VOL 14 N°2
AVRIL - MAI 2020 - 6x par an
Bureau de dépôt - Charleroi X - P801027

Onco hemato

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'**ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE**

www.oncohemato.be

Réunion de consensus de l'EAU/ESMO à propos de sujets controversés dans le domaine du cancer avancé de la vessie

Tim Muilwijk, Maarten Albersen, Hendrik Van Poppel

Inhibition sélective de NOTCH1 dans la leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs T

Inge Govaerts, Jan Cools

La télémédecine est-elle un effet de mode ou va-t-elle s'installer durablement?

Philippe A. Coucke

Editeur responsable: V. Leclercq - 6 avenue des Fougères - 1950 Kraainem
ONCO_14_2_F_2020
ISSN 2030-272X

TEVA

1 x 6 mg/0,6 ml
Ambulatory patient price: € 1.064,98

LONQUEX® REIMBURSEMENT CRITERIA FROM 1/8/2018

Lonquex® is reimbursed from 1/8/2018 if administred, under the supervision of a center for oncology and/or hematology, to reduce the incidence and duration of febrile neutropenia (FN) in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (except chronic myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes), in each of the following situations [1]*:

PRIMARY PROPHYLAXIS	SECONDARY PROPHYLAXIS & TREATMENT
Cytotoxic therapies with risk of febrile neutropenia (FN) ≥ 20%	Neutropenia below 500/mm³ and fever > 38°C
Cytotoxic therapies with risks of FN ≥ 10% + Patient/Tumor related factors significantly increasing risk of FN	
Dose-dense/intense chemotherapy	Neutropenia below 500/mm³ during at least 5 days
Prevention of dose-delay/reduction (curative treatment or 1st line treatment of metastatic setting)	

[1] http ://riziv.fgov.be, list of reimbursed medicinal products.

The reimbursement of LONQUEX® is allowed on the basis of an electronic request via the eHealth platform.

* Lonquex is indicated for the reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in adult patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes)

LONQUEX®
lipegfilgrastim

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Lonquex 6 mg solution for injection in prefilled syringe; **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each prefilled syringe contains 6 mg of lipegfilgrastim* in 0.6 ml solution. Each ml of solution for injection contains 10 mg of lipegfilgrastim. The active substance is a covalent conjugate of filgrastim** with methoxy polyethylene glycol (PEG) via a carbohydrate linker. *This is based on protein content only. The concentration is 20.9 mg/ml (i.e. 12.6 mg per prefilled syringe) if the PEG moiety and the carbohydrate linker are included. **Filgrastim (recombinant methionyl human granulocytecolony stimulating factor [GCSF]) is produced in *Escherichia coli* cells by recombinant DNA technology. The potency of this medicinal product should not be compared to the potency of another pegylated or nonpegylated protein of the same therapeutic class. For more information, see section 5.1. Excipients with known effect: Each prefilled syringe contains 30 mg sorbitol. Sodium. For the full list of excipients, see section 6.1. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** Lonquex is indicated in adults for reduction in the duration of neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in patients treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy (with the exception of chronic myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes). **Posology and method of administration:** Lonquex treatment should be initiated and supervised by physicians experienced in oncology or haematology. Posology: One 6 mg dose of lipegfilgrastim (a single prefilled syringe of Lonquex) is recommended for each chemotherapy cycle, given approximately 24 hours after cytotoxic chemotherapy. *Special populations: Elderly patients;* In clinical studies with a limited number of elderly patients, there was no relevant agerelated difference with regard to the efficacy or safety profiles of lipegfilgrastim. Therefore, no adjustment of the dose is necessary for elderly patients. *Patients with renal impairment:* Currently available data are described in section 5.2, but no recommendation on a posology can be made. *Patients with hepatic impairment:* Currently available data are described in section 5.2, but no recommendation on a posology can be made. *Paediatric population:* The safety and efficacy of Lonquex in children and adolescents aged up to 17 years have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2. Method of administration: The solution is injected subcutaneously (SC). The injections should be given into the abdomen, upper arm or thigh. Selfadministration of Lonquex should only be performed by patients who are well motivated, adequately trained and have access to expert advice. The first injection should be performed under direct medical supervision. For instructions on handling of the medicinal product before administration, see section 6.6. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1; **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequent undesirable effects are musculoskeletal pain and nausea. Capillary leak syndrome, which can be lifethreatening if treatment is delayed, has been reported mostly in cancer patients undergoing chemotherapy after administration of GCSF or derivatives (see section 4.4 and section 4.8). Tabulated list of adverse reactions: The safety of lipegfilgrastim has been evaluated based on results from clinical studies including 506 patients and 76 healthy volunteers treated at least once with lipegfilgrastim. The adverse reactions listed below in table 1 are classified according to system organ class. Frequency groupings are defined according to the following convention: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. **Table 1: Adverse reactions: System organ class:** *Frequency:* Adverse reaction; **Blood and lymphatic system disorders:** *Common;* Thrombocytopenia*; *Uncommon;* Leukocytosis*, Splenomegaly*; **Immune system disorders:** *Uncommon;* Hypersensitivity reactions*; **Metabolism and nutrition disorders:** *Common;* Hypokalaemia*; **Nervous system disorders:** *Common;* Headache; **Vascular disorders:** *Not known;* Capillary leak syndrome*; Aortitis*; **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** *Common;* Haemoptysis; *Uncommon;* Pulmonary adverse reactions*, Pulmonary Haemorrhage; **Gastrointestinal disorders:** *Very common;* Nausea*; **Skin and subcutaneous tissue disorders:** *Common;* Skin reactions*; *Uncommon;* Injection site reactions*; **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** *Very common;* Musculoskeletal pains*; **General disorders and administration site conditions:** *Common;* Chest pain; **Investigations:** *Uncommon;* Blood alkaline phosphatase increased*, Blood lactate dehydrogenase increased*; ***See section "Description of selected adverse reactions" below:** Description of selected adverse reactions: Thrombocytopenia and leukocytosis have been reported (see section 4.4). Splenomegaly, generally asymptomatic, has been reported (see section 4.4). Hypersensitivity reactions such as allergic skin reactions, urticaria, angioedema and serious allergic reactions may occur. Hypokalaemia has been reported (see section 4.4). Pulmonary adverse reactions, in particular interstitial pneumonia, have been reported (see section 4.4). These pulmonary adverse reactions may also include pulmonary oedema, pulmonary infiltrates, pulmonary fibrosis, respiratory failure or ARDS (see section 4.4). Nausea was very commonly observed in patients receiving chemotherapy. Skin reactions such as erythema and rash may occur. Injection site reactions such as injection site induration and injection site pain may occur. The most frequent adverse reactions include musculoskeletal pains such as bone pain and myalgia. Musculoskeletal pain is generally of mild to moderate severity, transient and can be controlled in most patients with standard analgesics. However cases of severe musculoskeletal pain (mainly bone pain and back pain) have been reported, including cases that led to hospitalisation. Reversible, mild to moderate elevations in alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase may occur, with no associated clinical effects. Elevations in alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase most likely originate from the increase in neutrophils. Certain adverse reactions have not yet been observed with lipegfilgrastim, but are generally accepted as being attributable to GCSF and derivatives: *Blood and lymphatic system disorders* - Splenic rupture including some fatal cases (see section 4.4) - Sickle cell crisis in patients with sickle cell anaemia (see section 4.4) *Vascular disorders:* - Capillary leak syndrome; Cases of capillary leak syndrome have been reported in postmarketing experience after administration of GCSF or derivatives. These have generally occurred in patients suffering from advanced malignant diseases, having sepsis, taking multiple chemotherapy medicinal products or undergoing apheresis (see section 4.4). Aortitis (see section 4.4) - *Skin and subcutaneous tissue disorders* - Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) - Cutaneous vasculitis - *Renal and urinary disorders* - Glomerulonephritis (see section 4.4) Paediatric population: The experience in children is limited to a singledose phase 1 study in 21 paediatric patients aged 2 to <18 years (see section 5.1), which did not indicate a difference in the safety profile of lipegfilgrastim in children compared to that in adults. Treatmentrelated adverse events were back pain, bone pain and increased neutrophil count (1 event each). Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Medicines and Health Products - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Teva B.V.; Swensweg 5; 2031 GA Haarlem; Netherlands; **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/13/856/001; EU/1/13/856/002; **SUPPLY:** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 07/2019. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

BE/LNQX/20/0002/TevaPharma Belgium/02.2020

Onco hemato
REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

The **ESMO** "Flower of Hope" award, designed by Marina Karella, is reproduced courtesy of the E**uropean Society for Medical Oncology**.

Bimestriel - 6x par an

OncoHemato est une publication réservée aux spécialistes impliqués dans le traitement et le diagnostic du cancer.

Tirage
3.500 exemplaires

Coordinateur de publication
Dr Alex Van Nieuwenhove

Secrétariat de rédaction
Stéphanie Hérion

Production
Witold de Campo

Publicité
Valérie Wets
v.wets@rmnet.be

Éditeur responsable
Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel (Belgique)
120€

UPP
Membre de l'Union des Editeurs de la Presse Périodique

Tous droits réservés, y compris la traduction, même partiellement.
Paraît également en néerlandais.

reflexion medical network

Copyright
Reflexion Medical Network
Varenslaan 6 - 1950 Kraainem
Tél 02/785.07.20
Fax 02/731.33.55
www.rmnet.be

La nécessité d'un plan national de santé pour les patients oncologiques afin d'éviter une deuxième vague de victimes collatérales du virus COVID-19

La pandémie liée au virus COVID-19 est à l'origine d'une crise d'une ampleur exceptionnelle dont les conséquences sont très lourdes pour l'ensemble de la société. Sans aucun doute, la priorité reste de tout faire pour contenir la propagation du virus et traiter les personnes atteintes. Ceci nécessite et justifie des moyens considérables, dans les hôpitaux et les services de soins, ainsi que de la part de toute la population.

Dans cette situation, au-delà des conséquences directes de l'épidémie virale, d'autres patients risquent maintenant de constituer un deuxième groupe de victimes collatérales. Dans de nombreux secteurs en effet, les traitements habituels ne peuvent être maintenus. Cela concerne, par exemple, les patients présentant des affections chroniques, respiratoires, cardiaques ou neurologiques, dont les soins ont été interrompus et deviennent de plus en plus urgents. Cela concerne aussi les patients porteurs de cancers pour lesquels les examens, de dépistage ou de diagnostic, et les traitements, chirurgicaux ou systémiques, peuvent avoir été suspendus ou reportés.

La prolongation de cette période de crise et des mesures nécessaires de confinement va rendre ce problème de plus en plus compliqué, et nous devons craindre d'observer une surmortalité liée au cancer dans les prochains mois. Contrairement à l'épidémie virale, cette deuxième vague est prévisible. Il est urgent d'en prendre conscience et de définir, collectivement, les mesures nécessaires pour en limiter les conséquences.

Parmi les mesures à envisager pour les soins en oncologie, nous pensons qu'il est d'abord important de coordonner les actions et de définir les priorités, en concertation avec les sociétés scientifiques et les experts, au niveau national et européen. La prise en charge des patients oncologiques dans cette période d'épidémie comporte des spécificités. D'une part, ces patients présentent souvent un certain degré d'immunodéficience, liée à la maladie et/ou aux traitements déjà donnés, les exposant fort probablement à un risque accru d'infection par le virus COVID-19 et de complications sévères, en cas d'infection. D'autre part, le traitement du cancer est le plus souvent une urgence relative. L'estimation de la balance entre les risques relatifs liés à une infection nosocomiale et à un traitement différé est donc difficile, et il n'existe actuellement que peu de recommandations pour décider de la meilleure attitude thérapeutique dans chaque cas individuel.

Dès que la pression de l'épidémie virale baissera, certaines activités devront reprendre de façon prioritaire. Cela impliquera notamment de pouvoir transférer les patients COVID-19+ dont la pathologie oncologique est contrôlée vers des centres spécialisés et équipés pour ces traitements. Pour que ces activités puissent être reprises en sécurité, il sera essentiel que les patients et le personnel soignant puissent bénéficier de matériel de protection, mais également de tests de détection du virus et de tests sérologiques de détection des anticorps. La combinaison de ces deux types de tests est une condition indispensable pour permettre une relance progressive, en identifiant les personnes non contagieuses mais également celles qui sont protégées.

Il faut aussi tenir compte du fait que les hôpitaux vont sortir épuisés de la crise actuelle. Les structures hospitalières souffrent à tous les niveaux: personnel, matériel et financier. Dans la continuité des mesures exceptionnelles pour la lutte contre le COVID-19, des moyens devront être mobilisés pour soutenir la relance dans les hôpitaux.

Enfin, l'organisation de la reprise des activités dans un contexte de coexistence prolongée avec le virus est une question qui concerne l'ensemble de la société. Des problèmes similaires se rencontrent dans de nombreux secteurs. Nous pensons qu'il est donc important d'élargir ce débat et de partager avec différents acteurs de la société les solutions envisagées pour sortir de cette période compliquée.

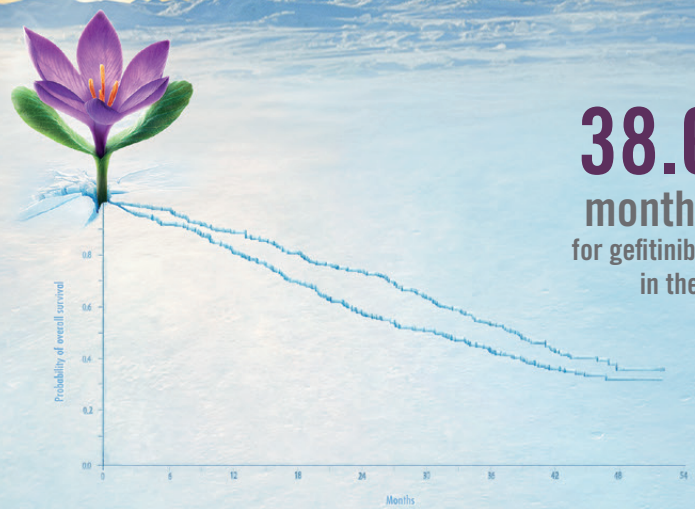
Pr Vincent Donckier, Chef de service de chirurgie
Pr Ahmad Awada, Chef de service de médecine oncologique
Institut Jules Bordet, Centre Intégré de Lutte contre le Cancer, Université Libre de Bruxelles

ONIIIF

Prix hôpital
80 mg x 30 cp €6.100
40 mg x 30 cp €6.100

IN ADVANCED EGFRm NSCLC
FIRST-LINE TAGRISSO®

GROUNDBREAKING PFS AND OVERALL SURVIVAL



38.6 vs 31.8
months median OS
for gefitinib/erlotinib (*P*=0.0462)
in the FLAURA study*

INFORMATIONS ESSENTIELLES ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** TAGRISSO 40 mg, comprimés pelliculés TAGRISSO 80 mg, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** TAGRISSO 40 mg, comprimé Chaque comprimé contient 40 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). TAGRISSO 80 mg, comprimé Chaque comprimé contient 80 mg d'osimertinib (sous forme de mésylate). Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 0,3 mg de sodium par comprimé de 40 mg et 0,6 mg de sodium par comprimé de 80 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). TAGRISSO 40 mg, comprimé Comprimé beige, de 9 mm, rond, biconvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 40 » sur une face et lisse sur l'autre. TAGRISSO 80 mg, comprimé Comprimé beige, de 7,25 x 14,5 mm, ovale, bicomvexe, portant les inscriptions « AZ » et « 80 » sur une face et lisse sur l'autre. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** TAGRISSO en monothérapie est indiqué dans : le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), le traitement des patients adultes atteints d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par TAGRISSO doit être initié par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Lorsque l'utilisation de TAGRISSO est envisagée, le statut mutationnel EGFR doit être déterminé dans des échantillons tumoraux ou plasmatiques en utilisant une méthode d'analyse validée (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Posologie La dose recommandée est de 80 mg d'osimertinib une fois par jour jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable. En cas d'oubli d'une prise de TAGRISSO la dose omise doit être prise immédiatement sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prochaine dose. TAGRISSO peut être pris avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. *Adaptations posologiques* Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Si une réduction de la posologie est nécessaire, la dose doit alors être réduite à 40 mg une fois par jour. Les recommandations de réduction de la posologie en cas d'effets indésirables figurent dans le Tableau 1. Tableau 1. Adaptations de posologie recommandées pour TAGRISSO [**Organe cible : Effet indésirable[a] ; Modification de la dose**] : *Poumons : Effet indésirable[a] :* Pneumopathie interstitielle diffuse /pneumopathie inflammatoire *; Modification de la dose :* Arrêt du traitement par TAGRISSO (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Cœur : Effet indésirable[a] :* Intervalle QTc supérieur à 500 ms sur au moins 2 ECG distincts *; Modification de la dose :* Interrompre le traitement par TAGRISSO jusqu'à ce que l'intervalle QTc soit inférieur à 481 ms ou revienne à sa valeur de référence si l'intervalle QTc de référence était supérieur ou égal à 481 ms, puis reprendre le traitement à une dose réduite (40 mg) ; *Effet indésirable[a] :* Allongement de l'intervalle QTc avec des signes/symptômes d'arythmie grave *; Modification de la dose :* Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. *Autres : Effet indésirable[a] :* Effet indésirable de grade 3 ou plus *; Modification de la dose :* Interruption du traitement par TAGRISSO jusqu'à 3 semaines ; *Effet indésirable[a] :* Si amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines ; *Modification de la dose :* Reprendre le traitement par TAGRISSO à la même dose (80 mg) ou à une dose inférieure (40 mg) ; *Effet indésirable[a] :* Si absence d'amélioration de l'effet indésirable de grade 3 ou plus pour atteindre un grade 0-2 après l'interruption du traitement par TAGRISSO dans un délai de 3 semaines ; *Modification de la dose :* Arrêt définitif du traitement par TAGRISSO. [a] Remarque : L'intensité des événements indésirables cliniques est évaluée selon la classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des Effets Indésirables (NCI CTCAE) version 4.0. ECG : Electrocardiogramme ; QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque *Populations particulières* Aucune adaptation posologique n'est requise en fonction de l'âge, du poids, du sexe, de l'origine ethnique et du statut tabagique du patient (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique* En se fondant sur des études cliniques, aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A) ou une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B). De la même façon, en se fondant sur les analyses pharmacocinétiques de population, aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ limite normale supérieure (LSN) et aspartate aminotransférase (ASAT) > LSN ou bilirubine totale > 1,0 à 1,5 x LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT) ou une insuffisance hépatique modérée (bilirubine totale entre 1,5 et 3 fois la LSN et quelle que soit la valeur d'ASAT). La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Jusqu'à ce que des données complémentaires soient disponibles, l'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance rénale* D'après des études cliniques et une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. La sécurité et l'efficacité de ce médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale [clairance de la créatinine (CLcr) inférieure à 15 ml/min, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault], ou sous dialyse. Il convient de faire preuve de prudence lors du traitement de patients présentant une insuffisance rénale sévère et terminale (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de TAGRISSO chez les enfants ou les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Ce médicament est administré par voie orale. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau et ne doit être ni écrasé, ni divisé, ni mâché. Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, le comprimé peut dans un premier temps être dispersé dans 50 ml d'eau non gazeuse. Le comprimé doit être mis, sans être écrasé, dans l'eau, remué jusqu'à dispersion et la dispersion obtenue immédiatement bue. Un demi-verre d'eau additionnel doit être ajouté afin de s'assurer qu'aucun résidu ne reste et être ensuite immédiatement bu. Aucun autre liquide ne doit être ajouté. Si une administration par sonde nasogastrique est nécessaire, le même processus que décrit précédemment doit être suivi, mais en utilisant des volumes de 15 ml pour la dispersion initiale et de 15 ml pour le rinçage des résidus. Les 30 ml de liquide obtenus doivent être administrés conformément aux instructions du fabricant de la sonde nasogastrique avec des rinçages appropriés à l'eau. La dispersion et les résidus doivent être administrés au plus tard 30 minutes après avoir mis le comprimé dans l'eau. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Le millepertuis ne doit pas être utilisé en association avec TAGRISSO (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance *Études chez les patients présentant un CBNPC positif pour une mutation EGFR.* Les données décrites ci-dessous reflètent l'exposition à TAGRISSO de 1142 patients avec un cancer bronchique non à petites cellules positif pour une mutation EGFR. Ces patients ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans deux études randomisées de Phase 3 (FLAURA, première ligne et AURA3, deuxième ligne uniquement), deux études mono-bras (AURAex et AURA2, deuxième ligne ou plus), et une étude de Phase 1 (AURA1, première ligne ou plus) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). La majorité des effets indésirables avaient une sévérité de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les diarrhées (49 %) et les rashs (47 %). L'incidence des effets indésirables de grade 3 et grade 4 survenus dans les deux études était respectivement de 9,7 % et 0,9 %. Chez les patients traités par TAGRISSO à raison de 80 mg une fois par jour, la posologie a été réduite à cause d'effets indésirables chez 2,1 % des patients. Le traitement a été arrêté en raison d'effets indésirables chez 4,3 % des patients. Les patients avec des antécédents médicaux de PID, PID médicamenteuse, pneumopathie radique ayant requis un traitement par des stéroïdes, ou les patients avec une PID cliniquement active ont été exclus des études cliniques. Les patients avec des anomalies cliniquement significatives du rythme et de la conduction cardiaque, tels que mesurés par un électrocardiogramme (ECG) au repos (p. ex. intervalle QTc supérieur à 470 ms) ont été exclus de ces études. La FEVG des patients a été évaluée à l'inclusion puis toutes les 12 semaines. Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables ont été répartis par catégorie de fréquence dans le Tableau 2 en se basant, lorsque c'est possible, sur l'incidence des événements indésirables comparables survenus chez les 1142 patients atteints d'un CBNPC et positifs à une mutation EGFR qui ont reçu TAGRISSO à la dose quotidienne de 80 mg dans les études FLAURA, AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1. Les effets indésirables sont présentés selon la classification par classe de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence, les effets indésirables les plus fréquents figurant en premier. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. De plus, la catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable est basée sur la convention CIOMS III et est définie de la manière suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 2. Effets indésirables rapportés dans les études FLAURA et AURA[a] [**SOC MedDRA : Terme MedDRA : Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE**] : **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Terme MedDRA : Pneumopathie interstitielle diffuse[c] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Fréquent (3,9 %)[c] ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 1,5 %. **Affections gastro-intestinales :** Terme MedDRA : Diarrhée ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (49 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 1,2 % ; Terme MedDRA : Stomatite ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (20 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,2 %. **Affections oculaires :** Terme MedDRA : Kératite[e] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,7 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,1 %. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Terme MedDRA : Rash[f] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (47 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,9 % ; Terme MedDRA : Sécheresse de la peau[g] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (33 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,1 % ; Terme MedDRA : Périonyxis[h] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (31 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,3 % ; Terme MedDRA : Prurit[i] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (17 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0,1 % ; Terme MedDRA : Syndrôme de Stevens-Johnson[j] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Rare (0,02 %). **Investigations :** Terme MedDRA : Allongement de l'intervalle QTc[k] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,9 %). **Conclusions basées sur les résultats des tests présentés comme des changements de grade CTCAE) :** Terme MedDRA : Diminution du nombre de plaquettes[l] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (54 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 1,6 % ; Terme MedDRA : Diminution du nombre de leucocytes[l] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (68 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 1,5 % ; Terme MedDRA : Diminution du nombre de lymphocytes[l] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (67 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 7,2 % ; Terme MedDRA : Diminution du nombre de neutrophiles[l] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Très fréquent (35 %)Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 4,1 %. [a] Il s'agit de données cumulatives des études FLAURA et AURA (AURA3, AURAex, AURA2 et AURA1) ; seuls les événements survenus chez des patients ayant reçu au moins une dose de TAGRISSO dans le cadre du traitement qui leur a été attribué sont résumés. [b] Classification du National Cancer Institute, critères communs de terminologie des EI (NCI CTCAE/CTC), version 4.0. [c] Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie inflammatoire. [d] 5 événements de grade 5 (fatals) selon la classification CTCAE ont été rapportés. [e] Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : kératite, kératite ponctuée, érosion de la cornée, anomalie de l'épithélium cornéen. [f] Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants pour les EI de type rash : rash, rash généralisé, rash érythémateux, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash papuleux, rash pustuleux, rash prurigineux, rash vésiculeux, rash folliculaire, érythème, folliculite, acné, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption médicamenteuse, érosion cutanée. [g] Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : sécheresse cutanée, fissures cutanées, xérose, eczéma, xérodermie. [h] Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : anomalies du lit ungueal, inflammation du lit ungueal, infection du lit ungueal, coloration anormale des ongles, pigmentation des ongles, anomalies au niveau des ongles, toxicité ungueale, dystrophie ungueale, infection ungueale, striures ungueales, onychalgie, onychoclasie, onycholyse, onychomadèse, onychomalacie, périonyxis. [i] Inclut les cas rapportés sous les termes groupés suivants : prurit, prurit généralisé, prurit des paupières. [j] Un événement a été rapporté dans une étude post-commercialisation et la fréquence a été déduite des études FLAURA, AURA et de l'étude post-commercialisation (N=4720) [k] Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcF >500 ms. [l] Représente l'incidence des résultats de laboratoire, et non pas des événements indésirables rapportés. Les résultats de sécurité dans les études mono-bras de Phase 2 AURAex et AURA2 étaient en général cohérents avec ceux observés dans le bras TAGRISSO d'AURA3. Aucune toxicité non attendue ou supplémentaire n'a été observée et les événements indésirables correspondaient en termes de nature, de sévérité et de fréquence. Description d'effets indésirables sélectionnés *Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)* Dans les études FLAURA et AURA, l'incidence des pneumopathies interstitielles diffuses était de 10,4 % chez les patients d'origine ethnique japonaise, de 1,8 % chez les patients asiatiques d'origine ethnique non japonaise et de 2,8 % chez les patients non asiatiques. Le délai médian de survenue de la pneumopathie interstitielle diffuse ou des effets indésirables à type de pneumopathie interstitielle diffuse était de 85 jours (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Allongement de l'intervalle QTc* Sur les 1142 patients des études FLAURA et AURA traités par TAGRISSO 80 mg, 0,9 % des patients (n = 10) ont présenté un QTc supérieur à 500 ms, et 3,6 % des patients (n = 41) ont présenté une augmentation de plus de 60 ms par rapport au QTc de référence. Une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique portant sur TAGRISSO a prédit une augmentation concentration-dépendante de l'allongement de l'intervalle QTc. Aucun trouble du rythme en relation avec l'intervalle QTc n'a été rapporté dans les études FLAURA et AURA (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). *Effets gastro-intestinaux* Dans les études FLAURA et AURA, une diarrhée a été rapportée chez 49 % des patients parmi lesquels 39 % étaient des événements de grade 1, 8,0 % de grade 2 et 1,2 % de grade 3 ; aucun événement de grade 4 ou 5 n'a été rapporté. Une diminution de dose a été requise chez 0,2 % des patients et une interruption du traitement chez 1,4 %. Un événement (0,1 %) a conduit à un arrêt. Dans FLAURA et AURA3, le délai médian de survenue était de 19 jours et 22 jours, respectivement, et la durée médiane des événements de grade 2 était de 19 jours et 6 jours, respectivement. *Événements hématologiques* Chez les patients traités par TAGRISSO, les nombres médians de leucocytes, de lymphocytes, de neutrophiles et de plaquettes ont diminué en début de traitement, ils se sont stabilisés avec le temps puis sont restés au-dessus de la limite inférieure de la normale. Des événements indésirables de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été rapportés ; la plupart de ces événements étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement. *Personnes âgées* Dans FLAURA et AURA3 (N = 1142), 43 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, et 13 % étaient âgés de 75 ans et plus. Comparé aux sujets plus jeunes (< 65 ans), les personnes âgées de ≥ 65 ans ont rapporté davantage d'effets indésirables ayant conduit à des modifications de dose du médicament à l'étude (interruption du traitement ou diminution de dose) (13,4 % *versus* 7,6 %). Les types d'événements indésirables rapportés étaient similaires quel que soit l'âge. Les patients plus âgés ont rapporté plus d'effets indésirables de grade 3 ou plus par rapport aux patients plus jeunes (13,4 % *versus* 9,3 %). Dans l'ensemble, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces sujets et les sujets plus jeunes. Un profil de sécurité et des données d'efficacité comparables ont été observés dans les études de Phase 2 AURA. *Poids faible* Les patients avec un faible poids (< 50 kg) recevant TAGRISSO 80 mg ont rapporté une fréquence plus élevée d'effets indésirables de grade ≥ 3 (52 % versus 35 %) et d'allongement du QTc (14 % versus 4 %) que les patients avec un poids plus important (≥ 50 kg). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDŒUVRE LES NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33 - E-mail : crpv@chru-nancy.fr; ou : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg. Tél : (+352) 2478 5592 - Fax : (+352) 2479 5615 - E-mail : pharmacoviligance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/16/1086/001 EU/1/16/1086/002 EU/1/16/1086/003 EU/1/16/1086/004 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2019 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

*Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC (FLAURA): Final overall survival analysis [oral presentation]. Presented at: European Society of Medical Oncology; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA5.

NS ID XL-1004-Revision date 10/2019-LB

TAGRISSO®
osimertinib

Onco hemato
REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

Comité de rédaction

Président

Vermorken Jan (Oncologie médicale, UZ Antwerpen)

Vice-Présidents

Andry Guy (Chirurgie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
Coucke Philippe (Radiothérapie, CHU de Liège)

Membres

Benoit Dominique (Soins intensifs, UZ Gent)
Berlière Martine (Gynécologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
Berneman Zwi (Hématologie, UZ Antwerpen)
Bosly André (Hématologie, Clin. Univ. Montgodinne, Yvoir)
Bosquée Léon (Pneumologie, CHU de Liège)
Canon Jean-Luc (Oncologie, Centre hospitalier Notre-Dame-Reine Fabiola, Charleroi)
Damas Pierre (Soins intensifs, CHU de Liège)
de Jonge Eric (Gynécologie-Obstétrique, Ziekenhuis Oost-Limburg)
De Neve Wilfried (Radiothérapie, UZ Gent)
De Wever Ivo (Chirurgie, UZ Leuven)
Decaestecker Karel (Urologie, UZ Gent)
Dequanter Didier (Chirurgie, CHU St-Pierre, Bruxelles)
Deprijck Bernard (Hématologie, CHU de Liège)
Desmedt Marianne (Soins continus, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
Detroz Bernard (Chirurgie, CHU de Liège)
Devulder Jacques (Soins continus, UZ Gent)
D'Hondt Lionel (Oncologie médicale, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)
D'Hondt Véronique (Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
Dicato Mario (Oncologie médicale, CH Luxembourg)
Distelmans Willem (Soins continus, UZ Brussel)
Ferrant Augustin (Hématologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
Galdermans Danny (Pneumologie, ZN Antwerpen)
Germonpré Paul (Pneumologie, UZ Antwerpen)
Hendlisz Alain (Gastro-enterologie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
Hermans Cédric (Hématologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
Hoekx Lucien (Urologie, UZ Antwerpen)
Humblet Yves (Oncologie médicale, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
Jerusalem Guy (Oncologie médicale, CHU de Liège)
Jorens Philippe (Soins Intensifs, UZ Antwerpen)
Kentos Alain (Hématologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)
Kerger Joseph (Oncologie médicale, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)
Keuppens Franciscus (Urologie, UZ Brussel)
Kridelka Frédéric (Gynécologie, CHU de Liège)
Laterre Pierre-François (Soins Intensifs, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
Laurent Stéphanie (Gastro-entérologie, UZ Gent)
Lossignol Dominique (Soins continus, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
Mathys Raymond (Oncologie médicale, ZN Antwerpen)
Ninane Vincent (Pneumologie, CHU St Pierre, Bruxelles)
Offner Fritz (Hématologie, UZ Gent)
Peeters Marc (Oncologie médicale, UZ Antwerpen)
Polus Marc (Gastro-entérologie, CHU de Liège)
Razavi Darius (Psychiatrie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
Reynaert Christine (Psychiatrie, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)
Rottey Sylvie (Oncologie médicale, UZ Gent)
Schallier Denis (Oncologie médicale, UZ Brussel)
Schrijvers Dirk (Oncologie médicale, ZN Antwerpen)
Tombal Bertrand (Urologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
Van Cutsem Eric (Gastro-entérologie, UZ Leuven)
Van den Broecke Rudy (Gynécologie, UZ Gent)
Van den Weyngaert Danielle (Radiothérapie, UZ Antwerpen)
Van Droogenbroeck Jan (Hématologie, AZ St-Jan, Brugge)
Van Gestel Dirk (Radiothérapie, ZN Antwerpen)
Van Gossum André (Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)
Van Houtte Paul (Radiothérapie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
Van Laethem Jean-Luc (Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)
Van Poppel Hendrik (Urologie, UZ Leuven)
Vandenberghe Joris (Psychiatrie, UZ Leuven)
Verhaeghe Raymond (Maladies cardiovasculaires, UZ Leuven)
Verhoef Gregor (IG Hématologie, UZ Leuven)
Waltregny David (Urologie, CHU de Liège)
Wauters Isabelle (Pneumologie, UZ Leuven)

L'éditeur ne pourra pas être tenu pour responsable du contenu des articles signés, qui engagent la responsabilité de leurs auteurs. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande une vérification extérieure des attitudes diagnostiques ou thérapeutiques recommandées.

AVANT-PROPOS
La nécessité d'un plan national de santé pour les patients oncologiques afin d'éviter une deuxième vague de victimes collatérales du virus COVID-19
Vincent Donckier, Ahmad Awada (Institut Jules Bordet) 3

ONCOLOGIE UROLOGIQUE
Réunion de consensus de l'EAU/ESMO à propos de sujets controversés dans le domaine du cancer avancé de la vessie et des variantes histologiques du cancer vésical
Tim Muilwijk, Maarten Albersen, Hendrik Van Poppel (UZ Leuven) 6

AUX CONFINS DE L'ONCOLOGIE
La télémédecine est-elle un effet de mode ou va-t-elle s'installer durablement?
Philippe A. Coucke (CHU de Liège) 12

Articles récents en oncologie
Philippe Mauclet 20

CANCER DU SEIN
Inhibiteurs CDK4/6 en cas de cancer du sein HR+/HER2- de stade avancé: faut-il faire un choix? Et comment?
Dominique-Jean Bouilliez 26

HÉMATOLOGIE
Inhibition sélective de NOTCH1 dans la leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs T
Inge Govaerts, Jan Cools (KU Leuven) 33

Articles récents en hématologie
Jean-Claude Lemaire 39

ONCOLOGIE UROLOGIQUE
ASCO GU 2020: le meilleur du rein
Dominique-Jean Bouilliez 46

Peer-reviewed in the original language

Principales conclusions pour les urologues et les oncologues dans la pratique quotidienne

Tim Muilwijk[1,2], Maarten Albersen[1], Hendrik Van Poppel[1]

1. Service d'urologie, UZ Leuven
2. Département des systèmes organiques, KU Leuven

Plusieurs sujets controversés concernant le cancer avancé de la vessie et les variantes histologiques du cancer vésical ont récemment été abordés dans le cadre d'un processus Delphi, puis d'une réunion de consensus rassemblant des urologues, des oncologues et des radiothérapeutes. Ce consensus peut servir de fil conducteur aux médecins dans leur pratique quotidienne, là où les directives actuelles de l'EAU et de l'ESMO ne sont pas toujours pleinement satisfaisantes. Un consensus s'est dégagé sur la plupart des thèses évoquées. Dans cet article, nous présentons de manière structurée les résultats les plus pertinents de cette étude. Ces déclarations de consensus pourraient déboucher sur de nouveaux travaux de recherche et permettent de standardiser davantage le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints d'un carcinome urothélial ainsi que d'optimiser les directives cliniques.

Introduction

Chaque jour, les oncologues, les radiothérapeutes et les urologues s'appuient sur des directives scientifiquement validées pour traiter leurs patients (1, 2, 5). Cependant, il n'est pas toujours possible de prendre des décisions en se fondant sur des éléments probants, en raison des limites de la littérature scientifique médicale actuelle. Par exemple, il existe toujours des sujets pour lesquels la littérature est contradictoire ou de qualité médiocre. Dans le domaine du cancer de la vessie, les sujets controversés incluent notamment les variantes histologiques et leur réponse spécifique à la chimiothérapie, le nombre exact de sous-types moléculaires du cancer de la vessie et la pertinence de ces sous-types en termes de traitement. Pour discuter de ces questions controversées de manière structurée, le *Guidelines Office* de l'EAU (*European Association of Urology*) et de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*) a décidé d'organiser une réunion de consensus par le biais d'un processus Delphi.

Méthode

En 2018, il a été décidé que l'EAU et l'ESMO formuleraient un certain nombre de thèses sur plusieurs sujets controversés dans le domaine du traitement du cancer de la vessie. Treize experts réunis au sein d'un comité directeur sous la houlette de J.A. Witjes (EAU) et A. Horwich (ESMO) ont élaboré ces thèses sur la base de leurs connaissances en la matière, en se concentrant plus particulièrement sur la prise en charge du cancer avancé de la vessie et des variantes histologiques du cancer vésical. À cet égard, les experts se sont essentiellement penchés sur des sujets controversés pour lesquels la littérature est soit contradictoire, soit de qualité médiocre. Ces thèses ont été classées dans les 6 catégories suivantes:

1. variantes histologiques du cancer de la vessie;
2. marqueurs pronostiques moléculaires dans le cancer de la vessie avec envahissement musculaire;
3. préservation de la vessie;
4. maladie oligométastatique;
5. immunothérapie;
6. stratégies de suivi.

