

SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE
d'Hématologie et de Transfusion Sanguine

GAT-LMC

XIII Congrès Maghrebain d'Hématologie Sheraton 2016

**Evaluation du traitement par Imatinib des patients suivis pour
Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), en Algérie : Etude,
nationale, multicentrique, et rétrospective sur 07 ans (2007 à
2013) : à propos de 1007 cas,
(Groupe Algérien de travail sur la LMC : GAT-LMC).**

**K.DJOUADI et al
Coordinatrice Nationale GAT-LMC
Hôpital central de l'Armée**

Introduction

Etat des lieux en Algérie

L'avènement des anti-tyrosines kinases a révolutionné la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique.

- **Monde** : 2000 / **IMATINIB** (Novartis) = Gold standard / Monde
- **Algérie** :
 - Non disponibilité de l'Imatinib /cout très élevé.
 - peu de patients → TRT
 - GMO = traitement de choix en 1^{ère} intention si donneur HLA compatible.

GMO  **2006 .**

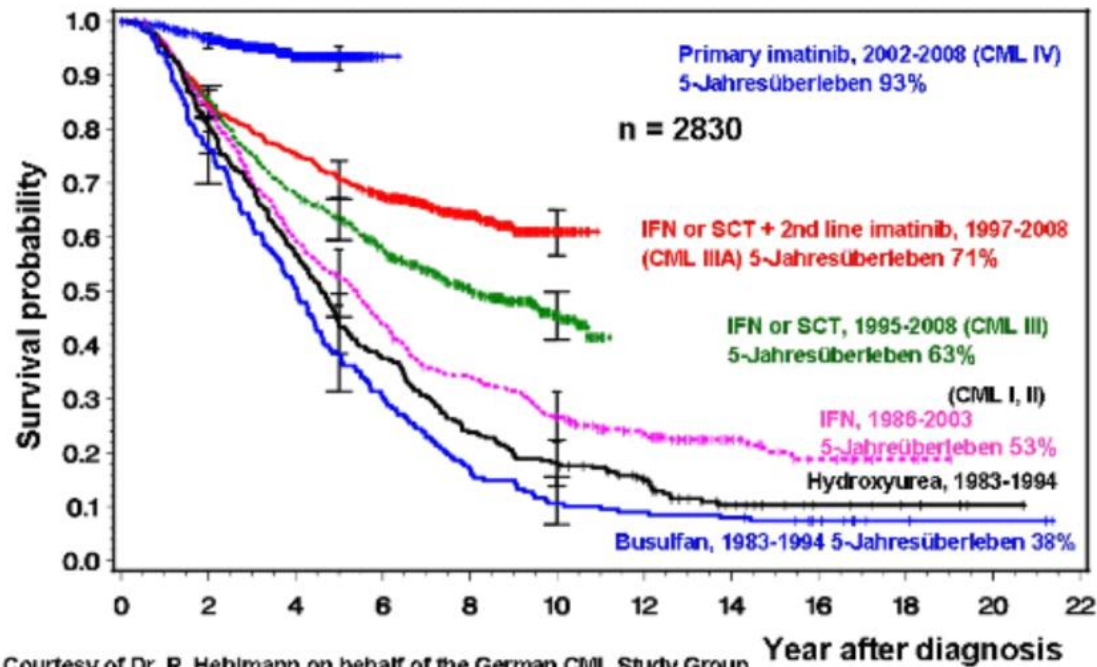
- 2007 : **IMATIB** = copie Imatinib (Cipla) / moins couteuse +++
Disponibilité : non régulière /non généralisée : National
- 2010 : Imatib (disponibilité /National)

2010  **IMATIB = Gold standard en Algérie**
± IMATINIB (Pénurie IMATIB)

- 2010 : le diagnostic biologique de la LMC (cytogénétique / Fish et ou en biologie moléculaire) : disponible à l'échelle multicentrique.

Imatinib = révolution du pronostic de la LMC

Survival 1983-2008



objectifs

- Evaluation des patients/ LMC en Algérie / TRT par Imatinib.
- Evaluation Recommandations GAT-LMC
- Evaluation **IMATIB** /molécule utilisée en Algérie :

Efficacité /Tolérance

Matériel et méthodes

- Etude **rétrospective** ,longitudinale, multicentrique Nationale.
- patients algériens présentant une CP- LMC .
- Dg entre janvier 2007 à décembre 2013.
- Imatinib , 400 mg/j.
- suivi médian à décembre 2014 : 48 mois (12 à 84 mois)

recommandations GAT-LMC : ELN adaptées /conditions locales

temps	Réponse optimale	warning	Echec
Au DG		Haut risque ACA	
03 mois	RHC		Pas RHC Escalade TRT 600/800
06 mois	Bcr/abl \leq 10% RCyp		Bcr/abl $>$ 10% Escalade TRT 600/800
12 mois	bcr /abl $<$ 0, 1% bcr /abl : 0,1 à 1%	bcr/abl $>$ 1% Escalade TRT	
18 mois	bcr /abl $<$ 0, 1%	bcr /abl : 0,1 à 1%	bcr /ab l $>$ 1%
plutard	RMM ou Profonde		Perte RHC Perte RCyC Perte RMM Mutations ACA

