

À propos des auteurs



Lisa Bilston, M.D., FRCPC

La D^{re} Lisa Bilston termine actuellement sa résidence en hématologie à l'Université de Calgary, où elle a aussi effectué ses études de médecine et sa formation en médecine interne. Elle commencera à travailler comme hématologue au *Central Alberta Cancer Center* et à l'Hôpital régional de Red Deer.

Établissement : Département d'hématologie et d'hématologie maligne, Université de Calgary.



Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Le Dr Kareem Jamani est professeur adjoint d'enseignement clinique à l'Université de Calgary et médecin traitant au *Tom Baker Cancer Centre* et au *Alberta Blood & Marrow Transplant Program*. Sa pratique clinique porte sur les cancers myéloïdes, les leucémies aiguës et les greffes de cellules souches allogéniques. Les intérêts de recherches du Dr Jamani se penchent sur les toxicités après la greffe, la survie et la qualité de vie.

Établissement : Département d'hématologie et d'hématologie maligne, Université de Calgary.

Prise en charge de la leucémie myéloïde chronique intolérante ou résistante au traitement de première intention

Lisa Bilston, M.D., FRCPC
Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Introduction

L'histoire naturelle de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique (PC) a changé grâce aux progrès réalisés dans le traitement de cette maladie, et la plupart des patients devraient avoir une espérance de vie normale¹. L'objectif du traitement pour la majorité des patients est d'obtenir une réponse moléculaire profonde (RMP) à long terme, avec la possibilité d'arrêter les médicaments et d'obtenir une rémission sans traitement (RST)¹. Actuellement, six thérapies orales ont été approuvées au Canada pour la LMC en phase chronique : (1) l'imatinib - un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de 1^{re} génération; (2) le dasatinib, (3) le nilotinib et (4) le bosutinib - des ITK de 2^e génération; (5) le ponatinib - un ITK de 3^e génération; et (6) l'asciminib - un inhibiteur ciblant spécifiquement la poche myristoylée d'ABL1 (STAMP). Le traitement classique de la LMC-PC consistait à administrer de l'imatinib en première intention et à passer à un ITK de deuxième génération (ITK 2G) en cas de résistance ou d'intolérance au traitement. Les patients se voient de plus en plus prescrire un ITK 2G d'emblée dans le but d'obtenir des rémissions moléculaires plus rapides et plus profondes ainsi qu'une RST².

Des défis se posent dans la LMC lorsque le traitement par deux ITK (imatinib + ITK 2G), ou par un ITK de deuxième génération échoue, étant donné le manque de données probantes pour éclairer la prise de décision clinique à ce stade.

Le présent article vise à définir l'échec du traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase et à guider le choix pour le traitement de deuxième ligne, après l'échec du traitement de première intention.

Définition de l'échec thérapeutique dans la LMC-PC

L'échec à un ITK peut être défini comme (1) une résistance - une absence de réponse hématologique ou l'impossibilité d'atteindre les jalons moléculaires ou (2) une intolérance - tout événement indésirable ou toxicité hématologique nécessitant un changement de traitement.

Les lignes directrices du *European Leukemia Net* (ELN) 2020 définissent les étapes de la réponse moléculaire dans la LMC-PC à 3, 6 et 12 mois pendant le traitement de première et de deuxième intention par un ITK¹. La réponse moléculaire est évaluée par le ratio de transcrits BCR-ABL1 et de transcrits ABL1 sur l'échelle internationale (IS) et rapportée en tant que % de BCR::ABL1 sur une échelle logarithmique. Les réponses sont divisées en trois zones : (1) optimale - le traitement peut être poursuivi sans modification; (2) alerte - risque de résistance au traitement, avec une réflexion approfondie sur la poursuite ou le changement de traitement; et (3) échec - résistance bien définie au traitement nécessitant un changement de traitement (**Tableau 1**)¹. Les lignes directrices du NCCN 2021 proposent des étapes similaires³.