Afin de parvenir à un consensus sur les différentes thèses, un processus Delphi a été utilisé. Ce type de méthode consiste à réaliser un premier tour de vote parmi les experts, puis à soumettre leurs réponses anonymisées aux affirmations à un deuxième tour de vote pour essayer d'arriver à un consensus. De cette manière, les experts sont encouragés à revoir leurs réponses sur la base de celles de leurs homologues. L'idée est que, ce faisant, les avis convergeront vers la bonne réponse. Les experts ont été invités à participer à l'étude Delphi et pouvaient évaluer toutes les thèses sur une échelle de 1 (pas du tout d'accord) à 9 (tout à fait d'accord), ou indiquer «impossible de répondre» s'ils ne se sentaient pas compétents pour se prononcer sur l'affirmation en question. Les

ONI1098F

Tableau 1: Participants à l'étude Delphi classés par spécialité.		
Spécialité	**Premier tour (n)**	**Deuxième tour (n)**
Urologie	52	45
Oncologie		
- Oncologie médicale	18	18
- Radiothérapie	18	14
Autre		
- Médecine nucléaire	3	3
- Pathologie	8	5
- Radiologie	9	7
- Soins infirmiers spécialisés	3	3
- Oncologie clinique	2	2
Total	**113**	**97**

résultats étaient représentés de la manière suivante: 1-3 (pas d'accord), 4-6 (neutre) et 7-9 (d'accord). Un consensus sur une affirmation était obtenu si l'un des deux critères suivants était rempli:

- score 7-9 (d'accord) pour ≥ 70% des participants et score 1-3 (pas d'accord) pour ≤ 15%;
- score 1-3 (pas d'accord) pour ≥ 70% des participants et score 7-9 (d'accord) pour ≤ 15%.

Après les deux tours, un consensus ne s'est dégagé que pour un nombre limité de thèses (28%). Une deuxième analyse complémentaire a été réalisée pour déterminer quelles spécialités disposaient des connaissances nécessaires pour évaluer une affirmation donnée. Pour certaines thèses, seules les réponses des oncologues ont ainsi été prises en compte, car le sujet ne relevait que de l'oncologie. De cette manière, les niveaux de consensus suivants ont pu être atteints:

- niveau 1: consensus a priori;
- niveau 2: pas de consensus a priori, mais consensus dans le groupe de la spécialité concernée;
- niveau 3: pas de consensus a priori ni de consensus dans le groupe de la spécialité concernée.

Sur la base de cette deuxième analyse, un certain nombre d'affirmations sur lesquelles un consensus s'était presque dégagé à l'issue des deux premiers tours ont été sélectionnées pour être soumises à un examen et à une discussion plus approfondis. Une réunion de consensus s'est ensuite tenue lors de la 10e édition de l'EMUC (*European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers*) organisée par l'ESMO, l'ESTRO (*European SocieTy for Radiotherapy and Oncology*) et l'EAU. Tous les participants à l'étude Delphi ont été invités à y prendre part. Les experts participant à cette réunion de consensus ont été affectés à un groupe de travail chargé de discuter des thèses relevant de l'une des 6 catégories susmentionnées. Ces groupes de travail ont ensuite reformulé certaines des thèses déjà employées pour les resoumettre à l'ensemble du panel d'experts (toutes catégories confondues) en vue d'un nouveau vote.

Dans cet article, nous évoquons les résultats de cette réunion de consensus, en nous penchant plus particulièrement sur les thèses les plus intéressantes pour lesquelles un consensus s'est dégagé lors de la première phase à l'occasion de l'étude Delphi ou au cours de la réunion de consensus, et qui sont pertinentes pour les urologues et les oncologues, et qui peuvent avoir un impact sur notre pratique quotidienne dans le domaine du cancer de la vessie.

Résultats

Pour l'étude Delphi, le comité directeur a formulé au total 115 thèses concernant le cancer avancé de la vessie et les variantes histologiques du cancer vésical. Quelque 221 professionnels de la santé ont été invités à participer au premier tour de vote, parmi lesquels 113 se sont inscrits et ont répondu à l'ensemble des questions du premier tour. Lors du deuxième tour, ils étaient 97 participants (**Tableau 1**). Au total, 45 experts ont participé à la réunion de consensus qui s'est ensuite tenue lors de l'EMUC. Les participants venaient de 23 pays différents, avec au total 6 Belges. Pour un aperçu de toutes les thèses, nous vous renvoyons aux articles originaux publiés dans *European Urology* et *Annals of Oncology* (6, 8). Les résultats sont présentés, par catégorie, pour les thèses et conclusions les plus pertinentes de l'étude Delphi, puis pour les nouvelles thèses formulées et soumises à un vote lors de la réunion de consensus organisée par la suite.

1. Variantes histologiques du cancer de la vessie

Les principales conclusions sont les suivantes:

- différenciation neuro-endocrine à petites cellules:
  a. le carcinome urothélial neuro-endocrine à petites cellules doit être traité au moyen d'une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'un traitement local de consolidation;

b. chez les patients atteints d'un carcinome urothélial neuro-endocrine à petites cellules, une radiothérapie préventive du cerveau pour éviter une récidive cérébrale n'est pas nécessaire;

- différenciation micropapillaire:
  a. le carcinome urothélial micropapillaire T1 de haut grade (diagnostiqué après une résection transurétrale [RTU] et/ou une nouvelle RTU de la vessie) doit être traité par cystectomie radicale directe et lymphadénectomie;
- différenciation épidermoïde:
  a. le carcinome vésical à différenciation purement épidermoïde avec envahissement musculaire doit être traité par cystectomie radicale primaire et lymphadénectomie;
- adénocarcinome:
  a. un adénocarcinome vésical pur avec envahissement musculaire doit être traité par cystectomie radicale primaire et lymphadénectomie;
  b. il est important de déterminer s'il s'agit ou non d'un adénocarcinome de l'ouraque pour planifier la suite du traitement. En cas d'adénocarcinome de l'ouraque, on peut opter pour une cystectomie partielle.

2. Marqueurs pronostiques moléculaires du cancer de la vessie avec envahissement musculaire

Les principales conclusions sont les suivantes:

- avant une chimiothérapie néoadjuvante, il n'est pas nécessaire de vérifier le sous-type d'ARN ou les gènes de réparation des dommages à l'ADN (DDR ou ERCC) chez le patient;
- avant une immunothérapie, il n'est pas nécessaire de vérifier la charge mutationnelle tumorale, l'instabilité microsatellitaire ou les gènes de réparation des dommages à l'ADN (DDR) chez le patient (consensus uniquement dans le groupe des oncologues, niveau 2);
- avant une cystectomie, il n'est pas nécessaire de déterminer le ratio neutrophiles/lymphocytes;
- chez les patients présentant une maladie métastatique, il n'est pas nécessaire de doser la lactate déshydrogénase (LDH) et/ou l'albumine;
- les critères de Bajorin (1ère intention) et de Bellmunt (2e intention) doivent être utilisés pour choisir le traitement (3, 4).

3. Préservation de la vessie

Les principales conclusions sont les suivantes:

- les contre-indications pour la préservation de la vessie sont les suivantes: présence d'un carcinome *in situ*, hydronéphrose et masse tumorale plus volumineuse (réduction tumorale sous-optimale);
- chez les patients atteints d'un cancer cT4 et cN+ ou en cas de maladie inopérable, une radiochimiothérapie peut être proposée comme traitement palliatif;
- la radiothérapie en monothérapie n'est pas l'option privilégiée; le traitement de prédilection consiste en une thérapie trimodale avec radiochimiothérapie après RTU maximale de la vessie;
- en cas de radiochimiothérapie, il faut systématiquement ajouter un radiosensibilisateur, à savoir cisplatine, 5-fluoro-uracile, mitomycine, carbogène/nicotinamide ou gemcitabine;
- une chimiothérapie adjuvante doit être envisagée en fonction du résultat d'une lymphadénectomie pelvienne (lorsqu'une telle intervention a été pratiquée);
- avant un traitement conservateur de la vessie ou une cystectomie, les patients doivent être examinés par un urologue, un oncologue et un prestataire de soins neutre, tel qu'un infirmier spécialisé;
- la radiothérapie doit être administrée par IMRT (*intensity-modulated radiation therapy*) ou IGRT (*image-guided radiation therapy*) pour réduire les effets secondaires, et l'escalade de dose (par IMRT ou curiethérapie) n'est pas recommandée.

4. Traitement curatif des patients présentant une maladie oligométastatique

Les principales conclusions sont les suivantes:

- chez les patients présentant > 2 lésions métastatiques, une guérison n'est plus possible;
- les métastases hépatiques et osseuses sont des sites de maladie oligométastatique défavorables;
- en cas de métastase métachrone, le temps écoulé jusqu'à la récidive est un indicateur pronostique important;
- chez une minorité des patients présentant une lésion métastatique, une guérison est possible après un traitement radical;
- lorsqu'un traitement radical est envisagé, le TEP-scan doit être utilisé pour la stadification de la maladie oligométastatique;
- le traitement radical de la maladie oligométastatique doit s'accompagner d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante.

5. Immunothérapie dans le cancer de la vessie

Les principales conclusions sont les suivantes:

- carcinome urothélial localement avancé/métastatique n'entrant pas en ligne de compte pour une chimiothérapie à base de platine, avec une expression élevée de PD-L1:
  a. un traitement par immunothérapie ou chimiothérapie (de préférence à base de carboplatine) est indiqué;

b. il n'y a actuellement aucune préférence pour un type précis d'immunothérapie dans ce contexte (atézolizumab et pembrolizumab);
c. il n'est pas recommandé de séquencer les différentes immunothérapies dans ce contexte;
d. les patients se trouvant dans cette situation doivent de préférence être recrutés pour des essais cliniques;

- carcinome urothélial localement avancé/métastatique avec progression après une chimiothérapie à base de platine:
  a. un traitement par immunothérapie doit être proposé aux patients présentant une progression de la maladie après < 1 an ou après une chimiothérapie peropératoire (cystectomie);
  b. dans ce contexte, le pembrolizumab est l'agent d'immunothérapie de prédilection;
  c. l'utilisation de combinaisons d'agents d'immunothérapie ou de combinaisons de tels agents avec d'autres traitements anticancéreux n'est actuellement pas recommandée, tant que les résultats des études randomisées ne sont pas connus;
- une pseudo-progression comme celle rapportée dans le cadre du mélanome n'a pas été décrite chez les patients atteints d'un carcinome urothélial localement avancé/métastatique (7). La poursuite du traitement après une progression radiologique n'est indiquée que si aucune autre option thérapeutique n'est disponible, par exemple dans le cas d'une maladie réfractaire au platine;
- contrairement à la situation en première intention, PD-L1 n'est pas utilisable comme biomarqueur pour sélectionner les patients candidats à une immunothérapie en cas de carcinome urothélial métastatique réfractaire au platine.

6. Stratégies de suivi et survie

Les principales conclusions sont les suivantes:

- après une cystectomie (à visée curative):
  a. un suivi clinique régulier est nécessaire et doit être poursuivi chaque année après 5 ans;
  b. une tomodensitométrie (TDM) thoracique/abdominale (modalité d'imagerie privilégiée) doit être réalisée régulièrement, mais n'est plus nécessaire chez la majorité des patients après 5 ans de suivi;
  c. une surveillance de l'urètre par cytologie et urétéroscopie est nécessaire en cas de multifocalité, de carcinome *in situ* et de tumeur dans l'urètre prostatique;
  d. en cas de néovessie, il convient d'assurer un suivi régulier de l'équilibre acido-basique dans le sang en contrôlant le pH et de procéder à une substitution appropriée en bicarbonate de soude;
- après un traitement trimodal (à visée curative):
  a. un suivi clinique régulier, initialement tous les 3-4 mois, puis, après 3 ans, tous les 6 mois, est nécessaire. Une cystoscopie et une cytologie doivent être effectuées tous les 6 mois.
  b. une TDM thoracique/abdominale (modalité d'imagerie privilégiée) doit être réalisée régulièrement, mais n'est plus nécessaire chez la majorité des patients après 5 ans de suivi;
- la détection de LDH et de l'antigène carcino-embryonnaire n'est pas essentielle dans le suivi des patients atteints d'un cancer urothélial pour déceler une récidive.

Conclusions

Cette étude Delphi internationale multidisciplinaire et cette réunion de consensus sont uniques en leur genre et ont permis de réunir des urologues, des oncologues et des radiothérapeutes pour discuter de sujets controversés. Au total, un consensus s'est dégagé pour 71 thèses. De manière générale, on peut dire que des variantes histologiques sont de plus en plus souvent diagnostiquées, même si les éléments probants relatifs à leur traitement sont encore limités. Les thèses faisant l'objet d'un consensus peuvent être utiles dans le traitement des variantes histologiques du cancer de la vessie. Pour l'instant, les marqueurs pronostiques ne sont pas encore prêts à être utilisés dans la pratique quotidienne. Il existe également un consensus croissant concernant le traitement trimodal, dans lequel divers radiosensibilisateurs et différentes techniques de radiothérapie peuvent être utilisés. En présence d'une maladie oligométastatique, une guérison serait possible dans certains cas en fonction du nombre de métastases, de leur localisation et du temps écoulé entre le diagnostic de la tumeur primitive et celui des métastases. L'immunothérapie s'est fait une place dans le traitement du carcinome urothélial. Rien ne prouve l'existence d'une pseudo-progression dans le traitement du carcinome urothélial par immunothérapie. En cas de progression après une immunothérapie, il est conseillé d'utiliser un agent de chimiothérapie plutôt qu'une immunothérapie de deuxième intention. Après une cystectomie, il convient d'assurer un suivi oncologique pendant 5 ans, avec une surveillance particulièrement intensive au cours des 2 premières années, car la plupart des récidives surviennent durant cette période. En cas de préservation de la vessie, le suivi doit inclure cystoscopie, cytologie et TDM thoracique/abdominale.

Ces déclarations de consensus pourraient déboucher sur de futurs travaux de recherche et permettent de standardiser davantage le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints d'un carcinome urothélial, ainsi que d'optimiser les directives cliniques.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 29/01/2020 – Accepté: 10/03/2020

INFORMATIONS ESSENTIELLES ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 ≥ 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Posologie La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois. Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 1 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 1. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement**

Effets indésirables	Intensité[a]	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-≤8 x LSN ou une bilirubine totale > 3- ≤ 5 x LSN		
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN	Interrompre définitivement	
	ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause		
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Hyperthyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Traitement symptomatique, voir rubrique 'Effets indésirables'
Hypothyroïdie immuno-médiée	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué
Insuffisance surrénalienne immuno-médiée ou hypophysite/ hypopituitarisme	Grade 2-4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué
Diabète sucré de type 1 immuno-médié	Grade 2-4	Pas de changements	Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué
Néphrite immuno-médiée	Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une créatininémie > 3 x la valeur initiale ou > 3-6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie > 6 x LSN	Interrompre définitivement	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3		
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement[b]	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive	Interrompre définitivement	
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement[c]	
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion	Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
Infection	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable	
Autres effets indésirables immuno-médiés	Grade 3	Suspendre le traitement	Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement[d]	

[a] Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. [b] En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. [c] Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. [d] Pour la myasthénie grave, s'il y a des signes de faiblesse musculaire ou d'insuffisance respiratoire, IMFINZI doit être définitivement interrompu. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévères ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basé sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). *Populations particulières Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. *Sujet âgé* Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Insuffisance hépatique* Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Mode d'administration IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse pendant une durée de 60 minutes (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance La tolérance d'IMFINZI (10 mg/kg) a été évaluée dans l'étude PACIFIC (n = 475) chez des patients atteints d'un CBNPC localement avancé non opérable, qui avaient auparavant terminé un traitement d'au moins 2 cycles de chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours avant l'initiation de l'étude. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : toux (40,2 % vs. 30,3 % pour le placebo), infection des voies respiratoires supérieures (26.1 % vs. 11.5 % pour le placebo) et éruption cutanée (21,7 % vs 12,0 % pour le placebo). L'effet indésirable le plus fréquent de grade 3-4 était une pneumonie (6,5 % vs 5,6 % pour le placebo). L'incidence globale des effets indésirables de grade 3 ou 4 était de 12,8 % dans le bras IMFINZI vs 9,8 % pour le placebo. Liste tabulée des effets indésirables Le tableau 2 liste l'incidence des effets indésirables chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé non opérable de l'étude PACIFIC, d'après la fréquence du type d'effet indésirable indépendamment de la relation de causalité évaluée par l'investigateur. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Table 2. Effets indésirables chez les patients avec un CBNPC localement avancé non opérable traités avec IMFINZI à 10 mg/kg**

	Tous grades (%)		Grade 3-4 (%)
Infections et infestations			
Infections des voies aériennes supérieures[a]	Très fréquent	26,1	0,4
Pneumonie[b,c]	Très fréquent	17,1	6,5
Infections dentaires et des tissus mous buccaux[d]	Fréquent	3,6	0
Candidose buccale	Fréquent	3,2	0
Grippe	Fréquent	2,5	0
Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie[e]	Très fréquent	11,6	0,2
Hyperthyroïdie[f]	Fréquent	8,2	0
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,2	0
Diabète sucré de type 1	Peu fréquent	0,2	0,2
Hypopituitarisme/hypophysite	Rare[g]	<0,1	<0,1
Diabète insipide	Rare[g]	<0,1	<0,1
Affections du système nerveux			
Myasthénie grave	Rare[h]	<0,1	<0,1
Affections cardiaques			
Myocardite	Rare[g]	<0,1	<0,1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux / toux productive[i]	Très fréquent	40,2	0,6
Pneumopathie inflammatoire[b]	Très fréquent	12,6	1,7
Dysphonie	Fréquent	3,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	18,3	0,6
Douleur abdominale[j]	Très fréquent	10,1	0,4
Colite[k]	Fréquent	1,1	0,2
Affections hépatobiliaires			
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée[l]	Fréquent	6,1	1,9
Hépatite[c,m]	Peu fréquent	0,6	0
Affections de la peau et du tissus sous-cutané			
Eruption cutanée[n]	Très fréquent	21,7	0,6
Prurit[o]	Très fréquent	12,4	0
Dermatite	Fréquent	1,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	2,3	0
Pemphigoïde[p]	Peu fréquent	0,2	0
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	Fréquent	8,0	0,2
Myosite	Peu fréquent	0,4	0
Polymyosite[c]	Rare[g]	<0,1	<0,1
Affections du rein et des voies urinaires			
Créatitinémie augmentée	Fréquent	4,6	0,2
Dysurie	Fréquent	2,3	0
Néphrite[q]	Peu fréquent	0,4	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Fièvre	Très fréquent	14,7	0,2
Œdème périphérique	Fréquent	7,8	0
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures			
Réaction liée à la perfusion[r]	Fréquent	1,9	0

[a] inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies aériennes supérieures. [b] inclut infection pulmonaire, pneumonie à pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à klebsiella, pneumonie nécrosante, pneumonie à pneumocoques and pneumonie steptococcique. [c] des pneumopathies inflammatoires fatales et des pneumonies fatales ont été rapportées à des taux similaires entre les groupes IMFINZI et placebo dans l'étude PACIFIC ; des hépatites fatales et des polymyosites fatales ont été rapportées dans d'autres essais cliniques [d] inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. [e] inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immunes. [f] inclut hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune, thyroïdite, thyroïdite subaiguë et maladie de Basedow. [g] fréquence basée sur des événements non-observés dans l'étude PACIFIC mais observés dans d'autres essais cliniques (n = 1889) [h] la fréquence est basée sur des événements non observés dans l'étude PACIFIC mais observés dans les essais cliniques d'AstraZeneca (n=4067). [i] inclut toux et toux productive. [j] inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. [k] inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. [l] inclut alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. [m] inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, et hépatotoxicité. [n] inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. [o] inclut prurit généralisé et prurit. [p] la fréquence est basée sur un événement de dermatite bulleuse observé dans l'étude PACIFIC. D'autres événements de pemphigoïde, de dermatite bulleuse et de pemphigus ont été observés dans les essais cliniques terminés et en cours, la fréquence rapportée est peu fréquente [q] inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. [r] inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. Description des effets indésirables sélectionnés IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 1889 patients dont l'étude PACIFIC et de deux études supplémentaires (une étude clinique multi-cohorte, en ouvert chez des patients atteints de tumeurs solides avancées, et une étude en ouvert chez des patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique). Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. *Pneumopathie immuno-médiée* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, (n = 1889 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 79 (4,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient, et de grade 5 chez 5 (0,3 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 53 jours (de 1 – à 341 jours). Quarante-cinq patients sur 79 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients ont également reçu de l'infliximab. IMFINZI a été interrompu chez 26 patients. La résolution est survenue chez 42 patients. Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,0 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatal) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le temps médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs 6 dans le groupe placebo. *Hépatite immuno-médiée* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 19 (1,0 %) patients, y compris de grade 3 chez 11 (0,6 %) patients, et de grade 5 (fatal) chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 70 jours (de 15 à 312 jours). Treize patients sur 19 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 4 patients. La résolution est survenue chez 13 patients. *Colite immuno-médiée* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 31 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 6 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 74 jours (de 1 à 365 jours). Seize patients sur 31 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab. IMFINZI a été interrompu chez 8 patients. La résolution est survenue chez 23 patients. *Endocrinopathies immuno-médiées Hypothyroïdie* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 137 (7,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 85 jours (de 9 à 378 jours). Parmi les 137 patients, 134 d'entre eux ont reçu un traitement hormonal substitutif. Deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie. *Hyperthyroïdie* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 34 (1,8 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le temps médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 195 jours). Vingt-six patients sur 34 ont reçu un traitement médical (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile ou bêtabloquant), 12 patients ont reçu de la thyroxine si passage de l'hyperthyroïdie à l'hypothyroïdie, 12 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 3 de ces 12 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. Huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. *Insuffisance surrénalienne* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 7 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 141 jours (de 70 à 265 jours). Les 7 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 2 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne. La résolution est survenue chez 1 patient. *Diabète sucré de type 1* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (0,1 %) patient (grade 3). Le traitement par IMFINZI a été interrompu en raison d'un diabète sucré de type 1. Le délai de survenue a été de 42 jours. Ce patient a reçu de l'insuline. *Hypophysite / hypopituitarisme* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un hypopituitarisme immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (grade 3). Ce patient a reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et n'a pas interrompu le traitement par IMFINZI. *Néphrite immuno-médiée* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 3 (0,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 1 (< 0,1 %) patient. Le temps médian de survenue a été de 95 jours (de 28 à 239 jours). Deux (0,1 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez les 3 patients. La résolution est survenue chez 2 patients. *Réaction cutanée immuno-médié* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une réaction cutanée ou une dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde) est survenu(e) chez 30 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 7 (0,4 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 74 jours (de 1 à 365 jours). Onze patients sur 30 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 2 patients. La résolution est survenue chez 18 patients. *Réactions liées à la perfusion* Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 35 (1,9 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,3 %) patients. *Anomalies des analyses de laboratoires* Chez les patients traités par le durvalumab dans l'étude PACIFIC, la proportion de patients qui ont présenté une anomalie des analyses de laboratoire aggravée par rapport à la valeur de départ était de : 38,5 % (tous grades), 2,3 % (grades 3 - 4) pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 36,0 % (tous grades), 2,8 % (grade 3 - 4) pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 16,3 % (tous grades) pour l'augmentation de la créatinine, 26,5 % (tous grades) pour l'élévation de la TSH > LSN et au-dessus de la valeur de départ, 31,9 % (tous grades) pour la diminution de la TSH < LIN et en-dessous de la valeur de départ. Immunogénicité Parmi les 1570 patients traités par IMFINZI à la dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines et dont la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable, 2,9 % (45/1570) d'entre eux ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (8/1570) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Sujet âgé Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC de 75 ans ou plus sont limitées. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet : www.afmps.be e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax: (+33) 3 83 65 61 33 E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2479 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 02-2020 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Prix hôpital

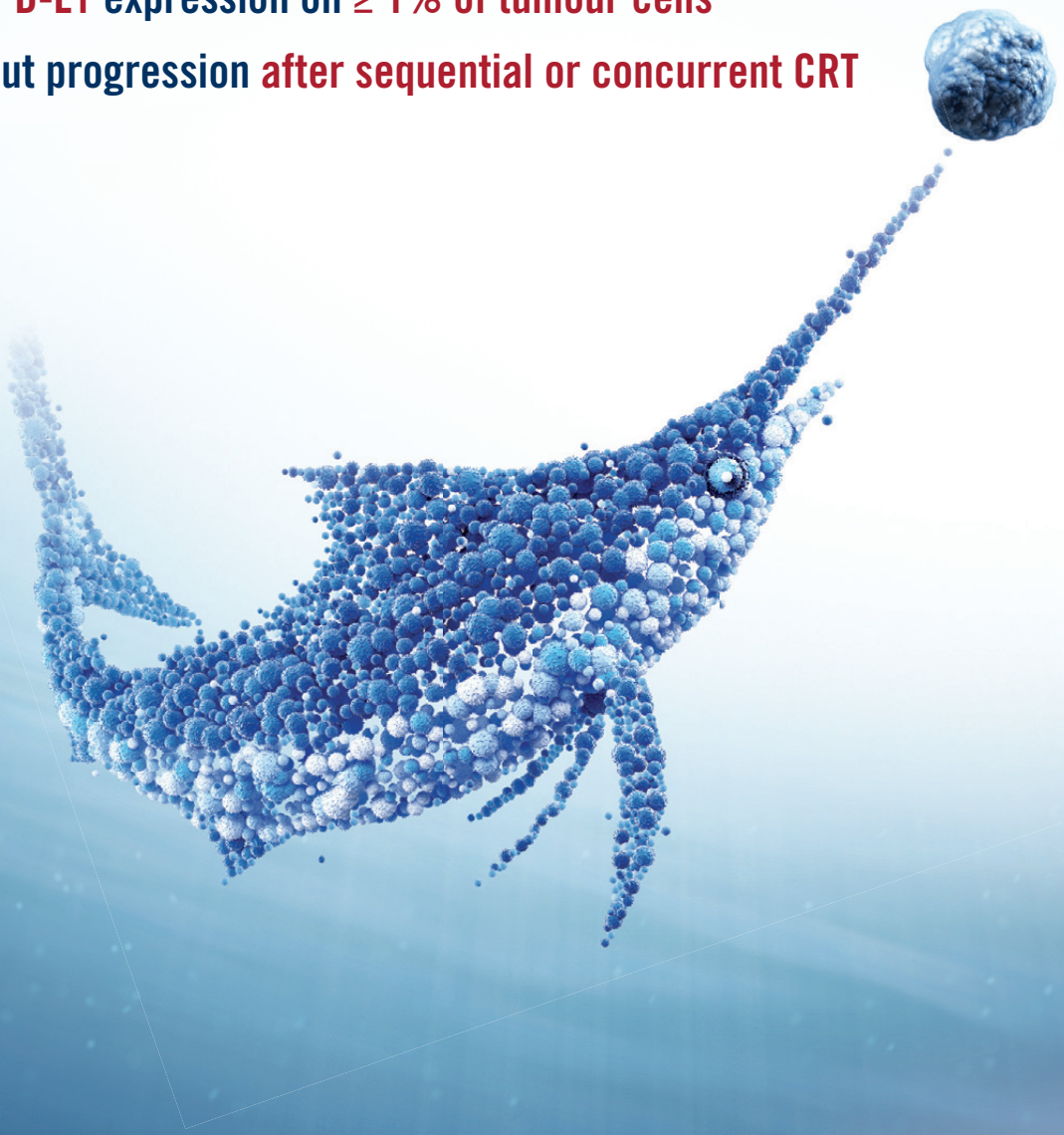
500 mg/10 ml	2.487,69 €
120 mg/2,4 ml	597,05 €

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

The ONLY REIMBURSED immunotherapy[1] for

- Stage III unresectable NSCLC
- with PD-L1 expression on ≥ 1% of tumour cells
- without progression after sequential or concurrent CRT



1. SmPC Imfinzi, latest version. RIZIV/INAMI/Liste Positive website, consulted on 04/02/2020.
CRT: chemoradiation. NSCLC: non-small cell lung cancer. PD-L1: Programmed Death Ligand 1.

NS ID XL-1139-Revision date 02/2020-LB Local code 194

AstraZeneca
What science can do

Peer-reviewed article

La télémédecine est-elle un effet de mode ou va-t-elle s'installer durablement?

Philippe A. Coucke

Service de radiothérapie universitaire, CHU de Liège

Le monde des soins fait face à une crise sans précédent, tant en moyens financiers qu'humains, clairement mise en évidence par le COVID-19. L'accessibilité et l'équité des soins ne sont plus assurées. Pour répondre à la demande sans cesse croissante de prise en charge de soins, il faudra faire appel à des solutions techniques innovantes. L'e-health propose diverses solutions, en particulier la possibilité de délocaliser les soins et de les globaliser. La téléconsultation, une dimension de l'e-health, connaît d'ailleurs un essor fulgurant mais se heurte à des défis majeurs. Il y a bien entendu les problèmes techniques à résoudre, mais aussi des défis en matière de réglementation et de formation des utilisateurs. Cette approche répond par contre aux demandes des «consommateurs» (les patients) car elle leur apporte une «valeur ajoutée», et les mondes politique et professionnel doivent donc embarquer rapidement en facilitant sa mise en place.

L'e-health

Même si les actes de «télémédecine» (il vaudrait mieux parler plus globalement d'e-health) ne sont pas encore repris dans la nomenclature belge, il ne s'agit plus que d'une question de temps. D'ailleurs, pendant cette crise du COVID-19, il a été décidé par l'INAMI de valoriser financièrement la consultation par téléphone. Steven Wartmann, président de l'Association des Centres de Soins Académiques aux USA, décrit la médecine de demain en 5 termes: *care anywhere, care by teams, care by large data sets, care by machines, globalisation.* Cela se traduit par plusieurs éléments:

- délocalisation du lieu des soins (en médecine de 1ère ligne et en médecine hospitalière);
- importance de la prise en charge par une équipe de soignants et non plus par un médecin esseulé (fin du colloque singulier);
- importance du «big data» (avec, pour les données, les caractéristiques essentielles suivantes: valeur, variabilité, volume, vélocité et véracité), qui nécessite de l'intelligence artificielle afin d'en extraire les informations utiles;
- avènement des robots dans les processus de soins (comme par exemple la robotisation d'une partie des soins infirmiers au Japon, pays confronté à une pénurie sans précédent en ressources humaines)
- et, *in fine*, le phénomène de la globalisation de l'offre ou les soins *offshore* (1).

La délocalisation et la globalisation font partie intégrante de l'e-health, qui regroupe, au sens large, différentes facettes: la téléconsultation, la télé-expertise, la télésurveillance, la téléassistance et la régulation à distance (déclenchement à distance d'une réponse adaptée à l'état du patient, comme par exemple l'intervention d'un neurologue à distance pour conseiller la prise en charge d'un patient souffrant d'un accident vasculaire cérébral).

Les moteurs qui changent le paradigme de soins

Quels sont les moteurs qui poussent le principe de téléconsultation (TC)? Même si, dans notre pays, les distances qui séparent le patient d'un professionnel de soins ne sont – et de loin – pas comparables à celles que l'on rencontre dans d'autres pays, nous observons quand même une désertification médicale dans certaines régions (par exemple la province de Luxembourg et certaines de nos campagnes). Par ailleurs, la plupart des observateurs font également état de l'impact que cette TC pourrait avoir sur l'économie de temps et de coûts pour les patients. On ne peut se comparer à un grand pays comme les États-Unis, mais un article publié dans *Value in Health* fait état qu'au UC Davis Health à Sacramento, la mise en place de la TC représente collectivement, pour la période qui va de juillet 1993 à décembre 2013 (regroupant 19.246 consultations), un gain de temps de 9 ans et un gain financier de 3 millions de dollars. Les auteurs vont jusqu'à évoquer l'intérêt en matière de réduction de polluants dans l'air

ONI091F

par la diminution des déplacements des patients, ce qui, dans le contexte de crise climatique que nous traversons actuellement, est un argument percutant aux yeux du grand public (2).

La plupart des observateurs font état de l'impact que la téléconsultation pourrait avoir sur l'économie de temps et de coûts pour les patients.

Toutefois, pour juger de l'efficacité d'une telle approche, il est de plus en plus nécessaire de parler un seul et même langage. C'est aussi la préoccupation du *National Quality Forum* qui – commandité par le *Department of Health and Human Services* – a travaillé sur un cadre pour définir des indicateurs en matière de TC (3). Il ne s'agit pas simplement d'évaluer l'impact économique de la TC, même si celui-ci semble majoritairement positif dans la plupart des études rapportées. Il faut aussi se pencher sur d'autres dimensions qui intéressent plus particulièrement l'individu: la valeur ajoutée, la satisfaction du patient, les possibilités de changement vers un modèle de soins prédictif et préventif, en lieu et place d'une approche curative, dont les limites et surtout l'absence de durabilité à terme sont bien connues. N'oublions pas non plus les professionnels de soins qui, eux aussi, peuvent bénéficier d'une telle technologie. Elle pourrait permettre de réduire le nombre de consultations réellement requises en présence physique et alléger considérablement la charge de travail.

Il est vrai que les besoins en matière de soins ne font qu'augmenter. La raison est simple: c'est l'inversement de la pyramide des âges, avec une population vieillissante et fragilisée, qui souffre de plus en plus de pathologies multiples, complexes et onéreuses en matière de prise en charge. L'accessibilité au professionnel de soins est donc difficile, d'autant plus que l'on a tendance à oublier qu'il y a aussi le vieillissement de la population des soignants. En fait, le problème est triple puisque les jeunes générations, caractérisées par l'immobilisme et le surpoids, vont nécessiter des soins pour des pathologies chroniques qui apparaissent beaucoup plus rapidement chez eux que chez leurs prédécesseurs. Le tout ne fait qu'augmenter la pression sur un système de soins qui, par manque de moyens financiers et humains, se trouve déjà au point de rupture (4). Et c'est sans évoquer l'énorme épidémie annoncée de maladies mentales (dépression, stress, troubles comportementaux), dont la prise en charge représentera un réel défi pour notre société.

McKinney souligne que cette télémédecine peut apporter une réponse aux attentes des consommateurs, attentes qui sont comparables à celles qu'ils ont par ailleurs vis-à-vis de tout autre secteur d'activité et de service: accessibilité instantanée, sans heurts ni frictions, et axée sur la valeur ajoutée pour le client (patient) (5). Le patient, aujourd'hui, est en droit d'attendre un accès facilité au soignant ou, mieux encore, à une équipe qui a une approche nettement plus holistique. Cet accès ne doit pas forcément se faire en temps réel, et la technologie par «chat» permet cette désynchronisation. Le triage rendu possible par chat permet, par ailleurs, soit de réduire les besoins en visites réelles, soit de déléguer à d'autres acteurs du monde des soins, mieux à même de répondre aux demandes et attentes du consommateur. De plus, les patients – et de plus en plus les jeunes générations – veulent accéder immédiatement aux soins et ce, à n'importe quel moment de la journée, partant du principe que la maladie ne dort jamais.

Les défis?

Quels sont les défis? Le tout premier – certainement en Belgique – concerne une réglementation en la matière. Il faut donc rapidement une reconnaissance de l'acte de TC dans la nomenclature. On se heurtera par la suite au manque d'un dossier médical unique, structuré et accessible. Hormis ces défis plus d'ordre «administratif» mais non négligeables et qui demandent impérativement que l'on s'y penche, il y a aussi la résistance au changement. Globalement, on constate toutefois que les mentalités changent, tant au niveau des soignants que des soignés, et le COVID-19 en est certainement responsable. À tout cela s'ajoute un autre défi et non des moindres: le manque de formation des professionnels en place et, pire encore, au niveau de la formation des jeunes générations (6).

Le *buy-in* des consommateurs, des fournisseurs et des payeurs

Les soignants, les grandes institutions de soins (comme la prestigieuse Cleveland Clinic) et les organisations professionnelles (comme par exemple l'*American Academy of Family Physicians* pour les généralistes AAFP et l'*American Heart Association* pour les spécialistes) se rendent bien compte que la télémédecine, plébiscitée par les consommateurs, changera fondamentalement la prise en charge médicale. Une enquête menée par la firme de consultance Deloitte mentionne que 66% des médecins

américains interviewés citent comme avantage une accessibilité facilitée aux soins, 52% une amélioration de la satisfaction des patients, et 45% un contact plus facilement maintenu entre soignant et soigné (7). À la question «comment pousser les soignants à adopter encore plus ce concept», la majorité (67%) des interrogés répondent qu'il faut très sérieusement se pencher sur la problématique de l'interopérabilité des différentes technologies et sur la formation. Mais le mouvement vers la télémédecine semble bien prendre définitivement forme outre-Atlantique, car une enquête menée par American Well signale une augmentation, entre 2015 et 2019, de 340% de l'intérêt porté par les professionnels à cette technologie (8). Cette demande a littéralement explosé aujourd'hui pendant la crise du COVID-19.

