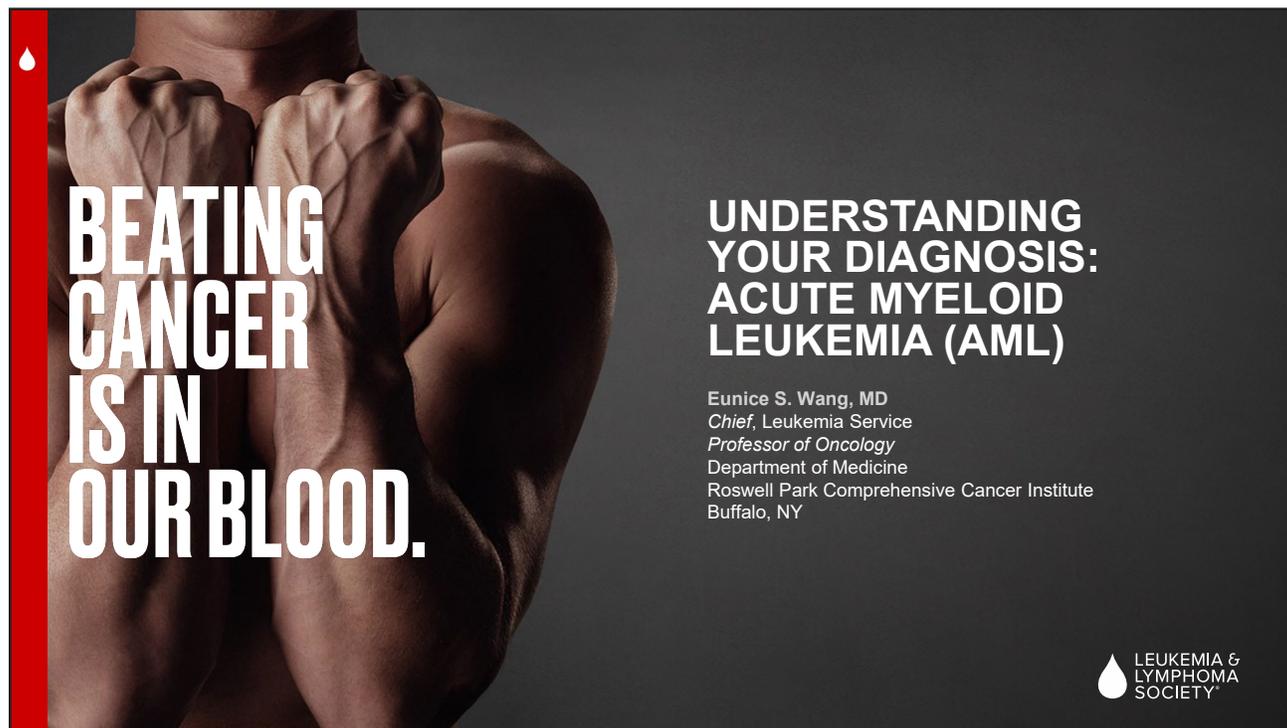


La présente est une traduction de la transcription de la présentation. La version anglaise des diapositives est fournie à des fins de référence contextuelle et visuelle.



Diapositive 1 : La lutte contre le cancer est dans notre sang

Lizette Figueroa-Rivera :

Bonjour tout le monde. Au nom de la Société de leucémie et lymphome (SLL), je vous souhaite à tous la bienvenue. Je tiens à remercier la D^{re} Eunice Wang qui nous offre généreusement son temps et partage son expertise avec nous aujourd'hui.

La Société de leucémie et lymphome (SLL), le plus grand organisme de santé bénévole au monde dévoué à la lutte contre les cancers du sang, mène l'offensive pour améliorer considérablement les résultats des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA).

La SLL finance la recherche sur la LMA depuis sa fondation, il y a plus de 70 ans. Environ 26 % de son budget de recherche annuel est consacré à la recherche sur la LMA. Au cours des dernières années, la société a investi près de 100 millions de dollars dans la recherche sur la LMA. Nous cherchons à mieux comprendre les causes sous-jacentes de la maladie afin de mettre au point de meilleurs traitements et de sauver davantage de vies.

Il y a eu très peu de découvertes au sujet de la LMA depuis les 40 dernières années. La SLL espère qu'une approche thérapeutique ciblée pourra changer la donne. Notre conférencière, la D^{re} Wang, abordera les progrès réalisés dans le traitement de la LMA au cours des dernières années.

Dans le cadre de notre initiative « Beat AML », l'essai Beat AML Master Trial est désormais en cours. Il s'agit d'un essai clinique collaboratif révolutionnaire qui évalue en même temps plusieurs traitements ciblés chez des patients qui ont récemment reçu un diagnostic de LMA. La SLL favorise la collaboration entre les chercheurs de plusieurs établissements, les organismes de réglementation, les compagnies pharmaceutiques et de biotechnologie, les médecins de soins primaires et les patients, afin de mettre au point des médicaments efficaces et personnalisés pour traiter la LMA. D'après le D^r Louis DeGennaro, président et directeur général de la SLL, l'essai Beat AML Master Trial représente notre capacité à rassembler les communautés médicales et de recherche de manière à pouvoir émettre des idées et prendre des mesures audacieuses afin d'élaborer de nouveaux et meilleurs traitements du cancer du sang. Notre objectif est d'accélérer l'accès à des traitements novateurs ciblés avec précision pour les patients qui en ont urgemment besoin. Vous trouverez plus d'information sur notre engagement continu envers les patients atteints de LMA sur notre site Web.

Nous désirons également remercier Agios, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Genentech, Biogen et Jazz Pharmaceuticals pour le soutien qu'ils apportent à ce programme.

Nous répondrons à la question de l'auditoire à la fin de la présentation.

J'ai maintenant le plaisir de vous présenter la D^{re} Eunice Wang du Roswell Park Comprehensive Cancer Institute de Buffalo, dans l'État de New York. Docteure Wang, c'est un honneur pour moi de vous céder la parole.

D^{re} Eunice Wang :

Merci beaucoup. Je tiens à remercier la SLL et tous les commanditaires d'avoir fourni des fonds et de m'offrir l'occasion de présenter le programme d'aujourd'hui.

DISCLOSURES

Understanding Your Diagnosis: Acute Myeloid Leukemia (AML)

Eunice S. Wang, MD, has affiliations with AbbVie, Agios, Amgen, Astellas, Daiichi, Gilead, Jazz, MacroGenics, Pfizer, Stemline (*Consultant*); Astellas, Jazz, Novartis, Pfizer, Stemline (*Speakers Bureau*).

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 2

Diapositive 2 : Divulgateion

Vous voyez ici la divulgation de mes conflits d'intérêts.

Understanding Acute Myeloid Leukemia



Eunice S. Wang MD
Chief, Leukemia Service

Diapositive 3 : Comprendre la leucémie myéloïde aiguë

Pour comprendre la maladie, commençons par répondre à quelques questions. Que sait-on de la leucémie myéloïde aiguë? Quelle est la cause de la leucémie myéloïde aiguë? Comment traite-t-on la leucémie myéloïde aiguë?

Understanding AML: 2020

- **Diagnosis and Time to treatment**
- **Improving Venetoclax therapy**
- **Combination approaches**
- **New agents on the horizon**

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

4

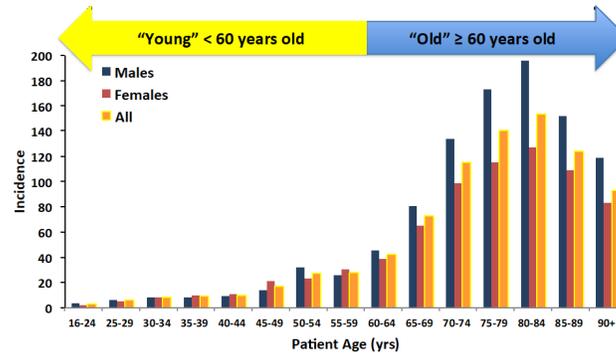
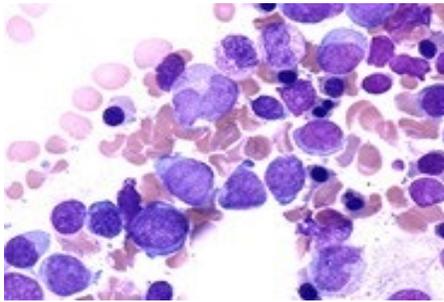
Diapositive 4 : Comprendre la LMA : 2020

Aujourd'hui, je mettrai l'accent sur quelques progrès réalisés en ce qui concerne le diagnostic, le pronostic et le traitement de la LMA. Voici un aperçu des sujets que je vais aborder aujourd'hui. Je vais parler de la façon de poser le diagnostic de la LMA et du moment où le traitement devrait être entamé. Quels sont donc les éléments qui nous permettent d'établir un diagnostic de LMA à l'heure actuelle? Comme il a été mentionné précédemment, les traitements ciblés et personnalisés de la LMA sont essentiels pour comprendre et prendre en charge cette maladie en 2020. De nombreux agents novateurs, dont plusieurs ciblent des mutations spécifiques, ont été mis au point au cours des dernières années. Ils sont une lueur d'espoir pour beaucoup de personnes atteintes de LMA, car ils peuvent prolonger la survie. Auparavant, certains patients, y compris les personnes âgées ou présentant des troubles concomitants, n'avaient aucune option thérapeutique. L'arrivée de ces nouveaux traitements permet de prolonger la vie de toutes les personnes atteintes de LMA.

Je parlerai de certaines mises à jour et de nouvelles données présentées lors de la récente réunion d'hématologie, en décembre 2019, concernant de nouveaux traitements d'association, de certains agents novateurs en cours de développement et de nouveaux agents qui pourraient être utilisés maintenant et dans un avenir proche dans le cadre d'essais cliniques.

Acute Myeloid Leukemia: Biology

Disease of older adults (median 67-70 years)
Biologically diverse (karyotype, mutations, antigens)
Clinically aggressive disease with survival in weeks-months



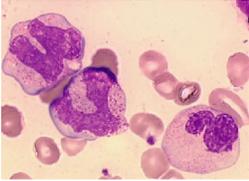
Diapositive 5 : Leucémie myéloïde aiguë : biologie

Qu'est-ce que la leucémie myéloïde aiguë? La leucémie myéloïde aiguë est un cancer du sang agressif qui frappe principalement les adultes plus âgés. De nombreuses études ont montré que la leucémie myéloïde aiguë se manifeste surtout chez les sexagénaires et les septuagénaires. Les patients atteints de cette maladie ont souvent plus de 60 ou 70 ans, des personnes qui ont 60, 70, 80 ou même 90 ans. Et la fréquence de la leucémie myéloïde aiguë augmente à mesure que la population vieillit.

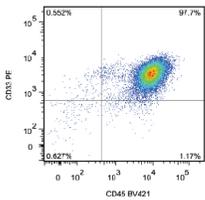
Même si la LMA est un cancer du sang très agressif qui se développe rapidement, le nombre de globules blancs et de cellules tumorales présentes dans le sang augmentant en quelques jours, c'est une maladie très distincte sur le plan biologique. Qu'est-ce que j'entends par là? Que la maladie ne se présente pas toujours de la même façon d'un patient à l'autre. Les analyses sur les caractéristiques de la LMA menées chez 400 personnes ont permis de repérer 400 différents types de LMA. Des mutations se produisent dans les cellules leucémiques de ce cancer du sang aigu. Il y a plusieurs cellules, et elles se distinguent les unes des autres et évoluent. Sur le plan biologique, la LMA est une maladie extrêmement complexe. Cela explique en partie pourquoi il était jusqu'à maintenant très difficile de cibler les cellules et de traiter cette maladie. Chez plusieurs personnes, les symptômes se manifestent en quelques semaines, et non en quelques mois ou années. Chez la plupart des personnes atteintes, la numération globulaire était normale quelques mois avant le diagnostic de LMA. D'autres personnes peuvent présenter des symptômes causés par des cellules sanguines lésées. Les personnes ont une faible numération globulaire. Elles souffrent d'anémie ou présentent des infections intractables et des complications liées aux saignements en raison d'une faible numération plaquettaire. Plusieurs de ces personnes ont des troubles concomitants, ce qui peut compliquer les choses.

How to Diagnose AML

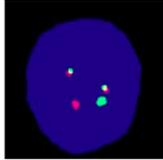
Morphology



Flow Cytometry



FISH



Cytogenetics



Mutation Profiling





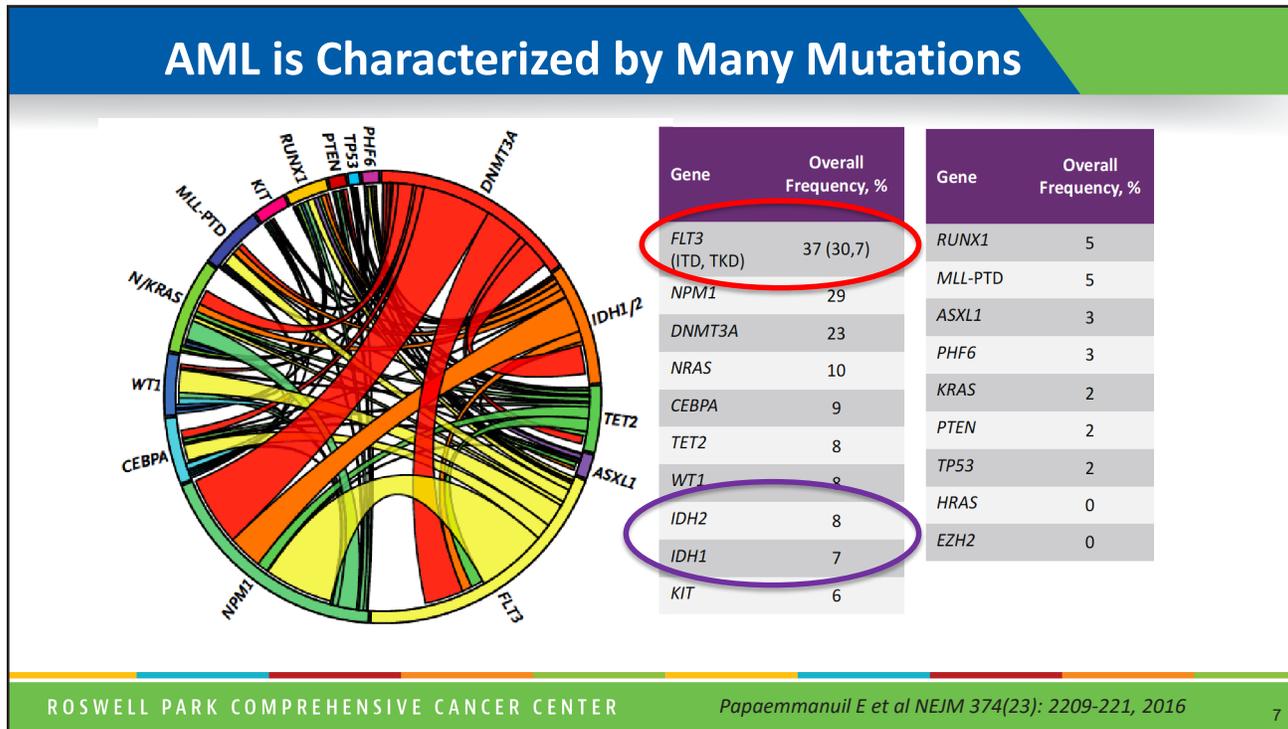
- Risk stratification
- Drug targeting
- Disease monitoring

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER6

Diapositive 6 : Diagnostiquer la LMA

Maintenant, comment pose-t-on le diagnostic de la LMA? À l'heure actuelle, il ne suffit pas d'analyser les cellules sanguines pour détecter les cellules de leucémie aiguë. Il est en fait essentiel d'effectuer une formule sanguine complète chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde aiguë. Qu'est-ce que cela veut dire? On ne peut pas seulement analyser la morphologie des cellules, leur apparence. Vous voyez sur cette diapositive une photo de cellules sanguines. Seulement deux ou trois de ces cellules sont des cellules de leucémie aiguë. On effectue des analyses pour dépister les marqueurs tumoraux et les protéines qui sont exprimées par les cellules leucémiques. On fait une analyse de l'ADN pour repérer les anomalies chromosomiques ou les dommages dans l'ADN. On établit le profil de mutations. On analyse des centaines, voire des milliers de gènes exprimés dans les cellules tumorales pour déterminer combien d'entre elles présentent des mutations.

