

JOURNEE PATIENTS LMC

05 novembre 2011

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

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

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 Guilhot (CHU de Poitiers)

Nos actions sont **purement académiques** et totalement indépendantes de l'industrie pharmaceutique

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

fiolmc
FRANCE INTERGROUPE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

La Leucémie Myéloïde Chronique en 2011

Introduction

L'Imatinib en 2011

Alternatives à l'Imatinib

Traitements de première ligne en 2011

Perspectives d'avenir

Arrêter l'Imatinib ? STIM

Discussion

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 (Splénomégalie).

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

Possible baisse des globules rouges = Anémie

Qui est atteint d'une LMC ?

Incidence (: nombre de nouveaux cas/an)

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

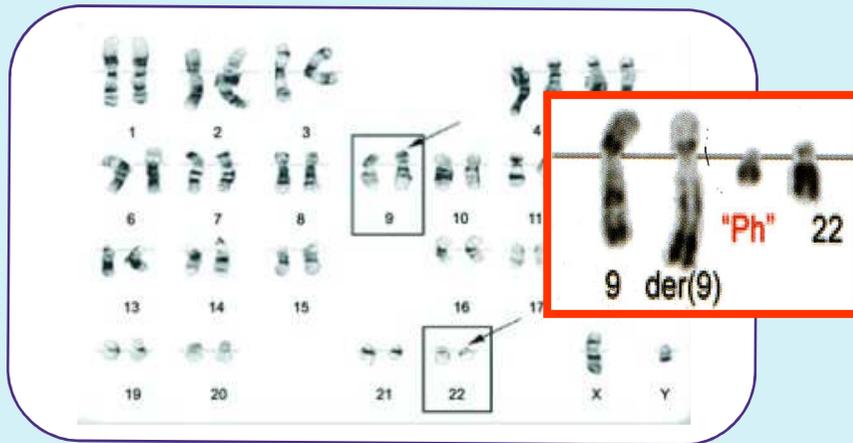
15% des leucémies chez l'adulte

Augmentation avec l'âge

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

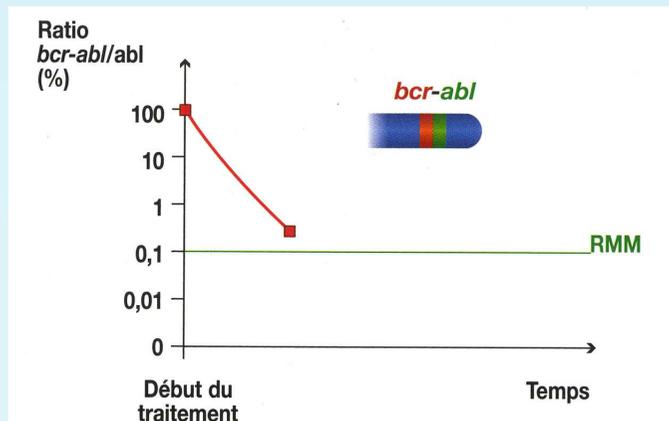
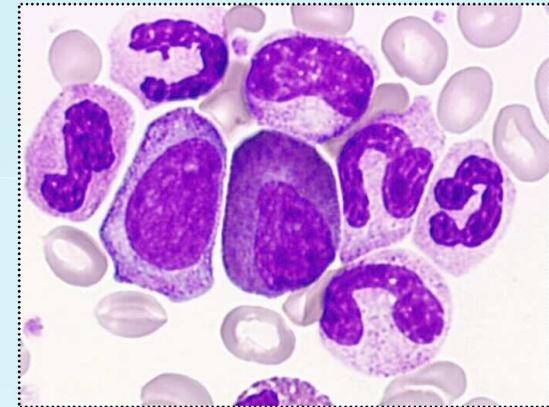
**Age médian au diagnostic : 59 ans (très rare
chez l'enfant)**

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

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

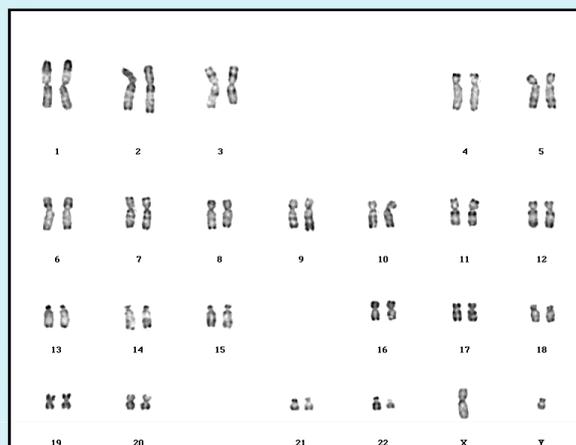
fiolmc
FRANCE INTERGROUPE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

Surveillance de la maladie traitée

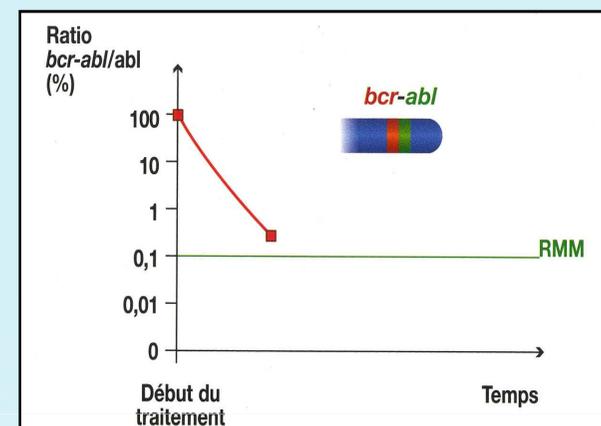
Numération



Caryotype



Biologie moléculaire



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



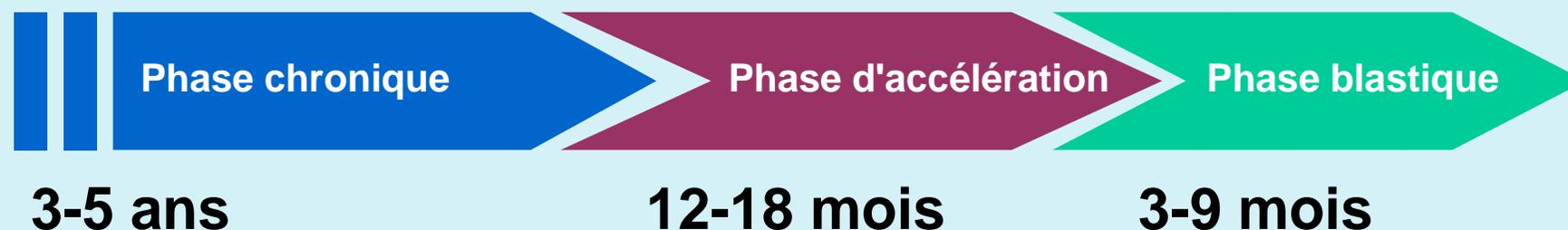
LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

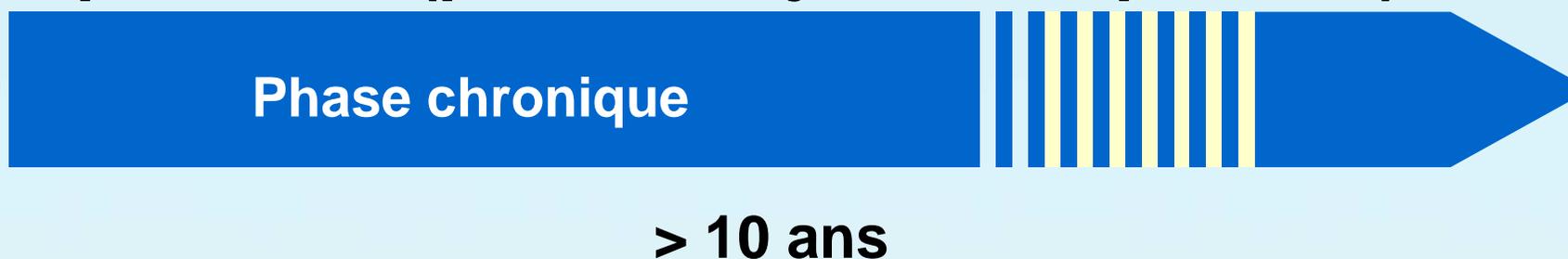
fiolmc
FRANCE INTERGROUPE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

LMC : objectifs du traitement

Avant 2000



Après 2000 (pour la majorité des patients)



D'après John Goldman, Imperial college of Medicine, Hammersmith hospital, Londres, Royaume Uni

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

fiolmc
FRANCE INTERGROUPE DE LA LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

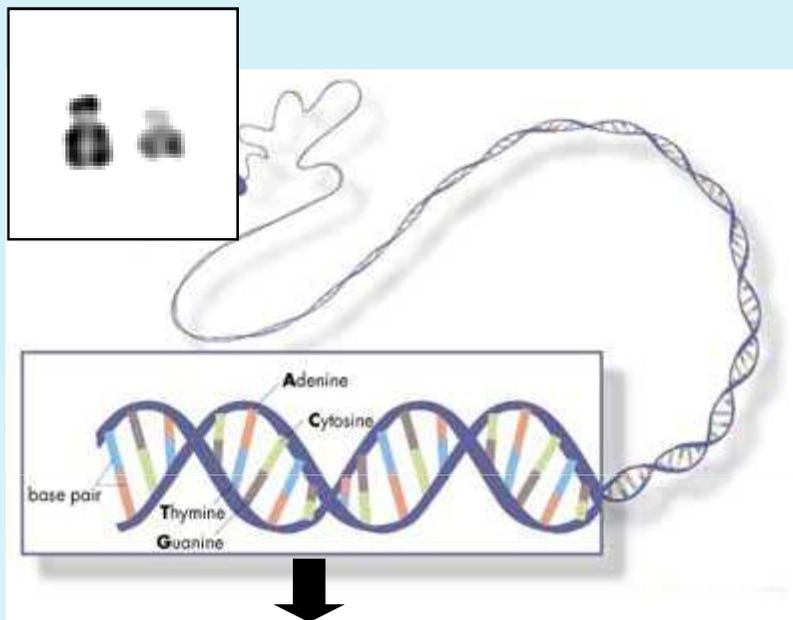
L'IMATINIB EN 2011

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

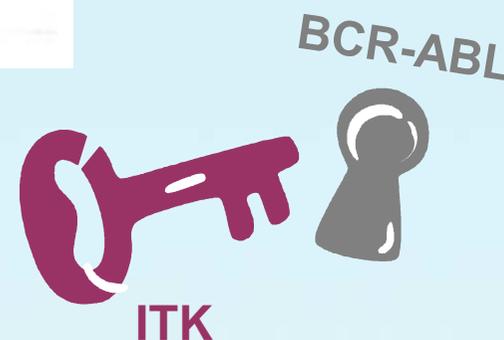
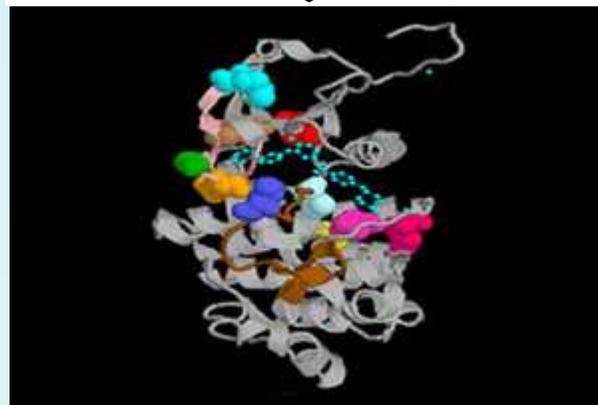
Thérapies ciblées

Chromosome
Philadelphie



- Imatinib
- Dasatinib
- Nilotinib
- Ponatinib

Protéine BCR-ABL
=
Tyrosine Kinase

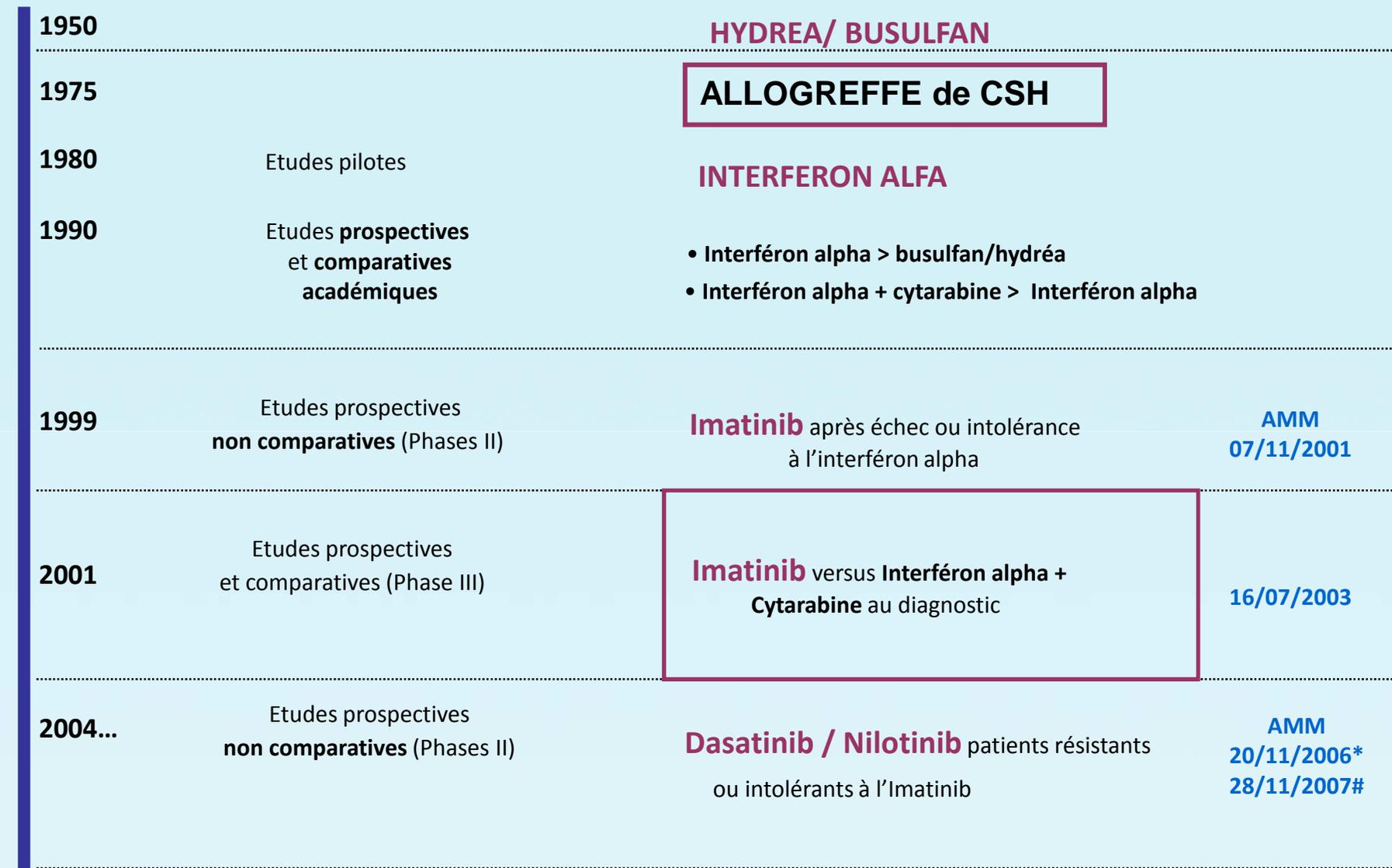


Imatinib: 1^{er} inhibiteur de tyrosine kinase

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

Essais thérapeutiques – LMC – Historique



LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

Réponses thérapeutiques à l'Imatinib

- Plus de 80% des patients obtiendront une **réponse cytogénétique complète** sous Imatinib (étude IRIS)
- Seulement, **un tiers des patients** devront l'arrêter soit pour **intolérance** (effets secondaires sévères ou récurrents), soit pour **efficacité insuffisante**
- En 2ème ligne, seront prescrits les inhibiteurs de tyrosine kinase de 2ème génération (**ITK2**)
- L'avènement de l'Imatinib puis des ITK2 a totalement modifié le **pronostic** des LMC: le taux de décès liés à la maladie est devenu très faible

Echecs à l'Imatinib

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

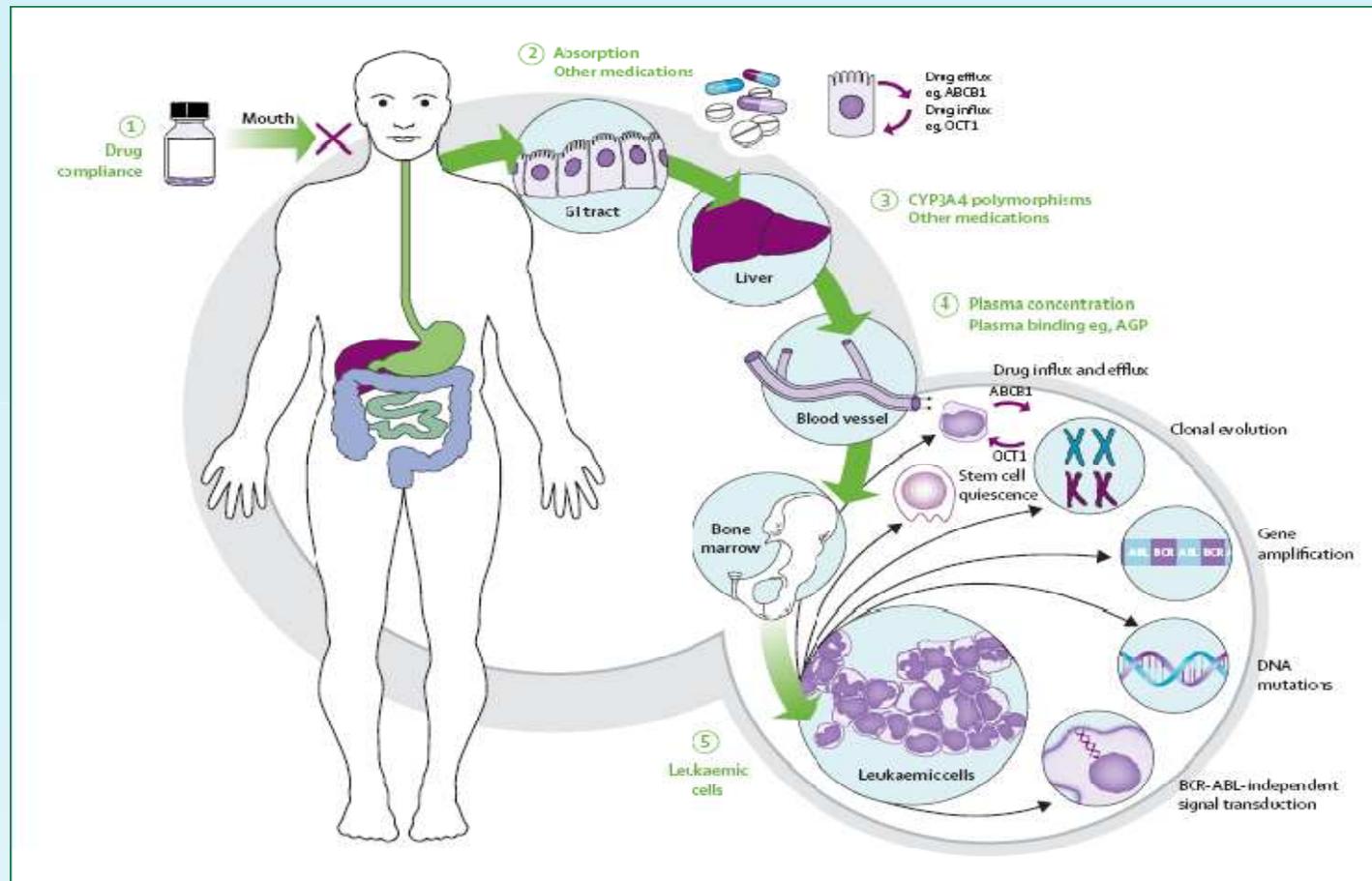


Figure 2: Mechanisms of imatinib resistance

ABCB1=ATP-binding competitor B1. OCT1=organic cation transporter 1. CYP3A4=cytochrome P450 isoenzyme 4A. AGP=alpha-1 acid glycoprotein.

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

ALTERNATIVES A L'IMATINIB

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE ET AUTRES MEDICAMENTS DANS LA LMC

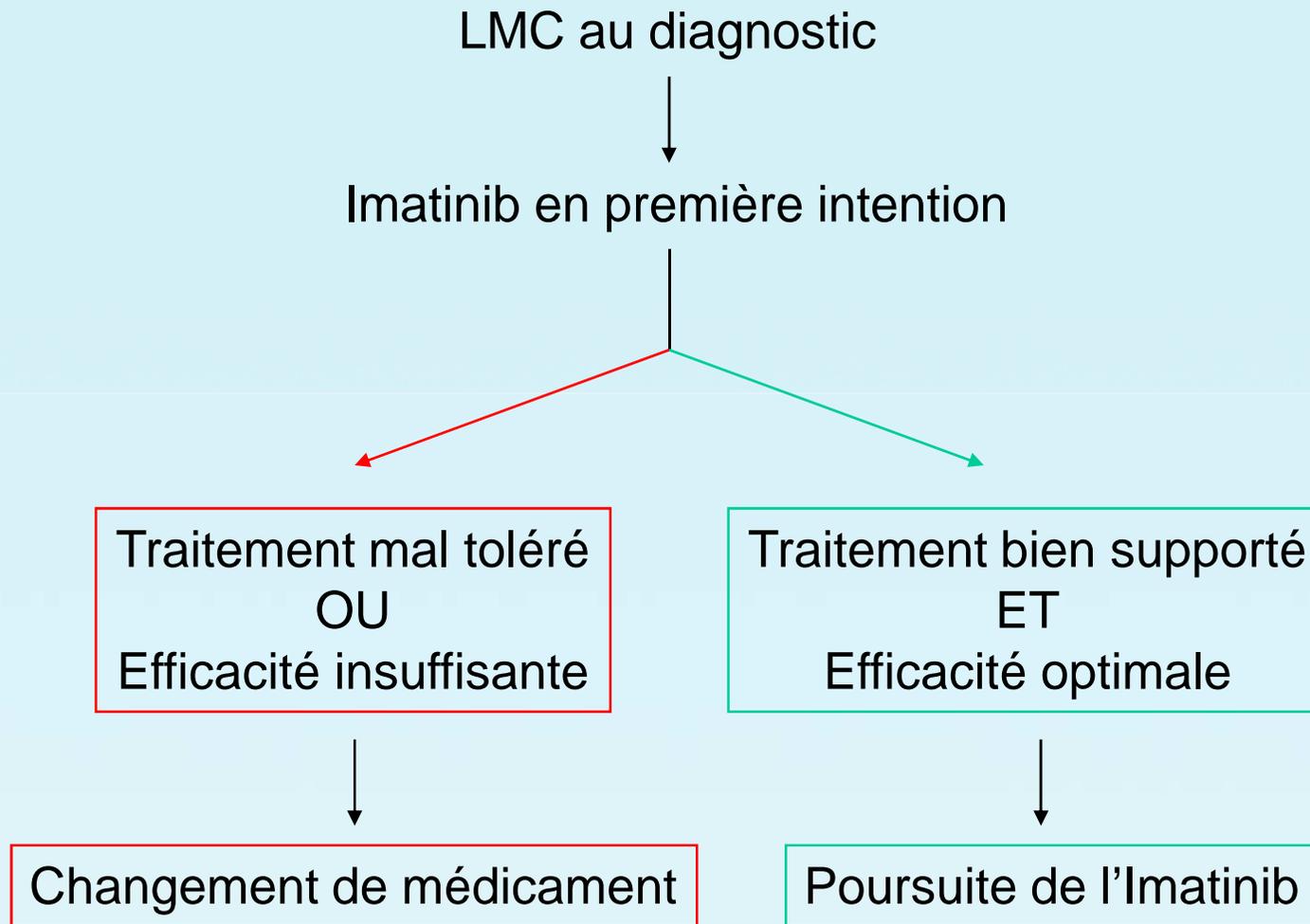
- Médicaments possédant une AMM* dans la LMC:
 - Imatinib: premier médicament de la famille des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL
 - Dasatinib: inhibiteur des kinases Src et BCR-ABL
 - Nilotinib: inhibiteur de BCR-ABL
 - Interféron
- Médicaments ne possédant pas d'AMM* dans la LMC:
 - Médicaments en cours d'évaluation
 - Omacétaxine
 - Ponatinib
 - Bosutinib

* AMM: autorisation de mise sur le marché

LE CADRE DE L'AMM DES ITK EN 2011

- Imatinib: LMC toute phase en première ligne ou après échec d'un traitement antérieur incluant l'interféron ou l'allogreffe
- Dasatinib:
 - LMC toute phase après échec d'un traitement antérieur incluant l'imatinib
 - LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée: AMM obtenue mais dossier en cours de réexamen par l'agence européenne à la demande de l'AFSSAPS
- Nilotinib:
 - LMC en phase chronique ou accélérée après échec d'un traitement antérieur incluant l'imatinib
 - LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée: AMM obtenue fin 2010 et avis favorable de la commission de transparence le 6 avril 2011

ALTERNATIVE A L'IMATINIB: CAS DE FIGURE



ECHEC OU INTOLERANCE: CHOIX THERAPEUTIQUES

Imatinib mal toléré
OU
Efficacité insuffisante



Changement de traitement



Dasatinib



Nilotinib



Autre (cas particuliers)

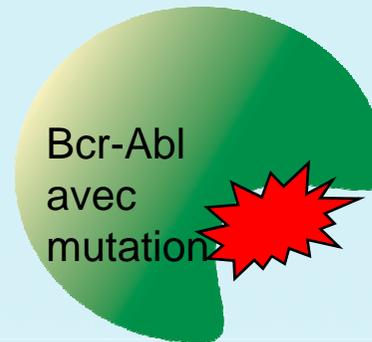
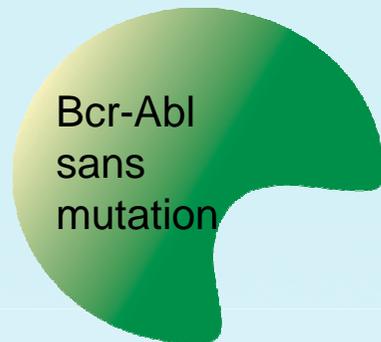


Critères de choix

- Probabilité de succès en termes d'efficacité
- Risque d'intolérance croisée si intolérance à l'Imatinib
- Antécédents médicaux et profil de sécurité du médicament

CAS PARTICULIERS

- Mutation T315I:
 - Cette mutation rend inefficaces l'imatinib, le dasatinib et le nilotinib



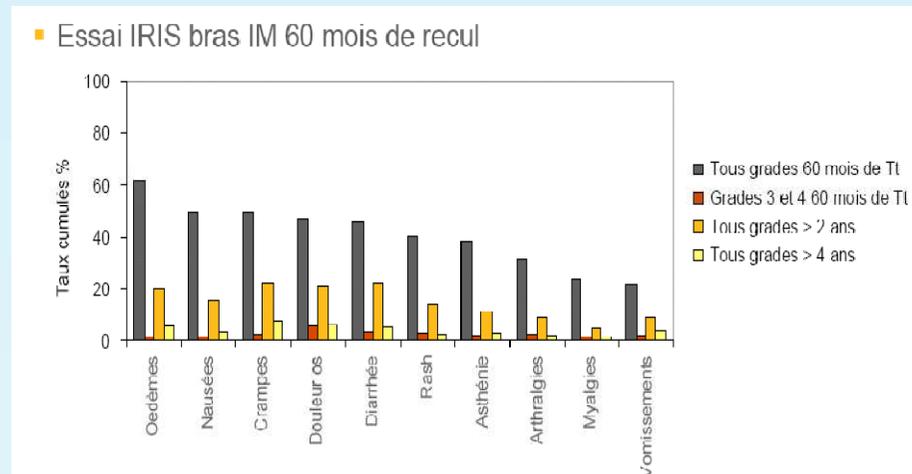
- Options possibles:
 - l'omacétaxine (essais cliniques fermés, ATU possible)
 - ponatinib (essais cliniques fermés, non encore disponible en ATU)
 - Allogreffe
- Transformation aigue: ITK (sauf T315I) + chimiothérapie puis allogreffe si possible

Traitements de 1ère ligne

Résultats thérapeutiques à long terme de l'Imatinib (Etude IRIS: 2001-)

- Au bout de 8 ans :

- majorité des patients toujours sous Imatinib dans le cadre de l'étude
- effets secondaires : diminuent en intensité et en fréquence avec le temps
- pas d'effet secondaire inattendu avec le temps
- progression de la maladie : 3 premières années de traitement



Est il possible de faire mieux que l'Imatinib ? (I)

▪ Les raisons:

- Obtenir une bonne observance
- Eviter les résistances
- Obtenir une réponse optimale
- Tenter d'obtenir une maladie indétectable?



**Importance des
essais thérapeutiques**

▪ Les moyens

- **Association de traitements agissant de manière différente sur la maladie :**
 - Association de l'Imatinib (ou d'un autre ITK) et de l'Interféron alpha
- **Utilisation d'autres traitements plus puissants de la même famille que l'Imatinib**
 - inhibiteurs de tyrosine kinase de 2ème génération (ITK2):
Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib
 - Traitements efficaces en situation de résistance ou d'intolérance à l'Imatinib

Est il possible de faire mieux que l'Imatinib ? (II)

- **Comparaison des ITK2 à l'Imatinib:**

- **Dans le cadre de plusieurs essais cliniques (depuis début 2007) :**

- **recul de 3 ans ++**

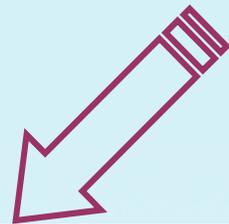
- **Efficacité plus importante et plus rapide que l'Imatinib**

- **d'où AMM en 2010 pour Nilotinib et Dasatinib comme traitement de 1ère ligne et en attente de commercialisation**

- **Effets secondaires propres à chaque ITK et différents de ceux de l'Imatinib importants à connaître et à surveiller**

Perspectives

2 objectifs



Éviter les
échappements au
traitement



Arrêter le
traitement

PEUT ON ARRÊTER L'IMATINIB ?

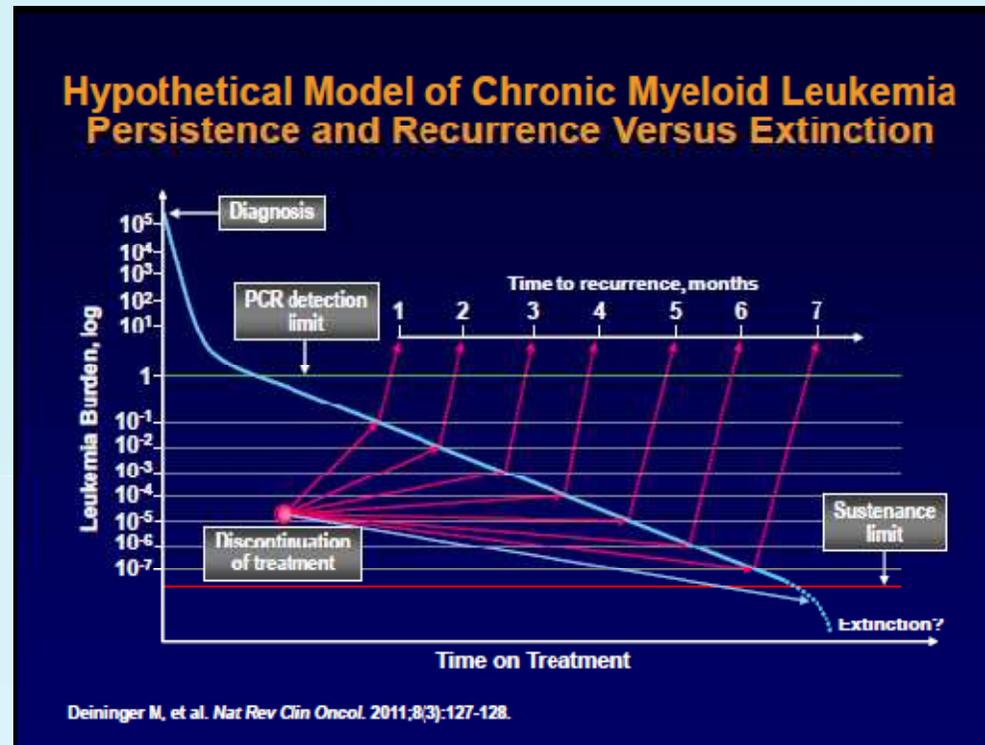
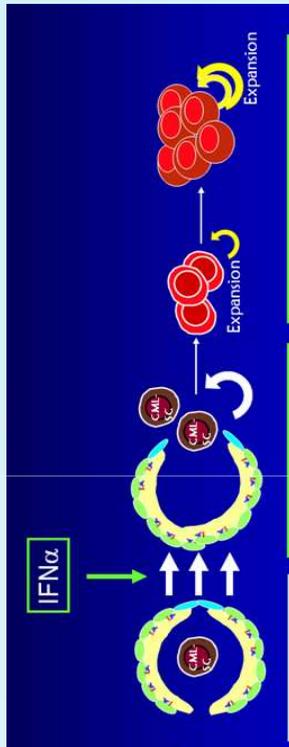
LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

Objectifs d'arrêt du traitement

- Supprimer les effets indésirables sans gravité vitale mais gênants dans la vie quotidienne
- Eviter d'éventuels effets indésirables à très long terme, encore mal connus car les ITK n'existent que depuis 10 ans
- Réduire le coût collectif de la maladie afin de permettre de nouvelles avancées onéreuses
- Un pas vers la guérison ???
 - du côté des cellules leucémiques : la véritable guérison est une absence totale de cellules leucémiques.
 - du côté du patient : on est guéri si on n'a plus aucun signe de maladie à distance de l'arrêt du traitement. Mais certains patients vont bien en continuant leur traitement.

La cellule souche leucémique est-elle tuée par l'Imatinib?



← Réponse moléculaire majeure

← Réponse moléculaire indétectable

Les cellules souches leucémiques sont peu sensibles à l'Imatinib

Il n'existe pas de techniques de routine permettant de savoir si les patients en « réponse moléculaire complète » ont encore des cellules souches leucémiques

➔ **Surveillance rapprochée à l'arrêt de l'Imatinib**

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

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

Peut on arrêter l'Imatinib ?

- En se basant sur l'expérience des arrêts d'interféron....
- Proposition d'arrêt de l'Imatinib sous **surveillance stricte** après bilan complet (moelle et sang)=> protocole STIM

Peut on arrêter l'Imatinib ?

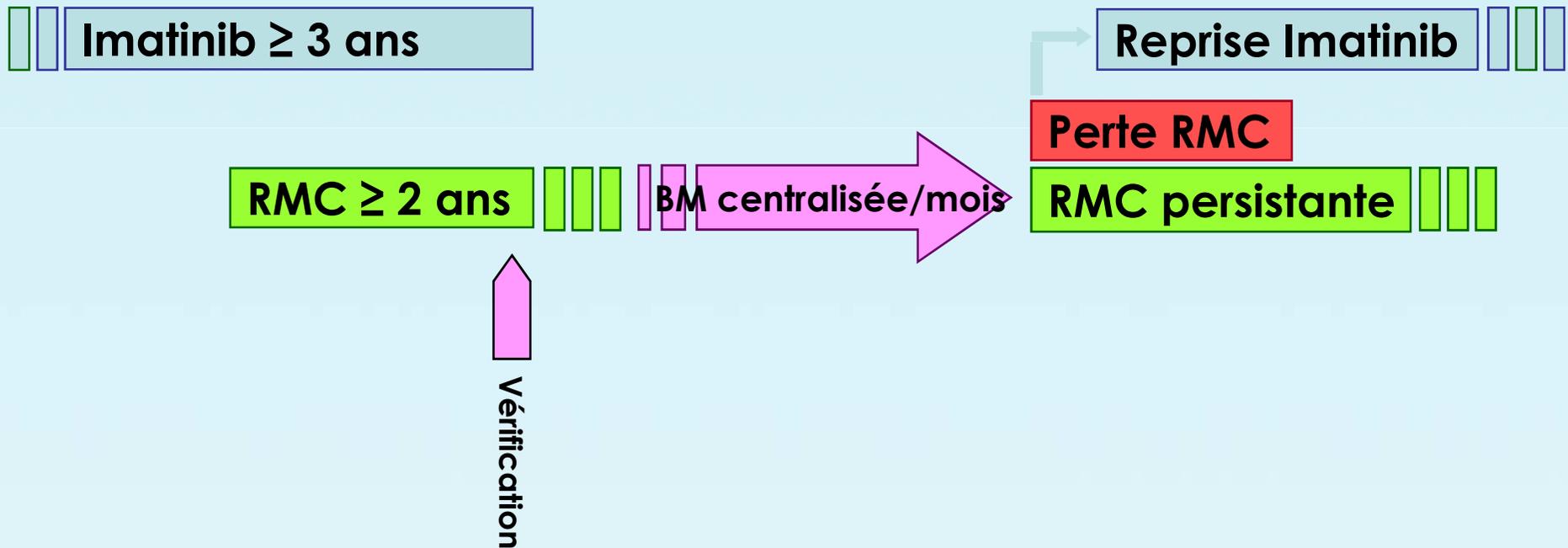
- Les premières données rapportées au niveau international montraient que la maladie rechutait systématiquement après arrêt de l'Imatinib

MAIS

- Les durées de traitement par Imatinib étaient courtes (environ 2 ans)
- Les réponses moléculaires complètes obtenues étaient récentes

Protocole STIM

LMC en phase chronique



Résultats

- 100 patients en réponse moléculaire complète ont accepté de tenter un arrêt d'Imatinib
 - Traités par Imatinib depuis environ 50 mois
 - En réponse moléculaire complète depuis environ 35 mois
- Evolution
 - Environ 40% des patients restent en RMC avec un recul d'environ 24 mois après l'arrêt de l'Imatinib...
 - La grande majorité des rechutes se produit dans les 6 premiers mois d'arrêt de l'Imatinib
 - Les patients en rechute moléculaire ont été à nouveau sensibles à l'Imatinib

Conclusion: être très prudent

- OUI l'arrêt du traitement est possible MAIS
 - Si et seulement si les critères d'arrêt sont bien présents: traitement reçu pendant une période suffisamment longue, réponse moléculaire très prolongée et obtenue de manière confirmée
- Sous certaines conditions (surveillance, protocole)
 - Après discussions et explications auprès de l'hématologue
 - Si possible toujours dans le cadre d'un essai thérapeutique où le suivi est maximal: STIM2 actuellement, EUROSki bientôt pour les arrêts d'ITK2

Conclusion

- Très bonne réponse ne veut pas dire guérison...il faut rester vigilant
- Il faut prendre son traitement correctement pour pouvoir mieux l'arrêter ensuite !
- Il faut gérer au mieux les effets indésirables au long cours
- Participer à des essais thérapeutiques

Informations diverses

- Adresse du site internet du groupe Fi LMC:

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



- Associations de patients:

- LMC France: <http://www.lmc-france.fr/>

- Vivre avec la LMC: <http://www.vivreavecllmc.org/>

- Un questionnaire de satisfaction vous a été remis, merci de bien vouloir le compléter et le remettre aux hôtessees en partant.