Tests statistiques

- Analyse descriptive des variables :
 - quantitative : moyennes, médianes.
 - qualitatives % , intervalle de confiance à 95%.
 - test du Chi2 comparer 02 variables.
- Kaplan Meier : Courbes de survie :
 - Survie globale :début TRT → Date décès
 - EFS → Evénements = (perte, RCyM, RMM, progression, décès)

Matériel et méthodes

Points forts = 1- Vraie vie

2- Cohorte +++ 1007 patients

Points faibles : 1-Retrospective

2- Problème de méthodologie



Comparaison / Courbes de survie

- OS/EFS à 8ans patients Imatib ± Glivec
- OS/EFS à 8 ans IMATIB
- OS/EFS à 04 ans Imatib

Résultats

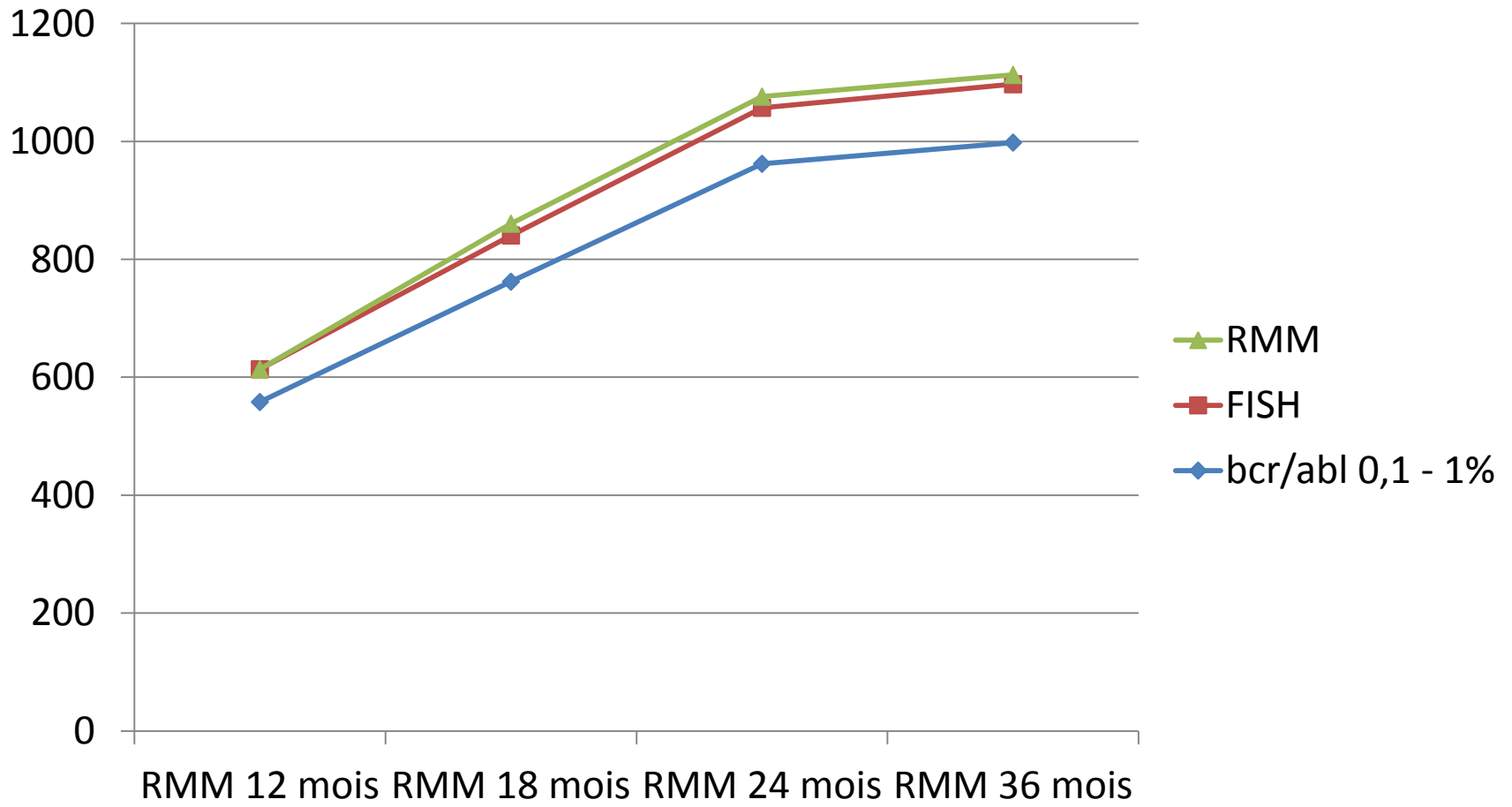
Patients inclus	N =1007	
caractéristiques	Nombre	(%)
Age (années) médian Extrêmes	46 (06 – 87)	
Sexe F M SEX RATIO H/F	491 516 1,05	
Diagnostic : cytogénétique Fish biologie moléculaire	952 337 214 401	94% 33% 22 % 39%
Score de Sokal Faible Intermédiaire haut	766 143 425 198	76.06% 18,7%) 55,5%. 25,8%
Score Eutos <87 >87	573 556 17	97% 03%

