

Optimiser le traitement de la LMC en première intention et au-delà : Perspectives de l'EHA 2024 et de l'ESH-iCMLf 2024



Prof. Gianantonio Rosti
IRCCS Istituto Romagnolo per lo
Studio dei Tumori (IRST) « Dino Amadori »,
Meldola, Italie



Dr Carla Boquimpani
Fundação Saúde,
Rio de Janeiro, Brésil



Prof. Susanne Saussele
Université de Mannheim,
Mannheim, Allemagne

Enregistré à la suite du Congrès hybride de l'EHA 2024, Madrid, Espagne, 13–16 juin
et de l'ESH-iCMLf 2024, Prague, République tchèque, 27–29 septembre

Clause de non-responsabilité

- *Les produits non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation dans une ou plusieurs juridictions*
- *touchIME a conseillé aux enseignants de s'assurer qu'ils divulguent toute référence à une utilisation hors indication ou non approuvée*
- *La mention de ces produits ou utilisations dans les activités de touchIME n'implique en aucun cas l'approbation par touchIME de produits ou d'utilisations non approuvés*
- *touchIME décline toute responsabilité en cas d'erreur ou d'omission*

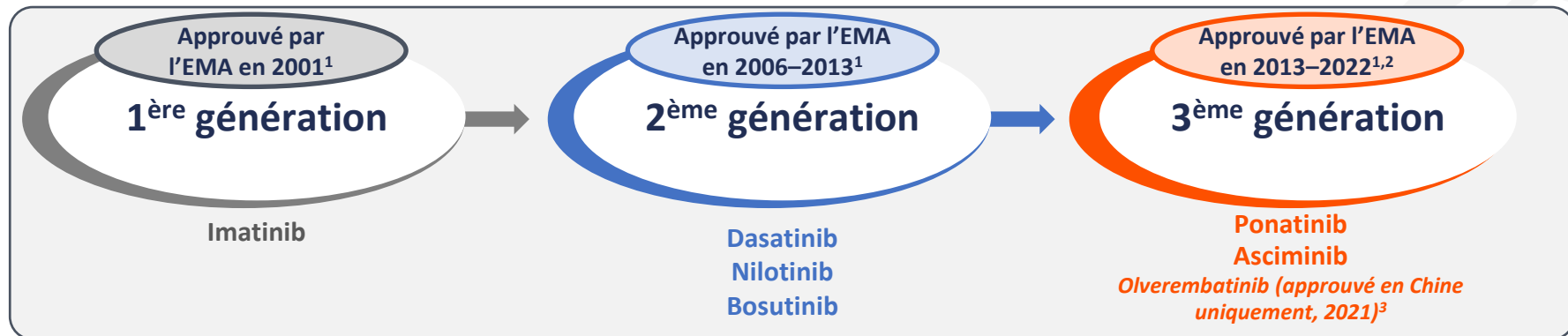
Que nous apprennent les dernières données d'efficacité des inhibiteurs de la tyrosine kinase sur l'évolution du paradigme thérapeutique chez les patients atteints de LMC en première intention ?

Prof. Gianantonio Rosti
IRCCS Istituto Romagnolo per
lo Studio dei Tumori (IRST)
« Dino Amadori », Meldola, Italie



Enregistré à la suite du Congrès hybride de l'EHA 2024, Madrid, Espagne, 13–16 juin
et de l'ESH-iCMLf 2024, Prague, République tchèque, 27–29 septembre

L'autorisation du traitement de la LMC par les inhibiteurs de la tyrosine kinase a changé le destin de nombreux patients atteints de cette maladie



EMA, Agence européenne des médicaments ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; TKI, inhibiteur de la tyrosine kinase.

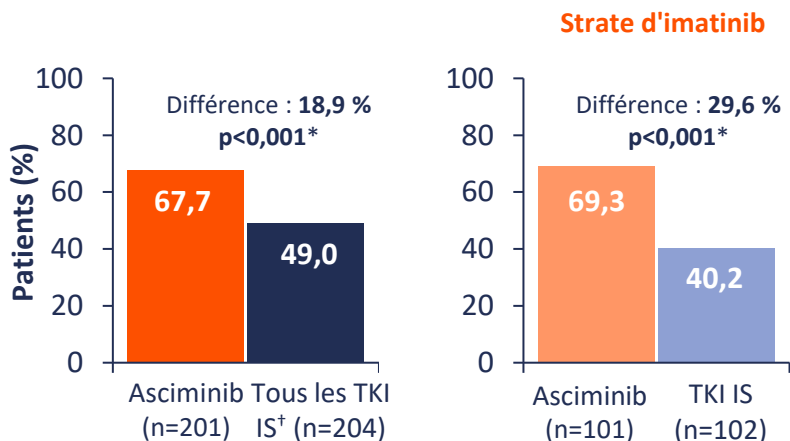
1. Vener C, et al. *Blood Adv.* 2020;4:2723–35 ; 2. Tesileanu CMS, et al. *Oncologist.* 2023;28:628–32 ; 3. Dhillon S. *Drugs.* 2022;82:469–75 ;

4. Jabbour E, Kantarjian H. *Am J Hematol.* 2020;95:691–709 ; 5. Yeung DT, et al. *Blood.* 2022;139:3474–9.

S103 : Asciminib fournit une efficacité supérieure et une excellente sécurité et tolérabilité vs les TKI dans la LMC nouvellement diagnostiquée dans l'étude pivot ASC4FIRST

Hochhaus A, et al.

