

**A la demande des patients et de leur famille, le groupe coopératif français sur la LMC (Fi LMC) a décidé d'organiser la première «journée patients » dans 7 villes de France le 14 novembre 2009**

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



## *Pourquoi cette journée ?*

- **Parce que ce type de journée qui existe déjà dans d'autres pathologies (Myélome Multiple, Myélodysplasies) remporte un grand succès.**
- **Pour permettre des échanges entre les malades/ leurs familles et entre les malades et les médecins dans un cadre moins formel qu'habituellement.**
- **Pour s'informer sur la LMC et sa prise en charge, sur toutes les innovations diagnostiques et thérapeutiques et sur l'existence du groupe coopératif français Fi LMC (ses membres, son travail et ses collaborations à l'échelon national, européen et international)**

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *Le groupe français sur la LMC : groupe Fi LMC*

**Le Président : Pr François GUILHOT**

**Les membres du conseil d'administration :**

- Pr Agnès BUZYN
- Dr Agnès DEVERGIE
- Dr Delphine REA
- Dr Emma GOLDSCHMIDT
- Dr Franck NICOLINI
- Pr Mauricette MICHALLET
- Pr François-Xavier MAHON
- Dr Laurence LEGROS
- Dr Martine GARDEMBAS
- Dr Michel TULLIEZ
- Pr Philippe ROUSSELOT
- Dr Virginie ECLACHE
- Mme Sandrine HAYETTE



**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *Le groupe français sur la LMC : groupe Fi LMC (suite)*

**Le groupe Fi LMC participe aux congrès nationaux, européens et internationaux.**

**Adresse du site web du groupe Fi LMC :**

**<http://www.lmc-cml.org/fr/>**

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# La Leucémie Myéloïde Chronique

## Diagnostic et Annonce

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *La Leucémie Myéloïde Chronique - 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 également (**Splénomégalie**)

Parfois excès de production de plaquettes associé = **Thrombocytose**

Possible baisse des globules rouges = **Anémie** (plus tardif)

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *Qui est atteint d'une LMC ?*

## **Incidence**

**600-700 nouvelles personnes touchées chaque année en France (soit environ 1 cas pour 100 000 habitants)**

**LMC Ph+ = 15% des leucémies chez l'adulte**

## **Augmentation avec l'âge**

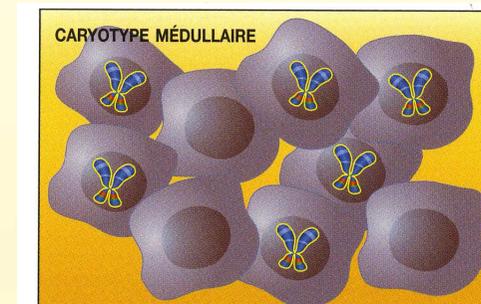
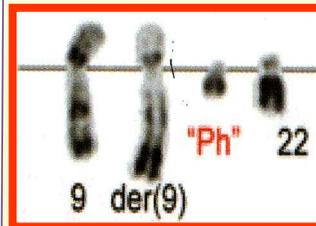
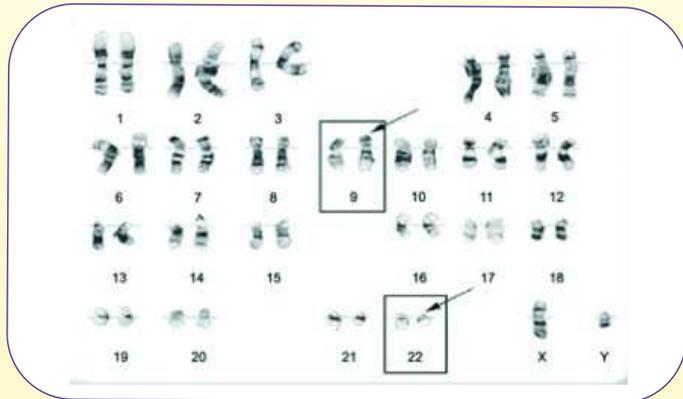
**mais toutes les tranches d'âges peuvent être touchées**

**Age médian au diagnostic : 52 ans**

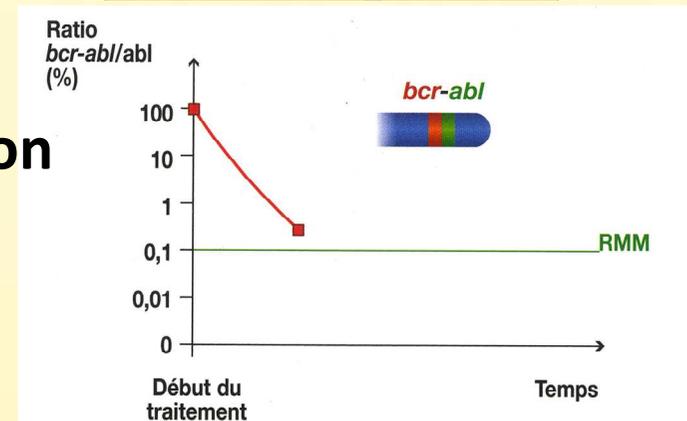


# Les examens nécessaires au diagnostic

- Recherche du chromosome Philadelphie dans les cellules leucémiques = **Etude Cytogénétique** sur la moelle osseuse  
⇒ caryotype standard ou sondes fluorescentes (FISH)



