



Identification des cas de LMA à haut risque

Sous-types à haut risque dont il faut tenir compte lors du diagnostic et du choix d'un traitement

DÉMARRER



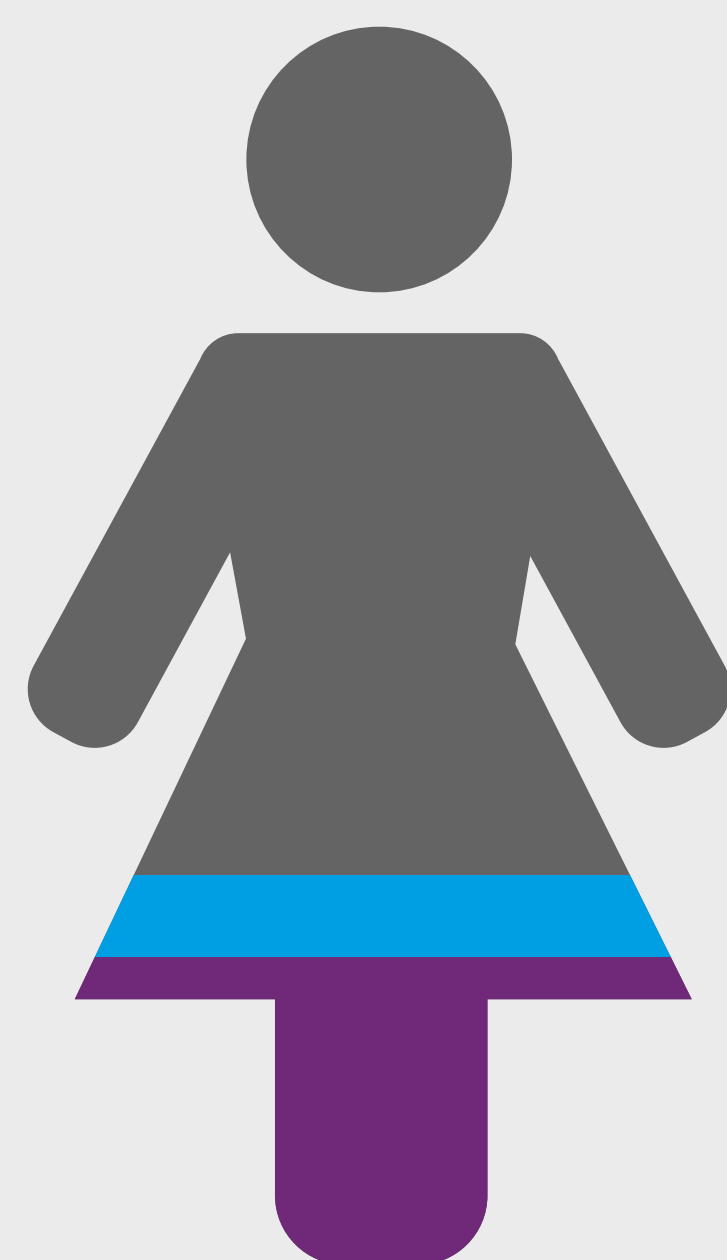
Pour les patients ayant plus de 60 ans, les Lignes directrices du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recommandent de choisir une option thérapeutique qui tienne compte des capacités fonctionnelles du patient, des affections concomitantes et des caractéristiques défavorables telles que le sous-type de LMA, plutôt que de l'âge chronologique seulement¹.

LMA : leucémie myéloïde aiguë.



Les résultats sont particulièrement défavorables chez les patients atteints de LMA à haut risque

La LMA-t* et la LMA-CM* sont des sous-types de LMA à haut risque²



LMA-t

7%

des cas de
LMA²
n = 3 055

LMA-CM

25%

des cas de
LMA³
n = 2 740



Jusqu'à

**1
patient
sur 3**

atteint de LMA
pourrait tomber
dans ces
catégories à
haut risque^{2,3}

*Telle que définie dans les lignes directrices de 2016 de l'OMS sur la LMA.

LMA-CM : LMA avec caractéristiques myélodysplasiques; LMA-t : LMA secondaire à un traitement.



