

À PROPOS DE L'AUTEUR



Sarit Assouline, MDCM, MSc

Les recherches de Dre Assouline portent sur le développement de nouvelles thérapies pour le traitement des hémopathies malignes. Elle a mené et participé à de nombreux essais cliniques de phase I jusqu'à III sur de nouveaux agents ciblés. Elle a également effectué des recherches épidémiologiques et translationnelles axées sur de nouvelles approches de traitement pour ces maladies. Elle est directrice de la clinique de LMC de l'Hôpital général juif depuis 2006. Elle est membre du Groupe québécois de recherche en LMC/NMP avec lequel elle a participé à plusieurs projets de recherche clinique portant sur la prise en charge des patients atteints de LMC.

LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : QUI DEVRAIT BÉNÉFICIER D'UNE TENTATIVE D'ARRÊT DES TRAITEMENTS ET COMMENT?

Introduction

Le traitement par des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) ciblant le gène *BCR-ABL1* a permis à la plupart des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) d'avoir une espérance de vie presque normale¹⁻³. Environ la moitié des patients atteints de LMC obtiennent une réponse moléculaire profonde avec un traitement par ITK et peuvent interrompre le traitement. Chez ces patients, la LMC peut rester en rémission prolongée et les patients peuvent bénéficier d'une amélioration de leur qualité de vie⁴.

L'European Leukemia Network (ELN)⁵ et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶ fournissent les recommandations les plus à jour concernant les stratégies d'arrêt des traitements, reflétant les meilleures pratiques grâce à 13 études cliniques publiées depuis que le concept est entré dans le langage de la LMC vers 2010⁷. Il existe également des lignes directrices provinciales, comme celles publiées au Québec par le Groupe québécois de recherche en LMC-NMP (le Groupe de recherche québécois en leucémie myéloïde chronique et néoplasmes myéloprolifératifs).

L'arrêt des traitements pour les patients atteints de LMC en rémission profonde marque un changement possible de la prise en charge de la LMC en tant que maladie chronique, vers une approche potentiellement curative de la LMC. Mais pour l'instant, seuls 50 % des patients admissibles ont subi avec succès une tentative d'arrêt des traitements (TAT) (*treatment-free trial*). Une sélection et un suivi optimaux des patients sont nécessaires pour garantir les meilleurs résultats avec une telle stratégie de prise en charge.

Sélection des patients

En 2022, presque tous les patients atteints de LMC sont candidats à l'un des nombreux ITK disponibles. Notamment, l'ITK de première génération, l'imatinib; les ITK de deuxième génération, comme le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib; et les ITK de troisième génération, comme le ponatinib et l'asciminib. Ces thérapies sont approuvées au Canada, en première ligne et au-delà, et peuvent toutes produire un niveau de réponse moléculaire d'au moins RM4, (un nombre de transcrits *BCR-ABL1* < 0,01 % sur l'échelle internationale [IS]), la valeur minimale requise pour envisager une TAT (Figure 1).

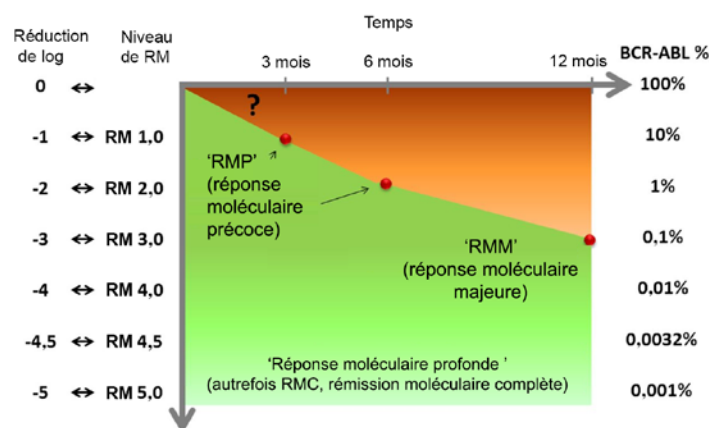


Figure 1. L'échelle des réponses moléculaires dans la LMC, adaptée de Baccarani et al. 2014.