Patients présentant une RMM à la semaine 48 (%)



Sécurité et tolérance

Événements indésirables, en %	Asciminib (n=200)	Imatinib (n=99)	TKI de grade 2 (n=102)
Grade ≥3	38,0	44,4	54,9
Aboutissant à une interruption	4,5	11,1	9,8
Aboutissant à un ajustement/une interruption de la dose	30,0	39,4	52,9

L'asciminib a démontré une efficacité supérieure à celle de l'imatiniib et des TKI 2G et une sécurité et une tolérabilité acceptables chez les patients atteints de LMC nouvellement diagnostiquée

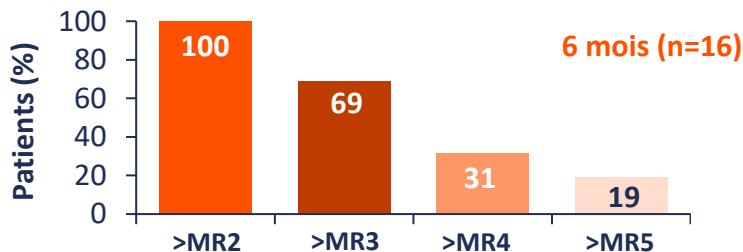
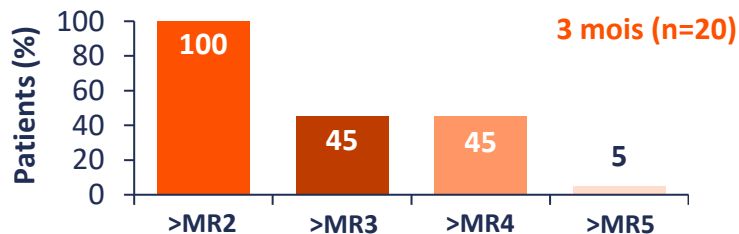
*Estimation à l'aide de la méthode Mantel-Haenszel après stratification en fonction des groupes de risque de TKI et d'ELTS sélectionnés avant la randomisation (données IRT). Valeur p ajustée unilatérale calculée sur la base de la procédure de contrôle graphique. L'hypothèse nulle est rejetée si la valeur p ajustée est ≤0,025. †Tous les TKI-IS : Imatinib (n=102) + TKI 2G (n=102) ; nilotinib, 48 % ; dasatinib, 41 % ; bosutinib, 11 %. 2G, deuxième génération ; CI, intervalle de confiance ; ELTS, European Treatment and Outcome Study long-term survival score ; IRT, interactive response technology ; IS, investigator-selected ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; RMM, réponse moléculaire majeure ; TKI, inhibiteur de la tyrosine kinase. Hochhaus A, et al. Présenté au : Congrès hybride EHA 2024, Madrid, Espagne. 13–16 juin 2024. Présentation orale S103.

P730 : Asciminib comme traitement initial avec l'ajout de TKI à plus faible dose pour les patients atteints de LMC qui ne parviennent pas à une rémission moléculaire profonde (ALERTCML)

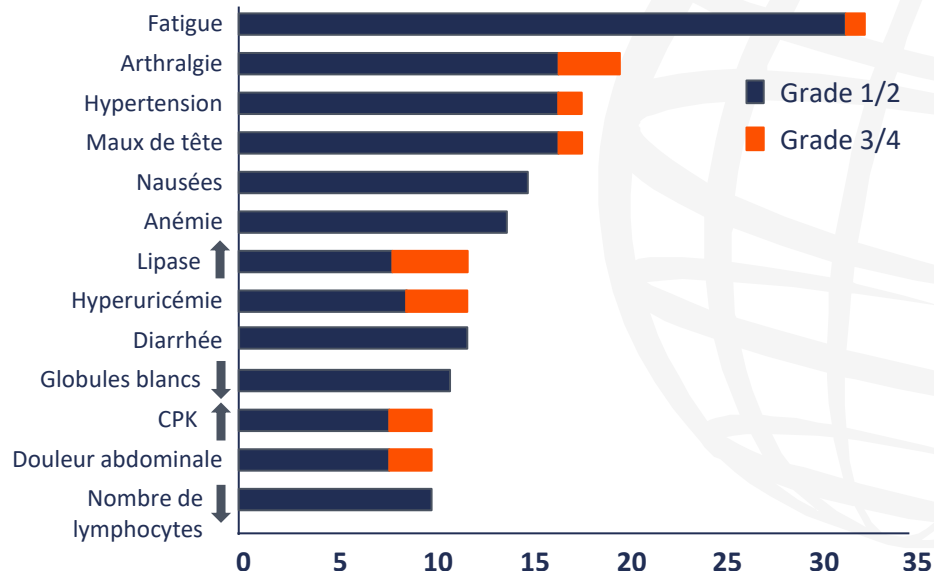
Atallah E, et al.

