

Dernière mise à jour

Traitement des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC)

Au cours des dernières années, les options thérapeutiques de la leucémie myéloïde chronique avec chromosome de Philadelphie positif, BCR-ABL1+ (LMC Ph+) ont été largement augmentées par l'établissement des inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK). L'imatinib, le dasatinib et le nilotinib font partie des traitements de première ligne de dernière génération. Depuis peu, les ITK ponatinib et bosutinib sont disponibles comme option supplémentaire pour le traitement de deuxième ligne.

Dans l'étude IRIS, l'imatinib est le premier ITK à démontrer une bonne efficacité et une bonne tolérance: après 18 mois, 87,1% des patients ont présenté une bonne réponse cytogénétique (MCyR) et 76,2% une réponse cytogénétique complète (CCyR) contre respectivement 34,7% et 14,5% des patients du groupe sous interféron alpha (1). Chez 96,7% des patients, on n'a pas enregistré de progression de la maladie vers la phase accélérée ou la crise blastique, ce qui a en revanche été le cas chez 91,5% des patients du groupe de comparaison. L'étude a de plus mis en évidence une bonne tolérance de l'imatinib. Dans le cadre d'un suivi de 8 ans, une CCyR a été enregistrée chez 83% des patients sous imatinib (2). Mais seuls 55% des patients étaient encore sous traitement initial, et ce essentiellement en raison d'une efficacité insuffisante, d'une perte d'efficacité ou d'une intolérance. La perte d'efficacité et le développement d'une résistance sont souvent imputables à une mutation du gène BCR-ABL1. Elle peut être détectée chez 40 à 50% des patients qui ne répondent pas ou plus à l'imatinib (3–6). Les ITK dits de deuxième génération (Dasatinib, Nilotinib) ont été mis au point pour lutter contre les conséquences du développement d'une résistance.

ITK de deuxième génération

Le dasatinib inhibe les tyrosine kinases ABL, SRC, PDGFR et KIT, tandis que le nilotinib exerce une action plus spécifique sur BCR-ABL et inhibe, tout comme l'imatinib, les tyrosine kinases PDGFR et KIT (7). Par rapport à l'imatinib, les deux ITK montrent une meilleure efficacité: dans l'étude DASISION, 78% des patients sous dasatinib et 70% de ceux sous imatinib ont atteint une CCyR après 24 mois (8). 57% des patients sous dasatinib et 41% des patients sous imatinib ont présenté une MMR (major molecular response) (8). 2,3% des patients traités par

dasatinib et 3,5% de ceux traités par imatinib ont développé une progression de la maladie vers la phase accélérée ou la crise blastique (8).

Dans l'étude ENESTnd (9), une MMR a été constatée après 24 mois chez 71% des patients traités par nilotinib et chez 44% des patients traités par imatinib (9). Une progression de la maladie est apparue chez 0,7% des patients sous nilotinib et chez 4,2% de ceux sous imatinib (9).

Rétention d'eau, douleurs musculaires, diarrhée, épanchement pleural et thrombopénie ont été les effets indésirables les plus fréquemment observés en relation avec le dasatinib. Sous nilotinib, les effets indésirables les plus fréquents étaient céphalées, prurit, rash cutané et élévation de la bilirubine et du glucose (8, 9).

Nouveaux ITK de deuxième génération

Depuis peu, les directives recommandent deux autres ITK, le ponatinib et le bosutinib, pour le traitement de deuxième intention de la LMC (10, 11).

Ponatinib

Le ponatinib est recommandé chez les patients adultes avec LMC Ph+ (en phase chronique, en phase accélérée ou en crise blastique) ou avec LLA Ph+ (leucémie lymphatique aiguë) présentant une mutation T315I ou chez ceux pour qui un traitement par d'autres ITK c-ABL ne peut pas être envisagé. Le ponatinib est un inhibiteur de ABL, SRC, VEGFR, PDGFR, EPH et FGFR. Dans PACE, une étude de phase II, une MCyR a pu être mise en évidence chez 56% des patients sous ponatinib (n = 267) avec LMC ou LLA, après échec d'un traitement par nilotinib et dasatinib ou une intolérance correspondante ou une mutation BCR-ABL T351 (12).

