

# Perspectives de prise en charge de la LMC en 2016

*Françoise Huguet*



**Symposium Novartis**

**Alger, 27 mai 2016**

# *Liens d'intérêt (LMC)*

## *A titre personnel*

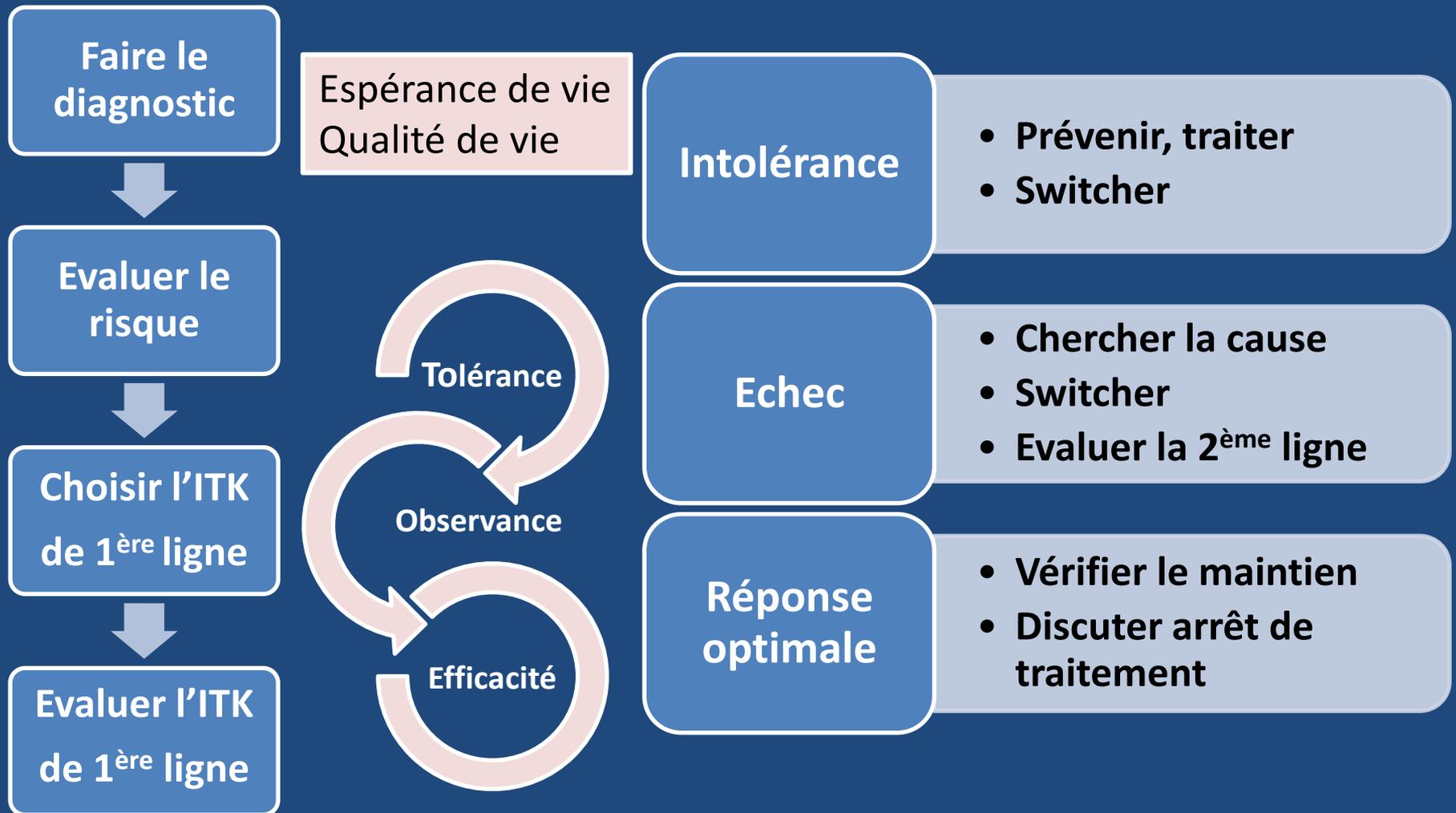
- *Boards : Ariad, BMS, Novartis, Pfizer*
- *Congrès, déplacements : Ariad, BMS, Novartis*

## *A titre associatif et institutionnel*

- *Recherche clinique*
  - *Honoraires : Ariad, BMS, Novartis, Pfizer*
  - *Subventions : Novartis*
- *Actions d'environnement (formation, soutien aux patients) : Ariad, BMS, Novartis, Pfizer*

*Le contenu et/ou les opinions exprimées lors de cette présentation, notamment celui ou celle(s) relatifs à la stratégie thérapeutique ont été réalisés en toute indépendance*

# Etapes de la prise en charge d'un patient LMC-PC



# Diagnostic et pronostic de la LMC-PC

	Caryotype	FISH	PCR*
Avantages	Détection ACA	Plus sensible Plus rapide	Très sensible
Inconvénients	Peu sensible Lent Moelle	Pas de détection ACA	Pas de détection ACA Reproductibilité ? Standardisation Taux extrêmes peu fiables

\* Reverse transcription puis hybridation ADN complémentaire)

Pourcentage de BCR-ABL/gène de référence (ABL+++). Taux exprimé par rapport au diagnostic

## 4 scores pronostiques

- Sokal : chimiothérapie conventionnelle
- Hasford (Euroscore) : IFN $\alpha$
- EUTOS : ITK
- LTES : ITK, décès lié à la LMC *Pfirschmann, Leukemia 2016*

# ITK 1<sup>ère</sup> ligne

## *Eviter la progression reste un objectif prioritaire*

- **Le risque de progression n'est pas nul**
  - Registre EUTOS (2290 pts) : 4% de décès liés à la LMC à 8 ans *Pfirschmann, ASH 2014*
  - Essais cliniques (CML-IV, SPIRIT, ENEST-nd, DASISION ) : 2 à 7% à 5 ans
- **La mortalité lors de la LMC est en partie liée à la progression**
  - GIMEMA (559 pts) : 43% des décès *Castagnetti, EHA 2014*
  - IN-Study / EUTOS (2290 pts) : 44% des 208 décès *Pfirschmann, ASH 2014*
- **Après progression, l'espérance de vie est brève**
  - CML IV : survie médiane 9 mois *Saussele, EHA 2014*
    - 25% vivants à 7 ans

# ITK 1<sup>ère</sup> ligne

## *Comment éviter la progression ?*

- Evaluer le risque initial de progression
- Choisir l'ITK de première ligne le plus approprié
- Optimiser l'administration de l'ITK de première ligne
- Tenir compte de la réponse au traitement
- Switcher rapidement en cas d'échec
- Switcher vers l'ITK le plus approprié

# ITK 1<sup>ère</sup> ligne

## *Qu'attend-on d'IM 400 mg/j en 2016 ?*

- Des résultats très positifs...
  - Taux de réponse élevés
  - Survie des répondeurs analogue à celle de la population générale
- Mais des limites....
  - Pronostic moins bon chez les patients de haut risque
  - Nombreux évènements
  - Arrêt d'IM pour résistance ou intolérance fréquent
  - Altération de la qualité de vie
  - Traitement souvent définitif, poids pour le patient et la société

# ITK 1<sup>ère</sup> ligne

## Qu'attend-on d'IM 400 mg/j en 2016 ?

- Réponse

- RCC 79% à M12, 88% à 6 ans
- RMM 66% à 1 an, 85% à 6 ans
- RMP 25% à 2 ans, 61% à 6 ans

*Castagnetti, Leukemia 2015*

- Devenir : espérance de vie des patients répondeurs analogue à celle de la population générale

- IRIS : OS à 6 ans 88% (si décès de LMC : 95%) *Hochhaus, Leukemia 2009*
- 5 essais EU (2067 pts) : OS à 8 ans 89% *Pfirschmann, ASH 2013*
- 3 essais GIMEMA (559 pts) : OS à 6 ans 89% *Castagnetti, Blood 2013*
- CML IV (1501 pts) : OS à 10 ans 84% *Hehlmann, ASH 2013*

- IR = LR > HR Sokal

- EFS < PFS et OS : à 6 ans

- Tous : PFS 87% et OS 89%  
mais EFS 58%
- HR : PFS 82% et OS 83%  
mais EFS 44%

*Castagnetti, Leukemia 2015*

- Arrêt d'IM pour R/I : 20 à 50% des patients

*Druker, N Engl J Med 2006 ; Klamova, Cancer medicine 2013 ; De Lavallade, J Clin Oncol 2008; Hughes, EHA 2014 ; Cortes, ASH 2014 ; Pavlik, Am J Hematol 2013 ; Tiribeli, Leuk Research 2013*

- EI chroniques (fatigue+++)  
altérant

- l'observance, corrélée au pronostic
- la qualité de vie

*Efficace, Blood 2011, Leukemia 2013*

# ITK 1<sup>ère</sup> ligne

## IM forte dose ?

- **Etude randomisée**

*Cortes, JCO 2009*

	IM 400	IM 800
Traitement poursuivi	84%	80%
Dose-intensité	388 mg/j	662 mg/j
RCyC à M12	66%	70%
MM à M12	40%	46%
EI grade 3/4	33%	63%
PFS à M18	95%	97%
OS à M18	99%	98%

- **Etude TOPS** *Baccarani, Int J Hematol 2014*

- RMM à M42 : 51,6% vs 50,2%
- EFS, PFS, OS identiques
- Toxicité 800 mg > 400 mg

- **Meta analyse de 4 études randomisées (1673 patients)**

*Gafter- Gvili, Am J Hematol 2011*

- Amélioration RCC à M12 (RR 1.17) et MMR à M12 (RR 1.26)
- Aggravation Npénie gr 3/4 (RR 1.56) et Tpénie gr 3/4 (1.86)
- Plus d'EI nécessitant arrêt de traitement (RR 1.98)
- OS et DFS identiques

