

RÉSULTATS DES ITK DE DEUXIÈME GÉNÉRATION EN TRAITEMENT DES LMC EN ÉCHEC OU INTOLÉRANTS À L'IMATINIB

DR H GHEDIRA

POUR LE GROUPE D'ETUDE DE LA LMC

Congrès maghrébin Alger, 26-28 Mai, 2016

INTRODUCTION

- L'avènement des ITK de deuxième génération (ITK2) a nettement amélioré les résultats thérapeutiques de la LMC

- **Indications:** *Traitement des résistances et intolérances à l'Imatinib*

Traitement de première intention de la LMC depuis 2011 (NCCN2011, ELN2013)

- Deux ITK2 sont disponibles en Tunisie: *Nilotinib*

Dasatinib

OBJECTIFS

- **Étudier le profil épidémiologique et clinico-biologiques des LMC traitées par ITK2 en deuxième intention**
- **Etudier la tolérance et la réponse thérapeutique selon les critères de L'ELN.**

Patients et méthodes

- **Étude rétrospective, 2002-2014**
- **Etude multicentrique de 6 centres d'hématologie**
- **145 LMC traités par ITK de 2^{ème} génération (ITK2) après échec ou intolérance à l'Imatinib:**
 - **72 patients sous dasatinib**
 - **et 73 sous nilotinib**

Patients et méthodes

- Réponse selon les critères de l'ELN
- Analyse des différents facteurs pronostiques:

Age,

Taux de GB,

Score de sokal,

Score d'eutos,

Phase de la LMC,

Délai de prescription de l'itk

Fréquence des effets indésirables

- Analyse univariée (test de pearson) et analyse multivariée (régression logistique)

Patients et méthodes

ANALYSE DE LA SURVIE:

- SURVIE SANS ÉVÈNEMENT (SSE)
- SURVIE SANS PROGRESSION (SSP)
- SURVIE GLOBALE (SG)

→ CALCULÉES SELON LA MÉTHODE DE KAPLAN ET MEYER

FACTEURS PRONOSTIQUES:

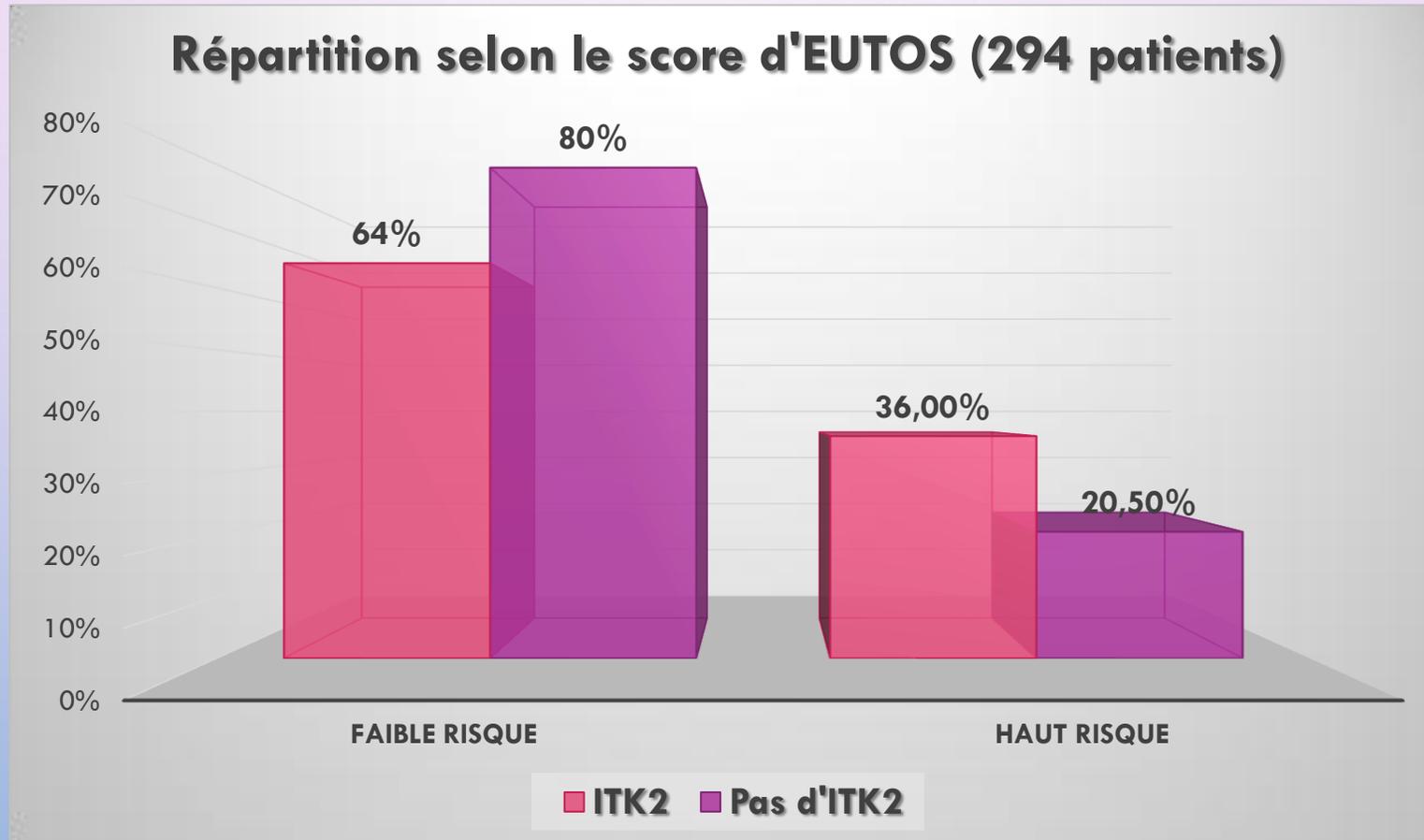
- PHASE DE LA LMC / SCORE DE SOKAL / SCORE D'EUTOS
- RHC À 3 MOIS/ RCYC À 6 MOIS/ RCYC À 12 MOIS/ RMM À 18 MOIS
- CRITÈRES DE RÉPONSE DE L'ELN

