

**LMC**

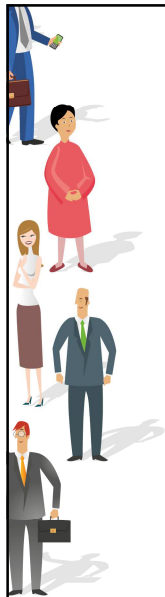
Leucémie  
Myéloïde  
Chronique



7<sup>ème</sup> Journée nationale  
d'information  
des patients et  
de leur entourage

Samedi  
19 novembre  
2016  
13h30 - 17h00

**fiolmc**  
Fédération Française des Leucémies Myéloïdes Chroniques



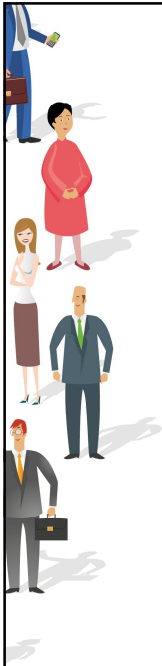
**Introduction**



## Programme



- Présentation du groupe Fi-LMC
- La Leucémie Myéloïde Chronique
- Les traitements actuels - Focus sur les génériques
- Les effets secondaires des traitements
- La biologie moléculaire et l'évaluation de la réponse
- Les arrêts de traitement
- Protocoles en cours & innovations thérapeutiques actuelles
- La LMC d'un point de vue « social »
- Discussion



## Présentation de Fi-LMC



## Groupe Fi-LMC, qui sommes-nous ?



Un **groupe scientifique national** de médecins hospitaliers spécialisés dans la prise en charge des maladies du sang et spécialisés dans la **prise en charge de la Leucémie Myéloïde Chronique**

### Création du groupe français de la LMC (Groupe Fi-( $\phi$ )LMC)

Association loi 1901

En Janvier 2000

Président actuel : Pr François-Xavier Mahon (CHU de Bordeaux)