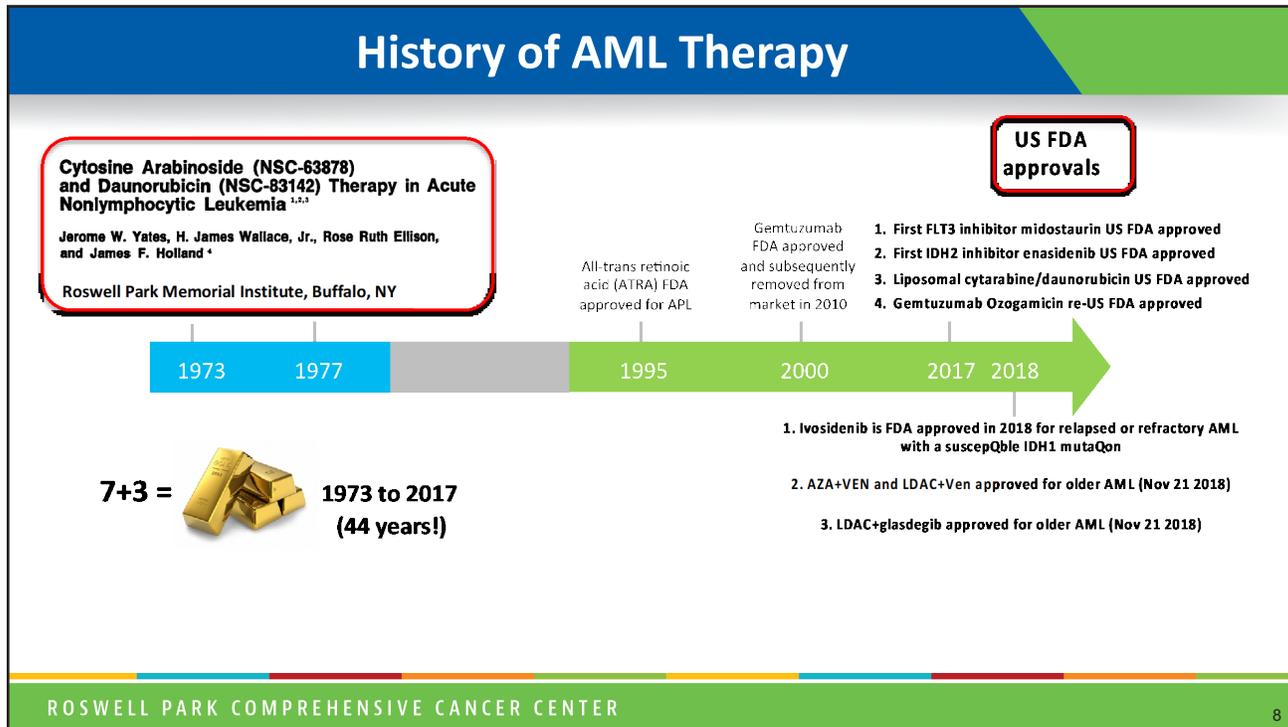
Pourquoi est-ce important? L'information obtenue de chaque analyse est essentielle pour établir le pronostic et pour déterminer les traitements ciblés à administrer aux patients présentant des mutations spécifiques. Dans certains cas, il est important de caractériser la maladie pour pouvoir la surveiller et déterminer si elle est toujours présente chez les patients.



Diapositive 7 : La LMA est caractérisée par de nombreuses mutations

Sur cette image, vous pouvez voir de nombreuses mutations génétiques que l'on trouve dans les cellules cancéreuses de la LMA. La mutation la plus courante est celle du gène FLT3. Celle-ci est présente chez seulement un tiers des patients environ, soit 37 % d'entre eux. Toutes les autres anomalies se produisent chez moins de 30 % des patients, et beaucoup de ces mutations se produisent chez moins de 10 % d'entre eux. Vous pouvez voir que les mutations de l'IDH1 et de l'IDH2 ne se produisent que chez environ 7 à 8 % des patients.

Qu'est-ce que cela signifie? Cela signifie que la leucémie myéloïde aiguë n'est pas définie par une seule mutation génétique dominante. La leucémie myéloïde aiguë, ou LMA, est caractérisée par plusieurs mutations. Plusieurs patients peuvent présenter des mutations dans plus d'un gène. Par exemple, ils peuvent avoir des mutations dans le gène FLT3 et le gène IDH1 ou IDH2, ainsi que dans d'autres gènes, y compris le gène NPM1. Cela complique encore plus les choses, comme vous pouvez le voir sur ce graphique à rubans. Les rubans qui se touchent représentent les gènes qui ont une mutation dans la même cellule chez un patient.

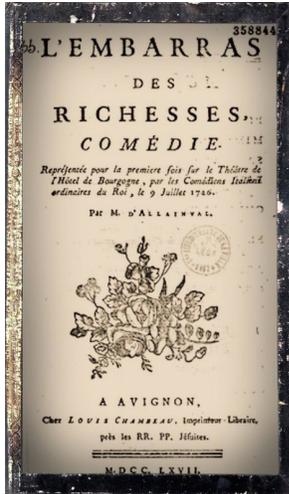


Diapositive 8 : Historique du traitement de la LMA

Comment peut-on utiliser ces renseignements? Comment la LMA a-t-elle été traitée dans le passé? Comme il a été mentionné au début de la présentation, dans les années 1970, un schéma de chimiothérapie a été mis au point ici même, au Roswell Park Cancer Center à Buffalo, dans l'État de New York. Il consistait en un traitement de sept jours par un médicament de chimiothérapie, la cytarabine, et un traitement de trois jours par un second médicament de chimiothérapie, la daunorubicine. Ce schéma, que l'on a nommé le schéma 7+3, est une chimiothérapie intensive qui est administrée en milieu hospitalier et qui nécessite une hospitalisation de quatre à six semaines. L'objectif du traitement 7+3 est d'éliminer ou de détruire toutes les cellules leucémiques dans le sang. Mais s'il détruit toutes les cellules cancéreuses, il détruit également les cellules normales. Les patients doivent donc être hospitalisés parce qu'ils ont besoin de transfusions de globules rouges et de plaquettes, ainsi qu'un traitement antibiotique parce qu'ils sont gravement immunodéficients.

Ce schéma de chimiothérapie toxique à dose très élevée a été le traitement de référence jusqu'en 2017, soit pendant plus de 44 ans. Et, comme vous pouvez voir sur cette diapositive, depuis 2017, plusieurs autres médicaments ont été approuvés. Au total, huit nouveaux médicaments ont été approuvés pour le traitement de la LMA au cours des deux dernières années.

AML Therapy: Many New Drugs



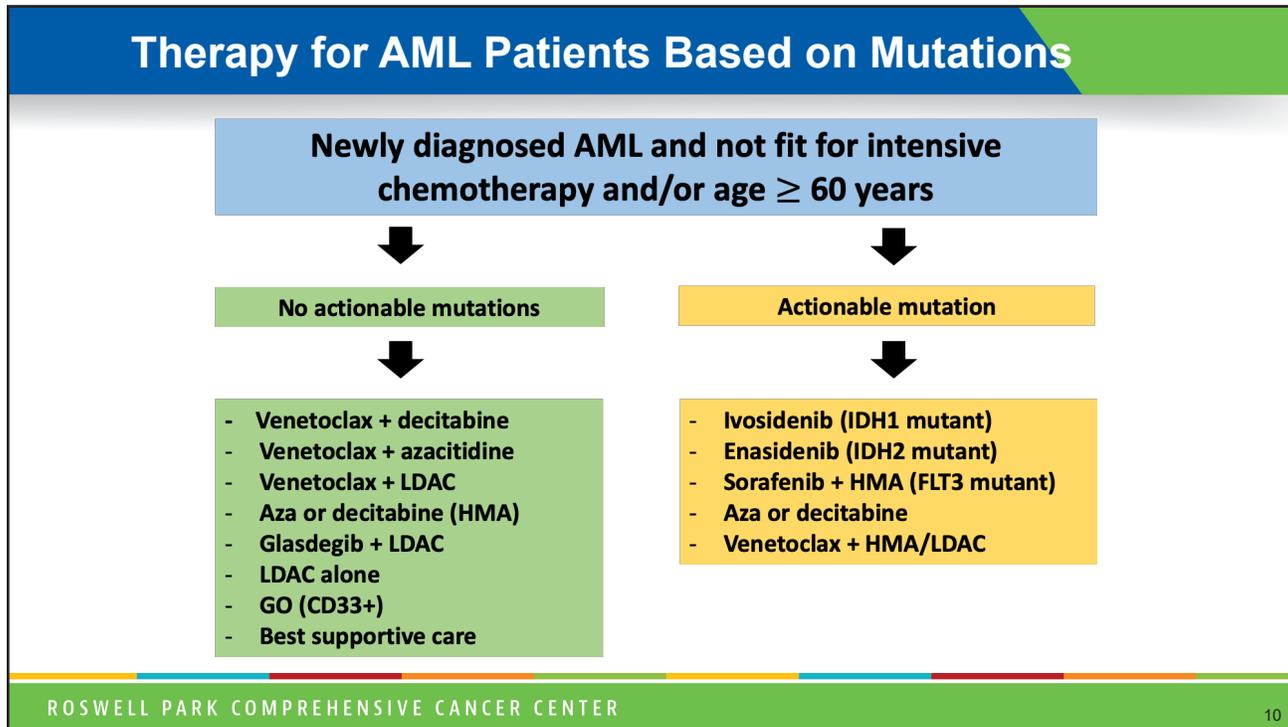
Attributed to John Ozell's translation of a French play (1738); Translated in 1725 as The Plague of Riches

Definition: Generally used to describe an abundance of something, (typically positive) with the idea that there are so many of these good things that it's difficult to pick just one.

8 Drugs approved for AML in last 2 years
Midostaurin, Enasidenib, CPX-351, Gemtuzumab
Ivosidenib, Gilteritinib, Glasdegib, Venetoclax

Diapositive 9 : Traitement de la LMA : de nombreux nouveaux médicaments

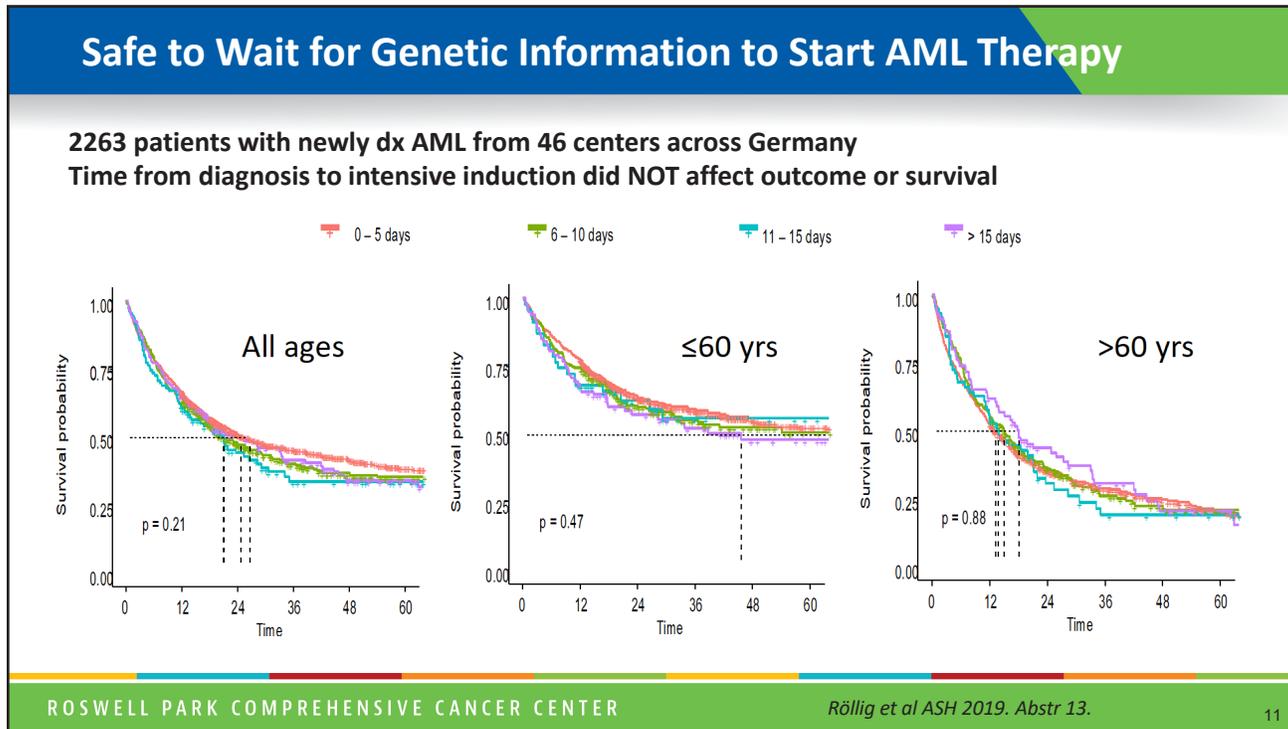
On a presque l'embarras du choix. De nombreuses options existent maintenant. L'important toutefois, devant ce grand éventail de choix, c'est de déterminer comment utiliser toutes ces options de façon efficace et quels patients sont les plus susceptibles de bénéficier de ces nouveaux traitements.