Le patient, aujourd'hui, est en droit d'attendre un accès facilité au soignant ou, mieux encore, à une équipe qui a une approche nettement plus holistique.

Ce mouvement qui prend forme aux États-Unis est aussi porté par des grandes enseignes de pharmacie. C'est le cas pour Walgreens, qui collabore avec le New York Presbyterian, tout comme CVS, qui travaille avec la Cleveland Clinic. D'autres secteurs d'activité offrent cette possibilité à leurs travailleurs, comme Walmart. Ce serait d'ailleurs le cas pour 80% des entreprises américaines de taille moyenne à grande. Les assureurs s'y mettent aussi, comme Humana, qui collabore avec *Doctor On Demand*, ou Amerigroup, qui met à disposition de ses membres Texas LiveHealth (une offre de télémédecine gratuite).

Les patients ne sont pas en reste. Une enquête menée par Accenture mentionne en 2017 que 21% des interrogés ont déjà fait appel à la solution virtuelle et que 78% s'y intéressent (9). Ce sont en particulier les jeunes générations Y et Z – sans réelle surprise – qui considèrent cette option comme «très importante pour choisir leur fournisseur de soins», même si un grand nombre de personnes interrogées mettent en exergue un environnement technique insuffisant, des problèmes de connexion et d'interopérabilité. Une étude menée récemment en Allemagne montre que la moitié des Allemands pensent que, de toute façon, l'avenir des soins est digital (10). La plupart des gens interrogés s'accordent à dire que cette technologie permet de trouver plus rapidement et plus aisément une aide adéquate, améliore l'efficience de la communication entre le soigné et le soignant, et facilite le diagnostic et le suivi du traitement (11).

Le marché explose, et la télémédecine est un secteur à forte croissance. On estime aujourd'hui qu'elle représentera plus de 130 milliards de dollars en 2025, la TC atteignant à elle seule quasiment 10 milliards de dollars. La croissance annuelle est estimée à 19,2% (12). Toujours aux Etats-Unis, le mouvement s'accélère grâce aux décisions politiques en la matière, en particulier grâce au soutien bipartisan du CHRONIC (*Creating High Quality Results and Outcomes necessary to Improve Chronic Care Act of 2017*), qui pousse en faveur de la télémédecine et du patient connecté à domicile. Cette démarche est d'ailleurs suivie par les assureurs, qui emboîtent allègrement le pas en couvrant les frais.

En France, l'acte de TC est aujourd'hui remboursé moyennant certaines conditions. La première est que le «téléconsultant» connaisse le patient. Ceci implique donc qu'il y ait eu préalablement une consultation physique au cours des 12 derniers mois précédant la TC. Par ailleurs, le parcours de soins doit être respecté: l'orientation initiale vers le médecin téléconsultant doit se faire par le médecin traitant. Cependant, pour ce dernier point, il y a des exceptions. Un accès au spécialiste en direct – sans passer par le médecin généraliste (MG) – est possible pour, par exemple, la gynécologie, l'ophtalmologie et la psychiatrie. Un passage obligé par la case MG n'est pas nécessaire en cas d'urgence ni pour des patients de moins de 16 ans. Un accès direct est aussi possible si le patient n'a pas de médecin généraliste ou si ce dernier n'est pas disponible. S'il s'avère que le patient n'a pas de MG, il devra de toute façon en choisir un dans un deuxième temps. On ne peut s'empêcher de penser, à la lecture de ces conditions, qu'il y a eu des batailles corporatistes importantes, même si le bien-fondé de cette réglementation est compréhensible. N'en reste pas moins que nos voisins français ont indéniablement l'avantage d'avoir mis une réglementation en route ainsi qu'un mécanisme de remboursement.

Quelques solutions existantes

Il existe déjà de multiples solutions de télémédecine de par le monde. On peut citer la société H4D en France, avec sa cabine de TC installée dans des officines de pharmacie situées dans les déserts médicaux (comme par exemple la Bourgogne). H4D élargit son terrain d'action dans d'autres pays comme les Émirats Arabes Unis, le Canada et le Portugal. L'un des poids lourds dans le domaine est bien entendu chinois; il s'agit de la solution «Ping»

mise à la disposition de millions d'utilisateurs. Ping a déjà installé 1.000 unités de TC à travers le pays et collabore avec 29 grandes entreprises chinoises. Aux États-Unis, l'un des leaders du marché est Teladoc qui, non content de sa position nationale, lorgne avec envie vers le marché international. En 2018, Teladoc acquiert la plateforme Advance Medical pour 352 millions de dollars et entre de cette façon en Espagne, en Chine, au Brésil, au Portugal, en Hongrie, au Chili et au Royaume-Uni. On voit aussi les GAFAMA (Google / Apple / Facebook / Amazon / Microsoft / Alibaba) faire irruption dans le domaine des soins de santé, avec en 2019 le lancement emblématique de «Haven», solution proposée par Amazon pour ses employés dans la zone de Seattle. Au total, la compagnie compte 650.000 employés susceptibles de profiter de ce service après la phase test. Il est plus que probable qu'après ce banc d'essai, le géant de la Silicon Valley s'attaquera au marché national et international.

Conclusions

L'e-health fait indéniablement et inexorablement irruption dans nos pratiques quotidiennes. Le déplacement du soigné ou du soignant afin de se rendre à une consultation pourra souvent être remplacé par le principe de téléconsultation. Aujourd'hui, le patient craint de se rendre à un cabinet de consultation ou à l'hopital compte tenu du risque de contamination par le COVID-19. Les patients sont et seront de plus en plus demandeurs, car cette approche permet une facilité d'accès aux soins et une réponse immédiate à leurs besoins. Une adaptation sera nécessaire, et en particulier une formation, car les soignants actuels et ceux à venir n'ont pas été préparés à un tel écosystème.

Références

1. Steven A. Wartman. The role of the physician in the 21st century healthcare. President of Association of Academic Health Centers / 2017. https://www.aahcdc.org/Publications-Resources/Series/Nota-Bene/View/ArticleId/20829/The-Role-of-the-Physician-in-21st-Century-Healthcare
2. Dullett NW, Geraghty EM, Kaufman T, et al. Impact of a university-based outpatient telemedicine program on time savings, travel costs and environmental polluants. Value in Health 2017;20(4):542-46.
3. National Quality Forum. Telehealth framework to support measure development 2016-2017. http://www.qualityforum.org/ProjectDescription.aspx?projectID=83231 Dernière consultation en ligne le 9 décembre 2019.
4. Coucke P. La médecine du futur: ces technologies qui nous sauvent déjà. Ed. Mardaga 2019.
5. McKinney B (2019). Telehealth supports the most innovative aspect of your healthcare company: the patient. MedCityNews. https://medcitynews.com/2019/08/telehealth-supports-the-most-innovative-aspect-of-your-healthcare-company-the-patient/ Dernière consultation en ligne le 9 décembre 2019.
6. Nochomovitz M, Sharma R. Is it time for a new medical specialty? The medical virtualist. JAMA 2018;319(5):437-8.
7. Abrams K, Burill S, Elsner L. What can health systems do to encourage physicians to embrace virtual care? Deloitte Survey of US Physicians. July 18th 2018. https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/virtual-health-care-health-consumer-and-physician- surveys.html?id=us:2el:3pr:4di4407:5awa:6di:MMDDYY:&pkid=1005419. Dernière consultation en ligne le 9 décembre 2019.
8. American Well. Telehealth Index: 2019 physician survey. https://www.americanwell.com/resources/telehealth-index-2019-physician-survey/?utm_source=ebook&utm_medium=email&utm_campaign=physician-survey-press-release
9. Comstock J (2017). Survey: 21 percent of Americans have used virtual healthcare, 78 percent are interested. Mobihealthnews. https://www.mobihealthnews.com/content/survey-21-percent-americans-have-used-virtual-healthcare-78-percent-are-interested. Dernière consultation en ligne le 9 décembre 2019.
10. Engberg A (2019). Bitcom study: Germans are in favour of e-Health. HealthcareITNews. https://www.healthcareitnews.com/news/europe/bitkom-study-germans-are-favour-ehealth. Dernière consultation en ligne le 9 décembre 2019.
11. Eddy N. (2019). Patients increasingly trusting a remote care technology, says new report. 2019. Mobihealthnews. https://www.healthcareitnews.com/news/patients-increasingly-trusting-remote-care-technology-says-new-report. Dernière consultation en ligne le 9 décembre 2019.
12. Global Market Insight (2019). Global telemedicine market size to exceed $130.5 Bn by 2025. Global Market Insight. https://www.gminsights.com/pressrelease/telemedicine-market. Dernière consultation en ligne le 9 décembre 2019.

Reçu: 08/01/2020 – Accepté: 19/01/2020

ImmunoScience Academy

Partnering for Education & Optimizing Treatment in ImmunoScience

L'IMMUNOTHÉRAPIE EN PRATIQUE QUOTIDIENNE

L'arrivée de l'immunothérapie engendre de grands succès, mais ce traitement récent soulève aussi de nouvelles questions dans la pratique quotidienne. Elles ont trait notamment à l'utilisation des corticoïdes dans la gestion des effets indésirables, à la durée du traitement ou encore à l'organisation à mettre en place dans l'éducation des patients et le suivi de leur traitement. L'*ImmunoScience Academy*, organisée et soutenue par les laboratoires Bristol-Myers Squibb, donne l'occasion à différents experts de nous faire part de leur expérience concernant ces différents aspects.

La corticothérapie a-t-elle un impact sur l'efficacité de l'immunothérapie?

Le Docteur Sandrine Aspeslagh (oncologie médicale, UZ Brussel) a évoqué, lors de la réunion annuelle de l'*ImmunoScience Academy* (Bruxelles, décembre 2019), les données de la littérature susceptibles d'apporter des éléments de réponse à cette question. Quelles sont-elles?

Une étude rétrospective publiée en 2018 a évalué l'impact de la dose de corticoïdes administrée en début de traitement sur l'efficacité d'un traitement par inhibiteur de PD-L1 chez des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules (1). Dans cette étude, la corticothérapie était administrée en raison d'une dyspnée (33%), d'une fatigue (21%) ou de métastases cérébrales (19%). Les résultats indiquent qu'une dose équivalente de prednisone ≥ 10mg par jour est susceptible d'avoir un effet négatif sur l'évolution de la maladie. «*L'interprétation de cette observation doit toutefois être prudente, car certaines des indications de la corticothérapie, comme l'existence de métastases cérébrales, étaient elles-mêmes associées à un pronostic moins favorable*», commente S. Aspeslagh.

Il semblerait par ailleurs que l'impact de la corticothérapie varie fortement en fonction de son administration en raison d'un problème lié à la maladie cancéreuse ou à une comorbidité indépendante du cancer, comme une bronchopneumopathie chronique obstructive ou une arthrite rhumatoïde. Un effet délétère sur le pronostic est observé lorsque la corticothérapie est motivée par une problématique liée au cancer et pas lorsqu'elle est justifiée par une comorbidité.

Une étude de cohorte, rétrospective elle aussi, a porté sur des sujets (n = 112) traités par inhibiteurs des points de contrôle ayant une maladie auto-immune préexistante (2). Ces atteintes auto-immunes consistaient, entre autres, en un psoriasis (n = 31), une arthrite rhumatoïde (n = 20) ou une maladie inflammatoire de l'intestin (n = 14). Parmi ces patients, 22% recevaient un traitement immunosuppresseur au moment où l'inhibiteur des points de contrôle a été introduit. Les résultats suggèrent qu'un traitement immunosuppresseur est associé à un pronostic moins favorable. Une fois de plus, la prudence s'impose dans l'interprétation ou la généralisation de ces résultats, car les malades requérant une immunosuppression avant introduction d'un inhibiteur des points de contrôle représentent une catégorie assez spécifique.

Enfin, la combinaison d'un inhibiteur des points de contrôle avec une corticothérapie est utilisée dans plusieurs situations cliniques où elle se révèle à la fois efficace et bien tolérée, comme par exemple dans le cas de métastases cérébrales symptomatiques associées à un adénocarcinome pulmonaire (3).

Combien de temps traiter?

Peut-on limiter la durée de l'immunothérapie en se disant qu'un retraitement efficace est peut-être possible? Comme l'a expliqué le Docteur Stefan Rauh (oncologie-hématologie médicale, CHEM Luxembourg), la question d'une durée restreinte du traitement peut être justifiée sur base de différents facteurs: toxicité, pénibilité des visites hospitalières répétées, conditions locales en termes de remboursement…

Les messages-clés concernant la corticothérapie chez les patients traités par immunothérapie

- Les données dont nous disposons aujourd'hui sont rétrospectives. Elles ne montrent pas d'influence des corticoïdes sur la mortalité globale.
- Les corticoïdes sont nécessaires pour traiter certains effets indésirables liés à l'immunothérapie, qui sont susceptibles, dans certains cas, de mettre en jeu le pronostic vital (4).
- En cas d'effet indésirable lié à l'immunothérapie et requérant des corticoïdes, il est recommandé d'instaurer la corticothérapie le plus rapidement possible.
- La place des corticoïdes varie en fonction du type d'effet indésirable.
- Plusieurs zones d'ombre persistent concernant la dose, le schéma d'administration et la durée de la corticothérapie. Cela pourrait dépendre du type de tumeur, du type d'effet indésirable, des caractéristiques du patient, etc.

La progression ou la toxicité comme uniques critères?

Selon le SmPC, en fonction de l'indication, le nivolumab, utilisé en monothérapie ou en association avec l'ipilimumab, doit être administré jusqu'à progression ou survenue d'une toxicité inacceptable. La même attitude est préconisée pour le pembrolizumab.

Dans plusieurs études cliniques, on constate que les patients peuvent également conserver des réponses lorsque le traitement est arrêté à un certain moment. En effet, dans l'étude KEYNOTE-006 menée chez des patients atteints de mélanome métastatique, le pembrolizumab était administré durant 24 mois. Les données à 5 ans de cette étude montrent que des patients restent en réponse à 5 ans, alors qu'ils n'ont eu que 2 ans de traitement (5).

L'observation est corroborée par les données de l'étude CheckMate 067, qui a comparé la combinaison nivolumab + ipilimumab avec la monothérapie par nivolumab et avec la monothérapie par ipilimumab dans le mélanome métastatique (6). Après 5 ans, une grande partie des patients étaient toujours en vie, alors qu'ils n'étaient plus sous traitement. Dans l'étude KEYNOTE 001, menée elle aussi chez des sujets ayant un mélanome métastatique, la réponse complète était durable après arrêt du pembrolizumab (7). Cette étude montre par ailleurs que le type de réponse importe: le risque de progression après arrêt de l'immunothérapie est plus élevé en cas de maladie stable qu'en cas de réponse complète.

D'aucuns vont jusqu'à se demander si une durée de traitement inférieure à 2 ans est envisageable. Des données indiquent à ce propos que le risque de progression de la maladie augmente avec une durée de traitement inférieure à 6 mois, même chez les patients en réponse complète (8).

Les zones d'ombre du retraitement

Il n'est pas dit que le retraitement, en raison d'une progression de la tumeur, chez un patient qui était en réponse complète à l'issue d'un traitement initial qui a été arrêté précocement sera aussi efficace que ce traitement initial (8). La question du retraitement n'est donc pas élucidée. Deux études randomisées en cours devraient apporter des éléments de réponse. L'étude canadienne STOP-GAP (NCT02821013) compare, en termes de survie globale, 2 ans de traitement par un anti-PD1 avec un schéma où le traitement est administré jusqu'à l'obtention d'une réponse tumorale maximale avec retraitement au moment de la progression. L'étude DANTE porte sur des patients ayant un mélanome métastatique initialement traités par anti-PD1 durant 12 mois, puis randomisés en deux groupes: arrêt du traitement avec réinstauration possible en cas de progression ou poursuite du traitement en cours.

Combien de temps administrer une immunothérapie?

- Selon le SmPC, le nivolumab et le pembrolizumab, selon l'indication, doivent être administrés jusqu'à progression de la tumeur ou survenue d'une toxicité inacceptable.
- Dans plusieurs études cliniques, on constate que les patients peuvent également conserver des réponses lorsque le traitement est arrêté à un certain moment. Des données indiquent que le risque de progression de la maladie augmente avec une durée de traitement inférieure à 6 mois. Les patients ayant une maladie stable ont un risque plus élevé d'aggravation de la tumeur après arrêt du traitement que les patients chez qui le traitement entraîne une réponse complète.
- Les patients ayant répondu à un traitement initial ne répondront pas forcément à un retraitement.

Effets indésirables endocriniens: focus sur l'hypophysite

Les principaux effets indésirables endocriniens des inhibiteurs de points de contrôle peuvent consister en une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une hypophysite, une adrénalite ou un diabète.

L'hypophysite est le plus souvent observée chez les patients traités par anti-CTLA-4 (9). Certains patients traités par inhibiteur de CTLA-4 expriment en effet des auto-anticorps dirigés contre les cellules de l'hypophyse qui expriment CTLA-4 (10). Cette production d'auto-anticorps dirigés contre les cellules de l'hypophyse aboutit à l'activation du complément et à la destruction de la glande (11).

L'hypophysite associée aux inhibiteurs de PD1 et aux inhibiteurs de PD-L1 est plus rare (9) qu'avec les anti-CTLA-4, et sa physiopathologie est moins claire. Son mode de présentation est assez hétérogène. Elle peut se manifester de manière discrète, et son évolution est souvent plus lente que dans le cas d'une hypophysite associée à un anti-CTLA-4. Le tableau comporte plus rarement des céphalées, mais peut s'accompagner de signes neuropsychiatriques. L'imagerie peut se révéler négative.

Hypophysite masquée

La survenue d'une fatigue lors d'un sevrage en corticoïdes peut se révéler suggestive. En effet, dans certains cas, une colite ou une pneumonie conduit à l'instauration d'une corticothérapie. La diminution des doses de corticoïdes peut alors être à l'origine d'une fatigue liée à une hypophysite que les doses plus élevées de corticoïdes permettaient de traiter efficacement. Une fatigue inexpliquée devrait ainsi faire envisager une mesure, éventuellement répétée, des taux de cortisol et d'ACTH.

Éviter un recours trop systématique à la corticothérapie

Le traitement des effets indésirables endocriniens repose souvent sur la substitution en hormones. C'est le cas des corticoïdes, en particulier l'hydrocortisone, en cas d'hypophysite ou des hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie.

Les corticoïdes ne sont pas systématiquement requis pour traiter les effets indésirables liés à l'immunothérapie. En cas d'hépatite, ils ne sont nécessaires qu'en présence de signes d'insuffisance hépatique (12), tandis qu'en cas de colite, un passage rapide aux anti-TNF est à envisager si une corticorésistance se profile. Enfin, une augmentation du taux de lipase ne demande pas de traitement en l'absence de signes cliniques de pancréatite.

Comment bien informer le patient?

Comme l'a rappelé le Professeur Johan Vansteenkiste (oncologie thoracique, UZ Leuven), les circonstances de la vraie vie ne sont pas complètement superposables à celles qui sont rencontrées dans les études. L'information et l'éducation sont à cet égard prépondérantes, car elles conditionnent indirectement l'efficacité du traitement.

«*Le patient est, aujourd'hui plus qu'hier, impliqué dans le processus de décision thérapeutique*», souligne le Professeur Tessa Kerre (hématologie, UZ Gent). Expliquer l'immunothérapie aux malades n'est toutefois pas une tâche aisée, car il faut traduire en termes compréhensibles des notions parfois complexes. L'objectivité des informations apportées est par ailleurs importante car la grande presse ne met parfois à l'avant-plan que les aspects positifs de l'immunothérapie, sans évoquer ses limites ou ses effets indésirables.

Un langage visuel

Soucieuse d'optimiser la communication avec les patients, T. Kerre a développé avec son équipe un site web (Immuno-T.inmotion.care) visant à expliquer comment certaines formes d'immunothérapie sont actives dans le cancer. Cet outil digital est disponible en plusieurs langues et téléchargeable gratuitement. Il est basé sur un langage visuel clair qui peut être utilisé par les soignants pour faire comprendre aux malades ce qu'ils ont souvent du mal à imaginer ou à se représenter.

La valeur ajoutée de l'oncocoaching

À l'UZ Leuven, l'information du patient débute par une session de 30 minutes qui a lieu avant l'instauration du traitement. Cette première séance se déroule avec une infirmière spécialisée en oncologie qui contribue à la coordination des soins (les Anglo-saxons parlent d'oncocoach ou d'onconurse), du patient et de la personne qui est en contact direct avec lui (*primary care giver*).

Comme l'a expliqué Marie Vandevelde (onconurse, UZ Leuven), le rôle de l'oncocoach consiste à identifier les problèmes et à prévoir les effets indésirables susceptibles de se manifester, ainsi que les éventuelles interactions à mettre en place avec des intervenants plus spécifiques: nutritionniste, psychologue… Cette première séance permet au patient et à celui ou celle qui est en lien direct avec lui de prévenir les effets indésirables, de les identifier précocement, d'y répondre de manière appropriée et, au besoin, de contacter sans délai le personnel de santé.

L'onconurse reste accessible par téléphone après cette première session d'information, car celle-ci peut susciter des questions complémentaires. «*Il est important que les patients puissent prendre le contrôle dans la manière d'appréhender les effets indésirables, d'intensifier leur* empowerment», commente M. Vandevelde. La première réunion permet aussi d'évaluer le besoin d'information manifesté par le patient, sa motivation, son souci d'observance, ainsi que de prendre connaissance de son environnement social.

Bloc-notes

L'information donnée oralement est complétée par une information écrite, sous forme de guide. Le patient reçoit par ailleurs un carnet dans lequel il peut noter chaque jour ses observations. «*Ce carnet revêt une importance particulière car les patients y mentionnent des symptômes qui peuvent échapper à l'interrogatoire systématique réalisé en consultation*», ajoute Annemarie Coolbrandt (infirmière spécialisée en oncologie, UZ Leuven). Des données montrent que les carnets digitaux dans lesquels les patients notent leurs symptômes quotidiens améliorent la communication, la manière de gérer les symptômes, la qualité de vie et même la survie (13).

Des applications interactives comprenant des questions ciblées, concernant par exemple l'existence de symptômes digestifs, d'une fatigue ou d'une fièvre, peuvent aider le patient à constituer son carnet d'observations. L'interactivité permet par ailleurs aux malades de disposer de conseils concernant l'attitude à adopter, la nécessité ou non de prendre contact avec l'équipe soignante. Celle-ci est par ailleurs informée en temps réel de la survenue de manifestations préoccupantes ou requérant une intervention du réseau de soignants.

Avec le soutien de Bristol-Myers Squibb

Références
1. Arbour KC et al. J Clin Oncol 2018;36:2872-8.
2. Tison A et al. Arthritis Rheumatol 2019;71:2100-11.
3. Pluchart H et al. J Med Case Rep 2017;11:183.
4. Wang DY et al. Jama Oncol 2018;4:1721-8.
5. Robert C et al. Lancet Oncol 2019;20:1239-51.
6. Larkin J et al. N Engl J Med 2019;381:1535-46.
7. Robert C et al. J Clin Oncol 2018;36:1688-74.
8. Jansen YJL et al. Ann Oncol 2019;30:1154-61.
9. Lupi I et al. Endocrinol Diabetes Metab Cas Rep 2019;2019:19-0102.
10. Iwana S et al. Science Translational Medicine 2014;6:230 ra-45.
11. Postow MA et al. N Engl J Med 2018;378:158-68.
12. De Martin E et al. J Hepatol2018;68:1181-90.
13. Basch E et al. Jama 2017;318:197-98.

COVID-19 et cancer

La pandémie du COVID-19 confronte les soignants et les patients, en particulièrement les patients cancéreux, à une situation difficile et inattendue. La BSMO (*Belgian Society of Medical Oncology*) et la BHS (*Belgian Hematology Society*) formulent des recommandations pour faire face à la situation de la manière la plus adéquate. Le site web de ces deux sociétés constitue également une source très complète et actualisée d'informations.

Site de la BSMO:
https://www.bsmo.be/covid-19-and-cancer/

Site de la BHS:
https://bhs.be/covid19-guidelines

Faut-il envisager de terminer précocement le traitement par des inhibiteurs de points de contrôle en raison de la pandémie de COVID-19?

S. Rauh: Les inhibiteurs de point de contrôle PD(L)-1 ont un profil de tolérance favorable par rapport à d'autres traitements contre le cancer, même si, par exemple, les pneumonites immuno-induites représentent un des effets indésirables sévères, et même potentiellement mortels, les plus documentés de cette classe. Il n'y a aucune observation suggérant que les patients traités avec ces inhibiteurs de point de contrôle PD(L)-1 ont un risque plus élevé de développer l'infection à COVID-19.

D'autres schémas posologiques peuvent être envisagés conformément aux informations dans la notice du produit.

En l'absence de données solides, les médecins doivent utiliser leur jugement clinique et considérer les risques et les avantages de l'interruption par rapport à la poursuite du traitement chez les patients développant une infection par le COVID-19.

Le site de l'ESMO peut être consulté pour définir l'attitude la plus appropriée: https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic

www.immunoscienceacademy.be

ImmunoScience Academy
Partnering for Education & Optimizing Treatment in ImmunoScience

Avec le soutien de Bristol-Myers Squibb

ONCBE200903-03 – 04/2020

Peer-reviewed article

Philippe Mauclet

Dans cette rubrique, la rédaction présente brièvement des études significatives parues dans les grandes revues médicales internationales.

Le pembrolizumab dans le cancer du sein triple négatif précoce

L'étude KEYNOTE-522, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, montre que le taux de réponse pathologique complète observé dans le groupe traitement néoadjuvant pembrolizumab-chimiothérapie est significativement plus élevé que celui observé dans le groupe placebo-chimiothérapie chez des femmes ayant un cancer du sein triple négatif précoce.

Le cancer du sein triple négatif précoce à haut risque est fréquemment associé à une récidive précoce et à une mortalité élevée. La chimiothérapie néoadjuvante est généralement considérée comme l'approche de choix. Elle permet notamment d'augmenter la résécabilité de la tumeur et la probabilité de pouvoir conserver le sein. Une réponse pathologique complète après traitement néoadjuvant est par ailleurs associée à une survie sans événement prolongée. Elle constitue dès lors un critère d'évaluation majeur dans les études cliniques.

Le pembrolizumab, un anticorps monoclonal anti-PD-1, a montré une activité antitumorale, avec une toxicité généralement faible, chez les patientes avec cancer du sein triple négatif, particulièrement en 1ère ligne. L'inhibition des points de contrôle peut par ailleurs accroître l'immunité endogène vis-à-vis du cancer après libération accrue d'antigènes tumoraux spécifiques par la chimiothérapie. L'étude de phase Ib KEYNOTE-173 a montré que le pembrolizumab associé à une chimiothérapie néoadjuvante, avec ou sans carboplatine, a une activité antitumorale sans augmentation des toxicités dans le cancer du sein triple négatif localement avancé.

L'étude de phase III KEYNOTE-522 a porté sur des patientes ayant un cancer du sein triple négatif de stade II ou III précédemment non traité. Elles ont reçu un traitement néoadjuvant, qui comprenait 2 phases, et un traitement adjuvant. Aucun cross-over n'était permis entre les phases. L'étude a ainsi comparé un traitement néoadjuvant comprenant pembrolizumab + paclitaxel et carboplatine (n = 784; groupe pembrolizumab-chimiothérapie) avec un traitement placebo + paclitaxel et carboplatine (n = 390; groupe placebo-chimiothérapie). Il s'agissait du premier traitement néoadjuvant. Le second traitement néoadjuvant comprenait le pembrolizumab ou un placebo + doxorubicine ou de l'épirubicine + du cyclophoshamide. Les patientes qui terminaient ou interrompaient le premier traitement néoadjuvant pouvaient recevoir le second ou être opérées. Celles qui terminaient ou interrompaient le second traitement néoadjuvant pouvaient être opérées. Le traitement adjuvant comprenait radiothérapie et pembrolizumab ou placebo. Le critère principal d'évaluation était la réponse pathologique complète au moment de la chirurgie, qui consistait en une préservation mammaire ou en une mastectomie avec évaluation du ganglion sentinelle ou dissection axillaire, ainsi que la survie sans événement dans la population en intention de traiter.

Les résultats montrent un taux de réponse pathologique de 64,8% dans le groupe pembrolizumab-chimiothérapie et de 51,2% dans le groupe placebo-chimiothérapie ($p < 0,001$). À l'issue d'un suivi médian de 15,5 mois, 58/784 patientes (7,4%) du groupe pembrolizumab et 46/390 (11,8%) du groupe placebo-chimiothérapie avaient présenté une progression de la maladie excluant l'acte chirurgical, une récidive locale ou à distance, une seconde tumeur primitive, ou étaient décédées, quelle que soit la cause du décès (*hazard ratio*: 0,63). L'incidence des effets indésirables de grade 3 ou plus liés au traitement était de 78% dans le groupe pembrolizumab-chimiothérapie et de 73% dans le groupe placebo-chimiothérapie.

Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2020;382:810-21.

ON1103F

L'anastrozole dans la prévention du cancer du sein: résultats à long terme de l'étude IBIS-II

Publiées dans le *Lancet*, les données à long terme de l'étude IBIS-II, qui a comparé l'anastrozole avec un placebo chez des femmes post-ménopausées à haut risque, montrent que l'anastrozole administré durant 5 ans est associé à une réduction significative et prolongée du risque de cancer du sein, sans survenue d'effets indésirables majeurs tardifs. Un suivi supplémentaire est nécessaire pour évaluer l'impact du traitement sur la mortalité par cancer du sein.

Les travaux initiaux relatifs à la prévention du cancer du sein portaient sur les SERM (*selective estrogen receptor modulators*), comme le tamoxifène et le raloxifène. Ces agents sont associés à une réduction du risque de cancer du sein dans les tumeurs positives pour les récepteurs aux estrogènes, mais aucun effet n'a été observé dans le cas des tumeurs négatives pour ces récepteurs. Le suivi à long terme révèle par ailleurs que l'effet du tamoxifène persiste durant au moins 15 ans après arrêt du traitement. Enfin, des données montrent une réduction plus marquée du risque de cancer du sein à court terme en cas d'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase, comme l'anastrozole et l'exémestane.

IBIS-II (*International Breast Cancer Intervention Study II*), qui a débuté en 2003, est une étude internationale, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo. Elle porte sur des femmes post-ménopausées à risque élevé de développer un cancer du sein. Ces femmes ont été randomisées en deux groupes, les unes recevant de l'anastrozole et les autres un placebo, pour une durée de 5 ans. La première analyse, après un suivi médian de 60 mois, a montré une diminution de 53% du risque pour tous les cancers. La réduction de l'incidence du cancer du sein à long terme avec l'anastrozole ou tout autre inhibiteur de l'aromatase n'avait toutefois pas été évaluée, comme c'est le cas pour le tamoxifène. La récente publication du *Lancet* apporte les informations manquantes à ce propos.

Le nombre de femmes incluses dans IBIS-II entre 2003 et 2012 a été de 3.864. Parmi elles, 1.920 ont reçu un traitement de 5 ans par anastrozole et 1.944 un placebo. Les investigateurs ont observé, à l'issue d'un suivi médian de 131 mois, une réduction de 49% du risque de cancer du sein avec l'anastrozole (85 versus 165; *hazard ratio*: 0,51; $p < 0,0001$). La diminution était plus marquée au cours des 5 premières années, mais demeurait significative après 5 ans et non significativement différente par rapport à celle qui avait été observée au cours des 5 premières années. La réduction, significative, était de 54% pour les cancers du sein invasifs avec récepteurs estrogéniques positifs. Elle était de 59%, significative également, dans le cas des carcinomes canalaires *in situ*. Aucune différence significative n'a toutefois été observée en termes de mortalité, qu'il s'agisse de la mortalité globale ou de la mortalité par cancer du sein. Une diminution significative des autres cancers est rapportée, en particulier des cancers cutanés autres que le mélanome. Aucun excès de fractures ou d'atteintes cardiovasculaires n'a été observé.

Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, et al. Use of anastrozole for breast cancer prevention (IBIS-II): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet 2020;395:117-22.

Diminution de la mortalité due au cancer du poumon au moyen d'un dépistage par CT basé sur le volume

L'étude NELSON, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, montre que la mortalité par cancer du poumon chez les individus à haut risque soumis à un programme de dépistage basé sur les modifications de volume des nodules évaluées par CT est significativement moindre que celle observée en l'absence de dépistage.

Le cancer du poumon représente la 1ère cause de décès par cancer dans le monde. Seulement 15% des sujets qui en sont atteints sont toujours en vie 5 ans après le diagnostic: 70% des patients présentent une maladie avancée au moment où ce diagnostic

est posé. En termes de dépistage, l'étude américaine NLST (*National Lung Screening*) a montré qu'une stratégie basée sur 3 scanners séparés par 1 an d'intervalle chez les individus à haut risque est associée à une réduction de 20% de la mortalité par cancer du poumon à l'issue d'un suivi médian de 6,5 ans, ce par rapport à un dépistage reposant sur la radiographie du thorax.

L'étude NELSON (*Nederlands-Leuvens Longkanker Screenings Onderzoek*) a évalué une stratégie reposant sur le scanner à faible dose et prenant en compte la modification de volume des nodules avec le temps (1). Cette étude de population, randomisée et contrôlée, a inclus 13.195 hommes (analyse primaire) et 2.594 femmes (analyses de sous-groupes). Elle a débuté en 2000 et son objectif était de montrer une diminution de la mortalité par cancer du poumon de 25% ou plus en recourant au scanner à faible dose avec évaluation basée sur le volume, au sein d'une population à haut risque. Les participants étaient soumis à un scanner au temps 0, à 1 an, à 3 ans et à 5,5 ans ou ne bénéficiaient d'aucun dépistage.

Les résultats montrent un taux d'adhérence de 90% chez les hommes. Le taux de référence pour nodules suspects a été de 2,1%. L'incidence du cancer du poumon à 10 ans a été de 5,58 cas par 1.000 personnes-années dans le groupe dépistage et de 4,91 cas par 1.000 personnes-années dans le groupe contrôle. La mortalité par cancer du poumon a été respectivement de 2,50 décès par 1.000 personnes-années et de 3,30 décès par 1.000 personnes-années. Le rapport des taux de décès par cancer du poumon à 10 ans établi en comparant le groupe dépistage avec le groupe contrôle était de 0,76 (p = 001). Le rapport était similaire à 8 et 9 ans. Chez les femmes, le rapport des taux de décès à 10 ans était de 0,67, avec des valeurs de 0,41 à 0,52 pour la période allant de la 7e à la 9e année de suivi.

Les auteurs de l'éditorial concernant cette étude évoquent sa robustesse et constatent que la réduction de la mortalité par cancer du poumon à 10 ans obtenue grâce à la stratégie évaluée est de 24% chez l'homme et de 33% chez la femme. (2). Ils comparent les intervalles de temps entre les scanners (1 an dans l'étude NLST et 1, 2 et 2,5 ans dans l'étude NELSON) et mentionnent que les résultats favorables de NELSON suggèrent qu'un intervalle de 2 ans entre les scanners est peut-être suffisant. Par ailleurs les courbes de mortalité du groupe dépistage et du groupe contrôle tendent à évoluer en parallèle 8 ans après la randomisation, ce qui suggère, toujours selon les auteurs de l'éditorial, que la protection offerte par le dépistage dure entre 2,5 et 3,5 ans. Ces auteurs font encore remarquer que le bénéfice semble plus important chez les femmes et que le taux de diagnostics par excès est d'environ 10%, un pourcentage qui semble acceptable eu égard à la réduction de la mortalité. Ils concluent en évoquant la nécessité de se livrer à une analyse coût-bénéfice et d'affiner la sélection de la population-cible.

1. de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume CT screening in a randomized trial. N Engl J Med 2020;382:503-13.
2. Duffy SW, Field JK. Mortality reduction with low-Dose CT screening for lung cancer. N Engl J Med 2020;382:572-3.

L'apprentissage profond (*deep learning*) comme outil de prédiction dans le cancer colorectal

Comme le montre une étude publiée dans le *Lancet*, le recours à l'intelligence artificielle, plus précisément à l'apprentissage profond (*deep learning*), dans l'examen des coupes de tissu tumoral chez les patients opérés pour cancer colorectal à un stade précoce contribue de manière significative à prédire l'évolution. Cette technique pourrait dès lors se révéler utile dans l'identification des candidats à une chimiothérapie adjuvante.

La décision de recourir à un traitement adjuvant dans le cancer colorectal au stade précoce impose de répondre à une première question, en l'occurrence celle qui concerne l'intérêt ou non d'initier un tel traitement. Vient ensuite la question du choix du médicament, de la dose et du schéma d'administration. Les modèles pronostiques sont importants dans l'identification des candidats à ce traitement adjuvant: ils permettent une approche plus ciblée en établissant une distinction entre les sujets pour lesquels le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante sera minime par rapport à la chirurgie seule et, à l'inverse, ceux pour lesquels une chimiothérapie combinée est susceptible d'être utile en raison d'un risque accru de récidive. Plusieurs biomarqueurs cliniques ont été étudiés à cette fin, mais peu d'entre eux ont été suffisamment validés pour être utilisés en pratique clinique de routine. Certains marqueurs génétiques peuvent également être utiles, mais ils ont des limites.

