

**LES ANTITYROSINES KINASES DE DEUXIEME GENERATION  
EFFICACITE ET PROFIL DE TOLERANCE DANS LE  
TRAITEMENT DE LA LEUCEMIE  
MYELOIDE CHRONIQUE**

**Y.M BOUCHAKOR, S.TAOUSSI, M.T. ABAD**

Service Hématologie, EHS ELCC, CAC Zabana Blida.  
Faculté de Médecine, Université Blida I.

**XIIIème CONGRES MAGHREBIN D'HEMATOLOGIE**

**ALGER 26 – 28 MAI 2016**

# Introduction

- L'Imatinib premier ITK introduit dans le traitement moderne de la LMC a radicalement modifié l'évolution de cette hémopathie , jadis mortelle .
- Il est jusqu'à ce jour le traitement de référence de la LMC
- Devant une résistance ou une intolérance sévère à l'Imatinib , les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération ITK2 ( Dasatinib et Nilotinib) représentent une alternative thérapeutique majeure de la LMC , en phase chronique et en phase accélérée

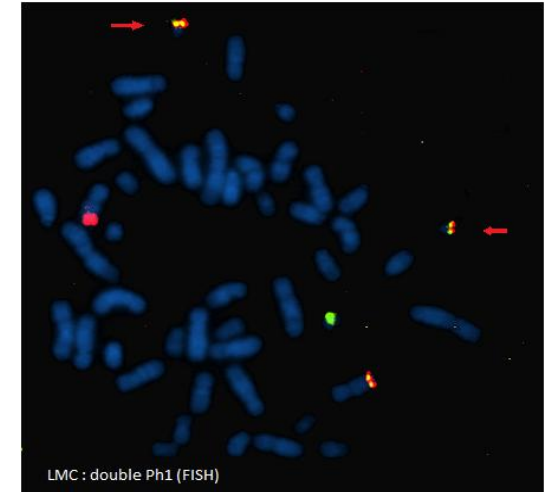
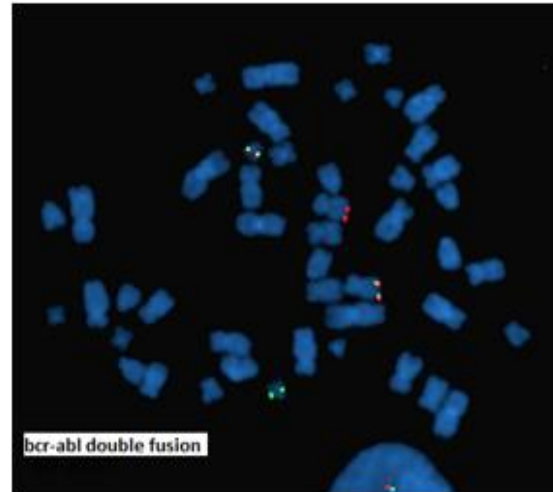
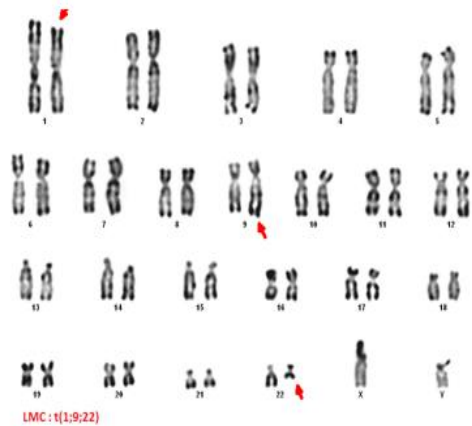
# Introduction

## Quelques définitions

- **La résistance primaire** : Toute situation de non réponse associée à une augmentation du risque de progression
- **La résistance secondaire** : Toute situation de perte de réponse
- **L'intolérance** : Est définie comme toute toxicité de grade 3 et 4 (G3-G4) considérée comme possiblement due à l'Imatinib à une dose  $\geq 400$  mg /j , ayant entraîné un arrêt ou une réduction de la dose .
- Nous rapportons les résultats d'efficacité et de tolérance du Dasatinib et du Nilotinib en deuxième ligne chez des patients (pts) LMC suivis au service d'hématologie EHS ELCC Blida intolérants ou résistants à l'Imatinib.