Diapositive 10 : Traitement de la LMA d'après les mutations

Les plus importants progrès ont été réalisés dans le traitement de la LMA chez les personnes âgées, celles qui ont plus de 60 ans et à qui la chimiothérapie ne convient pas. Ces personnes ne tolèrent généralement pas les fortes doses du schéma de chimiothérapie 7+3. Elles présentent d'autres troubles comme l'insuffisance cardiaque, le diabète, l'hypertension, un accident vasculaire cérébral, etc. Ces troubles concomitants peuvent poser des problèmes et augmenter les risques de complications lors d'une chimiothérapie à fortes doses. Chez ces patients, comme vous pouvez voir sur cette diapositive, on détermine maintenant le traitement en fonction de la présence ou de l'absence de mutations dites « ciblables ». Qu'est-ce qu'une mutation ciblable? Ce sont les trois mutations que j'ai mentionnées précédemment : IDH1, IDH2 et FLT3. Si vous présentez l'une de ces mutations, on dispose maintenant d'agents ciblés pour traiter votre maladie. Et si ces mutations ne sont pas présentes, il existe d'autres schémas de chimiothérapie conçus spécifiquement pour être tolérés par les personnes âgées.

Maintenant, certains se demanderont s'il ne faut pas beaucoup de temps pour obtenir tous ces renseignements sur les mutations. Cela ne se fait en effet pas de façon instantanée. Il faut extraire l'ADN et l'ARN des cellules cancéreuses, puis effectuer des analyses pour dépister chacune de ces mutations. Cela peut prendre au moins trois à cinq jours, voire sept à dix jours ou même quelques semaines dans certains centres.



Diapositive 11 : On peut attendre en toute sécurité les renseignements génétiques pour commencer le traitement contre la LMA

Une question a été soulevée par les cliniciens qui traitent la leucémie myéloïde aiguë : est-il sécuritaire d'attendre d'avoir les renseignements sur les mutations? On veut attendre d'avoir ces renseignements parce qu'ils permettent de proposer des traitements ciblés. En revanche, on ne veut pas que la leucémie aiguë agressive progresse. Cette figure illustre des données qui ont été présentées lors de la réunion d'hématologie de décembre 2019. Ces données sont importantes parce qu'elles montrent qu'il est sécuritaire d'attendre les résultats des analyses génétiques et moléculaires pour commencer le traitement chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA. Cette étude a été menée dans 46 centres de cancérologie en Allemagne auprès de 2 263 patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA. Les patients ont été traités par une chimiothérapie intensive 7+3. On a mesuré le délai entre le diagnostic et le début de la chimiothérapie. L'étude portait sur tous les groupes d'âge, des patients jeunes et âgés. Comme vous pouvez voir ici, chaque ligne colorée sur les graphiques représente le temps écoulé entre le diagnostic et le début de la chimiothérapie. La ligne rose représente de 0 à 5 jours, la verte, de 6 à 10 jours, la turquoise, de 11 à 15 jours et la violette, plus de 15 jours. Les courbes ici sont les courbes de survie de tous les patients. Comme vous pouvez voir, elles se chevauchent toutes. Cela suggère qu'il n'y avait pas vraiment de différence entre les patients quant à l'efficacité de la chimiothérapie d'après le moment où elle a été entamée. D'après ces données, attendre quelques jours pour que le diagnostic de cancer soit confirmé ne pose aucun danger chez la plupart des patients. Il est important de transmettre cette information aux patients. Quand on apprend qu'on est atteint de leucémie aiguë, il est urgent de commencer le traitement. On pense qu'il faut entamer le traitement tout de suite. En réalité, il peut être très bénéfique d'attendre quelques jours pour obtenir les résultats des analyses.

Novel Combinations to Improve Outcomes



**Backbone
Chemo**

Novel agents

**Combinations
tailored to individual
patients**

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

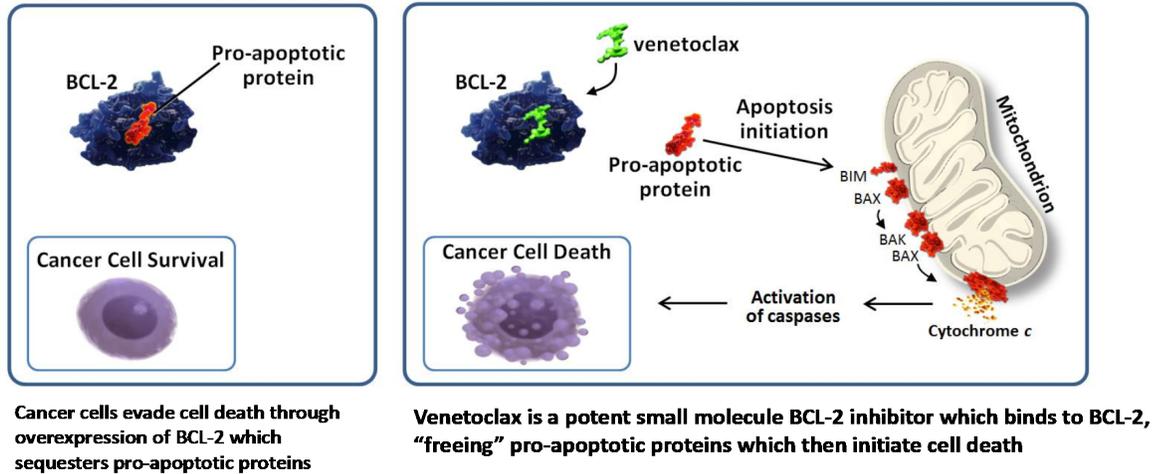
12

Diapositive 12 : Nouveaux traitements d'association pour améliorer les résultats

Comment utilise-t-on les nouveaux schémas disponibles à l'heure actuelle? Je vais parler de quelques nouveaux médicaments et de la façon d'en améliorer les résultats. On peut améliorer les résultats en associant des médicaments, par exemple un agent de chimiothérapie et un agent ciblé.

Quand mes enfants étaient petits, ils adoraient aller au bar laitier pour prendre un yogourt glacé. On y allait ensemble. On prenait du yogourt à la vanille et on ajoutait différentes garnitures. Mon mari, mes enfants et moi avions tous des garnitures différentes sur nos yogourts glacés. C'est en quelque sorte ce que l'on fait en ce moment avec les patients atteints de LMA. On choisit un agent de chimiothérapie et on ajoute un agent ciblé, en fonction de la présence ou de l'absence de mutations, afin de personnaliser le traitement, comme on personnalise son bol de yogourt glacé.

Venetoclax: BCL-2 Inhibitor

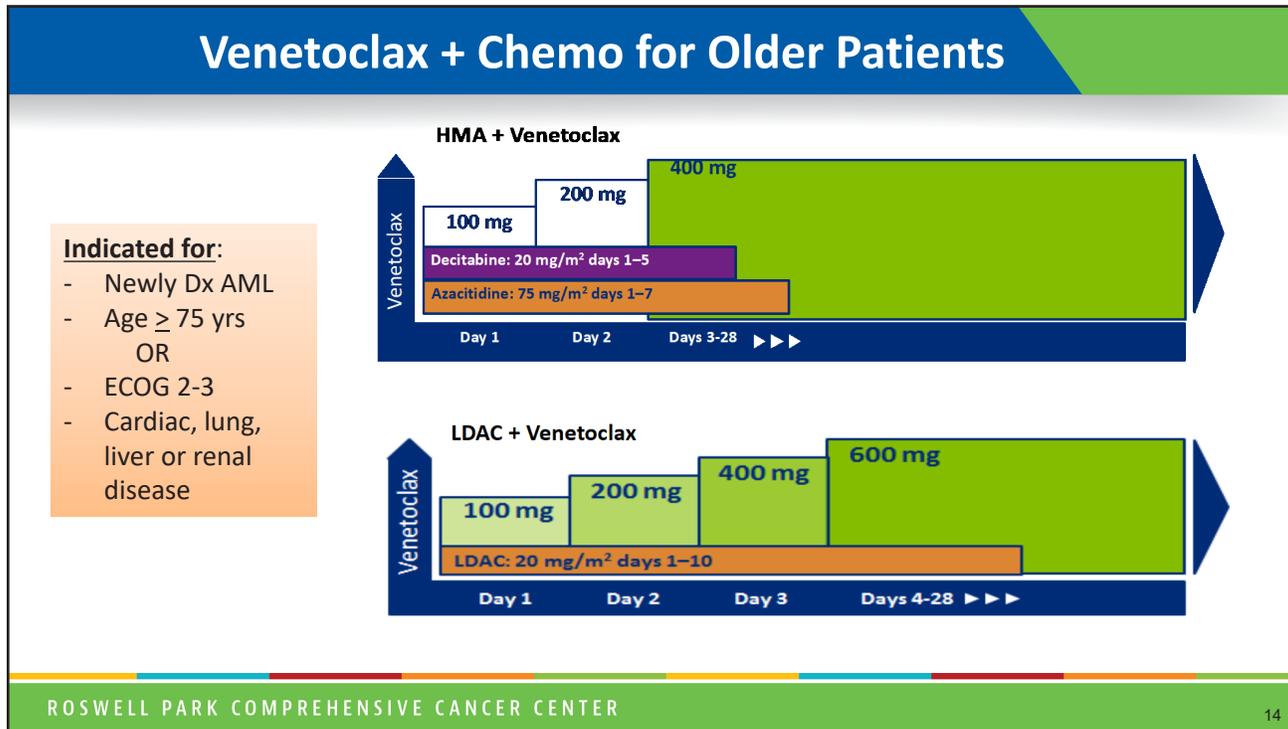


ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER

13

Diapositive 13 : Vénétoclax : inhibiteur du BCL-2

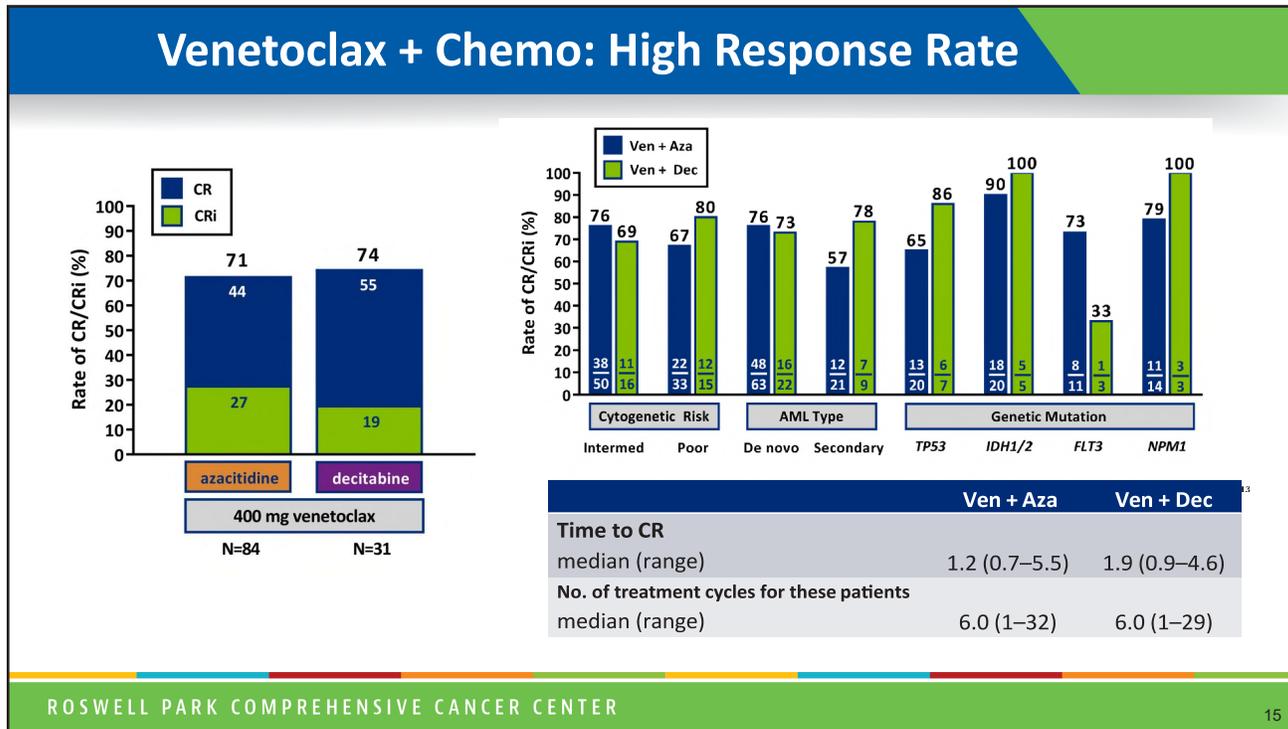
Le vénétoclax est l'un des médicaments les plus intéressants pour le traitement de la LMA. Il s'agit d'un médicament oral, un comprimé, qui était utilisé pour traiter la leucémie lymphocytaire chronique (LLC), un autre type de cancer du sang. On sait donc que ce médicament est sécuritaire. On sait aussi, grâce aux données sur les patients atteints de leucémie chronique, que le vénétoclax est efficace et qu'il peut être administré aux personnes atteintes d'autres cancers du sang. Il s'agit d'un inhibiteur du BCL-2, un gène qui régule l'apoptose. Fondamentalement, les cellules leucémiques résistent à la mort cellulaire. Quand on administre une chimiothérapie, on régule à la hausse les processus qui les empêchent de mourir. En inhibant le BCL-2, dont la régulation est à la hausse dans les cellules cancéreuses, on rend ces cellules sensibles à la chimiothérapie. L'ajout du vénétoclax permet à la chimiothérapie d'agir et de tuer les cellules cancéreuses.



Diapositive 14 : Vénétoclax + chimiothérapie chez les patients âgés

D'après des données publiées et maintenant bien établies, le taux de réponse au traitement est assez faible chez les patients atteints de leucémie aiguë qui reçoivent une chimiothérapie à faible dose. On constate toutefois qu'il est deux fois plus élevé chez les patients recevant une chimiothérapie en association avec cet inhibiteur du BCL-2 oral, le vénétoclax. Ces patients peuvent aussi recevoir une chimiothérapie à très, très faible dose. Les schémas thérapeutiques qui intègrent le vénétoclax ont spécifiquement été conçus pour les personnes âgées, les patients qui ont 75 ans et plus, ou qui présentent d'autres problèmes médicaux. Ils permettent d'éviter le recours à la chimiothérapie intensive 7+3 de référence. C'est donc peut-être le premier médicament contre la LMA qui a été spécifiquement approuvé pour les patients de 75 ans et plus, ce qui est remarquable.