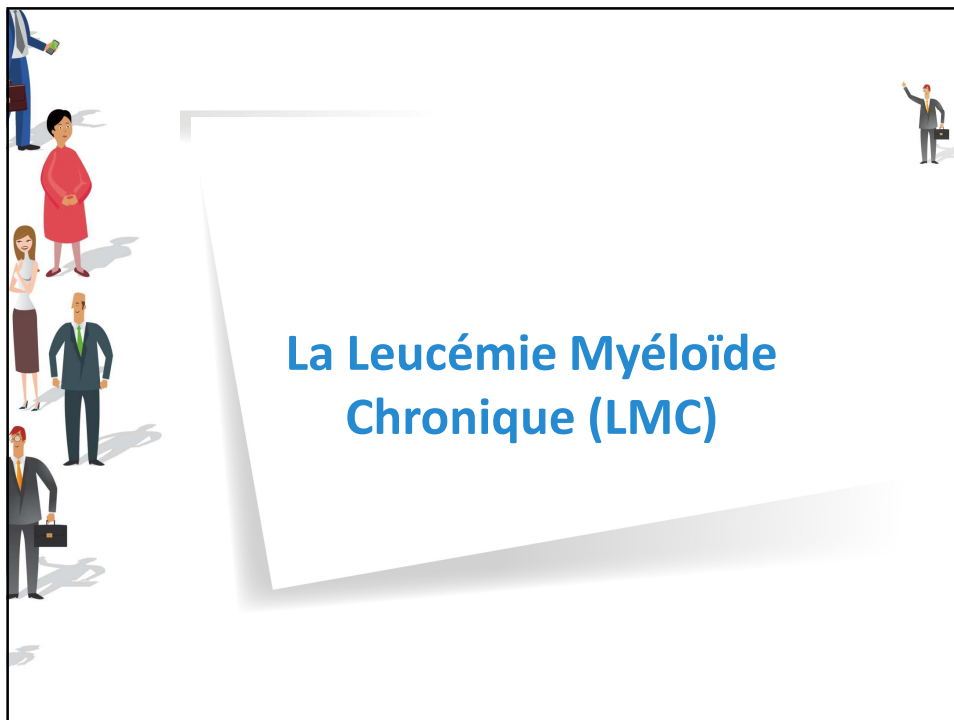


## Pourquoi cette journée ?



### Deux objectifs :

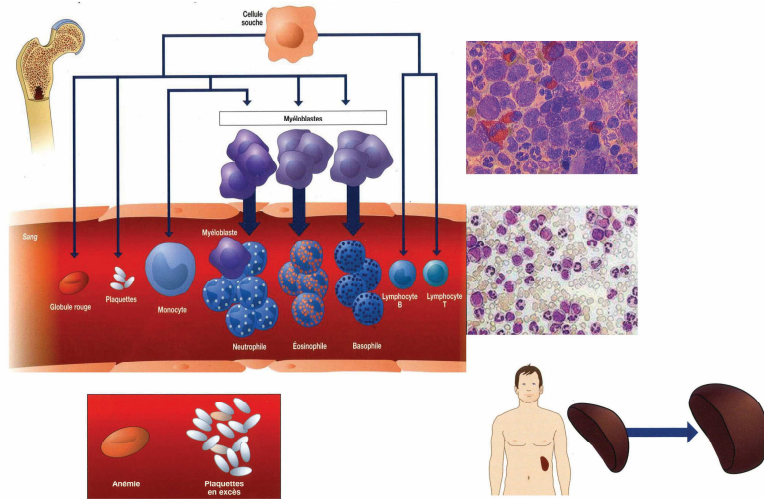
- ➔ Permettre un **échange libre** entre malades, familles et médecins, en dehors du contexte de la consultation ou de l'hospitalisation
- ➔ Permettre une **information** des familles et des patients sur la maladie, ses évolutions et les progrès thérapeutiques actuels



### Qu'est-ce que c'est ?

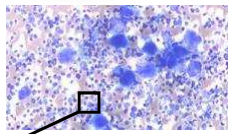
- **Incidence (nombre de nouveaux cas/an)**
  - 800 nouvelles personnes touchées chaque année en France (soit environ 1 cas pour 100 000 habitants)
  - 15% des leucémies chez l'adulte
- **Augmentation avec l'âge**
  - Age médian au diagnostic : 56 ans (très rare chez l'enfant)
- **Maladie maligne de 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)

## Qu'est-ce que c'est ?



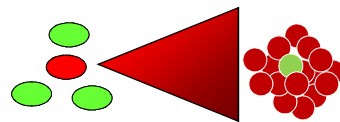
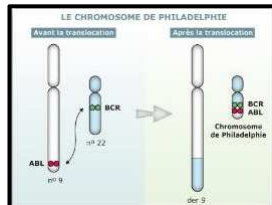
## Le chromosome Philadelphie

Moelle osseuse



Chromosome Philadelphie

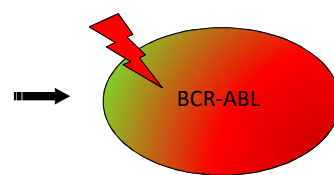
Echange de matériel entre le chromosome 9 et le chromosome 22



Moelle

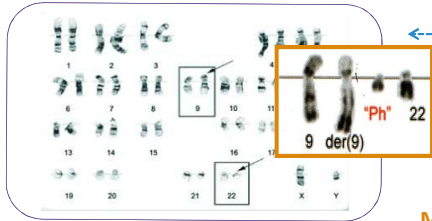
Sang

Dérégulation de la cellule souche

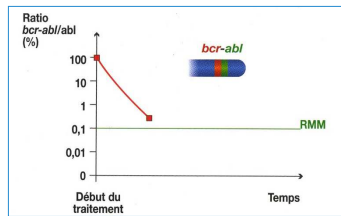
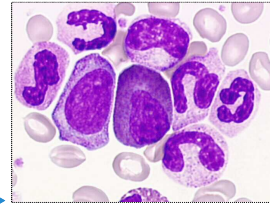


## Les examens nécessaires au diagnostic

**Caryotype (moelle)**  
montre le chromosome  
Philadelphie



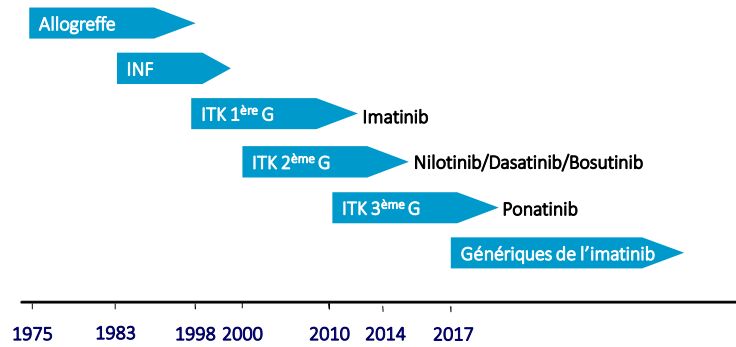
**Myélogramme (moelle)**  
Détermine la **phase**  
de la maladie