- Recherche du produit d'expression du « nouveau » gène BCR-ABL = **Analyse de Biologie Moléculaire** sur le sang



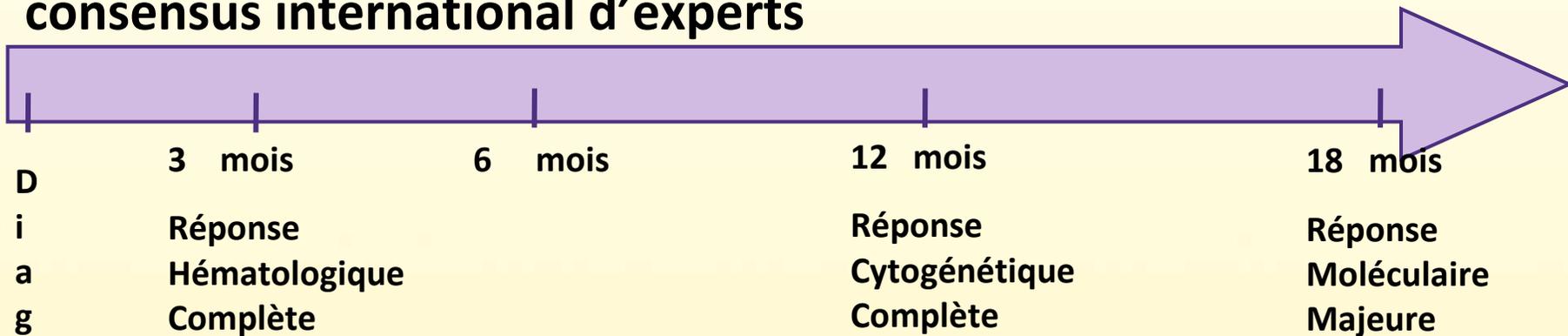
**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage

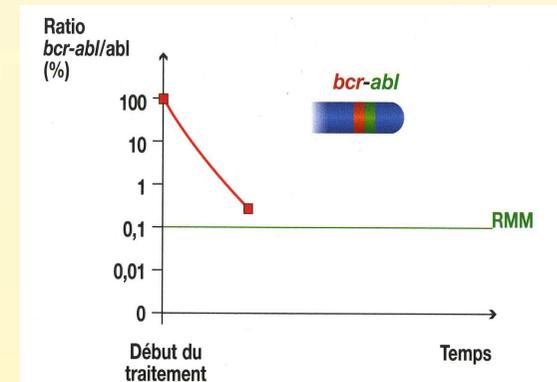
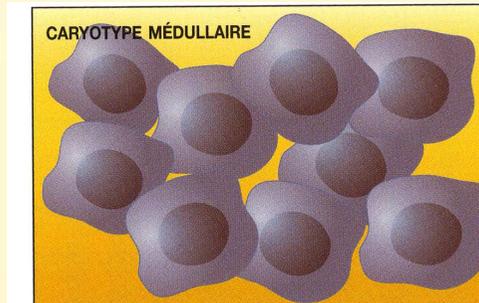
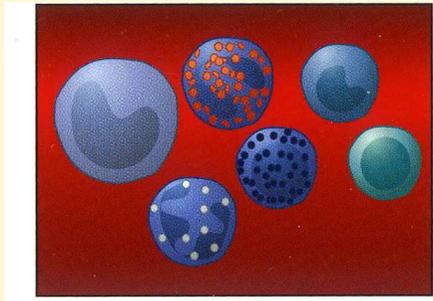


# Prise en charge de la LMC Ph+

Les objectifs de réponse en fonction du temps sont fixés par un consensus international d'experts



D  
i  
a  
g  
n  
o  
s  
t  
i  
c



**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# LMC en 2009

Avant 2000



Après 2000 (pour la majorité des patients)



Plus de 20 ans ?

Traitement (sans Allo SCTx) ?

*D'après John Goldman*

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *Essais thérapeutiques*

## **Evaluation avant adoption et diffusion d'une innovation thérapeutique**

- Nouvelle technique chirurgicale, de radiothérapie
- Nouveau médicament
- Nouvelle association de moyens déjà existants ....