Patients ayant obtenu une réponse moléculaire (N=36)*

Suivi médian : 24 semaines



Effets indésirables survenant ≥10 fois

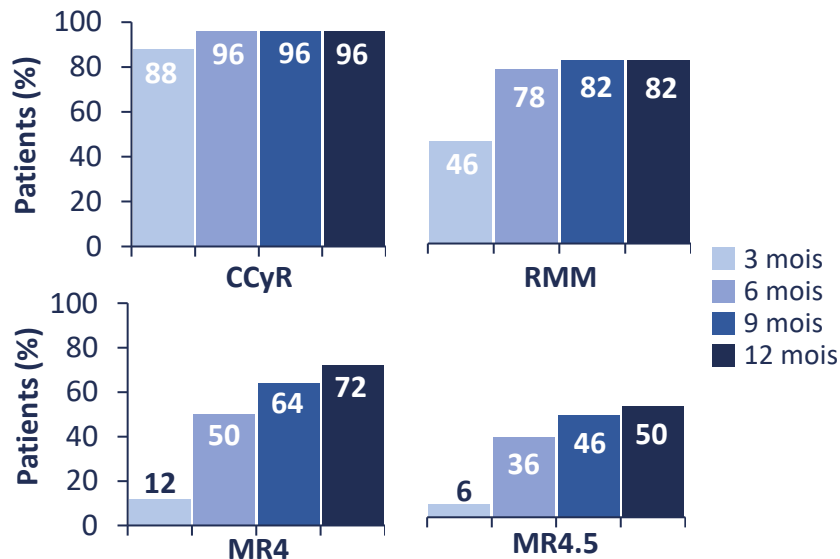


L'asciminib en traitement de première intention est efficace et bien toléré

*MR2, BCR::ABL ≤1% ; MR3, BCR::ABL ≤0,1 % ; MR4, BCR:ABL ≤0,01 % ; MR5, BCR::ABL ≤0,001 %. CPK, créatine phosphokinase ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; MR, réponse moléculaire ; WBC, globules blancs. Atallah E, et al. Présenté au : Congrès hybride EHA 2024, Madrid, Espagne. 13-16 juin 2024. Présentation du poster P730.

P718 : Résultats du ponatinib comme traitement de première ligne de la LMC en phase chronique. Haddad F, et al.

Patients ayant obtenu une réponse au fil du temps (N=51)
Durée médiane du traitement : 13 mois



Innocuité*



16 % Effets secondaires graves cardiovasculaires :
Huit, chez six patients



16 % Réduction de la dose en raison d'EI CV : Huit patients



10 % Arrêts définitifs en raison d'EI CV :
Cinq patients

Dans les cas de LMC-PC nouvellement diagnostiquée, le ponatinib a été associé à des taux élevés de réponses cytogénétiques et moléculaires. Cependant, la toxicité CV a constitué un défi pour son utilisation en première intention

*59 % des patients (n=30) présentaient ≥ 1 comorbidité CV au départ. CCyR, réponse cytogénétique complète ; CP, phase chronique ; CV, cardiovasculaire ; EI, événement indésirable ; EIS, événement indésirable sérieux ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; MR, réponse moléculaire ; MR4,0, BCR:ABL $\leq 0,01$ % ; MR4,5, BCR:ABL $\leq 0,0032$ % ; RMM, réponse moléculaire majeure. Haddad F, et al. Présenté au : Congrès hybride EHA 2024, Madrid, Espagne. 13–16 juin 2024. Présentation du poster P718.

Que nous apprennent les dernières données d'efficacité des inhibiteurs de la tyrosine kinase sur l'évolution du paradigme thérapeutique chez les patients atteints de LMC en deuxième intention et ultérieurement ?

Prof. Gianantonio Rosti
IRCCS Istituto Romagnolo per
lo Studio dei Tumori (IRST)
« Dino Amadori », Meldola, Italie



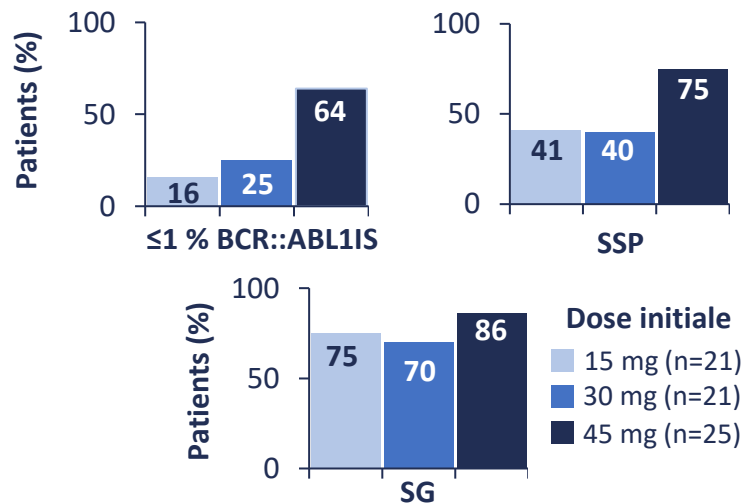
Enregistré à la suite du Congrès hybride de l'EHA 2024, Madrid, Espagne, 13–16 juin
et de l'ESH-iCMLf 2024, Prague, République tchèque, 27–29 septembre

S173 : Résultats avec le ponatinib chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique en phase chronique et la mutation *T315I* : Résultats à 4 ans de l'étude OPTIC

Apperley J, et al.

Efficacité chez les patients présentant la mutation *T315I* (N=67)

Suivi médian 60,6–63,5 mois¹



Sécurité et tolérance, selon la dose initiale²

Événements indésirables, en %	15 mg (n=21)	30 mg (n=21)	45 mg (n=25)
EIAS de grade ≥3	38	38	60
EIAS aboutissant à l'abandon	5	14	8
TE-AOE	5	14	8
TE-AOE ajusté à l'exposition	2,8	7,3	2,4

Le ponatinib a démontré une efficacité à long terme et une sécurité gérable. Une dose initiale de ponatinib de 45 mg, réduite à 15 mg lorsque le taux de BCR::ABL1S est ≤1 %, a permis d'obtenir un rapport bénéfice/risque optimal

EIAS, événements indésirables associés aux soins ; IS, échelle internationale ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TE-AOE, événements occlusifs artériels apparus sous traitement.

