

Référentiel national de prise en charge de la leucémie myéloïde chronique (LMC)

Pr Ag R Ben Lakhal
Groupe de réflexion de la LMC

Journée scientifique de la STH , Tunis le 26 Avril 2013

Diagnostic et Stratification Pronostique

- Examen clinique : SPM : mesure du débord costal en cm
- Bilan biologique :
 - **Hémogramme** :
Les taux des GB et des plaquettes
Les pourcentages des basophiles ,des éosinophiles, des blastes et de la somme des blastes et des promyélocytes
 - **Myélogramme** : pourcentage des blastes
 - **Caryotype** oncologique médullaire
 - **Biologie moléculaire** sur sang : transcrit BCR/ABL

Diagnostic et Stratification Pronostique

➤ Stratification selon le score de Sokal :

Study	Calculation	Risk Definition by Calculation	
Sokal et al, 1984 ¹	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age in years} - 43.4) + (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times$ $[(\text{platelet count} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$	Low	< 0.8
		Intermediate	0.8 - 1.2
		High	> 1.2

➤ Stratification selon le score EUTOS :

7 × Basophiles(%) + 4 × Débord splénique (Cm)

Haut risque > 87

Faible risque ≤ 87

blood

1984 63: 789-799

Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia

JE Sokal, EB Cox, M Baccarani, S Tura, GA Gomez, JE Robertson, CY Tso, TJ Braun, BD Clarkson and F Cervantes

blood

2011 118: 686-692
Prepublished online May 2, 2011;
doi:10.1182/blood-2010-12-319038

Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score

Joerg Hasford, Michele Baccarani, Verena Hoffmann, Joelle Guilhot, Susanne Saussele, Gianantonio Rosti, François Guilhot, Kimmo Porkka, Gert Ossenkoppele, Doris Lindoerfer, Bengt Simonsson, Markus Pfirrmann and Rudiger Hehlmann

Diagnostic et Stratification Pronostique

- **Le stade évolutif de la LMC :**
 - Phase chronique (PC)**
 - Phase accélérée (PA)**
 - Phase blastique (PB)**

DEFINITIONS OF ACCELERATED PHASE*

International Bone Marrow
Transplant Registry Criteria²

- Leukocyte count difficult to control with hydroxyurea or busulfan
- Rapid leukocyte doubling time (< 5 days)
- Peripheral blood or marrow blasts $\geq 10\%$
- Peripheral blood or marrow blasts and promyelocytes $\geq 20\%$
- Peripheral blood basophils and eosinophils $\geq 20\%$
- Anemia or thrombocytopenia unresponsive to hydroxyurea or busulfan
- Persistent thrombocytosis
- Clonal evolution
- Progressive splenomegaly
- Development of myelofibrosis

Criteria Used at M.D.
Anderson Cancer Center³

- Peripheral blood blasts $\geq 15\%$
- Peripheral blood blasts and promyelocytes $\geq 30\%$
- Peripheral blood basophils $\geq 20\%$
- Platelet count $\leq 100 \times 10^9/L$ unrelated to therapy
- Clonal evolution

Adapted, with permission, from Faderl S, et al. Chronic myelogenous leukemia: Biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131:207-219. The American College of Physicians-American Society of Internal Medicine is not responsible for the accuracy of the translation.

World Health Organization
(WHO) Criteria⁴

- Blasts 10-19% of WBCs in peripheral and/or nucleated bone marrow cells
- Peripheral blood basophils $\geq 20\%$
- Persistent thrombocytopenia ($< 100 \times 10^9/L$) unrelated to therapy, or persistent thrombocytosis ($> 1000 \times 10^9/L$) unresponsive to therapy
- Increasing spleen size and increasing WBC count unresponsive to therapy
- Cytogenetic evidence of clonal evolution

DEFINITIONS OF BLAST CRISIS

World Health Organization (WHO) Criteria¹

- Blasts $\geq 20\%$ of peripheral blood white cells or of nucleated bone marrow cells
- Extramedullary blast proliferation
- Large foci or clusters of blasts in the bone marrow biopsy

International Bone Marrow Transplant Registry²

- $\geq 30\%$ blasts in the blood, marrow, or both
- Extramedullary infiltrates of leukemic cells