Patients	N =1007		
		Corrélation Sokal	score Eutos
RHC 03 mois	907(90,1%)	p=0,23	p < 10 ⁻³
Cytogenetique RCyC 12 mois	337 169(50,1 %)	P =0,26	p < 10 ⁻³
Bcr/abl 06 mois < 10%	222 (22%) 127 (66%)		
> 10%	65 (34 %) Imatinib 600 mg 3,3% Imatinib 800 mg 0,5% Switch ITK 2eme G 0,5%		
bcr/abl 12mois RMM	327 (32,5%) 181 (55,5%)		p < 10 ⁻³
bcr/abl 18 mois RMM	204(20,3 %) 91 (44,6)		p < 10 ⁻³
Bcr/abl 24 mois RMM	240(23,8 %) 144 (60%)		
Bcr/abl > 24 mois RMM	321 (31,9%) 179 (61,3 %)		

Reponses Fish

Fish	N = 214	
Réponse	% GAT-LMC	IRIS
RCyC 3 mois	28,6%,	
6 mois de	45%,	
12 mois	64,2%	68%
18 mois	75,7%	76,2%
24 mois	85%	

RMM Cumulative



Resultats/Survie

Patients	Nombre	Periode	Suivi (années)	OS	EFS	Rechute	Echec
Imatib +/- Glivec	1007	2007 – 2013	08	84 %	76 %	10,1%	11,5%
Imatib	211	2007 – 2013	08	88 %	80 %		
Imatib	311	2007 - 2010	04	89 %	86 %		

$p = 0,28$

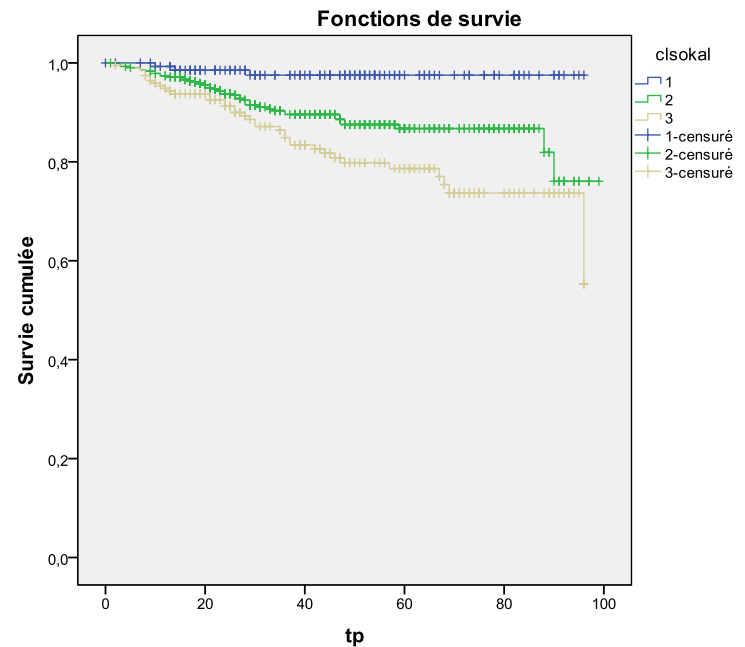
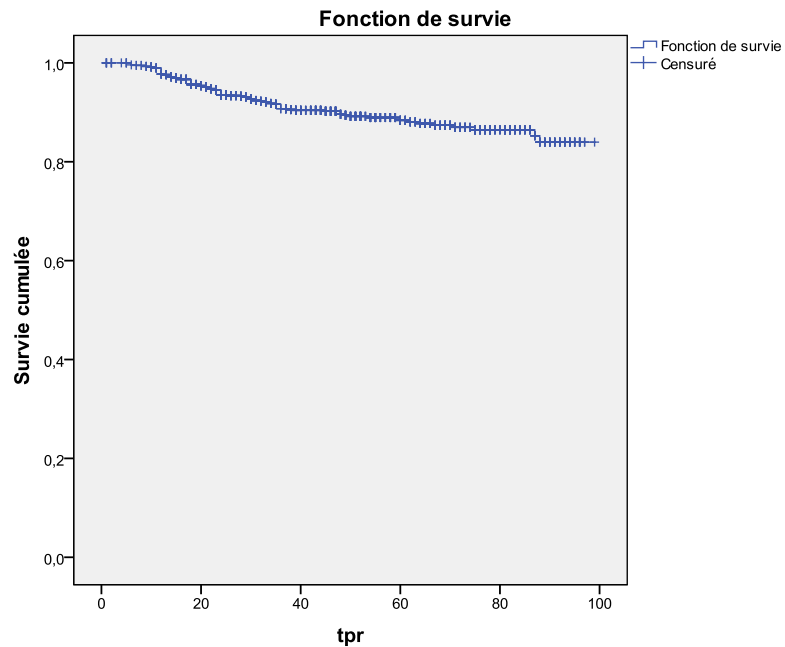
Survie globale à 8 ans

