

Guide d'utilisation de l'imatinib (Gleevec^{MC}) dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique

RÉSUMÉ

L'imatinib est un nouveau médicament inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase *bcr-abl*. Son activité s'étend à d'autres tyrosines kinases telles le récepteur *c-kit* et le PDGFr (*platelet derived growth factor receptor*). Plusieurs études ont démontré qu'il possède une activité impressionnante contre les cellules leucémiques chez les personnes atteintes de leucémie myéloïde chronique (LMC) et ce, dans presque toutes les phases de la maladie. L'imatinib est aussi actif dans les leucémies lymphoblastiques aiguës avec présence du chromosome de Philadelphie (LLA Ph+).

L'imatinib s'impose dans l'arsenal thérapeutique de la LMC. La revue de la littérature et de la documentation fournie par la compagnie Novartis nous ont permis de dégager des données probantes sur lesquelles nous nous sommes appuyés pour faire les recommandations suivantes :

LMC en phase chronique *de novo* : L'utilisation de l'imatinib en première intention est recommandée à la suite des résultats obtenus dans une importante étude prospective de phase III, avec répartition aléatoire (données probantes de niveau I) (recommandation de grade A).

LMC en phase chronique résistante à l'interféron ou en présence d'intolérance à ce médicament : Les études soutiennent l'utilisation de l'imatinib selon des données probantes de niveau IV (recommandation de grade B).

LMC en phase accélérée : L'imatinib est indiqué selon des données probantes de niveau IV (recommandation de grade B)

LMC en phase blastique : Pour une LMC en phase blastique lymphoïde, l'imatinib est une option thérapeutique possible selon les données probantes du niveau V (recommandation de grade D). Pour une LMC en phase blastique myéloïde, l'utilisation de l'imatinib est acceptable selon des données probantes de niveau IV (recommandation de grade B).

LLA Ph+ *de novo* : L'imatinib n'est pas recommandé comme traitement de première intention dans cette condition.

LLA Ph+ résistante à une première ligne de traitement ou récidivante : L'imatinib représente une option thérapeutique possible selon des données probantes de niveau IV (recommandation de grade C).

INTRODUCTION

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par la présence d'une leucocytose, d'une splénomégalie et du chromosome de Philadelphie qui est une anomalie génétique retrouvée dans les cellules hématopoïétiques malignes. Le chromosome de Philadelphie est issu d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22 (T(9-22)) qui produit un nouveau gène, le *bcr-abl*, impliqué dans la pathogenèse de la maladie. Le diagnostic de la LMC est habituellement fortuit, les individus étant le plus souvent asymptomatiques. La maladie est alors dans une phase chronique qui dure en moyenne trois ans. Cette première phase sera suivie d'une phase accélérée caractérisée par une leucocytose difficilement maîtrisable, la présence de symptômes systémiques et de douleurs osseuses. Enfin, une progression en phase blastique (leucémie aiguë) le plus souvent myéloïde mais parfois lymphoïde, entraînera le décès de la personne atteinte, généralement en moins de six mois.

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est une hémopathie maligne retrouvée principalement chez l'enfant mais aussi chez l'adulte. Une proportion des patients atteints de LLA, environ 5 % des enfants et 20 % des adultes, ont la translocation 9-22, ce qui leur confère un mauvais pronostic.

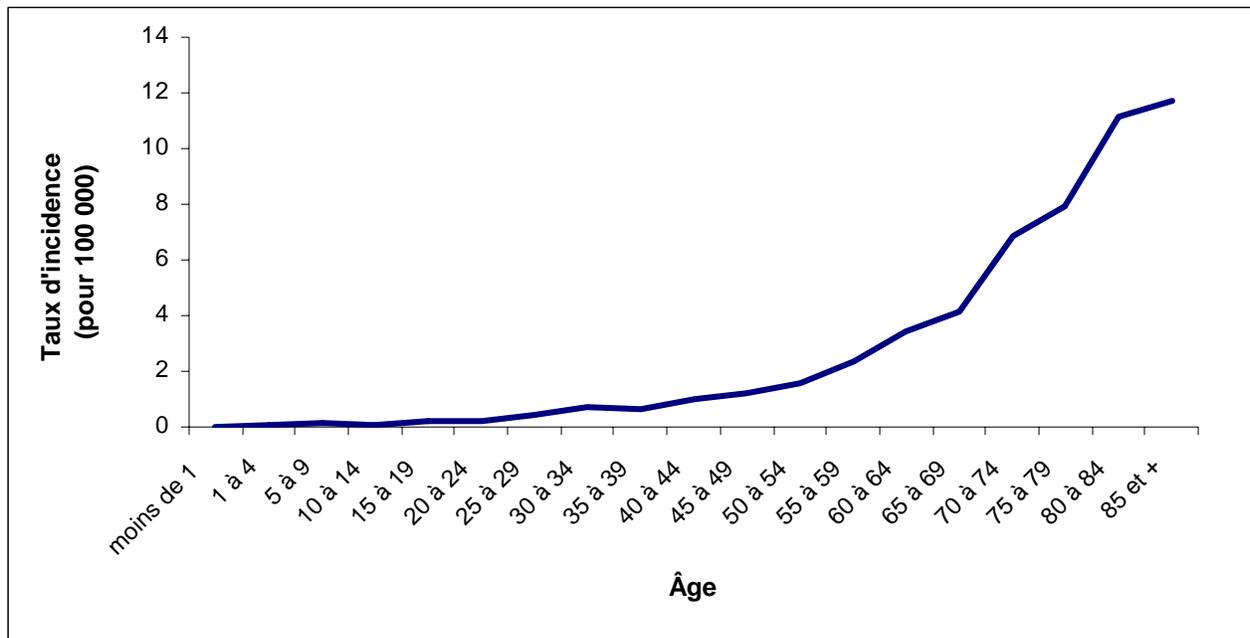
La LMC est une maladie peu fréquente. Selon le Fichier des tumeurs du Québec, pour les années 1994 -1999, le taux d'incidence annuel moyen était de 1,57 par 100 000 personnes, ce qui représente environ 116 nouveaux cas par année (1). L'incidence de la LMC est un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme et augmente avec l'âge (voir la figure 1).

Selon le Registre des événements démographiques du Québec (Fichier des décès), le taux ajusté de décès par LMC pour les années 1994-1999 variait de 0,66 à 0,89 par 100 000 (2). La survie moyenne des personnes atteintes de LMC est de quatre à cinq ans (3,4). Actuellement, la recherche tant clinique que fondamentale s'oriente vers de nouvelles avenues thérapeutiques dans le but d'améliorer la qualité de vie et la survie des personnes atteintes de LMC.

L'imatinib est un nouveau médicament inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase *bcr-abl*. Son activité s'étend à d'autres tyrosines kinases telles le récepteur *c-kit* et le PDGFr (*platelet derived growth factor receptor*). Plusieurs études ont démontré que l'imatinib possède une activité impressionnante contre les cellules leucémiques chez les personnes atteintes de LMC et ce, dans presque toutes les phases de la maladie. L'imatinib est aussi actif dans les leucémies lymphoblastiques aiguës lorsque le chromosome de Philadelphie est présent (LLA Ph+).

Le présent guide d'utilisation de l'imatinib porte sur la LMC en phase chronique diagnostiquée *de novo*, la LMC en phase chronique résistante à l'interféron, la LMC en phase accélérée et en phase blastique et la LLA Ph+ *de novo*. Par contre, l'utilisation de l'imatinib chez les personnes ayant une rechute suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques n'a pas été analysée.

Figure 1 : Taux d'incidence annuel moyen des leucémies myéloïdes chroniques (CIM - 9205.1) selon l'âge, Québec, 1994 à 1999 (1)



MÉTHODE

Une revue de la documentation scientifique sur *Medline PubMed* et *CancerLit* en utilisant les mots clés Gleevec, STI571 et imatinib a été faite jusqu'en décembre 2003. Les revues d'évaluation de technologies, les guides de pratique clinique et les résumés de données probantes produits par certains organismes internationaux et agences de cancer, notamment l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, la *Cochrane Library*, le *National Institute for Clinical Excellence*, *Cancer Care Ontario*, la *British Columbia Cancer Agency* et la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France), ont été consultés. Les abrégés des réunions annuelles de l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)* et de l'*American Society of Hematology (ASH)* sur le sujet ont de plus été pris en considération.

Seuls les abrégés et les articles rédigés en anglais ou en français ont été retenus. Dans ce contexte, toutes les publications disponibles ont été examinées. Les abrégés ayant par la suite donné lieu à une publication complète n'ont pas été retenus. De plus, certains articles de pharmacologie et la monographie du produit distribuée par la compagnie Novartis ont été utilisés pour la rédaction de la section concernant l'innocuité de l'imatinib. Les lettres ouvertes et les éditoriaux ont été mis de côté.

Les données probantes provenant d'études de phase III ont servi à l'élaboration des recommandations. Lorsque de telles données n'étaient pas disponibles, les recommandations ont été faites à partir des résultats d'études de phase II de préférence, sinon de phase I. Les niveaux de données probantes et les grades de recommandations utilisés par l'ASCO et l'*European Society for Medical Oncology (ESMO)* ont servi de références (voir l'annexe I).

Les membres du comité des cancers hématologiques, du CÉPM et du CQLC ont été tenus de divulguer tout conflit d'intérêt potentiel. Bien qu'un soutien financier soit fourni par le ministère de la Santé et des Services Sociaux, le CÉPM et le CQLC conservent leur indépendance quant au contenu des documents.

RÉSULTATS

Résultats de la revue de la documentation scientifique

La revue de la documentation scientifique a permis de reconnaître 28 communications pertinentes pour répondre au mandat. De plus, deux articles ont été rejetées parce que les cas rapportés étaient déjà inclus dans une autre publication ou parce que des données probantes de niveau plus élevé étaient disponibles dans une publication plus récente (10,11).

Ainsi, 26 communications ont été retenues dont les politiques d'utilisation de l'imatinib des deux agences qui se sont prononcées sur le sujet, soit la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) (12) et le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) (13).

Résultats de la revue des données probantes

LMC en phase chronique, diagnostiquée *de novo*

Une étude prospective de phase III avec répartition aléatoire, portant sur 1 006 cas, comparant l'imatinib à la combinaison de l'interféron et de la cytarabine, a récemment été publiée (14). L'imatinib était prescrit à une dose de 400 mg par jour. Après un suivi médian de 18 mois, les résultats obtenus avec l'imatinib, comparés à ceux obtenus avec la combinaison de l'interféron et de la cytarabine, ont permis de démontrer un taux de réponse cytogénétique majeure (entre 0 et 35 % de cellules Ph+ résiduelles) de 87,1 % versus 34,7 % et un taux de réponse cytogénétique complète (absence de cellule Ph+) de 76,2 % versus 14,5 %. L'absence de progression de la maladie après 18 mois de traitement était de 92,1 % dans le groupe recevant l'imatinib et de 73,5 % dans celui recevant la combinaison de l'interféron et de la cytarabine. Enfin, les effets indésirables ont justifié l'arrêt du traitement chez 0,7 % des personnes traitées avec l'imatinib et chez 24,6 % des personnes ayant reçu la combinaison de l'interféron et de la cytarabine (données probantes de niveau I). Une analyse de qualité de vie a été effectuée sur les patients de cette étude et a démontré un avantage très net pour le groupe traité avec l'imatinib (15).

LMC en phase chronique résistante à l'interféron, ou en cas d'intolérance à l'interféron

Dans ce contexte, la résistance à l'interféron a été définie comme une absence de réponse hématologique en trois mois ou une absence de réponse cytogénétique majeure après 12 mois d'utilisation et l'intolérance à l'interféron, par la présence d'effets indésirables marqués entraînant l'arrêt de la médication.

Dans une étude de phase II portant sur 532 cas, un taux de réponse hématologique complète (normalisation de la formule sanguine) de 95 % et un taux de réponse cytogénétique majeure de 76 %, ont été obtenus lorsqu'un dosage d'imatinib de 400 mg par jour était utilisé (16). Quarante et un pour cent (41 %) des réponses cytogénétiques étaient complètes. Après un suivi médian de 18 mois, la survie globale était de 95 % et la survie sans progression en phase blastique ou en phase accélérée, de 89 %. À 24 mois de suivi, les données concernant 149 personnes indiquaient

une survie globale de 92 % et une survie sans progression, de 87 %. La survie médiane et la durée médiane de la réponse au moment de la publication de cet article n'étaient pas encore atteintes (données probantes de niveau IV).

LMC en phase accélérée

Une étude internationale de phase II sur l'imatinib, a été conduite chez 235 personnes atteintes de LMC en phase accélérée (17). Les critères d'inclusion étaient les suivants : la présence de 15 à 30 % de cellules blastiques dans le sang ou dans la moelle, la présence d'au moins 20 % de basophiles dans le sang ou d'un taux de plaquettes inférieur à 100×10^9 /litre. Le diagnostic d'une LMC en phase accélérée a été confirmé lors d'une révision par un groupe d'experts dans 181 des 235 cas. Le traitement à l'imatinib a été initié à une dose quotidienne de 400 mg qui a été utilisée chez 62 personnes. Par la suite, le protocole de l'étude a été amendé et un dosage de 600 mg par jour a été prescrit chez les 119 personnes suivantes.

Globalement, des réponses hématologiques et cytogénétiques majeures ont été observées dans 69 % et 24 % des cas, respectivement. Les réponses cytogénétiques ont été complètes dans 17 % des cas. Dans le groupe recevant un dosage quotidien de 400 mg, le taux de réponse hématologique a été de 65 %, le taux de réponse cytogénétique majeure de 16% et de survie à 12 mois, de 65 %. Dans le groupe recevant 600 mg par jour, les taux de réponses hématologique, cytogénétique majeure et de survie à 12 mois ont été de 71 %, 28 % et 78 %, respectivement. Cinquante-sept pour cent (57 %) des personnes recevant une dose quotidienne de 400 mg et 79 % de celles recevant 600 mg avaient une réponse maintenue à 12 mois (données probantes de niveau IV).

LMC en phase blastique

Phase blastique lymphoïde

Ottmann *et al.* ont publié les résultats d'une étude de phase II entreprise par l'*International STI571 Study Group* (18). L'imatinib a été donné en deuxième intention chez 56 personnes dont huit avaient une LMC en phase blastique lymphoïde et 48 une LLA Ph+ *de novo*, à un dosage de 400 mg par jour dans les 10 premiers cas et de 600 mg par jour, dans les 46 autres. Dans le groupe des huit personnes atteintes d'une LMC en phase blastique lymphoïde, une réponse hématologique complète a été obtenue dans quatre cas, et une diminution non significative des taux sanguins de lymphoblastes a été observée chez quatre personnes. Une réponse soutenue pour plus de quatre semaines n'a été obtenue que dans deux cas. La survie médiane au moment de la publication était de 6,6 mois et une personne demeurait toujours en rémission à 11 mois (données probantes de niveau V).

Dans une étude de phase I, Druker *et al.* ont utilisé l'imatinib à des doses variant de 300 à 1000 mg par jour chez 20 personnes atteintes d'une maladie résistante à une chimiothérapie conventionnelle ou encore récidivante (19). Dix personnes avaient une LMC en phase blastique lymphoïde et les 10 autres, une LLA Ph+ *de novo*. Une réponse hématologique complète a été observée chez quatre des 20 personnes et une réponse médullaire, chez 10 d'entre elles. Cependant, dans 12 des 14 cas où une réponse a été obtenue, la durée médiane de cette réponse

n'a été que de 58 jours. L'analyse des données telles que présentées, ne permet pas l'évaluation des réponses pour chaque entité pathologique séparément (données probantes de niveau V).

Kantarjian *et al.* ont rapporté l'expérience du *MD Anderson* dans le traitement des LMC en phase blastique avec l'imatinib (20). Parmi les 75 personnes évaluées, 10 étaient atteintes d'une LMC en phase blastique lymphoïde et 65, d'une LMC en phase blastique myéloïde. Les données concernant les traitements antérieurs ne sont pas disponibles. Le dosage quotidien d'imatinib variait de 300 à 1000 mg, la majorité des personnes (77 %) ayant reçu une dose de 600 mg. On ne peut cependant à partir des données, déterminer pour chaque pathologie concernée, le nombre de personnes ayant effectivement reçu cette dose. Dans les cas de LMC en phase blastique lymphoïde, une réponse hématologique complète (normalisation de la formule sanguine et présence de moins de 5 % de blastes dans la moelle) et une réponse cytogénétique complète ont été obtenues chez une personne et une amélioration hématologique (réponse hématologique complète mais avec présence d'une thrombocytopenie ou d'une légère déviation à gauche de la lignée granulocytaire) a été observée chez une autre. Un retour en phase chronique a été rapporté dans un cas et une réponse médullaire partielle (moins de 15 % de blastes dans la moelle) dans un autre (données probantes de niveau V).

Phase blastique myéloïde

Sawyers *et al.* ont publié les résultats d'une étude internationale de phase II concernant 260 cas où l'imatinib a été utilisé en première intention (21). Le diagnostic de LMC en phase blastique myéloïde a été confirmé lors d'une révision par un groupe d'experts chez 229 d'entre eux. Le dosage quotidien initial d'imatinib a été de 600 mg chez 86 % des personnes, les autres ayant reçu 400 mg bien qu'une augmentation de la dose ait été permise. Parmi les 229, on a obtenu des réponses dans 119 cas (52 %), soit une réponse hématologique complète chez 35 personnes (15 %), une réponse médullaire chez 20 (9 %) et un retour en phase chronique chez 64 (28 %). Le taux de réponse cytogénétique majeure a été de 16 % et la réponse a été complète dans 7 % des cas. Ces réponses ont persisté pour au moins quatre semaines chez 31 % et la durée médiane de la réponse a été de 10 mois. Une survie médiane de 6,9 mois a été observée chez les personnes ayant présenté une réponse au traitement (données probantes de niveau IV).

LLA Ph+ *de novo*

Aucune étude n'a porté spécifiquement sur l'utilisation de l'imatinib en première intention dans le traitement de la LLA Ph+ *de novo*. Par contre, comme nous l'avons précédemment mentionné, ce médicament a été utilisé en deuxième intention dans deux études soit, celle d'Ottmann et celle de Druker (18,19). Bien que des réponses aient été observées, les résultats tels que présentés dans l'étude de Druker, ne permettent pas une analyse adéquate (19). Dans l'étude d'Ottmann, 48 personnes avaient une LLA Ph+ *de novo* (18). Les résultats obtenus sont les suivants : une réponse hématologique complète chez neuf personnes (19 %), une réponse médullaire complète chez cinq (10 %) et une réponse médullaire partielle chez 15 (31 %). Dans 17 % des cas, la réponse cytogénétique a été complète. À six mois, on a noté une absence de progression de la maladie dans 12 % des cas. Le taux de la survie à six mois était de 40 % et la survie médiane, de 4,9 mois (données probantes de niveau IV).

Innocuité

Pour qualifier les effets indésirables, les critères de toxicité de l'*Eastern Cooperative Oncology Group* ont été utilisés (22). En général, les effets indésirables graves reliés à l'imatinib sont peu fréquents. Dans l'étude de phase III avec répartition aléatoire où l'imatinib a été prescrit en première intention chez des personnes atteintes de LMC en phase chronique, on a observé les effets indésirables de grade 3 ou 4 suivants: des neutropénies (14,3 %), des thrombopénies (7,8 %), des nausées (0,9 %), des myalgies (1,5 %), de l'œdème (0,9 %) et de la diarrhée (1,8 %) (14). Ces effets indésirables ont entraîné l'arrêt de la médication chez seulement 0,7 % des personnes. Dans la même étude, l'utilisation de la combinaison de l'interféron et de la cytarabine s'est accompagnée des effets indésirables de grade 3 ou 4 suivants : des neutropénies (25 %), des thrombopénies (16,5 %), des nausées (5,1 %), des myalgies (8,1 %), de l'œdème (0,6 %) et de la diarrhée (3,2 %). Le traitement a dû être interrompu chez 24,6 % des personnes à cause de ces effets indésirables. Les symptômes de fatigue (24,4 %) et de dépression (12,8 %) ont aussi été plus fréquemment observés dans le groupe recevant la combinaison de ces deux derniers médicaments. En ce qui concerne l'imatinib, une augmentation des enzymes hépatiques a été notée dans 5,1 % des cas et a nécessité l'arrêt du traitement chez quelques personnes (14,21,23). Bien que de rares hémorragies cérébrales aient été rapportées comme possiblement reliées à son utilisation, aucun décès n'a pu lui être attribué de façon certaine (24). Des éruptions cutanées importantes ont aussi été observées chez 2 % des personnes. L'imatinib semble donc présenter un profil d'effets indésirables des plus acceptables. Il faut cependant prendre en considération que son utilisation est récente et que d'autres effets indésirables pourraient éventuellement être identifiés ou encore que l'importance de ceux déjà connus pourraient s'avérer plus significative.

L'imatinib étant surtout éliminé par le cytochrome P450 et, plus spécifiquement par l'isoenzyme 3A4, plusieurs interactions médicamenteuses peuvent survenir. Ainsi, les inhibiteurs du CYP3A4 (antifongiques imidazolés, macrolides, etc.) peuvent faire augmenter les taux sériques de l'imatinib. Les inducteurs du CYP3A4 (dexaméthasone, phénytoïne, etc.) peuvent produire l'effet inverse. L'imatinib serait également substrat des isoenzymes CYP3A4, 2D6 et 2C9, ce qui peut entraîner l'augmentation des taux sériques de la simvastatine, de la cyclosporine et de la warfarine (24). Bien que les données sur les interactions médicamenteuses soient limitées, la prudence demeure de mise lors de l'administration concomitante de médicaments éliminés par le cytochrome P450.

Posologie

Jusqu'à présent, un dosage quotidien d'imatinib de 400 mg a été utilisé dans le traitement des LMC en phase chronique (14,16,23). Une étude présentée au congrès de l'ASCO de mai 2002 suggère qu'une dose plus élevée serait plus efficace (25). En effet, Cortes *et al.* ont utilisé l'imatinib à 400 mg par jour chez 50 personnes atteintes de LMC en phase chronique puis un dosage quotidien de 800 mg dans un groupe similaire. Une réponse a été plus rapidement obtenue dans le groupe traité à la dose de 800 mg. Dans une autre étude, Kantarjian *et al.* ont traité 44 personnes atteintes d'une LMC en phase chronique résistante à un dosage d'imatinib de 300 ou 400 mg par jour, en doublant la dose. Une réponse hématologique a été obtenue chez

13 personnes sur 20 traitées pour une résistance ou une rechute hématologique et une réponse cytogénétique a été obtenue chez 19 des 34 patients traités pour une résistance ou une rechute cytogénétique (26). Par contre, cet effet semble bref (27).

Dans le traitement des LMC en phase accélérée, l'utilisation d'un dosage quotidien de 600 mg semble avoir donné les meilleurs résultats (17). Pour les LMC en phase blastique myéloïde, le dosage journalier prescrit chez la majeure partie des personnes atteintes était de 600 mg. Dans les LMC en phase blastique lymphoïde et les LLA Ph+ *de novo*, les données actuelles ne permettent pas de préciser la dose adéquate.

DISCUSSION

L'imatinib est un nouvel inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase *bcr-abl*. Cette tyrosine kinase joue un rôle essentiel dans le processus de leucémogénèse de la leucémie myéloïde chronique. L'impressionnante activité de ce médicament a rapidement été reconnue. Cependant, le niveau des données probantes provenant des études actuellement disponibles est généralement bas.

En effet, il n'existe qu'une seule étude de phase III avec répartition aléatoire (14). Dans cette étude concernant le traitement de la LMC en phase chronique diagnostiquée *de novo*, on a démontré une nette supériorité de l'imatinib en ce qui concerne les taux de réponses et de progression de la maladie après 18 mois, lorsque comparés à ceux obtenus avec le meilleur traitement conventionnel connu. Les effets indésirables graves étaient aussi moins fréquents et la qualité de vie était meilleure chez le groupe traité avec imatinib. À la suite de ces résultats, on a substitué l'imatinib à la combinaison de l'interféron et de la cytarabine en cours d'étude chez 57,5 % des personnes (318 cas), entre autres pour les raisons suivantes : une intolérance à la combinaison de l'interféron et de la cytarabine (136 cas), une réponse insuffisante au traitement (94 cas) ou une progression (63 cas). Seulement 79 patients (14,3 %) du groupe imatinib ont cessé leur traitement ou ont changé pour l'interféron-cytarabine comparativement à 493 personnes (89,2 %) du groupe contrôle. Il sera donc difficile à partir de cette étude d'évaluer l'effet de l'imatinib sur la survie en comparaison au traitement conventionnel.

Dans une étude de phase II conduite chez 532 personnes ayant une LMC en phase chronique résistante au traitement conventionnel ou démontrant une intolérance au traitement, on a obtenu une réponse hématologique complète dans la presque totalité des cas (16). Les réponses cytogénétiques majeures et complètes ont également été importantes et la survie globale à 24 mois était encore significative dans les cas évaluable. Bien que les résultats de cette étude n'aient pas été corroborés par ceux d'autres études de niveau équivalent, il faut prendre en considération qu'il existe peu d'alternatives thérapeutiques valables dans cette situation.

Pour une LMC en phase accélérée, les résultats obtenus avec les traitements usuels sont décevants puisque la survie moyenne est de moins de six mois (28,29). Dans une étude de phase II, le taux de survie globale à 12 mois était de 65 % lorsqu'un dosage quotidien d'imatinib de 400 mg était utilisé et de 78 % avec un dosage de 600 mg (17). Ces résultats demeurent importants même s'ils n'ont pas été validés par d'autres études surtout si l'on prend en considération la rareté de cette pathologie.

L'imatinib a été utilisé dans trois études pour le traitement des LMC en phase blastique lymphoïde (18-20). Au total, 28 cas ont été évalués. Les résultats provenant de l'étude de Druker tels que présentés, ne peuvent être analysés spécifiquement dans ce contexte (19). Dans les études d'Ottmann et de Kantarjian, bien que des réponses intéressantes aient été obtenues, elles demeurent généralement brèves ou incomplètes (18,20). Les résultats démontrent une certaine activité de l'imatinib mais sont trop fragmentaires pour permettre une analyse adéquate.

Avec les traitements habituels de la LMC en phase blastique myéloïde incluant la cytarabine, on obtient des taux de réponses de 20 à 30 % et une survie médiane de trois à cinq mois (30,31). Dans l'étude publiée par Sawyers *et al.*, un taux de réponse globale de 52 % a été obtenu avec l'imatinib (21). Une survie médiane de 6,9 mois a été observée chez les personnes ayant eu une réponse au traitement. Bien que les résultats soient encourageants, ils n'en demeurent pas moins modestes.

En ce qui concerne le traitement à l'imatinib de la LLA Ph+ résistante au traitement usuel ou récidivante, l'étude d'Ottmann a démontré un taux de réponse de 60 % (18). Cependant, la durée médiane de la réponse n'a été que de 2,2 mois et la survie médiane, de 4,9 mois. Malgré la rareté de cette entité pathologique et les résultats encourageants obtenus face à l'absence d'alternatives thérapeutiques efficaces, les données probantes actuelles demeurent de bas niveau.

L'administration orale de l'imatinib s'accompagne d'effets indésirables relativement mineurs et représente un avantage notable sur l'administration sous-cutanée de l'interféron ayant des effets indésirables plus fréquents et plus graves. En effet, l'interféron peut provoquer de la fièvre, des frissons, des myalgies, de la fatigue et de la dépression. Ces symptômes entraînent une interruption de la médication dans 23 à 30 % des cas (14,32,33).

Bien que certaines études suggèrent qu'un dosage plus élevé que 400 mg serait plus efficace dans le traitement de la LMC en phase chronique, les données sont très préliminaires et ne concernent qu'un petit nombre de personnes suivies pour une courte période de temps (25-27). L'utilisation d'un dosage plus élevé ne peut donc être recommandée pour le moment mais pourrait éventuellement être indiquée si des données probantes significatives sont publiées.

Les données cliniques actuelles ne permettent pas de déterminer la durée optimale du traitement à l'imatinib. Le traitement à l'interféron a permis de mettre en évidence que l'obtention d'une réponse cytogénétique s'accompagne d'une augmentation de la survie chez les personnes atteintes de LMC (34,35). En l'absence d'une réponse cytogénétique adéquate, l'administration de l'interféron est habituellement interrompue. L'imatinib pourrait faire l'objet d'une utilisation semblable à celle de l'interféron.

Selon le Fichier des tumeurs du Québec pour les années 1994-1999, le nombre moyen de nouveaux cas était de 116 par année (1). On note une augmentation progressive de 1995 à 1999, de 103 à 134 cas par an. En considérant le taux d'incidence qui augmente avec l'âge et la population vieillissante du Québec, le nombre moyen de nouveaux cas par an risque d'être plus élevé dans les années à venir.

Compte tenu des résultats obtenus dans l'étude de phase III sur la LMC en phase chronique, diagnostiquée *de novo*, il est probable que dans la grande majorité de ces cas, on donnera l'imatinib en première intention. Si une résistance ou une intolérance à l'interféron se manifeste ou encore chez les personnes qui recevaient l'interféron pour une réponse cytogénétique mineure, l'utilisation de l'imatinib va augmenter. Vu les résultats obtenus dans le traitement des LMC en

phase accélérée ou blastique, les indications de l'imatinib dans ce contexte vont probablement s'élargir.

On peut prévoir une utilisation importante de l'imatinib dans le traitement des LMC. Il faudra cumuler les coûts pour la durée moyenne de la survie avec l'imatinib qui n'est pas encore connue. Cette augmentation s'accompagnera d'une certaine diminution dans l'utilisation d'autres médicaments qui trouveront peut-être leur place dans les traitements de deuxième intention. Une diminution des greffes allogéniques de moelle osseuse dans le traitement des LMC en phase chronique sera probablement observée.

Ainsi, l'imatinib est une molécule très intéressante qui fait partie d'une nouvelle classe de médicament pour le traitement du cancer, soit les thérapies ciblées. Elle s'est taillée une place de choix dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique et le suivi de la littérature nous permettra de mieux établir les limites, les indications futures et l'efficacité à long terme.

RECOMMANDATIONS

LMC en phase chronique *de novo* : L'utilisation de l'imatinib en première intention est recommandée à la suite des résultats obtenus dans une importante étude prospective de phase III, avec répartition aléatoire (données probantes de niveau I) (recommandation de grade A).

LMC en phase chronique résistante à l'interféron ou en présence d'intolérance à ce médicament : Les études soutiennent l'utilisation de l'imatinib selon des données probantes de niveau IV (recommandation de grade B).

LMC en phase accélérée : L'imatinib est indiqué selon des données probantes de niveau IV (recommandation de grade B)

LMC en phase blastique : Pour une LMC en phase blastique lymphoïde, l'imatinib est une option thérapeutique possible selon les données probantes du niveau V (recommandation de grade D). Pour une LMC en phase blastique myéloïde, l'utilisation de l'imatinib est acceptable selon des données probantes de niveau IV (recommandation de grade B).

LLA Ph+ *de novo* : L'imatinib n'est pas recommandé comme traitement de première intention dans cette condition.

LLA Ph+ résistante à une première ligne de traitement ou récidivante : L'imatinib représente une option thérapeutique possible selon des données probantes de niveau IV (recommandation de grade C).

Dosage

Pour le moment, le dosage recommandé est de 400 mg par jour pour les LMC en phase chronique. Dans le traitement des LMC en phase accélérée ou blastique, un dosage quotidien de 600 mg est suggéré.

Durée du traitement

Les données cliniques ne permettant pas de déterminer la durée optimale du traitement, il est suggéré que l'imatinib fasse l'objet d'une utilisation semblable à celle de l'interféron. Chez les personnes atteintes d'une LMC en phase chronique, le traitement pourrait être maintenu tant qu'il y a une réponse hématologique. Cette réponse devrait être obtenue en trois mois. Une évaluation cytogénétique devrait être faite après 12 à 18 mois d'utilisation et le traitement cessé si une réponse cytogénétique majeure n'est pas observée. Dans le traitement des LMC en phase accélérée ou blastique, l'utilisation de l'imatinib pourrait être maintenue tant qu'il y a une réponse hématologique. Cette réponse devrait normalement être obtenue en trois mois bien qu'une période d'observation de six mois puisse être jugée acceptable pour les personnes chez qui une réponse partielle est observée. Aucune évaluation cytogénétique n'est nécessaire dans ce contexte.

RÉFÉRENCES

1. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Direction générale de la santé publique. Fichier des tumeurs du Québec. 2002.
2. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Institut de la Statistique du Québec. Registre des événements démographiques du Québec (Fichier des décès). 2002.
3. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin.Hematol.* 1988;25(1):49-61.
4. Long-term follow-Up of the italian trial of interferon-alpha versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *Blood* 1998;92(5):1541-8.
5. Kantarjian H. The International STI571 Study Group. Phase II study of STI571, a tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with resistant or refractory Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML). *Blood* 2000;96:abstract 2022.
6. Talpaz M. The Internatinoal STI571 Study Group. A phase II study of STI571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2000;96:abstract 2021.
7. Sawyers C. A phase II study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI571 in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Blood* 2000;96:abstract 2165.
8. Ottmann OG. The International STI571 Study Group. A phase II study to determine the safety and anti-leukemic effects of STI571 in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute leukemia. *Blood* 2000;96:abstract 3580.
9. Druker B. for the IRIS (International Randomized IFN versus STI571) Study Group. STI571 (Gleevec-Glivic, imatinib) versus interferon (IFN) plus cytarabine as initial therapy for patients with CML : results of a randomized study. *Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.* 2002;21:abstract 1.
10. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Smith TL, Rios MB, Shan J et al. Treatment of philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clin.Cancer Res.* 2002;8(7):2167-76.
11. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003;101(1):97-100.

12. Sheperd J. Use of STI571 ("Gleevec") in therapy of Philadelphia chromosome positive diseases including chronic myeloid leukemia and Ph⁺ acute leukemias. British Columbia Cancer Agency. 2000.
13. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukemia. Technology appraisal guidance No. 70. 2003.
14. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2003;348(11):994-1004.
15. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J.Clin.Oncol.* 2003;21(11):2138-46.
16. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2002;346(9):645-52.
17. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99(6):1928-37.
18. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, Goldman JM, Reiffers J, Silver RT et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002;100(6):1965-71.
19. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N.Engl.J.Med.* 2001;344(14):1038-42.
20. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Albitar M, Rios MB et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002;99(10):3547-53.
21. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99(10):3530-9.

22. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am.J.Clin.Oncol.* 1982;5(6):649-55.
23. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N.Engl.J.Med.* 2001;344(14):1031-7.
24. Compagnie pharmaceutique Novartis. Évaluation des données cliniques soumises à Santé Canada. 2001.
25. Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, Garcia-Manero G, Rios MB et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2003;102(1):83-6.
26. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2003;101(2):473-5.
27. Marin D, Goldman JM, Olavarria E, Apperley JF. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood* 2003;102(7):2702-3.
28. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61(7):1441-6.
29. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 1993;82(3):691-703.
30. Sacchi S, Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Rios MB, Giles FJ et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. *Cancer* 1999;86(12):2632-41.
31. Kantarjian HM, Shan J, Smith T, Talpaz M, Kozuch P, Rios MB et al. Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia in the blastic phase. *Cancer* 2001;92(10):2501-7.
32. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Rios MB, Cortes J, Beran M et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low-dose cytarabine. *J.Clin.Oncol.* 1999;17(1):284-92.

33. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001;98(7):2039-42.
34. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N.Engl.J.Med.* 1994;330(12):820-5.
35. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, Beran M, Pierce S, Talpaz M. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann.Intern.Med.* 1995;122(4):254-61.

ANNEXE I : Niveaux de données probantes et échelle de recommandations traduits de l'ASCO

Niveaux de données probantes*

Niveau	Type de preuve
I	Preuve obtenue par méta-analyse de multiples essais cliniques, contrôlés et bien conçus. Essais avec répartition aléatoire (randomisés) présentant un faible taux de résultats faussement positifs et faussement négatifs (puissance élevée).
II	Preuve obtenue au moyen d'au moins un essai expérimental bien conçu. Essai avec répartition aléatoire présentant un taux élevé de résultats faussement positifs ou négatifs (faible puissance).
III	Preuve obtenue au moyen d'essais quasi-expérimentaux bien conçus tels, essais sans répartition aléatoire (non-randomisés), avec simple témoin, avant-après, de cohortes, chronologiques, ou encore essais cas-témoins appariés.
IV	Preuve obtenue au moyen d'essais observationnels bien conçus tels essais comparatifs et descriptifs corrélatifs ainsi qu'études de cas.
V	Preuve issue de rapport de cas et d'exemples cliniques.

Échelle de recommandations*

Grade	Recommandation
A	Preuves de type I ou observations concordantes provenant de multiples essais de types II, III ou IV.
B	Preuves de types II, III ou IV et observations généralement concordantes.
C	Preuves de types II, III ou IV mais observations non concordantes.
D	Peu, sinon aucune preuve empirique systématique.

***Adapté de :** Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A et Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992; 102 (4 Suppl): 305S-311S.

ANNEXE II

Rédaction

D^f Félix Couture, hémato-oncologue

Avec la collaboration des membres du comité des cancers hématologiques

D^f Christian Carrier, hémato-oncologue

D^f Robert Delage, hématologue, président (jusqu'en novembre 2002)

D^{re} Christine Lambert, radio-oncologue

D^f Denis-Claude Roy, hématologue

D^f Chaim Shustik, hémato-oncologue

Données statistiques et épidémiologiques

D^{re} Marie Rochette, médecin spécialiste en santé communautaire

Révision scientifique et méthodologique

M. Martin Coulombe, D.A.A., M.Sc.

D^{re} Josée Dubuc-Lissoir, gynéco-oncologue (présidente du CÉPM jusqu'en juillet 2003)

D^f Marc Lalancette, hémato-oncologue

Révision interne et adoption

Comité de l'évolution de la pratique médicale

D^f Robert Arcand, pathologiste

M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière

M. Alain Bureau, pharmacien

D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, Centre de coordination de lutte contre le cancer du Québec (jusqu'en avril 2004)

M. Martin Coulombe, secrétaire

D^f Félix Couture, hémato-oncologue, président

D^f André Jacques, directeur de l'amélioration de l'exercice – Collège des médecins du Québec

M. Jean-Marie Lance, conseiller scientifique principal – Agence d'évaluation des technologies et modes d'intervention en santé

D^f Réal Lapointe, chirurgien

D^f Jean Latreille, hémato-oncologue

D^f Bernard Lespérance, hémato-oncologue

M^{me} Marie-Paule Martel, représentante de la population

M. Stéphane Roux, pharmacien – Conseil du médicament

D^f Luis Souhami, radio-oncologue

Conseil québécois de lutte contre le cancer

D^r Pierre Audet-Lapointe, gynéco-oncologue

M^{me} Nicole Beauchesne, infirmière

D^r Mark Bernstein, pédiatre oncologue

M^{me} Marlène Côté, représentante des bénévoles

M^{me} Marie de Serres, infirmière

D^{re} Marie-Josée Drolet, médecin spécialiste en santé communautaire

D^{re} Josée Dubuc-Lissoir, gynéco-oncologue

M^{me} Danielle Ferron, pharmacienne

D^{re} Carolyn Freeman, radio-oncologue

D^r Pierre Gfeller, omnipraticien

D^r Jean Latreille, hémato-oncologue, président

D^r Sylvain Leduc, médecin spécialiste en santé communautaire

M^{me} Ellen Paré, représentante de la population

D^r Arnaud Samson, omnipraticien, vice-président

D^{re} Linda Côté-Brisson, pédiatre et hémato-oncologue, représentante du Centre de coordination de la lutte contre le cancer au Québec (jusqu'en avril 2004)

ANNEXE III

Dégagement de responsabilité

Ce document a été préparé avec soin. Cependant, toute personne désirant le consulter ou utiliser l'information fournie doit faire preuve de jugement dans l'application clinique des données ou recourir à une personne qualifiée au besoin. Le Conseil québécois de lutte contre le cancer ne donne aucune garantie et se dégage de toute responsabilité concernant le contenu et son utilisation.

Cet avis s'adresse à :

Tous les médecins, pharmaciens et autres professionnels de la santé intéressés par le traitement de la leucémie myéloïde chronique.