

La leucémie myéloïde chronique

Sprycel® – Efficacité excellente du traitement de 1^{ère} intention chez les patients atteints de LMC

Une réponse rapide aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) est déterminante pour l'évolution à long terme de la leucémie myéloïde chronique (LMC). Différentes études ont permis de déterminer cette importance (1–5). Lorsque Sprycel® (dasatinib) est prescrit en 1^{ère} intention, une réponse optimale basé sur les recommandations du réseau européen LeukemiaNet (European LeukemiaNet, ELN), est atteinte après les 3 premiers mois de traitement chez 84 % ce qui correspond à 20 % de patients en plus que sous imatinib (64 %). Cette réponse optimale est, de surcroît, associée à une survie sans progression et une survie globale plus importantes (2). Un traitement par Sprycel® entraîne non seulement une réponse plus rapide et plus profonde par rapport à l'imatinib, mais encore l'efficacité accrue est maintenue dans le temps (6).

Le laps de temps jusqu'à la réponse est déterminant dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et constitue un important marqueur indiquant l'évolution de la maladie. Les patients qui présentent la meilleure réponse 3 mois après le début du traitement ont la meilleure probabilité d'une évolution favorable de la maladie (1). Aussi, il a été documenté que les ITK de deuxième génération, comme le Sprycel® (dasatinib), sont associés à un taux de réponse plus important au niveau des critères d'évaluation moléculaires et cytogénétiques par rapport à l'imatinib après 3 mois de traitement (2–4).

Une réponse cytogénétique complète après 3 mois de traitement a été associée à un taux plus élevé de survie sans événement (Event-Free Survival, EFS) et une meilleure survie globale (Overall Survival, OS) (5).

Réponse plus rapide et plus profonde sous Sprycel®

Dans une analyse rétrospective de l'étude DASISION, Jabbour et al. ont étudié l'association entre les réponses cytogénétiques et moléculaires après 3, 6 et 12 mois, la survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS) et l'OS après 3 ans (2). DASISION

est une étude randomisée de phase III évaluant la supériorité de dasatinib 100 mg 1x/j (n=259) par rapport à l'imatinib 400 mg 1x/j (n=260) chez des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée en phase chronique (2).

Après 3 mois, 84 % des patients sous dasatinib (correspondant à 20 % de patients en plus), atteignent une réponse moléculaire (RM: transcription des gènes BCR-ABL^{IS} ≤ 10 %, 84 % contre 64 %, p < 0,0001). Après 3 mois, 48 % des patients traités par dasatinib ont même atteint une valeur BCR-ABL^{IS} de ≤ 1 % (13 % sous imatinib).

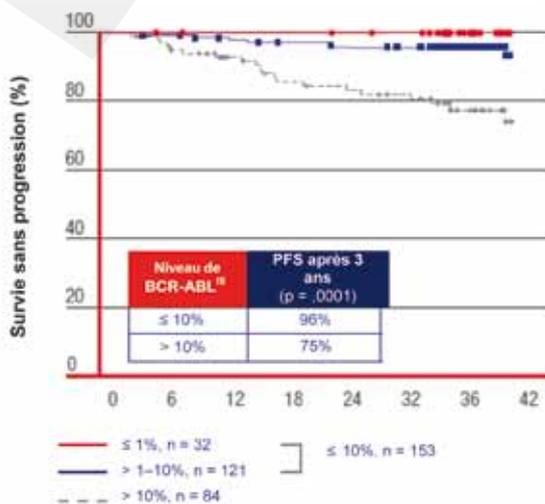
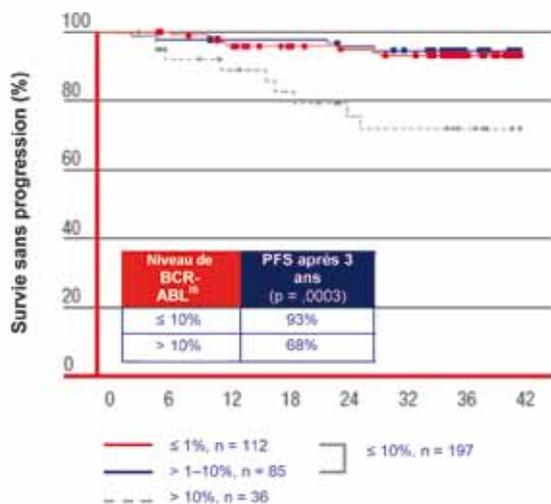
Survie sans progression (Progression-Free Survival, PFS) en corrélation avec le taux de transcription des gènes BCR-ABL^{IS} dans le cadre d'un traitement de première ligne^{2,*}