N=1007

OS = 84%

Correlation Sokal

test de Logrank : $p < 10^{-3}$

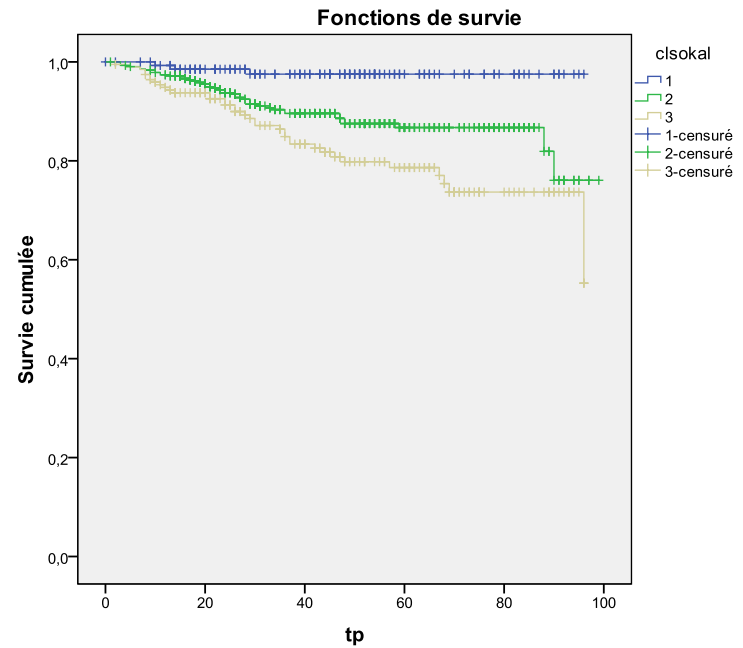
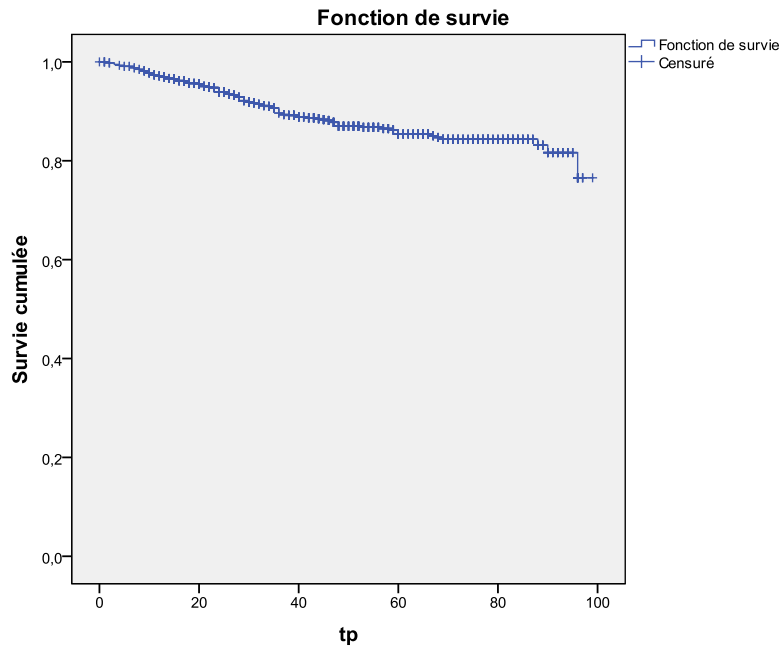


EFS à 08 ans

76%

EFS /SOKAL

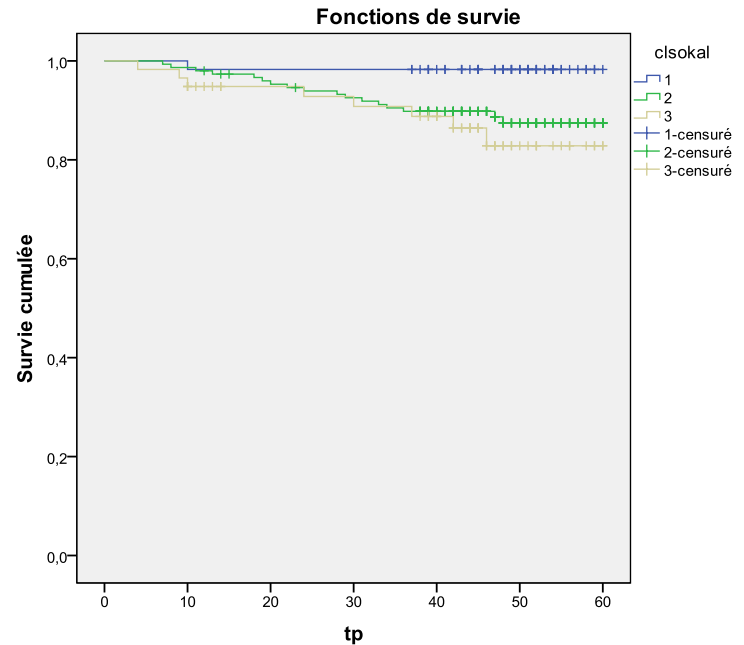
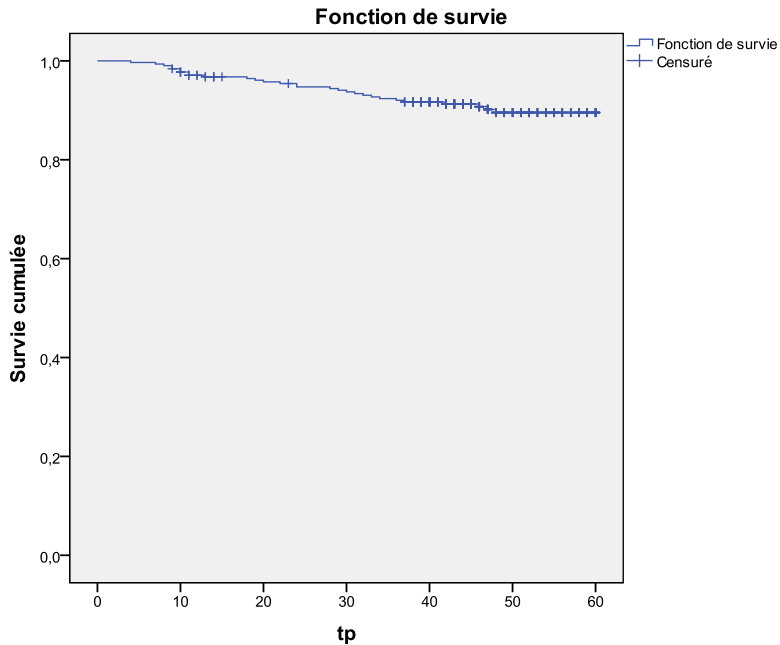
Logrank : $\chi^2 = 19,835$ $p < 10^{-3}$



Survie à 04 ans janvier 2007 → décembre 2010

89%

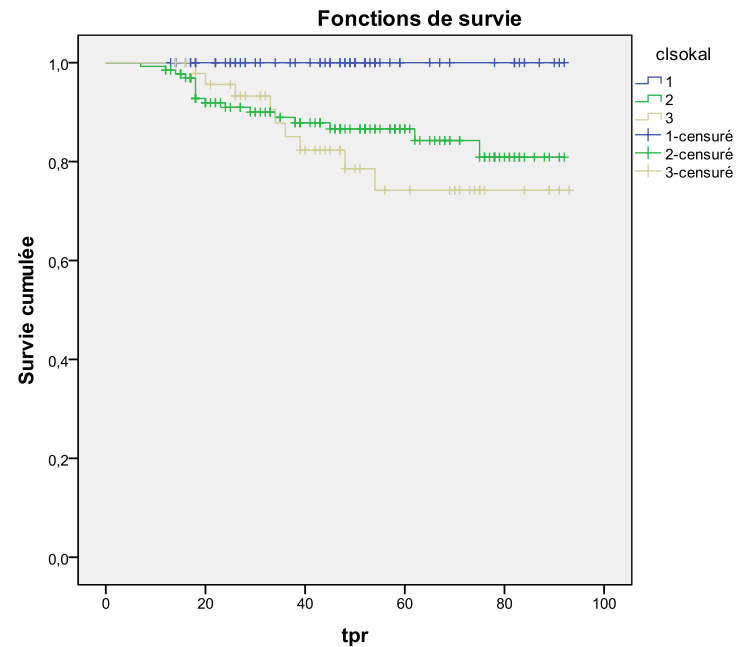
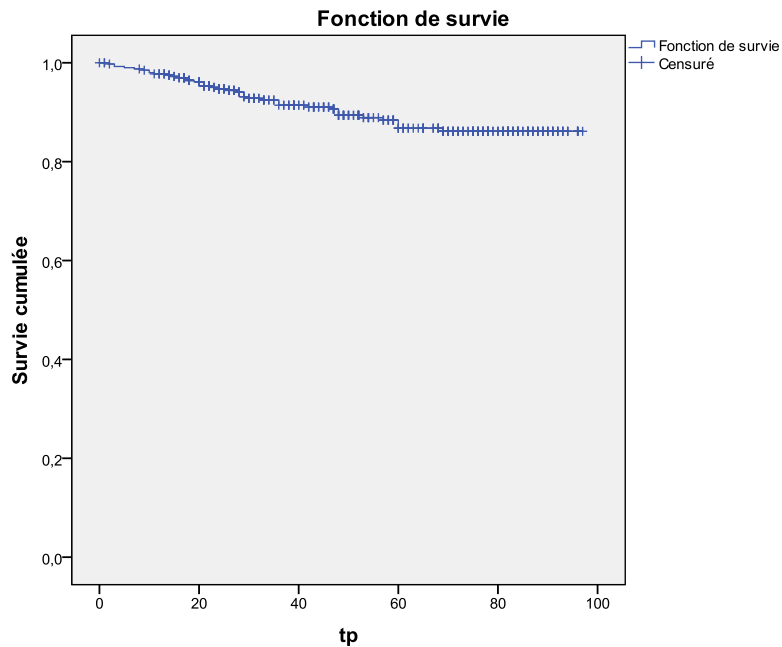
test de Logrank : $\chi^2 = 6,348$ p
<0,040



Survie à 8 ans Imatib 211 patients

88%

correlation Sokal $p=0.01$



Analyse des rechutes

Rechute	nombre	%	Délai (mois)	extrêmes	Monitoring (MDR)	Non observance TRT
Hématologique	83	74	18	(9 -52)	00	46 (55%)
Moléculaire	29	16	22	(18- 62)	16 (55%)	08 (27%)
Total (rechute)	112	11%				
Total patients 1007						
Total patients /monitoring 336 (33%)						

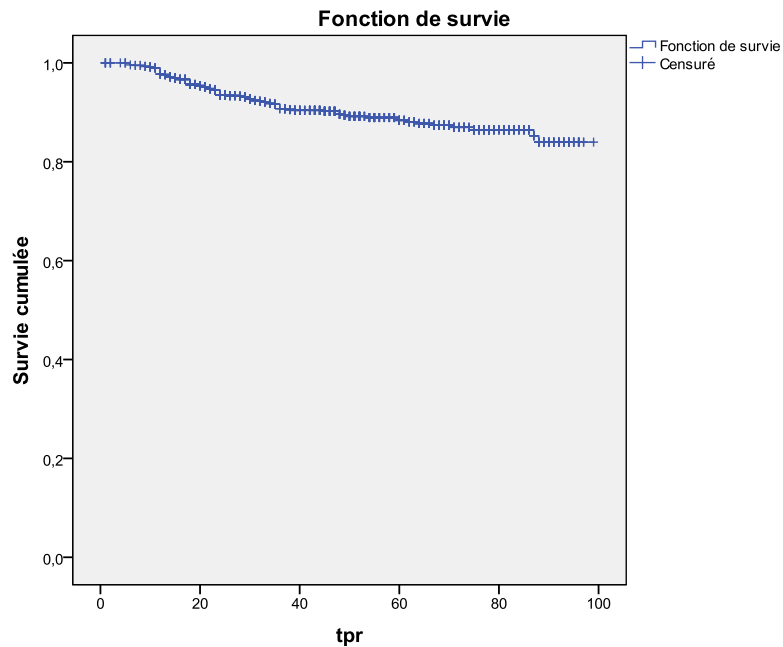
Analyse des décès

Décès	Nombre	% /décédés	% /total	Cause de décès
Relatif LMC	88	54	8,7	Acutisation
Non relatif LMC	73	45	7,2	Autres néoplasie 36 Cardio-vasculaire 16 MDS 06 AVP 05 NP 10
Total	161		16	
Patient	1007		100%	

