Symposium Scientifique de fiolmc
Paris, 21 octobre 2021

Recommandations ELN 2020

Françoise Huguet

Hôpitaux de Toulouse

INSTITUT UNIVERSITAIRE DU CANCER DE TOULOUSE
Oncopole

fiolmc
FRANCE INTERGROUPE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Liens d’intérêt (LMC)

Incyte, Novartis, Pfizer

A titre personnel

- ***Boards , congrès, déplacements***

A titre associatif et institutionnel

- ***Recherche clinique***
- ***Actions d’environnement, formation, soutien aux patients***

Le contexte thérapeutique de la LMC a profondément changé en 7 ans

Leukemia 2020; 34(4): 966–984

Elaborées entre 2015 et 2019
34 experts (Europe, USA, Asie-Pacifique)
6 réunions

REVIEW ARTICLE

Chronic myelogenous leukemia

European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia

A. Hochhaus[1] · M. Baccarani[2] · R. T. Silver[3] · C. Schiffer[4] · J. F. Apperley[5] · F. Cervantes[6] · R. E. Clark[7] · J. E. Cortes[8] · M. W. Deininger[9] · F. Guilhot[10] · H. Hjorth-Hansen[11] · T. P. Hughes[12] · J. J. W. M. Janssen[13] · H. M. Kantarjian[14] · D. W. Kim[15] · R. A. Larson[16] · J. H. Lipton[17] · F. X. Mahon[18] · J. Mayer[19] · F. Nicolini[20] · D. Niederwieser[21] · F. Pane[22] · J. P. Radich[23] · D. Rea[24] · J. Richter[25] · G. Rosti[2] · P. Rousselot[26] · G. Saglio[27] · S. Saußele[28] · S. Soverini[2] · J. L. Steegmann[29] · A. Turkina[30] · A. Zaritskey[31] · R. Hehlmann[28,32]

Examens nécessaires au diagnostic

- **Mesure de la splénomégalie** *(clinique)*
- **Hémogramme** *(formule GB en %)*
- **Myélogramme : PC/PA/PB**
- **Caryotype médullaire, FISH si absence de t(9;22); biopsie si aspiration impossible**
- **PCR qualitative de BCR-ABL1 (sang)**
- **Biochimie incluant lipase, bilan lipidique, Hb glyquée**
- **Sérologie HBV**
- **ECG**

Définition des phases chronique, accélérée et blastique

TABLE 1 | Definitions of accelerated and blast phase of chronic myeloid leukemia.

Criteria	IBMTR	MDACC	ELN	WHO
ACCELERATED PHASE				
Blasts (PB or BM)	10–29%	15–29%	15–29%	10–19%
Blasts plus promyelocytes (PB or BM)	>20%	≥30% with blasts <30%	≥30% with blasts <30%	–
Basophils (PB)	≥20%	≥20%	≥20%	≥20%
WBC	$>100 \times 10^9$/L	$>100 \times 10^9$/L	–	unresponsive to tx
Thrombocytopenia	$<100 \times 10^9$/L unrelated to therapy	$<100 \times 10^9$/L unrelated to therapy	$<100 \times 10^9$/L unrelated to therapy	$<100 \times 10^9$/L unrelated to therapy
Thrombocytosis	$>1{,}000 \times 10^9$/L unresponsive to tx	–	–	$>1{,}000 \times 10^9$/L unresponsive to tx
Anemia	Hb<8 g/dL, unresponsive to tx	–	–	–
Splenomegaly	Unresponsive to tx	Unresponsive to tx	–	Unresponsive to tx
Cytogenetics	CE, on treatment	CE, on treatment	ACA/Ph+ major route, on treatment	ACA/Ph+ major route, complex karyotype, or 3q26.2 abnormalities, at diagnosis; any new ACA/Ph+, on treatment
Response to TKI (provisional criteria)	–	–	–	Failure to achieve CHR to the first TKI, or Any hematological, cytogenetic, or molecular indication of resistance to 2 sequential TKIs, or Occurrence of ≥2 mutations in BCR-ABL1 during TKI therapy
BLAST PHASE				
Blasts (PB or BM)	≥30%	≥30%	≥30%	≥20%
Other	Extramedullary blast proliferation (apart from spleen)	Extramedullary blast proliferation (apart from spleen)	Extramedullary blast proliferation (apart from spleen)	Extramedullary blast proliferation, or large foci or clusters of blasts in the BM biopsy

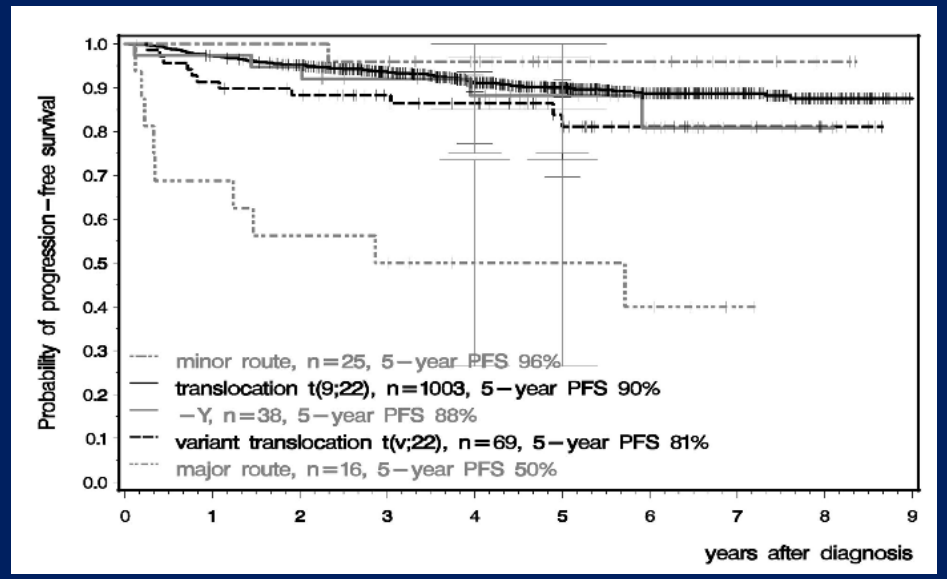
Bonifacio et al, Front Oncol 2019

Recommandations ELN 2020

PA
ACA Major route sous traitement

Alerte
ACA Ph+ Major route au diagnostic

Risque élevé de progression
ACA Ph+ sous traitement
Mutation du DK
Résistance à 2 ITK



Fabarius, Blood 2011

Major route : +Ph, +8, i(17q), +19
Minor route ACAs 3q26.2, 11q23, −7/7q- et caryotypes complexes ont un impact défavorable dans d'autres études.