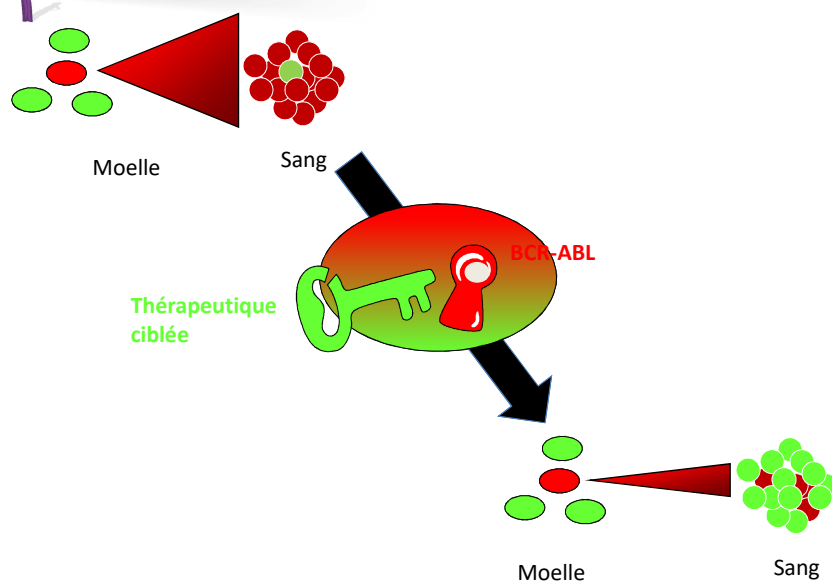
**Biologie moléculaire (sang)**  
Représente indirectement  
le nombre de cellules leucémiques  
présentes dans l'organisme

## Les traitements de la LMC

## Les traitements dans la LMC



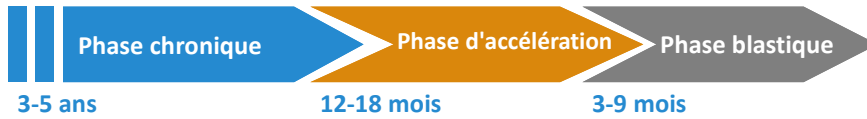
## Thérapie ciblée



# LMC : Les différentes phases



Avant 2000



Après 2000 (pour la majorité des patients)



D'après John Goldman.

# Les inhibiteurs de tyrosine kinase



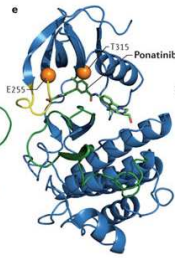
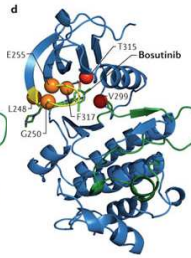
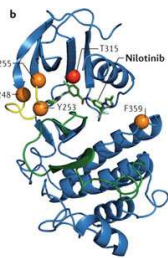
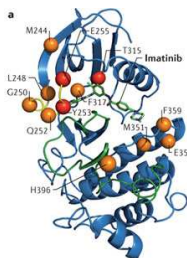
**Imatinib**

**Nilotinib**

**Dasatinib**

**Bosutinib**

**Ponatinib**



1<sup>ère</sup> génération

2<sup>ème</sup> génération

3<sup>ème</sup> génération



## Génériques



- **Même composition qualitative et quantitative, et même forme pharmaceutique** (comprimé, gélule, sirop...) que le médicament princeps
- L'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments génériques repose sur la **même méthode d'évaluation** que celle appliquée à l'ensemble des médicaments par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)
- Les études sur l'animal et les études cliniques d'efficacité et de tolérance sont remplacées par des **études de bioéquivalence**

## Génériques



### Les différences :

- Le prix
- Le nom de marque
- La présentation (emballage, couleur, forme, goût, etc.)
- Le nom du laboratoire pharmaceutique commercialisant le médicament
- Les excipients (substances sans activité pharmacologique qui servent à la fabrication, à la stabilité et éventuellement à l'absorption du médicament)
- Les essais de bioéquivalence, spécifiques aux médicaments génériques

**Le groupe Fi-LMC est attentif à leur introduction en France**



### Qu'est-ce qu'un évènement indésirable (EI)?

C'est un effet **attendu** ou **inattendu** en relation avec le médicament pris (ou en relation 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

≠ allergie



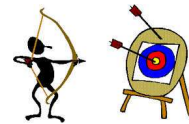
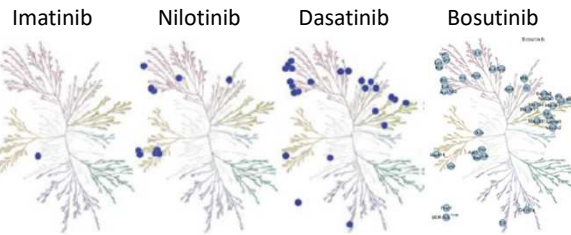
Courtoisie Dr D Rea Hôpital Saint Louis



## Une histoire de cible ...



- Les ITK bloquent la kinase bcr-abl (celle de la LMC) mais aussi plusieurs autres kinases (hors cible), différentes selon les médicaments



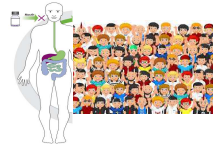
- Les EI peuvent être :
  - Liés à l'inhibition des kinases ; ils sont partagés si la kinase cible est commune (effet de classe)
  - Ou, sans lien avec les kinases : spécifiques d'une molécule