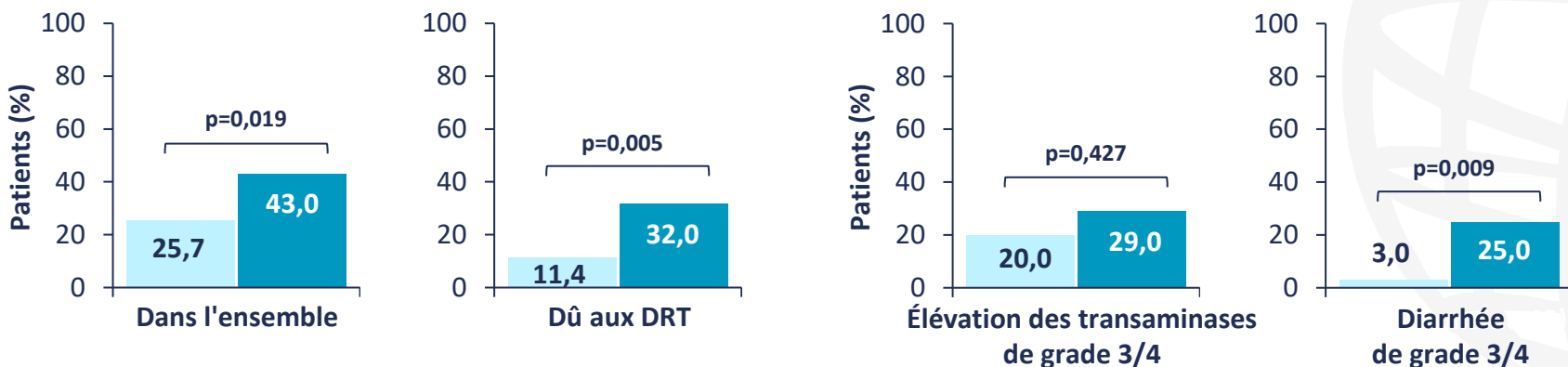
1. Deininger M, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42 (Suppl. 16):6501 ; 2. Apperley J, et al. Présenté au : Congrès hybride EHA 2024, Madrid, Espagne. 13–16 juin 2024. Présentation orale S173.

P719 : Le bosutinib à faible dose en initiation est sûr et efficace pour les patients atteints de LMC résistante ou intolérants au traitement antérieur (essai BOGI) : Essai de phase II, multicentrique, à bras unique

Taux d'interruption du bosutinib à 12 mois

Données d'innocuité sélectionnées

■ Cette étude : dose initiale de 200 mg (n=35)¹ ■ Étude précédente: dose initiale de 500 mg (n=28)²



La dose initiale plus faible de bosutinib a permis de réduire le taux d'interruptions du traitement en raison de TDR sévères, en particulier la diarrhée, tout en maintenant l'efficacité clinique

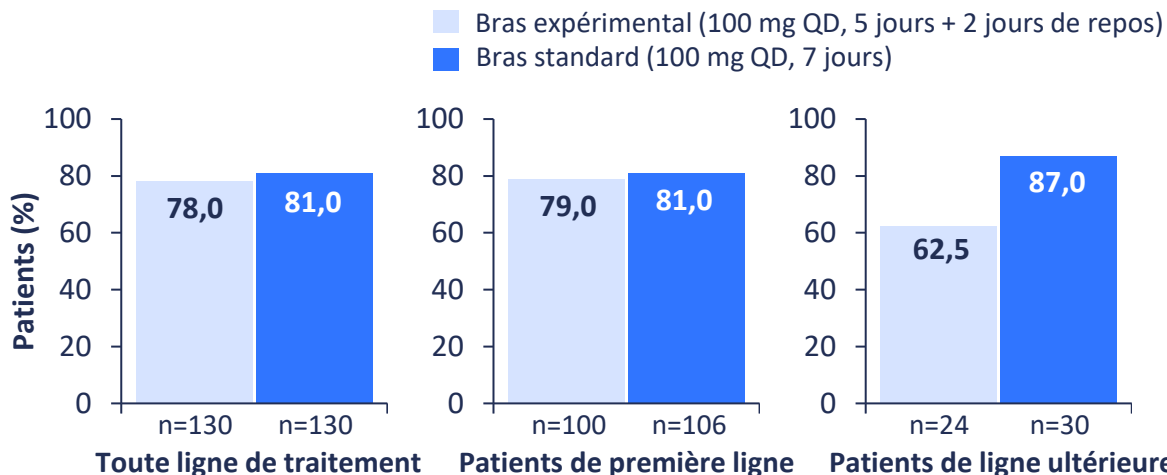
DRT, toxicités liées au médicament ; LMC, leucémie myéloïde chronique.

1. Kimura S, et al. Présenté au : Congrès hybride EHA 2024, Madrid, Espagne. 13–16 juin 2024. Présentation de l'affiche P719 ; 2. Nakaseko C, et al. *Int J Hematol.* 2015;101:154–64.

S172 : Amélioration de la tolérance avec le dasatinib 5 jours par rapport à 7 jours par semaine chez les patients atteints de LMC en phase chronique. Résultats finaux de l'essai DasaHIT

La Rosée P, et al.

Efficacité moléculaire (RMM) à 24 mois



Innocuité

cTS médiane=2

pour le bras expérimental et le bras standard

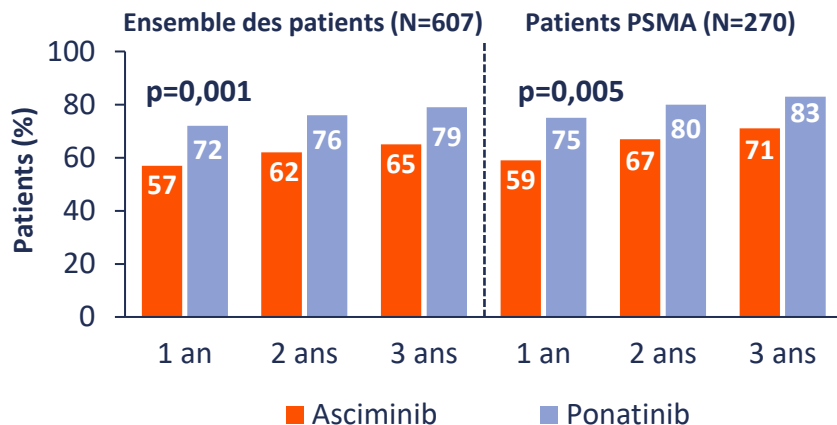
Les épanchements pleuraux et péricardiques sont survenus **nettement moins fréquemment** dans le bras expérimental par rapport au bras standard : **8,0 % vs 16,2 % (p=0,0468)**