Pour être admissibles à un arrêt des traitements, les patients doivent obtenir une réponse moléculaire soutenue RM4 ou supérieure, pendant au moins 18 à 24 mois (avec des mesures espacées d'au moins 6 mois) et doivent avoir reçu un traitement

par ITK pendant au moins 3 ans. Selon l'EURO-SKI, la plus grande étude sur l'arrêt de traitement par ITK en LMC, la durée optimale du traitement par ITK est d'environ 5 ans⁸. La durée et la profondeur de la réponse moléculaire peuvent avoir un impact sur le succès d'une TAT⁸⁻¹¹.

De plus, la LMC du patient doit avoir un transcrit mesurable et classique selon les résultats du test utilisé (98 % des patients ont un transcrit mesurable). La présence d'un transcrit atypique peut être évaluée au moment du diagnostic si la PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR), réalisée avec la cytogénétique, montre un niveau de transcrit BCR-ABL1 < RM2 (< 1 % IS) alors que la cytogénétique démontre clairement la présence du chromosome Philadelphie. Le fait de pouvoir quantifier le BCR-ABL permet de s'assurer que le patient a effectivement atteint une rémission profonde et qu'une rechute peut être identifiée à un stade précoce au cours de la TAT.

Les patients admissibles doivent également être disponibles et disposés à se soumettre à un suivi régulier et fréquent après l'arrêt de leur traitement par ITK. Comme la profondeur de la réponse moléculaire est fortement associée à l'adhésion au traitement¹², les patients candidats à une TAT ont tendance à avoir des antécédents de bonne adhésion aux traitements médicamenteux et aux visites médicales.

Choix de l'ITK avant un arrêt des traitements

La possibilité d'une TAT doit être discutée avec tous les patients nouvellement diagnostiqués, car elle peut avoir un impact sur le choix du traitement en première ligne de traitement. Les ITK de deuxième génération, administrés en première intention, sont associés à un taux de RM4 profonde de 10 à 20 % supérieur à celui de l'imatinib¹³⁻¹⁵, et offrent donc potentiellement une plus grande chance d'arrêt de traitement. Les données probantes montrent toutefois qu'il n'y a pas de différence notable dans le taux de réussite global des TAT en fonction du choix de l'ITK initial^{4,16,17}. Lors de la sélection du traitement de première intention, il est essentiel de s'assurer que l'ITK choisi offrira la meilleure tolérabilité et la meilleure adhésion à long terme, car l'objectif principal du traitement de la LMC demeure une réponse clinique durable et un impact subséquent sur la survie.

Dans la plupart des études sur l'arrêt de traitement, les résultats ont montré que les patients n'étaient réfractaires à aucun ITK antérieurement (défini comme une perte de réponse ou l'impossibilité d'obtenir au moins une réponse cytogénétique complète [RM2 ou 1% IS]). Les patients non réfractaires aux ITK, qui changent de traitement en raison d'une intolérance ou pour obtenir une réponse plus profonde, ont un taux de réussite de TAT similaire à celui des patients qui arrêtent après un traitement de première intention¹⁸⁻²⁰. Notons toutefois que parmi les patients résistants à l'imatinib en première ligne, qui sont passés au dasatinib ou au nilotinib pour obtenir une réponse moléculaire plus profonde, les taux de réussite de TAT se sont avérés plus faibles¹⁹⁻²¹. Par conséquent, l'ELN et le NCCN privilégient les patients non réfractaires pour les TAT.

En fin de compte, c'est environ 50 à 60 % des patients qui seront admissibles pour une TAT lorsque les critères d'arrêt du traitement seront remplis (**Figure 2**).

AVANT UNE TENTATIVE D'ARRÊT DE TRAITEMENT :

-  Au moins 5 ans de traitement avec un ITK (3 ans pour un ITK de seconde génération)
-  Une réponse moléculaire RM4 ou meilleure pour au moins 18 mois consécutifs avant une TAT
-  Pas de résistance à un ITK antérieur
-  Patient disposé à adhérer aux visites fréquentes
-  Tests moléculaires fiables pour mesurer les transcrits BCR-ABL dans un délai raisonnable
-  Possibilité pour l'équipe soignante de réagir rapidement à une augmentation de la PCR.