## **Evaluation soumise à des phases successives**

- I : 1ere application chez l'homme d'une nouveauté visant à déterminer un mode d'administration toléré à la plus haute dose possible
- II : évaluation chez le patient selon les modalités définies par la phase I
- III : évaluation comparative de la nouveauté par rapport au traitement de référence
- IV : observation à plus grande échelle et à plus long terme des effets favorables et défavorables du traitement

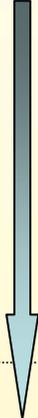


# *Essais thérapeutiques*

- **Indispensables à toute avancée thérapeutique et à sa diffusion au plus grand nombre**
- **Conçus et proposés par l'industrie pharmaceutique et/ou par des groupes académiques nationaux ou internationaux**
- **Concernent des patients :**
  - Répondant à des critères de sélection
  - Ayant donné après information éclairée leur consentement
- **Peuvent comporter en cas d'objectif de comparaison une randomisation**
- **Réalisation est soumise à l'avis de :**
  - Conseils scientifique
  - Autorités de santé (AFSSAPS)
  - Comité de Protection des Personnes (CPP) *(loi Huriet 1988, modifiée 2004)*
    - ⇒ Médecins, chercheurs et représentants de la société
    - ⇒ Avis scientifique et éthique



# Essais thérapeutiques – LMC – Historique

1950		Busulfan	
1980	Etudes pilotes	Interféron alpha	
1990	Etudes <b>prospectives</b> et <b>comparatives</b> <b>académiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Interféron alpha &gt; busulfan/hydréa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ICSG on CML (Italie)</li> <li>- CML trial office (GB)</li> <li>- German CML Study group</li> <li>- Cancer and leukemia group (USA)</li> </ul> </li> <li>• <b>Interféron alpha + cytarabine &gt; Interféron alpha</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Futur Groupe FiLMC (France)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Allogreffe de moelle osseuse</p> 
1999	Etudes prospectives <b>non comparatives</b> (Phases II) Partenariat académies-industrie Internationale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glivec®</b> après échec ou intolérance à l'interféron alpha</li> </ul>	<b>AMM</b> 07/11/2001
2001	Etude prospective et comparative (Phase III) Partenariat – Internationale IRIS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Glivec®</b> versus <b>Interféron alpha + Cytarabine</b> au diagnostic</li> </ul>	16/07/2003
2004	Etudes prospectives <b>non comparatives</b> (Phases II) Partenariat académies-industries Internationales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sprycel® / Tassigna®</b> patients résistants ou intolérants au Glivec®</li> </ul>	<b>AMM</b> 20/11/2006* 28/11/2007#

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# Essais thérapeutiques – LMC – Actualités

## • Quelle(s) question(s) posée(s) par les essais actuels

1- Le Glivec® (400 mg/j) est-il le meilleur traitement de la maladie à son diagnostic ?

⇒ Un autre traitement ?

Un ITK2 ?

- Etudes prospectives non comparatives (Phases II) : Tasigna® / Sprycel® :

2 Etudes mono centrées

Taux de réponses et rapidité de réponse > Glivec®

Début 2006 – résultats préliminaires 2008

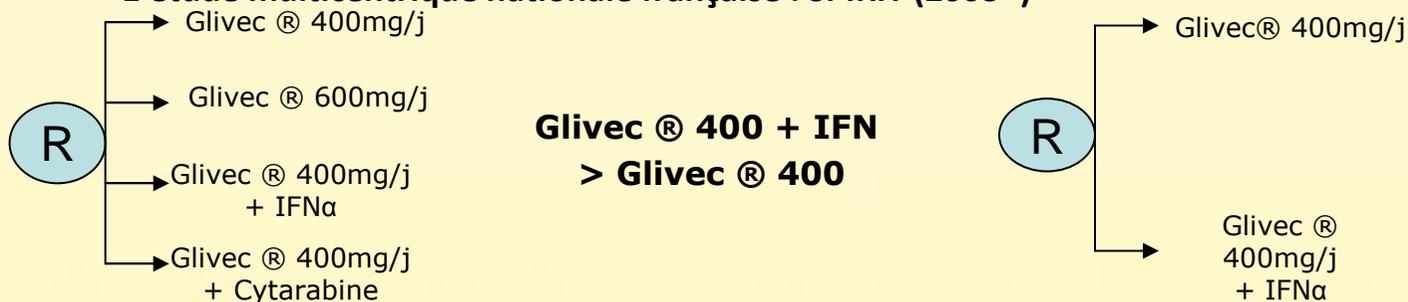
- Etudes prospectives et comparatives : Tasigna® vs Glivec® et Sprycel® vs Glivec®

Début 2007 – résultats préliminaires en Décembre 2009

⇒ Une association de traitements ?