Prise en charge thérapeutique

- ❖ Les résultats thérapeutiques de nos patients
- ❖ Référentiel de traitement de la LMC

Les résultats thérapeutiques de nos patients

292 patients traités par Imatinib

2002 – 2011

Sokal élevé : **43.6%** Eutos élevé : **25%**

LMC-PA : **7%**

Résultats (5 ans)	%	Facteurs pronostiques
Réponse optimale	47	LMC-PC, EUTOS faible, GB < 150000/mm ³
Survie sans évènement	78	LMC-PC , Réponse optimale
Survie globale	89	LMC-PC , RCyC à 12mois
SSP	91	LMC-PC , RCyC à 12mois

Les résultats thérapeutiques de nos patients

❖ LMC-PA : Réponse optimale : 17%

Facteur de mauvais pronostic : SSE (63% Vs 79%)
SSP (73% Vs 90%)
SG (77% Vs 92%)

❖ Réponse ELN:

47% des pts

3 facteurs prédictifs indépendants :

LMC-PC

Score Eutos faible

GB < 150000/mm³

Facteur pronostique indépendant de la SSE :

91% (opt) Vs 77% (subopt) Vs 61% (échec)

❖ RCyC (12 mois) : facteur pronostique indépendant

SSP : 97% Vs 76%

SG : 97% Vs 80%



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

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 α	None	TKI + IFN α
MILESTONES	CCyR	CCyR, MMR	EARLY MR, CMR

DISCUSSION du Référentiel de traitement

2 stratégies thérapeutiques de 1^{ère} intention :

- Imatinib pour tous les patients et passage précoce aux ITK de 2^{ème} génération si échec
- Imatinib uniquement pour les « patients à faible risque »

Quelle stratégie thérapeutique ?

Frontline Imatinib



Frontline 2nd TKI



Decision Chart for Front-Line TKI Therapy in CML

Sokal
Score

H

Nilotinib/Dasatinib

I

Nilotinib/Dasatinib

OR

Imatinib

L

Imatinib

TKI = Tyrosine kinase inhibitor

Decision Chart for Front-Line TKI Therapy in CML

Sokal Score	< 15 years	15+ years
H	Nilotinib/Dasatinib	Nilotinib/Dasatinib
I	Imatinib OR Nilotinib/Dasatinib	Nilotinib/Dasatinib
L	Imatinib	Imatinib OR Nilotinib/Dasatinib

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

Printed by raihane beniakhai 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.

NCCN

National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines™ Version 2.2011
Chronic Myelogenous Leukemia

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

WORKUP^a

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^b
 - Morphologic review
 - ◊ Percent blasts
 - ◊ Percent basophils
 - Cytogenetics, FISH,^c QPCR

Ph¹ negative
and BCR-
ABL negative

Evaluate for other
diseases (not CML)

Ph¹ positive
or BCR-ABL
positive

Discussion of
treatment options^{d,e}
including:

- Tyrosine kinase inhibitor (TKI)
- Role of HSCT^{f,g}
- Clinical trial

PRIMARY TREATMENT

Imatinib 400 mg
(category 1)^{h,i,j}
or
Nilotinib 300 mg BID
(category 1)^{j,k,l}
or
Dasatinib 100 mg
daily (category 1)^{j,m}

