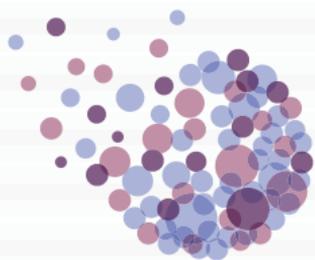


# LIGNES DIRECTRICES DU TRAITEMENT DE LA LMC

VERSION 2019



GROUPE  
QUÉBÉCOIS  
DE RECHERCHE EN  
LMC-NMP

# INVESTIGATION INITIALE

- **Proposer l'inscription au Registre du Groupe québécois de recherche en LMC-NMP (GQR LMC-NMP);**
- **Questionnaires :**
  - Antécédents de maladie vasculaire (neurologique, cardiaque ou périphérique), HTA, diabète, dyslipidémie, pancréatite, troubles respiratoires et tabagisme;
  - Information sur la fratrie si patient admissible à une greffe de cellules souches;
  - Anamnèse pharmacologique avec identification des médicaments métabolisés par CYP3A4 et de ceux qui allongent le QTc.
- **Examen physique incluant mesure de la rate (cm sous le rebord costal);**
- **Investigations sanguines\* :**
  - FSC (avec différentielle et frottis), électrolytes, créatinine, LDH, acide urique, bilirubine, AST, ALT, PA, GGT, glycémie à jeun, amylase, lipase, cholestérol (total, LDL, HDL), HbA1c;
  - Diagnostic moléculaire: identification du point de cassure et détermination du nombre de transcrits *BCR-ABL1* (% IS) par RT-PCR sur sang;
  - Un dépistage du VHB, soit HBsAg, anti-HBc et anti-HBs est recommandé au début du traitement.
- **Une aspiration de moelle, une biopsie osseuse et un caryotype médullaire** sont requis au diagnostic pour déterminer la phase de la maladie et dépister des anomalies cytogénétiques, autre que le chromosome de Philadelphie, ayant un impact pronostic (2<sup>e</sup> chromosome de Philadelphie, gain de chromosome 8 ou 19, isochromosome 17q).

\* HTA : Hypertension artérielle; FSC: formule sanguine complète; LDH: lactate déshydrogénase; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alanine aminotransferase; PA: phosphatase alcaline; VHB: Virus de l'hépatite B  
GGT: gamma glutamyltransferase; LDL: lipoprotéines de basse densité; HDL: lipoprotéines de haute densité; HbA1c: hémoglobine glyquée; IS : Échelle internationale; RT-PCR : réaction par polymérase en chaîne quantitative et en temps réel; VHB : Virus de l'hépatite B.

- **Utiliser les critères du MD Anderson Cancer Center (MDACC) pour déterminer les phases accélérées et blastiques :**
  - Phase accélérée si au moins un des critères suivants :
    - Blastes dans le sang  $\geq 15\%$ ;
    - Blastes et promyélocytes dans le sang  $\geq 30\%$ ;
    - Basophiles dans le sang  $\geq 20\%$ ;
    - Thrombopénie persistante ( $< 100 \times 10^9/L$ ) non reliée au traitement;
    - Évolution clonale.
  - Phase blastique si au moins un des critères suivants :
    - Blastes dans le sang ou la moelle  $\geq 30\%$ ;
    - Chlorome.
- Un ECG pour évaluation de l'intervalle QT est approprié avant l'initiation d'un ITK.
- Une échocardiographie est à considérer.
- Le **score Sokal** doit être calculé et inscrit au dossier au diagnostic, avant tout traitement, selon les paramètres suivants :
  - Âge;
  - Taille de la rate (cm sous le rebord costal);
  - Décompte plaquettaire ( $\times 10^9/L$ );
  - Blastes dans le sang périphérique (%).
- Sites web pour le calculer :
  - ➔ [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro\\_\\_and\\_sokal\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro__and_sokal_score/index_eng.html)
- Catégories de risque :
  - Faible :  $< 0,8$ ;
  - Intermédiaire :  $0,8-1,2$ ;
  - Élevé :  $> 1,2$ .
- Le EUTOS Long Term Survival Score (ELTS) peut aussi être calculé (avec les mêmes données cliniques que le Sokal) :
  - Site web pour le calculer :
    - ➔ [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)
  - Catégories de risque :
    - Faible :  $\leq 1,5680$
    - Intermédiaire :  $1,5681-2,2185$
    - Élevé :  $> 2,2185$

## INVESTIGATION INITIALE (SUITE)

- **Évaluation des facteurs de risque cardiovasculaire :**

- Le GQR LMC-NMP suggère le calcul du score de Framingham et son inscription au dossier;
- Le score de Framingham permet d'évaluer le risque cardiovasculaire des patients, selon les paramètres suivants :

- Age;
- Taux de cholestérol (total et HDL);
- Tension artérielle;
- Consommation de tabac;
- Statut diabétique.