La modification de la dose de dasatinib a eu un effet favorable sur la réduction des épanchements pleuraux/cardiaques tout en maintenant l'efficacité chez les patients atteints de LMC en première intention ; les patients de lignes de traitement ultérieures ont semblé tirer plus de bénéfices d'une administration continue

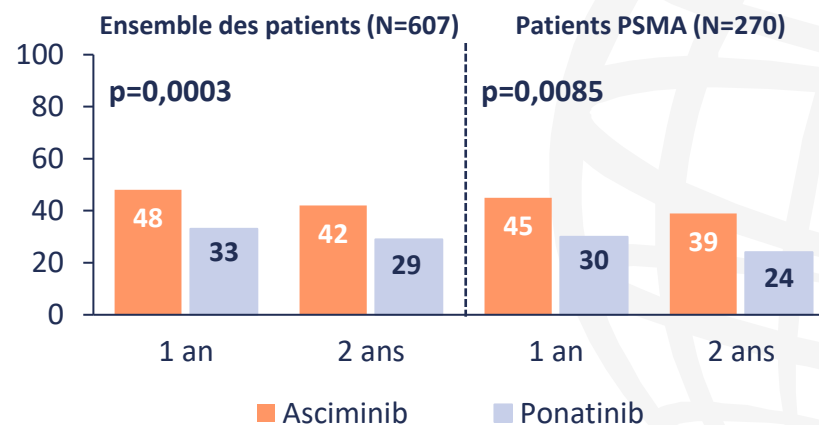
Présentation orale de l'ESH-iCMLf : Analyse d'appariement des scores de propension comparant les résultats de l'asciminib et du ponatinib dans le traitement de ligne ultérieure des patients atteints de leucémie myéloïde chronique

Kim D, et al.

Taux d'événements dans le temps



Survie sans échec à 12 mois



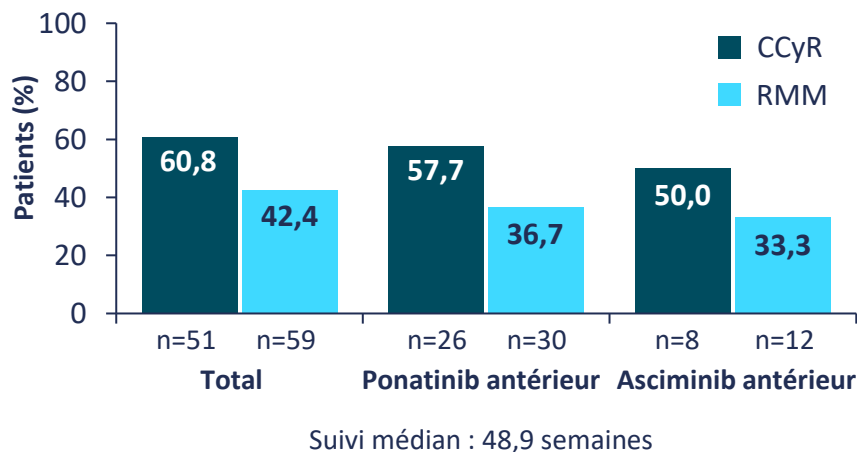
À 1 an dans la cohorte globale : SSP améliorée avec l'asciminib chez des patients sans mutation T315I ($p=0,0002$) mais pas chez ceux avec mutation T315I ($p=0,575$)

L'efficacité de l'asciminib était au moins égale à celle du ponatinib, à condition qu'il n'y ait pas de mutation ABL1 KD résistante à l'asciminib. L'asciminib a été associé à un taux supérieur de survie sans événement et sans échec par rapport au ponatinib, globalement et dans le sous-groupe sélectionné par le PSMA

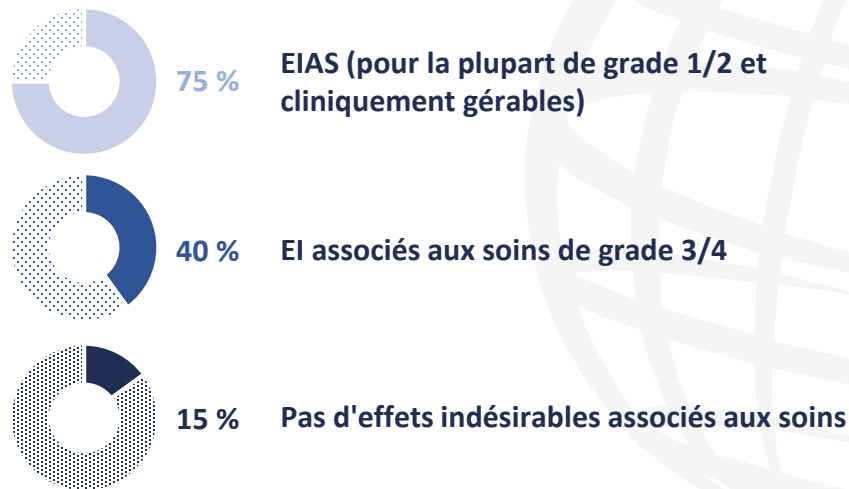
P722 : Olverembatinib surmonte la résistance au ponatinib et à l'asciminib chez les patients atteints de LMC et de LAL Philadelphie + lourdement prétraités.

Jabbour E, et al.