L'apprentissage profond (*deep learning*), qui permet de développer des algorithmes de traitement automatisé des images histologiques, pourrait être à l'origine d'une avancée dans ce domaine. L'objectif de l'étude publiée dans le *Lancet* était d'évaluer l'intérêt de cette approche pour déterminer le pronostic et l'évolution des patients ayant subi une résection pour cancer colorectal.

Les investigateurs ont ainsi utilisé des images histologiques provenant de patients ayant présenté une évolution favorable ou défavorable pour définir les algorithmes d'apprentissage profond. Ils ont ensuite évalué l'outil dans une cohorte de validation constituée de patients suivis dans 170 hôpitaux au sein de 7 pays. Ces malades présentaient un adénocarcinome colorectal R0 M0 de stade III ou de stade II à risque élevé, traité en un premier temps par chirurgie. Le critère principal d'évaluation était la survie spécifique au cancer. Les résultats montrent que le recours à l'apprentissage profond permet d'affiner de manière significative la distinction entre les patients avec évolution favorable ou défavorable, ce tant dans l'analyse primaire qu'après ajustement pour les facteurs pronostiques conventionnels tels que le stade pathologique, le stade clinique, l'envahissement ganglionnaire et l'invasion vasculaire. L'apprentissage profond apporterait ainsi une valeur ajoutée par rapport aux marqueurs pronostiques morphologiques et moléculaires actuellement utilisés. Il pourrait guider la décision de recourir à un traitement adjuvant chez les sujets susceptibles d'en bénéficier ou d'y renoncer chez les malades à très faible risque.

Skrede OJ, De Raedt S, Kleppe A, et al. Deep learning for prediction of colorectal canceroutcome: a discovery and validation study. Lancet 2020;395:350-60.

Impact de la vaccination anti-HPV et du dépistage sur l'éradication du cancer du col de l'utérus dans les pays à revenus faibles ou moyens-faibles

Le cancer du col de l'utérus demeure très répandu dans les pays à revenus faibles ou moyens-faibles. Comme le montre une analyse publiée dans le *Lancet*, un taux de couverture vaccinale élevé conduirait pourtant à une disparition de la maladie dans la plupart de ces pays. Coupler la vaccination à un dépistage plus tard dans la vie permettrait d'accélérer l'éradication.

Le cancer du col de l'utérus est la 2e cause de cancer dans les pays à revenus faibles et moyens-faibles. Dans ces pays, le dépistage et la vaccination anti-HPV laissent souvent à désirer. L'Organisation Mondiale de la Santé évalue différentes stratégies pour remédier à cette situation. Trois modèles ont ainsi été évalués: vaccination, vaccination associée à un dépistage une fois dans la vie à 35 ans et, enfin, vaccination avec dépistage à deux reprises au cours de la vie, à 35 ans et 45 ans. La vaccination était limitée aux filles et avait lieu à l'âge de 9 ans, avec rattrapage à 14 ans. Les estimations sont basées sur un taux de couverture vaccinale de 90% en 2020 et sur un taux de protection de 100% toute la vie durant vis-à-vis des HPV de types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Les investigateurs ont en outre considéré un taux de dépistage passant de 45% en 2023 à 90% en 2045.

Selon leurs estimations, la vaccination anti-HPV réduirait l'incidence du cancer du col de 89,4% au cours du siècle à venir. La combinaison de la vaccination et du dépistage à deux reprises au cours de la vie serait associée à une diminution de 96,7% de cette incidence. La vaccination conduirait à une élimination du cancer du col dans 60% des pays à faibles ou moyens revenus si le seuil fixé pour l'éradication est de 4 cas ou moins par 100.000 femmes-années. Le cancer serait considéré comme éradiqué dans 99% des pays en prenant comme seuil d'éradication 10 cas ou moins par 100.000 femmes-années. Le taux d'éradication serait de 100% en cas de vaccination et de dépistage combiné, quel que soit le seuil fixé. Dans les pays où l'élimination du cancer pourrait être obtenue par la seule vaccination, l'éradication pourrait être observée entre 2059 et 2102, en fonction du seuil défini pour l'éradication et du pays. Associer un dépistage à 35 ans et 45 ans permettrait d'atteindre plus rapidement l'éradication complète, en l'occurrence 11 à 31 ans plus tôt.

Brisson M, Kim JJ, Canfell K, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. Lancet 2020;395:575-90.

Reçu: 23/03/2020 – Accepté: 30/03/2020

		Ex factory price
Kisqali® 200 mg	63 tablets	€ 3.820,00
	42 tablets	€ 2.546,67
	21 tablets	€ 1.273,33

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section "Undesirable effects" for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT.** Kisqali 200 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Each film-coated tablet contains ribociclib succinate, equivalent to 200 mg ribociclib.Excipients with known effect. Each film-coated tablet contains 0.344 mg soya lecithin.For the full list of excipients, see full leaflet.**PHARMACEUTICAL FORM.** Film-coated tablet. Light greyish violet, unscored, round, curved with bevelled edges (approximate diameter: 11.1 mm), debossed with "RIC" on one side and "NVR" on the other side. **THERAPEUTIC INDICATIONS**. Kisqali is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION**. Treatment with Kisqali should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer therapies. Posology. The recommended dose is 600 mg (three 200 mg film-coated tablets) of ribociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment, resulting in a complete cycle of 28 days. The treatment should be continued as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs.Kisqali should be used together with 2.5 mg letrozole or another aromatase inhibitor or with 500 mg fulvestrant.When Kisqali is used in combination with an aromatase inhibitor, the aromatase inhibitor should be taken orally once daily continuously throughout the 28-day cycle. Please refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) of the aromatase inhibitor for additional details.When Kisqali is used in combination with fulvestrant, fulvestrant is administered intramuscularly on days 1, 15 and 29, and once monthly thereafter. Please refer to the SmPC of fulvestrant for additional details.Treatment of pre- and perimenopausal women with the approved Kisqali combinations should also include an LHRH agonist in accordance with local clinical practice. Kisqali can be taken with or without food (see full leaflet). Patients should be encouraged to take their dose at approximately the same time each day, preferably in the morning. If the patient vomits after taking the dose or misses a dose, an additional dose should not be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time. *Dose modifications*.Management of severe or intolerable adverse drug reactions (ADRs) may require temporary dose interruption, reduction or discontinuation of Kisqali. If dose reduction is required, the recommended dose reduction guidelines are listed in Table 1. **Table 1 Recommended dose modification guidelines:** Kisqali: Dose: **Starting dose:** 600 mg/day. Number of 200 mg tablets: 3. **First dose reduction:** 400 mg/day. Number of 200 mg tablets: 2. **Second dose reduction:** 200 mg*/day. Number of 200 mg tablets: 1. *If further dose reduction below 200 mg/day is required, the treatment should be permanently discontinued. Tables 2, 3, 4 and 5 summarise recommendations for dose interruption, reduction or discontinuation of Kisqali in the management of specific ADRs. The clinical judgement of the treating physician should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment (see full leaflet).Complete blood counts (CBC) should be performed before initiating treatment with Kisqali. After initiating treatment CBC should be monitored every 2 weeks for the first 2 cycles, at the beginning of each of the subsequent 4 cycles, then as clinically indicated. **Table 2 Dose modification and management – Neutropenia: Grade 1 or 2*** (ANC 1000/mm^3 - ≤LLN): No dose adjustment is required. **Grade 3*** (ANC 500 - <1000/mm^3): Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kisqali at the same dose level. If toxicity recurs at grade 3: dose interruption until recovery to grade ≤2, then resume Kisqali and reduce by 1 dose level. **Grade 3* febrile neutropenia**:** Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kisqali and reduce by 1 dose level. **Grade 4*** (ANC <500/mm^3): Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kisqali and reduce by 1 dose level. *Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). **Grade 3 neutropenia with a single fever >38.3°C (or above 38°C for more than one hour and/or concurrent infection). ANC = absolute neutrophil count; LLN = lower limit of normal. Liver function tests (LFTs) should be performed before initiating treatment with Kisqali. After initiating treatment LFTs should be performed every 2 weeks for the first 2 cycles, at the beginning of each of the subsequent 4 cycles, then as clinically indicated. If grade ≥2 abnormalities are noted, more frequent monitoring is recommended. **Table 3 Dose modification and management – Hepatobiliary toxicity: AST and/or ALT elevations from baseline**, without increase in total bilirubin above 2 x ULN: Grade 1* (> ULN – 3 x ULN):** No dose adjustment is required. **Grade 2* (>3 to 5 x ULN):** Baseline grade <2: Dose interruption until recovery to ≤ baseline grade, then resume Kisqali at same dose level. If grade 2 recurs,resume Kisqali at next lower dose level. Baseline grade = 2: No dose interruption. **Grade 3* (>5 to 20 x ULN):** Dose interruption of Kisqali until recovery to ≤ baseline grade, then resume at next lower dose level. If grade 3 recurs, discontinue Kisqali. **Grade 4* (>20 x ULN):** Discontinue Kisqali. **Combined elevations in AST and/or ALT together with total bilirubin increase, in the absence of cholestasis:** If patients develop ALT and/or AST >3 x ULN along with total bilirubin >2 x ULN irrespective of baseline grade, discontinue Kisqali. *Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). **Baseline = prior to treatment initiation ULN = upper limit of normal. ECG should be assessed before initiating treatment with Kisqali. After initiating treatment, ECG should be repeated at approximately day 14 of the first cycle and at the beginning of the second cycle, then as clinically indicated. In case of QTcF prolongation during treatment, more frequent ECG monitoring is recommended. **Table 4 Dose modification and management – QT prolongation: ECGs with QTcF >480 msec:** 1. The dose should be interrupted. 2. If QTcF prolongation resolves to <481 msec, resume treatment at the next lower dose level. 3. If QTcF ≥481 msec recurs, interrupt dose until QTcF resolves to <481 msec and then resume Kisqali at the next lower dose level. **ECGs with QTcF >500 msec:** If QTcF is greater than 500 msec, interrupt Kisqali until QTcF is <481 msec then resume Kisqali at next lower dose level. If QTcF interval prolongation to greater than 500 msec or greater than 60 msec change from baseline occurs in combination with torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia, permanently discontinue Kisqali. **Table 5 Dose modification and management – Other toxicities*: Grade 1 or 2**:** No dose adjustment is required. Initiate appropriate medical therapy and monitor as clinically indicated. **Grade 3**:** Dose interruption until recovery to grade ≤1, then resume Kisqali at the same dose level. If grade 3 recurs, resume Kisqali at the next lower dose level. **Grade 4**:** Discontinue Kisqali. *Excluding neutropenia, hepatotoxicity and QT interval prolongation. **Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Refer to the SmPC for the co-administered aromatase inhibitor, fulvestrant or LHRH agonist for dose modification guidelines and other relevant safety information in the event of toxicity. *Dose modification for use of Kisqali with strong CYP3A4 inhibitors.* Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors should be avoided and an alternative concomitant medicinal product with less potential to inhibit CYP3A4 inhibition should be considered. If patients must be given a strong CYP3A4 inhibitor concomitantly with ribociclib, the Kisqali dose should be reduced to 400 mg once daily (see full leaflet).In patients who have had their dose reduced to 400 mg ribociclib daily and in whom initiation of co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the dose should be further reduced to 200 mg.In patients who have had their dose reduced to 200 mg ribociclib daily and in whom initiation of co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, Kisqali treatment should be interrupted.Due to inter-patient variability, the recommended dose adjustments may not be optimal in all patients, therefore close monitoring of signs of toxicity is recommended. If the strong inhibitor is discontinued, the Kisqali dose should be changed to the dose used prior to the initiation of the strong CYP3A4 inhibitor after at least 5 half-lives of the strong CYP3A4 inhibitor (see full leaflet). *Special populations. Renal impairment*. No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment (see full leaflet). A starting dose of 400 mg is recommended in patients with severe renal impairment (see full leaflet). Caution should be used in patients with severe renal impairment with close monitoring for signs of toxicity. *Hepatic impairment.* No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). Patients with moderate (Child-Pugh class B) and severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) can have increased (less than 2-fold) exposure to ribociclib and the starting dose of 400 mg Kisqali once daily is recommended (see full leaflet). *Paediatric population*. The safety and efficacy of Kisqali in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available.*Elderly.* No dose adjustment is required in patients over 65 years of age (see full leaflet). Method of administration. Kisqali should be taken orally once daily with or without food. The tablets should be swallowed whole and should not be chewed, crushed or split prior to swallowing. No tablet should be ingested if it is broken, cracked or otherwise not intact. **CONTRA-INDICATIONS**. Hypersensitivity to the active substance or to peanut, soya or any of the excipients listed in the full leaflet.**UNDESIRABLE EFFECTS.** Summary of the safety profile. The overall safety evaluation of Kisqali is based on the pooled dataset from 1,065 patients who received Kisqali in combination with endocrine therapy (N=582 in combination with an aromatase inhibitor and N=483 in combination with fulvestrant) and who were included in the randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical studies (MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI subgroup and MONALEESA-3) in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. The median duration of exposure to Kisqali treatment across the pooled phase III studies dataset was 16.5 months, with 61.7% patients exposed ≥12 months. Dose reduction due to adverse events, regardless of causality, occurred in 37.3% of patients receiving Kisqali in the phase III clinical studies regardless of the combination and permanent discontinuation was reported in 7.0% of patients receiving Kisqali and any combination in the phase III clinical studies. The most common ADRs and the most common grade 3/4 ADRs (reported at a frequency ≥20% and ≥2%, respectively) in the pooled dataset for which the frequency for Kisqali plus any combination exceeds the frequency for placebo plus any combination were infections, neutropenia, leukopenia, headache, cough, nausea, fatigue, diarrhoea, vomiting, constipation, alopecia and rash, and infections, neutropenia, leukopenia, anaemia, abnormal liver function tests, lymphopenia, hypophosphataemia and vomiting respectively. Tabulated list of adverse reactions. Adverse drug reactions from the phase III clinical studies (Table 6) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse drug reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention (CIOMS III): very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); and not known (cannot be estimated from the available data). **Table 6 Adverse drug reactions observed in the three phase III clinical studies and during postmarketing experience: Adverse drug reaction: Frequency. •Infections and infestations:** Infections[1]: Very common. **•Blood and lymphatic system disorders:** Neutropenia, leukopenia, anaemia: Very common; Lymphopenia, thrombocytopenia, febrile neutropenia: Common. **•Metabolism and nutrition disorders:** Decreased appetite: Very common; Hypocalcaemia, hypokalaemia, hypophosphataemia: Common. **•Nervous system disorders:** Headache, dizziness: Very common; Vertigo: Common. **•Eye disorders:** Lacrimation increased, dry eye: Common. **•Cardiac disorders:** Syncope: Common. **•Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Dyspnoea, cough: Very common. **•Gastrointestinal disorders:** Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, stomatitis, abdominal pain[2]: Very common; Dysgeusia, dyspepsia: Common. **•Hepatobiliary disorders:** Hepatotoxicity[3]: Common. **•Skin and subcutaneous tissue disorders:** Alopecia, rash[4], pruritus: Very common; Erythema, dry skin, vitiligo: Common; Toxic epidermal necrolysis (TEN)*: Not known. **•Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Back pain: Very common. **•General disorders and administration site conditions:** Fatigue, peripheral oedema, asthenia, pyrexia: Very common; Dry mouth, oropharyngeal pain: Common. **•Investigations:** Abnormal liver function tests[5]: Very common; Blood creatinine increased, electrocardiogram QT prolonged: Common. [1] Infections: urinary tract infections, respiratory tract infections, gastroenteritis, sepsis (<1%). [2] Abdominal pain: abdominal pain, abdominal pain upper. [3] Hepatotoxicity: hepatocellular injury, drug-induced liver injury (<1%), hepatotoxicity, hepatic failure, autoimmune hepatitis (single case). [4] Rash: rash, rash maculopapular, rash pruritic. [5] Abnormal liver function tests: ALT increased, AST increased, blood bilirubin increased. *Adverse reactions reported during post-marketing experience. These are derived from spontaneous reports for which it is not always possible to reliably establish frequency or a causal relationship to exposure to the medicinal product. Description of selected adverse drug reactions. *Neutropenia*. Neutropenia was the most frequently reported adverse drug reaction (73.7%) and a grade 3 or 4 decrease in neutrophil counts (based on laboratory findings) was reported in 58.6% of patients receiving Kisqali plus any combination in the phase III studies. Among the patients who had grade 2, 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was 16 days, for those patients who had an event. The median time to resolution of grade ≥3 (to normalisation or grade <3) was 12 days in the Kisqali plus any combination arms following treatment interruption and/or reduction and/or discontinuation. Febrile neutropenia was reported in about 1.4% of patients exposed to Kisqali in the phase III studies. Patients should be instructed to report any fever promptly. Based on its severity, neutropenia was managed by laboratory monitoring, dose interruption and/or dose modification. Treatment discontinuation due to neutropenia was low (0.8%).*Hepatobiliary toxicity.* In the phase III clinical studies, hepatobiliary toxicity events occurred in a higher proportion of patients in the Kisqali plus any combination arms compared with the placebo plus any combination arms (23.2% versus 16.5%, respectively), with more grade 3/4 adverse events reported in the patients treated with Kisqali plus any combination (11.4% versus 5.4%, respectively). Increases in transaminases were observed. Grade 3 or 4 increases in ALT (9.7% versus 1.5%) and AST (6.7% versus 2.1%) were reported in the Kisqali and placebo arms, respectively. Concurrent elevations in ALT or AST greater than three times the upper limit of normal and total bilirubin greater than two times the upper limit of normal, with normal alkaline phosphatase, in the absence of cholestasis occurred in 6 patients (4 patients in Study A2301 [MONALEESA-2], whose levels recovered to normal within 154 days and 2 patients in Study F2301 [MONALEESA-3], whose levels recovered to normal in 121 and 532 days, respectively, after discontinuation of Kisqali). There were no such cases reported in Study E2301 (MONALEESA-7). Dose interruptions and/or adjustments due to hepatobiliary toxicity events were reported in 10.4% of Kisqali plus any combination treated patients, primarily due to ALT increased (6.9%) and/or AST increased (6.1%). Discontinuation of treatment with Kisqali plus any combination due to abnormal liver function tests or hepatotoxicity occurred in 2.3% and 0.4% of patients respectively.In the phase III clinical studies, 83.2% (89/107) of grade 3 or 4 ALT or AST elevation events occurred within the first 6 months of treatment. Among the patients who had grade 3 or 4 ALT/AST elevation, the median time to onset was 85 days for the Kisqali plus any combination arms. The median time to resolution (to normalisation or grade ≤2) was 22 days in the Kisqali plus any combination arms. *QT prolongation*. In study E2301 (MONALEESA-7), the observed mean QTcF increase from baseline was approximately 10 msec higher in the tamoxifen plus placebo subgroup compared with the NSAI plus placebo subgroup, suggesting that tamoxifen alone had a QTcF prolongation effect which can contribute to the QTcF values observed in the Kisqali plus tamoxifen group. In the placebo arm, a QTcF interval increase of >60 msec from baseline occurred in 6/90 (6.7%) patients receiving tamoxifen and in no patients receiving a NSAI. A QTcF interval increase of >60 msec from baseline was observed in 14/87 (16.1%) patients receiving Kisqali plus tamoxifen and in 18/245 (7.3%) patients receiving Kisqali plus a NSAI. Kisqali is not recommended to be used in combination with tamoxifen.In the phase III clinical studies 8.4% of patients in the Kisqali plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms and 3.2% in the placebo plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms had at least one event of QT interval prolongation (including ECG QT prolonged and syncope). Review of ECG data showed 14 patients (1.3%) had >500 msec post-baseline QTcF value, and 59 patients (5.6%) had a >60 msec increase from baseline in QTcF intervals. There were no reported cases of torsade de pointes. Dose interruptions/adjustments were reported in 2.3% of Kisqali plus aromatase inhibitor or fulvestrant treated patients due to electrocardiogram QT prolonged and syncope.The analysis of ECG data showed 52 patients (4.9%) and 11 patients (1.4%) with at least one >480 msec post-baseline QTcF for the Kisqali plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms and the placebo plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms, respectively. Amongst the patients who had QTcF prolongation >480 msec, the median time to onset was 15 days regardless of the combination and these changes were reversible with dose interruption and/or dose reduction. Reporting of suspected adverse reactions. Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**. EU/1/17/1221/001-012. **MODE OF DELIVERY.** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT**. 13 February 2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

References

1. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307-316. **2.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival results from the phase 3 MONALEESA-3 study of fulvestrant ± ribociclib in postmenopausal patients with HR+/HER2− advanced breast cancer. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. **3.** Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life of postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer treated with ribociclib + letrozole: results from MONALEESA-2. Breast Cancer Res Treat. 2018;170(3):535-545. Novartis Pharma AG. **4.** KISQALI [Summary of Product Characteristics]. Novartis Pharma AG; july 2019. **5.** Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(7):904-915. **6.** Fasching PA, Esteva FJ, Pivot X, et al. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany. **7.** Harbeck N, Vazquez RV, Franke F, et al. Ribociclib + tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2- negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient reported outcomes. Presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 19-23, 2018; Munich, Germany.

BE2004818562 - 20/04/2020

MORE LIFE

For women with HR+/HER2- metastatic breast cancer

REIMBURSED*

KISQALI® ribociclib, in combination with NSAI or in combination with fulvestrant

KISQALI is a CDK4/6 inhibitor with statistically significant **O**verall **S**urvival and **Q**uality of **L**ife in different patient settings[1-7]

KISQALI + fulvestrant
postmenopausal
MONALEESA-3

KISQALI + AI
premenopausal
MONALEESA-7

REIMBURSEMENT CONDITIONS

Kisqali is reimbursed in combination with **a NON-STEROIDAL AROMATASE INHIBITOR**, for the treatment of women with:

- A locally-advanced or metastatic, hormone-receptor positive and HER2-negative breast cancer who have previously received adjuvant hormone therapy with tamoxifen and with a relapse of their illness during the adjuvant therapy or within 12 months of the end of the adjuvant therapy (Ch IV §9350100).
- A symptomatic, locally-advanced or metastatic, hormone-receptor positive and HER2-negative breast cancer who have previously received adjuvant hormone therapy and with a relapse more than 12 months after the end of the adjuvant therapy (Ch IV §9350300).
- At the time of an initial diagnosis (de novo), symptomatic locally-advanced or metastatic, hormone-receptor positive and HER2- negative breast cancer (Ch IV §9350400).

Kisqali is reimbursed in combination with **FULVESTRANT,** for the **treatment of women with:**

- A locally-advanced or metastatic, hormone-receptor positive and HER2-negative breast cancer who have previously received adjuvant hormone therapy containing an aromatase inhibitor and with a relapse of their illness during the adjuvant therapy or within 12 months of the end of the adjuvant therapy (Ch IV §9350200).
- A locally-advanced or metastatic, hormone-receptor positive and HER2-negative cancer, who have previously received hormone therapy for their advanced or metastatic breast cancer (Ch IV §9350500).

The application for reimbursement must be submitted electronically via the e-Health platform.**

Please consult the complete reimbursement criteria on the INAMI/RIZIV website.

Safety[1] Most patients had an acceptable adverse event profi le with long-term administration of Kisqali in the clinical trials. 7.5% of patients had to stop permanently due to any AE1. The most frequent grade 3/4 AE was neutropenia. Grade 3/4 hepatobiliary events occurred in 11.4% of patients. A central analysis of ECG data showed 3.3% of patients with at least 1 post-baseline QTcF >480 msec.

* (http://www.riziv.fgov.be/)
** Reimbursement may only be authorised if treatment is prescribed by a physician specialising in medical oncology or by a specialist physician with specific expertise in oncology and experience in chemotherapy in the context of breast cancer treatment.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

KISQALI® ribociclib

Peer-reviewed article

Inhibiteurs CDK4/6 en cas de cancer du sein HR+/HER2- de stade avancé: faut-il faire un choix? Et comment?

Dominique-Jean Bouilliez

Dans le cadre du symposium '*Are we moving towards true optimization of CDK4/6 inhibition in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer?*', organisé par touchONCOLOGY® lors de l'*Advanced Breast Cancer Fifth ESO-ESMO International Consensus Conference* (ABC5) (Lisbonne, 14-16 novembre 2019), le Dr Shaheenah Dawood (Dubaï) a évalué le rôle et l'utilisation des différents inhibiteurs CDK4/6 dans le traitement du cancer du sein HR+/HER2- avancé, afin de permettre une sélection et un séquençage optimaux sur une base individuelle en pratique clinique quotidienne. Le Pr Patrick Neven (KU Leuven) a quant à lui évoqué quelques considérations pratiques pour assurer de manière efficace la gestion et la surveillance des événements indésirables observés avec les inhibiteurs CDK4/6. Enfin, se basant sur les recommandations actuelles concernant l'utilisation des inhibiteurs CDK4/6 dans le cancer du sein HR+/HER2- avancé, le Pr Rupert Bartsch (Vienne) et les deux experts précités posaient la question de savoir ce qui pourrait changer dans ces recommandations et quelle serait la place future des thérapies ciblées dans ce contexte.

Comment sélectionner l'inhibiteur CDK4/6 le plus approprié et quelle séquence adopter en cas de cancer du sein de stade avancé HR+/HER2-?

Le paysage de la prise en charge du cancer du sein HR+ de stade avancé a considérablement évolué aujourd'hui, notamment avec l'arrivée des inhibiteurs de CDK4/6, qui ont permis une amélioration globale de la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) de 14 mois en moyenne et une réduction de 45% du risque de progression par rapport à leur comparateur, comme l'ont démontré PALOMA-2 (1), MONALEESA-2 (2) et MONARCH-3 (3). Ce bénéfice est également observé en cas de résistance à l'hormonothérapie, avec une amélioration de la PFS allant de 6,6 à 7,7 mois par rapport au comparateur (4-6).

Pas de rôle de l'hormonosensibilité?

Les populations étudiées sont hétérogènes et concernent autant des femmes avec cancer du sein de stade IV *de novo* – n'ayant donc jamais reçu de traitement endocrinien – que des femmes avec cancer du sein récurrent sous endocrinothérapie, et donc résistantes (primaires lorsque la rechute survient au cours des 2 premières années du traitement endocrinien, secondaires lorsqu'elle survient plus tard), les patientes étant considérées comme hormonosensibles lorsque la rechute survient après l'arrêt du traitement endocrinien.

Pour pallier ce «problème», nous disposons heureusement de l'analyse exploratoire de sous-groupes dans l'une de ces études, qui a montré que, quel que soit le phénotype de ces patientes, le taux de réponse était toujours augmenté de manière significative lorsque l'on ajoutait un inhibiteur CDK4/6 à un traitement endocrinien (7).

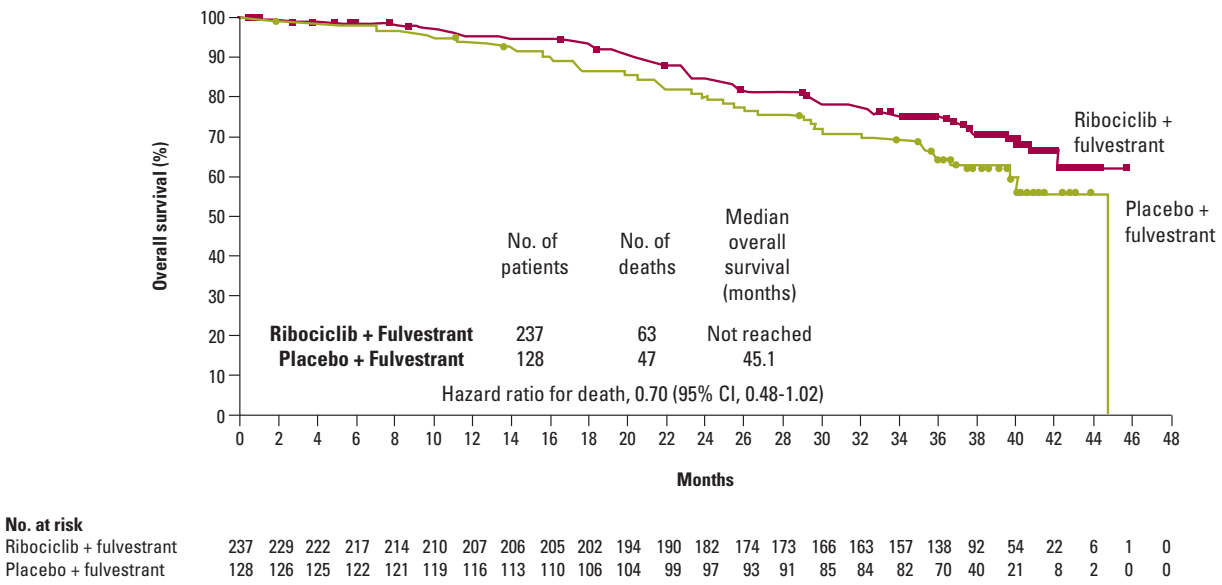
Quelques questions spécifiques

Faut-il préférer la chimiothérapie plutôt que la combinaison d'un inhibiteur CDK4/6 avec un traitement endocrinien?

L'étude Young-PEARL, étude de phase II présentée lors du dernier congrès de l'ASCO, y répondait par la négative après avoir montré la supériorité de l'hormonothérapie sur la capécitabine pour la PFS (8). Depuis lors, PEARL, présentée au *San Antonio Breast Cancer Symposium*, n'a pu confirmer ce fait (9). Par ailleurs, MONALEESA-7 (10) et MONALEESA-3 – dans sa cohorte de 1ère ligne, et donc chez des patientes hormonosensibles (11) – ont montré de leur côté que la combinaison ribociclib + fulvestrant est supérieure au fulvestrant seul pour prolonger la PFS et la survie (**Figure 1**).

ONI105F

Figure 1: Survie globale sous ribociclib avec ou sans fulvestrant en 1ère ligne.



Que faire en présence d'une mutation PIK3CA: donner l'alpélisib, qui cible l'isoforme alpha de PI3 Kinase, ou un inhibiteur CDK4/6?

SOLAR-1, dont les données ne sont pas encore matures pour la survie globale (*overall survival*, OS), a montré que l'alpélisib offre un avantage sensible en PFS (12), mais les inhibiteurs CDK4/6 également (sur la PFS et l'OS) chez les personnes hormonorésistantes (4-6), particulièrement en cas de charge métastatique viscérale élevée (13). Par ailleurs, dans PALOMA-2, aucun biomarqueur tumoral n'était spécifiquement prédictif de la réponse aux inhibiteurs CDK4/6, ce qui a conduit les experts de cette session à considérer la combinaison d'un traitement endocrinien avec un inhibiteur CDK4/6 comme standard thérapeutique, quel que soit le phénotype (14).

Faut-il préférer un inhibiteur CDK/6 plutôt qu'un autre?

Shaheenah Dawood répond que si aucune différence n'existe en termes d'efficacité, il existe bien des différences en termes de mode d'administration, de toxicité et de monitorage.

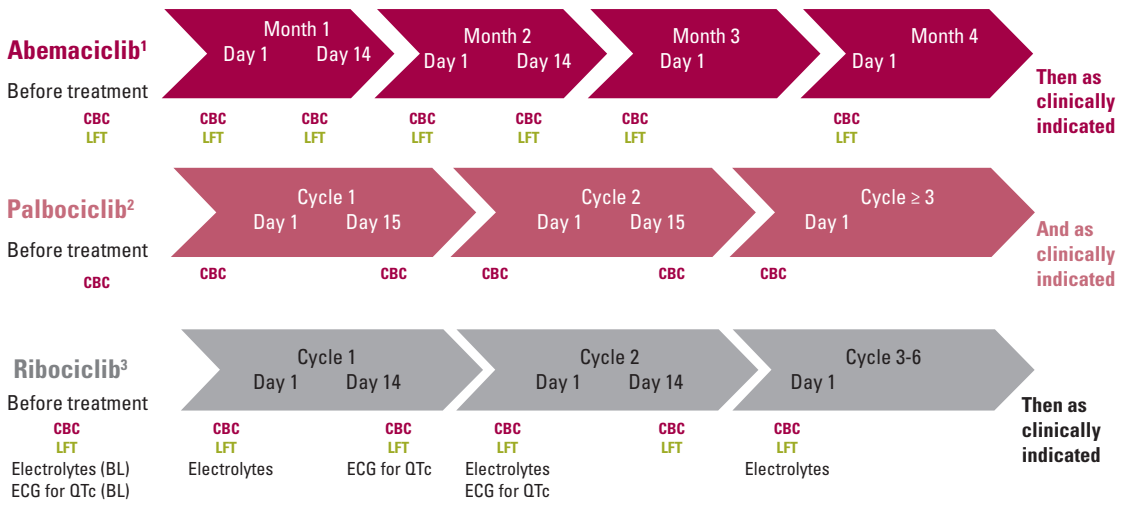
Quel impact pourrait avoir le profil de tolérance des inhibiteurs CDK4/6 sur le monitorage et sur l'adhérence?

Il existe une toxicité hématologique de classe, mais variable selon les molécules, pour les inhibiteurs de CDK4/6 (15-17). Réversible, elle est liée à un arrêt du cycle cellulaire plutôt qu'à une mort cellulaire comme avec la chimiothérapie. La toxicité gastro-intestinale se manifeste de son côté par des nausées pour les 3 molécules et de la diarrhée, plus fréquente pour l'abémaciclib. Cette toxicité peut être monitorée aisément (**Figure 2**), «*tout en gardant en tête qu'il faut également tenir compte des interactions avec les produits interagissant avec le CYP3A4*», signale Patrick Neven.

En cas d'effet secondaire de grade 3-4, les SmPC recommandent pour la neutropénie de grade ≥ 3 (< 1.000/ml) de ne pas débuter de nouveau cycle jusqu'au retour à un stade ≤ 2 et de le reprendre ensuite, mais à une dose inférieure en cas de récidive de neutropénie de grade 3 avec fièvre ou de neutropénie de grade 4 (< 500/ml). Pour la diarrhée, il faut arrêter le traitement (l'abémaciclib en l'occurrence) en cas de grade ≥ 2 (augmentation de ≥ 4 selles par jour en plus des habitudes) malgré les mesures supportives optimales et jusqu'à retour à un grade 1, et reprendre à la dose inférieure. Pour le palbociclib, il faut distinguer la survenue d'effets secondaires à J15 (auquel cas on peut continuer en cas de grade 3) et le J1 d'un nouveau cycle, auquel cas on ne débutera pas ce cycle.

Réduire la dose en cas de neutropénie n'exerce heureusement pas d'influence négative sur la PFS (19). La même remarque vaut en cas de réduction de dose pour diarrhée (20), cette étude ayant montré par ailleurs que lorsqu'elle survient, la diarrhée est très précoce (1-2 semaines). En pratique, il faut donc suivre l'impact de l'effet secondaire (y compris de la fatigue, de l'anémie, du risque thrombo-embolique) et de son traitement sur le patient et sur sa qualité de vie. La majorité des effets secondaires sont réversibles après modification des doses.

Figure 2: Agenda du monitorage (18).



BL: baseline; CBC: complete blood count; CDK: cyclin-dependent kinase; ECG: electrocardiogram; LFT: liver function test.
1. Abemaciclib, Summary of Product Characteristics; 2. Palbociclib, Summary of Product Characteristics; 3. Ribociclib, Summary of Product Characteristics.

Faudrait-il modifier les recommandations en fonction des données les plus récentes? Et dans quel sens?

Les recommandations actuelles (ABC4) (**Figure 3**) ont fait des inhibiteurs CDK4/6 un traitement de base en 1ère et en 2e lignes (21). Mais elles ont engendré également certaines questions, parmi lesquelles:

- la présence d'une crise viscérale est-elle identique chez toutes (les recommandations évoquent la nécessité d'une chimiothérapie dès qu'il y a crise viscérale)? Cette question demande encore, avant de pouvoir y répondre, une définition claire de ce qu'est une crise viscérale, un terme probablement trop équivoque et subjectif selon le Pr Patrick Neven;
- la présence d'une résistance endocrine primaire ou secondaire influence-t-elle la séquence thérapeutique? Ce facteur influence certainement la décision thérapeutique, estime le Pr Neven, mais il n'est pas le seul: les comorbidités, le délai depuis le diagnostic, la durée des traitements précédents et des périodes sans traitement, etc. sont d'autres éléments importants à prendre en compte;
- peut-on poursuivre les inhibiteurs CDK4/6 après progression? S'il n'existe aucune étude spécifique sur ce thème, nous disposons cependant de données qui permettent de penser qu'il persiste une activité de cette classe thérapeutique après progression, estiment les Pr Bartsch et Neven. Cependant, cette indication n'a pas été entérinée par les autorités de santé et n'est donc pas remboursée. Attendons les résultats des études prospectives, conclut le Pr Bartsch;
- peuvent-ils inverser la résistance aux traitements endocriniens? Tout porte à croire que l'adjonction d'un inhibiteur CDK4/6 à un inhibiteur de l'aromatase en cas de résistance primaire à celui-ci a du sens, estiment les deux experts;
- faut-il se référer à des biomarqueurs pour séquencer au mieux les traitements? Dans la mesure où les inhibiteurs CDK4/6 sont proposés à toutes les patientes, pouvoir disposer de biomarqueurs pour affiner notre décision ne peut être qu'un plus, estime le Pr Neven. Mais aucune étude digne de ce nom n'a été publiée en ce sens. Peut-être faudra-t-il attendre la publication de méta-analyses sur ce sujet?

Que disent les études?