Comme vous pouvez voir ici, on peut associer le vénétoclax à un traitement d'hypométhylation ou à une chimiothérapie à faible dose.

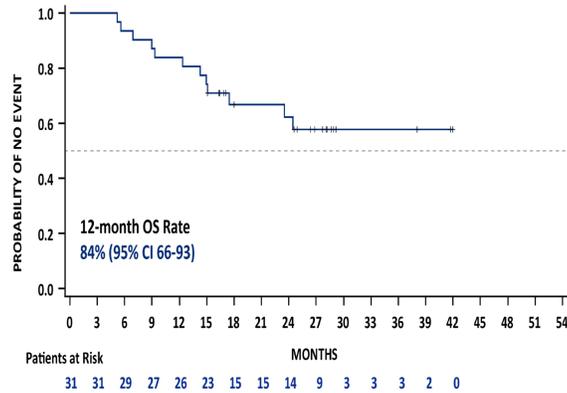


Diapositive 15 : Vénétoclax + chimiothérapie : taux de réponse élevé

Quels sont les taux de réponse au traitement? Si le vénétoclax est administré avec un agent de chimiothérapie, par exemple l'azacitidine ou la décitabine, le traitement est bénéfique chez 60 à 70 % des patients. Le délai pour obtenir une réponse au traitement est d'un à deux mois. Vous pouvez voir que, dans l'ensemble, les différents types de LMA et les cas de LMA présentant différentes mutations répondent tous à l'association de vénétoclax et de la chimiothérapie.

Venetoclax-based Therapy Followed by Transplant

- 31 of 304 patients (10%) treated with venetoclax + chemo underwent transplant
- **Over two thirds (68%, 21 of 31) patients were alive 12 months after transplant**
- **55% (17/31) of all patients undergoing transplant have remission of ≥ 12 months after transplant**
- **71% (12/17) of those patients remained in remission for ≥ 2 years**



Diapositive 16 : Traitement à base de vénétoclax suivi d'une greffe

Certaines des données les plus intéressantes présentées lors de la réunion sur l'hématologie montrent que la chimiothérapie à elle seule ne guérit pas la leucémie myéloïde aiguë chez un certain pourcentage de patients atteints. Ces patients ont besoin d'une greffe de moelle osseuse pour éliminer complètement les cellules leucémiques de leur corps. Par le passé, on pensait que la greffe de moelle osseuse n'était pas bénéfique chez les personnes de plus de 75 ans ou celles ayant des problèmes médicaux parce qu'elles ne pouvaient pas recevoir une chimiothérapie intensive. D'après les données présentées lors de la réunion d'hématologie, on a examiné 30 patients qui avaient reçu le vénétoclax et une chimiothérapie à faible dose au lieu d'une chimiothérapie intensive. Ces patients ont répondu à la chimiothérapie à faible dose et ont pu par la suite recevoir une greffe de moelle osseuse, même s'ils n'avaient jamais reçu de chimiothérapie intensive à forte dose. Cette étude très précoce portait sur un très petit nombre de patients, mais elle a montré que les patients qui avaient reçu une chimiothérapie en association avec le vénétoclax pouvaient recevoir une greffe par la suite. En outre, plus des deux tiers des patients étaient encore en vie 12 mois après la greffe, et environ 71 % de ces patients étaient en vie plus de deux ans plus tard. Cette méthode repose sur un petit nombre de patients et sur des patients très spécifiques, mais elle représente certainement un moyen d'aller de l'avant.

Adding Venetoclax to Intensive AML Chemotherapy

▪ Single-center, phase Ib/II trial with FLAG-IDA plus venetoclax

Adult, fit patients with AML; ECOG PS ≤ 2; AML or high-risk MDS (≥ 10% blasts); satisfactory organ function

Phase Ib: Dose escalation
 Filgrastim 5 mcg/kg D1-7* + Fludarabine 30 mg/m² IV D2-6 + Idarubicin 6 mg/m² D4-6 + Cytarabine + Venetoclax† (N = 16 R/R AML)

*Or peg-filgrastim 6 mg x 1 after D5
 †3-level dosing of cytarabine + venetoclax: 1) CYT 2 g/m² D2-6 /VEN 200 mg D1-21; 2) CYT 1.5 g/m² D2-6 /VEN 200 mg D1-14; 3) CYT 1.5 g/m² D2-6 /VEN 400 mg D1-14

Phase II: Dose expansion
 Filgrastim 5 mcg/kg D1-7* + Fludarabine 30 mg/m² IV D2-6 + Idarubicin 6 mg/m² D4-6 + Cytarabine 1.5 g/m² IV D2-6 + Venetoclax 400 mg D1-14 (N = 14 ND, 26 R/R‡ AML)

‡Including the 16 R/R AML patients from phase I

Consolidation
 Filgrastim 5 mcg/kg D1-7* + Fludarabine 30 mg/m² IV D2-6 + Cytarabine 1.5 g/m² IV D2-6 + Venetoclax 400 mg D1-14

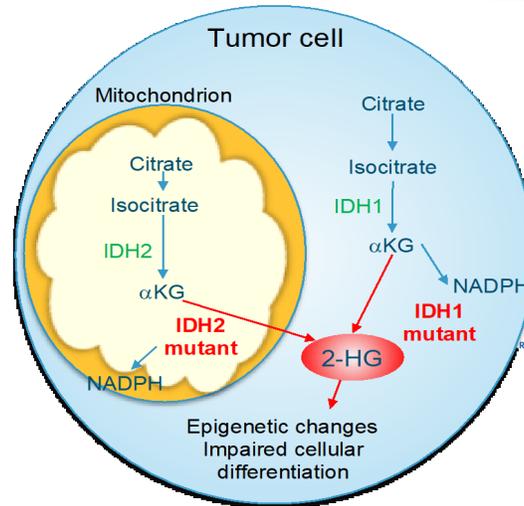
Maintenance (if no ASCT)
 Venetoclax 400 mg D1-14 up to 1 year

Diapositive 17 : Ajout du vénétoclax à une chimiothérapie intensive contre la LMA

L'autre option, si l'association du vénétoclax et d'une chimiothérapie à faible dose est efficace, est d'envisager l'association du vénétoclax et d'une chimiothérapie à forte dose. Si on ajoute le vénétoclax au schéma 7+3, peut-on améliorer davantage les résultats de la chimiothérapie intensive chez ces patients? D'après les premiers résultats obtenus sur l'association du vénétoclax et d'une chimiothérapie à forte dose, les taux de réponse sont très élevés, soit de 80 à 90 %.

IDH Mutations in AML

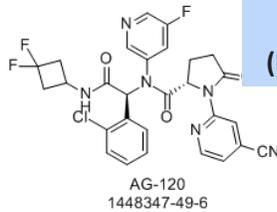
- **Isocitrate dehydrogenase (IDH)** is a critical enzyme regulating tumor metabolism
- IDH mutations promote AML development
- IDH mutations infrequent in AML
 - IDH1 mut found in 6-9% of AML
 - IDH2 mut found in 8-12% of AML



Diapositive 18 : Mutations de l'IDH chez les patients atteints de LMA

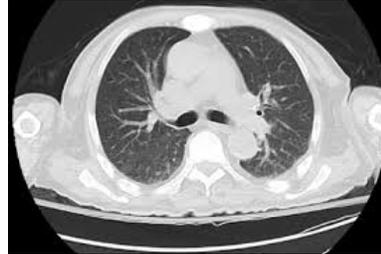
Quels sont les traitements ciblés qui ont été mentionnés? On a parlé des mutations de l'IDH, lesquelles sont probablement présentes chez 10 ou 15 % des patients. Ces mutations ne sont pas très courantes, mais elles nuisent au métabolisme de la cellule. Ces mutations forcent les cellules sanguines à rester sous une forme précoce et immature, puis à se développer excessivement et à se transformer en cellules leucémiques.

IDH1 and IDH2 Inhibitors in AML



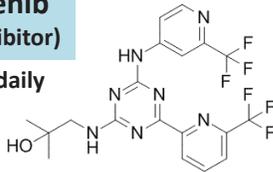
Ivosidenib
(IDH1 inhibitor)

500 mg daily



Enasidenib
(IDH2 inhibitor)

100 mg daily



Differentiation Syndrome

New onset or worsening of fever, rapid weight gain or swelling in legs, respiratory symptoms, fluid in lungs or surrounding the heart, low blood pressure, kidney problems

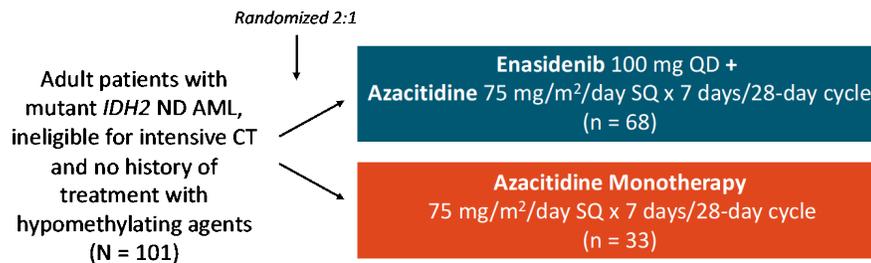
Diapositive 19 : Inhibiteurs de l'IDH1 et de l'IDH2 dans le traitement de la LMA

Deux inhibiteurs spécifiques, l'ivosidénib et l'énasidénib, ont été mis au point au cours des dernières années d'après les connaissances acquises sur les caractéristiques biologiques qui expliquent les effets de ces mutations sur le métabolisme. Il s'agit de deux comprimés, l'un de 500 et l'autre de 100 milligrammes, que l'on prend une fois par jour. Chez les patients atteints de leucémie présentant ces mutations, la prise de ces comprimés en monothérapie a permis d'obtenir un taux de réponse globale de près de 50 %. Ces deux médicaments ont toutefois un effet indésirable particulier. Ils doivent être pris à long terme. Il faut parfois quelques mois pour vraiment maîtriser la maladie, et les patients peuvent présenter une complication, le syndrome de différenciation. Ce syndrome ressemble à une pneumonie et est accompagné de fièvre, d'une infection et de problèmes respiratoires. On croit souvent, à tort, que les patients ont une pneumonie, alors qu'il s'agit en réalité d'un effet indésirable du traitement par l'inhibiteur de l'IDH. Il faut donc être vigilant si vos taux de globules blancs sont élevés, que vous faites de la fièvre, que vous présentez des infections, que vous prenez du poids et que vous avez des difficultés respiratoires.

Enasidenib + Azacitidine for newly dx IDH2 mutant AML

- Randomized phase I/II study

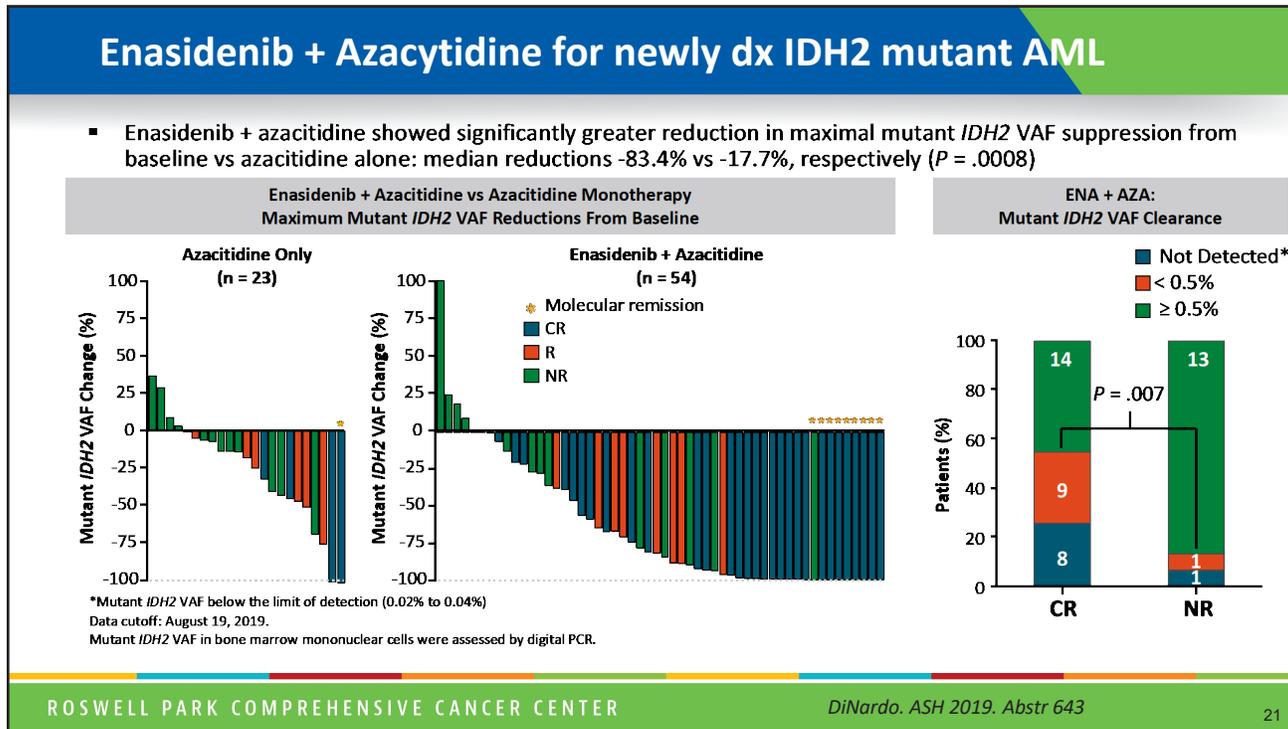
- Phase I portion consisted of 3 + 3 dose-finding for enasidenib + azacitidine



- Results: Higher response rates with combination therapy
- Safety: Combination therapy was tolerated well by patients