Réponse à l'olverembatinib en fonction des antécédents thérapeutiques



Innocuité (N=80)



L'olverembatinib s'est révélé efficace et bien toléré à des doses allant jusqu'à 50 mg tous les deux jours chez des patients atteints de LMC-CP lourdement prétraitée et de leucémie avancée, y compris les maladies résistantes/intolérantes au ponatinib ou à l'asciminib

CCyR, réponse cytogénétique complète ; CP, phase chronique ; EIAS, EI associés aux soins ; LAL, leucémie aiguë lymphoblastique ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; QOD, tous les deux jours; RMM ; EI, événement indésirable.

Jabbour E, et al. Présenté au : Congrès hybride EHA 2024, Madrid, Espagne. 13–16 juin 2024. Présentation du poster P722.

Comment les données émergentes sur les inhibiteurs de la tyrosine kinase actuels et expérimentaux pour la LMC peuvent-elles influencer le traitement des patients aujourd'hui et à l'avenir ?

Prof. Gianantonio Rosti
IRCCS Istituto Romagnolo per
lo Studio dei Tumori (IRST)
« Dino Amadori », Meldola, Italie



Enregistré à la suite du Congrès hybride de l'EHA 2024, Madrid, Espagne, 13–16 juin
et de l'ESH-iCMLf 2024, Prague, République tchèque, 27–29 septembre

P712 : Mise à jour de l'étude française Stop Imatinib (STIM1) suivi prolongé à long terme.

Mahon F, et al.

Durabilité de la rémission de la maladie après l'arrêt de l'imatinib (N=100)

Suivi moléculaire médian après l'arrêt de l'imatinib

153 mois
(intervalle 9–180)

Aucun n'a connu de progression de la LMC

Récidive moléculaire confirmée

62 %

Survie sans récidive moléculaire à 120 mois

37 %
(IC de 95 % 28–48)

Survie sans récidive moléculaire à 156 mois

35 %
(IC de 95 % 26–46)

Survie globale

10 ans

97 % (IC de 95 % 94–100)

20 ans

88 % (IC de 95 % 81–96)

Les résultats contribuent de manière significative à la compréhension de la rémission sans traitement dans la LMC et ses implications en termes de survie à long terme

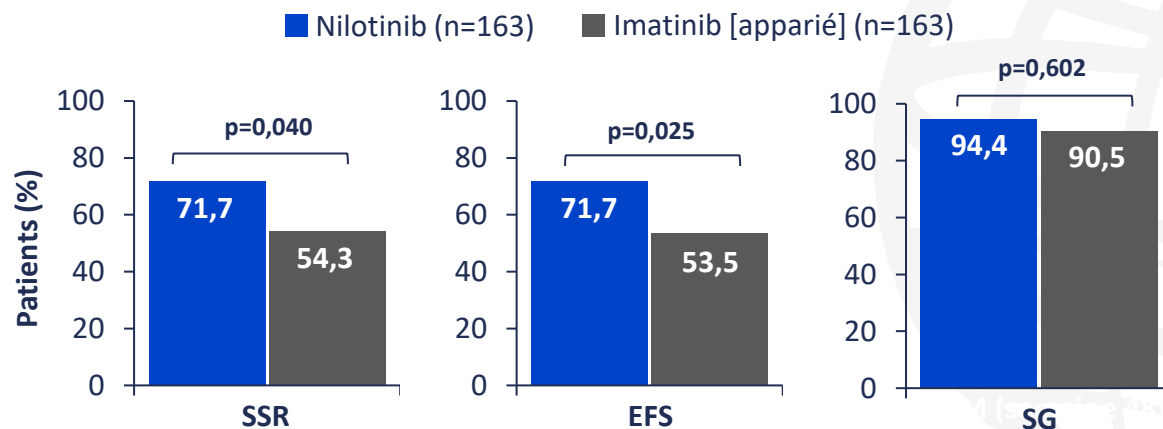
P721 : Efficacité clinique du traitement de première intention par le nilotinib ou l'imatinib chez les patients atteints de LMC - données nationales réelles

Belohlavkova P, et al.

Comparaison de l'efficacité des inhibiteurs de la tyrosine kinase dans des groupes de traitement appariés

Les patients traités par nilotinib ont atteint la **CCyR** et **RMM** plus rapidement que les patients appariés traités par imatinib ($p < 0,001$ dans les deux cas)

Aucune différence en matière de **survie spécifique à la maladie** entre groupes appariés ou entre les quatre groupes, en raison d'un âge plus élevé et de comorbidités dans les groupes non appariés traités par imatinib



Dans cette analyse réelle avec un suivi à long terme, le nilotinib en première intention a permis d'obtenir plus rapidement une CCyR et une RMM, ainsi qu'une FFS et une EFS plus élevées, mais n'a pas montré de bénéfice pour la SG. L'imatinib reste un choix efficace pour le traitement de première intention de la LMC-PC, en particulier chez les patients âgés présentant des comorbidités

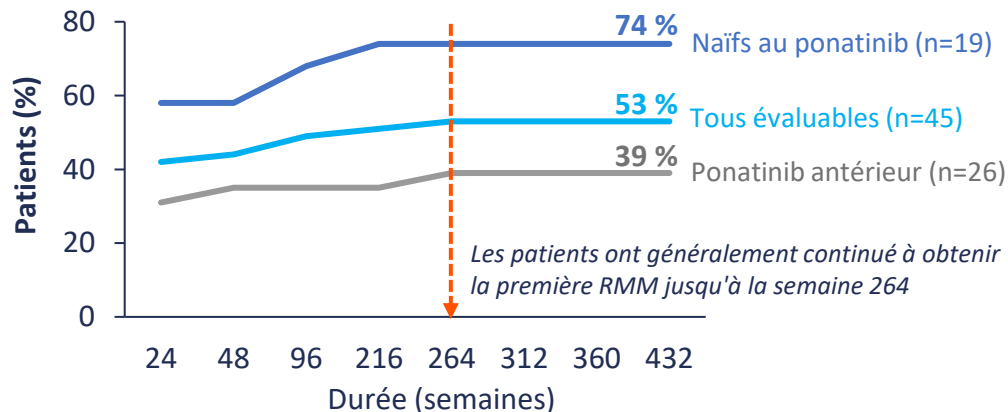
CCyR, réponse cytogénétique complète ; EFS, survie sans événement ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; RMM, réponse moléculaire majeure ; SG, survie globale ; SSR, survie sans rechute.

Belohlavkova P, et al. Présenté au : Congrès hybride EHA 2024, Madrid, Espagne. 13–16 juin 2024. Présentation du poster P721.

Présentation orale de l'ESH-iCMLf : L'asciminib apporte des réponses moléculaires durables à long terme et un profil de sécurité cohérent chez les patients atteints de LMC-CP avec mutation T315I avec une exposition allant jusqu'à environ 6 ans : analyse finale d'un essai de phase 1.

Cortes J, et al.

RMM cumulée au fil du temps avec l'asciminib 200 mg BID (n=45)
Exposition médiane, 3,5 ans



Innocuité*


Événements indésirables (%)	Tous les patients (N=48)
Tous les grades	100
Grade ≥ 3	60
Aboutissant à un ajustement/une interruption de la dose	44
Conduisant à l'abandon	10
Nécessité d'une thérapie supplémentaire	81
Décès	6
Événements occlusifs artériels, Tous/Gr ≥ 3	12,5*/6,3

Cette analyse finale confirme que l'asciminib est une option thérapeutique dans la LMC-CP avec mutation T315I, avec le potentiel de fournir une RMM durable quel que soit le statut du traitement antérieur par ponatinib, avec une efficacité et une tolérance soutenues

*Après 1,4 année d'exposition supplémentaire par rapport au seuil précédent (2,1 années d'exposition médiane), le taux d'EI de grade ≥ 3 (60,4 %) n'a pas augmenté et aucun nouvel EI entraînant l'arrêt du traitement n'est survenu. Les taux d'EI d'intérêt particulier étaient cohérents avec l'analyse précédente. †La plupart des patients (5 sur 6) avaient déjà été exposés à ≥ 3 ITC et tous présentaient ≥ 1 facteur de risque cardiovasculaire passé ou actif au départ. Aucun événement occlusif artériel n'a conduit à un ajustement/une interruption/un arrêt de la dose. Ajust./Intert, ajustement ou interruption ; BID, deux fois par jour ; CML-CP, leucémie myéloïde chronique en phase chronique ; EI, événement indésirable ; Gr, grade ; RMM, réponse moléculaire majeure. Cortes J, et al. Présenté à : ESH-iCMLf 2024, Prague, République tchèque, 27–29 septembre. Présentation orale.

Présentation orale de l'ESH-iCMLf : Investigation des mécanismes de résistance de l'asciminib, inhibiteur allostérique du BCR::ABL1

Leske IB, et al.

 Étudier la base structurale et les mécanismes moléculaires des mutations résistantes à l'asciminib

Hypothèse : le mécanisme d'action des mutations résistantes à l'asciminib diffère en fonction de leur localisation sur BCR::ABL1

Conception :

- Analyse des mutations BCR::ABL1 chez les patients traités à l'asciminib
- Analyse structurale de quatre groupes :
 1. Région de la poche myristoylée
 2. KD, poche de liaison à l'ATP
 3. Lobe N de la kinase (haut)
 4. Domaine-SH3/liant SH2-KD
- Protéine Abl pure et homogène produite dans *E. coli* pour étudier la liaison/résistance à l'asciminib

Présentation orale de l'ESH-iCMLf : Investigation des mécanismes de résistance de l'asciminib, inhibiteur allostérique du BCR::ABL1

Leske IB, et al.

	Mutation (localisation)				
	Aucune (type sauvage)	A337T/G463D (poche myristoylée)	M244V (KD, lobe N)	F359I (KD, lobe C/ATP)	Y115N (Domaine SH3)
Construction Abl	Liaison/ K_D (nM)				
KD uniquement	4,4	151/360	3,0	4,3	--
SH2-KD	3,5	287/101	40,0	14,7	--
SH3-SH2-KD	5,3	178/93	10,8	6,3	6,1

Deux mécanismes de résistance à l'asciminib ?

Mutations avec affinité de liaison fortement diminuée : mutations de la poche myristoylée

Mutations avec affinité de liaison altérée : hors de la poche myristoylée, mais confèrent toujours une résistance moyenne à forte dans les cellules

Présentation orale de l'ESHi-CMLf : Investigation des mécanismes de résistance de l'asciminib, inhibiteur allostérique du BCR::ABL1

Leske IB, et al.

Mécanismes moléculaires de la résistance à l'asciminib, par mutation ponctuelle :

A337V/T, G463D :

Bloquer stériquement la liaison de l'asciminib

M244V, Y115N :

Déplacement allostérique de BCR::ABL1 vers sa conformation active, qui ne peut pas se réassembler

F359V/I :

Induire une conformation plus active du KD qui est suractif, bien qu'assemblé

Actions rationnelles pour les décisions thérapeutiques, basées sur les données

Passer au TKI concurrent de l'ATP ;
Les mutations de la poche myristoyle sont sensibles au TKI concurrent de l'ATP

Augmentation de la dose, ou passage au TKI concurrent de l'ATP

Augmentation de la dose ou combinaison potentielle
Ne pas passer au nilotinib ou à l'imatinib ;
La mutation F359 est résistante à ces agents