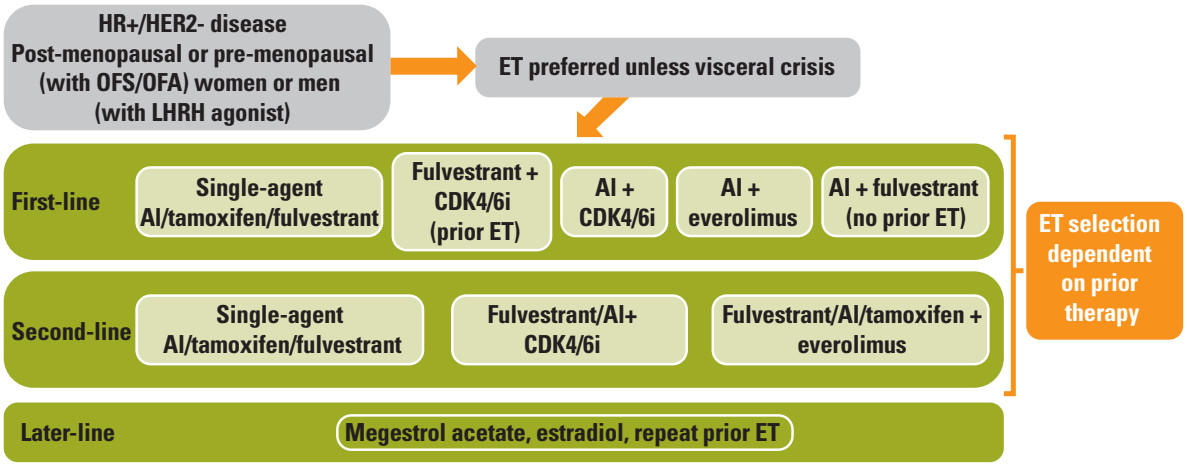
Sur la meilleure séquence?

SONIA, une étude de phase III, va combler le manque d'études pertinentes et comparer l'efficacité de la séquence traitement endocrinien + inhibiteur CDK4/6 puis fulvestrant à la séquence traitement endocrinien puis fulvestrant + inhibiteur CDK4/6 (22).

Quel traitement après progression sous CDK4/6?

TRINITI-1, une étude de phase II présentée à l'ASCO 2019 (23), a évalué un traitement par ribociclib + évérolimus + exémestane chez 88 patientes hromonorésistantes et suggéré que l'ajout d'évérolimus au ribociclib et à l'exémestane pourrait restaurer la sensibilité à la fois à un inhibiteur de CDK4/6 et à

Figure 3: ESO-ESMO Guidelines ABC4*.



* Depuis lors, ABC5 a accouché d'un nouveau consensus, dont les données essentielles sont reprises dans l'encadré
ET: *endocrinotherapy*; AI: *aromatase inhibitor*

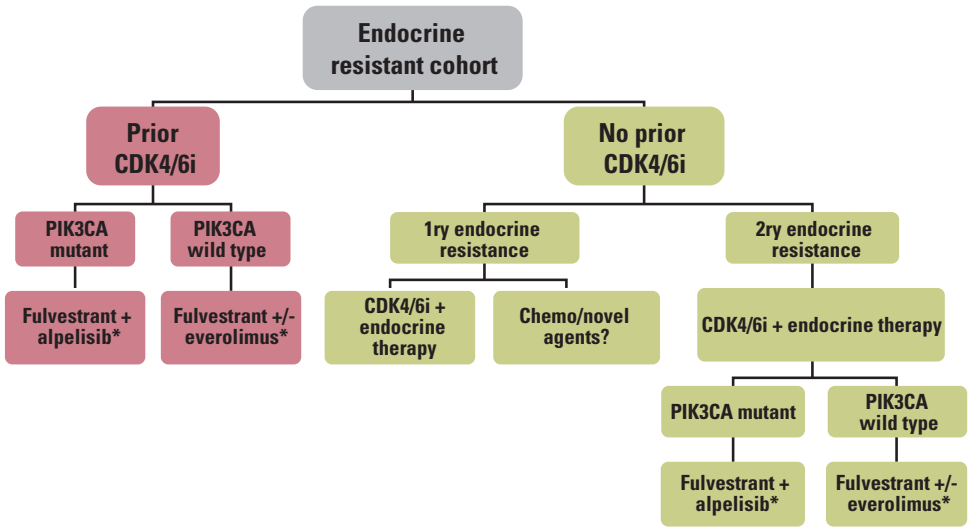
LES PRINCIPALES CONCLUSIONS D'ABC5 SUR LES CANCERS DU SEIN MÉTASTATIQUES ER+/HER2-

- Combiner un inhibiteur CDK4/6 à l'endocrinothérapie est le traitement standard dans cette indication, car la combinaison permet un bénéfice important en PFS, augmente significativement l'OS et maintient ou améliore la qualité de vie. L'inhibiteur CDK4/6 peut être combiné avec un inhibiteur de l'aromatase (IA) ou du fulvestrant, *de novo* ou, en cas de récurrence, en 1ère ou 2e ligne, et en cas de résistance primaire ou secondaire. Cette recommandation s'applique aux femmes post-ménopausées, aux femmes préménopausées en combinaison avec un agoniste de LHRH, et aux hommes de préférence en combinaison avec un agoniste de LHRH (LoE/GoR: I/A) (97%).
- Les scores ESMO-MCBS pour l'utilisation d'un inhibiteur CDK4/6 en combinaison avec l'endocrinothérapie en cas d'ABC varient selon le cadre et le médicament. Ils sont, selon les données actuelles (LoE/GoRr: I/A) (100%):
  - palbociclib-IA (1ère ligne): MCBS 3;
  - abémaciclib-IA (1ère ligne): MCBS 3;
  - ribociclib-IA (1ère ligne post-ménopausique): MCBS 3;
  - ribociclib + endocrinothérapie (1ère ligne pré-ménopausique): MCBS 5;
  - palbociclib + fulvestrant (2e ligne): MCBS 4;
  - ribociclib + fulvestrant (1ère, 2e ligne) : MCBS 4
  - abémaciclib + fulvestrant (2e ligne): MCBS 4;

  Il est à noter que les 3 inhibiteurs CDK4/6 n'ont pas été comparés directement dans le cadre d'un essai clinique.
- On ne sait toujours pas si les inhibiteurs CDK4/6 doivent être administrés de préférence en 1ère ligne ou en 2e ligne. Cependant, la majorité des panélistes ont préféré donner un inhibiteur CDK4/6 en 1ère ligne chez la majorité de leurs patients (LoE/GoR: avis d'expert/NA) (100%).
- Il n'y a aucune donnée soutenant l'utilisation d'une combinaison d'un inhibiteur CDK4/6 et d'une endocrinothérapie comme thérapie d'entretien après la chimiothérapie (LoE/GoR: NA/D) (66%). Le traitement d'entretien devrait être fait, dans cette situation, avec une endocrinothérapie seule.
- L'alpélisib combiné au fulvestrant est une option en cas de tumeurs PIK3CA-mutante (exons 9 ou 20), ayant déjà reçu un inhibiteur de l'aromatase et avec des niveaux appropriés de HbA1c, car elle offre une PFS médiane de 5 mois supérieure. La décision de donner l'alpélisib devrait prendre en considération les critères d'inclusion/exclusion de l'étude SOLAR-1 (diabète préexistant et taux d'HbA1c), ainsi que son profil de toxicité. Son efficacité après exposition aux inhibiteurs CDK4/6 est inconnue, puisque seuls 7% des patients de SOLAR-1 avaient été précédemment traités avec ces agents (LoE/GoR: I/B) (88%).
- Les patients recevant la combinaison alpélisib-endocrinothérapie en cas d'ABC avec mutation PIK3CA devraient prendre des antihistaminiques non sédatifs pour empêcher l'éruption au début de la thérapie. Les antihistaminiques peuvent être interrompus après 4 semaines, car le risque d'éruption cutanée se situe principalement dans les 2 premières semaines de thérapie (LoE/GoR: I/B) (93%).
- La séquence optimale de l'endocrinothérapie est inconnue. Elle dépend des traitements antérieurs (en [néo]adjuvant ou au stade avancé), de la durée de la réponse à ces agents, de la charge de la maladie, de la préférence et de la disponibilité des patients. Les options disponibles pour les 1ère et 2e lignes comprennent l'association IA ou fulvestrant + CDK4/6, IA/tamoxifène/fulvestrant + évérolimus, fulvestrant + alpélisib (en cas de mutation PIK3CA, un IA, le tamoxifène, le fulvestrant (LoE/GoR: avis d'expert) (100%).
- Les options thérapeutiques en cas de cancer ER+ au-delà de la 2e ligne incluent des monothérapies non encore utilisées (NSAI, SAI, tamoxifène, fulvestrant, acétate de mégesterol, estrogènes à faible dose). L'abémaciclib est également une option potentielle. Retraiter un patient avec un agent avec lequel la maladie a déjà progressé après une réponse initiale peut être envisagé, mais aucune donnée robuste n'appuie cette approche (LoE/GoR: II/B) (98%).
- Des études comparant les différentes combinaisons endocrinothérapie + thérapie ciblée avec une chimiothérapie sont en cours. Les premiers résultats des essais randomisés de phase II à III semblent indiquer que ces combinaisons sont au moins équivalentes à la chimiothérapie en monothérapie en termes d'efficacité, et se comparent favorablement en termes de sécurité (LoE/GoR: II/B).

ABC: *Advanced Breast Cancer;* LoE: *low degree of evidence;*
GoR: *Grade of Recommandation;* MCBS: *Magnitude of Clinical Benefit Scale;*
NSAI: *non steroidal aromatase inhibitor;*
SAI: *steroidal aromatase inhibitor;* NA: *not applicable*

Figure 4: Algorithme de prise en charge des patientes avec hormonorésistance et absence de crise viscérale.



*Non approuvé par l'EMA

un traitement endocrinien, avec un taux de bénéfice clinique de 41,1%, plus marqué en l'absence de mutation PIK3CA et ESR1. Ceci suggère que certaines altérations moléculaires pourraient avoir un impact (plutôt pronostique que prédictif cependant) sur le traitement par triplet.

Une autre étude, rétrospective, en vie réelle, ayant montré de son côté que l'OS était significativement moindre en présence d'une mutation germinale de BRCA (24), pose la question de l'intérêt d'un traitement plus précoce par inhibiteur PARP. Mais même si l'olaparib (25) et le talazoparib (26) se sont montrés supérieurs à la chimiothérapie en cas de mutation germinale de BRCA, on ne dispose pas (encore) de données spécifiques, même si l'on sait que la moitié de la population est HR+ et que le bénéfice est similaire en cas de cancer triple négatif ou HR+.

Comment intégrer les nouveaux traitements en cas de cancer du sein HR+/HER2- hormonorésistant de stade avancé?

La question est difficile. Elle pourrait être résumée selon l'algorithme présenté en **figure 4**, un algorithme qui devrait cependant tenir compte de la toxicité de certains de ces produits et qui demande encore validation.

Références

1. Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended follow-up. Breast Cancer Res Treat 2019;174(3):719-29.
2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2019;30(11):1842.
3. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 2019;5:5.
4. Turner NC, Slamon DJ, Ro J et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2018;379(20):1926-36.
5. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. J Clin Oncol 2018;36(24):2465-72.
6. Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. JAMA Oncol 2020;6(1):116-24.
7. Goetz M, et al. SABCS 2017. Abstract#GS6-02.
8. Park S, et al. ASCO 2019. Abstract#1007.
9. Martin M, et al. Results from PEARL study (GEICAM/2013-02_CECOG/BC.1.3.006): A phase III trial of palbociclib in combination with endocrine therapy versus capecitabine in hormonal receptor-positive and human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer patients whose disease progressed on aromatase inhibitors. SABCS 2019. #Abstract GS2-07.
10. Im S, Lu Y, Badia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med 2019;381(4):307-16.
11. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. N Engl J Med 2020;382(6):514-24.
12. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2019;380(20):1929-40.
13. Finn RS, Liu Y, Zhu Z, et al. Biomarker analyses of response to cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition and endocrine therapy in women with treatment-naïve metastatic breast cancer. Clin Cancer Res 2020;26(1):110-21.
14. Slamon DJ, et al. ESMO 2019. Abstract#LBA7_FR.
15. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(18):1738-48.
16. Finn RS, Martin M, Rugo HS et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(20):1925-36.
17. Goetz M, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 2017;35(32):3638-46.
18. Selon SmPC des 3 produits
19. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). Oncologist 2016;21(10):1165-75.
20. Rugo HS, et al. ASCO 2018. Abstract#1053.
21. Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). Ann Oncol 2018;29(8):1634-57.
22. www.clinicaltrial.gov. NTC03425838.
23. Bardia A, et al. ASCO 2019. Abstract#1016.
24. McLaurin K, et al. ASCO 2019. Abstract#1563.
25. Robson M, Im S, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2017;377(6):523-33.
26. Litton J, Rugo H, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. N Engl J Med 2018;379(8):753-63.

Reçu: 17/04/2020 – Accepté: 23/04/2020

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

Packaging	Current ex-factory price (excl.VAT)
10mg x 14 tabs	74,59 €
50mg x 7 tabs	186,48 €
100mg x 7 tabs	372,96 €
100mg x 14 tabs	745,92 €
100mg x 112 tabs	5.967,34 €

A chance to

BREAK FREE

VENCLYXTO® + rituximab offers patients with **R/R CLL** a chance for longer progression-free survival with a 24-month **FIXED TREATMENT DURATION***[1]

NOW REIMBURSED FOR ALL R/R CLL PATIENTS

84% risk reduction of progression or death with **VEN+R** vs BR†[1]

- HR=0.16 (95% CI, 0.12 – 0.23); P-value <0.0001
- median study follow-up: 36 months

Expanded indication and reimbursement§ in R/R CLL[1-3]:

VENCLYXTO® in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.‡

For additional information, please refer to the SmPC.[1]

* After 5-week dose titration schedule. - † Investigator assessment of n=194 patients (VEN+R) or n=195 patients (BR). - ‡ Venclyxto® monotherapy is indicated for the treatment of CLL in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor.[1] - § Reimbursement approval via eHealth In Belgium and reimbursement in DC category in Luxemburg.
BR: Bendamustine, Rituximab; CI: Confidence Interval; CLL: Chronic Lymphocytic Leukaemia; HR: Hazard Ratio; PFS: Progression-Free Survival; R/R: Relapsed/Refractory; SmPC: Summary of Product Characteristics; VEN+R: venetoclax plus rituximab.

1. Venclyxto® SmPC, June 2019. - 2. Belgisch Staatsblad/Moniteur Belge: September 2019. - 3. Belgisch Staatsblad/Moniteur Belge: November 2017.

AbbVie sa/nv – BE-VNCCLL-190033 (v1.0) – July 19

abbvie

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the SmPC for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Venclyxto 10 mg / 50 mg / 100 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Venclyxto 10 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 10 mg of venetoclax. Venclyxto 50 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 50 mg of venetoclax. Venclyxto 100 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 100 mg of venetoclax. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet (tablet).Venclyxto 10 mg film-coated tablet : Pale yellow, round biconvex shaped tablet 6 mm diameter debossed with V on one side and 10 on the other. Venclyxto 50 mg film-coated tablet : Beige, oblong biconvex shaped tablet 14 mm long, 8 mm wide debossed with V on one side and 50 on the other. Venclyxto 100 mg film-coated tablet: Pale yellow, oblong biconvex shaped tablet 17.2 mm long, 9.5 mm wide debossed with V on one side and 100 on the other. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy. Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL: in the presence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or in the absence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Treatment with venetoclax should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Posology: *Dose-titration schedule*: The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up to the daily dose of 400 mg as shown in Table 1: Dose increase schedule

Week	Venetoclax daily dose
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome. *Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab:* The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 of the SmPC for details of the combination regimen). Rituximab should be adminstered after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days. Venetoclax should be taken for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab (see section 5.1 of the SmPC). *Post-titration dose for venetoclax monotherapy:* The recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily. Treatment should be continued until disease progression or no longer tolerated by the patient. *Prevention of tumour lysis syndrome (TLS):* Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase. The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities. Patients with high tumour burden (e.g., any lymph node with a diameter ≥5 cm or high absolute lymphocyte count [ALC ≥25 x 10^9/l]) are at greater risk of TLS when initiating venetoclax. Reduced renal function (creatinine clearance [CrCl] <80 ml/min) further increases the risk. The risk may decrease as tumour burden decreases with venetoclax treatment (see section 4.4 of the SmPC). Prior to initiating venetoclax, tumour burden assessment, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), must be performed for all patients. Blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) should be assessed and pre-exisiting abnormalities corrected. The prophylaxis measures listed below should be followed. More intensive measures should be employed as overall risk increases. *Hydration* : Patients should be adequately hydrated during the dose-titration phase to reduce the risk of TLS. Patients should be instructed to drink plenty of water daily starting 2 days before and throughout the dose-titration phase. Patients should be particularly instructed to drink 1.5 to 2.0 L of water daily, 2 days prior to and the days of dosing at initiation and each subsequent dose increase. Intravenous fluids should be administered as indicated based on overall risk of TLS or for those who cannot maintain an adequate level of oral hydration. *Anti-hyperuricaemic agents:* Anti-hyperuricaemic agents should be administered 2 to 3 days prior to starting treatment with venetoclax in patients with high uric acid levels or at risk of TLS and may be continued through the titration phase. *Laboratory assessments:* Pre-dose: For all patients, blood chemistries should be assessed prior to the initial dose to evaluate kidney function and correct pre-existing abnormalities. Blood chemistries should be reassessed prior to each subsequent dose increase during the titration phase. Post-dose: For patients at risk of TLS, blood chemistries should be monitored at 6 to 8 hours and at 24 hours after the first dose of venetoclax. Electrolyte abnormalities should be corrected promptly. The next venetoclax dose should not be administered until the 24-hour blood chemistry results have been evaluated. The same monitoring schedule should be followed at the start of the 50 mg dose and then for patients who continue to be at risk, at subsequent dose increases. *Hospitalisation* : Based on physician assessment, some patients, especially those at greater risk of TLS, may require hospitalisation on the day of the first dose of venetoclax for more intensive prophylaxis and monitoring during the first 24 hours (see section 4.8 of the SmPC). Hospitalisation should be considered for subsequent dose increases based on reassessment of risk. *Dose modifications for tumour lysis syndrome* : If a patient experiences blood chemistry changes suggestive of TLS, the following day's venetoclax dose should be withheld. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, treatment with venetoclax can be resumed at the same dose. For events of clinical TLS or blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, treatment should be resumed at a reduced dose (see Table 2). When resuming treatment after interruption due to TLS, the instructions for prevention of TLS should be followed (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). *Dose modifications for other toxicities:* Treatment with Venclyxto should be withheld for any grade 3 or 4 non-haematological toxicities, grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or grade 4 haematological toxicities, except lymphopenia. Once the toxicity has resolved to grade 1 or baseline level (recovery), therapy with venetoclax may be restarted at the same dose. If the toxicity recurs, and for any subsequent occurrences, the dose reduction guidelines in Table 2 should be followed when resuming treatment with venetoclax following resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician. For patients who require dose reductions to less than 100 mg for more than 2 weeks, discontinuation of venetoclax should be considered. Table 2: Dose modification for TLS and other toxicities

Dose at interruption (mg)	Restart dose (mg[a])
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
[a]The modified dose should be continued for 1 week before increasing the dose.	

For patients who have had a dosing interruption lasting more than 1 week during the first 5 weeks of dose titration or more than 2 weeks after completing the dose-titration phase, TLS risk should be reassessed to determine if restarting at a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the dose titration; see Table 2). *Dose modifications for use with CYP3A inhibitors:* Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure and may increase the risk for TLS at initiation and during the dose-titration phase and for other toxicities (see section 4.5 of the SmPC). *Initiation and titration phase:* Concomitant use of venetoclax with strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase is contraindicated (see sections 4.3, 4.4, and 4.5 of the SmPC). Concomitant use of venetoclax with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase should be avoided. Alternative treatments should be considered. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, the initiation and titration doses of venetoclax should be reduced by at least 50%. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). *After completion of titration phase:* For patients who are on a steady daily dose of Venclyxto, the venetoclax dose should be reduced by 50% when used concomitantly with moderate CYP3A inhibitors and by 75% when used concomitantly with strong CYP3A inhibitors. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). *Missed dose:* If a patient misses a dose of venetoclax within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible on the same day. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the following day. If a patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time the following day. *Special populations: Elderly:* No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥65 years) (see section 5.1 of the SmPC). *Renal impairment:* No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (CrCl ≥30 ml/min and <90 ml/min) (see section 5.2 of the SmPC). Patients with reduced renal function (CrCl <80 ml/min) may require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS at initiation and during the dose-titration phase (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). Safety in patients with severe renal impairment (CrCl <30 ml/min) or on dialysis has not been established, and a recommended dose for these patients has not been determined. Venetoclax should be administered to patients with severe renal impairment only if the benefit outweighs the risk and patients should be monitored closely for signs of toxicity due to increased risk of TLS (see section 4.4 of the SmPC). *Hepatic impairment:* No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment should be monitored more closely for signs of toxicity at initiation and during the dose-titration phase (see section 4.8 of the SmPC). A dose reduction of at least 50% throughout treatment is recommended for patients with severe hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). These patients should be monitored more closely for signs of toxicity (see section 4.8 of the SmPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available. Method of administration: Venclyxto film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water at approximately the same time each day. The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy (see section 5.2 of the SmPC). The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing. During the dose-titration phase, venetoclax should be taken in the morning to facilitate laboratory monitoring. Grapefruit products, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax (see section 4.5 of the SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Concomitant use of strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.5 of the SmPC). Concomitant use of preparations containing St. John's wort (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The overall safety profile of Venclyxto is based on data from 546 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from one phase 3 study (MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study (M12-175). MURANO was a randomised, controlled trial in which 194 patients with previously treated CLL received venetoclax in combination with rituximab. In the phase 2 and phase 1 studies, 352 patients with previously treated CLL, which included 212 patients with 17p deletion and 146 patients who had failed a B-cell receptor pathway inhibitor were treated with venetoclax monotherapy (see section 5.1 of the SmPC). The most commonly occurring adverse reactions (≥20%) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination study with rituximab were neutropenia, diarrhoea, and upper respiratory tract infection. In the monotherapy studies, the most common adverse reactions were neutropenia/neutrophil count decreased, diarrhoea, nausea, anaemia, fatigue, and upper respiratory tract infection. The most frequently reported serious adverse reactions (≥2%) in patients receiving venetoclax in combination with rituximab were pneumonia, febrile neutropenia, and TLS. In the monotherapy studies, the most frequently reported serious adverse reactions (≥2%) were pneumonia and febrile neutropenia. Tabulated list of adverse reactions: The frequencies of adverse reactions reported with Venclyxto are summarised in Table 3. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Table 3: Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax: **System organ class / Frequency (all grades)[a] / Adverse reactions. Infections and infestations:** Very common: Pneumonia, Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis, Urinary tract infection; **Grade ≥3[a] :** Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection, Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Neutropenia, Anaemia, Lymphopenia; Common: Febrile neutropenia, **Grade ≥3[a] :** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia, Lymphopenia; **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalaemia; Common: Tumour lysis syndrome, Hyperuricaemia,; **Grade ≥3[a]:** Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia,Hypocalcaemia; Uncommon: Hyperuricaemia; **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation; **Grade ≥3[a]:** Common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea; Uncommon: Constipation; **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; **Grade ≥3[a]:** Common: Fatigue; **Investigations:** Common: Blood creatinine increased. **Grade ≥3[a]:** Uncommon: Blood creatinine increased. [a]Only the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175). *Discontinuation and dose reductions due to adverse reactions:* Discontinuations due to adverse reactions occurred in 16% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study. In the monotherapy studies with venetoclax, 11% of patients discontinued due to adverse reactions. Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 15% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study and 14% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies. In the MURANO study, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab; the most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (43%). In the monotherapy studies with venetoclax, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40% of patients; the most common adverse reaction leading to dose interruption was neutropenia (5%). Description of selected adverse reactions: *Tumour lysis syndrome:* Tumour lysis syndrome is an important identified risk when initiating venetoclax. In the initial Phase 1 dose-finding studies, which had a shorter (2 to 3 week) titration phase and higher starting dose, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS; 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, 1 requiring dialysis. The risk of TLS was reduced after revision of the dosing regimen and modification to prophylaxis and monitoring measures. In venetoclax clinical studies, patients with any measurable lymph node ≥10 cm or those with both an ALC ≥25 x 10^9/l and any measurable lymph node ≥5 cm were hospitalised to enable more intensive hydration and monitoring for the first day of dosing at 20 mg and 50 mg during the titration phase (see section 4.2 of the SmPC). In 168 patients with CLL starting with a daily dose of 20 mg and increasing over 5 weeks to a daily dose of 400 mg in studies M13-982 and M14-032, the rate of TLS was 2%. All events were laboratory TLS (laboratory abnormalities that met ≥2 of the following criteria within 24 hours of each other: potassium >6 mmol/l, uric acid >476 µmol/l, calcium <1.75 mmol/l, or phosphorus >1.5 mmol/l; or were reported as TLS events) and occurred in patients who had a lymph node(s) ≥5 cm or ALC ≥25 x 10^9/l. No TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death and/or seizures was observed in these patients. All patients had CrCl ≥50 ml/min. In the open-label, randomised phase 3 study (MURANO), the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with venetoclax + rituximab. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in Posology (see section 4.2 of the SmPC). All events of TLS occurred during the venetoclax dose-titration phase and resolved within two days. All six patients completed the dose titration and reached the recommended daily dose of 400 mg of venetoclax. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week dose-titration schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2 of the SmPC). The rates of grade ≥3 laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalaemia 1%, hyperphosphataemia 1%, and hyperuricaemia 1%. *Neutropenia:* Neutropenia is an identified risk with Venclyxto treatment. In the MURANO study, neutropenia was reported in 61% (all grades) of patients on the venetoclax + rituximab arm. Forty-three percent of patients treated with venetoclax + rituximab experienced dose interruption and 3% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 32% of patients and grade 4 neutropenia in 26% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 8 days (range: 1-712 days). With venetoclax + rituximab treatment, febrile neutropenia was reported in 4% of patients, grade ≥3 infections in 18%, and serious infections in 21% of patients. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Product Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be. e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg. Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S) :** EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 tablets), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tablets). **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 06/2019. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

abbvie

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

Peer-reviewed in the original language

Inhibition sélective de NOTCH1 dans la leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs T

Inge Govaerts, Jan Cools

Centrum Menselijke Erfelijkheid, KU Leuven; VIB Center for Cancer Biology, Louvain

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est un cancer hématologique qui touche principalement, mais pas exclusivement, les jeunes enfants. Dans 10 à 15% des cas, il s'agit d'une LLA à précurseurs T (LLA-T), qui a une évolution plus agressive et un pronostic plus défavorable que la LLA-B. Ces dernières décennies, des progrès considérables ont été réalisés dans le traitement de la LLA. Dans la population pédiatrique, le taux de survie est aujourd'hui supérieur à 90%, mais au prix d'effets toxiques importants. Pour les patients adultes, les résultats restent nettement moins bons.

Les anomalies génétiques associées à la LLA-T sont multiples et diverses, et incluent des mutations affectant la transduction du signal médiée par des protéines kinases, la régulation épigénétique, le métabolisme de l'ARN et le cycle cellulaire. Dans la mesure où plus de 65% des patients sont porteurs de mutations du gène codant pour NOTCH1, ces dernières constituent une cible thérapeutique intéressante. NOTCH1 est un récepteur transmembranaire qui, une fois lié à son ligand, est clivé, après quoi la partie intracellulaire migre vers le noyau et active la transcription de gènes cibles. En cas de mutation de NOTCH1, ce phénomène se produit indépendamment de la présence du ligand, ou le fragment intracellulaire clivé est résistant à la dégradation, si bien que la voie de signalisation NOTCH reste constitutivement active. Le clivage par le complexe gamma-sécrétase (CGS), qui est nécessaire à l'activation de toute forme mutée de NOTCH1, joue un rôle crucial à cet égard.

Ce processus peut être inhibé de plusieurs façons. En ce qui concerne l'inhibition des SERCA et les anticorps monoclonaux, nous ne disposons actuellement que de données précliniques encourageantes. La piste la plus prometteuse consiste en l'utilisation d'inhibiteurs de la gamma-sécrétase (IGS). Ces derniers exercent un effet cytostatique sur la LLA-T et présentent une cytotoxicité synergique en combinaison avec la chimiothérapie ou un autre traitement ciblé. Le principal obstacle à l'utilisation des IGS est la toxicité dite on-target, autrement dit leur effet pharmacodynamique sur les tissus sains. Cette toxicité peut néanmoins être limitée en n'inhibant qu'un seul sous-type du CGS. Cette approche permet toujours d'inhiber les cellules de LLA-T, mais en épargnant les autres tissus. MRK-560 est un IGS sélectif qui présente une puissante activité anti-leucémique, avec des effets secondaires minimes en phase préclinique. Il serait donc judicieux de mener davantage d'études pour explorer cette piste.

Introduction

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est un cancer du sang caractérisé par une prolifération clonale incontrôlée de lymphocytes immatures. La maladie touche principalement des enfants et des adolescents, mais peut aussi se développer à l'âge adulte. Il en résulte une distribution bimodale de l'incidence, avec un premier pic vers l'âge de 3 à 5 ans et un autre, moins élevé, vers 70-75 ans (1, 2). Au total, 181 cas ont été diagnostiqués en Belgique en 2012 (2). Dans 10 à 15% des cas, il s'agit d'une LLA à précurseurs T (LLA-T), un sous-type plus agressif qui est plus souvent associé à un envahissement du système nerveux central et qui présente un taux de survie plus faible que celui de la LLA à précurseurs B (LLA-B) (1).

Dans les années 1960, le taux de survie parmi les patients atteints de LLA n'était que de 10%. Grâce au développement de schémas de traitement combinant plusieurs agents de chimiothérapie, d'une part, et à une meilleure stratification du risque permettant d'ajuster individuellement l'intensité de la thérapie, d'autre part, le taux de survie parmi les enfants est aujourd'hui d'environ 90%. Ces bons résultats sont obtenus au prix d'effets secondaires potentiellement sévères à court et à long terme, tels qu'une ostéonécrose, un syndrome métabolique, une cardiotoxicité et un retard du développement neurocognitif. Contrairement au taux de survie élevé dans la population pédiatrique, les chances de survie des adultes atteints de LLA s'élèvent à 40-50% maximum. Ces patients sont plus souvent porteurs d'anomalies génétiques délétères et tolèrent moins bien le traitement agressif (2, 3).

ONJ084F

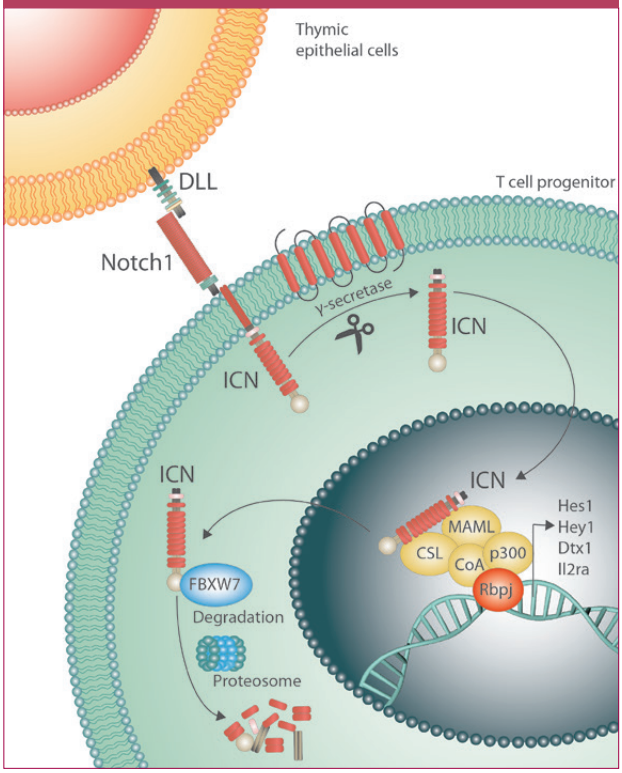
Contexte génétique

Les anomalies génétiques observées dans la LLA-T sont multiples et diverses, et sont souvent associées au stade de maturation des blastes ainsi qu'à des caractéristiques cliniques. Un élément typique est l'expression ectopique mutuellement exclusive de facteurs de transcription oncogènes (TAL1, TLX1, TLX3, HOXA9/10, NKX2-1). Cette expression aberrante est généralement le résultat de réarrangements cytogénétiques impliquant, dans la plupart des cas, les loci du récepteur des lymphocytes T. D'autres translocations conduisent à l'expression de protéines de fusion telles que NUP214-ABL1 (1, 4, 5). Par ailleurs, au moment de la pose du diagnostic, la plupart des patients sont porteurs de 10 à 20 mutations, un chiffre qui peut être multiplié par 2 chez les adultes et en cas de récidive (1, 6).

Ces mutations affectent toute une série de processus biologiques. La LLA-T se caractérise ainsi par une dérégulation du cycle cellulaire provoquée par une délétion de CDKN2A et/ou CDKN2B. Souvent, nous constatons aussi des mutations à l'origine d'une hyperactivité de certaines voies de signalisation médiées par des kinases, notamment des mutations du récepteur de l'IL-7, de JAK1, de JAK3 ou de STAT5, que l'on retrouve chez 20 à 30% des patients. Chez d'autres, on observe une activation des voies de signalisation PI3K-AKT-mTOR ou RAS-MAPK. Parmi les affections malignes pédiatriques, la LLA-T connaît la plus forte incidence d'anomalies épigénétiques, mais les patients adultes aussi sont fréquemment porteurs d'anomalies de ce groupe de gènes. Les mutations touchent le plus souvent PHF6, ainsi qu'EZH2, SUZ12 et EED, des composants de PRC2 (*polycomb-repressive complex 2*). Certaines anomalies peuvent aussi affecter le métabolisme et la traduction de l'ARN. Les mieux décrites sont observées au niveau des gènes RPL5, RPL10 et RPL22, qui codent pour des protéines ribosomiques. Dans 8% des cas, nous constatons une inactivation de CNOT3, la partie du complexe CCR4-NOT responsable de la désadénylation et de la traduction de l'ARNm, avec perte de ce gène suppresseur de tumeur (4, 5, 7).

Le principal oncogène dans la LLA-T est incontestablement NOTCH1, puisqu'il est muté chez environ 65% des patients (4). Bien qu'elles soient associées à un pronostic favorable, des mutations de NOTCH1 sont également décelées chez des patients atteints de LLA-T résistante à la thérapie ou récidivante. La voie de signalisation NOTCH1 joue un rôle majeur dans le développement des cellules précurseurs hématopoïétiques en lymphocytes T immatures, puis en lymphocytes T fonctionnels. NOTCH1 code pour un récepteur exprimé par la membrane cellulaire des jeunes lymphocytes. Dans le cortex thymique, ces cellules sont exposées à Delta-like 4, un ligand de NOTCH1, ce qui a pour effet d'établir définitivement leur affectation en tant que lymphocytes T (8). Cela s'accompagne d'une multiplication massive de ces cellules afin d'augmenter la population de lymphocytes T avec un réarrangement réussi du récepteur des lymphocytes T.

Figure 1: La protéine NOTCH1 est clivée en deux parties dans le réticulum endoplasmique, et les deux parties sont maintenues ensemble par des interactions protéine-protéine, tandis que NOTCH1 poursuit sa migration vers la membrane plasmique. À cet endroit, la partie extracellulaire peut interagir avec le ligand DLL4 présenté par d'autres cellules. Si DLL4 se lie à la partie extracellulaire de NOTCH1, celle-ci se détache, après quoi la partie restante de NOTCH1 peut être clivée par le complexe gamma-sécrétase. Ce dernier est ici représenté de manière simplifiée, mais il est en réalité constitué de 4 protéines différentes: PSEN1 ou PSEN2, NCSTN, PEN2 et APH1 ou APH2. La partie intracellulaire de NOTCH1 (ICN) est ainsi libérée et migre vers le noyau, où elle stimule la transcription de certains gènes tels que HES1 et HEY1. FBXW7 est un régulateur négatif de la signalisation NOTCH1 et favorise la dégradation de l'ICN.



Transduction du signal NOTCH1

La famille des récepteurs NOTCH se compose de 4 récepteurs transmembranaires (NOTCH1 à NOTCH4) et compte plusieurs ligands au sein des familles de protéines Delta-like (DLL1, DLL3 et DLL4) et Jagged (JAG1 et JAG2). La voie de signalisation NOTCH1 est activée lorsque le récepteur se lie à son ligand dans le thymus. Le récepteur subit alors un changement de conformation, et un site

de clivage extracellulaire est exposé aux métalloprotéases ADAM10. En l'absence du ligand, cette région est protégée par la NRR (*Notch Regulatory Region*). Le reste du récepteur est ensuite clivé au niveau du domaine transmembranaire par le complexe gamma-sécrétase (CGS). Ce complexe protéique est intégré dans la membrane cellulaire et se compose de PSEN1 (préséniline 1) ou PSEN2 (préséniline 2), de NCSTN (nicastrine), de PEN2 (*presenilin enhancer 2*) et d'APH1 (*anterior pharynx-defective 1*) ou APH2. Le CGS sépare donc la partie intracellulaire de NOTCH1 (ICN1 pour *intracellular part of Notch1*) de la membrane, si bien qu'elle est libérée dans le cytoplasme du lymphocyte T et peut ensuite migrer vers le noyau, où elle régule, avec d'autres facteurs de transcription, l'expression de gènes cibles de NOTCH1. Enfin, le domaine PEST de l'ICN1 est lié par FBXW7, qui orchestre l'ubiquitinisation puis la dégradation par le protéasome, et met ainsi un terme au stimulus (8-11) (**Figure 1**).