## Spectre des principaux EI selon les molécules

Toxicité	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
Problèmes cutanés	++	+++	+	++	++
Diarrhée	++	+	+	++++	-
Epanchement pleural	+	-	++	+	-
Hypertension artérielle pulmonaire	-	-	+	-	-
Hypertension artérielle	-	++	-	-	++
Evènements artériels	-	++	-	-	+++
Thromboses veineuses	-	-	-	-	++
Hémorragies	-	-	+	-	-
Perturbations du bilan hépatique	++	++	++	++	++
Perturbations des enzymes pancréatiques	-	++	-	-	++
Diminution phosphore sanguin	+++	++	+	+	+
Anomalies métaboliques (glycémie, cholestérol)	-	++	-	-	-
Modification électriques de l'ECG	+	++	++	-	+ (à fortes doses)

## Mais une histoire aussi ...

- De variabilité individuelle



- Sans oublier les évènements «extérieurs» :

- comorbidités
- interactions médicamenteuses ou alimentaires
- pathologie intercurrente



## Une préoccupation constante & croissante

- A l'échelle Nationale : L'Institut National du Cancer (INCa)



- A l'échelle Européenne : Le réseau European Leukemia Net

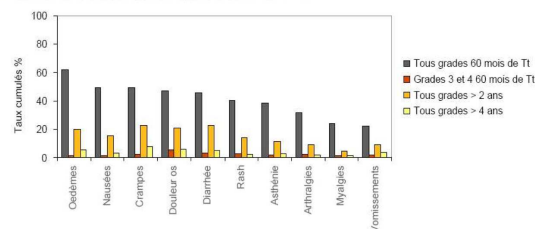


- Tous les patients n'auront pas tous les EI déjà décrits
- Tout ce qui se passe pendant un traitement **n'est pas obligatoirement lié au médicament**
- Beaucoup de symptômes sont **peu graves** et disparaissent seuls ou avec une prise en charge **symptomatique**, certaines anomalies biologiques sont simplement surveillées
- Beaucoup de symptômes s'amenuisent avec le temps



**Exemple du Glivec®:**

■ Essai IRIS bras IM 60 mois de recul



- Plus rarement, des symptômes graves nécessitent des arrêts et/ou changements de traitement



- **Ne pas perdre de vue le but du traitement : traiter la LMC**



- **Les réductions et/ou interruptions** de traitements ne doivent être envisagées **qu'en absence d'alternatives**

- Possibilité d'évènements nouveaux, ou survenant de façon plus fréquente que prévu

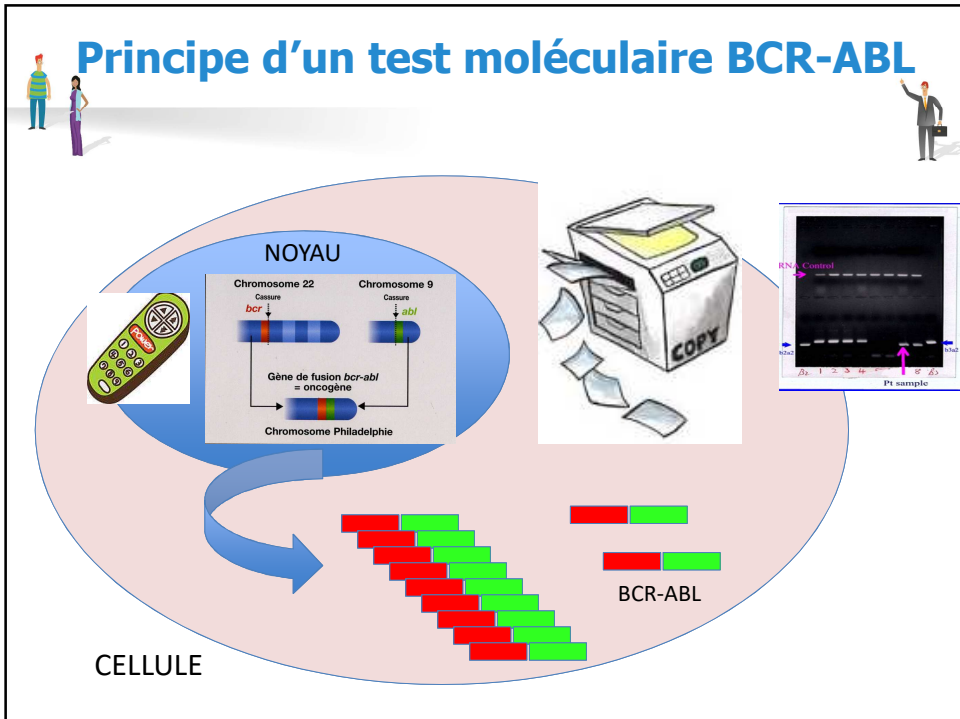
➔ pharmacovigilance

- Importance de la **discussion avec votre médecin**

**ansm**  
Agence nationale de sécurité du médicament  
et des produits de santé

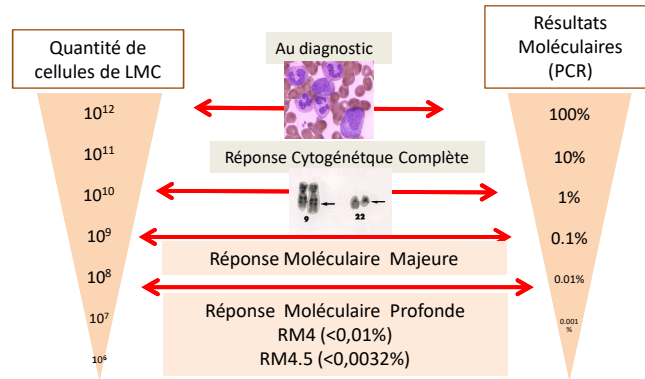


# La biologie moléculaire & L'évaluation de la réponse

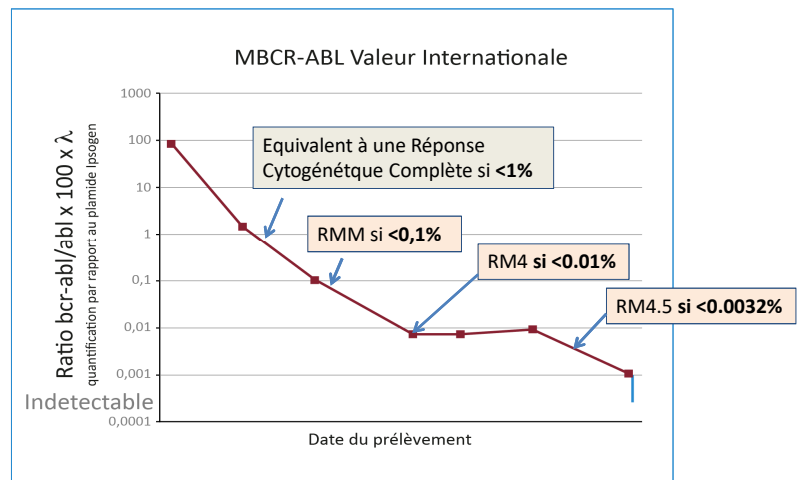


# L'intérêt du suivi en biologie moléculaire

1. Permet d'estimer la quantité de cellules leucémiques après normalisation de la numération sanguine et de l'analyse sur la moelle osseuse



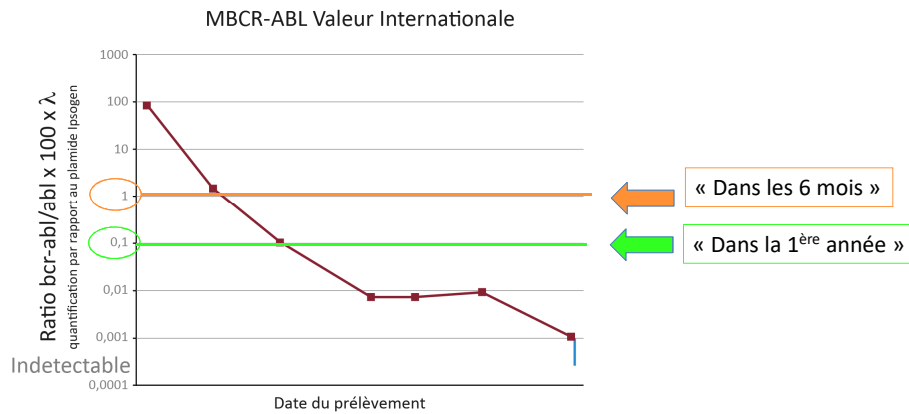
# Résultats : Exemple de graphe de suivi de biologie moléculaire



## L'intérêt du suivi en biologie moléculaire

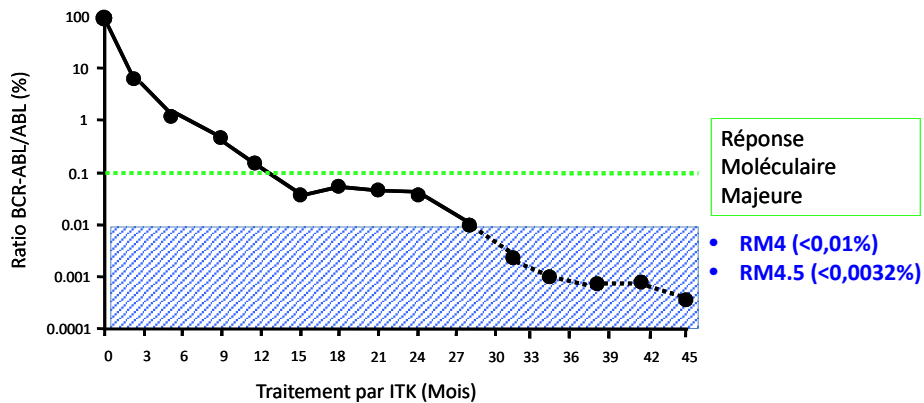
### 2. Permet de suivre la réponse et fixer les objectifs du traitement