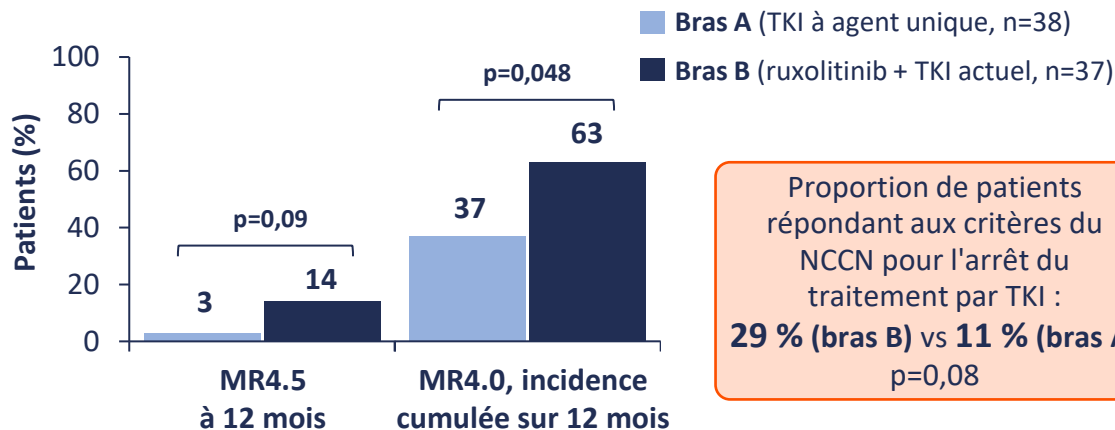
La résistance à l'asciminib est plus diversifiée que la résistance au TKI concurrent de l'ATP
Le mécanisme de résistance à l'asciminib est complexe, par exemple la résistance malgré une affinité de liaison inchangée

S174 : Essai randomisé de phase 2 sur le ruxolitinib en complément d'un TKI BCR::ABL1 chez les patients atteints de LMC avec preuve moléculaire de la maladie (ESSAI SWOG S1712)

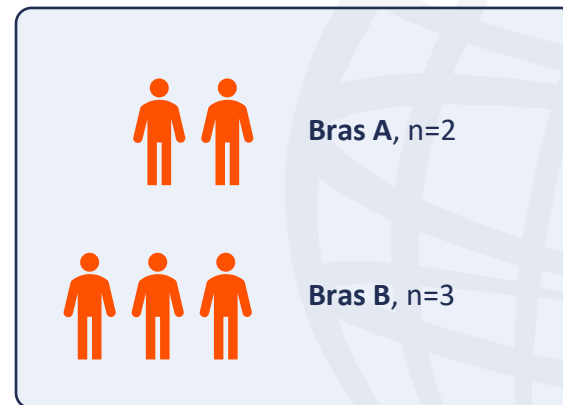
Sweet K, et al.

Réponse moléculaire à 12 mois (N=75)

Temps médian sous TKI avant l'enrôlement : 3,2 ans



EI associés de grade 3



L'association de ruxolitinib et d'inhibiteurs de la tyrosine kinase mérite d'être étudiée plus avant dans le cadre d'une étude de plus grande envergure afin de déterminer si elle peut conduire à des taux de rémission sans traitement plus élevés

Présentation orale de l'ESH iCMLf : Sécurité et efficacité préliminaires de ELVN-001, un inhibiteur sélectif du site actif de BCR::ABL1 dans la LMC

Lang F, et al.

EIAS dans la phase Ia

Durée médiane (plage) d'exposition 20 semaines (0,1–80)

Durée préférée, n (%)		Tous les patients (N=37)	
		Tous grades confondus	Grade 3/4
Hématologie	Neutropénie [†]	4 (10,8)	4 (10,8)
	Thrombocytopénie [‡]	4 (10,8)	2 (5,4)
	Leucopénie [§]	1 (2,7)	0
	Pancytopénie	1 (2,7)	1 (2,7)
	Anémie	2 (5,4)	0
Non hématologique*	Maux de tête	5 (13,5)	0
	Augmentation de la lipase	5 (13,5)	0
	Arthralgie	4 (10,8)	0
	Diarrhée	4 (10,8)	0
	Nausées	4 (10,8)	0

RMM cumulée[¶] chez les patients sans mutation T315I

À 24 semaines

	RMM, % (n/N)
Tous les patients évaluable	44,4 (8/18)
Ayant atteint la RMM	23,1 (3/13)
Ayant maintenu la RMM	100 (5/5)
Résistant aux TKI	41,7 (5/12)
Intolérant aux TKI	50 (3/6)
Post-asciminib	40 (4/10)

ELVN-001 a présenté une faible incidence d'EI, compatible avec un profil de kinase sélectif, sans qu'aucune relation exposition–toxicité n'ait été identifiée à ce jour. Des signes précoces d'activité anti-CML ont été observés, y compris chez les patients ayant déjà reçu de l'asciminib

*Effets indésirables non hématologiques chez ≥10 % des patients. [†]Le terme regroupé pour la neutropénie inclut la diminution du nombre de neutrophiles. [‡]Le terme regroupé pour la thrombocytopénie inclut la diminution du nombre de plaquettes. [§]Le terme regroupé pour la leucopénie inclut la diminution du nombre de globules blancs. [¶]La réponse moléculaire a été évaluée par qPCR centrale mesurée toutes les 4 semaines x6, puis toutes les 12 semaines. La RMM est définie comme BCR::ABL1 <0,1 %. EI, événement indésirable ; EIAS, événement indésirable associé aux soins ; LMC, leucémie myéloïde chronique ; qPCR, réaction en chaîne de la polymérase quantitative ; RMM, réponse moléculaire majeure. Lang F, et al. Présenté à : ESH-iCMLf 2024, Prague, République tchèque, 27–29 septembre. Présentation orale.