- Etude prospective comparative (Phases III) :

1 étude multicentrique nationale française : SPIRIT (2003-)



**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

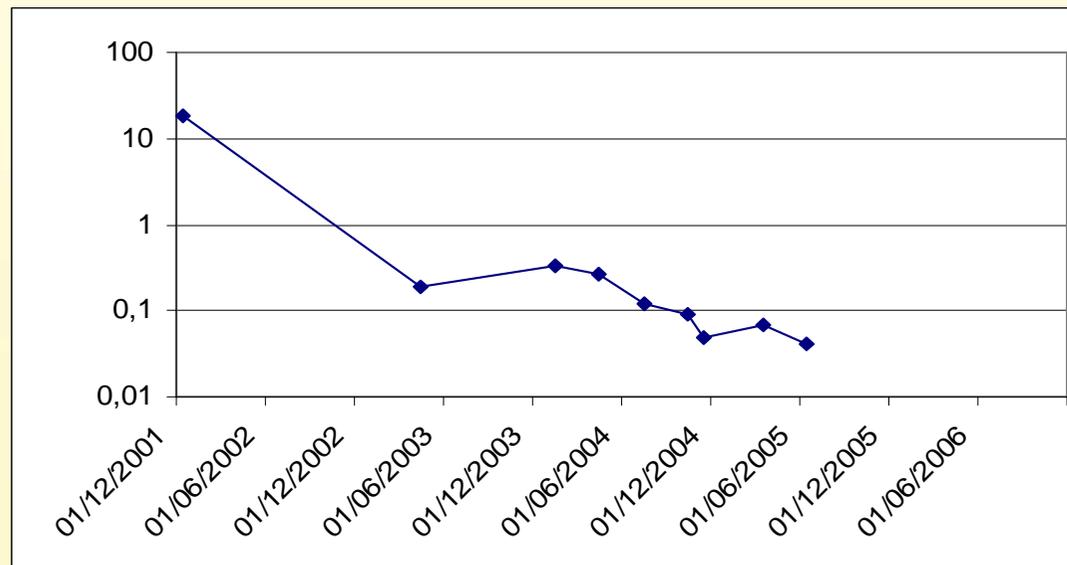
1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



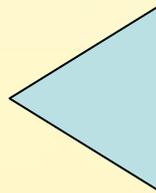
# Essais thérapeutiques – LMC – Actualités

## 2- Peut-on améliorer la réponse au traitement par Glivec® et de quelle(s) manière(s) ?

- Maladie moléculaire persistante



Essais de phase II



- Augmentation de posologie du Glivec®
- Association à d'autres traitements de mécanisme d'action différent
- Changement de thérapeutique

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# Essais thérapeutiques – LMC – Actualités

## 3- Peut-on arrêter le Glivec® ?

Expérience française en 2 étapes :

- Etude pilote (n=15)
  - ✕ Maintien possible de l'absence de maladie après arrêt
  - ✕ Rechute = reprise du traitement efficace
- Essai Thérapeutique : STIM – Juin 2007
  - ✕ Arrêt du Glivec® si maladie indétectable depuis au moins deux ans sous traitement
  - ✕ Suivi tous les mois après arrêt pendant les 6 premiers mois  
→ n=100



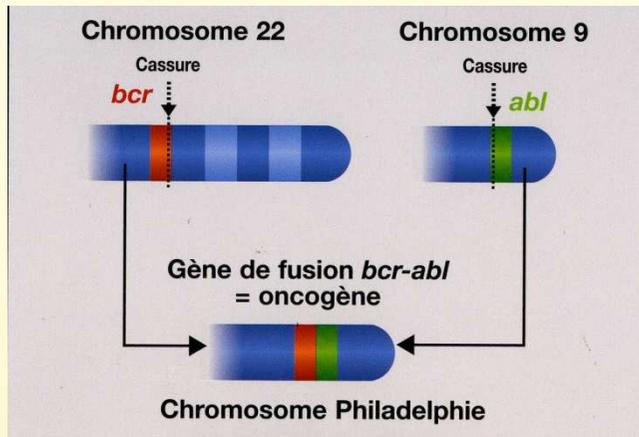
# Les traitements actuels de la LMC

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# Thérapie ciblée



gène de fusion BCR-ABL (ADN)

transcrit (ARN)