Les résultats à long terme des essais pivots qui ont mené aux approbations des ITK de première et de deuxième génération dans le traitement de première ligne de la LMC-PC mettent en évidence les taux et les raisons de l'abandon du traitement (**Tableau 2**)⁴⁻⁷. Le suivi à dix ans de l'essai IRIS, portant sur l'imatinib dans le traitement de 1^{re} ligne de la LMC-PC, a révélé un taux d'abandon de 49,2 % - 16 % en raison d'une résistance et 7 % en raison d'une intolérance⁴. Le suivi sur cinq à dix ans des ITK 2G dans le traitement de 1^{re} intention de la LMC-PC a révélé

	Réponse optimale	Avertissement	Échec
3 mois	≤ 10 %	> 10 %	> 10 % si confirmée aux mois 1 à 3
6 mois	≤ 1 %/RCyC	> 1 à 10 %	> 10 %
12 mois	≤ 0,1 %/RMM	> 0,1 à 1 %	> 1 %
À tout moment	≤ 0,1 %/RMM	> 0,1 à 1 %, Perte ≤ 0,1 %	> 1 %, mutations de résistance, cytogénétique à risque élevé

Tableau 1 : Jalons pour traiter le BCR-ABL1 sur l'échelle internationale (IS); avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abréviations : RCyC : réponse cytogénétique complète, RMM : réponse moléculaire majeure.

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib		Bosutinib
Essai	IRIS ⁴ (10 ans, n = 553)	DASISION ⁵ (5 ans, n = 258)	ENESTnd ⁶ (10 ans) 300 mg 2 f.p.j. (n = 282) 400 mg 2 f.p.j. (n = 281)		BFORE ⁷ (5 ans, n = 268)
Taux d'arrêt du traitement	49,2 % (n = 272))	39 % (n = 100)	62 % (n = 175)	65 % (n = 182)	40 % (n = 108)
Échec du traitement/résistance	16 % (n = 88)	11 % (n = 28)	5 % (n = 13)	6 % (n = 17)	5 % (n = 15)
Intolérance	7 % (n = 38)	16 % (n = 42)	21 % (n = 62)	34 % (n = 98)	19 % (n = 53)

Tableau 2 : Taux et raisons de l'arrêt du traitement de 1^{re} ligne avec l'imatinib ou un ITK de 2^e génération; avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abréviations : f.p.j. : fois par jour; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase.

en revanche des taux d'abandon plus faibles pour cause de résistance (5 à 6 %), mais plus élevés pour cause d'intolérance (19 à 34 %) ⁵⁻⁷.

Le choix de la thérapie de 2^e intention au lors de l'échec au traitement est déterminé par : (1) l'ITK initial utilisé, (2) les comorbidités du patient et (3) la raison de l'arrêt du traitement - résistance ou intolérance. Plusieurs études soutiennent le passage de l'imatinib en première ligne à un ITK 2G, mais il existe peu de données pour nous informer du meilleur traitement après un ITK 2G en première ligne. La **figure 1** résume notre approche lors d'échec du traitement.

Thérapie de 2^e ligne, après l'imatinib

Le passage à un ITK de 2^e génération, après l'échec à l'imatinib, peut apporter des réponses à

long terme avec des rémissions cytogénétiques complètes (RCyC) de 40 à 50 % et des réponses moléculaires majeures (RMM) de 30 à 50 % ⁸⁻¹⁰. Le dasatinib en deuxième intention a démontré une survie sans progression (SSP) et une survie globale (SG) à sept ans de 30 à 50 % et de 60 à 70 %, respectivement. Les taux étaient plus élevés chez les patients intolérants à l'imatinib par rapport aux patients résistants à l'imatinib ⁸. Des données similaires en faveur d'un passage au nilotinib ou au bosutinib sont présentées dans le **tableau 3** ^{9,10}. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'une résistance se situent entre 20 et 30 % lorsqu'un ITK 2G est utilisé après l'imatinib ⁸⁻¹⁰.

Ces données soutiennent le passage de l'imatinib à un ITK 2G, mais le choix de l'ITK est basé sur les comorbidités du patient afin de minimiser l'intolérance ². Le dasatinib est

associé à un risque accru d'épanchements pleuraux, d'hypertension pulmonaire (HTP) et de saignements. Il est recommandé d'éviter son utilisation chez les patients souffrant d'une maladie cardiopulmonaire, d'une HTA ou d'HTP non contrôlée ou présentant un risque accru de saignement^{2,5}. Le nilotinib peut provoquer une hyperglycémie, une pancréatite, un allongement de l'intervalle QTc et des événements occlusifs artériels (EOA). Le suivi de dix ans de l'essai ENESTnd a révélé un taux d'EOA de 24,8 %^{2,6}. Le nilotinib doit être évité chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, des antécédents d'EOA ou un diabète non contrôlé. Le principal effet secondaire du bosutinib est la diarrhée. Il ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin ou d'autres pathologies associées à une diarrhée chronique^{2,7}.