**IM optimisé selon taux sérique**

*Rousselot, ASH 2015*

# ITK 1<sup>ère</sup> ligne

## ENEST-nd à 5 ans

	IM 400 mg/j (n=283)	Nilotinib 300 mgx2/j (n=282)	Nilotinib 400 mgx2/j (n=281)
Toujours sous traitement à l'étude (%)	50	60	62
RMP (MR4.5)	31%	54% <i>p=0.0001</i>	52% <i>p=0.0001</i>
Progression* (%)	7.4	3.5 <i>p=0.0403</i>	2.1 <i>p=0.0028</i>
Survie globale (%)	91.7	93.7	96.2
Total des décès	22	18	10
Décès de LMC	16	6 <i>p=0.0292</i>	4 <i>p=0.0057</i>

Résultats dans l'étude\*\*

\* progression vers AP/BP (évolution clonale exclue) ou décès en phase avancée de LMC

\*\* sous traitement à l'étude, ou après passage à nilotinib 400mgx2/j dans la phase d'extension de l'étude ou après arrêt du traitement

# ITK 1<sup>ère</sup> ligne

## *DASISION à 5 ans*

	IM 400 mg/j (n=258)	Dasatinib 100 mg/j (n=258)
Toujours sous traitement à l'étude (%)	<b>63</b>	<b>61</b>
RMP (MR4.5)	<b>33%</b>	<b>42%</b> <i>p=0.0251</i>
Progression*	<b>7.3%</b>	<b>4.6%</b>
Survie globale (%)	<b>89.6</b>	<b>90.9</b>
Total des décès	<b>26</b>	<b>26</b>

**Résultats dans l'étude\*\***

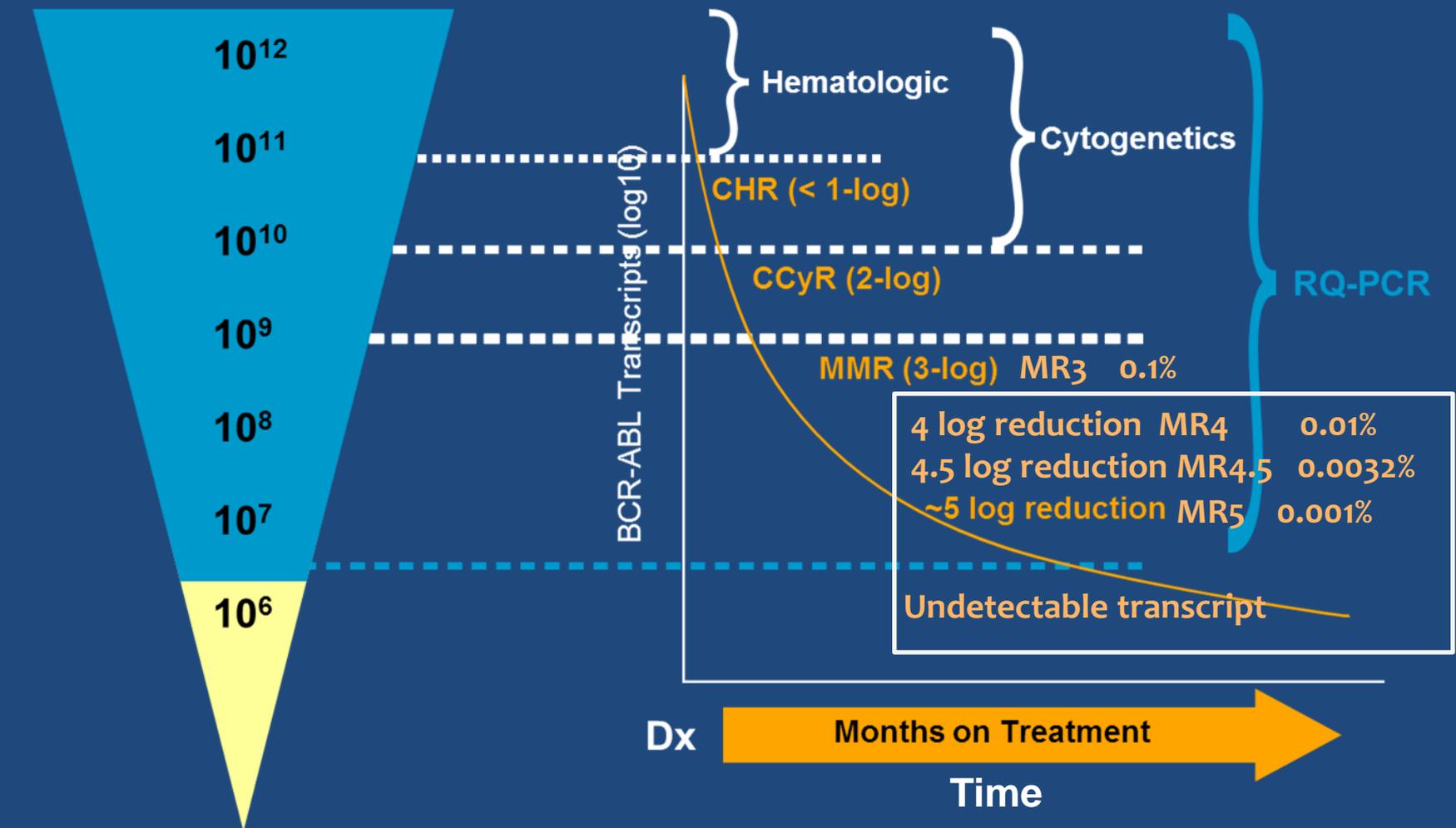
\* progression vers AP/BP

\*\* sous traitement à l'étude ou après arrêt du traitement

Cortes, ASH 2014

# Evaluation de la réponse à l'ITK 1ère ligne

Number of Leukemic Cells



# Evaluation de la réponse à l'ITK 1ère ligne

## *Impact pronostique*

- Les corrélations réponse aux ITK-pronostic sont connues de longue date dans la LMC
- Le niveau de réponse exigé pour la définition d'une réponse optimale a évolué dans le temps
- La RMP ne fait pas partie des critères ELN d'une réponse optimale

RCyP  
10% → M3 et M6  
PFS, EFS

RCyC  
1% → M12  
PFS, EFS, OS

RMM  
0.1% → M 12 et 18  
PFS, EFS  
« safe heaven »

Réponse optimale

ELN  
2009

ELN  
2013

RMM  
M18

RMM  
M12

Hanfstein, *ASH* 2010  
Muller, *ASH* 2010  
Hughes, *Blood* 2010

# Evaluation de la réponse à l'ITK 1ère ligne

## *Impact pronostique de la réponse à 3 mois (EMR)*

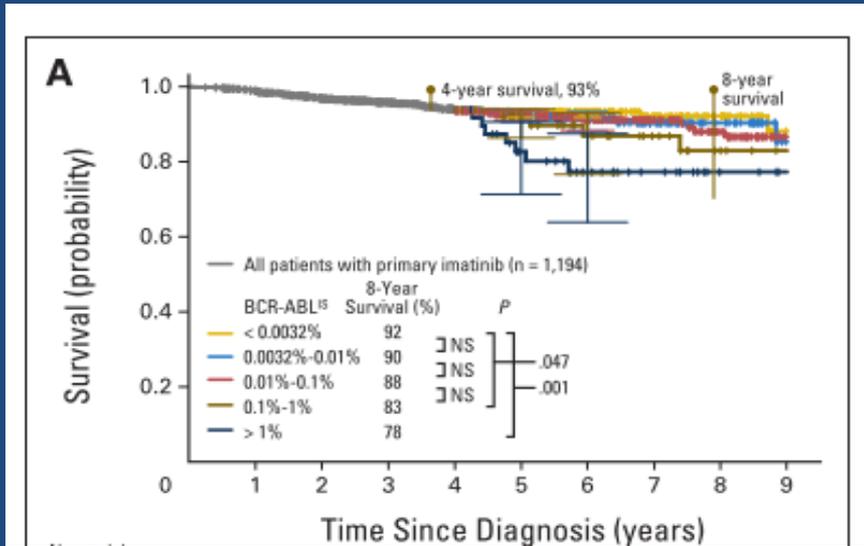
Etude	Traitement	PFS			OS		
		≤1%	1-10%	>10%	≤1%	1-10%	>10%
German CML-IV (5 ans)	Basé sur IM	96%	92%	87%	97%	94%	87%
DASISION (3 ans)	IM	100%	95%	75%	100%	95%	88%
	DASA	92%	94%	68%	96%	97%	86%
DASISION (5 ans)	IM	93%		72%	95%		81%
	DASA	94%		81%	89%		72%
ENEST-nd (4 ans)	IM	98%	95%	83%	100%	95%	84%
	NILO	96%	94%	83%	97%	97%	87%
ENEST-nd (5 ans)	IM et NILO (Sokal HR)	92%	94%	74%	94%	95%	76%
Hammer-smith (8 ans)	IM (BCR-ABL <sup>IS</sup> 9.84%)	93%		57%	93%		57%

PFS: survie sans PA/PB et décès  
(+ pertes de réponse dans DASISION)

Hanfstein, Leukemia 2012; Marin, J Clin Oncol 2012  
Hochhaus, ASH 2012; Larson, ASH 2014; Saglio, ASH 2012