→ ANALYSE UNIVARIÉE (TEST DE LOG-RANK) ET ANALYSE MULTIVARIÉE (COX MODEL)

Caractéristiques des patients traités par ITK2

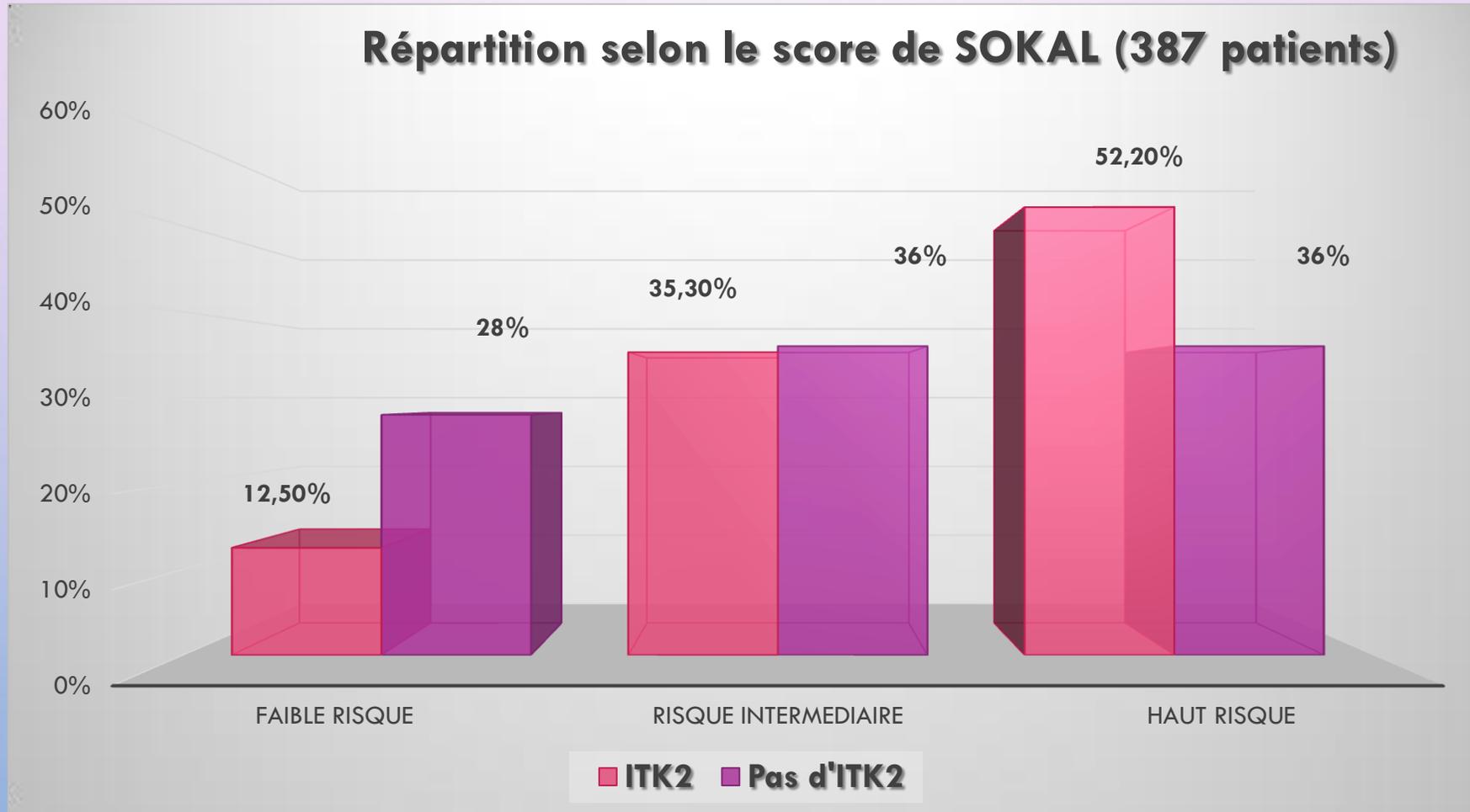
	ITK2	Pas d'ITK2	P
AGE MEDIAN	44 ans [15-74]	46 ans [3-85]	0,17
SEXE (M/F)	80/65	130/135	0,23
SMG	83,4%	75,8%	0,07
DEBORD COSTAL	15 cm [1- 35]	12 cm [2- 29]	<0,001
TAUX MEDIAN DE GB	171 000/mm ³ [10 700-744 000]	144 500/mm ³ [5 930-860 000]	0,01
GB>150 000/mm ³	55%	47%	
TAUX MEDIAN D'HB	11,6 g/dl [3,1- 22]	9,6 g/dl [5-14,4]	0,7
TAUX MEDIAN DE PLQ	345 000/mm ³ [52 800-6 310 000]	374 000/mm ³ [88 900-1 649 000]	0,3

