

LMC

Leucémie
Myéloïde
Chronique



**5^{ème} Journée nationale
d'information
des patients
et de leur entourage**

**15 novembre
2014
13h30 - 17h00**

fiolmc
FRANCE INTERGROUPE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE



Introduction



Le programme



- ▲ Présentation de Fi-LMC
- ▲ La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)
- ▲ Les traitements actuels : leurs résultats et effets secondaires
- ▲ L'observance, son importance
- ▲ Les essais cliniques
- ▲ Les arrêts du traitement
- ▲ Les actualités en LMC
- ▲ Conclusion
- ▲ Discussion
- ▲ Remerciements





Présentation de Fi-LMC



Pourquoi cette journée ?



2 objectifs

- ➔ Permettre un **échange libre** entre malades, familles et médecins, en dehors du contexte de la consultation ou de l'hospitalisation
- ➔ Permettre une **information** des familles et des patients sur la maladie, ses évolutions et les progrès thérapeutiques actuels



Groupe Fi-LMC, qui sommes-nous ?



- ▲ Un groupe **scientifique national** de médecins **hospitaliers** spécialisés dans la prise en charge des **maladies du sang** et sur-spécialisés dans la prise en charge de la **Leucémie Myéloïde Chronique**
- ▲ Création du groupe français de la LMC (Groupe Fi-(ϕ)LMC),
 - Association loi 1901
 - En Janvier 2000
 - <http://www.lmc-cml.org/fr/>
 - Président : Pr François-Xavier Mahon (CHU de Bordeaux)





La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

Qu'est-ce que c'est ?



Maladie maligne de la moelle osseuse correspondant à :

- ▲ Un dérèglement d'une cellule souche de la moelle osseuse entraînant un excès de production de globules blancs granuleux dans la moelle osseuse puis dans le sang (Leucémie Myéloïde)
- ▲ Parfois accumulation de cet excès de globules blancs dans la rate (Splénomégalie). Parfois excès de production de plaquettes associé (Thrombocytose). Possible baisse des globules rouges (Anémie)

Incidence (nombre de nouveaux cas/an)

- ▲ 600-700 nouvelles personnes touchées chaque année en France (soit environ 1 cas pour 100 000 habitants)
- ▲ 15% des leucémies chez l'adulte

Augmentation avec l'âge

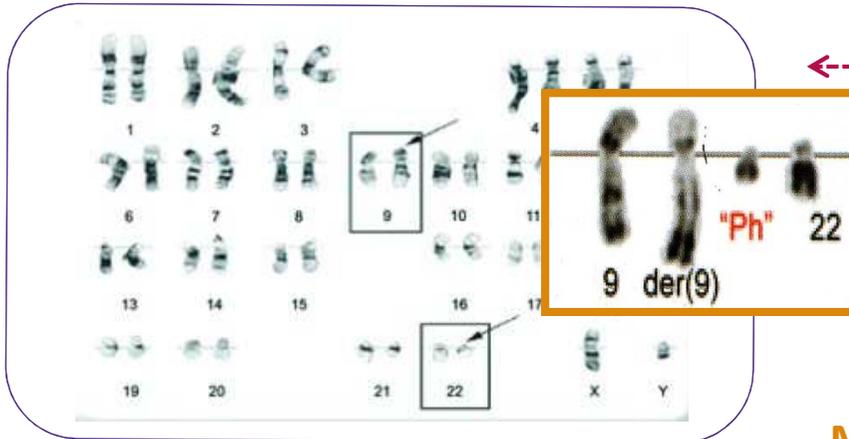
- ▲ Age médian au diagnostic : 59 ans (très rare chez l'enfant)



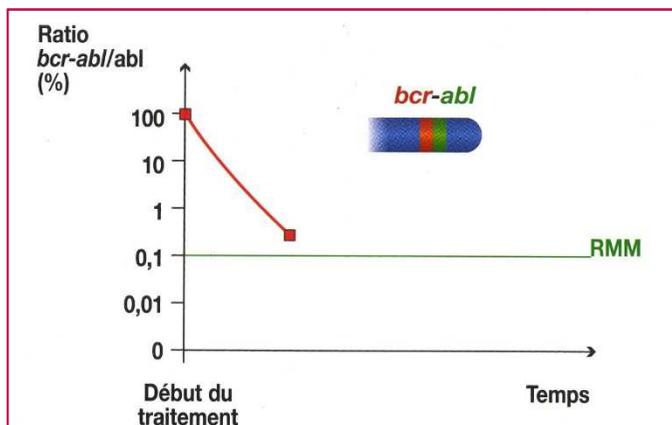
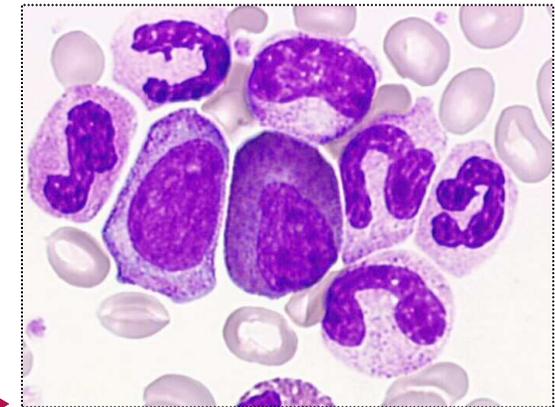
Les examens nécessaires au diagnostic



Caryotype (moelle)
montre le chromosome
Philadelphie



Myélogramme (moelle)
Détermine la **phase**
de la maladie



Biologie moléculaire (sang)
Représente indirectement
le nombre de cellules leucémiques
présentes dans l'organisme



LMC : objectifs des traitements



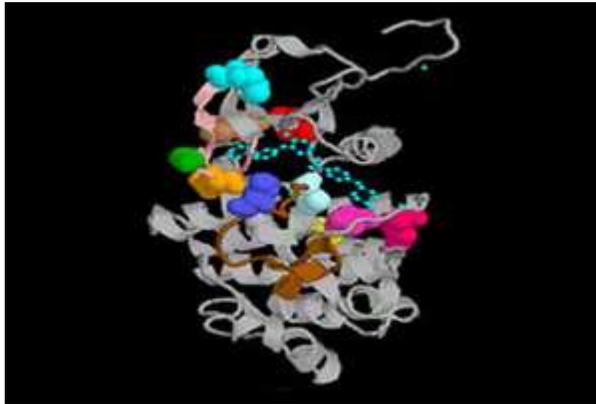
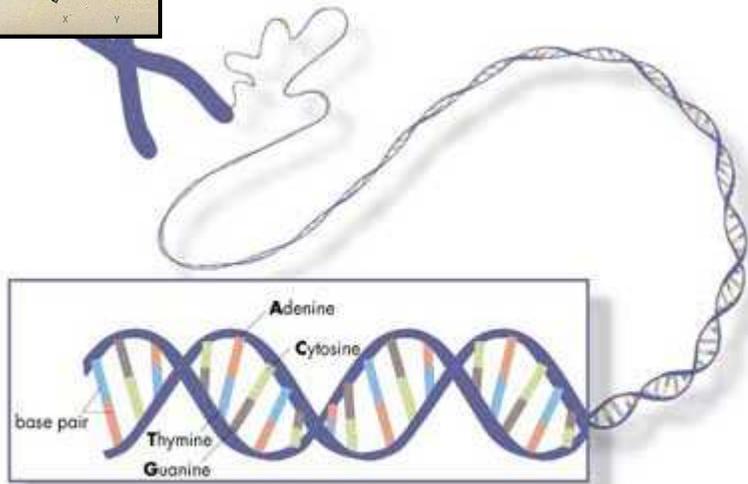
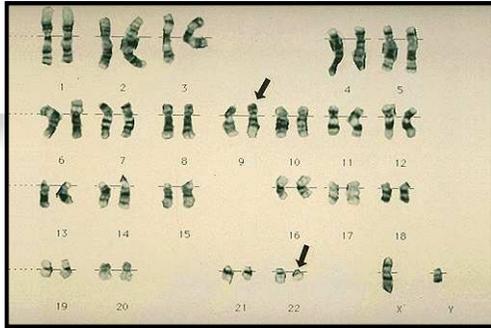
Avant 2000



Après 2000 (pour la majorité des patients)



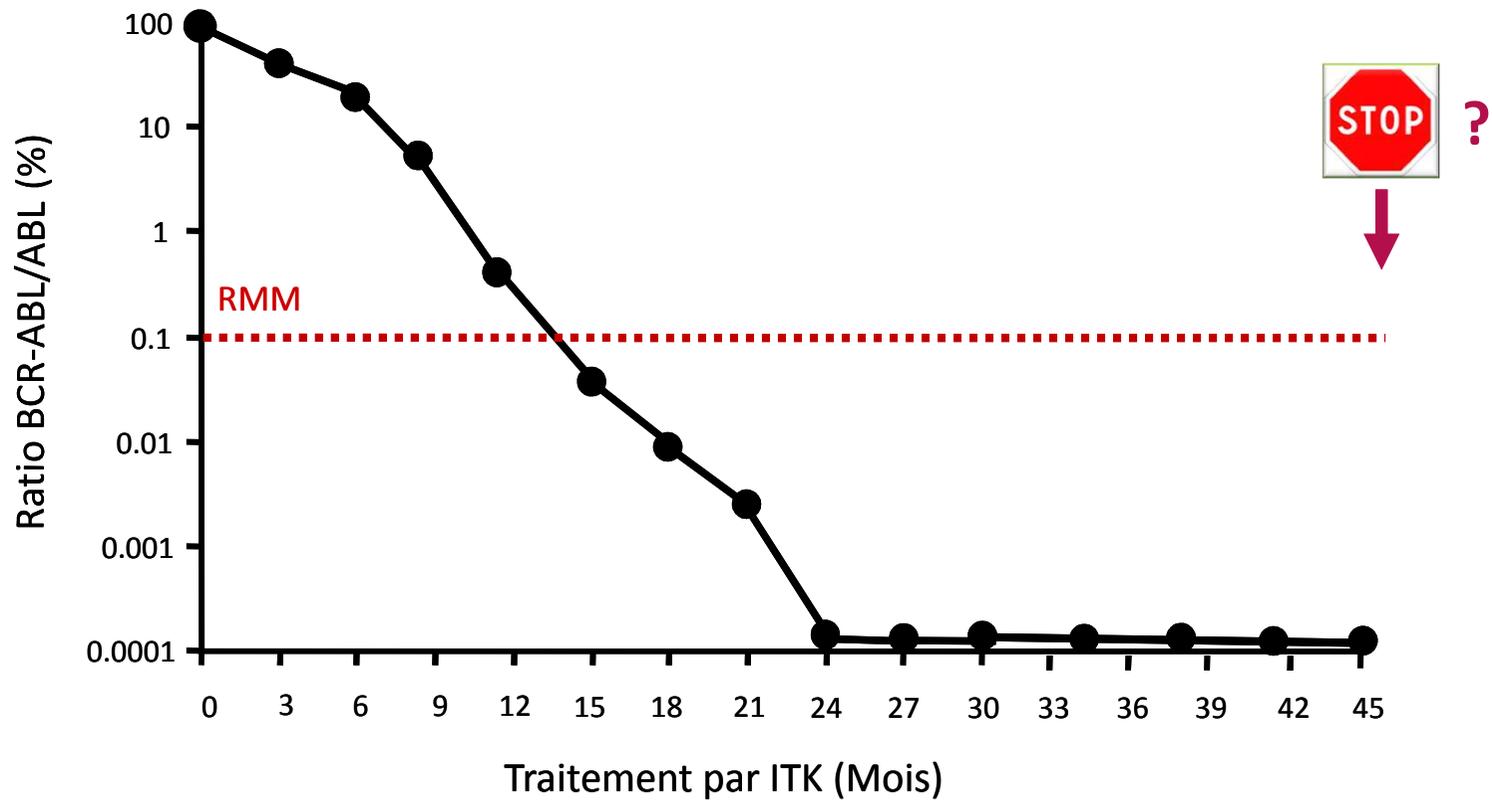
Thérapie ciblée



Glivec® : 1^{er} inhibiteur de tyrosine kinase



La réponse moléculaire idéale





Les traitements actuels de la LMC

Les résultats
Les effets secondaires

Historique des traitements



▲ Avant les années 2000

Le traitement initial de la LMC, nouvellement diagnostiquée, reposait sur

- La greffe de moelle osseuse chez les patients pouvant en bénéficier
- Un traitement basé sur l'interféron alpha



▲ A partir des années 2000

Le traitement de la LMC a radicalement changé avec la découverte d'une nouvelle classe de médicament appelé les **Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK)**



Les résultats





Imatinib



Le premier médicament utilisé est l'**Imatinib** ou **Glivec**®

- ▲ Il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (ou « AMM ») en 2001
- ▲ Initialement dans la LMC en phase chronique après échec d'un traitement par Interféron alpha
- ▲ En 2002, il a obtenu son autorisation dans la LMC nouvellement diagnostiquée
- ▲ L'Imatinib est donné par voie orale en une prise par jour



Les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK)

Etude IRIS



Résultats en terme de survie à 8 ans de suivi = **93%**





Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib et Ponatinib



- ▲ En 2007, deux nouvelles molécules ont été mises à disposition, appelées les ITKs de 2^{ème} génération :
 - **Nilotinib** ou Tasigna[®] et **Dasatinib** ou Sprycel[®]
- ▲ En 2010, l'indication du **Nilotinib** (Tasigna[®]) et du **Dasatinib** (Sprycel[®]) a été étendue à la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée
- ▲ En 2013, le **Bosutinib** ou Bosulif[®] est commercialisé et indiqué dans la LMC en phase chronique, chez les patients résistants ou intolérants à l'Imatinib, le Nilotinib et le Dasatinib
- ▲ En 2014, un ITK de 3^{ème} génération le **Ponatinib** ou Iclusig[®] est disponible pour les patients résistants ou intolérants à l'Imatinib, le Nilotinib, le Dasatinib et le Bosutinib



D'autres approches thérapeutiques



- ▲ Aujourd'hui, d'autres molécules sont également utilisées dans certaines situations (Omacétaxine)
- ▲ Des associations d'ITK et d'Interféron (Pegasys®) sont en cours d'évaluation dans le cadre de protocoles thérapeutiques. D'autres ont déjà été évaluées
- ▲ La greffe de moelle osseuse reste possible chez des patients en échec de traitement



Les effets secondaires



Généralités I



- ▲ Les effets secondaires sont des effets non voulus des médicaments
- ▲ Tout médicament peut engendrer des effets secondaires : c'est l'importance respective des avantages et des inconvénients d'un médicament qui est prise en compte (balance bénéfice/risque)
- ▲ Les effets secondaires ne sont pas automatiques
- ▲ Leur nature, gravité, durée et fréquence varient d'un individu à un autre
 - Susceptibilité individuelle
 - Autres médicaments associés
 - Autres maladies associées
- ▲ Attention ! Certains effets apparaissant comme indésirables peuvent ne pas être engendrés par le médicament mais être liés à d'autres causes



Généralités II : en pratique



▲ Informer

- En particulier des Évènements Indésirables (EI) les plus fréquents
- Du rapport bénéfice/risque