Le fait que plus de 65% des patients sont porteurs d'une mutation activatrice de NOTCH1 illustre le rôle majeur de ce gène dans la pathogenèse de la LLA-T (3). Ces mutations se situent dans le domaine d'hétérodimérisation, une région extracellulaire qui protège la protéine contre l'activité d'ADAM10 en l'absence de ligand et qui fait partie de la NRR, ou entraînent un raccourcissement du domaine PEST et, de ce fait, un ralentissement de la dégradation protéasomique de l'ICN1. Certains patients atteints de LLA-T (seulement 1%) sont porteurs de la translocation chromosomique t(7;9)(q34;q34.3); dans ce cas-là, l'expression d'une forme raccourcie de NOTCH1 est contrôlée par un amplificateur (*enhancer*) spécifique des lymphocytes T. Par ailleurs, 20% des patients souffrant de LLA-T présentent une mutation de FBXW7 également à l'origine d'une stabilité accrue de l'ICN1. L'activation anormale de NOTCH1 peut donc être induite par deux mécanismes différents, à savoir une activation ligand-indépendante ou une perturbation de la fin de la transduction du signal. Chez 20% de ces patients, ces deux mécanismes sont présents de manière concomitante (8, 11) (**Figure 1**).

Inhibition de NOTCH

L'activation de NOTCH1 est importante dans la LLA-T, mais joue aussi, au même titre que l'activation d'autres protéines NOTCH, un rôle majeur dans l'apparition de tumeurs solides. L'inhibition ciblée de NOTCH constitue dès lors une piste thérapeutique intéressante en oncologie. Il existe de nombreuses preuves précliniques de l'efficacité de l'inhibition de NOTCH dans le cadre de la LLA-T. Sa mise en œuvre dans la pratique clinique est cependant entravée par la toxicité dose-limitante, conséquence directe des différentes fonctions physiologiques de NOTCH (*on-target*) et d'un manque de spécificité pour NOTCH1. Les effets toxiques incluent une métaplasie des cellules caliciformes de l'intestin induisant des diarrhées sévères et une perte de poids (12, 13), une atrophie du thymus et une perturbation de la maturation des lymphocytes T (13), une dérégulation de l'angiogenèse (14), une atrophie du compartiment des lymphocytes B dans la zone marginale de la rate (15), ainsi que des lésions cutanées, y compris un cancer de la peau (non-mélanome) (16).

Anticorps monoclonaux

L'activité de NOTCH1 peut être inhibée au moyen d'anticorps monoclonaux. La liaison d'un tel anticorps à la NRR permet de protéger NOTCH1 contre l'activité catalytique d'ADAM10. La croissance de la lignée cellulaire de LLA-T HPB-ALL est ainsi inhibée *in vitro* et *in vivo* de manière spécifique à NOTCH1 (14, 17). Les données cliniques restent pour l'instant limitées, avec une seule étude de phase I (brontictuzumab) sur des tumeurs solides, qui a mis en évidence des effets secondaires gastro-intestinaux étonnamment importants malgré la sélectivité pour NOTCH1, ainsi qu'une réponse médiocre (18). Bien que la majorité des mutations de la NRR dans NOTCH1 soient sensibles à une telle forme d'inhibition de NOTCH, des anomalies peuvent également induire une duplication du site de clivage pour ADAM10 en dehors de la NRR et ainsi échapper à ce mécanisme (19). Le développement du brontictuzumab a entre-temps été interrompu (18).

Inhibition de SERCA

Indépendamment du statut mutationnel, la protéine NOTCH1 subit un processus complexe de modification et de maturation avant d'occuper sa place au niveau de la membrane cellulaire. Ce processus dépend de l'activité de SERCA (*sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase*) et se déroule plus efficacement pour NOTCH1 de type sauvage (*wild type*) que pour NOTCH1 avec NRR mutée (20). L'inhibition de SERCA au moyen de thapsigargine se traduit par une diminution de l'expression de NOTCH1 mature à la surface des cellules, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, et cet effet est plus prononcé en cas de NOTCH1 avec NRR mutée (21, 22). Pour l'instant, nous ne disposons d'aucune donnée clinique concernant les patients atteints de LLA-T.

Inhibition de la gamma-sécrétase

Initialement, les inhibiteurs de la gamma-sécrétase (IGS) ont été mis au point pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, dans laquelle le CGS est responsable du clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde donnant lieu à la génération de peptides β-amyloïdes. Le CGS a cependant plusieurs substrats, dont NOTCH1. Sa pertinence clinique pour la LLA-T est rapidement devenue évidente. En effet, chaque molécule NOTCH1 doit être clivée par le CGS afin de libérer l'ICN1, même en présence d'une mutation. L'exposition à un IGS pendant quelques jours permet de bloquer le cycle cellulaire et la prolifération des lignées de

cellules de LLA-T porteuses d'une mutation de NOTCH1. Une exposition plus longue induit une différenciation et une apoptose (23, 24). Sur la base de ces résultats, plusieurs IGS ont été testés dans des études cliniques. Dans une étude de phase I avec MK-0752 pour la LLA-T récidivante, aucune réponse objective n'a été observée, mais les patients ont développé une toxicité gastro-intestinale dose-limitante. Dans le cas des tumeurs solides aussi, les IGS ne montrent qu'une activité clinique limitée en monothérapie (8, 10, 11).

Ces résultats décevants ont mis en exergue deux points sensibles dans le développement d'IGS cliniquement utiles, à savoir leur faible activité anti-leucémique et leur important profil d'effets secondaires. L'effet *in vitro* des IGS est avant tout cytostatique, plutôt que cytotoxique. Ce problème peut être réglé en combinant un IGS avec une autre thérapie ciblée. Le meilleur exemple à cet égard est la combinaison d'un IGS et de glucocorticoïdes, qui fait partie du traitement standard de la LLA-T. L'inhibition de NOTCH peut inverser la résistance aux stéroïdes (25), tandis que la dexaméthasone provoque une régulation négative de l'activité de NOTCH1. Lorsqu'elles sont combinées, elles ont un effet synergique anti-leucémique, avec en plus un effet protecteur des corticoïdes contre la métaplasie des cellules caliciformes (11, 25, 26).

Une autre approche est le développement d'IGS sélectifs. Il existe au moins 4 variantes du CGS, en fonction des sous-unités présentes. Dans une publication récente, Habets et al. (27) ont constaté que les cellules de LLA-T exprimaient uniquement PSEN1 et non PSEN2. Par conséquent, une inhibition sélective des complexes PSEN1-gamma-sécrétase pourrait suffire pour neutraliser les cellules de LLA-T. En effet, le *knock-out* génétique de PSEN1 a réprimé le développement de la leucémie dans un modèle murin, sans perturber la maturation des lymphocytes T normaux. La spécificité pour la LLA-T de l'inhibition ciblée de PSEN1 au moyen d'IGS a été confirmée par MRK-560, un inhibiteur sélectif de PSEN1. Ce dernier inhibe efficacement la prolifération de la LLA-T, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Chez des souris ayant subi une xénogreffe de cellules de LLA-T, un traitement par injections sous-cutanées de MRK-560 pendant 14 jours a entraîné une réduction significative de la charge de la LLA-T, un effet qui a par ailleurs persisté pendant 7 à 14 jours après l'arrêt de la thérapie. Cette approche a été associée à une survie significativement plus longue en comparaison avec un placebo, sans toxicité gastro-intestinale manifeste ni perturbation de la maturation des lymphocytes T. Les inhibiteurs sélectifs du complexe PSEN1-gamma-sécrétase semblent donc constituer une piste prometteuse pour neutraliser efficacement NOTCH1 dans le cadre de la LLA-T, avec des effets secondaires *on-target* minimes.

Sachant cela, il apparaît logique de combiner ces IGS sélectifs avec une chimiothérapie et/ou des inhibiteurs ciblés afin de maximiser l'effet thérapeutique tout en ayant un profil d'effets secondaires acceptable. Il existe déjà de nombreux éléments prouvant que la combinaison d'IGS classiques avec, entre autres, des inhibiteurs de CDK (*cyclin dependent kinase*), de PI3K-AKT-mTOR ou de la transduction du signal NFκB permet d'accroître l'activité anti-leucémique (8). Le choix d'une combinaison particulière peut être propre au patient; on peut, par exemple, décider d'ajouter du ruxolitinib en cas de mutations de JAK ou de l'imatinib en cas de fusions BCR-ABL1 (24). De cette manière, il est possible d'optimiser l'inhibition des mécanismes pathologiques de la leucémie en fonction de la situation spécifique du patient, avec des inhibiteurs déjà disponibles sur le marché. L'altenexor (KPT-8602), un inhibiteur du mécanisme d'export nucléaire, exerce un puissant effet toxique sur les cellules malignes, tout en épargnant relativement bien les tissus sains. La combinaison de MRK-560 avec le ruxolitinib, l'imatinib ou l'altenexor donne des résultats prometteurs pour le traitement de la LLA-T, et ce sans toxicité limitante dans les études précliniques (manuscrit en préparation). Il convient de poursuivre les recherches sous la forme d'essais cliniques sur des patients, afin de confirmer ces résultats favorables en termes d'évolution de la maladie et de tolérance.

Conclusion

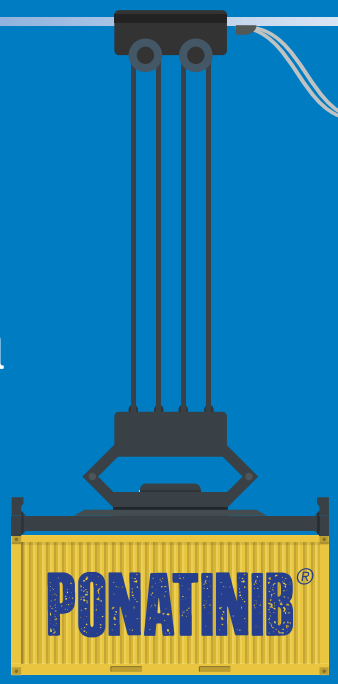
La LLA-T est une maladie agressive aux origines génétiques complexes, dont le traitement actuel, qui repose sur des schémas de chimiothérapie compliqués, doit être amélioré afin d'accroître les chances de survie et de réduire au maximum les effets secondaires. De par leur présence chez 60 à 70% des patients, que ce soit au moment du diagnostic ou en cas de récidive ou de maladie réfractaire, les mutations de NOTCH1 représentent une cible intéressante. Les travaux de recherche sur les différents mécanismes d'inhibition de NOTCH dans le cadre de la LLA-T donnent des résultats mitigés, les principaux obstacles étant la toxicité *on-target* et l'efficacité modérée. Le CGS constitue le talon d'Achille de la leucémie médiée par NOTCH1. Indépendamment du type de mutation, l'activation du gène NOTCH1 nécessite en effet le clivage de ce dernier par ce complexe. Le développement d'un IGS spécifique de PSEN1 semble avoir amorcé un tournant vers une inhibition de NOTCH1 moins toxique et plus efficace. La valeur de ce type d'inhibiteurs pour le traitement de la LLA-T devra encore être déterminée par des études cliniques.

Références sur www.oncohemato.be

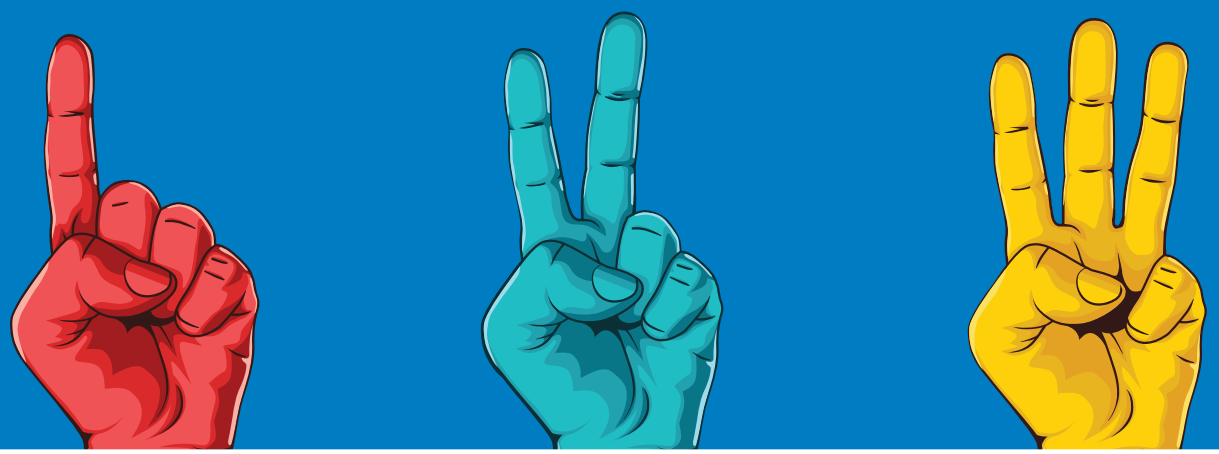
Reçu: 26/11/2019 – Accepté: 30/12/2019

ICLUSIG®[1]
(ponatinib) tablets

New! Simplified reimbursement criteria



imatinib or bosutinib or nilotinib or dasatinib	dasatinib or bosutinib or nilotinib	
1st line	2nd line	3rd line



- **CML:**
  - Patients who have been previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors and who are resistant to dasatinib or nilotinib or who are intolerant for dasatinib or nilotinib and for whom follow up treatment with imatinib is not clinically appropriate.
  - Or: who have a T315I mutation.
- **Ph+ ALL:**
  - Patients who are resistant to dasatinib or who are intolerant to dasatinib and for whom follow-up treatment with imatinib is not clinically appropriate.
  - Or: who have a T315I mutation.

New! Now also available in 30 mg (30 tablets)

New! Reimbursement via ehealth

BE/ICLG/P/19/0015 January 2020

Incyte

1. SmPC Iclusig (ponatinib) 5 september 2019

ICLUSIG®
(ponatinib) tablets

Iclusig	Price ex-factory ex-VAT
15 mg - 30 film-coated tablets	2499,00 €
30 mg - 30 film-coated tablets	4953,93 €
45 mg - 30 film-coated tablets	4998,00 €

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 'Bijwerkingen' voor het rapporteren van bijwerkingen. **Naam van het geneesmiddel en farmaceutische vorm -** Iclusig 15 mg / 30 mg / 45 mg filmomhulde tabletten. **Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling -** Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg, 30 mg of 45 mg ponatinib (als hydrochloride). Hulpstof met bekend effect: lactosemonohydraat. **Therapeutische indicaties -** Iclusig is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met: • chronische myeloïde leukemie (CML) in de chronische fase, acceleratiefase of blastaire fase, die resistent zijn voor dasatinib of nilotinib; die intolerant zijn voor dasatinib of nilotinib en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is; of die de T315I-mutatie hebben; • Philadelphiachromosoom-positieve acute lymfoblastische leukemie (Ph+ ALL) die resistent zijn voor dasatinib; die intolerant zijn voor dasatinib en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is; of die de T315I-mutatie hebben. **Dosering en wijze van toediening –** De therapie dient te worden gestart door een arts met ervaring in de diagnostiek en behandeling van patiënten met leukemie. Tijdens de behandeling kan hematologische ondersteuning zoals bloedplaatjestransfusie en hematopoëtische groeifactoren worden gegeven, indien klinisch aangewezen. Alvorens de behandeling met ponatinib te starten moet de cardiovasculaire status van de patiënt worden beoordeeld, met inbegrip van voorgeschiedenis en lichamelijk onderzoek, en moeten cardiovasculaire risicofactoren actief worden behandeld. Tijdens de behandeling met ponatinib moet voortdurend de cardiovasculaire status worden gecontroleerd, en de medische en ondersteunende therapie voor aandoeningen die bijdragen tot een cardiovasculair risico moet worden geoptimaliseerd. Dosering: De aanbevolen aanvangsdosering is 45 mg ponatinib eenmaal daags. Voor de standaarddosering van 45 mg eenmaal daags is een 45 mg filmomhulde tablet verkrijgbaar. De behandeling dient te worden voortgezet zo lang de patiënt geen aanwijzingen voor ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit vertoont. Patiënten moeten worden gecontroleerd op respons volgens de standaard klinische richtlijnen. Er moet overwogen worden om ponatinib stop te zetten indien geen complete hematologische respons is opgetreden na 3 maanden (90 dagen). Het risico op voorvallen van arteriële occlusie houdt waarschijnlijk verband met de dosis. Er moet overwogen worden om de dosis Iclusig te verlagen naar 15 mg voor CP-CML-patiënten die een majeure cytogenetische respons hebben bereikt, rekening houdend met de volgende factoren bij de individuele afweging voor de patiënt: cardiovasculair risico, bijwerkingen van therapie met ponatinib, tijd tot cytogenetische respons en BCR-ABL-transcriptniveaus. Indien de dosis wordt verlaagd, wordt aanbevolen de respons nauwlettend te controleren. Behandeling van toxiciteiten: Dosisaanpassingen of een onderbreking van de behandeling dienen te worden overwogen voor de behandeling van hematologische en niet-hematologische toxiciteiten. In het geval van ernstige bijwerkingen, dient de behandeling te worden gestopt. Voor patiënten bij wie de bijwerking is verdwenen of in ernst afgenomen, kan Iclusig worden hervat en kan, indien klinisch aangewezen, overwogen worden de dosis opnieuw te verhogen tot de dagelijkse dosis die werd gebruikt vóór het optreden van de bijwerking. Voor een dosering van 30 mg of 15 mg eenmaal daags zijn 15 mg en 30 mg filmomhulde tabletten verkrijgbaar. *Myelosuppressie* - Dosisaanpassingen voor neutropenie (ANC* < 1,0 x 10^9/l) en trombocytopenie (bloedplaatjes < 50 x 10^9/l) die geen verband houden met leukemie: - Eerste optreden: Iclusig moet gestopt worden en dezelfde dosis hervat na herstel tot ANC ≥ 1,5 x 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10^9/l. - Recidief bij 45 mg: Iclusig moet gestopt worden en hervat met 30 mg na herstel tot ANC ≥ 1,5 x 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10^9/l. - Recidief bij 30 mg: Iclusig moet gestopt worden en hervat met 15 mg na herstel tot ANC ≥ 1,5 x 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10^9/l. *ANC = absoluut aantal neutrofielen. *Arteriële occlusie en veneuze trombo-embolie* - Bij een patiënt die vermoedelijk een arterieel occlusief of een veneuze trombo-embolie voorval ontwikkelt, moet de behandeling met Iclusig onmiddellijk worden onderbroken. Het besluit om de Iclusig-therapie te herstarten, nadat het voorval is opgelost, moet worden genomen op geleide van een afweging van de voordelen en de risico's. Hypertensie kan bijdragen aan het risico op arteriële occlusieve voorvallen. De behandeling met Iclusig moet tijdelijk worden onderbroken als de hypertensie niet medisch onder controle wordt gehouden. *Pancreatitis* - Aanbevolen aanpassingen voor bijwerkingen met betrekking tot de alvleesklier: - Pancreatitis graad 2 en/of asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit: Iclusig moet voortgezet worden met dezelfde dosis. - Graad 3 of 4 asymptomatische verhoging van lipase/amylaseactiviteit (> 2,0 x IULN*) alleen: • Optreden bij 45 mg: Iclusig moet gestopt worden en hervat met 30 mg na herstel tot ≤ graad 1 (< 1,5 x IULN). • Optreden bij 30 mg: Iclusig moet gestopt worden en hervat met 15 mg na herstel tot ≤ graad 1 (< 1,5 x IULN). • Optreden bij 15 mg: Er moet overwogen worden om het gebruik van Iclusig te stoppen. - Pancreatitis graad 3: • Optreden bij 45 mg: Iclusig moet gestopt worden en hervat met 30 mg na herstel tot < graad 2. • Optreden bij 30 mg: Iclusig moet gestopt worden en hervat met 15 mg na herstel tot < graad 2. • Optreden bij 15 mg: Er moet overwogen worden om het gebruik van Iclusig te stoppen. • Pancreatitis graad 4: Het gebruik van Iclusig moet stopgezet worden. *IULN = 'institution upper limit of normal' (institutionele bovengrens van normaal) *Levertoxiciteit* - Aanbevolen dosisaanpassingen voor levertoxiciteit: - Verhoging van levertransaminase > 3 x ULN*, persistente graad 2 (langer dan 7 dagen), graad 3 of hoger; Optreden bij 45 mg: Iclusig moet onderbroken worden en de leverfunctie opgevolgd. Iclusig moet hervat worden met 30 mg na herstel tot ≤ graad 1 (< 3 x ULN) of tot de graad van vóór de behandeling. • Optreden bij 30 mg: Iclusig moet onderbroken worden en hervat met 15 mg na herstel tot ≤ graad 1 of tot de graad van vóór de behandeling. • Optreden bij 15 mg: Iclusig moet gestopt worden. • Verhoging van ASAT of ALAT ≥ 3 × ULN op hetzelfde moment als een verhoging van bilirubine > 2 × ULN en alkalische fosfatase < 2 x ULN: Iclusig moet gestopt worden. *ULN = 'upper limit of normal' (bovengrens van normaal) voor het lab. *Ouderen* - Van de 449 patiënten in het klinische onderzoek naar Iclusig waren er 155 (35%) ≥ 65 jaar oud. In vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar hebben oudere patiënten een hogere kans op bijwerkingen. *Leverfunctiestoornis* - Patiënten met een leverfunctiestoornis kunnen de aanbevolen startdosis krijgen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Iclusig wordt toegediend aan patiënten met een leverfunctiestoornis. *Nierfunctiestoornis* - Uitscheiding via de nieren is geen belangrijke eliminatieweg voor ponatinib. Iclusig is niet onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis. Patiënten met een geschatte creatinineklaring van ≥ 50 ml/min zouden zonder dosisaanpassing veilig Iclusig moeten kunnen krijgen. Voorzorg wordt aanbevolen bij het toedienen van Iclusig aan patiënten met een geschatte creatinineklaring van < 50 ml/min of terminale nierziekte. *Pediatrische patiënten* - De veiligheid en werkzaamheid van Iclusig bij patiënten in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Wijze van toediening: Iclusig is voor oraal gebruik. De tabletten dienen in hun geheel te worden ingeslikt. Patiënten mogen de tabletten niet vergruizen of oplossen. Iclusig kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. Patiënten moet worden geadviseerd het busje met droogmiddel in de fles niet in te slikken. **Contra-indicaties -** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstof(fen). **Bijwerkingen** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: De in deze rubriek beschreven bijwerkingen werden vastgesteld in een open-label, internationaal, multicentrisch onderzoek met enkele behandelingsgroep bij 449 CML- en Ph+ ALL-patiënten die resistent of intolerant waren voor eerdere TKI-therapie, onder wie patiënten met een BCR-ABL T315I-mutatie. Alle patiënten kregen 45 mg Iclusig eenmaal daags. Dosisaanpassingen tot 30 mg eenmaal daags of 15 mg eenmaal daags waren toegestaan voor het behandelen van behandelingstoxiciteit. Bijkomend werd na ongeveer 2 jaar van follow-up aan alle patiënten die nog steeds een dagelijkse dosis van 45 mg namen, aanbevolen om de dosis te verminderen, zelfs als ze geen bijwerkingen hadden, omwille van de nog steeds plaatsvindende vasculair occlusieve voorvallen in het klinisch onderzoek. Ten tijde van rapportage waren alle huidige patiënten minstens 64 maanden opgevolgd. De mediane duur van behandeling met Iclusig was 32,2 maanden bij CP-CML-patiënten, 19,4 maanden bij AP-CML-patiënten en 2,9 maanden bij BP-CML/Ph+ ALL-patiënten. De mediane dosis was 28 mg/dag bij CP-CML-patiënten of 63% van de verwachte dosis van 45 mg. De mediane dosis was hoger voor aandoeningen in een gevorderd stadium (32 mg/dag bij de AP-CML patiënten en 44 mg/dag bij de BP CML/Ph+ ALL patiënten). De meest voorkomende ernstige bijwerkingen >2% (tijdens de behandeling optredende frequenties) waren longontsteking (7,3%), pancreatitis (5,8%), buikpijn (4,7%), atriumfibrilleren (4,5%), pyrexie (4,5%), myocardinfarct (4,0%), perifere arteriële occlusieve aandoening (3,8%), anemie (3,8%), angina pectoris (3,3%), verlaagd aantal bloedplaatjes (3,1%), febriele neutropenie (2,9%), hypertensie (2,9%), coronair vaatlijden (2,7%), congestief hartfalen (2,4%), cerebrovasculair accident (2,4%), sepsis (2,4%), cellulitis (2,2%), acuut nierletsel (2,0%), urineweginfectie (2,0%) en verhoogde lipaseactiviteit (2,0%). Ernstige bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 10%, 7% en 9% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Ernstige reacties van veneuze occlusie kwamen voor bij 5% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). Bijwerkingen van arteriële cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire occlusie kwamen voor bij respectievelijk 13%, 9% en 11% van de met Iclusig behandelde patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). In het algemeen kwamen bijwerkingen van arteriële occlusie voor bij 25% van de met Iclusig behandelde patiënten van het fase 2-onderzoek, waarbij ernstige bijwerkingen voorkwamen bij 20% van de patiënten. Sommige patiënten hadden meer dan één type voorval. Veneuze trombo-embolische reacties kwamen voor bij 6% van de patiënten (tijdens de behandeling optredende frequenties). De incidentie van trombo-embolievoorvallen is hoger bij patiënten met Ph+ ALL of BP-CML dan bij patiënten met AP-CML of CP-CML. Geen enkel veneus occlusief voorval was fataal. Na een minimale follow-up van 64 maanden waren de percentages van bijwerkingen die leidden tot stopzetting waren 17% bij CP-CML, 11% bij AP-CML, 15% bij BP-CML en 9% bij Ph+ ALL. Lijst van bijwerkingen: De bijwerkingen die bij alle CML- en Ph+ ALL-patiënten zijn gemeld, worden in deze lijst weergegeven. De frequentiecategorieën zijn zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. *Infecties en parasitaire aandoeningen:* Zeer vaak: infectie van de bovenste luchtwegen. Vaak: longontsteking, sepsis, folliculitis, cellulitis. *Bloed- en lymfestelselaandoeningen:* Zeer vaak: anemie, verlaagd aantal bloedplaatjes, verlaagd aantal neutrofielen. Vaak: pancytopenie, febriele neutropenie, verlaagd aantal witte bloedcellen, verlaagd aantal lymfocyten. *Endocriene aandoeningen:* Vaak: hypothyreoïdie. *Voedings- en stofwisselingsstoornissen:* Zeer vaak: verminderde eetlust. Vaak: uitdroging, vocht vasthouden, hypocalciëmie, hyperglykemie, hyperurikemie, hypofosfatemie, hypertriglyceridemie, hypokaliëmie, gewichtsafname, hyponatriëmie. Soms: tumorlysissyndroom. *Psychische stoornissen:* Zeer vaak: slapeloosheid. *Zenuwstelselaandoeningen:* Zeer vaak: hoofdpijn, duizeligheid. Vaak: cerebrovasculair accident, herseninfarct, perifere neuropathie, lethargie, migraine, hyperesthesie, hypo-esthesie, paresthesie, voorbijgaande ischemische aanval. Soms: hersenslagaderstenose, cerebrale bloeding, intracraniale bloeding, posterieure-reversibele-encefalopathiesyndroom (spontane meldingen vanuit postmarketingervaring). *Oogaandoeningen:* Vaak: wazig zicht, droge ogen, periorbitaal oedeem, ooglidoedeem, conjunctivitis, visusstoornis. Soms: trombose van de netvliesaders, occlusie van de netvliesaders, occlusie van de netvliesslagader. *Hartaandoeningen:* Vaak: hartfalen, myocardinfarct, congestief hartfalen, coronaire hartziekte, angina pectoris, pericardiale effusie, atriumfibrilleren, verlaagde ejectiefractie, acuut coronair syndroom, atriumflutter. Soms: myocardischemie, ongemak aan het hart, ischemische cardiomyopathie, coronair arteriospasme, linkerventrikeldisfunctie. *Bloedvataandoeningen:* Zeer vaak: hypertensie. Vaak: perifere arteriële occlusieve ziekte, perifere ischemie, perifere arteriële stenose, claudicatio intermittens, diepveneuze trombose, opvliegers, blozen. Soms: slechte perifere circulatie, miltinfarct, veneuze embolie, veneuze trombose, hypertensieve crisis, nierarteriestenose. Niet bekend: aneurysma's en arteriële dissecties. *Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:* Zeer vaak: dyspneu, hoesten. Vaak: longembolie, pleurale effusie, epistaxis, dysfonie, pulmonale hypertensie. *Maagdarmstelselaandoeningen:* Zeer vaak: buikpijn, diarree, braken, constipatie, misselijkheid, verhoogde lipaseactiviteit. Vaak: pancreatitis, verhoogd amylasegehalte in het bloed, gastro-oesofageale refluxziekte, stomatitis, dyspepsie, opgezwollen buik, ongemak in de buik, droge mond, maagbloeding. *Lever- en galaandoeningen:* Zeer vaak: verhoogde activiteit alanineaminotransferase, verhoogde activiteit aspartaataminotransferase. Vaak: verhoogd bilirubinegehalte in het bloed, verhoogde activiteit alkalisch fosfatase in het bloed, verhoogde activiteit gamma-glutamyltransferase. Soms: hepatotoxiciteit, leverinsufficiëntie, geelzucht. *Huid- en onderhuidaandoeningen:* Zeer vaak: huiduitslag, droge huid, pruritus. Vaak: pruritische huiduitslag, exfoliatieve huiduitslag, erytheem, alopecia, schilfering van de huid, nachtelijk zweten, hyperhidrose, petechiën, ecchymose, pijnlijke huid, exfoliatieve huidontsteking, hyperkeratose, hyperpigmentatie van de huid. *Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:* Zeer vaak: botpijn, artralgie, myalgie, pijn in de ledematen, rugpijn, spierspasmen. Vaak: musculoskeletale pijn, nekpijn, musculoskeletale pijn op de borst. *Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:* Vaak: erectiestoornis. *Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:* Zeer vaak: vermoeidheid, asthenie, perifeer oedeem, pyrexie, pijn. Vaak: koude rillingen, griepachtige ziekte, niet-hartgerelateerde pijn op de borst, voelbare knobbel, gezichtsoedeem. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen *Vasculaire occlusie:* Bij met Iclusig behandelde patiënten is ernstige vasculaire occlusie opgetreden, met inbegrip van cardiovasculaire, cerebrovasculaire en perifere vasculaire voorvallen en veneuze trombotische voorvallen. Patiënten met en zonder cardiovasculaire risicofactoren, onder wie patiënten van 50 jaar of jonger, ondervonden deze voorvallen. Bijwerkingen met betrekking tot arteriële occlusie waren frequenter naarmate de leeftijd hoger was en bij patiënten met een geschiedenis van ischemie, hypertensie, diabetes of hyperlipidemie. *Myelosuppressie:* Myelosuppressie werd in alle patiëntengroepen vaak gerapporteerd. De frequentie van graad 3 of 4 trombocytopenie, neutropenie en anemie was hoger bij patiënten met AP-CML en BP-CML/Ph+ ALL dan bij patiënten met CP-CML. Myelosuppressie werd gemeld bij patiënten met normale laboratoriumwaarden bij de uitgangssituatie, evenals bij patiënten met reeds bestaande laboratoriumafwijkingen. Stopzetting wegens myelosuppressie was zeldzaam (trombocytopenie 4%, neutropenie en anemie elk <1%). *Hepatitis B-reactivering:* Hepatitis B-reactivering is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop. *Ernstige huidreacties:* Ernstige huidreacties (zoals Stevens-Johnson-syndroom) zijn gemeld in verband met bepaalde BCR-ABL-TKI's (Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers). Patiënten moet erop gewezen worden dat ze verdachte huidreacties onmiddellijk moeten melden, zeker als ze gepaard gaan met blaarvorming, afschilferende huid, slijmvorming of systemische symptomen. *Laboratoriumafwijkingen:* zie tabel 5 in de rubriek 'Bijwerkingen' van de SKP - Incidentie van klinisch relevante graad 3/4 laboratoriumafwijkingen bij ≥2% van de patiënten in alle ziektegroepen van het fase 2-onderzoek (N=449): minimale follow-up van 64 maanden voor alle huidige patiënten. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie. EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel. Postbus 97, B-1000 Brussel Madou. Website: www.fagg.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen -** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Nederland. **Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen** Iclusig 15 mg : EU/1/13/839/001 (60 tabletten), EU/1/13/839/002 (180 tabletten), EU/1/13/839/005 (30 tabletten). Iclusig 30 mg : EU/1/13/839/006 (30 tabletten). Iclusig 45 mg : EU/1/13/839/003 (30 tabletten), EU/1/13/839/004 (90 tabletten). **Algemene indeling voor de aflevering** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **Datum van herziening van de tekst –** 5 september 2019. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Dénomination du médicament et forme pharmaceutique -** Iclusig 15 mg / 30 mg / 45 mg, comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative -** Chaque comprimé pelliculé contient 15 mg, 30 mg ou 45 mg de ponatinib (sous forme de chlorhydrate). Excipient à effet notoire : lactose monohydraté. **Indications thérapeutiques** - Iclusig est indiqué chez les patients adultes atteints de: • leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique, en phase accélérée ou en phase blastique, qui présentent une résistance au dasatinib ou au nilotinib ; une intolérance au dasatinib ou au nilotinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I. • ou de leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie (LAL Ph+), qui présentent une résistance au dasatinib; une intolérance au dasatinib et pour qui un traitement ultérieur par imatinib n'est pas cliniquement approprié ; ou qui expriment la mutation T315I. **Posologie et mode d'administration -** Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des patients atteints de leucémie. Si cela est indiqué sur le plan clinique, un support hématologique tel que la transfusion de plaquettes ainsi que des facteurs de croissance hématopoiétiques peuvent être utilisés durant le traitement. Avant l'initiation du traitement par ponatinib, l'état cardiovasculaire du patient doit être évalué, incluant les antécédents et l'examen clinique, et les facteurs de risque cardiovasculaire doivent être contrôlés et pris en charge. La surveillance cardiovasculaire doit se poursuivre et le traitement médical d'appoint des facteurs de risque cardiovasculaire doit être optimisé tout au long du traitement par ponatinib. Posologie : La posologie initiale recommandée est de 45 mg de ponatinib une fois par jour. Pour la dose standard de 45 mg une fois par jour, un comprimé pelliculé de 45 mg est disponible. Le traitement doit se poursuivre tant qu'aucun signe de progression de la maladie ou de toxicité inacceptable ne se manifeste chez le patient. La réponse des patients au traitement doit être surveillée conformément aux recommandations standards. L'arrêt de ponatinib doit être envisagé si une réponse hématologique complète n'est pas obtenue à 3 mois de traitement (90 jours). Il est probable que le risque d'événements artériels occlusifs soit dose-dépendant. Une diminution de la dose d'Iclusig à 15 mg doit être envisagée pour les patients atteints de LMC-PC qui ont obtenu une réponse cytogénétique majeure en prenant en compte les facteurs suivants lors de l'évaluation du patient : risque cardiovasculaire, effets indésirables du traitement par ponatinib, délai d'obtention d'une réponse cytogénétique et taux de transcrits BCR-ABL. En cas de réduction de la posologie, une surveillance étroite de la réponse est recommandée. Prise en charge des toxicités : Des ajustements de la posologie ou une interruption du traitement doivent être envisagés pour la prise en charge de la toxicité hématologique et extra-hématologique. En cas d'effets indésirables sévères, le traitement doit être suspendu. Chez les patients dont les effets indésirables se sont résolus, le traitement par Iclusig peut être ré-introduit et une augmentation de la dose, jusqu'à la dose journalière utilisée avant la survenue de l'effet indésirable, peut être envisagée si cela est cliniquement indiqué. Pour une dose de 30 mg ou de 15 mg une fois par jour, il existe des comprimés pelliculés à 15 mg ou 30 mg. *Myélosuppression* - Les ajustements de la posologie en cas de neutropénie (PNN* < 1,0 x 10^9/l) et de thrombocytopénie (plaquettes sanguines < 50 x 10^9/l) non associées à la leucémie : - Première apparition : Iclusig doit être suspendu et repris à la même dose dès que PNN ≥ 1,5 x 109/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 109/l. - Réapparition à 45 mg : Iclusig doit être suspendu et repris à la dose de 30 mg dès que PNN ≥ 1,5 x 109/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 109/l. - Réapparition à 30 mg : Iclusig doit être suspendu et repris à la dose de 15 mg dès que le PNN ≥ 1,5 x 109/l et plaquettes sanguines ≥ 75 x 109/l. *PNN = Nombre absolu de Polynucléaires Neutrophiles. *Occlusion artérielle et thromboembolie veineuse* - En cas de suspicion d'un évènement occlusif artériel ou d'une thromboembolie veineuse chez un patient, le traitement par Iclusig doit être immédiatement interrompu. L'évaluation du rapport bénéfice-risque doit guider la décision de réinstaurer le traitement par Iclusig après la résolution de l'événement occlusif artériel ou veineux. L'hypertension peut favoriser le risque d'événements occlusifs artériels. Le traitement par Iclusig doit être temporairement interrompu si l'hypertension n'est pas contrôlée. *Pancréatite* - Les modifications recommandées en cas de survenue d'effets indésirables affectant le pancréas : - Pancréatite de grade 2 et/ou augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase : Iclusig doit être poursuivi à la même dose. - Augmentation asymptomatique du taux de lipase/amylase de grade 3 ou 4 (> 2,0 x LSN*) uniquement : • Survenue avec 45 mg : Iclusig doit être suspendu et repris à la dose de 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 1,5 x LSN). • Survenue avec 30 mg : Iclusig doit être suspendu et repris à la dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 1,5 x LSN). • Survenue avec 15 mg : L'arrêt définitif d'Iclusig doit être envisagé. - Pancréatite de grade 3 : • Survenue avec 45 mg : Iclusig doit être suspendu et repris à la dose de 30 mg dès le retour à un grade < grade 2. • Survenue avec 30 mg : Iclusig doit être suspendu et repris à la dose de 15 mg dès le retour à un grade < grade 2. • Survenue avec 15 mg : L'arrêt définitif d'Iclusig doit être envisagé. • Pancréatite de grade 4 : Iclusig doit être arrêté définitivement. *LSN = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d'analyses. *Toxicité hépatique* - Ajustements de la posologie recommandés en cas de toxicité hépatique. - Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT > 3 × LSN*, Grade 2 persistant (supérieur à 7 jours), Grade 3 ou supérieur : • Survenue à 45 mg : Iclusig doit être arrêté et la fonction hépatique doit être surveillée. Iclusig doit être repris à 30 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 (< 3 × LSN) ou au grade avant traitement. • Survenue à 30 mg : Iclusig doit être suspendu et repris à une dose de 15 mg dès le retour à un grade ≤ grade 1 au grade avant traitement. • Survenue à 15 mg : Iclusig doit être arrêté définitivement. • Augmentation des transaminases ASAT ou ALAT ≥ 3 × LSN concomitante à une augmentation de la bilirubine > 2 × LSN et des phosphatases alcalines < 2 × LSN : Iclusig doit être arrêté définitivement. *LSN = Limite supérieure de la normale fournie par le laboratoire d'analyses. *Patients âgés* - Sur les 449 patients ayant participé à l'étude clinique d'enregistrement d'Iclusig, 155 (35%) avaient ≥ 65 ans. Par comparaison aux patients < 65 ans, les patients plus âgés sont plus susceptibles d'être affectés par des effets indésirables. *Insuffisants hépatiques* - Les patients présentant une insuffisance hépatique peuvent recevoir la posologie initiale recommandée. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients atteints d'une insuffisance hépatique. *Insuffisants rénaux* - L'excrétion rénale n'est pas une voie importante d'élimination du ponatinib. Iclusig n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les patients dont la clairance de la créatinine estimée est ≥ 50 ml/min devraient pouvoir recevoir Iclusig en toute sécurité sans avoir à en ajuster la dose. La prudence s'impose lors de l'administration d'Iclusig à des patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, ou dont l'insuffisance rénale est terminale. *Population pédiatrique* - La sécurité et l'efficacité d'Iclusig chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration : Iclusig s'administre par voie orale. Avaler les comprimés entiers. Ne pas écraser ou dissoudre les comprimés. Prendre Iclusig au moment ou en dehors des repas. Les patients devront être avertis de ne pas avaler la capsule de déshydratant située dans le flacon. **Contre-indications -** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables décrits dans cette rubrique ont été identifiés durant un essai à un seul bras, ouvert, international et multicentrique ayant porté sur 449 patients atteints de LMC et de LAL Ph+ présentant une résistance ou une intolérance au traitement antérieur par ITK, dont certains exprimaient la mutation T315I de BCR-ABL. Tous les patients ont reçu la dose de 45 mg d'Iclusig une fois par jour. Des ajustements de la dose jusqu'à 30 mg une fois par jour ou 15 mg une fois par jour étaient autorisées en cas de toxicité liée au traitement. Par ailleurs, après environ 2 ans de suivi, il a été recommandé à tous les patients en cours de traitement à la posologie de 45 mg par jour, une réduction de la dose, et ce même en l'absence d'événements indésirables, au regard de l'apparition continue d'événements vasculaires occlusifs dans l'essai clinique. Au moment de la soumission du rapport d'étude, tous les patients encore inclus dans l'étude bénéficiaient d'un suivi minimum de 64 mois. La durée médiane du traitement par Iclusig était respectivement de 32,2 mois chez les patients atteints de LMC-PC, de 19,4 mois chez ceux atteints LMC-PA et de 2,9 mois chez ceux atteints de LMC-PB/LAL Ph+. L'intensité médiane de la dose reçue était de 28 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PC, soit 63% de la dose de 45 mg prévue ; l'intensité médiane de la dose était supérieure dans les maladies plus avancées (32 mg/jour chez les patients atteints de LMC-PA et 44 mg/jour chez les patients LMC-PB/LAL Ph+). Les effets indésirables graves les plus fréquents > 2% (fréquences des effets apparus sous traitement) étaient les suivants : pneumonie (7,3%), pancréatite (5,8%), douleurs abdominales (4,7%), fibrillation auriculaire (4,5%), pyrexie (4,5%), infarctus du myocarde (4,0%), artériopathie oblitérante périphérique (3,8%), anémie (3,8%), angine de poitrine (3,3%), diminution du nombre de plaquettes sanguines (3,1%), neutropénie fébrile (2,9%), hypertension (2,9%), maladie coronarienne (2,7%), insuffisance cardiaque congestive (2,4%), accident vasculaire cérébral (2,4%), sepsis (2, 4%), cellulite (2,2%), insuffisance rénal aiguë (2,0%), infection des voies urinaires (2,0%) et augmentation du taux de lipase (2,0%). Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques graves (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 10%, 7% et 9% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables veineux occlusifs graves (fréquence des effets apparus sous traitement) se sont produits chez 5% des patients. Des effets indésirables artériels occlusifs cardiovasculaires, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques (fréquence des effets apparus sous traitement) sont survenus respectivement chez 13%, 9% et 11% des patients traités par Iclusig. Des effets indésirables artériels occlusifs (graves et non graves) ont été observés chez 25% des patients traités par Iclusig dans l'essai de phase 2, parmi lesquels des effets indésirables graves chez 20% des patients. Certains patients avaient présenté plus d'un événement. Des thromboembolies veineuses (fréquences observées pendant le traitement) sont apparues chez 6% des patients. L'incidence des événements thromboemboliques est plus élevée chez les patients atteints de LAL Ph+ ou de LMC-PB que chez les patients atteints de LMC-PA ou de LMC-PC. Aucun événement veineux occlusif d'issue fatale n'a été rapporté. Après un suivi minimum de 64 mois, la prévalence des réactions indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement était de 20% dans le groupe LMC-PC, de 11% dans le groupe LMC-PA, de 15% dans le groupe LMC-PB et de 9% dans le groupe LAL Ph+. Liste des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés chez tous les patients atteints de LMC et de LAL Ph+ sont présentés dans cette liste. Les catégories de fréquence sont : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. *Infections et infestations* : Très fréquent : Infection des voies respiratoires hautes. Fréquent : pneumonie, septicémie, folliculite, cellulite. *Affections hématologiques et du système lymphatique* : Très fréquent : anémie, thrombopénie, neutropénie. Fréquent : pancytopénie, neutropénie fébrile, leucopénie, diminution du nombre de lymphocytes. *Affections endocriniennes* : Fréquent : hypothyroïdie. *Affections du métabolisme et de la nutrition* : Très fréquent : perte de l'appétit. Fréquent : déshydratation, rétention hydrique, hypocalcémie, hyperglycémie, hyperuricémie, hypophosphatémie, hypertriglycéridémie, hypokaliémie, perte de poids, hyponatrémie. Peu fréquent : syndrome de lyse tumorale. *Affections psychiatriques* : Très fréquent : insomnie. *Affections du système nerveux* : Très fréquent : céphalées, étourdissements. Fréquent : accident vasculaire cérébral, infarctus cérébral, neuropathie périphérique, léthargie, migraine, hyperesthésie, hypoesthésie, paresthésie, accident ischémique transitoire. Peu fréquent : sténose de l'artère cérébrale, hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (rapports spontanés provenant de l'expérience après la mise sur le marché). *Affections oculaires* : Fréquent : vue trouble, sécheresse oculaire, œdème périorbitaire, œdème palpébral, conjonctivite, troubles visuels. Peu fréquent : thrombose de la veine rétinienne, occlusion de la veine rétinienne, occlusion de l'artère rétinienne. *Affections cardiaques* : Fréquent : insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, angor, épanchement péricardique, fibrillation auriculaire, fraction d'éjection diminuée, syndrome coronarien aigu, flutter auriculaire. Peu fréquent : ischémie myocardique, gêne cardiaque, cardiomyopathie ischémique, spasme artériel coronarien, dysfonctionnement du ventricule gauche. *Affections vasculaires* : Très fréquent : hypertension. Fréquent : artériopathie oblitérante périphérique, ischémie périphérique, sténose des artères périphériques, claudication intermittente, thrombose veineuse profonde, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices. Peu fréquent : altération de la circulation périphérique, infarctus splénique, embolie veineuse, thrombose veineuse, crise hypertensive, sténose de l'artère rénale. Indéterminée : anévrismes et dissections artérielles. *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Très fréquent : dyspnée, toux