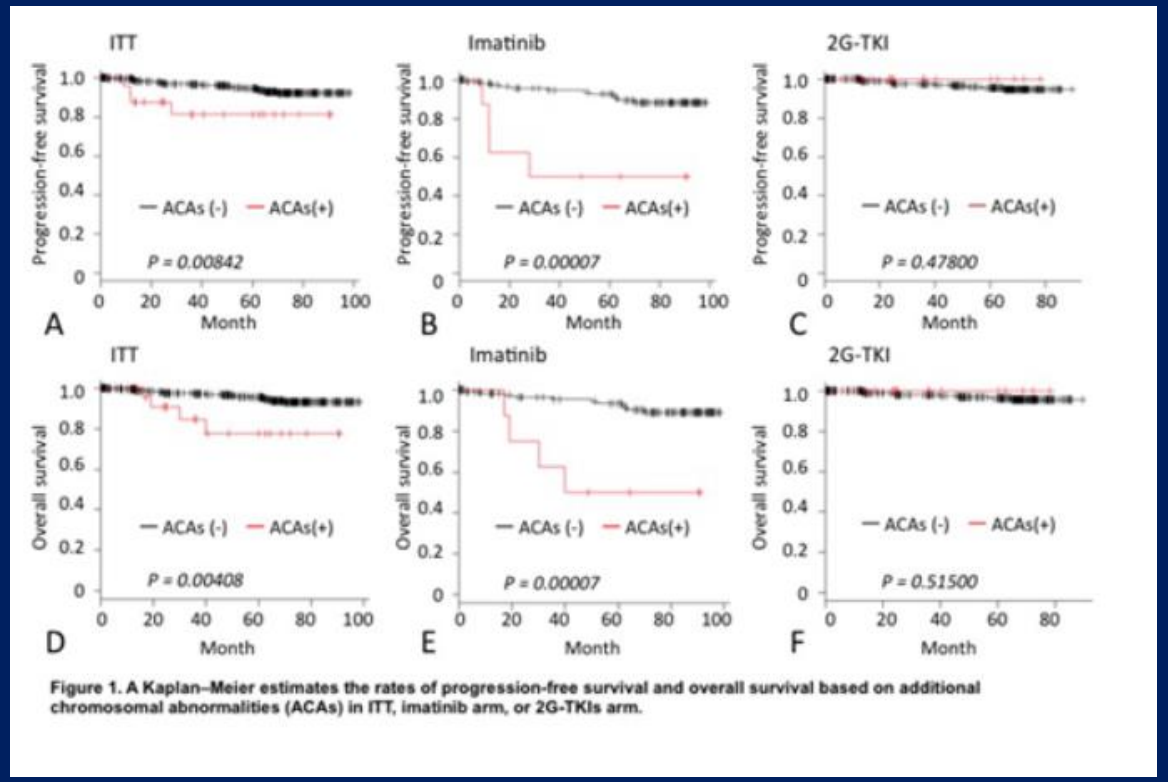


Figure 1. A Kaplan–Meier estimates the rates of progression-free survival and overall survival based on additional chromosomal abnormalities (ACAs) in ITT, imatinib arm, or 2G-TKIs arm.

Les ITK2G gomment l'impact péjoratif des ACA

452 patients de l'étude observationnelle **TARGET**

Présence d'ACA-Ph+ chez 24 patients au diagnostic, 5 en cours de traitement, dont 12 major route

Takahashi, ASH 2019

1510 pts de l'essai CML-IV
123 pts **(8.1%) ont des ACA dans les cellules Ph+**
- dont 6% d'ACA haut risque (HR) : voies majeure et mineure, caryotype complexe
- ACA HR détectées au diagnostic (1.7%) ou plus tard (4.4%, m 17 mois)

	ACA HR (sauf tri8)	**tri8**	**ACA LR**
Survie à 4 ans	52%	77%	87%

Hehlmann, Leukemia 2020

Score ELTS : EUTOS (European Treatment and Outcome Study) Long Term Survival

Rend compte du pronostic sous ITK
Prédit les décès liés à la LMC (50% des décès)
Mêmes critères que Sokal (âge, rate, plaquettes, blastes) mais poids moins important de l'âge
Pouvoir discriminant plus puissant, en particulier chez > 65 ans

Risque	Faible		Intermédiaire		Haut	
$n = 5154$	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
%	38	55	38	28	23	13
Survie à 10 ans	89%	88%	81%	79%	75%	68%
Décès liés à la LMC à 6 ans	3%	2%	4%	5%	8%	12%

ELN 2013 : 1ère ligne ou 2ème ligne chez intolérants → ELN 2020 : 1ère ligne ou 2ème ligne