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

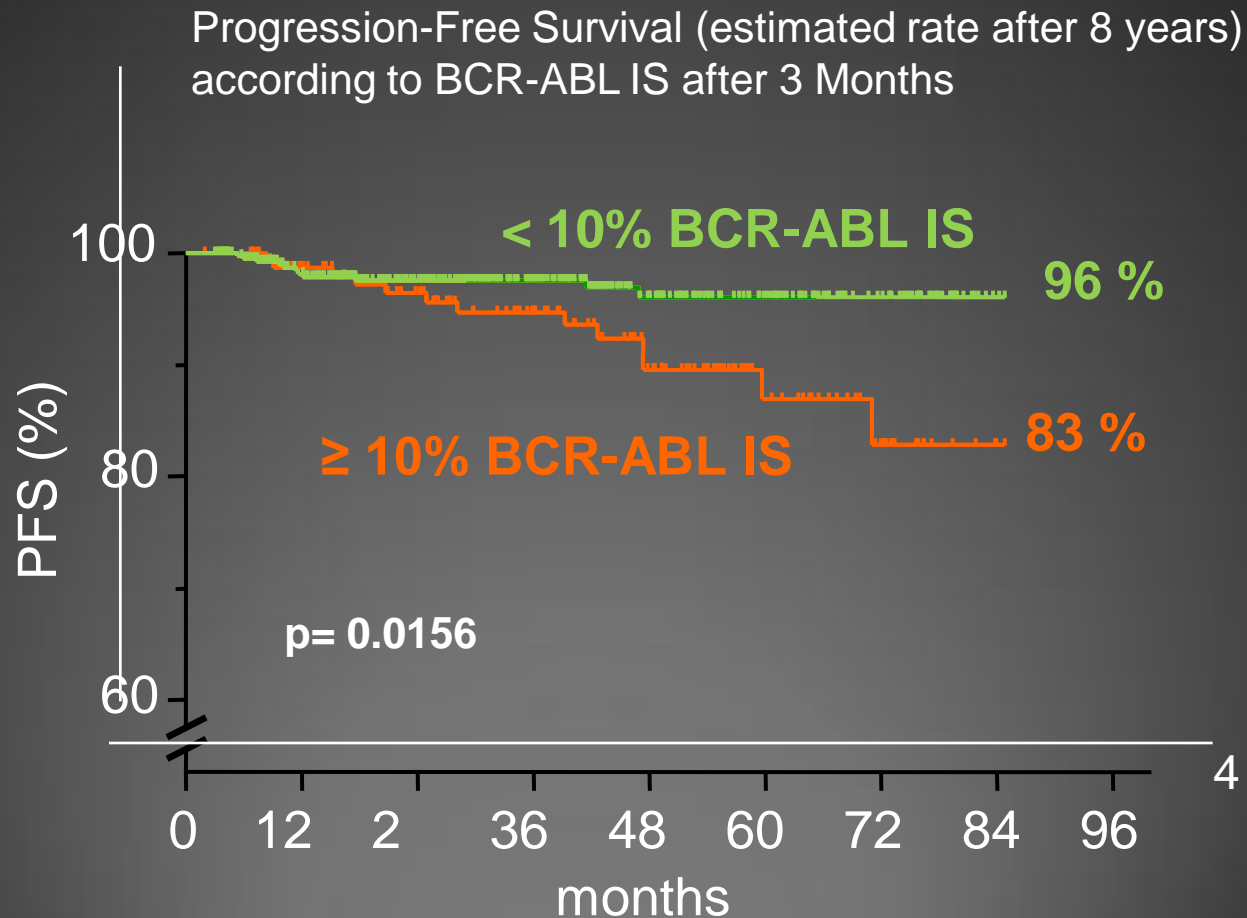
European LeukemiaNet 2013 -treatment recommendations, chronic phase, first line

Imatinib 400 mg, or Nilotinib 300 mg BID, or Dasatinib 100 mg,
FOR ALL PATIENTS

A higher dose of imatinib (600 to 800 mg) and the combination of a standard (400 mg) dose of imatinib with different formulations of interferon-alfa have been shown “to be highly effective” (or “to be competitive”), in some but not in all studies.

Importance de la réponse moléculaire précoce

Estimated PFS rate according to BCR-ABL^{IS} <10% or >10% at 3 months
Early molecular response predictive for outcome



