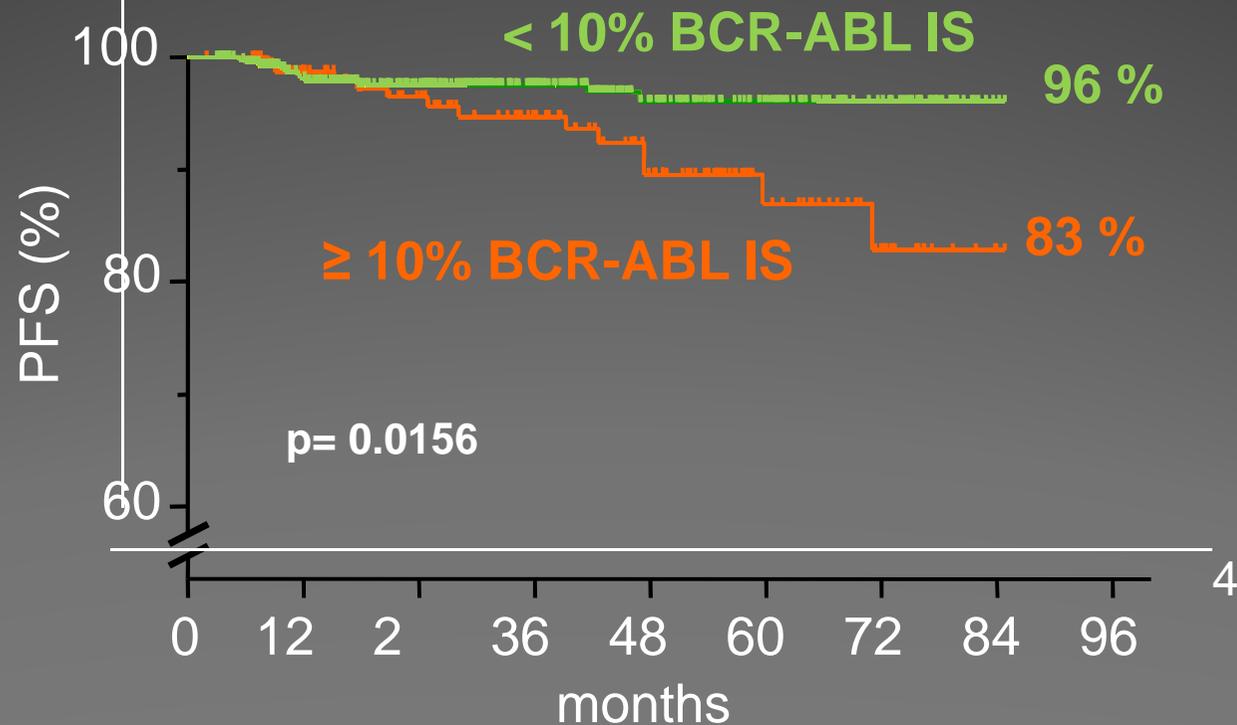
- Le choix de l'ITK de première intention?
- **Le monitoring?**
- Les arrêts du traitement en dehors des essais thérapeutiques?

# Importance de la réponse moléculaire précoce

Estimated PFS rate according to BCR-ABL<sup>IS</sup> <10% or >10% at 3 months

*Early molecular response predictive for outcome*

Progression-Free Survival (estimated rate after 8 years)  
according to BCR-ABL IS after 3 Months