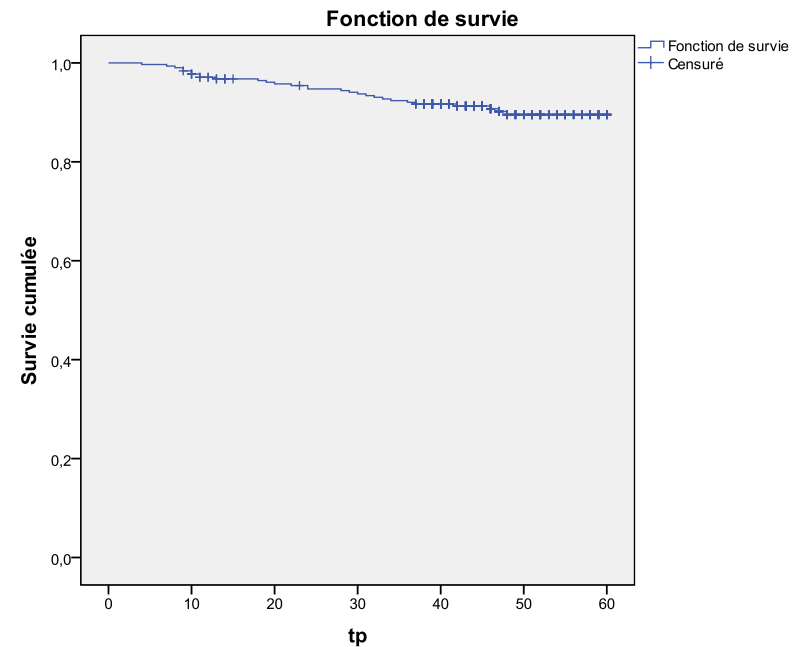
Survie globale/ Décès relatifs LMC

$P = 0.43$

84%



86%



Tolérance clinique /Imatinib n=753

Symptôme	Présence du symptôme
Prise de poids	351 (34,9%)
Œdème périorbitaire	301(30%)
Œdème des membres inférieurs	85 (8,4%)
Nausées	133 (14,0%)
Vomissements	84 (8,3%)
Epigastralgies	134 (13,3%)
Diarrhée	103 (10,2%)
Douleurs osteo articulaires	65 (18,0%)
Crampes musculaires	240 (24,0%)
Rash cutané	76 (7,5%)
Pigmentation des ongles	14 (1,4%)
Conjonctivite allergique	25 (2,3%)
Autres Prurit, cephalées . Asthenie	102 (10,6%)

Tolérance hématologique du traitement

Signe	Nombre de sujets	Présence du signe	grade	Grade	grade	grade	grade
			1	2	3	4	NP
Neutropénie	1007	219 (21,7%)	104 (47%)	61 (28%)	31 (14%)	10 (4,5%)	12 (5,4%)
Anémie	1007	266 (26,4%)	178	56	16	11	0
Thrombopénie	1007	257 (25,5%)	162 (63%)	73 (28%)	14 (5,4%)	8 3,8%)	2 (0,7%)

Paramètre	Nb cas précisé fiche	Nb cas	< 2,5 fois la normale	2,5 a 5 fois la normale	> 5 fois la normale
TRANSAMINASES↑	896	64 (7,1 %)	30 (46,9%)	23 (35,9%)	0
BILIRUBINE↑	871	29 (3.3%)	11(37,9%)	14(48,3%)	0
PAL ↑	835	45 (5,4 %)		2	1
GGT	⁶⁵²	22 (3,4 %)	16	5	2
Glycémie élevée	860	51 (5,9 %)			
Toxicité rénale	1007	35(3,5 %)			
hypo albuminémie	1007	02(0,19%)			
hypocalcémie	1007	07 (0,69%)			
hypophosphorémie	1007	3(0,29)			

TOLERANCE

- Switch → ITK de 2^{ème} génération pour intolérance : 107 sujets (10.6%);

délai entre le traitement initial et le Switch:
2 à 117 mois, en moyenne 34.11 mois

Adhérence TRT /N= 356

	N	%
Adhérents	303	85
Non adhérents	89	29,3%
Total	356	100

Causes de non adhérence

Cause	N	%
Intolérance	21	39,6%
Education thérapeutique insuffisante	17	32%
Raison sociale	27	50,9%
Raison familiale	15	28,3%
Raison professionnelle	4	7,5%
Non précisées	5	9,4%
Total	89	100

Discussion

Etudes comparatives: survie sous Imatinib

Etude	Imatinib dose mg	Nb patients	Haut risque PC	os	EFS	PFS	ans	Suivi median /Y
GAT- LMC	400	1007	26%	84 %	76 %	91%	08	4
GAT- LMC	400	311	25%	93	89	90%	04	3,2
IRIS	400	553	18%	85 %	NR	92%	8	6
Hammersmith	400	204	29%	83	63	83	5	3,2
Houston	400	258	08%	97	NR	92	5	4,4
PETHEMA	400	210	16%	97	94	71	05	4.2
Czech Registry	400	343	22%	88	NR	90	05	3,8
Gimema	400 (76%) 800 (24%)	559	22%	90	65	87	05	5
German CML study	400-600	1551	12%	88	NR	86	6	5,6