protéine tyrosine-kinase



ITK : inhibiteur de tyrosine kinase



**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# Essais thérapeutiques – LMC – Historique

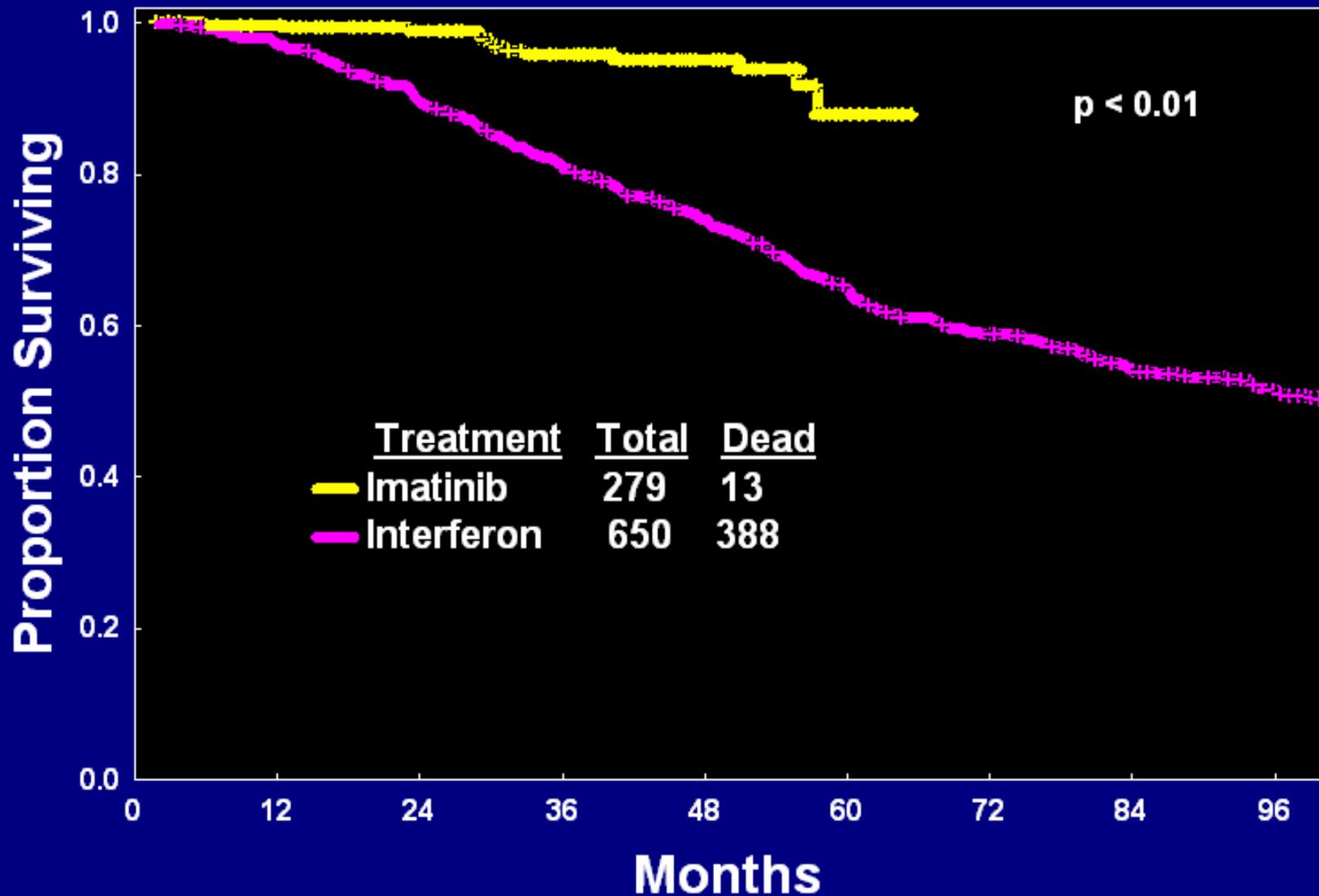
1950		Busulfan	
1980	Etudes pilotes	Interféron alpha	
1990	Etudes prospectives et comparatives académiques	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interféron alpha &gt; busulfan/hydréa<ul style="list-style-type: none"><li>- ICSG on CML (Italie)</li><li>- CML trial office (GB)</li><li>- German CML Study group</li><li>- Cancer and leukemia group (USA)</li></ul></li><li>• Interféron alpha + cytarabine &gt; Interféron alpha<ul style="list-style-type: none"><li>- Futur Groupe FiLMC (France)</li></ul></li></ul>	
1999	Etudes prospectives non comparatives (Phases II) Partenariat académies-industrie Internationale	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glivec® après échec ou intolérance à l'interféron alpha</li></ul>	AMM 07/11/2001
2001	Etude prospective et comparative (Phase III) Partenariat – Internationale IRIS	<ul style="list-style-type: none"><li>• Glivec® versus Interféron alpha + Cytarabine au diagnostic</li></ul>	16/07/2003
2004	Etudes prospectives non comparatives (Phases II) Partenariat académies-industries Internationales	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sprycel® / Tassigna® patients résistants ou intolérants au Glivec®</li></ul>	AMM 20/11/2006* 28/11/2007#