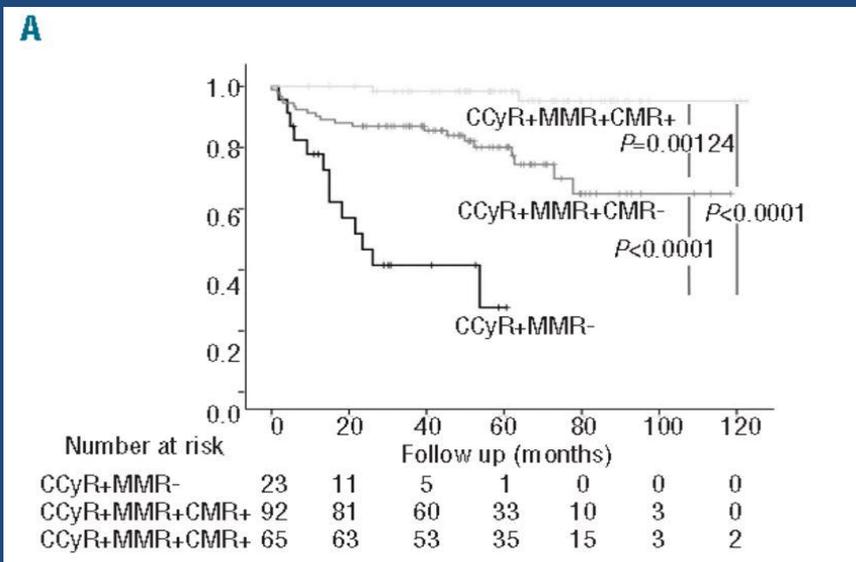
# Evaluation de la réponse à l'ITK 1ère ligne

## Impact pronostique de la réponse profonde (RMP)



BCR-ABL	Survie à 8 ans
< 0.0032%	92%
0.01-0.0032%	90%
0.01-0.1%	88%
0.1-1%	83%
> 1%	78%

*Hehlmann, JCO 2014*



Réponse	EFS
RCyC+ RMM+ RMC+	98%
RCyC+ RMM+ RMC-	80%
RCyC+ RMM-	28%

*Etienne, Haematologica 2014*

# Evaluation de la réponse à l'ITK 1ère ligne

## *Recommandations ELN 2013*

	Optimale	Alerte	Echec
	<b>Continuer ITK</b>	<b>Surveillance rapprochée (caryotype, PCR, mutations dans les 3 mois)</b>	<b>Changer d'ITK</b>
<b>Diagnostic</b>		<b>Haut risque ou ACA/Ph+</b>	
<b>3 mois</b>	<b>Ph+ ≤35% et/ou BCR-ABL ≤10%</b>	<b>Ph+ 36-95% et/ou BCR-ABL &gt;10%</b>	<b>Non-RHC et/ou Ph+ &gt;95%</b>
<b>6 mois</b>	<b>Ph+ 0% et/ou BCR-ABL &lt;1%</b>	<b>Ph+ 1-35% et/ou BCR-ABL 1- 10%</b>	<b>Ph+ &gt;35% et/ou BCR-ABL &gt;10%</b>
<b>12 mois</b>	<b>BCR-ABL ≤0.1%</b>	<b>BCR-ABL &gt;0.1-1%</b>	<b>Ph+ &gt;0% et/ou BCR-ABL &gt;1%</b>
<b>A tout moment</b>	<b>BCR-ABL ≤0.1%</b>	<b>ACA/Ph- (-7, or 7q-)</b>	<b>Perte de réponse Mutations ACA/Ph+</b>

# Que faire en cas d'intolérance à IM ?

## *La prévenir et/ou la traiter*

- **Définition(s) de l'intolérance**

- **Etudes pivots pour approbation des ITK2G**

- **toxicité hématologique : grade 4 > 7 jours**

- **toxicité extra-hématologique**

- **Grade  $\geq 3$  malgré réduction de dose et traitement symptomatique**

- **Grade  $\geq 2$  de durée > 1 mois ou récidivant plus de 3 fois malgré adaptation de dose**

- **Dans la vraie vie : effets indésirables grade 1-2 durables**

- **Hématologique (LMC)/ Extra-hématologique (« off target »)**

**Intensité variable**

**selon ITK**

**Effets-classe**

**Profil propre à chaque ITK**

- **Précoce / Différée**

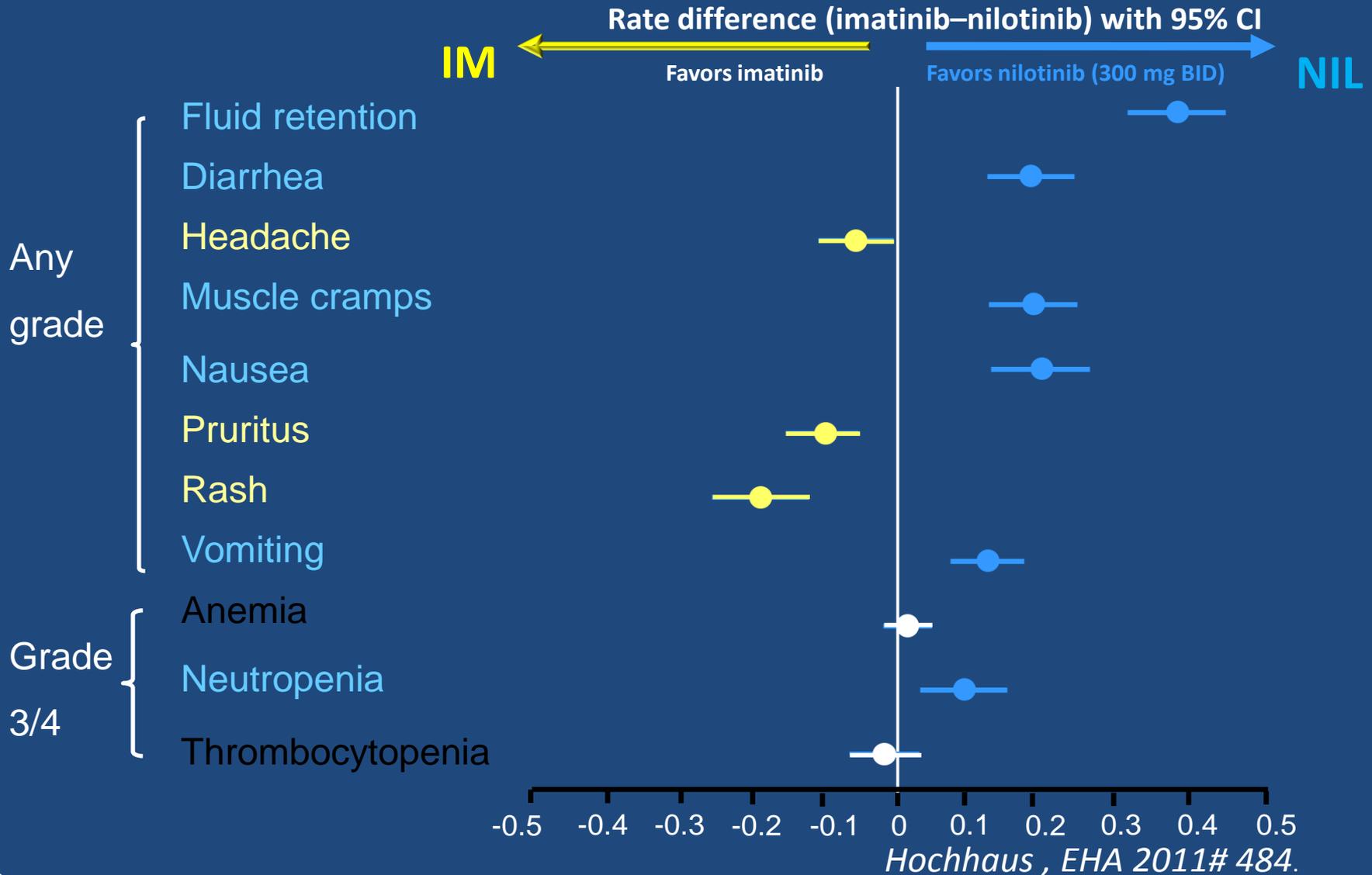
# Que faire en cas d'intolérance à IM ?

## *La prévenir et/ou la traiter*

	Effets indésirables « mineurs »	Effets préoccupants	Complications sévères
IM	fatigue, crampes, rétention hydro-sodée, diarrhée, nausées, rash, hypophosphorémie	allongement QT	
NILO	rash, hyperbilirubinémie et lipasémie, hyperglycémie et lipidémie	allongement QT, hyperlipidémie et glycémie	occlusion artérielle
DASA		allongement QT, épanchement pleural, effets immunologiques, thrombopénie et thrombopathie	HTAP
BOSU	diarrhée, nausées, cytolyse hépatique		
PONA	rash, hyperlipasémie	allongement QT	occlusion artérielle