Profil des patients traités par ITK2



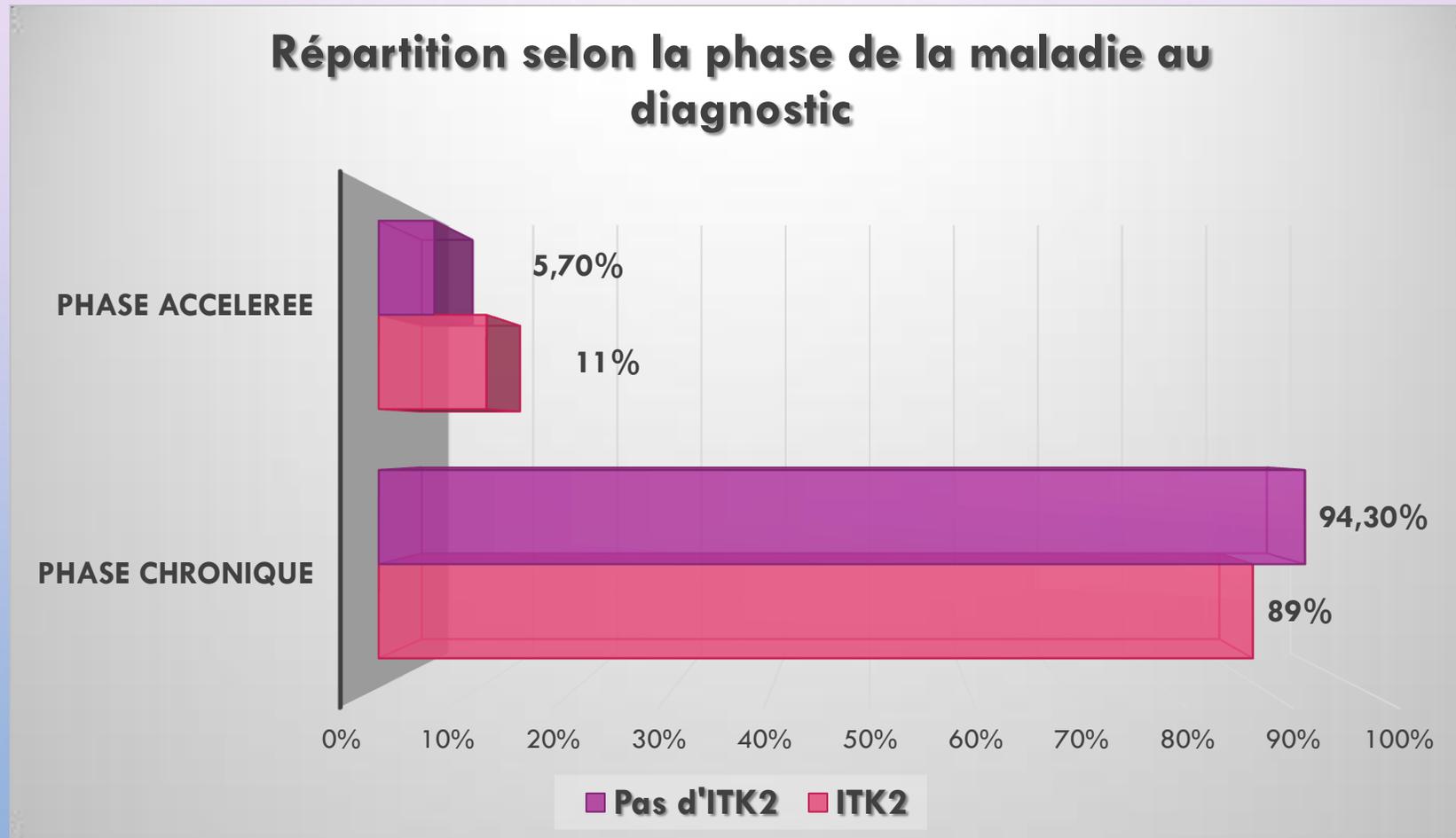
P=0,003

Profil des patients traités par ITK2



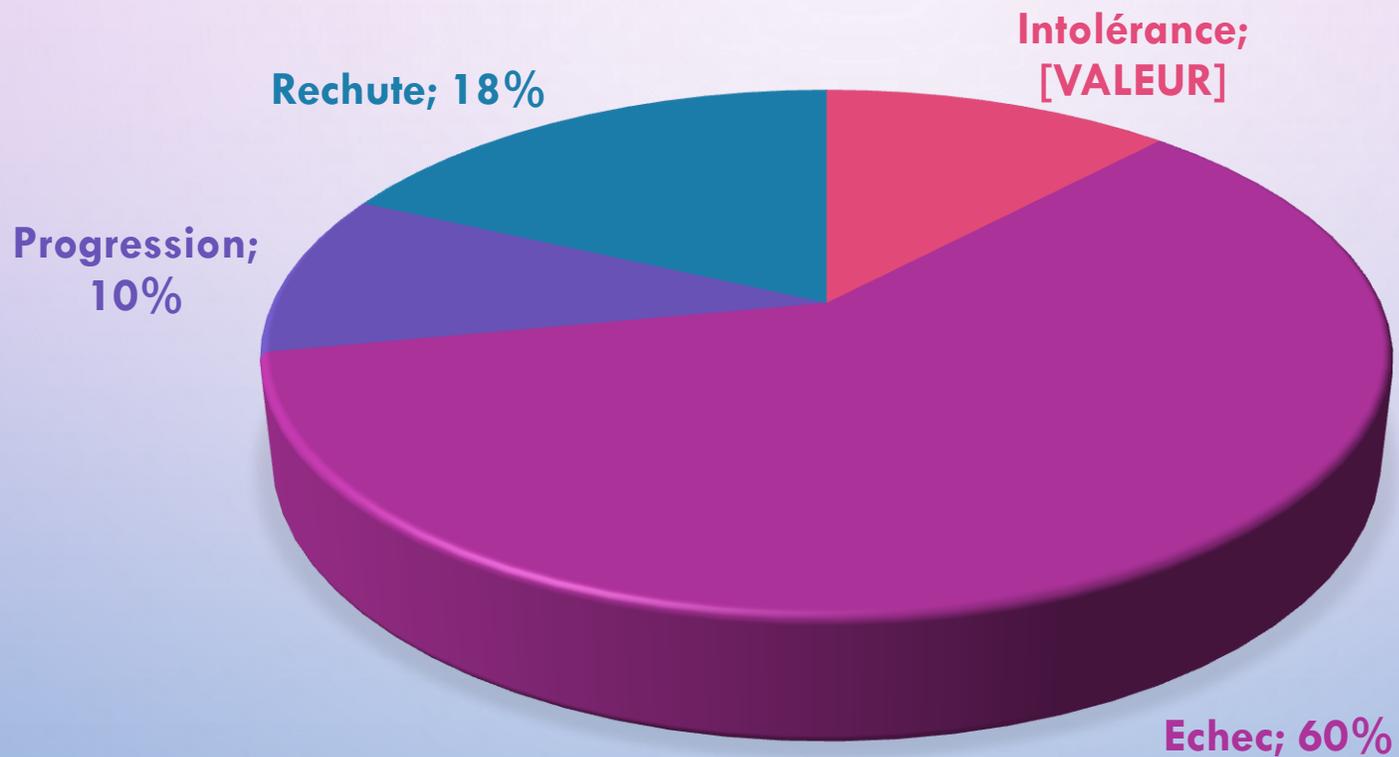
P=0,001

Profil des patients traités par ITK2



P=0,04

Les indications aux ITK2 en 2ème intention



Les facteurs prédictifs indépendants de recours aux ITK2

ABSENCE DE RMM (18M): RR= 8,33

ABSENCE DE RCyC (6M): RR= 2,7

SCORE EUTOS (HR): RR=2,47

Indications en fonction de l'ITK2 utilisé