Adverse Event	All Grades [†]			Grade 3 or 4 [‡]		
	Nilotinib, 300 mg (N=279)	Nilotinib, 400 mg (N=277)	Imatinib (N=280)	Nilotinib, 300 mg (N=279)	Nilotinib, 400 mg (N=277)	Imatinib (N=280)

number of patients (percent)

Nonhematologic adverse event[‡]

Rash	86 (31)	100 (36)	32 (11)	1 (<1)	7 (3)	4 (1)
Headache	39 (14)	58 (21)	23 (8)	3 (1)	3 (1)	0
Nausea	32 (11)	54 (19)	86 (31)	1 (<1)	3 (1)	0
Alopecia	22 (8)	36 (13)	11 (4)	0	0	0
Pruritus	41 (15)	36 (13)	15 (5)	1 (<1)	1 (<1)	0
Myalgia	27 (10)	28 (10)	28 (10)	1 (<1)	0	0
Fatigue	30 (11)	25 (9)	22 (8)	0	2 (1)	1 (<1)
Vomiting	13 (5)	24 (9)	40 (14)	0	3 (1)	0
Diarrhea	22 (8)	18 (6)	60 (21)	2 (1)	0	3 (1)
Muscle spasm	20 (7)	17 (6)	67 (24)	0	2 (1)	2 (1)
Peripheral edema	14 (5)	15 (5)	38 (14)	0	0	0
Eyelid edema	2 (1)	5 (2)	37 (13)	0	1 (<1)	1 (<1)
Periorbital edema	1 (<1)	2 (1)	34 (12)	0	0	0

Hematologic abnormality

Neutropenia	120 (43)	106 (38)	189 (68)	33 (12)	27 (10)	56 (20)
Thrombocytopenia	133 (48)	136 (49)	156 (56)	28 (10)	33 (12)	24 (9)
Anemia	105 (38)	105 (38)	132 (47)	9 (3)	9 (3)	14 (5)

Biochemical abnormality

Increased total bilirubin	149 (53)	171 (62)	27 (10)	10 (4)	21 (8)	1 (<1)
Increased alkaline phosphatase	59 (21)	76 (27)	92 (33)	0	0	1 (<1)
Decreased phosphate	88 (32)	94 (34)	126 (45)	13 (5)	13 (5)	21 (8)
Increased glucose	100 (36)	113 (41)	57 (20)	17 (6)	10 (4)	0
Increased lipase	67 (24)	80 (29)	30 (11)	16 (6)	16 (6)	9 (3)
Increased amylase	42 (15)	51 (18)	35 (12)	1 (<1)	3 (1)	4 (1)
Increased creatinine	13 (5)	15 (5)	36 (13)	0	0	1 (<1)
Increased ALT	184 (66)	203 (73)	57 (20)	11 (4)	25 (9)	7 (2)
Increased AST	112 (40)	134 (48)	65 (23)	4 (1)	8 (3)	3 (1)

RESUME DES PROFILS DE TOXICITE NON HEMATOLOGIQUES

BCR/ABL1 TKI – name

Adverse Event	imatinib	nilotinib	dasatinib	bosutinib	ponatinib
Facial Edema	++	+/-	+/-	+/-	-
Peripheral Edema	+	+/-	+	+/-	-
Pleural Effusion	-	-	++	-	-
Pericardial Effusion	-	-	+/-	-	-
Constipation	+	+	-	-	+
Diarrhoea	++	+	+	++	-
Viral Reactivation	-	-	+/-	-	-
Major Bleeding	+/-	-	+/-	-	-
Arterial Occlusive Disease	-*	++	+/-*	+/-*	++
Venous Thrombosis	-	-	-	-	+/-
Pulmonary Hypertension	-	-	+/-	-	-
Skin rash	+	++	+	+	++
Muscle Cramps or Myalgia	++	+	+	+/-	+
Increase in fasting glucose	+	++	-	-	-
Increase in lipase or amylase	+	+	-	-	+

++ : > 20%; + > 5%; +/- : 1-5%

Valent et al, Blood 2015

Conclusions

- **Resultats GAT-LMC ↔ Littérature**
- IMATINIB = TRT 1ere intention de choix
Survie globale/ EFS
- IMATIB : molécule utilisée en Algérie
 - efficace
 - RHC 3mois 90%
 - RCyC 12 mois
 - RMM 12 /18 > 70%
 - bien tolérée

Conclusion II

- **RCyC à 12 mois ↔ bcr/abl 1% :+++ Survie**
- Intérêt Monitoring régulier (MDR)
+++++ : Insuffisant
- Education thérapeutique → meilleure adhérence → Résultats TRT +++