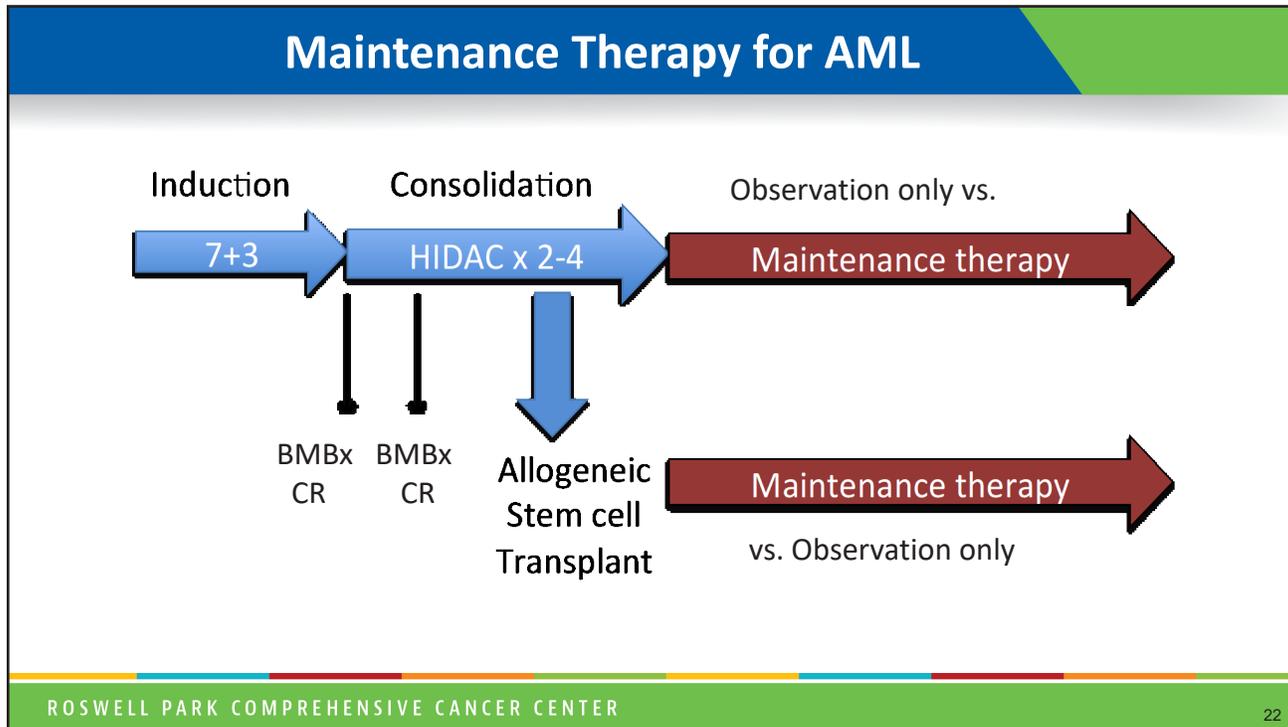
Diapositive 20 : L'énasidénib + l'azacitidine dans le traitement de la LMA présentant une mutation de l'IDH2 récemment diagnostiquée

Que fait-on pour améliorer le traitement par l'inhibiteur de l'IDH? On administre les inhibiteurs de l'IDH avec d'autres médicaments. Dans ce cas particulier, l'inhibiteur de l'IDH2 appelé énasidénib a été administré en association avec une chimiothérapie à faible dose, l'azacitidine, à des patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA et présentant une mutation de l'IDH dans leurs cellules leucémiques.



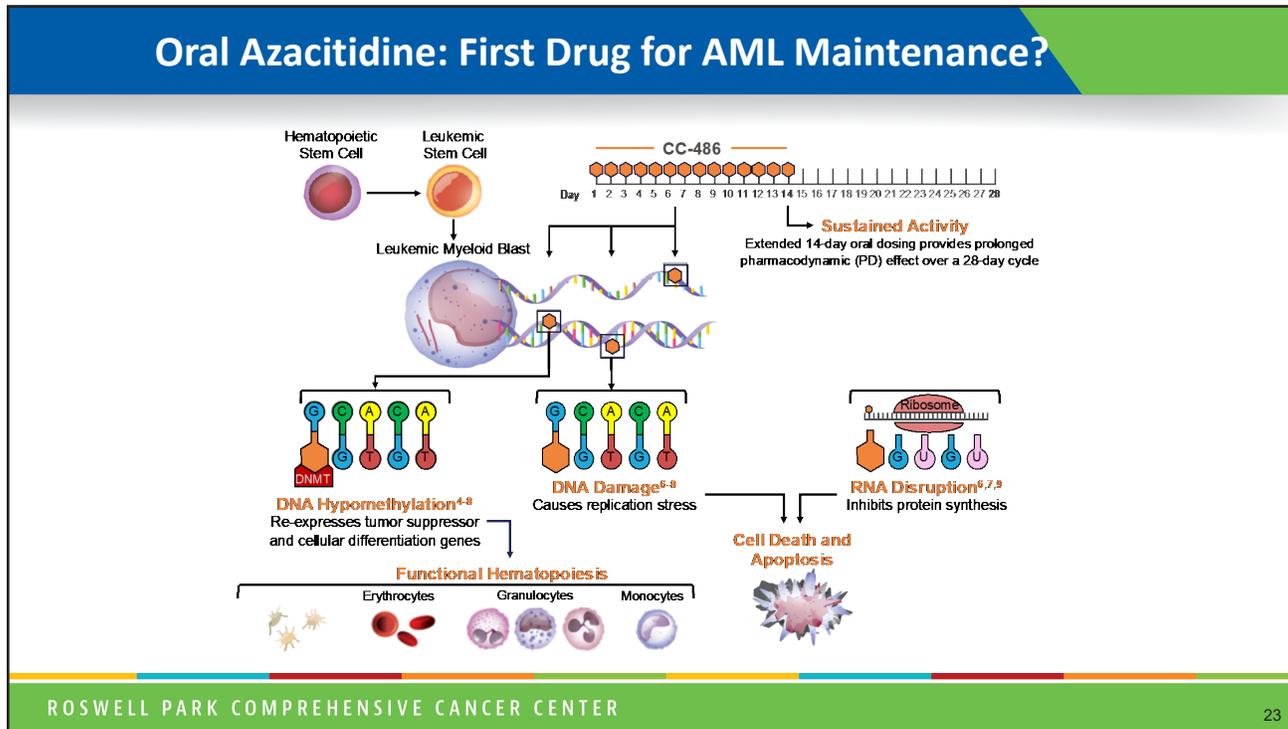
Diapositive 21 : L'énasidénib + l'azacitidine dans le traitement de la LMA présentant une mutation de l'IDH2 récemment diagnostiquée

Comme vous pouvez le voir ici, l'ajout de l'énasidénib, un inhibiteur de l'IDH2, à l'azacitidine, a entraîné une réduction spectaculaire du nombre de blastes dans la moelle osseuse. Les blastes ou cellules blastiques sont les cellules de la moelle osseuse qui contiennent la mutation. Sur les courbes que vous voyez ici, tout ce qui se trouve en dessous de la ligne horizontale correspond à une diminution du pourcentage de cellules mutantes, c'est-à-dire les cellules touchées par la LMA. Comme vous pouvez voir, l'ajout de l'inhibiteur de l'IDH2 à la chimiothérapie à faible dose entraîne une amélioration considérable de l'efficacité et du taux de réponse chez ces patients. Donc, encore une fois, le traitement d'association est la voie à suivre pour aller de l'avant.



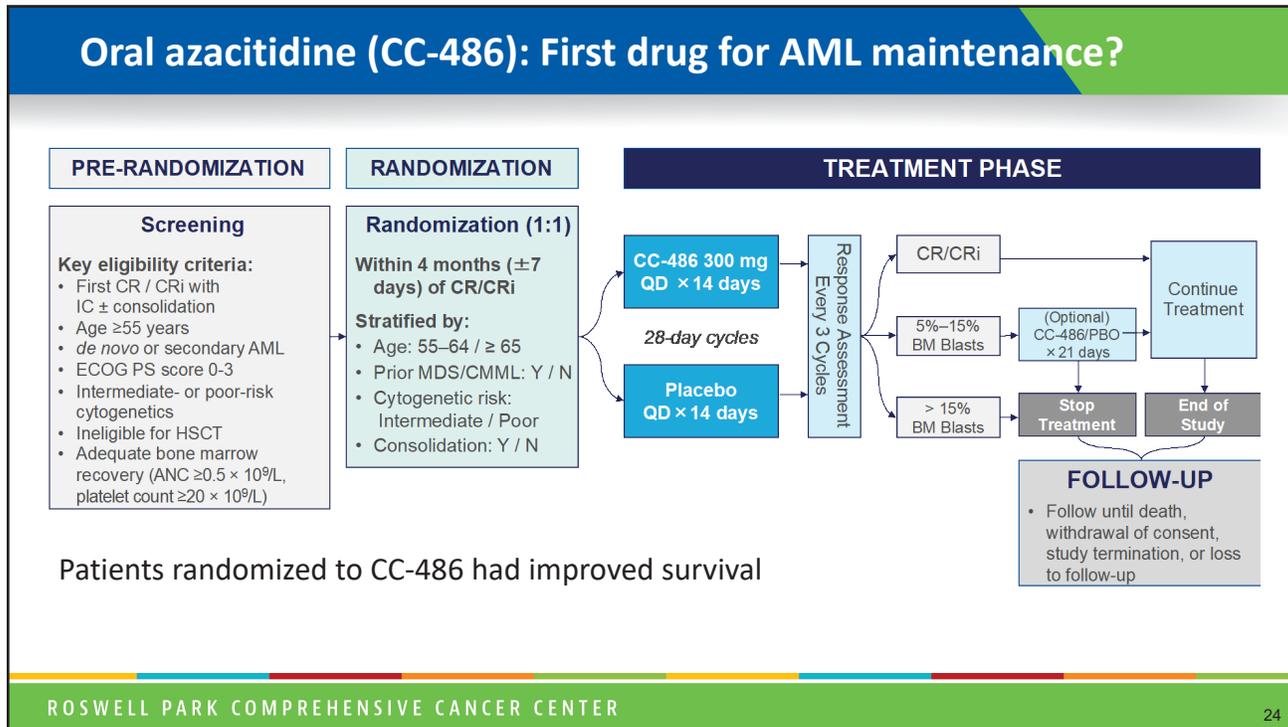
Diapositive 22 : Traitement d'entretien de la LMA

Ce qui est encore plus intéressant, toutefois, c'est l'utilisation d'un autre comprimé pour améliorer davantage les résultats chez un autre groupe de patients atteints de leucémie. Généralement, par le passé, les patients pouvaient recevoir une chimiothérapie intensive comme traitement d'attaque, une chimiothérapie intensive 7+3, puis recevoir soit une greffe de moelle osseuse, soit d'autres cycles de chimiothérapie. Si vous n'êtes pas admissible à la greffe de moelle osseuse, vous recevrez quelques cycles de chimiothérapie supplémentaires avant d'arrêter le traitement. Mais les patients sont toujours inquiets à ce moment-là et ils se demandent si leur maladie est guérie après la chimiothérapie intensive, après six ou neuf mois. On leur dit alors qu'on ne sait pas, qu'on doit surveiller et attendre. On ne fait qu'observer à ce moment-là. Pour de nombreuses personnes, l'observation, l'attente et la peur de voir la leucémie revenir peuvent être extrêmement éprouvantes. On a donc essayé pendant plusieurs années de mettre au point un traitement d'entretien, un traitement qui permet aux patients de prendre quelque chose après la chimiothérapie intensive pour empêcher la maladie de revenir, plutôt que de simplement l'observer.



Diapositive 23 : L'azacitidine par voie orale : premier traitement d'entretien de la LMA?

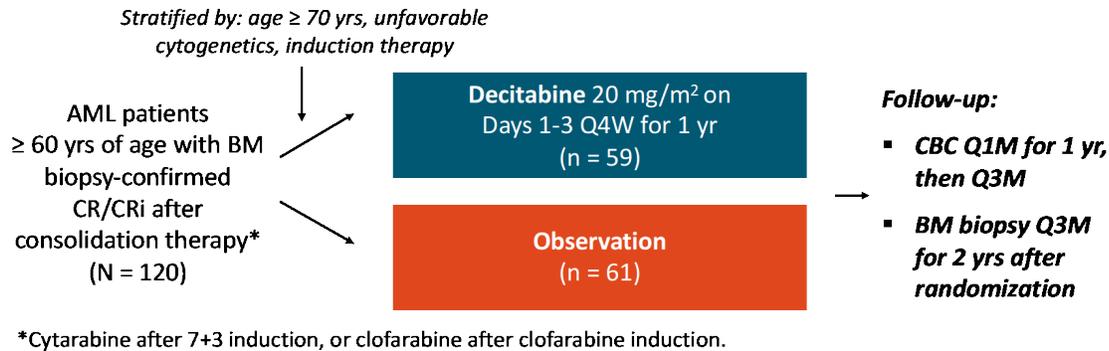
L'azacitidine, le médicament de chimiothérapie dont on a parlé précédemment, existe maintenant en comprimé. L'azacitidine est généralement administrée par voie intraveineuse ou par injection, mais elle existe maintenant sous forme de comprimés administrés par voie orale.



Diapositive 24 : L'azacitidine par voie orale (CC-486) : premier traitement d'entretien de la LMA?

Si on administre l'azacitidine par voie orale à des patients âgés après une chimiothérapie intensive, au lieu de simplement observer leur état, on obtient des résultats très prometteurs. Si les patients prennent les comprimés pendant 14 jours tous les mois, c'est-à-dire pendant deux semaines, puis deux semaines sans traitement, pendant un an, au lieu d'une simple observation, on note une amélioration de la survie et une réduction du risque de récurrence. L'ajout de cette chimiothérapie orale durant la moitié de chaque mois a été significativement efficace pour prolonger la survie de ces patients et aussi pour retarder la survenue d'une récurrence. C'est donc, je pense, une nouvelle option thérapeutique qu'on attendait avec impatience.

Low dose Decitabine Can Also be Used as Maintenance



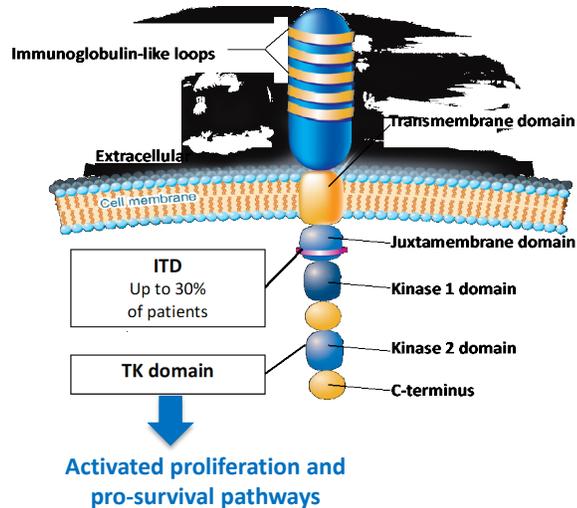
- Primary endpoint: disease-free survival (relapse or death from any cause)
- Trend to improved survival in FLT3 negative AML patients receiving decitabine

Diapositive 25 : La décitabine à faible dose peut également être utilisée comme traitement d'entretien

Est-ce qu'on peut seulement utiliser l'azacitidine par voie orale ou peut-on utiliser d'autres médicaments comme traitement d'entretien? Il existe un autre médicament similaire, la décitabine, qui est administrée par voie intraveineuse, généralement pendant cinq jours. D'après les données présentées par d'autres cliniciens lors de la réunion, on peut associer la décitabine et l'azacitidine par voie orale comme traitement d'entretien. Cela pourrait même avoir des effets bénéfiques. Ainsi, l'administration de l'un de ces médicaments, l'azacitidine ou la décitabine par voie orale, après la chimiothérapie à des patients qui ne recevront pas de greffe semble bénéfique.