	Optimale		Alerte		Echec	
Diag-nostic	**NA**	**NA**	**HR Sokal, Euro, EUTOS ACA/Ph+ voie Maj**	**Haut risque ELTS ACA/Ph+ voie Maj**	**NA**	**NA**
M3	BCR-ABL ≤ 10% et/ou Ph+ ≤ 35%	**BCR-ABL ≤ 10%**	BCR-ABL > 10% et/ou Ph+ 36-95%	**BCR-ABL > 10%**	Absence de RHC et/ou Ph+ > 95%	**BCR-ABL > 10% si confirmé 1-3 mois + tard**
M6	BCR-ABL < 1% et/ou Ph+ 0%	**BCR-ABL ≤ 1%**	BCR-ABL 1-10% et/ou Ph+ 1-35%	**BCR-ABL > 1-10%**	BCR-ABL > 10% et/ou Ph+ > 35%	**BCR-ABL > 10%**
M12	BCR-ABL ≤ 0.1%	**BCR-ABL ≤ 0.1%**	BCR-ABL 0.1%-1%	**BCR-ABL > 0.1-1%**	BCR-ABL > 1% et/ou Ph+>0%	**BCR-ABL > 1%**
Ensuite, à tout moment	BCR-ABL ≤0.1%	**BCR-ABL ≤ 0.1%** **A tout moment BCR-ABL ≤ 0.01% (RM4) si objectif de TFR**	ACA/Ph- (-7, 7q-)	**BCR-ABL > 0.1-1%** **Perte de RMM (BCR-ABL > 0.1%)** **Switch si > 0.1% à 36-48 mois**	Perte de RHC Perte de RCyC Perte confirmée de RMM dont 1 test ≥ 1% Mutations ACA/Ph+	**BCR-ABL > 1%** Mutations ACA/Ph+ voie Maj **Perte de RMM après TFR**

Réponse aux ITK

Le suivi du transcrit BCR-ABL1 dans le sang est seul nécessaire pour la définition de la réponse

- Tous les 3 mois (même après acquisition de la RMM dans l'objectif de TFR)
- Pour définir une éventuelle "maladie indétectable", il convient de préciser le nombre de transcrits du gène contrôle (uRM4, uRM4.5, uRM5…u : undetectable)

Le caryotype reste nécessaire si :

- Translocations atypiques, transcrit non quantifiable IS par RQ-PCR
- Echec/résistance aux ITK (ACA ?) , progression vers PA/PB

L'absence de réponse moléculaire précoce (early molecular response, EMR) **devient un critère d'échec dès 3 mois**…si vérifiée 1 à 3 mois plus tard

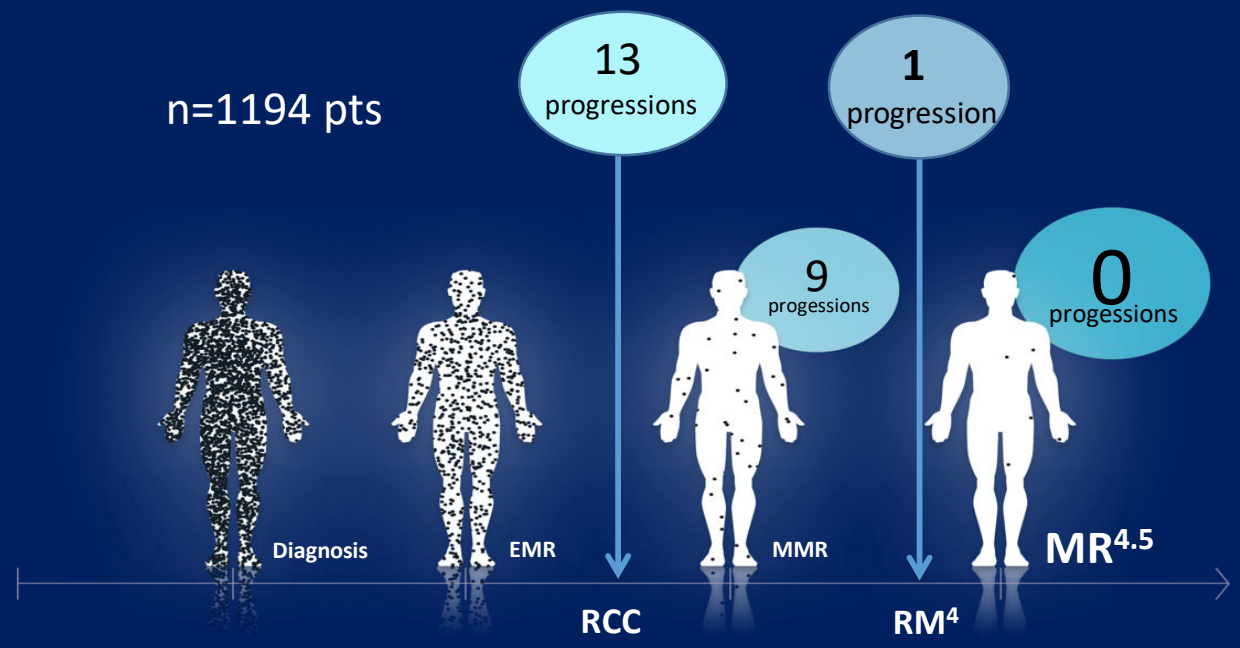
La réponse profonde (deep molecular response, DMR) **devient un critère de réponse optimale,** dans l'objectif de rémission sans traitement (treatment free remission, TFR)

ELN 2013 : 1ère ligne ou 2ème ligne chez intolérants → ELN 2020 : 1ère ligne ou 2ème ligne

	Optimale		Alerte		Echec	
Diag-nostic	NA	NA	HR Sokal, Euro, EUTOS ACA/Ph+ voie Maj	**Haut risque ELTS** ACA/Ph+ voie Maj	NA	NA
M3	BCR-ABL ≤ 10% et/ou Ph+ ≤ 35%	**BCR-ABL ≤ 10%**	BCR-ABL > 10% et/ou Ph+ 36-95%	**BCR-ABL > 10%**	Absence de RHC et/ou Ph+ > 95%	**BCR-ABL > 10% si confirmé 1-3 mois + tard**
M6	BCR-ABL < 1% et/ou Ph+ 0%	**BCR-ABL ≤ 1%**	BCR-ABL 1-10% et/ou Ph+ 1-35%	**BCR-ABL > 1-10%**	BCR-ABL > 10% et/ou Ph+ > 35%	**BCR-ABL > 10%**
M12	BCR-ABL ≤ 0.1%	**BCR-ABL ≤ 0.1%**	BCR-ABL 0.1%-1%	**BCR-ABL > 0.1-1%**	BCR-ABL > 1% et/ou Ph+>0%	**BCR-ABL > 1%**
Ensuite, à tout moment	BCR-ABL ≤0.1%	**BCR-ABL ≤ 0.1%** **A tout moment BCR-ABL ≤ 0.01% (RM4) si objectif de TFR**	ACA/Ph- (-7, 7q-)	**BCR-ABL > 0.1-1%** **Perte de RMM (BCR-ABL > 0.1%)** **Switch si > 0.1% à 36-48 mois**	Perte de RHC Perte de RCyC Perte confirmée de RMM dont 1 test ≥ 1% Mutations ACA/Ph+	**BCR-ABL > 1%** Mutations ACA/Ph+ voie Maj **Perte de RMM après TFR**