- **Matériels et Méthodes : Diagnostic et monitoring**

- **Le caryotype et la FISH** ont confirmé la présence de la t(9,22) avec des anomalies additionnelles (Ph dupliqué et variants).



- **Le suivi de la réponse** a été réalisé par FISH (3 , 6, 12, 18 , 24 mois ) et par PCR

# Matériels et Méthodes

- De janvier 2007 à décembre 2015, 272 patients ont reçu de l'Imatinib .
- En raison d'une intolérance ou d'une résistance à l'Imatinib , 56 patients (20,5%) d'entre eux ont été switchés en deuxième et en troisième ligne vers une ITK2 :
- Résistance : 48 patients (85,7%)
- Intolérance : 08 patients (14,3%)

Caracteristiques des patients	Dasatinib = 30 pts	Nilotinib = 26 pts
Age median	36 ans (18-65)	44 ans (18-71)
Sex ratio	2 (20H/10F)	3,3 ( 20H/6F)
Phase chronique	26 (86,6%)	22 (84,7%)
Phase accélérée	04 (13,3%)	00
Phase acutisée	01 (03,3%)	04 (15,3%)
Sokal faible	01 (03,3%)	02 (07,6%)
Sokal intermediaire	13 (43,3%)	06 (23%)
Sokal haut	16 (53,3%)	19 (73%)
Durée moyenne d'exposition à l'Imatinib	16 mois (03-60)	21 mois (1-18)

# Matériels et Méthodes: Groupe Dasatinib = 30 pts

<b>Raisons majeures du switch</b>	<b>Dasatinib en 2 émé ligne ( 25 pts) ( 83,3%)</b>	<b>Dasatinib en 3 ligne ( 5pts) (16,6%)</b>
Échecs cytogénétiques > 06 mois	<b>09 pts (30%)</b>	
Échecs hématologiques Dont 06 acutisations : 03 mois 06 mois 12 mois	<b>10 pts ( 33,3%)</b>  03 pts 01 pt 02 pts	<b>05 (06,6%)</b>  03 pts
Pertes de la rémission cytogénétique complète (RCyC) (6 , 12 , 60 mois)	<b>03 pts (10%)</b>	
Toxicités G4 (02 PN , 01 pancytopénie)	<b>03 ( 10% )</b>	

# Matériels et Méthodes : Groupe Nilotinib : 26 patients

Raisons majeures du switch	Nilotinib en 2 <sup>ème</sup> ligne 21 pts (80,7%)	Nilotinib en 3 <sup>ème</sup> ligne 05 pts (19,2%)
<p>Echecs hématologiques</p> <p><b>Echecs tardivement au-delà de 36 mois</b></p> <p>Acutisations:  <b>03 mois</b>  <b>06 mois</b>  <b>48 mois</b></p>	<p>10 pts (38,4 %)</p> <p>05 pts</p> <p>05 pts</p>	<p>05 pts (3 acutisations)</p>
<p>Echecs cytogénétiques (3,6,12,24 mois)</p>	<p>06 pts</p>	
<p>Intolérance Grade 4 (Plaq, GB, Hb)</p>	<p>04 ((15,3 %)</p>	
<p>Rash cutané précoce après 1 mois : 01 cas .</p>	<p>01</p>	

# Résultats

## Evaluation de la réponse thérapeutique selon ELN 2013 ITK 2<sup>ème</sup> ligne

Temps	Réponse optimale	Alerte	Echec
03 mois	BCR-ABL $\leq 10\%$ et/ou Ph+ $\leq 65\%$	BCR-ABL $> 10\%$ et/ou Ph+ : 65-95%	<b>Pas RHC</b> et/ou Ph+ $> 95\%$ . Muta
06 mois	BCR-ABL $\leq 10\%$ et/ou Ph+ $< 35\%$	Ph+ : 35-65%	BCR-ABL $> 10\%$ et/ou Ph+ $> 65\%$ .
12 mois	BCR-ABL $< 1\%$ et/ou Ph+ 0%	BCR-ABL: 1-10% Ph+ : 1-35%	<b>BCR-ABL <math>&gt; 1\%</math></b> et/ou Ph+ $> 35\%$ .
Après et à tout moment	<b>BCR-ABL <math>\leq 0,1\%</math></b> <b>RMM</b>	BCR-ABL $> 0,1\%$ ACA/Ph-(-7 ou 7q-)	Pertes: RHC, RCyC, RMM. Mutations, ACA/Ph+