- Critères internationaux de suivi de la réponse au traitement



## L'intérêt du suivi en biologie moléculaire

### 3. Permet de suivre la profondeur de la réponse





## Mesure de la réponse moléculaire profonde



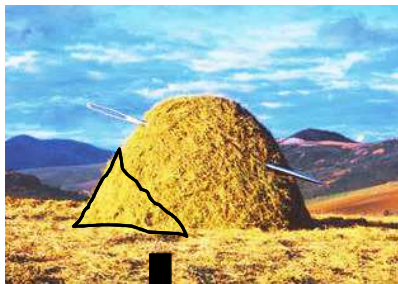
C'est un peu comme rechercher une aiguille dans une botte de foin



## La qualité de la réponse moléculaire profonde



Tout dépend de la quantité de paille que l'on regarde...



**Maladie indétectable et pourtant l'aiguille est dans la botte ...**

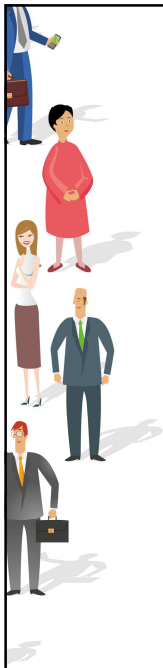
## La qualité de la réponse moléculaire profonde



Tout dépend de la quantité de paille que l'on regarde...



Maladie détectable et pourtant c'est la même botte de foin ...



Arrêts des traitements  
par ITK

## Pourquoi proposer un arrêt de traitement ?



- **Impact des traitements poursuivis au très long cours :**

- ✕ Effets secondaires
- ✕ Qualité de vie
- ✕ Economique



- **Expériences antérieures : post-greffe, Interferon chez les patients en réponse profonde :**

→ Suivis prolongés sans traitement indemnes de progression de la maladie

## A qui proposer une tentative d'arrêt de traitement ?



- **Expériences préliminaires d'arrêt de l'Imatinib :**

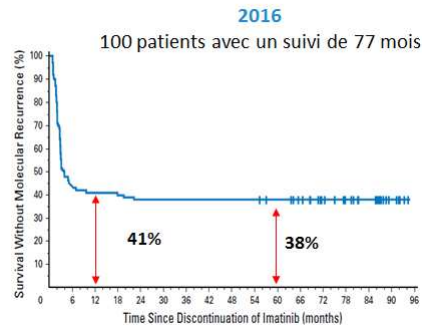
- Première expérience Française en 2007, rapportée au niveau international,
- 12 patients sélectionnés,
- Tous volontaires,
- En réponse moléculaire profonde depuis 2 ans minimum,
- Sous traitement par IMATINIB depuis au moins 5 ans

-> Sur 12 patients en **maladie moléculaire résiduelle indétectable** depuis au moins 2 ans, **6 patients ont repositivé** et ont **repris l'Imatinib** avec **obtention d'une 2<sup>ème</sup> réponse**

## A qui proposer une tentative d'arrêt de traitement ?



- Arrêt de l'Imatinib chez des patients en maladie résiduelle indétectable pendant au moins 2 ans: **Essai STIM1 – Groupe Fi-LMC**



- Reprise de traitement en cas de repositivation → 2<sup>ème</sup> réponse dans l'année suivant la reprise
- Résultats similaires retrouvés dans de nombreuses études internationales (> 10 études publiées)

## Arrêt de traitement par ITK: questions actuelles



### Y-a-t-il des facteurs susceptibles d'influencer le risque de repositivation après arrêt ?

- Impact de la maladie (Score de Sokal)
- Et de la durée de traitement par Imatinib avant arrêt
  - ➔ Essai **STIM1 – groupe Fi-LMC**

Autres facteurs :

- Patients traités par autres ITK (après Imatinib) : Motif de changement de traitement (intolérance/efficacité insuffisante)
- Patient : système immunitaire



**Plus la durée de traitement par Imatinib avant la tentative d'arrêt est longue plus les chances de succès sont importantes**



## Les autres effets d'une tentative d'arrêt de traitement



- Implique l'accès et l'adhésion à un **suivi moléculaire plus fréquent**
- **Accord sur la reprise d'un traitement** en cas de repositivation
- **Effets collatéraux** sur certaines maladies (ex : diabète) ou traitements (ex : anticoagulants)
- **Syndrome de sevrage** :
  - Tableau douloureux ostéo-articulaire (épaules/hanches)
  - Dans les 1 à 3 premiers mois suivant l'arrêt de tout ITK
  - Durée et intensité variables mais résolution avec le temps sans séquelles
  - Environ 25% des patients
  - Cause inconnue, mais plus fréquent si durée de traitement longue et antécédent de rhumatisme



## Arrêt de traitement par ITK: Questions diverses



### • Cadre d'un arrêt de traitement ?

→ **Observatoires** d'arrêt de traitement



→ **Si non disponible** :

- ✕ antériorité de suivi avant arrêt de traitement
- ✕ acceptation d'un suivi rapproché et d'une reprise de traitement en cas de rechute


→ **Recommandations du groupe français Fi-LMC**  
en cours de rédaction





## Arrêts de traitements par ITK en 2016 : Messages



- **L'arrêt de traitement est possible et sûr dans certaines situations :**
  - Un **traitement prolongé** en amont
  - Une **réponse moléculaire profonde durable** avant l'arrêt
  - L'adhésion à un **suivi moléculaire spécialisé rapproché** après l'arrêt
  - Importance des **observatoires**
  - A envisager **au cas par cas** 



## Arrêts de traitements par ITK en 2016 : Messages




- **Expériences de l'arrêt de traitement**
  - Concernent principalement pour l'instant **l'Imatinib**
  - En cours d'évaluation pour les autres traitements
  - Possibilité d'un **syndrome de sevrage**



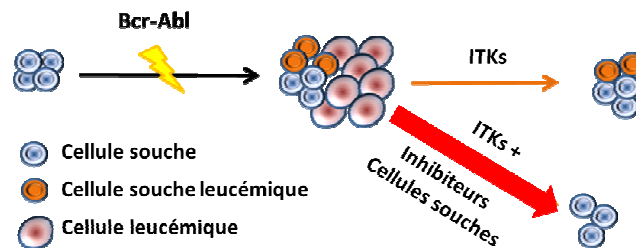
**Recommandations du groupe Français Fi-LMC en cours de rédaction**



## Protocoles en cours & Innovations thérapeutiques actuelles



## Comment atteindre les cellules souches de la LMC ?



**Bcr-Abl**

**ITKs**

**ITKs +  
Inhibiteurs  
Cellules souches**

- Cellule souche
- Cellule souche leucémique
- Cellule leucémique



## Essai INIM : Inecalcitol + Imatinib en maladie résiduelle de la LMC

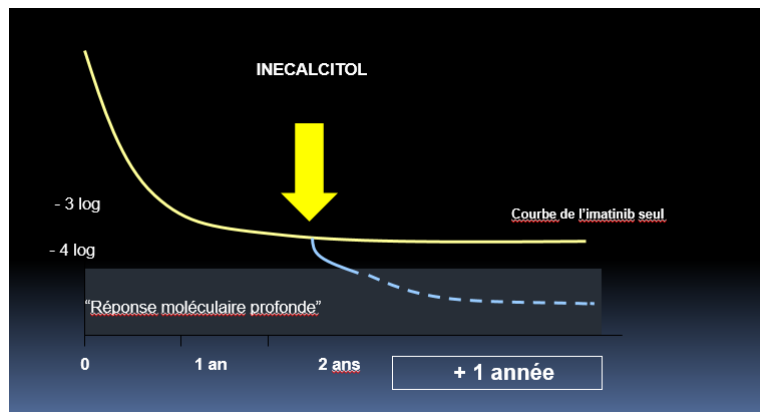


### Bien-fondé de l'étude :

- Activité de l'Imatinib : bien connue
- Certaines études ont montré que la vitamine D à forte dose **pourrait inhiber certaines voies d'activation essentielles à la survie des cellules souches leucémiques** (qui perpétuent la maladie)



## Objectif de l'essai INIM



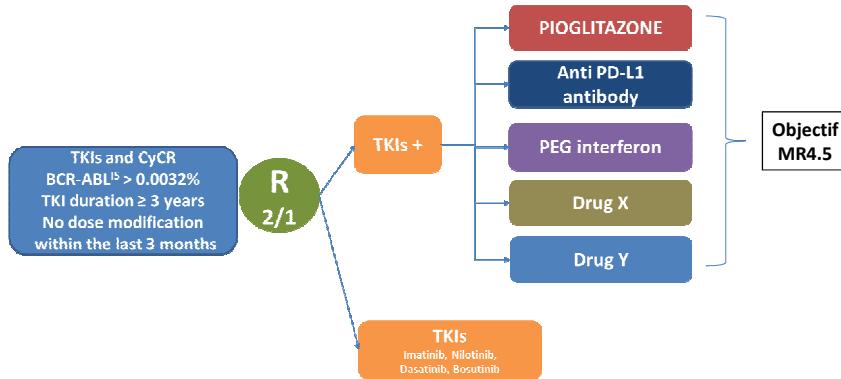
fi.lmc

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



## L'essai ACTIW

- Essai ouvert aux inclusions, bras Pioglitazone
- Objectif : Obtenir une **réponse moléculaire profonde** pour aller vers l'arrêt de traitement