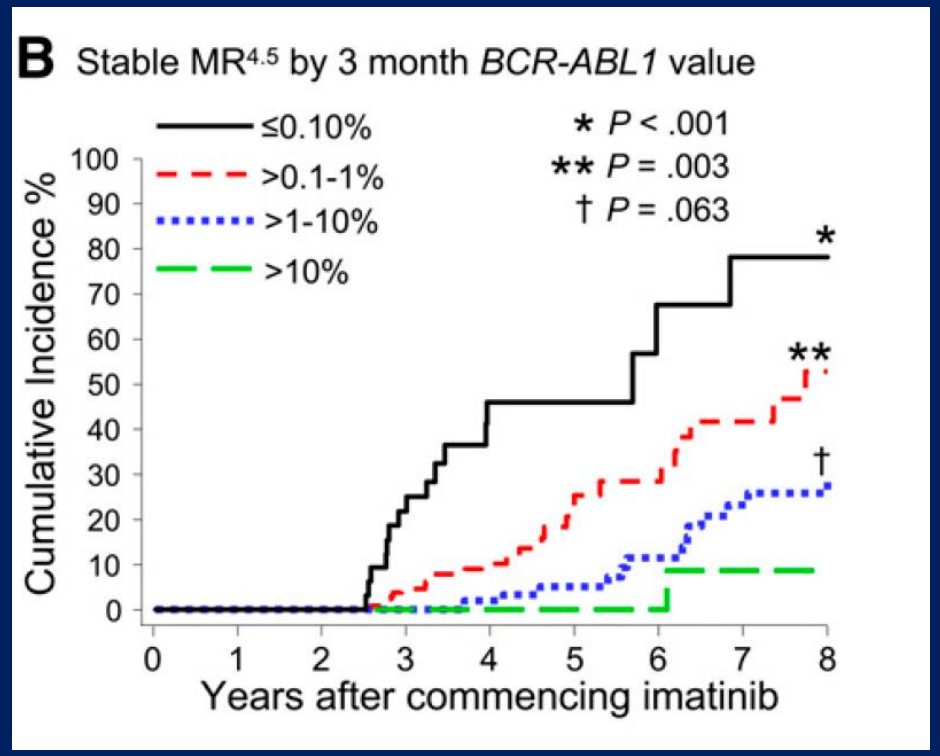
EMR (early molecular response), DMR (deep molecular response)

La DMR protège de la progression vers les PA/PB



Hehlmann , J Clin Oncol. 2014

L'EMR prédit la DMR



Branford, Blood 2013

1ère ligne : IM ou ITK2G

ITK2G vs IM	ENESTnd (NIL 300x2) / Sokal *Hochhaus, Leukemia 2016*	DASISION (DAS 100 mg/j) / Hasford *Cortes, JCO 2016*	BFORE (BOS 400 mg/j) / Sokal *Brümmendorf, ASH 2020*
EMR à M3	--	**84% vs 64%**	**75% vs 57%**
RCC « by » M12	**80% vs 65%**	**77% vs 66%**	**77% vs 66%**
RMM « at » M12	**40% vs 22%** **HR 41% vs 17%**	**46% vs 24%** **HR 31% vs 16%**	**47% vs 37%** **HR 34% vs 17%**
RMM cumulée	**83% vs 70% à 10 ans**	**76% vs 64% à 5 ans** **HR 67% vs 54%**	**74% vs 65% à 5 ans** **HR 70% vs 51%**
RM4.5 cumulée	**64% vs 45% à 10 ans**	**42% vs 33% à 5 ans**	**48% vs 37% à 5 ans**
PFS/EFS	EFS 92% vs 90% à 10 ans **HR 86.2% vs 82.6%**	PFS 85% vs 86% à 5 ans	EFS 93% vs 91% à 5 ans
OS	88% vs 88% à 10 ans **HR 88.8% vs 84.2%**	91% vs 90% à 5 ans	95% vs 95% à 5 ans

Les posologies peuvent être diminuées après acquisition de la réponse.

ITK 1°ligne : compliance et tolérance

	ENESTnd (pour NIL 300x2)	DASISION	BFORE
Arrêt de l'ITK randomisé	50% vs 40% à 10 ans	37% vs 39% à 5 ans	43% vs 40% à 5 ans

	IMATINIB	NILOTINIB*	DASATINIB*	BOSUTINIB
Contre-indications*	Insuffisance rénale significative Toxicité cardiaque et rénale possible	Antcd d'IDM, AIT, AOMI FDR CV Antcd pancréatiques	Insuff resp, Atteinte pleuro-pulm ou péricardique	Aucune. Toxicité digestive et hépatique

Les posologies peuvent être diminuées après acquisition de la réponse.