Newest Data: Importance of Response at 3 Months

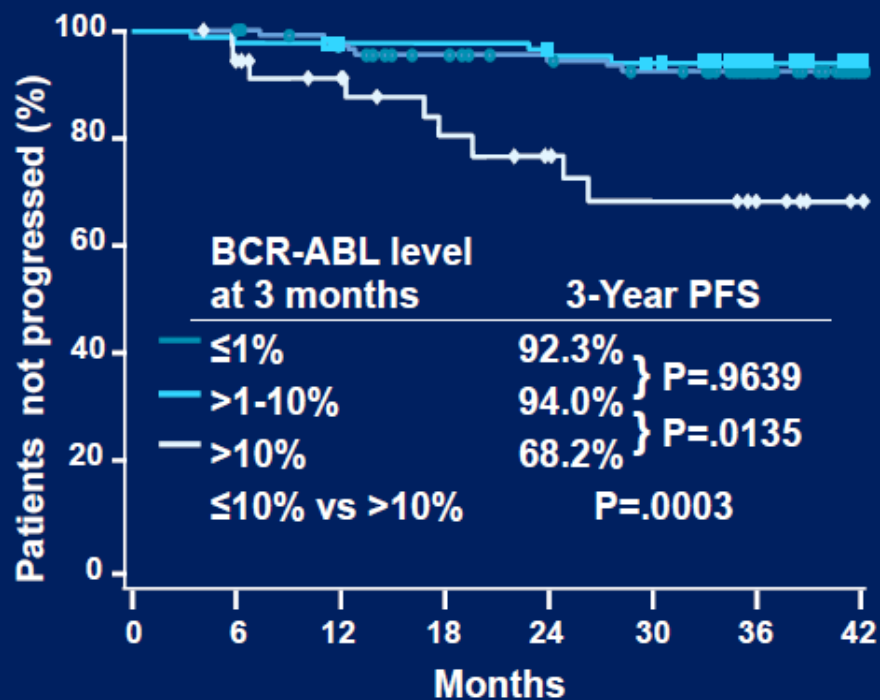
Reference (Study)	Title	TKI
Marin et al., abstract 785 (SPIRIT 2)	The Predictive Value of Early Molecular Response in Chronic Phase CML Patients Treated with Dasatinib First Line Therapy	Imatinib and dasatinib
Hochhaus et al., abstract 2767 (DASISION)	Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Analysis of Molecular Response Kinetics in the DASISION Trial	Imatinib and dasatinib
Hanfstein et al., abstract 783 (CML IV)	Molecular and Cytogenetic Response After 3 Months of Imatinib Treatment Is Predictive for the Risk of Disease Progression and Death in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia Patients – a Follow-up Analysis of the German CML Study IV	Imatinib (with and without interferon)
Nicolini et al., abstract 1684	The Month Three Major Molecular Response in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia on imatinib400, Nilotinib and Dasatinib Is a Major Prognostic Factor for Failure-Free and Progression-Free Survival	Imatinib, nilotinib, and dasatinib
Marin et al., JCO 2012	Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors.	Imatinib and dasatinib

ASH 2011

JCO 2012

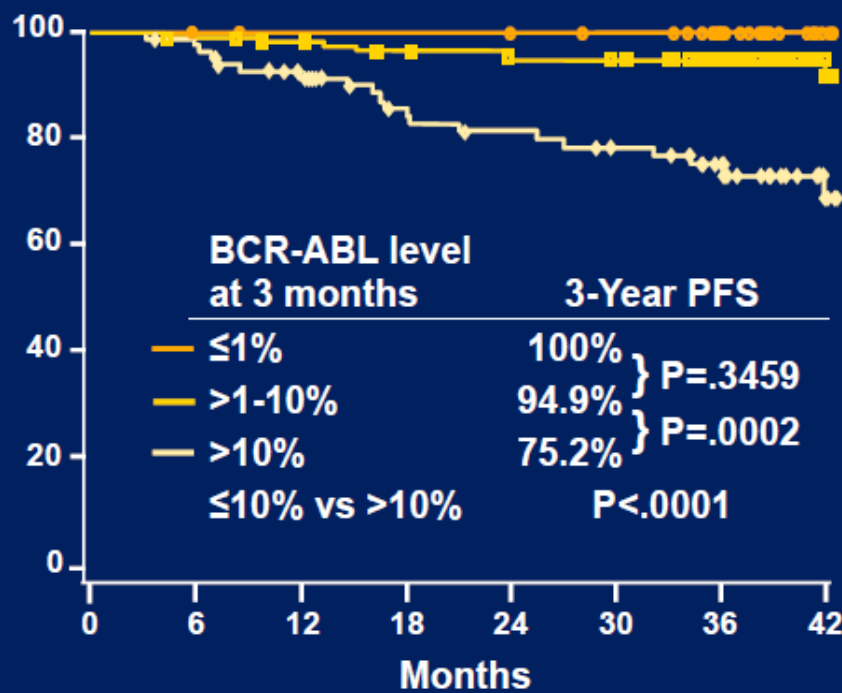
PFS according to BCR-ABL level at 3 months

dasatinib 100 mg QD
84% had $\leq 10\%$ BCR-ABL



	Subjects at risk							
$\leq 1\%$	112	112	105	98	93	89	60	24
>1-10%	85	83	81	81	79	75	52	21
>10%	36	33	28	22	19	16	11	6