FLT3 Mutations in AML

- *FLT3-ITD* occurs in ~25-37% of AML
- *FLT3-TKD* occurs in ~10% of AML
- More frequent in younger patients, *de novo* AML and diploid cytogenetics
- Associated with resistance to 7+3
- Increased risk of relapse
- Many FLT3 inhibitors developed

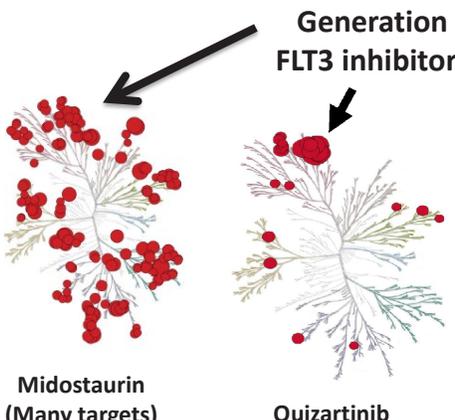


Diapositive 26 : Mutations du FLT3 chez les patients atteints de LMA

J'ai déjà mentionné les mutations du FLT3, lesquelles sont présentes chez environ 25 à 37 % des patients atteints de LMA. Deux types de mutations peuvent se produire : des mutations de l'ITD et des mutations de la tyrosine kinase. Quoi qu'il en soit, si les cellules touchées par la LMA présentent une mutation du FLT3, il existe maintenant un certain nombre de médicaments approuvés par la FDA.

FLT3 Inhibitors for AML

**OLD vs NEW
Generation
FLT3 inhibitors**



**Midostaurin
(Many targets)**

**Quizartinib
(few targets)**

	Targets	FLT3 inhibitory dose
Lestaurtinib	FLT3, JAK2, TrkA	700 nM
Midostaurin*	FLT3, KIT, PKC, PDGFR, VEGFR	1000 nM
Sorafenib*	FLT3, KIT, PDGFR, RAF, VEGFR	265 nM
Quizartinib	FLT3, KIT, PDGFR, RET	18 nM
Crenolanib	FLT3, PDGFR	48 nM
Gilteritinib*	FLT3, AXL	43 nM

**FDA approved drugs*

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER
27

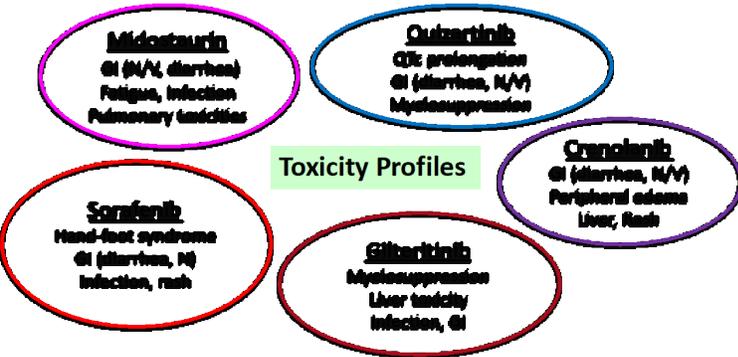
Diapositive 27 : Inhibiteurs du FLT3 pour le traitement de la LMA

Vous pouvez voir ici une liste de tous les médicaments qui se sont avérés de puissants inhibiteurs de la mutation du FLT3 dans les cellules leucémiques. Trois de ces médicaments, la midostaurine, le sorafénib et le gilteritinib, sont approuvés par la FDA. La midostaurine est utilisée en association avec la chimiothérapie chez les patients ayant récemment reçu un diagnostic de LMA et présentant des mutations du FLT3. Le gilteritinib est utilisé en monothérapie sous forme de comprimés oraux chez les patients atteints de leucémie aiguë récidivante et réfractaire présentant des mutations du FLT3.

Best FLT3 inhibitor is context dependent

Clinical setting	Standard of care
Newly diagnosed FLT3 ^{mut}	Midostaurin plus 7+3
Older newly diagnosed FLT3 ^{mut}	Sorafenib plus Azacitidine
FLT3 ^{mut} after transplant	Sorafenib
Relapsed FLT3 ^{mut}	Gilteritinib

Toxicity Profiles



- Midostaurin**
 GI (N/V, diarrhea)
 Fatigue, Infection
 Pulmonary toxicities
- Gilteritinib**
 QTc prolongation
 GI (diarrhea, N/V)
 Myelosuppression
- Sorafenib**
 Hand-foot syndrome
 GI (diarrhea, N)
 Infection, rash
- Crenolanib**
 GI (diarrhea, N/V)
 Peripheral edema
 Liver, Rash

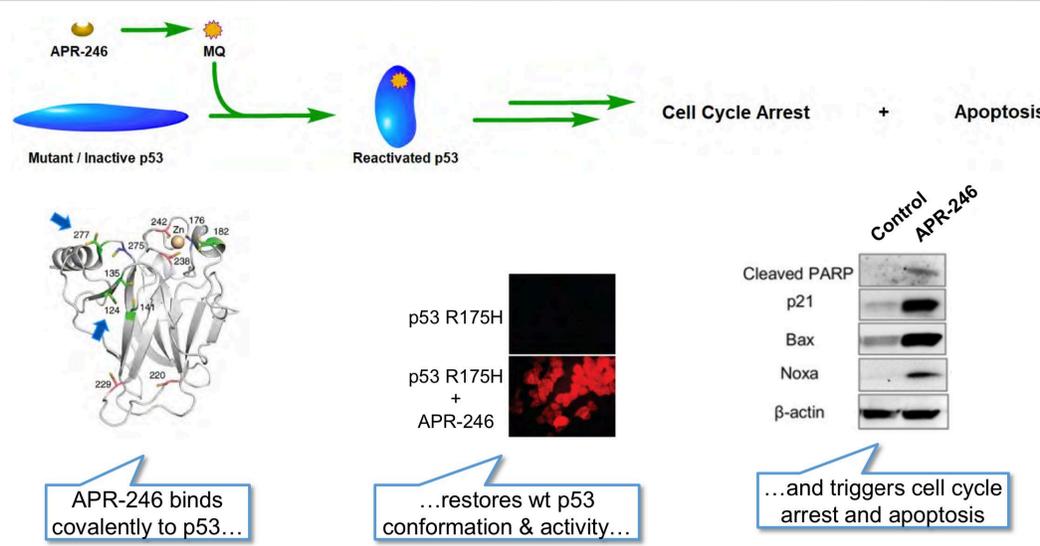
ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER
28

Diapositive 28 : Le meilleur inhibiteur du FLT3 dépend du contexte

Pourquoi a-t-on besoin de tous ces médicaments pour traiter la LMA présentant des mutations du FLT3? C'est comme si vous faisiez de l'hypertension. Il est fort possible que vous ne tolériez pas le premier médicament. Vous pouvez avoir des effets indésirables comme de la diarrhée, des nausées ou des vomissements. Ainsi, en ayant autant d'inhibiteurs du FLT3, on peut choisir le meilleur inhibiteur pour chaque patient en fonction des effets indésirables cliniques et de leur situation particulière.

Que souhaite-t-on pour l'avenir? Il y a beaucoup d'énergie, d'enthousiasme et d'optimisme dans le domaine du traitement de la LMA. C'est tout simplement étonnant de constater qu'il n'y a eu aucun progrès pendant 44 ans et que huit médicaments ont été approuvés en deux ans. Et, il y a probablement d'autres médicaments qui, on l'espère, seront approuvés dans un avenir proche.

APR-246: New Drug for p53 Mutant AML



Mutant / Inactive p53 + **APR-246** → **MQ** + **Reactivated p53** → **Cell Cycle Arrest + Apoptosis**

APR-246 binds covalently to p53...

...restores wt p53 conformation & activity...

...and triggers cell cycle arrest and apoptosis

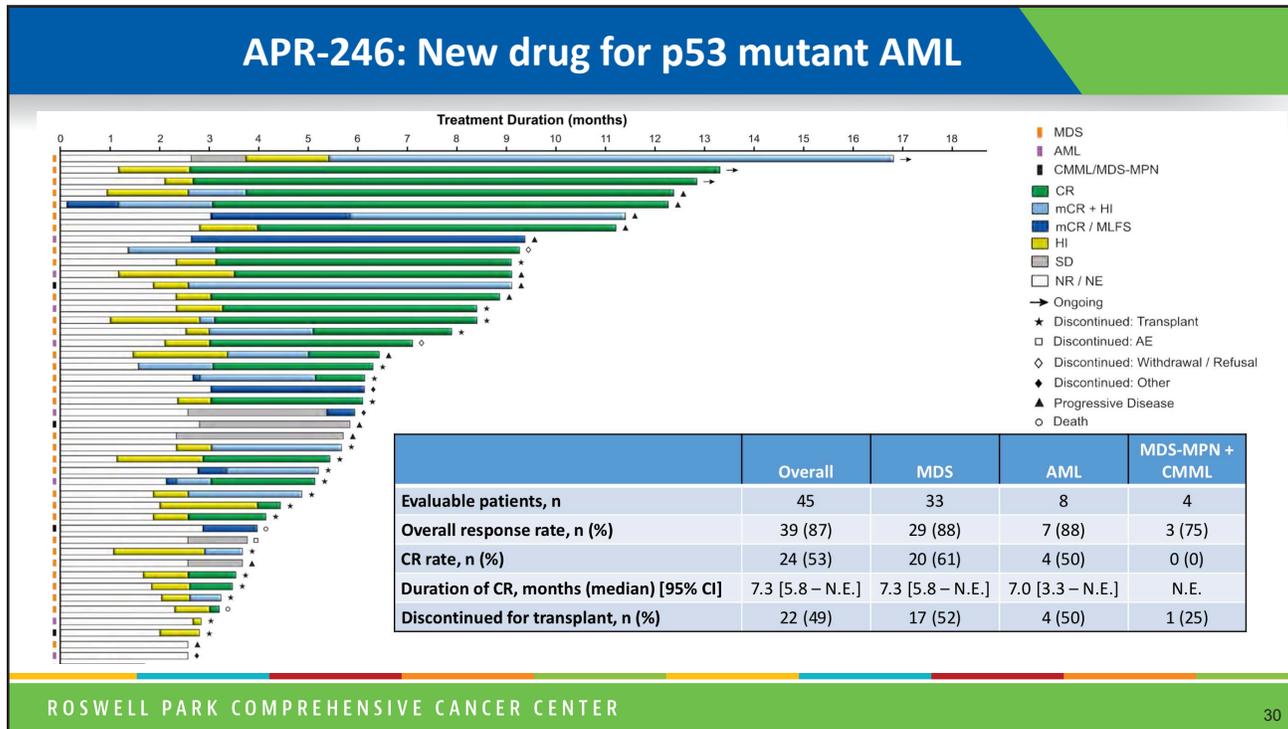
Control APR-246

Cleaved PARP	
p21	
Bax	
Noxa	
β-actin	

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER 29

Diapositive 29 : L'APR-246 : un nouveau médicament contre la LMA présentant une mutation du p53

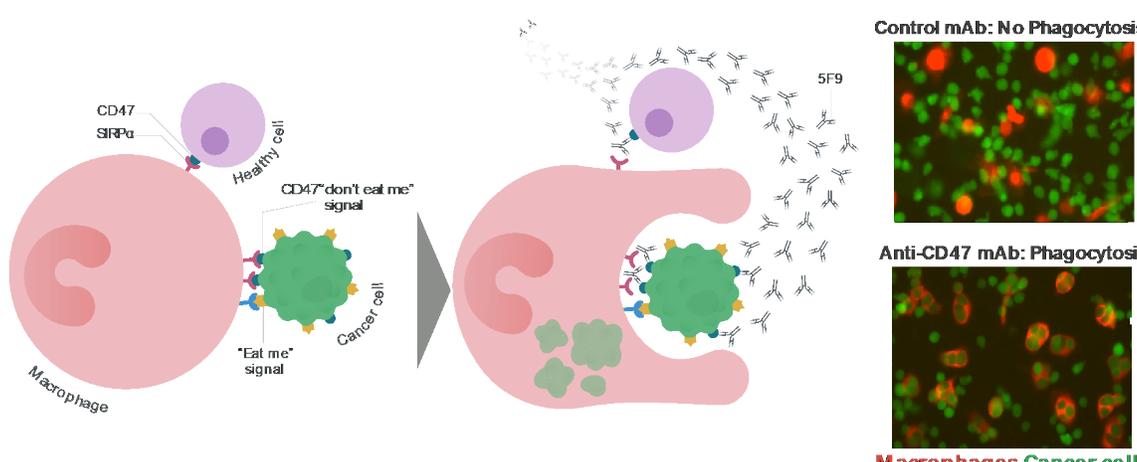
Je voulais simplement souligner quelques médicaments qui sont très intéressants selon moi, bien qu'il n'y ait pas encore beaucoup de données à leur sujet. Le premier est l'APR-246. Ce médicament cible une mutation du gène p53. Ce gène permet de prévenir ou d'inhiber l'apparition de cancers, qu'il s'agisse de cancers à tumeur solide ou de leucémies. Lorsque ce gène présente des mutations et qu'il est désactivé, c'est-à-dire qu'il n'est plus actif, les cellules cancéreuses peuvent alors se développer. Ce médicament se lie au p53 désactivé et restaure sa fonction, ce qui inhibe le développement de la leucémie.



Diapositive 30 : L'APR-246 : un nouveau médicament contre la LMA présentant une mutation du p53

Dans l'étude que vous voyez ici, plusieurs des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë présentant une mutation du p53 qui avaient reçu l'inhibiteur du p53 avec un seul agent de chimiothérapie étaient encore en vie après un an ou plus. C'est ce qui ressort de ce graphique, lequel illustre la durée du traitement. En outre, vous pouvez voir que les taux de réponse chez les patients recevant ce médicament ciblant le p53 étaient de 80 à 90 %.