**À pondérer selon Recommandations publiées*

Autres traitements

- **HU** : formes symptomatiques avec hyperGB ou hyperPQ
- **Génériques d'IM** : meilleur rapport coût-efficacité; surveillance accrue pendant 6 mois
- **IFN + ITK** : réponses plus rapides et plus profondes; absence de gain de survie

Traitement au-delà de la 1ère ligne

- **2ème ligne :**
  - Indications
    - Echec : switch obligatoire après recherche de mutation
    - Intolérance : switch selon patient, médecin, traitement des toxicités, réponse
    - **Alerte : switch optionnel**
    - **Absence de DMR : switch possible mais non formellement recommandé**
  - Réponse : mêmes critères de réponse que 1ère ligne

Pas de recommandation pour tel ou tel ITK2G si échec d'IM, sauf mutation

Ponatinib si échec d'ITK2G 1°L

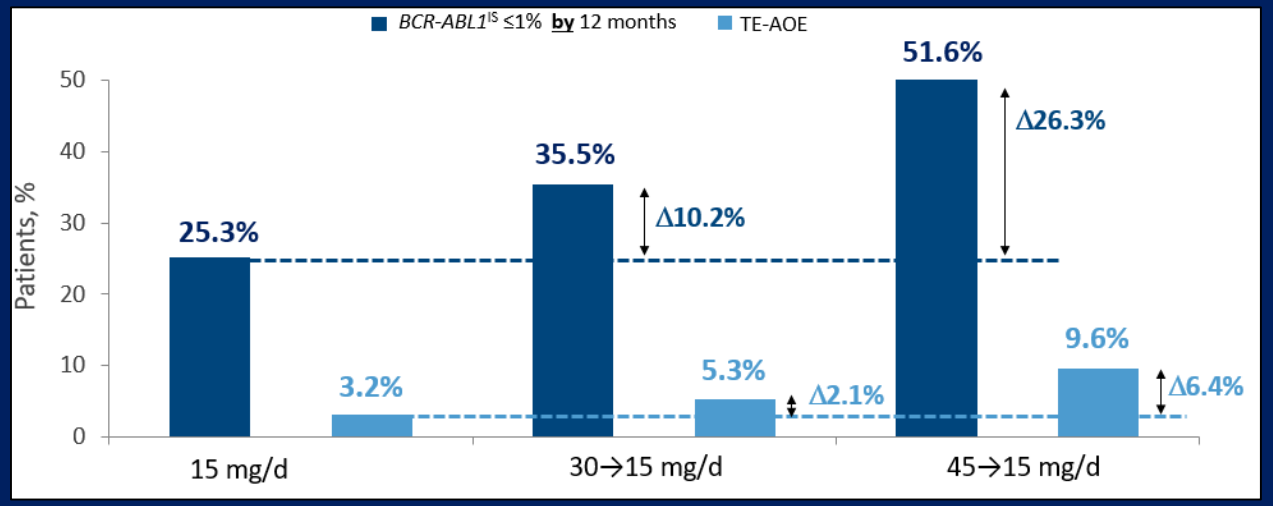
- **Au-delà de la 2ème ligne**
  - Réponse : **échec de 3ème ligne si Ph+ > 0% ou BCR-ABL > 1%**

Ponatinib de préférence à un autre ITK2G

Ponatinib dose optimale

- **Recommandations ELN 2020**
  - **si échec d' ITK2G 1e ou 2e ligne**, et absence de FDR CV
  - **à 45 mg/j puis à 15 mg/j après RCyC ou RMM, si niveau de résistance élevé**
    - T315I, ou mutation composite,
    - ou progression vers une phase avancée
  - **à dose réduite si résistance « modérée » ou intolérance**

- **L'essai OPTIC** est en faveur d'une dose initiale de 45 mg/j, dégressive à 15 mg/j après réponse, tout au moins pour les formes très résistantes :
- absence de RCH à la ligne précédente
- exposition préalable à ≥ 3 ITK
- T315I



Cortes, ASCO 2021

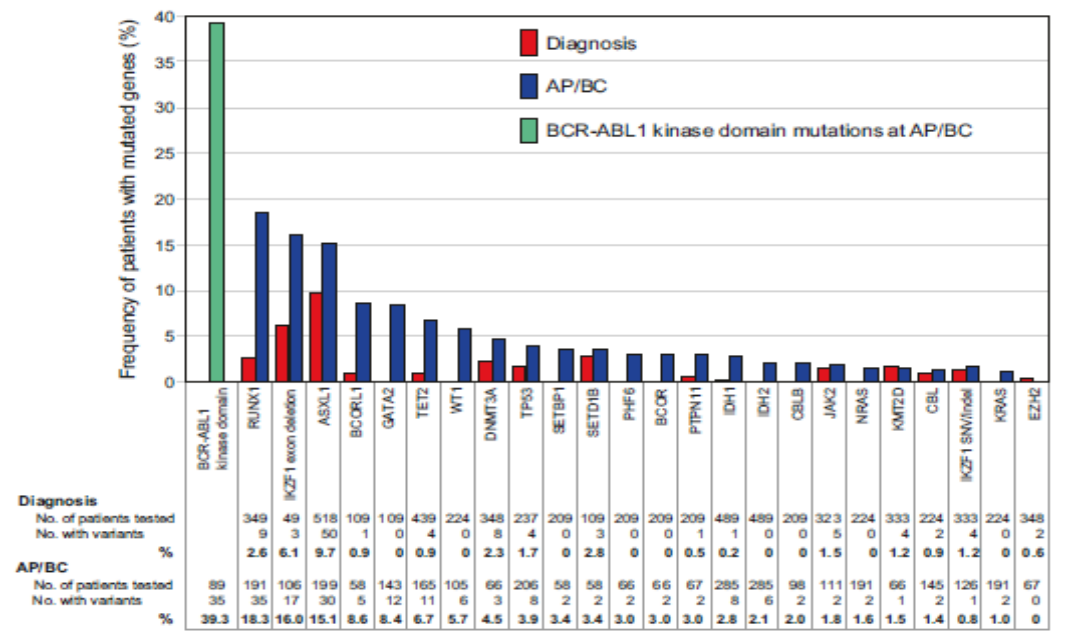
Mutations

NGS pour recherche de mutations de BCR-ABL (et mutations somatiques)

Table 5 Recommended tyrosine kinase inhibitors in case of BCR-ABL1 resistance mutations.

T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib[a], or ponatinib
V299L	Nilotinib or ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib[a], or ponatinib

[a]There are limited data available regarding mutations associated with clinical resistance to bosutinib in vivo. Some in vitro data suggest that the E255K and, to a lesser extent, the E255V mutation, might be poorly sensitive to bosutinib.



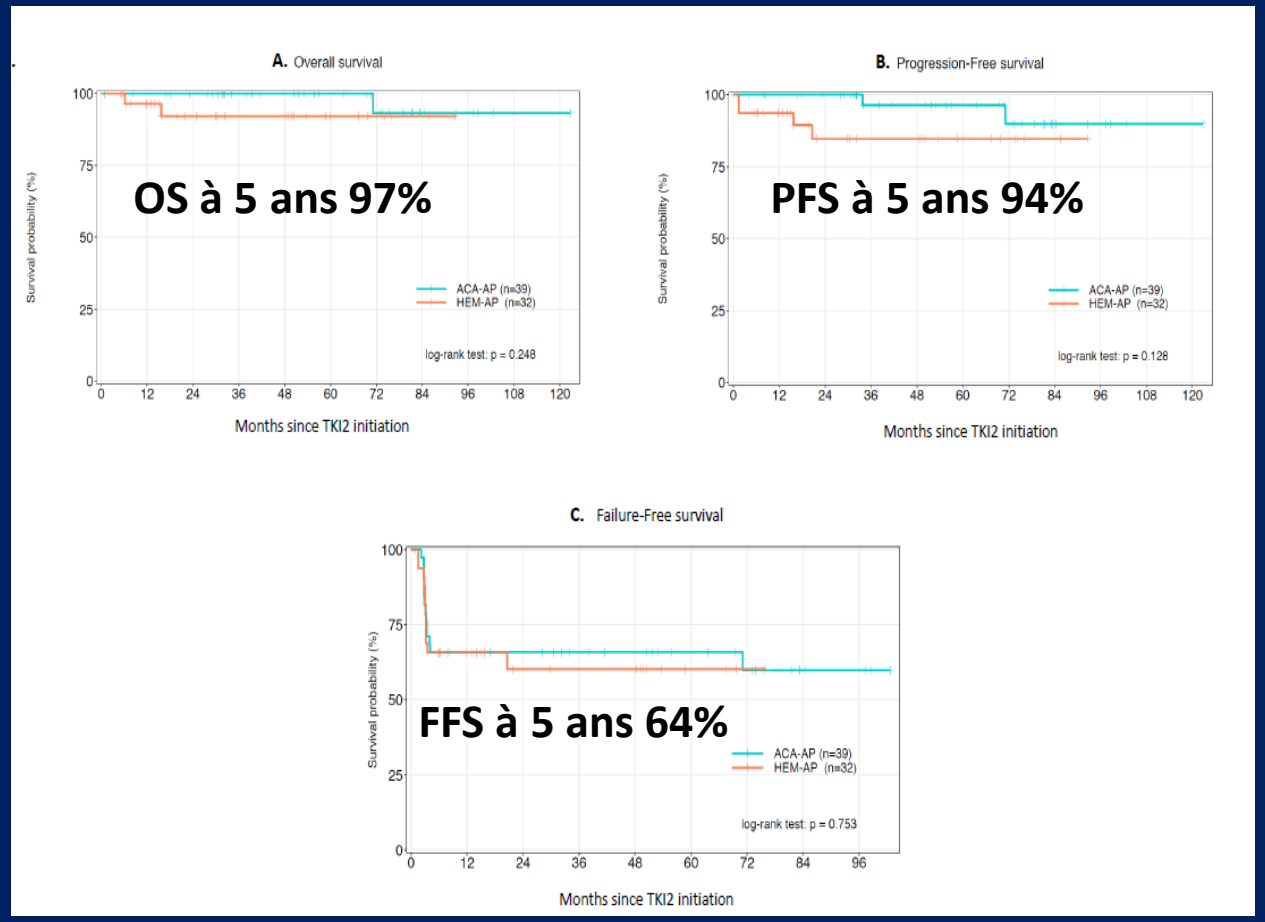
Sensibilité NGS 3% *vs* Sanger 20%
Détection de mutations « low level » (LL)

Branford, Leukemia 2019
Shanmuganathan, ASH 2020

Impact pronostique défavorable, gommé par les ITK2G ?
Thérapies ciblées ?