OMS 2016 : classification des sous-types de LMA à haut risque

**OMS
2016⁴**

LMA : pourcentage de blastes ≥ 20 % dans le sang périphérique

LMA-CM

LMA découlant d'un SMD ou d'un SMD/NMP antérieurs

ou

LMA avec une anomalie cytogénétique liée au SMD

ou

LMA avec une dysplasie multilignée

PLUS DE DÉTAILS

LMA-t

Une catégorie de LMA distincte définie comme suit : une LMA non traitée précédemment, survenue à la suite d'un traitement cytotoxique administré pour une affection non apparentée

PLUS DE DÉTAILS

LMA-CM

LMA-t



MATHIEU



Mathieu

72 ans.

Aime jardiner et passer du temps avec ses petits-enfants



Symptômes

Présentés auprès de son omnipraticien
Fatigue, dyspnée, douleurs osseuses



Antécédents cliniques

Aucune hémopathie ni traitement
cytotoxique antérieurs



Bilan sanguin

GB : $1,4 \times 10^9/L$; hémoglobine :
97 g/L; plaquettes : $34 \times 10^9/L$

**Quels tests lui
feriez-vous passer?**





MATHIEU



Mathieu

72 ans.

Aime jardiner et passer du temps avec ses petits-enfants



Symptômes

Présentés auprès de son omnipraticien
Fatigue, dyspnée, douleurs osseuses



Antécédents cliniques

Aucune hémopathie ni traitement
cytotoxique antérieurs



Bilan sanguin

GB : $1,4 \times 10^9/L$; hémoglobine :
97 g/L; plaquettes : $34 \times 10^9/L$



Morphologie

Moelle osseuse : 22 % de myéloblastes



Cytogénétique

Caryotype complexe
41, XY, del(5q), -8, -10, -12, -17, -21



Mutations géniques

Type sauvage : *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*, *FLT3*, *TP53*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *DDX41*,
BCOR, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*
Mutation : STAG2 et U2AF1

**Dans quelle catégorie
mettriez-vous ce patient?**





MATHIEU



Mathieu

72 ans.

Aime jardiner et passer du temps avec ses petits-enfants



Symptômes

Présentés auprès de son omnipraticien
Fatigue, dyspnée, douleurs osseuses



Antécédents cliniques

Aucune hémopathie ni traitement
cytotoxique antérieurs



Bilan sanguin

GB : $1,4 \times 10^9/L$; hémoglobine :
97 g/L; plaquettes : $34 \times 10^9/L$



Morphologie

Moelle osseuse : 22 % de myéloblastes



Cytogénétique

Caryotype complexe
41, XY, del(5q), -8, -10, -12, -17, -21



Mutations géniques

Type sauvage : *NPM1*, *CEBPA*, *RUNX1*, *FLT3*, *TP53*, *ASXL1*, *IDH1/2*, *DDX41*,
BCOR, *EZH2*, *SF3B1*, *SRSF2*, *ZRSR2*
Mutation : STAG2 et U2AF1



Diagnostic d'après la classification des sous-types de LMA :

OMS 2016 : LMA-CM (LMA avec une anomalie cytogénétique liée au SMD)
OMS 2022 : LMA liée à une myélodysplasie
ICC 2022 : LMA avec mutations géniques myélodysplasiques

Environ **23%** des patients atteints d'une LMA *de novo* présentent une LMA-CM cytogénétiquement définie^{6*}.

La LMA-CM survient principalement chez les patients âgés, l'âge médian étant de 68 ans, et elle est associée à une fréquence élevée d'anomalies cytogénétiques défavorables, notamment le caryotype complexe⁷.

QUELLE SERAIT VOTRE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE?



Cas fictif; Il pourrait ne pas être représentatif de l'ensemble des patients.

*Telle que définie dans la 4^e édition révisée de la *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, parue en 2017.

GB : nombre de globules blancs; ICC : *International Consensus Classification*.



GEORGES



Georges

68 ans

Marié, n'a pas d'enfants. Aime passer du temps à la plage avec ses chiens



Symptômes

Présentés auprès de son omnipraticien
Dyspnée, perte de poids, pétéchies



Antécédents cliniques

Aucun SMD ni traitement
cytotoxique antérieurs



Bilan sanguin

GB : $3,1 \times 10^9/L$; hémoglobine :
92 g/L; plaquettes : $92 \times 10^9/L$

**Quels tests lui
feriez-vous passer?**





GEORGES



Georges

68 ans

Marié, n'a pas d'enfants. Aime passer du temps à la plage avec ses chiens



Symptômes

Présentés auprès de son omnipraticien
Dyspnée, perte de poids, pétéchies



Antécédents cliniques

Aucun SMD ni traitement
cytotoxique antérieurs



Bilan sanguin

GB : $3,1 \times 10^9/L$; hémoglobine :
92 g/L; plaquettes : $92 \times 10^9/L$



Morphologie

Moelle osseuse : 36 % de myéloblastes
Dysplasie multilignée confirmée



Cytogénétique

46, XY, caryotype normal



Mutations géniques

Type sauvage : *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3*, *TP53*, *IDH1/2*, *DDX4*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*,
SRSF2, *ZRSR2*
Mutation : *ASXL1*

**Dans quelle catégorie
mettriez-vous ce patient?**





GEORGES



Georges

68 ans

Marié, n'a pas d'enfants. Aime passer du temps à la plage avec ses chiens



Symptômes

Présentés auprès de son omnipraticien
Dyspnée, perte de poids, pétéchies



Antécédents cliniques

Aucun SMD ni traitement
cytotoxique antérieurs



Bilan sanguin

GB : $3,1 \times 10^9/L$; hémoglobine :
92 g/L; plaquettes : $92 \times 10^9/L$



Morphologie

Moelle osseuse : 36 % de myéloblastes
Dysplasie multilignée confirmée



Cytogénétique

46, XY, caryotype normal



Mutations géniques

Type sauvage : *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3*, *TP53*, *IDH1/2*, *DDX4*, *BCOR*, *EZH2*, *SF3B1*,
SRSF2, *ZRSR2*
Mutation : *ASXL1*



Diagnostic d'après la classification des sous-types de LMA :

OMS 2016 : LMA-CM (LMA avec dysplasie multilignée)

OMS 2022 : LMA liée à une myélodysplasie

ICC 2022 : LMA avec mutations géniques myélodysplasiques

**Jusqu'à 80% des patients ayant reçu le diagnostic de LMA-CM
présenteraient une dysplasie multilignée^{8,9}**

Lors d'une étude rétrospective portant sur des cas *de novo* de LMA sans réarrangements génétiques récurrents ni mutation *NPM1* ou *biCEBPA*, seulement 6 % des patients présentaient une dysplasie multilignée en l'absence d'un profil cytogénétique propre à la LMA-CM⁶.

QUELLE SERAIT VOTRE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE?





JULIA

**Julia**

52 ans

Mariée, mère de 2 enfants qui apportent du soutien

**Symptômes**

Présentés au service des urgences
Fatigue, faiblesse générale,
fièvre et pâleur

**Antécédents cliniques**

SMD diagnostiqué il y a 2 ans,
mais la patiente en a refusé le
traitement

**Bilan sanguin**

GB : $2,9 \times 10^9/L$; hémoglobine :
95 g/L; plaquettes : $95 \times 10^9/L$

Quels tests lui feriez-vous passer?





JULIA



Julia

52 ans

Mariée, mère de 2 enfants qui apportent du soutien



Symptômes

Présentés au service des urgences
Fatigue, faiblesse générale, fièvre et pâleur



Antécédents cliniques

SMD diagnostiqué il y a 2 ans, mais la patiente en a refusé le traitement



Bilan sanguin

GB : $2,9 \times 10^9/L$; hémoglobine : 95 g/L; plaquettes : $95 \times 10^9/L$



Morphologie

Moelle osseuse : 40 % de myéloblastes



Cytogénétique

46, XX, del(5q)



Mutations géniques

Type sauvage : *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3*, *TP53*, *IDH1/2*
Mutation : *aucune*

Dans quelle catégorie mettriez-vous cette patiente?





JULIA



Julia

52 ans

Mariée, mère de 2 enfants qui apportent du soutien



Symptômes

Présentés au service des urgences
Fatigue, faiblesse générale, fièvre et pâleur



Antécédents cliniques

SMD diagnostiqué il y a 2 ans, mais la patiente en a refusé le traitement



Bilan sanguin

GB : $2,9 \times 10^9/L$; hémoglobine : 95 g/L; plaquettes : $95 \times 10^9/L$



Morphologie

Moelle osseuse : 40 % de myéloblastes



Cytogénétique

46, XX, del(5q)



Mutations géniques

Type sauvage : *NPM1*, *CEBPA*, *FLT3*, *TP53*, *IDH1/2*
Mutation : aucune



Diagnostic d'après la classification des sous-types de LMA :

OMS 2016 : LMA-CM (LMA découlant du SDM antérieur)

OMS 2022 : LMA liée à une myélodysplasie

ICC 2022 : LMA avec anomalie cytogénétique myélodysplasique

Dans près de 1 cas sur 4, la LMA est diagnostiquée chez un patient ayant moins de 55 ans¹⁰

Bien que le pronostic soit plus favorable chez les patients moins âgés, environ 10 % des décès attribuables à la LMA surviennent dans cette population de patients¹⁰.

QUELLE SERAIT VOTRE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE?





La classification de la LMA a été mise à jour pour refléter l'expansion des connaissances sur la maladie^{4,11,12}

L'indication de VYXEOS approuvée est fondée sur la classification des sous-types de LMA publiée par l'OMS en 2016⁴. Les classifications publiées par l'OMS et l'ICC en 2022 comportent une définition révisée de la LMA-CM et de la LMA-t^{11,12}.

**OMS
2022¹¹**

LMA : pourcentage de blastes ≥ 20 % dans le sang périphérique

LMA liée à une myélodysplasie

LMA *de novo* avec ≥ 1 anomalie cytogénétique liée au SMD

OU

LMA *de novo* avec une mutation somatique liée au SMD dans au moins 1 des 8 gènes suivants : **ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ou ZRSR2**

OU

LMA avec des antécédents de SMD ou de SMD/NMP, avec ou sans anomalies cytogénétiques ou somatiques

**ICC
2022¹²**

LMA : pourcentage de blastes ≥ 20 % dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique
SMD/LMA : pourcentage de blastes de 10 à 19 % dans la moelle osseuse ou dans le sang périphérique

LMA avec anomalies cytogénétiques myélodysplasiques

OU

LMA avec mutations géniques myélodysplasiques

LMA avec une mutation dans au moins 1 des 9 gènes suivants : **ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ou ZRSR2**

OU

LMA ayant évolué à partir d'un SMD

Désignation pouvant s'appliquer à tout sous-groupe ou sous-type où la LMA découle d'un SMD antérieur

PLUS DE DÉTAILS

LMA-pTCT

Désignation pouvant s'appliquer à tout sous-groupe ou sous-type où la LMA est survenue à la suite d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie ou d'une exposition à des inhibiteurs de la PARP-1

LMA liée au traitement

Désignation pouvant s'appliquer à tout sous-groupe ou sous-type où la LMA est survenue à la suite d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie ou d'une immunothérapie

LMA-CM

LMA-t



Les protocoles antileucémiques à visée curative commencent par une chimiothérapie d'induction intensive

VYXEOS est indiqué pour le traitement des adultes ayant récemment reçu un diagnostic de leucémie myéloïde aiguë secondaire à un traitement (LMA-t) ou de leucémie myéloïde aiguë avec caractéristiques myélodysplasiques (LMA-CM)¹³.



European LeukemiaNet 2022¹⁴

Les lignes directrices du réseau ELN 2022 recommandent VYXEOS pour le traitement des patients ayant reçu le diagnostic de LMA-t ou de LMA-CM et qui sont considérés aptes à recevoir une chimiothérapie intensive :

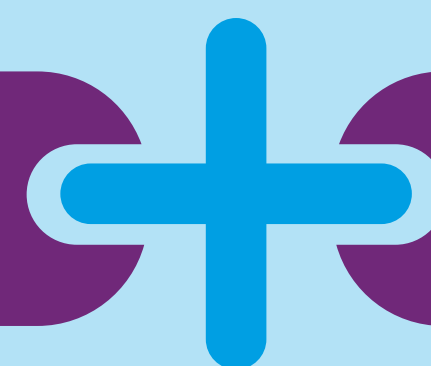
“ Les anthracyclines et la cytarabine demeurent les piliers de toute chimiothérapie intensive ”

ELN 2022

Jetons les bases

D'après des analyses *a posteriori*, VYXEOS aurait un impact optimal quand il est administré pour l'induction ainsi que pour la consolidation du traitement¹⁵.

INDUCTION



CONSOLIDATION



Renseignements importants sur l'innocuité

USAGE CLINIQUE :

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de VYXEOS dans le traitement de la LMA-t ou de la LMA-CM nouvellement diagnostiquée n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'y a pas de variation notable de l'innocuité de VYXEOS chez les patients âgés de 65 ans ou plus.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES :

Les recommandations posologiques de VYXEOS sont différentes de celles du chlorhydrate de daunorubicine pour injection, de la cytarabine pour injection, du citrate de daunorubicine liposomal pour injection et de la cytarabine liposomale pour injection. Vérifiez le nom du médicament et la dose avant la préparation et l'administration afin d'éviter toute erreur de posologie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS PERTINENTES :

- VYXEOS ne doit pas être remplacé par d'autres produits contenant de la daunorubicine et/ou de la cytarabine; VYXEOS et ces autres produits ne doivent pas être utilisés de façon interchangeable
- Nécrose tissulaire
- La cardiotoxicité est un risque connu du traitement par les anthracyclines
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- VYXEOS ne doit être administré aux patients ayant des antécédents de maladie de Wilson ou d'une autre affection liée au cuivre que si les bienfaits du traitement l'emportent sur les risques. Il faut cesser le traitement par VYXEOS chez les patients présentant des signes ou symptômes de toxicité cuivrique aiguë
- Mucosite gastro-intestinale et diarrhée
- Hématologie : Une myélosuppression sévère entraînant des infections et des hémorragies mortelles a été signalée chez des patients après l'administration de VYXEOS. Il faut vérifier régulièrement la formule sanguine pendant le traitement et il faut instaurer des mesures de soutien appropriées en cas de survenue de complications liées à la myélosuppression
- L'insuffisance hépatique peut accroître le risque de toxicité associée à la daunorubicine et à la cytarabine. Il est recommandé de procéder à une évaluation de la fonction hépatique au moyen d'analyses cliniques de

laboratoire classiques avant d'administrer VYXEOS, puis périodiquement pendant le traitement. VYXEOS ne doit être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère que si les bienfaits du traitement l'emportent sur ses risques

- Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques, ont été signalées en association avec la daunorubicine et la cytarabine
- Sensibilité accrue aux infections
- L'insuffisance rénale peut accroître le risque de toxicité associée à la daunorubicine et à la cytarabine. Il est recommandé de procéder à une évaluation de la fonction rénale au moyen d'analyses cliniques de laboratoire classiques avant d'administrer VYXEOS, puis périodiquement pendant le traitement. VYXEOS ne doit être utilisé chez les patients présentant une néphropathie au stade terminal que si les bienfaits du traitement l'emportent sur ses risques
- La fonction cardiaque et l'uricémie doivent être étroitement surveillées. En cas de survenue d'une hyperuricémie, il faut instaurer un traitement approprié
- Grossesse : Il n'y a pas de données sur l'utilisation de VYXEOS chez la femme enceinte. Il faut conseiller aux femmes d'éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent VYXEOS. Les patients de sexe masculin et les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après la dernière dose de VYXEOS
- D'après les études menées chez les animaux, le traitement par VYXEOS pourrait compromettre la fertilité masculine
- Il faut conseiller aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par VYXEOS

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS :

Veuillez consulter la monographie de VYXEOS dans le site www.jazzpharma.com pour des renseignements importants non abordés ici, notamment sur les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie.

Le site www.vyxeos.ca renferme des renseignements supplémentaires destinés aux professionnels de la santé.

Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en communiquant avec notre Service médical au numéro sans frais 1 800 520-5568.



Références

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Acute Myeloid Leukemia, V3.2022. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2021. Tous droits réservés. (consulté en janvier 2023).
2. Grandfelt Østgård L et al. J Clin Oncol 2015;33:3641–49.
3. Nagel G et al. Ann Hematol 2017;96:1993–2003.
4. Arber D et al. Blood 2016;127:2391–405.
5. Czader M, Orazi A. Am J Clin Pathol 2009;132:410–25.
6. Fuhrmann I et al. Leukemia 2022;36:1939–42.
7. Arber D, Erba H. Am J Clin Pathol 2009;132:410–25.
8. Miesner M et al. Blood 2010;166:2742–51.
9. Montalban G et al. Am J Hematol 2020;95:612–22.
10. SEER Cancer Stat Facts. Accessible à l'adresse : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html> (consulté en janvier 2023).
11. Khoury JD et al. Leukemia 2022;36:1703–19.
12. Arber DA et al. Blood 2022;140:1200–28.
13. Monographie de VYXEOS®, Jazz Pharmaceuticals Canada, Inc., le 28 février 2023.
14. Döhner H et al. Blood 2022;140:1345–77.
15. Kolitz J et al. Leuk Lymphoma 2020;61:631–40.