Traitement après un ITK de 2^e génération

Il existe peu de données permettant de guider le traitement après l'utilisation d'un ITK 2G en première ou deuxième intention. Si l'échec du traitement est dû à une résistance (par opposition à une intolérance), une analyse mutationnelle doit être effectuée par séquençage de type Sanger ou séquençage de nouvelle génération afin de guider le choix du traitement de deuxième intention, le traitement étant adapté à la mutation trouvée¹. En l'absence de mutation permettant de guider le traitement, deux options sont possibles :

1. Passer à un ITK de 2^e génération différent :

Les études de cohorte SIMPLICITY et AIFA ont examiné les taux de passage d'un ITK 2G en première intention à un autre ITK, dans un contexte

	Dasatinib (100 mg 1 f.p.j.)		Nilotinib (400 mg 2 f.p.j.)		Bosutinib (500 mg 1 f.p.j.)	
Essai	CA180-034 ⁸ (n = 167)		Giles <i>et al.</i> (2013) ⁹ (n = 321)		Brummendorf <i>et al.</i> (2020) ¹⁰ (n = 284)	
Raison de l'arrêt de l'imatinib	Intolérance (n = 43)	Résistance (n = 124)	Intolérance (n = 90)	Résistance (n = 226)	Intolérance (n = 89)	Résistance (n = 195)
Suivi	7 ans		48 mois et +		8 ans et +	
RCyC	44 %		45 %		42 (53 %)	88 (48 %)
RMM	22 (55 %)	51 (43%)	s.o.		25 (36 %)	58 (46 %)
SSP	51 %	39 %	À 4 ans - 57 %		s.o.	s.o.
SG	70 %	63 %	À 4 ans - 78 %		À 9 ans - 74 %	
Taux d'arrêt du traitement	166 (inclut fermeture de l'étude)		224		s.o.	
Résistance/progression	35 (21 %)		96 (30 %)		27 %	
Intolérance/EI	39 (24 %)		66 (21 %)		s.o.	
Événements indésirables	• Épanchement pleural • Hypertension artérielle pulmonaire • Saignement		• Événements occlusifs artériels • Glucose sanguin élevé • Pancréatite • Allongement de l'intervalle QTc		• Diarrhée • Nausées • Enzymes hépatiques élevés	

Tableau 3 : Traitement de deuxième intention avec un ITK de 2^e génération après échec de l'imatinib; avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abréviations : EI : événement indésirable; f.p.j. : fois par jour; RCyC : réponse cytogénétique complète; RMM : réponse moléculaire majeure; SG : survie globale; s.o. : sans objet; SSP : survie sans progression.

réel de soins^{11,12}. SIMPLICITY a montré qu'après deux ans, les taux de passage du dasatinib et du nilotinib étaient respectivement de 23,8 % et de 21,1 %¹¹ tandis qu'AIFA a montré après 6 ans, un taux de passage de 13,2 %¹². Aucune des deux études n'a fait état des résultats cliniques après le changement d'ITK.

Plusieurs études ont tenté d'examiner les résultats après un traitement par un ITK 2G en première ou deuxième intention de traitement. Dans une étude rétrospective menée en Alberta, 232 patients ont reçu du nilotinib (n = 45) ou du dasatinib (n = 187) en traitement de première intention de la LMC-PC¹³. Au total, 76 patients ont changé de traitement, les taux de RCyC, de RMM (RM4,5- sans réduction de 4,5 log) et de RM^{4,5} étant respectivement de 17 %, 28 % et 13 %, respectivement. Parmi les 76 patients qui ont changé de traitement, seuls 6 % (n = 16) l'ont fait en raison d'une résistance. Les taux de RMM (sans RM4,5) et de RM4,5 étaient respectivement de 35 % et 53 % dans le groupe intolérant contre 44 % et 6 % dans le groupe résistant. Une étude similaire examinant les résultats à long terme après un traitement de première ligne par un ITK 2G dans la LMC-PC a montré des résultats comparables : avec 42,4 % des patients nécessitant un changement de traitement, 26,4 % en raison d'une intolérance et 16 % en raison d'une résistance¹⁴. Alors que