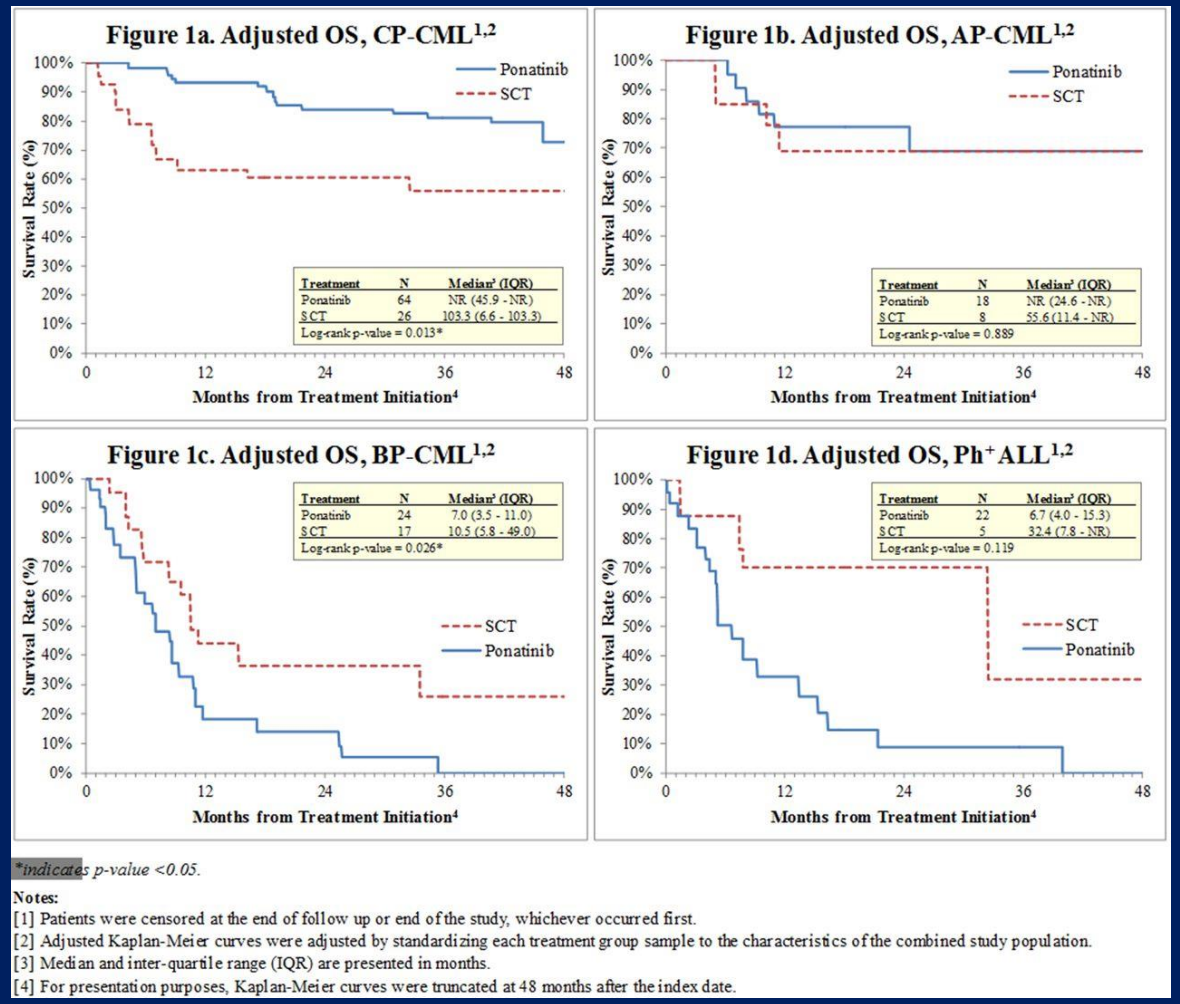
« End-phase CML » Recommandations pour la stratégie de prise en charge des LMC en phase avancée	
Prévention (élimination de BCR-ABL1)	S'assurer d'un traitement efficace
Précocement : émergence d'ACA HR	Observation attentive; considérer intensification thérapeutique (ponatinib, greffe)
Phase blastique d'emblée	Débuter IM, changer pour un ITK-2G selon profil mutationnel…(et greffe)
Résistance à un ITK-2G en 1ère ou 2ème ligne	Ponatinib ou agent expérimental; évaluation de faisabilité d'une greffe, recherche de donneur
Echec de ponatinib	Haut risque de progression; allogreffe rapide
Phase accélérée	Traiter comme patients de HR; greffe si réponse non optimale *(PON à M3)*
Progression vers la phase blastique	Tentative de retour en PC2 Devenir avec les ITK disponibles défavorable Association à une chimiothérapie selon le type cytologique, de type myéloïde (telle FLAG-IDA + dasatinib ou ponatinib) ou lymphoïde (telle hyperC-VAD + imatinib ou dasatinib) Choix de l'ITK basé sur le traitement préalable et le profil mutationnel Après retour en P2, allogreffe rapide

LMC-PA



Failure : *progression jusqu'à la PB, le décès ou la perte de la réponse précédente (CHR, CCyR,ou MMR), ou l'arrêt de l'ITK2 pour toxicité*

Balsat, ASH 2019



**indicates p-value <0.05.*

Notes:

[1] Patients were censored at the end of follow up or end of the study, whichever occurred first.
[2] Adjusted Kaplan-Meier curves were adjusted by standardizing each treatment group sample to the characteristics of the combined study population.
[3] Median and inter-quartile range (IQR) are presented in months.
[4] For presentation purposes, Kaplan-Meier curves were truncated at 48 months after the index date.

Nicolini, ASH 2015

Indications de greffe

- **PC en échec d'ITK2G de 1° ou 2°L et échec de Ponatinib à M3**
- **PA d'emblée en réponse non optimale après Ponatinib à M3**
- **Toute PB d'emblée**
- **Progression vers PA/PB**

TFR

Qualité des critères	Obligatoires	Minimaux	Optimaux
	1ère PC	ITK 1°L ou 2°L en cas d'intolérance	
	Patient motivé	Transcrits e13-a2, e14-a2	
	PCR fiable, standardisée IS, rapide	*Durée IM > 5 ans,* *Durée d'ITK-2G > 4 ans*	Durée d'ITK > 5 ans
	Suivi possible /mois 6 mois /2 mois 6 mois /3 mois ensuite	*Durée DMR (≥ RM^4) > 2 ans*	*Durée de DMR RM^4 > 3 ans* *Durée de DMR $RM^{4.5}$ > 2 ans*
		Absence d 'échec	

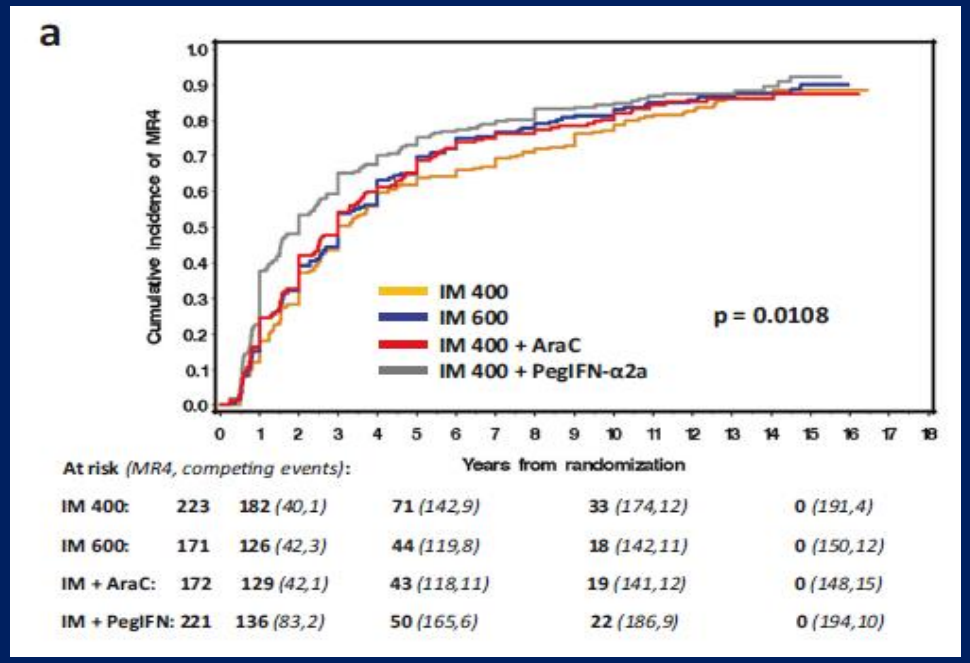
Non-acquisition d'une DMR : switch possible mais non formellement recommandé

Reprise d'ITK si perte de RMM (BCR-ABL > 0.1%).