Anti-CD47: Telling Immune Cells to "eat" AML Cells



CD47
SIRPα
Healthy cell
CD47 "don't eat me" signal
"Eat me" signal
Cancer cell
Macrophage
5F9
Control mAb: No Phagocytosis
Anti-CD47 mAb: Phagocytosis
Macrophages Cancer cells

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER *Sallman D et al ASH 2019* 31

Diapositive 31 : L'anti-CD47 : dire aux cellules immunitaires de « manger » les cellules de la LMA

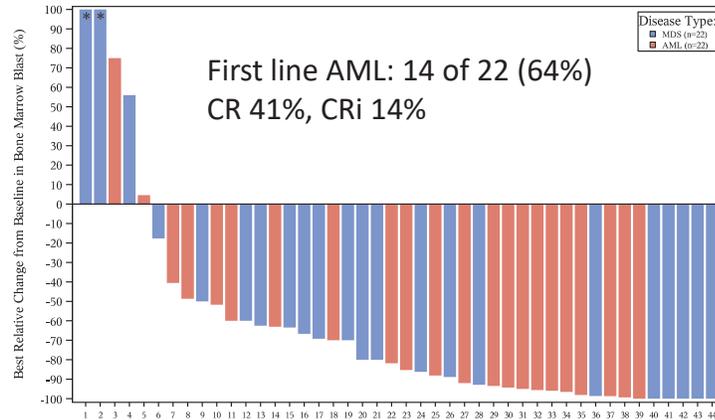
Qu'en est-il de l'immunothérapie? On sait que l'immunothérapie est efficace contre les tumeurs solides. Quelques immunothérapies sont en cours de développement pour être associées à la chimiothérapie dans le traitement de la leucémie myéloïde aiguë. L'une des immunothérapies les plus intrigantes est celle qui utilise des cellules immunitaires appelées macrophages. Les macrophages se lient aux cellules leucémiques et à d'autres cellules cancéreuses, les mangent et les évacuent. C'est un moyen d'éliminer les cellules cancéreuses et les infections de l'organisme. Toutefois, lorsque les macrophages rencontrent une cellule qui exprime un marqueur appelé CD47, ce marqueur les empêche de manger cette cellule.

Anti-CD47: Telling immune cells to “eat” AML cells

Magrolimab is an anti-CD47 antibody

- Targets CD47 on AML cells
- Induces macrophage cells to “eat” AML cells
- Eliminates leukemic stem cells in AML models
- Azacitidine induces CD47 expression on AML blasts and increases efficacy of magrolimab

Figure 1 Best Relative Change from Baseline in Bone Marrow Blast (Treated Subjects with At Least 1 Response Assessment - TN/U cohort)



Diapositive 32 : L'anti-CD47 : dire aux cellules immunitaires de « manger » les cellules de la LMA

Ces cellules immunitaires ne détruiront ni ne mangeront les cellules leucémiques qui expriment le marqueur CD47, car elles ne les reconnaissent pas comme étant des cellules cancéreuses. Mais si vous utilisez un anticorps pour bloquer ce marqueur, les macrophages peuvent soudainement détruire et manger les cellules cancéreuses, les cellules leucémiques, et les évacuer. Les premières études ont montré que lorsqu'on utilise cette approche avec une chimiothérapie à faible dose, on peut obtenir des taux de réponse très, très élevés.

La dernière chose que je veux mentionner est que, comme vous pouvez le voir ici, les taux de réponse pour ce type d'anticorps peuvent atteindre 60 ou 70 %.

Immunotherapy for AML

Bispecific Antibody (BiTE)

Diagram illustrating the Bispecific Antibody (BiTE) mechanism. A T-cell (top) has a TCR and CD3 receptor. A Bispecific Ab (middle) binds to the TCR and CD3. The other end of the antibody binds to CD33 on an AML cell (bottom).

CAR T-Cell

Genetically modify CD33-targeted T-cell

Diagram illustrating the CAR T-Cell mechanism. A T-cell (top) is genetically modified to have a CAR receptor. The CAR binds to CD33 on an AML cell (bottom).

ROSWELL PARK COMPREHENSIVE CANCER CENTER 33

Diapositive 33 : Immunothérapie contre la LMA

J'aimerais également mentionner d'autres types d'immunothérapie. Il existe des anticorps qui fonctionnent en activant les cellules immunitaires afin qu'elles reconnaissent et se lient aux cellules cancéreuses pour les détruire. Et il existe des traitements à base de cellules immunitaires génétiquement modifiées. On prélève des lymphocytes T dans le sang du patient, on les modifie génétiquement en laboratoire et on les réinjecte dans l'organisme pour cibler les cellules touchées par la LMA. Ces deux approches sont très encourageantes et ont permis à des patients d'obtenir des réponses, en particulier les patients chez qui plusieurs traitements ont échoué ou qui ont déjà subi une greffe de cellules souches allogéniques.

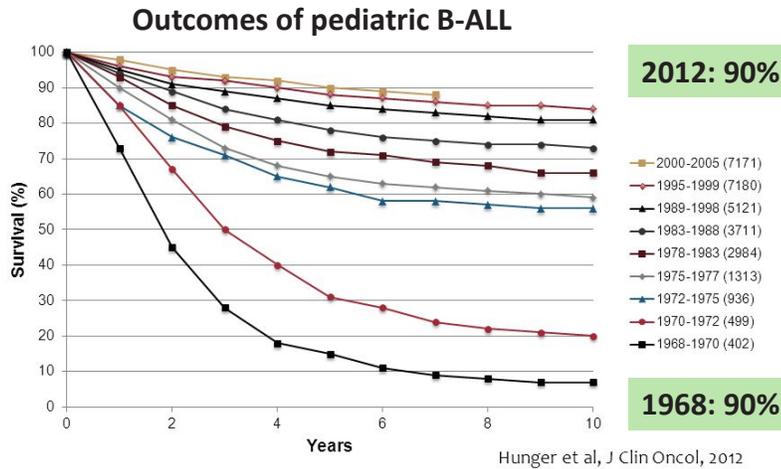
Understanding AML: 2020

- **Diagnosis and Time to treatment**
- **Improving Venetoclax therapy**
- **Combination approaches**
- **New agents on the horizon**

Diapositive 34 : Comprendre la LMA : 2020

Je sais que j'ai couvert beaucoup de choses au cours des 30 dernières minutes. On a un peu parlé de la façon d'établir le diagnostic de la LMA et du moment opportun pour entamer le traitement. On a parlé du traitement à base de vénétoclax et des traitements d'association avec des médicaments ciblés. Et enfin, on a parlé de certains des nouveaux agents et d'immunothérapies qui se profilent à l'horizon.

Example of pediatric ALL



Current survival rate for childhood ALL = >90%

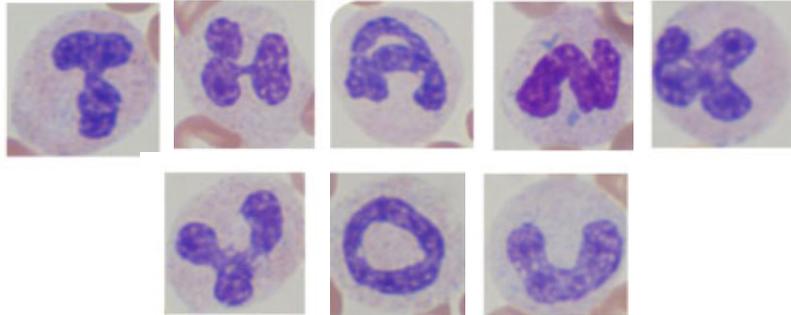
To cure AML, we need to:

- Introduce new drugs
- Design combo Rx
- Conduct clinical trials

Diapositive 35 : Exemple de LLA chez les enfants

J'aimerais maintenant conclure par un exemple lié à une autre maladie, la leucémie lymphoïde aiguë (LLA). Chez les enfants, cette maladie était autrefois mortelle. Dans les années 1960 et 1970, 90 % des enfants atteints de LLA en mouraient. Mais, en 2020, 90 % des enfants atteints de LLA vont survivre. On est donc passé d'un taux de survie inférieur à 10 % à un taux de survie supérieur à 90 %. Ce graphique vous montre comment la survie des enfants atteints de LLA s'est améliorée d'une décennie à l'autre, au fil du temps, pour atteindre un taux de plus de 90 %.

Comment a-t-on fait? En introduisant de nouveaux médicaments, de nouveaux traitements d'association et en menant des essais cliniques. Presque tous les enfants atteints de LLA dans ce pays participent à un essai clinique, et c'est comme cela qu'on fait avancer les choses. J'espère que cela se fera également pour la leucémie myéloïde aiguë.



Diapositive 36 : Merci

J'aimerais remercier tout le monde d'avoir pris le temps de m'écouter aujourd'hui. Je me ferai un plaisir de répondre à vos questions. Merci beaucoup.

Q&A SESSION

Understanding Your Diagnosis: Acute Myeloid Leukemia (AML)

- **Ask a question by phone:**
 - Press star (*) then the number 1 on your keypad.
- **Ask a question by web:**
 - Click “Ask a question”
 - Type your question
 - Click “Submit”

Due to time constraints, we can only take one question per person. Once you've asked your question, the operator will transfer you back into the audience line.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

 LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 37

Diapositive 37 : Séance de questions

Madame Figueroa-Rivera :

Merci beaucoup pour votre présentation, Docteure Wang. Je suis très heureuse d'entendre parler des nouvelles avancées dans le traitement de la LMA.

Nous pouvons maintenant passer à la période de questions. Nous prendrons la première question de notre public en ligne. Docteure Wang, Nicole demande : peut-on guérir la LMA chez des patients de plus de 75 ans qui reçoivent seulement des injections mensuelles de Vidaza®?

Docteure Wang :

Très bonne question. J'utilise Vidaza chez les patients plus âgés atteints de LMA depuis plusieurs années, et bien que quelques patients aient survécu des mois ou des années, voire trois, quatre ou cinq ans, je n'ai jamais réussi à guérir la LMA avec Vidaza. Bien que les médicaments soient très utiles et permettent de prolonger la survie des patients plus âgés, je ne pense pas qu'ils soient capables d'éradiquer complètement la maladie. Je pense que c'est la raison pour laquelle de nombreuses personnes, dont je fais partie, n'utilisent plus Vidaza comme agent unique, mais se tournent plutôt vers certains de ces nouveaux traitements d'association. Par exemple, on pourrait utiliser l'anticorps CD47 avec l'azacitidine ou le vénétoclax plus l'azacitidine pour voir s'il est possible de prolonger la survie si le patient n'a pas obtenu la même réponse avec l'azacitidine seule.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci! Nous prendrons la prochaine question de notre public au téléphone.

Téléphoniste :

Merci, Lizette. La prochaine question vient de Joe du Wisconsin. Allez-y Joe, votre ligne est ouverte.

Joe :

Merci beaucoup. Je voulais poser une question sur le traitement anti-CD47. Est-il spécifique à un type de mutation ou peut-on l'utiliser chez les patients présentant une mutation du FLT3? Merci.

Docteure Wang :

Merci Joe, c'est une excellente question. L'inhibiteur du CD47 ne semble pas être spécifique à une mutation. Donc, vous pouvez avoir une mutation du FLT3, de l'IDH1 ou de de l'IDH2. Vous pouvez même avoir une mutation du p53. En fait, les données sur les patients présentant une mutation du p53 sont très prometteuses. Cet agent particulier ne cible pas une mutation spécifique. On peut donc l'utiliser pour traiter plusieurs types de LMA présentant plusieurs mutations différentes.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci! Docteure Wang, Jillian demande s'il est préférable d'administrer le giltéritinib plutôt qu'un traitement de secours chez un patient de 75 ans présentant une mutation du FLT3 et s'il existe de nouvelles options qui sont meilleures que le giltéritinib?

Docteure Wang :

Dans le cadre d'un essai clinique à répartition aléatoire, le giltéritinib s'est avéré supérieur à la chimiothérapie de secours chez les personnes atteintes de LMA récidivante et réfractaire présentant une mutation du FLT3. Le giltéritinib était supérieur à la chimiothérapie dans ce contexte, qu'elle soit à forte ou à faible dose. La dose n'avait pas d'importance. C'était probablement la première fois qu'un agent ciblé, pris tous les jours sous forme de comprimés, obtenait de meilleurs résultats qu'une chimiothérapie à forte dose. Et cela montre la puissance du traitement ciblé dans cette nouvelle ère.

Existe-t-il un traitement plus efficace que le giltéritinib? À l'heure actuelle, je pense que de nouveaux inhibiteurs du FLT3 sont en développement pour le traitement des maladies présentant des mutations du FLT3. Ils sont évalués dans divers contextes et ils offrent des options de rechange. Il s'agit notamment du quizartinib et du crénolanib. Des inhibiteurs du FLT3 sont également en cours d'évaluation dans le cadre d'essais préliminaires. Et il existe de nombreux traitements d'association en cours de développement, associant le giltéritinib à d'autres médicaments, comme l'azacitidine ou le vénétoclax, pour voir s'il est possible d'améliorer l'efficacité des traitements d'association.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci, Docteure Wang. Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

Téléphoniste :

La prochaine question est de James de la Pennsylvanie. Allez-y, votre ligne est ouverte.

James :

Merci beaucoup. J'ai un double problème : je prends les antibiotiques à large spectre Cipro® et Levaquin®. Ils détruisent mes tendons et provoquent de fortes douleurs. Je me demandais s'il y avait une autre option. J'ai appelé mon médecin au Hershey Medical Center, et il vient de remplacer une fluoroquinolone par une autre fluoroquinolone. Je vais bientôt me sentir comme vieil homme rabougri si je n'arrête pas de prendre des fluoroquinolones.

Docteure Wang :

Bien sûr! De nombreux patients atteints de LMA ont une numération globulaire très faible, en particulier celle des neutrophiles, et beaucoup de ces personnes présenteront des infections bactériennes récurrentes, potentiellement mortelles, à moins qu'elles ne prennent des antibiotiques en prophylaxie ou en prévention pour essayer d'éviter ces infections. Bien que Levaquin et la ciprofloxacine soient les antibiotiques les plus couramment utilisés dans ce contexte,

d'autres médicaments sont également utilisés. On peut utiliser Augmentin® (ou l'amoxicilline) ou des céphalosporines dans certains cas, lesquelles sont également des antibiotiques à large spectre. Ce sont d'autres options que vous pouvez envisager si Levaquin et la ciprofloxacine ne vous conviennent pas. Il est très important que les patients qui ont un faible nombre de neutrophiles reçoivent en prévention non seulement des antibiotiques, mais aussi des antiviraux pour prévenir les infections par le virus de l'herpès, ainsi que des antifongiques.