# Que faire en cas d'intolérance à IM ?

## *La prévenir et/ou la traiter*

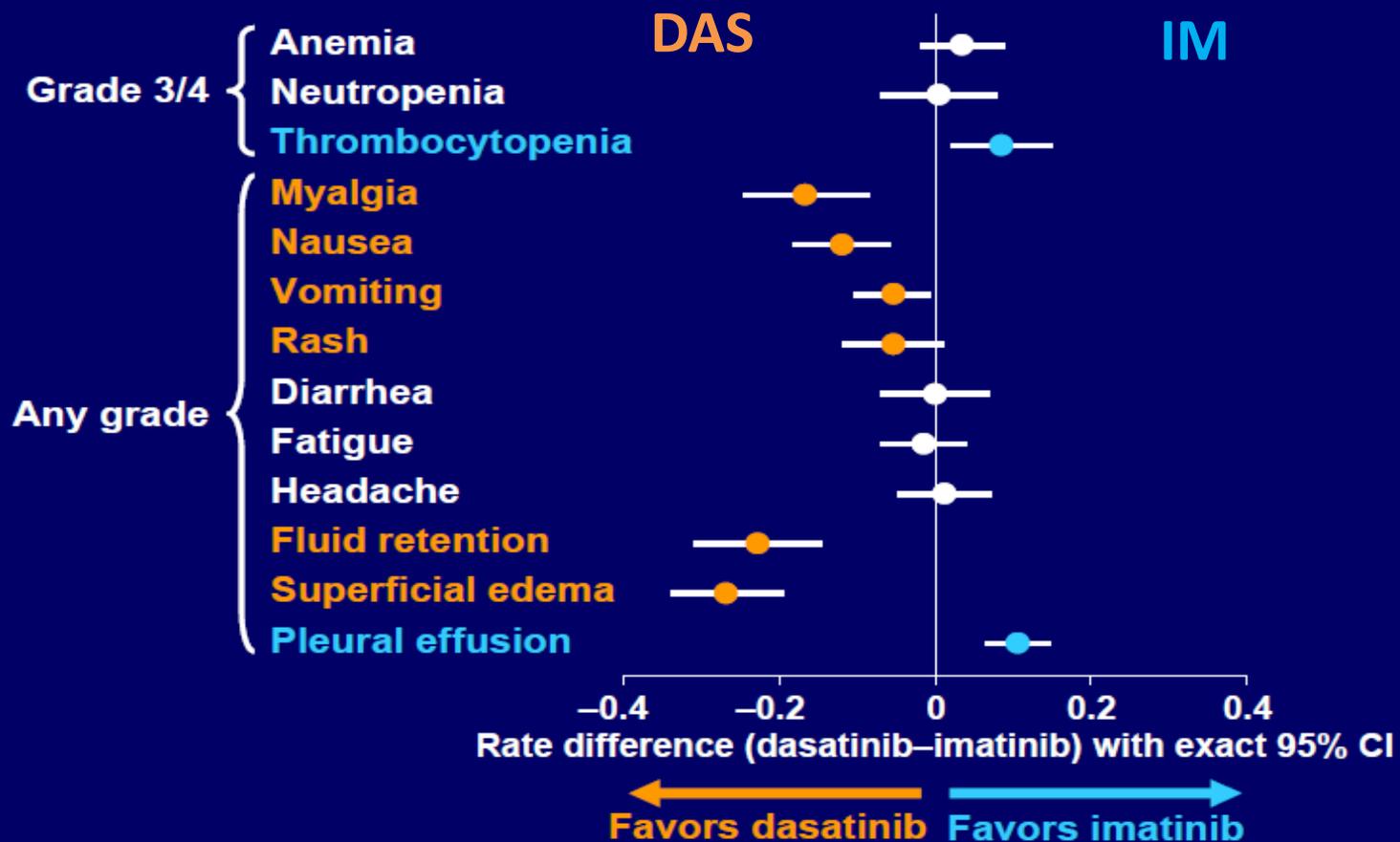


# Que faire en cas d'intolérance à IM ?

## *La prévenir et/ou la traiter*

DASISION: First-Line Dasatinib vs Imatinib in CML-CP

## Forest Plots Comparing Differences In AE Rates



ONHQ10NP023

# Que faire en cas d'intolérance à IM ?

## *La prévenir et/ou la traiter*

	ENESTnd <i>Hochhaus, Leukemia 2016</i>		DASISION <i>Cortes, ASH 2014</i>	
	IM 400	NIL 600	IM 400	DAS 100
Arrêt d'ITK pour EI	13%	12%	7%	16%
EI CV	1,9%	5.8%		
Pleurésie			2%	28%

# Que faire en cas d'intolérance à IM ?

## *La prévenir et/ou la traiter*

SYNTHÈSE  
© John Libbey Eurotext

Bull Cancer 2008 ; 95 (9) : 805-11

**Recommandations pour la gestion des effets indésirables du traitement par dasatinib (Sprycel®) au cours de la leucémie myéloïde chronique et des leucémies aiguës lymphoblastiques à chromosome Philadelphie**

Pascale CONY-MAKHOUL<sup>1</sup>  
Anne BERGERON<sup>2</sup>  
Sélim CORM<sup>3</sup>  
Viviane DUBRUILLE<sup>4</sup>  
Delphine REA<sup>5</sup>  
Françoise RIGAL-HUGUET<sup>6</sup>  
Franck Emmanuel NICOLINI<sup>7</sup>

Synthèse  
Général review

Bulletin du Cancer  
Société Française du Cancer  
Volume 97 • N° 7 • juillet 2010  
©John Libbey Eurotext

**Recommandations du groupe Fi-LMC pour la gestion des effets indésirables du traitement par nilotinib (Tasigna®) au cours de la leucémie myéloïde chronique**

G. Étienne<sup>1,7</sup>, B. Milpied<sup>2</sup>, D. Réa<sup>3,7</sup>, F. Rigal-Huguet<sup>4,7</sup>, M. Tulliez<sup>5,7</sup>, F.-E. Nicolini<sup>6,7</sup>

*A venir*

*Gestion des  
El pulmonaires  
des ITK*

Article



Bull Cancer, 2016

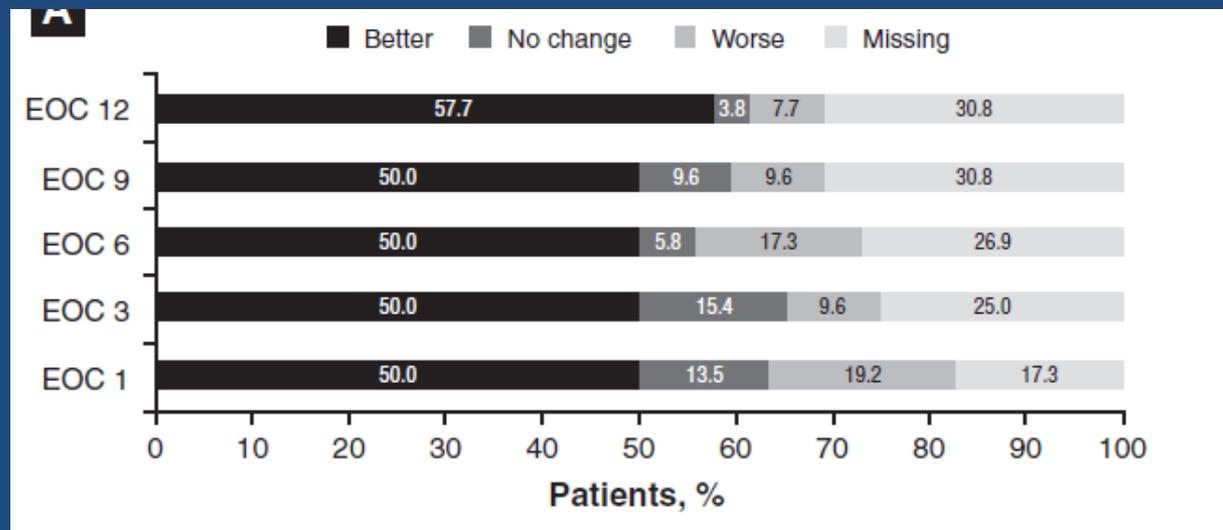
**Recommandations 2015 du France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques pour la gestion du risque d'événements cardiovasculaires sous nilotinib au cours de la leucémie myéloïde chronique**

Delphine Rea<sup>1</sup>, Shanti Ame<sup>2</sup>, Aude Charbonnier<sup>3</sup>, Valérie Coiteux<sup>4</sup>, Pascale Cony-Makhoul<sup>5</sup>, Martine Escoffre-Barbe<sup>6</sup>, Gabriel Etienne<sup>7</sup>, Martine Gardembas<sup>8</sup>, Agnès Guerci-Bresler<sup>9</sup>, Laurence Legros<sup>10</sup>, Franck Nicolini<sup>11,12</sup>, Michel Tulliez<sup>13</sup>, Eric Hermet<sup>14</sup>, Françoise Huguet<sup>15</sup>, Hyacinthe Johnson-Ansah<sup>16</sup>, Simona Lapusan<sup>17</sup>, Philippe Quittet<sup>18</sup>, Philippe Rousselot<sup>19</sup>, François-Xavier Mahon<sup>20</sup>, Emmanuel Messas<sup>21</sup>

# Que faire en cas d'intolérance à IM ?

## *Switcher*

- Etude ENRICH : switch d'IM NIL pour EI de faible grade chroniques 52 patients
  - 85% ont une amélioration de l'EI
  - 63% n'ont plus d'EI à 3 mois du switch
  - Amélioration de la qualité de vie
  - 15% ont un EI émergent sous NIL imposant son arrêt
  - Taux de RMM : 65% avant le switch, 76% à 3 mois, 88% à 12 mois



# Que faire en cas d'échec ?

## *Fréquence de l'échec à IM*

Arrêts de traitement pour « effet thérapeutique insuffisant »

- Essai d'enregistrement de l'Imatinib en phase chronique tardive avec intolérance ou résistance à l'IFN:
  - Avec un recul  $\geq 6$  ans: 29 % (132/454) des patients
- Essai d'enregistrement de l'Imatinib en première ligne:
  - Après un suivi médian de 60 mois: 11 % (59/553) des patients
- Expérience du Hammersmith hospital, Imatinib en première ligne:
  - Avec un suivi médian de 38 mois, 23 % (47/204) des patients