▲ Anticiper et prévenir

- Certains EI, en particulier cutanés, sont évitables grâce à certaines mesures préventives
- Respect des modalités de prescription

▲ Dépister

- Dialogue patient/médecin
- Examen clinique et examens complémentaires

▲ Traiter

- Mesures hygiéno-diététiques, médicaments associés, diminution de dose en dernier recours, arrêt définitif parfois nécessaire



Les effets secondaires et interactions communs aux ITKs



- ▲ Les troubles hématologiques
 - Anémie (baisse de l'hémoglobine)
 - Neutropénie (baisse des neutrophiles)
 - Thrombopénie (baisse des plaquettes)
- ▲ L'asthénie ou fatigue
- ▲ Les céphalées
- ▲ Les troubles cutanés
- ▲ L'hypophosphorémie (une anomalie dans l'analyse sanguine)

- ▶ Interactions avec d'autres médicaments
- ▶ Interactions avec les produits alimentaires



Tolérance et prise en charge des EI spécifiques Imatinib ou Glivec®



L'Imatinib est donné par voie orale en une seule prise de 400 mg par jour

▲ **Les effets secondaires**

Parfois contraignants (vie quotidienne) mais peu graves

• **Les troubles digestifs**

- Diarrhées : Smecta®, Tiorfan®, Imodium®
- Nausées et/ou vomissements : Vogalène®, Primpéran®, Zophren®
- Douleurs abdominales : Spasfon®

▶ **Propositions**

- Prendre l'Imatinib au milieu du repas
- Modifier le mode de prise de l'Imatinib
- Modifier l'alimentation



Tolérance et prise en charge des EI spécifiques Imatinib ou Glivec®



▲ Les œdèmes

Œdèmes des paupières et péri-orbitaires : diurétiques, rarement chirurgie

- Très fréquents, souvent matinaux
- Ressentis très différents (âge, sexe...)
- Œdèmes (périphériques ++) 10 à 15%
- ▶ *Attention aux prises de poids chez le sujet âgé*

▲ Les troubles musculaires

- Crampes, myalgies, inflammation : massages
- ▶ *Très fréquemment rapportés, peu graves mais pouvant être invalidants : troubles du sommeil (crampes nocturnes), troubles de la marche...*

▲ Les hémorragies conjonctivales



Tolérance et EI spécifiques au Nilotinib ou Tasigna®



- ▲ Le Nilotinib est donné par voie orale en 2 prises par jour (à 12 heures d'intervalle environ) en dehors des repas
 - LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée
 - posologie : 300 mg x 2/jour
 - LMC en phase chronique ou accélérée après échec d'un traitement antérieur incluant l'Imatinib
 - posologie : 400 mg x 2/jour

Effets secondaires spécifiques

- ▲ Perturbations des bilans sanguins non-hématologiques :
glucose, bilan lipidique, lipase, bilan hépatique
- ▲ Troubles cutanés : éruption cutanée, prurit, sécheresse cutanée



Nilotinib ou Tasigna® : risques émergents



- ▲ Il semble que **le risque d'accidents artériels** soit plus important chez les patients traités par Nilotinib que chez les patients traités par Imatinib⁽¹⁾
- ▲ D'où l'importance du dépistage des facteurs de risque cardiovasculaire avant initiation du traitement et lors du suivi
 - Antécédents personnels et familiaux
 - Interrogatoire et examen clinique (symptomatologie, pouls périphériques)
 - Bilan lipidique avant traitement puis tous les 6 à 12 mois
 - Consultation de médecine vasculaire si besoin
- ▲ Prudence particulière en cas de
 - Maladie coronarienne
 - Accident vasculaire cérébral ischémique
 - Artériopathie des membres inférieurs
 - Facteurs de risque cardiovasculaire

(1) Clark R. et al. EHA 2012 abstract 0583. Le Coutre et al. JNCI 2011.



Tolérance et prise en charge des EI spécifiques Dasatinib ou Sprycel®



- ▲ Le Dasatinib est donné par voie orale en une seule prise de 100 mg/jour
- ▲ Le Dasatinib a obtenu l'AMM mais pas son prix de remboursement en 1^{ère} ligne en France

Effets secondaires spécifiques

- ▲ Les épanchements de la plèvre ou présence de liquide entre les 2 feuillets de la plèvre
- ▲ Vu chez 10 à 20% des patients traités
- ▲ Comment les détecter ?
 - Par des signes physiques
 - douleurs à la base du thorax
 - essoufflement inhabituel
 - toux inhabituelle
 - Par la radiographie du thorax



Les épanchements de la plèvre

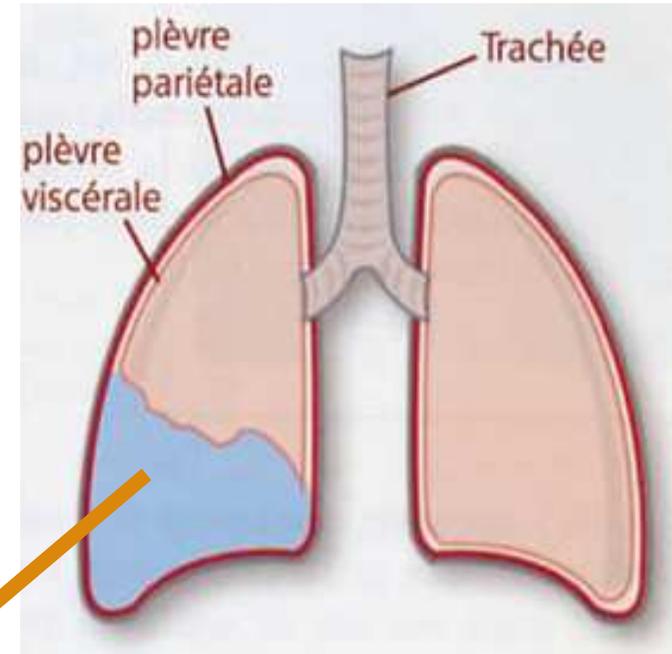


▲ Que faire ?

- Alerter votre médecin devant tout signe respiratoire inhabituel

▲ Comment traiter ?

- Rarement en urgence
- Le Dasatinib est suspendu jusqu'à résolution
- Parfois un traitement par cortisone sera nécessaire
- Une ponction pleurale peut être nécessaire pour le diagnostic mais aussi pour le traitement
- La reprise du Dasatinib est souvent possible à doses réduites sous contrôle médical strict



L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) : un événement indésirable rare



- ▲ C'est une complication rare du Dasatinib (<<1%)
- ▲ Les symptômes sont l'essoufflement et la fatigue
- ▲ Touche principalement les femmes
- ▲ Une surveillance annuelle par échographie cardiaque est proposée
- ▲ Cette complication est réversible (au moins partiellement) à l'arrêt du traitement
- ▲ Un registre des patients diagnostiqués en France existe



Prise en charge et EI spécifiques Bosutinib ou Bosulif®



- ▲ Le Bosutinib est indiqué chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique, phase accélérée ou en phase blastique, précédemment traités par les ITKs et pour lesquels l'Imatinib, Nilotinib et Dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés
- ▲ Le Bosutinib est donné par voie orale (500 mg) en une seule prise par jour au moment des repas
- ▲ Le Bosutinib est retiré à la pharmacie de l'hôpital

Effets secondaires souvent rencontrés

- ▲ Diarrhées, nausées et vomissements sont les effets indésirables le plus fréquemment rapportés
- ▲ Prise en charge avec un traitement standard contre ces symptômes
- ▲ Perturbation des bilans hépatiques
- ▲ Comme les autres ITKs, rétention liquidienne, éruption cutanée et fatigue