Figure 2. Critère d'admissibilité à une TAT; avec l'aimable autorisation de Sarit Assouline, MD

Surveillance moléculaire

Le test utilisé pour mesurer la réponse moléculaire avant la TAT doit avoir une sensibilité d'au moins 1/10 000, et le nombre de copies du gène témoin doit être fourni pour chaque évaluation de la réponse moléculaire afin de garantir qu'une quantité adéquate d'ARN a été évaluée pour générer le résultat. Idéalement, le test moléculaire doit utiliser l'échelle internationale (IS) pour garantir la validité par rapport à une norme internationale et la cohérence entre les différents laboratoires. De plus, le délai d'obtention des résultats moléculaires ne doit pas dépasser 4 semaines pour permettre une évaluation rapide en cas d'augmentation de la valeur de la PCR.

Lorsqu'un patient commence une TAT, il doit se soumettre à un suivi moléculaire toutes les 4 à 8 semaines pendant la première année. Par la suite, le suivi peut être effectué toutes les 12 semaines. L'objectif est de maintenir une réponse moléculaire majeure (RM3, < 0,1 % IS). La plupart des pertes de réponse moléculaire au cours des TAT se produisent généralement dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt du traitement par ITK, mais il peut y avoir des pertes tardives, ce qui renforce la nécessité d'une surveillance à long terme. Les profils moléculaires qui suivent l'initiation d'une TAT peuvent varier, comme le montre la **Figure 3**.

La perte de la rémission cytogénétique ou hématologique est rare au cours des TAT. Le risque de tels résultats est atténué par un suivi étroit des patients pendant la période d'arrêt des traitements. La plupart des patients (95 %) qui perdent leur RM3, retrouvent au moins une RM3, lorsque l'ITK initial ou un nouvel ITK est réinitié. Des épisodes de crise blastique, c'est-à-dire la transformation de la LMC en phase chronique à la phase blastique, ont été rapportés pendant les arrêts de traitement, ce qui soulève certaines inquiétudes. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer le taux de transformation et les circonstances environnantes.