James :

Oui, j'en prends.

Docteure Wang :

Super.

James :

Merci!

Madame Figueroa-Rivera :

Merci! La prochaine question, Docteure Wang, est de Wiley. Elle demande : des recherches ont-elles été menées sur la grossesse après le traitement de la LMA?

Docteure Wang :

C'est une excellente question. Dans mon cabinet, en général, les patientes qui reçoivent une chimiothérapie ne peuvent pas vraiment tomber enceintes parce que plusieurs agents de chimiothérapie ciblent des cellules à croissance rapide, ce qui inclut les cellules leucémiques, mais aussi les cellules d'un enfant en gestation, un fœtus. Cependant, plusieurs patientes qui sont en rémission complète, même celles qui l'ont obtenue grâce à la chimiothérapie ou à une greffe de cellules souches allogéniques, sont tombées enceintes plus tard. Les patientes qui ont reçu un traitement antérieur contre la LMA peuvent mener leur grossesse à terme si elles sont en rémission complète, si leur maladie est inactive ou absente depuis quelques années et si leurs règles sont revenues à la normale. Je pense que je m'en remettrais à votre médecin ou oncologue et à votre gynécologue pour déterminer si vous faites partie de cette population particulière, si cela est possible pour vous.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci! Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

Téléphoniste :

Merci, Lizette. Nous avons Amanda du Tennessee. Allez-y, votre ligne est ouverte.

Amanda :

Vous avez parlé de Venclexta® et de la décitabine tout à l'heure. Mon mari a 70 ans, il a des problèmes de santé, une maladie pulmonaire chronique obstructive et des douleurs chroniques. Son médecin a dit qu'il pourrait être en rémission. Je me demande simplement, puisqu'il a 70 ans et qu'il ne peut pas recevoir une greffe de moelle osseuse. Sa première biopsie de moelle osseuse n'a révélé aucune mutation génétique, et il en aura une autre demain. Je pense que c'est juste pour voir comment la LMA a progressé. Je suppose que ma question est la suivante : connaissez-vous des personnes de son âge qui ont atteint la rémission avec Venclexta et la décitabine?

Docteure Wang :

Oui, certainement, si votre mari a 70 ans et présente des troubles concomitants, il fait partie des patients pour qui le traitement associant Venclaxta (ou le vénétoclax) et la décitabine ou une autre chimiothérapie à faible dose a été conçu. Donc oui, nous avons eu des patients qui sont entrés en rémission avec un traitement à base de vénétoclax et nous avons eu des patients qui sont restés en rémission pendant longtemps. D'après les données, les patients peuvent être en rémission pendant jusqu'à un ou deux ans, voire plus longtemps. Donc, je pense que la réponse à cette question est oui. Ce n'est pas tous les patients, et je consulterais votre oncologue, mais les données indiquent que ce traitement peut être bénéfique pour les personnes comme votre mari.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci! Nous prendrons la prochaine question de notre public en ligne. Cary a une question sur les syndromes myélodysplasiques (ou SMD). La présence d'un SMD avant le diagnostic de LMA influencera-t-elle le plan de traitement?

Docteure Wang :

C'est une excellente question. Plusieurs patients auront ce qu'on appelle une préleucémie, ou syndrome myélodysplasique, avant de présenter une LMA. En général, on constate que la LMA peut être plus difficile à traiter chez ces patients que chez les patients qui n'ont pas eu de diagnostic préalable. Certains traitements de la LMA, comme l'azacitidine ou la décitabine, sont également utilisés pour traiter les patients présentant un SMD. Ainsi, si des patients présentent un SMD et qu'ils ont déjà reçu ces agents, ces derniers n'auront peut-être pas d'effets bénéfiques si on les administre de nouveau parce que ces patients sont fort probablement, voire presque certainement, résistants à ces agents. Des données issues de nombreuses années de recherche sur le schéma 7+3 montrent que les patients atteints d'une LMA secondaire résultant d'un SMD antérieur ne se portent pas aussi bien à long terme, même s'ils reçoivent une chimiothérapie intensive. À l'heure actuelle, les recommandations sont qu'il faut tenir compte des antécédents de SMD quand on choisit le traitement contre la LMA. Dans de nombreux cas, pour les personnes plus jeunes, cela peut nécessiter ou inclure une greffe de cellules souches ou de moelle osseuse en raison de l'importance des lésions antérieures de la moelle osseuse. Ainsi, chez de nombreuses personnes, rétablir la moelle osseuse peut être la meilleure option thérapeutique à long terme.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci! Gregory veut savoir s'il peut faire quelque chose pour éviter les récurrences?

Docteure Wang :

Oui. Cela dépend de la présence de mutations ciblables, par exemple d'une mutation de l'IDH1, de l'IDH2 ou du FLT3. De nombreuses études sont en cours pour déterminer si le traitement à long terme par certains de ces inhibiteurs peut prévenir les récurrences. De toute évidence, certaines des données les plus intéressantes issues de la réunion d'hématologie de l'année dernière portaient sur l'utilisation de l'azacitidine ou de la décitabine par voie orale pour prévenir les récurrences après une chimiothérapie intensive. On cherche donc à savoir si on peut utiliser une chimiothérapie à faible dose ou des inhibiteurs ciblés pour prévenir les récurrences. Existe-t-il un vaccin ou quelque chose de ce genre? Pour l'instant, non. On aimerait bien avoir un vaccin contre la leucémie qui permettrait de prévenir les récurrences. À l'heure actuelle, la plupart des recherches portent sur l'utilisation prolongée d'agents ciblés ou non ciblés ou de chimiothérapie à faible dose pour tenter de retarder ou de prévenir les récurrences.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci! Susan demande s'il existe des options thérapeutiques à base de lymphocytes T-CAR pour le traitement de la LMA.

Docteure Wang :

Oui, il y en a. Quelques groupes s'intéressent au traitement à base de lymphocytes T-CAR. Le problème des traitements de la LMA à base de lymphocytes T-CAR, par opposition à d'autres cancers du sang comme le lymphome ou le myélome ou la

leucémie lymphocytaire aiguë (LLA), c'est que les cellules leucémiques de la LMA sont incroyablement diverses. La mise au point d'un traitement par des lymphocytes T-CAR nécessite une reprogrammation des lymphocytes T pour qu'ils ciblent les cellules leucémiques. Or les cellules touchées par la LMA n'expriment pas toutes le même marqueur de surface. Il est donc difficile de déterminer la cible pour les lymphocytes T-CAR.

On travaille actuellement à la mise au point de traitements à base de lymphocytes T-CAR qui ciblent plusieurs marqueurs sur les cellules touchées par la LMA. La plupart d'entre eux en sont à leurs premiers essais, mais ils produisent déjà des réponses chez des patients réfractaires à d'autres traitements. On mène actuellement quelques études de petite envergure sur les traitements à base de lymphocytes T-CAR.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci, Docteur Wang. Pouvez-vous expliquer à l'auditoire ce qu'est le traitement à base de lymphocytes T-CAR?

Docteur Wang :

CAR, l'acronyme anglais de *chimeric antigen receptor*, signifie « récepteurs antigéniques chimériques ». Un « traitement à base de lymphocytes T-CAR » signifie un traitement à base de lymphocytes T à récepteurs antigéniques chimériques. Les cellules leucémiques expriment des marqueurs à leur surface, appelés marqueurs tumoraux. Lorsqu'une personne présente une LMA, c'est parce que son système immunitaire (les lymphocytes T) n'a pas été en mesure de reconnaître et de détruire les cellules cancéreuses. Pour une raison quelconque, les lymphocytes T ne voient pas les cellules de la LMA comme des cellules cancéreuses. Ils ne les attaquent et ne les éliminent donc pas.

Le traitement à base de lymphocytes T-CAR consiste à prélever quelques lymphocytes T du patient et à les modifier génétiquement de sorte qu'ils expriment les récepteurs antigéniques chimériques, ou CAR, qui se fixeront ensuite aux marqueurs des cellules leucémiques. Autrement dit, on prend les lymphocytes T qui n'expriment pas ces récepteurs ou ne reconnaissent pas ces marqueurs, on les modifie génétiquement en insérant ces récepteurs, les CAR, puis on les réinjecte dans le sang du patient. Comme ce sont les cellules du patient, son corps ne les rejette pas. Ces lymphocytes T peuvent alors reconnaître les cellules de la LMA et faire ce qu'ils font de mieux : détruire les cellules cancéreuses.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci beaucoup. Joyce demande : qu'est-ce qu'on utilise le plus souvent pour traiter la LMA, les greffes de cellules souches ou de moelle osseuse? Elle ne sait pas si les greffes de moelle osseuse sont seulement utilisées chez un petit nombre de patients puisque les greffes de cellules souches sont plus efficaces.

Docteur Wang :

Les cellules souches sont les cellules mères qui vivent dans la moelle osseuse et qui produisent toutes les autres cellules. Les cellules souches produisent les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Par le passé, pour effectuer une greffe, on prélevait les cellules souches dans la moelle osseuse. C'est pour cette raison qu'on parle de greffe de moelle osseuse. Il n'est cependant plus nécessaire de prélever les cellules souches directement dans la moelle osseuse, ce qui est une bonne chose parce qu'il faut souvent réaliser plusieurs biopsies pour obtenir suffisamment de cellules souches dans la moelle osseuse. On peut maintenant donner des facteurs de croissance aux patients pour extraire les cellules souches de la moelle osseuse et les faire passer dans le sang périphérique où on peut ensuite les prélever. C'est ce dont il s'agit quand on effectue une greffe de cellules souches à partir du sang périphérique.

Aujourd'hui, de nombreux patients préfèrent subir une greffe de cellules souches provenant du sang périphérique. Le prélèvement de cellules souches est un peu plus facile du point de vue du donneur, parce qu'il n'a pas à subir plusieurs biopsies de la moelle osseuse. Dans certains cas, lorsqu'on ne parvient pas à prélever suffisamment de cellules souches du sang, ce qui touche un petit nombre de patients, on doit recommencer et effectuer plusieurs biopsies de la moelle osseuse afin de prélever les cellules souches pour la greffe.

C'est une bonne question.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci, et merci pour les précisions. Barbara pose la question suivante : quelles sont les chances de présenter un autre cancer du sang après une greffe de moelle osseuse?

Docteure Wang :

Après une greffe de moelle osseuse chez une personne atteinte de LMA, le plus grand risque est que la leucémie initiale réapparaisse. Pour ce qui est du risque de présenter un autre cancer de la moelle osseuse ou du sang, certains patients ont des lymphomes après une greffe de moelle osseuse. Les lymphomes sont des maladies touchant les ganglions lymphatiques. Mais c'est relativement rare. Je pense qu'après une greffe de moelle osseuse, le plus grand risque pour le patient est soit une maladie du greffon contre l'hôte, soit une récurrence de la LMA initiale.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci! Darlene pose la question suivante : peut-on dire que la LMA est guérie plutôt qu'en rémission? Et si oui, quels sont les facteurs déterminants?

Docteure Wang :

Autrefois, on disait que si les patients restaient en rémission pendant cinq ans ou plus, statistiquement, leurs chances de voir la maladie revenir étaient très, très faibles. Certaines personnes utilisaient donc la survie ou la rémission à cinq ans comme un point de repère pour se dire guéries. On sait maintenant que la maladie peut revenir même après cinq ans chez certains patients. Je ne pense donc pas qu'on est tous à l'aise avec cette définition de guérison. Cependant, je pense généralement qu'après cinq ans, on peut commencer à dire que les chances de guérison sont plus grandes que celles de non-guérison.

Madame Figueroa-Rivera :

Merci, Darlene, pour votre question, qui était la dernière pour aujourd'hui. Et merci beaucoup, Docteure Wang, pour votre dévouement constant à l'égard des patients. Et à vous tous qui avez participé au programme aujourd'hui, nous espérons que les renseignements présentés vous aideront, vous et vos familles, à franchir les prochaines étapes.

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES

- **Information Specialists**

Master's level oncology professionals, available to help cancer survivors navigate the best route from diagnosis through treatment, clinical trials and survivorship.

- **EMAIL:** infocenter@LLS.org
- **TOLL-FREE PHONE:** **1-800-955-4572**

- **Free Education Booklets:**

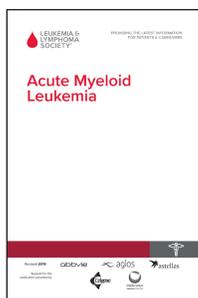
- www.LLS.org/booklets

- **Free Telephone/Web Programs:**

- www.LLS.org/programs

- **Live, weekly Online Chats:**

- www.LLS.org/chat



BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 38

Diapositive 38 : Ressources de documentation et de soutien de la SLL

Si nous n'avons pas répondu à votre question aujourd'hui, veuillez appeler les spécialistes de l'information de la SLL au 1 800 955-4572 entre 9 h et 21 h HNE ou leur envoyer un courriel à infocenter@LLS.org. Les spécialistes de l'information sont à votre disposition pour répondre à vos questions sur le traitement, notamment sur les essais cliniques, ou à toute autre question sur les services de soutien et l'aide financière au traitement. Des services d'interprétation sont offerts.

LLS EDUCATION & SUPPORT RESOURCES



- **LLS Podcast, *The Bloodline with LLS***
Listen in as experts and patients guide listeners in understanding diagnosis, treatment, and resources available to blood cancer patients: www.thebloodline.org
- **Education Videos**
Free education videos about survivorship, treatment, disease updates and other topics: www.LLS.org/educationvideos
- **Patti Robinson Kaufmann First Connection Program**
Peer-to-peer program that matches newly diagnosed patients and their families: www.LLS.org/firstconnection
- **Free Nutrition Consults**
Telephone and email consultations with a Registered Dietitian: www.LLS.org/nutrition
- **What to Ask**
Questions to ask your treatment team: www.LLS.org/whattoask
- **Other Support Resources**
LLS Community, discussion boards, blogs, support groups, financial assistance and more: www.LLS.org/support



BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



LEUKEMIA &
LYMPHOMA
SOCIETY® 39

Diapositive 39 : Ressources de documentation et de soutien de la SLL

Nous désirons remercier de nouveau Agios, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Genentech, Biogen et Jazz Pharmaceuticals pour le soutien qu'ils apportent à ce programme.



Diapositive 40 : Merci

Docteure Wang, un grand merci de nous avoir consacré du temps aujourd'hui. Au nom de la Société de leucémie et lymphome, nous vous remercions tous d'avoir participé à ce programme. Au revoir et bonne chance!

FIN