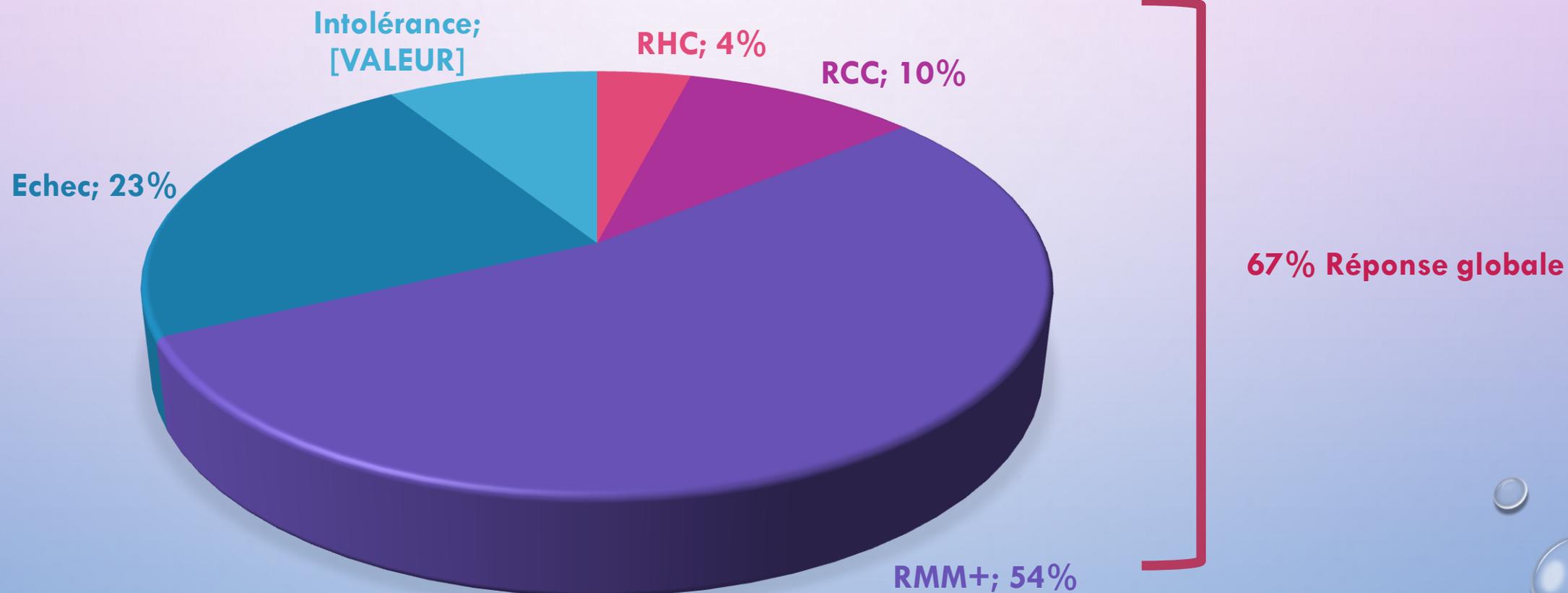
	Intolérance	Echec	Progression	Rechute	p
NILOTINIB (73 patients)	8 (11%)	42 (57%)	7 (10%)	16 (22%)	0,658
DASATINIB (72 patients)	9 (12%)	45 (62%)	8 (11%)	10 (14%)	

	PA	PC	p
NILOTINIB (73 patients)	6 (8%)	67 (92%)	0,27
DASATINIB (72 patients)	10 (14%)	62 (86%)	

Réponse cumulée aux ITK2

	Nbre de patients évaluables	% de réponse	Délai médian [extrêmes]
RCyC	85	71%	6 mois [3-18]
RMM	104	72%	6 mois [3-36]
RM 4Log+	83	43%	12 mois [6-55]