46% des patients ont atteint une CCyR et 34% une MMR (12). Thrombopénie, rash

cutané, sécheresse cutanée et douleurs abdominales étaient alors les effets indésirables les plus fréquemment enregistrés sous ponatinib (12). Des événements graves de type thromboses artérielles sont apparus chez 9% des patients traités par ponatinib. 12% des patients ont arrêté le traitement pour cause d'effets indésirables (10–12).

L'étude EPIC, une étude de phase III randomisée, devait analyser l'efficacité du ponatinib par comparaison à celle de l'imatinib chez des patients LMC n'ayant jusqu'à présent pas été traités (13). Cette étude a été interrompue prématurément en raison de thromboses artérielles fréquentes sous ponatinib (13).

Bosutinib

In vitro, le bosutinib, un double inhibiteur SRC/ABL, présente une plus grande efficacité inhibitrice contre BCR-ABL que l'imatinib (14). Mais contrairement aux autres ITK autorisés, le bosutinib n'inhibe pas les récepteurs PDGF et c-KIT. L'indication du bosutinib s'étend au traitement des patients adultes atteints de LMC Ph+ en phase chronique, en phase accélérée ainsi qu'en crise blastique, après traitement préalable par un ou plusieurs ITK c ABL, et lorsqu'un traitement par imatinib, dasatinib ou nilotinib ne peut être envisagé. (14).

Dans une étude de phase I/II, sous bosutinib une MCyR a pu être mise en évidence après 24 semaines chez 31% des patients préalablement traités par imatinib (14). Après une période de suivi de 24,2 mois, une rémission hématologique complète (CCyR) a été enregistrée chez 86% des patients et une MCyR (41% complète) chez 53% des patients (15). La survie sans progression était de 79% et la survie globale de 92%. 32% des patients sous imatinib et au moins un autre ITK (nilotinib et/ou dasatinib) ont atteint une MCyR (15). Après deux ans, la survie globale était de 83% (15). Une progression de la maladie vers la phase accélérée ou la crise blastique n'a été observée que chez 4% des patients (15). Les toxicités non hématologiques de grades 1/2 les plus fréquentes étaient des effets indésirables gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements) (15–17). Une régression de

Efficacité et sécurité du bosutinib chez des patients LMC

Sécurité et efficacité

Cortes et al., 2011

Étude globale (n = 288)

Critère d'évaluation principal

Après 24 semaines → 31% MCyR (IC à 95%, 26-37%)

Délai jusqu'à une MCyR = 12,3 semaines

53% MCyR

41% CCyR

41% MMR

34% CMR

Critères d'évaluation secondaires

Après 1 an → 91% PFS et 97% OS

Après 2 ans → 79% PFS et 92% OS

Patients résistants à l'imatinib (n = 200)

Critère d'évaluation principal

Après 24 semaines → 33% MCyR (IC à 95%, 27-40%)

Délai jusqu'à une MCyR = 13,1 semaines

64% MMR

49% CMR

Critères d'évaluation secondaires

Après 1 an → 89% PFS

Après 2 ans → 73% PFS et 89% OS

Patients intolérants à l'imatinib (n = 80)

Critère d'évaluation principal

Après 24 semaines → 27% MCyR (IC à 95%, 18-38%)

Délai jusqu'à une MCyR = 12,1 semaines

65% MMR

61% CMR

Critères d'évaluation secondaires

Après 1 an 95% PFS

Après 2 ans 95% PFS et 98% OS

Sécurité (n = 288)

Effets indésirables non-hématologiques

84% diarrhée, 44% nausées, 44% rash cutané, 35% vomissement, 5% EI cardiologiques

Effets indésirables hématologiques

66% thrombopénie (24% de grades 3/4), 40% neutropénie (18% de grades 3/4), 90% anémie (13% de grades 3/4)

Autres effets indésirables

59% ALT (10% de grades 3/4), 49% AST (5% de grades 3/4)

Suivi de 48 mois

Brümmendorf et al., 2013

Étude globale (n = 285)

59% MCyR

49% CCyR

86% CHR

19% de décès suite à une progression de la maladie après 4 ans

91% OS après 2 ans

Patients résistants à l'imatinib (n = 195)

58% MCyR

48% CCyR

22% sont décédés suite à une progression de la maladie après 4 ans

88% OS après 2 ans

Patients intolérants à l'imatinib (n = 90)

60% MCyR

52% CCyR

10% sont décédés suite à une progression de la maladie après 4 ans

98% OS après 2 ans

Le bosutinib dans le traitement de troisième et quatrième intention

Khoury et al., 2012

118 patients → traitement préalable par imatinib suivi du dasatinib et/ou du nilotinib

32% MCyR

24% CCyR

73% CHR

Après 2 ans → 73% PFS et 83% OS

ces effets indésirables gastro-intestinaux a pu être observée en l'espace de 3 à 4 semaines (16, 17). On a de plus enregistré la survenue de rash cutané (9%) et de diarrhée (8%) de grades 3/4 (16, 17). Thrombopénie, neutropénie et anémie étaient les effets indésirables hématologiques les plus fréquents (16, 17).

L'efficacité du bosutinib a été confirmée par des données présentées à l'ASH 2013: le suivi de 48 mois a montré une CHR de 86% et une MCyR de 59% (17). Un autre suivi de 36 mois a évalué une CHR chez 71% des patients préalablement traités par imatinib et un autre ITK (18). Une MCyR a pu être observée chez 40% des patients et une CCyR chez 32% des patients (18).

Conclusion

Les options thérapeutiques de la LMC sont continuellement étendues par de nouvelles découvertes et de nouveaux développements. Le bosutinib et le ponatinib sont de nouvelles options pour le traitement de deuxième ligne. Le choix de la meilleure option thérapeutique pour chaque patient à un stade spécifique de la maladie se fait sur la base de l'évaluation des mutations, des maladies préexistantes et du profil d'effets indésirables des différentes substances.

Références:

- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- Deininger M. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. In: *ASH Annual Meeting*; 2009.
- Gorre ME, Ellwood-Yen K, Chiosis G, Rosen N, Sawyers CL. BCR-ABL point mutants isolated from patients with imatinib mesylate-resistant chronic myeloid leukemia remain sensitive to inhibitors of the BCR-ABL chaperone heat shock protein 90. *Blood* 2002;100:3041-4.
- Soverini S, Martinelli G, Rosti G, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4100-9.
- Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006;20:1767-73.
- Jones D, Luthra R, Cortes J, et al. BCR-ABL fusion transcript types and levels and their interaction with secondary genetic changes in determining the phenotype of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Blood* 2008;112:5190-2.
- Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2007;7:345-56.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
- Hochhaus AB, G; Brümmendorf, TH; Chalandon, Y; Le Coutre, P; Dölken, G; Thiede, C; Wolf, D. Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML). In: e.V. DDGfHuMO, ed.: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.*; 2013:33.
- Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Treatment Recommendations for Chronic Myeloid Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014005.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-96.
- Lipton J. Ponatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (CML) (EPIC). In: *J Clin Oncol* 31. *ASCO* 2013; 2013.
- Amsberg GK, Schafhausen P. Bosutinib in the management of chronic myelogenous leukemia. *Biologics* 2013;7:115-22.
- Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403-12.
- Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118:4567-76.
- Brümmendorf T. Bosutinib As Therapy For Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Following Resistance Or Intolerance To Imatinib: 48-Month Update In: *ASH Annual Meeting*; 2013.
- Cortes J. Bosutinib as therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. In: *ASH Annual Meeting*; 2013.

IMPRESSUM

Rapport: Sonia Fröhlich de Moura

Rédaction: Dominique Graf

Avec le soutien de Pfizer AG, Zürich

© Aertzteverlag **medinfo** AG, Erlenbach