Il est important de déterminer ce score et de le considérer dans la conduite thérapeutique des patients avec LMC.

- Site web pour le calculer :

➔ <https://www.mdcalc.com/framingham-risk-score-hard-coronary-heart-disease>

- Pour plus d'information, veuillez consulter la section « Évaluation des risques cardiovasculaires et prise en charge » sur le site internet du GQR LMC-NMP (gqr-lmc-nmp.ca)

## CIBLES DE TRAITEMENT

- **Contrôle de maladie - pour tous les patients**

- Obtention de jalons thérapeutiques
- Optimisation de la tolérance au traitement

- **Rémission sans traitement (RST) - pour certains patients sélectionnés en phase chronique.**

# TRAITEMENT DE LMC EN PHASE CHRONIQUE (PC)

- **Les traitements suivants sont recommandés en première intention : (par ordre alphabétique)**

- Bosutinib 400 mg die;
- Dasatinib\* 100 mg die;
- Imatinib\*\* 400 mg die;
- Nilotinib 300 mg bid;
- Essai clinique approuvé.

- **\* Dasatinib :**

- Considérer une dose réduite chez les patients âgés.

- **\*\* Imatinib :**

- Il est recommandé de garder toujours le même générique. Documenter au dossier l'origine médicamenteuse lorsque disponible (produit original ou générique – Teva, Apotex, Cobalt, PMS, etc).

- Le GQR LMC-NMP reconnaît que les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) de 2<sup>e</sup> génération conduisent à des réponses plus rapides et plus profondes, qu'ils sont associés à moins de transformation et qu'ils sont globalement mieux tolérés. Leur supériorité par rapport à l'imatinib doit être balancée en fonction de leur toxicité spécifique;
- Pour les patients où une RST est en considération, un ITK de 2<sup>e</sup> génération est favorisé pour une réponse plus profonde et rapide, augmentant ainsi le nombre de candidats à la discontinuation;
- Chez les patients à haut risque (score de Sokal, ELTS ou de Hasford), les ITK de 2<sup>e</sup> génération sont préférés;
- **La sélection d'un ITK tient compte de plusieurs facteurs dont :**
  1. Le meilleur effet anti-LMC pour le patient;
  2. La disponibilité des molécules;
  3. Les effets potentiellement néfastes sur les comorbidités spécifiques du patient (pulmonaires, gastro-intestinales, cardiovasculaires, etc);
  4. La cible thérapeutique.

# TRAITEMENT DE LMC EN PHASE CHRONIQUE (PC) (SUITE)

- Les avantages d'utiliser un ITK de 2<sup>e</sup> génération à la place de l'imatinib doivent être balancés avec le risque accru d'événements cardiovasculaires associés avec un ITK de 2<sup>e</sup> génération. Le risque d'événements cardiovasculaires est significativement plus grand avec les ITK de 2<sup>e</sup> génération chez les patients présentant un score de Framingham moyen ou élevé. Les décisions de traitement doivent être individualisées. En ce qui a trait aux comorbidités cardiovasculaires\*\*\*, nous croyons que les ITK de 2<sup>e</sup> génération ne devraient pas être un premier choix pour certains patients dont :
  - a) Ceux avec maladie vasculaire (AVC, infarctus du myocarde ou maladie vasculaire périphérique) symptomatique et qui ont d'autres alternatives thérapeutiques;
  - b) Ceux présentant un score de Framingham élevé de plus de 20% de risque cardiovasculaire à 10 ans, non modifiable et pour lesquels il existe d'autres options thérapeutiques. Toutefois, les ITK de 2<sup>e</sup> génération peuvent être considérée comme un premier choix chez le patient âgé pour lequel le score de Framingham élevé est attribuable seulement à l'âge.

**\*\*\* Pour plus d'information :**

Veillez consulter la section « Évaluation des risques cardiovasculaires et prise en charge » sur le site internet du GQR LMC-NMP ([www.gqr-lmc-nmp.ca](http://www.gqr-lmc-nmp.ca)).

# TRAITEMENT DE LMC EN PHASE ACCÉLÉRÉE (PA) SELON LES CRITÈRES DU MDACC

- **Patient admissible à la greffe de cellules souches :**
  - Référer à un centre d'expertise pour évaluation de cette modalité thérapeutique.
  - Typer l'HLA du patient, de la fratrie ou recherche de donneur alternatif si possible.
- **Les traitements suivants sont acceptables : (par ordre alphabétique)**
  - Bosutinib 500 mg die;
  - Dasatinib 140 mg die;
  - Imatinib 600 mg die;
  - Nilotinib 400 mg bid;
  - Ponatinib 45 mg die (considérer réduction de dose avec réponse jugée satisfaisante et arrêt en l'absence de réponse à 3 mois);
  - Essai clinique approuvé.
- La greffe de cellules souches demeure l'option thérapeutique standard. Les patients inadmissibles ou en attente de donneur sont traités avec un ITK jusqu'à progression de la maladie;
- Le GQR LMC-NMP favorise les ITK de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération (selon leur disponibilité).

# TRAITEMENT DE LMC EN PHASE BLASTIQUE (PB) SELON LES CRITÈRES DU MDACC

- **Patient admissible à la greffe de cellules souches :**
  - Référer à un centre d'expertise pour préparation d'allogreffe.
  - Typer l'HLA du patient, de la fratrie ou recherche de donneur alternatif si possible.
- **Pour la forme lymphoïde:**
  - ITK à dose plus élevée avec chimiothérapie est favorisé
- **Pour la forme myéloïde:**
  - ITK en monothérapie est envisageable surtout dans le cas d'un pont vers la greffe
- **Les traitements suivants sont acceptables :**  
**(par ordre alphabétique)**
  - Bosutinib 500 mg die;
  - Dasatinib 140 mg die;
  - Imatinib 800 mg die avec ou sans chimiothérapie (réduire à 400-600 mg durant la chimiothérapie);
  - Nilotinib 400 mg bid;
  - Ponatinib 45 mg die (considérer réduction de dose avec réponse jugée satisfaisante et arrêt en l'absence de réponse à 3 mois);
  - Essai clinique approuvé.
- La greffe de cellules souches demeure le standard de soins. Les patients inéligibles ou en attente de donneur sont traités avec un ITK jusqu'à progression de la maladie;
- Le GQR LMC-NMP favorise les ITK de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération pour leur supériorité en maladie résistante ou réfractaire en monothérapie;
- Le système nerveux central (SNC) doit être évalué et traité si positif. En phase lymphoblastique :
  - Une prophylaxie doit être ajoutée même si le SNC est négatif;
  - Si le SNC est positif, les experts favorisent le dasatinib.

# MONITORING

- FSC aux 2 semaines jusqu'à une réponse hématologique complète (RHC) - ensuite aux 3 mois;
- Électrolytes, fonction rénale, enzymes hépatiques,  $Mg^{2+}$ ,  $PO_4$ ,  $Ca^{2+}$ , glycémie, lipase aux 2 semaines jusqu'à RHC - ensuite aux 3 mois;
- Traitement des facteurs de risque cardiovasculaire (cholestérol, diabète, tabagisme, hypertension) et suivi annuel de ces facteurs de risque;
- Électrocardiographie (ECG) avant et 1-2 semaines après l'initiation d'un ITK de 2<sup>e</sup> génération (QTc < 500 ms);
- Rayon X pulmonaire seulement si symptômes;
- **RT-PCR *BCR-ABL1* aux 3 mois :**
  - S'assurer que le RT-PCR est fait à 3 mois (+/- 1 semaine) après le début d'un ITK. Il est important de signifier au laboratoire qu'il s'agit du test de 3 mois et qu'il faut obtenir le résultat rapidement (2-3 semaines);
  - Lorsque qu'une réponse moléculaire majeure (RMM) (0,1% IS) est atteinte et stable pour 2 ans, il est possible d'allonger l'intervalle de monitoring à 6 mois.
- **Vérifier l'adhérence à chaque visite;**
- **Recherche de mutations *ABL1* si :**
  - Échec des jalons thérapeutiques;
  - Expression *BCR-ABL1* par RT-PCR qui augmente de plus de 0,5 log dans 2 prélèvements consécutifs, à plus de 0,1% IS;
  - Absence de réponse suite à l'introduction d'un ITK alternatif ou une nouvelle perte de réponse.
- **Un caryotype médullaire si :**
  1. Échec des jalons thérapeutiques et RT-PCR *BCR-ABL1*  $\geq$  1.0% IS;
  2. Cytopénies avec RT-PCR *BCR-ABL1* < 1% IS pour exclure des nouveaux cas de SMD (rare) ou de leucémie aiguë dans un clone Ph-négatif.

# JALONS THÉRAPEUTIQUES POUR PATIENTS EN PHASE CHRONIQUE

- Jalons basés sur les données des patients sous imatinib en première ligne;
- **Jalon clinique :**
  - Réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois;
  - Correction de la splénomégalie;
  - Formule sanguine normale sauf si cytopénie associée à l'ITK.
- **Jalons moléculaires**
  - 6 mois Réponse moléculaire précoce (RMP):
    - RT-PCR *BCR-ABL1* < 10% IS\* (réduction de 1 log)
  - 12 mois:
    - RT-PCR *BCR-ABL1* < 1% IS\* (réduction de 2 log)
  - 18 mois - RMM:
    - RT-PCR *BCR-ABL1* < 0.1% IS\* (réduction de 3 log)

## CONDUITE EN CAS D'ÉCHEC PRIMAIRE D'UN JALON THÉRAPEUTIQUE

- Vérification de l'adhérence;
- Vérifier le "halving time" si la donnée est disponible (Il est possible de considérer un patient en échec à 3 mois, si le halving time est long et RT-PCR *BCR-ABL1* > 10% IS\*);
- Recherche de mutations *ABL1*;
- Obtenir caryotype si RT-PCR *BCR-ABL1* > 1 % IS (sauf pour le jalon de 6 mois).

### Si la première ligne était l'imatinib :

- Changer à un ITK de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération.

\* Le résultat doit provenir d'un laboratoire ayant obtenu un facteur de correction IS ou qui utilise un calibrateur interne IS.

## CONDUITE EN CAS D'ÉCHEC PRIMAIRE D'UN JALON THÉRAPEUTIQUE (SUITE)

Si la première ligne était un ITK de 2<sup>e</sup> génération :

- Dans le contexte d'une RMP, considérer un autre contrôle confirmatoire rapproché et la pente de réduction (halving time) avant de faire des changements;
- Évaluer les options de greffe de cellules souches du patient;
- Les changements suivants sont acceptables :
  - Augmenter la dose de l'ITK;
  - Changer à un ITK alternatif (selon les résultats de la recherche de mutations *ABL1*);
  - Essai clinique approuvé.

## CONDUITE EN CAS DE RÉSISTANCE EN SÉRIE SOUTENUE

- La résistance en série soutenue (RSS) est définie par l'échec d'un jalon thérapeutique après l'initiation d'une deuxième ligne de traitement. La conduite en cas de RSS est de :
  - Consulter avec un centre d'expertise en LMC;
  - Changer à un ITK de 3<sup>e</sup> génération (bosutinib ou ponatinib):
    - Notons que le ponatinib est plus efficace en 3<sup>e</sup> ligne, toutefois le bosutinib présente moins de toxicité cardiovasculaire;
  - Évaluer les options de greffe de cellules souches du patient;
  - Essai clinique approuvé.

# CONSIDÉRATION POUR RÉMISSION SANS TRAITEMENT

## Critères requis pour une tentative de RST

- Une réponse moléculaire profonde persistante
  - à une sensibilité analytique d'au moins 4,5 log ;
  - le succès de la discontinuation est associé à la durée de la réponse profonde. Avec l'imatinib, les résultats optimaux sont obtenus après 5 ans. L'utilisation d'ITK de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération pourrait réduire cette période ;
  - RT-PCR *BCR-ABL1* aux 4 semaines avec temps réponse rapide (2 semaines) au moins la première année de suivi.

## RÉSISTANCE SECONDAIRE

### Transformation en PA ou PB :

- Prise en charge comme PA ou PB.

### Patient PC : Perte de jalons moléculaire ou augmentation de 0.5 log confirmée :

- Vérification de l'adhérence ;
- Recherche de mutations *ABL1* (si RT-PCR *BCR-ABL1* > 0.1 % IS) ;
- Caryotype médullaire pour rechercher une évolution clonale (si RT-PCR *BCR-ABL1* > 0.1 % IS).

### Si la première ligne est imatinib :

- Changer à un ITK de 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> génération ;
- Considérer l'option greffe de cellules souches selon la situation particulière du patient.

### Si la première ligne est un ITK de 2<sup>e</sup> génération les options suivantes sont acceptables selon la condition des patients et le type de résistance :

- Essai clinique approuvé ;
- Augmenter la dose de nilotinib à 400 mg bid ;
- Augmenter la dose de dasatinib à 140 mg die ;
- Changer à un ITK alternatif (selon les résultats de l'analyse de mutations *ABL1*) ;
- Référer à un centre d'expertise pour préparation d'allogreffe :
  - Typier l'HLA du patient, de la fratrie ou recherche de donneur alternatif si possible.

## PRISE EN CHARGE SELON LES MUTATIONS *ABL1*

- La majorité des mutations *ABL1* qui apparaissent sous imatinib sont sensibles aux ITK de 2<sup>e</sup> génération.
- **Mutations *ABL1* avec sensibilités distinctes :**
  - T315I :
    - Considérer allogreffe de cellules souches ;
    - Ponatinib ;
    - Essai clinique approuvé.
  - F317L/V/I/C, Q252H, ou V299H/L :
    - Nilotinib ou bosutinib est préféré (tenir compte des comorbidités) ;
    - Ponatinib, si disponible, pourrait être une option.
  - E255K/V, Y253H, ou F359C/V/I :
    - Dasatinib ou bosutinib est préféré (tenir compte des comorbidités) ;
    - Ponatinib, si disponible, pourrait être une option.
  - Autre mutation :
    - Nilotinib, dasatinib ou bosutinib est préféré ;
    - Ponatinib, si disponible, pourrait être une option.

# PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES LES PLUS FRÉQUENTS

## Effets secondaires hématologiques communs aux ITK :

### • Myélosuppression

#### (thrombocytopénie, neutropénie, anémie) :

- En PC, l'interruption de médicaments est à préconiser pour un décompte de neutrophiles  $< 1,0 \times 10^9/L$  et plaquettes  $< 50 \times 10^9/L$  ;
- Reprendre à la même dose si récupération  $< 2$  semaines ;
- Réduire dose d'imatinib à 300 mg die, dasatinib à 70 mg die, nilotinib à 400 mg die, bosutinib à 300 mg et ponatinib à 15 mg si récupération est  $\geq 2$  semaines ou critères d'arrêt  $> 2$  fois ;
- Considérer une réaugmentation de dose si absence de toxicité pour  $> 4$  semaines après reprise ;
- Avec une maladie plus avancée, l'interruption du médicament est généralement à éviter mais recommandé avec neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/L$  ou plaquettes  $< 10 \times 10^9/L$  :
  - Considérer ajout de facteurs de croissance ;
  - Une aspiration/biopsie de moelle pour réévaluer la cellularité et nombre de blastes peut assister dans la décision de poursuivre ou interrompre un ITK.

### • Augmentation des transaminases et de la bilirubine :

- Pour bilirubine  $> 3$  fois normale ou enzymes  $> 5$  fois normale (toxicité de grade 3), une interruption du médicament est recommandée ;
- Ponatinib : Si enzymes  $> 3$  fois normale (toxicité de grade 2), une interruption du médicament est recommandée ;
- Une fois la toxicité  $< 1,5$  fois normale, reprise de l'ITK à une dose réduite ;
- Considérer une réaugmentation à 6-12 semaines si pas de réapparition ;
- Bosutinib et ponatinib : Si enzymes  $> 3$  fois normale ET bilirubine  $> 2$  fois normale, une interruption définitive du médicament est recommandée.

### • Changements dans les niveaux d'électrolytes :

- À surveiller  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$  surtout à l'initiation des ITK, particulièrement de 2<sup>e</sup> génération, pour éviter prolongement du QTc ;
- Correction selon protocole habituel.

## Effets secondaires non-hématologiques communs aux ITK :

### • Troubles gastro-intestinaux :

#### • Diarrhées :

- Ajouter le régime BRAT (bananes, riz, compote de pommes, rôties);
- Éviter dans l'alimentation les produits contenant du lactose, de l'alcool, Laxatifs, aliments épicés ou gras et la caféine Manger et boire fréquemment de petites quantités d'aliments et de liquides clairs;
- Ajouter une bonne hydratation au régime;
- Lopéramide (posologie variable selon selles).

#### • Constipation :

- Éviter mannitol et sorbitol (substitut de sucre) dans le régime;
- Ajouter psylliums/fibres (fruits et légumes) et bonne hydratation au régime;
- Laxatif doux (Lax-a-day).

#### • Nausées et vomissements :

- Modification d'horaire médicamenteux (prendre la nuit) à explorer;
- Autre que nilotinib, prendre avec/suivant repas;
- Administrer l'ITK en dose divisée;
- Ajout d'antiémétique (prochlorpérazine, métoclopramide) au besoin.

#### • Dyspepsie :

- Conseiller des repas plus petits et moins épicés;
- Élévation de la tête du lit et/ou position assise/debout pour 1 hr après la prise de l'ITK avant de se coucher;
- Inhibiteur de pompe à protons avec imatinib, nilotinib et ponatinib. La suppression à long terme de l'acide gastrique avec les médicaments contre les ulcères d'estomac réduit l'exposition systémique au dasatinib et au bosutinib. Si des antiacides (ex : hydroxyde d'aluminium ou de magnésium) sont nécessaires, ils doivent être pris 2 heures avant ou 2 heures après.

### • Démangeaisons, éruptions cutanées et urticaire :

- Hydratation avec crème, protection solaire SPF 30, bain avec bicarbonate pour prurit;
- Crème d'hydrocortisone;
- Interrompre l'ITK pour éruption problématique et/ou sévère puis réintroduction à dose réduite avec augmentation de la dose une fois résolue;
- Ajout de corticostéroïde oral, antihistaminique au besoin.

# PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES LES PLUS FRÉQUENTS (SUITE)

## Effets secondaires non-hématologiques communs aux ITK (suite) :

- **Douleurs musculaires, osseuses et articulaires :**
  - Supplémentation de  $\text{Ca}^{2+}$  (citrate > carbonate),  $\text{Mg}^{2+}$ ;
  - AINS pour soulager les douleurs musculaires et osseuses, à condition que la numération plaquettaire soit normale. Chez les patients traités par l'imatinib, prenez de l'acétaminophène avec prudence et limitez la dose à une dose maximale de 1 300 mg par jour, prise à l'occasion.
- **Rétention d'eau (œdème) :**
  - Réduire la charge sodique dans l'alimentation;
  - Au niveau périorbitaire : Élever la tête pendant le sommeil et Hydrocortisone 1% topique ou 0.25% phényléphrine;
  - Diurétique pour cas plus sévère (HCTZ vs furosémide au besoin);
  - Interruption avec diminution de dose est une option pour cas plus problématique en PC;
  - Demander aux patients de se peser 1 à 2 fois par semaine si possible.
- **Maux de tête :**
  - Éviter tous les déclencheurs reconnus (caféine, chocolat, etc.);
  - Maintenir une bonne hydratation et une hygiène de sommeil;
  - AINS ou acétaminophène aux doses habituelles pour de courtes périodes (max. 1300 mg avec imatinib).
- **Fatigue :**
  - Repos au besoin et bonne hygiène de sommeil nocturne;
  - Programme d'exercice/entraînement selon capacité;
  - Souvent relié à un débalancement laboratoire, considérer correction anémie (érythropoïétine, transfusions) et troubles électrolytiques (remplacement P,  $\text{Ca}^{2+}$ ).

## Effets secondaires spécifiques à un ITK :

### • Nilotinib :

- Augmentation des enzymes pancréatiques (amylase, lipase) :
  - Interruption de médicament pour augmentation de lipase grade 3 (2 à 5 fois la normale);
  - Une fois grade 1 ou mieux, reprendre à 400 mg die avec contrôle sanguin.
- Hyperbilirubinémie indirecte :
  - Arrêt de médicament pour augmentation de bilirubine grade 3 (3 à 10 fois la normale);
  - Une fois grade 1 ou mieux, reprendre à 400 mg die avec contrôle sanguin.
- Hyperglycémie:
  - Arrêt de médicament lorsque la glycémie est non contrôlé malgré tous les traitements disponibles.

### • Dasatinib :

- Épanchements pleuraux et péricardiques :
  - Considérer/éliminer causes alternatives;
  - Si asymptomatique, imagerie contrôle recommandée (médicament n'a pas à être interrompu);
  - Si symptomatique :
    - Interruption de médicament;
    - Diurétique et/ou corticostéroïde peuvent suffire si grade 2;
    - Ponction pleurale et analyse du liquide pleurale est recommandée pour grade > 2;
    - Une fois résolu, reprendre médicament à dose réduite et réévaluer la dose selon l'évolution.
- Hémorragies :
  - Plus fréquentes avec phase plus avancée mais dysfonction plaquettaire documentée in vitro;
  - Surveillance pour cytopénie, éviter prise régulière d'agent antiplaquettaires d'anticoagulant et/ou AINS si possible;
  - Interruption de médication;
  - Transfusion de plaquettes avec saignements actifs.

# PRISE EN CHARGE DES EFFETS SECONDAIRES LES PLUS FRÉQUENTS (SUITE)

## Effets secondaires spécifiques à un ITK (suite) :

### • Dasatinib (suite) :

- Essoufflements :
  - Prendre anamnèse détaillée pour étiologie possible;
  - Considérer l'hypertension pulmonaire;
  - Obtenir une radiographie de poumon, dosage de proBNP, et considérer la mesure de la pression artérielle pulmonaire;
  - Arrêt de médication permet généralement la normalisation d'hypertension pulmonaire, référence pour expertise et prise de PAP formellement recommandée.

### • Bosutinib :

- Diarrhées :
  - Considérer titration de la dose initiale (300 mg avec augmentation hebdomadaire) selon tolérance si en PC;
  - Suivre les mesures non-pharmacologiques discutées à la page 14;
  - Traiter les symptômes dès que possible avec du lopéramide;
  - Si grade 3/4, interruption de dose et reprendre médicament à 300 à 400 mg die une fois résolution ( $\leq$  Grade 1).
- Épanchements pleuraux et péricardiques :
  - Diurétique et/ou corticostéroïde;
  - Arrêt/réduction de dose; une fois résolu, reprendre médicament à dose réduite.

### • Ponatinib

- Occlusion artérielle et thromboembolie veineuse:
  - Évaluer l'état cardiovasculaire du patient avant de débuter le traitement et gérer activement les facteurs de risque cardiovasculaire;

- Si la vision diminue ou devient floue, faire passer un examen ophtalmique (y compris une ophtalmoscopie);
- Arrêter le traitement si une occlusion artérielle ou une thromboembolie veineuse est soupçonnée;
- Aviser les patients de se rendre immédiatement à l'urgence lorsqu'ils éprouvent tout symptôme indicatif suggérant un caillot sanguin : douleur thoracique, essoufflement, faiblesse sur un côté du corps, troubles d'élocution, douleurs aux jambes ou enflure des jambes.
- Hémorragies :
  - Plus fréquentes avec phase plus avancée;
  - Surveillance pour cytopénie, éviter prise régulière d'agent antiplaquetaires d'anticoagulant et/ou AINS si possible.
- Insuffisance cardiaque congestive et dysfonction ventriculaire gauche :
  - La fraction d'éjection du ventricule gauche doit être évaluée chez tous les patients : avant le début du traitement, trois mois après le début du traitement et chaque fois que cela est cliniquement justifié;
  - Arrêter le traitement chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque nouvelle ou une insuffisance cardiaque qui s'aggrave.
  - La dose doit être interrompue et/ou réduite chez les patients ne présentant pas de preuve clinique d'insuffisance cardiaque congestive, mais présentant une fraction d'éjection inférieure à 50 % et supérieure à 10 % comparativement aux niveaux mesurés à la visite de référence.

**Pour plus d'information :**

Veillez consulter le guide ONcible  
([www.capho.org/ontarget-resource-guide](http://www.capho.org/ontarget-resource-guide))

Les présentes lignes directrices se veulent un cadre de référence pour présenter des stratégies de plusieurs aspects de la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. Ces lignes directrices ont été élaborées suite à un consensus du Groupe québécois de recherche en LMC-NMP fondé sur des données probantes et des opinions d'experts lors de réunions consultatives. Cependant, elles ne remplacent en aucun cas le jugement clinique et ne visent pas à établir un protocole de traitement applicable à tous les cas de leucémie myéloïde chronique.

La diffusion de ces lignes directrices est rendue possible grâce au soutien de Laboratoire Paladin Inc., Novartis Pharma Canada et Pfizer Canada.



GROUPE  
QUÉBÉCOIS  
DE RECHERCHE EN  
**LMC-NMP**