## LMC et dossier social



## Affection de longue durée (ALD)

- La LMC est une affection maligne du tissu hématopoïétique qui **entre dans la liste des ALD dites « exonérantes »**
- Les ALD sont des affections dont la gravité et/ou le caractère chronique nécessitent un **traitement prolongé et une thérapeutique coûteuse et pour lesquelles le ticket modérateur est supprimé**

*Legifrance; Article D32-1. 2011; HAS santé Affections longues durées.*



## Affection de longue durée (ALD)

- **Le médecin traitant coordonne la prise en charge de l'ALD**, c'est lui qui va établir la demande. Le patient doit mettre sa carte vitale à jour dans une pharmacie (ou une borne CPAM) : la prise en charge en ALD ne figure parfois pas forcément immédiatement, le temps que les papiers soient reçus et les démarches soient acceptées. Le médecin traitant assure aussi le renouvellement de l'ALD selon l'état de santé du patient.
- **En cas d'emprunt, le patient a 1 an pour déclarer l'ALD à l'assureur du prêt.**

*Legifrance; Article D32-1. 2011; HAS santé Affections longues durées.*



## Parcours de l'assuré en ALD



- L'ordonnance spéciale ALD est composée de deux parties :

- Celle du haut : réservée aux soins en rapport avec l'affection longue durée, prise en charge à 100 % par la sécurité sociale

- Celle du bas : réservée aux soins sans rapport avec l'affection longue durée liés aux autres maladies et traitements, remboursés aux taux habituels (70 %, 65 %, 60 %, 35 % ou 15 %)

- Ce qui reste à la charge du patient :

- Les dépassements d'honoraires pratiqués par certains professionnels de santé

- La participation de 1 € qui s'applique à toute consultation, acte médical ou analyse de biologie, dans la limite de 50 €/an/personne

Ordonnance Spéciale  
N° de l'acte de soins :  
N° de l'ordonnance :  
N° de l'ordonnance :

**SPECIALE**

Ordonnance Spéciale  
N° de l'acte de soins :  
N° de l'ordonnance :  
N° de l'ordonnance :

L'ordonnance bizonne. ameli.fr



## Parcours de l'assuré en ALD



- Ce qui reste à la charge du patient :

- La franchise médicale qui s'applique aux médicaments et aux actes paramédicaux (0,50 €), aux transports sanitaires (2 €) dans la limite de 50 €/an/personne

- Le forfait journalier hospitalier de 18 €/jour pour tout séjour de plus de 24H

- La prise en charge des transports n'est pas automatique :

- Vous venez en consultation, vous êtes autonome, le médecin ne fait pas de prescription de transport et le transport ne peut pas être remboursé (décret n°2011-258 du mars 2011)

## LMC et travail



L'objectif du traitement est de permettre au patient de mener une vie normale et de poursuivre son activité professionnelle.

Cependant, dans certains cas, le salarié atteint d'une maladie grave peut bénéficier de dispositifs prenant en compte son état de santé :



Droit au travail et autorisations d'absence

Protection contre le licenciement

Aménagements de poste dans la limite des possibilités de l'entreprise

Prise en charge totale des dépenses de santé dans la limite des tarifs fixés par la Sécurité sociale

Temps partiel thérapeutique limité à 24 mois

Par ailleurs, des protections spécifiques sont prévues pour les salariés exposés à des risques professionnels

### ➔ A savoir : Protection contre le licenciement

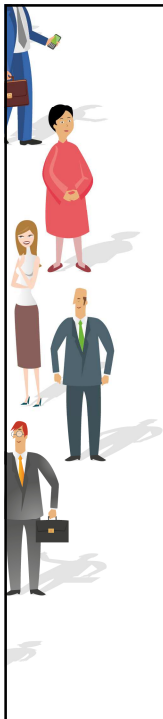
- La maladie ne constitue pas en soi un motif de licenciement, mais les absences répétées ou la maladie prolongée perturbant la marche de l'entreprise, peuvent constituer une cause réelle et sérieuse de licenciement

- L'inaptitude physique constatée par le médecin du travail, peut également, au terme d'un processus particulier, conduire au licenciement du salarié



**Ces mesures dépendent de l'activité, du contexte professionnel ainsi que de la structure de l'entreprise.**

Maladies graves et travail. Ministère du Travail, 2015.



## Remerciements



**Par ordre alphabétique :**

*Dr Aude CHARBONNIER, Dr Valérie COITEUX, Dr Pascale CONY-MAKHOUL,  
Dr Gabriel ETIENNE, Dr Agnès GUERCI-BRESLER, Dr Hyacinthe JOHNSON-ANSAH,  
Dr Laurence LEGROS, Mme Barbara MANNEVY, Pr Philippe ROUSSELOT, Dr Lydia ROY*



*Mme Elodie SOUBRANGE, Vivactis Medical Education*



**Discussion**