Prise en charge et EI spécifiques

Ponatinib ou Iclusig®



- ▲ Le Ponatinib est indiqué chez les patients adultes atteints de LMC en phase chronique, phase accélérée ou en phase blastique, précédemment traités par les ITKs et pour lesquels l'Imatinib, Nilotinib et Dasatinib ne sont pas considérés comme des traitements appropriés
- ▲ Il est aussi indiqué pour les patients atteints de LMC avec la mutation T315I
- ▲ Le Ponatinib est donné par voie orale en une seule prise de 45 mg / jour
- ▲ Le Ponatinib est retiré à la pharmacie de l'hôpital

Effets secondaires

- ▲ Des thromboses et des occlusions artérielles et veineuses
- ▲ L'état cardiovasculaire doit être évalué et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être vérifiés
- ▲ Perturbations des bilans sanguins non-hématologiques





L'observance, son importance

Définition de l'observance



▲ Pour l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'observance c'est la concordance entre

- Le comportement d'une personne (prise d'un médicament, suivi d'un régime, modification du mode de vie...)
- Et les recommandations d'un soignant (médecin, infirmière, pharmacien...)

▲ Synonymes : compliance, adhérence

▲ Dans la LMC, l'observance c'est

- Prendre la dose prescrite du médicament Inhibiteur de la Tyrosine Kinase (ITK)
- Respecter la régularité des prises et leur horaire de prise par rapport aux repas
- Eviter certains aliments et médicaments pouvant interférer avec le traitement de la LMC
- Eviter de partir en vacances sans son ordonnance
- Eviter l'auto-médication
- Respecter le calendrier des analyses biologiques et donc respecter les dates de rendez-vous de consultations



L'observance et les maladies chroniques



- ▲ Les problèmes d'observance thérapeutique se rencontrent dans l'ensemble des maladies « chroniques » et, plus précisément, lors de prescription au long cours d'un traitement médical

- ▲ La « chronicisation » d'une pathologie modifie, en effet, la place du patient qui devient un vrai partenaire dans le suivi thérapeutique au long cours

- ▲ Dans ce type de situation, la relation médecin-patient est primordiale
 - Les liens existants entre l'observance et la qualité affective de la relation médecin-patient ont été montrés dans de nombreuses pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'insuffisance rénale chronique...



Etre observant, c'est important



- ▲ Dans la LMC, l'observance a un impact important sur
 - L'efficacité du traitement et la réponse
 - Le risque potentiel de perte de réponse, de rechute et de progression de la maladie
 - La possibilité d'obtenir une réponse moléculaire majeure et indétectable
 - Et donc la possibilité de pouvoir éventuellement envisager un « essai » d'arrêt du traitement
- ▲ Beaucoup de patients sont non-observants...
 - Moins de 90% de la dose prescrite c'est « oublier » 3 fois son traitement dans un mois et avoir 3 fois moins de réponse moléculaire majeure (9 vs 28%)



Raisons et motifs de non-observance



▲ Sur la base d'une étude réalisée chez des patients avec une LMC traitée par Imatinib (*entretiens personnalisés et questionnaires*)

- **Conduite non-intentionnelle : la plus fréquente**
 - Oubli (grasse matinée, sortie...)
 - Erreur de prescription
 - Retard ou délai dans le suivi de consultation
- **Conduite intentionnelle**
 - Effets indésirables
 - Vie sociale (soirée entre amis, réunion de famille...)
 - Changement d'ITK avec des modalités de prises différentes
 - Coup de « blues », lassitude
 - Voyage/déplacements professionnels
 - Pathologie intercurrente
 - Risque/désir de grossesse
- Les deux types de conduite peuvent être observés chez un même patient



Comment améliorer l'observance ?



- ▲ **Le médecin et l'équipe de soignants sont là pour aider et pour accompagner et pas pour vous culpabiliser**
- ▲ **La relation médecin-patient est primordiale**
 - Pour informer et expliquer
 - Pour améliorer la compréhension de la maladie et du traitement
 - Pour appréhender l'intensité des effets indésirables et le retentissement sur la qualité de vie
 - Pour mieux gérer les effets indésirables
- ▲ **L'implication du patient dans la prise en charge et le suivi thérapeutique est indispensable**
- ▲ **Le suivi au long cours par les mêmes soignants est un point important**
- ▲ **Le partenariat avec les Associations de Patients est nécessaire pour comprendre les besoins et pour travailler sur des documents et outils d'aide à la consultation, au suivi et à l'observance**





Les essais cliniques



Qu'est-ce qu'un essai clinique ?



▲ Définition

C'est une recherche pratiquée sur l'homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales

▲ La recherche médicale est indispensable aux progrès des soins médicaux. Elle peut porter sur

- La compréhension
- La prévention
- La prise en charge
- Le traitement de maladies

▲ Lors des **essais thérapeutiques**, le médicament effectue tout un parcours dont l'objectif est de protéger le patient et lui garantir un résultat satisfaisant lorsque le traitement lui sera prescrit



Qu'est-ce qu'un essai clinique ? (suite)



- ▶ Les essais cliniques portant sur un médicament peuvent avoir pour objectifs
 - D'analyser les propriétés d'un nouveau médicament
 - Pharmacologie
 - Efficacité
 - Effets secondaires
 - D'évaluer les propriétés d'une association de médicaments
 - D'étudier une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu
 - Pas de risque de perte de chance

→ **Tous les médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) ont fait l'objet d'essais cliniques**



Exemples d'essais thérapeutiques dans la LMC



| | Indication | Type d'essai | Nom d'essai | Année d'AMM |
|------------------|---|---------------------------------|------------------|-------------|
| Imatinib | LMC-PC 1 ^{ère} ligne | Phase 3 Comparé à IFN + AraC | IRIS | 2002 |
| Dasatinib | LMC-PC, échec ou intolérance à l'imatinib | Phase 2 | BMS013 BMS034 | 2006 |
| Dasatinib | LMC-PC 1 ^{ère} ligne | Phase 3 Comparé à Imatinib | DASISION | 2010 |
| Nilotinib | LMC-PC, échec ou intolérance à l'Imatinib | Phase 2 | CAMN1072101 | 2007 |
| Nilotinib | LMC-PC 1 ^{ère} ligne | Phase 3 Comparé à Imatinib | ENESTnd | 2010 |

Remerciements : Dr Delphine Rea, Hématologie, Hôpital saint Louis, Paris



Comment naît un essai thérapeutique ?



- ▲ Conception de l'essai clinique
 - Rédaction du protocole (groupe d'experts)
- ▲ Validation par les autorités compétentes (ANSM) et le comité d'éthique (CPP)
- ▲ Mise en place dans les centres
- ▲ Inclusion et suivi des patients
- ▲ Collection et analyse des résultats et rapport d'étude
 - Demande d'AMM dans certains cas
 - Communication au cours de congrès scientifiques et publication dans une revue scientifique



Cadre légal des essais cliniques



1. Textes de loi

- Textes internationaux
 - Déclaration d'Helsinki
- Législation européenne
 - Texte communautaire Eudralex
 - Directives européennes
- Droit français
 - Code de la santé publique
 - Code de déontologie médicale
 - Lois, décrets et arrêtés

2. Autorité compétente en France : ANSM

- Gestion et évaluation des recherches biomédicales





Phases des essais cliniques



1. Expérimentation préclinique

- Etudes in vitro et chez l'animal

2. Phase I

- Première évaluation chez l'homme (tolérance du médicament selon la dose et propriétés pharmacologiques)

3. Phase II

- Evaluation de l'efficacité du médicament, des effets secondaires à court terme, détermination de la posologie. Poursuite de l'analyse des propriétés pharmacologiques

4. Phase III

- Confirmation des effets thérapeutiques et de sécurité d'emploi du médicament, comparaison aux traitements déjà existants

5. Phase IV

- Après obtention de l'AMM : affiner les connaissances sur le médicament, en particulier des effets secondaires



Déroulement d'un essai clinique



▲ Où ?

- Hôpitaux/Cliniques/Centres spécialisés

▲ Par qui ?

- Personnel formé aux bonnes pratiques cliniques (= BPC) : ensemble d'exigences de qualité

▲ Pour qui ?

- Echantillon de patients pour lesquels les risques ne sont pas disproportionnés par rapport aux bénéfices escomptés
- Les patients ayant besoin d'avoir accès à un traitement innovant
- Dans le respect des critères d'inclusion et d'exclusion de l'essai

▲ Comment ?

- Selon un protocole précis après information et consentement libre et éclairé



Protection des patients lors des essais cliniques



▲ Note d'information et de consentement éclairé expliquée par le médecin, lue par le patient avant tout engagement

- Objectifs de la recherche, méthode et déroulement
- Bénéfices attendus, risques et contraintes
- Alternatives médicales
- Prise en charge en cas d'arrêt de la recherche
- Avis des autorités de santé
- Assurance
- Droit de refus et de retrait de consentement
- Communication au patient des informations sur sa santé et sur les résultats globaux de la recherche



Où trouver les informations sur les essais cliniques ?



▲ Votre médecin

▲ Les groupes coopératifs

- France intergroupe leucémie myéloïde chronique : www.lmc-cml.org

▲ ANSM

- ansm.sante.fr/Activites/Essais-cliniques

▲ INCA

- <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/registre-des-essais-cliniques>

▲ CeNGEPS

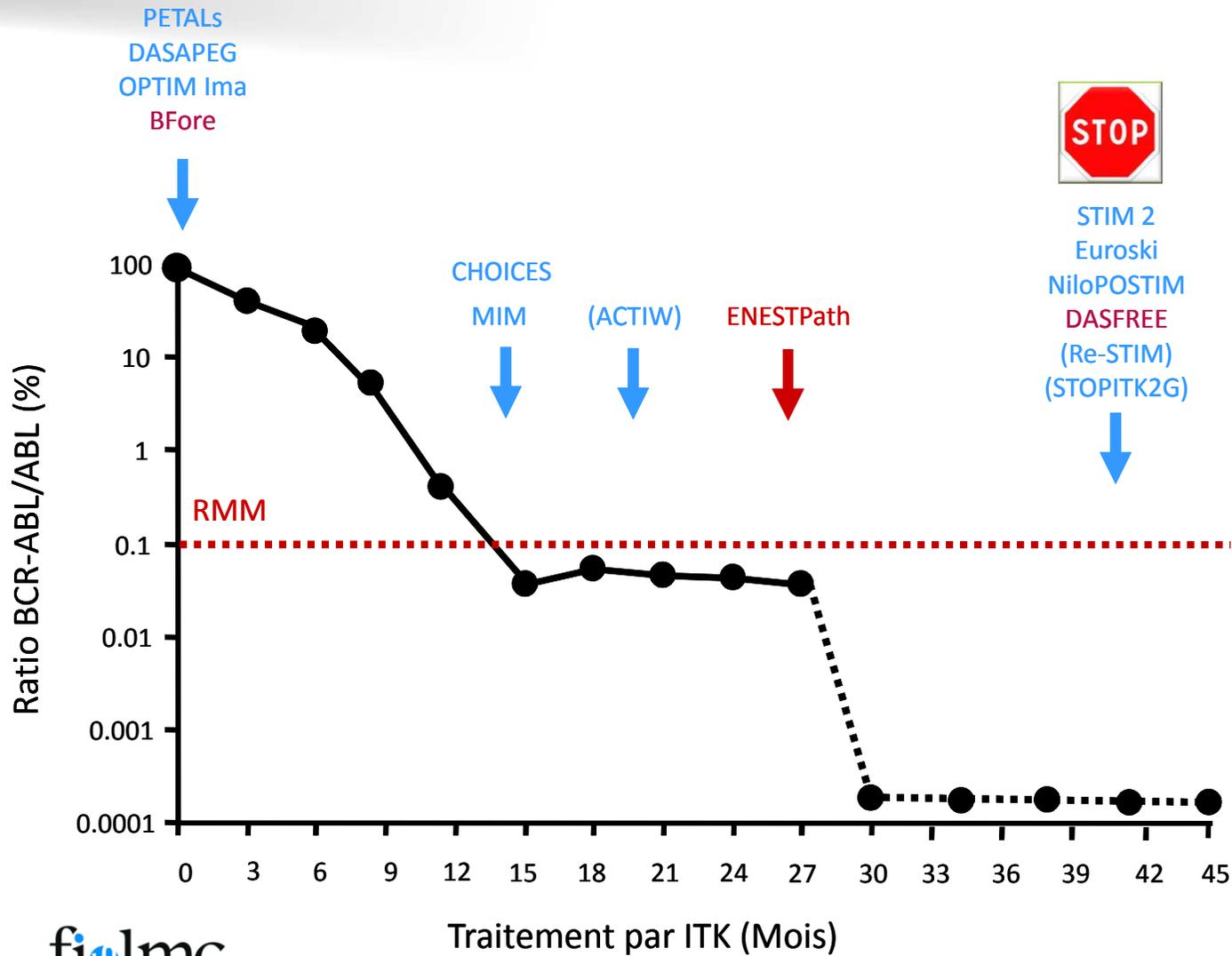
- <http://www.cengeps.fr/fr>

▲ NIH

- <https://clinicaltrials.gov/>



Essais thérapeutiques LMC ouverts en France en 2014



- Académiques
- Industriels



Les arrêts du traitement

Les arrêts de traitements : définition



- ▲ Compte-tenu des progrès thérapeutiques, il est possible d'obtenir des réponses moléculaires indétectables et durables
- ▲ Permettant de proposer à certains patients une tentative d'arrêt de traitement sous contrôle médical strict



