

LMC

Leucémie
Myéloïde
Chronique



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

14 novembre
2015
13h30 - 17h00



Introduction



Le programme



- Présentation de Fi-LMC
- La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)
- Les génériques et la LMC
- Les arrêts des ITK
- LMC, fertilité, procréation et désir de parentalité
- L'observance
- Les innovations thérapeutiques
- Discussion



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
 - 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 nouveau 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)

LMC : les différentes phases



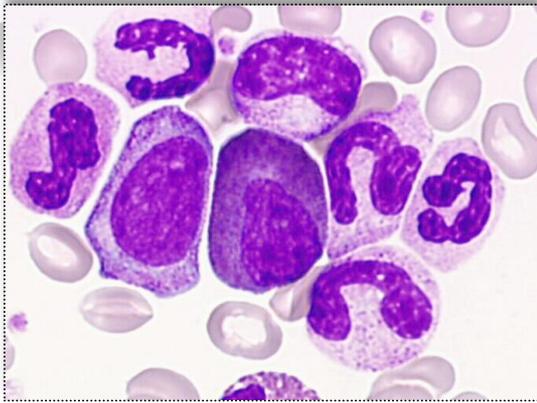
Avant 2000



Après 2000 (pour la majorité des patients)



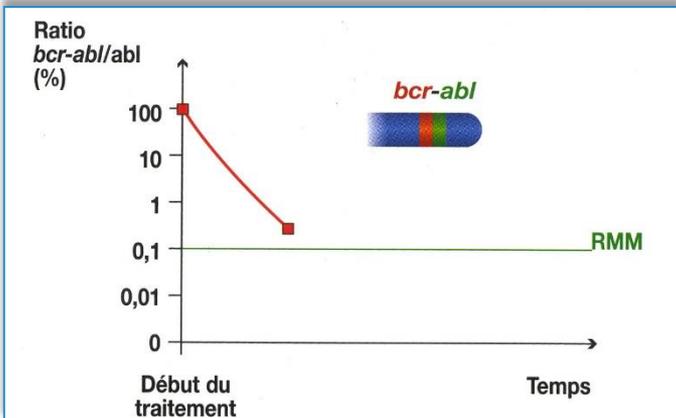
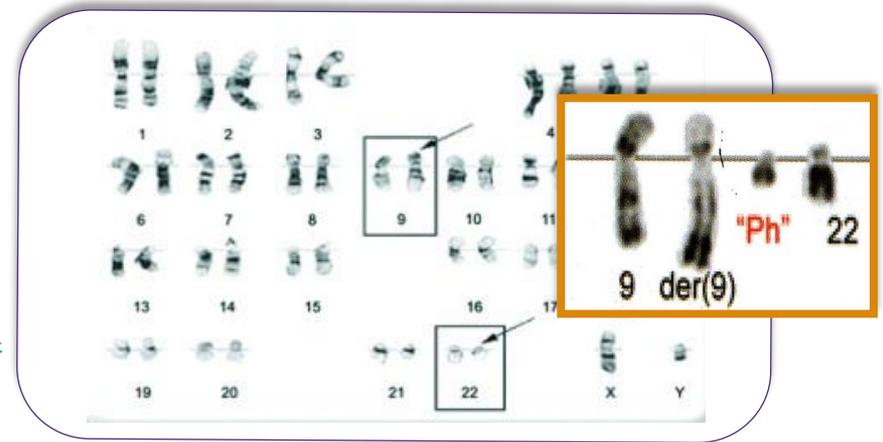
Les examens nécessaires au diagnostic



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



Caryotype (moelle)
montre le chromosome
Philadelphie



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



Un peu de technique de laboratoire



Prélèvement

Envoi des tubes
au laboratoire

Prise en charge
par le technicien
de laboratoire



(Sang)
Lyse des globules rouges

Culots cellulaires



Congélation -80°C

2H de travail
par prélèvement

2H30 de travail
en série de 8
extractions

Extraction
ARN



Congélation -80°C

ARN

Transcription
inverse

1H30 de travail
en série de 16
patients différents



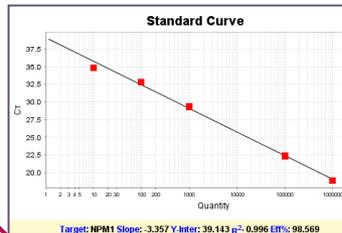
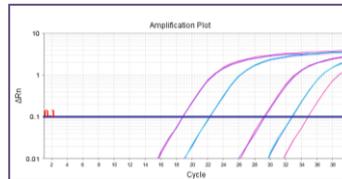
PCR
quantitative



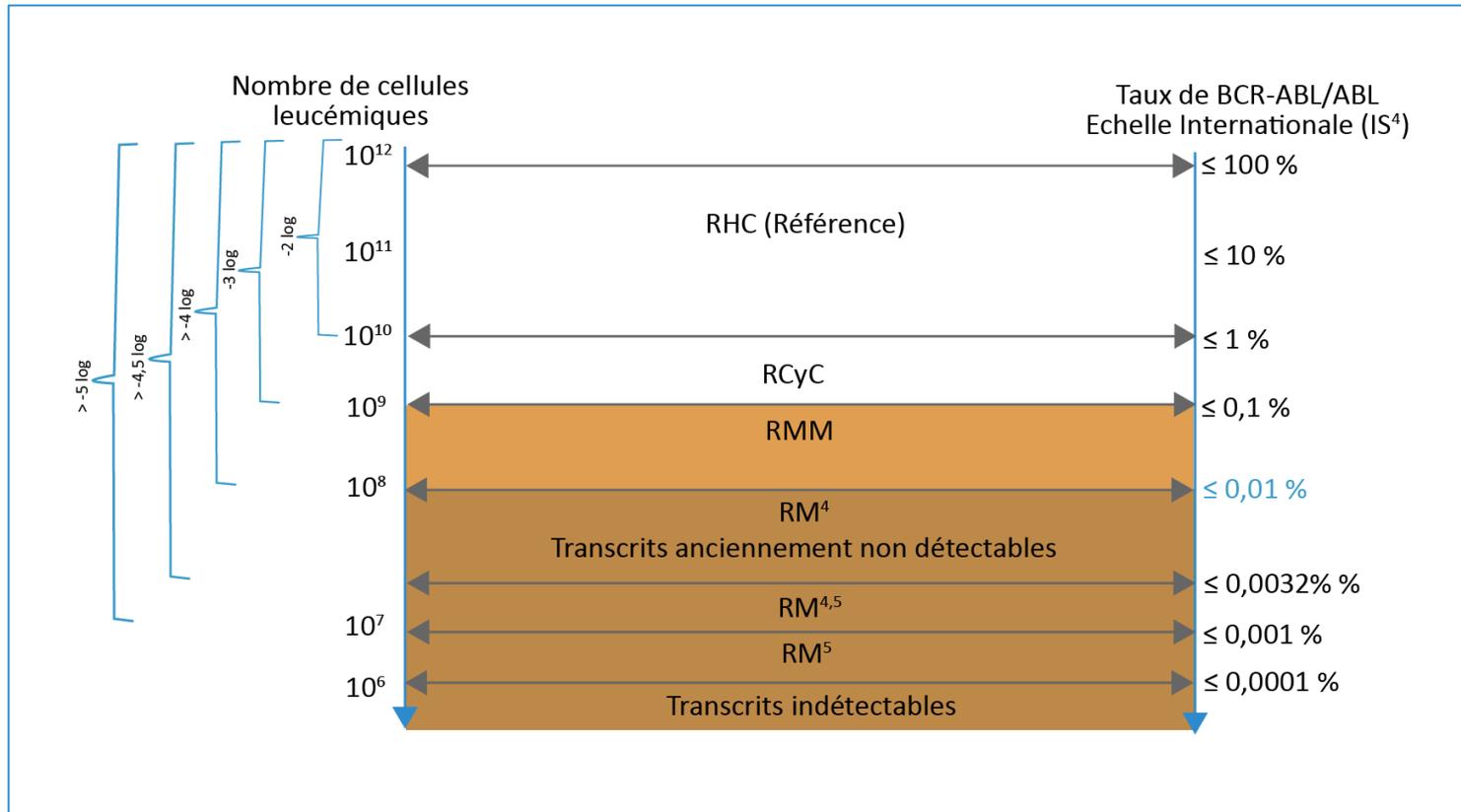
1H de travail
en série de 16 patients
différents
+ 2H de PCR

Analyse
et rendu des
résultats par le
biologiste (graphe
de suivi du patient)

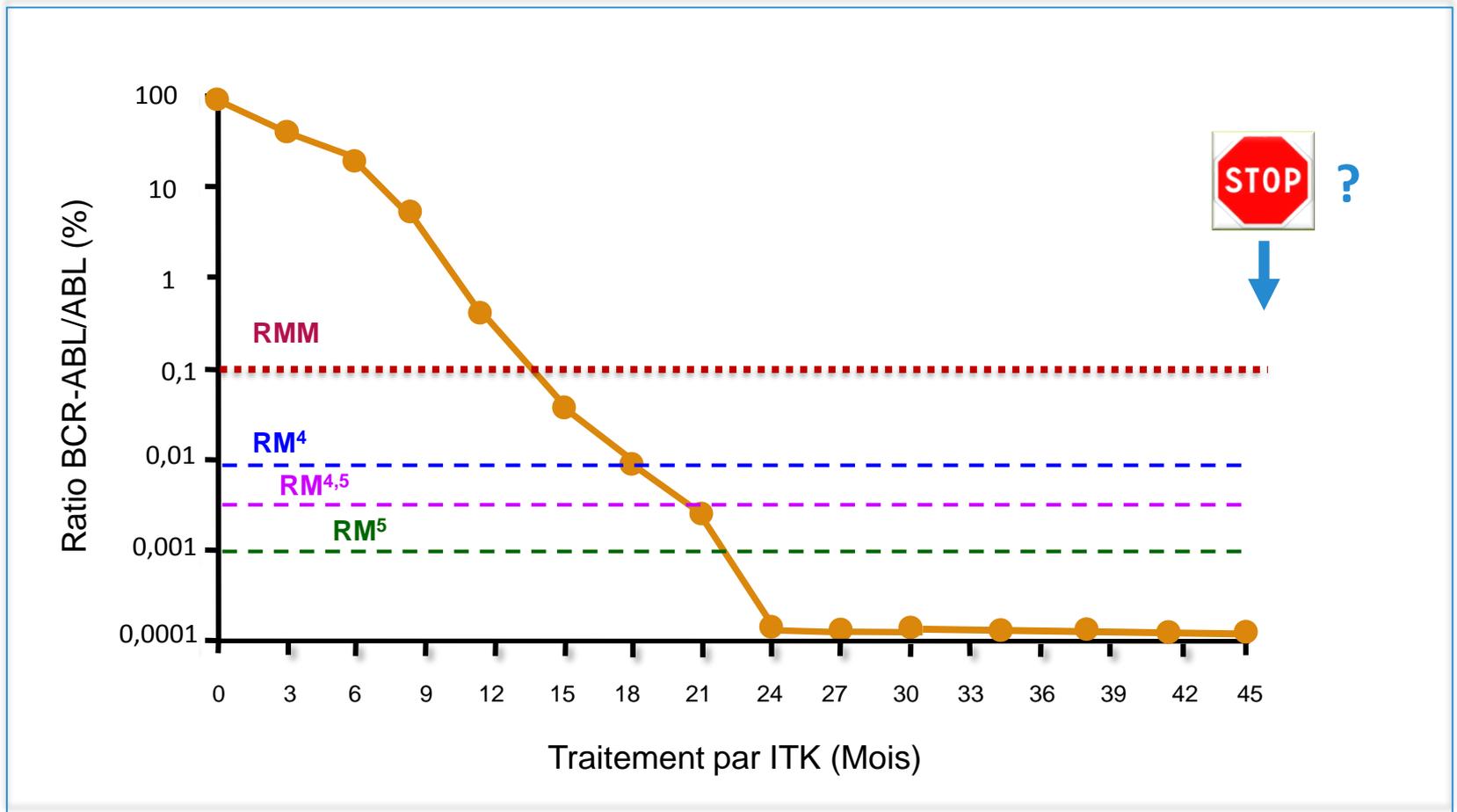
2H de travail
du biologiste et
du technicien
en série de 16
patients différents



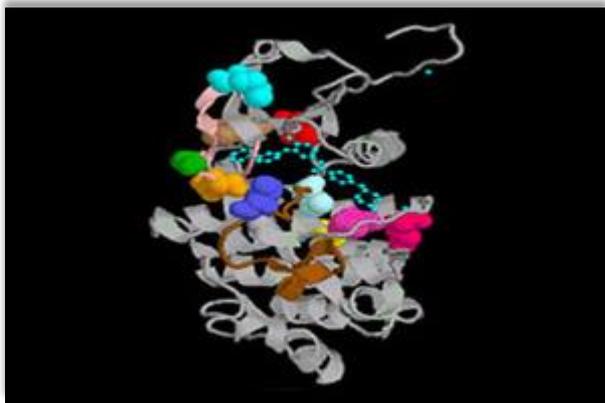
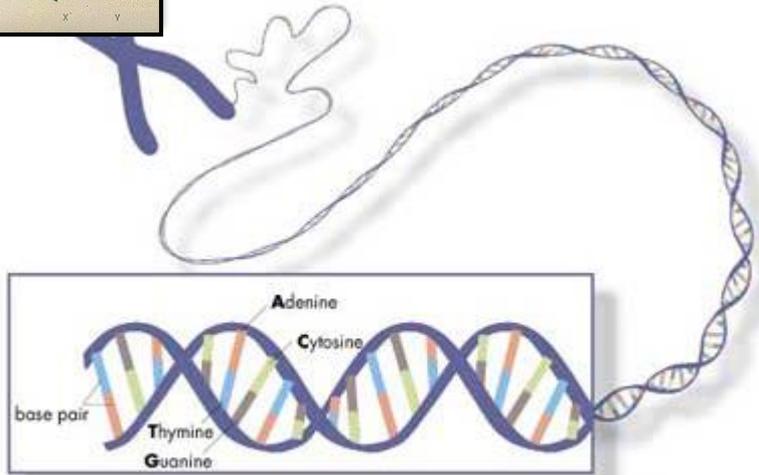
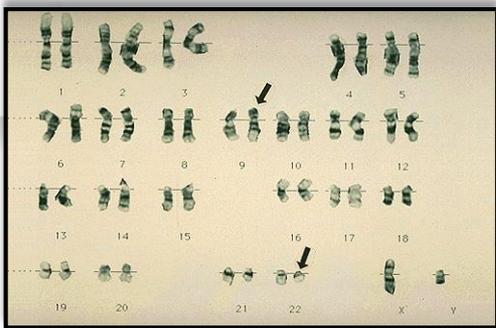
La réponse moléculaire idéale



La réponse moléculaire idéale



Thérapie ciblée



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



Les génériques et la LMC

Les génériques



- Un médicament générique
- A l'expiration du brevet (augmenté éventuellement de la durée de protection d'un certificat complémentaire de protection) protégeant un médicament original - appelé également **princeps** ou **spécialité de référence** - des génériques de ce médicament peuvent être développés par les entreprises pharmaceutiques





Les génériques



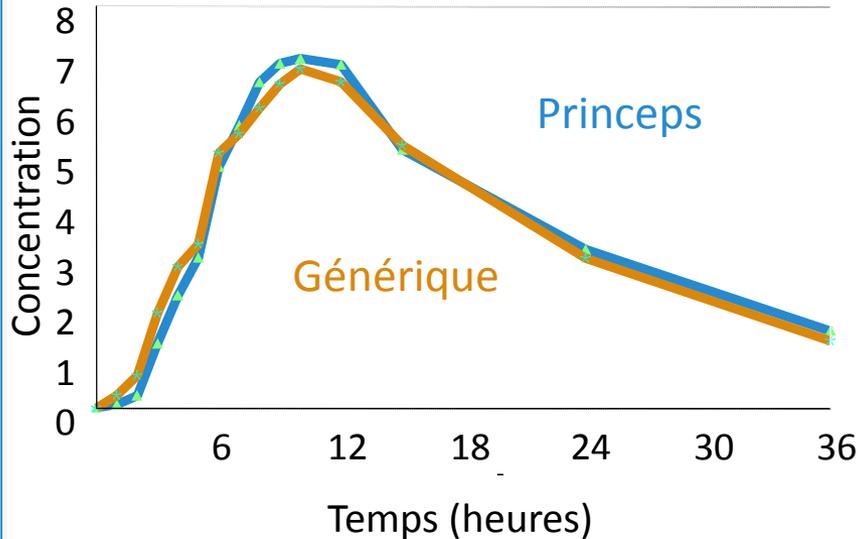
- **Même composition qualitative et quantitative, en principe, et même forme pharmaceutique** (comprimé, gélule, sirop...) que le médicament **princeps**
- L'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments génériques repose sur la **même méthode d'évaluation** que celle appliquée à l'ensemble 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**
- **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 jouant un rôle dans l'absorption du médicament, sa stabilité et son acceptabilité : couleur, goût, etc.)
 - Les essais de bioéquivalence, spécifiques aux médicaments génériques



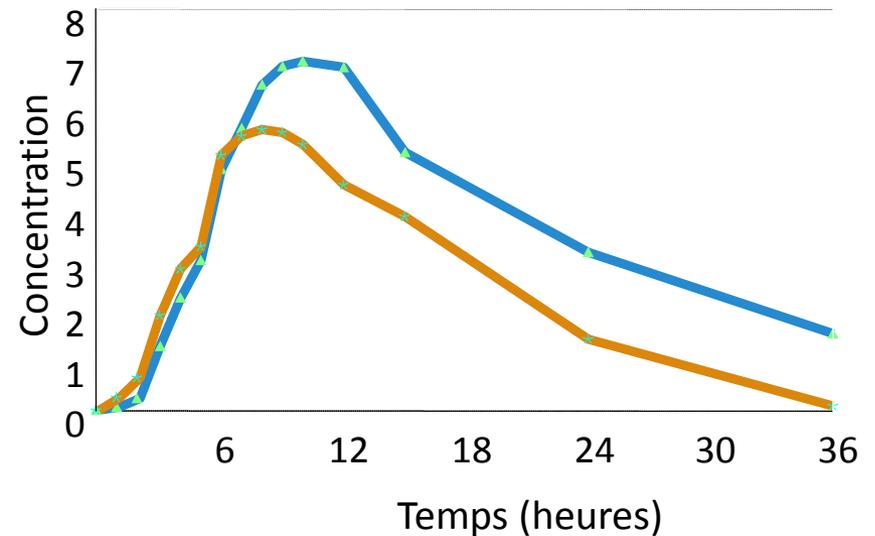
Les génériques



Bioéquivalent



Non équivalent



Le générique a une bioéquivalence quand il n'y a pas de différence significative d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination par rapport au produit princeps



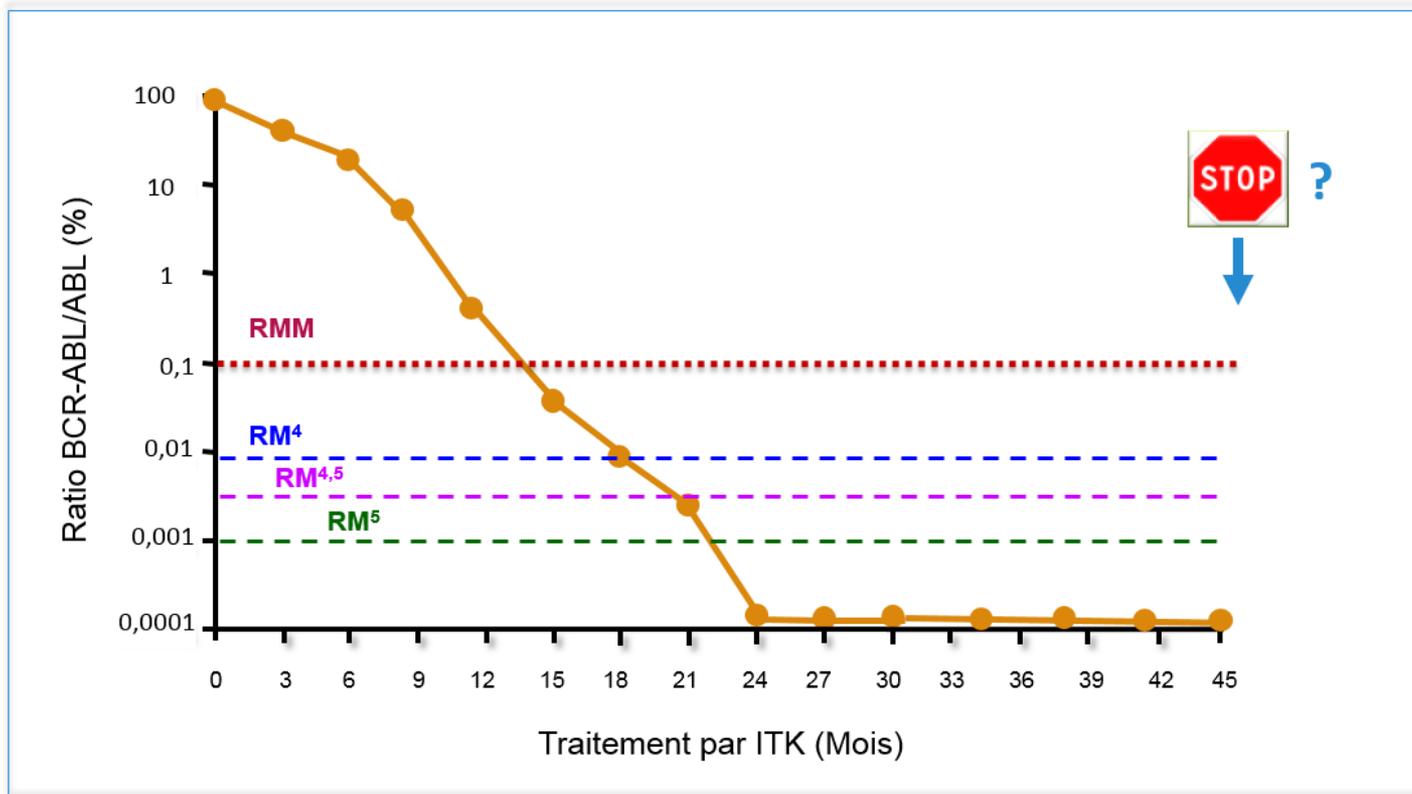
Les arrêts des ITK



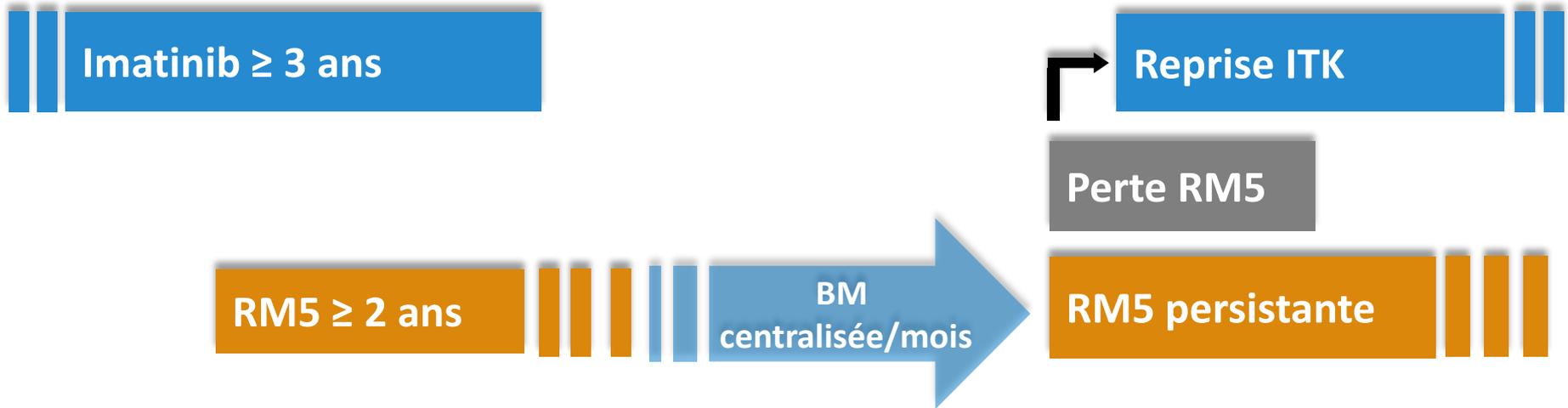
Conditions d'arrêt de traitement par ITK



- Compte tenu des progrès thérapeutiques, il est possible d'obtenir des réponses moléculaires et indétectables durables
- Une tentative d'arrêt peut être proposée à certains patients sous contrôle médical strict



Protocole STIM : LMC en phase chronique



Cet essai a été mis en place par le groupe Fi-LMC

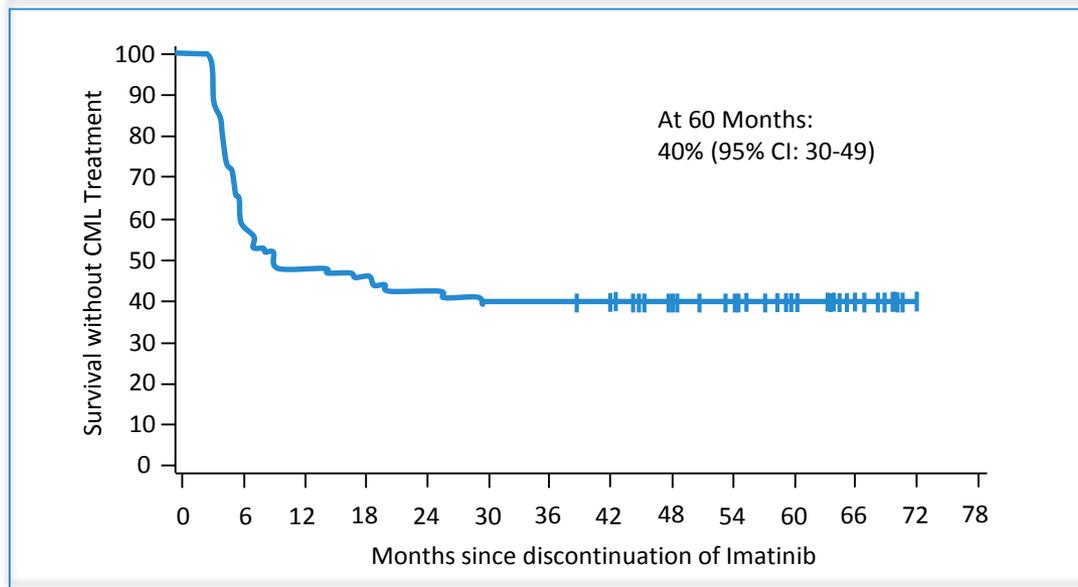


Essai d'arrêt d'Imatinib « STIM »



● Résultats

- 100 patients en réponse moléculaire complète ont accepté de tenter un arrêt d'Imatinib
- 40% des patients restent en RMC avec un recul de 60 mois
- La grande majorité des rechutes se produit dans les six premiers mois
- Les patients en rechute moléculaire ont été à nouveau sensibles à l'Imatinib



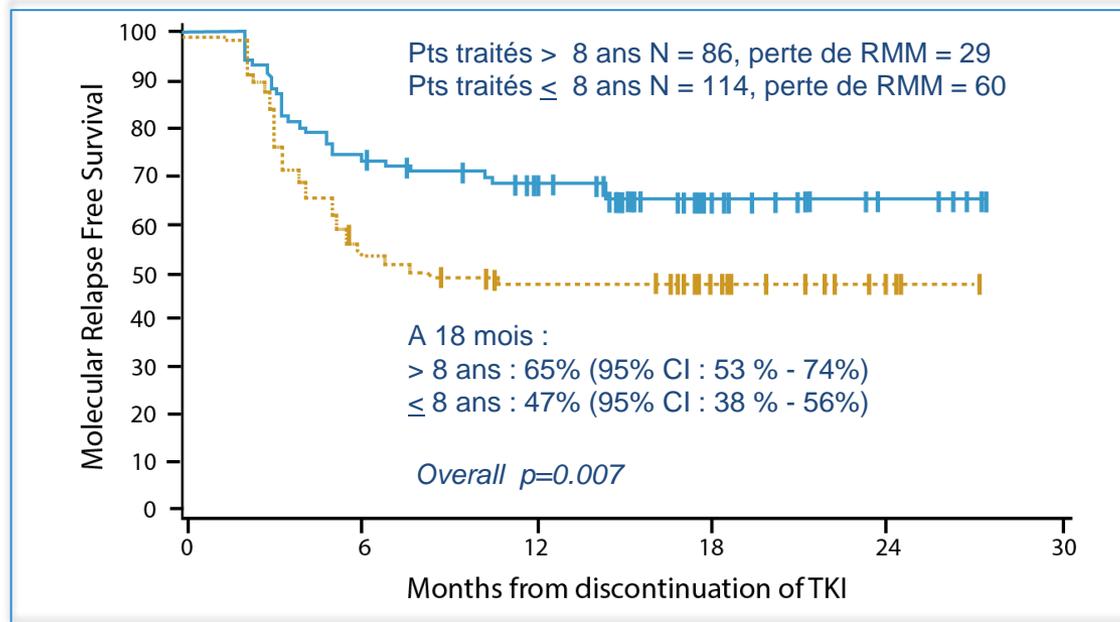


Arrêt de l'Imatinib



- Une étude française observationnelle A-STIM propose une tentative d'arrêt de traitement dans des conditions moins strictes
- D'autres essais d'arrêt ont été organisés en France, en Europe et dans le monde (STIM2, EUROSKI, essai Australien CML8)

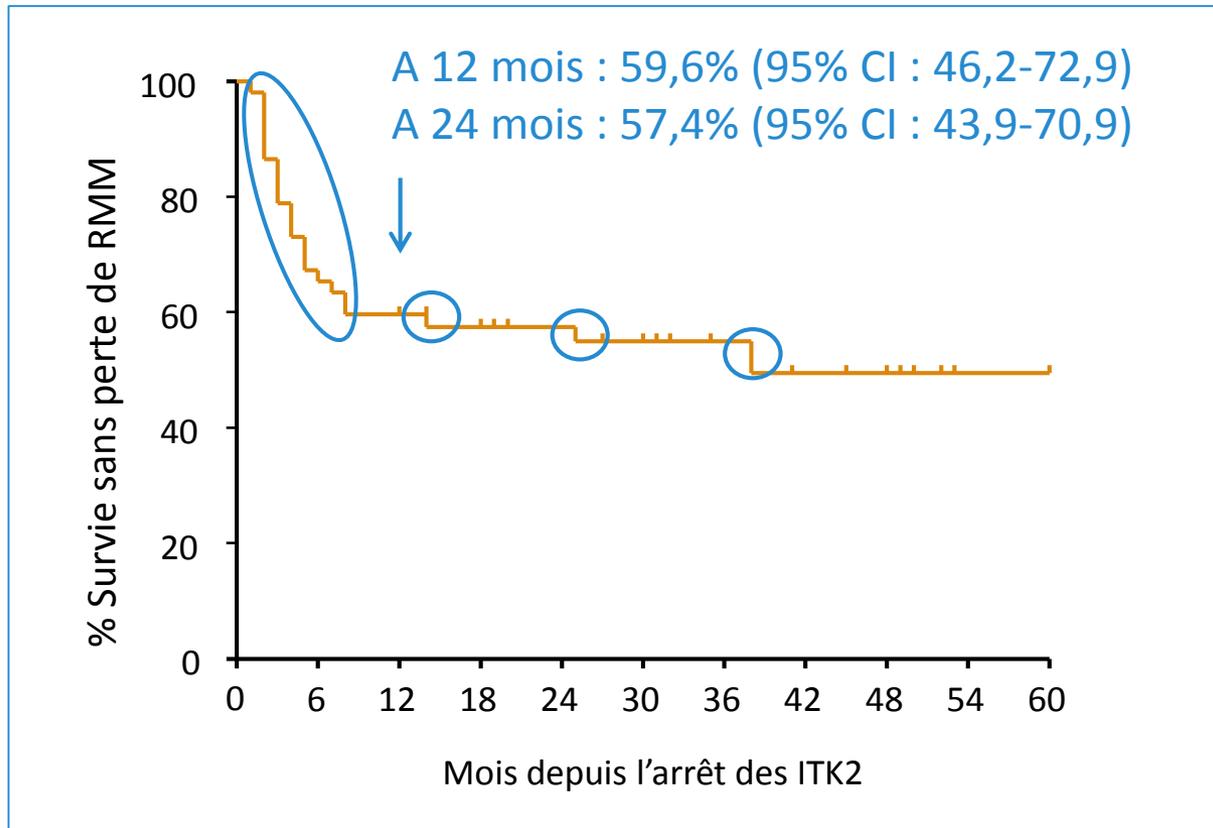
Euroski : vie sans réévolution moléculaire et durée de traitement



Arrêt des ITK2



- Essai STOP-ITK2





Les arrêts des ITK



- Ne peuvent pas être proposés chez tous les patients
- Nécessité d'une réponse moléculaire **profonde** et **durable**
- Doivent être proposés dans le cadre d'un protocole ou d'un registre
- Nécessitent un suivi très rapproché de la biologie moléculaire
- La reprise du traitement est nécessaire pour la moitié des patients
- Réduisent les effets indésirables au long cours gênants dans la vie quotidienne
- Réduisent le coût collectif de la maladie

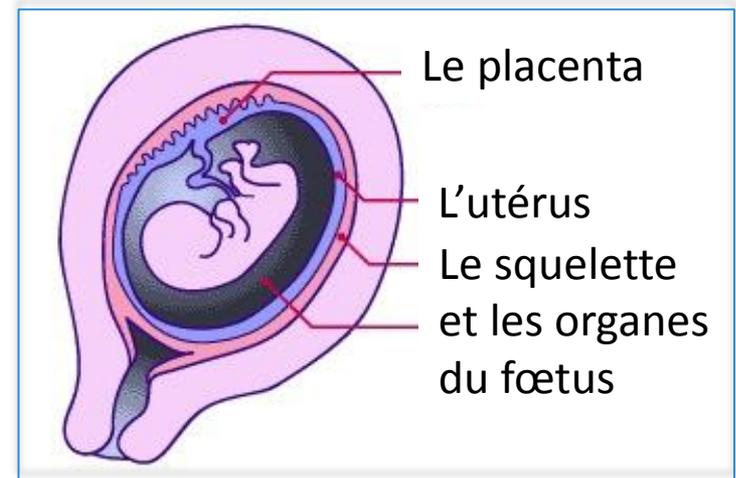


LMC, fertilité, procréation et désir de parentalité

Action des ITKs sur les cellules de la reproduction



- Les ITK agissent sur des kinases présentes dans
 - l'utérus
 - le placenta
 - le squelette et les organes du fœtus
- Chez l'animal femelle, les ITKs
 - traversent la barrière placentaire immature et peuvent perturber le développement sexuel
 - n'affectent pas la fertilité
 - entraînent des pertes ou des malformations fœtales





Action des ITKs sur les cellules de la reproduction



Chez les hommes

- Les ITKs agissent sur des kinases contribuant à
 - la maturation des spermatozoïdes (spermatogénèse)
 - la production de testostérone (cellules de Leydig)
- Chez l'animal mâle, les ITKs
 - ont peu d'impact sur la spermatogénèse
 - entraînent une insuffisance hormonale

Impact des traitements de la LMC sur la fertilité et la procréation masculine



- Des données rassurantes sur la fertilité
- Quelques cas d'oligospermie
- Des anomalies hormonales avec des taux de testostérone bas et de progestérone élevés
 - Avec, au plan clinique, le développement d'une gynécomastie
- Faut-il faire l'autoconservation de sperme ?
Réflexion d'un groupe d'experts français (aucun consensus)
 - Peut être proposée en fonction :
 - de l'âge du patient
 - du caractère agressif de la maladie
 - et du nombre de lignes de traitement

Impact des traitements de la LMC sur la fertilité et la procréation féminine



- Les ITKs n'entraînent pas d'infertilité féminine
 - Des grossesses sous ITKs ont été rapportées dans la littérature
- Dans le cadre légal de l'AMM, les ITKs sont formellement contre-indiqués pendant la grossesse
 - Effet tératogène avec des malformations des os du crâne, des encéphalocèles, des exencéphalies...
- Une contraception efficace est préconisée
- Pendant la grossesse, les ITKs ne doivent être utilisés qu'en cas de nécessité absolue après information du risque potentiel pour l'enfant



Avec une LMC traitée, une grossesse est-elle envisageable ?



... OUI mais

- Préconisations d'un groupe d'experts français
 - La grossesse doit être débutée après l'arrêt de l'ITK
 - En situation de maladie contrôlée et stable depuis au moins deux ans
 - Au mieux, en réponse moléculaire complète
 - Sinon, en réponse moléculaire majeure stable
 - Le suivi doit être rapproché avec un contrôle mensuel de la maladie (**transcrit Bcr-Abl**)
 - Une échographie précoce (12^e semaine) doit être réalisée
 - Un traitement par Interféron (standard) peut être débuté en cas de maladie non contrôlée durant la grossesse
 - En cas d'intolérance à l'Interféron, un relais peut être pris avec un ITK, au 2^e et 3^e trimestre



Accouchement et allaitement



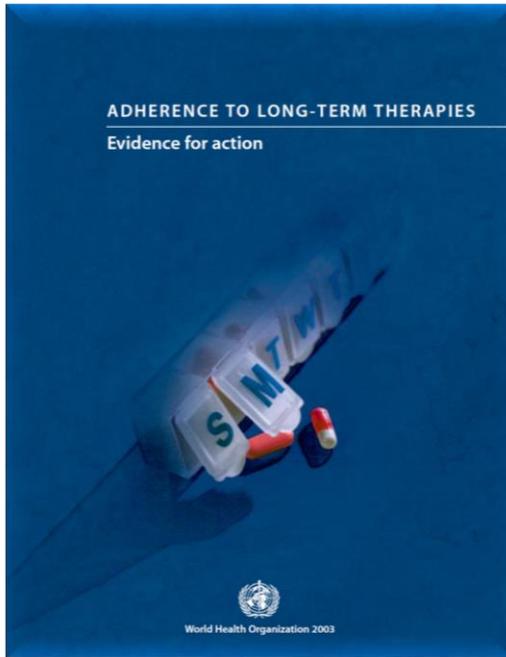
- L'accouchement est normal et l'anesthésie péridurale est possible
- L'allaitement n'est pas possible ni autorisé si le traitement par ITK a été repris après la naissance car le médicament passe abondamment dans le lait maternel
 - Mais l'arrêt thérapeutique peut être poursuivi si la LMC est contrôlée
 - L'IFN standard peut être poursuivi pendant l'allaitement
 - L'IFN sous forme pegylée contient de l'alcool benzylique et est contre-indiqué chez le nouveau-né et l'enfant de moins de 3 ans



L'observance



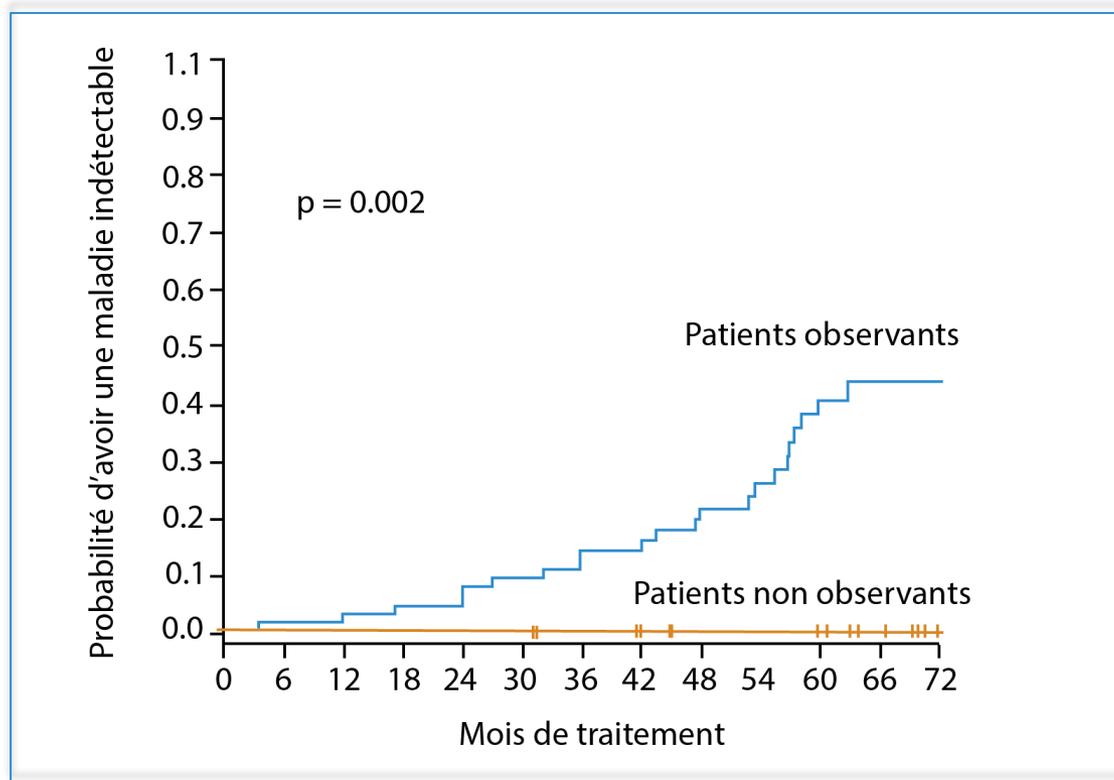
Qu'est-ce que l'observance ?



Prendre son traitement comme le recommandent les soignants (médecins, infirmières, pharmaciens...)

Concerne particulièrement toutes les maladies chroniques

Pourquoi est-ce important ?



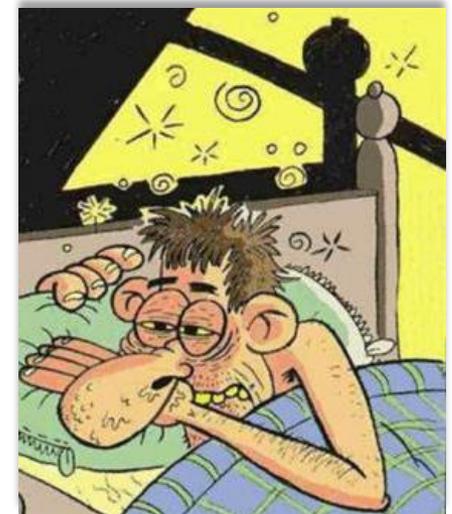
La mauvaise observance peut avoir un impact sur la réponse au traitement.
Les patients non-observants (oubli > 3/mois) n'ont aucune probabilité d'obtenir
une maladie indétectable



Les raisons de la non-observance



- Oubli involontaire
(grasse matinée, sortie, voyage, ...)
- Manquement volontaire
(éviter des effets indésirables, lassitude, révolte, incompréhension, désir de grossesse, ...)
- Trop de médicaments à prendre
- Honte de sa maladie et de son traitement, volonté de se cacher
- Etc.





Comment l'améliorer ?



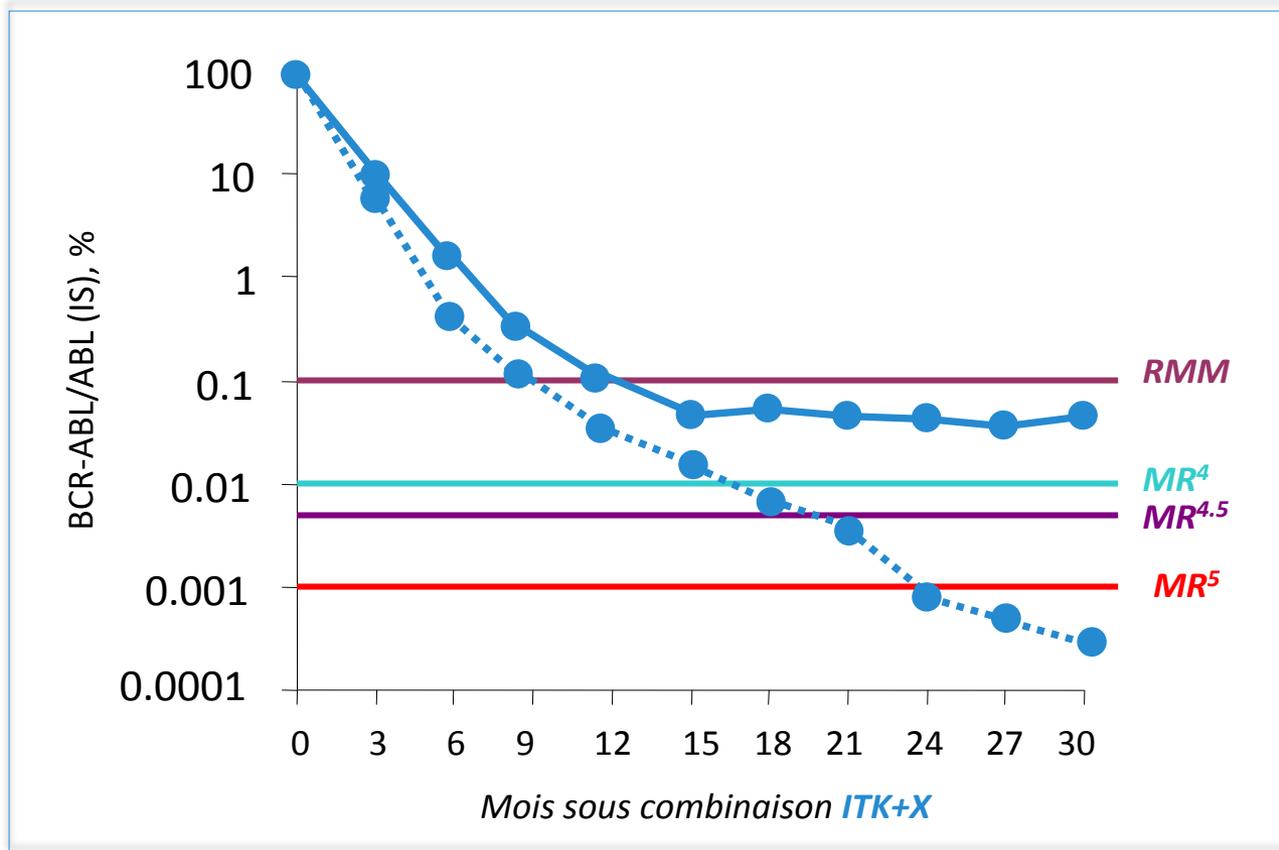
- Le soignant est là pour aider, non pour juger !
 - Pas de culpabilisation excessive
 - Importance de donner une bonne information aux patients (livret, associations de patients, ...)
 - Soignants (Programme d'éducation thérapeutique)
 - Pharmaciens
 - Entourage
 - Etc.
- ➔ Tous les moyens sont bons pour favoriser l'information et la communication...





Les innovations thérapeutiques

Thérapies combinées : rationnel

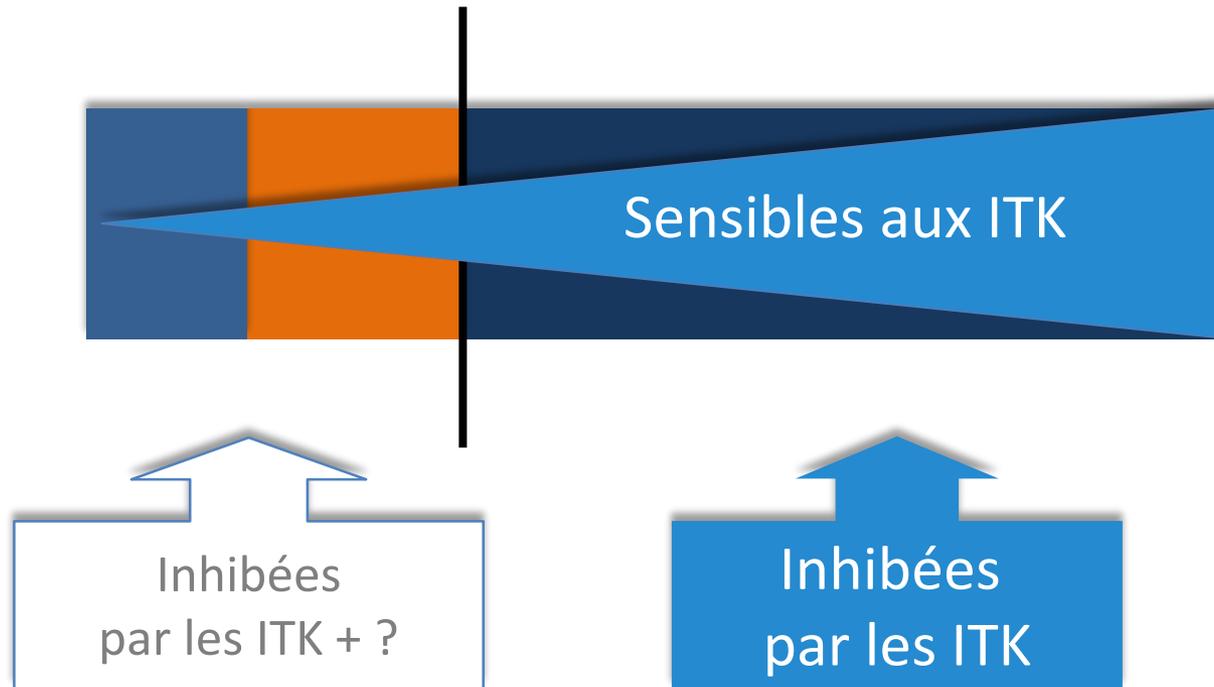


Thérapies combinées : rationnel

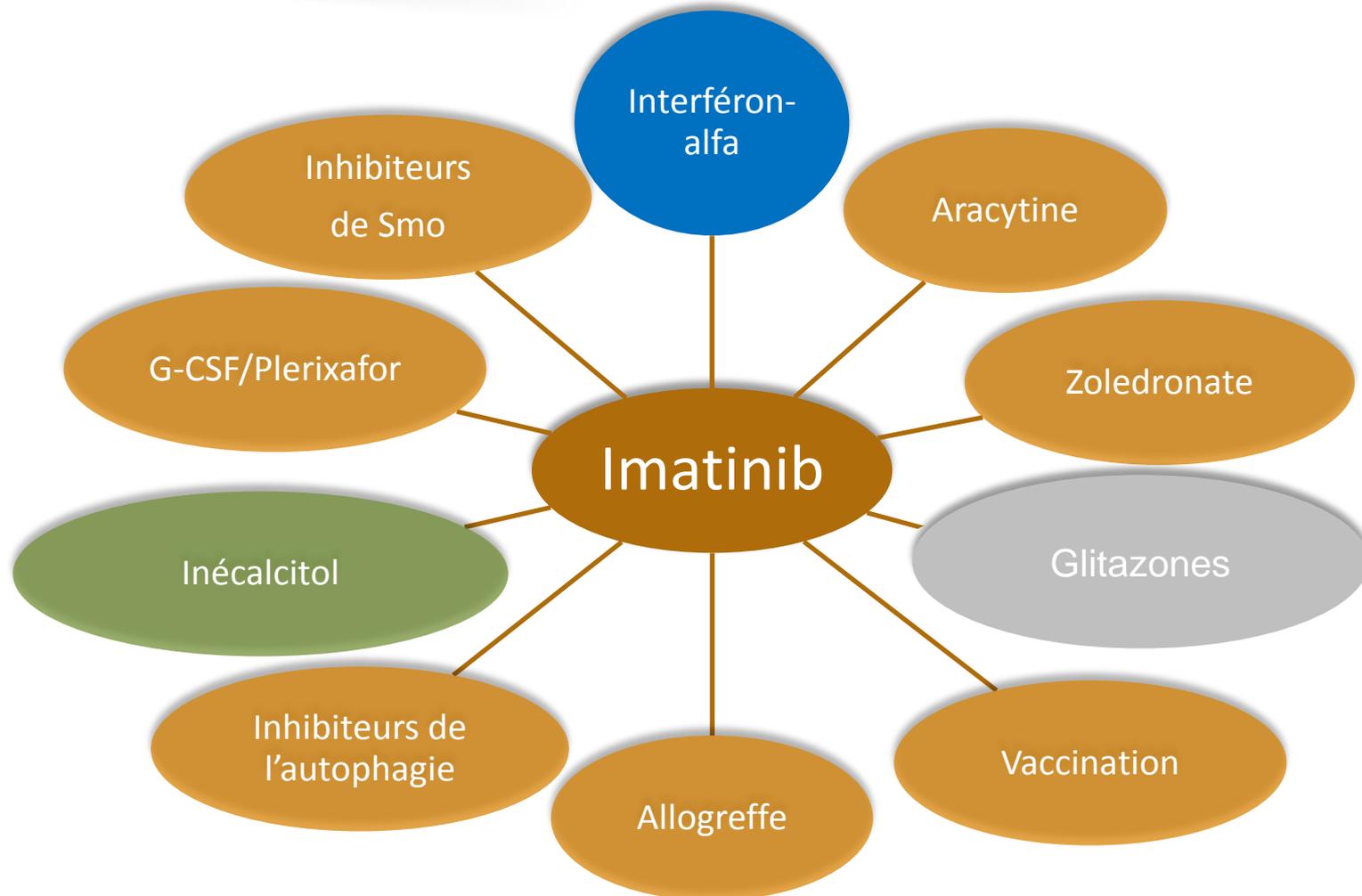


Cellules souches Ph1⁺
(Partiellement en G₀)

Populations Ph1⁺ sans
auto-renouvellement



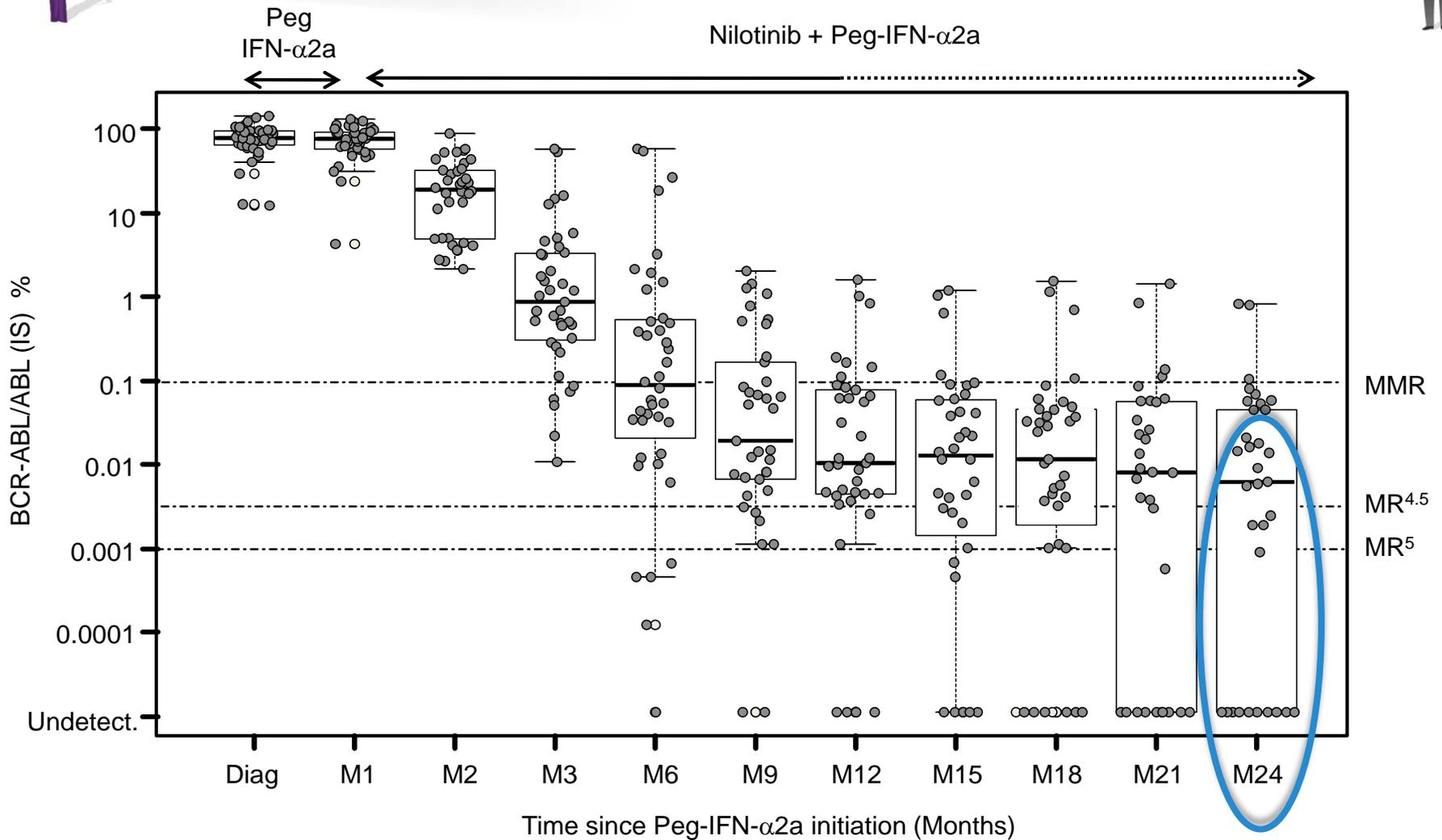
Thérapies combinées ITK et ...





Thérapies combinées Nilotinib et Interferon- α

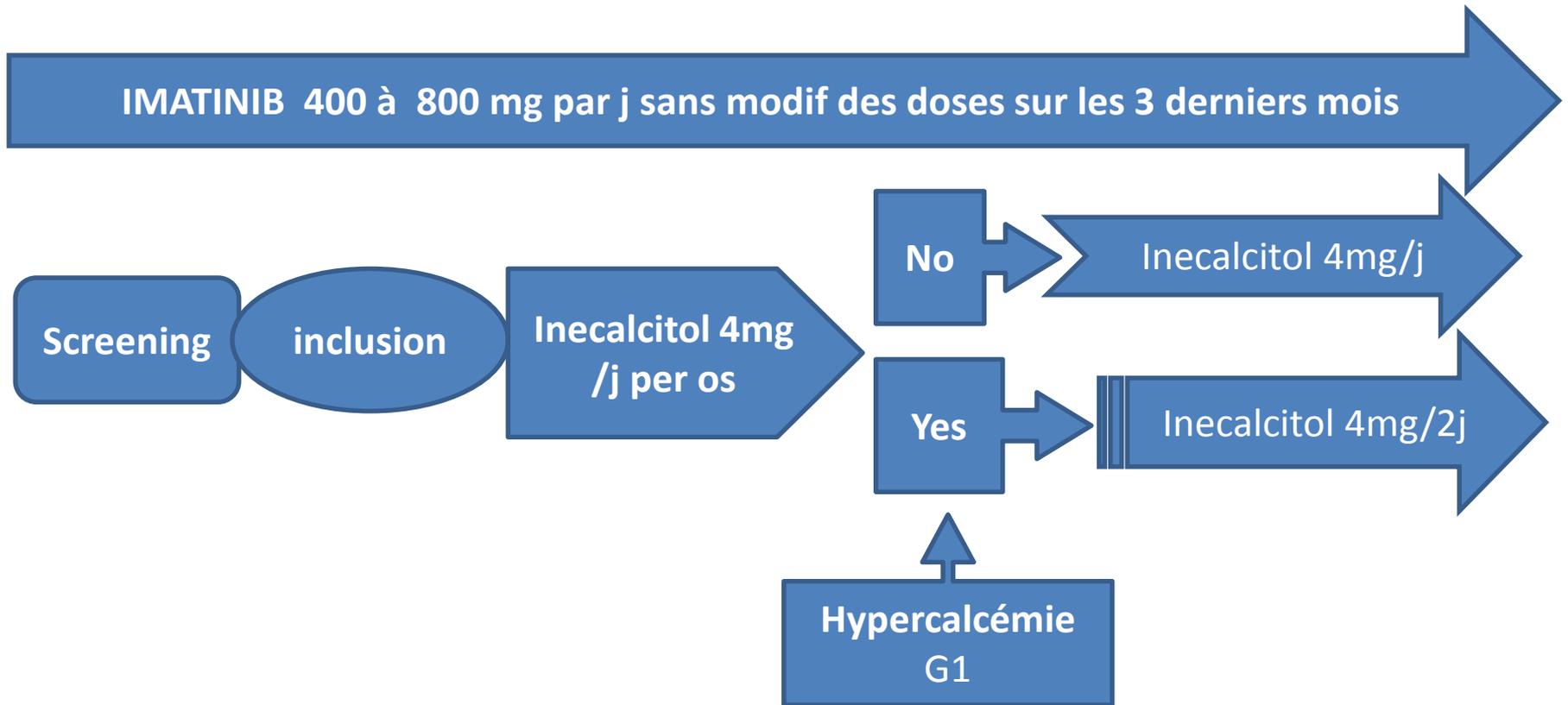
$$1 + 1 = 3$$





Thérapies combinées Imatinib et Inécalcitol

$$1 + 1 = 3$$

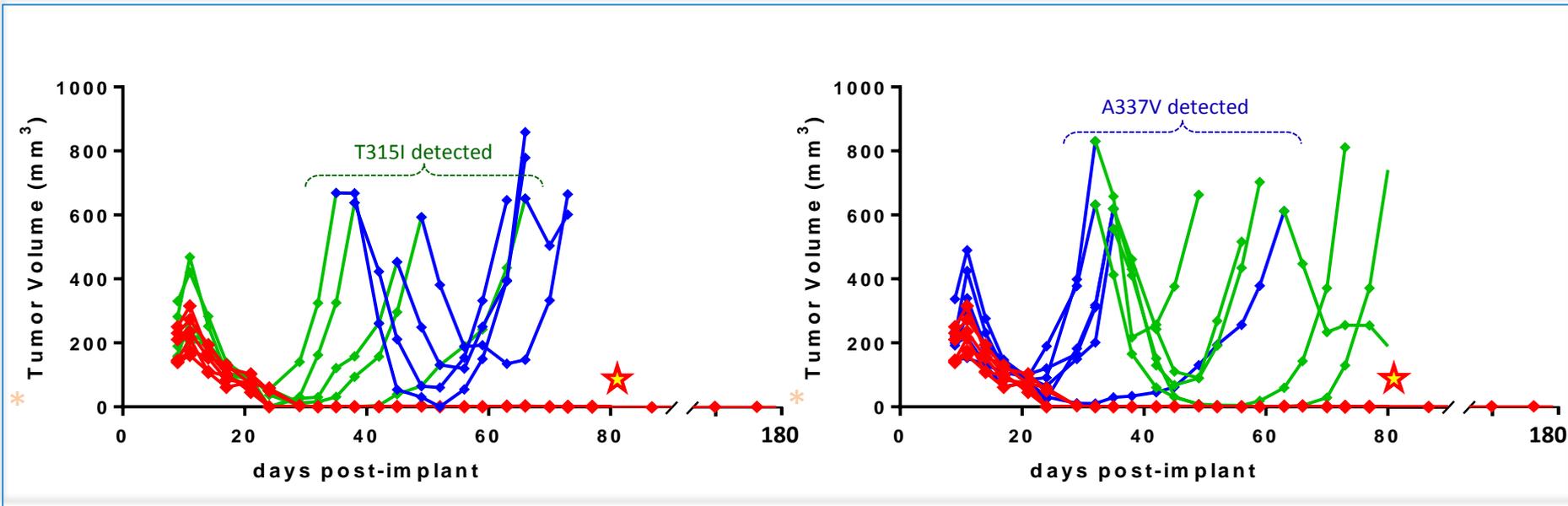




Nouvel agent : ABL 001



KCL-22 CML Xenograft



- ◆ Nilotinib (75mg/kg) BID
- ◆ ABL001 (30mg/kg) BID
- ◆ Nilotinib (75mg/kg) BID + ABL001 (30mg/kg) BID
- ★ Dosing stopped on day 77, all mice remain disease free >176 days

➔ Essai de phase I ouvert



Remerciements

Remerciements

(par ordre alphabétique)



Dr Shanti Amé (Strasbourg), Dr Valérie Coiteux (Lille), Dr Martine Escoffre-Barbe (Rennes) Dr Martine Gardembas (Angers), Dr Agnès Guerci (Nancy), Dr Laurence Legros (Nice), Me Barbara Mannevy (Lyon), Dr Franck Nicolini (Lyon)



Me Elodie Soubrange et Me Caroline Reitz, Vivactis Medical Education



Discussion

LMC

Leucémie
Myéloïde
Chronique



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

14 novembre
2015
13h30 - 17h00