les patients intolérants pouvaient obtenir une réponse moléculaire profonde (RMP), les résultats étaient inférieurs chez les patients résistants. Les patients résistants ne répondant pas à un ITK 2G en deuxième ligne avaient une SG à 7 ans de 66,1 % par rapport à une SG de 100 % chez les patients intolérants. Quelques autres études, qui incluaient de petits nombres de patients, ont examiné les ITK de 2^e génération dans la 3^e ligne de traitement. Les résultats de l'étude de phase 4 BYOND, portant sur le bosutinib en deuxième, troisième et quatrième ligne de traitement, ont montré une réduction progressive des taux de RMM à deux ans avec chaque ligne de traitement successive (deuxième ligne : 82,6 %, troisième ligne : 74,5 %, et quatrième ligne : 56,3 %), avec des taux de réponse à 2 ans supérieurs chez les patients intolérants (RMM de 80,8 %) comparativement aux patients résistants (RMM de 61,8 %) au traitement¹⁶. Ces études soulignent que les patients qui ont démontré une résistance à un ITK 2G constituent un groupe d'individus particulièrement à risque. Si l'on choisit de poursuivre un ITK 2G dans ce contexte, cela ne doit se faire qu'avec une surveillance étroite et des évaluations de la réponse à 3 et 6 mois, avec un passage rapide à un traitement de troisième ligne (asciminib ou ponatinib), si les cibles moléculaires ne sont pas atteintes.

	Ponatinib 45 mg 1 f.p.j.	Asciminib 40 mg 2 f.p.j.
Essai	OPTIC (n = 92)	ASSEMBL (n = 157)
Suivi	32 mois	19 mois
≥ 3 ITK antérieurs	53 %	48 %
Résistant au dernier ITK	98 %	61 %
Intolérant à un ITK antérieur	2 %	38 %
RM2 à 12 mois	44 %	42 %
Arrêt en raison de résistance/progression	19 %	24 %
Arrêt en raison d'intolérance/d'EI	17 %	6 %
Événements occlusifs artériels par 100 patients-année	9,6	3,4

Tableau 4 : Choix d'un ITK après l'utilisation d'un ITK de 2^e génération antérieurement; avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abréviations : EI : événement indésirable; f.p.j. : fois par jour; ITK : inhibiteur de la tyrosine kinase; RM2 : réponse moléculaire réduction de 2 log.

2. Passer à l'asciminib comparativement au ponatinib :

Les patients atteints de LMC-PC résistants à au moins deux ITK sont admissibles à un traitement par le ponatinib ou l'asciminib.

Le ponatinib est un puissant ITK de troisième génération, actif contre plusieurs mutations du domaine kinase de BCR-ABL1 qui sont cliniquement pertinentes, y compris la mutation T315I¹. Le ponatinib a été étudié dans le cadre de l'essai de phase 2 PACE, qui a démontré l'efficacité du ponatinib dans le traitement de la LMC-PC résistante ou intolérante au dasatinib, au nilotinib ou en présence de la mutation BCR-ABL1 T315I¹⁷. La principale limite au ponatinib a été le taux élevé d'EOA (31 %). Par la suite, l'essai OPTIC a examiné l'efficacité du ponatinib à des doses initiales de 45 mg/jour, 30 mg/jour ou 15 mg/jour, avec une réduction de la dose à 15 mg/jour à la RM2 (réduction de 2 logs) (BCR-ABL1 < 1 %) ¹⁸. L'essai a également démontré que le ponatinib à forte dose administré d'emblée, suivi d'une désescalade de la dose, était à la fois très efficace et supérieur aux bras à plus faibles doses (RM2 à 12 mois de 52 % contre 36 % contre 25 % dans les cohortes de 45 mg, 30 mg et 15 mg, respectivement). La désescalade de la dose a réduit les EOA par rapport aux données de l'étude PACE, avec des EOA de 9,6 %, 5,3 % et 3,2 % dans les cohortes de 45 mg, 30 mg et 15 mg, respectivement. Dans le groupe T315I, le traitement initial à 45 mg/jour

était supérieur à 30 mg/jour avec des taux de RM2 de 60 % contre 25 % à 12 mois, respectivement. En l'absence de résistance ou de mutation du domaine tyrosine kinase (DTK) documentée, l'avantage d'une dose plus élevée de ponatinib était moins évident.