*Hochhaus Blood. 2007*

*Druker N Engl J Med. 2006*

*Lavallade, J Clin Oncol 2008*

# Que faire en cas d'échec ?

## *Switcher*

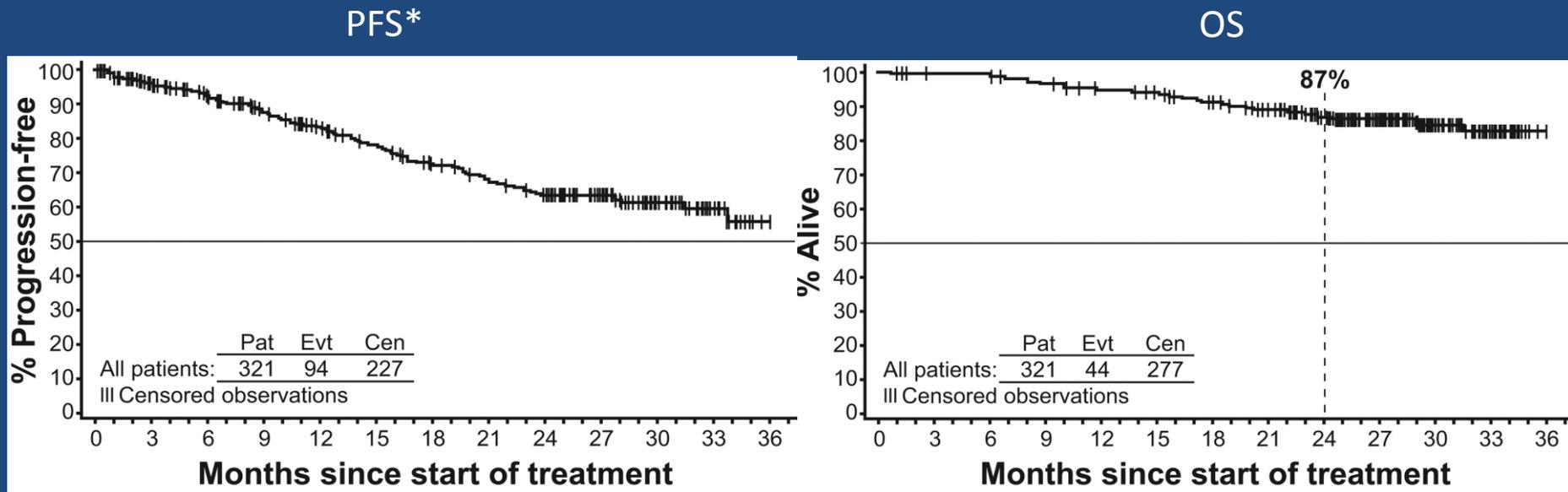
- Phase 2 randomisée START-R : 150 pts résistants à IM 400 mg/j (m suivi 2 ans)

	IM 400 mg BID	DAS 70 mg BID	p
RHC	82%	93%	<b>0.034</b>
RCyMajeure maintenue à 18 mois	33% 74%	53% 90%	<b>0.017</b>
RCyC	18%	44%	<b>0.0025</b>
RMM	12%	29%	<b>0.028</b>
PFS à 24 mois	65%	86%	<b>0.0012</b>
Arrêt pour intolérance	20%	23%	
Cross-over	80%	20%	

# Que faire en cas d'échec ?

## *Switcher*

- Etude d'enregistrement nilotinib: 2101



\* 3% des progressions sont des PA/PB

# Que faire en cas d'échec ?

## *Switcher rapidement*

- **Etude Nilotinib chez I/R à IM (2101)** : les patients switchés en RHC ont une meilleure PFS / non en CHR (71% vs 49%, p 0.001)

*Giles, Leukemia 2013*

- **Etude monocentrique Dasatinib**

Délai échec IM / début 2 <sup>ème</sup> ligne	RCyC (cumulatif)	PFS	OS
≤ 6 mois (n=19)	82%	94%	94%
> 6 mois (n= 61)	45%	80%	83%
	p < 0.0001	p 0.005	p 0.15

*Milojkovic, Haematologica 2010*

- **Etude observationnelle FORTE** : retarder de 6 mois l'initiation de DAS après échec d'IM diminue de 7% les chances de bonne réponse à DAS

*Morra, EHA 2011*

# Que faire en cas d'échec ?

## *Switcher selon mutation de résistance*

Mutations	Thérapeutiques
<b>T315I</b>	Ponatinib Omacetaxine mepesuccinate Allogreffe CSH Essai thérapeutique
<b>V299L, T315A, F317L/V/I/C, Q252H</b>	<b>Nilotinib</b>
<b>Y253H, E255K/V, F359V/C/I</b>	<b>Dasatinib</b>

*Soverini, Blood 2011*

RCC à M12	NIL	RCC à M24	DAS
Non muté	40%	Non muté	47%
Toutes mutations	31%	Toutes mutations	43%
IC50 ≤ 150 nM	40%	IC50 ≤ 3 nM	47%
IC50 > 150 nM	0%	IC50 > 3 nM	25%

*Hochhaus, ASH 2008*

*Muller, ASH 2008*

# Que faire en cas d'échec ?

## *Evaluer la réponse à la 2<sup>ème</sup> ligne*

par ITK2 / 3G  
chez résistants

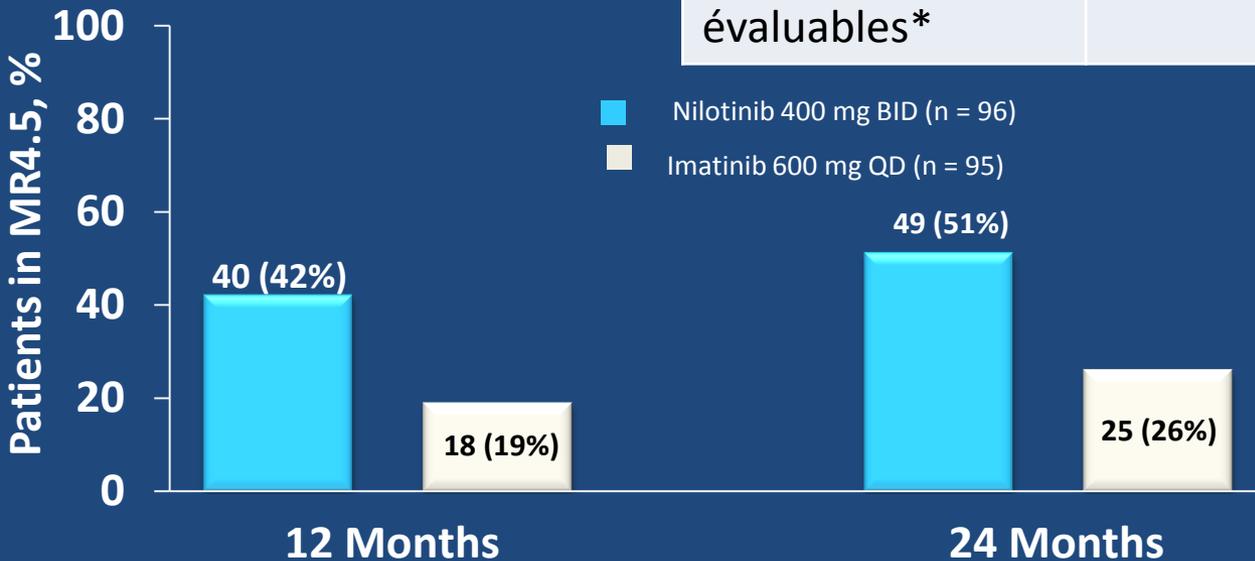
Baccarani,  
Blood 2013

	Optimale	Alerte	Echec
<b>Diagn.</b>	-	<b>Haut risque</b> <b>Absence/perte de RHC sous IM</b> <b>Absence de RCy sous 1<sup>ère</sup> ligne</b>	-
<b>M3</b>	<b>BCR-ABL ≤10%</b> <b>Ph+ ≤ 65%</b>	<b>BCR-ABL&gt;10%</b> <b>Ph+ 65%-95%</b>	<b>Absence de RHC</b> <b>Ph+ &gt;95%</b> <b>Nouvelles mutations</b>
<b>M6</b>	<b>BCR-ABL ≤ 10%</b> <b>Ph+ &lt;35%</b>	<b>Ph+35%-65%</b>	<b>BCR-ABL &gt;10%</b> <b>et/ou Ph+ &gt; 65%</b> <b>Nouvelles mutations</b>
<b>M12</b>	<b>BCR-ABL &lt;1%</b> <b>Ph+0%</b>	<b>BCR-ABL 1%-10%</b> <b>Ph+1-35%</b>	<b>BCR-ABL &gt;10%</b> <b>Ph+&gt;35%</b> <b>Nouvelles mutations</b>
<b>Ensuite, à tout moment</b>	<b>BCR-ABL ≤0.1%</b>	<b>ACA/Ph- (-7 ou 7q-)</b> <b>BCR-ABL &gt; 0.1%</b>	<b>Perte de RHC, RCyC ou RCyP</b> <b>Perte confirmée de RMM</b> <b>Nouvelles mutations</b> <b>ACA/Ph+</b>

# Que faire en cas d'alerte?

- Etude LASOR randomisée chez pts en réponse sub-optimale selon ELN 2009 (objectif primaire RCyC à M6)

	IM 600 mg QD (n=95)	NIL 300 mg BID (n=96)
RCyC	42%	49%
RCyC chez évaluables*	39%	55%



\* Excluant les cross-over, la plupart pour intolérance (15 IM, 6 NIL) et les pts sans cytogénétique à M6 (7 IM, 10 NIL)

# Que faire en cas de réponse optimale à la première ligne ?

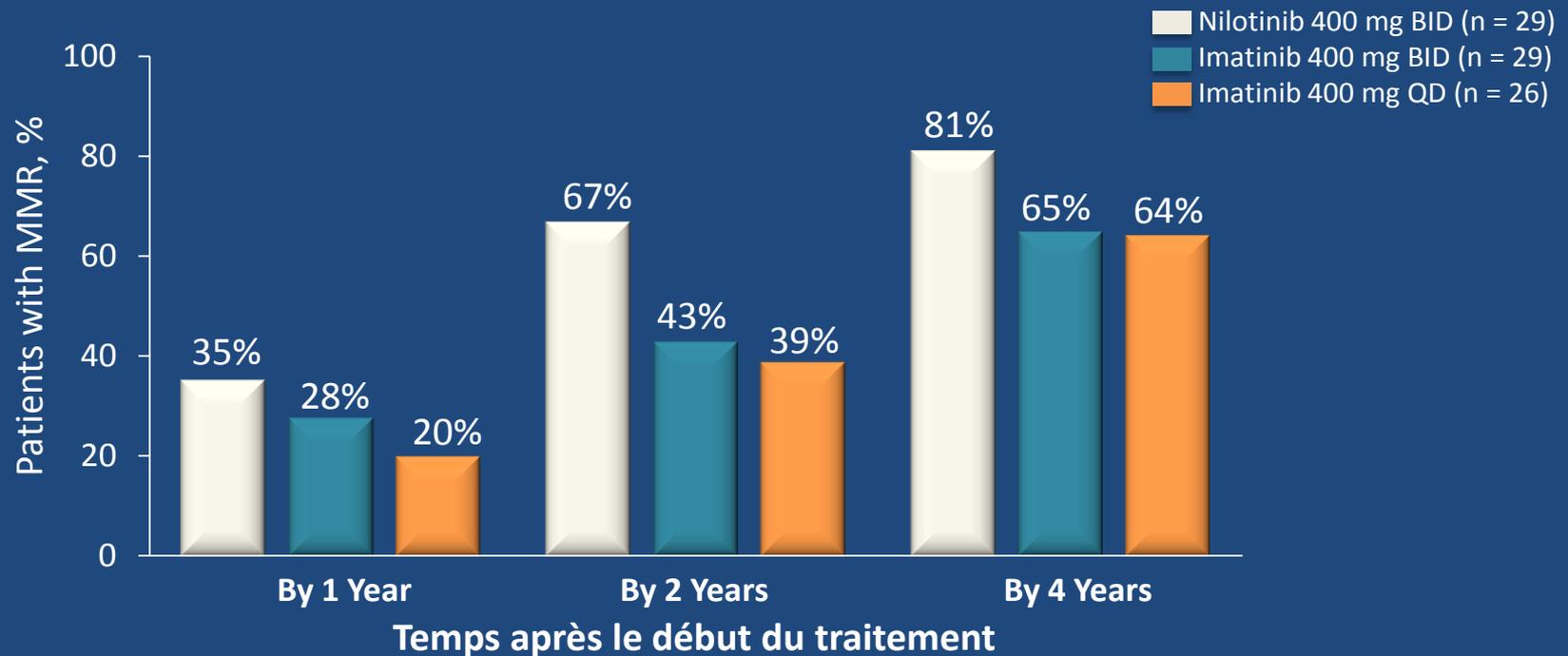
## *Envisager l'arrêt de traitement*

- Obtenir une RMP
- Obtenir une RMP soutenue
- Surveiller le patient à l'arrêt du traitement
- Connaître les effets de l'arrêt de traitement

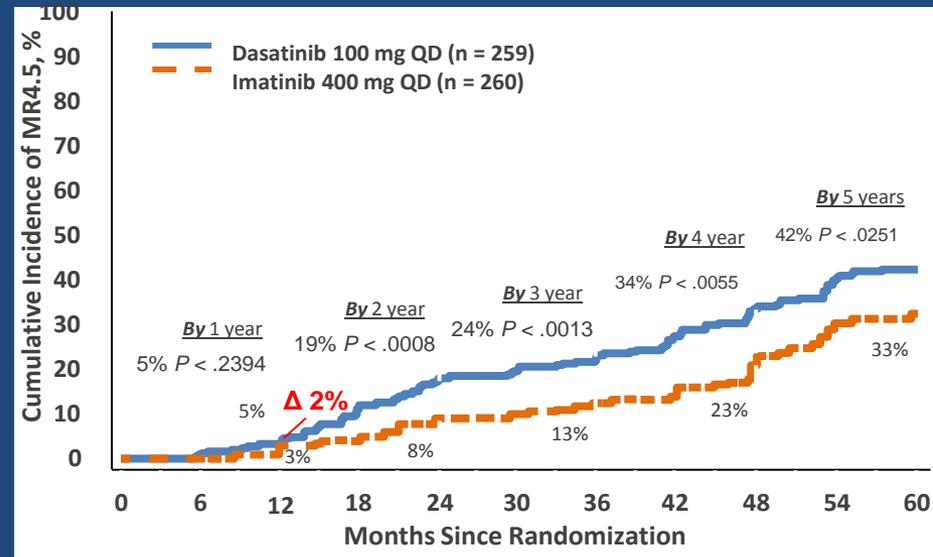
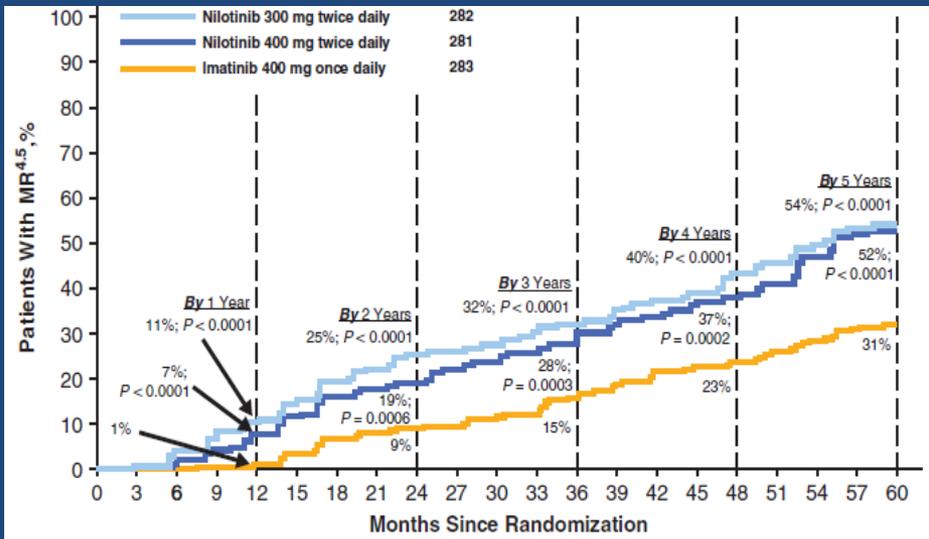
# Arrêt de traitement

## *Switch IM-ITK2G pour obtenir une RMM ?*

**RE-NICE: Taux de RMM chez des patients avec RCyC après 18 et 24 mois sous imatinib**



# Arrêt de traitement Davantage de RMP sous ITK2G



# Arrêt de traitement

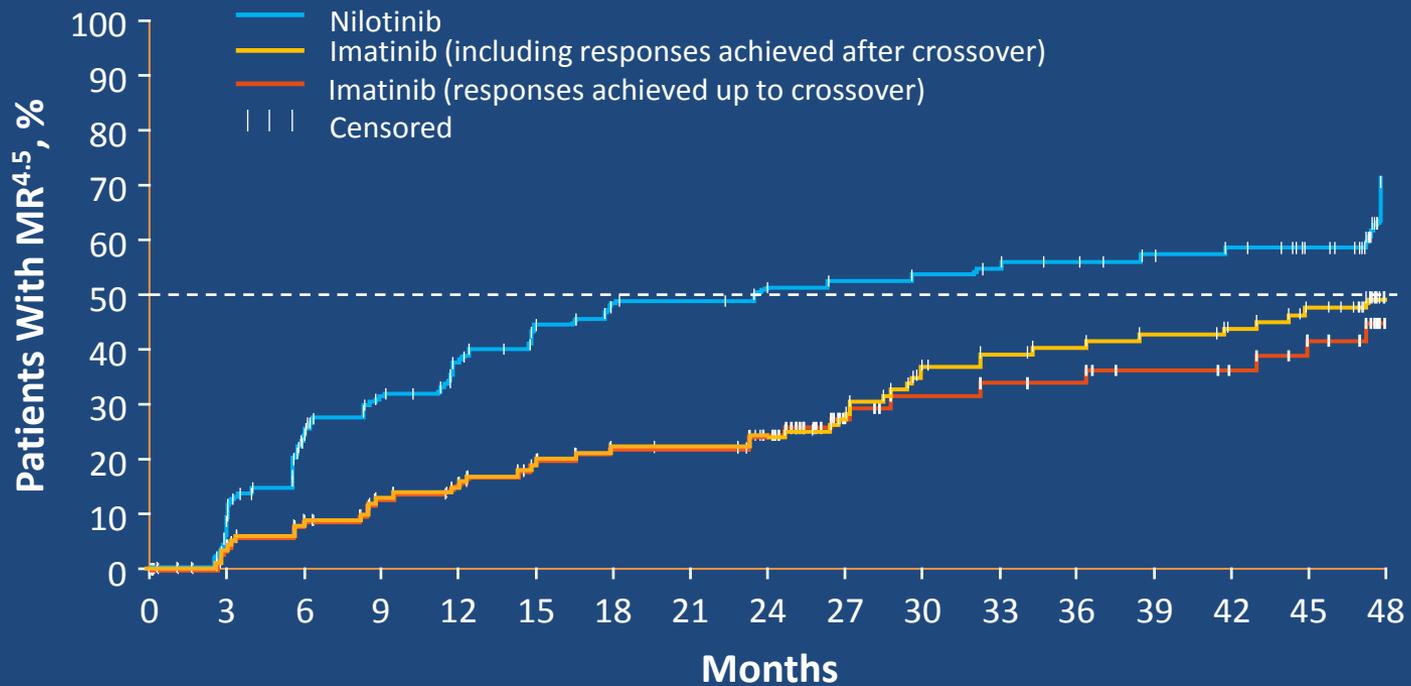
## *Switch IM-ITK2G pour obtenir une RMP ?*

- Plusieurs études sont en cours
  - TIDEL II *Yeung, Blood 2015*
  - ENEST cmr *Hughes, Blood 2014*
  - ENEST Goal *Ritchie, ASH 2015*
  - RE-NICE *Choi, ASH 2014*
  - DASAPOST *Garcia-Gutierrez, ASH 2015*
- Le switch permet plus de RMP que la poursuite d'IM 400 mg/j, 600 mg/j (et 800 mg/j ?)
- Autour de 30% à 1-2 ans
- Mais avec plus de toxicité

# Arrêt de traitement

*Switch IM-ITK2G pour obtenir une RMP ?*

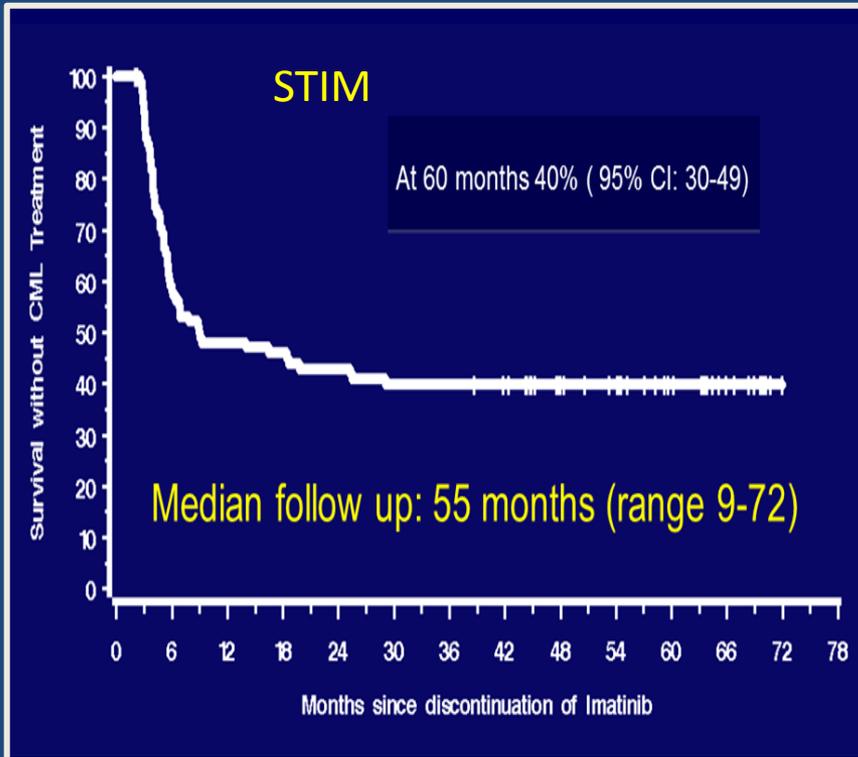
Inclusion : RCyC avec BCR-ABL détectable à > 2 ans d'IM 400-600 mg/j



ENESTcmr 48 mois

# Arrêt de traitement

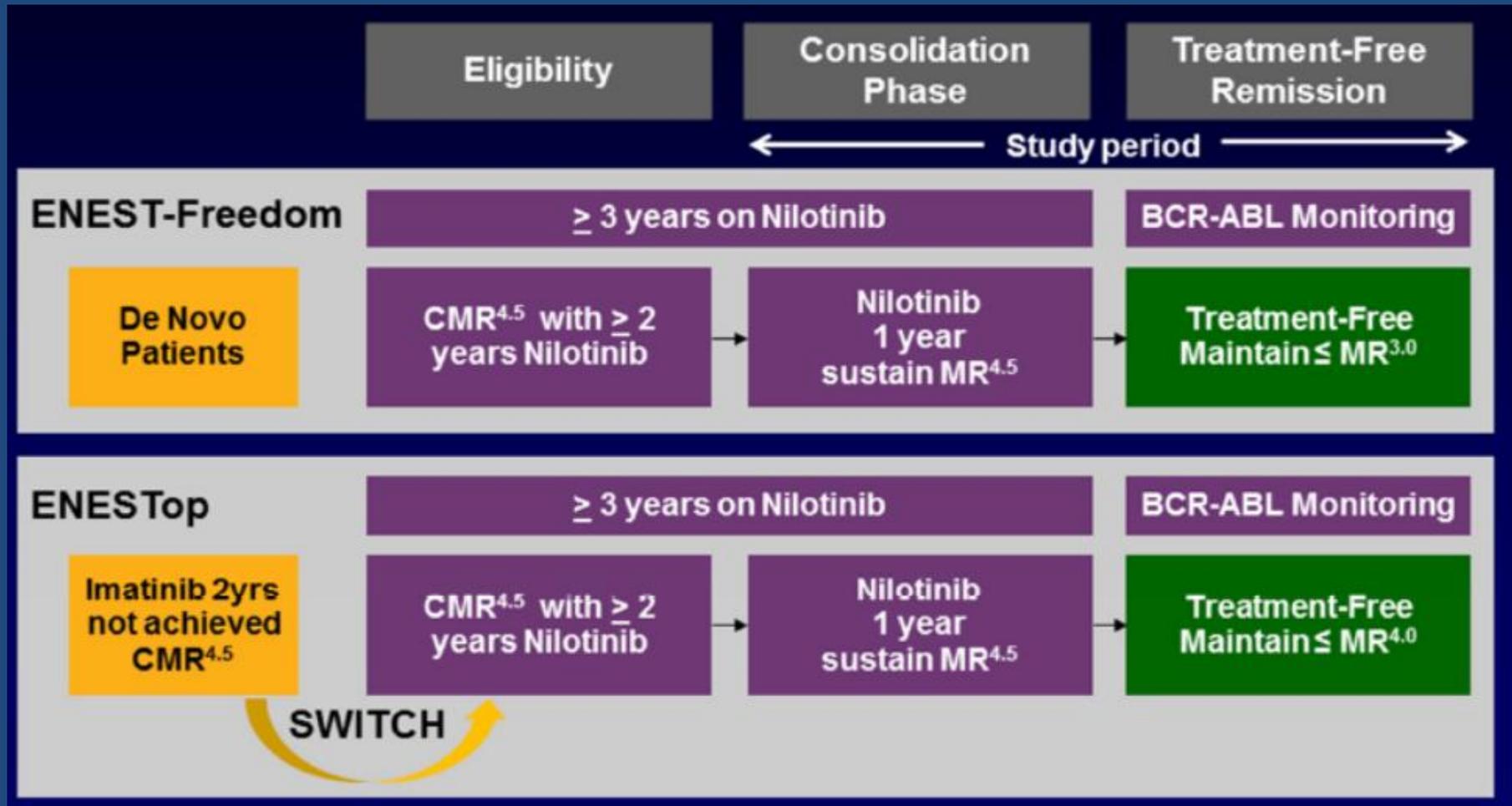
## Treatment-free survival (TFS)



Cortes, *Blood* 2004; Mauro, *Leuk Res* 2004;  
 Merante, *Haematologica* 2005; Rousselot, *Blood* 2007;  
 Mahon, *ASH* 2013; Mahon, *ASH* 2013;  
 Rousselot, *ASH* 2014; Mahon, *ASH* 2014;  
 Rea, *ASH* 2014; Oh, *ASH* 2014; Ross, *Blood* 2013

Etude	N=812	TFS
Case reports	9	-
Etude pilote	12	50% à 18 mois Certains > 10 ans
STIM	100	40% à 5 ans
a-STIM	80	66% à 2 ans
STIM-2	187	61% à 1 an
EURO-SKI	169	56% à 1 an
STIK2	80	57% à 1 an
Corée	115	67% à 1 an
Australie TWISTER	40	47% à 2 ans

# Arrêt de traitement *Treatment-free survival (TFS)*



Resultats presentés lors de l'ASCO et l'EHA 2016

# Aspects médico-économiques

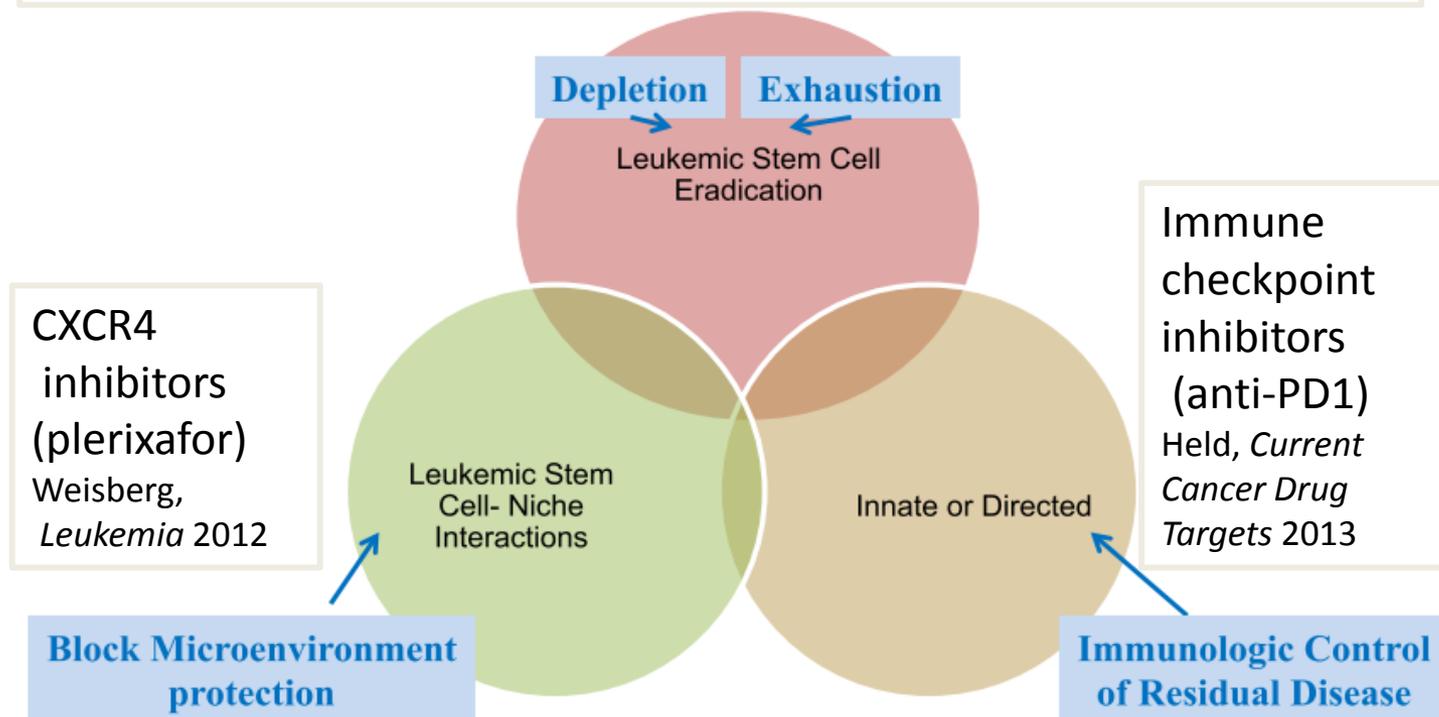
- Prix de l'ITK +++
  - Génériques
  - Arrêt de traitement
- Prix du suivi biologique
- Prix des co-médications et des soins
- Vie socio-professionnelle