Peer-reviewed article

Jean-Claude Lemaire

Dans cette rubrique, la rédaction présente de manière succincte des études ayant reçu un large écho dans les grandes revues médicales internationales.

Quel impact des traitements de 1ère ligne en cas de leucémie myéloïde aiguë chez des sujets de 70 ans et plus?

Une étude rétrospective monocentrique portant sur près de 1.000 sujets âgés atteints de leucémie myéloïde aiguë donne une idée de la survie à espérer du recours à 4 types classiques d'approche thérapeutique.

Comme le soulignent d'emblée les auteurs du travail publié dans *Haematologica*, l'incidence de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) augmente avec l'âge et, chez les patients âgés, l'existence plus fréquente de formes résistantes au traitement et une prévalence plus élevée de comorbidités aboutissent à une survie globale (*overall survival*, OS) médiocre. Ils rappellent également qu'entre 1975 et 2001, la survie à 5 ans a plus que doublé pour les jeunes patients atteints de LMA, alors que le pronostic vital reste sombre chez les patients de plus de 65 ans et que pour cette tranche d'âge, les traitements optimaux de 1ère ligne restent controversées.

C'est dans ce contexte que se situe l'analyse rétrospective des résultats de survie de 980 patients de 70 ans et plus (médiane de 75,6 ans), référés au H Lee Moffitt Cancer Center (Tampa, Floride) entre 1995 et 2016 pour LMA récemment diagnostiquée et non encore traitée. Quatre approches thérapeutiques ont été comparées:

- traitement de haute intensité (cytarabine et daunorubicine/idarubicine ou équivalent) utilisé chez 360 patients (36,7%);
- traitement de faible intensité (cytarabine faible dose ou similaire, sans agent hypométhylant) utilisé chez 91 patients (9,3%);
- traitement par agent hypométhylant, utilisé chez 255 patients (26%);
- traitement de soutien (y compris hydroxyurée) utilisé chez 274 patients (28%).

Après un suivi médian de 20,5 mois, une OS médiane de 7,1 mois a été rapportée pour l'ensemble des patients. Des comparaisons par paire entre traitement par agent hypométhylant et chacune des 3 autres approches thérapeutiques indiquent une OS médiane toujours significativement supérieure avec le traitement par agent hypométhylant (14,4 mois) par rapport

- au traitement de haute intensité: 10,8 mois (HR: 1,35 [1,10-1,65]; p = 0,004);
- au traitement de faible intensité: 5,9 mois (HR: 2,01 [1,53-2,62]; p < 0,0001);
- au traitement de soutien: 2,1 mois (HR: 2,94 [2,39-3,61]; p < 0,0001).

Une analyse complémentaire établit que la chimiothérapie de haute intensité donne des résultats globaux significativement supérieurs à ceux des traitements de faible intensité et des traitements de soutien.

Les résultats de cette étude montrent donc que les traitements de soutien et de faible intensité ne sont pas les seuls recours chez les sujets âgés. Ces derniers peuvent eux aussi tirer profit des approches plus agressives volontiers utilisées chez les patients jeunes. De façon indirecte, ces résultats suggèrent donc que les patients âgés sont traités de façon suboptimale et plaident en faveur de la mise au point d'un arbre décisionnel basé sur les résultats des traitements en fonction des caractéristiques individuelles des patients.

Talati C, Dhulipala VC, Extermann MT, et al. Comparisons of commonly used front-line regimens on survival outcomes in patients aged 70 years and older with acute myeloid leukemia. Haematologica 2020;105:398-406.

ON1104F

Mortalité post-allogreffe, focus sur le microbiote

Selon une étude observationnelle prospective multisite de grande ampleur publiée dans *The New England Journal of Medicine*, une plus grande diversité du microbiote intestinal au moment de l'allogreffe de cellules hématopoïétiques serait associée à une mortalité plus faible.

L'existence d'une relation entre composition du microbiote et résultats cliniques après allogreffe de cellules hématopoïétiques a été rapportée dans plusieurs études monocentriques. Mais la généralisation de ces résultats semble cependant problématique tant en raison des variations géographiques de composition du microbiote humain que des différences de pratique clinique entre les centres de transplantation.

Pour éclaircir la situation, la composition du microbiote d'échantillons fécaux provenant de patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules hématopoïétiques a été déterminée par séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S, qui peut être utilisé pour identifier des bactéries. Les patients (n = 1.362) étaient pris en charge par 4 centres (2 américains, 1 allemand et 1 japonais), et l'analyse a porté sur 8.767 échantillons de selles prélevés à intervalles d'une semaine (médiane de 4 par patient). Une diminution significative de la diversité du microbiote et une domination de taxons uniques ont été observées chez les patients des 4 centres de transplantation, et ces perturbations étaient similaires dans les différents emplacements géographiques.

L'association entre la diversité du microbiote et la mortalité a été recherchée en utilisant l'analyse des risques proportionnels de Cox. La valeur de diversité médiane constatée dans le centre de New York (2,64) a été utilisée pour distinguer diversité faible (≤ 2,64) et diversité élevée (> 2,64). Une première analyse a porté uniquement sur les 704 patients du centre de New York avec au moins 2 échantillons évaluables obtenus entre J7 et J21 après l'allogreffe. Elle indique qu'une diversité élevée du microbiote va de pair avec un risque de décès plus faible, soit 104 décès parmi 354 patients versus 136 décès parmi 350 patients à plus faible diversité (rapport de risque ajusté [HRa]: 0,71; IC 95%: 0,55-0,92). Cette association est également retrouvée dans l'analyse portant sur les échantillons provenant des 179 patients remplissant les mêmes critères qui avaient été enrôlés par les 3 autres centres, soit 18 décès parmi 87 patients à diversité élevée versus 35 décès parmi 92 patients à plus faible diversité (HRa: 0,49; IC 95%: 0,27-0,90). Les analyses de sous-groupes ont identifié une association entre une faible diversité et un risque plus élevé de décès liés à la transplantation et de décès attribuables à une maladie du greffon contre l'hôte. À noter encore que les échantillons de référence obtenus avant l'allogreffe montraient déjà des signes de perturbation du microbiote et qu'une plus faible diversité avant la transplantation s'est avérée être associée à moins bonne survie.

Les auteurs concluent qu'une plus grande diversité du microbiote en cas d'allogreffe est associée à une moindre mortalité. Se pourrait-il que le renforcement préventif de la diversité du microbiote permette de diminuer la mortalité? Pas de réponse à ce jour, mais la question mérite sans doute d'être posée.

Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, et al. Microbiota as predictor of mortality in allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med. 2020;382:822-34.

Chélation ferrique en cas de syndromes myélodysplasiques à bas risque

L'analyse des données de patients inclus dans le registre européen des syndromes myélodysplasiques à faible risque montre que le traitement par chélateur du fer permet d'améliorer le pronostic vital et l'hématopoïèse des sujets transfusés.

De nombreuses études ont suggéré une amélioration de la morbi-mortalité chez les sujets atteints d'un syndrome dysplasique à faible risque lorsque la surcharge en fer liée aux transfusions est traitée par chélateurs. Les données fiables sur le sujet sont cependant fort limitées, ce qui fait tout l'intérêt du travail publié dans *Haematologica*, dont l'objectif était d'évaluer, chez de tels patients

inclus dans le registre européen, l'effet de la chélation ferrique sur la survie globale et l'amélioration hématologique.

L'analyse a concerné 689 sujets répondant aux critères d'éligibilité pour commencer la chélation (cumul d'au moins 15 transfusions ou administration de plus d'une transfusion/mois pendant 6 mois ou ferritine sérique > 1.000µg/l). Les investigateurs ont comparé les données des 199 patients traités par chélateur à celles des 490 patients non traités servant de groupe contrôle. Des caractéristiques susceptibles d'influencer les deux critères analysés pouvant être différentes entre les deux groupes de patients, deux approches ont été utilisées pour minimiser les biais potentiels:

- d'une part un modèle de risques proportionnels de Cox en considérant l'administration de la chélation comme une covariable variant dans le temps et en ajustant pour les facteurs susceptibles d'influencer à la fois la décision de traiter et la survie (sexe, âge, comorbidités, état général, intensité et nombre des transfusions, score IPSS révisé et présence de sidéroblastes en anneau);
- d'autre part l'utilisation d'un modèle apparié sur un score de propension pour comparer les patients traités et non traités. Ce score de propension prenait en compte âge, sexe, pays, état général, comorbidités, intensité des transfusions, score IPSS révisé et niveau de ferritine sérique.

Concernant la survie globale, le rapport des risques relatifs ajusté (HRa) est de 0,50 (IC 95%: 0,34-0,74) selon le modèle de Cox, en faveur du traitement par chélateur. Les résultats vont dans le même sens dans l'analyse tenant compte du score de propension (HRa: 0,42; IC 95%: 0,27-0,63). À noter également que 39% des patients ayant reçu des chélateurs ont atteint une réponse érythroïde. Les investigateurs soulignent que leurs résultats vont dans le même sens que ceux du seul essai randomisé contrôlé présenté lors de l'ASH 2018 (Angelucci E et al. Abstract 234) et ayant apprécié, chez des patients relativement similaires, l'impact du traitement par chélateur ferrique sur divers paramètres, dont la mortalité.

En conclusion, les résultats présentés suggèrent que la chélation ferrique peut améliorer la survie globale et l'hématopoïèse chez les patients atteints d'un syndrome myélodysplasique à faible risque recevant des transfusions.

Hoeks M, Yu G, Langemeijer S et al. Impact of treatment with iron chelation therapy in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes participating in the European MDS registry. Haematologica 2020;105:640-51.

Un cas clinique d'exception

Une équipe internationale rapporte le cas d'un nouveau-né saoudien ayant une interféronopathie de type I (déficience héréditaire complète en USP18) qui a survécu bien au-delà de la période périnatale.

L'USP18 (peptidase 18 spécifique de l'ubiquitine) est une enzyme clé de la régulation de la voie de signalisation des interférons de type I. Elle régule à la baisse cette voie de signalisation de plusieurs façons, l'une des plus importantes étant le blocage de l'accès de la Janus kinase 1 (JAK1) à la sous-unité de type 2 du complexe de récepteurs des interférons de type I (IFNAR2). Elle empêche également la liaison d'une protéine encodée par un gène stimulé par les interférons (ISG15) à ses cibles, processus appelé déslSGylation. Par ailleurs, la liaison de l'USP18 à cette protéine devenue libre lui permet de se protéger de la dégradation protéasomique, ce qui renforce sa capacité de régulation négative.

Les interféronopathies de type I sont des troubles auto-inflammatoires monogéniques qui se caractérisent par une surproduction ou une réponse accrue aux interférons de type I. L'absence d'expression de l'USP18 suite à des mutations entraîne une non-atténuation de l'inflammation induite par les interférons et constitue une forme extrêmement sévère de ces interféronopathies de type I puisqu'elle s'avère mortelle pendant la période périnatale. Cependant, comme le montre le cas rapporté dans *The New England Journal of Medicine*, il ne faut jamais perdre espoir.

Il s'agit d'un nouveau-né de sexe masculin qui a survécu alors qu'au cours de son premier mois de vie il avait présenté un choc septique avec défaillance multiviscérale, dont une détresse respiratoire sévère et des hémorragies intraventriculaires. Il avait ensuite eu, à 1 mois et demi, une cellulite nécrosante, une hydrocéphalie aiguë avec crises d'épilepsie et de multiples lésions cérébrales hémorragiques ou ischémiques, le tout évoluant rapidement vers un état de choc avec détresse respiratoire nécessitant une assistance ventilatoire d'une durée de 6 mois. En l'absence de causes évidentes, à l'âge de 7 mois, une recherche d'anomalies génétiques par séquençage de l'exome entier a identifié une mutation homozygote à un site d'épissage essentiel de l'USP18, anomalie également retrouvée chez les deux parents et plaidant en faveur d'une transmission autosomale récessive en USP18. Cette

supposition a été à l'origine de la mise en place d'un traitement par ruxolitinib, un inhibiteur pharmacologique de JAK et donc de la signalisation des interférons de type I.

Selon les auteurs, cet enfant avec déficience en USP18 est le seul patient ayant survécu jusqu'à l'âge de 7 mois sous traitement de soutien et pour lequel le diagnostic génétique et le traitement par ruxolitinib ont permis la résolution de la majorité des complications associées au stade aigu critique et la survie. Au moment de la rédaction de ce rapport, l'enfant avait 3 ans et continuait de recevoir du ruxolitinib par voie orale. Il croît normalement mais avec des progrès plus lents dans ses étapes de développement.

Alsohime F, Martin-Fernandez M, Temsah MH et al. JAK Inhibitor Therapy in a Child with Inherited USP18 Deficiency. N Engl J Med 2020; 382: 256-65.?

Quelles caractéristiques influencent la survie à long terme après transplantation allogénique dans la leucémie myélomonocytaire chronique?

Le terme de leucémie myélomonocytaire chronique (CMML) fait référence à un groupe hétérogène de tumeurs hématopoïétiques clonales de type myéloprolifératif ou myélodysplasique, dont les profils cliniques, cytogénétiques et moléculaires sont variables, ce qui rend délicate l'appréciation de leur impact sur le pronostic vital.

C'est dans ce contexte qu'une équipe de Seattle a analysé les résultats à long terme des allogreffes de cellules hématopoïétiques effectuées chez les patients atteints de CMML afin de déterminer les facteurs associés aux résultats. Les données de 129 patients, âgés de 7 à 74 ans (médiane de 55 ans), à divers stades de leur maladie et ayant bénéficié d'une transplantation de cellules hématopoïétiques provenant de donneurs apparentés (33%) ou non apparentés (67%) ont été prises en compte.

Globalement, l'analyse publiée dans *Haematologica* fait ressortir un taux de survie sans progression à 10 ans de 29%. La principale cause de décès était la rechute (32%), laquelle était significativement associée à un profil cytogénétique défavorable (HR: 3,77; p = 0,0002) et à une atteinte considérée comme à haut risque selon le système de notation pronostique CMML spécifique (HR: 14,3; p = 0,01) et le score pronostique du MD Anderson Cancer Center (HR 9,4; p=0,005). La mortalité globale était significativement plus élevée en cas de profil cytogénétique à haut risque (HR: 1,88; p = 0,01), de maladie résiduelle mesurable (HR: 1,65; p = 0,02) et d'indice de comorbidités pour la transplantation de cellules hématopoïétiques (HCT-CI) ≥ 4 (globalement, HR: 1,99; p = 0,01; mais HR: 3,39; p = 0,003 pour les décès non liés à une rechute). La survie n'était en revanche pas significativement affectée par les traitements utilisés avant la transplantation, par le type de conditionnement (myéloablatif ou d'intensité réduite) ou par la nature complète ou incomplète de la rémission au moment de la transplantation.

Dans un sous-groupe de 52 patients, à l'aide d'un panel de 75 gènes impliqués dans les atteintes myéloïdes malignes, les investigateurs ont identifié, avant la transplantation, la présence d'au moins une mutation somatique chez 44 patients (85%) (éventail: 0-21; nombre médian: 5). On a observé une augmentation du risque de rechute en cas de charge mutationnelle globale élevée (HR 3,4; p = 0,02 pour ≥ 10 mutations) et de présence de ≥ 4 gènes régulateurs épigénétiques mutés (HR: 5,4; p = 0,003). Les patients présentant ces caractéristiques mutationnelles semblent constituer des sous-groupes différents des patients définis comme à haut risque par une cytogénétique complexe. Ils obtiennent notamment de moins bons résultats après transplantation, et les rechutes et les décès non liés à des rechutes restent élevés, justifiant la recherche de nouvelles stratégies de transplantation pour ces sous-groupes.

Woo J, Choi DR, Storer BE, et al. Impact of clinical, cytogenetic, and molecular profiles on long-term survival after transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukemia. Haematologica 2020;105:652-60.

Cellules naturelles tueuses équipées d'un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 en cas de tumeurs lymphoïdes CD19+

Parmi une population de 11 patients avec hémopathie maligne CD19+ en rechute ou réfractaire, une majorité a répondu au traitement par cellules tueuses naturelles avec récepteur antigénique chimérique sans développer d'effets toxiques majeurs.

L'usage de cellules T équipées d'un récepteur antigénique chimérique anti-CD19 (CAR-T) s'est avéré remarquablement efficace dans les hémopathies lymphoïdes CD19+. Cependant, ces cellules CAR-T peuvent engendrer d'importantes toxicités, et leur fabrication est complexe et coûteuse. De là est venue l'idée d'équiper d'un CAR anti-CD19 un autre type de cellules, en l'occurrence des cellules tueuses naturelles (NK) impliquées dans l'immunité innée que l'on peut facilement obtenir à partir de sang de cordon, que l'on peut administrer sans crainte même en cas de non-concordance stricte HLA et qui participent à la surveillance immune, justement en ciblant les cellules cancéreuses.

Pour fabriquer de telles cellules et apprécier leur activité antitumorale, une équipe du MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas) a utilisé un vecteur rétroviral qui exprime des gènes permettant conjointement l'encodage du récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19, de l'interleukine-15 – pour améliorer l'expansion *in vivo* et la persistance de ces cellules CAR-NK – et de la caspase inductible 9 pour déclencher leur apoptose en cas d'effets toxiques inacceptables (interrupteur de sécurité).

L'essai de phases I et II, publié dans *The New England Journal of Medicine*, a concerné 11 patients atteints de cancers CD19+ en rechute ou réfractaires, d'un lymphome non hodgkinien (NHL) ou d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), à qui ont été administrées de telles cellules CAR-NK, non compatibles HLA et dérivées de sang de cordon. Après expansion réalisée *ex vivo* et chimiothérapie de lymphodéplétion, ces cellules CAR-NK ont été administrées en une seule perfusion à l'une des 3 doses: 1 x 10^5, 1 x 10^6, ou 1 x 10^7 cellules/kg. On n'a pas observé d'association significative entre l'administration des cellules et le développement d'un syndrome de libération de cytokines, de neurotoxicités ou d'une maladie du greffon contre l'hôte, et il n'y a pas eu d'augmentation des niveaux de cytokines inflammatoires, y compris l'interleukine-6. La dose maximale tolérable n'a pas été atteinte. Sur les 11 patients traités, 8 (73%) ont présenté une réponse, soit une rémission complète chez 7 (4 NHL et 3 LLC) et une rémission de la composante de transformation de Richter chez 1 patient mais avec LLC persistante. Les réponses ont été observées endéans les 30 jours suivant la perfusion pour toutes les doses, et les cellules CAR-NK se sont développées puis ont persisté à de faibles niveaux pendant au moins 12 mois. À suivre…

Liu E, Marin D, Banerjee P, et al. Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-positive lymphoid tumors. N Engl J Med 2020;382:545-53.