Dasatinib

84 % des patients avec BCR-ABL^{IS} ≤ 10 % après 3 mois

Imatinib

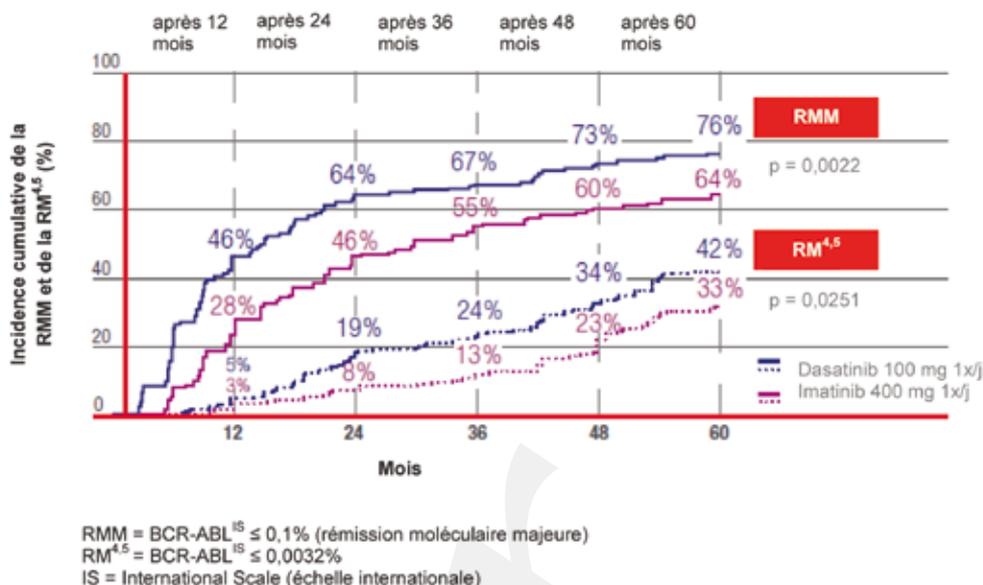
64 % des patients avec BCR-ABL^{IS} ≤ 10 % après 3 mois



* Intention-to-treat analysis

Sprycel®: réponse plus rapide et plus profonde par rapport à l'imatinib⁶

Suivi à 5 ans de l'étude DASISION



Une RM après 3 mois était prédictive d'une meilleure PFS dans les deux groupes et était, de surcroît, également prédictive dans les deux groupes d'une meilleure OS (voir fig. 1) (2).

Après 6 mois, le nombre de patients présentant une RM était de 89% sous dasatinib et de 83% sous imatinib (p=0.0523). Davantage de patients sous Sprycel® ont atteint une valeur de transcription des gènes BCR-ABL^{IS} ≤ 1% (69% contre 49%, p<0.0001). Comme après 3 mois, le fait d'atteindre une RM après 6 mois dans les deux groupes était également prédictif tant d'une PFS sensiblement meilleure que d'une meilleure OS après 3 ans (2).

Après 12 mois, davantage de patients dans le groupe dasatinib ont atteint une RMM (rémission moléculaire majeure: transcription des gènes BCR-ABL^{IS} ≤ 0.1% ; 46%

contre 28%) ainsi qu'une réponse cytogénétique complète (RCyC; 83% contre 72%). Dans les deux bras de traitement, les patients qui présentaient une RMM et une RCyC avaient une PFS sensiblement meilleure. De plus, la RCyC était également prédictive d'une meilleure OS dans les deux groupes, indépendamment du fait d'atteindre une RMM (2).

L'efficacité accrue subsiste avec le temps, sans apparition de nouveaux effets secondaires inconnus

Lors de la réunion de l'Association allemande d'hématologie et d'oncologie (DGHO) en 2015, Stegelmann F et al. ont présenté les données obtenues après un suivi de 5 ans. Le taux de réponse rapide et profond plus élevé sous dasatinib est maintenu après 5 années (voir fig. 2).

Concernant le passage dans la phase accélérée ou dans la crise blastique, un bénéfice a également été observé en cas de réponse précoce. Ainsi, le risque de transformation est multiplié par 6 dans les deux groupes lorsqu'une RM (BCR-ABL^{IS} ≤ 10%) n'est pas obtenue après 3 mois. Par analogie, ce risque de transformation est multiplié par 13 et 10 respectivement sous dasatinib et imatinib, si une valeur de BCR-ABL^{IS} ≤ 10% n'est pas atteinte après 6 mois (2). Dans l'ensemble, un passage dans la phase accélérée ou dans la crise blastique a été observé pendant le suivi à 5 ans chez 4.6% des patients traités par dasatinib et chez 7.3% pour l'imatinib (6).

Même après 5 années, aucun effet secondaire inconnu supplémentaire n'a été constaté (6).

Références:

1. Cortes JE. Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012;20;30:223-4
2. Jabbour E et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014;123:494-500
3. Kantarjian H et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70
4. Saglio G et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9
5. Jabbour E et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011;118:4541-6
6. Stegelmann F et al. Long-term 5-year results of the phase 3 DASISION trial (dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase [CML-CP]) Oral presentation, DGHO 2015

MENTIONS LEGALES

Rapport: Dr Christine Grossmann

Rédaction: Dr Heidrun Ding

Avec le soutien de Bristol-Myers Squibb, Cham

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach