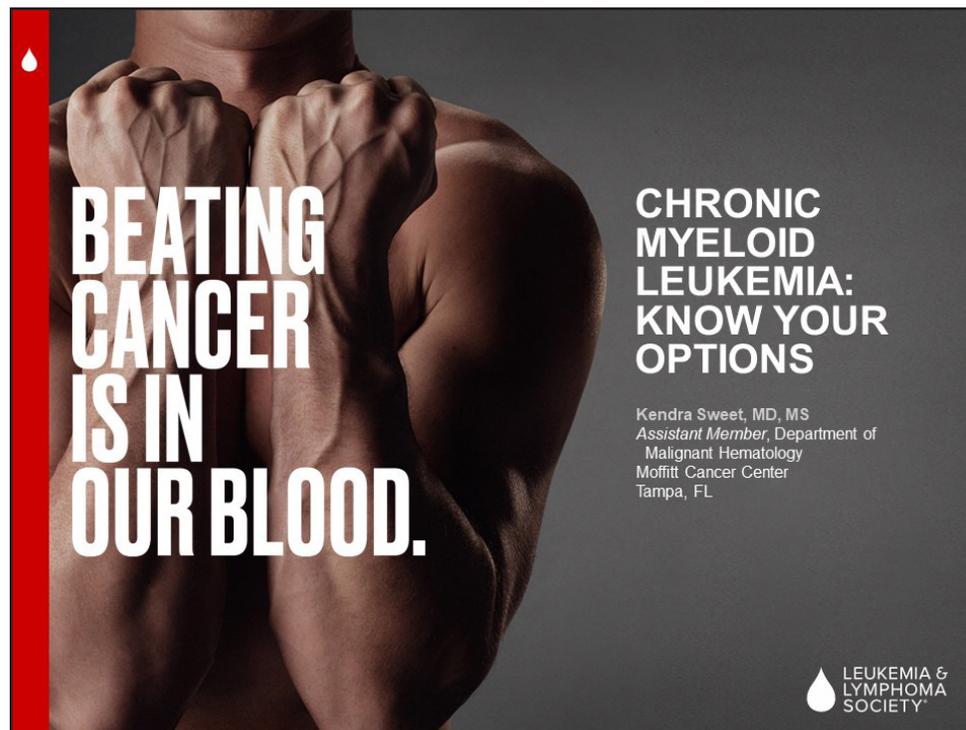


La présente est une traduction de la transcription de la présentation. La version anglaise des diapositives est fournie à des fins de référence contextuelle et visuelle.



## Diapositive 1 : LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE : DÉCOUVREZ VOS OPTIONS

### **Lizette Figueroa-Rivera :**

Bonjour tout le monde. Au nom de la Société de leucémie et lymphome (SLL), je vous souhaite à tous la bienvenue. Nous avons plus de 1 000 participants de partout aux États-Unis et de plusieurs autres pays, notamment l'Afghanistan, l'Allemagne, l'Australie, les Bermudes, le Canada, l'Égypte, la Grèce, l'Inde, l'Indonésie, l'Irlande, la Macédoine, le Mexique, la Nouvelle-Zélande, Singapour, l'Espagne et Taiwan.

Je tiens à remercier la D<sup>re</sup> Kendra Sweet de nous offrir son temps et de partager son expertise avec nous aujourd'hui.

Avant de commencer, j'aimerais vous présenter le D<sup>r</sup> Louis DeGennaro, président-directeur général de la SLL. Il souhaite vous dire quelques mots.

### **D<sup>r</sup> Louis DeGennaro :**

Je suis le D<sup>r</sup> Louis DeGennaro, président-directeur général de la Société de leucémie et lymphome. J'aimerais souhaiter la bienvenue à tous les patients, proches aidants et professionnels de la santé qui participent au programme aujourd'hui.

À la SLL, notre vision est celle d'un monde sans cancer du sang. Depuis les débuts de la SLL en 1949, nous avons investi plus de 1,2 milliard de dollars dans des projets de recherche de pointe visant à améliorer les traitements et remèdes qui permettent de sauver des vies. Nous avons joué un rôle de premier plan en finançant de nombreux projets qui s'inscrivent aujourd'hui parmi les découvertes les plus prometteuses, notamment les thérapies ciblées et les immunothérapies qui ont permis d'augmenter les taux de survie et d'améliorer la qualité de vie de nombreux patients atteints d'un cancer du sang.

Bien que la SLL soit reconnue pour son financement de projets de recherche révolutionnaire, ses activités ne se limitent pas au financement. La SLL est l'une des principales ressources sur le cancer du sang en offrant gratuitement de l'information, de l'éducation et du soutien aux patients, proches aidants, familles et professionnels de la santé. Le présent programme en est un parfait exemple. Nous soutenons également les patients atteints d'un cancer du sang dans leurs communautés locales par l'intermédiaire de nos divisions régionales et nous plaidons à l'échelle du pays et des États/provinces en faveur de politiques visant à garantir aux patients un accès à des soins de qualité, abordables et coordonnés. Nous sommes déterminés à œuvrer sans relâche tous les jours pour accomplir notre mission.

Aujourd'hui, vous aurez la chance d'apprendre d'éminents chefs d'opinion. Ils ont tous offert généreusement leur temps, et nous leur sommes reconnaissants de soutenir notre mission et de se dévouer aux soins des patients atteints d'un cancer du sang.

Merci d'être parmi nous.

## **Lizette Figueroa-Rivera :**

Nous désirons également remercier Bristol-Myers Squibb, Novartis Oncologie et Takeda Oncologie pour le soutien qu'ils apportent à ce programme.

J'ai maintenant le plaisir de vous présenter la D<sup>re</sup> Kendra Sweet, membre adjointe du service des maladies hématologiques malignes du Moffitt Cancer Center à Tampa, en Floride. Docteure Sweet, c'est un honneur pour moi de vous céder la parole.



**DISCLOSURES**  
Chronic Myeloid Leukemia (CML): Know Your Options

**Kendra Sweet, MD, MS**, has affiliations with Abbvie, Agios, Astellas, Bristol Meyer Squibb (*Advisory Board*); Pfizer, Stemline (*Consultant*); Incyte (*Grant Support*); Celgene, Jazz, Novartis (*Speakers Bureau*).

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



## **Diapositive 2 : DIVULGATION**

### **D<sup>re</sup> Kendra Sweet :**

Merci beaucoup. Je vous prie d'excuser ma voix rauque. J'ai apparemment attrapé le rhume qui court ces temps-ci. Je suis désolée.

Mon nom est Kendra Sweet. Je travaille au service des maladies hématologiques malignes du Moffitt Cancer Center. Je suis spécialiste du traitement de la leucémie myéloïde chronique ou LMC et de la leucémie myéloïde aiguë ou LMA.

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

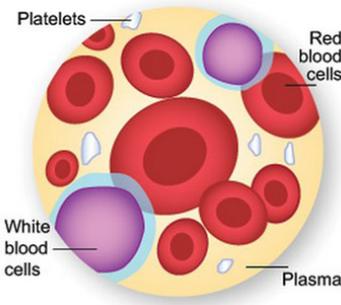
**ABOUT BLOOD**

**Blood cells**

- White blood cell (fights infection)
- Red blood cell (carries oxygen)
- Platelet (helps blood to clot)

**Plasma**

- The liquid part of the blood
- Mostly water
- Vitamins, minerals, proteins, hormones and other natural chemicals



The diagram shows a cross-section of a blood vessel containing various components. Red blood cells are depicted as numerous red, biconcave discs. White blood cells are shown as larger, spherical cells with purple nuclei. Platelets are small, irregularly shaped fragments. The plasma is the yellowish liquid medium surrounding the cells. Labels with leader lines identify 'Platelets', 'Red blood cells', 'White blood cells', and 'Plasma'.

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society  
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**

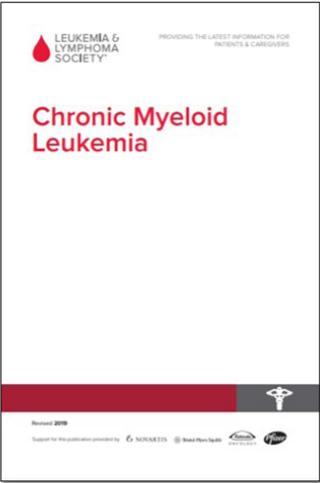
LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

## Diapositive 3 : À PROPOS DU SANG

Commençons par un rappel au sujet du sang. Comme la plupart d'entre vous le savent probablement déjà, le sang contient des millions de cellules. Parmi ces cellules, on compte les globules blancs, qui sont essentiels pour vous aider à combattre les infections, les globules rouges, qui aident à transporter l'oxygène vers les tissus de l'organisme, et les plaquettes, qui contribuent à la coagulation du sang. Le plasma, la partie liquide du sang, est principalement composé d'eau.

**WHAT IS LEUKEMIA?**

Leukemia is a type of cancer of the bone marrow and blood.



Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society  
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 4 : QU'EST-CE QUE LA LEUCÉMIE?

La leucémie est un cancer qui touche la moelle osseuse et le sang. La moelle osseuse est en quelque sorte l'usine qui fabrique toutes les cellules sanguines. Plusieurs types de leucémies peuvent apparaître dans différents types de cellules sanguines. L'évolution, le traitement et le pronostic varie d'une leucémie à l'autre. Les leucémies ne sont donc pas toutes traitées de la même façon.



**ABOUT CHRONIC MYELOID LEUKEMIA**

- CML results from an acquired (not present at birth) genetic injury to the DNA of a single bone marrow cell.
- The mutated cell multiplies into many cells (CML cells).
- The result of the uncontrolled growth of CML cells in the bone marrow is an increase in the number of CML cells in the blood.

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society  
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**

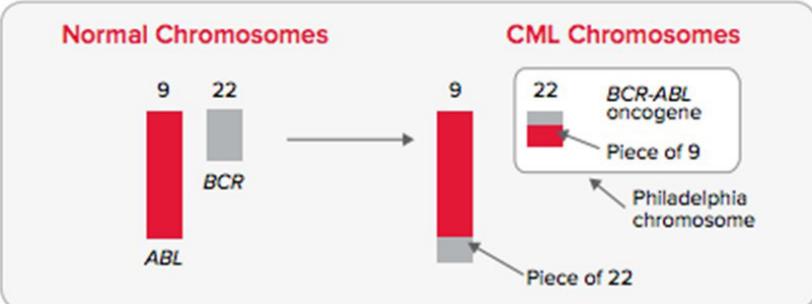


LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY

## Diapositive 5 : À PROPOS DE LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

La LMC est causée par une modification génétique acquise qui entraîne éventuellement une production incontrôlée de globules blancs anormaux. Il s'agit en fait de la modification de deux chromosomes. Retournons dans le temps à votre cours de biologie du secondaire. On vous a sans doute appris à un certain moment que vous aviez reçu 23 chromosomes de votre mère et 23 de votre père. Ainsi, la composition chromosomique normale chez une femme est de 46 XX et chez un homme, de 46 XY.

### THE *BCR-ABL* CANCER-CAUSING GENE (ONCOGENE)



Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society  
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 6 : LE GÈNE DU CANCER (OU ONCOGÈNE) *BCR-ABL*

La LMC est causée par une modification des chromosomes 9 et 22. Une partie de chaque chromosome se détache et change de place pour former un nouveau chromosome : le chromosome Philadelphie. Lorsque ces deux chromosomes se rejoignent, ils forment un nouveau gène, le *BCR-ABL*, qui est la cause de la LMC.



## CAUSES/RISK FACTORS

- Caused by an injury to the DNA of a single bone marrow cell
- Slight increase in risk from exposure to very high doses of radiation, such as an atomic bomb blast
- Slight increase in risk from high-dose radiation therapy for other cancers, such as lymphoma

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society  
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 7 : CAUSES/FACTEURS DE RISQUE

On ne sait pas vraiment pourquoi cette modification se produit. Elle n'est pas présente à la naissance. Elle se produit plus tard. Bien que le risque de LMC soit légèrement plus élevé chez les personnes qui ont été exposées à de fortes doses de radiation, la majorité des personnes atteintes de LMC n'ont jamais été exposées à une radiation, et la majorité des personnes qui y ont été exposées ne présenteront pas de LMC. Au final, nous ne savons toujours pas ce qui cause la LMC chez la grande majorité des personnes atteintes.



## PHASES OF CML

There are 3 phases of CML:

- **Chronic phase**
  - less than 10% of the cells in the blood and bone marrow are immature white blood cells (blasts)
- **Accelerated phase**
  - the number of blast cells in the blood and/or marrow is higher than normal
- **Blast crisis phase**
  - the number of blast cells increases in both the blood and bone marrow

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society  
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 8 : PHASES DE LA LMC

La LMC comporte trois phases distinctes. La phase chronique est la première phase. Il s'agit de la phase la plus précoce de la maladie. La phase accélérée est la phase intermédiaire. La phase la plus avancée de la LMC est la phase de crise blastique ou phase blastique. Chaque phase se distingue par le nombre de cellules immatures, que l'on nomme des cellules blastiques ou blastes, dans la moelle osseuse. Chez la plupart des personnes, la LMC est diagnostiquée pendant la phase chronique. En fait, l'objectif principal du traitement de la LMC en phase chronique est de rester dans cette phase et d'empêcher la maladie de progresser vers une phase plus avancée.

La plupart des personnes reçoivent un diagnostic pendant la phase chronique. Chez environ 50 % d'entre elles, la maladie est diagnostiquée de façon fortuite, c'est-à-dire qu'elles ne présentent aucun symptôme au moment du diagnostic. Elles se sont tout simplement prêtées à des analyses sanguines courantes pour une quelconque raison, et les résultats ont révélé un nombre élevé de globules blancs, ce qui a mené à la demande d'un bilan complet. Et c'est à ce moment-là que la LMC est diagnostiquée. Les autres 50 % présentent des symptômes tels que de la fatigue, une perte de poids inexplicquée, des sueurs nocturnes et des douleurs abdominales. L'intensité de ces symptômes varie.