Réponse aux ITK2



Réponse cumulée en fonction du statut de réponse avant ITK2

	Nbre de patients évaluables	RHC N (%)	RCC N (%)	RMM+ N (%)	Echec N (%)	Toxicité N (%)	p
RCyC (12M)	26	0	0	22(85%)	2 (8%)	2 (8%)	0,01
Absence de RCyC (12M)	67	2 (3%)	5 (8%)	27 (40%)	24 (36%)	9 (13%)	

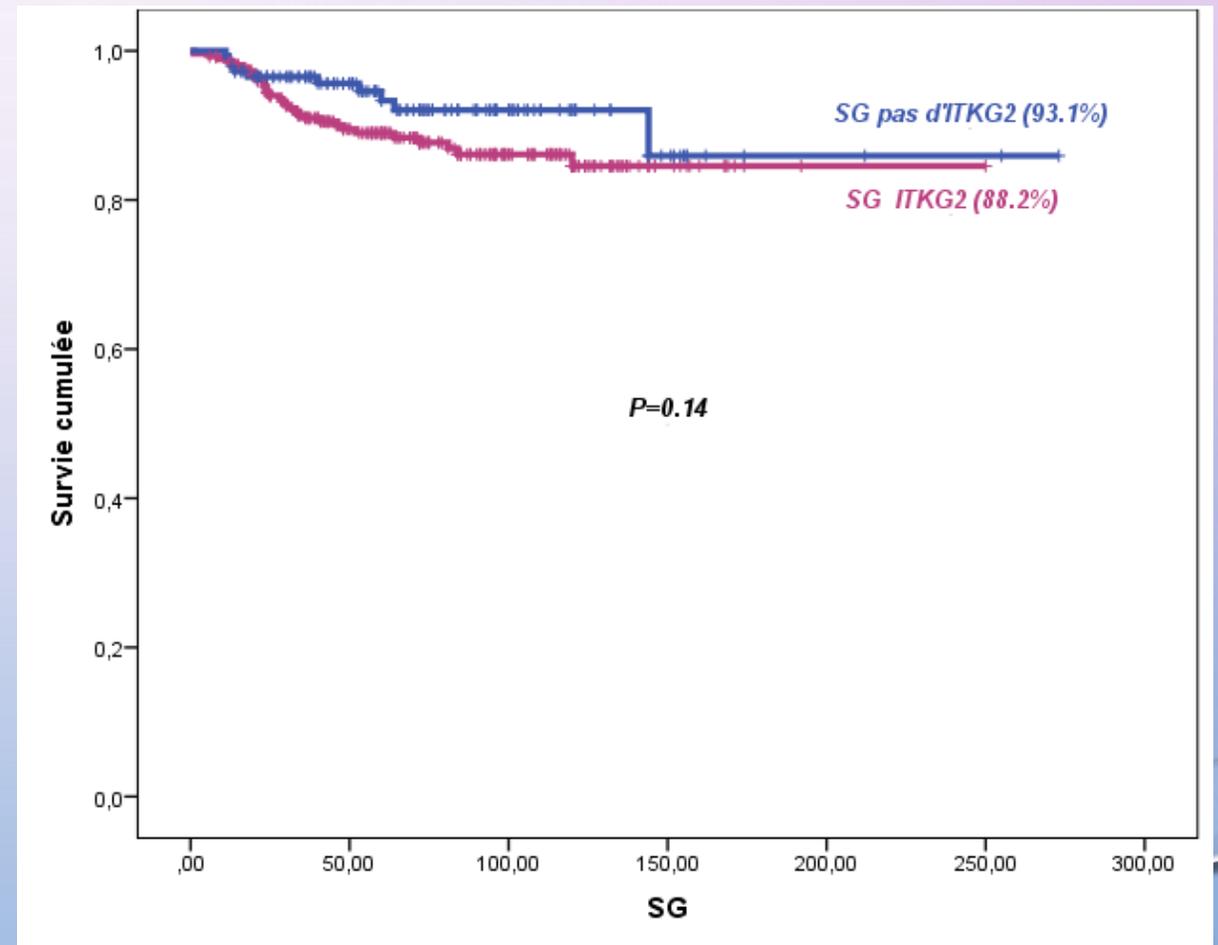
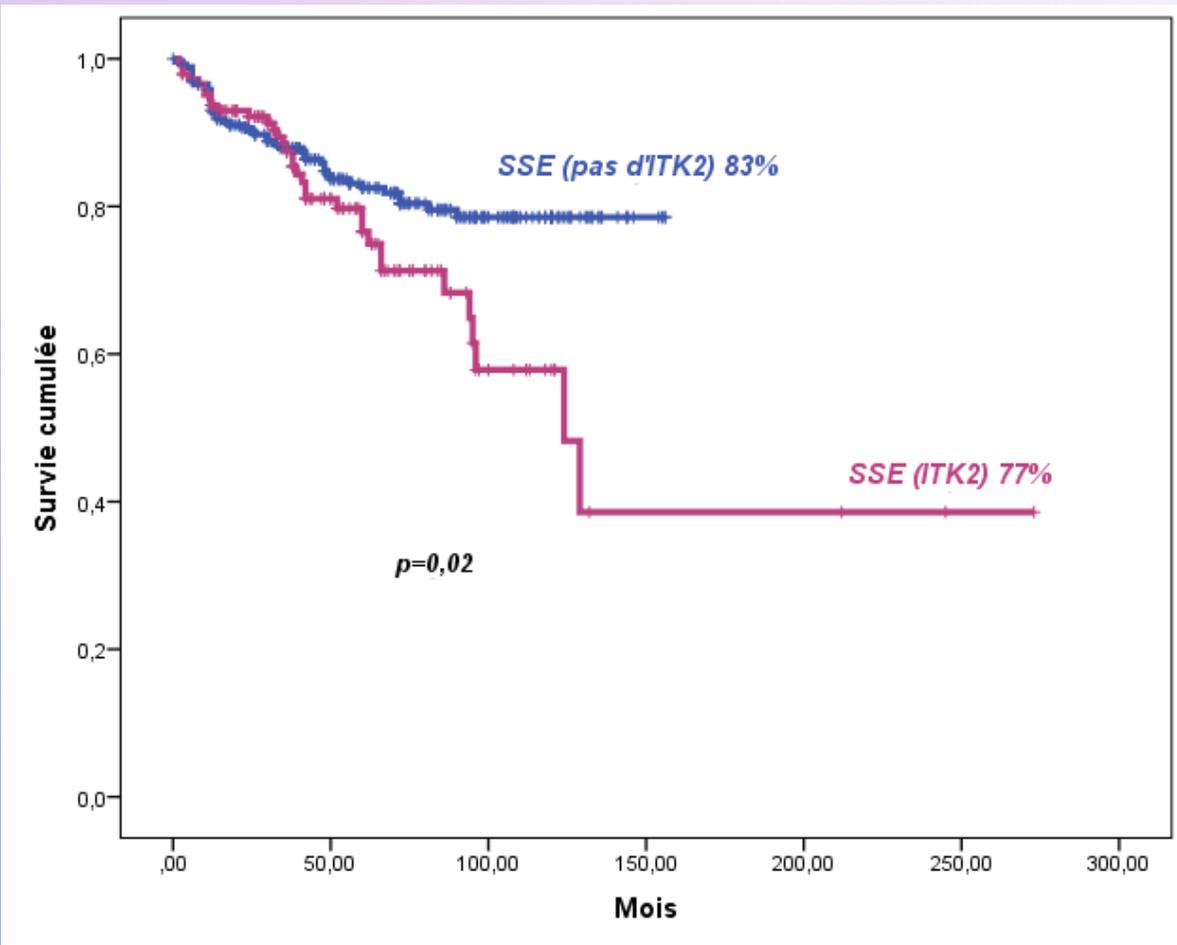
Réponse cumulée en fonction de l'indication aux ITK2

	Nbre de patients évaluables	RHC N (%)	RCC N (%)	RMM+ N (%)	Echec N (%)	Toxicité N (%)	p
Intolérance	16	1 (6%)	0	11 (69%)	0	4 (25%)	0,01
Autres indications	127	4 (3%)	14 (11%)	67 (53%)	33 (26%)	9 (7%)	

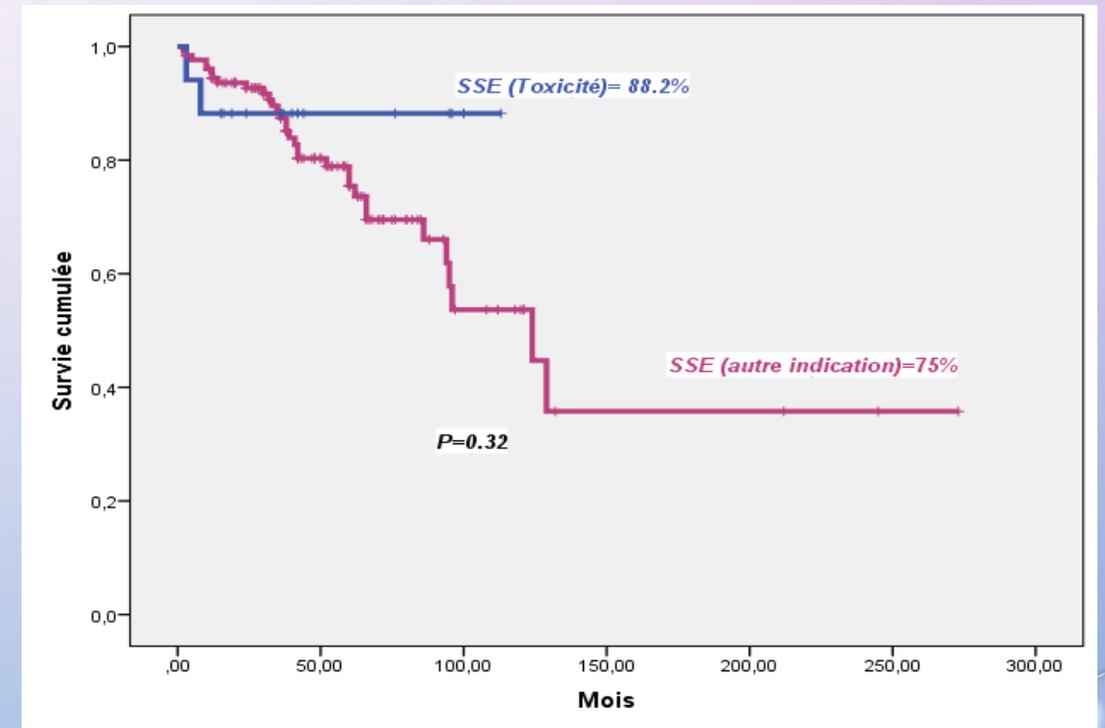
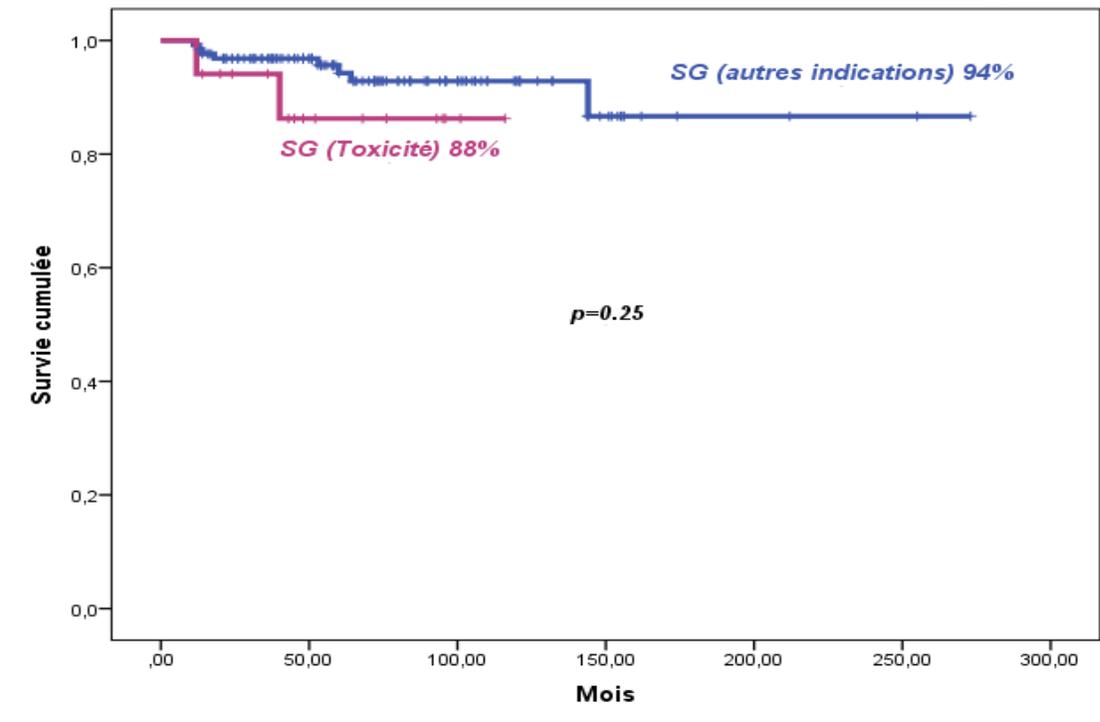
Réponse cumulée en fonction du type d'ITK2