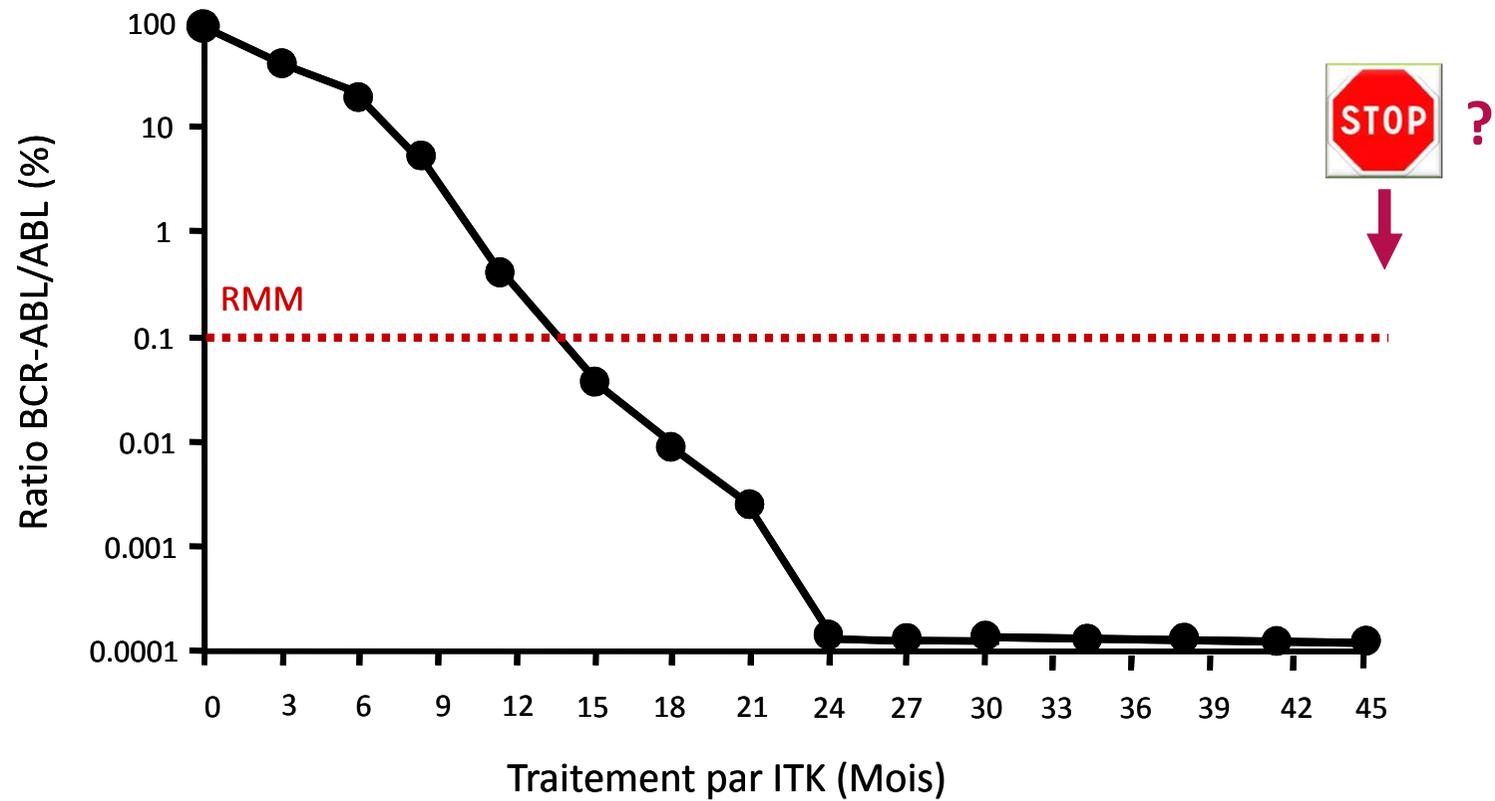
Les arrêts de traitements



- ▲ Le premier protocole/essai thérapeutique d'arrêt de traitement : l'essai STIM, a été mis en place par le groupe Fi-LMC
- ▲ Les résultats de l'essai STIM ont été présentés à de nombreux congrès et publiés dans des revues internationales
- ▲ 100 patients en réponse moléculaire indétectable ont participé à cet essai
- ▲ A l'issue, environ 40% des patients n'ont pas repris de traitement. La majorité des rechutes moléculaires se sont produites dans les 6 premiers mois d'arrêt de l'Imatinib. Tous les patients ont eu un contrôle de la LMC à la reprise du traitement
- ▲ Les études suivantes ont montré que le transcrit BCR-ABL en biologie moléculaire pouvait se repositiver et fluctuer sans qu'il soit nécessaire de reprendre un traitement

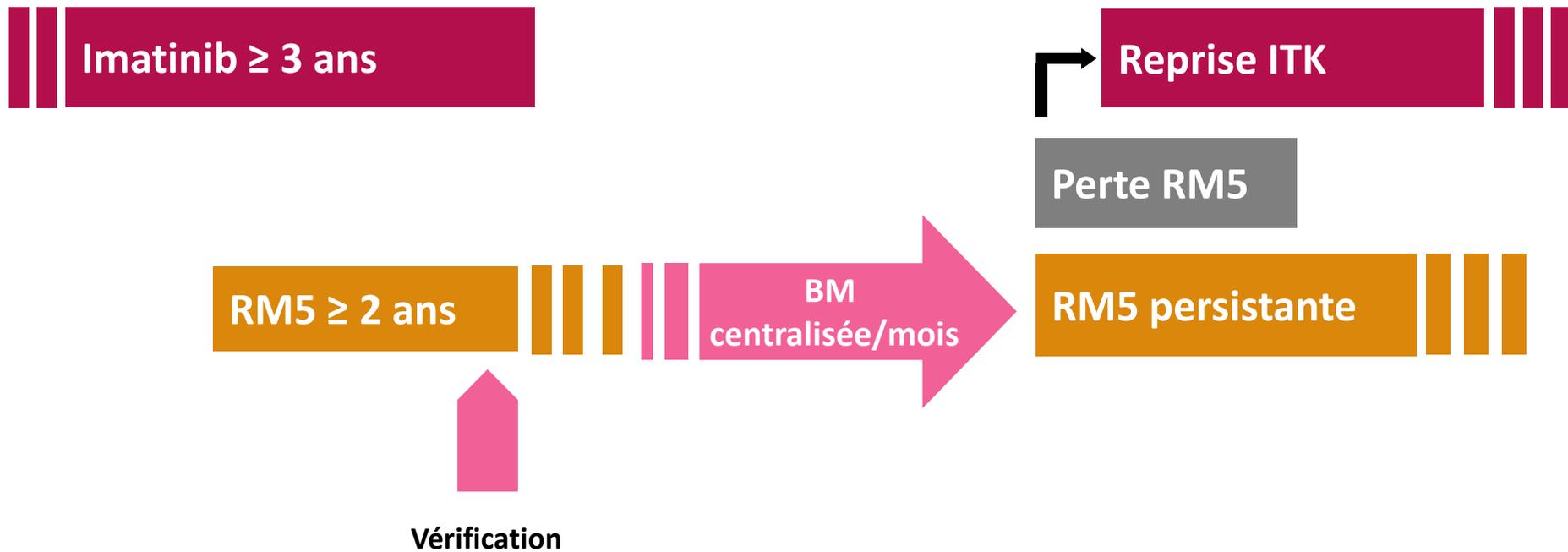


La réponse moléculaire idéale



Protocole STIM

LMC en phase chronique



Les arrêts de traitements



- ▲ A ce jour, **350 patients** ont pu arrêter leur traitement dans le cadre d'essais thérapeutiques
- ▲ Un essai d'arrêt d'ITK2 a été réalisé en France (Stop-ITK2)
- ▲ D'autres essais d'arrêt des ITK ont été organisés en France, en Europe et dans le monde (STIM2, EUROSKI, essai australien CML8)
- ▲ Une étude française observationnelle A-STIM propose une tentative d'arrêt de traitement dans des conditions moins strictes



Les arrêts de traitements



- ▲ Ils peuvent être proposés à certains patients dans certaines conditions
 - Dans le cadre d'un essai thérapeutique ou d'un registre
 - Un suivi très rapproché de la biologie moléculaire sera réalisé (une fois par mois la première année)
 - La reprise du traitement est nécessaire pour environ la moitié des patients à ce jour