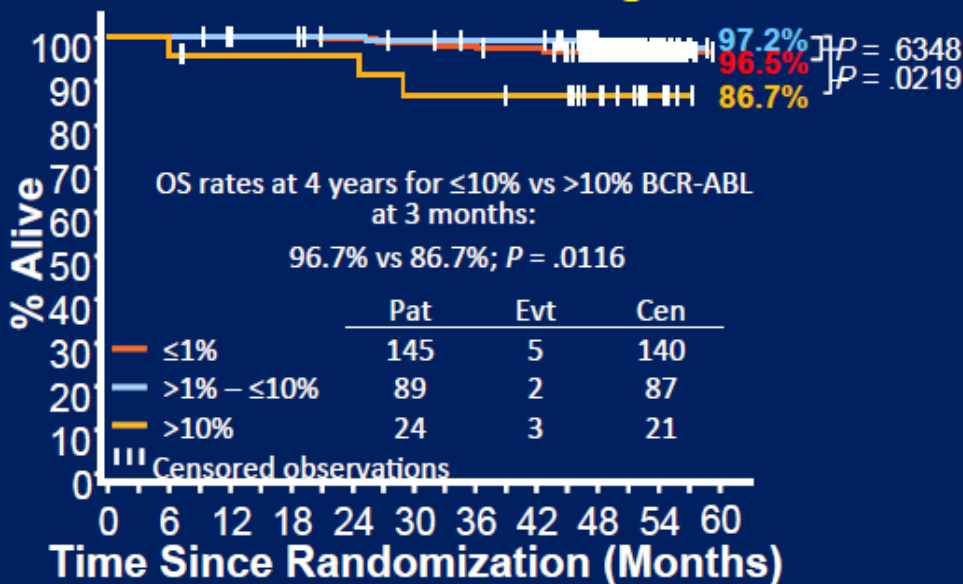
imatinib 400 mg QD
64% had $\leq 10\%$ BCR-ABL



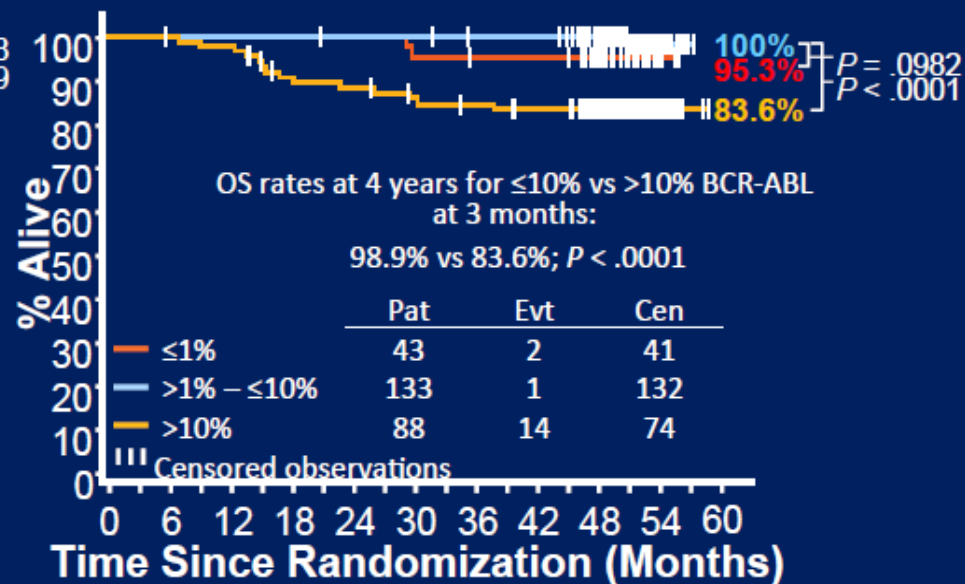
	Subjects at risk							
$\leq 1\%$	32	31	30	30	29	28	20	7
>1-10%	121	119	116	112	108	106	76	25
>10%	84	81	71	59	55	51	37	13