	Nbre de patients évaluables	RHC N (%)	RCC N (%)	RMM+ N (%)	Echec N (%)	Intolérance N (%)	p
DASATINIB	71	5 (7%)	7 (10%)	41 (58%)	14 (20%)	4 (6%)	0,11
NILOTINIB	72	0	7 (10%)	37 (52%)	19 (26%)	9 (12%)	

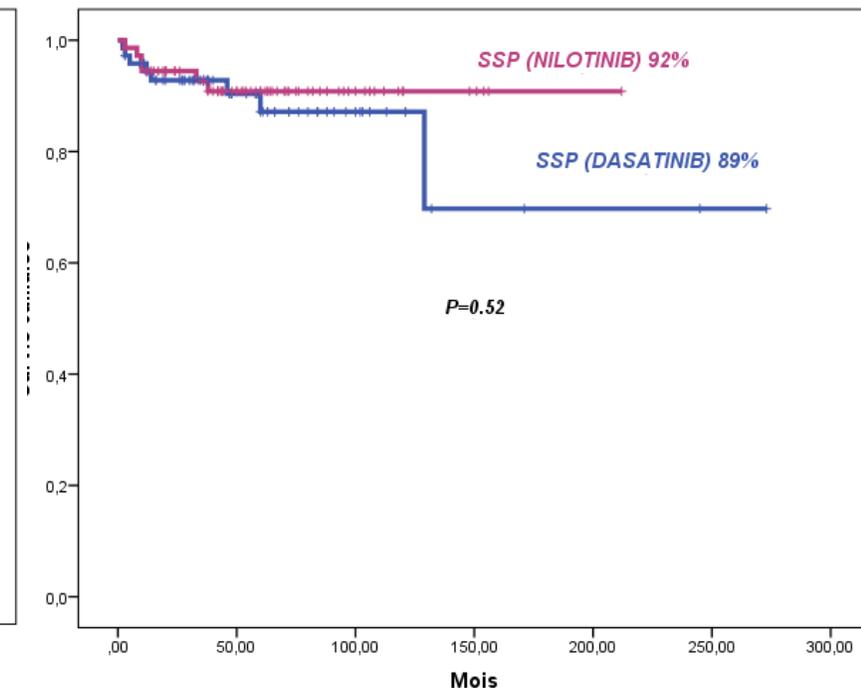
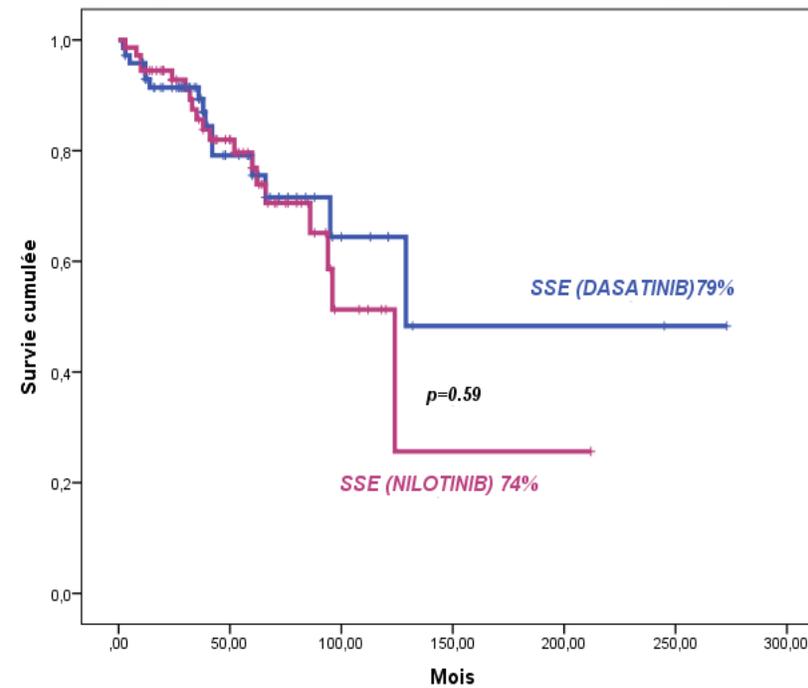
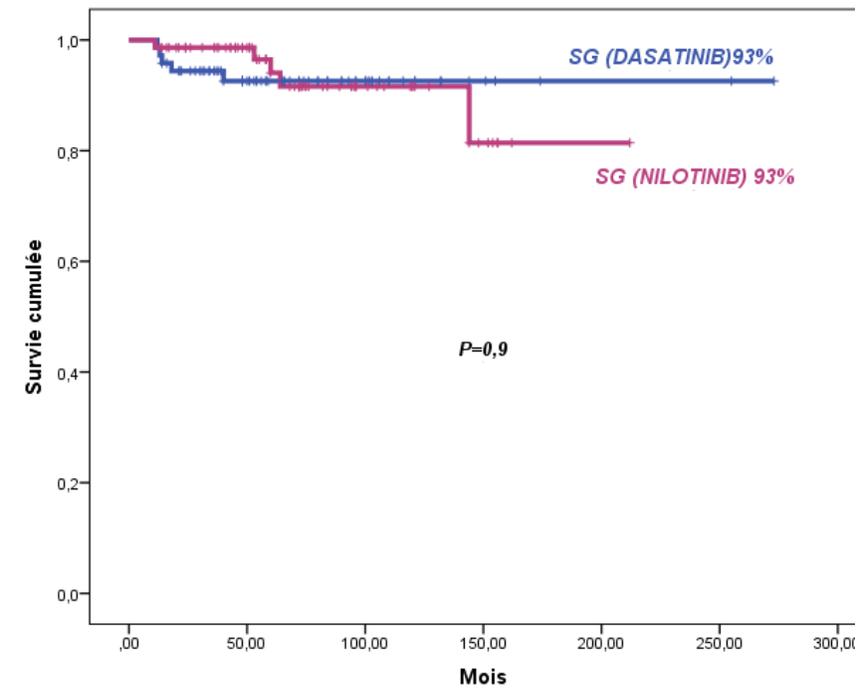
Etude des survies