L'asciminib est un nouvel inhibiteur STAMP, premier de sa classe, qui inhibe l'activité kinase de BCR-ABL1 par le biais d'une liaison allostérique. L'asciminib a été étudié dans le cadre de l'essai de phase 3 ASCEMBL, qui a comparé l'asciminib 40 mg deux fois par jour, au bosutinib 500 mg une fois par jour dans la LMC-PC ayant été traitée par deux ITK ou plus¹⁹. L'asciminib a engendré des taux de RM2 supérieurs à 12 mois par rapport au bosutinib, à savoir 42 % contre 19 %, respectivement.

Des essais contrôlés randomisés comparant l'efficacité de l'asciminib à celle du ponatinib en troisième intention font défaut, mais une comparaison des essais ayant conduit à leur approbation peut éclairer la prise de décision (Tableau 4)²⁰. L'essai OPTIC incluait davantage de patients qui présentaient une résistance aux ITK ou des mutations documentées du DTK que l'essai ASCEMBL. Ce dernier incluait davantage de patients intolérants aux traitements antérieurs^{18,19}. Les taux de réponse moléculaire à 12 mois étaient similaires pour le ponatinib et l'asciminib, avec des taux de RM2 de 44 % et 42 %, respectivement. Les deux médicaments ont démontré une activité contre la mutation T315I à des doses plus élevées.

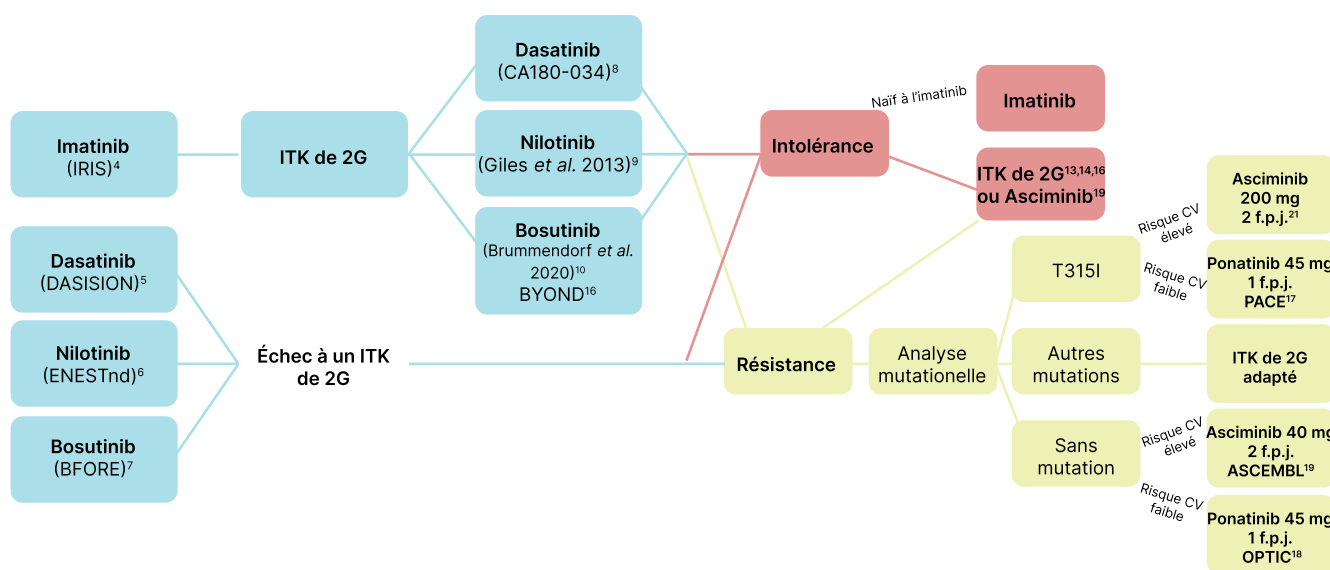


Figure 1 : Choix d'un inhibiteur de tyrosine kinase après une résistance ou une intolérance à un traitement de première intention par imatinib ou par ITK de 2^e génération; avec l'aimable autorisation de Lisa Bilston, M.D., FRCPC et Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Abbréviations : alloGCSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CV : cardiovasculaire; f.p.j. : fois par jour; ITK 2G : inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération; RM2 : réponse moléculaire réduction de 2 log.

