

À PROPOS DE L'AUTEUR

**Dwip Prajapati, M.D.**

Le D^r Prajapati est professeur adjoint au Département d'oncologie médicale de l'Université de Calgary. Il a effectué son internat en médecine interne à l'Université de la Saskatchewan et a ensuite été interne en hématologie à l'Université de Calgary. Il est actuellement hématologue au Centre de cancérologie du centre de l'Alberta et à l'hôpital régional de Red Deer. Son objectif est de permettre à la population rurale du centre de l'Alberta de bénéficier, dans la mesure du possible, d'une prise en charge locale en matière d'hématologie.

Affiliations :

Centre de cancérologie du centre de l'Alberta

Hôpital régional de Red Deer

Professeur clinicien adjoint, Département d'oncologie médicale, Université de Calgary

INSTAURATION DU TRAITEMENT PAR LE VÉNÉTOCLAX : LES PERLES DE LA PRATIQUE CLINIQUE

Introduction

La surexpression de la protéine BCL-2 a été démontrée dans les cellules de leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA), où elle joue un rôle de médiateur dans la survie des cellules tumorales et a été associée à une résistance aux chimiothérapies. Le vénétoclax est une petite molécule sélective et biodisponible par voie orale qui inhibe la protéine anti-apoptotique BCL-2. Sur la base de données probantes démontrant une amélioration de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG),¹⁻³ il a été approuvé au Canada pour différents schémas thérapeutiques dans le traitement de la LLC et de la LMA (à savoir, vénétoclax en monothérapie, les associations vénétoclax/obinutuzumab et vénétoclax/rituximab dans la LLC et l'association vénétoclax/azacitidine dans la LMA). L'instauration du traitement par le vénétoclax peut être complexe, car elle nécessite une augmentation progressive de la dose avec des analyses sanguines et une hydratation pour réduire le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT). Cet article a pour objet de fournir des conseils lors de l'instauration du vénétoclax, en particulier dans les centres disposant de ressources limitées.

Préparation du patient

La réussite du traitement dépend de la mesure dans laquelle le patient est bien informé de son plan de traitement. Il convient de noter qu'avec des examens de laboratoire fréquents, la plupart des patients peuvent être pris en charge en ambulatoire lors de la phase d'augmentation posologique, car les cas de SLT sont généralement limités aux aberrations biochimiques. Le SLT est plus fréquent chez les patients atteints de LLC que chez ceux qui sont atteints de LMA. Pendant l'instauration du vénétoclax, de multiples visites (quotidiennes ou hebdomadaires, selon le schéma thérapeutique) seront nécessaires pour les analyses sanguines et l'hydratation, ce qui peut s'avérer particulièrement difficile dans les zones rurales où les patients doivent organiser leur transport et leur hébergement. Les travailleurs sociaux jouent un rôle important dans la mise en relation des patients avec des programmes d'aide pour couvrir leurs frais de transport et d'hébergement. Il est important de donner aux patients des informations écrites et orales sur le calendrier du vénétoclax, ainsi que des renseignements sur la gestion des effets indésirables. Lorsque le vénétoclax est utilisé en association avec d'autres agents, les patients reçoivent un calendrier des médicaments écrit indiquant les prémédications de soutien nécessaires.

Protocole standard pour la prévention des variations subjectives

Une approche multidisciplinaire est nécessaire à l'instauration du vénétoclax. La prudence veut que chaque membre de l'équipe suive le même protocole afin de réduire les risques d'erreur. Dans notre centre, nous suivons les protocoles des Services de Santé Alberta (AHS) pour l'instauration du vénétoclax. Les protocoles standardisés permettent de réduire le risque d'erreurs quand plusieurs membres du personnel infirmier voient le patient à chaque visite.

Évaluation du risque de syndrome de lyse tumorale (SLT)

Le SLT clinique est défini par des manifestations cliniques, le plus souvent rénales, cardiaques ou neuromusculaires, induites par l'aggravation des anomalies métaboliques et électrolytiques relevées dans les résultats des tests de laboratoire.⁴ Le risque de SLT dépend de la numération lymphocytaire initiale et de l'ampleur de la lymphadénopathie (**Figure 1**).⁶ En raison des limites de l'examen physique, il est recommandé d'organiser un scanner du cou, du thorax, de l'abdomen et du bassin pour mieux évaluer la lymphadénopathie dans son ensemble.⁵ De plus, la fonction rénale est un facteur prédictif important du SLT, et les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 80 ml/min ont un risque relativement plus élevé de développer un SLT.⁷

Médicaments de soutien et interactions médicamenteuses

1. Prophylaxie anti-infectieuse :

L'incidence des infections opportunistes avec le vénétoclax est d'environ 3,1 %.⁸ La monographie de la British Columbia Cancer Agency (BCCA) et la monographie de produit du vénétoclax ne recommandent pas la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) ou du zona. Le protocole de la BCCA pour l'association vénétoclax/obinutuzumab recommande une prophylaxie anti-PPJ et antivirale pour les patients atteints de lymphome uniquement pendant les périodes de neutropénie de grade 3-4.⁹ En raison du manque de données probantes, de nombreux centres ont leur propre protocole pour la prophylaxie anti-PPJ et antivirale. Pour les patients atteints de LMA, la prophylaxie anti-infectieuse pour les infections bactériennes, virales et fongiques est

3 ÉTAPES : ÉVALUATION, PRÉPARATION, INSTAURATION

Le programme d'augmentation progressive de la dose sur 5 semaines est conçu pour réduire progressivement la charge tumorale et diminuer le risque de SLT.

ÉTAPE 1 : ÉVALUATION AVANT LE VENETOCLAX	ÉTAPE 2 : PRÉPARATION 2-3 JOURS AVANT LA PREMIÈRE DOSE	ÉTAPE 3 : INSTAURATION CINQ PREMIÈRES SEMAINES DE TRAITEMENT
Traitement : évaluation de la charge tumorale dans le sang	Anti-hyperuricémiques* Hydratation*	Surveillance de la chimie sanguine*
CHARGE TUMORALE FAIBLE Tous les GL < 5 cm ET NAL < 25 x 10 ⁹ /L	 Allopurinol	Ambulatoire • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 6-8 heures, 24 heures • Pour les doses d'augmentation progressive : prédose
CHARGE TUMORALE MOYENNE Tout GL ≥ 5 cm à < 10 cm  NAL >= 25 x 10 ⁹ /L	 Allopurinol	Ambulatoire • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 6-8 heures, 24 heures • Pour les doses d'augmentation progressive : prédose • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : envisager l'hospitalisation pour les patients avec une ClCr < 80 ml/min; voir ci-dessous pour la surveillance à l'hôpital
CHARGE TUMORALE ÉLEVÉE Tout GL ≥ 10 cm  Tout GL ≥ 5 cm ET NAL >= 25 x 10 ⁹ /L	 Allopurinol Envisager la rasburicase si le taux d'acide urique de départ est élevé	À l'hôpital • Pour la première dose de 20 mg et 50 mg : prédose, 4, 8, 12 et 24 heures Ambulatoire • Pour les doses d'augmentation progressive : prédose, 6-8 heures, 24 heures
<p>Étape 1 : évaluer la charge tumorale, la fonction rénale et les comorbidités (ClCr < 80 ml/min), et évaluer et corriger la chimie sanguine de départ*</p> <p>Étape 2 : commencer l'administration des anti-hyperuricémiques 2 à 3 jours auparavant ou l'hydratation 2 jours auparavant</p> <p>Étape 3 : instaurer une phase d'augmentation progressive de dose de 5 semaines et surveiller la chimie sanguine (en temps réel). Traitement de 1^{re} intention, instaurer l'augmentation de dose pendant le premier cycle, au jour 22</p>		
Le risque de SLT peut diminuer à mesure que la charge tumorale baisse		

Figure 1. Catégories de risque de SLT et mesures prophylactiques pour le traitement de la LLC à base de vénétoclax⁶

envisagée pour tous les patients avec un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 500/μL.⁹ La prophylaxie de la PPJ comprend le sulfaméthoxazole et le triméthoprime. Pour les patients allergiques aux sulfamides, la dapsone ou l'atovaquone sont des alternatives possibles. Pour la prophylaxie du zona, nous utilisons le valacyclovir. Le dépistage de l'hépatite B est recommandé avant l'instauration de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie.⁹

2. Prophylaxie du SLT :

Il est nécessaire de fournir une prophylaxie du SLT à tous les patients en utilisant l'hydratation orale en contexte ambulatoire à compter de 48 heures avant l'instauration du traitement et des agents anti-hyperuricémiques à partir de 72 heures avant cette instauration. L'hospitalisation est recommandée pour les patients à haut risque, les patients à risque modéré avec une ClCr anormale, et les patients tous niveaux

de risque confondus avec une ClCr inférieure ou égale à 50 ml/min. L'hospitalisation peut être envisagée pour les patients présentant des facteurs de risque supplémentaires pour le SLT (ClCr inférieure ou égale à 80 ml/min; incapables de boire 1,5 à 2 litres par jour; ne peuvent être traités et suivis en contexte ambulatoire; ou à la discrétion du médecin).⁹ La rasburicase peut être envisagée pour les patients à haut risque ayant un taux d'acide urique de départ élevé. Avec un soutien approprié en contexte ambulatoire, la plupart des patients n'ont pas besoin d'être hospitalisés pour les analyses sanguines.

3. Interactions médicamenteuses :

Les inducteurs du CYP3A4 peuvent réduire la concentration sérique du vénétoclax. Les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) peuvent augmenter la concentration sérique du vénétoclax.^{10,11} Un ajustement posologique est nécessaire, particulièrement

dans le traitement de la LMA en association avec l'azacitidine, pour réduire le risque de cytopénies sévères (principalement de neutropénie). Pour la prise en charge de la LLC, l'administration concomitante de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 est contre-indiquée au début du traitement et pendant la phase d'augmentation de la dose en raison de l'augmentation de la concentration sérique du vénétoclax et du risque accru de SLT.

Instauration du vénétoclax – Phase d'augmentation de la dose :

Lors des premières utilisations du vénétoclax dans la LLC, le SLT a entraîné deux décès avant l'adoption de la phase d'augmentation de la dose actuelle sur cinq semaines : un décès après l'administration d'une dose initiale de 50 mg de vénétoclax,¹² et un décès à la suite de l'administration d'une dose de 1200 mg.¹⁴ Afin de limiter le risque de SLT, des modifications comprenant la stratification des risques de SLT, la prophylaxie, la surveillance et le recours à une dose initiale plus faible (20 mg) ont été introduites dans les protocoles cliniques suivants.⁸

Pour le protocole de l'association vénétoclax/rituximab (V/R), le vénétoclax est administré en premier et la dose est augmentée de façon hebdomadaire en commençant par 20 mg pendant la semaine 1 et en augmentant jusqu'à 400 mg par jour pendant la semaine 5. Le rituximab est instauré après la phase d'augmentation de la dose sur cinq semaines du vénétoclax.¹² Le protocole pour l'association vénétoclax/obinutuzumab nécessite l'instauration du vénétoclax au jour 22 du 1^{er} cycle après l'administration de l'obinutuzumab.¹³ Beaucoup de ces patients auront bénéficié d'une cytoréduction significative avec l'obinutuzumab, ce qui facilitera la détermination de la dose de vénétoclax qui s'ensuivra. Dans un essai en cours portant sur le vénétoclax et l'obinutuzumab dont les participants sont atteints de LLC et de comorbidités, tous les cas documentés de SLT avaient eu lieu dans le bras obinutuzumab avant l'instauration du traitement par le vénétoclax. Le protocole hebdomadaire d'augmentation de la dose est le même qu'avec l'association V/R. En raison de la nature plus aiguë de la LMA par rapport à la LLC, la phase d'augmentation de la dose du vénétoclax est ramenée à trois jours en association avec l'azacitidine.³

Prise en charge des effets indésirables

1. Syndrome de lyse tumorale :

Le suivi des examens de laboratoire pour le SLT et la prise en charge des anomalies pendant le traitement à base de vénétoclax sont effectués différemment selon les centres, en fonction des ressources disponibles. Dans les centres tertiaires disposant de services, l'équipe de pharmaciens est

souvent sollicitée pour le suivi et la prise en charge des problèmes liés au SLT. Lorsque les ressources sont limitées, un travail d'équipe dirigé par le médecin traitant est souvent nécessaire.

En cas d'anomalies de la chimie du sang, notamment une élévation du potassium, un faible taux de calcium, une élévation du phosphate, une élévation de l'acide urique ou une élévation de la créatinine, il est recommandé de suspendre l'administration du vénétoclax et du médicament associé dans le cadre du schéma thérapeutique pour la LLC. Les anomalies de la chimie du sang doivent être corrigées avant son administration. Si elles le sont dans les 24 à 48 heures, le vénétoclax peut être réinstauré avec le médicament associé du schéma thérapeutique.⁹ De légères anomalies chimiques sont courantes et peuvent être surveillées s'il n'y a pas d'inquiétude clinique concernant le SLT.

Pour les anomalies de la chimie du sang qui durent plus de 48 heures ou un SLT clinique (données de laboratoire et un des éléments suivants) : arythmie cardiaque, convulsions liées à une hypocalcémie symptomatique; une augmentation de la créatinine de 26,5 micromoles/l; ou une seule valeur supérieure à 1,5 fois les limites supérieures de la normale, le protocole de la BCCA recommande de suspendre le traitement à base de vénétoclax. Lorsque les anomalies ont été corrigées, le vénétoclax peut être réinstauré à une dose plus faible comme indiqué dans le **Tableau 1**. La posologie réduite est maintenue pendant une semaine avant que l'augmentation de la dose puisse reprendre.⁹

2. Neutropénie/pancytopénie

Dans les essais cliniques, lorsque le vénétoclax a été administré en association avec le rituximab ou l'obinutuzumab, les taux de neutropénie de grade 3/4 étaient respectivement de 57,7 % et de 52,8 %.^{12, 13} Chez les patients atteints de LMA qui ont reçu l'association vénétoclax/azacitidine, l'incidence de la neutropénie de grade ≥ 3 (NAN < 1000/ μ l) était de 42 %.³

Dans la LLC, la prise en charge recommandée du premier épisode de neutropénie de grade 3 accompagnée de fièvre ou de neutropénie de grade 4 (NAN < 500/ μ l) consiste à interrompre le vénétoclax jusqu'à ce que la neutropénie soit résolue; le vénétoclax peut alors être réinstauré à la même dose. En cas de réapparition de la neutropénie, le vénétoclax doit être à nouveau

suspendu jusqu'à ce qu'elle disparaisse. Le vénétoclax peut alors être réinstauré à une dose plus faible comme cela est recommandé dans le **Tableau 1**. Une augmentation de la dose doit être tentée si le nombre de neutrophiles reste normal pendant une semaine.³ Si une neutropénie de grade 3 persiste, l'utilisation de facteurs de croissance des granulocytes (G-CSF) peut être envisagée, souvent à des doses modérées de 300 µg par voie sous-cutanée, une à deux fois par semaine.

Dose de vénétoclax à l'interruption	Dose de réinstauration recommandée
20 mg une fois par jour	10 mg une fois par jour
50 mg une fois par jour	20 mg une fois par jour
100 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour
200 mg une fois par jour	100 mg une fois par jour
300 mg une fois par jour	200 mg une fois par jour
400 mg une fois par jour	300 mg une fois par jour

Tableau 1. Modification de la dose de vénétoclax pendant la phase d'augmentation en cas de SLT clinique⁹