Survie en fonction de l'indication aux ITK2



Survie en fonction du type d'ITK2



Evolution sous ITK2 en 3^{ème} intention

- QUARANTE SIX PATIENTS ÉTAIENT EN INDICATION À UNE ITK2 EN TROISIÈME INTENTION (13 INTOLÉRANCE, 33 ECHEC)
- 11 PATIENTS PARMIS LES 46 AVAIENT DES MUTATIONS

MUTATIONS CHEZ LES PATIENTS SOUS NILOTINIB	MUTATIONS CHEZ LES PATIENTS SOUS DASATINIB
F317L	G250E+F317L
(2) H396R	T315I
Y 253 H+E255K	E255K
(2) G 250 E	
T315I	
T315I+F317L	

Evolution sous ITK2 en 3^{ème} intention

- 31 PATIENTS PARMI LES 46 ONT REÇU UNE ITK2 EN 3^{ÈME} INTENTION: 27 SONT ÉVALUABLES

	Nbre de patients évaluables	RHC N (%)	RCC N (%)	RMM+ N (%)	Echec N (%)	Intolérance N (%)
DASATINIB	16	4 (25%)	0	6 (38%)	4 (25%)	2 (12%)
NILOTINIB	11	2 (18%)	1 (9%)	4 (36%)	3 (27%)	1 (9%)

- PARMI LES 7 PATIENTS QUI SONT RESTÉS EN ÉCHEC:
 - 2 DCD SUITE À UNE PROGRESSION VERS UNE PHASE BLASTIQUE
 - 1 PATIENT SOUS NILOTINIB AVEC UNE MUTATION DU F317L
 - 1 PATIENT SOUS DASATINIB AVEC UNE MUTATION E255K

Evolution des patients avec T315I

- 3 PATIENTS: -2 SOUS NILOTINIB ET 1 SOUS DASATINIB
 - EN ECHEC APRÈS UNE ITK2 EN 2^{ÈME} INTENTION
 - 1 PATIENT DCD SUITE À UNE PROGRESSION EN PHASE BLASTIQUE ET LES DEUX AUTRES VIV EN ÉCHEC.

Commentaires et conclusion

- LE RECOURS AUX ITK2 EN 2^{ÈME} INTENTION PERMET DE RATTRAPER 2/3 DES PATIENTS INTOLÉRANTS OU EN ÉCHEC APRÈS IMATINIB AVEC UNE TOXICITÉ ACCEPTABLE.
- NOS RÉSULTATS SONT CONCORDANTS AUX DONNÉES DE LA LITTÉRATURE
- POUR OPTIMISER LA RÉPONSE AUX ITK2, IL FAUT IMPÉRATIVEMENT PRENDRE EN CONSIDÉRATION
 - LES FACTEURS DE CO-MORBIDITÉ → INTOLÉRANCE
 - ETUDE DES MUTATIONS POUR ORIENTER LE CHOIX

MERCI

Groupe d'étude de la LMC:

R Ben Lakhal

S Menif

H Bellaaj

Y Ben Youssef

A Lakhal

Z Medini Manai

H Ghedira

Pr B Zouari