# Importance de la Réponse moléculaire à 3 Mois

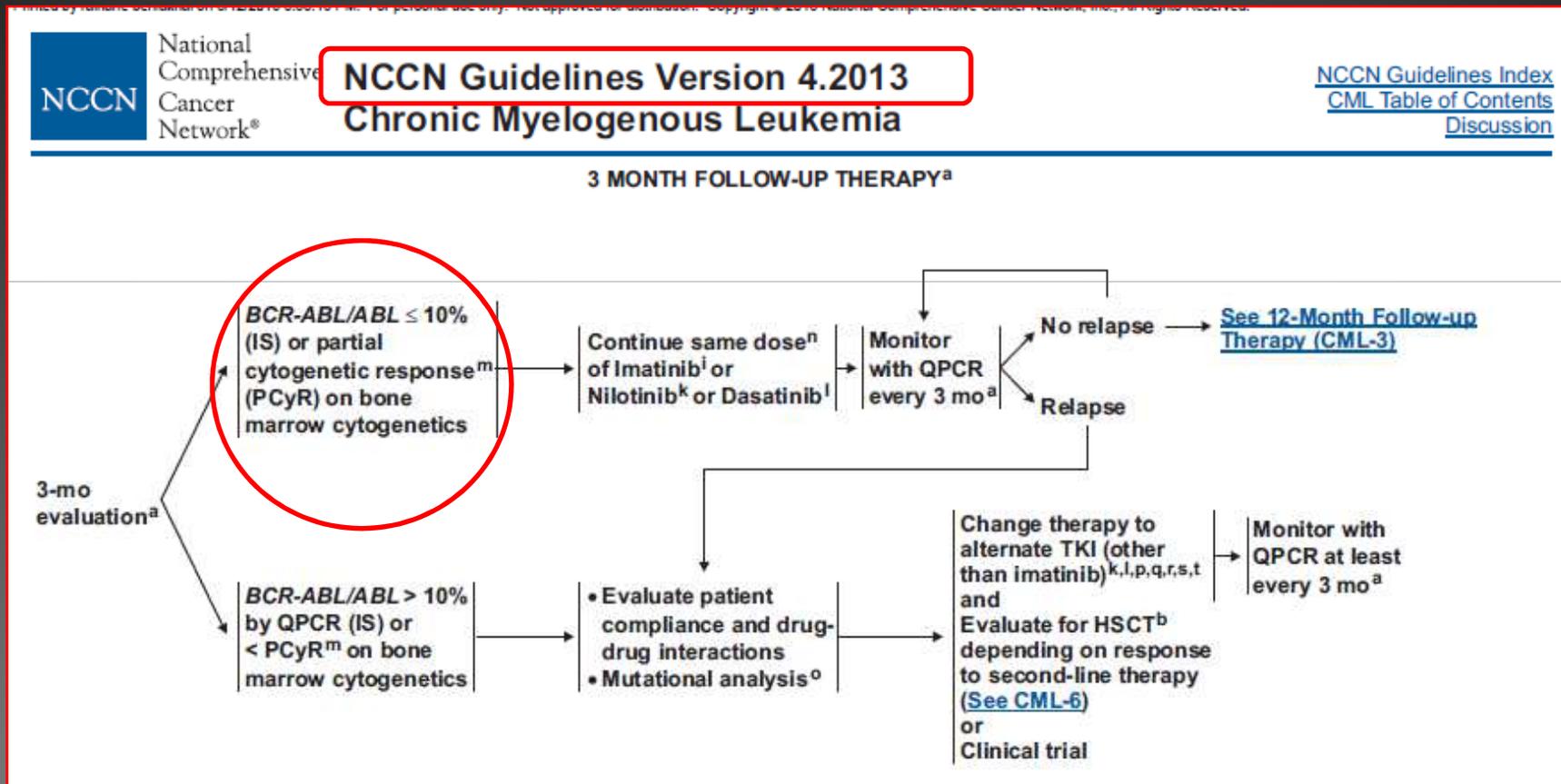


Table 4. Recommendations for Follow-up Therapy

Follow-up	Response	Treatment Recommendations
3 months	BCR-ABL/ABL ≤10% (IS) or PCyR	Continue the same dose of TKI
	BCR-ABL/ABL >10% (IS) or less than PCyR <sup>1,2</sup>	Switch to alternate TKI <sup>3</sup> Evaluate for allogeneic HSCT depending on response to TKI therapy.
	CCyR	Continue the same dose of TKI
12 months	PCyR <sup>1</sup>	Switch to alternate TKI (preferred) <sup>3</sup> Continue same dose of TKI
	Minor or no cytogenetic response <sup>1,2</sup>	Dose escalation of imatinib to a maximum of 800 mg, as tolerated (if not a candidate for dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib or omacetaxine) Switch to alternate TKI (preferred) <sup>3</sup> Evaluate for allogeneic HSCT depending on response to TKI therapy
	Cytogenetic relapse <sup>1,2</sup>	Switch to alternate TKI (preferred) <sup>3</sup> Dose escalation of imatinib to a maximum of 800 mg, as tolerated (if not a candidate for dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib or omacetaxine) Evaluate for allogeneic HSCT depending on response to TKI therapy
18 months	CCyR	Continue the same dose of TKI
	PCyR or cytogenetic relapse <sup>1,2</sup>	Switch to alternate TKI <sup>3</sup> Evaluate for allogeneic HSCT depending on response to TKI therapy

1. Evaluation of patient compliance and drug interactions are recommended prior to changing therapy for patients with inadequate initial response.
2. Enrollment in clinical trial is an option for this group of patients.
3. Omacetaxine is a treatment option for patients with resistance and/or intolerance to two or more TKIs.

## LES QUESTIONS ?

- Le choix de l'ITK de première intention?
- Le monitoring?
- Les arrêts du traitement ?

## Pourquoi Arrêter le traitement par ITK?

- **Cout élevé +++**
- **Altération de la qualité de vie**
- **Retentissement psychologique d'une maladie chronique**

# Arrêt du traitement par les ITK

- **Chez quel patients?**
  - Sokal faible??**
  - ITK pendant plus de 5 ans**
  - et RM4.5 ( confirmée sur 2 prélèvements à un mois d'intervalle) de plus de 2 ans**
  - La décision d'arrêt du traitement doit être collégiale**
- **Quel monitoring?**
  - BCR/ABL tous les mois pendant 2 ans puis tous les 2 mois pendant 3 ans**
- **Reprise des ITK si perte de la RMM?**

# Conclusions

- Résultats satisfaisants
- Etude de cohorte
- Une série hétérogène

## A améliorer:

- **ITK2 chez les patients jeunes** (espérance de vie > 15ans) sans comorbidités avec un Sokal élevé
- Valeur décisionnelle du BCR/ABL à 03 mois **surtout** chez les patients traités par Imatinib

# MERCI

## Groupe de réflexion

R Ben Lakhal

H Ghedira

H Bellaaj

A Laatiri

Y Ben Youssef

Z Medini Manai

A Lakhal

S Menif

Pr B Zouari