Lors d'un traitement lié à la LMA avec le vénétoclax et l'azacitidine, la prise en charge de la neutropénie dépend du statut de rémission de la LMA. Les patients atteints de LMA présentant une maladie résiduelle dans la moelle osseuse après le 1^{er} cycle doivent recevoir les cycles de traitements suivants sans interruption ou délai jusqu'à ce qu'une évaluation répétée mette en évidence une rémission complète (RC). Pour les patients en RC présentant une pancytopenie de grade 4 (NAN < 500/µl, plaquettes < 25 x 10³ µl) après le 1^{er} cycle, le vénétoclax doit être retardé jusqu'à ce que le NAN et la numération plaquettaire se rétablissent ou pendant une période maximale de 14 jours. Pour les cycles ultérieurs à l'obtention d'une RC, les patients présentant une pancytopenie de grade 4 doivent voir le cycle suivant retardé jusqu'à ce que le NAN et la numération plaquettaire soient rétablis ou pendant une période maximale de 14 jours. Le vénétoclax est administré pendant 21 jours au lieu de 28 jours pour les cycles ultérieurs.^{3, 11}

Utilisation dans des populations particulières

Grossesse et allaitement

Le vénétoclax ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent se soumettre à un test de grossesse avant l'instauration du traitement par le vénétoclax. Il convient de recommander aux femmes en âge de procréer l'utilisation d'un moyen de contraception efficace pendant le traitement par le vénétoclax et pendant une période de 30 jours après la prise de la dernière dose.¹⁵ L'allaitement doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par le vénétoclax.¹⁵

Vaccins

Les vaccins vivants ou atténués ne sont pas recommandés pendant le traitement par le vénétoclax et jusqu'à ce que la récupération des lymphocytes B ait eu lieu après le traitement (c'est-à-dire au moins six mois après un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 et au moins trois mois après l'arrêt de l'autre traitement).⁹

Conclusion

Le vénétoclax constitue une nouvelle option efficace dans le traitement ciblé de la LLC et de la LMA. L'instauration du traitement par le vénétoclax nécessite une évaluation du risque de SLT, des mesures de surveillance de la stratification des risques et d'atténuation qui peuvent être fastidieuses, mais qui permettent une instauration et une augmentation de la dose universellement sûres. En tant que traitement oral bien toléré, il s'agit d'une option intéressante pour les patients âgés. Une approche globale impliquant un patient bien informé et une équipe médicale pluridisciplinaire peut aider les personnes atteintes de LMA et de LLC à surmonter les éventuels obstacles initiaux dans le traitement à long terme de ces maladies.

Correspondance :

D^r Dwip Prajapati

Courriel : Dwip.Prajapati@albertahealthservices.ca

Divulgarion de renseignements financiers :

L'auteur n'a pas communiqué de rapport de divulgation

1. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, Samoylova O, Liberati AM, Pinilla-Ibarz J, Opat S, Sivcheva L. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2020 Sep 1;21(9):1188-200.
2. Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Owen C, Assouline SE, Lamanna N, Robak TJ, de la Serna J, Jaeger U. Five-year analysis of murano study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (Pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx). *Blood*. 2020 Nov 5;136:19-21.
3. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, Konopleva M, Döhner H, Letai A, Fenaux P, Koller E. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2020 Aug 13;383(7):617-29.
4. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A, TLS Expert Panel. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British journal of haematology*. 2010 May;149(4):578-86.
5. Fischer K, Al-Sawaf O, Hallek M. Preventing and monitoring for tumor lysis syndrome and other toxicities of venetoclax during treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2020 Dec 4;2020(1):357-62.
6. Waggoner M, Katselos J, Thomas E, Galinsky I, Fox H. Practical Management of the Venetoclax-Treated Patient in Chronic Lymphocytic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology*. 2022 May;13(4):400.
7. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, Gerecitano JF, Kim SY, Poiluri J, Busman T, Best A. Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Safety of Venetoclax Monotherapy in Relapsed/Refractory CLL. *Clinical Cancer Research*. 2018 Sep 15;24(18):4371-9.
8. BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma using Venetoclax and Obinutuzumab. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/LYVENOB_Protocol.pdf.
9. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, Kim I, Stevens DA, Fiedler W, Pagoni M, Samoilova O. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137-45.
10. Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, Owen C, Gerecitano J, Robak T, De la Serna J, Jaeger U. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 22;378(12):1107-20.
11. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, Robrecht S, Warburton S, Humphrey K, Samoylova O, Liberati AM. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jun 6;380(23):2225-36.
12. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2015 Oct 22;373(17):1627-39.
13. Venclaxta® Product Monograph. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046366.PDF