## CML TREATMENT GOALS

For people with **chronic phase CML**, the goals of treatment are to:

- Return blood counts to normal levels
- Kill cells that have the *BCR-ABL* gene
- Prevent progression to advanced phases of CML

For people with both **accelerated** and **blast crisis phases of CML** the goal of therapy is to:

- Kill cells that contain the BCR-ABL gene
- Return the disease to chronic phase

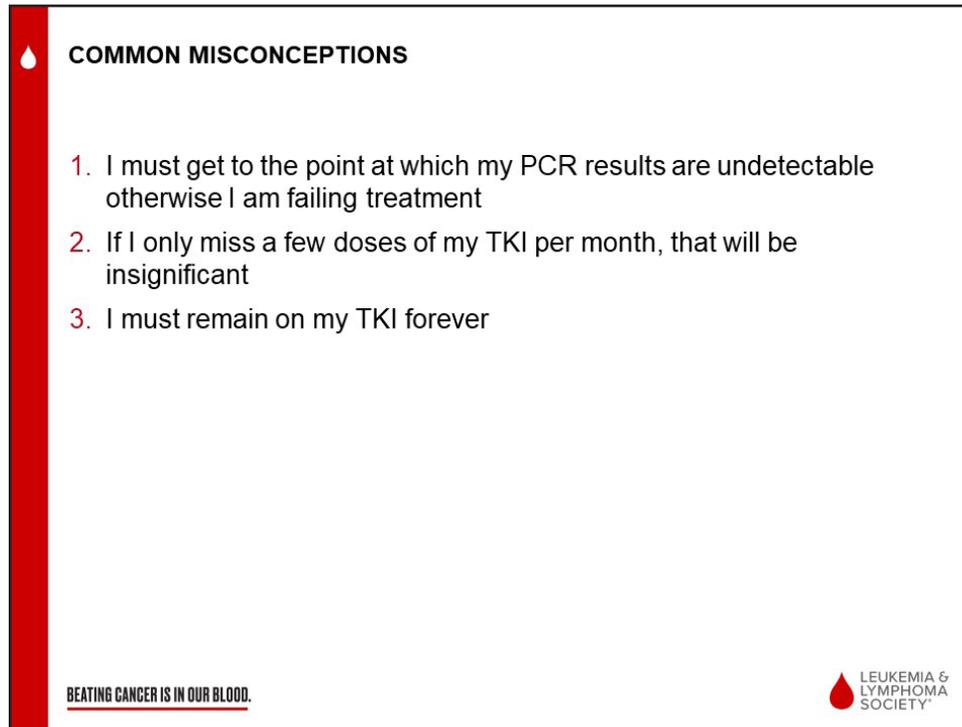
Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 9 : OBJECTIFS DU TRAITEMENT DE LA LMC

Comme je viens de le mentionner, l'objectif principal du traitement chez une personne atteinte de LMC en phase chronique est de prévenir l'évolution de la LMC vers une phase avancée. De plus, le traitement vise à tuer les cellules qui expriment le gène BCR-ABL, à rétablir la fonction de la moelle osseuse et à ramener la numération globulaire (c'est-à-dire le nombre de cellules dans le sang) à la normale. Pour une personne atteinte de LMC en phase accélérée ou blastique, l'objectif du traitement est de tuer le plus grand nombre possible de cellules exprimant le gène BCR-ABL et de ramener la maladie en phase chronique.



**COMMON MISCONCEPTIONS**

1. I must get to the point at which my PCR results are undetectable otherwise I am failing treatment
2. If I only miss a few doses of my TKI per month, that will be insignificant
3. I must remain on my TKI forever

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 10 : IDÉES FAUSSES COURANTES

Avant de continuer, j'aimerais aborder quelques idées fausses sur la LMC et son traitement. Vous voyez ici trois déclarations que j'entends assez souvent et dont j'aimerais discuter plus en détail parce que je pense que cela pourrait répondre à beaucoup de questions, du moins à celles qu'on me pose régulièrement.

La première déclaration courante est la suivante : la maladie doit être indétectable par la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), sinon le traitement est un échec. La deuxième est : si j'oublie de prendre quelques doses de mon inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) chaque mois, ce n'est pas grave. Et la troisième : je vais devoir prendre un ITK pour le restant de ma vie.

Je vais aborder chacune de ces déclarations de manière très détaillée et expliquer pourquoi, en réalité, aucune d'entre elles n'est vraie.



 **MISCONCEPTION #1:**  
I must get to the point at which my PCR results are undetectable otherwise I am failing treatment

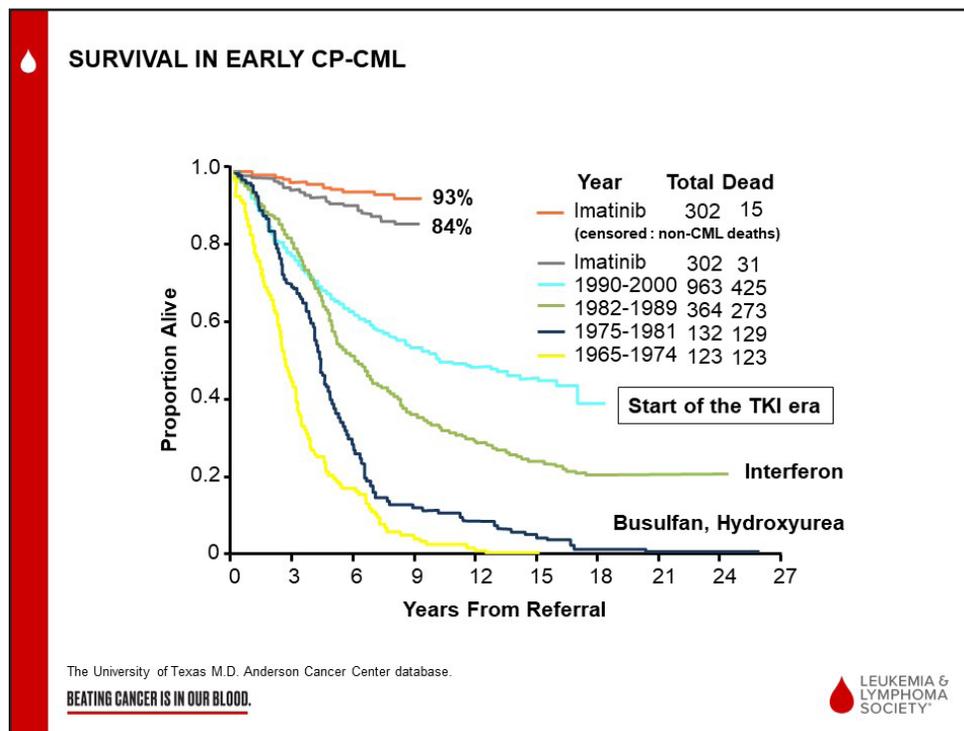
- Primary goal of treating chronic phase CML is preventing the progression to advanced phase CML
- Do not need to be undetectable to successfully prevent progression

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**

 LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

## Diapositive 11 : PREMIÈRE IDÉE FAUSSE

Pour la première déclaration, soit que la maladie ou les taux de BCR-ABL doivent être indétectables, j'aimerais revenir sur ce que j'ai mentionné il y a quelques minutes. S'il faut choisir un seul objectif pour le traitement de la LMC, les résultats de la PCR n'entrent pas en ligne de compte. Le but est réellement de prévenir la progression de la maladie vers la phase avancée ou blastique, et cela est possible même si les taux de BCR-ABL sont détectables. La vérité, c'est que la plupart des personnes atteintes de LMC n'atteindront jamais le stade de maladie indétectable et qu'elles se portent extrêmement bien à long terme.

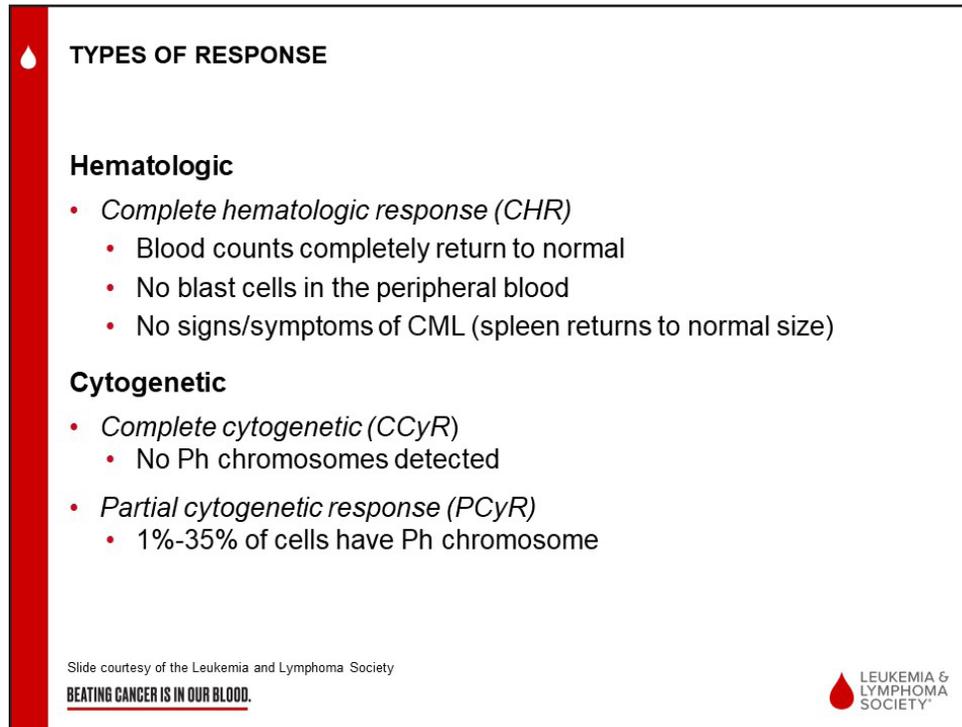


## Diapositive 12 : SURVIE AU DÉBUT DE LA PHASE CHRONIQUE DE LA LMC

Je pense que c'est très bien illustré sur cette diapositive. La courbe de survie chez les personnes atteintes de LMC en phase chronique que l'on voit ici illustre l'évolution des taux de survie au cours des 45 dernières années. Comme vous pouvez le constater, il y a eu une amélioration considérable après la mise au point et l'approbation de l'imatinib, ou Gleevec®, en 2001. Depuis, la LMC, qui était auparavant l'une des principales indications de greffe de moelle osseuse, est devenue une maladie chronique que l'on peut prendre en charge, au même titre que l'hypertension ou le diabète. Elle nécessite la prise quotidienne de médicament et une surveillance fréquente, mais si elle est traitée adéquatement, les personnes atteintes peuvent très bien s'en sortir.

En examinant la courbe, on peut voir que depuis l'arrivée de l'imatinib, 84 % des personnes sont encore en vie 10 ans après avoir reçu le diagnostic de LMC. Si on regarde seulement les décès liés à la LMC, 93 % des personnes sont encore en vie après 10 ans, ce qui est remarquable. Une chose est certaine, parmi ces 93 %, les personnes n'avaient pas toutes des taux indétectables de BCR-ABL, et pourtant elles s'en sont très bien sorties.

Une fois qu'une personne a commencé un traitement contre la LMC, il est essentiel de la surveiller de près afin d'évaluer sa réponse et sa tolérance au traitement.



**TYPES OF RESPONSE**

**Hematologic**

- *Complete hematologic response (CHR)*
  - Blood counts completely return to normal
  - No blast cells in the peripheral blood
  - No signs/symptoms of CML (spleen returns to normal size)

**Cytogenetic**

- *Complete cytogenetic (CCyR)*
  - No Ph chromosomes detected
- *Partial cytogenetic response (PCyR)*
  - 1%-35% of cells have Ph chromosome

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society

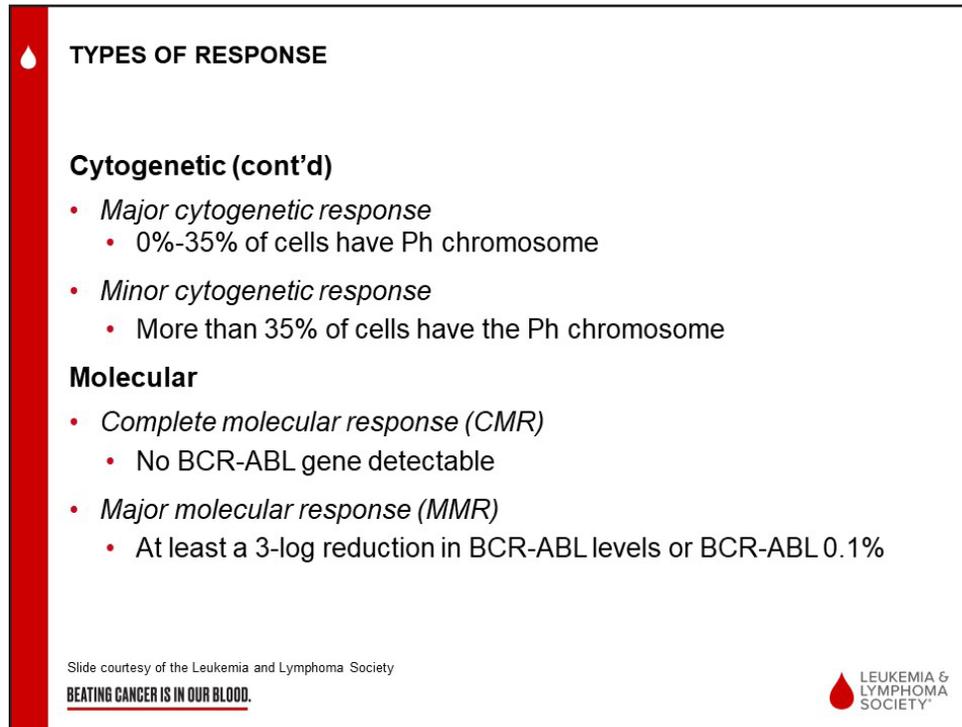
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 13 : TYPES DE RÉPONSE

En ce qui concerne la réponse au traitement, il y a trois types à surveiller. Il y a d'abord la réponse hématologique. Il s'agit de la façon la moins sensible de surveiller la LMC. Une réponse hématologique complète signifie que la numération globulaire à l'hémogramme est revenue à la normale et que la rate a repris sa taille normale. Normalement, cela devrait se produire dans le mois qui suit le début du traitement. Si on ne fait que surveiller la numération globulaire après l'atteinte d'une réponse hématologique, on obtient très peu d'information sur la réponse au traitement.