# Perspectives

## *Guérir la LMC ?*

PPAR $\gamma$  agonists (glitazones)  
Prost, *Nature* 2015

JAK2-STAT5 inhibitors  
Gallipoli, *Blood* 2014



# Perspectives

## *L'exemple de l'IFN*

	SPIRIT (n=787, suivi à 5 ans)			
	IM 400	IM 600	IM 400 + Peg IFN	IM 400 + AraC
Progression	5%	5%	2%	4%
Survie	95%	94%	95%	91%

	NILOPEG (n=42)	DASAPEG (n=81)
suivi	48 mois	12 mois
MMR	73%	70% (pour 77% sous DAS + IFN)
MR <sup>4.5</sup>	52%	30% (idem)
Tolérance	4 EIG CV 1 DC PB-My à M6	11 Npénies gr3/4 8 EIG extra-hémato

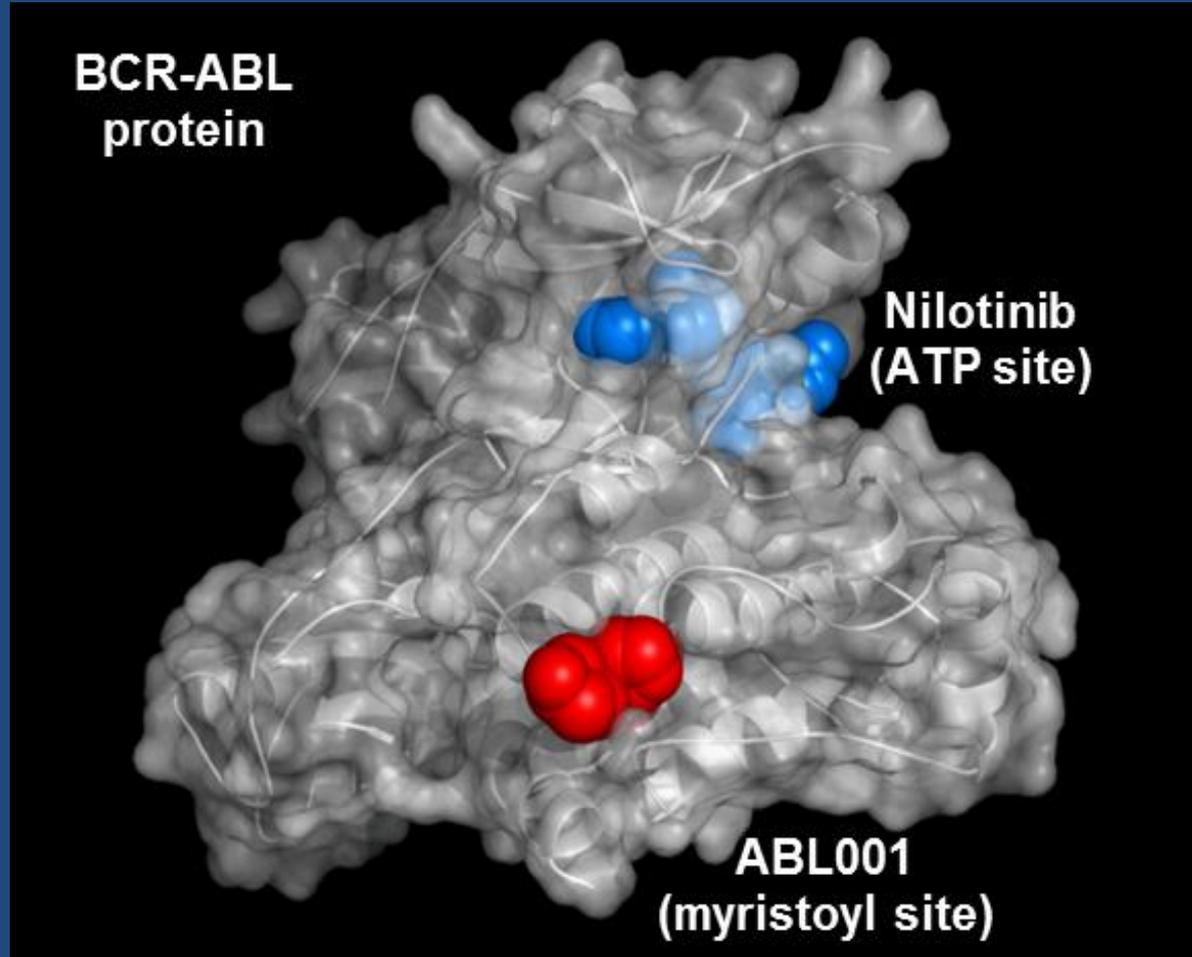
*Nicolini, ASH 2015*

*Roy, ASH 2015*

**PETALS : phase III NIL vs NIL+PegIFN**

# Perspectives

## *L'exemple d'ABL001*



# Perspectives

## *L'exemple d'ABL001*

ABL001X2101: Study Design  
A multicenter, phase 1, first-in-human study

### Dose Escalation

CML, Resistant/Intolerant to Prior TKI  
ABL001 BID, Oral

10 mg  
20 mg  
40 mg  
80 mg  
150 mg  
200 mg



### Dose Expansion

CML, Resistant/Intolerant to Prior TKI  
ABL001 BID, Oral

Ph+ ALL, Resistant/Intolerant to Prior TKI  
ABL001 BID, Oral

CML, Resistant/Intolerant  
ABL001 QD, Oral



CML, Resistant/Intolerant  
ABL001 QD, Oral

Combo Dose Escalation – CML  
ABL001 40 mg BID +  
Nilotinib 300 mg BID, Oral

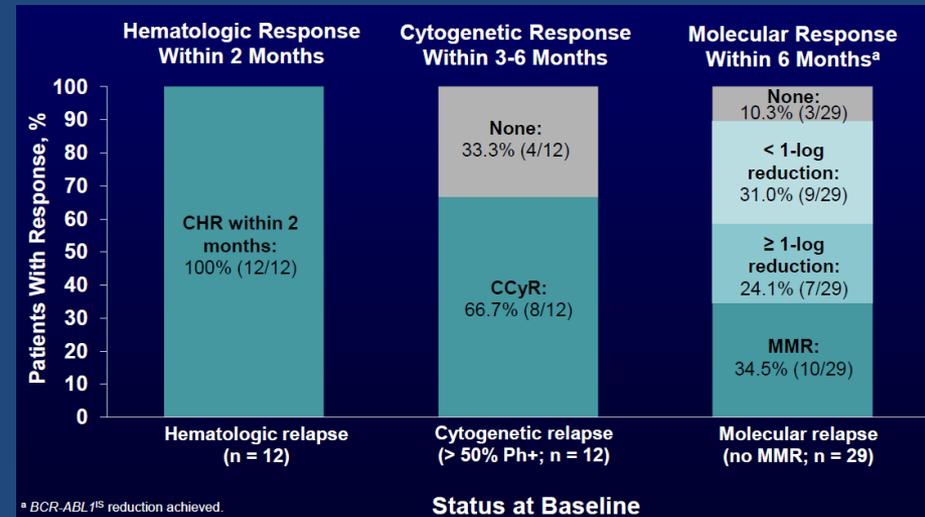


Dose Expansion – CML  
ABL001 40 mg BID +  
Nilotinib 300 mg BID, Oral

# Perspectives

## *L'exemple d'ABL001*

Adverse Event	All Grades, n (%)	Grade 3/4, n (%)
Thrombocytopenia	11 (19)	4 (7)
Neutropenia	9 (15)	4 (7)
Anemia	6 (10)	3 (5)
GI (N/V/D)	17 (29)	0
Arthralgia/myalgia	12 (20)	0
Skin (rash)	10 (17)	0
Fatigue	9 (15)	0
Lipase increase	8 (14)	4 (7)
Headache	8 (14)	0
Pruritus	6 (10)	0
Dry skin	4 (7)	0
Hypophosphatemia	4 (7)	1 (2)
Acute pancreatitis	3 (5)	0



# Objectifs thérapeutiques dans la LMC en 2016

## Apport des ITK2G

Avant 2000



Eviter la progression

OUI (HR+++)

Après 2000



Garantir la sécurité et la qualité de vie à long terme

Selon profil-patient

Avenir ?



Arrêter le traitement

OUI (LR+++)

Intégrer les données de santé publique

???

# Quel traitement en 1<sup>ère</sup> ligne ?

## ITK2G (NILO)

- Sujet jeune et sans comorbidité
- Qualité de vie quotidienne importante (jeune, femme)
- LMC à haut risque de progression
- LMC à forte probabilité de rémission sans traitement (TFR)

IM : « RMC » soutenue 40%, TFR 16%

ITK2G : « RMC » soutenue 60-80% , TFR 24-32%

– Contraintes : suivi des facteurs de risque

– Alternative : switch précoce ?

## IM

- Sujet âgé avec comorbidités
- Objectif de RCyC, marqueur de substitution de la survie

# La prise en charge optimale de la LMC, c'est...

- Fixer l'objectif thérapeutique
- Evaluer le rapport bénéfice-risque d'un traitement selon : la LMC, l'ITK, le patient
- Respecter les recommandations de suivi biologique et d'adaptation thérapeutique
- Prendre en compte l'observance, la tolérance, la qualité de vie
- Participer à la recherche clinique et biologique

*D'une thérapie ciblée à une thérapie personnalisée...*