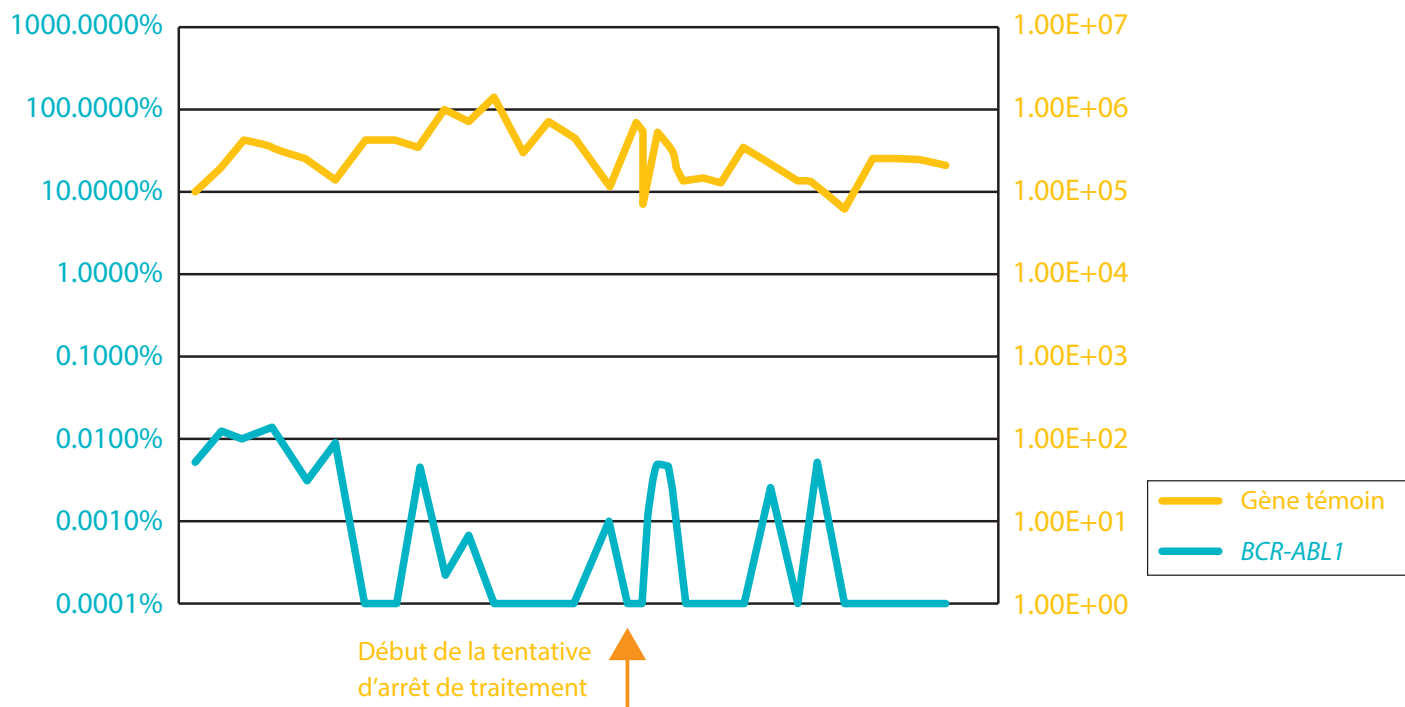


Figure 3. Exemple de suivi moléculaire lors d'une TAT; avec l'aimable autorisation de Sarit Assouline, MD

Bien qu'une surveillance moléculaire fréquente soit essentielle, les visites en clinique ne doivent pas être aussi fréquentes si l'équipe soignante du patient est en mesure de suivre et de communiquer les résultats moléculaires dans les meilleurs délais.

Scénarios cliniques pour envisager une TAT

Lorsque les critères d'arrêt du traitement sont remplis, il faut proposer au patient une TAT en raison des effets indésirables potentiels à long terme associés au traitement chronique par ITK. Il est intéressant de noter que de nombreux patients ne choisissent pas une TAT, invoquant le sentiment de sécurité à prendre un médicament pour contrôler leur maladie, l'absence d'effets indésirables gênants et le risque de rechute associé à l'arrêt du traitement. Les patients qui choisissent d'interrompre leur traitement l'ont fait en raison d'effets secondaires persistants ou récurrents, d'inquiétudes quant à la toxicité à long terme, de l'impact de la prise de médicaments sur leur qualité de vie et du coût de leur traitement²².

Les hommes qui souhaitent concevoir un enfant n'ont pas besoin d'interrompre leur traitement, mais le traitement par ITK est dangereux pour le fœtus en développement. Pour les femmes souhaitant devenir enceintes, une TAT semble être la meilleure option, mais étant donné que seulement 50 % des patientes se qualifient pour une TAT et que seulement 50 % d'entre elles ont une TAT réussie, cette option peut être illusoire. Pour les patientes qui planifient de devenir enceintes, l'option la plus sûre est la maternité de substitution. Toutefois, la grossesse après un traitement par ITK peut être sécuritaire une fois que des niveaux de RM3 ou mieux ont été atteints et que la grossesse est planifiée après au moins 2 ans d'arrêt du traitement par ITK, lorsque le risque de transformation de la maladie en crise blastique est considérablement réduit²³. De plus, des rapports anecdotiques

indiquent que le nilotinib et l'imatinib peuvent être administrés en toute sécurité pendant les derniers stades de la grossesse, mais cela n'est pas recommandé dans les monographies respectives des produits²³.

Certains patients peuvent interrompre un traitement par ITK sans consulter leur médecin traitant, souvent sur la base d'informations glanées à l'extérieur de la clinique. Il est donc important de conseiller aux patients que les meilleurs résultats sont obtenus lorsqu'il y a une étroite collaboration avec leur équipe soignante.

Syndrome de sevrage aux ITK

Parmi les patients qui font une TAT, 20 à 30 % peuvent présenter un syndrome de sevrage aux ITK qui se manifeste généralement par des douleurs musculosquelettiques et périarticulaires. Le syndrome de sevrage apparaît généralement dans les semaines ou les mois qui suivent l'arrêt du traitement et peut mettre des mois à disparaître. Les symptômes peuvent être soulagés par de l'acétaminophène, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et des glucocorticoïdes, si nécessaire²⁴. Les patients doivent être rassurés sur le fait que les symptômes de sevrage finiront par disparaître ou s'améliorer. On a signalé des cas de patients qui ont repris le traitement par ITK en raison des symptômes de sevrage. Hormis les personnes touchées par le syndrome de sevrage des ITK, la plupart des patients signalent une amélioration de la douleur à l'arrêt du traitement par ITK⁴.

Seconde tentative d'arrêt de traitement

Les secondes tentatives d'arrêt des ITK sont moins réussies, avec un taux de réussite d'environ 20 % et des taux encore plus faibles chez les patients qui ont présenté une perte rapide des niveaux de RM3 lors d'une première TAT. C'est pourquoi l'ELN et le NCCN ne recommandent pas encore un deuxième TAT. Si l'on envisage

un deuxième TAT dans le but de diminuer la toxicité des ITK, les meilleures options peuvent être de changer d'ITK ou de faire des réductions de dose pour optimiser la tolérance.