C'est pourquoi on évalue ensuite la réponse cytogénétique, une façon plus sensible de surveiller la LMC. On évalue la présence du chromosome Philadelphie dans la moelle osseuse. Une réponse cytogénétique complète signifie qu'on ne détecte plus le chromosome Philadelphie dans les cellules de la moelle osseuse. Une réponse cytogénétique devrait se produire d'ici la fin de la première année de traitement. Pendant la première année de traitement, on recherche plusieurs types de réponse cytogénétique, mais au final, c'est la réponse cytogénétique complète qui compte le plus.



**TYPES OF RESPONSE**

**Cytogenetic (cont'd)**

- *Major cytogenetic response*
  - 0%-35% of cells have Ph chromosome
- *Minor cytogenetic response*
  - More than 35% of cells have the Ph chromosome

**Molecular**

- *Complete molecular response (CMR)*
  - No BCR-ABL gene detectable
- *Major molecular response (MMR)*
  - At least a 3-log reduction in BCR-ABL levels or BCR-ABL 0.1%

Slide courtesy of the Leukemia and Lymphoma Society

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 14 : TYPES DE RÉPONSE

Lorsque le chromosome Philadelphie n'est plus détectable dans la moelle osseuse, les biopsies de la moelle osseuse ne sont plus vraiment nécessaires, sauf si on croit que la maladie progresse. Lorsqu'une réponse cytogénétique complète a été atteinte, la moelle osseuse est revenue à la normale et ne donne aucune information supplémentaire sur la réponse du patient au traitement. À partir de ce moment, la seule façon de surveiller la LMC est à l'échelle moléculaire à l'aide d'un test appelé réaction en chaîne de la polymérase ou PCR. Ce test permet de mesurer la quantité de BCR-ABL dans le sang.

On peut évaluer plusieurs degrés de réponse moléculaire. On peut d'abord mesurer la réponse moléculaire majeure, laquelle correspond à une réduction de 3 logs des taux de BCR-ABL depuis le diagnostic de la LMC. Comme vous pouvez le voir ici, et je l'expliquerai plus en détail dans quelques diapositives, la réponse moléculaire majeure équivaut à une valeur de 0,1 % sur l'échelle utilisée pour surveiller la réponse.

Une réponse moléculaire complète est le plus haut degré de réponse moléculaire possible. Elle signifie qu'on ne peut plus détecter le BCR-ABL dans le sang. Il est important de souligner que même si le BCR-ABL est indétectable à ce stade, cela ne signifie pas qu'il n'est plus là. Cela signifie simplement que la quantité de BCR-ABL est trop faible et que les tests ne sont pas assez sensibles pour le détecter.

## TREATMENT OPTIONS IN CML IN 2019

**First Generation TKI**  
2001



**Second Generation TKIs**

2006



2007



2012



**Third Generation TKI**  
2012



**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



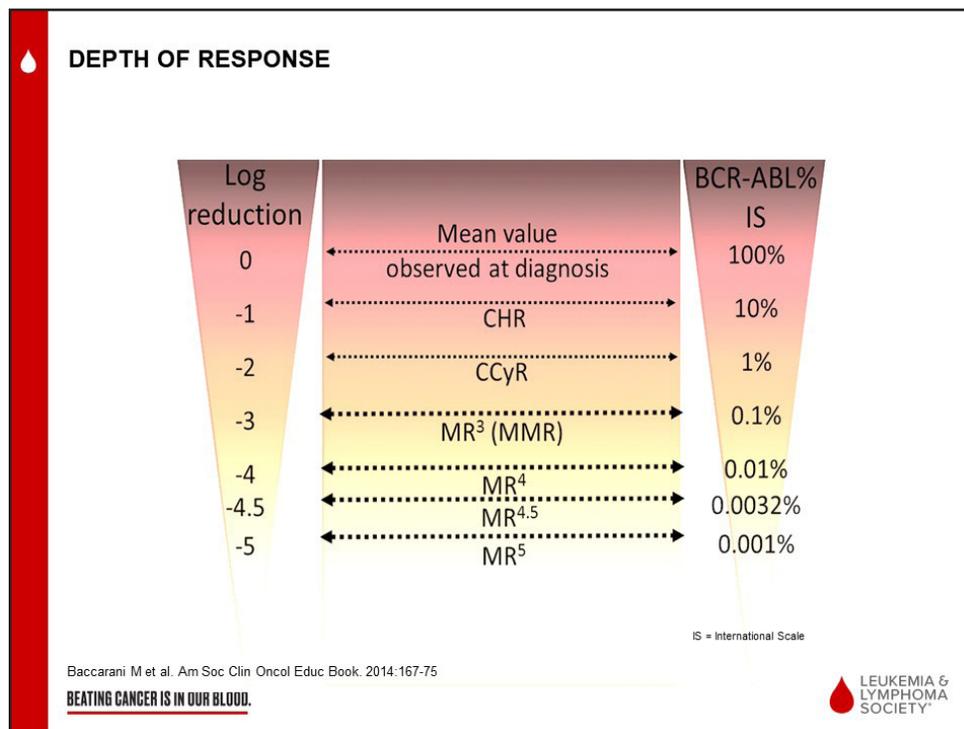
### Diapositive 15 : OPTIONS THÉRAPEUTIQUES DE LA LMC EN 2019

Comme plusieurs d'entre vous le savent déjà, il existe plusieurs options très efficaces pour traiter la LMC de nos jours. Les médicaments utilisés pour traiter la LMC s'appellent des inhibiteurs de la tyrosine kinase ou ITK. Ces médicaments ciblent directement le BCR-ABL et tuent toutes les cellules présentant cette modification génétique.

L'imatinib a été le premier ITK à être approuvé pour le traitement de la LMC en 2001. On l'appelle aussi Gleevec. Depuis le lancement de l'imatinib, trois ITK de deuxième génération ont été approuvés : le dasatinib ou Sprycel® en 2006, le nilotinib ou Tasigna® en 2007 et le bosutinib ou Bosulif® en 2012. Un ITK de troisième génération, le ponatinib ou Iclusig®, a également été approuvé en 2012.

Après avoir posé le diagnostic de LMC, le médecin examine les caractéristiques spécifiques de la maladie, ainsi que les autres médicaments que la personne prend et les autres troubles médicaux qu'elle présente. Il évalue ensuite les effets indésirables possibles de chaque ITK à la lumière de cette information. Cela permet de déterminer le médicament de première intention le plus approprié pour chaque personne.

Après avoir commencé le traitement, la personne doit être suivie de très près afin d'évaluer les différents types de réponse au traitement dont nous avons parlé précédemment et les effets indésirables potentiels de l'ITK. En général, ou du moins à mon cabinet, je vois mes patients une fois par semaine pendant le premier mois de traitement, puis toutes les deux semaines pendant le deuxième mois et, s'ils vont bien après les deux premiers mois, je les revois trois mois après pour effectuer la première évaluation moléculaire. C'est vraiment la première évaluation de la réponse moléculaire au traitement.

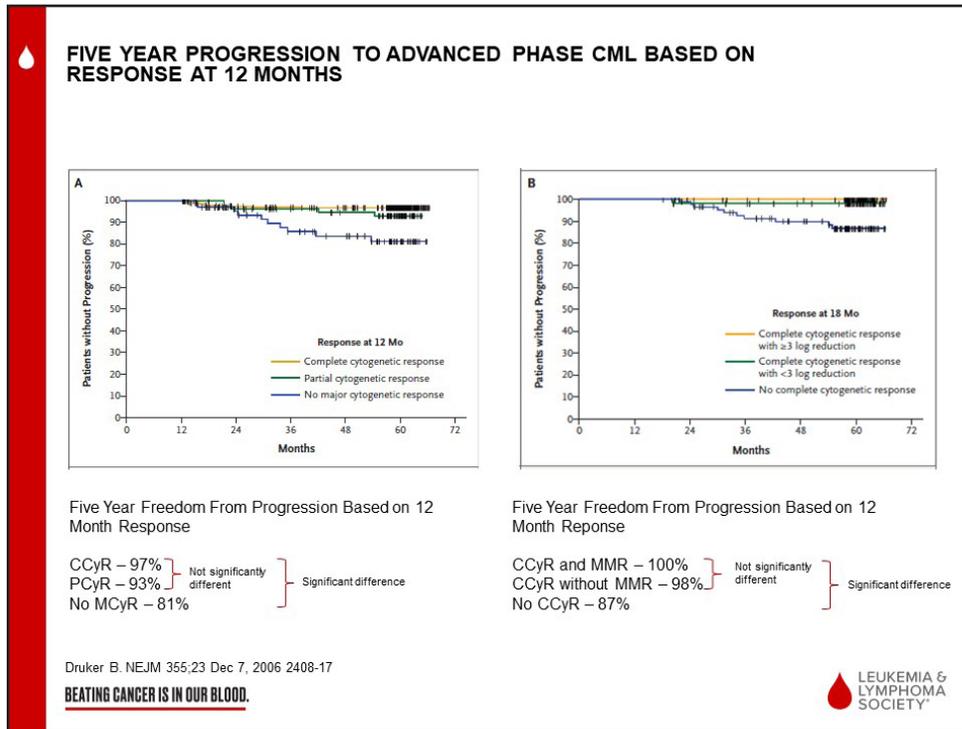


## Diapositive 16 : DEGRÉ DE RÉPONSE

Après trois mois, si tout va bien, le patient n'a pas vraiment besoin de voir son médecin plus d'une fois tous les trois mois pour évaluer la réponse moléculaire. En guise de rappel, cette évaluation permet de mesurer la quantité de BCR-ABL dans le sang. À mesure que le nombre de cellules leucémiques diminue avec le traitement, le score à l'échelle utilisée pour mesurer les taux de BCR-ABL diminue. Cette échelle s'appelle l'échelle internationale. L'abréviation en anglais est IS pour *International Scale*. Si jamais vous voyez vos résultats de PCR, vous verrez le taux de BCR-ABL en pourcentage d'après le score à l'échelle internationale (BCR-ABL% IS). C'est la valeur que l'on surveille très attentivement.

L'échelle internationale a été conçue pour permettre la comparaison de résultats obtenus dans différents laboratoires. Donc, si une personne effectue un test au laboratoire LabCorp, un autre au laboratoire Quest et un autre à son centre de cancérologie local, les résultats de chaque laboratoire pourront quand même être comparés.

Sur cette diapositive, vous pouvez voir que même si les taux de BCR-ABL en pourcentage sur l'échelle internationale sont très très faibles quand le degré de réponse est élevé, ils n'atteignent jamais zéro. Et encore une fois, ce n'est pas ce à quoi on s'attend pour la grande majorité des personnes atteintes de LMC.



### Diapositive 17 : PROGRESSION EN CINQ ANS VERS LA PHASE AVANCÉE DE LA LMC SELON LA RÉPONSE À 12 MOIS

On voit sur cette diapositive, que vous aurez peut-être de la difficulté à comprendre si vous n'avez pas l'habitude d'étudier des courbes comme celles-ci, l'incidence de certains degrés de réponse sur les résultats à long terme. Ce qu'on voit vraiment ici ce sont les risques de progression associés aux divers degrés de réponse. En guise de rappel, une réponse cytogénétique, ou réponse cytogénétique complète, est un degré de réponse inférieur à une réponse moléculaire majeure. Si on regarde la courbe de gauche, on peut voir que la maladie a progressé chez seulement 3 % des patients qui ont atteint une réponse cytogénétique complète après 12 mois de traitement. En revanche, on n'observe aucune progression de la maladie chez les patients qui ont obtenu une réponse moléculaire majeure après 12 mois. Et bien que les taux de BCR-ABL soient loin d'être indétectables chez les personnes ayant obtenu ces degrés de réponse, on peut dire que le traitement a été extrêmement efficace. Donc, pour réitérer le point, bien que parvenir à des taux indétectables de BCR-ABL soit une bonne chose, ce n'est certainement pas nécessaire pour obtenir d'excellents résultats à long terme. Les personnes atteintes de LMC peuvent vivre très très bien sans avoir des taux indétectables de BCR-ABL.

National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 4.2018**  
**Chronic Myeloid Leukemia**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

RESPONSE MILESTONES<sup>a,b</sup>

BCR-ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months	>12 months
>10% <sup>f</sup>	YELLOW	RED		
>1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
>0.1%–1%	GREEN			YELLOW
≤0.1%	GREEN			

CLINICAL CONSIDERATIONS

RED	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluate patient compliance and drug interactions</li> <li>• Mutational analysis</li> </ul>
YELLOW	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluate patient compliance and drug interactions</li> <li>• Mutational analysis</li> </ul>
GREEN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitor response (CML-F) and side effects</li> </ul>

SECOND-LINE AND SUBSEQUENT TREATMENT OPTIONS

<ul style="list-style-type: none"> <li>Switch to alternate TKI (CML-5) and Evaluate for HCT (CML-6)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI (CML-F)<sup>g</sup> or Dose escalation of imatinib (to a max of 800 mg) and Evaluate for HCT (CML-6)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Continue same TKI (CML-F)<sup>h</sup></li> </ul>

<sup>c</sup>See Monitoring Response to TKI Therapy and Mutational Analysis (CML-C).  
<sup>d</sup>See Criteria for Hematologic, Cytogenetic, and Molecular Response and Relapse (CML-D).  
<sup>e</sup>Patients with BCR-ABL1 only slightly >10% at 3 months and/or with a steep decline from baseline, may achieve <10% at 6 months and have generally favorable outcomes. Therefore, it is important to interpret the value at 3 months in this context, before making drastic changes to the treatment strategy.  
<sup>f</sup>Achievement of response milestones must be interpreted within the clinical context. Patients with more than 50% reduction compared to baseline or minimally above the 10% cutoff can continue the same dose of dasatinib, nilotinib, or bosutinib for another 3 months.  
<sup>g</sup>Discontinuation of TKI with careful monitoring is feasible in selected patients. See Discontinuation of TKI Therapy (CML-E).  
<sup>h</sup>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version ©2018, 01/04/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

CML-3

National Comprehensive Cancer Network CML Guidelines version 4.2018. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 18 : LIGNES DIRECTRICES DU NCCN, VERSION 4, 2018 : LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Le National Comprehensive Cancer Network ou NCCN est le comité national qui élabore les lignes directrices de traitement de la LMC. Ce tableau provient des lignes directrices du NCCN. Les différentes couleurs représentent les étapes de réponse souhaitée à différents moments du traitement. Comme vous pouvez voir, si une personne se situe dans une zone verte, elle se porte très bien. Si elle se situe dans une zone jaune, son état est encore bon, mais il faudra peut-être effectuer des tests supplémentaires. Il est peut-être question de doses oubliées ou d'interactions médicamenteuses. Si la personne se situe dans une zone rouge, il faut changer le traitement. Toutefois, les lignes directrices ne mentionnent jamais que les taux de BCR-ABL doivent être indétectables. En fait, si on regarde ce tableau, on constate que la réponse au traitement est considérée comme idéale tant que le résultat de la PCR est inférieur à 0,1 %. Tout ce qui va au-delà de cette valeur est un avantage supplémentaire.



**MISCONCEPTION #2:**  
If I only miss a few doses of my TKI per month, that will be insignificant

- The extent to which people adhere to the prescribed dosing schedule of oral anti-cancer therapy ranges from 16% - 100% depending on the specific treatment and method of assessment
- Many studies have looked at adherence to treatment and assessed the impact of missed doses on responses
- Data suggests that there is a significant decrease in the number of patients achieving deep molecular responses when adherence to treatment is <90%

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 19 : DEUXIÈME IDÉE FAUSSE

La deuxième idée fausse dont je voulais parler et que j'entends souvent porte sur la nécessité de prendre ses médicaments tous les jours, sans oublier de doses. Il ne fait aucun doute que la prise quotidienne de ces médicaments n'est pas chose facile. Il est difficile de se rappeler de les prendre une ou deux fois par jour. Des circonstances se présentent, et on oublie de prendre des doses. On part en voyage ou on oublie ses médicaments à la maison. Si une personne souffre d'effets indésirables à cause de l'ITK, elle pourrait décider de sauter quelques doses pour les atténuer. Malheureusement, oublier quelques doses par mois peut avoir des effets néfastes sur la réponse au traitement. Certaines études ont évalué le lien entre l'adhésion au traitement et le degré de réponse. Les résultats laissent entendre que le nombre de personnes obtenant un degré de réponse élevé est significativement moins élevé chez les personnes qui prennent moins de 90 % de la dose prescrite du médicament.



**CORRELATION BETWEEN ADHERENCE RATE AND RESPONSE TO TREATMENT**

Adherence is strongly associated with achievement of MMR, MR4.0 and CMR at 18 months and 6 years

**Table 2.** Six-Year Probability of MMR, 4-Log Reduction in Transcript Levels, and CMR and Degree of Adherence

Adherence Rate (%)	No. of Patients	Six-Year Probability of Response					
		MMR		4-Log Reduction		CMR	
		%	P	%	P	%	P
≥ 100	36	91.1	.01	79.9	.02	46.7	.02
≤ 99	51	58.6		38.6		22.7	
> 95	57	94.5	< .001	77.2	< .001	45.2	.002
≤ 95	30	29.3		15.0		9.2	
> 90	64	93.7	< .001	76.0	< .001	43.8	.002
≤ 90	23	13.9		4.3		0	
> 85	69	85.8	< .001	69.2	.001	40.8	.007
≤ 85	18	11.8		5.6		0	
> 80	75	81.2	.001	63.8	.005	37.1	.04
≤ 80	12	0		0		0	

NOTE. The median adherence rates for patients with a rate of ≤ 99%, ≤ 95%, ≤ 90%, ≤ 85%, and ≤ 80% were 93.5%, 81.7%, 76.0%, 73.9%, and 63.1%, respectively.  
Abbreviations: MMR, major molecular response; CMR, complete molecular response.

Marin D. Journal of Clinical Oncology. Col 28;14. May 10, 2010. 2381-2388



**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**

**Diapositive 20 : LIEN ENTRE LE TAUX D'ADHÉSION ET LA RÉPONSE AU TRAITEMENT**

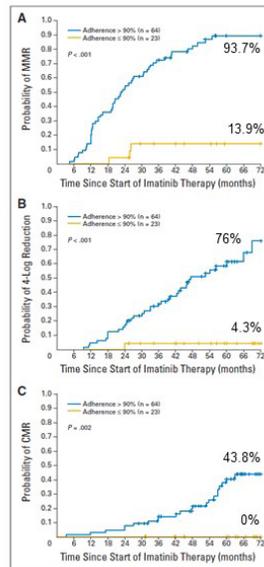
J'espère que ce tableau n'est pas trop difficile à lire. Cette étude, qui visait à évaluer les différences entre les divers degrés de réponse moléculaire et l'adhésion au traitement, a montré que des taux très élevés de bonne réponse moléculaire ont été atteints après 18 mois et 6 ans. Par exemple, comme vous pouvez le voir dans la colonne de droite, près de 44 % des patients qui ont pris au moins 90 % de la dose prescrite d'ITK présentaient des taux indétectables de BCR-ABL après 6 ans. En revanche, aucun des patients qui ont pris moins de 90 % de la dose prescrite n'avait des taux indétectables de BCR-ABL après 6 ans.

## 90% ADHERENCE IS SIGNIFICANT

- Analysis found only 2 factors predictive of response
  1. Adherence to treatment
  2. Levels of a drug transport molecule called OCT1
- More specific analyses found that adherence was the only predictive factor
- Adherence was significantly lower when the dose of imatinib was increased
- Adherence was significantly lower in younger patients compared to older patients
- No CMRs were observed when adherence was  $\leq 90\%$ .
- No MMRs were observed when adherence was  $\leq 80\%$

Marin D. Journal of Clinical Oncology. Col 28;14. May 10, 2010. 2381-2388

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 21 : UN TAUX D'ADHÉSION DE 90 % EST SIGNIFICATIF

Dans le cadre d'une autre analyse spécifique, on a évalué les facteurs qui pourraient prédire la réponse au traitement, à l'imatinib dans ce cas. On a constaté que l'adhésion au traitement était vraiment le seul facteur permettant de prédire l'atteinte de certains degrés de réponse. On a également montré que l'adhésion au traitement était beaucoup moins élevée chez les patients prenant de fortes doses d'imatinib. C'est tout à fait logique selon moi parce que l'imatinib à fortes doses, ou Gleevec, peut causer beaucoup d'effets indésirables. Si une personne présente beaucoup d'effets indésirables, il est possible qu'elle ne veuille pas prendre son médicament tout le temps parce qu'elle ne se sent pas bien. C'est donc très difficile de le faire.

De plus, les jeunes patients sont beaucoup moins fidèles au traitement que les patients plus âgés. C'est probablement un sujet à part entière, mais cela a été démontré dans plusieurs de ces études comparant les raisons de l'adhésion aux raisons de la non-adhésion.

Une autre étude examinant les facteurs associés à l'adhésion et à la non-adhésion a révélé que les deux principaux facteurs favorisant l'adhésion étaient le soutien social et l'ajout de traitements de soutien pour aider à soulager certains effets indésirables.



 **REASONS FOR NON-ADHERENCE**

- A study of 413 patients found the primary drivers for adherence were social support and concomitant medication.
- The primary reason for non-adherence was lack of information provided to the patients about CML.

Efficace F. British Journal of Cancer 2010; 107(6):904-909

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 22 : RAISONS DE LA NON-ADHÉSION

Fait intéressant, et c'est probablement un des éléments les plus importants à retenir pour les médecins qui traitent la LMC, la principale raison de la non-adhésion thérapeutique est le manque d'information sur la LMC fournie aux patients. C'est logique selon moi. Si on vous demande de prendre un médicament tous les jours et que ce médicament a des effets indésirables qui peuvent être difficiles à gérer, vous serez comme la plupart des personnes : vous voudrez savoir pourquoi vous devez le prendre et à quel type de réaction vous devez vous attendre, avec ou sans le médicament. Et c'est cela qui motive les patients à prendre leur médicament. Les gens ont tendance à être plus motivés à faire quelque chose s'ils savent pourquoi c'est important de le faire. Cette étude le démontre très bien.

## PATIENT-DRIVEN SURVEY ON TKI ADHERENCE

- **2546 people with CML worldwide**
  - 32.7% were highly adherent
  - 46.5% were moderately adherent
  - 20.7% were in the low adherence group
- **Men were significantly more adherent than women**
- **Older patients were significant more adherent than younger patients**
- **Adherence was higher during the first year after diagnosis and declined over time**
- **Only requiring one pill per day led to better adherence**
- **Side effect management resulted in better adherence**
  - Not the fact of having side effects, but the quality of side effect management
- **Feeling well informed about CML by their doctor**

Geissler J. J. Cancer Res Clin Oncol 2017; 143:1167-1176

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 23 : SONDAGE AUPRÈS DES PATIENTS SUR L'ADHÉSION THÉRAPEUTIQUE AUX ITK

Dans une autre grande étude menée auprès de 2 500 personnes, on a évalué l'adhésion au traitement par les ITK. L'étude a révélé que seulement un tiers des patients atteints de LMC étaient très fidèles au traitement. Les résultats de l'étude ont également montré que, en général, les hommes étaient plus fidèles au traitement que les femmes et que les patients plus âgés étaient plus fidèles que les patients plus jeunes. Il s'agit là de faits généraux, mais l'adhésion était plus élevée pendant la première année de traitement et avait tendance à diminuer avec le temps. Par ailleurs, les patients prenant un comprimé par jour étaient plus fidèles que ceux qui devaient en prendre plus d'un. En outre, l'impression d'avoir obtenu suffisamment d'information de leur médecin au sujet de la LMC était également un facteur important. Enfin, la prise en charge efficace des effets indésirables était également essentielle. Ce qui importait, ce n'était pas le fait de présenter ou non des effets indésirables, mais plutôt le fait que les effets étaient vraiment pris au sérieux et traités. C'est ce qui semble jouer un grand rôle. Selon moi, cela illustre bien le fait qu'il est essentiel pour toute personne atteinte de LMC de pouvoir parler ouvertement avec son médecin de la façon dont elle se sent et des effets indésirables qu'elle peut avoir pour qu'ils soient gérés de façon adéquate. La plupart des effets indésirables associés aux ITK peuvent être pris en charge si le patient nous informe de leur survenue. On ne peut pas toujours les faire disparaître complètement, mais on peut certainement faire quelque chose pour les atténuer. Pour que le traitement soit efficace, il est essentiel que le patient et son médecin discutent ouvertement.



**PATIENT EDUCATION**

- **Satisfaction with the information provided by the CML doctor correlated with adherence rates**
  - Information provided about the risks of non-adherence did not influence adherence
  - General information about the diagnosis and treatment was significant
- **This suggests that merely instructing patients rather than informing and empowering them is not beneficial to improving adherence and therefore improving responses**

Geissler J. J. Cancer Res Clin Oncol 2017; 143:1167-1176

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

## Diapositive 24 : ENSEIGNEMENT AU PATIENT

Lorsqu'il était question de fournir de l'information sur la LMC, les résultats du sondage ont révélé que la simple déclaration qu'il est important de prendre ses médicaments n'avait aucune incidence sur l'adhésion au traitement. C'est plutôt évident selon moi. Encore une fois, les résultats du sondage ont montré que le fait de fournir des renseignements généraux sur la LMC et son traitement faisait une grande différence. Cela laisse entendre qu'il ne suffit pas de donner des directives aux patients pour améliorer l'adhésion thérapeutique et donc la réponse à ce dernier. Il faut les renseigner et les responsabiliser. Ce qui compte vraiment au début du traitement, selon moi, c'est de renseigner les patients au sujet de la maladie, des effets escomptés du médicament, de la raison pour laquelle il est important de le prendre et du type de réponse à laquelle on s'attend. Les patients doivent aussi trouver des ressources pour s'éduquer eux-mêmes.



 **DOCTOR-PATIENT RELATIONSHIP**

- This speaks to the importance of a good doctor-patient relationship
- Patients need to feel comfortable with their doctor and feel as if they can openly ask questions and explain their concerns

Geissler J. J. Cancer Res Clin Oncol 2017; 143:1167-1176

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

## Diapositive 25 : RELATION ENTRE MÉDECIN ET PATIENT

Comme je l'ai dit à quelques reprises, il est important d'avoir une bonne relation médecin-patient. Le patient doit se sentir à l'aise avec son médecin et doit savoir qu'il peut poser des questions et discuter ouvertement de ses préoccupations pour avoir le plus de chance que le traitement soit efficace.



**MISCONCEPTION #3:**  
**I Must Remain on My TKI Forever**

- **Many studies have been done asking the question “can TKIs ever be stopped in people with CML?”**
  - The short answer is YES!!
- **First treatment free remission (TFR) study was the STIM1 trial in France**

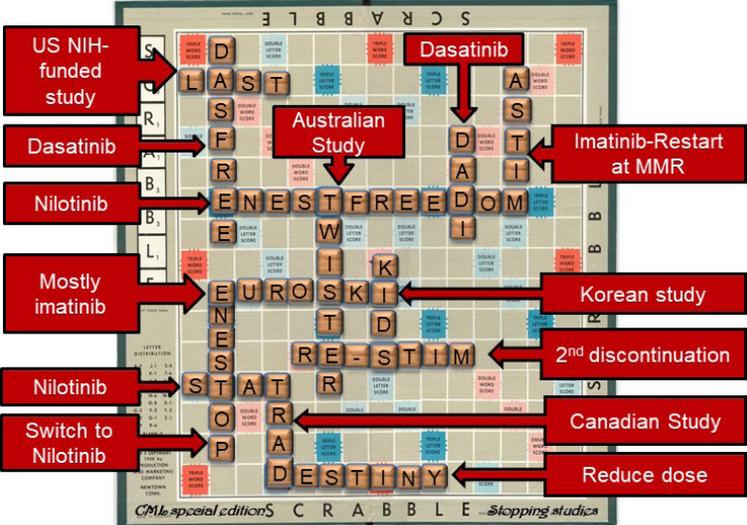
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

## Diapositive 26 : TROISIÈME IDÉE FAUSSE

Le troisième sujet que je voulais aborder est la possibilité d'arrêter le traitement. C'est une question de taille dans le domaine, une question que les patients posent souvent à leurs médecins. Est-ce vraiment possible d'arrêter le traitement par les ITK chez une personne atteinte de LMC? En théorie, non; en pratique, oui. Les patients ne pourront pas tous arrêter leur traitement, mais plusieurs d'entre eux pourront tenter de le faire.