Dans un essai de phase 1, l'asciminib à la dose de 200 mg 2 f.p.j. a démontré son efficacité contre la mutation T315I, avec des taux de RMM à six mois de 57 % chez les patients n'ayant jamais reçu le ponatinib et de 29 % chez les patients résistants/intolérants au ponatinib²¹. La toxicité est apparue comparable à celle du traitement à dose standard. L'essai OPTIC a démontré l'efficacité du ponatinib à la dose de 45 mg 1 f.p.j. contre la mutation T315I, mais avec une désescalade de la dose pour prévenir les effets indésirables, il y a eu une perte de réponse dépassant les 30 %¹⁸. Malgré l'efficacité de l'asciminib et du ponatinib contre la mutation T315I et dans la LMC-PC résistante à des ITK 2G antérieurs, les recommandations actuelles favorisent l'utilisation du ponatinib dans la LMC-PC résistante à un ITK 2G, en particulier chez les patients ayant un faible risque de maladie cardiovasculaire. L'asciminib, en revanche, est préféré en cas d'intolérance à des ITK antérieurs ou lorsque le risque cardiovasculaire est élevé^{2,20,22}. On doit souligner que c'est la posologie la plus élevée d'asciminib qui a démontré son efficacité contre la mutation T315I (200 mg). Cette dose n'est pas systématiquement disponible/financée au Canada, ce qui limite son utilité dans ce contexte.

Rôle de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (AlloGCSH)

L'alloGCSH reste le seul véritable traitement curatif de la LMC. Elle est cependant beaucoup moins utilisée dans la LMC-PC avec les inhibiteurs de la tyrosine kinase de deuxième et troisième génération. L'ELN-2020 guide les indications de l'alloGCSH dans la LMC-PC¹. Elle doit être envisagée dans une LMC-PC qui a démontré :

1. Une résistance ou une intolérance à au moins 2 inhibiteurs de la tyrosine kinase
2. Une récupération inadéquate de l'hématopoïèse
3. Une résistance à un ITK de 2^e génération utilisé en première ou deuxième intention
4. Une résistance au ponatinib ou absence de réponse au ponatinib après trois mois de traitement
- 5 L'émergence d'une cytogénétique de risque élevé

Le moment de l'alloGCSH est crucial. Les résultats sont meilleurs pour la LMC-PC précoce que pour la LMC-PC tardive, cette dernière présentant un risque accru de progression vers la LMC en phase accélérée. L'objectif du traitement avant la greffe est de revenir à la phase chronique

de la LMC si le patient s'est transformé avant la greffe^{1,20}.

Conclusion :

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase ont considérablement modifié le paysage du traitement de la LMC-PC, avec des taux de SG à dix ans avoisinant 80 %²². La majorité des patients devront changer d'inhibiteur de la tyrosine kinase à un moment ou à un autre au cours du traitement de la LMC-PC. Les taux de passage de l'imatinib ou d'un ITK de 2^e génération avoisinent respectivement 50 % et 60 %⁴⁻⁷. Les résultats cliniques divergent en fonction de la raison de l'arrêt du traitement. En effet, les patients qui présentent une intolérance sous forme d'effets indésirables ou de toxicités hématologiques ont de meilleurs résultats à long terme lors du changement à un ITK 2G que les patients résistants au traitement^{13,14,16}. En présence d'une résistance à l'imatinib, le passage à un ITK 2G permet d'obtenir de bons résultats⁸⁻¹⁰. En cas de résistance à un ITK 2G, il convient d'évaluer les mutations du domaine tyrosine kinase afin d'orienter les thérapies ultérieures¹. Les résultats sont inférieurs chez les patients résistants à un ITK de 2^e génération. Un changement précoce de traitement vers le ponatinib ou l'asciminib doit être envisagé et choisi en fonction du risque cardiovasculaire^{2,20,22}. L'alloGCSH reste un traitement envisageable pour tous les patients réfractaires à au moins un ITK de 2^e génération²⁰.