Reçu: 26/03/2020 – Accepté: 01/04/2020

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** IBRANCE 75 mg, 100 mg and 125 mg hard capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each hard capsule contains 75 mg, 100 mg or 125 mg of palbociclib. *Excipients with known effect:* Each hard capsule contains 56 mg, 74 mg and 93 mg of lactose (as monohydrate) respectively. **PHARMACEUTICAL FORM:** Hard capsule. IBRANCE 75 mg hard capsules: Opaque, hard capsule, with a light orange body (printed "PBC 75" in white) and a light orange cap (printed "Pfizer" in white). The capsule length is 18.0 ± 0.3 mm. IBRANCE 100 mg hard capsules: Opaque, hard capsule, with a light orange body (printed "PBC 100" in white) and a caramel cap (printed "Pfizer" in white). The capsule length is 19.4 ± 0.3 mm. IBRANCE 125 mg hard capsules: Opaque, hard capsule, with a caramel body (printed "PBC 125" in white) and a caramel cap (printed "Pfizer" in white). The capsule length is 21.7 ± 0.3 mm. **CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications:** IBRANCE is indicated for the treatment of hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer: in combination with an aromatase inhibitor; or in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist. **Posology and method of administration:** Treatment with IBRANCE should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Posology: The recommended dose is 125 mg of palbociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment (Schedule 3/1) to comprise a complete cycle of 28 days. The treatment with IBRANCE should be continued as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs. When coadministered with palbociclib, the recommended dose of letrozole is 2.5 mg taken orally once daily continuously throughout the 28-day cycle. Please refer to the Summary of Product Characteristics of letrozole. Treatment of pre/perimenopausal women with the combination of palbociclib plus letrozole should always be combined with an LHRH agonist. When coadministered with palbociclib, the recommended dose of fulvestrant is 500 mg administered intramuscularly on Days 1, 15, 29, and once monthly thereafter. Please refer to the Summary of Product Characteristics of fulvestrant. Prior to the start of treatment with the combination of palbociclib plus fulvestrant, and throughout its duration, pre/perimenopausal women should be treated with LHRH agonists according to local clinical practice. Patients should be encouraged to take their dose at approximately the same time each day. If the patient vomits or misses a dose, an additional dose should not be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time. Dose adjustments: Dose modification of IBRANCE is recommended based on individual safety and tolerability. Management of some adverse reactions may require temporary dose interruptions/delays, and/or dose reductions, or permanent discontinuation as per dose reduction schedules provided hereafter. **IBRANCE recommended dose modifications for adverse reactions:** Recommended dose: 125 mg/day. First dose reduction : 100 mg/day. Second dose reduction: 75 mg/day (If further dose reduction below 75 mg/day is required, discontinue the treatment.) Complete blood count should be monitored prior to the start of IBRANCE therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 15 of the first 2 cycles, and as clinically indicated. For patients who experience a maximum of Grade 1 or 2 neutropenia in the first 6 cycles, complete blood counts for subsequent cycles should be monitored every 3 months, prior to the beginning of a cycle and as clinically indicated. Absolute neutrophil counts (ANC) of ≥1,000/mm^3 and platelet counts of ≥50,000/mm^3 are recommended to receive IBRANCE. **IBRANCE dose modification and management – Haematological toxicities:** CTCAE Grade 1 or 2: No dose adjustment is required. CTCAE Grade 3[a]: Day 1 of cycle: Withhold IBRANCE, until recovery to Grade ≤2, and repeat complete blood count monitoring within 1 week. When recovered to Grade ≤2, start the next cycle at the ***same dose***. Day 15 of first 2 cycles: If Grade 3 on Day 15, continue IBRANCE at the ***current dose*** to complete cycle and repeat complete blood count on Day 22. If Grade 4 on Day 22, see Grade 4 dose modification guidelines below. Consider dose reduction in cases of prolonged (>1 week) recovery from Grade 3 neutropenia or recurrent Grade 3 neutropenia on Day 1 of subsequent cycles. CTCAE Grade 3 ANC[b] (<1,000 to 500/mm^3) + Fever ≥38.5 ºC and/or infection: At any time: Withhold IBRANCE until recovery to Grade ≤2. Resume at next lower dose. CTCAE Grade 4[a]: At any time: Withhold IBRANCE until recovery to Grade ≤2. Resume at next lower dose. Grading according to CTCAE 4.0. ANC=absolute neutrophil counts; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN=lower limit of normal. [a] Applies to all haematological adverse reactions except lymphopenia (unless associated with clinical events, e.g., opportunistic infections). [b] ANC: Grade 1: ANC < LLN – 1,500/mm^3; Grade 2: ANC 1000 - <1,500/mm^3; Grade 3: ANC 500 - <1,000/mm^3; Grade 4: ANC <500/mm^3. **IBRANCE dose modification and management – Non-haematological toxicities:** CTCAE Grade 1 or 2: No dose adjustment is required. CTCAE Grade ≥3 non-haematological toxicity (if persisting despite medical treatment): Withhold until symptoms resolve to Grade ≤1 or Grade ≤2 (if not considered a safety risk for the patient). Resume at the next lower dose. Grading according to CTCAE 4.0. CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events. Permanently discontinue IBRANCE in patients with severe interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis. Special populations: ***Elderly:*** No dose adjustment of IBRANCE is necessary in patients ≥65 years of age. ***Hepatic impairment:*** No dose adjustments of IBRANCE are required for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B). For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C), the recommended dose of IBRANCE is 75 mg once daily on Schedule 3/1 ***Renal impairment:*** No dose adjustments of IBRANCE are required for patients with mild, moderate or severe renal impairment (creatinine clearance [CrCl] ≥15 mL/min). Insufficient data are available in patients requiring haemodialysis to provide any dose adjustment recommendation in this patient population. ***Paediatric population:*** The safety and efficacy of IBRANCE in children and adolescents ≤18 years of age have not been established. No data are available. Method of administration: IBRANCE is for oral use. It should be taken with food, preferably a meal to ensure consistent palbociclib exposure. Palbociclib should not be taken with grapefruit or grapefruit juice. IBRANCE capsules should be swallowed whole (should not be chewed, crushed, or opened prior to swallowing). No capsule should be ingested if it is broken, cracked, or otherwise not intact. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. Use of preparations containing St. John's Wort. **Special warnings and precautions for use:** Pre/perimenopausal women: Ovarian ablation or suppression with an LHRH agonist is mandatory when pre/perimenopausal women are administered IBRANCE in combination with an aromatase inhibitor, due to the mechanism of action of aromatase inhibitors. Palbociclib in combination with fulvestrant in pre/perimenopausal women has only been studied in combination with an LHRH agonist. Critical visceral disease: The efficacy and safety of palbociclib have not been studied in patients with critical visceral disease. Haematological disorders: Dose interruption, dose reduction, or delay in starting treatment cycles is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 neutropenia. Appropriate monitoring should be performed. Interstitial lung disease/pneumonitis: Severe, life-threatening, or fatal ILD and/or pneumonitis can occur in patients treated with IBRANCE when taken in combination with endocrine therapy. Across clinical trials (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1.4% of IBRANCE-treated patients had ILD/pneumonitis of any grade, 0.1% had Grade 3, and no Grade 4 or fatal cases were reported. Additional cases of ILD/pneumonitis have been observed in the post-marketing setting, with fatalities reported. Monitor patients for pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g. hypoxia, cough, dyspnoea). In patients who have new or worsening respiratory symptoms and are suspected to have developed ILD/pneumonitis, interrupt IBRANCE immediately and evaluate the patient. Permanently discontinue IBRANCE in patients with severe ILD or pneumonitis. Infections: Since IBRANCE has myelosuppressive properties, it may predispose patients to infections. Infections have been reported at a higher rate in patients treated with IBRANCE in randomised clinical studies compared to patients treated in the respective comparator arm. Grade 3 and Grade 4 infections occurred respectively in 4.5% and 0.7% of patients treated with IBRANCE in any combination. Patients should be monitored for signs and symptoms of infection and treated as medically appropriate. Physicians should inform patients to promptly report any episodes of fever. Hepatic impairment: Administer IBRANCE with caution to patients with moderate or severe hepatic impairment, with close monitoring of signs of toxicity. Renal impairment: Administer IBRANCE with caution to patients with moderate or severe renal impairment with close monitoring of signs of toxicity. Concomitant treatment with inhibitors or inducers of CYP3A4: Strong inhibitors of CYP3A4 may lead to increased toxicity. Concomitant use of strong CYP3A inhibitors during treatment with palbociclib should be avoided. Coadministration should only be considered after careful evaluation of the potential benefits and risks. If coadministration with a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the IBRANCE dose to 75 mg once daily. When the strong inhibitor is discontinued, increase the IBRANCE dose (after 3-5 half-lives of the inhibitor) to the dose used prior to the initiation of the strong CYP3A inhibitor. Coadministration of CYP3A inducers may lead to decreased palbociclib exposure and consequently a risk for lack of efficacy. Therefore, concomitant use of palbociclib with strong CYP3A4 inducers should be avoided. No dose adjustments are required for coadministration of palbociclib with moderate CYP3A inducers. Women of childbearing potential or their partners: Women of childbearing potential or their male partners must use a highly effective method of contraception while taking IBRANCE. Lactose: This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** Palbociclib is primarily metabolised by CYP3A and sulphotransferase (SULT) enzyme SULT2A1. ***In vivo***, palbociclib is a weak, time-dependent inhibitor of CYP3A. Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of palbociclib: ***Effect of CYP3A inhibitors:*** Coadministration of multiple 200 mg doses of itraconazole with a single 125 mg palbociclib dose increased palbociclib total exposure (AUC_{inf}) and the peak concentration (C_{max}) by approximately 87% and 34%, respectively, relative to a single 125 mg palbociclib dose given alone. The concomitant use of strong CYP3A inhibitors including, but not limited to: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole, and grapefruit or grapefruit juice, should be avoided. No dose adjustments are needed for mild and moderate CYP3A inhibitors. ***Effect of CYP3A inducers:*** Coadministration of multiple 600 mg doses of rifampin with a single 125 mg palbociclib dose decreased palbociclib AUC_{inf} and C_{max} by 85% and 70%, respectively, relative to a single 125 mg palbociclib dose given alone. The concomitant use of strong CYP3A inducers including, but not limited to: carbamazepine, enzalutamide, phenytoin, rifampin, and St. John's Wort should be avoided. Coadministration of multiple 400 mg daily doses of modafinil, a moderate CYP3A inducer, with a single 125 mg IBRANCE dose decreased palbociclib AUC_{inf} and C_{max} by 32% and 11%, respectively, relative to a single 125 mg IBRANCE dose given alone. No dose adjustments are required for moderate CYP3A inducers. Effect of acid reducing agents: Under fed conditions (intake of a moderate-fat meal), coadministration of multiple doses of the proton pump inhibitor (PPI) rabeprazole with a single dose of 125 mg IBRANCE decreased palbociclib C_{max} by 41%, but had limited impact on AUC_{inf} (13% decrease) compared with a single dose of 125 mg IBRANCE administered alone. Under fasting conditions, the coadministration of multiple doses of the proton pump inhibitor (PPI) rabeprazole with a single dose of 125 mg IBRANCE decreased palbociclib AUC_{inf} and C_{max} by 62% and 80%, respectively. Therefore, IBRANCE should be taken with food, preferably a meal. Given the reduced effect on gastric pH of H2-receptor antagonists and local antacids compared to PPIs, no clinically relevant effect of H2-receptor antagonists or local antacids on palbociclib exposure is expected when palbociclib is taken with food. Effects of palbociclib on the pharmacokinetics of other medicinal products: Palbociclib is a weak, time-dependent inhibitor of CYP3A following daily 125 mg dosing at steady state. Coadministration of multiple doses of palbociclib with midazolam increased the midazolam AUC_{inf} and C_{max} values by 61% and 37%, respectively, as compared with administration of midazolam alone. The dose of sensitive CYP3A substrates with a narrow therapeutic index (e.g., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus, and tacrolimus) may need to be reduced when coadministered with IBRANCE as IBRANCE may increase their exposure. Drug-drug interaction between palbociclib and letrozole: Data from the drug-drug interaction (DDI) evaluation portion of a clinical study in patients with breast cancer showed that there was no drug interaction between palbociclib and letrozole when the 2 medicinal products were coadministered. Effect of tamoxifen on palbociclib exposure: Data from a DDI study in healthy male subjects indicated that palbociclib exposures were comparable when a single dose of palbociclib was coadministered with multiple doses of tamoxifen and when palbociclib was given alone. Drug-drug interaction between palbociclib and fulvestrant: Data from a clinical study in patients with breast cancer showed that there was no clinically relevant drug interaction between palbociclib and fulvestrant when the two medicinal products were coadministered. Drug-drug interaction between palbociclib and oral contraceptives: DDI studies of palbociclib with oral contraceptives have not been conducted. ***In vitro*** studies with transporters: Based on ***in vitro*** data, palbociclib is predicted to inhibit intestinal P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) mediated transport. Therefore, administration of palbociclib with medicinal products that are substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine) or BCRP (e.g., pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazine) may increase their therapeutic effect and adverse reactions. Based on ***in vitro*** data, palbociclib may inhibit the uptake transporter organic cationic transporter OCT1 and then may increase the exposure of medical product substrates of this transporter (e.g., metformin). **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The overall safety profile of IBRANCE is based on pooled data from 872 patients who received palbociclib in combination with endocrine therapy (N=527 in combination with letrozole and N=345 in combination with fulvestrant) in randomised clinical studies in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. The most common (≥20%) adverse reactions of any grade reported in patients receiving palbociclib in randomised clinical studies were neutropenia, infections, leukopenia, fatigue, nausea, stomatitis, anaemia, diarrhoea, alopecia and thrombocytopenia. The most common (≥2%) Grade ≥3 adverse reactions of palbociclib were neutropenia, leukopenia, infections, anaemia, aspartate aminotransferase (AST) increased, fatigue, and alanine aminotransferase (ALT) increased. Dose reductions or dose modifications due to any adverse reaction occurred in 38.4% of patients receiving IBRANCE in randomised clinical studies regardless of the combination. Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 5.2% of patients receiving IBRANCE in randomised clinical studies regardless of the combination. List of adverse reactions: Adverse reactions that were reported in the pooled dataset of 3 randomised studies are listed below. The median duration of palbociclib treatment across the pooled dataset at the time of the final overall survival (OS) analysis was 14.8 months. The adverse reactions are listed by system organ class and frequency category. Frequency categories are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), and uncommon (≥1/1,000 to <1/100). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Further, the adverse reactions are listed by grade of severity (n (%), for all grades **(A)**, grade 3 **(3)**, grade 4 **(4)**). **Adverse reactions based on pooled dataset from 3 randomised studies (N=872): Infections and infestations:** *Very common:* Infections[b] **A:** 516 (59.2), **3:** 49 (5.6), **4:** 8 (0.9); **Blood and lymphatic system disorders:** *Very common:* Neutropenia[c] **A:** 716 (82.1), **3**: 500 (57.3), **4**: 97 (11.1); Leukopenia[d] **A:** 424 (48.6), **3**: 254 (29.1), **4**: 7 (0.8); Anaemia[e] **A:** 258 (29.6), **3**: 45 (5.2), **4:** 2 (0.2%); Thrombocytopenia[f] **A:** 194 (22.2), **3**: 16 (1.8), **4**: 4 (0.5); *Common:* Febrile neutropenia **A:** 12 (1.4%), **3:** 10 (1.1%), **4: 2** (0.2%); **Metabolism and nutrition disorders:** *Very common:* Decreased appetite **A:** 152 (17.4 %), **3:** 8 (0.9%), **4:** 0 (0.0%); **Nervous system disorders:** *Common:* Dysgeusia **A:** 79 (9.1%), **3:** 0 (0.0%), **4:** 0 (0.0%); **Eye disorders:** *Common:* Vision blurred **A**: 48 (5.5%), **3:** 1 (0.1%), **4:** 0 (0.0%); Lacrimation increased **A:** 59 (6.8%), **3:** 0 (0.0%), **4:** 0 (0.0%); Dry eye **A:** 36 (4.1%), **3:** 0 (0.0%), **4:** 0 (0.0%); **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** *Common:* Epistaxis **A:** 77 (8.8%), **3:** 0 (0.0%), **4:** 0 (0.0%); ILD/pneumonitis[i] **A:** 12 (1.4%), **3:** 1 (0.1%), **4:** 0 (0.0%); **Gastrointestinal disorders:** *Very common:* Stomatitis[g] **A:** 264 (30.3%), **3:** 8 (0.9%), **4:** 0 (0.0%); Nausea **A**: 314 (36.0%), **3:** 5 (0.6%), **4:** 0 (0.0%); Diarrhoea **A:** 238 (27.3%), **3:** 9 (1.0%), **4:** 0 (0.0%); Vomiting: **A:** 165 (18.9%), **3:** 6 (0.7%), **4:** 0 (0.0%); **Skin and subcutaneous tissue disorders:** *Very common:* Rash[h] **A:** 158 (18.1%), **3:** 7 (0.8%), **4:** 0 (0.0%); Alopecia **A:** 234 (26.8%), **3:** N/A, **4:** N/A;: Dry skin: **A:** 93 (10.7%), **3:** 0 (0.0%), **4:** 0 (0.0%); **General disorders and administration site conditions:** *Very common:* Fatigue **A:** 362 (41.5%), **3:** 23 (2.6%), **4:** 2 (0.2%); Asthenia **A:** 118 (13.5%), **3:** 14 (1.6%), **4**: 1 (0.1%); Pyrexia: **A:** 115 (13.2%), **3:** 1 (0.1%), **4:** 0 (0.0%); **Investigations:** *Very common:* ALT increased **A**: 92 (10.6%), **3:** 18 (2.1%), **4:** 1 (0.1%); AST Increased **A**: 99 (11.4%), **3:** 25 (2.9%), **4:** 0 (0.0%). ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ILD=interstitial lung disease; N/n=number of patients; N/A=not applicable. [a]Preferred Terms (PTs) are listed according to MedDRA 17.1. [b]Infections includes all PTs that are part of the System Organ Class Infections and infestations. [c]Neutropenia includes the following PTs: Neutropenia, Neutrophil count decreased. [d]Leukopenia includes the following PTs: Leukopenia, White blood cell count decreased. [e]Anaemia includes the following PTs: Anaemia, Haemoglobin decreased, Haematocrit decreased. [f]Thrombocytopenia includes the following PTs: Thrombocytopenia, Platelet count decreased. [g] Stomatitis includes the following PTs: Aphthous stomatitis, Cheilitis, Glossitis, Glossodynia, Mouth ulceration, Mucosal inflammation, Oral pain, Oropharyngeal discomfort, Oropharyngeal pain, Stomatitis. [h]Rash includes the following PTs: Rash, Rash maculo-papular, Rash pruritic, Rash erythematous, Rash papular, Dermatitis, Dermatitis acneiform, Toxic skin eruption. [i]Adverse drug reaction (ADR) identified post marketing, ILD/pneumonitis includes any reported PTs that are part of the Standardised MedDRA Query Interstitial Lung Disease (narrow). Laboratory abnormalities that were observed in pooled datasets from 3 randomized studies are listed below. The laboratory abnormalities are listed by grade of severity (% for all grades **(A)**, grade 3 **(3)**, grade 4 **(4)**). **Laboratory abnormalities observed in pooled dataset from 3 randomised studies (N=872): WBC decreased:** IBRANCE plus letrozole or fulvestrant: **A:** 97.4**, 3:** 41.8, **4:** 1.0; Comparator arms*: **A:** 26.2, **3:** 0.2 **4:** 0.2**; Neutrophils decreased:** IBRANCE plus letrozole or fulvestrant: **A:** 95.6**, 3:** 57.5, **4:** 11.7; Comparator arms*: **A:** 17.0, **3:** 0.9, **4:** 0.6**; Anaemia:** IBRANCE plus letrozole or fulvestrant: **A:** 80.1**, 3:** 5.6, **4:** N/A; Comparator arms*: **A:** 42.1, **3:** 2.3, **4:** N/A**; Platelets decreased:** IBRANCE plus letrozole or fulvestrant: **A:** 65.2**, 3:** 1.8, **4:** 0.5; Comparator arms*: **A:** 13.2, **3:** 0.2, **4:** 0.0**; AST increased:** IBRANCE plus letrozole or fulvestrant: **A:** 55.5**, 3:** 3.9, **4:** 0.0; Comparator arms*: **A:** 43.3, **3:** 2.1, **4:** 0.0**; ALT increased:** IBRANCE plus letrozole or fulvestrant: **A:** 46.1**, 3:** 2.5, **4:** 0.1; Comparator arms*: **A:** 33.2, **3:** 0.4, **4:** 0.0. WBC-white blood cells; AST-aspartate aminotransferase; ALT-alanine aminotransferase; N-number of patients; N/A-not applicable. Note: Laboratory results are graded according to the NCI CTCAE version 4.0 severity grade*: letrozole or fulvestrant. Description of selected adverse reactions: Overall, neutropenia of any grade was reported in 716 (82.1%) patients receiving IBRANCE regardless of the combination, with Grade 3 neutropenia being reported in 500 (57.3%) patients, and Grade 4 neutropenia being reported in 97 (11.1 %) patients (see above). The median time to first episode of any grade neutropenia was 15 days (12-700 days) and the median duration of Grade ≥3 neutropenia was 7 days across 3 randomised clinical studies. Febrile neutropenia has been reported in 0.9% of patients receiving IBRANCE in combination with fulvestrant and in 1.7% of patients receiving palbociclib in combination with letrozole. Febrile neutropenia has been reported in about 2% of patients exposed to IBRANCE across the overall clinical programme. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the ***Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, Eurostation II, Victor Hortaplein, 40/ 40, B-1060 Brussels (website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be)***. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brussels, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/16/1147/001 to EU/1/16/1147/009. **DELIVERY:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 02/2020. Detailed information on this medical product is available on the website of the European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu/

IBRANCE® + NSAI and IBRANCE® + fulvestrant in HR+/HER2- mBC

Hospital price (excl. VAT)	
IBRANCE® 125mg (21 caps)	3820,11€
IBRANCE® 100mg (21 caps)	3820,11€
IBRANCE® 75mg (21 caps)	3820,11€

IBRANCE®
palbociclib

- 1ST IN CLASS[1]
- 1ST LINE AND BEYOND[2,3]
- 1 CAPSULE A DAY[4]
- 1 MANDATORY*[4] TEST

>230.000 PATIENTS TREATED WORLDWIDE[5]

Please consult the SmPC for information related to the safety of this product. This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions

HR+/HER2- = hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative; mBC = metastatic breast cancer; NSAI = non-steroidal aromatase inhibitor

* Scheduled complete blood counts for the management of haematologic toxicities are the only mandatory monitoring test. Additional monitoring may be necessary based on the individual patient.[2,4]

References:
1. Kim ES, et al. Target Oncol. 2017;12(3):373-383. **2.** Finn RS, et al. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936.
3. Cristofanilli M, et al. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-439. **4**. Ibrance Summary of Product Characteristics.
5. Data on file, Oct 2019.

Pfizer Oncology

IBRANCE®
palbociclib ▼

200289 - March 2020

ASCO GU 2020: le meilleur du rein

Dominique-Jean Bouilliez

Trop souvent ignoré par les medias, le cancer du rein a fait l'objet d'une attention toute particulière au sein du comité scientifique du service de presse de l'ASCO, qui a souhaité mettre en exergue certaines études sur le sujet. Avec, en vedette, l'immunothérapie.

CheckMate 214: des données actualisées qui confirment le bénéfice de l'immunothérapie combinée (1)

Les données après 17,5 mois de suivi minimum des patients de CheckMate 214 ont conduit à l'approbation de la combinaison nivolumab + ipilimumab en 1ère ligne de traitement du cancer du rein de stade avancé à risque faible/intermédiaire, suite notamment au constat d'une amélioration statistiquement significative de la survie par rapport au sunitinib (HR = 0,63; p = 0,001) (2). Ce sont les résultats du suivi après au moins 42 mois (médiane de 49 mois) qui ont été présentés ici par Nizar Tannir (MD Anderson Cancer Centre, Houston). Pour rappel, sur les 400 patients inclus traités jusqu'à progression confirmée ou toxicité inacceptable par sunitinib 50mg/j 4 semaines/6 ou nivolumab 3mg/kg + ipilimumab 1mg/kg/3 semaines pour 4 cycles puis nivolumab 3mg/kg/2 semaines, 125 patients ont également été inclus dans une étude exploratoire du risque.

Le bénéfice en survie globale (*overall survival*, OS), objectif principal de l'étude, s'est maintenu avec le temps pour atteindre 47 mois avec la combinaison contre 26,6 mois sous sunitinib (HR = 0,66; p < 0,0001). Ce bénéfice se retrouve également en intention de traiter, objectif secondaire de l'étude (HR = 0,72; p = 0,0002), notamment parce que la survie était légèrement meilleure dans le groupe sunitinib (38,4 mois). L'analyse exploratoire d'efficacité n'a pas montré de bénéfice en cas de risque favorable (HR = 1,19; p = 0,44), patients pour lesquels l'OS médiane n'a pas été atteinte dans les deux groupes, demandant donc un suivi de plus longue durée avant de conclure.

Enfin, Nizar Tannir attirait également l'attention sur la forme en plateau de la courbe de la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS), celle-ci passant de 37% à 30 mois à 35% à 42 mois (contre 22% puis 19% sous sunitinib), la médiane étant de 12,0 mois contre 8,3 mois (HR = 0,76; p < 0,01). Par ailleurs, l'étude a enregistré un taux de réponse complète de 10 à 13%, indépendamment des critères IMDC, tandis que 86% de ces patients étaient toujours en réponse complète après un suivi minimum de 42 mois. Enfin, si aucune surprise n'est apparue en termes de tolérance, la fréquence des effets indésirables a été, à tous les moments de l'étude, moindre sous nivolumab + ipilimumab que sous sunitinib. Dernier point clé de la présentation effectuée par Nizar Tannir: l'analyse post hoc de la survie après arrêt de l'immunothérapie pour effets secondaires montre une courbe de survie similaire à celle qui a été observée en intention de traiter.

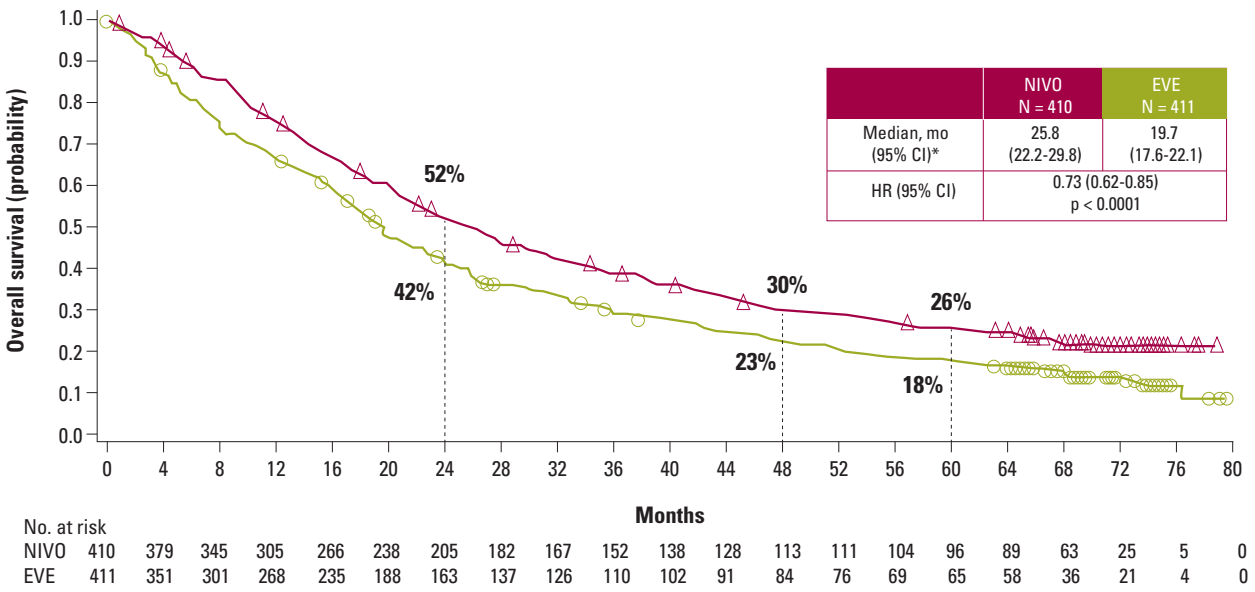
Le bénéfice en survie globale s'est maintenu avec le temps pour atteindre 47 mois sous nivolumab + ipilimumab contre 26,6 mois sous sunitinib.

CheckMate 025: actualisation de la supériorité du nivolumab sur l'évérolimus (3)

Présentant de son côté la mise à jour finale de CheckMate 025, qui comparait le nivolumab 3mg/kg/2 semaines à l'évérolimus 10mg/jour après un suivi minimum de 5 ans en cas de carcinome rénal de stade avancé, Richard Motzer (MSKCC) a confirmé un meilleur bénéfice en OS chez les patients sous nivolumab (n = 410) par rapport à ceux sous évérolimus (n = 411), la survie médiane étant de 25,8 mois contre 19,7 mois (HR = 0,73; p < 0,0001) après un suivi

ONI101F

Figure 1: Survie globale dans l'étude CheckMate 025.



	NIVO N = 410	EVE N = 411
Median, mo (95% CI)*	25.8 (22.2-29.8)	19.7 (17.6-22.1)
HR (95% CI)	0.73 (0.62-0.85) p < 0.0001	

*Number of events: NIVO = 308/410; EVE = 337/411; median follow-up: 72 months

médian de 72 mois, et un taux de 26% à 60 mois contre 18% (**Figure 1**), «*ce qui représente un grand nombre de longs survivants*», souligne Robert Motzer.

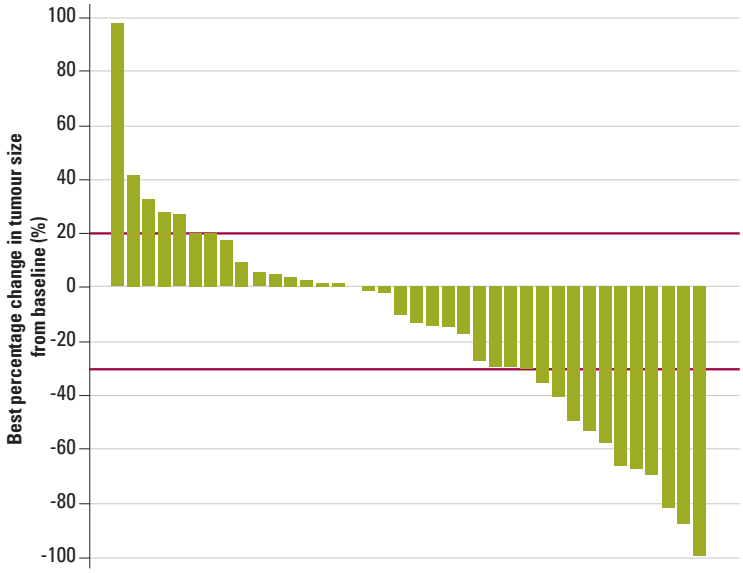
La PFS a également été meilleure sous nivolumab avec un taux de 5% à 60 mois contre 1% sous évérolimus, tandis que le taux de réponse globale a été de 23% avec nivolumab, dont 1% de réponses complètes et 22% de réponses partielles, contre 4% sous évérolimus, avec 0,5% de réponses complètes et 4% de réponses partielles (p < 0,0001). La durée médiane de réponse a également été plus longue sous nivolumab (18,2 contre 14,0 mois), sans nouveau signal de sécurité et avec une meilleure tolérance sous nivolumab.

CALYPSO: durvalumab + savolitinib dans le cancer du rein papillaire métastatique (4)

La gestion optimale des carcinomes rénaux à cellules non claires de stade avancé est toujours un défi malgré les progrès réalisés pour les cancers à cellules claires, pour lesquels la combinaison immunothérapie + thérapie ciblée a apporté des résultats incomparables en 1ère ligne. Cette association, basée ici sur le durvalumab – un inhibiteur de PD-L1 – et le savolitinib – un inhibiteur MET –, a été testée dans CALYPSO. Cette étude, présentée par Thomas Powles (Londres), concernait des patients avec cancer du rein papillaire, un sous-type comportant des altérations génomiques spécifiques de MET. Tous les patients (n = 41), qui étaient naïfs ou réfractaires aux inhibiteurs de VEGF, ont reçu du savolitinib 600mg par jour avec du durvalumab 1.500mg (à partir de J29) et jusqu'à progression ou perte du bénéfice clinique. Après un suivi médian de 14,3 mois, ces patients âgés en moyenne de 62 ans ont obtenu une réponse objective confirmée dans 27% des cas, avec des taux de réponse respectifs de 25% et 40% dans les sous-groupes PD-L1+ et MET+ et une toxicité qui n'a entraîné d'arrêt de traitement que dans 3 cas. Les réponses radiologiques sont reprises en **figure 2**. Par contre, les résultats en PFS et en OS ne sont encore que provisoires. Ils indiquent cependant une PFS de 4,9 mois, avec un taux à 12 mois de 31,3% pour l'ensemble et de 28,6% dans le sous-groupe PD-L1+ et de 30,5% dans le sous-groupe MET+. L'OS médiane a été de 12,3 mois, avec un taux sur 12 mois de 52,1% dans l'ensemble, 50% dans le sous-groupe PD-L1+ et 45,7% dans le sous-groupe MET+, suggérant que ni l'expression de PD-L1 ni celle de MET n'étaient associées à une différence pronostique par rapport à la cohorte globale.

Enfin, Thomas Powles soulignait que plusieurs réponses durables supérieures à 6 à 9 mois ont été observées dans les sous-groupes PD-L1+, MET+ et PD-L1-/MET-.

Figure 2: Réponses radiologiques observées dans l'étude CALYPSO.



All patients (N = 38). Evidence of radiological response in 14/38 (36.8%). 0% change (N = 1)

JAVELIN Renal 101: analyse de la relation entre profondeur de la réponse et bénéfice (5)

Les critères RECIST ne sont pas assez précis pour évaluer la dynamique des modifications de la charge tumorale en cas de traitement par immunothérapie. La profondeur de la réponse par contre, une variable continue, apporte une autre dimension à l'évaluation du bénéfice du traitement étant donné que son importance a été associée à une PFS et à une OS plus longues en cas de cancer du poumon non à petites cellules de stade métastatique traité par inhibiteur de la tyrosine kinase ou immunothérapie. Elle s'est également avérée être un facteur pronostique de survie chez les patients atteints d'un carcinome rénal avancé traités par thérapie ciblée. Ce constat a suscité une analyse plus fine de JAVELIN Renal 101, une étude de phase III qui évaluait la combinaison avélumab 10mg/kg Q2W + axitinib 5mg *per os* BID en 1ère ligne et qui a montré une amélioration significative de la PFS par rapport au sunitinib en cas de carcinome rénal de stade avancé (6).

Les résultats, basés sur la 1ère analyse intermédiaire après un suivi minimum de 6 mois, ont montré dans le bras avélumab qu'un plus grand nombre de patients atteignent une profondeur de réponse (≥ 30%) par rapport aux patients du bras sunitinib. «In fine, *une plus grande profondeur de réponse a été associée à une survie sans progression plus longue*», soulignait Martin Voss (MSKCC).

Les ITK et les inhibiteurs de points de contrôle ont prouvé leur intérêt en cas de carcinome rénal métastatique. La question s'est dès lors posée de savoir si l'induction par ITK suivie d'un passage précoce au nivolumab pouvait améliorer le pronostic.

NIVOSWITCH: pas d'intérêt de passer au nivolumab après traitement d'induction par ITK en cas de carcinome rénal métastatique (7)

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) et les inhibiteurs de points de contrôle ont prouvé leur intérêt en cas de carcinome rénal métastatique. La question s'est dès lors posée de savoir si l'induction par ITK suivie d'un passage précoce au nivolumab pouvait améliorer le pronostic. NIVOSWITCH est un essai ouvert randomisé de phase II, fermé prématurément en août 2018 en raison du faible taux d'inclusion. Il a randomisé des patients avec carcinome rénal à cellules claires de stade avancé ou métastatique pour poursuivre, après une première période

sous ITK, ce même ITK ou recevoir du nivolumab toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Après une durée médiane de suivi de 12,9 mois, les auteurs ont pu constater une tendance en faveur de la poursuite de l'ITK plutôt que le passage à une immunothérapie.

NIVOREN GETUG-AFU 26: étude translationnelle à la recherche de biomarqueurs de réponse au nivolumab (8)

Utilisant les données de l'essai NIVOREN GETUG-AFU 26, qui a suivi au quotidien 720 patients traités par nivolumab (et montré un taux de réponse de 21%, une PFS de 3,7 mois et une OS médiane de 24,5 mois) (9) – dont 324 ont été sélectionnés après relecture centralisée –, Yann-Alexandre Vano (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) a présenté une étude translationnelle en immunohistochimie sur les principales populations immunitaires (cellules B, cellules T CD8 et macrophages) et les récepteurs de points de contrôle immunitaire (TIM-3, LAG-3 et PD-1) en périphérie et au cœur de la tumeur. Son équipe a également évalué l'expression d'AXL (marqueur de la transition épithélio-mésenchymateuse) et de PBRM1/BAP1.

Pratiquement, les patients avec expression de PD-1 en périphérie ont vu une amélioration de la PFS, tandis que l'expression d'AXL par les cellules tumorales a été associée à une PFS plus mauvaise et l'expression de LAG-3 à une moins bonne OS. La perte de PBRM-1 (15% des cas environ) était de son côté associée à de meilleures OS et PFS. Par contre, la perte de BAP-1 n'exerce pas d'impact sur la PFS (p = 0,6) ou l'OS (p = 0,9).

«*L'expression de PD-1 et la perte de PBRM-1 sont associées à une survie améliorée chez les patients atteints de carcinome rénal à cellules claires métastatique recevant du nivolumab, alors que l'expression d'AXL et de LAG-3 est associée à une moins bonne survie dans ce contexte. Il reste à présent à étudier la combinaison de ces marqueurs afin de déterminer des associations robustes et pourquoi pas un score fiable*», concluait Yann-Alexandre Vano.

Vers un consensus sur l'évaluation du risque génétique pour le carcinome rénal héréditaire (10)

Un panel de 11 urologues, 6 oncologues médicaux, 3 généticiens et 2 généticiens cliniques s'est récemment réuni en présence d'un délégué des patients pour établir de nouvelles lignes directrices sur l'évaluation du risque génétique. Présentées par Michael Daneshvar, certaines de ces recommandations ont obtenu un consensus:

- les patients présentant l'un des éléments suivants doivent être référés pour un test de lignée germinale:
  - manifestations syndromiques d'un cancer du rein héréditaire;
  - tumeurs bilatérales ou multifocales;
  - sous-types histologiques évocateurs d'un cancer du rein héréditaire;
  - histoire personnelle de cancer du rein, un parent au 1er degré ou plusieurs parents au 2e degré avec cancer du rein;
  - paragangliome ou phéochromocytome isolé;
  - mélanome uvéal;
  - tumeur du sac endolymphatique;
  - angiomyolipome bilatéral ou multifocal;
- les médecins ayant une expertise dans les syndromes héréditaires du cancer du rein peuvent offrir des conseils pré-test aux patients suspectés d'avoir un cancer du rein héréditaire;
- lors du test de syndromes héréditaires, le test multigénique est recommandé par rapport aux panels à gène unique;
- si le profilage somatique de la tumeur d'un patient révèle une altération d'un gène associé à un cancer du rein héréditaire autre que le VHL et que le patient se voit ensuite proposer un test de lignée germinale, ce dernier doit consister en un seul gène plutôt qu'en un test multigénique.

En vrac…

- APOLON est un essai prospectif qui a porté sur l'efficacité et l'innocuité du pazopanib chez 218 patients atteints d'un cancer rénal de stade avancé ou métastatique âgés en moyenne de 69,6 ans et présentant plusieurs comorbidités. Il a montré que cet inhibiteur multityrosine kinase (inhibition du récepteur du VEGF, du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes, de c-KIT et du récepteur du facteur de croissance des fibroblastes) entraîne, en pratique clinique de routine, chez des patients rarement inclus en études cliniques, des améliorations cliniquement significatives de la PFS, de l'OS et du taux de réponse, avec un profil d'effets indésirables cohérent avec les études antérieures (11).
- Sur modèle murin, la radiothérapie combinée à un double blocage du point de contrôle immunitaire anti-PD-L1 et anti-CTLA-4 semble efficace. C'est ce constat qui a suscité RADVAX, une étude préliminaire portant sur 25 patients avec cancer du rein métastatique qui ont reçu l'association nivolumab + ipilimumab combinée à une radiothérapie stéréotaxique à 50Gy au cours des 3

premières semaines du début de l'immunothérapie. Les patients étaient éligibles s'ils avaient un cancer du rein à cellules claires et au moins 2 sites métastatiques, dont l'un était mesurable. Le site métastatique le plus souvent irradié était le poumon. Le taux de réponse global a été de 56%, sans réponse complète, avec une PFS médiane de 8,2 mois et un taux de PFS à 12 mois de 36%. Les auteurs n'ont cependant pas pu déterminer s'il s'agissait d'un effet abscopal (12).

- Les anti-VEGF ont une activité lorsqu'ils sont administrés après progression sous immunothérapie combinée. Ils montrent en effet des taux de réponse plus élevés chez les patients traités en 1ère ligne par nivolumab + ipilimumab (n = 75) que chez les patients traités par anti-VEGF et anti-PD-L1 (n = 67), conclut Igor Stukalin (Calgary) dans une analyse rétrospective de 142 patients avec cancer du rein métastatique (13), mais ils ne modifient pas l'OS.

Références

1. Tannir N, McDermott D, Escudier B, et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract#609.
2. Motzer R, Tannir N, McDermott D, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018;378(14):1277-90.
3. Motzer R, Tykodi S, Escudier B, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with > 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract#617.
4. Powles T, Larkin J, Patel P, et al. A phase II study investigating the safety and efficacy of savolitinib and durvalumab in metastatic papillary renal cancer (CALYPSO). Abstract#545.
5. Voss M, Motzer R, Albiges L, et al. Depth of response (DepOR) analysis and correlation with clinical outcomes from JAVELIN Renal 101. Abstract#687.
6. Motzer RJ Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1103-15.
7. Grünwald V, Grüllich C, Ivanyi P, et al. A randomized phase II trial comparing switch to nivolumab with TKI continuation after 12 weeks of TKI induction therapy in metastatic renal cell carcinoma patients (NIVOSWITCH). Abstract#678.
8. Vano Y, Rioux-Leclercq N, Dalban C, et al. NIVOREN GETUG-AFU 26 translational study: Association of PD-1, AXL, and PBRM-1 with outcomes in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) treated with nivolumab (N). Abstract#618.
9. Flippot R, Dalban C, Laguerre B, et al. Safety and efficacy of nivolumab in brain metastases from renal cell carcinoma: results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN multicenter phase II study. J Clin Oncol 2019;37(23):2008-16.
10. Daneshvar M, Mendhiratta N, Srinivasan R, et al. Genetic risk assessment for hereditary RCC: Report from the consensus panel meeting. Abstract#615.
11. Bartelemy P, Albiges L, Escudier B, et al. Prospective observational study on pazopanib in patients treated for advanced/metastatic renal cell carcinoma (RCC): APOLON Study. Abstract#629.
12. Hammers H, Vonmerveldt D, Ahn C, et al. Combination of dual immune checkpoint inhibition (ICI) with stereotactic radiation (SBRT) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (RADVAX RCC). Abstract#614.
13. Stukalin I, Dudani S, Wells C, et al. Second-line VEGF TKI after IO combination therapy: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Abstract#684.

Reçu: 11/03/2020 – Accepté: 27/03/2020

Onco hemato

www.oncohemato.be

sur internet

À tous ceux qui travaillent sans relâche dans la lutte contre COVID-19, vous nous inspirez à faire notre part.

Chez Bristol Myers Squibb, nous nous efforçons de continuer à soutenir et à faire tout ce qui est en notre pouvoir pour les patients et pour les personnes touchées par la pandémie.

Dans la lutte contre COVID-19, pour beaucoup, le monde s'est arrêté pour le moment. Mais pas pour tous les professionnels de la santé, les soignants et les prestataires de soins. Ils sont en première ligne contre un ennemi invisible.

Du fond du cœur,

Merci. Bedankt. Thank you.

Bristol Myers Squibb™

Transforming patients' lives through science™

NOBE2001934-02 - 04/20

LA ROCHE-POSAY
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE

LA PEAU AUSSI EST TOUCHÉE LORS D'UN CANCER.

2 PATIENTS SUR 3 SOUFFRENT D'EFFETS SECONDAIRES CUTANÉS[1]

TOLERIANE MAQUILLAGE

MAQUILLAGE CORRECTEUR TRAITANT, TESTÉ SOUS CONTRÔLE ONCOLOGIQUE[2].

HOMMES - FEMMES

[FORMULATION ÉPURÉE]

Nickel-controlled, sans alcool, sans parfum

[82 ÉTUDES CLINIQUES DE TOLÉRANCE]

Après 1 mois d'utilisation[3] **95%** des patients se sentent **plus a l'aise** en public

CORRIGER LES IMPERFECTIONS

TOLERIANE

TEINT CORRECTEUR

Correction des imperfections pigmentaires locales

(hypo/hyperpigmentation, cernes, rougeurs)

RETROUVER DE L'ÉCLAT

TOLERIANE

TEINT FLUIDE

Protection UV SPF25

10 11 13 15 16 17

RESTRUCTURER LE REGARD

TOLERIANE

CRAYONS SOURCILS

Tenue longue durée

RENFORCER LES ONGLES FRAGILISÉS

TOLERIANE

VERNIS SILICIUM

Silice fortifiante & protection UV

1. Study IGR/L'Oréal R&I patients - 2 applications/jour, -G1 : 50 patients traités par Lipikar Baume AP+M, -G2 : 50 patients traités avec un autre émollient.
2. Silicium, testé sur 147 patients en oncologie, 100% de tolérance bonne ou excellente.
3. Patients dermatologiques suivant l'atelier maquillage correctif, étude clinique, 129 personnes. Août 2012.

LA ROCHE-POSAY. L'EXIGENCE DERMATOLOGIQUE.

www.laroche-posay.be