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



## Survival by Imatinib vs IFN in Early CP-CML



**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



## *Réponse au Glivec®*

Elle se juge au niveau **hématologique / cytogénétique / moléculaire**

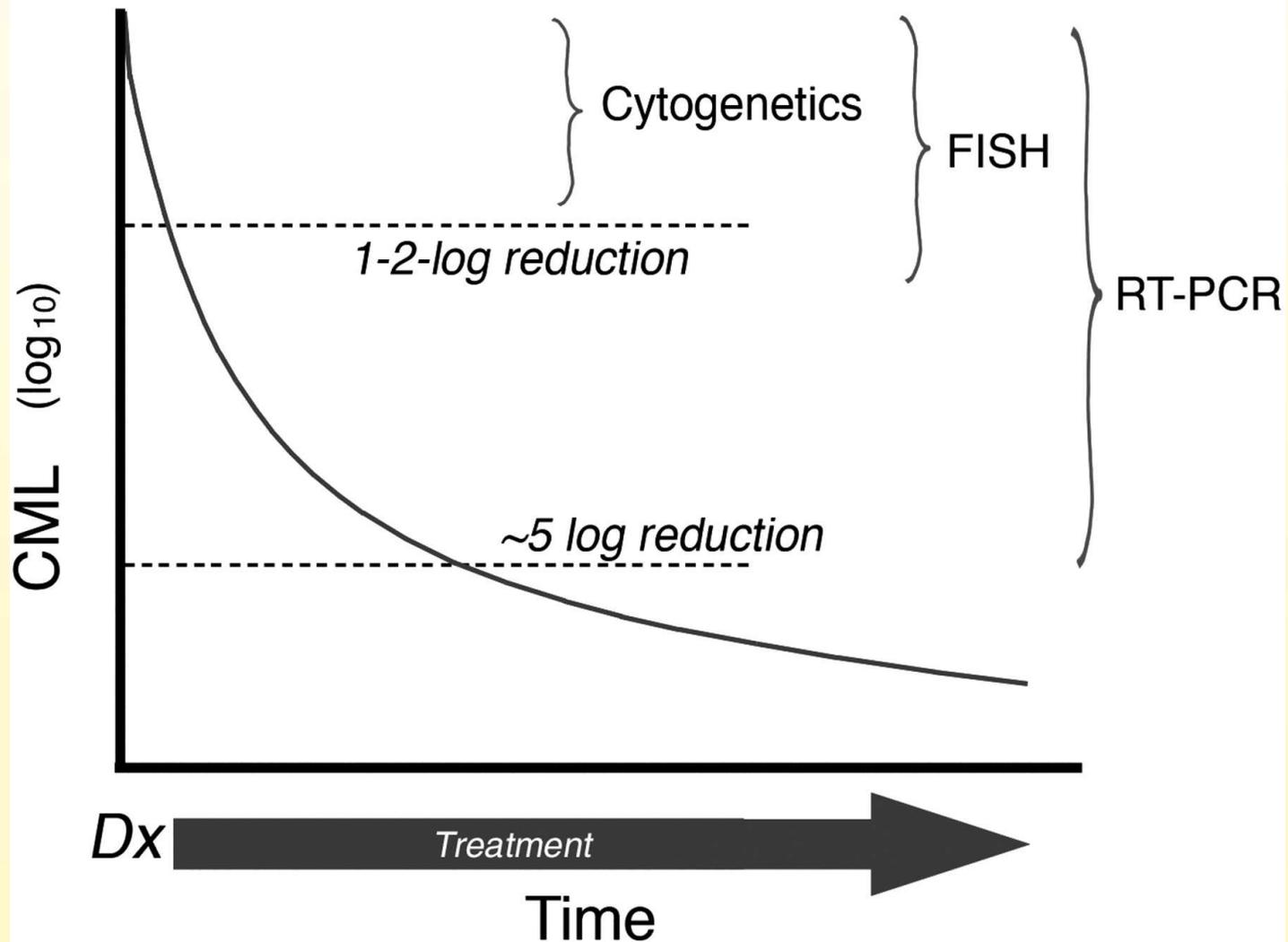
Elle s'installe **progressivement** au fil du temps, surveillée à quelques dates-clefs (3,6,12,18 mois)

Elle est définie comme **optimale / sub-optimale / échec**

Elle conditionne le **pronostic à long terme** : le risque de transformation vers les phases avancées de la LMC est très faible chez les patients bons répondeurs au Glivec®



## Disease burden and tests



**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *Résistance au Glivec®*

Résistance (efficacité insuffisante) et/ou intolérance (effets secondaires) imposeront un **changement de traitement chez 30% des patients**

La résistance au Glivec® reconnaît plusieurs mécanismes, parmi lesquels :