# Résultats

❑ **Groupe Dasatinib** : Selon les recommandation de l'ELN 2013 ITK2

Temps	Optimale	Alerte	Echec
3 mois	14 Pts = 48,2%	4 pts = 13,7%	11 pts = 38%
6 mois	10 Pts/14 = 71,4%		04 Pts = 28,5%
12 mois	08/13 pts = 61,5%		03/13 pts = 23%
Au-delà	06 /pts RMM = 66,6%		04 pts = 13,3%

# Résultats

- Réponse au Dasatinib : 30 patients (21 LMC PC , 09 LMC PB)**

Evaluation	RHC	ECHEC HEM	Echec cytogénétique(Ec yto)	RCyM	RCyC	RMM
LMCPC	15/21(71,4%)	6/21(28,5 %)	10/21	11/21(52,3%)	10 /21 (47,6%)	06 (66,6%)
LMC PB	1/09 (11%)	08/09 (89%)			01/09 (11%)	

- Dasatinib en 2 émé ligne : 25 patients**

Evaluationdes25 pts/ réponse	RHC	ECHEC hématologique (EH)	RCyC	Echec Cytogénétique	RMM
09 Echecs Cytogénétiques	07 /09 (77%)	02	05 (55,5%)	04	02 (40%)
10 Echecs hématologiques	01 (10%)	09	01/10		0
06 acutisations	01/6( 16,6%)	05	01/6		
3Pertes RCyC	03		03 (100%)		03 (100%)
3 Toxicités dont 1 warning	03		01	02	01

# • Résultats

## □ Réponse au Dasatinib en 3<sup>ème</sup> ligne : 05 patients

<b>Evaluation des 05 pts / réponse</b>	<b>RHC</b>	<b>ECHEC hématologique</b>	<b>RCyC</b>	<b>RMM</b>
<b>02 Echecs hématologiques</b>	<b>02</b>		<b>0</b>	<b>0</b>
<b>03 acutisations</b>		<b>03</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

# Résultats : Groupe Dasatinib

- Tolérance bonne : 13 patients (43,3%)
- Evénements chez 17 pts (56,6%) dont 6 (20%) ayant nécessité la réduction de dose à 80 mg/j et 4 pts (13,3%) un arrêt définitif et switch vers le 2<sup>ème</sup> ITK2

Toxicité/Grade/Nbre de pts	Grade	Nombres de patients	Dasision(258)	Iris(258)
<b>RHS</b>	<b>G3</b>	<b>04 ( 13,3%) p = 0,61</b> →	<b>49 (19%)</b> →	<b>42% p= 0,0045</b>
Crampes musculaires		04 ( 13,3%) p= 0, 91 →	28 (11%)	17% p= 0,65
Douleurs osseuses	<b>G3</b>	04 ( 13,3%) p= 0,96 →	40(12%)	10% p=0,80
Rash cutané		02 ( 06,6%) p= 0,69 →	28 (11%)	17% p=0,47
Diarrhée	<b>G3</b>	02 ( 06,6%) p= 0,22	44(17%)	1%
Fissure anale		02 ( 06,6%)		
Epanchement pleural	<b>G3</b>	02 ( 06,6%) p=0,78 →	26(10%)	0%
Ascite		01 ( 03,3%)	01%	
Anémie	<b>G2</b>	01 ( 03 , 3%) p=0,41 →	26(10%)	7%
<b>Neutropenie</b>	<b>G3,G4</b>	<b>07 ( 23,3%) p=0,94</b> →	<b>54 (21%)</b>	<b>20% p=0,86</b>
<b>Thrombopénie</b>	<b>G3,G4</b>	<b>06 ( 20%) p= 0,91</b> →	<b>49 (19%)</b> →	<b>10% p=0,18</b>
Cytopénies multiples	<b>G3,G4</b>	04 ( 13,3%)		
Toxicité hépatique		02 (06,6%)	2-18 (1-7%)	