Auteur correspondant :

Kareem Jamani, M.D., FRCPC

Courriel : kareem.jamani@albertahealthservices.ca

Divulgations des liens financiers :

L.B. : Aucune.

K.J. : Comité consultatif : Jazz, Vertex, Avir, Takeda, Paladin; **Conférencier :** Novo-Nordisk, Pfizer, Jazz; **Financement à la recherche :** Jazz

Références :

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Mar 3;34(34).
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*. 2022 Jul 6;97(9).

3. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network [Internet]. 2020 Oct 1;18(10):1385–415.
4. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. New England Journal of Medicine. 2017 Mar 9;376(10):917–27.
5. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2016 Jul 10;34(20):2333–40.
6. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia [Internet]. 2021 Jan 7;35(2):440–53.
7. Brummendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. Leukemia. 2022 May 28;36(7):1825–33.
8. Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, Rea D, Cortes JE, Milone J, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant chronic-phase, chronic myeloid leukemia patients: 7-year follow-up of study CA180-034. American Journal of Hematology. 2016 Jun 20;91(9):869–74.
9. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia. 2012 Jul 5;27(1):107–12.
10. Brummendorf TH, Cortes JE, Goh YT, Yilmaz M, Klisovic RB, Purcell S, et al. Bosutinib (BOS) for chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) after imatinib (IMA) failure: ≥8-y update of a phase I/II study. Journal of Clinical Oncology. 2020 May 20;38(15_suppl):7549–9.
11. Hehlmann R, Cortes JE, Zyczynski T, Gambacorti-Passerini C, Goldberg SL, Mauro MJ, et al. Tyrosine kinase inhibitor interruptions, discontinuations and switching in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. American Journal of Hematology. 2018 Oct 31;94(1):46–54.
12. Massimo Breccia, Pier Paolo Olimpieri, Odoardo Olimpieri, Pane F, Iurlo A, Paolo Foggi, et al. How many chronic myeloid leukemia patients who started a frontline second-generation tyrosine kinase inhibitor have to switch to a second-line treatment? A retrospective analysis from the monitoring registries of the Italian medicines agency (AIFA). Cancer medicine. 2020 Apr 22;9(12):4160–5.
13. Ma CE, Ghosh S, Leyshon C, Blosser N, Deonne Dersch-Mills, Jupp J, et al. Clinical outcome of chronic myeloid leukemia patients who switch from first-line therapy with a second generation tyrosine kinase inhibitor to an alternative TKI. Leukemia research. 2021 Dec 1;111:106674–4.
14. Claudiani S, Chughtai F, Khan A, Hayden C, Fernando F, Khorashad J, et al. Long-term outcomes after upfront second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: managing intolerance and resistance. Leukemia [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2024 Apr 15];38(4):796–802.
15. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, García-Gutiérrez V, Réa D, Janssen J, et al. Expert opinion—management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. Leukemia [Internet]. 2020 May 4;1–8.
16. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, Gjertsen BT, Brummendorf TH, Smith BD, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. Leukemia. 2020 Jun 22;34(8):2125–37.
17. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. Blood [Internet]. 2018 Jul 26;132(4):393–404.
18. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, Moiraghi B, Undurraga Sutton M, Pavlovsky C, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. Blood [Internet]. 2021 Nov 25;138(21):2042–50.
19. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Asciminib, a STAMP Inhibitor, vs Bosutinib in CML After ≥2 Prior TKIs. Blood [Internet]. 2021 Aug 20;138(21).
20. Hughes TP, Naranie Shanmuganathan. Management of TKI-resistant chronic phase CML. 2022 Dec 9;2022(1):129–37.
21. Cortes JE, Hughes TP, Mauro MJ, Hochhaus A, Rea D, Goh YT, et al. Asciminib, a First-in-Class STAMP Inhibitor, Provides Durable Molecular Response in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Harboring the T315I Mutation: Primary Efficacy and Safety Results from a Phase 1 Trial. Blood [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2023 Feb 17];136(Supplement 1):47–50.
22. Uhm J. Treatment after failure of frontline therapy of chronic myeloid leukemia in chronic phase including allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Blood research. 2023 Apr 30;58(S1):S109–13.