- ▲ Impact sur la qualité de vie des patients

- ▲ Impact pharmaco-économique





Les actualités en LMC



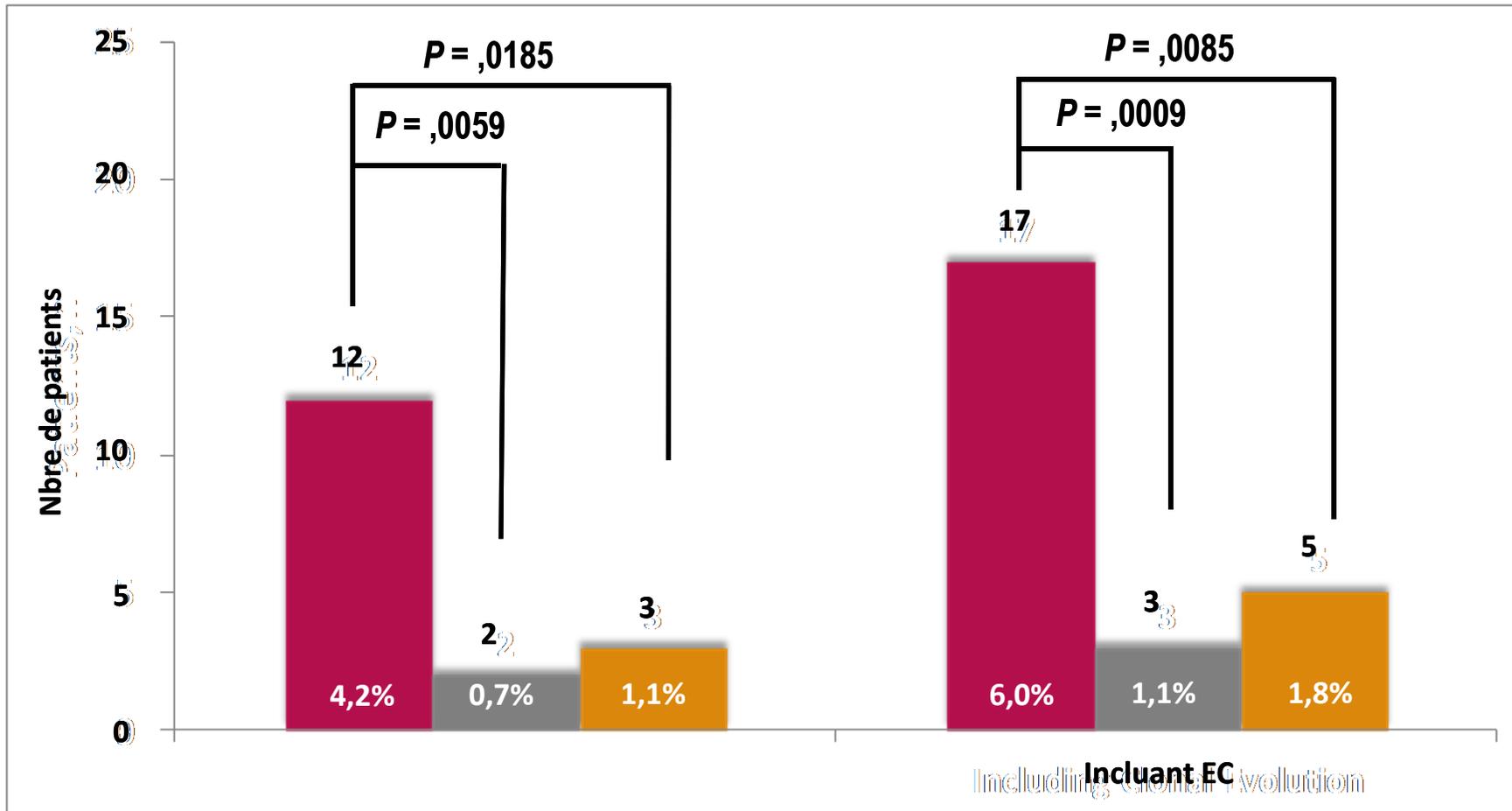
Les inhibiteurs de tyrosine kinase commercialisés



| | | Date de l'autorisation de la FDA | | |
|-----------|---|----------------------------------|------------------|------------------------------------|
| | | 2 ^{ème} | 1 ^{ère} | |
| Imatinib |  | 2001 | 2002 | 1 fois/jour, avec repas |
| Dasatinib |  | 2006 | 2010 | 1 fois/jour, pas d'effet des repas |
| Nilotinib |  | 2007 | 2010 | 2 fois/jour, à jeun |
| Bosutinib |  | 2012 | / | 1 fois/jour, pas d'effet des repas |
| Ponatinib |  | 2012 | / | 1 fois/jour, pas d'effet des repas |



ITK2 en 1^{ère} ligne : limitation des progressions (1)



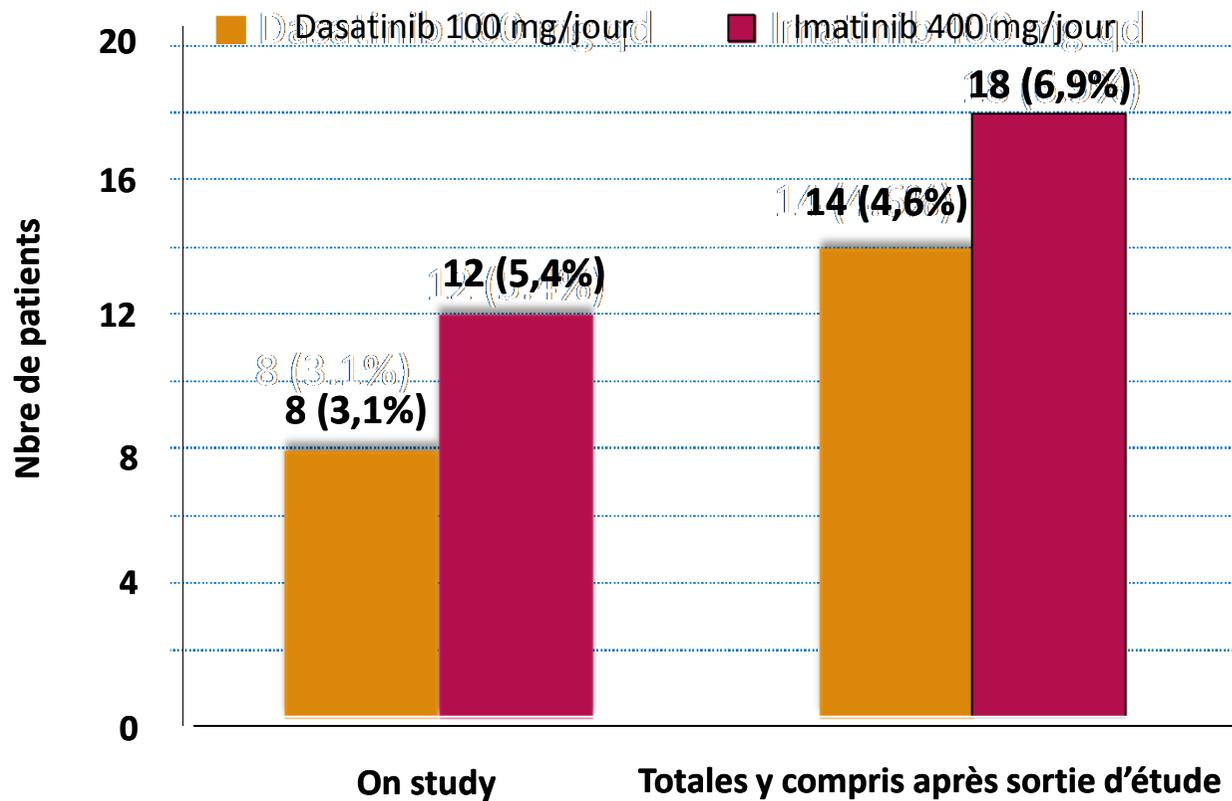
■ Imatinib 400 mg QD (n = 283)

■ Nilotinib 300 mg BID (n = 282)

■ Nilotinib 400 mg BID (n = 281)



ITK2 en 1^{ère} ligne : limitation des progressions (2)