**US NIH-funded study** → **LAST**  
**Dasatinib** → **DA**  
**Nilotinib** → **NE**  
**Mostly imatinib** → **EUROSKI**  
**Nilotinib** → **STAT**  
**Switch to Nilotinib** → **PA**  
**Dasatinib** → **DA**  
**Australian Study** → **AS**  
**Imatinib-Restart at MMR** → **IT**  
**Korean study** → **SK**  
**2<sup>nd</sup> discontinuation** → **RE-STIM**  
**Canadian Study** → **CA**  
**Reduce dose** → **TY**

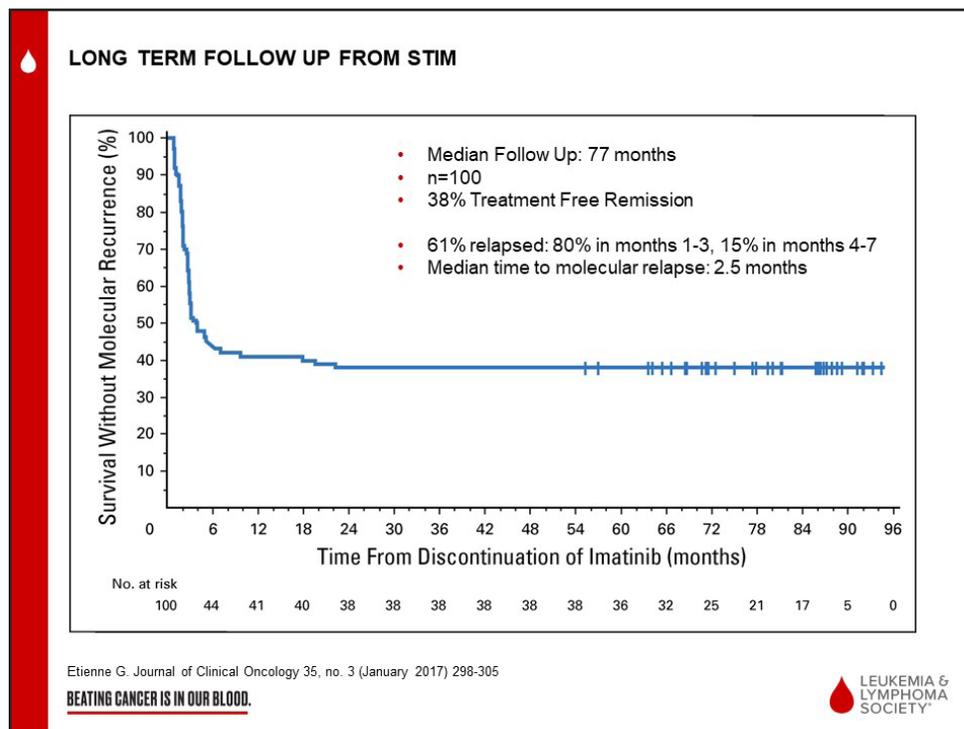
> 2000 patients enrolled on stopping studies

Slide borrowed from Ehab Atallah, MD, Medical College of Wisconsin  
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



**Diapositive 27 : ESSAI STIM**

L'essai STIM mené en France a été le premier à se pencher sur cette question. Depuis cet essai, de nombreuses études ont été réalisées sur l'arrêt du traitement par les ITK. Plus de 2 000 patients ont participé à ces études au cours des 10 à 12 dernières années. Nous avons donc des données relativement solides sur la sécurité des tentatives d'arrêt du traitement par les ITK.



## Diapositive 28 : SUIVI À LONG TERME DANS LE CADRE DE L'ESSAI STIM

Les données de plus longue durée dont nous disposons sur l'arrêt du traitement sont celles de l'essai STIM. Cet essai a été mené auprès de 100 patients traités par l'imatinib qui avaient des taux indétectables de BCR-ABL depuis au moins deux ans et qui ont arrêté le traitement. La durée médiane du suivi était de 77 mois. Trente-huit pour cent des patients sont restés en rémission sans traitement, ce qui signifie qu'ils ont arrêté leur traitement sans que les taux de BCR-ABL ne redeviennent détectables. Si on regarde cette courbe, on peut voir que chez la majorité des patients qui ont fait une rechute, celle-ci est survenue dans les six premiers mois suivant l'arrêt du traitement. Ces données laissent entendre que si la maladie récidive, elle le fera très rapidement après l'arrêt du traitement par les ITK. La probabilité de rechute diminue significativement après les six premiers mois suivant l'arrêt du traitement. Le risque n'est pas complètement nul, mais il est beaucoup moins élevé qu'au moment de l'arrêt du traitement.

## OUTCOMES IN PATIENTS WITH MOLECULAR RELAPSE

**Table 2.** MR Patient's Disposition, Treatment, and Molecular Status at the Last Date of Follow-Up

Patient Disposition and Treatment	Patients (n = 61)		No. of Molecular Responses at Last Available Evaluation		
	No.	%	≥ MR <sup>4,5</sup>	≥ MMR to < MR <sup>4,5</sup>	< MMR
Alive with TKI therapy	43	70.5	34	6	3
Imatinib	31	50.8	28	2	1
Dasatinib	7	11.4	3	3	1
Nilotinib	4	6.5	3	1	0
Bosutinib	1	1.6	0	1	0
Alive without TKI therapy	14	22.9	10	3	1
Second or third TKI discontinuation*	9	14.7	8	1	0
Discontinuation for TKI-related AE	2	3.2	0	1	1
Without any TKI resumption	3	4.9	2	1	0
Death	4†	6.5	2	2	0

Abbreviations: AE, adverse event; MMR, major molecular response; MR, molecular response; MR<sup>4,5</sup>, molecular response 4.5-log; TKI, tyrosine kinase inhibitor.  
 \*Twenty-one patients who had achieved a second sustained undetectable molecular residual disease (UMRD) of at least 1 year had a second treatment discontinuation as previously described.<sup>21</sup> Of those patients, 13 had MR leading to treatment resumption, and eight were free from MR with a median follow-up of 11.6 months (range, 0.9 to 21.4 months) after second imatinib discontinuation and without TKIs at last follow-up. Among the 13 MR patients, four achieved a third sustained UMRD and one experienced a third treatment discontinuation without molecular recurrence at the last date of follow-up.  
 †One patient died as a result of pleural mesothelioma while receiving imatinib. The remaining three patients discontinued TKI therapy because of worsening concomitant disease leading to death (one patient case each of cerebral hemorrhage, metastatic gastric adenocarcinoma, and acute renal failure).

- 57/61 relapsed pts restarted TKIs
- 55 achieved second undetectable status – median time 4.3 months
- No progression to AP/BP
- 14 now alive and off TKIs – 10 in MR4.5
- 4 deaths – none CML related

Etienne G. Journal of Clinical Oncology 35, no. 3 (January 2017) 298-305

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 29 : RÉSULTATS CHEZ LES PATIENTS QUI FONT UNE RECHUTE MOLÉCULAIRE

À mon avis, ce qui est peut-être plus important que le fait que l'on peut arrêter le traitement chez certaines personnes, c'est que presque tous les patients qui ont fait une rechute ont retrouvé leur réponse antérieure quelques mois après avoir repris le traitement. Aucun patient n'est passé à la phase accélérée ou blastique de la LMC. On peut donc en conclure que si on choisit adéquatement les patients et qu'on les surveille de près, on ne devrait pas causer d'effets néfastes si on essaie d'arrêter le traitement chez ces patients.



**MULTIVARIATE ANALYSIS FROM STIM**

**Two factors predictive of molecular relapse**

1. High-risk Sokal score at diagnosis
  - HR 2.22
  - 95% CI 1.11-4.42
  - P=0.024
2. Imatinib duration  $\geq 58.8$  months prior to discontinuation
  - HR 0.54
  - 95% CI 0.32-0.92
  - P=0.024

Etienne G. Journal of Clinical Oncology 35, no. 3 (January 2017) 298-305

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

## Diapositive 30 : ANALYSE MULTIVARIABLE DE L'ESSAI STIM

Les chercheurs de l'essai STIM ont essayé d'identifier des facteurs prédictifs de rechute moléculaire. Ils ont trouvé deux facteurs potentiellement prédictifs. Le premier serait un score élevé à l'échelle Sokal au moment du diagnostic de LMC. Un score élevé indique qu'il y a une plus grande probabilité de rechute après l'arrêt des ITK. L'autre facteur est la durée du traitement : plus la durée du traitement est courte, plus le risque de rechute est élevé. Certains de ces facteurs se sont révélés vrais dans d'autres études sur l'arrêt du traitement, alors que d'autres, non. Nous cherchons toujours à déterminer les facteurs prédictifs.

### ENESTFREEDOM

**Enrollment and Inclusion Criteria**

Total enrollment	n=215
Minimum treatment duration required prior to discontinuation	≥3 years frontline nilotinib
Minimum response required prior to discontinuation	Sustained MR <sup>4.5</sup> for at least 1 year

- 37.9% of nilotinib 300mg BID treated patients on ENESTnd met the inclusion criteria for attempting TFR on ENESTfreedom

#### Study Design

- Adults with CML-CP
- b2a2 and/or b3a2 transcripts
- ≥ 2 y frontline nilotinib
- MR<sup>4.5</sup> at screening (central laboratory)

Enroll

N = 215

Consolidation Phase (52 weeks)

RQ-PCR (standardized to the IS) every 12 weeks

Sustained Deep Molecular Response

TFR Phase (192 weeks)

RQ-PCR (standardized to the IS) every 4 weeks for 48 weeks, every 6 weeks for 48 weeks, and then every 12 weeks

Loss of MMR (molecular relapse)

Reinitiation Phase

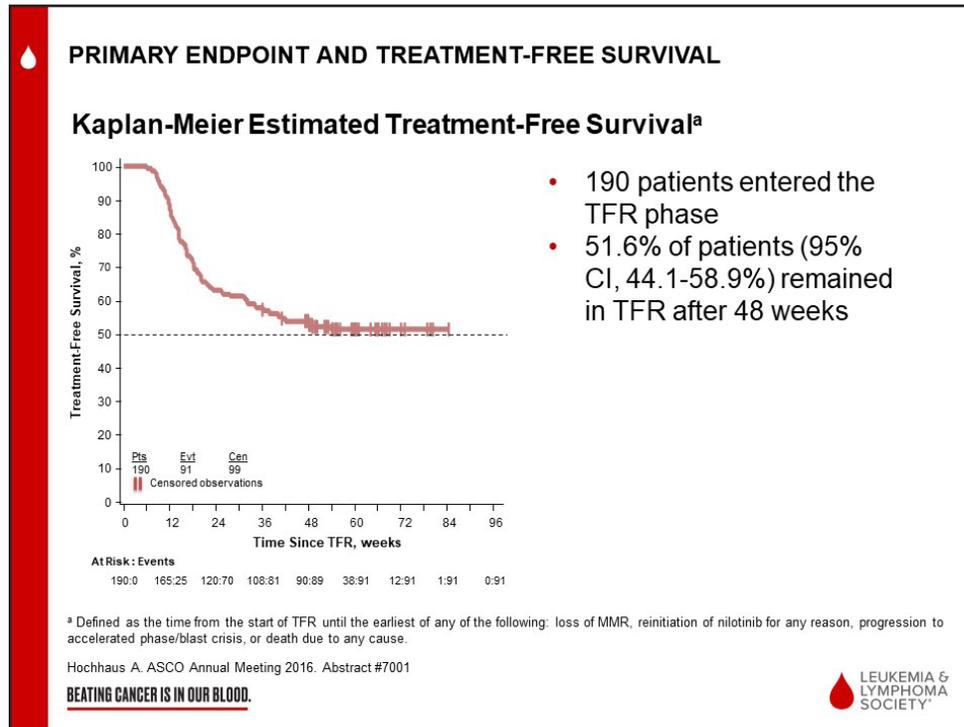
Treatment was nilotinib 300mg BID in all treatment phases

Hochhaus A. ASCO Annual Meeting 2016. Abstract #7001

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**

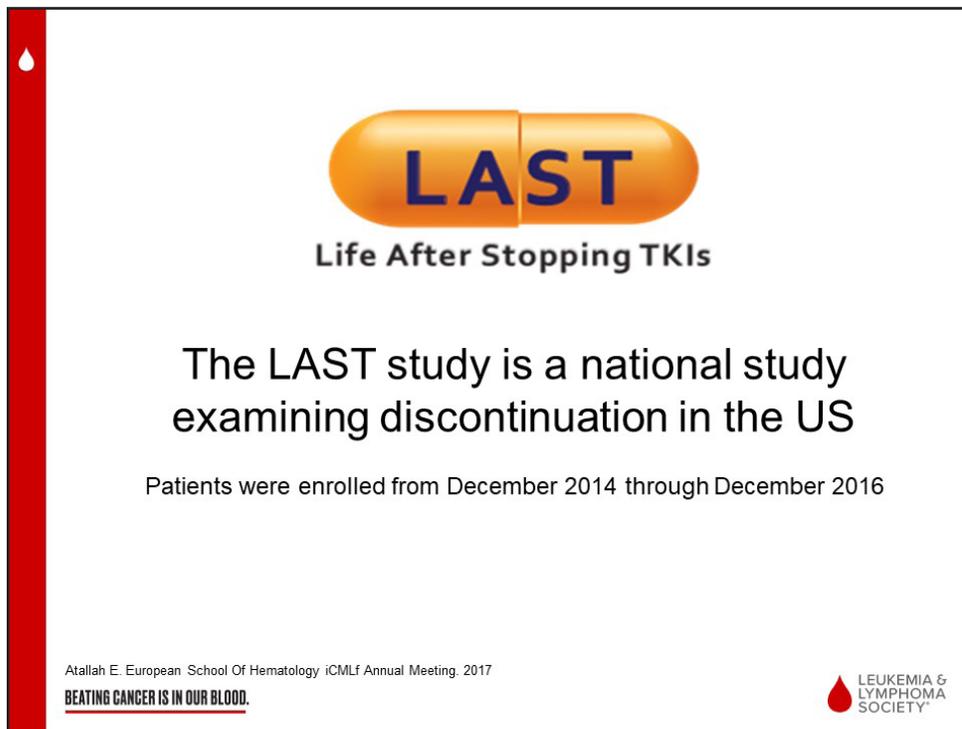
### Diapositive 31 : ÉTUDE ENESTFREEDOM

L'étude ENESTfreedom est un autre essai ayant évalué l'arrêt des ITK. Cette étude portait sur le nilotinib, ou Tassigna. Cet essai a été mené chez des patients qui avaient reçu le nilotinib pendant au moins deux ans et qui avaient des taux de BCR-ABL indétectables ou une réduction de 4,5 logs des taux de BCR-ABL depuis au moins un an. Les patients ont ensuite continué de prendre le nilotinib pendant une autre année. Ils avaient donc reçu un traitement pendant au moins trois ans au moment de l'arrêt. Les patients pouvaient cesser le traitement tant que la réduction de 4,5 logs des taux de BCR-ABL se maintenait.



## Diapositive 32 : CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL ET SURVIE SANS TRAITEMENT

Après 48 semaines, 52 % des patients n'avaient pas repris le traitement et ne présentaient aucune rechute moléculaire. Il est important de souligner que la définition de rechute moléculaire utilisée dans l'essai ENESTfreedom n'était pas la même que celle de l'étude STIM, ce qui explique en partie les différences notées entre le nombre de patients n'ayant pas repris le traitement. Dans l'essai STIM, la présence de taux détectables de BCR-ABL, après confirmation par une deuxième analyse, était considérée comme une rechute et exigeait la reprise du traitement. Dans l'étude ENESTfreedom, la rechute moléculaire était définie comme une perte de réponse moléculaire majeure. Ainsi, les patients pouvaient avoir des taux de BCR-ABL détectables, mais tant que les taux étaient inférieurs à 0,1 %, les patients n'étaient pas obligés de reprendre le traitement. Plusieurs essais portant sur l'arrêt du traitement ont différents critères pour définir la rechute. Il faut donc en tenir compte quand on examine les résultats de différentes études.



The poster features a red vertical bar on the left side with a white drop icon at the top. In the center, there is a large orange pill with the word "LAST" in blue. Below the pill, the text "Life After Stopping TKIs" is written in black. The main title "The LAST study is a national study examining discontinuation in the US" is centered in black. Below the title, it states "Patients were enrolled from December 2014 through December 2016". At the bottom left, there is a small text "Atallah E. European School Of Hematology iCMLF Annual Meeting. 2017" and the slogan "BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD." with a red underline. At the bottom right, there is the Leukemia & Lymphoma Society logo.

**LAST**  
Life After Stopping TKIs

The LAST study is a national study  
examining discontinuation in the US

Patients were enrolled from December 2014 through December 2016

Atallah E. European School Of Hematology iCMLF Annual Meeting. 2017  
BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.

 LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

**Diapositive 33 : ÉTUDE LAST**

LAST était un essai mené aux États-Unis sur l'arrêt du traitement par les ITK. Certains d'entre vous y ont peut-être participé.

## STUDY DEMOGRAPHICS

Characteristic	N=173
Number Screened	208
Number Enrolled	173
Male/Female	83 (48%)/90 (52%)
Median TKI Duration	79 months (51-117)
TKI	
Imatinib	104 (60%)
Nilotinib	39 (23%)
Dasatinib	26 (15%)
Bosutinib	4 (2%)
Median Follow Up	12.3 mos (0.9-27)

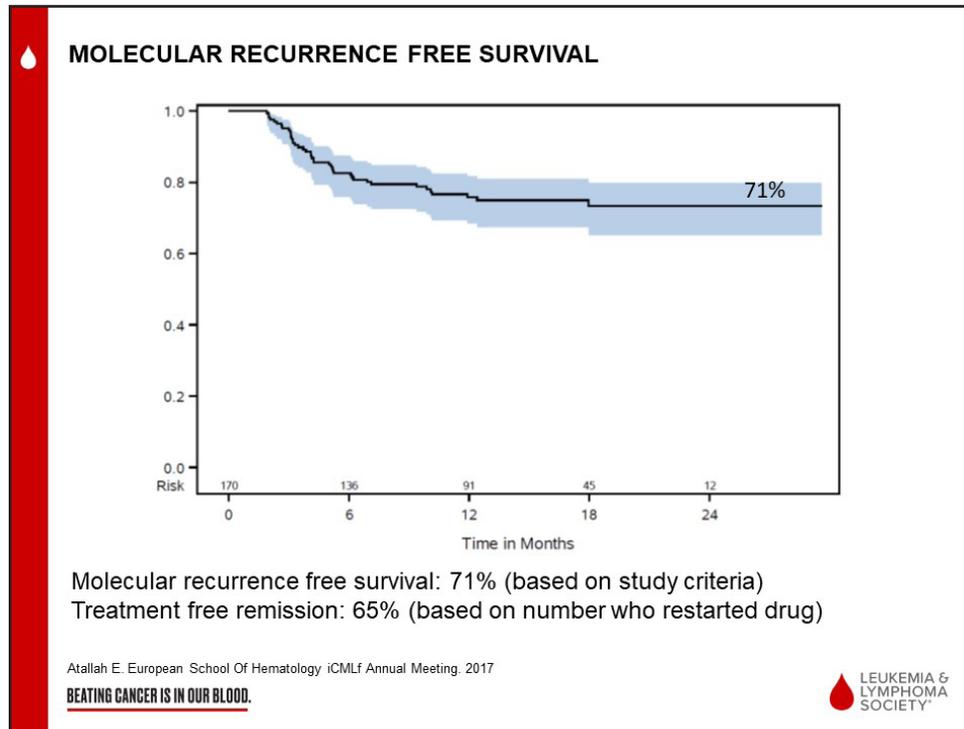
Atallah E. European School Of Hematology iCMLF Annual Meeting. 2017

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



### Diapositive 34 : CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DE L'ÉTUDE

L'étude portait sur l'arrêt de tout traitement par les ITK, à l'exception du ponatinib. La définition de rechute moléculaire dans cet essai était la même que celle utilisée dans l'étude ENESTfreedom, mais les critères d'inclusion étaient un peu moins stricts. Ainsi, les patients étaient admissibles à l'étude même s'ils avaient des taux de BCR-ABL détectables, tant que la valeur était inférieure à 0,01 % sur l'échelle internationale que j'ai mentionnée précédemment. Au moment de la présentation des données, la durée médiane du suivi était de 12 mois. À ce moment-là, 71 % des patients n'avaient pas fait de rechute moléculaire.

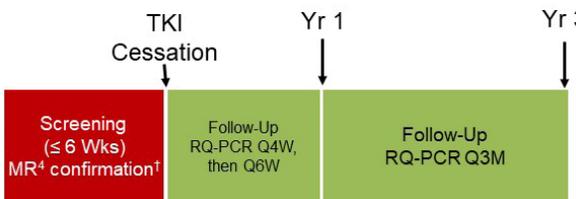


## Diapositive 35 : SURVIE SANS RECHUTE MOLÉCULAIRE

Malgré cela, seulement 65 % des patients sont restés en rémission sans traitement. En effet, quelques patients ont repris le traitement même s'ils ne satisfaisaient pas aux critères de rechute. Il y a plusieurs explications à ce phénomène, mais nous n'avons pas nécessairement besoin d'en parler pour le moment.

## EURO-SKI: STUDY DESIGN

CML pts receiving TKI for  $\geq 3$  yrs with deep MR\* for  $\geq 1$  yr and no history of TKI failure (N = 755\*)



\*In primary analysis of 868 preregistered pts.  
†MR<sup>4</sup>, defined as detectable BCR-ABL  $\leq 0.01\%$ , or undetectable BCR-ABL in samples with  $\geq 10,000$  ABL or  $\geq 24,000$  GUS transcripts, respectively.

Primary endpoint: molecular recurrence (BCR-ABL  $> 0.1\%$ , i.e., loss of MMR)

- Largest TFR study to date
- Goal was to establish criteria for TKI discontinuation

Sauselle S, et al. ASH 2017. Abstract 313.

BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## Diapositive 36 : ÉTUDE EURO-SKI : MÉTHODOLOGIE

L'essai EURO-SKI est la plus vaste étude sur l'arrêt du traitement par les ITK menée à ce jour. L'essai a été réalisé en Europe et comptait 755 patients admissibles. L'essai visait à élaborer et à établir des critères pour l'arrêt sans danger du traitement.

## EURO-SKI: PATIENT POPULATION

- **N = 821 pts recruited**
  - Male: 52%
  - Median age: 60 yrs (range: 19-90)
  - 448 imatinib treated patients
- **N = 755 included in MRFS analysis**
  - MMR loss after TKI cessation: n = 371 (49%)
  - TKI restarted in MMR: n = 13 pts
  - Death in MMR: n = 4 pts

Sauselle S, et al. ASH 2017. Abstract 313.

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## Diapositive 37 : ÉTUDE EURO-SKI : POPULATION DE PATIENTS

Sur les 755 patients admissibles, 49 % ont perdu leur réponse moléculaire après l'arrêt du traitement, ce qui signifie que ces patients répondaient aux critères de récurrence de la maladie.

**EURO-SKI: MOLECULAR RECURRENCE-FREE SURVIVAL**

Month	Pts at Risk, n	MRFS, % (95% CI)
6	457	61 (58-65)
12	396	55 (51-58)
18	333	52 (49-56)
24	219	50 (47-54)
36	31	47 (43-51)

Sauselle S, et al. ASH 2017. Abstract 313.  
**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



Slide credit: [clinicaloptions.com](http://clinicaloptions.com)

## Diapositive 38 : ÉTUDE EURO-SKI : SURVIE SANS RECHUTE MOLÉCULAIRE

Comme vous pouvez le voir dans ce tableau, la plupart des patients qui ont présenté une rechute l'ont fait dans les six premiers mois, ce qui concorde avec les résultats de tous les autres essais sur l'arrêt du traitement. Cependant, certains patients ont fait une rechute plus tard, ce qui montre bien l'importance d'assurer une surveillance continue, même chez les patients qui ont cessé le traitement depuis plusieurs années.

**OUTCOME OF SELECT DISCONTINUATION STUDIES**

Study	#	TKI	RFS % (years)
STIM1	100	IFN/Imatinib	38 (7)
TWISTER	40	Imatinib	45 (3.5)
STIM2*	124	Imatinib	46 (2)
Euro-SKI	750	Imatinib	52 (2)
Dasfree	130	Dasatinib	63 (1)
ENESTfreedom	190	Nilotinib	52 (4)
LAST	173	Imatinib/Das/Nil/Bos	66 (1)

\*No prior therapy with IFN, \*\*21 patients had prior HCT, Das: Dastainib, Nil: Nilotinib, Bos: Bosutinib

Etienne G et al. *J.Clin.Oncol* 2017  
 Ross et al. *Blood* 2013 122:515-522  
 Mahon FX, et al. ASH Annual Meeting abstracts 2013  
 Mahon FX, et al. ASH Annual Meeting abstracts 2016  
 Shah N et al. ASH Annual Meeting abstracts 2016  
 Hochhaus A et al. ASH Annual Meeting abstracts 2016  
 Atallah E et al. ASH Annual Meeting abstracts 2017

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



**Diapositive 39 : RÉSULTATS DE CERTAINES ÉTUDES SUR L'ARRÊT DU TRAITEMENT**

Ce tableau résume les données d'un grand nombre des grands essais portant sur l'arrêt du traitement par les ITK. Dans l'ensemble, les résultats sont étonnamment similaires. Lorsqu'elles sont combinées, ces données indiquent que certains patients peuvent obtenir un degré de réponse moléculaire assez élevé pour permettre une tentative d'arrêt du traitement par les ITK. Environ 50 % de ces patients feront une rechute, et les autres 50 % pourront rester longtemps sans traitement. Ce qui n'est pas clair, c'est pourquoi certaines personnes font une rechute, alors que d'autres n'en font pas. Nous cherchons toujours une réponse à cette question.

Il est important de souligner que les patients qui ont fait une rechute ont retrouvé leur degré de réponse antérieur après avoir repris le traitement, généralement en quelques mois. De plus, aucun patient n'est passé à la phase avancée de la LMC si un suivi adéquat a été assuré et que le traitement a été repris dès que la réponse moléculaire majeure (MMR) est perdue.



National  
Comprehensive  
Cancer  
Network®

**NCCN Guidelines Version 4.2018**  
**Chronic Myeloid Leukemia**

[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**DISCONTINUATION OF TKI THERAPY<sup>1</sup>**

- Discontinuation of TKI therapy appears to be safe in select CML patients.
- Clinical studies that have evaluated the safety and efficacy of TKI discontinuation have employed strict eligibility criteria and have mandated more frequent molecular monitoring than typically recommended for patients on TKI therapy.
- Some patients have experienced significant adverse events that are believed to be due to TKI discontinuation.
- Discontinuation of TKI therapy should only be performed in consenting patients after a thorough discussion of the potential risks and benefits.
- Outside of a clinical trial, TKI discontinuation should be considered only if ALL of the criteria included in the list below are met.