Syndrome de sevrage des ITK

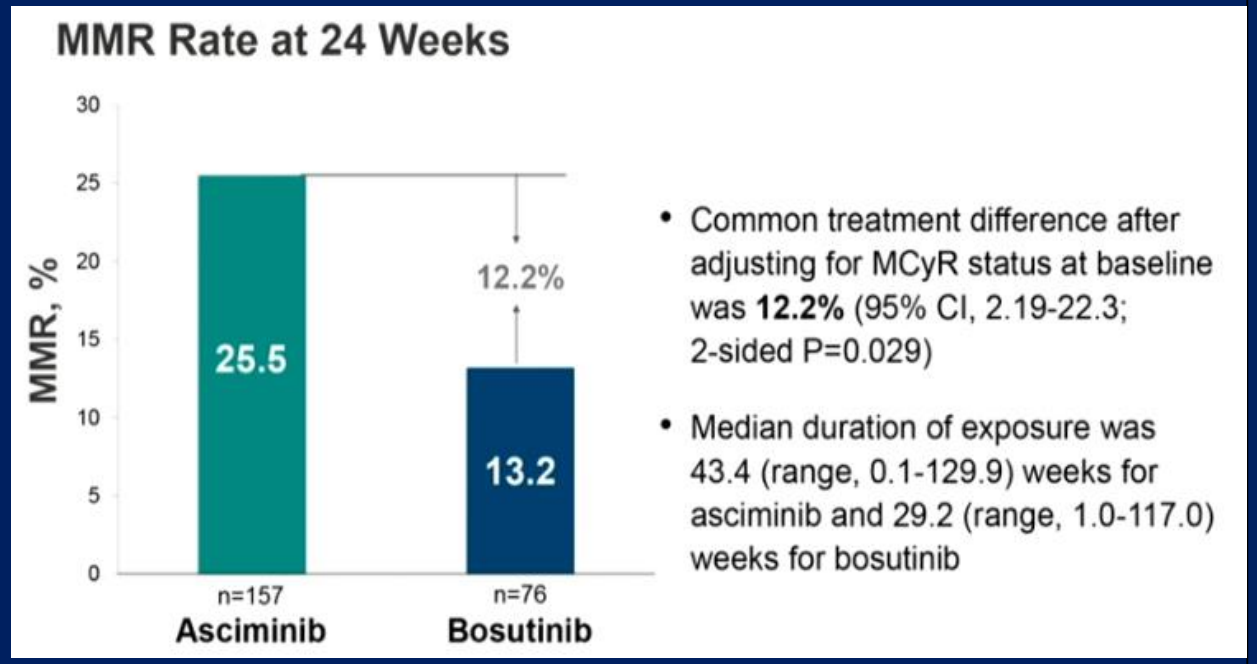
Questions particulières

- **Interféron:** cadre expérimental



Essai SPIRIT (à 13.5 ans)
Guilhot, Leukemia 2021

- **Asciminib** : en développement



- Common treatment difference after adjusting for MCyR status at baseline was **12.2%** (95% CI, 2.19-22.3; 2-sided P=0.029)
- Median duration of exposure was 43.4 (range, 0.1-129.9) weeks for asciminib and 29.2 (range, 1.0-117.0) weeks for bosutinib

Essai ASCEMBL (≥3°L)
Rea, Blood 2021

Procréation

Homme : la procréation ne justifie pas l'arrêt des ITK

Femme :

- **tératogénicité des ITK pendant le 1er trimestre ; si grossesse, interruption ou échographies**
- **contre-indication aux ITK pendant toute la grossesse (IM rapporté, mais trop peu d'expérience)**
  - **IFN et leucaphérèses possibles**
- **arrêt ITK possible si critères de TFR :**
  - **perte de RMM pendant la grossesse : observation sans ITK**
  - **perte de RMM avant la grossesse : reprise ITK (plus puissant ?) et attendre nouvelle DMR soutenue**
- **nouvelles recommandations** *Abbruzzese, Ther Adv Hematol 2020*
  - **pas d'arrêt des ITK dès l'arrêt de la contraception, mais à S2 de grossesse = S4 d'aménorrhée**
    - **car l'organogénèse débute à la nidation soit S2 de grossesse**
    - **sous réserve d'un test de grossesse à S4 de chaque cycle…**
  - **Nilotinib et Imatinib possibles pendant 2ème et 3ème trimestre**

Recommandations ELN 2020 : l'essentiel

Biologie

- Le risque initial doit être évalué selon le **score ELTS**
- Le suivi de la réponse doit être fait si possible par **RQ-PCR**
- **Un taux de BCR-ABL > 10% à 3 mois définit un échec**, si confirmé.
- **La réponse moléculaire profonde est un nouvel objectif**, en vue d'une **rémission sans traitement**

Traitement

- Le traitement de 1ère ligne est un ITK disponible dans cette indication : en France **imatinib princeps ou générique, nilotinib, bosutinib**
- Contre-indications et effets indésirables doivent être pris en compte
- Un changement de traitement doit être proposé en cas d'intolérance ne pouvant être améliorée, ou de non-obtention des jalons moléculaires définissant la réponse optimale (discuté si alerte et obtention de DMR)
- **Après échec d'un ITK2G 1ère ou 2ème ligne, le ponatinib est préféré à un autre ITK2G**, en l'absence de contre-indication, **à dose modulée**
- L'asciminib et d'autres ITK modifieront-ils le séquençage des ITK ?
- **Les indications de greffe se restreignent**

La plupart des patients en phase chronique ont une espérance de vie normale