Overall survival at 4 years by BCR-ABL^{IS} levels at 3 months (ENESTnd)

nilotinib 300 mg BID

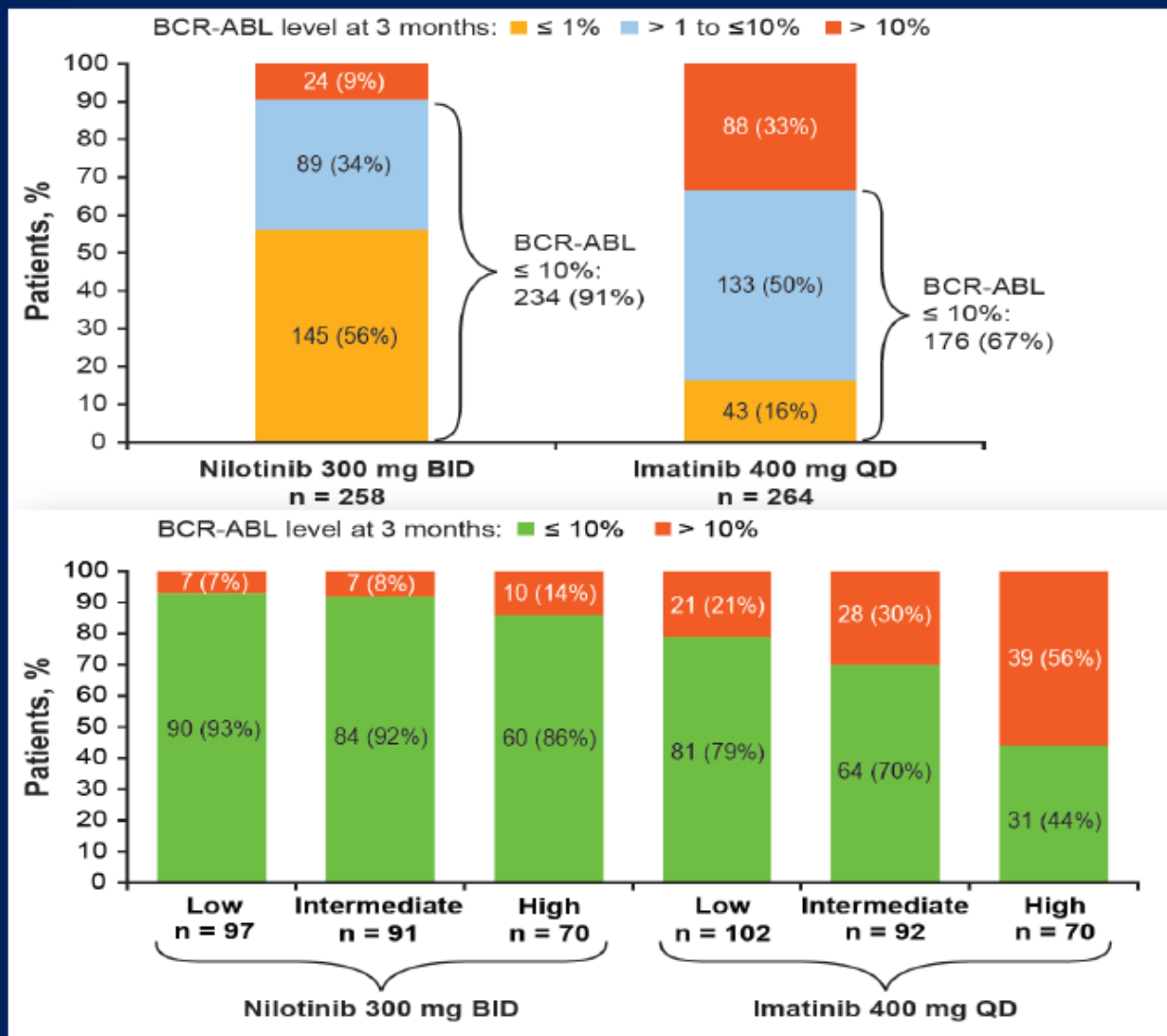


imatinib 400 mg QD



Evaluable patients	Nilotinib 300 mg BID (N = 258)			Imatinib 400 mg QD (N = 264)		
	$\leq 1\%$ N=145	$>1 - \leq 10\%$ N=89	$>10\%$ N=24	$\leq 1\%$ N=43	$>1 - \leq 10\%$ N=133	$>10\%$ N=88
BCR-ABL at 3 months						
% of patients	56%	34%	9%	16%	50%	33%

EMR according to Sokal score



EMR = Early Molecular Response

Importance de la Réponse moléculaire à 3 Mois

3 MONTH FOLLOW-UP THERAPY^a

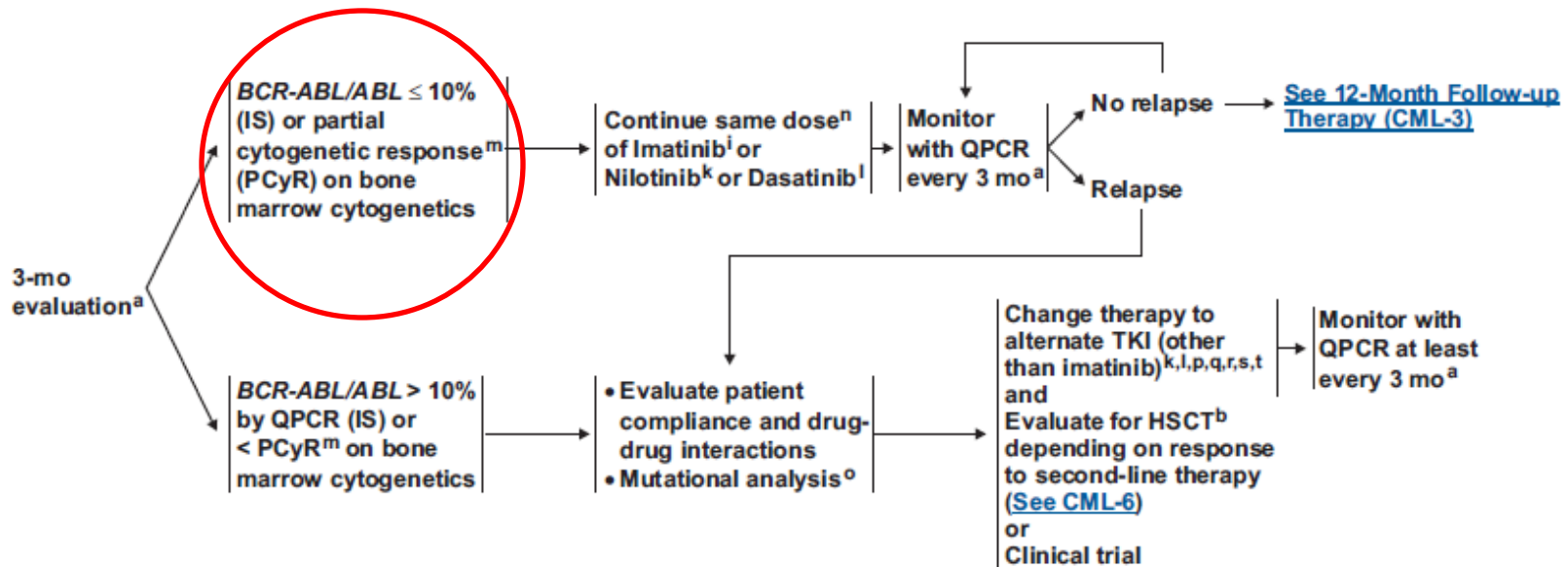


Table 4. Recommendations for Follow-up Therapy

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

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

	OPTIMAL	WARNING	FAILURE
BASELINE	NA	-High risk, -CCA/Ph+ (Major route)	NA
3 mo	Ph+ ≤ 35% and/or BCR-ABL ≤ 10%	Ph+ 36-95% and/or BCR-ABL ≥ 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 ≤ 0.1%	BCR-ABL 0.1-1 %	Ph+ ≥ 1%, and/or BCR-ABL > 1%
24 mo	BCR-ABL ≤ 0.1%	BCR-ABL 0.1-1%	BCR-ABL > 1%

Proposition de référentiel

LMC-PC à haut risque :

Score de Sokal élevé



ITK de 2^{ème} génération

Nilotinib : 300mg X2/j

Dasatinib : 100mg/j

QUESTIONS

- Quel ITK de 2^{ème} génération en 1^{ère} intention?
- Quel monitoring sous ITK de 2^{ème} génération?

Le choix de l'ITK de 2^{ème} Gén :

La comorbidité



Nilotinib

- Age > 60 ans
- Maladie cardiaque ou pulmonaire
- UGD
- Infection
- Anticoagulation

Dasatinib

- ATCD de pancréatite
- Diabète déséquilibré
- Inhibiteur du CYP3A4
- Allongement modéré du QT

Quel monitoring sous ITK de 2^{ème} génération?

	Réponse Optimale	Echec
3 MOIS	BCR/ABL \leq 10%	BCR/ABL $>$ 10%
6 MOIS	RCyC	Absence de RCyC
12 MOIS	RMM	Absence de RMM
		
	Continuer le traitement	2 ^{ème} ITK 2
	puis BCR/ABL tous les 6 mois	Allogreffe de CSH

LMC-PC à faible risque :

Score de Sokal faible ou intermédiaire

↓
IMATINIB : 400mg/j
↓

Biologie moléculaire à 3 mois

BCR/ABL \leq 10%

↓
Continuer le traitement

↓
Exiger RCyC à 6 et 12M

↓
BCR/ABL tous les 6M
des RCyC

BCR/ABL $>$ 10%

↓
ITK de 2^{ème} gén

↙
Pas de réponse* à 3 mois

↓
2^{ème} ITK de 2^{ème} gén
Allogreffe de CSH

↘
Réponse* à 3 mois

↓
Continuer le traitement

* Réponse: réduction du transcrit d'au moins d'un Log

Proposition de référentiel

LMC-Phase Accélérée :



ITK de 2^{ème} génération*

Dasatinib : 140mg/j

Nilotinib : 400mg X2/j

+/-

Allogreffe de CSH

Selon la réponse aux ITK

Proposition de référentiel

LMC-Phase Blastique :



ITK de 2^{ème} génération*

Dasatinib : 140mg/j

Nilotinib : 400mg X2/j

+

Chimiothérapie d'induction

+

Allogreffe de CSH

Prise en charge des patients en échec aux ITK

- Vérifier l'observance
- Rechercher des mutations
- Enquête HLA
- Echec à l'Imatinib → ITK de 2^{ème} génération
- Echec aux ITK de 2^{ème} génération → Allogreffe CSH
- Ponatinib ? Non encore disponible en Tunisie
- Autres alternatives : Interféron ?

Les Indications de l'allogreffe de CSH

Age \leq 50ans

Donneur HLA identique

Et selon le score de l'EBMT

- Echec aux ITK de 2^{ème} génération
- Echec aux ITK avec une mutation T315I
- Progression en phase avancée
- Intolérance aux ITK2

Particularités du traitement de la LMC-PC chez l'enfant

- ❖ **ITK de 1^{ère} intention :**
 - les doses : Imatinib : 340mg/m²/j
 - Dasatinib : 60-80mg/m²/j
 - Nilotinib : 170-230mg/m² en 2 prises / j
- ❖ **Allogreffe de CSP :**
 - Intolérance aux ITK
 - Echec à l'Imatinib
 - Echec au Dasatinib
 - Progression en phase avancée

Programmer une grossesse chez une patiente sous ITK

- **Patiente en réponse profonde : au moins une RMM**
- **Arrêt de l'ITK 3 mois avant la conception et reprise du traitement après l'accouchement**
- **Surveillance de la biologie moléculaire tous les mois**
- **Traitement si perte de la réponse cytogénétique**
- **Hydroxyurea , Interféron**

Arrêt du traitement par les itk

- **Chez quel patients?**

 - 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**

MERCI

Groupe de réflexion

R Ben Lakhal

S Menif

H Bellaaj

Y Ben Youssef

A Lakhal

Z Medini Manai

H Ghedira

M Bedoui

Pr B Zouari