- Défaut d'observance
- Interactions médicamenteuses
- Concentration insuffisante dans le sérum
- Mutations de la tyrosine-kinase bcr-abl



# ITK de 2ème génération

	Nilotinib (Tasigna <sup>®</sup> )	Dasatinib (Sprycel <sup>®</sup> )
<b>blocage de bcr-abl</b>	<b>30 fois plus puissant que le Glivec<sup>®</sup></b>	<b>300 fois plus puissant que le Glivec<sup>®</sup></b>
<b>spectre d'action</b>	<b>étroit (bcr-abl surtout)</b>	<b>large (multi-kinases)</b>
<b>autorisation de mise sur le marché (AMM) : résistance ou intolérance au Glivec<sup>®</sup></b>	<b>LMC phases chronique et accélérée</b>	<b>LMC phases chronique, accélérée et blastique, leucémie aiguë lymphoblastique Ph+</b>
<b>posologie</b>	<b>400 mg x 2 hors repas</b>	<b>100 mg x 1 pendant repas</b>
<b>tolérance</b>	<b>troubles du rythme cardiaque, éruptions cutanées, pancréatites</b>	<b>cytopénies, saignements, pleurésies</b>

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# Qu'est ce qu'un effet secondaire ? Définition

C'est un effet **attendu** ou **inattendu** en relation avec le médicament pris ou avec une interaction entre le nouveau médicament et un autre traitement en cours, qui **n'est pas en lien** avec la **maladie** traitée ou **l'effet thérapeutique** recherché,

- Dépendant ou non de la **dose** du médicament
- Dépendant ou non de la **durée** du traitement



Courtoisie Dr D Rea Hôpital Saint Louis

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *Les effets secondaires généraux des ITK (1)*

**LMC phase chronique, effets secondaires généraux**

• **Les plus fréquents :**

- **Fatigue chronique**
- **Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)**
- **Douleurs musculaires et articulaires**
- **Eruption au niveau de la peau**
- **Anomalies du foie**
- **Baisse de magnésium, phosphore, calcium**

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *Les effets secondaires généraux des ITK (2)*

## **Les particularités selon les ITK :**

- **Glivec® :** Crampes musculaires, œdèmes des paupières et (Imatinib) chevilles  
Eruption solaire, dépigmentation
- **Tasigna® :** Démangeaisons, éruption sur la peau, constipation, (Nilotinib)  
Elévation du sucre dans le sang
- **Sprycel® :** Epanchement de la plèvre ou péricarde, pneumonie, (Dasatinib) hémorragies digestives