Améliorer le taux de succès des TAT

Des études sont en cours pour examiner l'association d'imatinib et d'asciminib, un ITK de troisième génération qui cible la poche myristoylée d'ABL. Ces études sont très prometteuses et les premiers résultats suggèrent que l'association présente des niveaux de réponse moléculaire plus élevés que l'un ou l'autre des médicaments seuls.

Conclusion

Les tentatives d'arrêt de traitement font désormais partie de la pratique courante dans le traitement de la LMC depuis plusieurs années, grâce à des données solides et à des lignes directrices de prise en charge révisées. Pour les patients canadiens atteints de LMC, une TAT doit être envisagée dès le diagnostic et tout au long du traitement. Lorsqu'elle est effectuée correctement, la TAT peut être une expérience très positive tant pour le patient que pour l'équipe médicale.

Références:

- Hoglund M, Sandin F, Hellstrom K, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood* 2013; 122(7): 1284-92.
- Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Journal of the National Cancer Institute* 2011; 103(7): 553-61.
- Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; 376(10): 917-27.
- Atallah E, Schiffer CA, Radich JP, et al. Assessment of Outcomes After Stopping Tyrosine Kinase Inhibitors Among Patients With Chronic Myeloid Leukemia: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2021; 7(1): 42-50.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4): 966-84.
- Deininger MW, Shah NP, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18(10): 1385-415.
- Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1029-35.
- Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(6): 747-57.
- Mori S, Vagge E, le Coutre P, et al. Age and dPCR can predict relapse in CML patients who discontinued imatinib: the ISAV study. *Am J Hematol* 2015; 90(10): 910-4.
- Radich JP, Hochhaus A, Masszi T, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: 5-year update of the ENESTfreedom trial. *Leukemia* 2021; 35(5): 1344-55.
- Nicolini FE, Dulucq S, Boureau L, et al. Evaluation of Residual Disease and TKI Duration Are Critical Predictive Factors for Molecular Recurrence after Stopping Imatinib First-line in Chronic Phase CML Patients. *Clinical Cancer Research* 2019; 25(22): 6606-13.
- Marin D, Bazeos A, Mahon F-X, et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(14): 2381-8.
- Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* 2021; 35(2): 440-53.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34(20): 2333-40.
- Chuah C, Koh LP, Numbenjapon T, et al. Efficacy and safety of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the Asian subpopulation of the phase 3 BFORE trial. *Int J Hematol* 2021; 114(1): 65-78.
- Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leukemia Lymphoma* 2020; 61(3): 650-9.
- Giles FJ, Masszi T, Casares MTG, et al. Treatment-free remission (TFR) following frontline (1L) nilotinib (NIL) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): 192-week data from the ENESTfreedom study. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 7013-.
- Rea D, Rousselot P, Guilhot F, et al. Discontinuation of Second Generation (2G) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) in Chronic Phase (CP)-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients with Stable Undetectable BCR-ABL Transcripts. *Blood* 2012; 120(21): 916-.
- Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma* 2020; 61(3): 650-9.
- Hughes TP, Boquimpani CM, Takahashi N, et al. Treatment-Free Remission in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase According to Reasons for Switching from Imatinib to Nilotinib: Subgroup Analysis from ENESTop. *Blood* 2016; 128(22): 792-.
- Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. Final 3-year Results of the Dasatinib Discontinuation Trial in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Received Dasatinib as a Second-line Treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018; 18(5): 353-60 e1.
- Flynn KE, Myers JM, D'Souza A, Schiffer CA, Thompson JE, Atallah E. Exploring Patient Decision Making Regarding Discontinuation of Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia. *Oncologist* 2019; 24(9): 1253-8.
- Abruzzese E, Mauro M, Apperley J, Chelysheva E. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. *Therapeutic advances in hematology* 2020; 11: 2040620720966120.
- Richter J, Söderlund S, Lübking A, et al. Musculoskeletal Pain in Patients With Chronic Myeloid Leukemia After Discontinuation of Imatinib: A Tyrosine Kinase Inhibitor Withdrawal Syndrome? *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32(25): 2821-3.