# ■ Résultats

□ **Groupe Nilotinib** : Selon les recommandation de l'ELN 2013 ITK2

Temps	Optimale	Alerte	Echec
3 mois	13 Pts = 68,4%	02 Pts = 10,5%	04/19 pts = 21%
6mois	06/14 pts = 42,8%	02/14 pts = 14,2%	06 pts = 42,8%
12 mois	02/5 pts = 40%	03 pts = 60%	BCR-ABL>1% = 01
Au delà	02 pts RMM = 33, 3%		

# Résultats

## ■ Réponse au Nilotinib : 26 patients( 15 LMC PC, 06 LMC PB)

Evaluation/ réponse	RHC	Echec hématologique	Acutisation	RCyM	RCyC	RMM
LMC PC	11/15(73,3%)	04/15 (26,6%)	02/15(13%)	06/(40%)	03(20%)	02(33,3%)
LMC PB		06/06 (100%)	06/06			

## ■ Réponse au Nilotinib : 21 patients en deuxième ligne

Evaluation des 21 pts	RHC	Echec Hematologique	Acutisation	RCyM	RCyC	RMM
10 Echecs Cytogénétiques	09		01	06( 60%)	02(20%)	01(20%)
10 Echecs hématologiques dont 05 acutisations		10 (100%)	02			
04 Toxicités hématologiques	03		01	01		
01 Rash cutané	01				01	01

# Résultats

❑ Réponse au Nilotinib en troisième ligne : 05 patients

<b>Evaluation</b>	<b>RHC</b>	<b>Echec hematologique</b>	<b>Echec cytogénétique</b>	<b>RCC</b>	<b>RMM</b>
<b>04 Echecs + Hématologiques</b>		<b>04</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>01acutisation</b>		<b>01</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

# Résultats Groupe Nilotinib

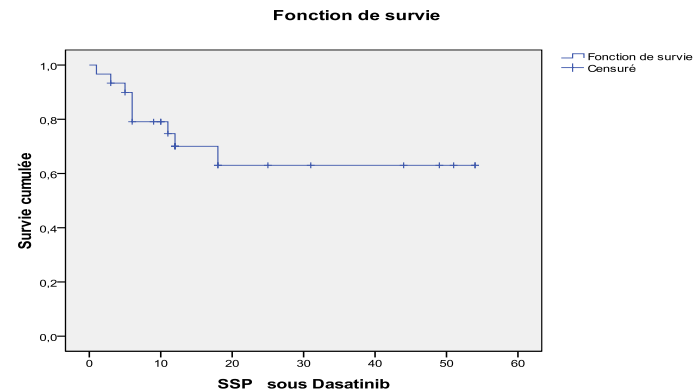
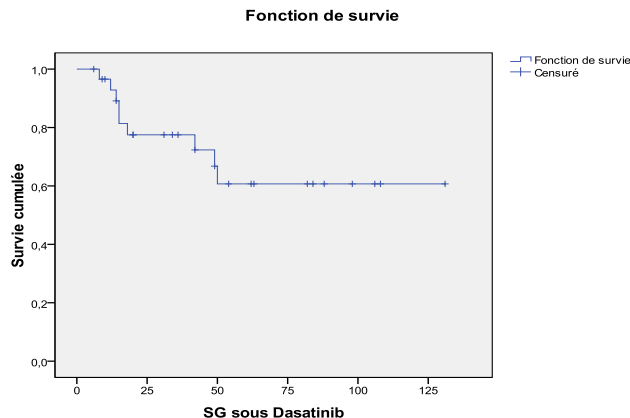
- Tolérance clinique bonne = 12 patients (46,1%)
- Evénements chez 14 patients (53,3%) dont 08 (30,7%) ayant nécessité une réduction de la dose à 400 mg/j

Toxicité/Grade/ Nbre de pts	Grade	Nombres de patients	ENEST(458)	IRIS(280)
RHS		02 ( 7,6%) p= 0,30	(05%)	38(14%) p=0,5
Crampes musculaires		01 (3,8%) p= 1	(6%)	67(24%) p=0,013
Eczéma		01 ( 3,8%) p=0,029	36%	11% p=0,49
Hématome sous dural		01 ( 3,8%)		
Neutropénie	G3	03 ( 11,5%) p= 0,59	(17%)	56 (20%) P=0,43
Thrombopénie	G3 G4	11 ( 42,3% p= 0,27	(31%)	24(9%) p=0,00001
Bi cytopénie	G4	02 (7,6%)		
Pancytopénie	G4	01 (3,8%)		
Toxicité hépatique	G3	02 (7,6%) p= 0,75	(12%)	10 (3%) P=0,27



# Devenir : Groupe Dasatinib :

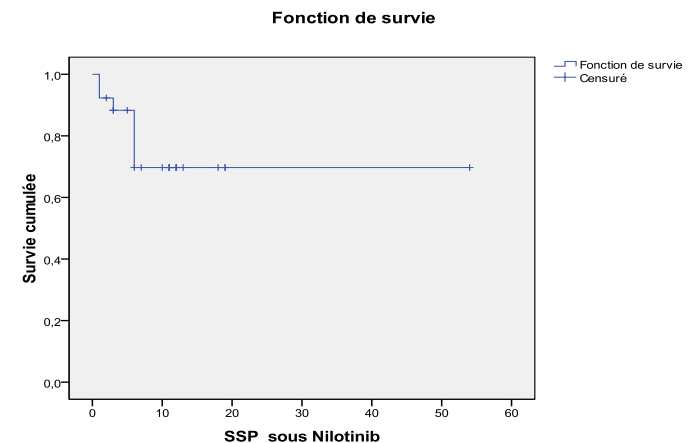
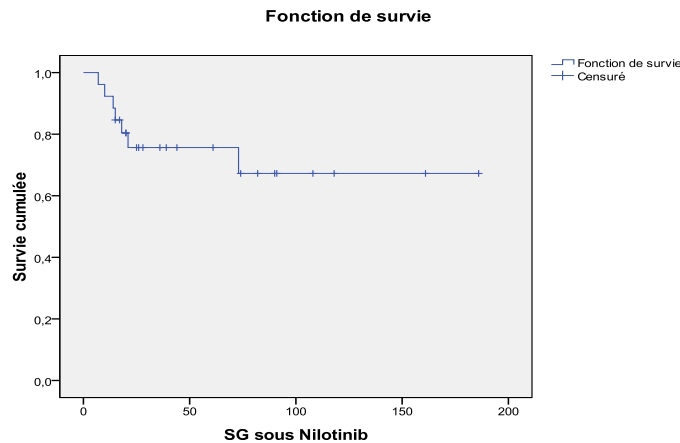
- **05 pts switchés vers Nilotinib** :
  - Pour échecs hématologique
  - Une toxicité hépatique croisée
- **03 pts greffés (10%)** :
  - Pour échecs hématologiques
  - Une toxicité croisée ( pancytopénie)
- **Vivants** = 21 patients (70%)
- **Décédés** = 09 patients (30%)
  - 07 en acutisations 23,3%
  - 02 greffés par GVH digestive .



- Médiane de survie globale (SG) et survie sans progression (SSP) non atteinte
- Taux de SG à 12 , 24 mois = 80 % et 78% ( Dasision 94%, 89%)
- Taux de SSP à 12 , 24 mois = 70 % et 62% (88%,77%)

# Devenir Groupe Nilotinib :

- 05 pts switchés vers Dasatinib :
- - 05 échecs hématologique dont 03 acutisations
- - 01 échec cytogénétique
- **Vivants = 19 patients (73%)**
  - Dont 02 greffés
  - 02 switchés vers Dasatinib
- **Décédés = 07 patients (26,9%)** en acutisation dont les trois switchés vers le Dasatinib



- La médiane de SG et SSP non atteinte
- Taux de SG à 12, 24 mois = 77% (87%)
- Taux de SSP à 12, 24mois = 70% (81%)

# Commentaires

- **En analysant les causes de switch vers les ITK2 :**
  - L'échec cytogénétique primaire est rattrapé : 55,5% de RCyC et 66,6 % de RMM pour le Dasatinib / 20% de RCyC et 33,3 % de RMM pour le Nilotinib
  - La résistance secondaire : 100% de RCyC à 3 mois sous dasatinib
  - Pour l'échec hématologique et la progression les résultats sont similaires ,11% de RHC avec RCyC sous Dasatinib ; nous rejoignons les données de la littérature

LMC PC	Dasatinib	Nilotinib	Dasision	ENEST nd
RHC	71,4% <b>p = 1</b> →	73,3%		
RCyM	52% <b>p = 0,51</b> →	40%	59% <b>P=0,23</b>	59% <b>P=0,23</b>
RCyC	52% <b>p = 0,51</b> →	20%	42% <b>P=0,629</b>	44% <b>P=0,10</b>
RMM	66,6% <b>p = 0,31</b> →	33,3%	69% <b>p = 1</b>	43% <b>p = 1</b>
Progression	08%	13%		
<b>LMC PB</b>	11%	0%	17%	
RHC	11% <b>p = 1</b>	0%	17% <b>P= 0,63</b>	
RCyC	11%	0%		

# Commentaires

- **En analysant la toxicité**
- La neutropénie G3 et G4 sous Dasatinib est de 23% vs 11,5% sous Nilotinib ( $p = 0,31$ )
- La thrombopénie de 20% vs 42,3% ( $p = 0,086$ ), par rapport à l'Imatinib ( $p = 0,00001$ ) en défaveur du Nilotinib
- La toxicité cutanée 6,6% vs 3,3% ( $p = 0,10$ )
- Les épanchements 9,9% vs 0%

# ■ Commentaires

- Les effets extra hématologiques communs sont dominés par la RHD , les crampes musculaires , les douleurs osseuses et la toxicité cutanée ( $p=0,67$ ,  $p=0,35$  ) facilement gérables.
- La RHD sous Dasatinib par rapport à l'Imatinib ( $p=0,0045$ ) , en défaveur de l'Imatinib
- Les crampes musculaires sous Nilotinib par rapport à l'imatinib (  $p= 0,013$ )
- La toxicité hématologique (PN , Plaq) et hépatique sont les toxicités croisées entre les 3 ITKs ayant nécessité une réduction de la dose chez 25% des cas , un arrêt chez 10% des cas ; un deuxième switch (5,3% ) et une GMO en absence de réponse (1,7%)
- La toxicité cutané n'est pas un événement croisé
- Les autres toxicités se sont révélées moins fréquentes

# Conclusion

- Les ITK2 sont un progrès dans le traitement de la LMC
- Une alternative thérapeutique majeure de rattrapage de l'échec cytogénétique et de l'intolérance non croisée dans la LMC PC avec un taux de progression plus faible.
- Peu d'efficacité en cas d'échec hématologique .
- L'efficacité comparable à celle de l'Imatinib dans les formes transformées .
- La Résistance aux 3 ITKS , nécessite la recherche du profil mutationnel
- Le domaine de mutations est plus étroit pour les ITK2.
- Nos résultats se rapprochent des données de la littérature en terme d'efficacité et de tolérance

# References

- Hochhaus A, et coll. *Blood* 2007; 109(6):2303-9.
- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, *et al.* Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.
- Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, *et al.* Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:3204-12.
- *Baccarani M et al., J Clin Oncol 2009, 27:6041-6051*
- Saglio et al, *NEJM* 2010
- Kantarjian et al, *NEJM* 2010
- *Soverini et al., Blood* 2011
- Jabbour, *Leukemia* 2011
- Hochhaus, *Hematology* 2011
- Dragana Milojkovic et al. *Blood* 2012 119, 1838-1843
- Baccarani M , Deninger M , Rosti G , et al., European Leukemia Net recommendations for the Management of chronic myeloid leukemia : 2013 *Blood* 122; 872- 884 , 2013