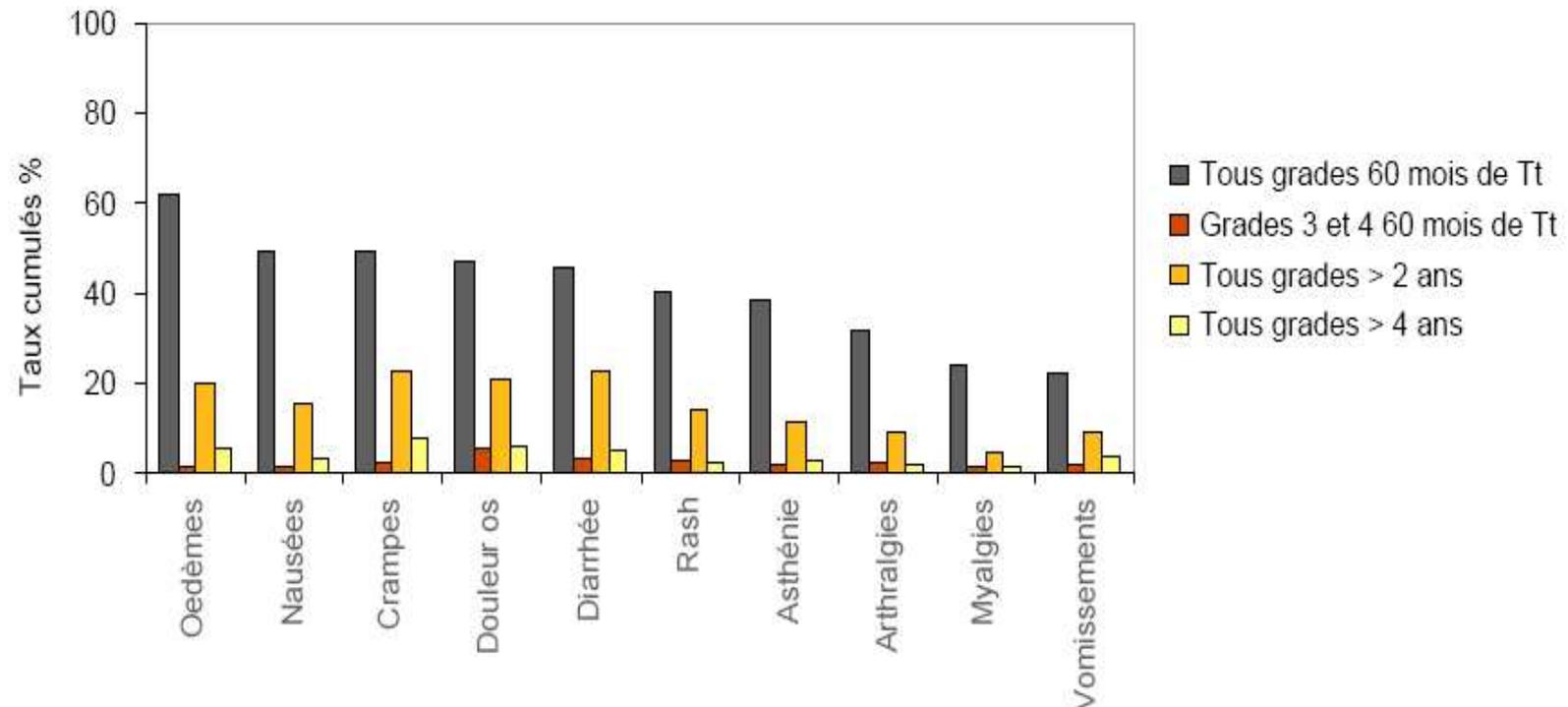


# Fréquence des effets secondaires des ITK (3)

Ils diminuent avec le temps !

Exemple du Glivec® (Imatinib) :

- Essai IRIS bras IM 60 mois de recul



**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# Comment gérer les effets secondaires des ITK ?

## Principes généraux :

- Ne pas tout mettre sur le dos de l'ITK !
- Balancer entre **tolérance** clinique et **efficacité** maximale sur la maladie !
- Les effets secondaires **graves** nécessitent une **interruption**
- Les effets secondaires **peu graves** nécessitent un traitement **symptomatique** avant d'envisager une diminution de dose :

Nausées, vomissements : Anti-émétiques

Crampes : corriger calcium, magnésium, Hexaquine® (Quinine).

Œdèmes : Diminuent souvent avec le temps, diurétiques,  
drainages lymphatiques

Diarrhée : Freinateurs du transit: Imodium® (Lopéramide)

- Après le Glivec® (Imatinib) en cas d'effets secondaires **graves** et **répétés**, le passage au Tassigna® (Nilotinib) ou au Sprycel® (Dasatinib) peut être justifié.



# *Est-il possible de faire un bébé ?*

- Les traitements par ITK 1 et 2 (Glivec<sup>®</sup>, Tasigna<sup>®</sup>, Sprycel<sup>®</sup>) n'autorisent pas la grossesse car il y a un risque de malformation pour le bébé
- Peu de cas ont été rapportés
- Envisager de faire un bébé est toutefois possible mais :
  - Il faut discuter de ce projet de grossesse avec le médecin qui assure le suivi de votre maladie
  - Il faut « programmer » la grossesse lorsque la maladie est bien contrôlée, avec un recul suffisant
  - Au besoin, un traitement par Interféron peut être proposé pendant la grossesse de façon à maintenir la bonne réponse obtenue



# INNOVATIONS dans la LMC

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# Autre génération d'inhibiteur tyrosine kinase

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage





## *Bosutinib*



- Inhibiteur de 2<sup>ème</sup> génération
- Pas encore d'AMM
- Inactif également sur la mutation 315
- Comprimés à 100mg et à 500mg
- Dose initiale : 500mg/J à prendre pendant le repas, de préférence le matin, toujours à la même heure
  
- Les effets indésirables :
  - Éruptions cutanées
  - Baisse des plaquettes
  - Baisse des globules blancs neutrophiles
  - Diarrhée
  - Perturbation du bilan hépatique

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# Résistances

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage



# *Homoharringtonine*

- Molécule issue d'une plante mais actuellement synthétisée
- Disponible par ATU ou protocole
- Injection sous cutanée matin et soir
- Cure de 14 jours tous les 28 jours
  
- Effets indésirables :
  - Chute des globules et des plaquettes
  - Hyperglycémie



# *Conclusion*

**Vous avez assisté à l'ensemble des présentations concernant :**

- La maladie
- Les traitements actuels et leurs effets secondaires
- Les innovations thérapeutiques et les essais cliniques

**Est-ce que l'ensemble des informations qui vous ont été données correspond à vos attentes ?**

- Cela vous a-t-il aidé ou perturbé ?
- Avez-vous des questions ?

**A l'ère des progrès et des innovations thérapeutiques « révolutionnaires » dans cette maladie, pensez vous qu'il serait important de créer une association de patients ?**

**LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

1<sup>ère</sup> Journée nationale d'information des patients et de leur entourage