**Criteria for TKI Discontinuation**

- Age ≥18 years.
- Chronic phase CML. No prior history of accelerated or blast phase CML.
- On approved TKI therapy (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, or ponatinib) for at least three years.
- Prior evidence of quantifiable *BCR-ABL1* transcript.
- Stable molecular response (MR4; *BCR-ABL1* ≤0.01% IS) for ≥2 years, as documented on at least four tests, performed at least three months apart.
- Access to a reliable qPCR test with a sensitivity of detection at least MR4.5 (*BCR-ABL1* ≤ 0.0032% IS) and provides results within 2 weeks.
- Monthly molecular monitoring for one year, then every 6 weeks for the second year, and every 12 weeks thereafter (indefinitely) is recommended for patients who remain in MMR (MR3; *BCR-ABL1* ≤0.1% IS) after discontinuation of TKI therapy.
- Prompt resumption of TKI within 4 weeks of a loss of MMR with molecular monitoring every 4 weeks until MMR is re-established, then every 12 weeks thereafter is recommended indefinitely for patients who have reinitiated TKI therapy after a loss of MMR. For those who fail to achieve MMR after three months of TKI resumption, *BCR-ABL1* kinase domain mutation testing should be performed, and monthly molecular monitoring should be continued for another six months.
- Consultation with a CML Specialty Center to review the appropriateness for TKI discontinuation and potential risks and benefits of treatment discontinuation, including TKI withdrawal syndrome.
- Reporting of the following to a member of the NCCN CML panel is strongly encouraged:
  - Any significant adverse event believed to be related to treatment discontinuation.
  - Progression to accelerated or blast phase CML at any time.
  - Failure to regain MMR after three months following treatment reinitiation.

<sup>1</sup>See full prescribing information for nilotinib: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/022068s072bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022068s072bl.pdf)

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.  
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2018, 01/24/18 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2018. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**

CML-E



## Diapositive 40 : LIGNES DIRECTRICES DU NCCN, VERSION 4, 2018 : LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE

Ma dernière diapositive présente de nouveau les lignes directrices du NCCN. L'arrêt des ITK fait maintenant partie des lignes directrices de traitement de la LMC du NCCN. C'est donc quelque chose que nous faisons maintenant régulièrement en pratique, c'est-à-dire en dehors du cadre d'un essai clinique. Il y a des critères très stricts à remplir pour qu'une personne soit admissible à l'arrêt du traitement par les ITK. Par exemple, un suivi régulier est absolument essentiel chez les personnes qui ont arrêté de prendre leur ITK. Le NCCN recommande actuellement d'effectuer une PCR tous les mois pendant la première année suivant l'arrêt du traitement, puis toutes les six semaines pendant la deuxième année, puis de passer à une fois tous les trois mois à partir de la troisième année après l'arrêt du traitement.

D'après les données sur l'ensemble des patients atteints de LMC, environ 20 % des patients réussiront probablement à arrêter le traitement pendant le cours de la maladie. Pour les 80 % qui restent et qui n'ont pas cette chance, des essais cliniques sont en cours. Certains de ces essais cherchent des moyens d'améliorer la réponse moléculaire pour permettre à plus de patients d'arrêter le traitement. D'autres études en cours portent sur les patients qui ont fait une rechute après avoir arrêté le traitement et visent à trouver des moyens d'augmenter les chances de succès s'ils font une deuxième tentative d'arrêt du traitement à l'avenir.

Ces essais sont menés dans plusieurs centres aux États-Unis. Honnêtement, la plupart des médecins spécialisés dans la LMC ont bon espoir qu'un moyen efficace sera trouvé dans les années à venir pour guérir cette maladie.

# Thank you!



**Diapositive 41 : MERCI!**

En conclusion, j'aimerais vous remercier de m'avoir accordé votre temps. Je me ferai un plaisir de répondre à vos questions.

## Q&A SESSION

Chronic Myeloid Leukemia (CML): Know Your Options

- **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.



## Diapositive 42 : SÉANCE DE QUESTIONS

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci beaucoup, Docteure Sweet. Nous pouvons maintenant passer à la période de questions.

Nous prendrons la première question de notre public en ligne. Docteure Sweet, nous avons une question d'Ahmed. Dois-je voir un spécialiste de la LMC ou est-ce que tous les oncologues ont des connaissances sur la LMC?

### **Docteure Sweet :**

Ma réponse ne sera pas tout à fait impartiale vu que je suis une spécialiste de la LMC. Je peux quand même affirmer que la LMC n'est pas une maladie courante. Elle est de plus en plus fréquente, relativement au nombre total de personnes qui en sont atteintes, parce que ces personnes ont une espérance de vie normale. Les oncologues généralistes voient de plus en plus de patients atteints de LMC, et ce, pendant plus longtemps. Si certains sont très à l'aise de traiter la LMC, d'autres ne le sont pas.

Voici ce que je recommande : si vous pensez avoir une bonne relation avec votre oncologue, que vous avez l'impression d'obtenir des réponses satisfaisantes à vos questions et que vous faites confiance aux renseignements qui vous sont donnés, vous serez probablement entre de bonnes mains avec votre oncologue généraliste. Toutefois, si vous avez des doutes quant à certaines questions ou si vous voulez plus d'information, c'est toujours mieux selon moi de consulter un spécialiste, ne serait-ce qu'une fois, pour vous assurer d'être sur la bonne voie et de bien comprendre ce qui se passe avec votre traitement.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci! Nous encourageons aussi toujours les patients à obtenir un deuxième avis médical. Docteure Sweet, je sais que vous en faites autant pour vos patients. Vous pouvez toujours communiquer avec nous à la SLL ou avec votre médecin pour savoir comment obtenir un deuxième avis. Plus tard dans le programme, je vous donnerai le numéro à composer pour contacter les spécialistes de l'information de la SLL.

Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

## **Téléphoniste :**

Certainement. Merci, Lizette. Edward du Maryland, vous pouvez poser votre question. Votre ligne est ouverte.

## **Edward :**

Oui, bonjour. Merci beaucoup, Docteure Sweet, pour votre excellente présentation. Ma question porte sur l'imatinib et ses excipients. Nous sommes nombreux à prendre l'imatinib, et ce médicament est fabriqué par différentes compagnies, Sun et Teva, entre autres. Il y a récemment eu une discussion dans un clavardoir de la SLL concernant les excipients utilisés dans les différentes versions de ce médicament. On se demandait si ces différences d'excipients pouvaient expliquer certains des effets indésirables qu'ils causent chez les patients. Je me demandais si vous aviez de l'information à ce sujet. En deuxième lieu, pouvez-vous parler de la différence entre le produit de marque Gleevec et l'imatinib générique?

## **Docteure Sweet :**

Il y a beaucoup de données contradictoires, je suppose, en ce qui concerne la différence entre le produit de marque Gleevec et l'imatinib générique. En général, je pense qu'on peut dire que les réponses au traitement sont équivalentes. Je crois toutefois, et je l'ai constaté de mes propres yeux, que les effets indésirables varient d'une personne à l'autre. Des personnes sont venues me voir à la clinique et m'ont dit qu'on avait remplacé leur médicament de marque par une version générique parce qu'elles avaient soudainement commencé à avoir un reflux gastro-œsophagien horrible ou parce que leurs nausées s'étaient considérablement aggravées, ou quelque chose du genre. Mais je ne pense pas que l'on puisse dire qu'une marque est nécessairement meilleure ou pire qu'une autre. Cela dépend vraiment de la personne. Certaines personnes se portent très bien avec le générique. Certains de mes patients continuent de prendre le produit de marque, Gleevec, parce qu'ils ne tolèrent pas le générique. Vraiment, la toxicité des génériques varie d'une personne à l'autre.

## **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci, Docteure Sweet. Notre prochaine question vient du public en ligne. James demande : quels problèmes peuvent survenir si je prends une double dose par accident?

## **Docteure Sweet :**

Cela dépend du médicament. Toutefois, si cela arrive une seule fois, il n'y aura probablement pas de problème. Vous pourriez vous sentir plus fatigué ou avoir plus de nausées ou quelque chose comme ça pendant les 24 prochaines heures. Mais il n'y aura probablement aucun problème de toxicité à long terme. Cela dépend aussi de la dose que vous prenez. Si vous prenez déjà une dose réduite d'ITK et que vous prenez une double dose par accident, vous n'aurez probablement rien. Honnêtement, ce n'est probablement pas grave si cela se produit une fois. Mais on veut absolument s'assurer que les patients utilisent un pilulier et qu'ils surveillent attentivement leurs doses parce que cela pourrait être dangereux si cela arrive souvent.

## **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci, Docteure Sweet. Nous prendrons la prochaine question par téléphone. Robert de Floride, quelle est votre question?

## **Robert :**

J'ai 54 ans et j'ai reçu un diagnostic en décembre 2017. Je prends 100 milligrammes de Sprycel depuis mon diagnostic. J'ai obtenu une réponse moléculaire majeure au cours des six premiers mois. Mais depuis l'an dernier, on dirait que mes taux de BCR-ABL plafonnent. Ils étaient à 0,064, puis à 0,044 et 0,022, et maintenant ils sont à 0,033. Mon médecin voudrait me faire passer à Bosulif, mais cela m'inquiète un peu. Je me demandais ce que vous en pensiez.

## **Docteure Sweet :**

J'ai en effet beaucoup de choses à dire à ce sujet. Je ne serais pas inquiète s'il s'agit d'un degré de réponse plus élevé qu'une réponse moléculaire majeure. Comme je le disais plus tôt, vos taux n'ont pas besoin d'être indétectables. Votre

réponse au traitement est excellente, et le traitement est très efficace. Donc, tant que vous avez une réponse moléculaire majeure, vous n'avez pas besoin de chercher plus. Par ailleurs, si un patient tolère un ITK, je ne changerais pas le traitement pour obtenir une meilleure réponse, surtout s'il a déjà atteint une réponse moléculaire majeure.

Ceci étant dit, nous avons entamé un essai clinique spécifiquement pour les personnes comme vous qui prennent du nilotinib, du dasatinib ou du bosutinib (soit Tassigna, Sprycel, ou Bosulif), des personnes qui ont des taux détectables de BCR-ABL, mais qui répondent bien au traitement. L'étude porte sur l'association de traitements dans le but d'améliorer la réponse moléculaire et de déterminer s'il est possible d'atteindre un degré de réponse permettant aux patients de cesser le traitement.

À mon humble avis, dans le cas d'une personne qui tolère bien le traitement, j'essaierais cela avant de changer de médicament parce que la réponse est satisfaisante. Donc, soit vous essayez un essai clinique, soit vous continuez de prendre Sprycel sans faire de vagues.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci, Docteur Sweet. Notre prochaine question nous vient de Anne. Elle demande : quel est le protocole à suivre pour un homme atteint de LMC qui souhaite avoir des enfants? Quels sont les risques?

### **Docteur Sweet :**

En ce qui concerne les risques, bien qu'on ne les ait pas évalués directement parce que personne ne veut mener des études où les patients essaient de concevoir un enfant pendant le traitement par des ITK, par le passé, on recommandait aux hommes d'arrêter le traitement pendant un certain temps. Vous attendez qu'ils obtiennent une réponse suffisamment bonne et vous arrêtez le traitement pendant qu'ils essaient de concevoir, puis vous reprenez le traitement. Plus récemment, des données ont laissé entendre qu'il n'y avait pas vraiment de danger pour le fœtus si un homme prend un ITK, l'imatinib par exemple, pendant qu'il essaie de concevoir un enfant. Mais j'évaluerais la situation en fonction du patient. Si la réponse au traitement est très bonne et qu'on est à l'aise d'arrêter le traitement pendant quelques mois, il n'y a pas de mal à le faire selon moi. Mais si la réponse n'est pas très bonne, je pense que certaines données indiquent que les hommes peuvent continuer leur traitement lorsqu'ils essaient de concevoir un enfant.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci! Je prendrai la prochaine question du public au téléphone.

### **Téléphoniste :**

Merci! Carol, du Kansas, avez-vous une question à poser à la Docteur Sweet? Votre ligne est ouverte.

### **Carol :**

Merci. Oui, j'ai une question. Pouvez-vous parler des effets indésirables du sevrage chez les patients qui sont en rémission sans traitement? Mon oncologue ne pense pas qu'il y en ait puisque le médicament a été éliminé du système. Toutefois, je fais partie d'un groupe Facebook, et plusieurs personnes dans ce groupe ont dit qu'elles ont des douleurs osseuses. Les douleurs durent assez longtemps, dans certains cas pendant un an ou plus. Qu'en pensez-vous?

### **Docteur Sweet :**

Vous avez absolument raison : le syndrome de sevrage des ITK existe vraiment. Pourquoi survient-il? Je ne sais pas vraiment. Il est peut-être associé à ce que l'on appelle l'activation de KIT, mais, quelle qu'en soit la cause, il existe. Et il survient chez 25 à 30 % des personnes qui cessent de prendre leur ITK. Il se manifeste habituellement un ou deux mois après l'arrêt du traitement et il dure environ six mois. Chez certaines personnes, il dure plus longtemps; chez d'autres, moins longtemps. En général, il s'agit de douleurs musculosquelettiques de faible intensité, relativement diffuses. Ces douleurs ne nuisent habituellement pas aux activités quotidiennes. Elles sont simplement présentes et agaçantes. On peut les traiter en prenant de l'ibuprofène ou d'autres anti-inflammatoires. L'antihistaminique Claritin® est efficace chez certaines personnes. Dans certains cas très rares, il faut administrer des stéroïdes pendant une courte durée, mais les douleurs

finissent par disparaître. Il est important de souligner qu'il ne faut pas recommencer à prendre un ITK simplement à cause d'un syndrome de sevrage. Les douleurs, je le répète, sont généralement de faible intensité et vont s'estomper. Mais ne laissez jamais personne vous dire que le syndrome de sevrage n'existe pas parce qu'il existe.

**Madame Figueroa-Rivera :**

La question suivante provient du public en ligne. Barbara dit qu'elle et son frère ont reçu un diagnostic de LMC. Ils veulent savoir si vous avez déjà eu des cas pareils. On leur a dit que la maladie n'était ni génétique ni héréditaire, mais ils en sont tous les deux atteints.

**Docteure Sweet :**

C'est intéressant. Ce que je veux dire c'est que théoriquement, la LMC n'est pas héréditaire. Elle se manifeste de façon aléatoire, et on ne sait pas pourquoi. J'ai toutefois parmi mes patients un frère et une sœur qui sont tous les deux atteints de la LMC en phase chronique. Ils ont reçu leur diagnostic à deux ans d'intervalle environ. Je ne sais pas comment expliquer ce phénomène parce que la LMC n'est pas une maladie héréditaire. Il y a peut-être un lien avec des facteurs environnementaux, on ne sait pas. C'est peut-être lié au lieu où vous avez grandi. Vous avez peut-être été exposé à des radiations ou à des pesticides ou autre chose. Cela a peut-être à voir avec ça. Mais on peut difficilement affirmer qu'il n'y a pas de lien quand un frère et une sœur présentent la même maladie rare. La réalité toutefois c'est que la LMC n'a pas une composante héréditaire.

**Madame Figueroa-Rivera :**

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

**Téléphoniste :**

Jeannette, de Californie, votre ligne est ouverte. La Docteure Sweet vous écoute.

**Jeannette :**

Avez-vous entendu parler de cas de gammopathie monoclonale précoce?

**Docteure Sweet :**

Chez des personnes atteintes de LMC? Les cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée, ou GMSI, ne sont pas rares. C'est un phénomène assez courant qui survient avec l'âge. En général, c'est une maladie très bénigne qui ne se transforme pas en myélome multiple. Dans 1 % des cas, peut-être, la maladie se transforme. Il n'y a donc pas vraiment de lien avec la LMC. J'ai déjà vu des personnes qui avaient les deux maladies. Je pense que c'est parce que la GMSI est une maladie relativement courante, mais je ne pense pas qu'elle soit liée à la LMC.

**Madame Figueroa-Rivera :**

Merci! Nous prendrons la question suivante de notre public en ligne. En fait, plusieurs personnes ont des questions sur la fatigue et veulent savoir s'il existe des traitements pour l'atténuer. Ces questions proviennent de personnes qui prennent différents ITK.

**Docteure Sweet :**

La fatigue est de loin l'effet indésirable le plus courant des ITK. Des études ont montré que les ITK causent de la fatigue chez plus de 80 % des personnes, ce qui n'est pas rien. Cette fatigue peut être de faible intensité, un inconvénient plus qu'un problème grave, mais elle peut aussi être très intense. Nous avons mené une étude ici, au centre Moffitt, avec le groupe de santé et résultats comportementaux, chez des patients atteints de LMC en phase chronique qui souffrent de

fatigue liée à leur ITK. Cela semble si simple, mais en réalité l'étude portait sur la thérapie cognitivocomportementale, les activités quotidiennes, l'exercice quotidien et une bonne hygiène de sommeil. Les personnes ont commencé par marcher environ 5 minutes par jour. Après une semaine, elles sont passées à 6, puis à 7, puis à 8 minutes. Nous avons constaté une amélioration significative en ce qui concerne la fatigue chez les personnes qui faisaient partie du volet interventionnel de l'étude. Ces personnes augmentaient la durée de l'exercice et modifiaient leurs habitudes de sommeil. La fatigue s'est considérablement atténuée chez ces personnes.

Une de mes jeunes patientes m'a dit, la première fois que je l'ai rencontrée, qu'elle avait dû demander un congé d'invalidité tant sa fatigue était intense. Je l'ai inscrite à l'essai. En quelques mois, elle marchait 8 à 11 kilomètres, ou 5 à 7 miles, par jour. Elle est probablement la patiente la plus énergique que j'ai jamais eue. Je suis toujours ravie de la voir parce qu'elle est tout le temps heureuse et débordante d'énergie. Et c'est seulement à cause des interventions effectuées dans le cadre de cette étude.

La même chose s'est produite chez un autre patient, un homme qui souffrait de fatigue intense au début du traitement. Il a été admis à l'étude et a augmenté son degré d'exercice. Il s'assurait de se coucher à la même heure tous les soirs et de se réveiller à la même heure tous les matins. En quelques mois, il s'entraînait pour participer à des courses de Spartiates (Spartan Race) et se sentait incroyablement bien.

La fatigue est donc très fréquente et elle est vraiment démoralisante. La meilleure chose à faire pour combattre la fatigue c'est de rester actif, de se coucher à la même heure tous les soirs, de se réveiller à la même heure tous les matins, de parler de son état à son équipe de soutien et de se faire encourager par son entourage. La meilleure façon de faire face à la fatigue est de continuer à faire toutes ces choses.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci! Je sais que c'est une importante source d'inquiétude pour la plupart de nos patients.

### **Docteure Sweet :**

C'est clairement une grande préoccupation.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Michael pose la question suivante : comment puis-je parler de la réduction de ma dose avec un oncologue qui est peu disposé à le faire.

### **Docteure Sweet :**

La question selon moi, en fait il y a deux questions. Premièrement, pourquoi la personne veut-elle réduire la dose? Deuxièmement, pourquoi le médecin est-il réticent à cet égard? Si la personne a des effets indésirables, mais que sa réponse au traitement est bonne, je dirais que c'est probablement la bonne chose à faire. Toutefois, si la personne s'interroge sur la pertinence de réduire la dose, je dirais qu'il est peut-être avisé de demander un deuxième avis. Si vous consultez un spécialiste, il pourra probablement vous expliquer quand, pourquoi ou si on peut réduire la dose en toute sécurité et de combien vous pouvez la réduire. J'ai réduit la dose chez un grand nombre de mes patients à cause des effets indésirables, et ils vont extrêmement bien. Donc, chez le bon patient et dans les bonnes circonstances, c'est tout à fait raisonnable de réduire la dose. Si c'est quelque chose qui vous tient à cœur, je vous dirais de demander un deuxième avis et de voir si quelqu'un d'autre peut répondre à vos questions.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

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

### **Téléphoniste :**

Bonjour Bruce du Minnesota, votre ligne est ouverte.

**Bruce :**

Je me demande pourquoi le traitement est si cher. Comment puis-je avoir accès à des prix réduits parce que mon médicament coûte les yeux de la tête.

**Docteure Sweet :**

Ces médicaments sont en effet incroyablement chers. On pourrait faire une présentation entière sur le coût des produits pharmaceutiques, en particulier des médicaments anticancéreux. Je peux toutefois vous dire que des programmes existent pour aider à couvrir les coûts du traitement. Cela exige un effort de la part du médecin et du pharmacien. Je peux vous dire qu'aucun de mes patients n'a dû renoncer au traitement en raison du coût. La plupart des compagnies pharmaceutiques ont des programmes d'assistance financière, et les patients peuvent faire une demande d'adhésion. S'ils ne sont pas admissibles pour une quelconque raison, ils peuvent généralement obtenir un financement auprès d'une fondation. Certaines personnes reçoivent une aide financière par l'intermédiaire de la Société de leucémie et lymphome. D'autres fondations peuvent fournir un soutien financier pour vous permettre d'assumer les coûts du médicament.

À mon avis, le traitement du cancer ne devrait pas vous vider les poches. Le coût ne devrait pas être un fardeau. Si c'est le cas, votre pharmacien et votre médecin devraient vous aider à trouver des programmes qui aideront à alléger les coûts.

**Madame Figueroa-Rivera :**

Exactement! Je vais fournir le numéro pour que vous puissiez communiquer avec les spécialistes de notre centre d'information et de ressources. Ils essaieront de vous trouver une aide financière par l'entremise de la SLL ou d'un autre organisme qui aide les patients atteints de LMC en ce moment.

Notre prochaine question nous vient de Tom. Il veut savoir si les cancers secondaires sont plus fréquents chez les patients atteints de LMC.

**Docteure Sweet :**

C'est une excellente question, mais nous ne pouvons pas y répondre. En fait, nous avons étudié la question, et les données sont vraiment contradictoires. Certaines données indiquent que les cancers secondaires sont plus fréquents, alors que d'autres laissent entendre que les médicaments comme l'imatinib peuvent protéger contre les cancers secondaires. Au final, ce n'est pas clair. Selon moi, lorsqu'une personne reçoit un diagnostic de LMC, même si les risques de cancer secondaire sont légèrement plus élevés, il est toujours préférable de traiter la maladie. Si le traitement est adéquat, l'espérance de vie de cette personne est la même que celle de la population générale. Il faut donc traiter les personnes atteintes de LMC et continuer à effectuer les tests de dépistage appropriés à l'âge du patient, comme une coloscopie, une mammographie ou un examen de la peau, pour essayer de détecter le cancer à un stade précoce, si un cancer se manifeste.

**Madame Figueroa-Rivera :**

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

**Téléphoniste :**

Bonjour et bienvenue, Christie du Texas.

**Christie :**

Oui. Je voulais savoir si la LMC imite d'autres maladies.

**Docteure Sweet :**

C'est une question intéressante. La LMC fait partie de la famille des tumeurs myéloprolifératives, donc il y a d'autres types de cancer qui s'attaquent à la moelle osseuse, comme la myélofibrose, la maladie de Vaquez et la thrombocytémie

essentielle. Ces cancers font tous partie de la même famille. Mais en général, non. La LMC est caractérisée par le chromosome Philadelphie. Si vous avez ce chromosome, vous avez la LMC.

J'ai vu une personne dont l'hémogramme ressemblait à la LMC et qui avait en fait un cancer du poumon, ce qui était vraiment étrange. Mais, elle n'avait pas le chromosome Philadelphie. Même si son hémogramme ressemblait à la LMC, elle n'en était pas atteinte. Donc, vraiment non, la LMC n'imité généralement pas les autres cancers.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci pour votre question. Nous avons des questions sur les greffes, comme celle de Mary. Dans quelles circonstances la greffe de cellules souches est-elle une option thérapeutique chez une personne atteinte de LMC?

### **Docteure Sweet :**

Une greffe de cellules souches est seulement appropriée si la personne a atteint une phase avancée de la maladie. Si cette personne a une LMC en phase accélérée ou blastique ou si elle ne répond pas à plusieurs traitements pendant la phase chronique, nous envisagerons alors une greffe. Les greffes sont très rares chez les patients atteints de LMC de nos jours. Les effets indésirables et les risques associés à la greffe surpassent de loin les effets indésirables et les risques associés à la prise d'un ITK tout au long de la vie. C'est pourquoi nous ne recommandons absolument pas une greffe de cellules souches, sauf si une personne a atteint une phase avancée de la maladie ou n'a pas répondu à plusieurs ITK.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci! Nous prendrons la question suivante de notre public en ligne. David voudrait savoir l'effet de Tasigna sur le foie et ce qu'il faut faire si le taux de bilirubine est trop élevé.

### **Docteure Sweet :**

Tasigna peut provoquer une élévation bénigne du taux de bilirubine chez certaines personnes. Ce n'est généralement pas quelque chose de trop inquiétant. Si le taux de bilirubine est trop élevé, s'il est par exemple de 7 ou 8, j'arrêtera probablement Tasigna et je passerais à un autre ITK. Tous les ITK peuvent irriter le foie, sans nécessairement augmenter le taux de bilirubine comme le fait Tasigna, mais ils peuvent provoquer une irritation et une élévation des enzymes hépatiques. Cependant, la plupart du temps, lorsque nous constatons une élévation du taux de bilirubine, c'est une chose bénigne qui ne nous inquiète pas trop. Nous savons simplement que cela peut arriver avec Tasigna.

### **Madame Figueroa-Rivera :**

Merci! Je reçois aussi beaucoup de questions sur l'alimentation en général, ainsi que sur la nécessité de prendre des multivitamines ou des suppléments pendant le traitement.

### **Docteure Sweet :**

Aucun des conseils alimentaires que je pourrais donner ne pourrait vraiment nuire à la réponse au traitement de la LMC. En ce qui concerne les suppléments, je recommande généralement à tous mes patients de prendre une multivitamine tous les jours. Je recommande aussi aux femmes de prendre tous les jours un supplément de calcium. Rien de plus. Rien n'indique que la prise d'autres vitamines ou suppléments à des doses élevées a des effets bénéfiques. Mais on ne le sait pas. Aucune étude n'a été menée à ce sujet. Nous ne savons donc pas si certaines substances interagissent avec les ITK. Je m'en tiendrais donc à une multivitamine et à un supplément de calcium chez les femmes.

 **FREE 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](mailto:infocenter@LLS.org)
  - TOLL-FREE PHONE: 1-800-955-4572
- **Additional Information about Leukemia:**
  - [www.LLS.org/leukemia](http://www.LLS.org/leukemia)
- **Education Booklets:**
  - [www.LLS.org/booklets](http://www.LLS.org/booklets)
- **Telephone/Web Programs:**
  - [www.LLS.org/programs](http://www.LLS.org/programs)
- **Weekly CML Online Chat:**
  - [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat)



**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**

 LEUKEMIA &  
LYMPHOMA  
SOCIETY®

## Diapositive 43 : RESSOURCES DE DOCUMENTATION ET DE SOUTIEN OFFERTES GRATUITEMENT PAR LA SLL

### **Madame Figueroa-Rivera :**

J'aimerais d'abord remercier la Docteure Sweet pour son dévouement continu 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

- 

• **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](http://www.thebloodline.org)
- Education Videos**  
Free education videos about survivorship, treatment, disease updates and other topics: [www.LLS.org/educationvideos](http://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](http://www.LLS.org/firstconnection)
- 

• **Free Nutrition Consults**  
Telephone and email consultations with a Registered Dietitian: [www.LLS.org/nutrition](http://www.LLS.org/nutrition)
- What to Ask**  
Questions to ask your treatment team: [www.LLS.org/whattoask](http://www.LLS.org/whattoask)
- Other Support Resources**  
LLS Community, discussion boards, blogs, support groups, financial assistance and more: [www.LLS.org/support](http://www.LLS.org/support)

**BEATING CANCER IS IN OUR BLOOD.**



## Diapositive 44 : RESSOURCES DE DOCUMENTATION ET DE SOUTIEN

Vous pouvez communiquer avec un spécialiste de l'information de la SLL au 1 800 955-4572 de 9 h à 21 h, heure de l'Est, ou par courriel à [infocenter@LLS.org](mailto: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. Et bien sûr, nous invitons également les participants internationaux à nous écrire ou à nous appeler. Des services d'interprétation sont offerts.



**Diapositive 45 : MERCI**

Nous désirons également remercier Bristol-Myers Squibb, Novartis Oncologie et Takeda Oncologie pour le soutien qu'ils apportent à ce programme.

Docteure Sweet, un grand merci pour nous avoir consacré du temps aujourd'hui. Au revoir et bonne chance!

**FIN**