Une amélioration des réponses moléculaires profondes à 24 mois



| | SPIRIT* | | Dasion** | ENESTnd*** | NiloPeg§ |
|--------------|---------|------------|----------|------------|--------------|
| | IM 400 | IM 400+PEG | Dasa 100 | Nilo 600 | Nilo 600+PEG |
| MMR | 43% | 64% | 64% | 71% | 76% |
| MR4 | 21% | 38% | NA | 39% | 49% |
| MR4.5 | NA | NA | 17% | 25% | 34% |

*C. Preudhomme et al. NEJM 2010

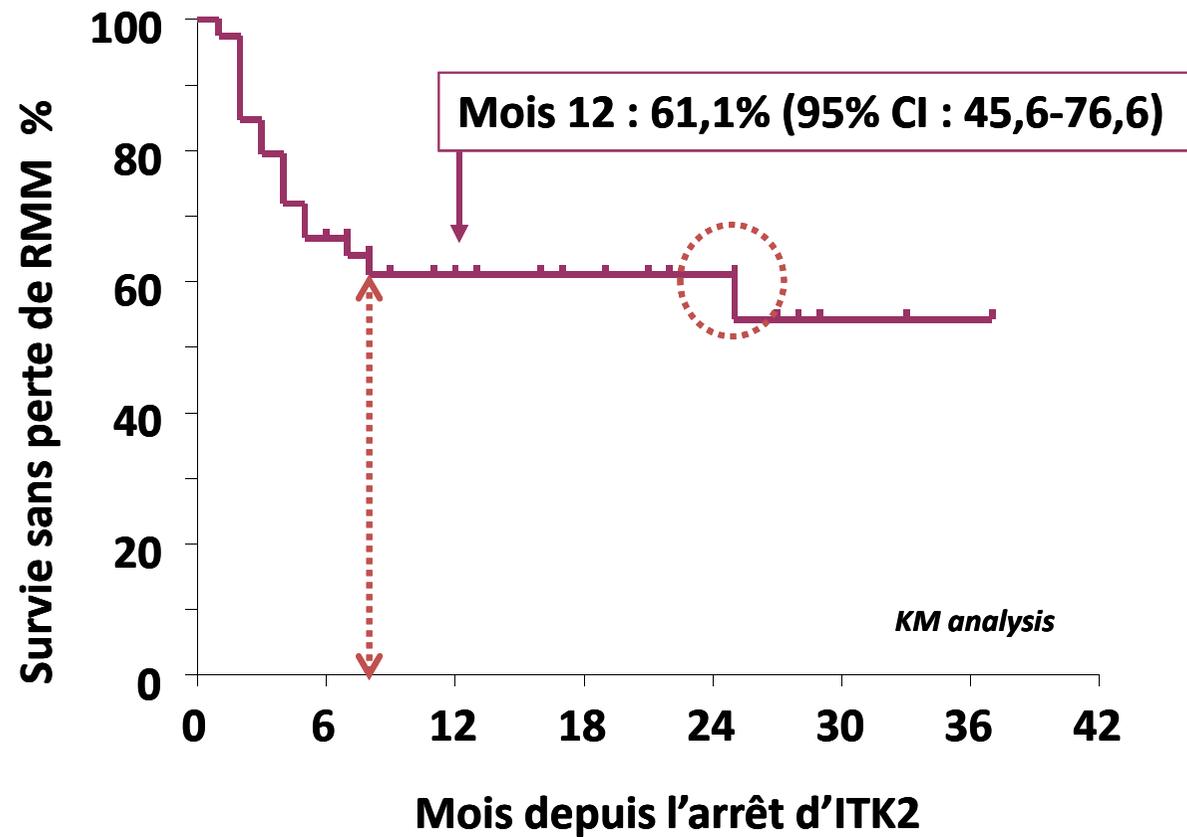
**H. Kantarjian et al. Blood 2012 (data « by » 24 months and not « at » 24 months)

***H. Kantarjian Lancet Oncol 2011

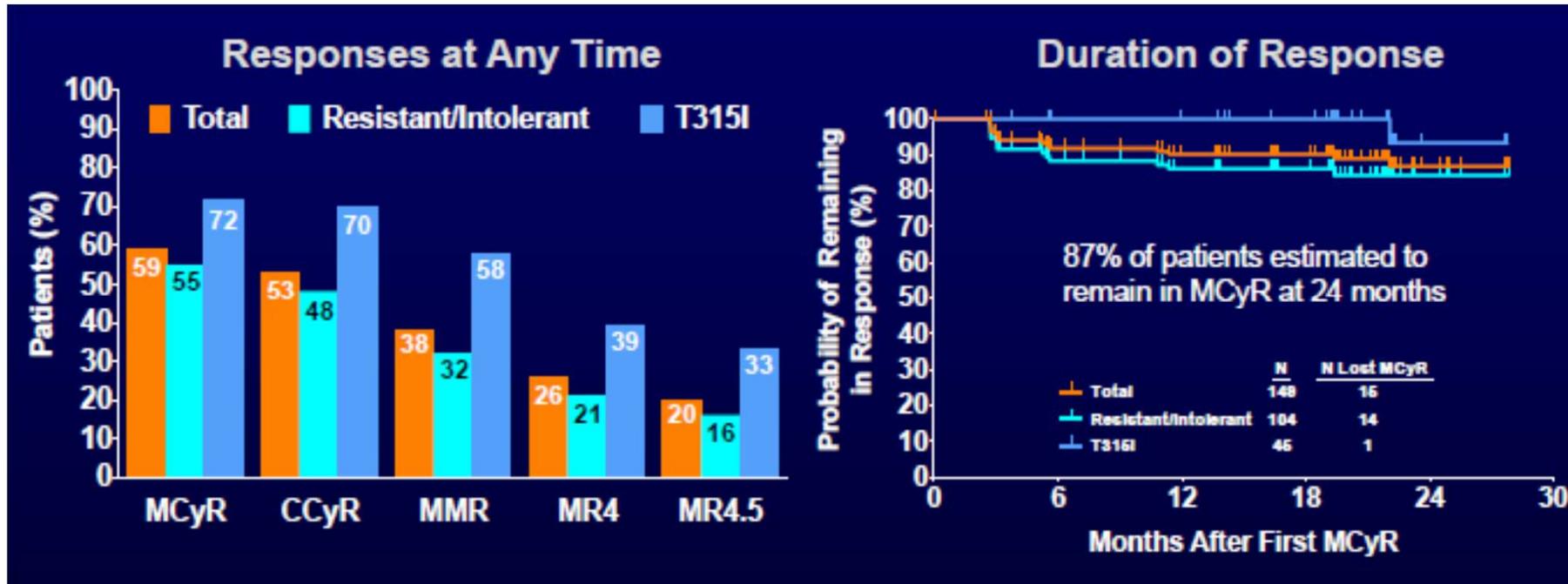
§F. Nicolini et al. Lancet Hematol soumis



ITK2 : une augmentation des possibilités d'interruption de traitement sans réévolution



Ponatinib : stabilité des réponses dans le temps





Conclusion

Il faut traiter le patient,
pas uniquement la LMC en
tenant compte des
pathologies associées
(HTA, diabète,...) et de la
tolérance des médicaments !





Remerciements

Remerciements à nos partenaires
(par ordre alphabétique)



Diaporama élaboré par le groupe de travail national Fi(ϕ)-LMC comprenant:
Dr Shanti Amé, Dr Martine Escoffre-Barbe, Dr Martine Gardembas,
Dr Agnès Guerci-Bresler, Dr Françoise Huguet, Dr Laurence Legros,
Dr Franck Nicolini





Discussion

LMC

Leucémie
Myéloïde
Chronique



**5^{ème} Journée nationale
d'information
des patients
et de leur entourage**

**15 novembre
2014
13h30 - 17h00**

fiolmc
FRANCE INTERGROUPE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE