VOL 14 N°6
NOVEMBRE - DÉCEMBRE 2020 - 6x par an
Bureau de dépôt - Charleroi X -
P801027

Onco hemato

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'**ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE**

www.oncohemato.be

ESMO 2020 Virtual Congress: sessions présidentielles

Dominique-Jean Bouilliez

Les anticorps bispécifiques ciblant les lymphocytes T dans le myélome multiple

Margaux Lejeune, et al.

La mortalité plus élevée des patients atteints de cancer après le Covid-19 ne peut pas être généralisée!

Peter van Dam

Editeur responsable: V. Leclercq - 6 avenue des Fougères - 1950 Kraainem
ONCO_14_6_F_2020

ISSN 2030-272X

▼ 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 5.6% and 0.9% 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:** 06/2020. 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

>300.000 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.

Pfizer Oncology

IBRANCE®
palbociclib

200716 - July 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
Isabelle André

Publicité
Valérie Wets
v.wets@rmnet.be

Éditeur responsable
Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel (Belgique)
120€

UPP
Membre de l'Union des Éditeurs 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

ONI138F

La mortalité plus élevée des patients atteints de cancer après le Covid-19 ne peut pas être généralisée!

Maintenant qu'une nouvelle vague d'infections au SARS-CoV-2 déferle sur la Belgique et la majorité de l'Europe, la pression par rapport à l'occupation des lits dans les hôpitaux et, plus précisément, dans les services de soins intensifs augmente à un rythme effréné. Au moment où nous écrivons ces lignes, le nombre de lits réservés pour le Covid-19 en soins intensifs dans notre pays a déjà été relevé à 25% de la capacité existante, mais personne ne peut prédire comment cela va se terminer si la pandémie n'est pas freinée: 30%, 40%, 50% ou plus… La menace d'en arriver, à un certain moment, à devoir trier les patients en fonction de leur espérance de vie n'est dès lors plus de l'ordre de la fiction.

Ces 6 derniers mois, il a été répété à maintes reprises dans la littérature que les patients atteints de cancer qui contractaient le SARS-CoV-2 présentaient un risque considérablement plus élevé de souffrir de complications graves et d'avoir besoin de soins intensifs et d'une assistance respiratoire, et qu'ils décédaient plus souvent des suites du Covid-19. Toutefois, il est important de nuancer le facteur de risque «cancer» pour la mortalité après une infection au SARS-CoV-2, afin d'éviter que des patients cancéreux (en rémission) reçoivent des soins sous-optimaux pour le Covid-19 lorsque le système de soins de santé se trouve sous une pression extrême.

Il s'agit d'un réel problème, qui a été illustré dans le cadre de l'étude TERAVOLT, une analyse de l'évolution du Covid-19 chez les patients atteints de tumeurs thoraciques (*Thoracic Cancers International COVID-19 Collaboration*) (1). Ce groupe a rassemblé dans un registre observationnel multicentrique les données cliniques de 200 patients atteints d'un cancer du poumon chez qui l'infection au SARS-CoV-2 a été diagnostiquée par PCR entre le 26 mars et le 12 avril 2020. Parmi ces patients, 152 (76%) ont été hospitalisés, dont 66 (33%) sont décédés. Il est intéressant de remarquer que seulement 13 patients (10%) sur les 134 qui répondaient aux critères d'admission aux soins intensifs de leur hôpital ont réellement reçu des soins intensifs et éventuellement une assistance respiratoire.

La littérature concernant la mortalité des patients atteints de cancer souffrant d'une infection au SARS-CoV-2 repose principalement sur des observations rétrospectives du premier pic de la pandémie. Étant donné que, dans de nombreux pays, les soins de santé réguliers ont été en grande partie arrêtés, il y avait un parti pris selon lequel les patients atteints de cancer hospitalisés constituaient une population présentant une morbidité lourde spécifique qui rendait nécessaire l'admission. Ils se trouvaient à la pire extrémité du spectre oncologique: maladie métastatique avancée, soins palliatifs, complications d'une chirurgie ou d'un traitement systémique et comorbidité exigeant des soins urgents (par ex. AVC, crise cardiaque, etc.). Pendant cette période, le traitement des maladies thrombotiques, des problèmes respiratoires et des septicémies chez les patients Covid-19 était dans une courbe d'apprentissage, et les antiviraux et corticostéroïdes n'étaient pratiquement pas utilisés, entraînant un succès inférieur des traitements par rapport à ceux dont nous disposons 6 mois plus tard. Il est uniquement possible de tirer des conclusions valables concernant la mortalité du Covid-19 si elles sont également corrigées en tenant compte de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et des comorbidités, qui ont un effet bien plus important sur le pronostic qu'un diagnostic de cancer. Dans de nombreux rapports, cela n'a malheureusement pas été le cas (2, 3). Bien que le nombre de patients, dans la plupart des études, soit trop limité pour des analyses fiables des sous-groupes, il apparaît clairement que ce sont surtout les patients atteints de tumeurs solides actives localement à un stade avancé ou métastatique qui présentent le plus grand risque de décéder des suites du Covid-19 (2-6). La plupart des autres patients ont un excellent pronostic Covid-19 si l'on prend en compte uniquement leur statut oncologique.

Dans une analyse de 10.486 patients adultes atteints de Covid-19 enregistrés dans la base de données belge de Sciensano jusqu'au 24 mai 2020, le taux de mortalité hospitalière à 30 jours des patients souffrant d'un cancer était plus élevé que celui de la population moyenne (OR: 1,34; IC 95%: 1,13-1,58). Cet effet était

Onco hemato
10 ANS
REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

le plus marqué pour les patients jeunes (< 60 ans; OR: 3,84; IC 95%: 1,94-7,59) et les patients sans comorbidité (OR: 2,27; IC 95%: 1,41-3,64) (6). En ce qui concerne le critère d'évaluation de l'étude «comorbidité grave», il n'y avait toutefois pas de différence entre les populations cancéreuse et non cancéreuse ou entre les divers sous-groupes.

Le *UK Coronavirus Cancer Monitoring Project* avait pour objectif d'étudier l'effet du type de tumeur primaire, de l'âge et du sexe sur la prévalence et le taux de mortalité pendant une hospitalisation entre le 18 mars et le 8 mai 2020 au Royaume-Uni (7). Quelque 1.044 patients atteints de cancer ont été repris dans ce registre, dont 295 sont décédés des suites du Covid-19. Après correction en tenant compte de l'âge et du sexe, il s'est avéré que seuls les patients atteints d'un cancer hématologique traités récemment par chimiothérapie présentaient un risque accru de décès par rapport à la population moyenne (OR: 2,09; IC 95%: 1,09-4,08). Bien que les patients atteints de différents types de tumeurs solides semblaient présenter une susceptibilité différente au SARS-CoV-2, il n'a pas été possible d'établir une mortalité accrue après une analyse multivariée corrigée, et ce pour aucune des tumeurs solides dans cette base de données. Même dans ce projet de grande envergure, les chiffres des types de tumeurs individuels restent trop faibles pour pouvoir tirer des conclusions fiables.

Elizabeth Robilotti et al. ont rassemblé 423 patients atteints d'un cancer présentant une forme symptomatique de Covid-19 au sein du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* entre le 10 mars et le 7 avril 2020. 40% d'entre eux ont été hospitalisés, 20% ont développé des problèmes respiratoires sévères (parmi lesquels 9% ont dû recevoir une assistance respiratoire mécanique) et 12% sont décédés dans les 30 jours. Les facteurs prédisposants pour une hospitalisation et une forme grave de Covid-19 étaient principalement un âge supérieur à 65 ans et un traitement par inhibiteur de point de contrôle immunitaire, contrairement à une chimiothérapie récente ou à une chirurgie majeure. Une fois encore, le nombre absolu de patients était trop bas pour une analyse des sous-groupes.

Pour conclure, nous pouvons affirmer que notre connaissance des implications du Covid-19 chez les patients atteints de cancer et de l'effet de leur traitement oncologique est limitée, mais que le pronostic pour la majorité des patients cancéreux (en rémission) atteints du SARS-CoV-2 est excellent. Dès lors, ils ne peuvent a priori jamais être exclus des soins intensifs maximalistes (9). Une concertation avec l'équipe d'oncologie qui les suit est d'une importance capitale pour pouvoir estimer correctement leur pronostic oncologique de manière individuelle, de sorte à pouvoir en tenir compte dans les décisions en vue d'un traitement optimal du Covid-19.

Peter van Dam, le 16 octobre 2020
Coordinateur médical en oncologie gynécologique et sénologie,
Centre oncologique multidisciplinaire d'Anvers, UZ Antwerpen

Références
1. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. Lancet Oncol 2020;21(7):914-22.
2. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million NHS patients. Nature 2020:584(7821):430-6.
3. van Dam PA, Huizing M, Mestach G, et al. SARS-CoV-2 and cancer: are they really partners in crime? Cancer Treat Rev 2020;89:102068.
4. Assaad S, Avrillon V, Fournier ML, et al. High mortality rate in cancer patients with symptoms of COVID-19 with or without detectable SARS-COV-2 on RT-PCR. Eur J Cancer 2020;135:251-9.
5. Yarza R, Bover M, Paredes D, et al. SARS-Cov-2 infection in cancer patients undergoing active treatment: analysis of clinical features and death. Eur J Cancer 2020;135:242-50.
6. De Azambuja A, Brandao M, Wildiers H, et al. Impact of solid cancer on in hospital mortality overall and among different subgroups of patients with COVID19: a nationwide population based analysis. ESMO Open 2020;5(5):e000947.
7. Lee LY, Cazier JB, Starkey T, et al. COVI19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumor subtype and patient demographics: a prospective cohort study. Lancet Oncol 2020;21:1309-16.
8. Robilotti EV, Babady NE, Mead PA, et al. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with cancer. Nat Med 2020;26(8):1218-23.
9. van Dam P, Huizing M, Papadimitriou K, Prenen H, Peeters M. High mortality of cancer patients in times of SARS-CoV-2: do not generalize! Eur J Cancer 2020;138:225-7.

reflexion medical network

ImmunoScience Academy

Partnering for Education & Optimizing Treatment in ImmunoScience

3RD ISA-2020 NATIONAL MEETING GOES VIRTUAL ON COVID-19

JOIN for a mix of immunology, immunotherapies & cancer
in a COVID-19 cup, served on a unique multi-disciplinary table

Save the date

16 /12 /2020 • 19:00 - 21:00

16/12
19 - 21:00

Register NOW!

Accreditation requested

PROGRAM

19:00 WELCOME & INTRODUCTION
Dr Paul Lacante & Prof Pierre Coulie

19:10 GENERAL OPENING
- General overview of cancer patients in COVID-era
  Speaker : Prof Ahmad Awada
- COVID-19 in the eyes of an immunologist
  Speaker : Prof Pierre Coulie

19:50 EXPERT DEBATE
Management of cancer patients in COVID-19 era
Moderator : Prof Eric Van Cutsem
- Blood cancer
  Speaker : Prof Tessa Kerre
- Solid tumors
  Speaker : Dr Stefan Rauh

20:10 Managing lung cancer patients in the era of COVID-19
Moderator : Prof Eric Van Cutsem
Speaker : Prof Johan Vansteenkiste

20:30 Differential diagnosis immune-related AE and COVID-19 manifestations
Moderator : Prof Johan Vansteenkiste
- Ir pneumonitis >< COVID pneumonia
  Speaker : Prof Els Wauters & Dr Stefan Rauh
- Ir diarrhea >< COVID GI symptoms
  Speaker : Prof Eric Van Cutsem

20:50 Closing
Dr Paul Lacante & Prof Pierre Coulie

MLTBE2003405-03 – 11/20

Prof Ahmad Awada

Prof Pierre Coulie

Prof Tessa Kerre

Dr Stefan Rauh

Prof Johan Vansteenkiste

Prof Eric Van Cutsem

Register via **www.immunoscienceacademy.be**

Organized and supported by Bristol Myers Squibb™

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 mortalité plus élevée des patients atteints de cancer après le Covid-19 ne peut pas être généralisée!
Peter van Dam (UZ Antwerpen) 4

AUX CONFINS DE L'ONCOLOGIE
Mise à jour des recommandations internationales concernant l'activité physique en cas de cancer
Renée Bultijnck, An De Groef (FRS) 8

CONGRÈS
***ESMO 2020 Virtual Congress*: sessions présidentielles**
Dominique-Jean Bouilliez 17

HÉMATOLOGIE
Les anticorps bispécifiques ciblant les lymphocytes T dans le myélome multiple
Margaux Lejeune (ULiège), et al. 30

Articles récents en hématologie
Jean-Claude Lemaire 37

ONCOLOGIE DU SYSTÈME REPRODUCTEUR
Cryoconservation de tissu testiculaire immature dans le cadre de la préservation de la fertilité chez les garçons prépubères
Aude Braye (VUB), et al. 46

ONCOLOGIE GASTRO-INTESTINALE
Analyse après 5 ans d'utilisation de la neuromodulation sacrée pour l'incontinence fécale isolée avec ou sans LARS après résection rectale (1ère partie)
Celine De Meyere, et al. (AZ Groeninge, Courtrai) 54

AUX CONFINS DE L'ONCOLOGIE
Les nanomatériaux au service de l'immunothérapie anticancéreuse
Bella B. Manshian, Stefaan J. Soenen (KU Leuven) 70

Articles récents en oncologie
Philippe Mauclet 78

OS ET TISSUS MOUS
Traitement ciblé des métastases osseuses: cibles connues et nouvelles cibles prometteuses
Jonatan Dewulf, Tim Van den Wyngaert (UAntwerpen) 87

AUX CONFINS DE L'ONCOLOGIE
Le rôle d'ERBB4 dans le cancer
Lindsey Dugaucquier (UAntwerpen), et al. 95

AUX CONFINS DE L'ONCOLOGIE
L'aide à l'autogestion comme soin standard dans le contexte oncologique: un appel à l'action
Elke Rammant (UGent) 102

Peer-reviewed in the original language

Mise à jour des recommandations internationales concernant l'activité physique en cas de cancer

Renée Bultijnck[1,2], An De Groef[2,3,4]

1. Groupe de travail Structure et rétablissement de l'Homme, Universiteit Gent
2. Fonds de la recherche scientifique (FRS), Bruxelles
3. Département des Sciences de la revalidation, UZ Leuven
4. Groupe de travail Sciences de la revalidation et Kinésithérapie, Universiteit Antwerpen

Malgré les recommandations existantes en faveur de l'activité physique pendant et après un traitement contre le cancer, jusqu'à 70% des patients ne parviennent pas à respecter ces recommandations. En octobre 2019, une équipe pluridisciplinaire internationale composée d'experts a rédigé une mise à jour des recommandations publiées concernant, d'une part, l'impact et l'efficacité de l'activité physique, d'autre part, la mise en œuvre d'interventions liées à l'activité physique chez les patients cancéreux. Notre article présente un aperçu des principaux résultats mis en évidence dans ces publications. Il existe des preuves solides indiquant que l'activité physique joue un rôle majeur dans la prévention de certaines tumeurs. De même, pendant et après un traitement contre le cancer, l'activité physique apporte aux patients des bénéfices irréfutables, comme une amélioration de la qualité de vie et une diminution de l'anxiété et de la fatigue. Les effets positifs sont les plus importants lorsque le programme d'activité physique mis en place (durant au minimum 8 à 12 semaines) consiste en une combinaison d'entraînement aérobie (3x/semaine, au moins 30min.) et d'entraînement musculaire intensif (de type power training) (2x/semaine, chaque groupe de grands muscles, 2 séries de 8 à 15 répétitions, au moins 60% de 1RM). Enfin, un organigramme a été développé afin de simplifier l'application de ces recommandations en pratique, via le principe «*assess, advise and refer*» (évaluer, conseiller et orienter). Par ailleurs, un appel a été lancé en vue d'intégrer de façon systématique l'activité physique dans le trajet de soins des patients cancéreux.

Introduction

En 2017, 68.702 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués en Belgique. Avant l'âge de 75 ans, 1 homme sur 3 et 1 femme sur 4 seront confrontés à un cancer (1). L'importance de l'activité physique dans la prévention du cancer, la survie et l'impact sur les différents effets indésirables du cancer (traitement) apparaît de plus en plus clairement.

Les dernières recommandations relatives à l'activité physique chez les patients cancéreux (adultes) remontent à 2010. Depuis, un nombre substantiel et croissant d'études cliniques ont examiné l'impact et l'efficacité de l'activité physique et du comportement sédentaire chez les patients cancéreux. En octobre 2019, une équipe pluridisciplinaire internationale composée de 40 experts (représentants de 20 organisations professionnelles) a publié une mise à jour en 3 parties de ces recommandations à la suite d'une conférence-table ronde. Ces publications (2-4) s'articulent autour de 3 thèmes:

- le mécanisme d'action de l'activité physique dans le cancer (tant lors du développement du cancer que durant la maladie);
- les effets de l'activité physique chez les patients cancéreux;
- la mise en œuvre de l'activité physique chez les patients cancéreux en pratique.

Cet article passera en revue les principaux résultats de ces 3 publications. Les enseignements majeurs sont résumés dans l'encadré intitulé «Principaux résultats». La **figure 1** présente les recommandations actuelles et la manière dont elles sont appliquées en pratique clinique.

Mécanismes d'action de l'activité physique dans le cancer (2)

Mécanismes d'action biologiques

Les études précliniques menées chez l'animal montrent que différents mécanismes biologiques interviennent dans l'association entre, d'une part, l'activité physique et le comportement sédentaire et, d'autre part, le risque de cancer et la survie:

ONI099F

- diminution du risque de cancer via l'association avec l'obésité;
- diminution de la croissance tumorale dans différents groupes de tumeurs (avec des réductions rapportées entre 31 et 67%) via la réduction de la prolifération cellulaire, l'activation de gènes inhibant les tumeurs et l'augmentation de l'apoptose dans le tissu tumoral;
- baisse du risque de rechute et amélioration de la survie, notamment via l'impact sur l'adiposité, le dérèglement métabolique et les concentrations circulantes d'adipokines;
- influence potentiellement positive de l'activité physique sur l'efficacité du traitement anticancéreux.

Impact de l'activité physique et du comportement sédentaire sur la prévention du cancer

Il existe des données probantes solides indiquant que l'activité physique réduit le risque de cancer pour 7 groupes de tumeurs (côlon, sein, rein, endomètre, vessie, estomac et œsophage). Ces données sont également en accord avec le rapport du *Physical Activity Guidelines Advisory Committee* de 2018. À ce jour, la dose exacte (type, quantité, durée et intensité) d'activité physique nécessaire pour prévenir le cancer demeure inconnue en raison de la variabilité importante entre les études. La plupart des preuves indiquent que l'effet maximal est obtenu via l'activité physique d'intensité modérée à intense liée aux loisirs et au travail.

En revanche, il est important de signaler qu'une augmentation du risque a été constatée pour le cancer de la peau (mélanome) à mesure que l'activité physique augmente. Cette association peut très probablement s'expliquer par une exposition plus élevée au soleil lors d'activités physiques menées à l'extérieur, avec des vêtements moins couvrants. Via les programmes de promotion de la santé, il faut donc miser sur l'utilisation de crème solaire pendant la pratique de sports en extérieur.

Par ailleurs, ces dernières années, la recherche s'est davantage focalisée sur l'impact négatif du comportement sédentaire, indépendamment de l'activité physique. À cet égard, des preuves modérées ont déjà été identifiées pour 3 groupes de tumeurs

Figure 1: Recommandations en matière d'activité physique.

Recommandations générales en matière d'activité physique (1-3)

Entraînement aérobie
3x/semaine
Au moins 30 min. par séance
Intensité modérée

Entraînement musculaire intensif
2x/semaine
1 exercice pour chaque groupe de grands muscles, avec 2 séries de 8 à 15 répétitions
Au moins 60% de 1RM

Au moins pendant 8 à 12 semaines

Conseil général à l'intention du médecin:
le maintien de l'activité et de la fonctionnalité du patient doit faire partie intégrante du traitement anticancéreux. Cet aspect peut être facilement intégré en faisant du principe «*assess* (1), *advise* (2) *and refer* (3)» une composante essentielle du trajet de soins et en réitérant ce principe à intervalles réguliers.

Attention particulière:
métastases osseuses, diminution de la densité osseuse, œdème lymphatique, patients âgés, stomie, neuropathie périphérique, greffe de cellules souches, groupes de symptômes, protection solaire

1. Le patient applique-t-il les recommandations en matière d'activité physique?

2. Communiquez à propos de l'activité physique et conseillez de l'augmenter/l'optimiser si les recommandations ne sont pas respectées.

3. Orientez le patient vers le meilleur programme disponible (sur la base du niveau actuel d'activité physique, du statut médical et de la préférence individuelle).

Tableau 1: Les effets de l'activité physique chez les patients cancéreux (2).

Preuves solides Étude par groupe de tumeurs	FITT (*frequency, intensity, time and type*)			
	Intensité et type d'exercices		Durée (min.) des séries, répétitions	Fréquence (séances / semaine)
	Entraînement aérobie	Entraînement musculaire intensif		
↓ **anxiété** *Sein (princ.), prostate, colorectal, gynécologique, tête et cou, poumon, hématologique*	60-80% FC_{max} 60-80% VO_{2max} RPE 13-15	-	30-60min.	3
	60-80% FC_{max} 60-80% VO_{2max} RPE 13-15	65%-85% 1RM	20-40min. 2 séries, 8 à 12 répétitions	2-3
↓ **symptômes dépressifs** *Sein (princ.), prostate, colorectal, hématologique*	60-80% FC_{max} 60-80% VO_{2max} RPE 13-15	-	30-60min.	3
	60-80% FC_{max} 60-80% VO_{2max} RPE 13-15	65%-85% 1RM	20-40min. 2 séries, 8 à 12 répétitions	3 2-3
↓ **fatigue** *Sein (princ.), prostate, mélange*	65% FC_{max} 45% VO_{2max} RPE 12	-	30min.	3
	-	60% 1RM RPE 12	2 séries, 12 à 15 répétitions	2
	65% FC_{max} 45% VO_{2max} RPE 12	60% 1RM RPE 12	30min. 2 séries, 12 à 15 répétitions	3 2
↑ **qualité de vie** *Sein (princ.), prostate, colorectal, poumon, tête et cou, vessie, gynécologique, mélange, hématologique (transplantation)*	60-80% FC_{max} RPE 11-13	-	30min.	2-3
	-	60%-75% 1RM RPE 13-15	2-3 séries, 8 à 15 répétitions	2-3
	60-80% FC_{max} RPE 11-13	60%-80% 1RM RPE 12-14	20-30min. 2 séries, 8 à 15 répétitions	2-3
Pas de risque d'aggravation de l'œdème lymphatique en cas de *cancer du sein*	SO	60%-70% 1RM RPE 15 (augmentation lente)	1-3 séries, 8 à 15 répétitions	2-3
↑ **fonctionnement physique** *Sein (princ.), prostate, colorectal, poumon, vessie, tête et cou, hématologique (transplantation)*	60-85% FC_{max} 60-85% VO_{2max} RPE 12-13	-	30-60	3
	-	60-75% 1RM RPE 13-15	2 séries, 8 à 12 répétitions	2-3
	60-85% FC_{max} 60-85% VO_{2max} RPE 12-13	60-75% 1RM RPE 13-15	20-40 2 séries, 8 à 12 répétitions	3 2-3

Preuves modérées	Preuves insuffisantes
Santé du tissu osseux, ostéoporose et sommeil *Remarque: la sécurité de l'entraînement musculaire intensif et de l'entraînement avec impact chez les patients cancéreux atteints d'ostéoporose et/ou de métastases osseuses n'a pas été établie.*	Cardiotoxicité, neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie, fonctionnement cognitif, prévention des chutes, nausées, douleurs, fonction sexuelle, tolérance du traitement *Remarque: «Preuves insuffisantes» signifie qu'à ce jour, pour ces effets secondaires spécifiques, il n'existe pas de données suffisantes concernant le rôle spécifique de l'activité physique.*

-: aucun effet constaté ; FC_{max}: fréquence cardiaque maximale; RPE: *rating of perceived exertion* (*évaluation* de l'effort perçu)
Résultats empruntés à Campbell et al. (2).

Durée (semaines)	Contexte (avec encadrement, seul ou une association des deux)	Autres aspects importants et remarques
12	avec encadrement	modérée/intense > légère/ modérée
6-12	avec encadrement ou association seul + avec encadrement	l'effet de l'entraînement musculaire intensif seul n'a pas été démontré
12	avec encadrement	bénéfice jusqu'à 180min./ semaine
12 6-12	avec encadrement ou association seul + avec encadrement	l'effet de l'entraînement musculaire intensif seul n'a pas été démontré
12	aucune différence	peut-être plus de bénéfices avec une ↑ de la durée du programme
12	aucune différence	
12	aucune différence	
12	avec encadrement	
12	avec encadrement ou association seul + avec encadrement	
12	avec encadrement	association aérobie + entraînement musculaire intensif = effet maximal
52	encadrement lors du démarrage	uniquement œdème lymphatique induit par le cancer du sein
8-12	avec encadrement	si sans encadrement, quantité hebdomadaire plus élevée
8-12	avec encadrement	si seul, quantité hebdomadaire plus élevée
8-12	avec encadrement ou seul chez les patients âgés	Intégration de techniques visant à modifier le comportement chez les patients âgés

(côlon, endomètre et poumon), indiquant que le risque augmente avec une augmentation du comportement sédentaire. Ici aussi, il n'existe aucune conclusion claire concernant la quantité exacte de comportement sédentaire qui aurait un effet défavorable.

Impact de l'activité physique et du comportement sédentaire sur la mortalité par cancer

Une association a été identifiée entre l'activité physique pratiquée avant le diagnostic et la mortalité spécifique au cancer (dans le cancer du sein et le cancer colorectal), ainsi que la mortalité par causes non liées au cancer (dans le cancer de la prostate et le cancer colorectal).

Pour l'activité physique pratiquée après le diagnostic également, une association a été identifiée dans des groupes de tumeurs spécifiques (cancer du sein, cancer colorectal, cancer de la prostate), tant pour la mortalité spécifique au cancer que pour la mortalité par autres causes. Plus remarquable encore, un effet plus important a été démontré pour l'activité physique après le diagnostic (par rapport à avant le diagnostic) pour ces 3 groupes de tumeurs, en particulier pour la mortalité par causes non liées au cancer, notamment les maladies cardiovasculaires. Ces résultats constituent un message important, qu'il convient de transmettre aux patients: «Il n'est donc pas trop tard pour commencer à pratiquer une activité physique pour bénéficier de ces effets positifs.» Quant à la dose exacte d'activité physique (avant et après le diagnostic) quotidienne requise pour avoir un impact positif sur la survie, elle n'est pas encore connue à ce jour.

En outre, il existe peu de données épidémiologiques renseignant la relation éventuelle entre le comportement sédentaire et la survie dans le cancer. Au sein d'une population mixte (avec et sans cancer), le risque de décès par cancer serait plus élevé pour le comportement sédentaire le plus élevé par rapport au comportement sédentaire le plus faible. Toutefois, de nouvelles études sont nécessaires à ce sujet.

Les effets de l'activité physique chez les patients cancéreux (3)

Les preuves actuelles concernant les effets de l'activité physique, plus spécifiquement l'entraînement aérobie et/ou l'entraînement musculaire intensif, ont été résumées de manière systématique dans une 2e publication. Au vu de la littérature, nous pouvons conclure qu'il existe des preuves solides mettant en relation l'activité physique avec une diminution de l'anxiété, des symptômes dépressifs et de la fatigue, ainsi qu'avec une amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement physique. Un aperçu détaillé de la forme et de la dose d'activité physique

pour les différents résultats en matière de santé est présenté dans le **tableau 1**. Les études conduites principalement auprès des patientes atteintes d'un cancer du sein permettent également de conclure que l'activité physique est généralement sûre pendant et après un traitement anticancéreux, et que l'inactivité est à éviter. En particulier, il existe des preuves évidentes que l'entraînement aérobie et l'entraînement musculaire intensif n'induisent aucune augmentation des œdèmes lymphatiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.

Outre ces formes «traditionnelles» d'activité physique, d'autres font l'objet d'un intérêt croissant, comme par exemple le yoga, l'entraînement par intervalles à haute intensité et le triathlon. À l'heure actuelle, en raison de données trop lacunaires, les preuves sont insuffisantes pour formuler une recommandation claire relative à la sécurité et à l'efficacité de ces autres formes d'activité physique.

Approbation médicale du programme d'activité physique

Compte tenu de la diversité et de la complexité des différents effets secondaires du cancer et de son traitement, les patients cancéreux devraient idéalement faire l'objet d'un dépistage avant de débuter un programme d'activité physique. Ce dépistage servirait de contrôle de sécurité et permettrait d'adapter encore mieux les conseils en matière d'exercice aux besoins individuels. Toutefois, une telle approbation médicale généralisée peut créer des obstacles inutiles (de nature financière, temporelle, etc.) Dès lors, les recommandations ne préconisent plus de procéder à un dépistage médical systématique lors du démarrage d'un entraînement aérobie de faible intensité et/ou d'un entraînement musculaire intensif de difficulté progressive. Dans les autres formes d'entraînement et en fonction des antécédents spécifiques (par ex. traitement anticancéreux associé à un risque de maladie cardiovasculaire), ainsi qu'en présence de comorbidités, une approbation médicale sérieusement étayée reste indispensable.

Mise en œuvre de l'activité physique chez les patients cancéreux en pratique (4)

Malgré les recommandations préconisant l'activité physique pendant et après le traitement anticancéreux, jusqu'à 70% des patients ne parviennent pas à respecter ces recommandations, quel que soit le groupe de tumeurs. Les raisons pour lesquelles les patients ne bougent pas assez sont multifactorielles. Différentes études ont montré que l'une des principales raisons a trait à l'absence de conseils de la part du médecin. Du côté des médecins, les obstacles suivants sont cités comme autant d'éléments entravant la présentation de conseils et l'orientation des patients:

- manque de connaissances concernant la valeur ajoutée de l'activité physique pour leurs patients;
- incertitude concernant la sécurité;
- manque de connaissances concernant les programmes disponibles en matière d'activité physique;
- besoin de formation pour pouvoir orienter le patient vers d'autres services;
- idée selon laquelle cet aspect ne relève pas de leur mission. *A contrario*, la majorité des patients déclarent souhaiter recevoir des conseils de la part de l'équipe oncologique.

La recommandation d'activité physique par le médecin en pratique

La **figure 1** donne un aperçu des recommandations en matière d'activité physique chez les personnes atteintes d'une maladie oncologique. Il ne relève pas de la mission première du médecin d'élaborer des prescriptions spécifiques en matière d'activité physique, mais il joue cependant un rôle crucial, dans la mesure où c'est à lui d'aborder avec son patient l'effet important de l'activité physique et du comportement sédentaire et, si besoin, de l'orienter vers des programmes d'exercices physiques[1]. Pour ce faire, le médecin peut avoir recours au principe «*assess, advise and refer*» (**Figure 1**). Lors de la consultation médicale, plusieurs sujets (médicaux) doivent être abordés rapidement. Toutefois, le principe «*assess, advise and refer*» ne devrait pas prendre trop de temps. De plus, ce principe requiert peu de compétences supplémentaires dans le chef du médecin lui-même. Un organigramme élaboré pour ce processus d'orientation figure dans la publication de Schmitz et al. (4).

Discussion

La plupart des études disponibles pour l'élaboration de ces recommandations concernent un groupe de tumeurs particulier, à savoir principalement les cancers du sein et de la prostate en indication curative. Il est généralement admis qu'une certaine généralisation à travers les différents groupes de tumeurs est possible, à condition de tenir compte des problèmes éventuels spécifiques au groupe de tumeurs donné. Par ailleurs, la prudence est de mise lors de l'extrapolation aux groupes de tumeurs présentant un stade avancé de la maladie. L'activité physique est possible à un stade avancé (5), pour autant que la prescription en matière d'exercices soit adaptée. La majeure partie des données probantes étayant l'impact positif de l'activité physique sur le risque de cancer concerne le domaine des loisirs (c.-à-d. les sports organisés). Ceci n'a rien d'étonnant, car moins d'études sont disponibles dans les autres domaines (à savoir transport actif et tâches ménagères). Par ailleurs, une série de bénéfices ne peuvent être obtenus que par le biais d'exercices physiques (c.-à-d. planifiés, structurés et à caractère répétitif, avec

un objectif de conditionnement). Nous ne devons pas oublier que l'encouragement à un mode de vie actif (qui touche donc les différents domaines que sont le transport, le travail, les loisirs et les tâches ménagères) relève aussi des recommandations en matière d'activité physique. De plus, l'augmentation et la mise en œuvre de l'activité physique requièrent également une adaptation du mode de vie, qui ne s'obtiendra pas en se contentant de conseiller le patient, mais qui requiert l'intégration de techniques visant à modifier son comportement (6). Nous savons que lorsque les conseils et l'orientation émanent du médecin, cela aura plus d'impact sur la mise en route effective d'une activité physique que lorsqu'ils sont prodigués par un autre prestataire de soins (7). Les facteurs de motivation, objectifs et obstacles personnels doivent être intégrés dans le programme d'activité physique afin de rendre ce changement de mode de vie durable (6). Ces derniers éléments peuvent être repris par un autre prestataire de soins (selon les possibilités du cadre de prise en charge).

Conclusions

Des preuves solides indiquent que l'activité physique pendant et après le traitement anticancéreux apporte des bénéfices irréfutables aux patients. Par ailleurs, il est important de signaler que même les patients qui n'étaient pas physiquement actifs avant le diagnostic peuvent encore bénéficier de ces effets positifs. Il est donc temps de passer à l'action et d'intégrer de façon systématique les recommandations en matière d'activité physique dans le trajet de soins des patients cancéreux.

PRINCIPAUX RÉSULTATS ABORDÉS LORS DE LA CONFÉRENCE-TABLE RONDE

- L'activité physique réduit le risque d'apparition de 7 tumeurs: côlon, sein, rein, endomètre, vessie, estomac et œsophage (preuves solides).
- Le comportement sédentaire est associé à un risque accru de cancer de l'endomètre, du côlon et du poumon (preuves modérées).
- L'activité physique peut augmenter les chances de survie après le diagnostic d'un cancer du sein, du côlon et de la prostate.
- Il existe des preuves solides que l'activité physique pratiquée pendant et après un traitement anticancéreux permet de réduire l'anxiété, la fatigue et les symptômes dépressifs, qu'elle améliore la qualité de vie et le fonctionnement physique et qu'en outre, elle n'accroît pas les œdèmes lymphatiques chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.
- La recommandation standard en faveur d'un dépistage médical chez tous les patients cancéreux avant de débuter un programme d'activité physique a été supprimée. Dans une série d'indications (comme, par ex., la comorbidité cardiovasculaire, les métastases osseuses, l'ostéoporose, les contre-indications générales pour l'activité physique), cette approbation reste indispensable.
- Le maintien de l'activité et de la fonctionnalité du patient doit faire partie intégrante du traitement contre le cancer. À cet égard, les médecins jouent un rôle essentiel.

* Dans l'établissement de soins, identifiez la personne de contact pour la revalidation/activité physique (par ex. service de médecine physique, centre du cancer, infirmier consultant) et la disponibilité éventuelle d'un programme dans l'établissement de soins ou la région du patient. Un aperçu de l'offre en matière de revalidation oncologique, présenté par hôpital en Flandre et à Bruxelles, peut être consulté sur le site web allesoverkanker.be. En avril 2019, la Fondation contre le Cancer a octroyé des bourses sociales dans le domaine de l'activité physique, visant à financer 30 projets en Belgique qui proposent des activités physiques adaptées pendant et après le traitement contre le cancer. Grâce à cette initiative, différents hôpitaux lanceront au cours des prochaines années de nouveaux programmes d'activité physique et élargiront également les programmes existants. Un résumé de ces programmes peut être consulté à l'adresse https://www.kanker.be/nieuws/socialgrants.
Depuis ce printemps, les kinésithérapeutes peuvent aussi suivre un programme de formation complémentaire en oncologie auprès de leur fédération professionnelle AXXON (pour plus d'informations, consulter le site web https://www.axxon.be/nl/kinecoach-2020/).

Références
1. Cancer Fact Sheets, incidentiejaar 2017. Brussel: Stichting Kankerregister 2019.
2. Patel AV, Friedenreich CM, Moore SC, et al. American College of Sports Medicine roundtable report on physical activity, sedentary behavior, and cancer prevention and control. Med Sci Sports Exerc 2019;51(11):2391-402.
3. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: Consensus statement from international multidisciplinary roundtable. Med Sci Sports Exerc 2019;51(11):2375-90.
4. Schmitz KH, Campbell AM, Stuiver MM, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. CA Cancer J Clin 2019;69(6):468-84.
5. Heywood R, McCarthy AL, Skinner TL. Efficacy of exercise interventions in patients with advanced cancer: A systematic review. Arch Phys Med Rehabil 2018;99(12):2595-620.
6. Michie S, Abraham C, Whittington C, McAteer J, Gupta S. Effective techniques in healthy eating and physical activity interventions: a meta-regression. Health Psychol 2009;28(6):690.
7. Keogh JW, Patel A, MacLeod RD, Masters J. Perceived barriers and facilitators to physical activity in men with prostate cancer: possible influence of androgen deprivation therapy. Eur J Cancer Care 2014;23(2):263-73.

Reçu: 28/02/2020 – Accepté: 18/03/2020

REIMBURSED AS OF 1 OCTOBER 2020 IN 1L ES-SCLC[1,4]

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

THE ONLY APPROVED IO in 1L ES-SCLC[4]...

... with both **OS benefit** and **improved response rates** vs chemotherapy[1-3]

... with both **maintained QoL** and **longer symptom control** vs chemotherapy[1,3]

... in combination with etoposide and **carboplatin or cisplatin**[1]

... with a **4-weekly maintenance dosing** regimen[1]

1. SmPC Imfinzi, latest version; 2. Paz-Ares et al. 2020 ASCO abstract 9002; 3. Paz-Ares et al. 2019 Ann Oncol 30 (5): v831-v934; 4. RIZIV/INAMI/Liste Positive website on 09/06/2020. 1L: 1st line. ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer. IO: immunotherapy. OS: overall survival. QoL: quality of life.

For more information, visit www.azmedicines.be/imfinzi
NS ID XL-1464-Revision date 08/2020-LB Local code 825

AstraZeneca

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

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). IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **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 en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI.**

Indication	Dose recommandée d'IMFINZI	Durée du traitement
CBNPC localement avancé	10 mg/kg toutes les 2 semaines	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois[a]
CBPC-SE	1 500 mg[b] en association avec une chimiothérapie[c,d] toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie	Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable

[a] 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. [b] Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. [c] Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. [d] Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou le cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. 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 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 2. 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, thyroïdite	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[c]	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	
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 gravis, 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 sur une durée d'1 heure (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 en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopécie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). Liste tabulée des effets indésirables. Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. 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. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie.**

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3 4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3 4 (%)
Infections et infestations						
Infections des voies respiratoires supérieures[a]	Très fréquent	13,5	0,2	Fréquent	9,1	0,4
Pneumonie[b,c]	Fréquent	8,9	3,5	Fréquent	5,7	1,9
Candidose buccale	Fréquent	2,1	0	Peu fréquent	0,8	0
Infections dentaires et des tissus mous buccaux[d]	Fréquent	1,7	<0,1	Fréquent	1,1	0
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Affections hématologiques et du système lymphatique						
Neutropénie[e]				Très fréquent	48,7	29,1
Anémie				Très fréquent	38,5	9,1
Thrombocytopénie[f]				Très fréquent	21,1	6,8
Leucopénie[g]				Très fréquent	20,0	7,9
Neutropénie fébrile				Fréquent	6,4	5,3
Pancytopénie				Fréquent	3,0	1,5
Affections endocriniennes						
Hypothyroïdie[h]	Très fréquent	10,1	0,2	Fréquent	9,4	0
Hyperthyroïdie[i]	Fréquent	4,6	0	Fréquent	9,8	0
Thyroïdite[j]	Peu fréquent	0,8	<0,1	Fréquent	1,5	0
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	<0,1	Fréquent	1,1	0
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0,8
Hypopituitarisme/hypophysite	Rare	<0,1	<0,1			
Diabète insipide	Rare	<0,1	<0,1			
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit				Très fréquent	18,1	0,8

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3 4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3 4 (%)
Affections du système nerveux						
Myasthénie gravis	Rare[k]	<0.1				
Encéphalite non infectieuse[l]	Fréquence indéterminée					
Méningite[m]	Rare	<0,1	<0,1			
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée					
Affections cardiaques						
Myocardite	Rare	<0,1	<0,1			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire[b]	Fréquent	3,8	0,9	Fréquent	2,6	0,8
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0,1	Peu fréquent	0,8	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale[n]	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite[o]	Peu fréquent	0,9	0,3	Peu fréquent	0,8	0
Nausées				Très fréquent	33,6	0,4
Constipation				Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements				Très fréquent	14,7	0
Stomatite[p]				Fréquent	6,0	0,4
Affections hépatobiliaires						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée[q]	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite[c,r]	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée[s]	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit[t]	Très fréquent	10,8	<0,1	Fréquent	7,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Dermatite	Peu fréquent	0,7	<0,1	Fréquent	1,5	0
Alopécie				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoïde[u]	Rare	<0,1	0			
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1	Fréquent	3,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1			
Polymyosite	Rare[v]	<0,1	<0,1			
Affections du rein et des voies urinaires						
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,3	0	Fréquent	1,9	0
Néphrite[w]	Peu fréquent	0,3	<0,1			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3	Fréquent	8,3	0
Œdème périphérique[x]	Fréquent	9,7	0,3	Fréquent	6,4	0,8
Fatigue[y]				Très fréquent	32,1	3,4
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures						
Réaction liée à la perfusion[z]	Fréquent	1,6	0,2	Fréquent	1,9	0,4

[a] inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. [b] inclut infection pulmonaire, pneumonie à Pneumocystis jirovecii, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à legionella. [c] y compris d'issue fatale. [d] inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. [e] inclut neutropénie et baisse du taux de neutrophiles. [f] inclut thrombocytopénie et baisse du taux de plaquettes. [g] inclut leucopénie et baisse du taux de globules blancs. [h] inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. [i] inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. [j] inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. [k] la fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2. [l] inclut encéphalite auto-immune et encéphalite. [m] inclut méningite et méningite non infectieuse. [n] inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. [o] inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. [p] inclut stomatite et inflammation des muqueuses. [q] inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. [r] inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aiguë, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. [s] 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. [t] inclut prurit généralisé et prurit. [u] inclut pemphigoïde, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. [v] une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. [w] inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. [x] inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. [y] inclut fatigue et asthénie. [z] 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 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. 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 = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 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 (2,2 %). 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 délai 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 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (<0,1 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 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 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 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 et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. *Endocrinopathies immuno-médiées. Hypothyroïdie immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. *Hyperthyroïdie immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bêtabloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. *Thyroïdite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médiée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite. *Insuffisance surrénalienne immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 4 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 immuno-médiée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. *Diabète sucré de type 1 immuno-médié.* 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 délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médié. L'événement est résolutif chez ce patient. *Hypophysite/hypopituitarisme immuno-médié(e).* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophysite / un hypopituitarisme immuno-médié(e) est survenu(e) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de grade 3. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophysite / hypopituitarisme immuno-médié(e). *Néphrite immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. *Réaction cutanée immuno-médiée.* Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 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 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 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 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. *Anomalies du bilan biologique.* Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 18,1 %. Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 31,3 %. Immunogénicité. L'immunogénicité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) 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 % (12/2280) 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. Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. 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 et d'un CBPC-SE 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.** 08/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

IMFINZI™
durvalumab
Injection for Intravenous Use 50 mg/mL

Sessions présidentielles: une édition virtuelle pour des résultats bien marqués

Dominique-Jean Bouilliez

Trois présidentielles étaient programmées comme à l'habitude au cours de ce congrès de l'ESMO, pour la première fois virtuel. Et il n'a pas failli à une tradition récente qui veut que l'immunothérapie se taille une part du lion et se pose clairement en standard de référence dans de nombreuses indications. C'est le cas en gastro-entérologie pour les cancers œsogastriques, c'est le cas également dans le cancer du rein (en association avec le cabozantinib). Les thérapies ciblées étaient les autres vedettes de ces présidentielles, avec les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR de 3e génération ou les inhibiteurs de tyrosine kinase d'ALK en cas de métastases cérébrales des cancers du poumon non à petites cellules. Mentionnons également un inhibiteur d'AKT et l'olaparib dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, ou encore un inhibiteur CDK4/6 dans le cancer du sein HR+/HER2-.

Efficacité intracérébrale des inhibiteurs de tyrosine kinase

ADAURA: moins de rechutes cérébrales en situation adjuvante sous osimertinib (1)

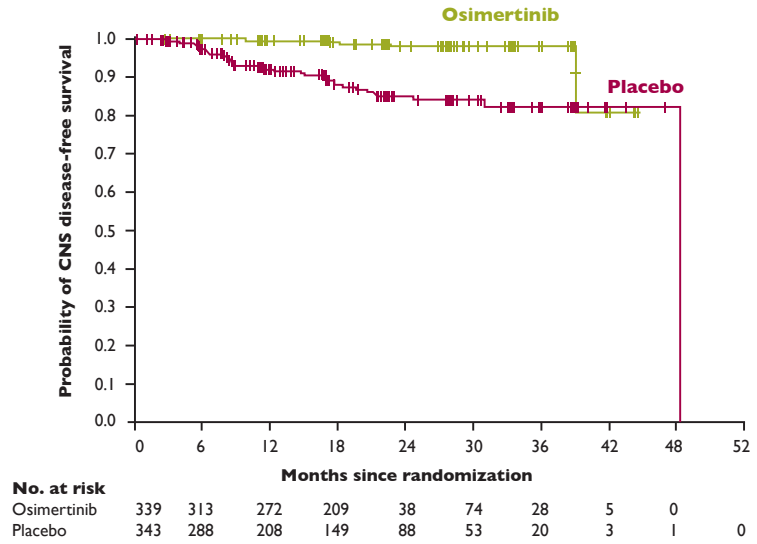
Près de 30% des patients avec cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) sont diagnostiqués à un stade résécable (2). Et si la chimiothérapie adjuvante à base de dérivé de platine est le traitement recommandé chez les patients de stade II-IIIA réséqué et chez certains patients de stade IB (3), le taux de récurrence reste assez élevé (4). Dans la mesure où les inhibiteurs de tyrosine kinase de l'EGFR (ITK-EGFR) constituent le traitement de référence dans le CPNPC de stade avancé en cas de mutation EGFR (5) et qu'ils pourraient avoir un rôle après résection (6), c'est avec beaucoup d'intérêt que l'on a constaté les résultats d'ADAURA. Cette étude de phase III a en effet montré avec l'osimertinib, un ITK-EGFR de 3e génération, une amélioration significative de la survie sans maladie (*disease-free survival*, DFS) chez ces patients (*hazard ratio* [HR] = 0,17; p < 0,0001 après levée de l'aveugle sur décision du comité de surveillance de l'étude) (7).

Mais toutes les récurrences n'ont pas le même impact, ce qui est le cas pour les métastases cérébrales, que l'on retrouve chez 37% des patients avec CPNPC avec mutation EGFR traités par erlotinib (8). Sachant que l'osimertinib pénètre bien la barrière hémato-encéphalique (9) et offre, au stade avancé d'un CPNPC, une meilleure survie globale (*overall survival*, OS) et une meilleure réduction du risque de progression intracérébrale que l'erlotinib/le géfitinib (10), on attendait avec curiosité les résultats de l'analyse exploratoire préspécifiée des modes de récurrence de l'essai ADAURA, qui avait inclus 682 patients (339 patients dans le groupe osimertinib et 343 dans le groupe placebo) avec CPNPC de stade IB à IIIA (selon la classification TNM 7e édition) et porteurs d'une altération EGFR classique (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R).

Une rechute de la maladie a été observée chez 11% des patients dans le groupe osimertinib contre 46% dans le groupe placebo. Ces rechutes étaient majoritairement locorégionales (62% des cas) dans le groupe osimertinib contrairement au groupe placebo (61% de rechutes à distance). Le risque de rechute cérébrale a été réduit de manière très importante sous osimertinib (HR = 0,18; p < 0,0001), avec une probabilité de récidive cérébrale à 18 mois de 1% dans le groupe osimertinib contre 9% dans le groupe placebo (**Figure 1**). Cependant, il est

ONI I 36F

Figure 1: Survie sans maladie cérébrale médiane dans l'étude ADAURA (adapté de [1]).



important de souligner que l'imagerie cérébrale n'était pas obligatoire au cours du suivi et que la maturité des données n'était que de 7%.

> «*Malgré ce bénéfice, de nombreuses questions restent en suspens*, remarque le Pr Vansteenkiste (KU Leuven), qui discutait l'étude, *notamment celles de la survie globale, dont les données sont loin d'être matures, des données qui ne peuvent être extrapolées sur base de la survie sans maladie chez des patients dont on sait que la chirurgie peut souvent suffire…*»

Quoi qu'il en soit, pour plus de détails, rendez-vous sur le site du *New England Journal of Medicine*, qui a placé cette étude en consultation libre (11).

CROWN couronne le lorlatinib en 1ère ligne des CPNPC de stade avancé ALK+ (12)

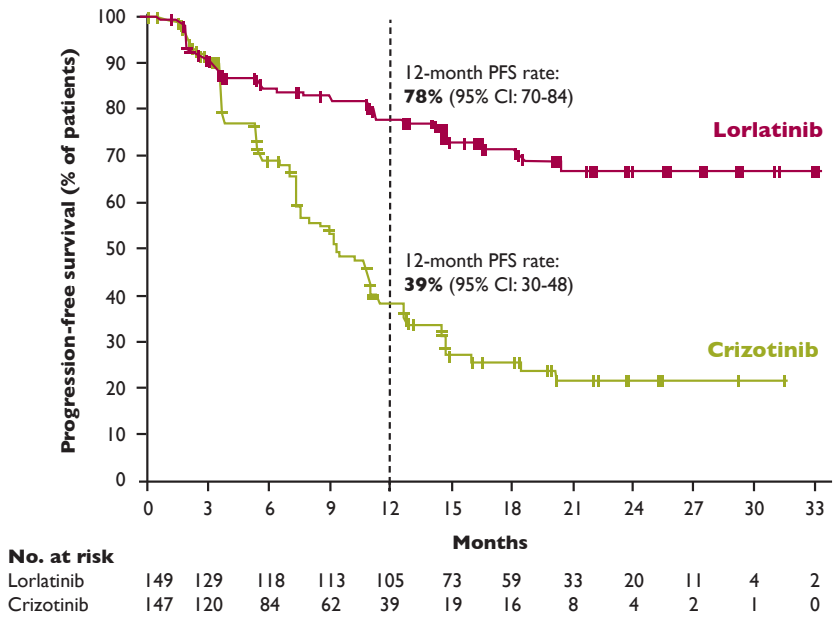
Les réarrangements ALK se retrouvent dans 2-7% des cas de CPNPC (13). Sensibles au départ aux inhibiteurs de tyrosine kinase de l'ALK (ITK-ALK), ils développent cependant rapidement des résistances, qui se manifestent souvent par une progression intracérébrale de la maladie contre laquelle le lorlatinib, un ITK-ALK de 3e génération, actif également sur ROS et pénétrant le système nerveux central (14), semble avoir un beau potentiel (15). Il a été évalué dans CROWN, une étude de phase III qui l'a comparé à la dose de 100mg/jour (n = 149) au crizotinib 250mg BID (n = 147) en 1ère ligne de traitement d'un CPNPC ALK+ de stade IIIB/IV. Ce sont les résultats de la première analyse intermédiaire planifiée qui étaient présentés par Benjamin Solomon (Melbourne). Le critère de jugement principal était la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) évaluée par un comité de relecture indépendant après évaluation de la présence de métastases cérébrales avant le début du traitement (26 et 27%) et au décours du suivi par IRM.

Cette évaluation a montré une amélioration très significative de la PFS avec un HR à 0,28 (p < 0,001), la PFS médiane n'étant pas atteinte dans le bras lorlatinib contre 9,3 mois dans le bras crizotinib. La PFS à 12 mois était par ailleurs de 78% contre 39% (**Figure 2**), avec une belle homogénéité à travers tous les sous-groupes prédéfinis, y compris pour ce qui concerne son activité intracérébrale à la fois pour les patients d'emblée métastatiques (HR = 0,20) et pour les autres (HR = 0,30). Les données d'OS sont encore immatures, mais indiquent un HR de 0,72 en faveur du lorlatinib.

Quant au taux de réponse, il a été de 76% (contre 58%) avec une durée de réponse non atteinte (contre 11,0 mois sous crizotinib), et la réponse intra-crânienne a été de 66% contre 20% en cas de présence de métastases cérébrales mesurables ou non (82% contre 23% pour les métastases mesurables). Enfin, le délai médian avant progression au sein du système nerveux central n'a pas été atteint (contre 16,6 mois sous crizotinib; HR = 0,07; p < 0,001), ce qui indique que le lorlatinib est aussi capable de prévenir l'apparition de nouvelles métastases cérébrales.

En termes de tolérance, la proportion d'effets secondaires de grade 3/4 était plus importante dans le bras lorlatinib, avec essentiellement des perturbations biologiques asymptomatiques

Figure 2: Survie sans progression évaluée par un comité indépendant dans l'étude CROWN (adapté de [12]).



(dyslipidémie, hypercholestérolémie), sans différence significative sur le nombre d'arrêts ou d'adaptations des doses de traitement. Dans ces conditions, la qualité de vie a également été significativement plus améliorée sous lorlatinib ($p < 0,01$).

«Faut-il introduire le lorlatinib après progression sous alectinib/brigatinib ou traiter d'emblée les patients ALK+ par lorlatinib? demandait Christine Lovly (Nashville). *La dernière option est tentante en raison de son efficacité intracérébrale, de sa bonne tolérance et de la facilité de prise en charge des effets secondaires. Mais on ne connaît pas les mécanismes de résistance à cet ITK-ALK de 3e génération en 1ère ligne. Seuls des essais comparant les différentes stratégies et/ou combinaisons en 1ère et en 2e ligne, avec notamment l'analyse des biomarqueurs prédictifs de réponse, permettront de répondre avec pertinence à cette question.»*

CheckMate 9ER: nivolumab + cabozantinib dans le cancer du rein métastatique à cellules claires (16)

Le cabozantinib (17) et le nivolumab (18) en monothérapie ont apporté une amélioration de l'OS en cas de carcinome à cellules rénales métastatique. Dans la mesure où ils présentent des mécanismes antitumoraux complémentaires en cas de carcinome génito-urinaire de stade avancé (19), ils ont été associés dans ChecKMate 9ER, une étude de phase III qui comparait nivolumab + cabozantinib 40mg/jour (n = 323) au sunitinib 50mg/j 4 semaines/6 (n = 328) en 1ère ligne d'un carcinome rénal à cellules claires métastatique. Ces patients étaient de pronostic IMDC favorable, intermédiaire et défavorable dans 22, 58 et 20% des cas respectivement. Les résultats montrent une supériorité significative de l'association (HR = 0,51; $p < 0,0001$) après 18,6 mois de suivi médian (**Figure 3**), avec une belle homogénéité dans tous les sous-groupes préspécifiés.

L'OS, objectif secondaire de l'étude, a également été améliorée (HR = 0,60; $p = 0,0010$), le même bénéfice étant observé dans tous les sous-groupes en termes de réponse globale (55,7% contre 27,1%; $p < 0,0001$), tandis que la durée de la réponse a été évaluée respectivement à 20,2 mois et 11,5 mois après un délai moyen de 2,8 et 4,2 mois.

La tolérance a été acceptable, bien que moins bonne dans le bras combinaison, avec 61% de toxicités de grade 3-4 liées au traitement (contre 51%), surtout en raison de diarrhées et de cytolyses hépatiques. 15% des patients ont arrêté l'une des deux molécules pour la combinaison et 56% ont eu au moins une réduction de dose du cabozantinib contre 51% dans le bras sunitinib. Enfin, si la qualité de vie a été clairement impactée par les traitements,

ce l'était de manière moins forte avec la combinaison. Ces résultats permettent de faire de l'association nivolumab-cabozantinib une nouvelle option de 1ère ligne du carcinome rénal à cellules claires métastatique, à côté des associations nivolumab + ipilimumab (20) et pembrolizumab + axitinib (21).

CPNPC de stade avancé: résultats négatifs pour la radiothérapie post-opératoire (22)

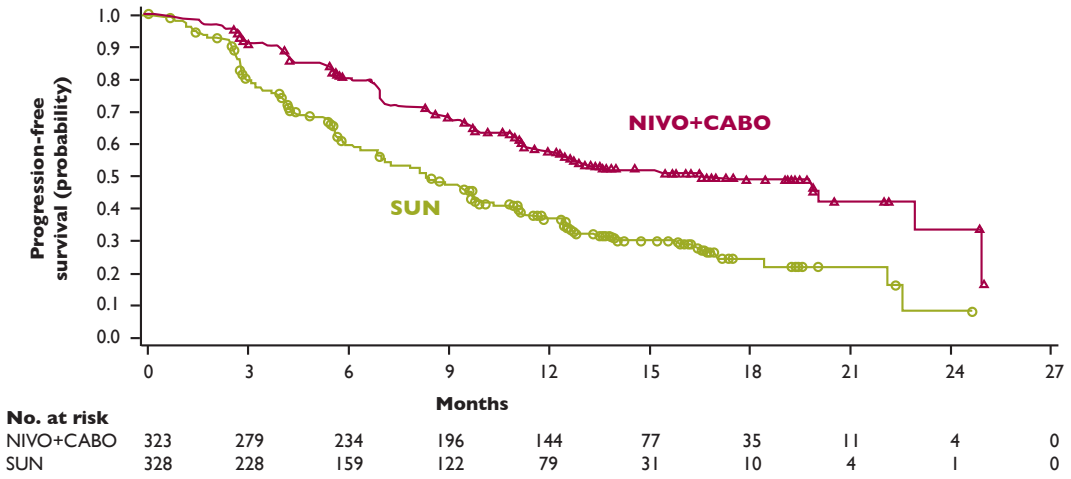
La chirurgie est le traitement de choix des CPNPC localement avancés (IIIA), mais le risque de rechute reste élevé. Cependant, le débat sur l'intérêt de la radiothérapie adjuvante en cas de CPNPC de stade IIIA/N2 était toujours ouvert (23) avant la présentation des résultats de LungART par Cécile Le Péchoux (Villejuif), en raison de données insuffisantes et divergentes sur le bénéfice accordé dans le contrôle local et la survie. LungART, justifiée notamment par les nombreuses améliorations opérées par rapport à la radiothérapie post-opératoire (*post-operative radiotherapy*, PORT) (meilleure sélection des patients, chimiothérapie [néo]adjuvante plus performante, amélioration des techniques chirurgicales et de radiothérapie,…), était cependant défiée par de récentes études rétrospectives qui avaient suggéré l'intérêt (mineur) de la PORT.

Ce sont les résultats à 3 ans (et après un suivi médian de 4,87 ans) qui ont été présentés ici après randomisation des 501 patients en deux groupes: PORT conformationnelle (54Gy/5,5 semaines, n = 252) 8 semaines après la chirurgie ou pas de PORT. La majorité de ces patients avaient bénéficié d'une lobectomie, tandis que Cécile Le Péchoux faisait remarquer que plus de 40% des patients n'avaient pas été suspectés en tant que N2 au départ. Pratiquement, la DFS a été similaire dans les deux groupes (HR = 0,85; p = 0,16), la DFS à 3 ans étant de 43,8% dans le groupe contrôle et de 47,1% dans le groupe PORT, plus élevée dans les deux groupes que ce que l'on attendait. Il y avait cependant plus de décès en tant que premier événement dans le groupe PORT (14,6% contre 5,3%) et de seconds cancers, ainsi que moins de rechutes médiastinales (25,0% contre 46,1%). L'OS était semblable également dans les deux groupes: 68,5% à 3 ans dans le groupe contrôle, avec des décès liés majoritairement à une progression ou à une récurrence, 66,5% dans le groupe PORT, avec près d'un tiers des décès liés à une complication cardio-pulmonaire.

«*Une radiothérapie après résection complète d'un CPNPC de stade IIIA/N2 n'apporte pas de bénéfice supplémentaire en termes de survie*», concluait-elle avant de signaler que d'autres analyses sont planifiées pour mieux en comprendre le mécanisme.

«*LungART apporte un message très clair*, commentait Rafal Dziadziuszko (Gdansk), *à savoir que la radiothérapie post-opératoire ne doit pas être utilisée en routine chez les patients candidats à une chirurgie pour traiter un CPNPC avec envahissement ganglionnaire. Mais il ne faut pas jeter le bébé avec l'eau du bain, car cette étude laisse entendre que certains patients à très haut risque, bien sélectionnés, pourraient potentiellement tirer profit de cette approche. De plus, le risque élevé de récidive médiastinal en l'absence de radiothérapie incite à un contrôle très étroit de ces patients.*»

Figure 3: Survie sans progression évaluée par un comité indépendant dans l'étude CheckMate 9ER (adapté de [16]).



Unfortunately, things don't always come this naturally…

Erythropoiesis is a vital, complex, life-long process where haematopoietic stem cells proliferate, differentiate and mature into red blood cells.

THE CONSEQUENCES OF INEFFECTIVE ERYTHROPOIESIS

Ineffective erythropoiesis[1,2,3]

- **Anaemia**
  - Poor tissue oxygenation
  - Poor growth
- **Iron overload** (Increased intestinal absorption; side effect of transfusion)
  - Cardiomyopathy
  - Liver fibrosis
  - Endocrinopathies
- **Abnormal bone marrow micro-environment**
  - Bone deformities
  - Hepatosplenomegaly
  - Extramedullary haematopoiesis
- **Hypercoagulability** (Haemolyzed thrombogenic RBCs)
  - Thrombotic events
  - Pulmonary hypertension

THE BURDEN OF CHRONIC ANAEMIA

Associated symptoms: fatigue, dyspnoea, tachycardia, hypotension, low body temperature and enlarged spleen[4,5]

Decrease of quality of live[6]

If left untreated: increased risk of heart complications and failure, due to a rapid or irregular heartbeat, cognitive impairment, renal failure and even death from life-threatening complications.[7]

Learn more?
Discover the video-presentation « *Burden of anaemia and chronic transfusions* » by Professor Maria Domenica Cappellini (University of Milan- Italy)

1. Sleiman J, Tarhini A, Bou-Fakhredin R, Saliba AN, Cappellini MD, Taher AT. Non-transfusion-dependent thalassemia: An update on complications and management. Int J Mol Sci 2018;19 - 2. Rivella S. Ineffective erythropoiesis and thalassemias. Curr Opin Hematol 2009;16:187-94. - 3. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shift on beta-thalassaemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies? Blood Rev 2018;32:300-11 - 4. Lambert J-F, Beris P. Pathophysiology and differential diagnosis of anaemia. In: Beaumont C, Beris P, Beuzard Y, Brugnara C, eds. The handbook disorders of erythropoiesis, erythrocytes, and iron metabolism. Chapter 4. 2009:108-41. - 5. Escalante CP, Chisolm S, Song J, et al. Fatigue, symptom burden, and health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndrome, aplastic anemia, and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cancer Med 2019;8:543-53. - 6. Prochaska MT, Newcomb R, Block G, Park B, Meltzer DO. Association between anemia and fatigue in hospitalized patients: Does the measure of anemia matter? J Hosp Med 2017;12:898-904. - 7. Badireddy M, Baradhi KM. Chronic anemia. Statpearls. Treasure Island (FL)2019.

PM-BE-NA-0006

Celgene | Bristol Myers Squibb™ Company

Trisenox 10 mg/10 ml (10 ampoules) **Ambulatory patient Price: € 2919,46**

DON'T MISS HER

Especially when she's right in front of you

5–10% of AML (Acute Myeloid Leukemia) cases are actually APL (acute promyelocytic leukaemia),[1] the most lethal of the acute leukaemias.[2] Fortunately, APL is highly receptive to treatment[2]; Trisenox® in combination with ATRA* has shown 99% efficacy[1] when used to treat newly diagnosed low- to intermediate-risk adult APL patients, characterised by the t(15;17) translocation.[1] So we need to make sure that no single APL diagnosis is missed.[3]

TRISENOX® NOW APPROVED FOR 1ST-LINE TREATMENT IN COMBINATION WITH **ATRA***

for newly diagnosed low- to intermediate-risk adult APL patients

** All-trans retinoic acid*

Trisenox®
(arsenic trioxide)

99% efficacy[1]

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion. TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion: Chaque mL de solution à diluer contient 1 mg de trioxyde d'arsenic. Chaque ampoule de 10 mL contient 10 mg de trioxyde d'arsenic. TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion: Chaque mL de solution à diluer contient 2 mg de trioxyde d'arsenic. Chaque flacon de 6 mL contient 12 mg de trioxyde d'arsenic. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **INFORMATIONS CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** TRISENOX est indiqué pour l'induction de la rémission et la consolidation chez des patients adultes atteints de : – leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire (numération leucocytaire : ≤ 10 x 10³/µL) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA ou trétinoïne), – leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) en rechute/réfractaire (le traitement antérieur doit avoir comporté un rétinoïde et une chimiothérapie), caractérisée par la présence de la translocation t(15;17) et/ou la présence du gène PML/RAR-alpha (Pro-Myelocytic Leukaemia/Retinoic Acid Receptor-alpha). Le taux de réponse des autres sous-types de leucémie aiguë myéloblastique au trioxyde d'arsenic n'a pas été examiné. **Posologie et mode d'administration:** TRISENOX doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience du traitement des leucémies aiguës ; d'autre part, les procédures inhérentes aux contrôles particuliers tels que décrits dans la rubrique 4.4 doivent être suivies. Posologie: La dose recommandée est identique pour les adultes et les sujets âgés. *Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) à risque faible ou intermédiaire nouvellement diagnostiquée: Plan du traitement d'induction:* TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, injectée quotidiennement jusqu'à rémission complète. Si une rémission complète n'est pas intervenue après 60 jours, le traitement doit être interrompu. *Plan du traitement de consolidation:* TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 5 jours par semaine. Le traitement doit être poursuivi pendant 4 semaines, suivies de 4 semaines d'interruption, le nombre de cycles étant de 4 au total. *Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA) en rechute/réfractaire: Plan du traitement d'induction:* TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse, à la dose fixe de 0,15 mg/kg/jour prise quotidiennement jusqu'à rémission complète (moins de 5 % de blastes présents dans la moelle osseuse riche en cellules, sans trace de cellules leucémiques). Si une rémission complète n'est pas intervenue après 50 jours, le traitement doit être interrompu. *Plan du traitement de consolidation:* Le traitement de consolidation doit commencer 3 à 4 semaines après la fin du traitement d'induction. TRISENOX doit être administré par voie intraveineuse à la dose de 0,15 mg/kg/jour, 25 fois, réparties à raison de 5 jours par semaine, suivis par 2 jours d'interruption, et ce pendant 5 semaines. *Suspension, modification et réinitiation de traitement:* Le traitement par TRISENOX devra être suspendu temporairement avant le terme programmé du traitement, dès lors qu'une toxicité de grade 3 ou plus (National Cancer Institute, Common Toxicity Criteria) est observée et jugée comme pouvant être liée au traitement par TRISENOX. Les patients présentant de telles réactions considérées comme liées à TRISENOX ne pourront reprendre le traitement qu'après résolution de l'effet toxique ou après retour à l'état initial de l'anomalie ayant provoqué l'interruption. Dans ce cas, le traitement devra reprendre à 50 % de la dose quotidienne précédente. Si l'effet toxique ne se reproduit pas dans les 7 jours suivant la reprise du traitement à la dose réduite, la dose quotidienne pourra repasser à 100 % de la dose originale. Le traitement sera abandonné chez les patients présentant une récurrence de la toxicité. Pour des valeurs d'ECG et d'électrolytes anormales et pour l'hépatotoxicité, voir rubrique 4.4. *Populations particulières: Insuffisance hépatique:* Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance hépatique et compte tenu de la survenue possible d'effets hépatotoxiques pendant le traitement par TRISENOX, il est recommandé d'utiliser TRISENOX avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 4.8). *Insuffisance rénale:* Du fait de l'absence de données dans tous les groupes de patients présentant une insuffisance rénale, il est recommandé d'utiliser TRISENOX avec prudence chez les patients ayant une insuffisance rénale. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de TRISENOX chez les enfants jusqu'à l'âge de 17 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 5 à 16 ans sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants de moins de 5 ans. Mode d'administration: TRISENOX doit être administré en perfusion intraveineuse de 1 à 2 heures. La durée de la perfusion peut être portée à 4 heures en cas de réactions vasomotrices. Aucun cathéter veineux central n'est nécessaire. Les patients doivent être hospitalisés au début du traitement en raison des symptômes de la maladie et afin d'assurer une surveillance adéquate. Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: Lors des essais cliniques, des effets indésirables rapportés de CTC (critères de toxicité courants) de grade 3 et 4 sont intervenus chez 37 % des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Les effets les plus couramment rapportés étaient les suivants : hyperglycémie, hypokaliémie, neutropénie et augmentation des taux d'alanine aminotransférase (ALT). Une hyperleucocytose a été observée chez 50 % des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, d'après les bilans hématologiques. Les effets indésirables sérieux étaient fréquents (1-10 %) et attendus dans cette population atteinte de LPA en rechute/réfractaire. Les effets indésirables sérieux imputés au trioxyde d'arsenic étaient un syndrome de différenciation LPA (3), une hyperleucocytose (3), une prolongation de l'intervalle QT (4, dont 1 avec torsade de pointes), une fibrillation/un flutter auriculaire (1), une hyperglycémie (2) et différents effets indésirables sérieux à type d'hémorragies, d'infections, de douleur, de diarrhée et de nausées. En général, les événements indésirables survenant sous traitement tendaient à diminuer avec le temps chez les patients atteints de LPA en rechute/réfractaire, peut-être suite à l'amélioration de la maladie traitée. Les patients avaient tendance à mieux tolérer le traitement de consolidation et d'entretien que le traitement d'induction. Cela provient probablement de l'effet confondant créé autour des événements indésirables par le processus pathologique mal contrôlé, au début du traitement, ainsi que par les nombreux traitements concomitants indispensables pour maîtriser les symptômes et la morbidité. Lors d'un essai de non-infériorité multicentrique de phase III, comparant la trétinoïne (ou acide tout-*trans*-rétinoïque (ATRA) associée à une chimiothérapie avec la trétinoïne associée au trioxyde d'arsenic chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée (étude APL0406; voir également rubrique 5.1), des effets indésirables graves comprenant hépatotoxicité, thrombocytopénie, neutropénie et prolongation du QTc ont été observés chez des patients traités par trioxyde d'arsenic. Tableau listant les effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'étude APL0406 chez des patients de diagnostic récent ainsi qu'au cours des essais cliniques et/ou lors du suivi post commercialisation chez des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire. Les effets indésirables sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous selon la classification MedDRA par classe de système d'organes et par fréquence observés au cours des essais cliniques de TRISENOX chez 52 patients réfractaires/en rechute atteints de LPA. Les fréquences des effets indésirables sont définies comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement par fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. Tableau 2: **Effets indésirables:** Tous grades – Grades ≥ 3. **Infections et infestations:** Herpès zoster: Fréquent – Fréquence indéterminée. Septicémie: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. Pneumonie: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Neutropénie fébrile: Fréquent – Fréquent. Hyperleucocytose: Fréquent – Fréquent. Neutropénie: Fréquent – Fréquent. Pancytopénie: Fréquent – Fréquent. Thrombocytopénie: Fréquent – Fréquent. Anémie: Fréquent – Fréquence indéterminée. Leucopénie: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. Lymphopénie: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Hyperglycémie: Très fréquent – Très fréquent. Hypokaliémie: Très fréquent – Très fréquent. Hypomagnésémie: Très fréquent – Fréquent. Hypernatrémie: Fréquent – Fréquent. Acidocétose: Fréquent – Fréquent. Hypermagnésémie: Fréquent – Fréquence indéterminée. Déshydratation: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. Rétention hydrique: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques:** État confusionnel: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. **Affections du système nerveux:** Paresthésie: Très fréquent – Fréquent. Vertiges: Très fréquent – Fréquence indéterminée. Céphalées: Très fréquent – Fréquence indéterminée. Convulsions: Fréquent – Fréquence indéterminée. Encéphalopathie, encéphalopathie de Wernicke: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. **Affections oculaires:** Vision floue: Fréquent – Fréquence indéterminée. **Affections cardiaques:** Tachycardie: Très fréquent – Fréquent. Épanchement péricardique: Fréquent – Fréquent. Extrasystoles ventriculaires: Fréquent – Fréquence indéterminée. Insuffisance cardiaque: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. Tachycardie ventriculaire: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. **Affections vasculaires:** Vascularites: Fréquent – Fréquent. Hypotension: Fréquent – Fréquence indéterminée. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Syndrome de différenciation: Très fréquent – Très fréquent. Dyspnée: Très fréquent – Fréquent. Hypoxie: Fréquent – Fréquent. Épanchement pleural: Fréquent – Fréquent. Douleur pleurétique: Fréquent – Fréquent. Hémorragie alvéolaire: Fréquent – Fréquent. Pneumopathie: Fréquence indéterminée – Fréquence indéterminée. **Affections gastro-intestinales:** Diarrhées: Très fréquent – Fréquent. Vomissements: Très fréquent – Fréquence indéterminée. Nausées: Très fréquent – Fréquence indéterminée. Douleurs abdominales: Fréquent – Fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Prurit: Très fréquent – Fréquence indéterminée. Rougeurs: Très fréquent – Fréquence indéterminée. Érythème: Fréquent – Fréquent. Œdème facial: Fréquent – Fréquence indéterminée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** Myalgie: Très fréquent – Fréquent. Arthralgie: Fréquent – Fréquent. Douleur osseuse: Fréquent – Fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires:** Insuffisance rénale: Fréquent – Fréquence indéterminée. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Pyrexie: Très fréquent – Fréquent. Douleur: Très fréquent – Fréquent. Fatigue: Très fréquent – Fréquence indéterminée. Œdème: Très fréquent – Fréquence indéterminée. Douleur thoracique: Fréquent – Fréquent. Frissons: Fréquent – Fréquence indéterminée. **Investigations:** Augmentation de l'alanine aminotransférase: Très fréquent – Fréquent. Augmentation de l'aspartate aminotransférase: Très fréquent – Fréquent. ECG : Prolongation de l'intervalle QT: Très fréquent – Fréquent. Hyperbilirubinémie: Fréquent – Fréquent. Augmentation de la créatinine sanguine: Fréquent – Fréquence indéterminée. Prise de poids: Fréquent – Fréquence indéterminée. Augmentation de la gamma glutamyltransférase*: Fréquence indéterminée* – Fréquence indéterminée*. ** Dans l'étude CALBG C9710, 2 cas d'augmentation des GGT de grade > 3 ont été rapportés parmi 200 patients ayant reçu TRISENOX en cycle de consolidation (cycle 1 et cycle 2) versus aucun dans le bras contrôle.* Description d'effets indésirables sélectionnés: *Syndrome de différenciation:* Pendant le traitement par TRISENOX, 14 des 52 patients des études sur la LPA en rechute ont présenté un ou plusieurs symptômes du syndrome de différenciation LPA, caractérisé par une fièvre, une dyspnée, une prise de poids, des infiltrats pulmonaires et des épanchements pleuraux ou péricardiques, avec ou sans hyperleucocytose (voir rubrique 4.4). Vingt-sept patients avaient une hyperleucocytose (GB ≥ 10 x 10³/µL) pendant le traitement d'induction, dont 4 une valeur > 100 000/µL. Le nombre de GB à la visite de référence n'était pas corrélé au développement ultérieur d'une hyperleucocytose pendant l'étude, et les nombres de GB pendant le traitement de consolidation n'étaient pas aussi élevés que pendant le traitement d'induction. Dans ces études, l'hyperleucocytose n'a fait l'objet d'aucune chimiothérapie. Les médicaments utilisés pour réduire le nombre de globules blancs aggravent souvent les toxicités associées à l'hyperleucocytose et aucune stratégie standard ne s'est révélée efficace. Un patient traité dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation est décédé d'un ictus cérébral dû à l'hyperleucocytose, après une chimiothérapie visant à réduire le nombre de GB. L'attitude conseillée est un attentisme prudent, en n'intervenant que dans certains cas particulièrement sélectionnés. Dans les études majeures en situation de rechute, la mortalité par coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) était très fréquente (> 10 %), ce qui est conforme aux taux de mortalité précoce rapportés dans la littérature. Un syndrome de différenciation a été observé chez 19 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée, dont 5 cas sévères. Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance réalisé après commercialisation, un syndrome de différenciation, comme le syndrome de l'acide rétinoïque, a également été rapporté lors du traitement de cancers autres que la LPA par TRISENOX. *Prolongation de l'intervalle QT:* Le trioxyde d'arsenic est susceptible d'entraîner une prolongation de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4), laquelle peut conduire à une arythmie ventriculaire du type torsade de pointes, qui peut être fatale. Le risque de torsade de pointes est lié à différents facteurs : degré de prolongation de l'intervalle QT, administration concomitante de médicaments prolongeant l'intervalle QT, antécédents de torsade de pointes, prolongation préexistante de l'intervalle QT, insuffisance cardiaque congestive, administration de diurétiques d'élimination potassique ou autres pathologies donnant une hypokaliémie ou une hypomagnésémie. Une patiente (recevant plusieurs médicaments concomitants, dont l'amphotéricine B) a présenté un phénomène de torsade de pointes asymptomatique pendant le traitement d'induction d'une rechute de LPA par le trioxyde d'arsenic. Elle est passée au traitement de consolidation sans autre manifestation de prolongation de l'intervalle QT. Une prolongation de l'intervalle QTc a été observée chez 15,6 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée. Il a été mis fin au traitement d'induction chez un patient en raison d'une prolongation sévère de l'intervalle QTc et d'anomalies électrolytiques le troisième jour du traitement. *Neuropathie périphérique:* La neuropathie périphérique, caractérisée par des paresthésies/dysesthésies, est un effet courant et bien connu de l'arsenic présent dans l'environnement. Seuls 2 patients atteints de LPA en rechute/réfractaire ont arrêté précocement le traitement en raison de cet événement indésirable et un a continué à recevoir TRISENOX dans le cadre d'un protocole ultérieur. Quarante-quatre pour cent des patients atteints de LPA en rechute/réfractaire ont présenté des symptômes pouvant être associés à une neuropathie, la plupart ont été légers à modérés et ont régressé après l'arrêt du traitement par TRISENOX. *Hépatotoxicité (grade 3-4):* Chez 63,2 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée, des toxicités hépatiques de grade 3 ou 4 sont survenues pendant le traitement d'induction ou de consolidation par TRISENOX en association avec la trétinoïne. Cependant, ces toxicités ont disparu après l'arrêt temporaire de TRISENOX, de la trétinoïne, ou des deux (voir rubrique 4.4). *Toxicité hématologique et gastro-intestinale:* Des toxicités gastro-intestinales, des neutropénies de grade 3 ou 4 et des thrombocytopénies de grade 3 ou 4 sont survenues chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée. Elles ont toutefois été 2,2 fois moins fréquentes chez les patients traités par TRISENOX en association avec la trétinoïne que chez ceux traités par trétinoïne et chimiothérapie. 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. **• en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: **adversedrugreactions@fagg-afmps.be**. **• au Luxembourg** via 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**. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion: EU/1/02/204/001; TRISENOX 2 mg/mL solution à diluer pour perfusion: EU/1/02/204/002. **Mode de délivrance :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 11/2019.** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments **http://www.ema.europa.eu/**.

Références: 1. Lo-Coco F. et al. NEJM 2013; 369 (2):111-121;
2. Coombs CC, et al. Blood Cancer Journal. 2015;5,e304;
3. Sanz MA, et al. Blood Cancer Journal. 2009;113(9), 1875.

teva

Cancer de la prostate résistant à la castration métastatique

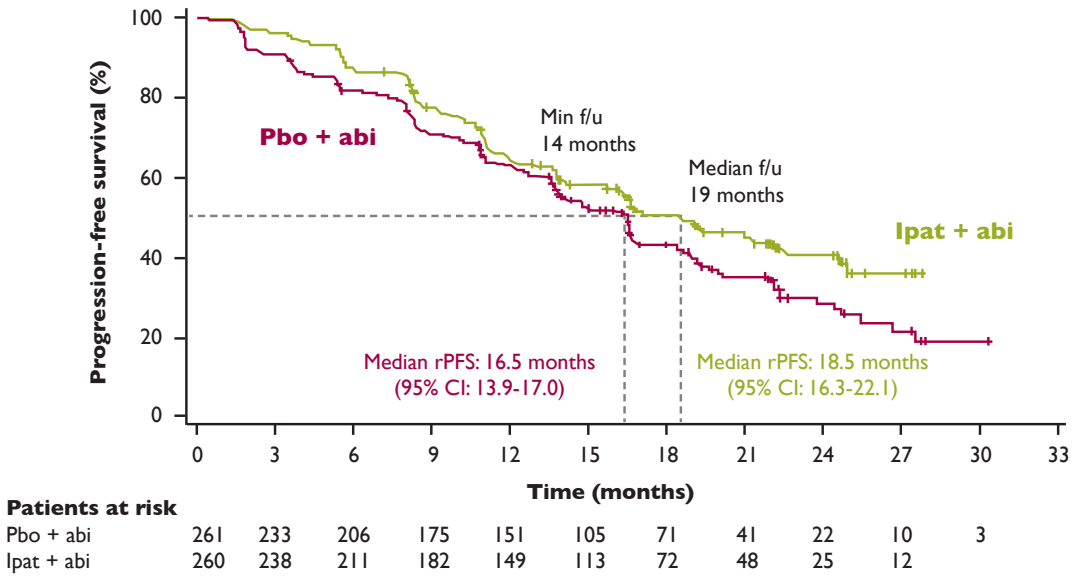
IPATential150: associer ipatasertib et abiratérone, clap première! (24)

Le cancer de la prostate résistant à la castration métastatique (CPRCm) est une maladie très hétérogène et mortelle, en raison de ses multiples mutations, ce qui incite à trouver de nouvelles voies thérapeutiques. On sait dans ce sens que 40-50% de ces cancers présentent une perte de PTEN, phosphatase de la voie AKT responsable d'une hyperactivité oncogénique de la voie PI3K/AKT, et que cette perte de PTEN est associée à un mauvais pronostic ainsi qu'à un moindre bénéfice du blocage des récepteurs aux androgènes (25). On sait aussi que le blocage de ces récepteurs active la voie PI3K/AKT, favorisant ainsi la survie des cellules (26). Une étude de phase II combinant l'inhibition de ces deux voies avec de l'abiratérone et de l'ipatasertib (qui bloque de manière sélective et compétitive AKT en se fixant dans la poche à ATP des 3 isoformes d'AKT) (27) a montré un allongement de la PFS radiographique par rapport au traitement par abiratérone seul, l'impact le plus grand se retrouvant en cas de tumeur avec perte de PTEN (28). C'est sur base de ce constat qu'IPATential150 a été mise sur pied pour apprécier l'efficacité et la sécurité de cette association en 1ère ligne d'un CPRCm.

Cette étude de phase III a randomisé 1.101 patients avec CPRCm non traité et asymptomatique ou légèrement symptomatique pour recevoir l'association ipatasertib (400mg po) + acétate d'abiratérone (1.000mg po) + prednisolone ou acétate d'abiratérone + prednisolone et placebo. Le double objectif principal était l'évaluation de la rPFS en intention de traiter et dans la population avec perte de PTEN en immunohistochimie (n = 521). L'objectif principal, présenté par Johann De Bono (Londres), a été atteint dans la population avec perte de PTEN, puisque la rPFS a été de 18,5 mois contre 16,5 mois (HR = 0,77; p = 0,0335) (**Figure 4**), ce qui n'a pas été le cas dans la population en intention de traiter: 19,2 mois contre 16,6 mois, avec un HR de 0,84 et un p de 0,0431 qui n'atteint pas la significativité (seuil à 0,01). L'analyse des sous-groupes montre une belle homogénéité des résultats, sauf pour les patients prétraités par taxane (18%), pour lesquels on note une absence de bénéfice de l'ipatasertib (HR = 1,00).

Les taux de réponses objectives sont nettement augmentés: 61% (dont 19% de réponses complètes) contre 39% (6% de réponses complètes) dans la population avec perte de PTEN, avec une durée médiane de réponse de 17,7 mois contre 13,9 mois. Les taux sont de 61% (18%) et 44% (9%) dans la population globale. Quant à la réponse sur le PSA, elle a été respectivement de 84% contre 72% (p = 0,0012) dans la population perte de PTEN et de 81% contre 76% dans la population globale. Le délai avant progression du PSA a été de son côté de 12,6 mois contre 7,6 mois (p = 0,0013) dans la population avec perte de PTEN et de 12,9 mois contre 8,4 mois (p < 0,0001) dans la population globale. Ce bénéfice s'est retrouvé, mais dans une moindre mesure, dans le délai avant progression de la douleur ou le délai avant initiation

Figure 4: rPFS dans la population avec perte de PTEN, dans l'étude IPATential150 (adapté de [24]).



d'une chimiothérapie. Les données d'OS sont largement immatures et ne montrent pas de différences significatives à ce stade (HR = 0,91 et HR = 0,93), tandis que la tolérance a été acceptable bien que moins bonne avec la combinaison: 21,1% et 39,9% d'arrêts temporaires et de réductions de dose contre 5,1 et 6,2%.

«L'association ipatasertib + acétate d'abiratérone semble donc être une nouvelle voie thérapeutique pertinente dans les CPRCm non prétraités par taxane, en cas de tumeur avec perte de PTEN, surtout si cela a été démontré par séquence de nouvelle génération plutôt qu'en immunohistochimie. Reste à savoir si le bénéfice en rPFS se transposera en OS et en réel bénéfice malgré des effets secondaires plus importants. Reste à savoir aussi comment la positionner par rapport aux autres associations.» Pr Henrik Grönberg (Stockholm)

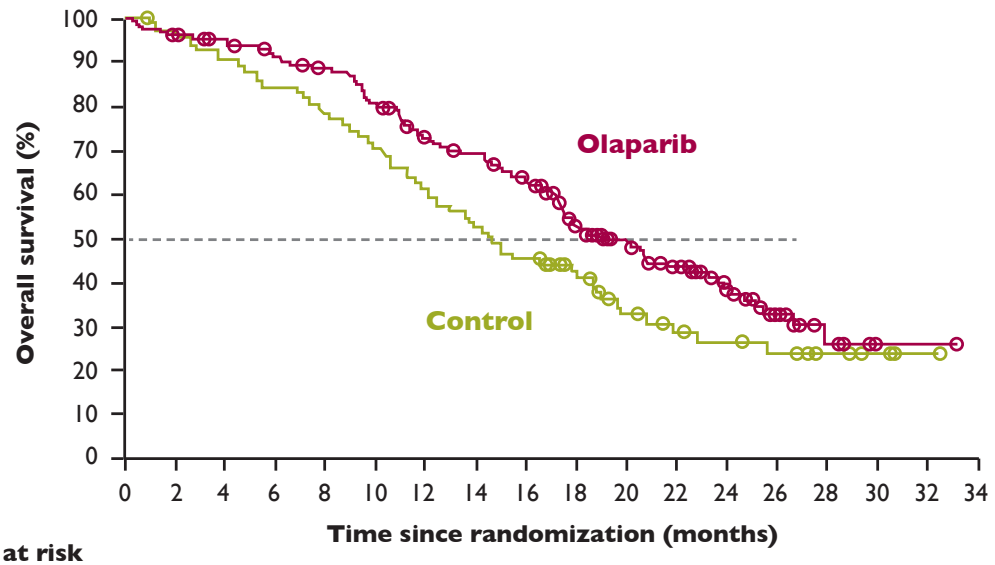
PROfound: des données d'OS susceptibles de générer un nouveau standard (29)

On sait que 20 à 30% des patients avec un CPRCm présentent une mutation d'un gène impliqué dans la réparation de l'ADN, que ce soit au niveau germinal ou somatique (30). Après des premiers résultats prometteurs en phase I ou II, PROfound a évalué en phase III un inhibiteur PARP, l'olaparib, versus enzalutamide ou acétate d'abiratérone après randomisation 2:1, chez des patients avec un CPRCm préalablement traité par une nouvelle hormonothérapie et présentant une anomalie sur l'un des 15 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Deux cohortes de patients étaient distinguées: la cohorte A pour les patients présentant une mutation BRCA1/2 ou ATM et la cohorte B pour les autres altérations de la réparation homologue, pour lesquelles les résultats sur le critère de jugement principal (rPFS) ont déjà été publiés: 7,4 mois contre 3,6 mois dans la cohorte A (31). On attendait les données en OS, qui ont donc été présentées ici par Joaquin Mateo (Barcelone).

Celle-ci a été statiquement meilleure dans la cohorte A sous olaparib que sous nouvelle hormonothérapie (19,1 mois contre 14,7 mois; HR = 0,69; p = 0,0175) (**Figure 5**). Ce bénéfice était similaire dans l'ensemble des sous-groupes. De plus, l'analyse de l'OS dans la cohorte A après ajustement lié au cross-over (67% des patients) a été encore plus en faveur de l'olaparib (HR = 0,42). Par contre, dans la cohorte B et pour l'ensemble de la population, l'olaparib n'augmente pas de manière significative l'OS (HR = 0,96 et 0,79 respectivement), y compris après ajustement en fonction du cross-over (63% des patients; HR = 0,83).

L'analyse en sous-groupes en fonction des gènes mutés ne permet pas de conclure de manière individuelle, car le nombre de patients était trop faible, à l'exception d'ATM, et suggère que le bénéfice concerne principalement les patients avec des mutations BRCA1 ou 2, et non ceux avec une mutation ATM. Les données de tolérance n'ont apporté aucun signal nouveau.

Figure 5: Données de survie globale dans la cohorte A de l'étude PROfound (adapté de [29]).



No. at risk																	
Olaparib	162	155	150	142	136	124	107	101	91	71	56	44	30	18	6	2	1	0
Control	83	79	74	69	64	58	50	43	37	27	18	15	11	9	6	3	1	0

«Ces résultats en OS, positifs y compris après cross-over, confortent l'intérêt de l'olaparib en cas de mutation BRCA1 ou 2, malgré un bras standard de traitement controversé puisqu'il comportait une nouvelle hormonothérapie et non le docétaxel, souligne le Pr Henrik Grönberg (Stockholm), *alors que l'on sait que poursuivre avec une nouvelle hormonothérapie après échec en 1ère ligne de cette hormonothérapie n'est efficace que chez < 10% des patients.»*

monarchE dans le cancer du sein HR+/HER2-: diminution du risque de rechute invasive sous abémaciclib (32)

Les cancers du sein HR+/HER2-, qui représentent environ 70% des cancers du sein, guérissent généralement après un traitement locorégional et une hormonothérapie adjuvante + chimiothérapie, mais 20% rechutent endéans les 10 ans (33). Les inhibiteurs CDK4/6, dont l'abémaciclib, sont alors une belle option afin d'améliorer le pronostic, eu égard aux résultats obtenus en phase métastatique ou avancée (34).

Pour rappel, monarchE, étude de phase III en ouvert, s'est adressée à 5.637 patientes ménopausées présentant un cancer du sein HR+/HER2- à haut risque de rechute (pN2 (≥ 4N+) ou pN1a avec au moins un des critères suivants: grade 3, taille > 50mm ou ki67 20%. Elles ont été randomisées selon un ratio 1:1 entre 5 ans d'hormonothérapie seule versus 5 ans d'hormonothérapie + abémaciclib à la posologie de 150mg 2x/jour durant 2 ans. L'objectif primaire était la survie sans maladie invasive et les objectifs secondaires étaient la survie sans maladie à distance excluant les seconds cancers du sein, l'OS et la tolérance. 463 patientes (16,6%) ont dû précocement interrompre l'abémaciclib (à opposer aux 0,4% du bras standard) ou réduire la dose (100mg 2x/j) en raison des effets secondaires, principalement de la diarrhée. Parmi elles, 306 ont poursuivi seule l'hormonothérapie.

L'analyse intermédiaire planifiée présentée par Stephen Johnston (Londres) montre, après un suivi médian de 15,5 mois (alors que seules 12,5% des patientes ont terminé les 2 ans de traitement par abémaciclib), une réduction de 25,3% du risque de rechute invasive (HR = 0,747; 2p = 0,0096), les courbes se séparant distinctement après 9-12 mois, de telle sorte que le bénéfice absolu en survie sans maladie invasive à 2 ans est de 3,5%.

La réduction du risque de rechute à distance a été de 28,3% (HR = 0,71; 2p = 0,0085), avec un bénéfice absolu de 3,3% à 2 ans. L'étude, qui n'est pas mature pour l'OS, a par ailleurs mis en évidence une augmentation (2,3% contre 0,5%) des accidents thrombo-emboliques dans le bras abémaciclib. Quant à la diarrhée (observée chez > 80% des patientes), elle a été généralement de grade 1-2.

«Première étude depuis de nombreuses années démontrant une réduction du risque de rechute invasive, monarchE – dont les résultats ont été publiés en ligne (35) – ne permet pas encore de savoir si ce bénéfice se maintiendra dans le temps, et s'il va se traduire en OS», conclut Stephen Johnston.

Cancers gastriques/œsogastriques/de la jonction et œsophagiens de stade avancé

CheckMate649: chimiothérapie + nivolumab: un nouveau standard de 1ère ligne en cas d'adénocarcinome gastrique de stade avancé (36)

Le traitement standard de 1ère ligne des adénocarcinomes œsogastriques HER2- de stade avancé repose actuellement sur une chimiothérapie à base de platine, mais avec un mauvais pronostic (OS médiane < 1 an) (37). Le nivolumab ayant montré une supériorité sur le placebo après progression (38) ainsi qu'une activité antitumorale prometteuse en 1ère ligne (39), il a été testé en association avec la chimiothérapie (XELOX ou FOLFOX) + ipilimumab versus chimiothérapie seule dans CheckMate 649, une étude de phase III portant sur 1.851 patients avec adénocarcinome œsogastrique HER2- avancé.

Ce sont les premiers résultats d'OS et de PFS chez les patients avec CPS (*combined positive score*) ≥ 5 randomisés entre chimiothérapie avec (n = 473) ou sans nivolumab (n = 482) qui ont été présentés par Markus Moehler (Mainz). Après un suivi minimum de 12,1 mois, l'étude a été positive sur son double critère principal avec une augmentation significative de la PFS (7,7 contre 6 mois; HR = 0,68; p < 0,0001) et de l'OS dans la population CPS ≥ 5 (14,4 contre 11,1 mois; HR = 0,71; p < 0,0001), et un égal bénéfice dans l'ensemble des sous-groupes. L'OS à 12 mois a été de 57% contre 46%. Le bénéfice en PFS et en OS a également été retrouvé chez les patients avec CPS ≥1 (HR = 0,77; p = 0,0001 pour l'OS), ainsi que pour l'ensemble des patients randomisés (HR = 0,80; p = 0,0002).

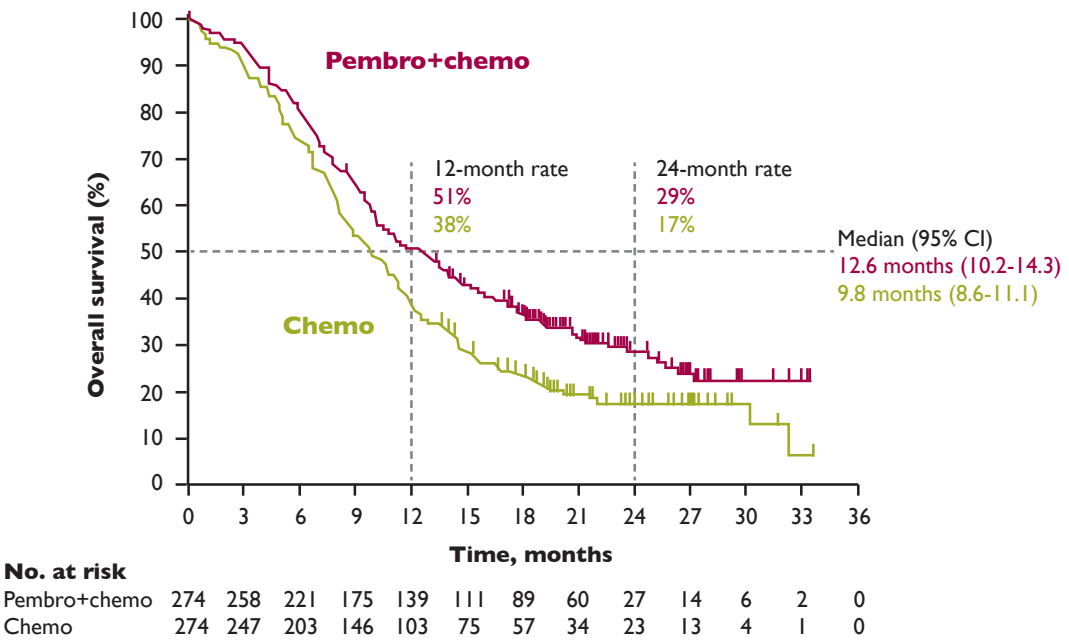
Les auteurs ont également constaté une augmentation significative du taux de réponse: 60% contre 45% (p < 0,0001), avec une durée de réponse de 9,5 mois contre 7 mois, sans aucun nouveau signale en termes de tolérance et logiquement plus de toxicités de grade 3-4 (59%) dans le bras combiné que dans le bras chimiothérapie (44%). Une interruption du traitement a été nécessaire dans 17% et 9% des cas.

«Cette étude, qui a été la première à démontrer la supériorité de la combinaison immunothérapie + chimiothérapie sur la chimiothérapie dans cette indication, pourrait faire de l'association nivolumab + chimiothérapie un nouveau standard thérapeutique en 1ère ligne des cancers gastriques, de la jonction ou de l'œsophage de stade avancé, certainement pour les patients avec CPS ≥ 5», conclut Markus Moehler.

ATTRACTION-4 confirme et renforce CheckMate649 (40)

Le nivolumab associé à la chimiothérapie a montré une activité antitumorale intéressante dans la partie 2 d'ATTRACTION-4 (39). Ce sont ici les résultats de l'analyse intermédiaire de la partie 3 de cette étude, sur les données de PFS et d'OS, qui sont présentés par Narikazu Boku (Tokyo). Dans cette étude randomisée, multicentrique de phase II/III, uniquement asiatique, les auteurs ont visé à évaluer l'efficacité et la sécurité du nivolumab + chimiothérapie (S-1 + oxaliplatine ou capécitabine + oxaliplatine) par rapport à la chimiothérapie seule en 1ère ligne. Elle a été menée chez 724 patients atteints d'un cancer avancé de l'estomac ou de la jonction œsogastrique HER2 jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. Les objectifs principaux étaient la PFS et l'OS. Les résultats montrent une PFS significativement supérieure dans le bras nivolumab + chimiothérapie (10,45 contre 8,34 mois; HR = 0,68; p = 0,0007) et homogène dans tous les sous-groupes. Par ailleurs, après un suivi médian de 26,6 mois (analyse finale), il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en OS entre les deux groupes (17,5 contre 17,2 mois; HR = 0,90; p = 0,257). Le taux de réponse objective a été plus élevé dans le groupe chimiothérapie + nivolumab (57,5% contre 47,8%; p = 0,0088) et avec une durée de réponse supérieure: 12,91 mois contre 8,57 mois. L'incidence d'événements indésirables liés au traitement de grade ≥ 3 a été de 57,9% et 49,2% respectivement. «*L'absence de bénéfice en OS pourrait être expliqué par la fréquence de l'immunothérapie dans les lignes ultérieures en Asie*», commente Narikazu Boku.

Figure 6: Survie globale en cas d'ESCC PD-L1 CPS ≥ 10 et dans la population globale ESCC, dans l'étude KEYNOTE-590 (adapté de [41]).



KEYNOTE-590: le pembrolizumab s'impose en 1ère ligne des cancers de l'œsophage de stade avancé (41)

La chimiothérapie par 5FU et sel de platine constituait jusqu'à présent la référence en 1ère ligne des cancers de l'œsophage et de la jonction œsogastrique de stade avancé (+ trastuzumab pour les tumeurs HER2+). Le pembrolizumab ayant montré une belle activité antitumorale dans les études de phase II (42), il a été testé en 1ère ligne en association à la chimiothérapie standard (n = 373) dans KEYNOTE-590, une étude de phase III randomisée internationale en double aveugle. Elle portait sur 749 patients présentant un carcinome épidermoïde ou un adénocarcinome de l'œsophage ou de la jonction œsogastrique Siewert 1, localement avancé, non résécable ou métastatique. Une stratification était réalisée sur l'origine géographique (Asie ou reste du monde), l'histologie (adénocarcinome ou épidermoïde) et le statut de performance ECOG (0 ou 1). Le traitement était poursuivi jusqu'à progression, toxicité inacceptable ou retrait du patient, ou pour 2 ans maximum. Le cross-over n'était pas autorisé. Les principaux critères de jugement étaient la PFS et l'OS pour les tumeurs ESCC (esophageal squamous cell carcinoma) PD-L1 CPS ≥10, la PFS et l'OS pour les tumeurs PD-L1 CPS ≥10, et la PFS et l'OS dans la population totale. L'objectif secondaire était le taux de réponse objective

Après un suivi médian de 10,8 mois, les résultats ont largement été en faveur du bras pembrolizumab:

- OS de 13,9 mois (contre 8,8 mois) chez les patients avec ESCC CPS ≥ 10 (HR = 0,57; p < 0,0001);
- OS de 12,6 mois (contre 9,8 mois) dans la population globale des ESCC (HR = 0,72; p = 0,0006) (**Figure 6**);
- OS de 13,5 mois (contre 9,4 mois) pour tous les patients CPS ≥ 10 (HR = 0,62; p < 0,0001);
- OS de 12,4 mois (contre 9,8 mois) pour tous les patients (HR = 0,73; p < 0,0001);
- PFS supérieure dans le groupe pembrolizumab chez les patients avec ESCC, ESCC CPS ≥10 et tous les patients (HR = 0,65, 0,51 et 0,65 respectivement);
- taux de réponse confirmée de 45,0% (contre 29,3%; p < 0,0001) dans la population globale.

«En cas de tumeur de l'œsophage de stade avancé, et quel qu'en soit le type histologique, l'association du pembrolizumab à la chimiothérapie standard permet une OS, une PFS et un taux de réponse supérieurs à la chimiothérapie seule, sans signal de tolérance inconnu. L'effet de l'immunothérapie est maximal en cas d'ESCC CPS ≥ 10», conclut Ken Tao (Chuo-ku, Japon).

CheckMate 577: le nivolumab en standard thérapeutique après chirurgie et radiochimiothérapie néoadjuvante dans les cancers de l'œsophage (43)

La radiochimiothérapie néoadjuvante est le traitement standard des carcinomes épidermoïdes et des adénocarcinomes de l'œsophage localement avancés, et une alternative à la chimiothérapie péri-opératoire par FLOT dans les adénocarcinomes de la jonction. Mais le risque de récidive reste élevé en cas de tumeur résiduelle, et aucun traitement adjuvant n'a été validé à ce jour (44). Dans la mesure où le nivolumab a offert une meilleure survie après progression (38), CheckMate 577 a été mis sur pied dans cette indication dans le but d'estimer la tolérance et l'efficacité du nivolumab après résection R0 et tumeur résiduelle. 794 patients ont ainsi été randomisés avec un ratio 2:1 entre nivolumab (240mg tous les 14 jours/16 semaines, puis 480mg tous les 28 jours/12 mois, n = 532) ou un placebo (n = 262). La médiane de suivi des patients a été de 24 mois.

L'analyse intermédiaire préplanifiée présentée par Ronan Kelly (Dallas) a montré une amélioration statistiquement significative de la survie sans maladie (HR = 0,69; p = 0,0003), qui a été doublée (22,4 contre 11,0 mois). Cet avantage profitait à tous les sous-groupes et avec un profil de tolérance sans surprise, la fréquence des effets indésirables graves ou non conduisant à l'arrêt du traitement étant ≤ 9% sous nivolumab et de 3% sous placebo. La qualité de vie a été similaire dans les deux groupes. On attend encore les résultats d'OS.

«Le nivolumab est le premier traitement adjuvant qui ait démontré une amélioration significative de la survie sans maladie après radiochimiothérapie néoadjuvante et chirurgie, ce qui le positionne en tant que stratégie de référence chez les patients avec carcinome épidermoïde de l'œsophage de stade III en réponse incomplète après radiochimiothérapie et chez les patients avec adénocarcinome de l'œsophage de stade II/III hors jonction», conclut Andrés Cervantes (Valence, Espagne), qui discutait l'étude.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 30/09/2020 – Accepté: 09/10/2020

MINIMAL INFORMATION OF THE SPC

▼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. **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Verzenios 50 mg film-coated tablets Verzenios 100 mg film-coated tablets Verzenios 150 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Verzenios 50 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 50 mg abemaciclib. *Excipients with known effect* Each film-coated tablet contains 14 mg of lactose monohydrate. Verzenios 100 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 100 mg abemaciclib. *Excipients with known effect* Each film-coated tablet contains 28 mg of lactose monohydrate. Verzenios 150 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 150 mg abemaciclib. *Excipients with known effect* Each film-coated tablet contains 42 mg of lactose monohydrate. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet (tablet). Verzenios 50 mg film-coated tablets Beige, oval tablet of 5.2 x 9.5 mm, debossed with "Lilly" on one side and "50" on the other. Verzenios 100 mg film-coated tablets White, oval tablet of 6.6 x 12.0 mm, debossed with "Lilly" on one side and "100" on the other. Verzenios 150 mg film-coated tablets Yellow, oval tablet of 7.5 x 13.7 mm, debossed with "Lilly" on one side and "150" on the other. **4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Verzenios 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. **4.2 Posology and method of administration** Verzenios therapy should be initiated and supervised by physicians experienced in the use of anticancer therapies. Posology *Verzenios in combination with endocrine therapy* The recommended dose of abemaciclib is 150 mg twice daily when used in combination with endocrine therapy. Please refer to the Summary of Product Characteristics of the endocrine therapy combination partner for the recommended posology. Verzenios should be taken continuously as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs. If a patient vomits or misses a dose of Verzenios, the patient should be instructed to take the next dose at its scheduled time; an additional dose should not be taken. *Dose adjustments* Management of some adverse reactions may require dose interruption and/or dose reduction as shown in Tables 1-6. **Table 1. Dose adjustment recommendations for adverse reactions Verzenios dose combination therapy** Recommended dose 150 mg twice daily First dose adjustment 100 mg twice daily Second dose adjustment 50 mg twice daily **Table 2. Management recommendations for haematologic toxicities** Complete blood counts should be monitored prior to the start of Verzenios therapy, every two weeks for the first two months, monthly for the next two months, and as clinically indicated. Before treatment initiation, absolute neutrophil counts (ANC) ≥1500/mm^3, platelets ≥100,000/mm^3, and haemoglobin ≥8 g/dL are recommended. Toxicity[a, b] Grade 1 or 2 - No dose adjustment required. Toxicity[a, b] Grade 3 Suspend dose until toxicity resolves to Grade 2 or less. Dose reduction is not required. Toxicity[a, b] Grade 3, recurrent; or Grade 4- Suspend dose until toxicity resolves to Grade 2 or less. Resume at next lower dose. Toxicity[a, b] Patient requires administration of blood cell growth factors - Suspend abemaciclib dose for at least 48 hours after the last dose of blood cell growth factors was administered and until toxicity resolves to Grade 2 or less. Resume at next lower dose unless the dose was already reduced for the toxicity that led to the use of the growth factor. [a] NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [b] ANC: Grade 1: ANC < LLN - 1500/mm^3; Grade 2: ANC 1000 - <1500/mm^3; Grade 3: ANC 500 - <1000/mm^3; Grade 4: ANC <500/mm^3 LLN = lower limit of normal Table 3. Management recommendations for diarrhoea Treatment with antidiarrhoeal agents, such as loperamide, should be started at the first sign of loose stools. Toxicity [a] Grade 1 - No dose adjustment required. Toxicity [a] Grade 2 - If toxicity does not resolve within 24 hours to Grade 1 or less, suspend dose until resolution. Dose reduction is not required. Toxicity [a] Grade 2 that persists or recurs after resuming the same dose despite maximal supportive measures Grade 3 or 4 or requires hospitalisation - Suspend dose until toxicity resolves to Grade 1 or less. Resume at next lower dose. [a] NCI CTCAE Table 4. Management recommendations for increased aminotransferases Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminostransferase (AST) should be monitored prior to the start of Verzenios therapy, every two weeks for the first two months, monthly for the next two months, and as clinically indicated. **Toxicity[a]** Grade 1 (>ULN-3.0 x ULN) Grade 2 (>3.0-5.0 x ULN) - No dose adjustment required. **Toxicity[a]** Persistent or Recurrent Grade 2, or Grade 3 (>5.0-20.0 x ULN) - Suspend dose until toxicity resolves to baseline or Grade 1. Resume at next lower dose. **Toxicity[a]** Elevation in AST and/or ALT >3 x ULN WITH total bilirubin >2 x ULN, in the absence of cholestasis - Discontinue abemaciclib. **Toxicity[a]** Grade 4 (>20.0 x ULN) - Discontinue abemaciclib. [a] NCI CTCAE ULN = upper limit of normal **Table 5. Management recommendations for interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis Toxicity[a]** Grade 1 or 2 - No dose adjustment required. **Toxicity[a]** Persistent or recurrent Grade 2 toxicity that does not resolve with maximal supportive measures within 7 days to baseline or Grade 1 - Suspend dose until toxicity resolves to baseline or Grade 1. Resume at next lower dose. **Toxicity[a]** Grade 3 or 4 - Discontinue abemaciclib. [a] NCI CTCAE **Table 6. Management recommendations for non-haematologic toxicities (excluding diarrhoea, increased aminotransferases and interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis)** Toxicity [a] Grade 1 or 2 No dose adjustment required. Toxicity [a] Persistent or recurrent Grade 2 toxicity that does not resolve with maximal supportive measures to baseline or Grade 1 within 7 days - Suspend dose until toxicity resolves to Grade 1 or less. Resume at next lower dose. Toxicity [a] Grade 3 or 4 - Suspend dose until toxicity resolves to Grade 1 or less. Resume at next lower dose. [a] NCI CTCAE *CYP3A4 inhibitors* Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors should be avoided. If strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, the abemaciclib dose should be reduced to 100 mg twice daily. In patients who have had their dose reduced to 100 mg abemaciclib twice daily and in whom coadministration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the abemaciclib dose should be further reduced to 50 mg twice daily. In patients who have had their dose reduced to 50 mg abemaciclib twice daily and in whom coadministration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the abemaciclib dose may be continued with close monitoring of signs of toxicity. Alternatively, the abemaciclib dose may be reduced to 50 mg once daily or discontinued. If the CYP3A4 inhibitor is discontinued, the abemaciclib dose should be increased to the dose used prior to the initiation of the CYP3A4 inhibitor (after 3 to 5 half-lives of the CYP3A4 inhibitor). *Special populations Elderly* No dose adjustment is required based on age (see section 5.2). *Renal impairment* No dose adjustments are necessary in patients with mild or moderate renal impairment. There are no data regarding abemaciclib administration in patients with severe renal impairment, end stage renal disease, or in patients on dialysis (see section 5.2). Abemaciclib should be administered with caution in patients with severe renal impairment, with close monitoring for signs of toxicity. *Hepatic impairment* No dose adjustments are necessary in patients with mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment. In patients with severe (Child Pugh C) hepatic impairment, a decrease in dosing frequency to once daily is recommended (see section 5.2). *Paediatric population* The safety and efficacy of abemaciclib in children and adolescents aged less than 18 years has not been established. No data are available. Method of administration Verzenios is for oral use. The dose can be taken with or without food. It should not be taken with grapefruit or grapefruit juice (see section 4.5). Patients should take the doses at approximately the same times every day. The tablet should be swallowed whole (patients should not chew, crush, or split tablets before swallowing). **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile The most commonly occurring adverse reactions are diarrhoea, infections, neutropenia, anaemia, fatigue, nausea, vomiting and decreased appetite. Tabulated list of adverse reactions In the following table, adverse reactions are listed in order of MedDRA body system organ class and frequency. Frequency gradings are: 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). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 7. Adverse reactions reported in phase 3 studies of abemaciclib in combination with endocrine therapy (N=768) System organ class** *Frequency* Preferred term **Abemaciclib plus endocrine therapy[a] Infections and infestations** *Very common* Infections[b] **All Grades Toxicity (%)** 43.6 **Grade 3 Toxicity (%)** 5.2 **Grade 4 Toxicity (%)** 1.0 **Blood and lymphatic system disorders** *Very common* Neutropenia **All Grades Toxicity (%)** 45.1 **Grade 3 Toxicity (%)** 22.9 **Grade 4 Toxicity (%)** 2.5 Leukopenia **All Grades Toxicity (%)** 25.7 **Grade 3 Toxicity (%)** 8.5 **Grade 4 Toxicity (%)** 0.3 Anaemia **All Grades Toxicity (%)** 30.1 **Grade 3 Toxicity (%)** 7.0 **Grade 4 Toxicity (%)** 0.1 Thrombocytopenia **All Grades Toxicity (%)** 14.3 **Grade 3 Toxicity (%)** 2.2 **Grade 4 Toxicity (%)** 1.0 *Common* Lymphopenia **All Grades Toxicity (%)** 7.3 **Grade 3 Toxicity (%)** 3.0 **Grade 4 Toxicity (%)** 0.1 *Uncommon* Febrile neutropenia **All Grades Toxicity (%)** 0.9 **Grade 3 Toxicity (%)** 0.7 **Grade 4 Toxicity (%)** 0.1 **Metabolism and nutrition disorders** *Very common* Decreased appetite **All Grades Toxicity (%)** 26.4 **Grade 3 Toxicity (%)** 1.3 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 Nervous system disorders *Very common* Dysgeusia **All Grades Toxicity (%)** 14.3 **Grade 3 Toxicity (%)** 0 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 Dizziness **All Grades Toxicity (%)** 12.9 **Grade 3 Toxicity (%)** 0.5 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 Eye disorders *Common* Lacrimation increased **All Grades Toxicity (%)** 6.8 **Grade 3 Toxicity (%)** 0.1 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 Vascular disorders *Common* Venous thromboembolism[c] **All Grades Toxicity (%)** 5.3 **Grade 3 Toxicity (%)** 1.7 **Grade 4 Toxicity (%)** 0.3 **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** *Common* Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis **All Grades Toxicity (%)** 3.4 **Grade 3 Toxicity (%)** 0.4 **Grade 4 Toxicity (%)** 0.1 Gastrointestinal disorders *Very common* Diarrhoea Vomiting Nausea **All Grades Toxicity (%)** 84.6 27.7 43.5 **Grade 3 Toxicity (%)** 11.7 1.2 2.1 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 0 0 Skin and subcutaneous tissue disorders *Very common* Alopecia **All Grades Toxicity (%)** 20.7 **Grade 3 Toxicity (%)** 0 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 Pruritus **All Grades Toxicity (%)** 13.5 **Grade 3 Toxicity (%)** 0 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 Rash **All Grades Toxicity (%)** 12.9 **Grade 3 Toxicity (%)** 1.0 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 *Common* Dry skin **All Grades Toxicity (%)** 9.0 **Grade 3 Toxicity (%)** 0 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 Musculoskeletal and connective tissue disorders *Common* Muscular weakness **All Grades Toxicity (%)** 8.3 **Grade 3 Toxicity (%)** 0.5 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 General disorders and administration site conditions *Very common* Fatigue **All Grades Toxicity (%)** 40.5 **Grade 3 Toxicity (%)** 2.3 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 Pyrexia **All Grades Toxicity (%)** 10.7 **Grade 3 Toxicity (%)** 0.1 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 **Investigations** *Very common* Alanine aminotransferase increased **All Grades Toxicity (%)** 15.1 **Grade 3 Toxicity (%)** 4.8 **Grade 4 Toxicity (%)** 0.3 Aspartate aminotransferase increased **All Grades Toxicity (%)** 14.2 **Grade 3 Toxicity (%)** 2.9 **Grade 4 Toxicity (%)** 0 [a] Abemaciclib in combination with letrozole, anastrozole, or fulvestrant. [b] Infections includes all PTs that are part of the System Organ Class Infections and infestations. [c] Venous thromboembolic events include DVT, pulmonary embolism, cerebral venous sinus thrombosis, subclavian, axillary vein thrombosis,DVT inferior vena cava and pelvic venous thrombosis Description of selected adverse reactions *Neutropenia* Neutropenia was reported frequently (45.1%). and a Grade 3 or 4 decrease in neutrophil counts (based on laboratory findings) was reported in 28.2% of patients receiving abemaciclib in combination with aromatase inhibitors or fulvestrant. The median time to onset of Grade 3 or 4 neutropenia was 29 to 33 days, and median time to resolution was 11 to 15 days. Febrile neutropenia was reported in 0.9% patients. Dose modification is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 neutropenia (see section 4.2). *Diarrhoea* Diarrhoea was the most commonly reported adverse reaction (see Table 7). Incidence was greatest during the first month of abemaciclib treatment and was lower subsequently. The median time to onset of the first diarrhoea event was approximately 6 to 8 days across studies, and the median duration of diarrhoea was 9 to 12 days (Grade 2) and 6 to 8 days (Grade 3) across studies. Diarrhoea returned to baseline or lesser grade with supportive treatment such as loperamide and/or dose adjustment (see section 4.2). *Increased aminotransferases* In patients receiving abemaciclib in combination with aromatase inhibitors or fulvestrant, ALT and AST elevations were reported frequently (15.1% and 14.2%, respectively). Grade 3 or 4 ALT or AST elevations (based on laboratory findings) were reported in 6.1% and 4.2% patients. The median time to onset of Grade 3 or 4 ALT elevation was 57 to 61 days, and median time to resolution was 14 days. The median time to onset of Grade 3 or 4 AST elevation was 71 to 185 days, and median time to resolution was 13 to 15 days. Dose modification is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 ALT or AST increase (see section 4.2). *Creatinine* Although not an adverse reaction, abemaciclib has been shown to increase serum creatinine in 98.3% of patients (based on laboratory findings), 1.9% Grade 3 or 4 (based on laboratory findings). In patients receiving an aromatase inhibitor or fulvestrant alone, 78.4% reported an increase in serum creatinine (all laboratory grades). Abemaciclib has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of renal tubular secretion transporters without affecting glomerular function (as measured by iohexol clearance) (see section 4.5). In clinical studies, increases in serum creatinine occurred within the first month of abemaciclib dosing, remained elevated but stable through the treatment period, were reversible upon treatment discontinuation, and were not accompanied by changes in markers of renal function, such as blood urea nitrogen (BUN), cystatin C, or calculated glomerular filtration rate based on cystatin C. 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: l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B- 1000 Bruxelles, Madou (www.afmps.be or adversedrugreactions@fagg-afmps.be) Luxembourg: **Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, tel. : (+33) 3 83 65 60 85/87, fax : (+33) 3 83 65 61 33, e-mail crpv@chru-nancy.fr or **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments**, Allée Marconi – Villa Louvigny, L- 2120 Luxembourg, tel. : (+352) 247-85592, fax : (+352) 247-95615, e-mail pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link for the form: http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/18/1307/001 EU/1/18/1307/002 EU/1/18/1307/003 EU/1/18/1307/004 EU/1/18/1307/005 EU/1/18/1307/006 EU/1/18/1307/007 EU/1/18/1307/008 EU/1/18/1307/009 EU/1/18/1307/010 EU/1/18/1307/011 EU/1/18/1307/012 EU/1/18/1307/013 EU/1/18/1307/014 EU/1/18/1307/015 EU/1/18/1307/016 EU/1/18/1307/017 EU/1/18/1307/018 EU/1/18/1307/019 EU/1/18/1307/020 EU/1/18/1307/021 **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 27 September 2018 **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 16 January 2020 **METHOD OF DELIVERY** Medicinal product subject to restricted medical prescription. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: http://www.ema.europa.eu.

	Hospital Price	Patient Price
Verzenios® 150 mg (56 tabs.)	**€ 3820,11**	**€ 0**
Verzenios® 100 mg (56 tabs.)	**€ 3820,11**	**€ 0**
Verzenios® 50 mg (56 tabs.)	**€ 3820,11**	**€ 0**

* Verzenios® differentiates itself among others by a 14-fold higher specificity for CDK4 over CDK6 and a continuous dosing schedule.[1-3, 5]

Primary ET resistance, as defined by ESMO guidelines, includes patients whose disease relapsed while receiving the first 2 years of neoadjuvant or adjuvant ET or progressed while receiving the first 6 months of ET for ABC.

1. SPC Verzenios, lastest approved version. - 2. SPC Ibrance, lastest approved version. - 3. SPC Kisqali latest approved version. - 4. Sledge GW, Toi M, Neven P, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer that Progresses on Endocrine Therapy – MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. Published online September 29, 2019. – 5. Torres-Guzman R, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer, Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 41), pp: 69493-69507.

PP-AL-BE-0125 – OCTOBER 2020

Verzenios®▼
abemaciclib

Designed to be different*

VERZENIOS®
+
FULVESTRANT

Significant extended Overall Survival

9.4 months increase

vs. placebo + fulvestrant

in patients with **endocrine resistant** HR+/HER2- MBC

Consistent OS improvement in poor prognostic patients [4]

Women with Primary Endocrine Resistance#:

7.2 months increase

HR: 0.686

[95%CI: 0.451-1.043]

Women with Visceral metastases:

8.1 months increase

HR=0.675

[95%CI: 0.511-0.891]

▼ 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.

Lilly

Les anticorps bispécifiques ciblant les lymphocytes T dans le myélome multiple

Margaux Lejeune[1], Murat Cem Köse[1], Elodie Duray[1], Yves Beguin[1,2], Jo Caers[1,2]

1. Laboratoire d'Hématologie, GIGA I3, Université de Liège
2. Département d'Hématologie, CHU de Liège

Le myélome multiple (MM) est un cancer hématologique causé par la prolifération monoclonale de plasmocytes malins dans la moelle osseuse. La survie des patients s'est considérablement améliorée ces dernières années grâce à l'introduction de nouvelles classes thérapeutiques comme les inhibiteurs du protéasome et les médicaments immunomodulateurs. Malgré ces progrès, la grande majorité des patients rechutent, soulignant la nécessité de nouvelles options de traitement. Au cours de ces dernières années, un intérêt croissant pour l'utilisation de thérapies basées sur l'immunité a vu le jour, afin de cibler plus sélectivement les cellules du MM et de créer des réponses durables avec moins d'effets secondaires. Les stratégies immunothérapeutiques explorées sont principalement les anticorps monoclonaux, les anticorps bispécifiques (AcBs) et les cellules T porteuses d'un récepteur d'antigène chimérique. Parmi ces différentes stratégies, les AcBs permettent la reconnaissance et leur liaison à deux antigènes ou épitopes différents. À ce jour, il existe plus d'une centaine de formats d'AcBs différents, et de nouvelles constructions émergent constamment. Cet article se concentre sur les différents formats d'AcBs développés et sur les AcBs mobilisant les cellules T actuellement à l'étude dans le contexte du MM.

Introduction

Le myélome multiple (MM) est une tumeur maligne incurable, causée par la prolifération monoclonale de plasmocytes non fonctionnels dans la moelle osseuse (1). Au cours des dernières décennies, les avancées thérapeutiques ont permis l'introduction de nouveaux médicaments efficaces (inhibiteurs du protéasome, agents immunomodulateurs, anticorps monoclonaux) qui, en conjonction avec une utilisation grandissante de la greffe autologue et des stratégies de thérapies de soutien améliorées, offrent une meilleure survie des patients. Cependant, une grande majorité rechute malgré les traitements actuels, et le MM reste ainsi une maladie de mauvais pronostic (1). Les développements actuels en immunothérapie, tels que les anticorps bispécifiques et les cellules T porteuses d'un récepteur d'antigène chimérique, montrent des résultats prometteurs dans les premières études cliniques (2).

Anticorps bispécifiques

Les anticorps bispécifiques (AcBs) sont conçus pour se lier à deux antigènes (Ag) ou épitopes différents. Ces Ag peuvent être présents sur la même cellule, améliorant ainsi la sélectivité et la cinétique de liaison de ces formats d'anticorps (Ac). Toutefois, la plupart des AcBs sont développés pour lier différentes cibles sur différentes cellules, ce qui élargit leurs applications potentielles. En immunothérapie, ils sont utilisés pour améliorer l'éradication des cellules tumorales en mettant les cellules cytotoxiques [cellules T ou cellules tueuses naturelles (*natural killer*, NK)] directement en contact avec les cellules tumorales. À l'heure actuelle, plus de 100 formats différents ont déjà été conçus (3). Cet article se concentre sur les différents formats d'AcBs développés et sur ceux mobilisant les lymphocytes T actuellement à l'étude dans le contexte du MM. Les différents AcBs produits pour les hémopathies malignes de cellules B ont été détaillés dans l'article de revue de Lejeune et al. (4).

Les AcBs sont généralement constitués d'un domaine de liaison aux cellules effectrices lié à un domaine de liaison à l'Ag tumoral. Ces constructions d'AcBs guident les cellules effectrices immunitaires vers les cellules tumorales par des récepteurs spécifiques aux cellules tels que le CD3 sur les cellules T ou le CD16 sur les cellules NK. Actuellement, environ la moitié des AcBs évalués dans les essais cliniques sont des AcBs qui recrutent des lymphocytes T (2). Ensuite, le choix de la cible est un point

ONI I 29F

primordial qui influencera l'efficacité de l'activité de l'AcBs. Les principaux facteurs qui déterminent si un Ag est une bonne cible comprennent la spécificité tumorale et son absence sur les tissus sains (5), la prévalence et le niveau d'expression sur les cellules tumorales (5), l'expression potentielle sur les tumeurs malignes des cellules précurseurs ou souches (6), et de faibles niveaux de formes solubles circulantes.

Le format final peut être constitué de divers fragments d'Ac connus tels que le fragment variable à chaîne unique, le domaine variable de la chaîne lourde, le domaine variable de la chaîne légère, la région variable d'une chaîne lourde d'un Ac uniquement à chaîne lourde, un diabody, etc.; ou ressembler à l'architecture générale des immunoglobulines (Ig). Ces fragments présentent des avantages et des inconvénients en fonction de leurs caractéristiques et de leurs propriétés spécifiques. Par conséquent, la sélection des fragments d'Ac nécessite une évaluation minutieuse, afin de créer les AcBs les plus appropriés pour les applications souhaitées, un seul format ne convenant probablement pas à toutes les applications (7). Les deux formes les plus courantes d'AcBs sont les formats de type IgG et les formats à base de fragment d'Ac. Certains des formats des AcBs actuellement utilisés pour les cancers hématologiques sont décrits dans les **tableaux 1 et 2**, et ces différents formats sont présentés dans la **figure 1**.

Anticorps bispécifiques de type IgG

Le domaine Fc d'une Ig facilite la purification des AcBs, améliore la solubilité et la stabilité, prolonge leur demi-vie *in vivo* (7) et active plusieurs cellules immunitaires. Lorsque ses fonctions effectrices sont maintenues, cette région Fc induira une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante de l'Ac en recrutant des cellules NK et/ou des macrophages, ainsi qu'une cytotoxicité dépendante du complément en se liant au complément (7). De préférence, les AcBs ciblant le CD3 nécessitent la suppression complète des fonctions effectrices médiées par le Fc afin de maximiser l'efficacité thérapeutique et de minimiser la toxicité hors cible, car la liaison du Fc au récepteur gamma Fc (FcγR) conduit à l'activation des cellules effectrices immunitaires. En réalité, la majorité des AcBs ciblant le CD3 actuellement en pratique clinique ont des domaines Fc avec une activité de liaison au FcγR réduite ou sont des fragments d'AcBs intentionnellement sans la région Fc (8) (**Tableau 1**).

Anticorps bispécifiques sans région Fc

Les AcBs dépourvus de région Fc peuvent être produits en liant deux anticorps différents à chaîne unique. Leur partie de liaison à l'Ag ne contient que les régions variables des chaînes lourdes et légères reliées entre elles par un linker (**Tableau 2**). Elles sont plus petites que les molécules bispécifiques avec une région Fc, et cette taille réduite se traduit par une pénétration tissulaire accrue, mais également par une élimination rénale rapide entraînant une courte demi-vie plasmatique. Ce temps de circulation réduit nécessite des administrations plus fréquentes ou une perfusion continue (9). La demi-vie peut être prolongée en utilisant différentes technologies d'ingénierie, telles que le couplage à des polymères inertes (polyéthylène glycol) (10), en ajoutant une partie Fc (11), en fixant une partie de liaison à l'albumine (12) ou même des domaines de liaison aux Ig (13).

Développement clinique des AcBs pour le myélome multiple

CD19 – CD3

Le blinatumomab est un anticorps BiTE (*bispecific T cell engager*) doté d'excellentes capacités de liaison cellulaire en raison de sa petite taille, permettant une meilleure pénétration tumorale par rapport aux Ig. Il a été approuvé par la *Food and Drug Administration* en décembre 2014 et par l'*European Medicines Agency* en décembre 2015 pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B récurrente/réfractaire (r/r) Ph-négative (14, 15). Cependant, il est actuellement testé dans des essais cliniques pour d'autres tumeurs malignes hématologiques, comme le lymphome non hodgkinien (NCT02811679) et le MM (NCT03173430).

CD38 – CD3

L'Ag CD38 uniformément surexprimé est la cible la plus étudiée dans le traitement du MM (16). Curieusement, il est également exprimé par de nombreuses autres cellules hématopoïétiques. Toutefois, le traitement avec l'Ac monoclonal anti-CD38 daratumumab, actuellement approuvé dans le cadre du MM, est sûr et sans effets secondaires majeurs (16).

Plusieurs AcBs anti-CD38/CD3 de type XmAb humanisés ont été évalués simultanément lors de la phase préclinique. Les meilleurs résultats *in vitro* et *in vivo*, démontrant d'importants effets antitumoraux, ont été obtenus avec l'AMG424 (17). Une étude de phase I (NCT03445663) évaluant l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité de l'AMG424 dans le MM r/r a commencé en 2018.

Le GBR 1342 est un autre AcBs anti-CD38/CD3 qui contient un domaine Fc complet avec une fonction effectrice réduite. Dans les études précliniques, le GBR 1342 a efficacement recruté des cellules T et induit une déplétion des cellules CD38+ dans le sang, et en particulier la moelle osseuse (18). Une étude de phase I (NCT03309111) a débuté en octobre 2017 pour en évaluer l'innocuité et la tolérance.

Tableau 1: Formats utilisés pour les cancers hématologiques: anticorps bispécifiques de type IgG (adapté de [4]).

Nom/Plateforme	Caractéristiques	Production	Remarques
BAT (AcBs ciblant les cellules T)	Combinaison d'un mAc ciblant l'Ag tumoral avec un mAc ciblant les cellules effectrices	Hétéroconjugaison chimique de 2 mAcs	Combiné avec des cellules T activées *ex vivo*
CrossMab®	Échange du domaine constant, des domaines variables ou du fragment Fab entier	Anticorps IgG1 humanisé presque naturel de taille normale	Non immunogène, également appliqué aux formats 2 + 1 et 2 + 2
Veloci-Bi™	Approche commune de la chaîne légère combinée à la mutation du site de liaison de la protéine A pour une meilleure purification	Production recombinante, la purification permet d'identifier les hétérodimères corrects	Non immunogène
SEEDbodies	Appariement spécifique grâce à la conception de segments alternés d'IgA et d'IgG humaines	Production recombinante	Assurent un appariement correct des chaînes lourdes, mais une ingénierie supplémentaire des chaînes légères peut être nécessaire
Biclonics®	Paires de charges dans le CH3 qui favorisent l'hétérodimérisation	Gènes VH clonés dans le squelette IgG1; production recombinante d'IgG complète	/
XmAb®	En règle générale, scFv fusionné à un Fc au lieu du fragment Fab pour permettre la bispécificité	Production et purification recombinantes par chromatographie d'affinité sur protéine A	Ac IgG1 humanisé de taille normale, presque identique à l'Ac naturel (structure et séquence similaires)
Duobody®	Échange de bras Fab contrôlé à partir de deux anticorps homodimères parents	Anticorps IgG1 humanisé presque naturel de taille normale	Ac IgG1 humanisé de taille normale, modifications minimes de la structure native de l'Ac
TriFAb (Ac trifonctionel)	Produit à partir de deux demi-anticorps d'isotypes parentaux IgG2a de souris et IgG2b de rat	Produit à l'aide de la technologie quadroma et capturé par chromatographie d'affinité sur protéine A	Trifonctionnel => hautement immunogène et toxique

mAc: anticorps monoclonal

BCMA – CD3

Le BCMA est un Ag membranaire exprimé par les plasmocytes malins ainsi que par les cellules dendritiques plasmacytoïdes. En revanche, il n'est pas exprimé sur les cellules B naïves, les cellules hématopoïétiques CD34+ ou toute autre cellule tissulaire normale, ce qui en fait une cible très étudiée dans le cadre du traitement du MM (19).

Plusieurs AcBs sont actuellement en cours d'essais cliniques pour évaluer leur efficacité principalement chez les patients atteints de MM r/r.

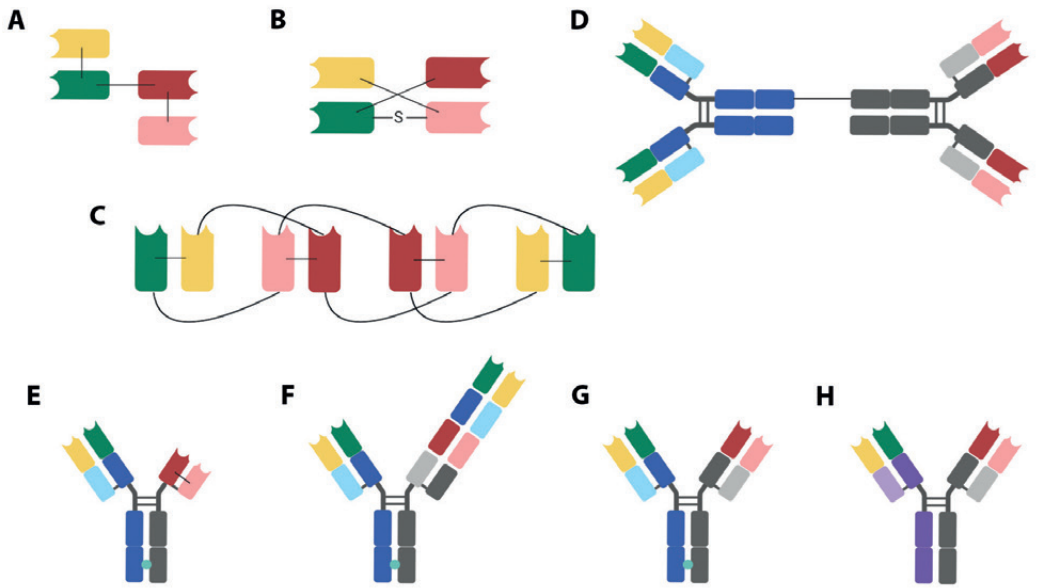
AMG420 est un BiTE qui a un temps de demi-vie court et doit donc être administré par voie intraveineuse durant plusieurs semaines. L'AMG420 induit une lyse puissante des cellules MM BCMA+ sans affecter les cellules BCMA- *in vitro* et *in vivo*. En conséquence, des essais cliniques ont commencé pour le traitement du MM r/r en 2015 (NCT02514239) et en 2019 (NCT03836053) (20). Dans une étude de phase I, un taux de réponse élevé de 70% a été observé, dont 50% de réponses complètes MRD-négatives (*minimal residual disease*). AMG701 est un BiTE à demi-vie prolongée qui contient les fragments variables à chaîne unique de l'AMG420. Il convient pour une administration hebdomadaire et est actuellement testé dans un essai de phase I (NCT03287908).

EM801 est un CrossMab au format 2 + 1 (trivalent hétérodimérique). Sa demi-vie prolongée due au maintien de la région Fc permet un traitement intraveineux hebdomadaire. Néanmoins, il est éliminé du système circulatoire dans les 1 à 2 mois suivant

Tableau 2: Formats utilisés pour les cancers hématologiques: anticorps bispécifiques avec des formats à chaîne unique (adapté de [4]).

	Caractéristiques	Poids moléculaires	«Linker»	Administration (temps de demi-vie)	Remarques
BiTE	2 fragments scFv, reliés par des peptides de liaison flexibles	~55 kDa	15 – acide aminé (G4S1) 3 (code d'acides aminés à une seule lettre)	Infusion continue (2h)	S'appuie exclusivement sur la formation de synapse effectrice-tumorale
BiKE	2 fragments scFv, connectés par des peptides de liaison flexibles Conception similaire aux BiTE mais ciblant le CD16 sur les cellules NK	58-60 kDa	Segment de 20 acides aminés de l'aldolase musculaire humaine	Non déterminé (ND)	Non immunogène, expansion supplémentaire des cellules NK
TriKE	Constitué d'un BiKE dans lequel l'IL-15 a ensuite été pris en sandwich	~96 kDa	IL-15 humaine avec substitution N72D, flanquée de deux séquences flanquantes	Non déterminé (ND)	La forme mutée d'IL-15 permet l'expansion des cellules NK
Diabodies	Format à chaîne unique basé sur 2 peptides, chacun contient une région variable de chaîne lourde d'un site de reconnaissance à l'Ag couplée avec une région variable de chaîne légère (VL) d'un 2e site de reconnaissance à l'Ag	58 kDa	15 acides aminés avec séquence GGGGSGGRASGGGGS	Injections ou perfusions fréquentes (2 heures)	Les variantes des diabodies consistent en des molécules de reciblage à double affinité (DART) ou des constructions tétravalentes qui combinent deux diabodies (TandAb)

Figure 1: Formats d'AcBs étudiés pour les tumeurs malignes hématologiques à cellules B (4).
(A) BiTE (*bispecific T-cell engager*): scFv en tandem (B) DART (*dual-affinity re-targeting*) (C) TandAb (*diabodies tandem*) (D) BAT (*bispecific antibody armed activated T cells*) (E) TDB (*T cell-dependent bispecific antibodies*): Xmab (scFv-Fab IgG) (F) TCB: CrossMAb (G) TDB: DuoBody (H) TriFAb (anticorps trifonctionnel, triomab): IgG hybride rat-souris. Les différents domaines d'anticorps sont les suivants: vert, région variable de la chaîne lourde 1 (VH 1); rouge, région variable rouge de la chaîne lourde 2; jaune, région variable de la chaîne légère 1; rose, région variable de la chaîne légère 2; violet clair, région constante de la chaîne légère du rat; violet foncé, chaîne lourde d'immunoglobuline G2b; bleu clair et gris clair, régions constantes de la chaîne légère de souris; bleu foncé et gris foncé, chaînes lourdes d'IgG2b de souris; cercles turquoise, Knob-in-Hole, région Fab, disulfure, fragment variable à chaîne unique.



l'arrêt du traitement. EM801 a atteint la lyse de 90% des cellules myélomateuses après 48h avec un très faible ratio effecteur/cible (21). Les premiers résultats d'une molécule apparentée, EM901/CC-93269, ont été récemment présentés: une activité clinique a été observée, avec près de 90% des patients répondant à la dose la plus élevée (NCT03486067).

PF-06863135 est un AcBs humanisé de type DuoBody avec des mutations dans la partie Fc qui réduisent la liaison au FcγR. Cet AcBs a montré une puissante activité anti-myélome dans les modèles *in vitro* et *in vivo* avec un profil de toxicité acceptable. Il fait actuellement l'objet d'une étude de phase I pour évaluer sa sécurité et sa tolérance (NCT03269136) (22).

JNJ-64007957 est un DuoBody dont l'innocuité et la tolérance sont évaluées dans une étude de phase I (NCT03145181) depuis mai 2017 (23).

Enfin, REGN5458 a montré des résultats préliminaires positifs lors d'une étude de phase I/II (NCT03761108) (24).

FcRL5 – CD3 et GPRC5D – CD3

Deux nouvelles cibles ont récemment émergé dans le cadre du MM: le FcRL5 (*Fc Receptor-Like 5*) et le GPRC5D (*G-protein coupled receptor family C group 5 member D*).

Le premier (également connu sous le nom de FcRH5, IRTA2 ou CD307) est un marqueur de surface spécifique et exclusif de la lignée des cellules B. Son expression est détectée à partir du stade pré-cellule B (25). Cependant, contrairement à d'autres protéines de surface spécifiques des cellules B, l'expression de FcRL5 est préservée dans les cellules B normales et malignes (y compris les plasmocytes). Cela suggère une applicabilité potentielle plus large de cette cible dans les tumeurs malignes des cellules B, telles que la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome à cellules du manteau, le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome folliculaire (25).

En revanche, le GPRC5D est exprimé à la surface des cellules malignes impliquées dans le MM sans être exprimé à des niveaux appréciables par les cellules normales, telles que les cellules T, les cellules NK, les monocytes, les granulocytes et les progéniteurs de la moelle osseuse, y compris les cellules souches hématopoïétiques (26). En conséquence, son profil d'expression très limité en fait une médication appropriée dans le traitement du MM. Deux AcBs ont été développés contre ces deux cibles et sont actuellement dans un essai clinique de phase I: RG6160, qui cible le FcRL5 (NCT03275103), et le DuoBody JNJ-64407564, qui cible le GPRC5D (NCT03399799). Les deux ont montré une déplétion des cellules B *in vitro* et *in vivo*, ainsi qu'une suppression de la croissance tumorale dans les modèles de myélome (26, 27).

Conclusion

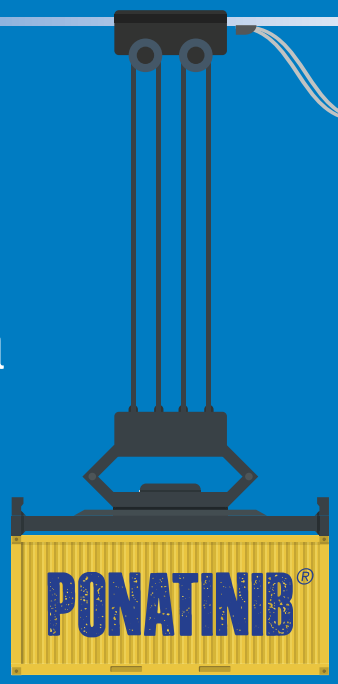
Les AcBs sont des outils prometteurs pour le traitement des tumeurs malignes hématologiques à cellules B. Toutefois, une expertise combinée en immunologie, pharmacologie et ingénierie des anticorps est nécessaire pour améliorer leur efficacité. Au vu de la diversité des cibles, des indications, des mécanismes d'action et des entreprises impliquées, il est clair que les AcBs deviendront des acteurs clés dans le domaine de l'immunothérapie.

Références

1. Brigle K, Rogers B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. Semin Oncol Nurs 2017;33(3):225-36.
2. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren PWHI. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. Nat Rev Drug Discov 2019;18(8):585-608.
3. Brinkmann U, Kontermann RE. The making of bispecific antibodies. MAbs 2017;9(2):182-212.
4. Lejeune M, Köse MC, Duray E, Einsele H, Beguin Y, Caers J. Bispecific, T-cell-recruiting antibodies in B-cell malignancies. Front Immunol 2020;11(762):1-20.
5. Ilyas S, Yang JC. Landscape of tumor antigens in T cell immunotherapy. J Immunol 2015;195(11):5117-22.
6. Valent P, Sadovnik I, Eisenwort G, et al. Immunotherapy-based targeting and elimination of leukemic stem cells in AML and CML. Int J Mol Sci 2019;20:4233.
7. Thakur A, Huang M, Lum LG. Bispecific antibody based therapeutics: Strengths and challenges. Blood Rev 2018;32(4):339-47.
8. Schlothauer T, Herter S, Koller CF, et al. Novel human IgG1 and IgG4 Fc-engineered antibodies with completely abolished immune effector functions. Protein Eng Des Sel 2016;29(10):457-66.
9. Kontermann RE, Brinkmann U. Bispecific antibodies. Drug Discov Today 2015;20(7):838-47.
10. Pan H, Liu J, Deng W, Xing J, Li Q, Wang Z. Site-specific PEGylation of an anti-CEA/CD3 bispecific antibody improves its antitumor efficacy. Int J Nanomedicine 2018;13:3189-201.
11. Rath T, Baker K, Dumont JA, et al. Fc-fusion proteins and FcRn: structural insights for longer-lasting and more effective therapeutics. Crit Rev Biotechnol 2015;35(2):235-54.
12. Stork R, Campigna E, Robert B, Müller D, Kontermann RE. Biodistribution of a bispecific single-chain diabody and its half-life extended derivatives. J Biol Chem 2009;284(38):25612-9.
13. Hutt M, Färber-Schwarz A, Unverdorben F, Richter F, Kontermann RE. Plasma half-life extension of small recombinant antibodies by fusion to immunoglobulin-binding domains. J Biol Chem 2012;287(7):4462-9.
14. Topp MS, Gokbuget N, Stein AS, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16(1):57-66.
15. Przepiorka D, Ko C-W, Deisseroth A, et al. FDA approval: blinatumomab. Clin Cancer Res 2015;21(18):4035-9.
16. Deaglio S, Aydin S, Vaisitti T, Bergui L, Malavasi F. CD38 at the junction between prognostic marker and therapeutic target. Trends Mol Med 2008;14(5):210-8.
17. Zafra CLZ De, Fajardo F, Zhong W, et al. Targeting multiple myeloma with AMG 424, a novel anti-CD38/CD3 bispecific T-cell – recruiting antibody optimized for cytotoxicity and cytokine release. Clin Cancer Res 2019;25(13):3921-33.
18. Chu SY, Pong E, Hsing C, et al. Immunotherapy with long-lived anti-CD123 x anti-CD3 bispecific antibodies stimulates potent T cell-mediated killing of human AML cell lines and of CD123+ cells in monkeys: a potential therapy for acute myelogenous leukemia. Blood 2014;124(21):2316.
19. Carpenter RO, Evbuomwan MO, Pittaluga S, et al. B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma. Clin Cancer Res 2013;19(8):2048-60.
20. Hipp S, Tai Y-T, Blanset D, et al. A novel BCMA/CD3 bispecific T-cell engager for the treatment of multiple myeloma induces selective lysis in vitro and in vivo. Leukemia 2017;31(8):1743-51.
21. Seckinger A, Delgado JA, Moser S, et al. Target expression, generation, preclinical activity, and pharmacokinetics of the BCMA-T cell bispecific antibody EM801 for multiple myeloma treatment. Cancer Cell 2017;31(3):396-410.
22. Lesokhin AM, Raje N, Gasparetto CJ, et al. A phase I, open-label study to evaluate the safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical activity of PF-06863135, a B-cell maturation antigen/CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory advanced multiple myeloma. Blood 2018;132(Suppl_1):3229.
23. Girgis S, Shetty S, Jiao T, et al. Exploratory pharmacokinetic/pharmacodynamic and tolerability study of BCMAxCD3 in cynomolgus monkeys. Blood 2016;128(22):5668.
24. Dilillo DJ, Olson K, Mohrs K, et al. REGN5458, a bispecific BCMAxCD3 T cell engaging antibody, demonstrates robust in vitro and in vivo anti-tumor efficacy in multiple myeloma models, comparable to that of BCMA CAR T cells. Blood 2018;132(Supplement 1):1944.
25. Polson AG, Zheng B, Elkins K, et al. Expression pattern of the human FcRH/IRTA receptors in normal tissue and in B-chronic lymphocytic leukemia. Int Immunol 2006;18(9):1363-73.
26. Kodama T, Kochi Y, Nakai W, et al. Anti-GPRC5D/CD3 bispecific T-cell-redirecting antibody for the treatment of multiple myeloma. Mol Cancer Ther 2019;18(9):1555-64.
27. Li J, Stagg NJ, Johnston J, et al. Membrane-proximal epitope facilitates efficient T cell synapse formation by anti-FcRH5/CD3 and is a requirement for myeloma cell killing. Cancer Cell 2017;31(3):383-95.

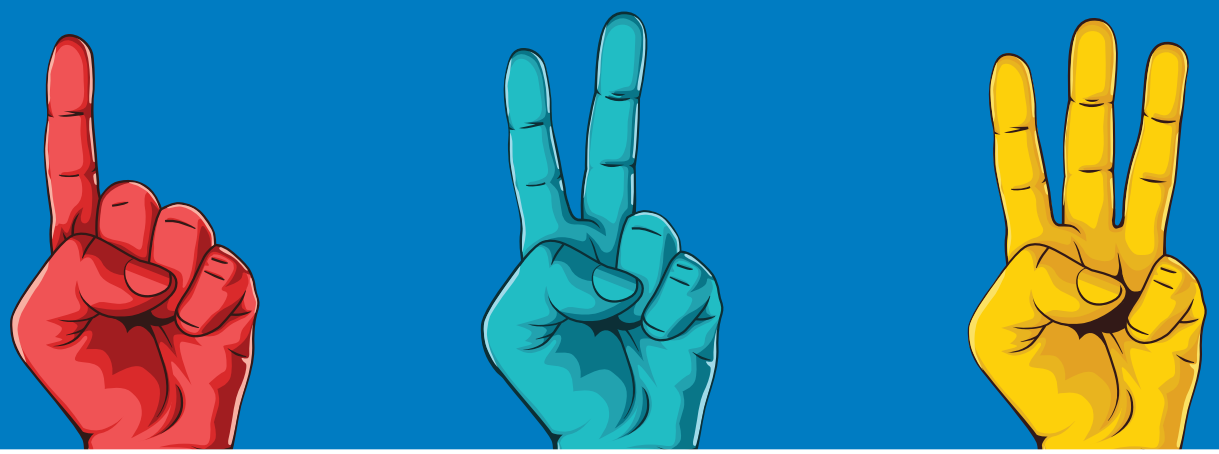
Reçu: 07/08/2020 – Accepté: 20/08/2020

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 €**

Incyte

▼ 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 × 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 × 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 × 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 dermatitis, 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 hématopoïétiques 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. Fréquent : embolie pulmonaire, épanchement pleural, épistaxis, dysphonie, hypertension pulmonaire. *Affections gastro-intestinales :* Très fréquent : douleur abdominale, diarrhée, vomissement, constipation, nausée, taux de lipase augmenté. Fréquent : pancréatite, amylasémie augmentée, reflux gastro-œsophagien, stomatite, dyspepsie, ballonnement abdominal, gêne abdominale, sécheresse buccale, hémorragie gastrique. *Affections hépato-biliaires :* Très fréquent : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée. Fréquent : bilirubinémie augmentée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée. Peu fréquent : hépatotoxicité, insuffisance hépatique, jaunisse. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* Très fréquent : éruption cutanée transitoire, sécheresse cutanée, prurit. Fréquent : prurit transitoire, éruption cutanée exfoliative, érythème, alopécie, exfoliation cutanée, sueurs nocturnes, hyperhidrose, pétéchies, ecchymoses, peau douloureuse, dermatite exfoliative, hyperkératose, hyperpigmentation de la peau. *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* Très fréquent : douleurs osseuses, arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités, douleur dorsale, spasmes musculaires. Fréquent : douleur musculo-squelettique, douleur cervicale, douleur thoracique musculo-squelettique. *Affections des organes de reproduction et du sein :* Fréquent : dysfonctionnement érectile. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Très fréquent : fatigue, asthénie, œdème périphérique, pyrexie, douleur. Fréquent : frissons, maladie pseudo-grippale, douleur thoracique autre que cardiaque, masse, œdème du visage. Description d'effets indésirables sélectionnés *Occlusion vasculaire :* Des cas graves d'occlusion vasculaire sont survenus chez des patients traités par Iclusig, comprenant des évènements cardiovasculaires, cérébrovasculaires, vasculaires périphériques et des évènements thrombotiques veineux. Ces évènements sont apparus chez des patients avec ou sans facteurs de risque cardiovasculaire, y compris chez des patients âgés de 50 ans ou moins. Les évènements artériels occlusifs étaient plus fréquents chez les patients plus âgés et chez ceux présentant des antécédents d'ischémie, d'hypertension, de diabète ou d'hyperlipidémie. *Myélosuppression :* Une myélosuppression a été fréquemment rapportée dans toutes les populations de patients. La fréquence des thrombocytopénies, neutropénies et anémies de grade 3 ou 4 était plus élevée chez les patients atteints de LMC-PA et de LMC-PB/LAL Ph+ que chez ceux atteints de LMC-PC. Une myélosuppression a été rapportée chez les patients dont les constantes biologiques initiales étaient normales, ainsi que chez ceux ayant des anomalies biologiques préexistantes. L'interruption du traitement due à une myélosuppression n'était pas fréquente (thrombocytopénie 4%, neutropénie et anémie < 1% pour chacune). *Réactivation de l'hépatite B :* Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Certains de ces cas ont évolué vers une insuffisance hépatique aiguë ou une hépatite fulminante requérant une transplantation hépatique ou dont l'issue a été fatale. *Réactions cutanées sévères (SCAR) :* Des réactions cutanées sévères (telles que syndrome de Stevens-Johnson) ont été rapportées avec certains inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL. Les patients doivent être avertis de signaler immédiatement toute suspicion de réaction cutanée, en particulier la présence de cloques, de desquamation, d'atteinte des muqueuses ou de symptômes systémiques. *Anomalies biologiques* : voir le tableau 5 dans la rubrique 'Effets indésirables' du RCP - Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4 et cliniquement pertinentes chez ≥ 2% des patients, tous groupes pathologiques confondus, dans l'essai de phase 2 (N = 449) : suivi minimum de 64 mois pour tous les patients inclus. 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance. EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché -** Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Pays-Bas**. Numéros d'autorisation de mise sur le marché** Iclusig 15 mg : EU/1/13/839/001 (60 comprimés), EU/1/13/839/002 (180 comprimés), EU/1/13/839/005 (30 comprimés). Iclusig 30 mg : EU/1/13/839/006 (30 comprimés). Iclusig 45 mg : EU/1/13/839/003 (30 comprimés), EU/1/13/839/004 (90 comprimés). **Conditions de prescription et de délivrance** Médicament soumis à prescription médicale. **Date de mise à jour du texte** – 5 septembre 2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Peer-reviewed article

Jean-Claude Lemaire

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

Influence du profil mutationnel sur le pronostic clinique dans le lymphome diffus à grandes cellules B

Une équipe internationale établit le profil mutationnel du lymphome diffus à grandes cellules B et évalue l'impact pronostique des mutations somatiques ainsi que leur relation avec les sous-types cellulaires d'origine du lymphome. Les résultats publiés dans *Haematologica* sont issus de l'analyse des données de l'étude de phase III GOYA, le plus grand essai clinique randomisé (n = 1.418) mené chez des patients porteurs de lymphome diffus à grande cellules B non encore traités.

Sous le vocable générique «lymphome diffus à grandes cellules B» (LDGCB) sont regroupées plusieurs entités disparates tant sur le plan clinique que biologique, qui sont caractérisées par leurs sous-types de cellules d'origine. L'établissement du profil mutationnel (prévalence des altérations/mutations génétiques) a été fait par séquençage ciblé de nouvelle génération de l'ADN, réalisé sur 499 biopsies tissulaires fixées au formol et incluses dans la paraffine provenant de 499 patients non traités auparavant. Sur 465 gènes analysés, 59 ont été identifiés comme porteurs de mutations présentes chez au moins 10 des 499 patients (prévalence ≥ 2%), et par ailleurs 334 autres gènes présentaient des mutations retrouvées chez ≥ 1 patient.

Les variants mononucléotidiques étaient le type de mutation le plus fréquent.

La régression multivariée de Cox a été utilisée pour évaluer l'effet pronostique additionnel des altérations génomiques individuelles (en plus des facteurs de risque cliniques et biologiques classiques, dont le sous-type cellulaire et le score de l'*International Prognostic Index*). Cette analyse indique que les altérations de BCL2 (détectées sur 102 des 499 biopsies) vont de pair avec une survie sans progression significativement plus courte (*hazard ratio* = 2,6; IC 95%: 1,6-4,2). Il s'agissait très majoritairement de translocations (92 cas sur 102), 90% (83 des 92) avaient un *LDGCB germinal center-like* et 1 seul patient un *LDGCB activated B cell-like*. Les altérations de BCL2 étaient également significativement corrélées avec les niveaux d'expression de ce gène et des protéines qu'il encode.

Ces données confirment donc l'hétérogénéité moléculaire du LDGCB et révèlent que les cibles thérapeutiques potentielles varient selon les sous-types cellulaires d'origine. Le fait que seules les altérations de BCL2 sont corrélées de façon indépendante au pronostic confirme le rôle majeur joué par les sous-types cellulaires d'origine dans le devenir des patients atteints de LDGCB.

Bolen CR, Klanova M, Trnény M, et al. Prognostic impact of somatic mutations in diffuse large B-cell lymphoma and relationship to cell-of-origin: data from the phase III GOYA study. Haematologica 2020;105:2298-307.

ON1141F

Focus sur le risque infectieux dans le myélome multiple nouvellement diagnostiqué non éligible à la transplantation

Un travail mené sur les dossiers de 200 patients traités selon les standards britanniques entre 2009 et 2018, et publié dans *Haematologica*, a évalué la morbidité et la mortalité infectieuses sur une période de 12 mois à compter du diagnostic et cherché à identifier les prédicteurs cliniques d'épisodes infectieux.

L'âge médian des patients était de 75 ans, 44% étaient au stade ISS (*International Staging System*) 3 et 76% avaient un indice de comorbidité de Charlson ≥ 3 (28% ≥ 5). De tels patients ne représentent que 5% des patients inclus dans les essais cliniques. La médiane de cycles de traitement était de 6 (1 à 39), 69% à base d'immunomodulateur, 20% avec un inhibiteur du protéasome et 11% avec une chimiothérapie. Dans le cadre d'un suivi médian de 67,7 mois, les médianes de survie globale et de survie sans progression étaient respectivement de 33,5 et 9,2 mois.

Dans cette population et sur les 12 mois à compter du diagnostic, 116 épisodes infectieux ont été documentés (les deux tiers au cours des 6 premiers mois), dont 72 de grade ≥ 3. Le délai médian avant un premier épisode était de 70 jours (écart interquartile [EI]: 33-147 jours) pour les infections de tous grades et de 72 jours (EI: 36-197) pour les grades ≥ 3. L'incidence cumulée des premières infections sur les 12 mois était de 33% pour toutes les infections et de 22% pour les grades ≥ 3. 28 patients ont présenté plus d'une infection (médiane: 2, extrêmes: 2 à 7). Les épisodes sont survenus pendant l'induction (49,1%), en rémission (17,2%), lors de la progression (13,8%) et lors d'un traitement de 2e intention (19,8%). Les infections les plus courantes étaient respiratoires (n = 61) et génito-urinaires (n = 22). 56 épisodes ont nécessité une hospitalisation > 3 jours (2 cas en soins intensifs).

Sur l'ensemble des décès répertoriés (n = 44), 8 étaient liés à une infection. À 3, 6 et 12 mois, l'incidence cumulée des décès liés à une infection/autre cause était de 1%/6%, 2%/10% et 4%/18%. 16 décès sont survenus au cours des 100 premiers jours, dont 2 liés à une infection (septicémie et infection des voies respiratoires inférieures). Les causes des 8 décès liés à une infection à 12 mois étaient: septicémie (1), infection des voies respiratoires inférieures (4), exacerbation infectieuse d'une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (1), infection sur cathéter central (1) et infection d'origine inconnue (1). Parmi les 36 autres décès à 12 mois, la cause du décès n'a pas pu être déterminée dans 23 cas.

Des analyses multivariées prenant en compte les autres facteurs de risque, comme le diabète, une maladie rénale ou l'indice de comorbidité de Charlson, il ressort que le taux initial de LDH et l'existence d'une BPCO et/ou le tabagisme sont des facteurs de risque indépendants d'infection. On rapporte une médiane de survie globale plus faible chez les sujets avec infection au cours des 6 premiers mois (tous grades: p = 0,0838; grades ≥ 3: p = 0,0176). Ces données sont à évaluer en ayant en tête que les traitements utilisés pendant la période analysée ne reflètent pas la tendance actuelle ni en termes d'agents ni en termes de schémas d'administration.

Djebbari F, Panitsas F, Eyre TA, et al. Infection-related morbidity in a large study of transplant non-eligible newly diagnosed myeloma patients treated with UK standard of care. Haematologica 2020;105:e474-9.

Covid-19: altérations plaquettaires et complications thrombotiques

Une équipe de Salt Lake City rapporte dans *Blood* une modification de l'expression et de la fonction des gènes plaquettaires chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.

La pandémie de Covid-19 nous fait naviguer sur un océan d'incertitudes, parmi lesquelles figure en bonne place notre méconnaissance de la pathophysiologie de la maladie. Une avancée a été la constatation de la fréquence élevée des complications thrombotiques avec la mise en évidence de leur rôle majeur dans la survenue des défaillances d'organe et de leur contribution à la mortalité. Ainsi, il a été constaté que les patients atteints de Covid-19 sévère présentaient des anomalies hémostatiques imitant une coagulopathie intravasculaire disséminée associée à un sepsis, à la différence majeure près qu'il existe un risque accru de thrombose plutôt que de saignement. Une question restant en suspens était de savoir si l'infection par le SARS-CoV-2 modifiait la fonction plaquettaire contribuant ainsi à la physiopathologie du Covid-19.

Pour répondre à cette question, les investigateurs ont mené une étude prospective ayant enrôlé 41 sujets hospitalisés pour infection par le SARS-CoV-2 et 17 sujets sains appariés pour l'âge et le sexe. L'objectif était de comparer le profil d'expression génique et les réponses fonctionnelles des plaquettes circulantes. Le séquençage de l'ARN a mis en évidence des altérations du profil d'expression génique plaquettaire chez les patients Covid-19, avec notamment des modifications importantes d'expression dans des voies de signalisation en rapport avec l'ubiquitination des protéines, la présentation des antigènes et la fonction mitochondriale.
Il est également rapporté que l'infection par le SARS-CoV-2 n'altère pas l'ultrastructure des plaquettes, mais les rend hyperréactives, ce dont témoignent à la fois une augmentation (basale et après stimulation) de l'expression de la sélectine-P à leur surface et une plus grande formation d'agrégats plaquettes-leucocytes (neutrophiles, monocytes et lymphocytes T) circulants.

Les plaquettes des patients Covid-19 se caractérisent également par une augmentation de l'agrégation et de l'adhésion, et par une propagation accrue vers le fibrinogène et le collagène. Ces réponses hyperréactives sont dues en partie à une activation de la voie MAPK, ainsi qu'à une génération et à une libération accrues de thromboxane A2.

Globalement, ces données fournissent de nouvelles preuves que l'expression des gènes plaquettaires est modifiée et que les réponses fonctionnelles sont considérablement augmentées au cours de l'infection par le SARS-CoV-2. Et il y a fort à parier que ces altérations peuvent contribuer aux événements thrombotiques documentés chez les patients Covid-19 sévères.

Manne BK, Frederik Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. Blood 2020;136:1317-29.

BIVV001, un produit de remplacement expérimental du facteur VIII avec une longue durée d'action pour l'hémophilie

BIVV001 est un produit de remplacement du facteur VIII conçu pour assurer une protection contre les saignements par une prophylaxie hebdomadaire. Les résultats finaux de l'étude de phase I/IIa portant sur la sécurité d'emploi, la tolérance et la pharmacocinétique du BIVV001 chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère ont été publiés dans *The New England Journal of Medicine*.

Les produits de remplacement du facteur VIII ont fortement amélioré la prise en charge des patients atteints d'hémophilie A, mais leur courte demi-vie (15 à 19h) affecte négativement la qualité de vie des patients. BIVV001 (rFVIIIFc-VWF-XTEN) est une nouvelle protéine de fusion conçue pour surmonter ce plafond de demi-vie.

Dans cet essai ouvert de phase I-IIa, 16 hommes (âgés de 18 à 65 ans) précédemment traités pour hémophilie A sévère (activité du facteur VIII < 1%) ont reçu une injection intraveineuse unique de facteur VIII recombinant, soit à la dose de 25UI/kg (n = 7, dose faible), soit à la dose de 65UI/kg (n = 9, dose forte). Après un minimum de 3 jours sans traitement, les sujets ont reçu une injection intraveineuse unique de BIVV001 à la même dose de 25UI/kg ou 65UI/kg. Aucun inhibiteur du facteur VIII ni aucun événement d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie n'ont été documentés dans le cadre d'un suivi allant jusqu'à 28 jours après l'injection unique de BIVV001.

On rapporte une moyenne géométrique de demi-vie 3 à 4 fois plus longue avec le BIVV001 qu'avec le facteur VIII recombinant, soit 37,6 vs 9,1 heures dans le groupe dose faible et 42,5 vs 13,2 heures dans le groupe dose forte. L'exposition au produit (UI/100ml), appréciée par l'aire sous la courbe, était de l'ordre de 6 à 7 fois plus importante avec le BIVV001 qu'avec le facteur VIII recombinant, soit 4.470 vs 638 heures dans le groupe dose faible et 12.800 vs 1.960 heures dans le groupe dose forte. Après l'injection unique de BIVV001, dans le groupe dose forte, le taux moyen de facteur VIII se situait dans la plage de normalité (≥ 51%) pendant 4 jours et était encore de 17% à J7, ce qui suggère la possibilité d'un intervalle hebdomadaire entre les injections.

Cette petite étude de phase précoce montre qu'une seule injection intraveineuse de BIVV001 engendre des niveaux d'activité élevés et soutenus du facteur VIII. La demi-vie allant jusqu'à 4 fois celle du facteur VIII recombinant suggère que nous disposons désormais d'une nouvelle classe de thérapie de remplacement du facteur VIII autorisant une administration hebdomadaire. Une étude de phase III est en cours.

Konkle BA, Shapiro AD, Quon DV, et al. BIVV001 fusion protein as factor VIII replacement therapy for hemophilia A. N Engl J Med 2020;383:1018-27.

L'étude VIALE-A chez les patients âgés atteints de leucémie myéloïde aiguë

Les résultats de l'essai de phase III VIALE-A, publiés dans *The New England Journal of Medicine*, confirment que le vénétoclax ajouté à l'azacitidine diminue le risque de décès chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë nouvellement diagnostiquée, incapables de tolérer la chimiothérapie d'induction intensive traditionnelle.

Pour les patients ayant une leucémie myéloïde aiguë qui sont inéligibles à la chimiothérapie d'induction standard en raison de leur âge, de comorbidités ou d'un mauvais état général, des schémas de traitement moins intensifs à base d'agents hypométhylants

comme l'azacitidine (AZA) sont disponibles, mais les taux de rémission et la survie globale sont peu satisfaisants. Une étude antérieure de phase Ib a montré que l'ajout du vénétoclax (VEN), un inhibiteur de BCL2, à l'AZA, donnait de bons résultats en termes de taux de rémission et de survie.

VIALE-A est un essai multicentrique international contrôlé de phase III mené en double aveugle qui a évalué 431 sujets atteints d'une leucémie myéloïde aiguë n'ayant pas encore été traitée et inéligibles à la chimiothérapie d'induction standard pour au moins l'une des 3 raisons précédemment mentionnées. Une randomisation 2:1 a alloué 286 patients à un bras AZA (75mg/m^2 SC ou IV, une injection de J1 à J7) + VEN (400mg *per os*, une prise/jour de J1 à J28) et 145 patients à un bras AZA + placebo (mêmes doses et modalités d'administration). Le critère principal de jugement était la survie globale. Dans le cadre d'un suivi médian de 20,5 mois, il s'avère que la probabilité médiane de survie globale est de 14,7 mois pour le bras AZA + VEN vs 9,6 mois pour le bras AZA + placebo (*hazard ratio* = 0,66; IC 95%: 0,52-085; p < 0,001). Le taux de rémission complète composite (avec ou sans récupération hématologique) est également plus élevé pour le bras AZA + VEN: 66,4% vs 28,3% pour le bras AZA + placebo (p < 0,001). Les taux de rémission complète avec récupération hématologique complète sont respectivement de 36,7% vs 17,9% (p < 0,001). À noter également que dans le bras AZA + VEN, l'obtention d'une rémission est plus rapide (1,3 vs 2,8 mois) et se maintient plus longtemps (17,5 mois vs 13,4 mois).

Les effets secondaires de grade ≥ 3 les plus fréquents rapportés dans le bras AZA + VEN consistaient en thrombopénie (45 vs 38%), neutropénie (42 vs 28%) et neutropénie fébrile (42 vs 19%). Parmi les effets secondaires sérieux ayant concerné au moins 5% des patients, les neutropénies fébriles étaient rapportées plus souvent dans le bras AZA + VEN (30 vs 10%) et les pneumonies dans le bras AZA + placebo (22 vs 16%). Trois patients (1%) du bras AZA + VEN ont présenté un syndrome de lyse tumorale spontanément résolutif sans interruption du traitement.

Les investigateurs concluent que, dans cette population de patients difficiles, l'association AZA + VEN donne de meilleurs résultats que l'AZA seule en termes de survie globale, mais aussi d'obtention et de durée de rémission.

DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and venetoclax in previously untreated acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2020;383: 617-29.

TRANSCEND NHL 001: le lisocabtagène-maraleucel dans les lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires

Les résultats publiés dans *The Lancet* montrent que le recours au lisocabtagène-maraleucel (liso-cel) va de pair avec un taux élevé de réponses objectives, ainsi qu'une faible incidence de syndrome de libération de cytokines de grade ≥ 3 et d'événements neurologiques chez les patients atteints de lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires de différents sous-types histologiques et profils de risque.

Le liso-cel est un récepteur antigénique chimérique porté par des cellules T réparties de façon égale entre des cellules T-CD4 et T-CD8 (cellules CAR-T) et visant CD19. Son activité et sa sécurité d'emploi ont été évaluées chez des patients adultes (≥ 18 ans) atteints de lymphome à grandes cellules B récidivant ou réfractaire dans le cadre de l'étude de phase I TRANSCEND NHL 001, menée dans 14 centres américains.

Les sous-groupes histologiques admissibles étaient:
- les lymphomes diffus à grandes cellules B;
- les lymphomes à cellules B de haut grade avec réarrangements de MYC et de BCL2, de BCL6 ou des deux (lymphomes double ou triple hit);
- les lymphomes diffus à grandes cellules B résultant de la transformation d'un lymphome indolent, d'un lymphome médiastinal primitif à cellules B ou d'un lymphome folliculaire de grade 3B.

Les patients ont été assignés à l'un des 3 niveaux de dose cibles (50 x 10^6, 100 x 10^6 et 150 x 10^6 cellules CAR-T), l'administration des cellules CAR-T CD4+ et CD8+ se faisant en perfusions séquentielles. Les critères de jugement principaux étaient les événements indésirables, les toxicités limitant la dose et le taux de réponse objectif (critères de Lugano), évalué par un comité indépendant sur l'ensemble des patients avec atteinte confirmée par PET et ayant reçu au moins une dose de liso-cel (n = 256).

Au total, 344 patients ont subi une leucaphérèse pour la fabrication des cellules CAR-T et 269 ont reçu au moins une dose de liso-cel. Ces patients avaient précédemment reçu de 1 à 8 lignes de traitement systémique (médiane de 3) et au minimum 2 pour 260 patients (97%). La médiane de suivi des 344 patients était de 18,8 mois (IC 95%: 15,0-19,3). Globalement, la tolérance et l'activité du liso-cel n'étaient pas différentes selon le niveau de dose. La dose cible recommandée était de 100 x 10^6 cellules CAR-T (soit 50 x 10^6 cellules CAR-T CD4+ et 50 x 10^6 cellules CAR-T CD8). Parmi les 256 patients évaluables pour l'efficacité, une réponse objective a été documentée chez 186 patients (73%; IC 95%: 66,8-78,0) et une réponse complète chez 136 (53%; IC 95%: 46,8-59,4). Ces réponses survenaient rapidement (médiane de 1 mois), étaient durables (médiane non atteinte après 12 mois avec 55% de patients toujours répondeurs) et concernaient tous les sous-groupes histologiques et tous les niveaux de risque.

Les événements indésirables de grade ≥ 3 les plus courants étaient la neutropénie (60%), l'anémie (37%) et la thrombopénie (27%). Un syndrome de libération de cytokines (tous grades/grade ≥ 3) est survenu chez 42%/2% des patients. Concernant la toxicité neurologique, on rapporte une incidence d'événements (tous grades/grade ≥ 3) de 30%/10%. Neuf patients (6%) ont présenté une toxicité limitant la dose, dont un qui est décédé des suites de lésions alvéolaires diffuses après une dose de 50 x 106 cellules CAR-T.

Ces données laissent augurer d'une large utilisation du liso-cel pour une vaste gamme de lymphomes à grandes cellules B récidivants ou réfractaires. À suivre…

Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. Lancet 2020;396:839-52.

Reçu: 09/10/2020 – Accepté: 19/10/2020

PIQRAY® (NOVARTIS) MONTRE UN BÉNÉFICE EN SURVIE DANS LE CANCER DU SEIN HR+/HER2- AVANCÉ AVEC MUTATION PIK3CA

Dans l'analyse finale de SOLAR-1, l'association Piqray® (alpélisib) + fulvestrant a démontré une amélioration cliniquement pertinente de 8 mois de la survie globale (SG) chez les patients atteints d'un cancer du sein HR+/HER2- avancé présentant une mutation PIK3CA par rapport au fulvestrant seul (1). Une amélioration de la SG de plus de 14 mois a été obtenue chez les patients présentant des métastases pulmonaires ou hépatiques, qui sont observées chez 41% des femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein HR+ avancé, et considérées comme plus agressives et difficiles à traiter (1-3). Ces données s'ajoutent au corpus croissant de preuves pour Piqray, le premier et seul traitement approuvé spécifiquement pour le cancer du sein avancé avec une mutation PIK3CA. Ces données ont été présentées sous forme de présentation orale de dernière minute lors du Congrès virtuel de l'ESMO 2020.

HL00xxxF

De plus, les données ont montré que la nécessité d'une chimiothérapie était retardée de 9 mois chez les patients prenant Piqray + fulvestrant par rapport à ceux prenant du fulvestrant seul (23,3 mois vs 14,8 mois; RR = 0,72; IC à 95%: 0,54-0,95) (1). La qualité de vie a été maintenue pour les personnes prenant Piqray + fulvestrant.

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé; les événements indésirables correspondaient aux résultats de SOLAR-1 précédemment rapportés.

Piqray est approuvé dans 48 pays, y compris les États-Unis et les États membres européens.

Veuillez consulter les informations posologiques complètes pour Piqray, disponibles sur www.Piqray.com.

Références

1. André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. Overall Survival (OS) Results From SOLAR-1, a Phase 3 Study of Alpelisib (ALP) + Fulvestrant (FUL) for Hormone Receptor-Positive (HR+), Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (HER2–) Advanced Breast Cancer (ABC). Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, September 19, 2020 (LBA18).
2. Harb, WA. Management of patients with hormone receptor-positive breast cancer with visceral disease: challenges and treatment options. Cancer Manag Res. 2015;7:37-46.
3. Wang R, Zhu Y, Liu X, et al. The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer. BMC Cancer 2019;19(1):1091.

ERBITUX®
CETUXIMAB

	Hospital Price
Erbitux 5mg/ml - 20 ml	€ 146,91
Erbitux 5mg/ml - 100 ml	€ 734,55

Right time

Right patient

Right response

Our mission never stops

MERCK

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Erbitux 5 mg/mL solution pour perfusion **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque mL de solution pour perfusion contient 5 mg de cetuximab.Chaque flacon de 20 mL contient 100 mg de cetuximab. Chaque flacon de 100 mL contient 500 mg de cetuximab. Cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit dans une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technique de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE** solution pour perfusion. Solution incolore. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan ; en association au FOLFOX, en 1re ligne ; en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan. *Pour plus de précisions, voir rubrique 5.1. 'Propriétés pharmacodynamiques' (voir RCP complet).* Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée, en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Erbitux doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative. Posologie Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde au moins 1 heure avant l'administration du cetuximab. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures. Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400 mg de cetuximab par m² de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250 mg de cetuximab par m² chacune. *Cancer colorectal* Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie. La preuve du statut mutationnel RAS de type sauvage (KRAS et NRAS) est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Erbitux. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des méthodes d'analyse validées pour la détection des mutations KRAS et NRAS (exons 2, 3 et 4). Concernant la posologie ou les ajustements posologiques recommandés pour les médicaments chimiothérapeutiques administrés en association, se référer au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments. Ils doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab. Il est recommandé de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. *Carcinome épidermoïde de la tête et du cou* Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, le cetuximab est utilisé en association avec la radiothérapie. Il est recommandé de débuter le traitement par le cetuximab une semaine avant la radiothérapie et de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la fin de la période de radiothérapie. Chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine suivis d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie. La chimiothérapie doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab. Populations particulières Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour. Le cetuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant des troubles hématologiques préexistants. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, cependant l'expérience concernant les sujets de 75 ans ou plus est limitée. *Population pédiatrique* Il n'existe pas d'utilisation justifiée du cetuximab dans la population pédiatrique dans les indications octroyées. Mode d'administration Erbitux 5 mg/mL est administré par voie intraveineuse en utilisant soit une pompe à perfusion, soit un goutte-à-goutte, soit une pompe à seringue (pour les instructions de manipulation, voir rubrique 6.6 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' (voir RCP complet)). La dose initiale doit être administrée lentement et la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 5 mg/minute. La durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les doses hebdomadaires ultérieures, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 10 mg/minute. **CONTRE-INDICATIONS** Erbitux est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3 ou 4) au cetuximab. L'association d'Erbitux avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène RAS muté ou pour lesquels le statut RAS du CCRm est indéterminé. Avant d'instaurer un traitement en association, il doit être tenu compte des contre-indications des médicaments chimiothérapeutiques utilisés simultanément ou de la radiothérapie. **EFFETS INDESIRABLES** Les principaux effets indésirables du cetuximab sont les réactions cutanées, observées chez plus de 80 % des patients, l'hypomagnésémie, observée chez plus de 10 % des patients, et les réactions liées à la perfusion, observées chez plus de 10 % des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1% des patients avec des symptômes sévères. Les définitions suivantes sont applicables à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après : 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), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Un astérisque (*) indique que des informations complémentaires sur les effets indésirables respectifs sont fournies sous le tableau. Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Hypomagnésémie. Fréquent : Déshydratation, en particulier secondaire à une diarrhée ou une mucite ; hypocalcémie ; anorexie pouvant entraîner une perte de poids. Affections du système nerveux Fréquent : Maux de tête. Fréquence indéterminée : Méningite aseptique. Affections oculaires Fréquent : Conjonctivite. Peu fréquent : Blépharite, kératite. Affections vasculaires Peu fréquent : Thrombose veineuse profonde. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent : Embolie pulmonaire ; maladie interstitielle pulmonaire, pouvant être fatale. Affections gastro-intestinales Fréquent : Diarrhées ; nausées ; vomissements. Affections hépatobiliaires Très fréquent : Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA). Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Réactions cutanées*. Très rares : Syndrome de Stevens-Johnson/ nécrolyse épidermique toxique. Fréquence indéterminée : Surinfection des lésions cutanées*. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Réactions légères ou modérées liées à la perfusion ; mucite, sévère dans certains cas. La mucite peut entraîner une épistaxis. Fréquent : Réactions sévères liées à la perfusion, conduisant dans certains cas à une issue fatale ; fatigue. Informations complémentaires Globalement, aucune différence cliniquement significative n'a été observée selon le sexe. *Réactions cutanées* Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80 % des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychie). Environ 15 % des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés. Les lésions cutanées induites par le cetuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis. Traitement en association Si le cetuximab est utilisé en association avec des médicaments chimiothérapeutiques, se reporter également au résumé des caractéristiques du produit des médicaments en question. En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule. En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peut être accrue par comparaison avec les fluoropyrimidines. En association avec une radiothérapie locale de la région de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que mucite, radiodermite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radiodermite et de mucite aiguës sévères aussi bien que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cetuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule. 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Site internet : www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/04/281/003 + EU/1/04/281/005. **REPRESENTANT LOCAL** Merck n.v./s.a., Brusselsesteenweg 288, 3090 Overijse, Belgique. **MODE DE DELIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 05/2019.

Merk nv/sa | Brusselsesteenweg 288 | 3090 Overijse | Belgium - BE-ERB-00008 11/2020

The dynamic treatment map for SCCHN. The optimal pathway for your patient – ESMO virtual congress 2020

Cétuximab (Erbitux®), un atout en 1ère ligne

Pr Dr Ana Martins Ferreira Castro
(Santa Maria da Feira, Portugal)

La prise en charge du cancer épidermoïde de la tête et du cou récurrent et/ou métastatique est complexe et doit tenir compte conjointement de plusieurs facteurs décisionnels – dont la nécessité d'une réponse rapide, la sensibilité à la chimiothérapie à base de sels de platine, l'identification de biomarqueurs, l'état général du patient et la séquence thérapeutique – qui respectent l'autonomie des patients et les ressources locales (1). Le point sur les stratégies de 1ère et de 2e ligne avec le Pr Dr Ana Martins Ferreira Castro (Santa Maria da Feira, Portugal)*.

Le traitement du cancer épidermoïde de la tête et du cou en rechute ou métastatique demande une réponse rapide car les récurrences locorégionales se situent la plupart du temps dans des régions vitales sur le plan fonctionnel (1). En conséquence, l'absence d'une réponse en 1ère ligne entraîne souvent une détérioration rapide de l'état du patient avec un risque létal certain et une morbidité très importante (2). Dans ce contexte, il est important de savoir que l'on peut rencontrer des hyper-progressions avec l'immunothérapie, qui limitent, voire annihilent le potentiel des autres traitements en 2e ligne (1).

Dans ce cadre, les biomarqueurs – en particulier le CPS (*combined positive score for PD-L1*) – constituent un autre facteur à prendre en considération au moment de la prescription (3), sauf chez les patients pour lesquels une réponse est impérative.

Le cétuximab en cas de réponse impérative?

En 1ère ligne

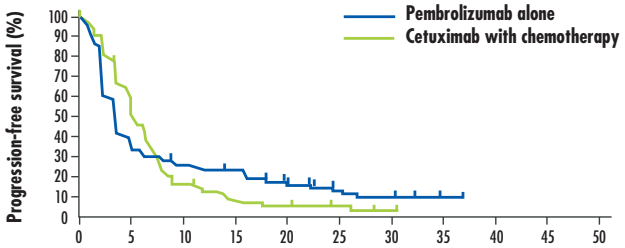
Les patients nécessitant une réponse rapide recevront en 1ère ligne soit le cétuximab avec une chimiothérapie (4) suivis par une immunothérapie (5), soit du pembrolizumab avec du cisplatine et du 5-FU (3), suivis par du cétuximab ou de la chimiothérapie seule, mais sans que la meilleure attitude de 2e ligne n'ait pu être déterminée à ce jour.

L'association cétuximab + chimiothérapie en 1ère ligne a pu être optimalisée chez les patients européens avec le schéma EXTREME (cétuximab + cisplatine + 5-FU) (6), qui offre un taux de réponse de 40 à 46%. Ce taux est de 45 à 50% pour les patients asiatiques (7) et est également appréciable chez les patients plus âgés (39%) (8) ou fragilisés (40%) (9). «*Ceci signifie aussi que l'on ne doit pas se poser beaucoup de questions concernant le type de patients auxquels on proposera ce traitement*», constate le Pr Dr Ana Castro.

En 2e ligne

On dispose de plus en plus d'éléments permettant d'affirmer le bénéfice d'un traitement par immunothérapie après progression sous cétuximab + chimiothérapie, quel que soit le schéma établi (EXTREME) (10). Cependant, la séquence inverse apporte également des bénéfices, dans la mesure où l'immunothérapie semble augmenter la sensibilité à la chimiothérapie (11). On ne connaît cependant pas les données de survie globale (*overall survival*, OS) de cette séquence (12).

FIGURE 1:
ÉVOLUTION DE LA SURVIE SANS PROGRESSION SOUS PEMBROLIZUMAB OU AVEC LE SCHÉMA EXTREME (ADAPTÉ DE [3]).



Number at risk (number censored)												
Pembrolizumab alone	133 (0)	45 (1)	32 (2)	28 (3)	17 (6)	8 (13)	6 (13)	1 (18)	0 (19)	0 (19)	0 (19)
Cetuximab with chemotherapy	122 (0)	58 (5)	18 (6)	8 (7)	6 (7)	3 (9)	1 (10)	0 (11)	0 (11)	0 (11)	0 (11)

L'immunothérapie en cas de maladie stable?

En 1ère ligne

En cas de taux de CPS ≥ 20

Le pembrolizumab peut être proposé en 1ère ligne dans cette hypothèse (3) et suivi après progression par le cétuximab avec chimiothérapie (11). Il n'est pas nécessaire chez ces patients d'ajouter un dérivé platine et du 5-FU au pembrolizumab car cela augmente la toxicité du schéma sans améliorer la survie. On peut remarquer cependant que la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) est meilleure sous cétuximab (5,0 mois contre 3,4 mois) (**Figure 1**), en raison du délai avant réponse sous pembrolizumab.

KEYNOTE-048 a fourni d'autres indications intéressantes, notamment le fait que le pembrolizumab en monothérapie n'apporte pas de bénéfice en OS ou en PFS par rapport au schéma EXTREME dans la sous-population des patients en rechute (13). «*Ceci pourrait signifier qu'il vaudrait mieux*

ONC447F

proposer la chimiothérapie avec cétuximab aux patients en rechute avec charge tumorale élevée, pour lesquels une réponse rapide est attendue», suggère Ana Castro.

Quoi qu'il en soit, lorsqu'une immunothérapie a été proposée en 1ère ligne, l'association d'Erbitux® à la chimiothérapie démontre un taux de réponse élevé, de 53% (14).

Pour les patients avec CPS < 1

On démarrera préférentiellement avec le cétuximab + chimiothérapie, qui permet un taux de réponse significativement meilleur, ainsi qu'une OS et une PFS numériquement supérieures au pembrolizumab en monothérapie (4), suivi après progression par une monothérapie en immunothérapie (15).

Lorsque le taux de CPS est compris entre 1 et 20

Le choix pourra être fait entre cétuximab + chimiothérapie (4) suivi d'une monothérapie en immunothérapie (11) ou l'association pembrolizumab + dérivé de platine + 5-FU (4) suivi d'un traitement par cétuximab ou chimiothérapie seule. Les résultats avec le cétuximab sont indépendants du score CPS. Chez ces patients avec CPS compris entre 1 et 20, le pronostic est par ailleurs similaire à celui du schéma pembrolizumab + dérivé de platine + 5-FU, mais avec plus de possibilités de traitement après progression (3).

En 2e ligne

L'immunothérapie est le traitement le plus efficace après progression sous cétuximab (15), et la proposer en 2e ligne ne lui fait pas perdre de chance par rapport à son administration en 1ère ligne (16), y compris dans la vie réelle (17). «*Quant à l'avantage en PFS2 retrouvé pour le pembrolizumab dans KEYNOTE-048 (12), je n'y accorde que peu d'importance car cette donnée est très dépendante de nombreux autres facteurs, et parce que seuls 17% des patients avaient reçu le schéma EXTREME en 1ère ligne*», remarque Ana Castro. Quoi qu'il en soit, il est clair que le taux de survie reste élevé à 12 et 24 mois avec l'immunothérapie en 2e ligne (10).

En résumé

On dispose aujourd'hui de données consistantes à plusieurs niveaux (**Tableau 1**). Elles permettent d'affirmer que les patients devraient tous pouvoir recevoir le cétuximab ou une immunothérapie, cette dernière en association avec un dérivé platine et du 5-FU ayant une plus grande efficacité lorsque le score CPS est ≥ 20. «*Il est donc capital d'évaluer ce score*», conclut Ana Castro.

Par ailleurs, le taux de réponse élevé et la faible progression de la maladie sous cétuximab + chimiothérapie permettent à ces patients de bénéficier de plusieurs lignes de traitement, et donc d'augmenter leur OS. Dans cette optique, proposer l'immunothérapie en 2e ligne ne leur fait pas perdre de chance. Enfin, on manque encore de données pour connaître le meilleur traitement, alors que l'immunothérapie a été choisie en 1ère ligne.

Références

* Martins Ferreira Castro A. Every step in the treatment journey is important in R/M SCCHN.

1. Szturz P, Vermorken JB. Ann Transl Med 2020;8(15):975.
2. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, et al. Evidence-based treatment options in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Front Oncol 2017;7:72. Published 2017 May 9.
3. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet 2019;394(10212):1915-28.
4. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. Ann Oncol 2015;26(9):1941-7.
5. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3. Lancet 2019;393(10167):156-67.
6. Guigay J, Fayette J, Mesia R, et al. TPExtreme randomized trial: TPEx versus Extreme regimen in 1st line recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). ASCO 2019. Abstract#6002.
7. Guo Y, Luo Y, Zhang Q, et al. Cetuximab + chemotherapy as first line (1L) tratment for recurrent/metastatic squamous celle carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) in China: final overall survival analysis oif the renbdomized, phase 3 CHANGE-2 trial. CSCO 2019. Abstract#6018.
8. Guigay J, Auperin A, Mertens C, et al. Personalized treatment according to geriatric assessment in 1st line recurrent and/or metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Cancer (HNSCC) patients aged 70 or over. ELAN (ELderly heAd and Neck cancer) FIT and UNFIT trials.ESMO 2019. Abstract#1100O.
9. Le Roy C, Vernerey D, Evin C, et al. Efficacy and tolerance of carboplatin-cetuximab in patients with metastatic or recurrent head and neck squamous cell carcinoma unfit for extreme regimen. ASCO 2020. Abstract#6539.
10. Guigay J, Fayette J, Mesia R, et al. TPExtreme randomized trial: Quality of Life (QoL) and survival according to second-line treatments in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). ASCO 2020. Abstract#6507.
11. Saleh K, Daste A, Martin N, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 2019;121:123-9.
12. Harrington K, Rischin D, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Progression after the next line of therapy following pembrolizumab (P) or P plus chemotherapy (P+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). ASCO 2020. Abstract#6505.
13. Rischin D, Harrington K, Greil R, et al. Pembrolizumab (P) or P + chemotherapy (C) versus EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): analysis of KEYNOTE-048 by disease state. ASCO 2020. Abstract#6530.
14. Saleh K, Daste A, Martin N, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. ASCO 2018. Abstract#6015.
15. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 2016;375(19):1856-67.
16. Even C, Torossian N, Ibrahim T, et al. First line versus second line immunotherapy in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. ESMO 2019. Abstract#1138P.
17. Dietz A, Welslau M, Hahn D, et al. HANNA: Real-world outcomes from an observational study with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany. ASCO 2020. Abstract#6532.
18. Erbitux SmPC, May 2019
19. Keytruda SmPC, June 2020

TABLEAU 1(18,19):
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTS SCHÉMAS.

	Cétuximab + chimiothérapie	Pembro-lizumab	Pembrolizumab + chimiothérapie
1ère ligne			
Efficacité quel que soit le score CPS	√	x	x
Risque relatif de progression	↓	↑	↑
2e ligne			
Données sur traitements subséquents	√	√	x

BE-ERB-00008 11/2020

Peer-reviewed in the original language

Cryoconservation de tissu testiculaire immature dans le cadre de la préservation de la fertilité chez les garçons prépubères

Aude Braye[1], Herman Tournaye[1,2], Veerle Vloeberghs[2] et Ellen Goossens[1]

1. Biology of the Testis (BITE), Department of Reproduction, Genetics and Regenerative Medicine (RGRG), VUB
2. Centrum voor Reproductieve Geneeskunde (CRG), UZ Brussel

Compte tenu des chances de survie croissantes des enfants atteints d'un cancer, les conséquences à long terme des traitements anticancéreux deviennent de plus en plus importantes. L'une des séquelles les plus fréquentes est une infertilité permanente consécutive à la perte de cellules souches spermatogoniales et/ou à l'endommagement des cellules somatiques (cellules de Sertoli et cellules de Leydig) du testicule. La cryoconservation de spermatozoïdes matures est la procédure de première intention pour la préservation de la fertilité chez les hommes adultes et les adolescents. Par contre, cette option n'est pas envisageable pour les patients cancéreux prépubères, chez lesquels la spermatogenèse n'a pas encore commencé. La cryoconservation de tissu testiculaire immature est actuellement proposée comme méthode expérimentale alternative pour garantir la fertilité de ces garçons prépubères à un âge ultérieur. Cette technique expérimentale est déjà proposée par plusieurs centres de fertilité dans le monde. En revanche, les thérapies cellulaires et/ou tissulaires visant à rétablir la fertilité n'en sont encore qu'à leurs balbutiements. Des études complémentaires devront encore être menées avant de pouvoir appliquer des techniques de restauration de la fertilité dans la pratique clinique.

Introduction

Ces dernières années, les chances de survie des enfants atteints d'un cancer ont considérablement augmenté grâce aux progrès réalisés dans le domaine de la chimiothérapie et de la radiothérapie. S'il a longtemps été admis que les enfants étaient plus résistants aux effets secondaires stérilisants des traitements anticancéreux, il existe aujourd'hui des preuves suffisantes pour affirmer que les enfants courent, eux aussi, un risque élevé d'infertilité permanente (1). L'infertilité a un énorme impact sur le bien-être psychologique et social d'un individu (2). Pour garantir la qualité de vie à long terme des patients cancéreux, l'oncofertilité et la préservation de la fertilité (autrement dit, le maintien de la fertilité au moyen de la congélation de gamètes ou de tissu reproductif) font l'objet d'une attention croissante en médecine de la reproduction. La mise en banque (stockage par cryoconservation) de spermatozoïdes est depuis longtemps une procédure standard dans les cliniques de fertilité.

En revanche, les garçons prépubères ne produisent pas encore de spermatozoïdes, car la spermatogenèse n'a pas encore commencé chez eux. Dès lors, il est impossible de mettre en banque un échantillon de leur sperme avant le début de leur traitement anticancéreux. Une alternative pour ces patients consiste à mettre en banque du tissu testiculaire immature dans le but de conserver des cellules souches spermatogoniales (CSS). Les gonades mâles contiennent ces cellules précurseurs des spermatozoïdes dès la naissance. L'échantillon de tissu testiculaire mis en banque peut être replacé ultérieurement (une fois le patient guéri et s'il souhaite avoir des enfants) afin de remédier à l'éventuelle infertilité. Cette méthode expérimentale a été pour la première fois mise en œuvre dans un cadre clinique en 2002, à l'UZ Brussel qui, à ce jour, a mis en banque du tissu testiculaire immature de plus de 120 patients (3). Entre-temps, d'autres centres de fertilité ont lancé des programmes similaires de préservation de la fertilité avant la puberté (4). Dans certains pays, ces nouvelles stratégies préventives ont été organisées de manière centralisée. En Belgique, depuis l'entrée en vigueur du remboursement des prestations d'oncofreezing en 2017, tout centre de fertilité agréé, qu'il soit spécialisé ou non, peut proposer la cryoconservation.

ONI1096F

Patients

Un premier groupe d'individus candidats à la cryoconservation de tissu testiculaire immature est constitué des patients prépubères exposés à des traitements anticancéreux stérilisants. Les schémas thérapeutiques pour les patients souffrant d'un cancer incluent la chimiothérapie et/ou la radiothérapie, qui s'attaquent aux cellules à division rapide. Elles ne ciblent pas uniquement les cellules cancéreuses, mais aussi les CSS, qui se divisent constamment (5) et qui sont très sensibles à la chimiothérapie et à la radiothérapie, et ce à tous les stades de la vie, y compris pendant l'enfance (6). Les dommages sont étroitement liés au type d'agent chimiothérapeutique utilisé ou à la combinaison de différents agents chimiothérapeutiques, à la dose cumulée, à la durée et au site d'irradiation, ainsi qu'au schéma de fractionnement (7). Le déclenchement de la spermatogenèse dépend donc de la survie des CSS et de leur capacité à se différencier. Les alkylants sont les agents chimiothérapeutiques les plus nocifs. Des études suggèrent l'existence d'un lien entre la dose d'agents alkylants et le risque d'infertilité. La combinaison d'agents alkylants a un effet négatif supplémentaire sur la spermatogenèse (8).

Des études ont montré que les garçons prépubères déjà exposés à des agents alkylants avant la mise en banque, en particulier à des doses équivalentes de cyclophosphamide > 4.000mg/m^2, présentent un nombre de spermatogonies largement inférieur aux valeurs de référence normales (9, 10) ainsi qu'aux valeurs des garçons exposés à des agents non alkylants (11, 12). D'autres études sont nécessaires pour déterminer plus précisément si la mise en banque de tissu testiculaire immature présente un avantage pour les patients déjà exposés à des agents alkylants avant la mise en banque. Outre la chimiothérapie, la radiothérapie peut, elle aussi, affecter les spermatogonies. L'irradiation du testicule a un effet néfaste direct, tant sur les CSS que sur les cellules de Sertoli et de Leydig. Des doses d'irradiation comprises entre 0,1 et 3Gy peuvent provoquer l'arrêt de la spermatogenèse à court ou à long terme, tandis que des doses supérieures à 4Gy peuvent causer des lésions gonadiques permanentes (7). Plusieurs études suggèrent un risque accru d'endommagement des cellules de Sertoli et de Leydig respectivement à des doses de 10-12Gy et ≥ 21-24Gy, ainsi qu'en cas d'irradiation du corps entier (8, 13).

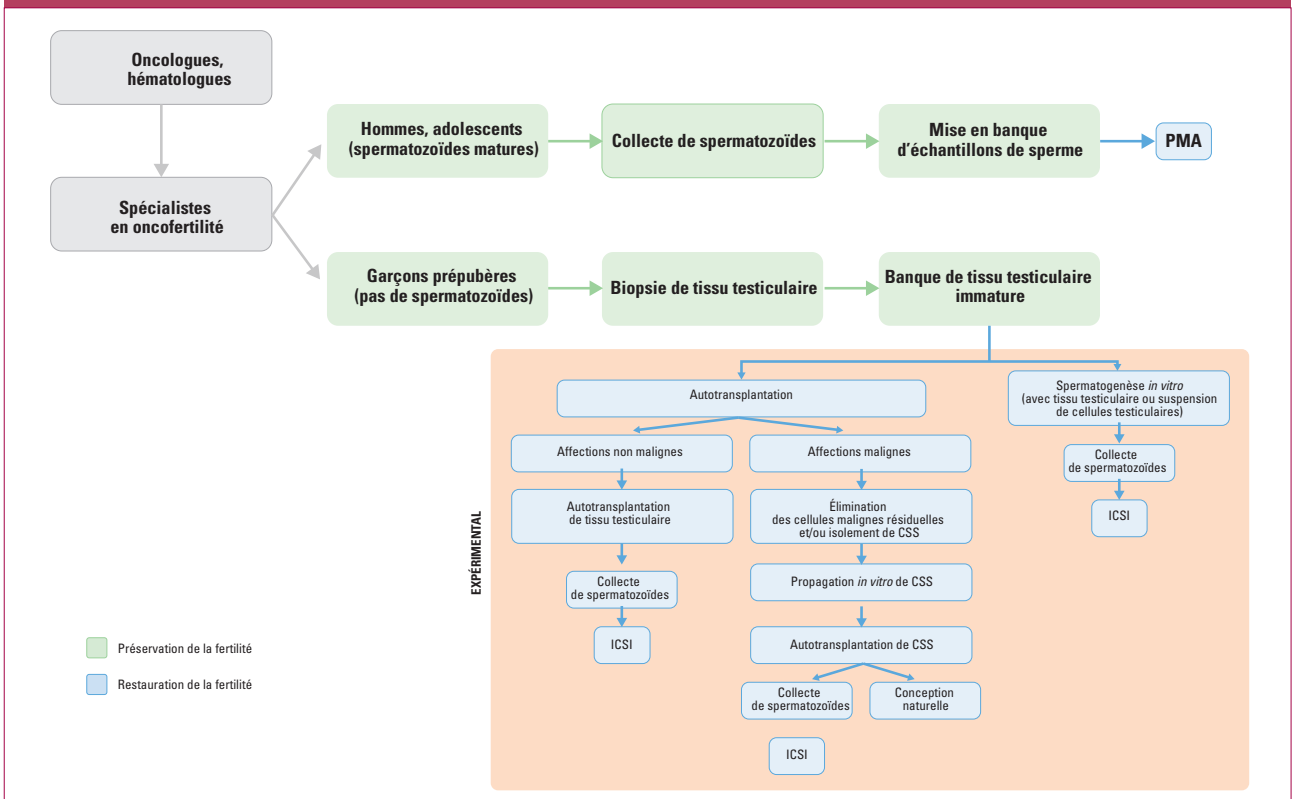
Un deuxième groupe de patients est constitué de garçons prépubères souffrant d'hémopathies bénignes, notamment la drépanocytose et la thalassémie. Souvent, ces patients sont aussi traités par de fortes doses de chimiothérapie et/ou par irradiation du corps entier en guise de conditionnement avant de recevoir une greffe de moelle osseuse (14). À la suite de ces traitements, ces patients courent un haut risque d'infertilité permanente et sont donc candidats à la mise en banque de tissu testiculaire. En outre, les patients souffrant de drépanocytose reçoivent généralement de l'hydroxyurée. Cet antinéoplasique réduit la qualité du sperme à l'âge adulte (15) et diminue le nombre de spermatogonies dans les testicules des jeunes garçons prépubères (12). Ces résultats doivent cependant être interprétés avec prudence. En effet, dans la mesure où pratiquement tous les patients souffrant de drépanocytose sont traités par hydroxyurée, il n'est pas exclu que la maladie elle-même (plus précisément, la vaso-occlusion) provoque la perte de spermatogonies (16). Des études prospectives à long terme sont nécessaires pour mieux comprendre les facteurs à l'origine de la perte de spermatogonies.

La sélection des patients candidats à la mise en banque de tissu testiculaire immature est cruciale, car cette méthode encore expérimentale nécessite une intervention chirurgicale chez les jeunes patients et ne garantit pas la restauration ultérieure de la fertilité (**Figure 1**). Les critères d'inclusion devraient de préférence être limités aux patients présentant un risque important de lésions testiculaires et de problèmes de fertilité par la suite (7). Il est conseillé d'orienter les jeunes patients candidats à une intervention de préservation de la fertilité vers des centres de fertilité disposant de l'expertise nécessaire, et ce avant le début du traitement gonadotoxique.

Biopsie de tissu testiculaire

Pour les garçons prépubères qui ne produisent pas encore de spermatozoïdes, la seule option pour le moment consiste à prélever et à cryoconserver un échantillon de tissu testiculaire immature. Le prélèvement et la mise en banque de tissu testiculaire ne sont possibles qu'après avoir obtenu le consentement éclairé des parents et, si possible, du patient proprement dit. La biopsie de tissu testiculaire est une intervention chirurgicale pratiquée selon les procédures locales des différents centres de fertilité proposant des prestations de préservation de la fertilité. En principe, la biopsie est effectuée sous anesthésie générale et de préférence en combinaison avec d'autres procédures nécessitant une anesthésie générale (comme une ponction de moelle osseuse ou la pose d'un port-à-cath pour l'administration d'agents chimiothérapeutiques). En théorie, la biopsie de tissu testiculaire peut être unilatérale ou bilatérale, mais une biopsie unilatérale est l'option privilégiée (4). À l'UZ Brussel, la taille de l'échantillon à prélever est déterminée en fonction du volume testiculaire au moment de l'intervention et en accord avec les parents. Dans le cas des petits testicules, une quantité proportionnellement plus importante de tissu testiculaire est inévitablement prélevée. Le tissu

Figure 1: Préservation et restauration de la fertilité chez les hommes, les adolescents et les jeunes garçons prépubères.



PMA: procréation médicalement assistée ICSI: injection intracytoplasmique de spermatozoïde

testiculaire est également prélevé au niveau du pôle inférieur du plus gros testicule, en raison de la vascularisation moins importante et du risque intrinsèquement plus faible de complications telles que des hématomes. Pour réduire autant que possible le risque de fibrose post-opératoire et pour maintenir une fonction endocrine testiculaire maximale, l'UZ Brussel privilégie le prélèvement d'un seul échantillon plus grand plutôt que plusieurs biopsies plus petites (3).

Seules quelques études ont décrit les complications potentielles liées à la réalisation d'une biopsie de tissu testiculaire chez des patients cancéreux prépubères dans le cadre de la préservation de la fertilité. À ce jour, le pourcentage de complications directes est très faible, de l'ordre de 2 à 3%, et la plupart d'entre elles disparaissent au bout d'un certain temps sans lésion testiculaire visible (3, 4, 17). Parmi les complications décrites, on retrouve notamment des saignements locaux et une inflammation du testicule biopsié ou de la plaie cutanée. Après l'intervention, les testicules peuvent être sensibles et le scrotum peut enfler ou prendre une couleur différente. Ces effets secondaires disparaissent généralement dans les quelques jours suivant l'opération. Cependant, les possibles effets à long terme du prélèvement d'un fragment de tissu testiculaire à un jeune âge sont encore inconnus. Il est par conséquent essentiel que les travaux de recherche à venir accordent une attention particulière au suivi systématique de l'évolution du développement des patients cancéreux prépubères après une biopsie de tissu testiculaire.

Protocole de congélation

Plusieurs options ont été proposées pour la cryoconservation des CSS, à savoir la congélation de tissu testiculaire ou d'une suspension de cellules testiculaires. La congélation de fragments de tissu testiculaire présente l'avantage de maintenir les contacts entre les cellules de Sertoli et les CSS. De cette manière, la niche de cellules souches reste intacte, ce qui est indispensable pour la survie des CSS. La mise en banque de CSS sous forme de suspension de cellules testiculaires constitue une autre option. Tant les fragments de tissu testiculaire que les suspensions de cellules testiculaires contiennent différents types de cellules dont la taille, la forme, la complexité, la teneur en eau et la perméabilité membranaire varient. Cela pose un réel défi pour le développement d'un protocole de cryoconservation efficace, car les différents types de cellules nécessitent chacun des conditions de congélation et des compositions de milieu différentes pour une préservation optimale de leur viabilité et de leur fonctionnalité (18). Les centres de

fertilité privilégient la congélation de tissu testiculaire afin que des thérapies cellulaires et tissulaires pour la restauration de la fertilité (transplantation de tissu testiculaire ou de CSS, maturation *in vitro* de tissu testiculaire ou de CSS) soient possibles à l'avenir (4).

Il n'existe actuellement aucun protocole standardisé pour la congélation de tissu testiculaire humain. Un protocole de congélation optimal doit non seulement préserver l'intégrité des tubules, mais aussi garantir la capacité de prolifération des CSS. La plupart des centres de fertilité qui proposent la cryoconservation de tissu testiculaire immature utilisent un protocole de congélation lente (*slow freez*ing) contrôlée, avec le diméthylsulfoxyde et le saccharose comme cryoprotecteurs (4). Les échantillons mis en banque sont conservés dans de l'azote gazeux pour éviter toute contamination croisée entre les échantillons cryoconservés. Plusieurs études ont évalué la vitrification de tissu testiculaire comme alternative à la congélation conventionnelle. Cette technique fait appel à des concentrations très élevées de cryoprotecteurs et à un refroidissement ultra-rapide pour empêcher la formation de cristaux de glace dans le tissu. Ces études ont toutefois montré que la vitrification ne donne pas de meilleurs résultats en termes de préservation de l'intégrité des tissus et des cellules (19-21).

Thérapies cellulaires et tissulaires pour restaurer la fertilité

Même si plusieurs centres de fertilité proposent déjà la cryoconservation de tissu testiculaire immature pour les garçons prépubères, les techniques de restauration de la fertilité sont encore en cours de développement. Des études supplémentaires sont nécessaires pour démontrer leur sécurité avant qu'elles puissent être appliquées dans la pratique clinique.

L'autotransplantation de fragments de tissu testiculaire congelés est considérée comme la stratégie la plus prometteuse, car elle permet de maintenir les CSS dans leur environnement naturel (et de ne pas les exposer à une thérapie gonadotoxique). Une fois décongelés, ces fragments peuvent être transplantés dans le testicule (22), dans le scrotum (23, 24) ou en situation ectopique sous la peau (25). Une spermatogenèse complète a déjà été démontrée chez plusieurs espèces animales. Récemment, une étude sur des macaques rhésus a prouvé que l'autotransplantation de fragments de tissu testiculaire immature cryoconservés sous la peau et dans le scrotum d'animaux pubères permet d'obtenir des spermatozoïdes fonctionnels et une progéniture en bonne santé (26). Pour la génération d'une progéniture, les transplantations sous la peau ou dans le scrotum doivent toujours être combinées avec la collecte de spermatozoïdes issus du fragment de tissu testiculaire transplanté et l'injection intracytoplasmique de spermatozoïde (ICSI). En ce qui concerne les transplantations intratesticulaires, on ne sait pas encore exactement si une reproduction naturelle est possible. Pour cela, les tubules séminifères transplantés doivent être capables de créer des connexions avec les tubules séminifères endogènes. Cependant, les études menées sur des modèles de rongeurs n'ont pas encore mis en évidence la présence de spermatozoïdes provenant de donneurs dans l'épididyme après une transplantation intratesticulaire. Dès lors, la combinaison de la collecte de spermatozoïdes et d'une ICSI pourrait aussi s'avérer nécessaire dans ce cas-ci. Le moment optimal pour la transplantation du tissu testiculaire immature cryoconservé (avant/pendant la puberté ou à l'âge adulte) demeure inconnu à l'heure actuelle.

La probabilité d'une conception naturelle est plus élevée après une autotransplantation de CSS dans les tubules séminifères des testicules. Les CSS transplantées vont coloniser ces tubules et déclencher la spermatogenèse afin de produire des spermatozoïdes (27). Cette technique donne déjà de bons résultats chez plusieurs espèces animales. Une spermatogenèse complète a notamment été mise en évidence chez la souris, le rat, le chien, le bouc, le mouton, le porc et des bovins, et des souris, rates, chèvres et brebis ont donné naissance à des petits en bonne santé après une conception naturelle. La recherche sur la transplantation de CSS chez des primates non humains progresse également (29). Chez les primates, le rete testis constitue le site d'injection idéal pour les CSS. L'injection dans les tubules séminifères via le rete testis s'effectue sous guidage échographique et ne nécessite donc pas d'intervention chirurgicale (30). Cette technique a été perfectionnée en réalisant des expériences sur des testicules de cadavres humains (31-33). En raison du nombre limité de CSS dans les petits fragments de tissu testiculaire provenant de testicules prépubères, la propagation *in vitro* des CSS est nécessaire pour une éventuelle application clinique efficace. Des systèmes de culture *in vitro* pour la propagation des CSS humaines ont déjà été décrits (34, 35), mais outre les CSS, les cellules somatiques du testicule se propagent aussi dans le milieu de culture, ce qui se traduit par une prolifération des cellules somatiques et un très faible pourcentage de CSS. Il est essentiel de poursuivre les recherches sur les marqueurs moléculaires spécifiques pour l'isolement de CSS humaines, afin de pouvoir optimiser la propagation *in vitro* des CSS.

L'autotransplantation est cependant déconseillée pour les patients ayant souffert d'une affection maligne, car elle peut entraîner une récidive consécutive à la réintroduction de

cellules malignes résiduelles par le biais du greffon (36). Or il n'existe pas encore de stratégies permettant d'éliminer efficacement ces cellules malignes résiduelles des fragments de tissu testiculaire et/ou des suspensions de cellules testiculaires mis en banque. La spermatogenèse *in vitro* combinée à l'ICSI pourrait être une meilleure alternative pour les patients chez qui une affection maligne a été diagnostiquée. Une maturation *in vitro* complète de CSS a déjà été mise en évidence chez des rongeurs, mais pas encore chez l'être humain. Pour garantir la survie et la différenciation des CSS, ces dernières doivent être mises, dans le milieu de culture, en contact direct avec des cellules somatiques fonctionnelles du testicule (37). Des travaux de recherche menés sur des souris ont montré que la culture de fragments de tissu testiculaire est la méthode la plus efficace, car elle permet de garder intacts l'architecture testiculaire, les contacts complexes entre cellules ainsi que la niche de cellules souches. Cette technique a déjà permis d'obtenir une progéniture chez la souris et est en cours de transposition à l'être humain (38).

Conclusion

Compte tenu des chances de survie croissantes des enfants atteints d'un cancer, la médecine de la reproduction s'intéresse de plus en plus, depuis quelques décennies, à la prévention de l'infertilité permanente à la suite d'un traitement anticancéreux gonadotoxique. Aujourd'hui, plusieurs centres de fertilité dans le monde proposent plus souvent une intervention de préservation de la fertilité aux jeunes garçons prépubères qui risquent de perdre leurs CSS. Les protocoles de congélation de tissu testiculaire immature et de CSS ont déjà été optimisés chez différentes espèces animales et adaptés à l'être humain. Ces dernières années, des progrès ont également été réalisés dans le domaine des thérapies cellulaires et tissulaires de restauration de la fertilité. Il convient de poursuivre les recherches pour surmonter les obstacles restants avant de pouvoir appliquer ces techniques dans la pratique clinique. En attendant que des études cliniques prouvent à la fois la sécurité et l'efficacité des techniques de restauration de la fertilité, la cryoconservation de tissu testiculaire immature dans le cadre de la préservation de la fertilité chez les garçons prépubères reste une méthode expérimentale.

Références

1. Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W, et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. J Cancer Surviv 2014;8:437-47.
2. Fisher JR, Hammarberg K. Psychological and social aspects of infertility in men: an overview of the evidence and implications for psychologically informed clinical care and future research. Asian J Androl 2012;14:121-9.
3. Braye A, Tournaye H, Goossens E. Setting up a cryopreservation programme for immature testicular tissue: lessons learned after more than 15 years of experience. Clin Med Insights Reprod Health 2019;13:1179558119886342.
4. Goossens E, Jahnukainen K, Mitchell RT, et al. Fertility preservation in boys: recent developments and new insights. Hum Reprod Open 2020 (in press).
5. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, Schlatt S. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2011;25:287-302.
6. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. Fertil Steril 2013;100:1180-6.
7. Medrano JV, Andrés MDM, García S, et al. Basic and clinical approaches for fertility preservation and restoration in cancer patients. Trends Biotechnol 2018;36:199-215.
8. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al. Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. Lancet Oncol 2017;18:e75-e90.
9. Green DM, Liu W, Kutteh WH, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. Lancet Oncol 2014;15:1215-23.
10. Masliukaite I, Hagen JM, Jahnukainen K, et al. Establishing reference values for age-related spermatogonial quantity in prepubertal human testes: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril 2016;106:1652-7.
11. Poganitsch-Korhonen M, Masliukaite I, Nurmio M, et al. Decreased spermatogonial quantity in prepubertal boys with leukaemia treated with alkylating agents. Leukemia 2017;31:1460-3.
12. Stukenborg JB, Alves-Lopes JP, Kurek M, et al. Spermatogonial quantity in human prepubertal testicular tissue collected for fertility preservation prior to potentially sterilizing therapy. Hum Reprod 2018;33:1677-83.
13. Wilhelmsson M, Vatanen A, Borgstrom B, et al. Adult testicular volume predicts spermatogenetic recovery after allogeneic HSCT in childhood and adolescence. Pediatr Blood Cancer 2014;61:1094-100.
14. Balduzzi A, Dalle JH, Jahnukainen K, et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group. Bone Marrow Transplant 2017;52:1406-15.
15. Berthaut I, Guignedoux G, Kirsch-Noir F, et al. Influence of sickle cell disease and treatment with hydroxyurea on sperm parameters and fertility of human males. Haematologica 2008;93:988-93.
16. Martins PR, Kerbauy J, Moraes-Souza H, Pereira Gde A, Figueiredo MS, Verreschi IT. Impaired pubertal development and testicular hormone function in males with sickle cell anemia. Blood Cells Mol Dis 2015;54:29-32.
17. Picton HM, Wyns C, Anderson RA, et al. A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys. Hum Reprod 2015;30:2463-75.
18. Onofre J, Baert Y, Faes K, Goossens E. Cryopreservation of testicular tissue or testicular cell suspensions: a pivotal step in fertility preservation. Hum Reprod Update 2016;22:744-61.
19. Curaba M, Poels J, van Langendonckt A, Donnez J, Wyns C. Can prepubertal human testicular tissue be cryopreserved by vitrification? Fertil Steril 2011;95:2123.e9-12.
20. Poels J, Van Langendonckt A, Many MC, Wese FX, Wyns C. Vitrification preserves proliferation capacity in human spermatogonia. Hum Reprod 2013;28:578-89.
21. Baert Y, Van Saen D, Haentjens P, In't Veld P, Tournaye H, Goossens E. What is the best cryopreservation protocol for human testicular tissue banking? Hum Reprod 2013;28:1816-26.
22. Van Saen D, Goossens E, De Block G, Tournaye H. Regeneration of spermatogenesis by grafting testicular tissue or injecting testicular cells into the testes of sterile mice: a comparative study. Fertil Steril 2009;91:2264-72.
23. Wyns C, Curaba M, Martinez-Madrid B, Van Langendonckt A, Francois-Xavier W, Donnez J. Spermatogonial survival after cryopreservation and short-term orthotopic immature human cryptorchid testicular tissue grafting to immunodeficient mice. Hum Reprod 2007;22:1603-11.
24. Jahnukainen K, Ehmcke J, Nurmio M, Schlatt S. Autologous ectopic grafting of cryopreserved testicular tissue preserves the fertility of prepubescent monkeys which receive a sterilizing cytotoxic therapy. Cancer Res 2012;72:5174-8.
25. Jahnukainen K, Ehmcke J, Hergenrother SD, Schlatt S. Effect of cold storage and cryopreservation of immature non-human primate testicular tissue on spermatogonial stem cell potential in xenografts. Hum Reprod 2007;22:1060-7.
26. Fayomi AP, Peters K, Sukhwani M, et al. Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring. Science 2019;363:1314-9.
27. Brinster RL. Male germline stem cells: from mice to men. Science 2007;316:404-5.
28. Kubota H, Brinster RL. Spermatogonial stem cells. Biol Reprod 2018;99:52-74.
29. Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, et al. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. Cell Stem Cell 2012;11:715-26.
30. Schlatt S, Rosiepen G, Weinbauer GF, Rolf C, Brook PF, Nieschlag E. Germ cell transfer into rat, bovine, monkey and human testes. Hum Reprod 1999;14:144-50.
31. Ning L, Meng J, Goossens E, Lahoutte T, Marichal M, Tournaye H. In search of an efficient injection technique for future clinical application of spermatogonial stem cell transplantation: infusion of contrast dyes in isolated cadaveric human testes. Fertil Steril 2012;98:1443-8.
32. Faes K, Tournaye H, Goethals L, Lahoutte T, Hoorens A, Goossens E. Testicular cell transplantation into the human testes. Fertil Steril 2013;100:981-8.
33. Faes K, Lahoutte T, Hoorens A, Tournaye H, Goossens E. In search of an improved injection technique for the clinical application of spermatogonial stem cell transplantation. Reproductive Biomedicine Online 2017;34:291-7.
34. Sadri-Ardekani H, Mizrak SC, Van Daalen SKM, et al. Propagation of human spermatogonial stem cells in vitro. JAMA 2009;302:2127-34.
35. Sadri-Ardekani H, Akhondi MA, van der Veen F, Repping S, van Pelt AM. In vitro propagation of human prepubertal spermatogonial stem cells. JAMA 2011;305:2416-8.
36. Jahnukainen K, Hou M, Petersen C, Setchell B, Soder O. Intratesticular transplantation of testicular cells from leukemic rats causes transmission of leukemia. Cancer Res 2001;61:706-10.
37. Alves-Lopes JP, Stukenborg JB. Testicular organoids: a new model to study the testicular microenvironment in vitro? Hum Reprod Update 2018;24:176-91.
38. Richer G, Baert Y, Goossens E. In-vitro spermatogenesis through testis modelling: toward the generation of testicular organoids. Andrology 2019;10.1111/andr.12741.

Reçu: 11/05/2020 – Accepté: 19/05/2020

Announcement from Novartis

COMBI-AD: 5-year results that confirm the long-term benefit of the combination dabrafenib + trametinib for adjuvant stage III BRAF+ melanoma patients

COMBI-AD, a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study, had shown in a first analysis that the combination of dabrafenib 150mg BID + trametinib 2mg/day for 12 months as adjuvant therapy for a resected stage III melanoma with BRAF^{V600} mutation prolongs survival without relapse compared with the placebo. This study has been continued in order to obtain long-term data confirming this advantage.

After a minimum follow-up period of 59 months, median survival without relapse was not reached in the experimental group (compared with 16.6 months in the placebo group), while the percentage of patients without relapse at 5 years was 52% under dabrafenib + trametinib against 36% under placebo (HR = 0.51). All the predefined subgroups benefit similarly from the treatment. Furthermore, the percentage of patients without distant metastasis (median period not reached in the two groups) was 65% against 54% (HR = 0.55), with good tolerance since the incidence of serious adverse events did not show any significant difference between the two groups.

Overall, this analysis after 5 years of follow-up of the COMBI-AD study confirms that an adjuvant treatment lasting 12 months with the combination dabrafenib + trametinib offers a lasting long-term benefit in terms of survival without relapse and survival without distant metastasis in patients with a resected stage III melanoma with BRAF^{V600} mutation with no apparent long-term toxic effects. The effect of this treatment on overall long-term survival is still to be determined because, while a total of 216 deaths has been reported in the two groups of the study, the number of events expected for the overall analysis of survival (about 299) has not been reached yet.

Read the full article online, if you are subscriber to NEJM

Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med 2020;383(12):1139-48.

ONC456E BE2011092221 – 09/11/2020

E.R.: Novartis Pharma - Novartis Pharma SA - Medialaan 40 – 1800 Vilvoorde BE - BE2008849515 - 13/08/2020

Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection. Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Ex-Fact Prijs			
Mekinist	0,5 mg	30 cap.	1.704,39 €
Mekinist	2 mg	30 cap.	6.817,54 €

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT. Mekinist 0.5 mg film-coated tablets. Mekinist 2.0 mg film- coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Each film-coated tablet contains trametinib dimethyl sulfoxide equivalent to 0.5 mg, respectively 2.0 mg of trametinib **PHARMACEUTICAL FORM.** Film-coated tablet (tablet). 0.5 mg: Yellow, modified oval, biconvex, film- coated tablets, approximately 4.8 x 8.9 mm, with 'GS' debossed on one face and 'TFC' on the opposing face. 2.0 mg: Pink, round, biconvex, film-coated tablets, approximately 7.5 mm, with 'GS' debossed on one face and 'HMJ' on the opposing face. THERAPEUTIC INDICATIONS. Melanoma. Trametinib as monotherapy or in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation.Trametinib monotherapy has not demonstrated clinical activity in patients who have progressed on a prior BRAF inhibitor therapy. Adjuvant treatment of melanoma. Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection. Non-small cell lung cancer (NSCLC). Trametinib in combination with dabrafenib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation. **POSOLOGY AND MODE OF ADMINISTRATION.** Treatment with trametinib should only be initiated and supervised by a physician experienced in the administration of anti-cancer medicinal products. Before taking trametinib, patients must have confirmation of BRAF V600 mutation using a validated test. Posology. The recommended dose of trametinib, either used as monotherapy or in combination with dabrafenib, is 2 mg once daily. The recommended dose of dabrafenib, when used in combination with trametinib, is 150 mg twice daily. *Duration of treatment*. It is recommended that patients continue treatment with trametinib until patients no longer derive benefit or the development of unacceptable toxicity (see Table 2). In the adjuvant melanoma setting, patients should be treated for a period of 12 months unless there is disease recurrence or unacceptable toxicity. *Missed doses*. If a dose of trametinib is missed, it should only be taken if it is more than 12 hours until the next scheduled dose. If a dose of dabrafenib is missed, when trametinib is given in combination with dabrafenib, the dose of dabrafenib should only be taken if it is more than 6 hours until the next scheduled dose. *Dose modification*. The management of adverse reactions may require dose reduction, treatment interruption or treatment discontinuation (see Tables 1 and 2). Dose modifications are not recommended for adverse reactions of cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) or new primary melanoma (see dabrafenib SmPC for further details). **Table 1** Recommended dose level reductions. **Dose level: Trametinib dose -** Used as monotherapy or in combination with dabrafenib: **Dabrafenib dose* -** Only when used in combination with trametinib. **Starting dose:** 2 mg once daily: 150 mg twice daily. / **1st dose reduction:** 1.5 mg once daily: 100 mg twice daily. / **2nd dose reduction:** 1 mg once daily: 75 mg twice daily. / **3rd dose reduction (combination only):** 1 mg once daily: 50 mg twice daily. / Dose adjustment for trametinib below 1 mg once daily is not recommended, whether used as monotherapy or in combination with dabrafenib. Dose adjustment for dabrafenib below 50 mg twice daily is not recommended when used in combination with trametinib. *Please refer to the dabrafenib SmPC, Posology and method of administration, for dosing instructions for treatment with dabrafenib monotherapy. **Table 2** Dose modification schedule based on the grade of any Adverse Events (AE). **Grade (CTC-AE)*: Recommended trametinib dose modifications -** Used as monotherapy or in combination with dabrafenib: **Grade 1 or Grade 2 (Tolerable)**: Continue treatment and monitor as clinically indicated. / **Grade 2 (Intolerable) or Grade 3**: Interrupt therapy until toxicity is Grade 0 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy. / **Grade 4**: Discontinue permanently, or interrupt therapy until Grade 0 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy. * The intensity of clinical adverse events graded by the Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTC-AE). When an individual's adverse reactions are under effective management, dose re-escalation following the same dosing steps as de-escalation may be considered. The trametinib dose should not exceed 2 mg once daily.If treatment-related toxicities occur when trametinib is used in combination with dabrafenib, then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions where dose modifications are necessary for only one of the two treatments are detailed below for pyrexia, uveitis, RAS mutation positive non-cutaneous malignancies (primarily related to dabrafenib), left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction, retinal vein occlusion (RVO), retinal pigment epithelial detachment (RPED) and interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis (primarily related to trametinib).*Dose modification exceptions (where only one of the two therapies is dose reduced) for selected adverse reactions*. *Pyrexia*. When trametinib is used in combination with dabrafenib and the patient's temperature is ≥38.5ºC please refer to the dabrafenib SmPC for dose modifications for dabrafenib. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib. *Uveitis*. No dose modifications are required for uveitis as long as effective local therapies can control ocular inflammation. If uveitis does not respond to local ocular therapy, dabrafenib should be withheld until resolution of ocular inflammation and then dabrafenib should be restarted reduced by one dose level. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib. *RAS-mutation-positive non-cutaneous malignancies* Consider the benefits and risks before continuing treatment with dabrafenib in patients with a non-cutaneous malignancy that has a RAS mutation. No dose modification of trametinib is required when taken in combination with dabrafenib. *Left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction/Left ventricular dysfunction*. Trametinib should be interrupted in patients who have an asymptomatic, absolute decrease of >10% in LVEF compared to baseline and the ejection fraction is below the institution's lower limit of normal (LLN). No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib. If the LVEF recovers, treatment with trametinib may be restarted, but the dose should be reduced by one dose level with careful monitoring.Trametinib should be permanently discontinued in patients with Grade 3 or 4 left ventricular cardiac dysfunction or clinically significant LVEF reduction which does not recover within 4 weeks. *Retinal vein occlusion (RVO) and Retinal pigment epithelial detachment (RPED)*. If patients report new visual disturbances such as diminished central vision, blurred vision, or loss of vision at any time while on trametinib therapy, a prompt ophthalmological assessment is recommended. In patients who are diagnosed with RVO, treatment with trametinib, whether given as monotherapy or in combination with dabrafenib, should be permanently discontinued. No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib. If RPED is diagnosed, follow the dose modification schedule in Table 3 below for trametinib. **Table 3** Recommended dose modifications for trametinib for RPED. **Grade 1 RPED:** Continue treatment with retinal evaluation monthly until resolution. If RPED worsens follow instructions below and withhold trametinib for up to 3 weeks. / **Grade 2-3 RPED:** Withhold trametinib for up to 3 weeks. / **Grade 2-3 RPED that improves to Grade 0-1 within 3 weeks:** Resume trametinib at a lower dose (reduced by 0.5 mg) or discontinue trametinib in patients taking trametinib 1 mg daily. / **Grade 2-3 RPED that does not improve to at least Grade 1 within 3 weeks:** Permanently discontinue trametinib. *Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis*. Withhold trametinib in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnoea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. Permanently discontinue trametinib for patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis. No dose modification of dabrafenib is required when trametinib is taken in combination with dabrafenib for cases of ILD or pneumonitis.*Renal impairment*. No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. There are no data with trametinib in patients with severe renal impairment; therefore, the potential need for starting dose adjustment cannot be determined. Trametinib should be used with caution in patients with severe renal impairment when administered as monotherapy or in combination with dabrafenib. *Hepatic impairment*. No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. There are no clinical data in patients with moderate or severe hepatic impairment; therefore, the potential need for starting dose adjustment cannot be determined. Trametinib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment when administered as monotherapy or in combination with dabrafenib. *Non-Caucasian patients*. The safety and efficacy of trametinib in non-Caucasian patients have not been established. No data are available. *Elderly.* No initial dose adjustment is required in patients >65 years of age. More frequent dose adjustments (see Tables 1 and 2 above) may be required in patients >65 years of age. *Paediatric population*. The safety and efficacy of trametinib has not been established in children and adolescents (<18 years). No data are available. Studies in juvenile animals have shown adverse effects of trametinib which had not been observed in adult animals. Method of administration. Trametinib should be taken orally with a full glass of water. Trametinib tablets should not be chewed or crushed. Trametinib should be taken without food, at least 1 hour before or 2 hours after a meal. It is recommended that the dose of trametinib is taken at a similar time every day. When trametinib and dabrafenib are taken in combination, the once-daily dose of trametinib should be taken at the same time each day with either the morning dose or the evening dose of dabrafenib. If a patient vomits after taking trametinib, the patient should not retake the dose and should take the next scheduled dose. Please refer to dabrafenib SmPC for information on method of administration when given in combination with trametinib. **CONTRA-INDICATIONS**. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS**. Summary of the safety profile. The safety of trametinib monotherapy has been evaluated in the integrated safety population of 329 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma treated with trametinib 2 mg once daily in studies MEK114267, MEK113583, and MEK111054. Of these patients, 211 were treated with trametinib for BRAF V600 mutant melanoma in the randomised open label Phase III study MEK114267 (METRIC) (see section 5.1). The most common adverse reactions (incidence ≥20%) for trametinib were rash, diarrhoea, fatigue, oedema peripheral, nausea, and dermatitis acneiform. The safety of trametinib in combination with dabrafenib has been evaluated in the integrated safety population of 1076 patients with BRAF V600 mutant unresectable or metastatic melanoma, Stage III BRAF V600 mutant melanoma following complete resection (adjuvant treatment) and advanced NSCLC treated with trametinib 2 mg once daily and dabrafenib 150 mg twice daily. Of these patients, 559 were treated with the combination for BRAF V600 mutant melanoma in two randomised Phase III studies, MEK115306 (COMBI-d) and MEK116513 (COMBI-v), 435 were treated with the combination in the adjuvant treatment of Stage III BRAF V600 mutant melanoma after complete resection in a randomised Phase III study BRF115532 (COMBI-AD) and 82 were treated with the combination for BRAF V600 mutant NSCLC in a multicohort, non-randomised Phase II study BRF113928. The most common adverse reactions (incidence 320%) for trametinib in combination with dabrafenib were: pyrexia, fatigue, nausea, chills, headache, diarrhoea, vomiting, arthralgia and rash. *Tabulated summary of adverse reactions*. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class. The following convention has been utilised for the classification of frequency: Very common: ≥1/10 - Common: ≥1/100 to<1/10. - Uncommon: ≥1/1,000 to<1/100. - Rare: 31/10,000 to<1/1,000. - Notknown: (cannot be estimated from the availabledata). Categories have been assigned based on absolute frequencies in the clinical trial data. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. *Table 4: Adverse reactions reported in the integrated safety population of trametinib monotherapy (n=329).* System Organ Class: Frequency (all grades): Adverse Reactions.Infections and infestation: Common: Folliculitis, Paronychia, Cellulitis, Rash pustular. Blood and lymphatic system disorders: Common: Anaemia. Immune system disorders: Common: Hypersensitivitya. Metabolism and nutrition disorders: Common: Dehydration. Eye disorders: Common: Vision blurred, Periorbital oedema, Visual impairment. - Uncommon: Chorioretinopathy, Papilloedema, Retinal detachment, Retinal vein occlusion. Cardiac disorders: Common: Left ventricular dysfunction, Ejection fraction decreased, Bradycardia. - Uncommon: Cardiac failure. Vascular disorders: Very common: Hypertension, Haemorrhageb. - Common: Lymphoedema. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Very common: Cough, Dyspnoea. - Common: Pneumonitis. - Uncommon: Interstitial lung disease. Gastrointestinal disorders: Very common: Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Constipation, Abdominal pain, Dry mouth. - Common: Stomatitis. - Uncommon: Gastrointestinal perforation, Colitis. Skin and subcutaneous disorders: Very common: Rash, Dermatitis acneiform, Dry skin, Pruritus, Alopecia. - Common: Erythema, Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, Skin fissures, Skin chapped. Musculoskeletal and connective tissue disorders: Uncommon: Rhabdomyolysis. General disorders and administration site conditions: Very common: Fatigue, Oedema peripheral, Pyrexia. - Common: Face oedema, Mucosal inflammation, Asthenia. Investigations: Very common: Aspartate aminotransferase increased. - Common: Alanine aminotransferase increased, Blood alkaline phosphatase increased, Blood creatine phosphokinase increased. a May present with symptoms such as fever, rash, increased liver transaminases, and visual disturbances. b Events include but are not limited to: epistaxis, haematochezia, gingival bleeding, haematuria, and rectal, haemorrhoidal, gastric, vaginal, conjunctival, intracranial and post procedural haemorrhage.*Table 5: Adverse reactions reported in the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib in the studies MEK115306, MEK116513a, BRF113928, and BRF115532(n=1076).* System Organ Class: Frequency (all grades): Adverse Reactions. Infections and infestations: Very common: Nasopharyngitis. - Common: Urinary tract infection, Cellulitis, Folliculitis, Paronychia, Rash pustular. Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps): Common: Cutaneous squamous cell carcinomab, Papillomac, Seborrhoeic keratosis. - Uncommon: New primary melanomad, Acrochordon (skin tags). Blood and lymphatic system disorders: Common: Neutropenia, Anaemia, Thrombocytopenia, Leukopenia. Immune system disorders: Uncommon: Hypersensitivitye. Metabolism and nutrition disorders: Very common: Decreased appetite. - Common: Dehydration, Hyponatraemia, Hypophosphataemia, Hyperglycaemia. Nervous system disorders: Very common: Headache, Dizziness. Eye disorders: Common: Vision blurred, Visual impairment, Uveitis. - Uncommon: Chorioretinopathy, Retinal detachment, Periorbital oedema. Cardiac disorders: Common: Ejection fraction decreased. - Uncommon: Bradycardia. - Not known: Myocarditis. Vascular disorders: Very common: Hypertension, Haemorrhagef. - Common: Hypotension, Lymphoedema. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Very common: Cough. - Common: Dyspnoea. - Uncommon: Pneumonitis. Gastrointestinal disorders: Very common: Abdominal paing, Constipation, Diarrhoea, Nausea, Vomiting. - Common: Dry mouth, Stomatitis. - Uncommon: Pancreatitis, Colitis. - Rare: Gastrointestinal perforation. Skin and subcutaneous disorders: Very common: Dry skin, Pruritus, Rash, Erythemah. - Common: Dermatitis acneiform, Actinic keratosis, Night sweats, Hyperkeratosis, Alopecia, Palmar-plantar erythrodysaesthesia, syndrome, Skin lesion, Hyperhidrosis, Panniculitis, Skin fissures, Photosensitivity. – Not known: Stevens-Johnson syndrome, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Dermatitis exfoliative generalised. Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Arthralgia, Myalgia, Pain in extremity, Muscle spasmsi. Renal and urinary disorders: Uncommon: Renal failure, Nephritis. General disorders and administration site conditions: Very common: Fatigue, Chills, Asthenia, Oedema peripheral, Pyrexia, Influenza-like illness. - Common: Mucosal inflammation, Face oedema. Investigations: Very common: Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased. - Common: Blood alkaline phosphatase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Blood creatine phosphokinase increased. [a] The safety profile from MEK116513 is generally similar to that of MEK115306 with the following exceptions: 1) The following adverse reactions have a higher frequency category as compared to MEK115306: muscle spasm (very common); renal failure and lymphoedema (common); acute renal failure (uncommon); 2) The following adverse reactions have occurred in MEK116513 but not in MEK115306: cardiac failure, left ventricular dysfunction, interstitial lung disease (uncommon). 3) The following adverse reaction has occurred in MEK116513 and BRF115532 but not in MEK115306 and BRF113928: rhabdomyolysis (uncommon). [b] Cutaneous squamous cell carcinoma (cu SCC): SCC, SCC of the skin, SCC *in situ* (Bowen's disease) and keratoacanthoma. [c] Papilloma, skin papilloma. [d] Malignant melanoma, metastatic malignant melanoma, and superficial spreading melanoma stage III. [e] Includes drug hypersensitivity. [f] Bleeding from various sites, including intracranial bleeding and fatal bleeding. [g] Abdominal pain upper and abdominal pain lower. [h] Erythema, generalised erythema. [i] Muscle spasms, musculoskeletal stiffness. 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. Description of selected adverse reactions. *New malignancies*. New malignancies, cutaneous and non- cutaneous, can occur when trametinib is used in combination with dabrafenib. Please refer to the dabrafenib SmPC.*Haemorrhage*. Haemorrhagic events, including major haemorrhagic events and fatal haemorrhages occurred in patients taking trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. The majority of bleeding events were mild. Fatal intracranial haemorrhages occurred in the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib in <1% (8/1076) of patients. The median time to onset of the first occurrence of haemorrhagic events for the combination of trametinib and dabrafenib was 94 days in the melanoma Phase III studies and 75 days in the NSCLC study for the patients who had received prior anti-cancer therapy. The risk of haemorrhage may be increased with concomitant use of antiplatelet or anticoagulant therapy. If haemorrhage occurs, treat as clinically indicated. *LVEFreduction/Left ventricular dysfunction*. Trametinib has been reported to decrease LVEF when used as monotherapy or in combination with dabrafenib. In clinical trials, the median time to first occurrence of left ventricular dysfunction, cardiac failure and LVEF decrease was between 2 to 5 months. In the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib, decreased LVEF has been reported in 6% (65/1076) of patients with most cases being asymptomatic andreversible. Patients with LVEF lower than the institutional lower limit of normal were not included in clinical trials with trametinib. Trametinib should be used with caution in patients with conditions that could impair left ventricular function *Pyrexia.* Pyrexia has been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib; however, the incidence and severity of pyrexia are increased with the combination therapy. Please refer to full leaflet of the dabrafenib SmPC. *Hepatic events*. Hepatic adverse events have been reported in clinical trials with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib. Of the hepatic AEs, increased ALT and AST were the most common events and the majority were either Grade 1 or 2. For trametinib monotherapy, more than 90% of these liver events occurred within the first 6 months of treatment. Liver events were detected in clinical trials with monitoring every four weeks. It is recommended that patients receiving treatment with trametinib monotherapy or in combination with dabrafenib have liver function monitored every four weeks for 6 months. Liver monitoring may be continued thereafter as clinically indicated.*Hypertension*.Elevations in blood pressure have been reported in association with trametinib as monotherapy and in combination with dabrafenib, in patients with or without pre-existing hypertension. Blood pressure should be measured at baseline and monitored during treatment, with control of hypertension by standard therapy as appropriate.*Interstitial lung disease (ILD)/Pneumonitis*. Patients treated with trametinib or combination with dabrafenib may develop ILD or pneumonitis. Trametinib should be withheld in patients with suspected ILD or pneumonitis, including patients presenting with new or progressive pulmonary symptoms and findings including cough, dyspnoea, hypoxia, pleural effusion, or infiltrates, pending clinical investigations. For patients diagnosed with treatment-related ILD or pneumonitis trametinib should be permanently discontinued .*Visual impairment*. Disorders associated with visual disturbances, including RPED and RVO, have been observed with trametinib. Symptoms such as blurred vision, decreased acuity, and other visual disturbances have been reported in the clinical trials with trametinib. *Rash.* Rash has been observed in about 60% of patients when given as monotherapy and in about 24% of patients in trametinib and dabrafenib combination studies in the integrated safety population. The majority of these cases were Grade 1 or 2 and did not require any dose interruptions or dose reductions. *Rhabdomyolysis*. Rhabdomyolysis has been reported in patients taking trametinib alone or in combination with dabrafenib. Signs or symptoms of rhabdomyolysis should warrant an appropriate clinical evaluation and treatment as indicated. *Pancreatitis*. Pancreatitis has been reported with dabrafenib in combination with trametinib. Please see the dabrafenib SmPC. *Renal failure*. Renal failure has been reported with dabrafenib in combination with trametinib. Please see the dabrafenib SmPC.Special populations. *Elderly*. In the Phase III study with trametinib in patients with unresectable or metastatic melanoma (n=211), 49 patients (23%) were ≥65 years of age, and 9 patients (4%) were ≥75 years of age. The proportion of subjects experiencing adverse events (AE) and serious adverse events (SAE) was similar in the subjects aged <65 years and those aged ≥65 years. Patients ≥65 years were more likely to experience AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those <65 years. In the integrated safety population of trametinib in combination with dabrafenib (n=1076) 265 patients (25%) were ≥65 years of age; 62 patients (6%) were ≥75 years of age. The proportion of patients experiencing AEs was similar in those aged <65 years and those aged ≥65 years in all studies. Patients ≥65 years were more likely to experience SAEs and AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those <65 years. *Renal impairment*. No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. Trametinib should be used with caution in patients with severe renal impairment. *Hepaticimpairment*. No dosage adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. Trametinib should be used with caution in patients with moderate or severe hepatic impairment. *Trametinib in combination with dabrafenib in patients with brain metastases*. The safety and efficacy of the combination of trametinib and dabrafenib have been evaluated in a multi-cohort, open-label, Phase II study in patients with BRAF V600 mutant melanoma with brain metastases. The safety profile observed in these patients appears to be consistent with the integrated safety profile of the combination. 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/1/14/931/001- 002; EU/1/14/931/005-006. **MODE OF DELIVERY**. Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 23.07.2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

E.R.: Novartis Pharma - Novartis Pharma SA - Medialaan 40 – 1800 Vilvoorde BE - BE2008849515 - 13/08/2020.

Ex-Fact Prijs			
Tafinlar	50 mg	28 cap.	1.127,61 €
Tafinlar	75 mg	28 cap.	1.691,41 €
Tafinlar	50 mg	120 cap.	4.832,89 €
Tafinlar	75 mg	120 cap.	7.249,32 €

Name: Tafinlar 50 mg / 75 mg hard capsules. **Composition:** Each hard capsule contains dabrafenib mesilate equivalent to 50 mg / 75 mg of dabrafenib. For the full list of excipients, see full leaflet. **Pharmaceutical form:** Hard capsule (capsule). Tafinlar 50 mg hard capsules: Opaque dark red capsules, approximately 18 mm long, with capsule shell imprinted with "GS TEW" and "50 mg". Tafinlar 75 mg hard capsules: Opaque dark pink capsules, approximately 19 mm long, with capsule shell imprinted with "GS LHF" and "75 mg". **Therapeutic indications:** Melanoma: Dabrafenib as monotherapy or in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic melanoma with a BRAF V600 mutation (see full leaflet). Adjuvant treatment of melanoma.Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with Stage III melanoma with a BRAF V600 mutation, following complete resection. Non-small cell lung cancer (NSCLC): Dabrafenib in combination with trametinib is indicated for the treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer with a BRAF V600 mutation. **Posology:** Treatment with dabrafenib should be initiated and supervised by a qualified physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Before taking dabrafenib, patients must have confirmation of tumour BRAF V600 mutation using a validated test. The efficacy and safety of dabrafenib have not been established in patients with wild-type BRAF melanoma or wild-type BRAF NSCLC therefore dabrafenib should not be used in patients with wild-type BRAF melanoma or wild-type BRAF NSCLC (see full leaflet). The recommended dose of dabrafenib, either used as monotherapy or in combination with trametinib, is 150 mg (two 75 mg capsules) twice daily (corresponding to a total daily dose of 300 mg). The recommended dose of trametinib, when used in combination with dabrafenib, is 2 mg once daily. *Duration of treatment:* Treatment should continue until the patient no longer derives benefit or the development of unacceptable toxicity (see full leaflet, Table 2). In the adjuvant melanoma setting, patients should be treated for a period of 12 months unless there is disease recurrence or unacceptable toxicity.. *Missed doses:* If a dose of dabrafenib is missed, it should not be taken if it is less than 6 hours until the next scheduled dose. If a dose of trametinib is missed, when dabrafenib is given in combination with trametinib, the dose of trametinib should only be taken if it is more than 12 hours until the next scheduled dose. *Dose modification:* Two dabrafenib capsule strengths, 50 mg and 75 mg, are available to effectively manage dose modification requirements. The management of adverse reactions may require treatment interruption, dose reduction, or treatment discontinuation (see full leaflet, Tables 1 and 2). Dose modifications or interruptions are not recommended for adverse reactions of cutaneous squamous cell carcinoma (cuSCC) or new primary melanoma (see full leaflet). Therapy should be interrupted if the patient's temperature is ≥38.5ºC. Patients should be evaluated for signs and symptoms of infection (see full leaflet). No dose modifications are required for uveitis as long as effective local therapies can control ocular inflammation. If uveitis does not respond to local ocular therapy, withhold dabrafenib until resolution of ocular inflammation and then restart dabrafenib reduced by one dose level. Recommended dose level reductions and recommendations for dose modifications are provided in Tables 1 and 2, respectively. **Table 1** Recommended dose level reductions. **Dose level: Dabrafenib dose -** Used as monotherapy or in combination with trametinib: **Trametinib dose* -** Only when used in combination with dabrafenib. **Starting dose:** 150 mg twice daily: 2 mg once daily. / **1st dose reduction:** 100 mg twice daily: 1.5 mg once daily. / **2nd dose reduction:** 75 mg twice daily: 1 mg once daily. / **3rd dose reduction:** 50 mg twice daily: 1 mg once daily. Dose adjustment for dabrafenib below 50 mg twice daily is not recommended, whether used as monotherapy or in combination with trametinib. Dose adjustment for trametinib below 1 mg once daily is not recommended, when used in combination with dabrafenib. *Please refer to the trametinib SmPC, Posology and method of administration, for dosing instructions for treatment with trametinib monotherapy. **Table 2** Dose modification schedule based on the grade of any Adverse Events (AE). **Grade (CTC-AE)*: Recommended dabrafenib dose modifications -** Used as monotherapy or in combination with trametinib. **Grade 1 or Grade 2 (Tolerable):** Continue treatment and monitor as clinically indicated. / **Grade 2 (Intolerable) or Grade 3:** Interrupt therapy until toxicity is Grade 0 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy. / **Grade 4:** Discontinue permanently, or interrupt therapy until Grade 0 to 1 and reduce by one dose level when resuming therapy. * The intensity of clinical adverse events graded by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0. When an individual's adverse reactions are under effective management, dose re-escalation following the same dosing steps as de-escalation may be considered. The dabrafenib dose should not exceed 150 mg twice daily. If treatment-related toxicities occur when dabrafenib is used in combination with trametinib, then both treatments should be simultaneously dose reduced, interrupted or discontinued. Exceptions where dose modifications are necessary for only one of the two treatments are detailed below for pyrexia, uveitis, RAS mutation positive non-cutaneous malignancies (primarily related to dabrafenib), left ventricular ejection fraction (LVEF) reduction, retinal vein occlusion (RVO), retinal pigment epithelial detachment (RPED) and interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis (primarily related to trametinib). *Dose modification exceptions (where only one of the two therapies is dose reduced) for selected adverse reactions: see full leaflet. Non- Caucasian patients:* Limited safety and efficacy data have been collected on dabrafenib in non-Caucasian patients. The population pharmacokinetic analysis showed no significant differences in the pharmacokinetics of dabrafenib between Asian and Caucasian patients. No dabrafenib dose adjustment is needed in Asian patients. *Elderly:* No adjustment of the initial dose is required in patients >65 years of age. *Paediatric population:* The safety and efficacy of dabrafenib have not yet been established in children and adolescents (<18 years). No clinical data are available. Studies in juvenile animals have shown adverse effects of dabrafenib which had not been observed in adult animals. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: see full leaflet. *Tabulated summary of adverse reactions:* ADRs which were reported are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. The following convention has been utilised for the classification of frequency: 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), Not known (cannot be estimated from the available data). *Table 3: Adverse reactions reported in the integrated safety population of dabrafenib* monotherapy in the studies BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, and BRF112680 (n=578).System Organ Class: Frequency (all grades): Adverse Reactions.Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps): Very common: Papilloma. - Common: Cutaneous squamous cell carcinoma, Seborrhoeic keratosis, Acrochordon (skin tags), Basal cell carcinoma. - Uncommon: New primary melanoma. / Immune system disorders: Uncommon: Hypersensitivity. / Metabolism and nutrition disorders: Very common: Decreased appetite. - Common: Hypophosphataemia, Hyperglycaemia. / Nervous system disorders: Very common: Headache. / Eye disorders: Uncommon: Uveitis. / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Very common: Cough. / Gastrointestinal disorders: Very common: Nausea, Vomiting, Diarrhoea. - Common: Constipation. - Uncommon: Pancreatitis. / Skin and subcutaneous tissue disorders: Very common: Hyperkeratosis, Alopecia, Rash, Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome. - Common: Dry skin, Pruritus, Actinic keratosis, Skin lesion, Erythema, Panniculitis, Skin fissures, Photosensitivity – Not known: Stevens-Johnson syndrome, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Dermatitis exfoliative generalised. / Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Arthralgia, Myalgia, Pain in extremity. / Renal and urinary disorders: Uncommon: Renal failure, acute renal failure, Nephritis. / General disorders and administration site conditions: Very common: Pyrexia, Fatigue, Chills, Asthenia - Common: Influenza-like illness. *Table 4: Adverse reactions reported in the integrated safety population of dabrafenib in combination with trametinib in the studies MEK115306, MEK116513a, BRF113928, and BRF115532(n=1076).* System organ class: Frequency (all grades): Adverse reactions. Infections and infestations: Very common: Nasopharyngitis. - Common: Urinary tract infection, Cellulitis, Folliculitis, Paronychia, Rash pustular. / Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps): Common: Cutaneous squamous cell carcinomab, Papillomac, Seborrhoeic keratosis. - Uncommon: New primary melanomad, Acrochordon (skin tags). / Blood and lymphatic system disorders: Common: Neutropenia, Anaemia, Thrombocytopenia, Leukopenia. / Immune system disorders: Uncommon: Hypersensitivitye. / Metabolism and nutrition disorders: Very common: Decreased appetite. - Common: Dehydration, Hyponatraemia, Hypophosphataemia, Hyperglycaemia. / Nervous system disorders: Very common: Headache, Dizziness. / Eye disorders: Common: Vision blurred, Visual impairment, Uveitis. - Uncommon: Chorioretinopathy, Retinal detachment, Periorbital oedema. / Cardiac disorders: Common: Ejection fraction decreased. - Uncommon: Bradycardia. - Not known: Myocarditis. / Vascular disorders: Very common: Hypertension, Haemorrhagef. - Common: Hypotension, Lymphoedema. / Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Very common: Cough. - Common: Dyspnoea. - Uncommon: Pneumonitis. / Gastrointestinal disorders: Very common: Abdominal paing, Constipation, Diarrhoea, Nausea, Vomiting. - Common: Dry mouth, Stomatitis. - Uncommon: Pancreatitis, Colitis. - Rare: Gastrointestinal perforation. / Skin and subcutaneous disorders: Very common: Dry skin, Pruritus, Rash, Erythemah. - Common: Dermatitis acneiform, Actinic keratosis, Night sweats, Hyperkeratosis, Alopecia, Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, Skin lesion, Hyperhidrosis, Panniculitis, Skin fissures, Photosensitivity reaction. / Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: Arthralgia, Myalgia, Pain in extremity, Muscle spasmsi. / Renal and urinary disorders: Uncommon: Renal failure, Nephritis. / General disorders and administration site conditions: Very common: Fatigue, Chills, Asthenia, Oedema peripheral, Pyrexia, Influenza-like illness. - Common: Mucosal inflammation, Face oedema. / Investigations: Very common: Alanine aminotransferase increased, Aspartate aminotransferase increased. - Common: Blood alkaline phosphatase increased, Gamma-glutamyltransferase increased, Blood creatine phosphokinase increased. a The safety profile from MEK116513 is generally similar to that of MEK115306 with the following exceptions: 1) The following adverse reactions have a higher frequency category as compared to MEK115306: muscle spasm (very common); renal failure and lymphoedema (common); acute renal failure (uncommon); 2) The following adverse reactions have occurred in MEK116513 but not in MEK115306: cardiac failure, left ventricular dysfunction, interstitial lung disease (uncommon). 3) The following adverse reaction has occurred in MEK116513 and BRF115532 but not in MEK115306 and BRF113928: rhabdomyolysis (uncommon). - b Cutaneous squamous cell carcinoma (cu SCC): SCC, SCC of the skin, SCC *in situ* (Bowen's disease) and keratoacanthoma. - c Papilloma, skin papilloma. - d Malignant melanoma, metastatic malignant melanoma, and superficial spreading melanoma stage III. - e Includes drug hypersensitivity. - f Bleeding from various sites, including intracranial bleeding and fatal bleeding. - g Abdominal pain upper and abdominal pain lower. - h Erythema, generalised erythema. - i Muscle spasms, musculoskeletal stiffness. 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. Description of selected adverse reactions: *Cutaneous squamous cell carcinoma, New primary melanoma, Non- cutaneous malignancy, Haemorrhage, LVEF reduction/Left ventricular dysfunction, Pyrexia, Hepatic events, Hypertension, Arthralgia, Hypophosphataemia, Pancreatitis, Renal failure.* Special populations: *Elderly:* Of the total number of patients in the integrated safety population of dabrafenib monotherapy (n=578), 22% were 65 years of age and older, and 6% were 75 years of age and older. Compared with younger subjects (<65), more subjects ≥65 years old had adverse reactions that led to study drug dose reductions (22% versus 12%) or interruptions (39% versus 27%). In addition, older patients experienced more serious adverse reactions compared to younger patients (41% versus 22%). No overall differences in efficacy were observed between these subjects and younger subjects. In the integrated safety population of dabrafenib in combination with trametinib (n=641), 180 patients (28%) were ≥65 years of age, 50 patients (8%) were ≥75 years of age. The proportion of patients experiencing AEs was similar in those aged <65 years and those aged ≥65 years in all studies. Patients ≥65 years were more likely to experience SAEs and AEs leading to permanent discontinuation of medicinal product, dose reduction and dose interruption than those <65 years. *Dabrafenib in combination with trametinib in patients with brain metastases.* The safety and efficacy of the combination of dabrafenib and trametinib have been evaluated in a multi-cohort, open-label, Phase II study in patients with BRAF V600 mutant melanoma with brain metastases. The safety profile observed in these patients appears to be consistent with the integrated safety profile of the combination. 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 and numbers:** Novartis Europharm Limited, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland. EU/1/13/865/001-004. **Mode of delivery**: Medicinal prduct subject to medical prescription. **Date of revision of the text:** 21.11.2019. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

E.R. : Novartis Pharma - Novartis Pharma SA - Medialaan 40 – 1800 Vilvoorde BE - BE2008849515 - 13/08/2020.

Peer-reviewed in the original language

Analyse après 5 ans d'utilisation de la neuromodulation sacrée pour l'incontinence fécale isolée avec ou sans LARS après résection rectale (1ère partie)

Celine De Meyere[1], Frederiek Nuytens[2], Isabelle Parmentier[3], Mathieu D'Hondt[4]

1. Service de chirurgie abdominale, AZ Groeninge, Courtrai
2. Service de chirurgie abdominale, AZ Groeninge, Courtrai
3. Service médical de recensement des cancers et de statistiques, AZ Groeninge, Courtrai
4. Service de chirurgie abdominale, AZ Groeninge, Courtrai

Objectif: **la neuromodulation sacrée (NMS) s'avère être un traitement sûr et efficace pour l'incontinence fécale (IF). En revanche, les connaissances scientifiques relatives à la NMS comme traitement du syndrome de résection antérieure du rectum (LARS pour *low anterior resection syndrome*) demeurent nettement plus limitées. L'objectif principal de l'étude décrite ici consistait à évaluer l'efficacité de la NMS chez des patients souffrant d'IF isolée, d'une part, et chez des individus souffrant à la fois d'IF et de LARS, d'autre part. La sécurité de la procédure et l'importance d'un suivi strict ont également été analysées.**

Méthode: **toutes les données des patients candidats à une NMS à l'AZ Groeninge de Courtrai entre janvier 2014 et janvier 2019 pour traiter une IF et un LARS ont été conservées dans une base de données à visée prospective. Ces renseignements ont servi de base à la réalisation d'une analyse rétrospective. Les scores de Wexner et de LARS ont été relevés lors de la première consultation (mesure de référence), pendant la phase de test, après la mise en place d'un neurostimulateur définitif, et au moins une fois par an lors d'une consultation de suivi systématique. La NMS était considérée comme efficace en cas d'amélioration d'au moins 50% du score de Wexner et de baisse du score de LARS sous 30/42.**

Résultats: **au total, 89 patients (souffrant d'IF isolée ou d'IF et de LARS) ont pu participer à une phase de test de NMS. Parmi ceux-ci, 70 ont passé le test avec succès. Finalement, un neurostimulateur définitif a été implanté chez 62 patients. Les scores de Wexner médians des patients souffrant d'IF isolée lors de la mesure de référence, ainsi que 3 semaines, 1, 2, 3, 4 et 5 ans après l'implantation d'un neurostimulateur définitif, s'élevaient respectivement à 18, 2, 4,5, 5, 5, 4 et 4,5. Les scores de Wexner médians des patients souffrant à la fois d'IF et de LARS s'élevaient, quant à eux, à 18, 4, 5,5, 5, 4, 3 et 4. Les sujets souffrant à la fois d'IF et de LARS ont nécessité nettement plus d'ajustements du programme que le sous-groupe des patients avec IF isolée.**

Conclusion: **la NMS est un traitement sûr et efficace pour les patients souffrant d'IF isolée et pour ceux présentant une combinaison d'IF et de LARS. Un suivi systématique et adéquat est essentiel pour pouvoir garantir l'efficacité à long terme du traitement, en particulier chez les individus souffrant de LARS.**

ONI133F

Introduction

L'incontinence fécale (IF) est définie comme la perte involontaire de selles solides ou liquides et/ou l'incapacité à contrôler l'évacuation des selles (1). Elle a une prévalence comprise entre 8 et 15% chez l'adulte et est considérée comme un grave problème de santé partout dans le monde (2-4).

Le syndrome de résection antérieure du rectum (LARS pour *low anterior resection syndrome*) désigne un ensemble de symptômes qui se manifestent à la suite d'une résection rectale basse ou résection antérieure basse (LAR pour *low anterior resection*). Ces symptômes incluent l'IF et/ou des flatulences involontaires, l'incapacité ou la difficulté à retenir les selles (= besoin impérieux), une fréquence accrue des selles et un regroupement des selles (= déféquer à plusieurs reprises en peu de temps). 25 à 80% des individus ayant subi une LAR finissent tôt ou tard par développer un LARS (5-7). Dans notre centre, l'incidence des troubles LARS majeurs a été chiffrée à 51%, la radiothérapie préopératoire étant considérée comme l'un des principaux facteurs de risque (8).

L'IF et le LARS sont associés à une diminution de la qualité de vie, ainsi qu'à un risque accru d'isolement social, de dépression et de perte d'autonomie (9-12). La pharmacothérapie, les exercices du plancher pelvien et l'entraînement au biofeedback constituent les 3 grands piliers du traitement conservateur de l'IF et du LARS, mais leurs résultats sont souvent décevants (13). En 1995, Matzel et al. ont été les premiers à décrire la neuromodulation sacrée (NMS) comme thérapie pour l'IF (14). Ces 20 dernières années, la NMS s'est imposée comme une thérapie efficace pour les individus souffrant d'IF; elle est en outre considérée comme une technique mini-invasive associée à un faible risque d'effets secondaires ou de conséquences négatives (15). Certains auteurs insistent même sur son rapport coût-efficacité favorable en comparaison avec les autres traitements conservateurs (16, 17).

Même si le mécanisme d'action exact de la NMS n'est pas totalement clair, plusieurs études ont déjà mis en évidence son efficacité dans le cadre de l'IF (18-23). Quelques rares articles sur la NMS dans le contexte du LARS ont également fait état de résultats prometteurs, avec une réduction des symptômes du LARS (16, 24, 25).

Cette étude vise principalement à analyser les premiers résultats à 5 ans de la NMS pour le traitement de l'IF isolée et de de la combinaison IF + LARS à l'AZ Groeninge. La sécurité de la thérapie et l'importance d'un suivi systématique seront également évaluées. Dans un deuxième temps, les deux groupes de patients (IF isolée et IF + LARS) seront comparés en termes d'efficacité, de sécurité et de suivi.

Dans cette 1ère partie, nous présentons le protocole et les résultats de l'étude. Ces derniers seront ensuite commentés dans une seconde partie qui sera publiée dans un prochain numéro d'Onco-Hemato.

Méthodologie

Population étudiée

Une base de données prospective a été créée pour rassembler les informations de tous les patients souffrant d'IF isolée ou d'IF + LARS qui ont été traités par NMS à l'AZ Groeninge entre janvier 2014 et janvier 2019. Tous les patients ont été invités à donner leur consentement écrit pour l'utilisation de ces données à des fins scientifiques. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital AZ Groeninge (B396201939298).

Protocole de l'étude

Une approche systématique a été utilisée pour le traitement des patients par NMS.

Référence

Au cours d'une première consultation (= mesure de référence), la sévérité de l'IF a été évaluée au moyen du score CCF-FI (*Cleveland Clinic Florida-Fecal Incontinence*) ou du score de Wexner. Un score de 0/20 implique une continence parfaite, tandis qu'un score de 20/20 correspond au degré le plus grave d'IF. Chez les patients qui souffraient de LARS en plus d'IF, le score de LARS a également été déterminé. Les patients ont ensuite été classés dans l'un des 3 groupes suivants: pas de LARS (0-20), LARS mineur (21-29) ou LARS majeur (30-41) (7). Ils ont également été invités à tenir un journal de leurs selles.

Les patients étaient candidats à une NMS lorsqu'ils présentaient un score de Wexner d'au moins 14 et que les traitements conservateurs préalables, tels qu'un régime alimentaire, des lavements, une médication, des exercices des muscles du plancher pelvien et un entraînement au biofeedback, n'avaient pas permis de résoudre le problème. Dans le sous-groupe des patients avec LARS, il devait également être question d'un LARS majeur (score de LARS > 29/42), en plus d'une IF sévère (score de Wexner > 14/20), pour pouvoir bénéficier du traitement par NMS. Trois examens complémentaires, à savoir une manométrie anale, une colpocystodéfécographie et une échographie du sphincter anal, ont par ailleurs été programmés afin de détecter d'éventuelles anomalies majeures. Ces trois examens diagnostiques sont imposés par l'INAMI dans le cadre du système

de remboursement de la NMS pour le traitement de l'IF et du LARS. Sur la base des résultats des examens exploratoires susmentionnés, les patients ont pu ou non participer à une phase de test.

Traitement par NMS

La NMS comprend systématiquement deux phases: la phase de test, avec un stimulateur externe provisoire, et la phase définitive, au cours de laquelle un neurostimulateur interne permanent est implanté. L'INAMI exige une phase de test pour vérifier l'efficacité du traitement avant d'implanter un neurostimulateur définitif. Les deux phases nécessitent une intervention chirurgicale minime en hôpital de jour. Durant la phase de test initiale, une électrode temporaire ou déjà définitive est placée, sous anesthésie générale, contre la racine sacrée S3. Avant 2016, une électrode percutanée «provisoire» était toujours placée (puis enlevée après la phase de test). En revanche, à partir de janvier 2016, l'électrode définitive a systématiquement été utilisée dès le départ (en raison de changements dans le système de remboursement). L'électrode était ensuite connectée à un neurostimulateur externe (Interstim II, modèle 3058, Medtronic, Minneapolis, MN, États-Unis), qui était activé le jour même. Suivait alors une période d'évaluation d'environ 2 à 3 semaines, pendant laquelle les patients tenaient à nouveau le même journal de selles et se présentaient à des consultations hebdomadaires. En l'absence d'amélioration significative, les paramètres du programme du neurostimulateur étaient modifiés. La phase de test était considérée comme réussie en cas d'amélioration d'au moins 50% de l'IF (score de Wexner) et lorsque les patients ne présentaient plus de symptômes majeurs de LARS (score de LARS < 30). En cas d'essai concluant pendant au moins 2 semaines et après approbation (pour un remboursement complet) par l'INAMI, un neurostimulateur définitif (Interstim II, 3058 IPG, Medtronic, Minneapolis, MN, États-Unis) était implanté dans un deuxième temps. Aujourd'hui, le neurostimulateur définitif est connecté à l'électrode déjà présente, alors qu'auparavant (avant 2016), il fallait également placer une nouvelle électrode.

Suivi

Le suivi a toujours été assuré par le même chirurgien et le même infirmier, qui avaient suivi une formation internationale et spécialisée en NMS. Une première consultation était programmée 1 semaine après la pose du stimulateur final, afin d'examiner la plaie et d'évaluer l'efficacité de la thérapie. Si nécessaire (amélioration < 50%), les paramètres du programme étaient ajustés. Une consultation similaire était planifiée 3 semaines après l'implantation du neurostimulateur. Les patients étaient ensuite examinés au moins une fois par an afin de contrôler l'efficacité du traitement, la durée de vie de la pile ainsi que la conductivité de l'électrode, et d'adapter les paramètres du programme si nécessaire. Si des problèmes (aggravation des troubles, problèmes avec le neurostimulateur, la cicatrisation de la plaie, etc.) survenaient dans l'intervalle, les patients pouvaient contacter l'infirmier.

Tableau 1: Données relatives aux patients.

Variable	N = 89	Pourcentage (%)
Sexe		
- Homme	20	22,5%
- Femme	69	77,5%
Âge		
Médiane (EI)	65	(56-75)
Cause de l'incontinence		
- Traumatique	1	1,1%
- Obstétricale	37	41,6%
- Neurogène	4	4,5%
- Idiopathique	16	18,0%
- Congénitale	1	1,1%
- Chirurgie colique et/ou anorectale	30	33,7%
Type d'incontinence		
- Incontinence fécale isolée	64	71,9%
- Incontinence fécale + LARS	25	28,1%
Durée de l'incontinence fécale (mois)	36	
Médiane (EI)	(18-108)	
Score CCF-FIS/de Wexner lors de la mesure de référence	18	
Médiane (EI)	(17-19)	
Score de LARS lors de la mesure de référence	39	
Médiane (EI)	(37-41)	

Analyse statistique

Les données ont été soumises à une analyse statistique descriptive, avec l'application d'un écart-type (ET) en cas de distribution normale des données, et de l'écart interquartile (EI) en cas de distribution non normale des données. Les variables continues ont été comparées entre les groupes à l'aide d'un test t de Student non apparié lorsque les données étaient normalement distribuées, et d'un test U de Mann-Whitney lorsqu'elles ne l'étaient pas. Le test du Khi-deux a été réalisé pour vérifier les liens entre les variables catégorielles. Une valeur p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide de Statistica 13 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, États-Unis).

Tableau 2: Données relatives aux patients LARS.

Variable	N = 25	Pourcentage (%)
Sexe		
- Homme	16	64%
- Femme	9	36%
Âge		
Moyenne (ET)	65 (12,3)	
Indication d'une LAR		
- Tumeur maligne	23	92%
- Tumeur bénigne	2	8%
Test de NMS concluant		
- Oui	17	68%
- Non	8	32%
ASA		
- I	8	32%
- II	15	60%
- III	2	8%
Comorbidité		
- Diabète	3	12%
- Coronaropathie	4	16%
- Hypertension artérielle	7	28%
*Stadification**		
cT		
- 1	1	4%
- 2	2	8%
- 3	19	76%
- 4	1	4%
cN		
- 0	7	28%
- 1	10	40%
- 2	6	24%
cM		
- 0	22	88%
- 1	1	4%
Radio(chimio)thérapie néoadjuvante		
- Oui	18	72%
- Non	7	28%
Distance bordure anale-tumeur (cm)		
Médiane (EI)	5 (4-8)	
Type de chirurgie		
- PME	2	8%
- TME	23	92%
Approche chirurgicale		
- Laparotomie	10	40%
- Laparoscopie	15	60%
Type d'anastomose		
- Termino-latérale	9	36%
- Termino-terminale	7	28%
- Réservoir colique en J	9	36%

suite du tableau >

> suite du tableau

Variable	N = 25	Pourcentage (%)
Iléostomie de protection		
- Oui	19	76%
- Non	6	24%
Fuite anastomotique		
- Oui	2	8%
- Non	23	92%
Révision chirurgicale		
- Oui	4	16%
- Non	21	84%
Délai de rétablissement de la continuité intestinale (mois)		
Médiane (EI)	6 (4-7)	
Radiothérapie adjuvante		
- Oui	1	4%
- Non	24	96%
Chimiothérapie adjuvante		
- Oui	20	80%
- Non	5	20%
*Pathologie**		
pT		
- 0	2	8%
- 1	5	20%
- 2	8	32%
- 3	8	32%
- 4	0	0%
pN		
- 0	14	56%
- 1	8	32%
- 2	1	4%
pM		
- 0	22	88%
- 1	1	4%

* Deux patients ne présentaient aucune indication maligne pour une LAR.

Résultats

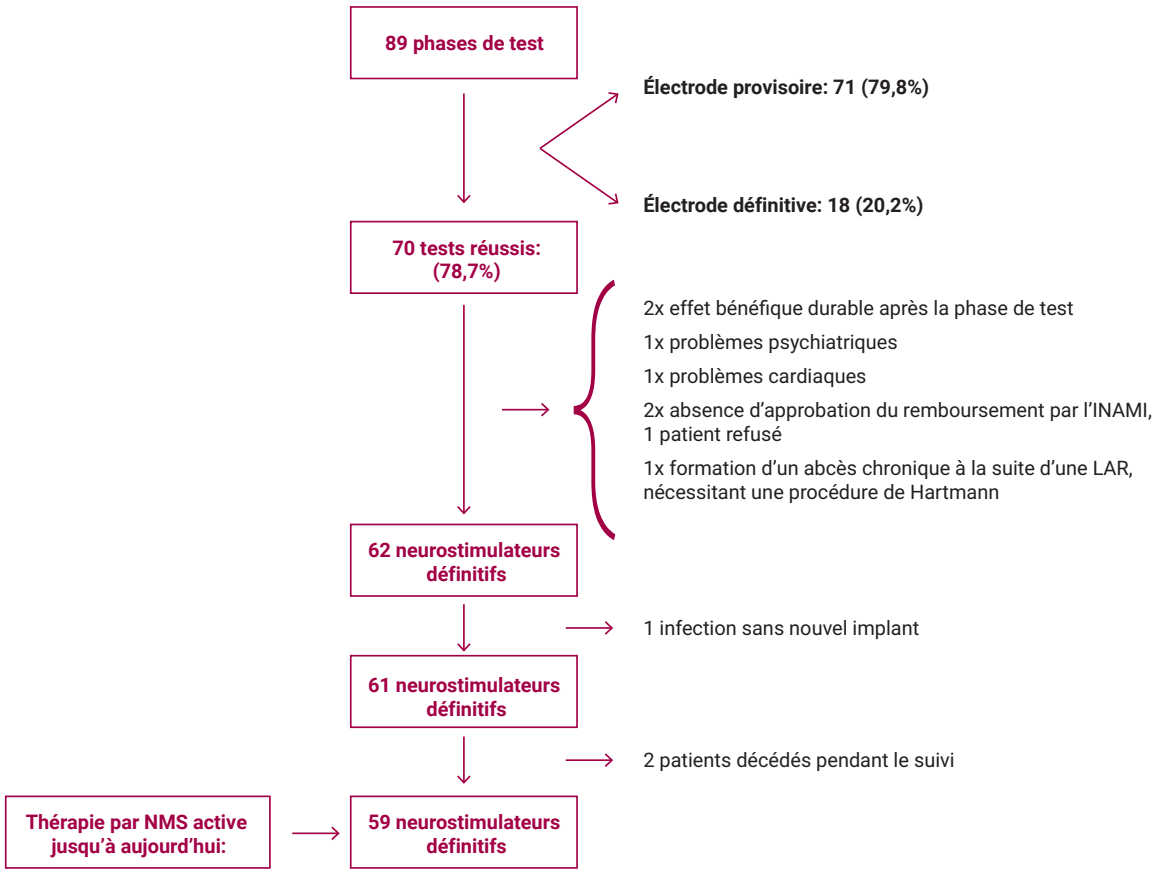
Données des patients

Au total, 89 patients (20 hommes et 69 femmes) ont rempli les critères prédéfinis et participé à une phase de test avec un neurostimulateur sacré. L'âge médian était de 65 ans. Chez la majorité des patients, l'IF était due à des antécédents obstétricaux (41,6%) ou à une chirurgie colorectale (33,7%). Le score de Wexner de référence médian s'élevait à 18 (EI: 17-19), tandis que la durée médiane de l'IF était de 36 mois (EI: 18-108). Le **tableau 1** donne un aperçu de toutes les données relatives aux patients. 25 patients (28,1%) présentaient des symptômes d'un LARS majeur, avec un score de LARS de référence médian de 39 (EI: 37-41). En outre, tous les patients LARS souffraient d'IF sévère (score de Wexner médian: 18). Le **tableau 2** offre un aperçu des données des 25 patients LARS. L'âge médian était de 65 ans, avec un rapport hommes/femmes de 16/9. Pratiquement tous les patients LARS (23/25) avaient subi une LAR au préalable en raison d'une tumeur colorectale maligne. 18 patients (72%) avaient reçu une radiochimiothérapie néoadjuvante, et 19 (76) avaient subi une iléostomie de protection temporaire au cours de la LAR. Une anastomose termino-latérale ou termino-terminale avait été pratiquée chez respectivement 9 (36%) et 7 (28%) patients. Un réservoir colique en J avait été construit chez 9 (36%) patients. Deux patients (8%) avaient été victimes d'une fuite anastomotique à la suite d'une résection rectale.

Phase de test

Un organigramme du processus en deux parties de la NMS est présenté à la **figure 1**. La procédure de la phase de test a été réalisée avec une électrode provisoire dans 79,8% des cas (n = 71/89). Une électrode définitive a été implantée chez les 20,2% restants (n = 18/89). La phase de test s'est avérée concluante dans 78,7% des cas (n = 70/89). Autrement dit, une amélioration d'au moins 50% de l'IF a été observée et il n'était plus question de LARS majeur (< 30). Une diminution nettement plus importante (p < 0,001) du score de Wexner a été constatée chez les patients chez qui la phase de test a été concluante (18 contre 2), en comparaison avec les sujets chez

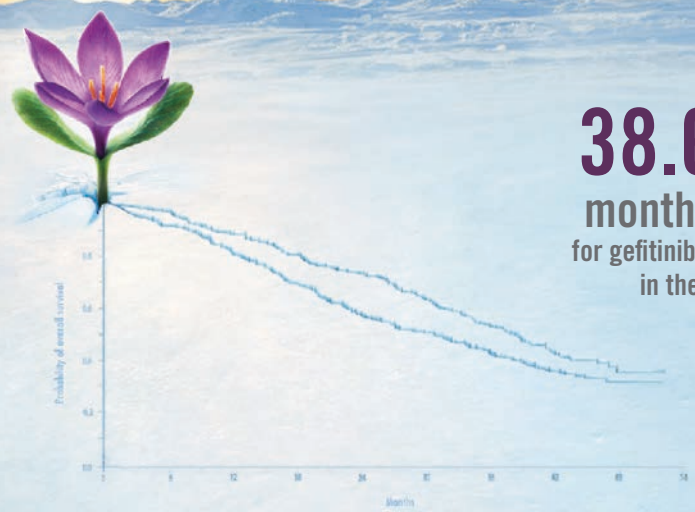
Figure 1: Organigramme du processus en deux parties de la NMS.



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, biconvexe, 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* Aucune étude clinique n'a été conduite pour évaluer spécifiquement l'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'osimertinib. Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée, ou sévère. Des données limitées sont disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale 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) <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 %)[d] ; 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 ; 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 : Erythème polymorphe[i] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,35 %) ; Fréquence des effets indésirables de grades 3 ou plus selon la classification CTCAE : 0 % ; Terme MedDRA : Syndrôme de Stevens-Johnson[j] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Rare (0,02 %) ; Terme MedDRA : Vasculite cutanée[k] ; Fréquence globale (tous grades CTCAE)[b] selon la convention CIOMS : Peu fréquent (0,26 %). **Investigations :** Terme MedDRA : Allongement de l'intervalle QTc[m] ; 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[n] ; 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[o] ; 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[p] ; 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[q] ; 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] Quatre des 1142 patients inclus dans les études AURA et FLAURA ont présenté un érythème polymorphe. Des cas d'érythème polymorphe ont également été rapportés après commercialisation, incluant 7 signalements provenant d'une étude de surveillance post-commercialisation (n = 3578). [k] 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). [l] Fréquence estimée. La limite supérieure de l'IC 95 % pour l'estimation ponctuelle est 3/1142 (0,26%). [m] Représente l'incidence des patients qui avaient un allongement de l'intervalle QTcF >500 ms. [n] 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 évènements 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 évènements de grade 1, 8,0 % de grade 2 et 1,2 % de grade 3 ; aucun évènement 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 évènement (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 évènements 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 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 : pharmacovilligance@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 (40 mg 30 comprimés pelliculés). EU/1/16/1086/002 (80 mg 30 comprimés pelliculés). EU/1/16/1086/003 (40 mg 28 comprimés pelliculés). EU/1/16/1086/004 (80 mg 28 comprimés pelliculés). **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2020 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-1587-Revision date 10/2020-LB

TAGRISSO®
osimertinib

job Health

Le 1er service
de recrutement
100% dédié à la santé
Plus de 6 ans d'expérience

Trouvez le bon candidat!

JobHealth®
publie vos annonces
de recrutement
dans nos médias,
ainsi que sur notre site
www.jobhealth.be

Contactez-nous
sans plus attendre!
Natalie Van de Walle
n.vandewalle@rmnet.be
T. + 32 2 785 05 44

qui le test avait échoué (18 contre 18) (**Figure 2a**). La **figure 2b** montre une tendance similaire dans le sous-groupe des patients souffrant d'IF et de LARS. Le score de LARS médian est ainsi passé de 39 à 11 chez les patients chez qui le test a réussi, et de 38 à 37 chez ceux chez qui le test a échoué. Dans le groupe des patients LARS chez qui le test a réussi (17/25 = 68%), une analyse plus poussée des différentes composantes individuelles du score de LARS a été effectuée, laquelle a également mis en évidence une diminution significative de chacune de ces composantes. Le score médian de la 1ère question (incontinence concernant les flatulences) est passé de 7 (EI: 7-7) à 4 (EI: 2-7; p = 0,002). Pour la 2e question (incontinence concernant les selles liquides), le score médian est passé de 3 (EI: 3-3) à 0 (EI: 0-3; p < 0,001). Le score médian de la

Figure 2a: Score de Wexner avant et après phase de test non concluante/concluante.

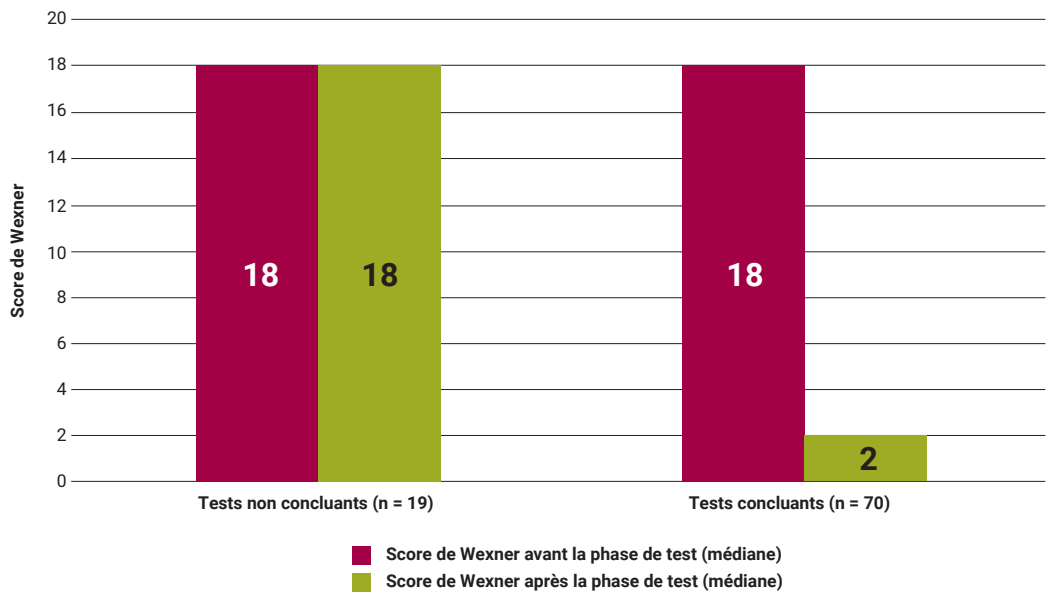


Figure 2b: Score de LARS avant et après phase de test non concluante/concluante chez les patients LARS.

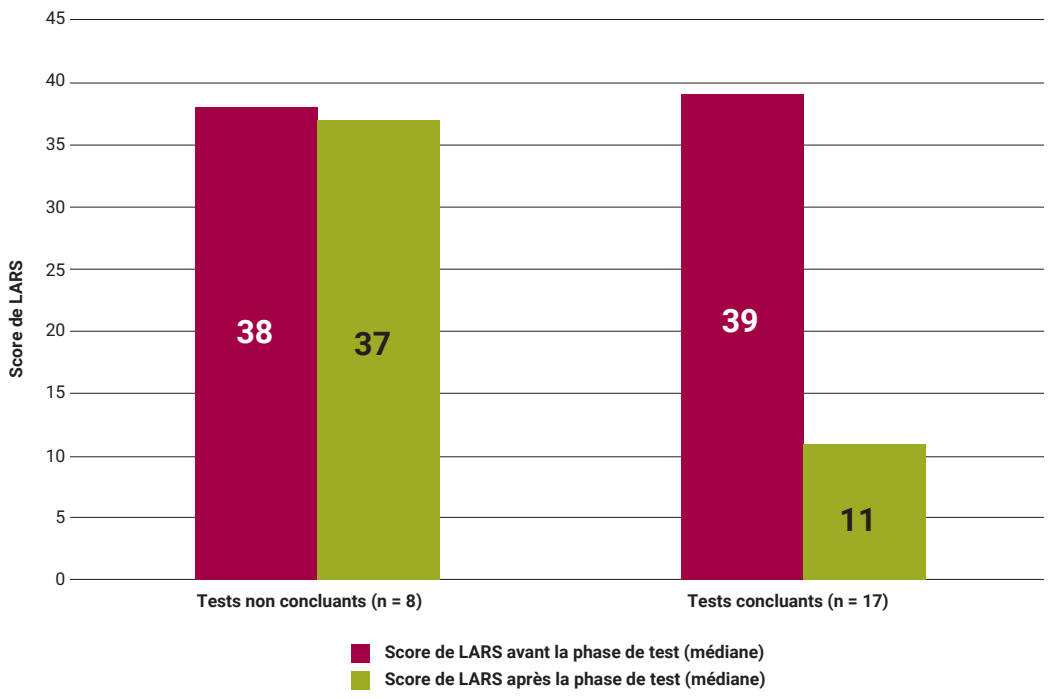
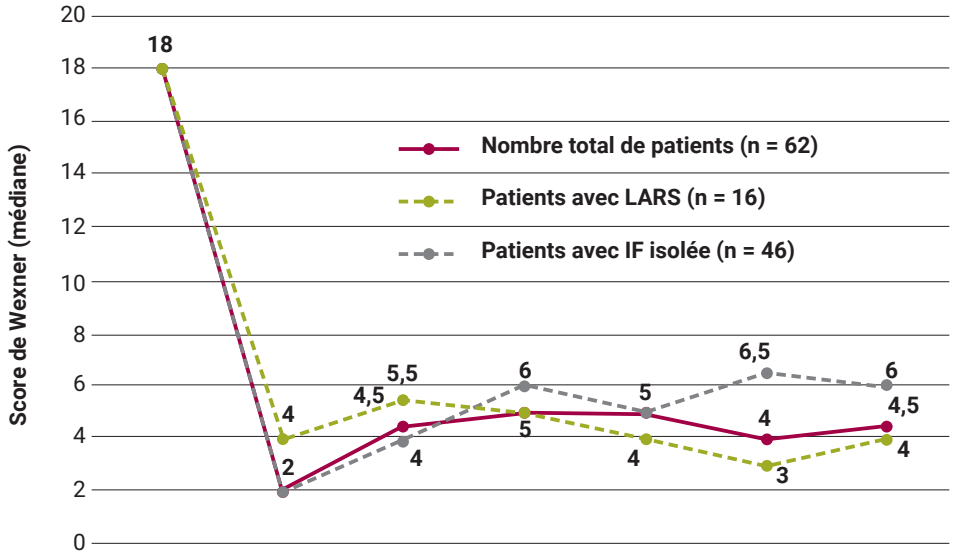
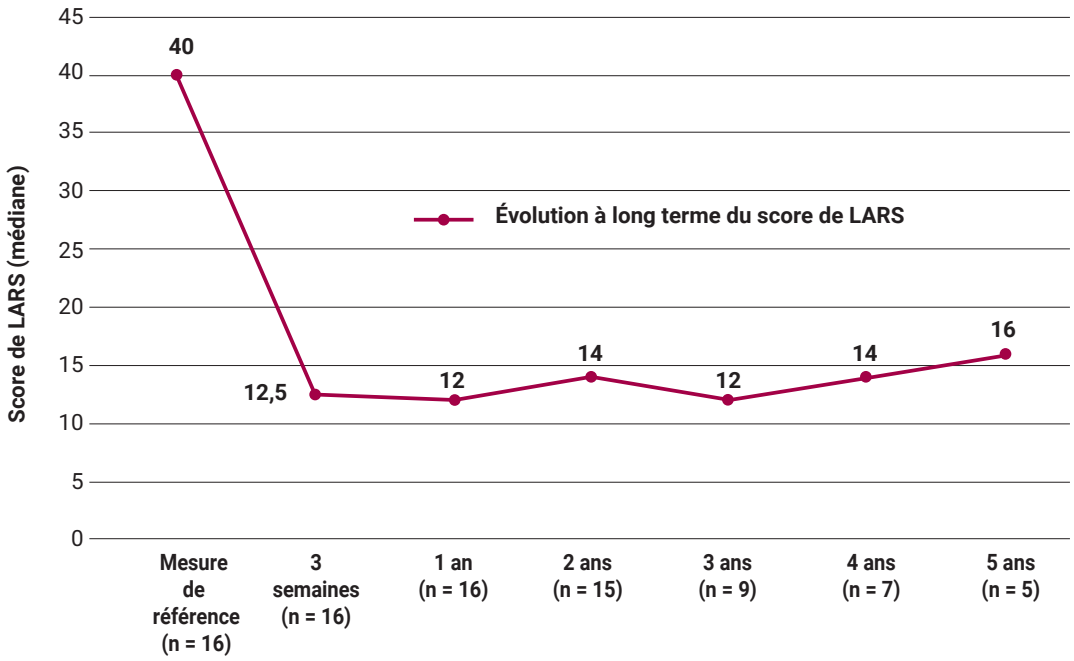


Figure 3a: Score de Wexner: évolution.



	Mesure de référence	3 semaines	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans
Nombre total de patients (n = 62)	18 (n = 62)	2 (n = 62)	4,5 (n = 60)	5 (n = 45)	5 (n = 31)	4 (n = 19)	4,5 (n = 14)
Patients avec LARS (n = 16)	18 (n = 16)	4 (n = 16)	5,5 (n = 16)	5 (n = 15)	4 (n = 9)	3 (n = 7)	4 (n = 5)
Patients avec IF isolée (n = 46)	18 (n = 46)	2 (n = 46)	4 (n = 44)	6 (n = 30)	5 (n = 22)	6,5 (n = 12)	6 (n = 9)

Figure 3b: Score de LARS: évolution.



3e question (fréquence) a quant à lui baissé de 4 (EI: 2-4) à 0 (EI: 0-2; p < 0,001). Pour ce qui est de la 4e question (regroupement des selles), une diminution du score médian de 11 (EI: 11-11) à 4,5 (EI: 0-9; p < 0,001) a pu être observée. Enfin, la dernière question (besoin impérieux) a également mis en évidence une baisse significative du score médian, qui est passé de 16 (EI: 16-16) à 0 (EI: 0-5,5; p < 0,001).

La phase de test s'est avérée plus concluante pour les patients chez qui la procédure a été pratiquée avec une électrode définitive (94,4%; n = 17/18), en comparaison avec ceux chez qui une électrode provisoire a été placée (74,6%; n = 53/71), bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative. Aucune différence de réussite de la phase de test n'a pu être observée entre le groupe des patients souffrant d'IF isolée et le sous-groupe des sujets avec IF et LARS. Une analyse univariée n'a permis d'identifier aucun facteur pronostique de réussite de la phase de test chez les patients LARS.

NMS définitive: efficacité et suivi à long terme

Sur les 70 patients (78,7%) chez qui la phase de test de la NMS s'est avérée concluante, 62 ont finalement reçu un implant définitif. Autrement dit, le taux d'implantation a atteint 69,7%. Deux patients ont présenté un résultat positif durable après leur phase de test réussie, à la suite de quoi aucun implant définitif n'a été posé. Les autres motifs de non-pose d'un implant définitif après une phase de test concluante sont repris dans la **figure 1**.

À ce jour, et avec un suivi médian de 30 mois après l'implantation, le neurostimulateur est toujours en place et efficace chez 59 des 62 patients (96,8%) (**Tableau 3**). Deux patients sont décédés (sans que le traitement par NMS soit en cause) et 1 patient a été victime d'une infection post-opératoire, après quoi le neurostimulateur a été retiré et n'a jamais été réimplanté. La **figure 3a** montre l'efficacité à long terme sur la base du score de Wexner, avec un classement en 3 groupes: patients avec IF isolée, patients avec IF + LARS et nombre total de patients. Les scores de Wexner médians de l'ensemble des patients au moment de la mesure de référence, ainsi que 3 semaines, 1, 2, 3, 4 et 5 ans après l'implantation, s'élevaient respectivement à 18, 2, 4,5, 5, 5, 4 et 4,5. Pour le sous-groupe des patients souffrant à la fois d'IF et de LARS, ces scores étaient de 18, 4, 5,5, 5, 4, 3 et 4. La **figure 3b** montre également une évolution des scores de LARS sur 5 ans dans le sous-groupe des patients présentant la combinaison IF + LARS.

Figure 4: Évolution du taux de réussite de la thérapie par NMS.

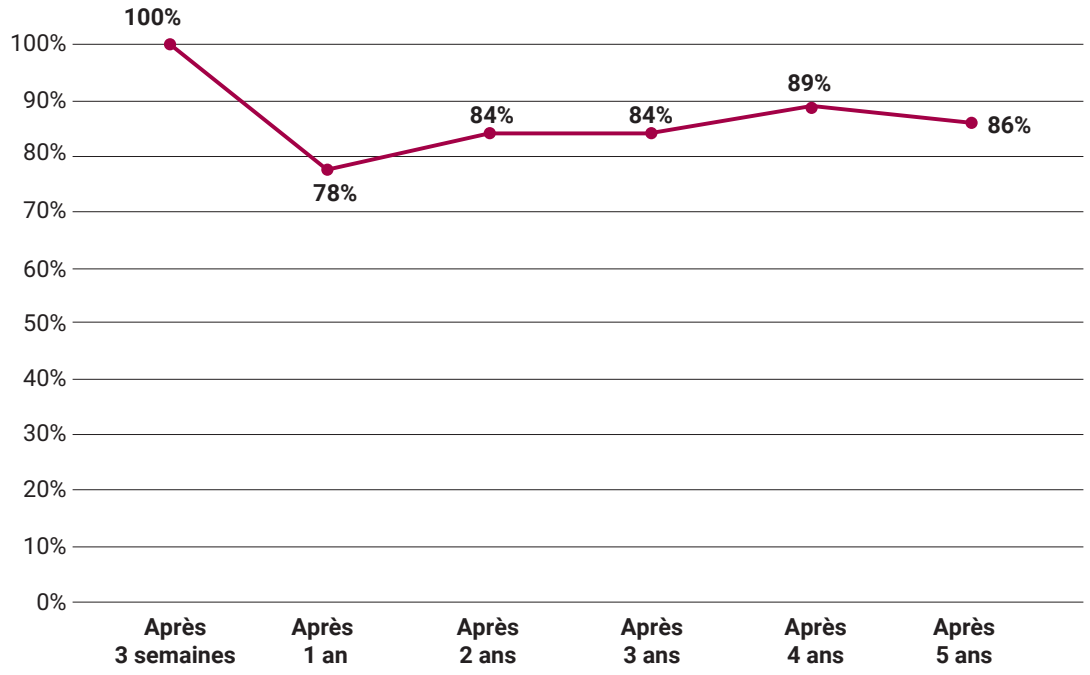


Tableau 3: Suivi médian, aperçu des ajustements du programme et des révisions chirurgicales.

Variable	Total (N = 62)	IF isolée (N = 46)	LARS + IF (N = 16)	Valeur p
Suivi (mois)				
Médiane (EI)	30 (14-45)	31 (12-45)	29,5 (18-46)	/
NMS active à ce jour	59 (96,8%)*	43 (93,5%)	16 (100%)	/
Nombre de patients ayant nécessité des ajustements du programme durant la:				
- 1ère année	25/60 (41,7%)	15/44 (34,1%)	10/16(62,5%)	0,048
- 2e année	17/45 (37,8%)	11/32 (34,4%)	6/13 (46,2%)	0,46
- 3e année	11/31 (35,5%)	8/22 (36,4%)	3/9 (33,3%)	1
- 4e année	5/19 (26,3%)	3/13 (23,1%)	2/6 (33,3%)	1
- 5e année	3/14 (21,4%)	2/11 (18,2%)	1/3 (33,3%)	1
Nombre de patients ayant subi une révision chirurgicale pour l'une des raisons suivantes:				
- infection	9 (14,5%)	6 (13%)	3 (18,8%)	0,68
- électrode endommagée	2 (3,2%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)	
- repositionnement du neurostimulateur	3 (4,8%)	2 (4,3%)	1 (6,3%)	
- ouverture de la plaie avec libération de	3 (4,8%)	2 (4,3%)	1 (6,3%)	
l'électrode	1 (1,6%)	1 (2,2%)	0 (0%)	

* Deux patients sont décédés (sans que le traitement par NMS soit en cause) et 1 patient a développé une infection post-opératoire, après laquelle un nouveau stimulateur n'a jamais été réimplanté.

Jusqu'à présent, aucun traitement par NMS n'a été interrompu en raison d'un effet réduit ou nul. Chaque année, la réussite de la thérapie par NMS a été évaluée chez tous les patients, la réussite étant définie comme une amélioration d'au moins 50% de l'IF et un score de LARS < 30 (le cas échéant). Ce taux de réussite à 5 ans est illustré dans la **figure 4**, de même que le nombre d'ajustements des paramètres du programme. Au cours de la 1ère, 2e, 3e, 4e et 5e année suivant l'implantation, les paramètres du programme ont été ajustés chez respectivement 41,7% (n = 25/60), 37,8% (n = 17/45), 35,5% (n = 11/31), 26,3% (n = 5/19) et 21,4% (n = 3/14) des patients. Au cours de la 1ère année suivant l'implantation, bien plus de patients du sous-groupe LARS (62,5%) ont nécessité des ajustements du programme, par rapport à ceux du groupe IF isolée (34,1%) (p = 0,048) (**Tableau 3**).

Sécurité: complications post-opératoires et révisions chirurgicales

Le **tableau 3** donne un aperçu de toutes les complications et révisions chirurgicales consécutives à la pose d'un neurostimulateur définitif. Neuf patients (14,5%) ont dû subir une révision chirurgicale à la suite d'une complication. Deux patients (3,2%) ont développé une infection post-opératoire, ce qui a nécessité le retrait du neurostimulateur. La réimplantation d'une nouvelle électrode a été nécessaire chez 3 patients (4,8%), à la suite d'un accident traumatique chez l'un d'eux et d'une rotation du neurostimulateur chez les 2 autres. Chez 3 patients (4,8%), le neurostimulateur a dû être repositionné à cause de sa rotation spontanée et/ou de douleurs au niveau du site d'implantation. Toutes les révisions chirurgicales ont eu lieu dans les 2 ans suivant l'implantation. À ce jour, aucun neurostimulateur n'a été retiré en raison de l'échec du traitement. Chez 1 patient, un nouveau neurostimulateur a été implanté car la pile du premier dispositif était à plat, ce qui n'a pas été considéré comme une complication. Aucune différence significative de complications ni de révisions n'a pu être observée entre les patients atteints d'IF isolée et ceux souffrant à la fois d'IF et de LARS.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 08/10/2020 – Accepté: 16/10/2020

ESPACE PHARMA

PATIENT CENTRICITY IN CHOLANGIOCARCINOMA – SATELLITE SYMPOSIUM ORGANISED BY INCYTE AT THE ESMO 2020 VIRTUAL CONGRESS

CHOLANGIOCARCINOME INTRAHÉPATIQUE: VERS UNE PRISE EN CHARGE CIBLÉE

L'incidence annuelle des cholangiocarcinomes intrahépatiques augmente de façon majeure, et leur diagnostic repose sur l'association des analyses anatomo-pathologiques et radiologiques. Si le traitement curatif de ces cancers passe par la chirurgie – avec un risque de récidive associé à l'envahissement ganglionnaire et vasculaire –, on sait aussi qu'aucun traitement adjuvant n'a montré de bénéfice. Une meilleure connaissance du profil moléculaire de ces tumeurs pourrait cependant modifier le paysage de ces cancers de très mauvais pronostic.

Les cholangiocarcinomes sont des tumeurs hétérogènes classées anatomiquement en extrahépatiques (périhilaires et distales) et intrahépatiques (1). Ils sont généralement de très mauvais pronostic, la plupart des patients étant diagnostiqués au stade avancé (2). Leur incidence augmente également, sans que l'on sache pourquoi (3). «*La difficulté du diagnostic limite l'efficacité des traitements, qui arrivent généralement trop tard. Il est dès lors essentiel de se focaliser dans un premier temps sur les moyens de diagnostiquer ces cancers tôt, ce qui ne peut se faire que dans un contexte multidisciplinaire et en regroupant les forces sur le plan international*», signale Helen Morement (*The Cholangiocarcinoma Charity*, Londres).

Les symptômes ne surviennent généralement qu'à un stade tardif de la maladie, et sont différents selon le site (4) et aspécifiques: douleur abdominale, ictère, perturbation des tests hépatiques,… L'imagerie quant à elle évoque souvent plutôt un hépatocarcinome ou l'expansion métastatique d'un autre cancer (5). Le délai avant identification formelle par biopsie (l'imagerie n'est pas assez précise) est dès lors tel que la tumeur n'est plus résécable dans plus de 65% des cas au moment du diagnostic (5). «*Par ailleurs, un dépistage systématique dans une population à risque est difficile, car l'incidence de ce cancer souvent diagnostiqué initialement en tant que cancer d'origine inconnue (6) est faible (7)*», signale Lorenza Rimassa (Milan), qui ajoute que la biopsie à l'aiguille est la technique diagnostique la plus efficace (8). *In fine*, le cholangiocarcinome intrahépatique est considéré comme une entité distincte et de meilleur pronostic que les autres tumeurs des voies biliaires (9).

DES PROFILS MOLÉCULAIRES SPÉCIFIQUES

Si les cholangiocarcinomes intra- et extrahépatiques diffèrent sur le plan histologique (atteinte des petits canaux et formation d'une masse pour les premiers, atteinte de canaux plus larges et aspect infiltratif péricanalaire pour les seconds) (10), certaines altérations génétiques décrites renforcent l'idée qu'il s'agit de catégories spécifiques de cholangiocarcinomes, justifiant des essais thérapeutiques dédiés (3), «*car 60-80% de ces mutations sont sensibles à des agents anticancéreux, ce qui est le cas par exemple d'IDH1/2 et de BRAF^{V600}, ainsi que de l'instabilité microsatellitaire (11) ou encore du gène de fusion NTRK (12) ou de FGFR2 (13)*», signale Peter Schirmacher (Heidelberg).

«*La recherche de ces mutations que l'on peut cibler, en particulier IDH (14) et les fusions de FGFR2 (15), est donc cruciale*», poursuit-il.

DES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES QUI SE PRÉCISENT

L'ESMO a publié des recommandations en 2016 qui insistaient sur l'intérêt d'inclure ces patients dans des études cliniques (16), «*notamment parce qu'aucun traitement de 2e ligne ne pouvait être défini et parce que la plupart des études de référence avaient inclus des populations hétérogènes*», signale Juan Valle (Manchester). Le traitement de référence en 1ère ligne reste l'association cisplatine-gemcitabine, même si l'on se dirige vers une intensification de la chimiothérapie en explorant le bénéfice de triplets par rapport aux doublets. Il n'existe pas de référence en 2e ligne, seule une récente étude avec FOLFOX après progression ayant laissé entrevoir certaines promesses (17). Cependant, avec l'apparition du séquençage de nouvelle génération, plusieurs altérations génétiques potentiellement ciblées ont été identifiées, en particulier des altérations du gène FGFR. Les réarrangements de FGFR2 peuvent en effet avoir comme conséquence une signalisation aberrante de la voie FGFR2, menant à la malignité en favorisant la prolifération cellulaire, la migration, la survie, l'invasion et l'angiogenèse (15). L'immunothérapie est de son côté toujours à l'étude, en particulier en cas d'instabilité microsatellitaire (18).

Chloé Vaneeren

Références
1. Hennedige T, et al. Cancer Imaging 2014;14(1):14.
2. Ghidini M, et al. Clin Transl Oncol 2020;22(7):1004-12.
3. Banales J, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020;17(9):557-88.
4. Blechacz B, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2011;8(9):512-22.
5. Valle J, et al. Cancer Discov 2017;7(9):943-62.
6. Hainsworth J, et al. J Clin Oncol 2013;31(2):217-23.
7. Forner A, et al. Liver Int 2019;39 Suppl 1:98-107.
8. Wee A. J Gastrointest Oncol 2013;4(1):5-7.
9. Lamarca A, et al. J Natl Cancer Inst 2020;112(2):200-10.
10. Liau J, et al. Mod Pathol 2014;27(8):1163-73.
11. Goeppert B, et al. Mod Pathol 2014;27(7):1028-34.
12. Sigal D, et al. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(11):1317-22.
13. Farshidfar F, et al. Cell Rep 2017;18(11):2780-94.
14. .Li F, et al. Cytokine Growth Factor Rev 2020;52:56-67.
15. Bekaii-Saab T, et al. Future Oncol 2020 Jul 17. Epub ahead of print.
16. Valle J, et al. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v28-v37.
17. Lamarca A, et al. ASCO 2019. Abstract#2019.
18. Le D, et al. N Engl J Med 2015;372(26):2509-20.

ON1135F

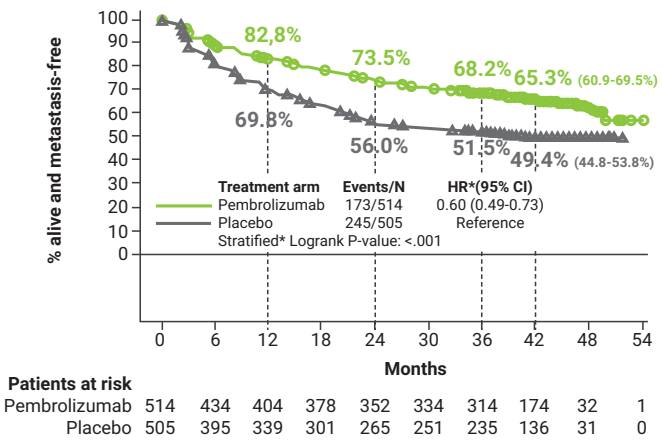
AVEC POUR BUT UNE AMÉLIORATION DE LA SURVIE SANS RECHUTE ET SANS MÉTASTASES À DISTANCE, LE TRAITEMENT ADJUVANT PAR PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®) A PLEINEMENT REMPLI SON OBJECTIF

L'objectif d'un traitement adjuvant est d'améliorer la survie sans rechute, la survie sans métastases à distance et bien entendu la survie globale, tout en évitant une toxicité excessive, ce que l'on rencontrait souvent avec les interférons (1) et l'ipilimumab (2). KEYNOTE-054 a montré dans ce sens un bénéfice net du pembrolizumab en adjuvant tout en soulignant une belle efficacité à long terme sur le risque de métastases, quels que soient le stade, le statut BRAF et le phénotype clinique. Résumé de la présentation du Pr Alexander Eggermont dans le cadre de la session consacrée au mélanome lors du récent *ESMO Virtual Congress, assorti des commentaires de Rodabe Amaria (MD Anderson).**

L'immunothérapie et les inhibiteurs BRAF/MEK en cas de mutation BRAF ont profondément modifié le pronostic des patients avec mélanome de stade III. L'étude EORTC 1325/KEYNOTE-054 est allée un pas plus loin en se focalisant, en plus de la survie sans rechute (*recurrence-free survival*, RFS) (objectif primaire), sur la survie sans métastases à distance. Elle a pour cela randomisé 1.019 patients avec mélanome réséqué de stade III à haut risque pour recevoir du pembrolizumab 200mg IV Q3W durant 1 an, pour un total de 18 doses (n = 514), ou un placebo (n = 505) en adjuvant, avec possibilité de cross-over vers le pembrolizumab 200mg IV Q3W jusqu'à progression ou pour une durée maximale de 2 ans. Dans le groupe pembrolizumab, le rechallenge était également permis si la récurrence se produisait plus de 6 mois après la fin du traitement.

La première analyse en RFS avait souligné un bénéfice net sous pembrolizumab avec un taux à 1,5 an de 71,4% contre 53,2% (HR = 0,57; p < 0,0001) pour l'ensemble de la population et de 74,2% contre 54,5% (HR = 0,54; p < 0,0001) pour les patients exprimant PD-L1 (3). Les résultats actualisés après 3 ans de suivi présentés à l'ASCO 2020 confirmaient ce bénéfice: 63,7% contre 44,1% (HR = 0,56; p<0,0001) pour la population générale et 65,3% contre 52,2% (HR = 0,57; p < 0,0001) en cas d'expression de PD-L1 (2), confirmant la persistance de la différence en faveur du pembrolizumab (4).

Figure 1: Analyse finale de la survie sans métastases à distance (adapté de [*]).



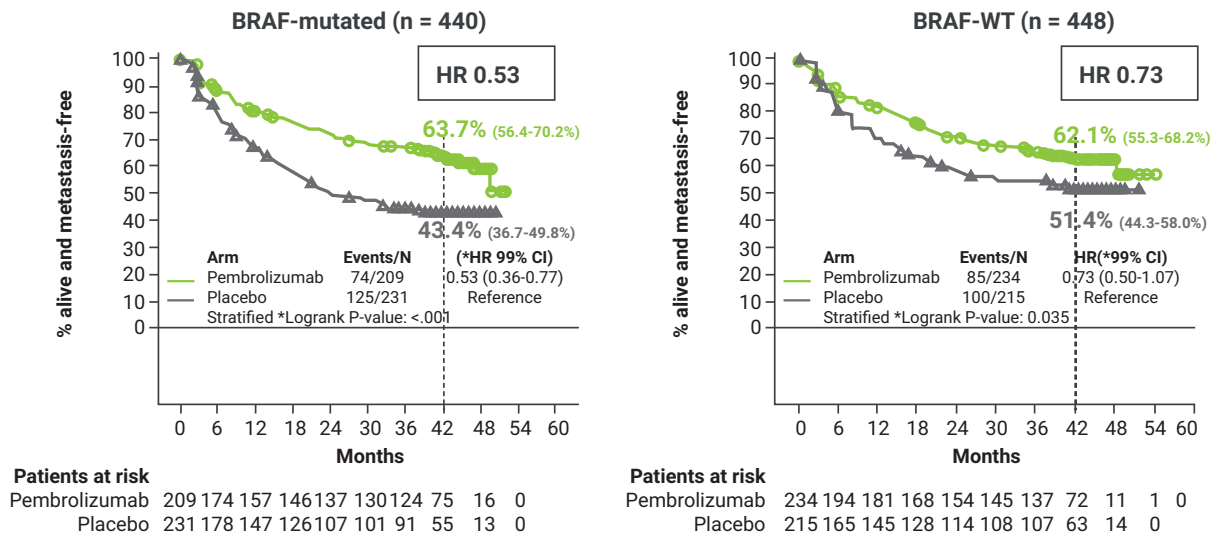
*Stratified by stage given at randomization

DES RÉSULTATS FINAUX QUI CONFIRMENT LE PEMBROLIZUMAB EN ADJUVANT

Ce sont les résultats finaux de l'objectif secondaire, à savoir la survie sans métastases à distance, qui ont été présentés ici par Alexander Eggermont (*Princess Maxima Center for Pediatric Oncology*, Utrecht). Ils montrent, après un suivi médian de 3,5 ans et 418 événements, une survie sans métastases à distance à 42 mois de 65,3% contre 49,4%, (HR = 0,60; p < 0,001) (**Figure 1**). Elle a été de 66,7% contre 51,6% (HR = 0,61; p < 0,001) dans la population exprimant PD-L1, et de 58,0% contre 40,2% (HR = 0,49; p = 0,008) dans la population PD-L1 négative.

L'analyse en sous-groupes a montré un bénéfice similaire:
- quel que soit le stade AJCC-7: IIIA

Figure 2: Survie sans métastases à distance en fonction du statut BRAF(adapté de [*]).



*Stratified by stage given at randomization

(n = 152; HR = 0,63; p = 0,169), IIIB (n = 471; HR = 0,58; p < 0,001) et IIIC (n = 396; HR = 0,61; p < 0,001);

- qu'il y ait mutation BRAF (n = 440) ou pas (n = 448) (**Figure 2**);
- meilleur en présence d'ulcération (HR = 0,54) qu'en son absence (HR = 0,74).

Pour la RFS, pour laquelle on dispose à présent des résultats actualisés après 3,5 ans de suivi, le bénéfice reste similaire: 59,8% contre 41,4%, soit une différence absolue de 18,4% (HR = 0,59; p < 0,001).

Lorsque l'on examine l'incidence cumulative de la première récurrence selon son type, on constate un taux de 39,5% de métastases à distance (essentiellement ganglionnaires, pulmonaires et hépatiques) sous placebo contre 24,9% sous pembrolizumab (HR = 0,57; p < 0,001) et des taux respectifs de 18,9% et 14,0% pour les métastases locorégionales. Aucun nouveau signal n'a été signalé en termes d'effets secondaires de type immunitaire, qui survenaient logiquement plus souvent lorsque le traitement par pembrolizumab était administré plus longtemps, et qui étaient généralement de type modéré (5).

Le bénéfice en termes de survie globale sera plus difficile à établir, notamment parce qu'un cross-over était autorisé, mais aussi en raison de l'influence des lignes ultérieures sur ce paramètre. La conception unique de cette étude permet de répondre à la question de savoir si tout le monde doit être traité immédiatement avec un traitement adjuvant ou s'il est préférable d'attendre après une rechute.

EN RÉSUMÉ

Le suivi à long terme (3,5 ans actuellement) confirme le bénéfice en RFS observé précédemment. De plus, le pembrolizumab réduit de manière significative l'incidence à 3,5 ans des métastases à distance comme première récurrence, ainsi que l'incidence des métastases locorégionales.

Ceci est une communication de MSD Belgium. Cet article reflète l'opinion de ses auteurs et pas nécessairement celle de MSD. Pour de plus amples informations concernant les produits cités dans cet article, veuillez consulter la notice scientifique du fabricant.

Abréviations

BRAF: *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; MEK: *Mitogen-activated protein kinase kinase*; ASCO: *American Society of Clinical Oncology*; ESMO: *European Society for Medical Oncology*; HR: *hazard ratio*; RFS: *recurrence-free survival*; p: *p-value*; CI: *confidence interval*; WT: *wild type*; PD-L1: *programmed death ligand 1*; PD-1: *programmed cell death 1*; IV: *intravenous*; Q3W: *every 3 weeks*; EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*; AJCC7: *American Joint Committee on Cancer 7th edition*

Références

* Eggermont A, Blank C, Mandala M, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: final results regarding distant metastasis-free survival from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase 3 trial. Abstract#LBA46

1. Eggermont AM, Suciu S, Santinami M, et al. Adjuvant therapy with pegylated interferon alfa-2b versus observation alone in resected stage III melanoma: final results of EORTC 18991, a randomised phase III trial. Lancet 2008;372(9633):117-26.
2. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. Eur J Cancer 2019 Sep;119:1-10.
3. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N Engl J Med 2018;378(19):1789-801.
4. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: New recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. ASCO 2020. Abstract#10000.
5. Eggermont AMM, Kicinski M, Blank CU, et al. Association between immune-related adverse events and recurrence-free survival among patients with stage III melanoma randomized to receive pembrolizumab or placebo: a secondary analysis of a randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020;6(4):519-27.
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N Engl J Med 2017;377(19):1824-35.

«Les anti-PD-1 ont apporté une amélioration en termes de toxicité (5,6). Nombre de patients présentent cependant encore des métastases à distance malgré les nouveaux traitements, ce qui pourrait être amélioré de plusieurs manières. On peut intensifier le traitement, en combinant ipilimumab et nivolumab par exemple, mais avec une toxicité parfois importante, ou en proposant d'autres combinaisons en immunothérapie ou encore en proposant des triplets pour les tumeurs avec mutation BRAF, ce qui augmente aussi le risque de toxicité. Mais on pourrait également améliorer la sélection des patients, en se focalisant par exemple sur ceux de IIIB-stade IV ou en développant des biomarqueurs permettant d'identifier les patients à plus haut risque de rechute. Le traitement néoadjuvant des patients avec mélanome de stade III est également une option», commentait Rodabe Amaria (MD Anderson) à propos de ces résultats encourageants.

Ceci est une communication de MSD Belgium. Cet article reflète l'opinion de leurs auteurs et pas nécessairement celle de MSD. - BE-KEY-00325 – Date of last revision: 11/2020

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT KEYTRUDA® 25mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon de 4ml de solution à diluer contient 100mg de pembrolizumab. Chaque ml de solution à diluer contient 25mg de pembrolizumab. Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1 (programmed cell death-1), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion. Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, pH 5,2-5,8. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** *Mélanome* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome avancé (non résécable ou métastatique). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III avec atteinte ganglionnaire, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1). *Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS) ≥ 50%, sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde. KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 1%, et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA. *Lymphome de Hodgkin classique (LHc)* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue et d'un traitement par brentuximab vedotin (BV), ou inéligibles à une greffe et après échec d'un traitement par BV. *Carcinome urothélial* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS) ≥ 10 (voir rubrique 5.1). *Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résécable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS ≥ 1 (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS ≥ 50% et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). *Carcinome à cellules rénales (CCR)* KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. Test PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC, de carcinome urothélial ou de CETEC Pour le traitement par KEYTRUDA en monothérapie, un test validé d'expression tumorale de PD-L1 est recommandé pour sélectionner les patients atteints de CBNPC ou de carcinome urothélial non préalablement traité (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1). Les patients atteints de CETEC doivent être sélectionnés pour le traitement par KEYTRUDA en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) par la présence d'une expression tumorale de PD-L1 confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1). Posologie La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie est soit de 200mg toutes les 3 semaines, soit de 400mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA dans le cadre d'un traitement en association est de 200mg toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée. Dans le traitement adjuvant du mélanome, KEYTRUDA doit être administré jusqu'à récidive de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an. ***Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4)*** *Aucune réduction de dose de KEYTRUDA n'est recommandée. KEYTRUDA doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables tels que décrit dans le tableau 1. Tableau 1: Modifications de traitement recommandées pour KEYTRUDA* **Effets indésirables d'origine immunologique/Sévérité (Modification de traitement)** Pneumopathie inflammatoire: Grade 2 (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*), Grades 3 ou 4, ou Grade 2 récurrent (Arrêt définitif); Colite: Grades 2 ou 3 (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*), Grade 4 ou Grade 3 récurrent (Arrêt définitif); Néphrite: Grade 2 avec créatinine > 1,5 à ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*), Grade ≥ 3 avec créatinine > 3 fois la LSN (Arrêt définitif); Endocrinopathies: Insuffisance surrénalienne et hypophysite de Grade 2 (Suspension du traitement jusqu'au contrôle par traitement hormonal substitutif) Insuffisance surrénalienne de Grades 3 ou 4 ou hypophysite symptomatique, Diabète de type I associé à une hyperglycémie de Grade ≥ 3 (glucose > 250mg/dL ou > 13,9mmol/L) ou associé à une acidocétose, Hyperthyroïdie de Grade ≥ 3 (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1* Pour les patients présentant des endocrinopathies de Grade 3 ou Grade 4 qui se sont améliorées jusqu'au Grade 2 ou inférieur et sont contrôlées par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement.) Hypothyroïdie (L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement.); Hépatite NOTE: pour les patients atteints d'un CCR traités par pembrolizumab en association à l'axitinib présentant des augmentations des enzymes hépatiques, voir les recommandations de posologie à la suite de ce tableau. Grade 2 avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT) > 3 à 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*), Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT > 5 fois la LSN ou bilirubine totale > 3 fois la LSN (Arrêt définitif), En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT ≥ 50% pendant ≥ 1 semaine (Arrêt définitif); Réactions cutanées: Grade 3 ou syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) suspectés (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*), Grade 4 ou SSJ ou NET confirmés (Arrêt définitif); Autres effets indésirables d'origine immunologique: Selon la sévérité et le type de réaction (Grade 2 ou Grade 3) (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1*), Myocardite de Grades 3 ou 4 ou Encéphalite de Grades 3 ou 4 ou Syndrome de Guillain-Barré de Grades 3 ou 4 (Arrêt définitif), Grade 4 ou Grade 3 récurrent (Arrêt définitif). ***Réactions liées à la perfusion***: Grades 3 ou 4 (Arrêt définitif). Note: Les grades de toxicité sont en accord avec la terminologie de l'US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.0 (NCI-CTCAE v.4). * Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'aux Grades 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de KEYTRUDA, ou si la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose ≤ 10mg de prednisone ou équivalent par jour, KEYTRUDA doit être arrêté définitivement. La sécurité de la ré-administration d'un traitement par pembrolizumab chez les patients ayant précédemment présenté une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue. KEYTRUDA, en monothérapie ou en association, doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables d'origine immunologique de Grade 4 ou de Grade 3 récurrent, sauf indication contraire dans le Tableau 1. En cas de toxicité hématologique de Grade 4, uniquement chez les patients atteints d'un LHc, KEYTRUDA doit être suspendu jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1. ***KEYTRUDA en association à l'axitinib dans le CCR*** Chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) concernant la posologie de l'axitinib. En association à pembrolizumab, l'augmentation de dose d'axitinib au-delà de la dose initiale de 5mg peut être envisagée à intervalles de six semaines ou plus (voir rubrique 5.1). *En cas d'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib*: •Si les ALAT ou les ASAT sont ≥ 3 fois la LSN mais < 10 fois la LSN sans bilirubine totale concomitante ≥ 2 fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être suspendus jusqu'à amélioration de ces effets indésirables jusqu'aux Grades 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. La réintroduction d'un seul médicament ou la réintroduction séquentielle des deux médicaments après amélioration peut être envisagée. En cas de réintroduction de l'axitinib, une réduction de la dose peut être envisagée comme mentionné dans le RCP de l'axitinib. •Si les ALAT ou les ASAT sont ≥ 10 fois la LSN ou > 3 fois la LSN avec une bilirubine totale concomitante ≥ 2 fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être arrêtés définitivement et une corticothérapie peut être envisagée. Les patients traités par KEYTRUDA doivent avoir reçu la carte de signalement patient et avoir été informés des risques de KEYTRUDA (voir également la notice). ***Populations particulières Personnes âgées*** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de ≥ 65 ans (voir rubrique 5.1). Les données chez les patients âgés de ≥ 65 ans sont trop limitées pour tirer des conclusions dans la population LHc (voir rubrique 5.1). Les données sont limitées pour les patients âgés de ≥ 75 ans concernant pembrolizumab en monothérapie chez les patients atteints d'un mélanome de stade III réséqué, pembrolizumab en association à l'axitinib chez les patients atteints d'un CCR avancé, pembrolizumab en association à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un CBNPC métastatique et pembrolizumab (avec ou sans chimiothérapie) chez les patients recevant un traitement de première ligne pour un CETEC métastatique ou récidivant non résécable (voir rubriques 4.4 et 5.1). ***Insuffisance rénale*** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). ***Insuffisance hépatique*** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). ***Population pédiatrique*** La sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Mode d'administration KEYTRUDA est à usage intraveineux. Il doit être administré par perfusion sur une durée de 30 minutes. KEYTRUDA ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus. Pour une utilisation en association, voir le RCP des traitements concomitants. Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à une chimiothérapie intraveineuse, KEYTRUDA doit être administré en premier. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** ***Résumé du profil de sécurité*** Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir «Description d'une sélection d'effets indésirables» ci-dessous). La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 5884 patients atteints d'un mélanome avancé, d'un mélanome de stade III réséqué (traitement adjuvant), d'un CBNPC, d'un LHc, d'un carcinome urothélial ou d'un CETEC avec quatre doses (2mg/kg toutes les 3 semaines, 200mg toutes les 3 semaines ou 10mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines). Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Dans cette population de patients, la durée d'observation médiane était de 7,3 mois (de 1 jour à 31 mois) et les effets indésirables les plus fréquents avec pembrolizumab étaient: fatigue (32%), nausée (20%) et diarrhée (20%). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4). La sécurité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 1067 patients atteints d'un CBNPC ou d'un CETEC recevant 200mg, 2mg/kg ou 10mg/kg de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient: anémie (50%), nausées (50%), fatigue (37%), constipation (35%), diarrhée (30%), neutropénie (30%), diminution de l'appétit (28%) et vomissements (25%). Les incidences des effets indésirables de Grades 3-5 chez les patients avec un CBNPC étaient de 67% pour le traitement par pembrolizumab en association et de 66% pour la chimiothérapie seule, et chez les patients avec un CETEC étaient de 85% pour le traitement par pembrolizumab en association et de 84% pour la chimiothérapie avec cétuximab. La sécurité de pembrolizumab en association à l'axitinib a été évaluée dans une étude clinique chez 429 patients atteints d'un CCR avancé recevant 200mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines et 5mg d'axitinib deux fois par jour. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient: diarrhée (54%), hypertension (45%), fatigue (38%), hypothyroïdie (35%), diminution de l'appétit (30%), syndrome main-pied (28%), nausées (28%), augmentation des ALAT (27%), augmentation des ASAT (26%), dysphonie (25%), toux (21%) et constipation (21%). Les incidences des effets indésirables de Grades 3-5 étaient de 76% pour le traitement par pembrolizumab en association et de 71% pour le sunitinib seul. ***Liste tabulée des effets indésirables*** Les effets indésirables observés dans les études cliniques avec pembrolizumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie, ou d'autres médicaments anti-cancéreux, ou rapportés depuis la commercialisation de pembrolizumab sont listés dans le tableau 2. Les effets indésirables connus pour survenir avec pembrolizumab ou avec les chimiothérapies administrés seuls peuvent apparaître pendant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces effets n'ont pas été rapportés au cours des études cliniques avec le traitement en association. Ces effets sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100); rare (≥ 1/10000 à < 1/1000); très rare (< 1/10000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. *Tableau 2: Effets indésirables chez les patients traités par pembrolizumab**: Infections et infestations *Monothérapie*: Fréquent: pneumonie, *Association avec chimiothérapie*: Fréquent: pneumonie, *Association avec axitinib*: Fréquent: pneumonie. Affections hématologiques et du système lymphatique *Monothérapie*: Très fréquent: anémie; Fréquent: thrombopénie, lymphopénie; Peu fréquent: neutropénie, leucopénie, éosinophilie; Rare: purpura thrombopénique immunologique, anémie hémolytique, érythroblastopénie, lymphohistiocytose hémophagocytaire, *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: anémie, neutropénie, thrombopénie; Fréquent: neutropénie fébrile, leucopénie, lymphopénie; Rare: éosinophilie, *Association avec axitinib*: Fréquent: anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie; Peu fréquent: lymphopénie, éosinophilie. Affections du système immunitaire *Monothérapie*: Fréquent: réaction liée à la perfusion[a]; Peu fréquent: sarcoïdose; Fréquence indéterminée: rejet de greffe d'organe solide, *Association avec chimiothérapie*: Fréquent: réaction liée à la perfusion[a], *Association avec axitinib*: Fréquent: réaction liée à la perfusion[a]. Affections endocriniennes *Monothérapie*: Très fréquent: hypothyroïdie[b]; Fréquent: hyperthyroïdie; Peu fréquent: insuffisance surrénalienne[c], hypophysite[d], thyroïdite[e], *Association avec chimiothérapie*: Fréquent: hypothyroïdie, hyperthyroïdie; Peu fréquent: hypophysite[d], thyroïdite[e], insuffisance surrénalienne[c], *Association avec axitinib*: Très fréquent: hyperthyroïdie, hypothyroïdie[b]; Fréquent: hypophysite[d], thyroïdite[e], insuffisance surrénalienne[c]. Troubles du métabolisme et de la nutrition *Monothérapie*: Très fréquent: diminution de l'appétit; Fréquent: hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie; Peu fréquent: diabète de type I[f], *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: hypokaliémie, diminution de l'appétit; Fréquent: hyponatrémie, hypocalcémie; Peu fréquent: diabète de type I, *Association avec axitinib*: Très fréquent: diminution de l'appétit; Fréquent: hypokaliémie, hyponatrémie, hypocalcémie; Peu fréquent: diabète de type I[f]. Affections psychiatriques *Monothérapie*: Fréquent: insomnie, *Association avec chimiothérapie*: Fréquent: insomnie, *Association avec axitinib*: Fréquent: insomnie. Affections du système nerveux *Monothérapie*: Très fréquent céphalée; Fréquent: étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie; Peu fréquent: épilepsie; Rare: encéphalite, syndrome de Guillain-Barré[g], myélite[h], syndrome myasthénique[i], méningite (aseptique)[j], *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: étourdissements, céphalées, neuropathie périphérique, dysgueusie; Fréquent: léthargie; Peu fréquent: épilepsie, *Association avec axitinib*: Très fréquent: céphalée, dysgueusie; Fréquent: étourdissements, léthargie, neuropathie périphérique; Peu fréquent: syndrome myasthénique[i]. Affections oculaires *Monothérapie*: Fréquent: sécheresse oculaire; Peu fréquent: uvéite[k]; Rare: syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, *Association avec chimiothérapie*: Fréquent: sécheresse oculaire, *Association avec axitinib*: Fréquent: sécheresse oculaire; Peu fréquent: uvéite[k]. Affections cardiaques *Monothérapie*: Fréquent: arythmie cardiaque[†] (y compris fibrillation auriculaire); Peu fréquent: épanchement péricardique, péricardite; Rare: myocardite[l], *Association avec chimiothérapie*: Fréquent: arythmie cardiaque[†] (y compris fibrillation auriculaire); Peu fréquent: épanchement péricardique; Rare: myocardite[l], péricardite, *Association avec axitinib*: Fréquent: arythmie cardiaque[†] (y compris fibrillation auriculaire); Peu fréquent: myocardite[l]. Affections vasculaires *Monothérapie*: Fréquent: hypertension, *Association avec chimiothérapie*: Fréquent: hypertension, *Association avec axitinib*: Très fréquent: hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales *Monothérapie*: Très fréquent: dyspnée, toux; Fréquent: pneumopathie inflammatoire[m], *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: dyspnée, toux; Fréquent: pneumopathie inflammatoire[m], *Association avec axitinib*: Très fréquent: dyspnée, toux, dysphonie; Fréquent: pneumopathie inflammatoire[m]. Affections gastro-intestinales *Monothérapie*: Très fréquent: diarrhée, douleurs abdominales[n], nausées, vomissements, constipation; Fréquent: colite[o], sécheresse buccale; Peu fréquent: pancréatite[p], ulcération gastro-intestinale[q]; Rare: perforation de l'intestin grêle, *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: diarrhée, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales[n]; Fréquent: colite[o], sécheresse buccale; Peu fréquent: pancréatite[p], ulcération gastro-intestinale[q], *Association avec axitinib*: Très fréquent: diarrhée, douleurs abdominales[n], nausées, vomissements, constipation;

Fréquent: colite[o], sécheresse buccale; Peu fréquent: pancréatite[p], ulcération gastro-intestinale[q]. Troubles hépatobiliaires *Monothérapie*: Peu fréquent: hépatite[r], *Association avec chimiothérapie*: Peu fréquent hépatite[r], *Association avec axitinib*: Fréquent: hépatite[r]. Affections de la peau et du tissu sous-cutané *Monothérapie*: Très fréquent: éruption cutanées, prurit[t]; Fréquent: réactions cutanées sévères[u], érythème, sécheresse cutanée, vitiligo[v], eczéma, alopécie, dermatite acnéiforme; Peu fréquent: kératose lichénoïde[w], psoriasis, dermatite, papule, modification de la couleur des cheveux; Rare: nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: éruption cutanées, alopécie, prurit[t]; Fréquent: réactions cutanées sévères[u], érythème, sécheresse cutanée; Peu fréquent: psoriasis, dermatite acnéiforme, dermatite, vitiligo[v], eczéma; Rare: modification de la couleur des cheveux, kératose lichénoïde, papule, *Association avec axitinib*: Très fréquent: syndrome main-pied, éruption cutanées, prurit[t]; Fréquent: réactions cutanées sévères[u], dermatite acnéiforme, dermatite, sécheresse cutanée, alopécie, eczéma, érythème; Peu fréquent: modification de la couleur des cheveux, kératose lichénoïde, papule, psoriasis, vitiligo[v]. Affections musculo-squelettiques et systémiques *Monothérapie*: Très fréquent: douleur musculo-squelettique[x], arthralgie; Fréquent: douleur aux extrémités, myosite[y], arthrite[z]; Peu fréquent: ténosynovite[aa], *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: douleur musculo-squelettique[x], arthralgie; Fréquent: myosite[y], douleur aux extrémités, arthrite[z]; Peu frequent: ténosynovite[aa], *Association avec axitinib*: Très fréquent: douleur musculo-squelettique[x], arthralgie, douleur aux extrémités; Fréquent: myosite[y], arthrite[z], ténosynovite[aa]. Troubles du rein et des voies urinaires *Monothérapie*: Peu fréquent: néphrite[bb], *Association avec chimiothérapie*: Fréquent: néphrite[bb], insuffisance rénale aiguë, *Association avec axitinib*: Fréquent: insuffisance rénale aiguë, néphrite[bb]. Troubles généraux et anomalies au site d'administration *Monothérapie*: Très fréquent: fatigue, asthénie, œdème[cc], fièvre; Fréquent: syndrome pseudo-grippal, frissons, *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: fatigue, asthénie, fièvre, œdème[cc]; Fréquent: frissons, syndrome pseudo-grippal, *Association avec axitinib*: Très fréquent: fatigue, asthénie, fièvre; Fréquent: œdème[cc], syndrome pseudo-grippal, frissons. Investigations *Monothérapie*: Fréquent: augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine aminotransférase, hypercalcémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la créatininémie; Peu fréquent: augmentation de l'amylase, *Association avec chimiothérapie*: Très fréquent: augmentation de la créatininémie; Fréquent: hypercalcémie, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines sanguines; Peu fréquent: augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'amylase, *Association avec axitinib*: Très fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatininémie; Fréquent: augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie, augmentation de la bilirubinémie; Peu fréquent: augmentation de l'amylase. * Les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau 2 peuvent ne pas être totalement attribuables à pembrolizumab seul mais peuvent aussi intégrer la contribution de la maladie sous-jacente ou des autres médicaments utilisés dans une association. † Sur la base d'une requête standard incluant bradyarythmie et tachyarythmie. Les termes suivants représentent un groupe d'évènements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un évènement isolé: a. réactions liées à la perfusion (hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité et syndrome de relargage des cytokines); b. hypothyroïdie (myxœdème); c. insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison, insuffisance corticosurrénalienne aiguë, insuffisance cortico-surrénalienne secondaire); d. hypophysite (hypopituitarisme); e. thyroïdite (thyroïdite auto-immune et troubles thyroïdiens); f. diabète de type 1 (acidocétose diabétique); g. syndrome de Guillain-Barré (neuropathie axonale et polyneuropathie démyélinisante); h. myélite (y compris myélite transverse); i. syndrome myasthénique (myasthénie grave, y compris exacerbation); j. méningite aseptique (méningite, méningite non infectieuse); k. uvéite (iritis et iridocyclite); l. myocardite (myocardite auto-immune); m. pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse et pneumopathie organisée); n. douleur abdominale (gêne abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse); o. colite (colite microscopique, entérocolite, entérocolite hémorragique et colite auto-immune); p. pancréatite (pancréatite auto-immune et pancréatite aiguë); q. ulcération gastro-intestinale (ulcère gastrique et ulcère duodénal); r. hépatite (hépatite auto-immune, hépatite à médiation immunitaire, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse et hépatite aiguë); s. éruption cutanée (éruption cutanée érythémateuse, éruption folliculaire, éruption cutanée généralisée, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption papuleuse, éruption pruritigineuse, éruption vésiculaire et rash génital); t. prurit (urticaire, urticaire papuleuse, prurit généralisé et prurit génital); u. réactions cutanées sévères (dermatite bulleuse, dermatite exfoliative, dermatite exfoliative généralisée, érythème polymorphe, rash exfoliatif, pemphigus, nécrose cutanée, éruption cutanée toxique et évènements suivants de Grade ≥ 3: dermatose aiguë fébrile neutrophilique, contusion, escarres de décubitus, dermatite psoriasiforme, éruption médicamenteuse, jaunisse, pemphigoïde, prurit, prurit généralisé, éruption cutanée, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption maculo-papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption pustuleuse et lésion cutanée); v. vitiligo (dépigmentation cutanée, hypopigmentation cutanée et hypopigmentation de la paupière); w. kératose lichénoïde (lichen plan et lichen scléreux); x. douleur musculo-squelettique (gêne musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticolis); y. myosite (myalgie, myopathie, pseudo-polyarthrite rhizomélique et rhabdomyolyse); z. arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite et épanchement articulaire); aa. ténosynovite (tendinite, synovite et douleur aux tendons); bb. néphrite (néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle et insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ou atteinte rénale aiguë avec néphrite avérée, syndrome néphrotique et glomérulonéphrite membraneuse); cc. œdème (œdème périphérique, œdème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, œdème palpébral et œdème labial, œdème du visage, œdème localisé et œdème périorbitaire). ***Description d'une sélection d'effets indésirables*** Les données concernant les effets indésirables d'origine immunologique suivants sont basées sur les patients ayant reçu pembrolizumab selon quatre posologies (2mg/kg toutes les 3 semaines,10mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines ou 200mg toutes les 3 semaines) dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4. *Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubrique 4.4).* Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 253 (4,3%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 106 (1,8%), 69 (1,2%), 13 (0,2%) et 9 (0,2%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian d'une pneumopathie inflammatoire a été de 3,3 mois (de 2 jours à 26,8 mois) et la durée médiane a été de 1,9 mois (de 1 jour à 25,3+ mois). La pneumopathie inflammatoire était plus fréquente chez les patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure (8,1%) que chez les patients n'ayant pas reçu d'irradiation thoracique préalable (3,4%). Une pneumopathie inflammatoire a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 98 (1,7%) patients. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 138 patients, 2 avec des séquelles. Pour les patients atteints de CBNPC, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 160 (5,7%), y compris des cas de grade 2, 3, 4 ou 5 chez 62 (2,2%), 47 (1,7%), 14 (0,5%) et 10 (0,4%) patients, respectivement. Chez les patients atteints de CBNPC, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 8,9% patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure. Colite d'origine immunologique Une colite est survenue chez 107 (1,8%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 31 (0,5%), 62 (1,1%) et 3 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la colite a été de 4,3 mois (de 7 jours à 24,3 mois) et la durée médiane a été de 0,9 mois (de 1 jour à 8,7+ mois). Une colite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 29 (0,5%) patients. La colite s'est résolue chez 84 patients, 2 avec des séquelles. Hépatite d'origine immunologique Une hépatite est survenue chez 50 (0,8%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 8 (0,1%), 31 (0,5%) et 8 (0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hépatite a été de 3,6 mois (de 8 jours à 21,4 mois) et la durée médiane a été de 1,1 mois (de 1 jour à 20,9+ mois). Une hépatite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 19 (0,3%) patients. L'hépatite s'est résolue chez 36 patients. Néphrite d'origine immunologique Une néphrite est survenue chez 22 (0,4%) patients recevant pembrolizumab en monothérapie, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 5 (0,1%), 14 (0,2%) et 1 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la néphrite a été de 5,0 mois (de 12 jours à 21,4 mois) et la durée médiane a été de 2,6 mois (de 6 jours à 12,0 mois). Une néphrite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 10 (0,2%) patients. La néphrite s'est résolue chez 13 patients, 3 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde traités par pembrolizumab associé à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine (n = 488), l'incidence de la néphrite était de 1,4% (tous grades) avec 0,8% de Grade 3 et 0,4% de Grade 4. Endocrinopathies d'origine immunologique Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 46 (0,8%) patients, y compris des cas de Grade 2, 3 et 4 chez 19 (0,3%), 20 (0,3%) et 3 (0,1%) patients recevant pembrolizumab, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'insuffisance surrénalienne a été de 5,4 mois (de 1 jour à 17,7 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 3 jours à 26,2+ mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 4 (0,1%) patients. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 16 patients, 4 avec des séquelles. Une hypophysite est survenue chez 36 (0,6%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 13 (0,2%), 19 (0,3%) et 1 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypophysite a été de 5,9 mois (de 1 jour à 17,7 mois) et la durée médiane a été de 3,3 mois (de 3 jours à 18,1+ mois). Une hypophysite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 8 (0,1%) patients. L'hypophysite s'est résolue chez 17 patients, 8 avec des séquelles. Une hyperthyroïdie est survenue chez 244 (4,1%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 64 (1,1%) et 7 (0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hyperthyroïdie a été de 1,4 mois (de 1 jour à 22,5 mois) et la durée médiane a été de 1,8 mois (de 4 jours à 29,2+ mois). Une hyperthyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 3 (0,1%) patients. L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 191 (78,3%) patients, 5 avec des séquelles. Une hypothyroïdie est survenue chez 645 (11,0%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 475 (8,1%) et 8 (0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypothyroïdie a été de 3,5 mois (de 1 jour à 19,6 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 2 jours à 32,6+ mois). Deux (< 0,1%) patients ont arrêté pembrolizumab du fait d'une hypothyroïdie. L'hypothyroïdie s'est résolue chez 153 (23,7%) patients, 10 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un LHc (n = 241), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 14,1% (tous grades) avec 0,4% de Grade 3. Chez les patients atteints d'un CETEC traités par pembrolizumab en monothérapie (n = 909), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 16,1% (tous grades) avec 0,3% de Grade 3. Chez les patients atteints d'un CETEC traités par pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-FU (n = 276), l'incidence de l'hypothyroïdie était de 15,2%, toutes étant de Grade 1 ou 2. Effets indésirables cutanés d'origine immunologique Des réactions cutanées sévères d'origine immunologique sont survenues chez 89(1,5%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 5 chez 10 (0,2%), 65 (1,1%) et 1 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian des réactions cutanées sévères a été de 3,3 mois (de 3 jours à 19,4 mois). La durée médiane a été de 1,6 mois (de 1 jour à 27,3+ mois). Des réactions cutanées sévères ont conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 9 (0,2%) patients. Les réactions cutanées sévères se sont résolues chez 64 patients. De rares cas de SSJ et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés (voir rubriques 4.2 et 4.4). *Complications d'une GCSH allogénique dans le LHc* Parmi les 23 patients atteints d'un LHc ayant reçu une GCSH allogénique après un traitement par pembrolizumab, 6 patients (26%) ont développé une GVH, dont une d'issue fatale, et 2 patients (9%) ont développé une MVO hépatique sévère après utilisation d'un conditionnement d'intensité réduite, dont une d'issue fatale. Les 23 patients ont eu un suivi médian de 5,1 mois (de 0 à 26,2 mois) après la GCSH allogénique. *Enzymes hépatiques élevées lorsque pembrolizumab est associé à l'axitinib dans le CCR* Dans une étude clinique chez des patients atteints d'un CCR non préalablement traité recevant pembrolizumab en association à l'axitinib, une augmentation des ALAT (20%) et des ASAT (13%) de Grades 3 et 4 a été observée avec une incidence plus élevée qu'attendue. La durée médiane d'apparition de l'augmentation des ALAT était de 2,3 mois (de 7 jours à 19,8 mois). Chez les patients avec des ALAT ≥ 3 fois la LSN (Grades 2-4, n = 116), l'augmentation des ALAT s'est améliorée jusqu'aux Grades 0-1 chez 94% d'entre eux. Cinquante-neuf pour cent des patients présentant des ALAT augmentées ont reçu des corticostéroïdes systémiques. Parmi les patients qui se sont rétablis, une réintroduction a été faite chez 92 (84%) d'entre eux avec soit pembrolizumab (3%) soit axitinib (31%) en monothérapie soit les deux (50%). Parmi ces patients, 55% n'ont pas eu de réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, et parmi les patients ayant présenté une réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, tous se sont rétablis. Il n'y a pas eu d'effets indésirables hépatiques de Grade 5. *Anomalies des valeurs biologiques Chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie*, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante: 10,9% pour une diminution des lymphocytes, 8,2% pour une diminution du sodium, 6,3% pour une diminution de l'hémoglobine, 5,2% pour une diminution du phosphate, 4,8% pour une augmentation du glucose, 2,8% pour une augmentation des ASAT, 2,7% pour une augmentation des phosphatases alcalines, 2,7% pour une augmentation des ALAT, 2,2% pour une diminution du potassium, 1,8% pour une augmentation du calcium, 1,8% pour une diminution des neutrophiles, 1,8% pour une augmentation du potassium, 1,7% pour une augmentation de la bilirubine, 1,7% pour une diminution des plaquettes, 1,6% pour une diminution de l'albumine, 1,5% pour une diminution du calcium, 1,3% pour une augmentation de la créatinine, 0,8% pour une diminution des leucocytes, 0,7% pour une augmentation du magnésium, 0,6% pour une diminution du glucose, 0,2% pour une diminution du magnésium et 0,2% pour une augmentation du sodium. *Chez les patients traités par pembrolizumab en association à la chimiothérapie*, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante: 26,7% pour une diminution des neutrophiles, 23,9% pour une diminution des lymphocytes, 19,1% pour une diminution de l'hémoglobine, 17,9% pour une diminution des leucocytes, 12,2% pour une diminution des plaquettes, 10,2% pour une diminution du sodium, 8,9% pour une diminution du phosphate, 7,4% pour une augmentation du glucose, 6,5% pour une diminution du potassium, 3,3% pour une augmentation de la créatinine, 3,1% pour une augmentation des ALAT, 3,1% pour une augmentation des ASAT, 3,1% pour une diminution du calcium, 3,0% pour une augmentation du potassium, 2,9% pour une diminution de l'albumine, 2,3% pour une augmentation du calcium, 1,2% pour une augmentation des phosphatases alcalines, 0,8% pour une diminution du glucose, 0,7% pour une augmentation de la bilirubine et 0,3% pour une augmentation du sodium. *Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib*, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante: 20,1% pour une augmentation des ALAT, 13,2% pour une augmentation des ASAT, 10,8% pour une diminution des lymphocytes, 8,9% pour une augmentation du glucose, 7,8% pour une diminution du sodium, 6,4% pour une diminution du phosphate, 6,2% pour une augmentation du potassium, 4,3% pour une augmentation de la créatinine, 3,6% pour une diminution du potassium, 2,1% pour une augmentation de la bilirubine, 2,1% pour une diminution de l'hémoglobine, 1,7% pour une augmentation des phosphatases alcalines, 1,5% pour une augmentation du taux de prothrombine (INR), 1,4% pour une diminution des leucocytes, 1,4% pour une diminution des plaquettes, 1,2% pour un allongement du temps de céphaline activée, 1,2% pour une diminution des neutrophiles, 1,2% pour une augmentation du sodium, 0,7% pour une diminution du calcium, 0,7% pour une augmentation du calcium, 0,5% pour une diminution de l'albumine et 0,2% pour une diminution du glucose. ***Immunogénicité*** Dans les études cliniques menées chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie à la dose de 2mg/kg toutes les 3 semaines, 200mg toutes les 3 semaines ou 10mg/kg toutes les 2 ou 3 semaines, 36 (1,8%) des 2034 patients évaluables ont été testés positifs pour des anticorps anti-pembrolizumab apparus au cours du traitement dont 9 (0,4%) patients avec des anticorps neutralisants contre pembrolizumab. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil pharmacocinétique ou de tolérance en présence d'anticorps anti-pembrolizumab liants ou neutralisants. ***Population pédiatrique*** La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée à la dose de 2mg/kg toutes les 3 semaines dans l'étude de phase I/II KEYNOTE-051 réalisée chez 154 patients pédiatriques atteints d'un mélanome avancé, d'un lymphome ou de tumeurs solides avancées PD-L1 positives, en rechute ou réfractaires. Le profil de sécurité chez ces patients pédiatriques était généralement similaire à celui observé chez les adultes traités par pembrolizumab. Les effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez au moins 20% des patients pédiatriques) étaient: pyrexie (31%), vomissements (26%), céphalées (22%), douleurs abdominales (21 %), anémie (21%) et constipation (20%). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Soixante-neuf (44,8%) patients présentaient 1 ou plusieurs effets indésirables de Grades 3 à 5 dont 6 (3,9%) patients avec 1 ou plusieurs effets indésirables ayant entraîné le décès. Les fréquences sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. ***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 le système national de déclaration: **en 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, **au 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. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2301 BN Haarlem, Pays-Bas **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/15/1024/002 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 17 juillet 2015. Date de dernier renouvellement: 24 mars 2020. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. **MODE DE DÉLIVRANCE**: sur prescription médicale. Abridged SmPC-Keytruda 07/2020 II087G + II088

Peer-reviewed in the original language

Les nanomatériaux au service de l'immunothérapie anticancéreuse: exemple avec des nanomatériaux solubles

Bella B. Manshian, Stefaan J. Soenen

Groupe NanoHealth and Optical Imaging, Translationeel Cel- en Weefselonderzoek, Département d'imagerie et de pathologie, KU Leuven

L'utilisation de nanomatériaux pour des applications médicales commence doucement à prendre forme. La nanomédecine devrait être amenée à jouer un rôle majeur dans le traitement d'une multitude de pathologies. Dans cet article, nous nous penchons sur des travaux de recherche préclinique récemment réalisés sur des animaux avec de petits oxydes métalliques, qui libèrent des ions métalliques lorsqu'ils sont exposés à un pH plus faible, ce qui exerce sur les cellules cancéreuses une haute toxicité, se révélant toutefois moins prononcée sur les cellules saines. L'utilisation de particules d'oxyde de cuivre spécialement conçues à cet effet, avec une libération strictement contrôlée d'ions Cu^{2+}, a permis de traiter efficacement des tumeurs. Dans le même temps, des macrophages ont été activés, ce qui, en combinaison avec une immunothérapie, a contribué à l'amélioration du rapport CD4/CD8 et a eu un effet systémique, après quoi les tumeurs ont totalement disparu et les métastases ont pu être complètement contenues. Ces données montrent que des tumeurs intrinsèquement peu sensibles à l'immunothérapie peuvent y être sensibilisées en utilisant en plus ces nanomatériaux spéciaux.

Nanomédecine: les nanomatériaux et leurs propriétés

La nanomédecine proprement dite existe depuis déjà un certain temps, mais n'est considérée comme un domaine à part entière que depuis 2004 (1). Cette discipline repose principalement sur l'utilisation de matériaux à l'échelle nanométrique. Dans ces dimensions minuscules, les matériaux ont une taille proche de celle des molécules individuelles et possèdent dès lors des propriétés physiques et chimiques différentes. Ces nouvelles propriétés parfois uniques sont couramment utilisées en électronique, mais sont également testées pour des applications biomédicales, telles que l'utilisation de nanomatériaux d'oxyde de fer comme produit de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (2-4). En plus de ces changements, tels qu'un type de magnétisme différent, la taille des nanomatériaux leur confère également d'autres avantages par rapport à d'autres matériaux:

- la biodistribution des nanomatériaux peut être ajustée en fonction de leur taille, de leur forme et de leur surface. Alors que les petites molécules sont souvent éliminées par les reins ou peuvent se diffuser plus passivement à travers les membranes cellulaires et donc, en principe, atteindre pratiquement toutes les cellules de l'organisme, ce n'est pas le cas des nanomatériaux. Une fois injectés, les matériaux de plus grande taille sont normalement éliminés très rapidement de la circulation sanguine par le foie ou la rate et sous l'effet des cellules immunitaires phagocytaires (5). Les nanomatériaux peuvent mieux contourner ces processus et conserver ainsi une demi-vie bien plus longue dans la circulation sanguine (6);
- d'un côté, les nanomatériaux peuvent utiliser les propriétés physiques ou chimiques du matériau proprement dit; de l'autre, ils peuvent aussi être utilisés pour plusieurs formes de traitement et d'imagerie. En effet, il est possible d'incorporer dans le même nanomatériau des agents de contraste, des médicaments et des molécules supplémentaires permettant de reconnaître des épitopes spécifiques du cancer.

ONI097F

Applications cliniques des nanomatériaux

Les nanomatériaux commencent également à être de plus en plus utilisés dans la pratique clinique pour toute une série d'applications, notamment le traitement du cancer (par ex. en combinaison avec la doxorubicine, le paclitaxel, l'irinotécan ou la daunorubicine), des infections (par ex. amphotéricine B), de l'anémie et de la carence en fer (par ex. fer dextran, ferumoxytol), mais aussi la production d'agents de contraste pour l'imagerie non invasive (par ex. oxyde de fer superparamagnétique, hexafluorure de soufre) et de vaccins (par ex. hépatite A, grippe). Par ailleurs, des milliers d'études utilisant des nanomatériaux, principalement dans les domaines de la cancérothérapie et de la thérapie génique, sont toujours en cours (7). Il s'agit essentiellement de nanomatériaux dits «souples», constitués de liposomes ou de polymères, qui permettent surtout une libération plus efficace des médicaments anticancéreux classiques (7). Les nanomatériaux plus durs, généralement constitués de métaux ou d'oxydes métalliques, ont jusqu'à présent été moins utilisés dans un cadre (pré)clinique, mais ont connu un essor important ces derniers temps. Les nanoparticules d'oxyde de fer, par exemple, ont été approuvées pour une utilisation comme agent d'hyperthermie pour le glioblastome multiforme et sont actuellement testées dans différents types de tumeurs, comme le cancer de la prostate. Des particules d'or sont également testées en tant qu'agent de thérapie photothermique dans diverses études sur le cancer. Dans les deux cas, les nanomatériaux sont utilisés comme agents thérapeutiques indirects, en combinaison avec des stimuli externes (champ magnétique variable ou lumière laser), pour provoquer un échauffement local qui entraîne la mort des cellules cancéreuses.

Toxicité spécifique au cancer des nanomatériaux

Les maigres connaissances à propos des effets délétères potentiels des nanomatériaux, en particulier à long terme, font partie des facteurs qui limitent leur utilisation dans la pratique clinique. Ainsi, les nanoparticules d'oxyde de fer et plus particulièrement les nanoparticules d'or restent présentes longtemps dans l'organisme. Pour l'instant, on ne sait pas encore très bien où vont les nanoparticules une fois la thérapie thermique terminée, ni quels sont leurs effets à long terme, surtout au niveau du système immunitaire, du foie, de la rate et des reins. Pour remédier à ce problème potentiel, plusieurs groupes de recherche ont planché sur des nanomatériaux solubles, tels que l'oxyde de zinc ou l'oxyde de cuivre. Ces nanomatériaux ont tendance à se dissoudre spontanément dans leur forme ionique et donc à libérer du Zn^{2+} ou du Cu^{2+}. Cette solubilité est également sensible au pH, et est nettement plus rapide en cas de pH acide (8). Plusieurs études ont en outre montré que différents types de cellules réagissent différemment à la libération interne de ces ions métalliques, et que cela entraîne une certaine toxicité spécifique (9, 10). Cette spécificité consiste principalement en une plus grande sensibilité des cellules cancéreuses à ces nanomatériaux solubles, alors que les types de cellules non cancérogènes y sont bien moins sensibles (10). La raison exacte de cette différence n'a pas encore été entièrement élucidée. L'hypothèse selon laquelle les cellules cancérogènes, en raison de leur métabolisme plus élevé, sont plus sensibles au stress oxydatif mitochondrial, lequel est accentué par la libération rapide de ces ions métalliques, a été avancée, mais cela reste à confirmer.

Augmentation de la toxicité anticancéreuse des nanomatériaux par dopage

Le dopage des nanomatériaux à base d'oxydes métalliques consiste à remplacer une petite partie des ions métalliques par d'autres ions métalliques similaires (de même charge) (par exemple, le Fe^{2+} ou le Cu^{2+} peut remplacer le Zn^{2+}). Ce remplacement d'une faible proportion du nombre initial d'ions métalliques (maximum 10%) par de nouveaux ions métalliques porte le nom de «dopage», car il permet de modifier quelques propriétés sans altérer la structure cristalline des nanomatériaux proprement dits (11). Des travaux de recherche plus approfondis sur les propriétés physiques et chimiques de ces nanomatériaux ont également montré qu'un léger dopage de ces matériaux avec d'autres éléments (par ex. du fer) permet de ralentir sensiblement leur solubilité (11, 12). De cette manière, il est possible de créer des séries de nanomatériaux constitués de ZnO ou de CuO dopés avec des ions Fe allant de 0 à 10%. Lorsque ces particules ont été testées sur différents types de cellules, il s'est avéré que tous les matériaux exerçaient une plus grande toxicité sur les cellules cancéreuses que sur les types de cellules non cancérogènes (13). Des analyses *in silico* ont alors permis d'obtenir une formulation optimale (nanoparticules de ZnO dopées avec du Fe 2%) qui n'affectait aucunement les types de cellules non cancérogènes, mais exerçait une action maximale sur les cellules cancéreuses. Si cet effet a été facile à démontrer sur des modèles de cultures cellulaires, il a également été observé dans des modèles animaux. Des modèles syngéniques de cancer du poumon ont ainsi été les plus sensibles aux nanoparticules de ZnO dopées avec du Fe 2%, contrairement aux particules de ZnO contenant plus ou moins de Fe (13).

Propriétés immunomodulatrices des nanomatériaux

Des études menées sur différents modèles animaux, en particulier sur des animaux immunocompétents et immunodéficients présentant le même type de tumeur, ont montré que l'action antitumorale était plus forte chez les animaux immunocompétents que chez les immunodéficients (14). Ces observations sont conformes aux attentes, puisque des oxydes métalliques (par ex. hydroxyde d'aluminium) sont déjà utilisés depuis longtemps comme adjuvants

Figure 1: Efficacité thérapeutique du traitement combiné nanoparticules de CuO dopées avec du fer + épacadostat dans différents types de cancer.

(a) Images luminescentes représentatives (IBL) de souris DBA/2 porteuses de cellules KLN 205 (KLN: cellules de cancer du poumon) exprimant la luciférase, traitées par CuO dopé avec du Fe 6% (DNP3 = 225µg/souris, 2e injection après 14 jours) et épacadostat (à gauche: injection de NP; au milieu: 4 semaines après injection; à droite: 6 mois après injection et 1 mois après injection du 2e greffon cellulaire). Après la disparition de la tumeur primitive, les animaux ont été à nouveau exposés au même type de cellules cancéreuses (KLN 205 luminescentes), mais les tumeurs n'ont pas réussi à se reformer et les animaux sont restés sans tumeur pendant au moins 6 mois.

b) Signaux IBL relatifs pour les cellules KLN 205 exprimant la luciférase injectées par voie sous-cutanée à des souris DBA/2 syngéniques et traitées par CuO dopé avec du Fe 6% (DNP2 = 175µg/souris ou DNP3 = 225µg/souris) + épacadostat ou doxorubicine (DDox1 = 2µmol/kg ou DDox2 = 2µmol/kg) + épacadostat.

c) Courbes de survie de Kaplan-Meier pour les souris DBA/2 porteuses de tumeurs KLN 205 traitées par solution saline (groupe témoin), doxorubicine (DDox2 = 225µg/kg) ou CuO dopé avec du Fe 6% (DNP3 = 225µg/ml) avec ou sans épacadostat.

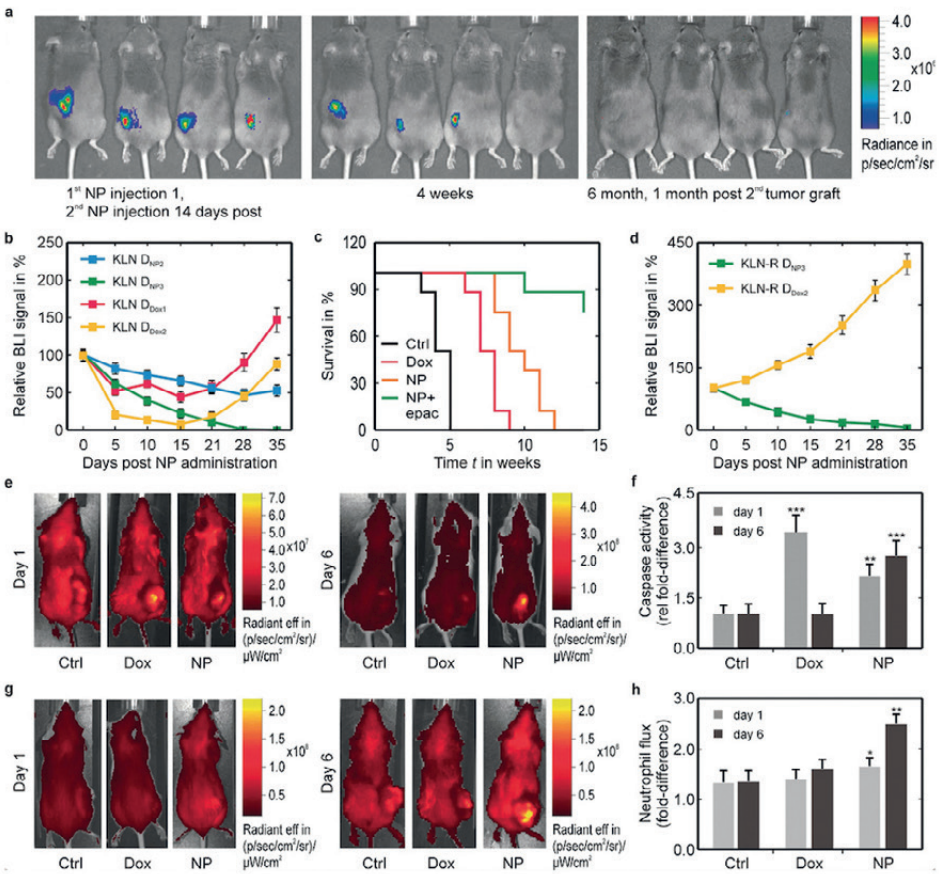
d) Signaux luminescents relatifs pour les cellules KLN 205 exprimant la luciférase et résistantes à la doxorubicine (KLN-R) qui ont été injectées par voie sous-cutanée à des souris DBA/2 syngéniques et traitées par CuO dopé avec du Fe 6% (DNP3 = 225µg/ml) + épacadostat ou doxorubicine (DDox2 = 5µmol/kg) + épacadostat. Les données sont exprimées sous forme de moyenne ± ET (n = 8).

e) Images fluorescentes représentatives de souris Balb/c porteuses de cellules cancéreuses intestinales et colorées avec une sonde pan-caspase fluorescente. Les animaux ont été traités par solution saline (groupe témoin), doxorubicine (DDox2 = 5µmol/kg) ou CuO dopé avec du Fe 6% (DNP3 = 225µg/ml) + épacadostat. Les images ont été prises 1 jour (gauche) et 6 jours (droite) après le traitement.

f) Quantification du signal fluorescent des animaux colorés avec une sonde pan-caspase, comme décrit au point (e). Les données sont exprimées sous forme de moyenne ± ET (n = 4).

g) Images fluorescentes représentatives de souris Balb/c porteuses de cellules cancéreuses intestinales CT26 et colorées avec un peptide fluorescent spécifique des neutrophiles. Les animaux ont été traités par solution saline (groupe témoin), doxorubicine (DDox2 = 5µmol/kg) ou CuO dopé avec du Fe 6% (DNP3 = 225µg/ml) + épacadostat. Les images ont été prises 1 jour (gauche) et 6 jours (droite) après le traitement.

h) Quantification du signal fluorescent des animaux colorés avec un peptide spécifique des neutrophiles, comme décrit au point g). Les données sont exprimées sous forme de moyenne ± ET (n = 4). Le nombre d'étoiles indique le niveau de pertinence: * = p < 0,05; ** = p < 0,01 et *** = p < 0,001 (19).



dans de nombreux vaccins (15). Toutefois, si l'on réduit leur taille, les oxydes métalliques peuvent avoir un effet encore plus important sur le système immunitaire inné et sont capables d'activer des macrophages et des cellules dendritiques par l'intermédiaire de l'inflammasome NLRP3 (16). Cependant, l'utilisation de ces nanomatériaux entraîne toujours une réduction temporaire de la tumeur, mais pas sa disparition complète (13). Un effet à long terme est plus généralement associé à l'immunothérapie, qui fait appel à des «inhibiteurs de point de contrôle» tels que les anticorps anti-PD-1 (17). Même si l'immunothérapie offre la possibilité de parvenir à une guérison complète et a déjà permis de réaliser des avancées majeures dans différents types de tumeur (par ex. mélanome), ce n'est pas le cas pour plusieurs cancers.

Lacunes de l'immunothérapie

Les lacunes de l'immunothérapie résident principalement dans le fait que de nombreuses tumeurs interagissent efficacement avec leur système immunitaire environnant et que plusieurs mécanismes répriment fortement l'activité du système immunitaire. Des traitements tels que les anticorps anti-PD-1 visent à freiner l'inhibition exercée par les cellules cancéreuses sur les lymphocytes T cytotoxiques, mais n'agissent pas sur l'attraction ou l'activation de ces lymphocytes T. Plusieurs études cliniques ont évalué l'association potentielle de différentes immunothérapies, notamment la combinaison d'anticorps anti-PD-1 avec de l'épacadostat, un inhibiteur de la voie de l'indoléamine 2,3-dioxygénase-1 (18). La combinaison de l'épacadostat avec le pembrolizumab, un anticorps anti-PD-1, dans le traitement du mélanome a donné des résultats prometteurs dans des essais cliniques de phases I et II, mais n'a montré aucun effet bénéfique par rapport au pembrolizumab en monothérapie dans une étude de phase III, raison pour laquelle cette dernière a été interrompue (18). Ces résultats ont ainsi porté un sacré coup à l'utilisation de l'épacadostat, qui était considéré comme un agent antitumoral prometteur. Toutefois, des critiques ont directement été formulées aussi à propos du design de l'étude proprement dit, dans la mesure où tant l'épacadostat que le pembrolizumab agissent essentiellement comme inhibiteurs de l'inhibition propre au cancer, mais qu'aucun de ces deux médicaments n'induit donc une activation du système immunitaire en tant que tel.

Association de nanomatériaux et de l'immunothérapie: une puissante synergie

Nous nous sommes penchés sur ce point de manière plus approfondie en utilisant un deuxième type d'oxyde métallique, à savoir des nanoparticules d'oxyde de cuivre dopées avec du Fe 6%. Celles-ci ont à nouveau eu un effet temporaire sur la réduction tumorale, mais moins prononcé que celui de la doxorubicine (19). Par rapport à l'agent chimiothérapeutique, les nanoparticules ont cependant eu quelques autres effets:

- l'effet des nanoparticules était plus constant, mais plus durable;
- les nanoparticules ont induit l'activation du système immunitaire et l'attraction de macrophages et de neutrophiles vers la zone tumorale.

Lorsque les nanoparticules ont été administrées en combinaison avec de l'épacadostat, nous avons observé un puissant effet synergique chez les animaux, avec la disparition complète des tumeurs et l'absence de récidive jusqu'à 18 mois (**Figure 1**).

D'autres analyses ont montré que l'activation du système immunitaire était systémique, avec un rapport CD4/CD8 considérablement réduit en cas d'utilisation de la combinaison nanoparticules + épacadostat en comparaison avec toutes les autres options testées, ce qui indique l'activation de lymphocytes T cytotoxiques. Par la suite, plusieurs animaux ont également été exposés à une nouvelle injection de cellules cancéreuses, mais celles-ci n'ont pas réussi à reformer une tumeur, et les animaux sont restés complètement exempts de tumeur (19). Cela montre que les lymphocytes T mémoires ont également été activés contre la tumeur, que les animaux sont restés plus longtemps sans développer le même type de tumeur et que cette approche permet également de lutter contre les métastases.

Autres résultats dans ce domaine

Une nouvelle étude menée par des chercheurs israéliens a également donné de bons résultats. Cette étude, dans laquelle des nanoparticules de CuO ont également été utilisées, a montré que ces nanoparticules étaient efficaces dans le traitement du cancer du pancréas (20). Le constat le plus intéressant réalisé dans le cadre de cette étude est que ces nanoparticules, sans avoir été associées à une immunothérapie, ont surtout agi sur les cellules dites «initiatrices de tumeur» ou cellules souches cancéreuses, qui sont à l'origine de l'apparition du cancer et sont les plus difficiles à traiter avec les traitements classiques (**Figure 2**).

Conclusion

En guise de conclusion, on peut affirmer que des nanomatériaux sont utilisés de manière croissante pour des applications cliniques et que de nombreux progrès seront probablement encore réalisés dans ce domaine. Cette étude menée sur des modèles animaux précliniques a montré que l'utilisation de nanomatériaux relativement peu coûteux permet de sensibiliser

Figure 2: Les nanoparticules de CuO inhibent le cancer du pancréas *in vivo*.

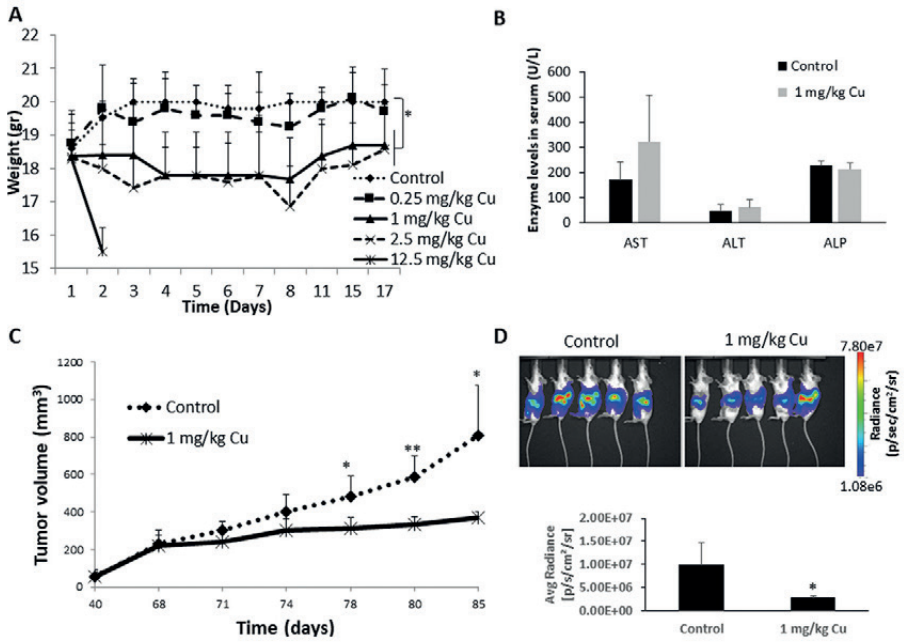
A) Des souris Balb/c sans tumeur ont été traitées au moyen de différentes doses de CuO (0-12,5mg/kg de Cu; n = 5), avec un suivi du poids des animaux au fil du temps.

B) Des souris Balb/c sans tumeur ont été traitées avec une dose de 1mg/kg de Cu (n = 4); au bout de 7 jours, des échantillons de sang ont été analysés pour évaluer les marqueurs de lésions hépatiques.

C) Des cellules Panc-1 ont été implantées sous la peau des souris et lorsque la tumeur a atteint un volume de 200mm³, les animaux ont été traités avec des nanoparticules de CuO (1mg/kg) ou un placebo pendant 7 jours consécutifs. La taille des tumeurs a alors été suivie.

D) Des cellules Panc-1 positives à la luciférase ont été implantées orthotopiquement chez des souris NOD-SCID. Après 2 semaines, celles-ci ont été traitées quotidiennement avec des nanoparticules de CuO (1mg/kg) ou un placebo pendant 7 jours consécutifs. La bioluminescence de ces tumeurs a été analysée à la semaine 5, et les données ont été quantifiées.

*** p < 0,05; ** p < 0,01 comme déterminé par le biais d'un test t. Cette figure a été reproduite avec l'autorisation de réf. (20).**



à l'immunothérapie des tumeurs qui y sont intrinsèquement résistantes. Cette approche s'est traduite par une efficacité thérapeutique nettement supérieure, avec une activation systémique du système immunitaire. Grâce à cela, les tumeurs n'ont pas récidivé après le traitement, et les animaux ont également développé une résistance aux métastases. La nanomédecine offre de multiples avantages et possibilités par rapport aux thérapies plus traditionnelles, et la grande variété de nanomatériaux offre toute une série de solutions permettant de résoudre plusieurs problèmes actuels. Pour concrétiser ces belles promesses, il reste néanmoins énormément de travail à effectuer, tant dans le domaine de la recherche fondamentale pour cartographier le mieux possible les interactions entre les nanomatériaux et leur environnement biologique, que dans le domaine de la recherche translationnelle. Aujourd'hui, de nombreux nanomatériaux sont conçus et testés pour des applications spécifiques, sans grande attention pour la pertinence clinique. La nanomédecine est méconnue de nombreux médecins et il est très difficile, surtout en Europe, de réaliser de grandes percées dans ce domaine. Pour cela, nous devons nous tourner principalement vers les États-Unis et l'Asie, où de grands centres multidisciplinaires ont été créés et où des dizaines de cliniciens, chimistes, physiciens et spécialistes en recherche fondamentale travaillent en étroite collaboration pour pouvoir exploiter pleinement cette technologie pour des applications biomédicales.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 14/02/2020 – Accepté: 24/03/2020

Xtandi™ enzalutamide

NOW REIMBURSED* FOR BOTH nmCRPC HR & mCRPC[1]

XTANDI™ 40 mg 112 comprimés pelliculés	Prix ex-usine (TVA excl.) **€ 2.926,00**

Progression from nmCRPC to mCRPC is postponed[2] with +21.9 MONTHS

P<0.001

XTANDI™ is generally well tolerated with overall an acceptable safety profile.[1]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, rond, comportant la mention « E 40 » gravée. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, ovale, comportant la mention « E 80 » gravée. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Xtandi est indiqué dans : le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes (voir rubrique 5.1). le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1). le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. **4.2 Posologie et mode d'administration** Un traitement par enzalutamide doit être initié et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate. Posologie La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle. En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg). *Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8* L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (voir rubrique 4.5). *Patients âgés* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2). *Insuffisance hépatique* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). *Insuffisance rénale* Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (voir rubrique 4.4). *Population pédiatrique* Il n'y a pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du CPRC chez les hommes adultes. Mode d'administration Xtandi est à utiliser par voie orale. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés mais doivent être avalés entiers avec de l'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubriques 4.6 et 6.6). **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Risque de convulsions L'utilisation de l'enzalutamide a été associée à des convulsions (voir rubrique 4.8). La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas. Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé. Utilisation concomitante d'autres médicaments L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de warfarine ou d'anticoagulants coumarniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5). Insuffisance rénale La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients. Insuffisance hépatique sévère Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (voir rubrique 4.5). Antécédents récents de maladies cardiovasculaires Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques. Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi. Chimiothérapie concomitante La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.5) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue. Réactions d'hypersensibilité Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8). **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, les fractures et l'hypertension. Les autres effets indésirables importants comprennent la chute, les troubles cognitifs et la neutropénie. Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,4 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide. De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (voir rubrique 4.4). Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours de**s études cliniques comparatives et post- commercialisation**

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	**Effet indésirable et fréquence**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : leucopénie, neutropénie Fréquence indéterminée * : thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée * : œdème du visage, œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé
Affections psychiatriques	Fréquent : anxiété Peu fréquent : hallucination visuelle
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos Peu fréquent : troubles cognitifs, convulsions¥ Fréquence indéterminée * : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique† Fréquence indéterminée * : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffées de chaleur, hypertension
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée * : nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : sécheresse cutanée, prurit Fréquence indéterminée * : rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : fractures‡ Fréquence indéterminée * : myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent : gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : asthénie, fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Fréquent : chute

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation ¥ Évalué par la requête standardisée du dictionnaire MedDRA (SMQ) étroite de « Convulsions », incluant convulsion, convulsion grand mal, crises partielles complexes, crises partielles et état de mal épileptique. Cela inclut les rares cas de convulsions avec des complications mortelles. † Évalué par les SMQ étroites de « Infarctus du myocarde » et « Autres cardiopathies ischémiques » incluant les termes préférés suivants, observés chez au moins deux patients dans les études de phase III randomisées, contrôlées versus *placebo* : angor, maladie coronarienne, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, syndrome coronarien aigu, angor instable, ischémie myocardique et artériosclérose coronaire. ‡ Inclut tous les termes préférés comportant le mot « fracture » osseuse. Description d'une sélection d'effets indésirables *Convulsions* Dans les études cliniques comparatives, 13 (0,4 %) des 3179 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que un patient (0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus. Dans l'essai simple-bras 9785-CL-0403 (UPWARD) évaluant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6% avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2%) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois. Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est inconnu, mais pourrait être mis en rapport avec les données des études *in vitro* qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité. *Cardiopathie ischémique* Dans les études cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo, une cardiopathie ischémique est survenue chez 2,5 % des patients recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique *versus* 1,3 % des patients recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique. 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 le système national de déclaration. *Belgique* Agence fédérale des médicaments et des produits de santé 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 **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Noyau du comprimé Succinate d'acétate d'hypromellose Cellulose microcristalline Silice colloïdale anhydre Croscarmellose sodique Stéarate de magnésium Pelliculage du comprimé Hypromellose Talc Macrogol (8000) Dioxyde de titane (E171) Oxyde de fer jaune (E172) **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** Comprimés pelliculés de 40 mg Pochette en carton contenant 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 112 comprimés pelliculés (4 pochettes). Comprimés pelliculés de 80 mg Pochette en carton contenant 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 56 comprimés pelliculés (4 pochettes). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden PAYS-BAS **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/13/846/002 (comprimé pelliculé 40 mg) EU/1/13/846/003 (comprimé pelliculé 80 mg) **9. MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 10/2018** Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

*https://www.inami.fgov.be
Asymptomatic or mildly symptomatic patients in mCRPC and high-risk patients in nmCRPC
nmCRPC=nometastatic castration-resistant prostate cancer
mCRPC=metastatic castration-resistant prostate cancer.
HR= high risk

1. SmPC XTANDI™
2. Hussain M et al. *NEJM*. 2018; 378: 2465-2474.

XTANDI™, Astellas, and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc.
R.E.: V. Vanderroost Pharm. D., Astellas Pharma BV, Medialaan 50, B-1800 Vilvoorde

astellas ONCOLOGY

XTD_2020_0066_BE/Last Update October 2020

Communiqué d'Astellas

Cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC): pourquoi XTANDI™ (enzalutamide) est-il un *game changer*?

Les données des études PROSPER[1,2] et PREVAIL[3,4] poussent à repenser la stratégie thérapeutique dans le CRPC tant au stade non métastatique à haut risque que métastatique. Le Docteur Emmanuel Seront (Oncologie médicale, Hôpital de Jolimont, Haine-Saint-Paul; Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles) nous en explique les raisons, sur la base des études et des observations dans la vraie vie.

Dr Emmanuel Seront (Oncologie médicale, Hôpital de Jolimont, Haine-Saint-Paul; Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles)

Que retenir de l'étude PROSPER[1,2] menée dans le nmCRPC chez des patients à haut risque?

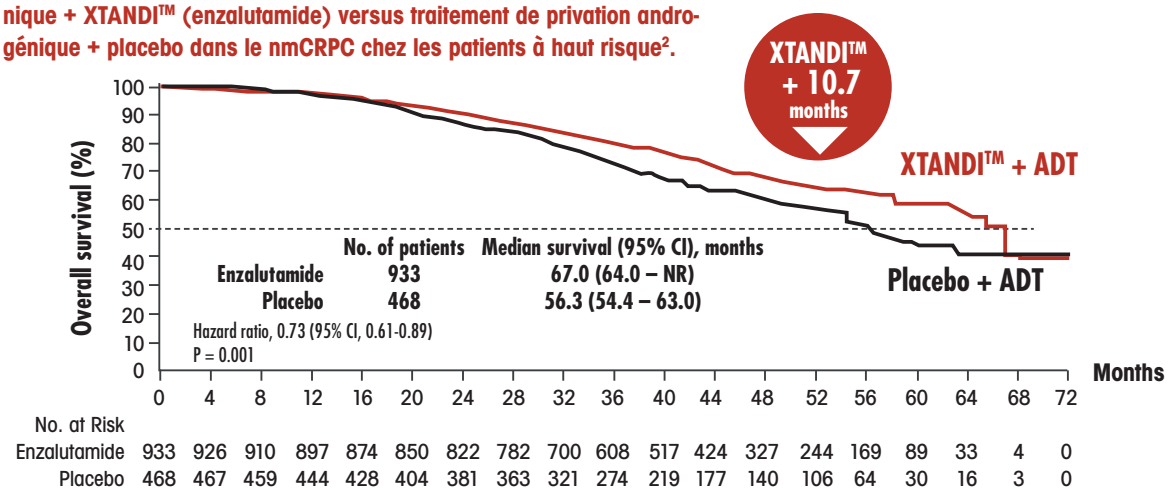
E. Seront: L'étude PROSPER a comparé le traitement de privation androgénique associé à XTANDI™ (enzalutamide) avec ce même traitement associé à un placebo[1]. Ses résultats initiaux ont montré que l'enzalutamide, comparé avec un placebo, retarde l'apparition de métastases de 21,9 mois[1]. Nous avons ensuite appris que cette prolongation de la survie sans métastases est associée à un gain de 10,7 mois en survie globale (**Figure 1**)[2]. Le risque de décès diminue de 27% [1] et ce bénéfice est important à mentionner car la survie globale est considérée comme un critère d'évaluation solide[5]. Ajoutons que l'enzalutamide retarde le recours à une chimiothérapie ultérieure[1] et donc la survenue des effets indésirables qui y sont associés, contrôle la douleur et préserve la qualité de vie[6].

Toutes ces observations nous poussent aujourd'hui à considérer l'enzalutamide comme un traitement standard dans le nmCPRC et à y recourir à un stade précoce de la maladie chez les patients à haut risque. Les données de PROSPER[1,2] montrant que l'enzalutamide retarde de près de 2 ans l'apparition de métastases et prolonge la survie globale de plus de 10 mois doivent selon moi modifier la pratique quotidienne.

Quels sont selon vous ces patients nmCRPC à haut risque?

E. Seront: Le paramètre le plus important à prendre en considération est le temps de doublement du PSA: un temps de doublement inférieur à 10 mois est associé à un risque élevé d'apparition rapide de métastases et a été retenu comme critère d'inclusion dans PROSPER[1]. Le temps de doublement médian du PSA chez les patients inclus était de 3,7 mois[1], ce qui traduit l'agressivité de la maladie et renforce les données d'efficacité de l'enzalutamide chez les sujets à haut risque.
En pratique, je considère que les patients dont le scanner osseux et le scanner thora-

Figure 1: Survie globale dans l'étude PROSPER, traitement de privation androgénique + XTANDI™ (enzalutamide) versus traitement de privation androgénique + placebo dans le nmCRPC chez les patients à haut risque[2].



co-abdominal sont négatifs et ayant un temps de doublement du PSA inférieur à 10 mois sont candidats au traitement.

Venons-en au stade métastatique: quelle place attribuer aux thérapies hormonales dans cette situation?

E. Seront: Les traitements hormonaux font partie de notre arsenal, au même titre que la chimiothérapie et le radium 223. Ces 3 options apportent un bénéfice. La question qui se pose aujourd'hui est celle de la séquence optimale. Certaines données apportent quelques éléments de réponse à ce sujet. Ainsi les résultats de l'étude CARD montrent qu'il est préférable, en 3e ligne, d'opter pour une chimiothérapie de type cabazitaxel plutôt que d'opter à nouveau pour une hormonothérapie (abiratérone/enzalutamide), chez des patients ayant déjà reçu du docétaxel et ayant ensuite progressé sous hormonothérapie[7].

Plusieurs autres situations sont toutefois à envisager. Certains patients présentent un mCRPC avéré et ont déjà été traités par une hormonothérapie de nouvelle génération. D'autres arrivent au stade de mCRPC en venant d'un stade métastatique hormonosensible pour lequel ils ont reçu un traitement de privation androgénique et une chimiothérapie ou un traitement de privation androgénique et une hormonothérapie de nouvelle génération…

Le traitement du cancer de la prostate connaît actuellement de profondes modifications, et plusieurs études en cours devraient nous aider à affiner notre algorithme thérapeutique et à définir les séquences les plus appropriées en fonction de la situation.

Quels sont les critères d'évaluation thérapeutique les plus importants chez les patients mCRPC?

E. Seront: La réponse du PSA est certainement un indice à suivre car elle est corrélée avec l'efficacité à long terme et avec la survie. Outre cette réponse biochimique, le confort du patient doit rester une préoccupation importante. La préservation de la qualité de vie est à mes yeux un critère d'évaluation aussi important que les paramètres oncologiques habituels, comme la réponse biochimique, la progression radiologique ou la survie globale. Nous traitons un patient, au-delà de sa maladie.

Que retenir à propos de l'enzalutamide dans le mCRPC?

E. Seront: L'étude PREVAIL montre que l'enzalutamide diminue le risque de progression radiographique[3] et prolonge la survie globale[4]. Il améliore de manière significative la qualité de vie[8] et retarde la survenue des événements squelettiques[8]. Autant d'observations confirmées en pratique quotidienne.

Existe-t-il un profil de patients mCRPC pour lesquels l'enzalutamide serait particulièrement indiqué?

E. Seront: L'enzalutamide est bien supporté[9] et sera par exemple préféré à la chimiothérapie chez un patient fragile ayant un indice de performance bas. Précisons toutefois que le bénéfice thérapeutique apporté par l'enzalutamide est observé dans tous les sous-groupes, tant chez le patient nmCRPC à haut risque[1] que chez le patient mCRPC[3].

À quel moment instaurer un traitement par enzalutamide dans le mCRPC?

E. Seront: Les résultats de PREVAIL indiquent que le bénéfice en termes de survie globale à 5 ans dans le groupe traité d'emblée par enzalutamide est maintenu en dépit d'un pourcentage important, soit 68%, de patients du groupe placebo qui ont reçu ultérieurement de l'enzalutamide ou de l'abiratérone[4]. Une observation qui, selon moi, plaide indirectement pour un recours précoce à l'enzalutamide dans le mCRPC, comme c'est le cas dans le nmCRPC à haut risque.

Tant PROSPER que PREVAIL ont montré que l'enzalutamide conduit à un bénéfice en survie globale[2,4]. Ce point vous paraît-il important?

E. Seront: La survie globale est indéniablement un critère dur qui est pris en compte dans le choix du traitement. Elle ne doit toutefois pas nous faire oublier les autres paramètres: la qualité de vie, le délai d'apparition des douleurs, le délai avant instauration d'un traitement ultérieur… Les résultats d'une étude doivent être interprétés et appréciés dans tous leurs aspects.

Que dire à propos de l'utilisation au quotidien de l'enzalutamide?

E. Seront: L'enzalutamide ne nécessite pas de corticothérapie[9], laquelle peut évidemment poser problème en cas de diabète, d'ostéoporose sévère… Il ne requiert pas non plus de monitoring biologique car le risque d'hépatotoxicité est très limité[9]. L'enzalutamide influence peu l'axe rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui est important en cas d'insuffisance cardiaque. Les interactions avec d'autres médicaments à index thérapeutique étroit, comme les anticoagulants, sont moindres. Un profil qui facilite l'utilisation de la molécule au quotidien, d'autant que nous disposons maintenant de comprimés pelliculés[9], de taille réduite: ces comprimés sont plus faciles à avaler, ce qui devrait favoriser l'observance.

Abréviations
CRPC: *castration resistant prostate cancer.* nmCRPC: *non metastatic castration resistant prostate cancer.* mCRPC: *metastatic castration resistant prostate cancer.* PSA: *prostate specific antigen.* ADT: *androgen deprivation therapy.* NR: *not reached.* HR: *hazard ratio.* CI: *confidence interval.*

Références
1. Hussain M et al. N Engl J Med 2018;378:2465-74. 2. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020;382:2197-206. 3. Beer TM et al. N Engl J Med 2014;371:424-33. 4. Armstrong AJ et al. Eur Urol 2020;78:347-57. 5. Kemp R, Prassa V, BMC Med 2017; 15: 134. 6. Tombal B et al. Lancet Oncol 2019;20:556-69. 7. de Wit R et al. N Engl j Med 2019;381:2506-18. 8. Loriot Y et al. Lancet Oncol 2015;16:509-21. 9. SmPC XTANDI™

XTANDI™, Astellas, and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc. - XTD_2020_0056_BE/Last Update October 2020 - E.R.: V. Vanderroost Pharm. D., Astellas, Medialaan 50, 1800 Vilvoorde

Peer-reviewed article

Philippe Mauclet

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

Inhibiteurs MET dans le cancer du poumon non à petites cellules avec *skipping mutation* de l'exon 14 de MET

L'étude de phase II GEOMETRY mono-1, publiée dans le *New England Journal of Medicine*, montre que le capmatinib a une activité antitumorale élevée dans le cancer du poumon non à petites cellules avec *skipping mutation* de l'exon 14 de MET, particulièrement en l'absence de traitement antérieur. Une autre étude, publiée dans la même revue, indique que le tépotinib, un autre inhibiteur MET, est associé à une réponse objective chez environ la moitié des patients ayant un cancer du poumon non à petites cellules avancé avec le même type de mutation.

L'activation de la voie MET est associée à la survenue de nombreux cancers. Elle peut résulter de la surexpression ou de l'amplification du gène codant pour MET, ou de mutations conduisant à un saut de l'exon 14 du gène codant pour le récepteur MET, appelées dans la littérature anglo-saxonne *skipping mutations* de l'exon 14 de MET. Ces dernières sont observées chez approximativement 3 à 4% des patients avec cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) et sont associées à un pronostic défavorable. L'amplification de MET est observée, elle, dans 1 à 6% des cas. Auparavant, il n'existait pas de biomarqueurs pour sélectionner les patients susceptibles de bénéficier des traitements ciblant MET. De tels traitements se sont jusqu'ici révélés peu utiles en cas de surexpression du récepteur. En revanche, les *skipping mutations* de l'exon 14 ainsi qu'un degré élevé d'amplification sont apparus comme des biomarqueurs prédictifs potentiels.

Le capmatinib est un inhibiteur puissant et sélectif du récepteur MET qui a montré une activité *in vitro* et *in vivo* dans de nombreux modèles de cancer caractérisés par différents types d'activation MET. Il traverse la barrière hémato-encéphalique, et les données cliniques préliminaires tendent à montrer que sa toxicité est limitée. Son efficacité s'est révélée prometteuse en monothérapie dans le CPNPC avec dysfonction de MET. L'étude de phase II GEOMETRY mono-1 a évalué son activité chez des patients ayant un CPNPC avec *skipping mutation* de l'exon 14 de MET ou amplification de MET (1). Il s'agissait de patients prétraités ou non. Plusieurs cohortes ont été constituées sur la base des lignes antérieures de traitement et du statut MET (mutation de l'exon 14 ou amplification). Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse globale (réponse complète ou partielle).

Les résultats montrent un taux de réponse globale de 41% en cas de *skipping mutation* de l'exon 14 chez des patients ayant reçu 1 ou 2 ligne(s) antérieure(s) de traitement, et de 68% chez ceux non prétraités. La durée médiane de réponse au sein de ces deux groupes est respectivement de 9,7 mois et 12,6 mois. Une efficacité moindre est observée en cas d'amplification MET, chez les patients prétraités et avec un nombre de copies du gène inférieur à 10 (taux de réponse globale de 7 à 12%). Parmi les patients avec amplification MET et un nombre de copies du gène de 10 ou plus, le taux de réponse globale est de 29% chez les sujets prétraités et de 40% chez les patients non traités auparavant. Les principaux effets indésirables rapportés sont l'œdème périphérique (51%) et les nausées (45%). Ceux-ci sont généralement de grade 1 ou 2.

ON1139F

Une autre étude publiée elle aussi dans le *New England Journal of Medicine* a évalué le tépotinib en cas de mutations au site d'épissage entraînant une absence de transcription, ou *skipping*, de l'exon 14 de MET (2). Il s'agit également d'une étude de phase II, ouverte. Les patients inclus (n = 152) présentaient un CPNPC avancé ou métastatique. Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse objective chez les sujets suivis durant 9 mois au moins. Les résultats ont été analysés en fonction de l'identification ou non d'une *skipping mutation* dans les biopsies liquides ou tissulaires. Les résultats montrent un taux de réponse, évalué par un comité indépendant, de 46%. La durée médiane de réponse est de 11,1 mois en prenant en compte les deux types de biopsies. Le taux de réponse évalué par les investigateurs était de 56%, indépendamment du traitement antérieur. Le taux d'effets indésirables de grade 3 ou plus attribués au tépotinib a été de 28%. Il s'agissait, dans 7% des cas, d'un œdème périphérique. Les effets indésirables ont conduit à un arrêt de traitement chez 11% des patients.

1. Wolf J, Seto T, Han, JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383:944-57.
2. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non-small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. N Engl J Med 2020;383:931-43.

Darolutamide et survie dans le cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration

Publiées dans le *New England Journal of Medicine*, les données de survie globale de l'étude ARAMIS sont en faveur de l'ajout du darolutamide au traitement de déprivation androgénique chez les patients ayant un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration et un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois. L'incidence des effets indésirables n'est pas augmentée.

Le cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (*nonmetastatic castration-resistant prostate cancer*, nmCRPC) est défini par une augmentation du taux sérique du PSA (*prostate-specific antigen*) et l'absence de métastases identifiables sur les examens d'imagerie conventionnels chez des patients recevant un traitement de déprivation androgénique. Les patients avec nmCRPC sont à risque de progression vers le stade métastatique, et cette évolution s'accompagne souvent de la survenue de symptômes liés au cancer au sein d'une population initialement asymptomatique. Prolonger la survie, retarder les symptômes liés à la maladie et minimiser les effets indésirables des traitements constituent ainsi des enjeux importants dans le nmCRPC.

Le darolutamide, un inhibiteur des récepteurs aux androgènes, est étudié dans le traitement du nmCRPC dans le cadre de l'essai ARAMIS. Celle-ci compare le schéma traitement de déprivation androgénique + darolutamide avec le schéma traitement de déprivation androgénique + placebo. Les patients inclus dans ARAMIS ont un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois. Les résultats initiaux de cette étude ont montré que le darolutamide augmente de manière significative, en l'occurrence de 22 mois, la survie médiane sans métastases. Les données de survie étaient immatures au moment de l'analyse primaire.

Les résultats publiés en septembre dans le *New England Journal of Medicine* concernent l'analyse finale des données de survie globale, qui avait été programmée après la survenue d'environ 240 décès. Les résultats intermédiaires étant déjà en faveur du darolutamide, un cross-over a été autorisé et les patients du groupe placebo ont pu être traités «en ouvert» par le darolutamide. L'analyse finale montre que le taux de survie globale à 3 ans est de 83% dans le groupe darolutamide et de 77% dans le groupe placebo. Le risque de décès est significativement plus faible chez les sujets du groupe darolutamide comparés avec ceux du groupe placebo. La réduction est de 31% (*hazard ratio* pour le décès de 0,69; p = 0,003). Le bénéfice en survie est présent malgré le cross-over important de patients du groupe placebo vers le darolutamide (307/554). Il apparaît que le darolutamide est également associé à un bénéfice significatif en termes de délai avant le premier événement squelettique symptomatique et de délai avant le recours à une première chimiothérapie cytotoxique. L'incidence des effets indésirables est comparable dans les deux groupes, sans survenue d'événement inattendu.

Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med 2020;383:1040-9.

Impact des progrès thérapeutiques dans le cancer du poumon sur la mortalité à l'échelle de la population

Une analyse épidémiologique publiée dans le *New England Journal of Medicine* montre qu'aux États-Unis, la mortalité liée au cancer du poumon non à petites cellules a diminué plus rapidement que l'incidence de l'affection entre 2013 et 2016. Un phénomène probablement lié à l'arrivée des thérapies ciblées. Il n'est pas observé dans le cancer à petites cellules.

Le cancer du poumon comprend différents sous-types parmi lesquels figurent le cancer du poumon non à petites cellules et le cancer du poumon à petites cellules. Cette distinction revêt une importance sur le plan épidémiologique. Jusqu'ici, nous disposions de données montrant une diminution de la mortalité globale due au cancer du poumon aux États-Unis, mais les informations relatives à la mortalité en fonction du sous-type étaient assez limitées.

L'étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* visait à combler cette lacune. Ses auteurs ont basé leur analyse sur les registres *Surveillance, Epidemiology and End Results*. Ils ont commencé par évaluer la corrélation entre l'évolution de la mortalité due au cancer du poumon et celle de l'incidence de l'affection, considérant ainsi la mortalité basée sur l'incidence. Les données ont ensuite été analysées en fonction du sous-type, du sexe et de différentes périodes. Les résultats montrent que l'incidence du cancer du poumon non à petites cellules a diminué entre 2001 et 2008, et plus encore entre 2008 et 2016. La mortalité liée à ce sous-type a elle aussi diminué, mais plus rapidement que l'incidence. La survie a augmenté, et cette évolution correspond à l'arrivée des thérapies ciblées. Chez l'homme, la mortalité basée sur l'incidence a diminué annuellement de 6,3% entre 2013 et 2016, tandis que l'incidence annuelle de la maladie a baissé de 3,1% entre 2008 et 2016. La survie cancer-spécifique à 2 ans est passée de 26% chez les sujets dont le cancer non à petites cellules a été diagnostiqué en 2001 à 35% chez ceux dont la maladie a été diagnostiquée en 2014. Une amélioration est présente au sein des différents groupes ethniques et est également observée chez la femme. En revanche, la diminution de la mortalité due au cancer du poumon à petites cellules est, elle, essentiellement due à une baisse de l'incidence. Pour cette entité, on n'observe pas d'amélioration de la survie, un résultat corrélé aux avancées thérapeutiques limitées dans ce sous-type.

Howlader N, Forjaz G, Meghan J, et al. The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. N Engl J Med 2020;383:640-9.

Le selpercatinib dans le cancer thyroïdien et dans le cancer du poumon non à petites cellules avec activation du proto-oncogène RET

Deux études de phase I-II publiées dans le *New England Journal of Medicine* ont porté sur le selpercatinib, un inhibiteur RET spécifique. La première montre un effet favorable de la molécule dans le cancer de la thyroïde avec altération RET, la seconde dans le cancer du poumon non à petites cellules avec réarrangement RET et constitution d'un gène de fusion.

Le proto-oncogène RET code pour un récepteur kinase transmembranaire. Il peut être activé par différents mécanismes, en particulier par des mutations ou des réarrangements aboutissant à un gène de fusion. RET est impliqué dans la pathogénie de différents types de cancers, comme le cancer de la thyroïde et le cancer du poumon. Les mutations RET germinales peuvent ainsi être associées à un syndrome de type MEN (*multiple endocrine neoplasia*). Ces syndromes héréditaires représentent 25% des cancers médullaires de la thyroïde. Parmi les 75% restants, qui constituent les cas sporadiques de

cancer médullaire, environ 60% sont associés à des mutations somatiques. Les mutations RET sont associées à une forme plus agressive. Les cancers thyroïdiens non médullaires proviennent des cellules folliculaires de la glande. Ils comprennent entre autres les cancers papillaires et anaplasiques. Dans ces cancers non médullaires, un réarrangement de RET avec constitution d'un gène de fusion est retrouvé dans moins de 10% des cancers thyroïdiens différenciés et est moins fréquent encore dans les carcinomes anaplasiques. L'incidence des fusions RET est en revanche plus élevée dans les cancers thyroïdiens diagnostiqués chez les enfants et les jeunes adultes que dans les cancers diagnostiqués chez les patients plus âgés. Elle l'est également dans les cancers liés à des facteurs environnementaux comme les radiations. Des inhibiteurs kinase multi-cibles sont utilisés dans les cancers thyroïdiens médullaires. Ils ciblent non seulement RET, mais également d'autres kinases. Ils sont associés à un taux de réponse oscillant entre 12 et 65%, mais la durée de la réponse et la tolérance en limitent l'utilisation. Les effets indésirables de ces inhibiteurs multi-cibles sont attribués à l'inhibition marquée des kinases non-RET.

Le selpercatinib est un inhibiteur spécifique de la kinase RET. Son efficacité et sa tolérance ont été évaluées dans l'étude LIBRETTO-001, une étude de phase I-II (1) qui a inclus des adolescents et des jeunes adultes ayant une tumeur solide avec altération activatrice de RET. Les résultats publiés en septembre dans le *New England Journal of Medicine* ont trait aux cancers médullaires RET mutés et aux cancers thyroïdiens avec fusion RET (fusion+). La population était constituée de patients avec cancer médullaire RET muté qui avaient ou non été traités auparavant par un inhibiteur kinase multi-cibles, en l'occurrence le vandétanib, le cabozantinib ou les deux, ainsi que de patients avec cancer thyroïdien RET fusion+ précédemment traités. Le critère principal d'évaluation était le taux de réponse objective (réponse complète ou partielle).

Les résultats montrent un taux de réponse de 69% et un taux de survie sans progression à 1 an de 82% dans le cancer médullaire chez les patients prétraités (n = 55). Les taux de réponse et de survie sans progression à 1 an chez les sujets non prétraités par vandétanib ou cabozantinib (n = 88) sont respectivement de 73% et 92%. Enfin, chez les patients avec cancer thyroïdien RET fusion+ (n = 19), les taux sont de 79% et 64%. Les principaux effets indésirables de grade 3 ou plus ont été l'hypertension (21%), une augmentation des taux d'alanine aminotransférase (11%) et d'aspartate aminotransférase (9%), une hyponatrémie (8%) et des diarrhées (6%). 2% des patients ont arrêté le selpercatinib pour effet indésirable lié au traitement.

La seconde étude (2) concerne le cancer du poumon non à petites cellules avancé avec fusion activatrice de RET, une situation observée dans 1 à 2% des cas. Les patients inclus avaient été traités par chimiothérapie à base de platine (n = 105) ou n'avaient pas été traités auparavant (n = 39). Chez les patients prétraités, le taux de réponse objective est de 64% et la durée médiane de la réponse est de 17,5 mois. Chez les sujets non précédemment traités, le taux de réponse objective est de 85%, avec 90% des réponses maintenues à 6 mois. Le taux de réponse objective des métastases du système nerveux central chez les 11 sujets qui en présentaient est de 91%. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus courants ont été l'hypertension (12%), une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (10%), une hyponatrémie (6%) et une lymphopénie (6%). 2% des patients ont arrêté le selpercatinib pour effet indésirable lié au traitement.

1. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med 2020;383:825-35.
2. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, et al. Efficacy of selpercatinib in RET fusion-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2020;383:813-24.

Onco hemato
www.oncohemato.be
sur internet

Intérêt de la Cytosponge® dans le dépistage de l'œsophage de Barrett

Une étude publiée dans le *Lancet* montre que le prélèvement non endoscopique de matériel cellulaire combiné à un test TFF3, destiné à identifier un biomarqueur associé à la métaplasie intestinale, augmente le taux de détection de l'œsophage de Barrett chez les patients avec reflux gastro-œsophagien.

Le reflux gastro-œsophagien prédispose à la survenue d'une lésion précancéreuse, en l'occurrence l'œsophage de Barrett, susceptible d'évoluer vers un adénocarcinome œsogastrique. Les modalités de dépistage de l'œsophage de Barrett ne sont pas optimales et, dans de nombreux cas, le cancer est diagnostiqué *de novo*, sans qu'aucune mesure thérapeutique visant à prévenir la progression de la lésion précancéreuse n'ait été mise en place. Le dépistage repose souvent sur la survenue de symptômes d'alerte imposant la réalisation d'une endoscopie, ou sur des endoscopies de routine en cas de symptômes persistants en dépit d'un traitement bien conduit ainsi que chez les patients ayant des facteurs de risque additionnels. Il est utile d'optimiser cette stratégie, d'autant que des avancées ont été réalisées dans le traitement des lésions précancéreuses.

L'étude publiée dans le Lancet a eu pour objectif d'évaluer le dispositif Cytosponge® dans la détection de l'œsophage de Barrett chez des patients traités pour reflux gastro-œsophagien. Le test repose sur le prélèvement de cellules non pas par endoscopie, mais à l'aide d'une petite éponge contenue dans une gélule et reliée à un fil. Après remontée du matériel cellulaire, ce dernier est analysé en vue de rechercher un biomarqueur spécifique de la métaplasie intestinale, le TFF3 (*Trefoil Factor 3*). Le prélèvement peut être fait par un médecin généraliste ou une infirmière.

L'étude a eu lieu en Angleterre, en 1ère ligne des soins, Deux stratégies ont été comparées: référence pour endoscopie si le médecin généraliste l'estimait nécessaire (groupe soins usuels) ou soins usuels avec possibilité de se soumettre au test Cytosponge®-TFF3 et endoscopie en cas de test positif (groupe intervention). Le critère principal d'évaluation était le taux d'œsophages de Barrett à 12 mois chez tous les participants du groupe intervention, qu'ils aient ou non accepté le test, comparé avec le taux observé chez tous les patients du groupe soins usuels. Le nombre de patients finalement inclus dans le groupe intervention a été de 6.834. Parmi eux, 2.679 (39%) ont manifesté un intérêt pour le test et, parmi ces derniers, 1.750 (65%) présentaient les critères d'éligibilité et se sont effectivement soumis au test. La procédure s'est déroulée avec succès dans 95% des cas. Le taux de positivité a été de 3% (231/6834). Les patients ne s'étant pas soumis au test, comme les patients du groupe soins usuels, étaient dirigés vers l'endoscopie si l'examen était jugé nécessaire par le médecin traitant. Le taux de détection d'un œsophage de Barrett a été de 2% dans le groupe intervention (140/6.834) et inférieur à 1% dans le groupe soins usuels (13/6.388). L'effet indésirable le plus courant a été une sécheresse de gorge, rapportée dans 4% des cas. Les auteurs concluent sur la base de leurs résultats que proposer le test aux patients qui ont un reflux gastro-œsophagien augmente le taux de détection de l'œsophage de Barrett et pourrait dès lors favoriser le diagnostic de lésions précancéreuses susceptibles d'être traitées.

Fitzgerald RC, di Pietro M,O'Donovan M, et al. Cytosponge-trefoil factor 3 versus usual care to identify Barrett's oesophagus in a primary care setting: a multicentre, pragmatic, randomised controlled trial. Lancet 2020;396:333-44.

Résultats à 5 ans du traitement adjuvant par dabrafénib + tramétinib dans le mélanome de stade III

Le suivi à 5 ans de l'étude COMBI-AD montre qu'un traitement adjuvant de 12 mois par dabrafénib + tramétinib comparé avec un placebo augmente de manière significative la survie sans récidive et la survie sans métastases dans le mélanome de stade III réséqué avec mutations BRAF V600E ou V600K.

L'analyse primaire de l'étude de phase III COMBI-AD a montré qu'un traitement adjuvant par dabrafénib + tramétinib administré durant 12 mois et comparé avec un placebo augmente de manière significative la survie sans récidive à 3 ans chez les patients ayant un mélanome de stade III réséqué avec mutations BRAF V600E ou V600K (58% versus 39%; *hazard ratio* [HR] = 0,47; $p < 0,001$). À ce moment-là, les données de survie globale suggéraient un bénéfice du traitement adjuvant combinant les deux thérapies ciblées (86% versus 77%), mais le seuil de signification statistique n'était pas atteint. Les données publiées en septembre dans le *New England Journal of Medicine* concernent les résultats à 5 ans en survie sans récidive et en survie sans métastases à distance. Les données de survie globale ne sont pas rapportées étant donné que le nombre requis d'événements n'est pas atteint. Ces résultats à 5 ans montrent que le pourcentage de patients en vie et n'ayant pas présenté de récidive est de 52% pour le dabrafénib + tramétinib et de 36% pour le placebo (HR pour la survenue d'une récidive ou le décès = 0,51). Les taux de patients en vie sans métastases à distance sont respectivement de 65% et 54% (HR pour la survenue de métastases à distance ou le décès = 0,55). Aucune différence significative sur le plan clinique en matière d'incidence et de sévérité des effets indésirables n'a été observée entre les deux groupes.

Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. N Engl J Med 2020;383:1139-48.

Reçu: 07/10/2020 – Accepté: 11/10/2020

ESMO 2020

Ecoutez les commentaires du **Professeur Benoit Beuselinck** (UZ Leuven) sur les résultats de Check-Mate-214 présentés à l'ESMO 2020 et le **suivi à long-terme** des patients atteints d'un **carcinome à cellules rénales** traités par la combinaison Nivolumab + Ipilimumab.

voir la vidéo
https://bit.ly/3f2isEp

Le Professeur Benoit Beuselinck est Oncologue Médical aux hôpitaux universitaires de Louvain. Il traite principalement des patients atteints de cancer du rein et d'autres tumeurs uro-génitales, et développe un programme de recherche translationnelle en cancer du rein.

7356BE2011264-01 11/2020

Bristol Myers Squibb™

OPDIVO + YERVOY

SmPC voir flap sur la couverture 1 du magazine

Communiqué de Merck

Qu'a apporté l'ESMO 2020 en cancer de la tête et du cou?

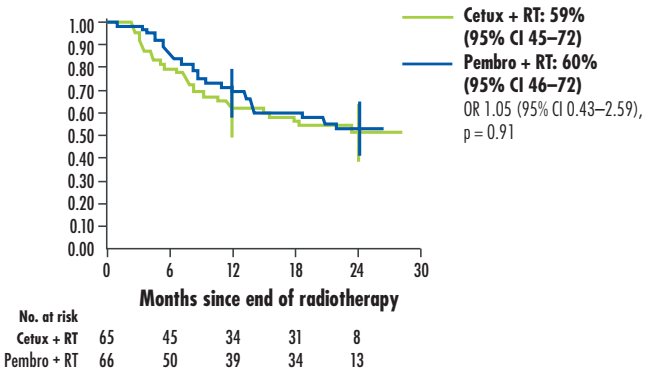
Pr Ahmad Awada
(Institut Bordet)

Bien que virtuel, l'ESMO 2020 n'a pas manqué d'intérêt. Le Pr Ahmad Awada (chef du département d'Oncologie médicale à l'Institut Bordet) nous livre ses réflexions sur les études présentées et les perspectives qu'elles pourraient ouvrir au stade localement avancé et au stade métastatique ou en rechute des cancers de la tête et du cou, deux situations dans lesquelles le cétuximab garde une place de choix.

Au stade localement avancé

C'est essentiellement l'étude GORTEC 2015-01 (1) qui a marqué cet ESMO 2020. Elle posait en effet la question de l'intérêt de nouveaux traitements (ici l'immunothérapie) en cas de cancer de la tête et du cou de stade localement avancé, pour lequel l'association du cétuximab à la radiothérapie est le traitement de référence en cas de non-éligibilité aux dérivés du platine (2, 7). Le pembrolizumab a été approuvé en 1ère et en 2e ligne d'un cancer de la tête et du cou en récidive ou récurrent (3); cependant, dans le cancer de la tête et du cou de stade localement avancé, il est important d'associer son efficacité à la radiothérapie, alors qu'il possède un effet synergique potentiel. C'est sur la base de ce constat que cette combinaison a été comparée par le GORTEC (Groupe d'Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou) au traitement de référence (7). Présentée par Yungan Tao (Villejuif), cette étude portait sur 131 patients avec cancer de stade III-IVa-b non métastatique de la cavité orale, de l'hypopharynx ou du pharynx non éligibles pour un haut dosage de cisplatine et non opérables. Elle a montré, après un suivi médian de 25,6 mois, un contrôle locorégional similaire dans les deux bras: 59% dans le bras cétuximab et 60% dans le bras pembrolizumab (**Figure 1**) (1).

FIGURE 1:
CONTRÔLE LOCORÉGIONAL À 15 MOIS APRÈS RADIOTHÉRAPIE (ADAPTÉ DE [1]).



L'étude GORTEC 2015-01 a montré, après un suivi médian de 25,6 mois, un contrôle locorégional similaire dans les deux bras: 59% dans le bras cétuximab et 60% dans le bras pembrolizumab (1).

Il en a été de même pour la survie sans progression, qui a été respectivement de 40% et 42% à 2 ans, et pour la survie globale, qui a été de 55% et 62%. Quant à la tolérance, elle a été sans surprise et logiquement différente dans les 2 bras, sans signal nouveau pour l'un comme pour l'autre schéma (**Figure 2**).

Au-delà de cette étude (dont le nombre de patients inclus est assez limité), qui n'a pas permis de montrer la supériorité de l'immunothérapie sur le traitement de référence (7), il a aussi été présenté qu'il n'y avait pas d'avantage de l'immunothérapie + chimioradiothérapie sur la chimioradiothérapie seule (4). Devant la difficulté d'ajouter un second produit au dérivé du platine, la question reste par ailleurs posée de la possibilité d'ajouter un inhibiteur de point de contrôle (en maintenance?) chez les patients répondeurs, comme cela a été fait pour d'autres tumeurs. Encore faut-il sélectionner les patients susceptibles de supporter les conséquences de la chimioradiothérapie…

ONC452F

Cancer de la tête et du cou métastatique ou en rechute

Le pronostic actuel de ces cancers et le peu de choix proposé dans cette indication ont justifié la recherche d'autres propositions thérapeutiques que le traitement de référence. Les études présentées (5) ont confirmé que si l'on ne peut se passer de la détermination du statut PD-L1 CPS (voir encadré ci-contre) au moment du choix thérapeutique, il faut tenir compte également des symptômes de la maladie, de la charge tumorale et de l'objectif du traitement au moment du choix.

Les études présentées ont confirmé que si l'on ne peut se passer de la détermination du statut PD-L1 CPS (voir encadré) au moment du choix thérapeutique, il faut tenir compte également des symptômes de la maladie, de l'importance de la masse tumorale et de l'objectif du traitement au moment de la décision thérapeutique.

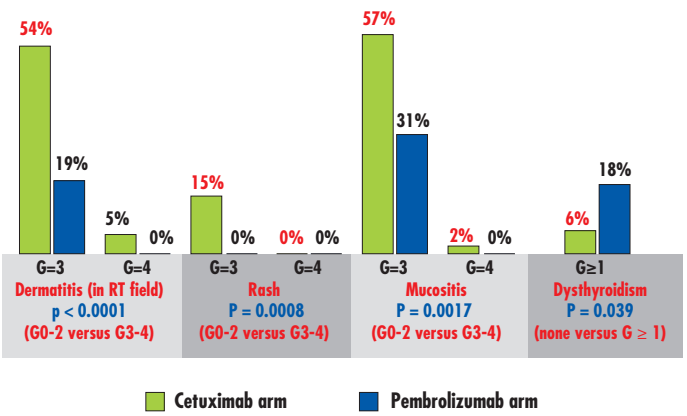
Dans ce contexte, le schéma EXTREME (7) reste d'actualité en 1ère ligne, certainement chez les patients ayant un taux de PD-L1 ≤ 1 car aucun avantage sur la survie globale n'a été demontré pour le pembrolizumab en monotherapie en comparaison avec EXTREME (7,9 vs. 11,3 mois, respectivement; hazard ratio [HR] = 1,51), ni en combinaison avec la chimiotherapie versus EXTREME (11,3 vs. 10,7 mois, respectivement; HR = 1,21) (6) . Lorsque ce score est > 20 par contre, le pembrolizumab devient une référence pour peu que l'on ne se trouve pas devant une tumeur volumineuse symptomatique qui nécessite une réponse tumorale rapide. La question reste cependant posée concernant l'intérêt de proposer un traitement de maintenance par immunothérapie après le schéma EXTREME, comme cela a été réalisé pour d'autres tumeurs (cancer de la vessie), voire de les associer, mais cette association ne se fait qu'au risque d'une mauvaise tolérance… Enfin, il n'existe encore aujourd'hui aucune preuve mature qu'elle puisse être curative chez ces patients. Quoi qu'il en soit, il reste encore du chemin à faire, beaucoup de stratégies intéressantes étant encore à l'étude.

Le CPS (*combined positive score*) mesure l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales et les cellules immunitaires (lymphocytes et macrophages). On le calcule en comptant le nombre de cellules tumorales positives PD-L1 et immunitaires, puis en divisant ce chiffre par le nombre total de cellules tumorales viables et en le multipliant par 100.

Références

1. Tao Y, Sun X, Cire C, et al. Pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC): Results of the GORTEC 2015-01 "PembroRad" randomized trial. Abstract#LBA38.
2. Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, et al. EHNS-ESMO-ESTRO clinical practice guidelines. Ann Oncol 2020;31(11):1462-75.
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_fr.pdf
4. Cohen EE, Ferris RL, Psyrri A, et al.Primary results of the phase III JAVELIN head & neck 100 trial: Avelumab plus chemoradiotherapy (CRT) followed by avelumab maintenance vs CRT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN). ESMO 2020, Abstract #910O.
5. Szturz P, Vermorken JB. Further clinical interpretation and implications of KEYNOTE-048 findings. Lancet 2020;396(10248):379.
6. Barbara Burtness_August 2020 https://cancerres.aacrjournals.org/content/80/16_Supplement/LB-258
7. SmPC Erbitux®

FIGURE 2:
EFFETS SECONDAIRES LES PLUS FRÉQUENTS (ADAPTÉ DE [1]).



BE-ERBSCCHN-00008 - Approved in Nov 2020

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

PRIX HÔPITAL (EUR)

Emballage 20ml : **146,91 €**
Emballage 100ml : **734,55 €**

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Erbitux 5mg/mL solution pour perfusion **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque mL de solution pour perfusion contient 5mg de cetuximab.Chaque flacon de 20mL contient 100mg de cetuximab. Chaque flacon de 100mL contient 500mg de cetuximab. Cetuximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 produit dans une lignée cellulaire de mammifère (Sp2/0) par la technique de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE** solution pour perfusion. Solution incolore. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan; en association au FOLFOX, en 1ère ligne; en monothérapie après échec d'un traitement à base d'oxaliplatine et d'irinotecan et en cas d'intolérance à l'irinotecan. *Pour plus de précisions, voir rubrique 5.1. 'Propriétés pharmacodynamiques' (voir RCP complet).* Erbitux est indiqué dans le traitement des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou en association avec la radiothérapie en cas de maladie localement avancée, en association avec la chimiothérapie à base de sels de platine en cas de maladie récidivante et/ou métastatique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Erbitux doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion. La disponibilité d'un matériel de réanimation est impérative. Posologie Avant la première perfusion, les patients doivent recevoir une prémédication par un antihistaminique et un corticostéroïde au moins 1 heure avant l'administration du cetuximab. Cette prémédication est recommandée avant toutes les perfusions ultérieures. Pour toutes les indications, Erbitux est administré une fois par semaine. La première dose est de 400mg de cetuximab par m^2 de surface corporelle. Toutes les doses hebdomadaires ultérieures sont de 250mg de cetuximab par m^2 chacune. *Cancer colorectal* Chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec la chimiothérapie ou en monothérapie. La preuve du statut mutationnel RAS de type sauvage (KRAS et NRAS) est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par Erbitux. Le statut mutationnel doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant des méthodes d'analyse validées pour la détection des mutations KRAS et NRAS (exons 2, 3 et 4). Concernant la posologie ou les ajustements posologiques recommandés pour les médicaments chimiothérapeutiques administrés en association, se référer au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments. Ils doivent être administrés au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab. Il est recommandé de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente. *Carcinome épidermoïde de la tête et du cou* Chez les patients atteints de carcinome épidermoïde localement avancé de la tête et du cou, le cetuximab est utilisé en association avec la radiothérapie. Il est recommandé de débuter le traitement par le cetuximab une semaine avant la radiothérapie et de poursuivre le traitement par cetuximab jusqu'à la fin de la période de radiothérapie. Chez des patients atteints de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant et/ou métastatique, le cetuximab est utilisé en association avec une chimiothérapie à base de sels de platine suivis d'un traitement d'entretien par le cetuximab jusqu'à progression de la maladie. La chimiothérapie doit être administrée au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab. Populations particulières Seuls des patients présentant des fonctions rénales et hépatiques adéquates ont fait l'objet d'investigations à ce jour. Le cetuximab n'a pas été étudié chez des patients présentant des troubles hématologiques préexistants. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les sujets âgés, cependant l'expérience concernant les sujets de 75 ans ou plus est limitée. *Population pédiatrique* Il n'existe pas d'utilisation justifiée du cetuximab dans la population pédiatrique dans les indications octroyées. Mode d'administration Erbitux 5mg/mL est administré par voie intraveineuse en utilisant soit une pompe à perfusion, soit un goutte-à-goutte, soit une pompe à seringue (pour les instructions de manipulation, voir rubrique 6.6 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' (voir RCP complet)). La dose initiale doit être administrée lentement et la vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 5mg/minute. La durée de perfusion recommandée est de 120 minutes. Pour les doses hebdomadaires ultérieures, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 10mg/minute. **CONTRE-INDICATIONS** Erbitux est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité sévères (grade 3 ou 4) au cetuximab. L'association d'Erbitux avec une chimiothérapie à base d'oxaliplatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) avec gène RAS muté ou pour lesquels le statut RAS du CCRm est indéterminé. Avant d'instaurer un traitement en association, il doit être tenu compte des contre-indications des médicaments chimiothérapeutiques utilisés simultanément ou de la radiothérapie. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les principaux effets indésirables du cetuximab sont les réactions cutanées, observées chez plus de 80% des patients, l'hypomagnésémie, observée chez plus de 10% des patients, et les réactions liées à la perfusion, observées chez plus de 10% des patients avec des symptômes légers à modérés et chez plus de 1% des patients avec des symptômes sévères. Les définitions suivantes sont applicables à la terminologie en matière de fréquence utilisée ci-après: 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), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Un astérisque (*) indique que des informations complémentaires sur les effets indésirables respectifs sont fournies sous le tableau. Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent: Hypomagnésémie. Fréquent: Déshydratation, en particulier secondaire à une diarrhée ou une mucite; hypocalcémie; anorexie pouvant entraîner une perte de poids. Affections du système nerveux Fréquent: Maux de tête. Fréquence indéterminée: Méningite aseptique. Affections oculaires Fréquent: Conjonctivite. Peu fréquent: Blépharite, kératite. Affections vasculaires Peu fréquent: Thrombose veineuse profonde. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent: Embolie pulmonaire; maladie interstitielle pulmonaire, pouvant être fatale. Affections gastro-intestinales Fréquent: Diarrhées; nausées; vomissements. Affections hépatobiliaires Très fréquent: Élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PA). Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent: Réactions cutanées*. Très rares: Syndrome de Stevens-Johnson/ nécrolyse épidermique toxique. Fréquence indéterminée: Surinfection des lésions cutanées*. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent: Réactions légères ou modérées liées à la perfusion; mucite, sévère dans certains cas. La mucite peut entraîner une épistaxis. Fréquent: Réactions sévères liées à la perfusion, conduisant dans certains cas à une issue fatale; fatigue. Informations complémentaires Globalement, aucune différence cliniquement significative n'a été observée selon le sexe. *Réactions cutanées* Des réactions cutanées ont été rapportées chez plus de 80% des patients et se présentent principalement sous forme d'éruption acnéiforme et/ou moins fréquemment, sous forme de prurit, de sécheresse cutanée, de desquamation, d'hypertrichose ou d'anomalies unguéales (par exemple paronychie). Environ 15% des réactions cutanées sont sévères, incluant des cas isolés de nécrose cutanée. La plupart des réactions cutanées se développent au cours des trois premières semaines de traitement. En général, elles disparaissent sans séquelles au cours du temps suite à l'arrêt du traitement si les ajustements posologiques recommandés sont respectés. Les lésions cutanées induites par le cetuximab sont susceptibles de prédisposer les patients à des surinfections (par exemple par *S. aureus*) pouvant engendrer des complications ultérieures telles qu'une cellulite, un érysipèle ou, potentiellement avec une issue fatale, un syndrome d'épidermolyse staphylococcique, une fasciite nécrosante ou un sepsis. Traitement en association Si le cetuximab est utilisé en association avec des médicaments chimiothérapeutiques, se reporter également au résumé des caractéristiques du produit des médicaments en question. En association avec une chimiothérapie à base de sels de platine, la fréquence des leucopénies sévères ou des neutropénies sévères peut être accrue, ce qui peut entraîner une augmentation des complications infectieuses de type neutropénie fébrile, pneumonie et sepsis, par comparaison avec une chimiothérapie à base de sels de platine utilisée seule. En association avec les fluoropyrimidines, la fréquence des ischémies cardiaques, notamment de l'infarctus du myocarde et de l'insuffisance cardiaque congestive, ainsi que de la fréquence du syndrome main-pied (érythrodysesthésie palmoplantaire), peut être accrue par comparaison avec les fluoropyrimidines. En association avec une radiothérapie locale de la région de la tête et du cou, les effets indésirables supplémentaires étaient ceux typiquement associés à la radiothérapie (tels que mucite, radiodermite, dysphagie ou leucopénie, principalement sous forme de lymphopénie). Dans une étude clinique randomisée et contrôlée portant sur 424 patients, les fréquences rapportées de radiodermite et de mucite aiguës sévères aussi bien que celles d'événements tardifs liés à la radiothérapie étaient légèrement plus élevées chez les patients traités par radiothérapie en association avec le cetuximab que chez ceux traités par radiothérapie seule. 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration: **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/04/281/003 + EU/1/04/281/005. REPRESENTANT LOCAL Merck n.v./s.a., Brusselsesteenweg 288, 3090 Overijse, Belgique. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 05/2019.

Peer-reviewed in the original language

Traitement ciblé des métastases osseuses: cibles connues et nouvelles cibles prometteuses

Jonatan Dewulf[1], Tim Van den Wyngaert[1,2]

1. Molecular Imaging Center Antwerp (MICA), Faculté de médecine et des sciences de la santé, Universiteit Antwerpen
2. Département de médecine nucléaire, UZ Antwerpen

Les métastases osseuses demeurent un problème thérapeutique majeur, compte tenu des options limitées en termes de traitement ciblé. Au fil des ans, le traitement de ces lésions a évolué, passant des bisphosphonates à une thérapie ciblée. Cet article traite des mécanismes physiopathologiques à l'origine du cercle vicieux de la dégradation osseuse induite par la tumeur. Les cibles thérapeutiques connues dans le micro-environnement osseux (transduction du signal associée à la voie du mévalonate, RANKL, mToR, MET, VEGF, cathepsine K, Src et sclérostine) y sont aussi brièvement abordées. Pour chacune d'elles, nous dressons un résumé du mécanisme d'action ainsi que des résultats précliniques et cliniques obtenus avec les médicaments agissant sur ces cibles.

Introduction

Le traitement des métastases osseuses reste un défi majeur, avec des options thérapeutiques limitées et souvent palliatives et, par conséquent, un mauvais pronostic. Cet article de synthèse décrit brièvement les différents processus physiopathologiques impliqués, en mettant l'accent sur les cibles thérapeutiques connues et les nouvelles cibles prometteuses. Dans la mesure du possible, les résultats des essais précliniques et cliniques réalisés avec des thérapies ciblées sont également mentionnés.

Le cercle vicieux des métastases osseuses

Le (re)modelage osseux est un processus continu dont les principaux acteurs sont les ostéoclastes (d'origine hématopoïétique), responsables de la résorption, et les ostéoblastes (d'origine mésenchymateuse), chargés de la formation osseuse (1). L'étroite collaboration entre ces deux types de cellules est cruciale pour la préservation de l'intégrité du squelette. Ainsi, une hyperactivité des ostéoclastes va entraîner une résorption osseuse excessive et des maladies telles que l'ostéoporose. À l'inverse, une activité insuffisante des ostéoclastes va se manifester par une densité osseuse trop élevée, autrement dit une ostéopétrose.

La majorité des cellules présentes dans les os sont des ostéocytes. Ces derniers régulent l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes en sécrétant différents médiateurs, les plus importants étant RANKL (*receptor activator of nuclear factor-kB ligand*), SOST (sclérostine) et DKK1 (*Dickkopf-related protein 1*). Les ostéocytes régulent également l'homéostasie phosphocalcique et remplissent la fonction de mécanorécepteurs. Les contraintes mécaniques répétées exercées sur l'os constituent une impulsion anabolique importante qui permet d'optimiser la masse et la structure osseuses pour résister à la variation des exigences physiques (2).

Le remodelage osseux commence par la différenciation des précurseurs des ostéoclastes, qui prolifèrent en ostéoclastes matures et se fixent à la matrice osseuse à l'aide des podosomes. Dans la zone située sous l'ostéoclaste, appelée lacune de Howship, l'excrétion de l'enzyme cathepsine K induit la dégradation de la matrice osseuse organique, et le milieu acide contribue à la résorption de la partie anorganique de l'os. Les ostéoblastes réparent ensuite le défaut osseux créé en produisant du tissu ostéoïde, qui se calcifie par la suite (3).

Ce système strictement régulé est perturbé par la présence de cellules tumorales dans le micro-environnement osseux, qui entraîne la sécrétion de nombreuses protéines, parmi lesquelles PTHrP (*parathyroid hormone-related protein*). Ensemble, ces différents facteurs vont engendrer un recrutement, une différenciation et une activation incontrôlés des ostéoclastes, en plus de

ONI1056F

compromettre le bon fonctionnement des ostéoblastes. La dégradation de la matrice osseuse entraîne, à son tour, la libération d'un grand nombre de facteurs de croissance et de calcium, qui vont stimuler le développement des cellules tumorales présentes. Il en résulte l'apparition d'un mécanisme de feedback positif, qui favorise la croissance de la tumeur au prix de la dégradation progressive de l'os, un processus également connu sous le nom de «cercle vicieux». Les recherches intensives menées ces 20 dernières années sur les mécanismes impliqués dans ce processus ont contribué à l'élargissement des connaissances en la matière et au développement de nouvelles options thérapeutiques, qui seront abordées ci-après (4).

Cibles pharmacologiques (Figure 1)

Bisphosphonates

Mécanisme d'action

Il y a 50 ans paraissait la première publication décrivant les effets biologiques des bisphosphonates sur la résorption osseuse et démontrant leur spécificité pour les ostéoclastes ainsi que leur activité (5). Les modifications successives de la structure moléculaire ont conduit au développement de deux classes de bisphosphonates couramment utilisées dans la pratique clinique: les bisphosphonates plus anciens (par ex. étidronate, clodronate) et les bisphosphonates azotés (BP-A) (par ex. pamidronate, zolédronate). Grâce à leurs deux groupes phosphonates, les bisphosphonates ont une grande affinité pour le calcium présent dans la matrice osseuse anorganique. Lorsqu'un nouveau cycle de résorption est entamé par les ostéoclastes, la baisse du pH dans la lacune de résorption va provoquer une dissociation des bisphosphonates déposés dans l'os. Les bisphosphonates vont ensuite être absorbés par endocytose dans les ostéoclastes, où ils vont inhiber la synthèse du mévalonate. L'inhibition des enzymes farnésyl-pyrophosphate-synthétase (FPPS) et géranyl-géranyl-pyrophosphate-synthétase induit un déficit en isoprénoïdes, de petits lipides jouant un rôle crucial dans la modification post-traductionnelle des GTPases. La perturbation de la transduction du signal intracellulaire qui en découle conduit finalement à l'apoptose des ostéoclastes (6).

Effet sur la croissance tumorale

Plusieurs études précliniques et quelques études cliniques ont mis en évidence les effets directs et indirects des bisphosphonates sur les métastases osseuses et la progression tumorale dans l'os. Les effets indirects sont dus à l'inhibition des ostéoclastes et à la diminution de la résorption osseuse ainsi qu'à la libération de facteurs de croissance qui en découle et qui permet de rompre le cercle vicieux. Les effets directs des BP-A ont différents mécanismes d'action: l'interruption de la transduction du signal intracellulaire par l'inhibition de la FPPS entraîne une réduction de la migration et de l'adhérence cellulaires, ainsi que l'induction de l'apoptose dans les cellules tumorales (7). Les bisphosphonates sont également absorbés par les monocytes et les cellules dendritiques, de sorte que l'effet sur la synthèse du mévalonate se traduit par une accumulation de phospho-antigènes. Ce type d'antigènes déclenche l'activation de lymphocytes T γδ, qui sont capables d'attaquer et d'induire l'apoptose des cellules tumorales présentant cet antigène au moyen de l'interféron-γ et de perforines (8).

Résultats cliniques

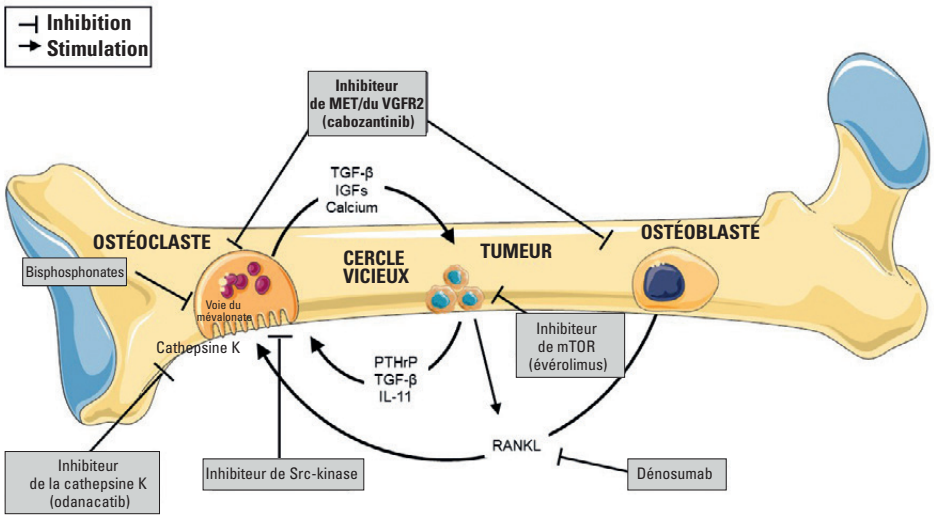
Il est bien connu qu'en cas de métastases osseuses, l'utilisation de bisphosphonates réduit considérablement l'incidence des complications associées au squelette, telles que les fractures, la nécessité d'avoir recours à la radiothérapie ou à la chirurgie, ou la compression médullaire. Leur utilisation comme traitement adjuvant dans le cancer du sein a donné des résultats positifs chez des femmes post-ménopausées (étude ZO-FAST) ou en combinaison avec une suppression ovarienne (étude ABCSG-12) (9, 10). En association avec une chimiothérapie adjuvante, les bisphosphonates ont contribué à une amélioration de la survie dans le sous-groupe des femmes post-ménopausées (étude AZURE) (11). Une méta-analyse a confirmé que le zolédronate et le clodronate réduisent le risque d'apparition de métastases osseuses et améliorent la survie chez les femmes post-ménopausées souffrant d'un carcinome mammaire à un stade précoce (12). Toutefois, il n'existe pas d'explication convaincante concernant le lien entre le bénéfice de survie et le statut ménopausique. Une sous-étude translationnelle de l'essai AZURE a identifié MAF (un facteur de transcription de la famille AP-1) comme un biomarqueur potentiel de l'hétérogénéité de l'effet du zolédronate. Celui-ci s'est en effet montré supérieur chez les patientes atteintes d'une tumeur MAF-négative en comparaison avec les témoins, indépendamment du statut ménopausique. En revanche, dans le groupe MAF-positif, la durée de survie sans maladie invasive s'est avérée nettement plus courte. MAF pourrait donc constituer un biomarqueur intéressant pour la sélection des patients candidats à un traitement adjuvant par zolédronate, même si ce marqueur doit encore faire l'objet d'un processus de validation plus approfondi (13).

Inhibiteurs de RANKL

Mécanisme d'action

RANKL (*receptor activator of nuclear factor κB ligand*) est une protéine transmembranaire de type 2 (qui fait partie de la superfamille des facteurs de nécrose tumorale) pouvant s'exprimer sous deux formes bioactives: l'une soluble, l'autre liée à la membrane. Dans l'os, RANKL est produite par les ostéoblastes

Figure 1: Aperçu des cibles pharmacologiques qui agissent sur le remodelage osseux.
(Figure adaptée de Servier Creative Commons Attribution https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/.)



et les ostéocytes. La liaison de RANKL à son récepteur favorise la différenciation des précurseurs des ostéoclastes, active les ostéoclastes matures et prolonge leur survie, ce qui se traduit par une augmentation de la résorption osseuse. Présente à l'état naturel, l'ostéoprotégérine se lie à RANKL, mais n'a pas d'activité biologique et peut donc neutraliser l'effet de RANKL (14). Récemment, LGR4 (*leucine rich repeat containing G-protein coupled receptor 4*) a également été identifié comme un récepteur de RANKL. Sa liaison à RANKL constitue également un puissant mécanisme de feedback négatif agissant sur l'activité des ostéoclastes, et entraîne l'inhibition de la différenciation et l'induction de l'apoptose (15). Il y a environ 10 ans, le dénosumab, un anticorps monoclonal dirigé contre RANKL, a été introduit comme agent thérapeutique pour inhiber le remodelage osseux en cas d'ostéoporose et de métastases osseuses.

Effet sur la croissance tumorale

Dans les études précliniques, l'inhibition de l'axe RANK(L) s'est traduite par une diminution de l'apparition de métastases osseuses des phénotypes ostéolytique, ostéoblastique et mixte. Cet effet est principalement attribué à l'interruption du cercle vicieux (effet indirect), puisque l'inhibition directe de la croissance tumorale par le blocage de RANKL n'a pas pu être clairement démontrée. La combinaison de l'inhibition de RANKL avec une chimiothérapie ou des traitements ciblés a eu un effet bénéfique supplémentaire (16). Plus récemment, l'axe RANK(L) a également été associé à l'immunologie tumorale, dans la mesure où il joue un rôle crucial dans un autre cercle vicieux, à savoir celui de la création d'un paysage immunitaire propice à la croissance tumorale. Dans ce contexte, RANKL est principalement exprimé par les lymphocytes T régulateurs (Treg), qui réduisent la réponse auto-immune dans l'organisme et exercent une action chimio-attractive pour les macrophages associés aux tumeurs (TAM pour *tumor-associated macrophages*), qui expriment RANK. Les TAM contribuent à la formation d'un environnement immunosuppresseur local autour de la tumeur par le biais des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire. Les cellules NK (*natural killer*), qui, si elles sont exposées à RANKL, régulent positivement et inactivent ensuite RANK, contribuent également à la création d'un environnement propice à la tumeur qui favorise l'envahissement et la formation de métastases (17).

Résultats cliniques

Des études comparatives ont montré que le dénosumab offre une meilleure protection que le zolédronate contre la morbidité squelettique en cas de cancer du sein (n = 1.026; HR: 0,82) et de la prostate (n = 1.094; HR: 0,82), et une protection équivalente dans le cas du myélome multiple et de tumeurs solides autres que les cancers du sein et de la prostate (18-20). Dans un essai randomisé contrôlé réalisé sur des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration sans signe de métastases et avec une cinétique du PSA défavorable (n = 1.432), l'utilisation préventive du dénosumab a permis de prolonger la durée de survie sans métastases osseuses (HR: 0,85) (21). Aucune amélioration de la survie globale n'a cependant été constatée, et l'utilisation du dénosumab a été associée à la survenue d'une nécrose de la mâchoire chez 5% des patients, si bien que le médicament n'a finalement pas été enregistré dans cette indication. Dans un grand essai randomisé mené sur des femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein (n = 3.420), l'utilisation adjuvante du dénosumab a permis de réduire le risque de fracture (HR: 0,50) et d'améliorer la survie sans maladie (HR: 0,82) (22). En combinaison avec une chimiothérapie adjuvante pour le traitement du carcinome

mammaire de stade précoce (étude D-CARE), le dénosumab n'a montré aucun bénéfice par rapport au placebo en termes d'intervalle jusqu'au développement de métastases osseuses (23). De même, lors d'un essai randomisé récent (SPLENDOUR) dans lequel le dénosumab a été associé à une chimiothérapie adjuvante chez des patients souffrant d'un cancer du poumon, aucune amélioration de la survie sans maladie n'a été observée (24).

Inhibiteurs de mTOR

Mécanisme d'action

Une perturbation de l'axe de transduction du signal PI3K/AKT/mTOR est souvent observée dans les tumeurs. Cet axe est activé après la liaison d'un ligand à son récepteur à activité tyrosine kinase spécifique, qui est souvent régulé positivement ou muté dans les cellules tumorales. L'activation est ensuite médiée par les protéines kinases RAS et AKT, et l'on constate généralement une perte des mécanismes de feedback négatif via PTEN et TSC. mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) constitue une importante cible thérapeutique au sein de cet axe de transduction du signal. Son inhibition entraîne ainsi une réduction de la synthèse des protéines et de la croissance tumorale (25).

Effet sur la croissance tumorale

Des travaux de recherche préclinique réalisés avec l'évérolimus, un inhibiteur de mTOR, ont montré une réduction concentration-dépendante de la viabilité des ostéoclastes adultes ainsi qu'une inhibition de la différenciation des précurseurs des ostéoclastes. Il convient de noter que la signalisation RANK-RANKL s'effectue par le biais de la voie mTOR, si bien que son inhibition se traduit par une diminution de la résorption osseuse et par une augmentation de la densité et du volume osseux. Dans une étude préclinique, cela a également contribué à une réduction du nombre de lésions osseuses ostéolytiques dans un modèle de tumeur métastatique (26).

Résultats cliniques

Chez des patientes atteintes d'un cancer du sein, une plus grande diminution des marqueurs sanguins de la résorption osseuse et un meilleur contrôle de la maladie dans l'os ont été observés avec un traitement combiné évérolimus (inhibiteur de mTOR) + exémestane (inhibiteur de l'aromatase), en comparaison avec l'exémestane en monothérapie (27).

Inhibiteurs de MET et du VEGFR2

Mécanisme d'action

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui bloque les récepteurs de MET et de VEGF2, mais aussi d'autres récepteurs de la même famille. Le facteur de croissance des hépatocytes (HGF pour *hepatocyte growth factor*) est le seul ligand du récepteur de MET connu à ce jour. Dans différents types de tumeurs, les voies de signalisation de MET et de VEGF2 sont perturbées, ce qui favorise la croissance tumorale. Au fil du temps, les traitements qui inhibent VEGF de manière ciblée perdent leur efficacité à cause de la résistance qui se développe suite à la régulation positive de récepteurs à activité tyrosine kinase sous l'effet de l'hypoxie induite (par ex. MET, VEGFR). Dans l'os, la stimulation par l'HGF entraîne l'augmentation de l'activité de Src et la libération intracellulaire de Ca^{2+}, deux facteurs importants pour l'activité des ostéoclastes. Néanmoins, cet effet ne se limite pas aux ostéoclastes, puisque d'autres cellules présentes dans le micro-environnement osseux sont également activées (28).

Effet sur la croissance tumorale

Des travaux de recherche préclinique réalisés avec le cabozantinib dans des modèles de cancer de la prostate ont montré un plus grand effet inhibiteur sur les métastases ostéoblastiques que sur les lésions ostéolytiques, en raison d'une puissante inhibition du remodelage osseux. Cet effet sur les ostéoblastes dépend toutefois du dosage utilisé: des concentrations plus faibles exercent une action stimulante, et une exposition plus importante est nécessaire pour inhiber la fonction cellulaire. La réduction de la résorption osseuse découle principalement d'une diminution du nombre d'ostéoclastes présents, plutôt que d'une inhibition individuelle de ces cellules (29).

Résultats cliniques

Alors que ces premiers résultats très prometteurs laissaient penser que le cabozantinib pouvait jouer un rôle majeur dans le traitement des métastases osseuses, les effets cliniques se sont révélés plus complexes. Dans une étude de phase II réalisée avec le cabozantinib sur des patients atteints d'un cancer avancé de la prostate, les investigateurs ont constaté une prolongation de la survie sans progression ainsi qu'une amélioration spectaculaire des métastases osseuses sur la scintigraphie osseuse et l'IRM. Ces résultats n'ont cependant pas pu être confirmés dans l'étude de phase III COMET-1, qui a montré une survie similaire avec et sans cabozantinib. D'autres travaux de recherche ont révélé que le cabozantinib engendre une importante dissociation dans le métabolisme osseux local, si bien que le remodelage osseux induit par la tumeur est freiné par l'inhibition des ostéoclastes, sans toutefois que les cellules tumorales ne soient éliminées (30).

Inhibiteurs de la cathepsine K

Mécanisme d'action

Les composants organiques de l'os peuvent être décomposés par une enzyme spécialisée: la cathepsine K. Les inhibiteurs de la

cathepsine K ont été mis au point dans le but de freiner le remodelage osseux pathologique. Un autre avantage de cette inhibition réside dans la réduction de la dégradation des facteurs de croissance, ce qui peut favoriser la production osseuse. Le développement d'inhibiteurs spécifiques de la cathepsine K exprimée dans l'os s'est toutefois avéré difficile, les effets *off-target* de ces médicaments étant problématiques (31).

Effet sur la croissance tumorale

Dans des modèles précliniques de cancer du sein, les inhibiteurs de la cathepsine K réduisent l'apparition de lésions osseuses ostéolytiques et le poids de la maladie sur le squelette, principalement grâce à leur effet antirésorptif. Bien que la cathepsine K soit exprimée sur les cellules du cancer du sein, aucun effet antitumoral direct n'a pu être démontré en cas de monothérapie (32).

Résultats cliniques

Les premiers résultats cliniques rapportés avec les inhibiteurs de la cathepsine K étaient également prometteurs, avec une augmentation de la densité osseuse comparable à celle observée avec les bisphosphonates couramment utilisés. Par la suite, les essais cliniques réalisés avec ces médicaments ont finalement été interrompus en raison d'inquiétudes liées aux risques cardiovasculaires accrus (33).

Inhibiteurs de Src

Mécanisme d'action

L'inhibition de c-Src réduit le nombre d'ostéoclastes actifs, principalement en perturbant la formation des podosomes et en empêchant ainsi les ostéoclastes de se fixer à l'os. En outre, c-Src est essentielle à la transduction du signal de RANK-RANKL et intervient également dans la sécrétion de protéases et la régulation du transport vésiculaire (34). Les souris déficientes en c-Src présentent un phénotype ostéopétrotique, ce qui suggère que c-Src est indispensable pour le fonctionnement des ostéoclastes et que cette fonction ne peut pas être remplie par d'autres kinases non réceptrices.

Effet sur la croissance tumorale

Des travaux de recherche préclinique dans des modèles de cancer de la prostate ont montré que le dasatinib, un inhibiteur de Src, peut inhiber la croissance des métastases osseuses (35).

Résultats cliniques

La transposition clinique de l'utilisation du dasatanib pour le traitement des métastases osseuses s'est toutefois avérée décevante. Les découvertes récentes sur le rôle de Src dans la résistance au trastuzumab dans le cadre du cancer du sein HER2+ ont néanmoins suscité un regain d'intérêt pour l'utilisation de cette stratégie dans ce sous-groupe de patientes (36).

Inhibiteurs de la sclérostine

Mécanisme d'action

La sclérostine inhibe sensiblement la formation osseuse en raison de sa liaison avec les protéines LRP5 et LRP6 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6*) et de l'inhibition de la voie de signalisation Wnt qui s'ensuit. Elle a été identifiée dans le cadre de la recherche sur la cause de la sclérostéose, une maladie génétique due à une mutation inactivatrice du gène SOST et associée à une densité osseuse anormalement élevée et à un phénotype typique. L'absence ou l'inhibition de la sclérostine a donc un effet anabolique sur l'os cortical et trabéculaire (37).

Effet sur la croissance tumorale

Des travaux de recherche préclinique récents réalisés dans des modèles de cancer du sein ont montré que l'inhibition de la sclérostine freine la croissance des métastases osseuses et peut rompre le cercle vicieux de la résorption osseuse induite par la tumeur, à la fois en stimulant les ostéoblastes et en inhibant les ostéoclastes (38).

Résultats cliniques

Fin 2019, le romosozumab, un inhibiteur de la sclérostine, a été enregistré par l'Agence européenne des médicaments pour le traitement de l'ostéoporose sévère chez les femmes post-ménopausées présentant un risque élevé de fracture. Nous ne disposons pas encore de résultats cliniques concernant son utilisation pour les métastases osseuses.

Conclusion

Le traitement des métastases osseuses demeure un défi thérapeutique, malgré la disponibilité de plusieurs traitements efficaces. Même si toutes les cibles identifiées dans le micro-environnement osseux n'ont pas conduit à l'introduction de nouveaux médicaments efficaces, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension des nombreuses interactions complexes au sein de cette niche. Il convient de poursuivre les recherches afin d'évaluer les options possibles pour les métastases osseuses, notamment les inhibiteurs de la sclérostine, Dock5 et l'activine A. Enfin, on attend beaucoup des développements dans le domaine de l'ostéo-immunologie pour apporter des solutions indispensables au traitement des métastases osseuses.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 06/03/2020 – Accepté: 23/03/2020

ESMO Virtual Congress 2020

Erleada® (apalutamide) dans le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique et qualité de vie des patients

LA PAROLE AU PR DR VULSTEKE

«Ces dernières années sont marquées par une évolution fulgurante d'options thérapeutiques pour le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique et le cancer de la prostate métastatique hormonosensible. Grâce aux nombreuses études de phase III randomisées de grande envergure, nous –oncologues et urologues – disposons de plusieurs nouvelles options pour nos patients (1-4). L'une d'elles est l'apalutamide, un produit que j'utilise régulièrement dans le cadre du programme d'usage compassionnel pour le traitement des patients avec cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) et avec cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) à haut risque de développement de métastases. D'après mon expérience, le profil de tolérance de ce traitement est plus favorable que celui de la chimiothérapie classique que nous, oncologues, avions l'habitude d'utiliser (5, 9). D'après mon expérience avec certains patients, ce sont les éruptions cutanées et l'hypertension que je vois le plus*. L'éruption cutanée est souvent bénigne et, lorsqu'elle s'avère malgré tout plus sévère, elle est généralement contrôlable par antihistaminiques ou corticoïdes topiques (5).

Je favorise un bon suivi des effets secondaires en demandant aux patients qui possèdent un smartphone d'y installer une application. L'appli en question interroge le patient quotidiennement sur ses effets secondaires dans un langage compréhensible et selon des gradations reposant sur les critères Common Terminology Criteria of Adverse Events, qui bénéficient d'une reconnaissance internationale (6, 7). L'algorithme sous-jacent rend possible un suivi prospectif qui nous permet, en tant qu'équipe de soins en oncologie, de pouvoir intervenir rapidement en cas d'effets secondaires graves. Nous pouvons également très simplement mesurer la pression artérielle étant donné que le patient l'enregistre quotidiennement chez lui (7).

Mes patients traités par apalutamide pour leur cancer de la prostate viennent me voir tous les mois en consultation de contrôle et sont en général satisfaits de leur qualité de vie. Le fait de suivre eux-mêmes les effets secondaires leur donne davantage de confiance dans le traitement, étant donné que notre équipe de soins peut intervenir rapidement en cas de valeurs enregistrées divergentes. Ce qui était déjà présenté dans le monde scientifique (la surveillance à distance améliore la survie globale des patients oncologiques) est désormais accueilli à bras ouverts par le patient, qui a plus de contrôle sur son traitement (8).»

AC12IF

1. Chi et al. NEJM 2019;381(1):13-24
2. Smith et al. EURURO 2020 https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011
3. Fizazi et al. NEJM 2019;380(13):1235-46
4. Hussain et al. NEJM 2018;378(26):2465-74
5. SmPC Erleada (apalutamide)
6. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50 (accessed October 19th 2020)
7. https://www.mariamiddelares.be/public/pati%C3%ABntenbrochure-AMTRA.pdf (accessed October 19th, 2020)
8. Basch et al. JAMA 2017;318(2):197-8
9. SmPC Docetaxel

* Les effets secondaires les plus fréquents d'Erleada sont la fatigue (26%), l'éruption cutanée (26% de tous grades et 6% de grade 3 ou 4), l'hypertension (22%), les bouffées de chaleur (18%), les arthralgies (17%), la diarrhée (16%), les chutes (13%) et la perte de poids (13%) (5).

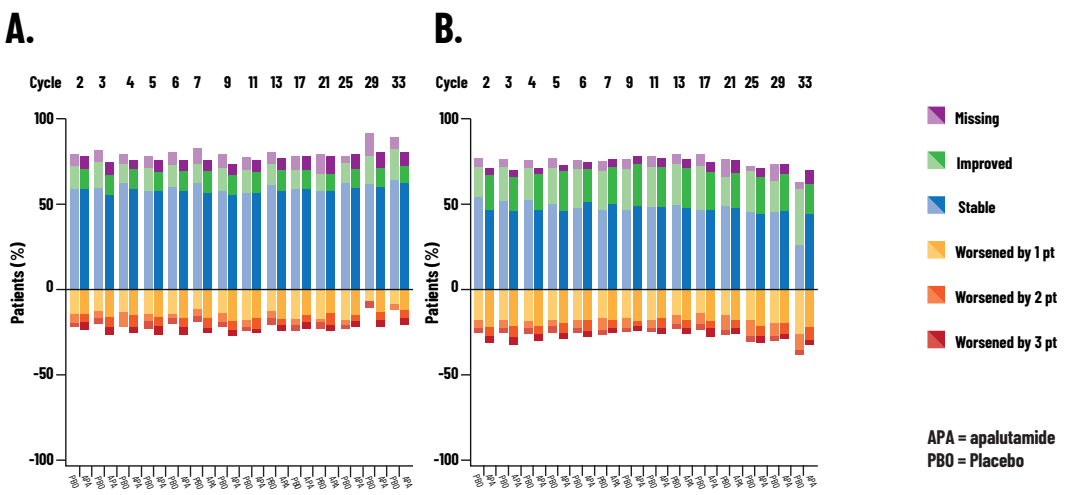
La qualité de vie est de plus en plus souvent intégrée à l'évaluation thérapeutique en recherche clinique, répondant ainsi autant à une demande des patients que des médecins et des autorités de santé. SPARTAN, une étude de phase III évaluant Erleada® (apalutamide) chez des patients avec un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique, a évalué la qualité de vie comme critère exploratoire. Avec l'ajout d'Erleada® à la thérapie de déprivation androgénique (ADT), la qualité de vie s'est maintenue après un suivi de plus de 4 ans, tandis que celle des patients sous placebo et ADT déclinait après 1 an (1).

Qualité de vie: une notion qui englobe plusieurs aspects

La qualité de vie est un concept large qui intègre la capacité de l'individu à répondre à une liste de besoins: alimentation, sommeil, activité sexuelle, absence de douleur, logement, sécurité, stabilité, affection, curiosité, sentiment que la vie a un sens, reconnaissance sociale, respect, estime de soi… (2). Elle peut être évaluée de façon précise et fiable par des auto-questionnaires standardisés et validés, qui mesurent les aspects qualitatifs directement liés à la santé tout en prenant en compte la perception subjective qu'a le patient de son état de santé. Il n'existe pas de questionnaire idéal, ce qui justifie souvent la juxtaposition de plusieurs questionnaires de manière à englober ses 4 dimensions: physique, psychologique, sociale et spirituelle (3). Cette évaluation doit également tenir compte de la présence et de la sévérité des symptômes d'une maladie et de la façon dont les manifestations de la maladie sont vécues par l'individu. Dans ce contexte, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) a, en 1993, proposé la définition suivante: «La qualité de vie est définie comme la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. Ce concept très large peut être influencé de manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique et son niveau d'indépendance, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement» (3).

Dans ce contexte, la qualité de vie des patients traités avec Erleada® a également été évaluée dans les études d'enregistrement SPARTAN et TITAN (5, 6). Pour rappel, Erleada® est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes (RA), administré par voie orale, qui se lie directement au domaine de liaison du ligand du RA. Ce traitement a été approuvé pour le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, et pour le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) (10). Il a été analysé en termes de qualité de vie dans ces deux indications (1,7).

Figure 1:
Analyse post-hoc de l'étude SPARTAN: tolérance au traitement basée sur les réponses aux sections GP5 et GP1 du questionnaire FACT-P: «I am bothered by side effects of treatment» (A) et «I have a lack of energy» (B).



TITAN pour le cancer de la prostate métastatique hormonosensible

TITAN, une étude de phase III randomisée en double aveugle réalisée chez 1.052 patients avec un cancer de la prostate hormonosensible métastatique, a été conçu pour comparer l'efficacité et la tolérance d'Erleada® (240mg/j) associé à un traitement par ADT avec celle d'un traitement par placebo associé à ADT. Elle a montré sous Erleada®+ ADT une amélioration significative des deux principaux critères d'évaluation, la survie globale et la survie sans progression radiographique (5). Cette étude avait également évalué la qualité de vie et constaté que la combinaison d'Erleada® à l'ADT maintient la qualité de vie comparé à placebo + ADT (scores FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy,et EQ-5D-5L)(7). En outre, la fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 était comparable dans les 2 groupes (42,4% Erleada® + ADT vs 40,8% placebo + ADT). Les effets secondaires les plus fréquents (observés dans > 15% des cas dans le groupe apalutamide) ont consisté en rash, bouffées de chaleur, fatigue, hypertension, lombalgies et arthralgies (5).

SPARTAN pour le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique

Dans l'étude de phase III SPARTAN, Erleada® a été comparé à un placebo chez 1.207 patients avec un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique sous ADT en continu et dont le temps de doublement du PSA avait été ≤ 10 mois. Les premiers résultats ont montré qu'Erleada® + ADT prolongait le délai d'apparition des métastases de plus de 2 ans par rapport au placebo + ADT (critère d'évaluation principal; 40,5 mois Erleada + ADT vs 16,2 mois placebo + ADT) (6). En outre, le délai avant l'apparition des métastases était augmenté, la survie sans progression et le délai avant la progression des symptômes se sont améliorés, tandis que la qualité de vie a été maintenue (6,8).

L'analyse finale, présentée plus tôt cette année à l'ASCO, a montré, entre autres, que la survie totale médiane était significativement augmentée, avec un gain de survie à 14 mois pour les patients traités par Erleada + ADT (critère d'évaluation secondaire; HR = 0,78; 95% CI: 0,64-0,96; p = 0,0161) et le délai avant chimiothérapie était amélioré (8).

Dans cette analyse finale (avec un suivi médian de 52 mois), le profil de sécurité était en accord avec les analyses précédentes. Les effets secondaires suivants, de niveaux 3 et 4, ont été particulièrement importants : rash (5,2% Erleada + ADT vs 0,3% placebo + ADT), des fractures (4,9% Erleada® + ADT vs 1,0% placebo + ADT), des chutes (2,7% Erleada® + ADT vs 0,8% placebo + ADT) et des cardiopathies ischémiques (2,6% Erleada® + ADT vs 1,8% placebo + ADT) (9).

L'analyse présentée récemment par Stéphane Oudard (Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) pendant l'ESMO porte sur l'évaluation de la qualité de vie à plus long terme, celle-ci étant évaluée à l'aide du questionnaire FACT-P d'évaluation fonctionnelle de la thérapie anticancéreuse pour la prostate et le score EQ-5D-3L, un questionnaire auto-administré qui prend en compte 5 dimensions de l'état de santé (mobilité, soins personnels, activités de la vie quotidienne, douleurs, et anxiété), pour lesquelles 3 réponses sont possibles. Les questionnaires étaient remplis au départ et à jour 1 du cycle 1 (pré-dose) et des cycles 2-6, puis tous les 2 cycles des cycles 7 à 13, et tous les 4 cycles à partir du cycle 14 jusqu'à la fin du traitement, puis tous les 4 mois après progression durant 1 an (1).

Avec 52 mois de suivi (durée médiane de traitement de 32,9 mois pour Erleada® + ADT et de 11,5 mois pour le placebo + ADT), les modifications du score total FACT-P entre le début de l'étude et les cycles 21 et 25 semblent significativement en faveur d'Erleada® + ADT par rapport au placebo + ADT (p = 0,0138 et p = 0,0009 respectivement) (1).

De plus, les scores FACT-P et EQ-5D-3L ont été maintenus chez les patients traités par Erleada® + ADT, alors que dans le groupe placebo, ils déclinaient après 1 an.

Tandis qu'à la question GP5 de FACT-P «Souffrez-vous des effets secondaires du traitement», la plupart des patients traités avec Erleada® + ADT ont répondu qu'ils n'avaient expérimenté aucune nuisance des effets secondaires. Ce résultat est resté inchangé avec une durée de traitement plus longue.

Enfin, la question concernant le manque d'énergie (GP1 «I have a lack of energy») a suggéré que le degré de fatigue entre les deux groupes de traitement était similaire et n'a pas changé avec le temps (**Figure 1**) (1).

En résumé

Ces données démontrent qu'après plus de 4 ans de suivi, la qualité de vie s'est maintenue avec l'ajout Erleada® à la déprivation androgénique, tandis que celle des patients sous placebo + ADT déclinait après 1 an. Ces données, ajoutées aux résultats en survie globale et en survie sans métastases, confirment l'Erleada® combiné à la suppression androgénique en tant qu'option thérapeutique chez les patients avec un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (1).

Références
1. Oudard S, et al. Poster 632P presented during ESMO Virtual (2020).
2. Walker S.R., Rosser R.M. (eds) Quality of Life Assessment: Key Issues in the 1990s. Springer, Dordrecht.
3. WHOQOL. Qual Life Res 1993;2(2):153-9.
4. Carr AJ, et al. BMJ 2001;322(7296):1240-3
5. Chi K, et al. N Engl J Med. 2019;381(1):13-24.
6. Smith M, et al. N Engl J Med 2018;378(15):1408-18.
7. Agarwal N, et al. Lancet Oncol 2019;20(11):1518-30.
8. Saad F, et al. Lancet Oncol 2018;19(10):1404-16.
9. Smith MR, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol (2020), https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.08.011
10. SmPC Erleada (apalutamide)
11. Small EJ, et al. Poster 5516 presented at ASCO20 Virtual Scientific Program (2020)

©Janssen-Cilag NV – CP-184955 – 13-okt-2020 – vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ 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.

Prix en application

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Erleada 60 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé légèrement jaunâtre à vert grisâtre, de forme oblongue (16,7 mm de long x 8,7 mm de large), avec l'inscription « AR 60 » imprimée sur une face. **Indications thérapeutiques :** Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. Dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitment du cancer de la prostate. Posologie : La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée. Si une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable intolérable est éprouvé par un patient, plutôt que d'arrêter définitivement le traitement, l'administration doit être suspendue jusqu'à amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ou au grade d'origine, puis doit être reprise à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), si nécessaire. Pour connaître les effets indésirables les plus fréquents, voir rubrique Effets indésirables. *Populations particulières : Sujets âgés :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. *Insuffisance rénale :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'apalutamide n'a pas été étudié dans cette population. Si le traitement est initié, les patients doivent être surveillés pour les effets indésirables mentionnés à la rubrique Effets indésirables et la dose réduite comme indiqué à la rubrique Posologie et mode d'administration. *Insuffisance hépatique :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) à l'instauration du traitement. Erleada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car aucune donnée n'est disponible dans cette population, et l'apalutamide est principalement éliminé par voie hépatique. *Population pédiatrique;* Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'apalutamide dans la population pédiatrique. Mode d'administration : Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers et peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être. **Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue (26 %), éruption cutanée (26 % tous grades confondus et 6 % de grade 3 ou 4), hypertension (22 %), bouffée de chaleur (18 %), arthralgie (17 %), diarrhée (16 %), chute (13 %) et poids diminué (13 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (11 %) et hypothyroïdie (8 %). Tableau récapitulatif des effets indésirables : Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques sont classés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : 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) 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 décroissant de gravité. **Tableau 1 : Effets indésirables identifiés lors des études cliniques** (**Classe de systèmes d'organes :** *Fréquence :* Effet indésirable) : **Affections endocriniennes :** *Fréquent :* hypothyroïdie.* **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** *Fréquent :* hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie. **Affections du système nerveux :** *Fréquent :* dysgueusie. *Peu fréquent :* convulsions.# **Affections cardiaques :** *Fréquent :* cardiopathie ischémique.§ *Fréquence indéterminée :* Allongement de l'intervalle QT. **Affections vasculaires :** *Très fréquent :* bouffée de chaleur, hypertension. **Affections gastrointestinales :** *Très fréquent :* diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** *Très fréquent :* éruption cutanée.** *Fréquent :* prurit. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** *Très fréquent :* fractures+, arthralgie. *Fréquent :* spasme musculaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** *Très fréquent :* fatigue. **Investigations** *Très fréquent :* perte de poids. **Lésions, intoxications et complications d'interventions :** *Très fréquent :* chutes. ** Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyréostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine. # Inclut morsure de langue ** Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables». + Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture de stress, fracture traumatique, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous. § Inclut angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigü, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigü, atérosclérose de l'artère coronaire, épreuve d'effort cardiaque anormale, troponine augmentée, ischémie myocardique.* Description d'une sélection d'effets indésirables : *Éruption cutanée :* L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut : éruption, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoïde bulleuse, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients traités par apalutamide. Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixantedix-huit pourcent des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 19% des patients ont reçu des corticoïdes systémiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux. L'éruption cutanée est réapparue chez 59% des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée. *Chutes et fractures :* Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide versus 9,0 % des patients recevant le placebo. *Cardiopathie ischémique :* Dans une étude randomisée chez des patients atteints de nmCRPC (SPARTAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 3% des patients ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 2% des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients traités par apalutamide (0,5%) et 2 patients ayant reçu le placebo (0,2%) sont décédés d'une cardiopathie ischémique. *Hypothyroïdie :* Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyréostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 30 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez 3 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7 % des patients traités par apalutamide et chez 2 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose. 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 (www.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-pharmaciemedicaments/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B 2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003 **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 27 janvier 2020. *Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.*

©Janssen-Cilag NV - CP-184955 - 13-okt-2020 - vu/er Luc Van Develen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

Janssen-Cilag NV

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Peer-reviewed in the original language

Le rôle d'ERBB4 dans le cancer

Lindsey Dugaucquier[1], Eline Feyen[1], Gilles W. De Keulenaer[1,2], Vincent F. Segers[1,3]

1. Laboratoire de physiopharmacologie, Universiteit Antwerpen
2. Cardiologie, ZNA Middelheim
3. Cardiologie, UZ Antwerpen

La famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique (ERBB), composée d'ERBB1, ERBB2, ERBB3 et ERBB4, joue un rôle majeur dans le développement de certaines tumeurs. Au sein de cette famille, ERBB4 semble être unique en son genre en raison de ses propriétés inhibitrices de la croissance. Son rôle dans le développement du cœur, du système nerveux et de la glande mammaire a déjà été largement étudié. Des travaux de recherche récents ont mis en évidence une activité antitumorale d'ERBB4. La quantité de données contradictoires à ce sujet reste cependant considérable. C'est la raison pour laquelle nous allons nous pencher de plus près sur le rôle d'ERBB4 dans la physiologie normale et dans les cancers du sein, du poumon, du côlon, de l'estomac, du pancréas, de la prostate, de la vessie et du cerveau, ainsi que dans le carcinome hépatocellulaire, le cholangiocarcinome et le mélanome. Une connaissance approfondie d'ERBB4 dans le cadre de la physiopathologie du cancer est importante non seulement pour le traitement des tumeurs, mais aussi des affections dans lesquelles ERBB4 joue un rôle majeur, comme les maladies cardiovasculaires.

Introduction

La famille des récepteurs à activité tyrosine kinase ERBB compte 4 membres, à savoir le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR; homologue 1 de l'oncogène viral de la leucémie érythroblastique [ERBB1]), ERBB2, ERBB3 et ERBB4 (**Figure 1**). Ces 30 dernières années, des chercheurs ont établi un lien entre plusieurs membres de la famille des ERBB, d'une part, et la cause et la progression de différentes maladies proliférative (1, 2). La surexpression et l'activation des récepteurs ERBB sont souvent associées à une croissance tumorale avancée, ce qui s'est avéré pertinent pour le traitement des tumeurs mammaires et colorectales, entre autres (2). De petites molécules inhibitrices de tyrosine kinase et des anticorps monoclonaux anti-ERBB1/ERBB2 ont alors été mis au point et utilisés avec succès dans le traitement de divers cancers (3). De nouvelles données révèlent en outre que des mutations somatiques d'ERBB2 et d'ERBB3 sont présentes dans de nombreuses tumeurs (4). Sur la base de ces données, la famille des récepteurs ERBB est associée à la prolifération cellulaire et à des processus oncogènes. Le récepteur ERBB4 est particulier, dans la mesure où il s'agit du seul membre de cette famille à posséder des propriétés inhibitrices de la croissance. Ainsi, ERBB4 freine la croissance et stimule la différenciation des cellules épithéliales de la glande mammaire (1, 2). En outre, le nombre de copies du gène ERBB4 est réduit dans plusieurs types de cancer, tels que les carcinomes pulmonaire, œsophagien, cervical et vésical. D'un autre côté, un nombre accru de copies du gène ERBB4 a été observé chez des patients atteints d'un adénocarcinome (**Figure 2**). L'analyse de différentes lignées de cellules tumorales a montré que l'ARNm d'ERBB4 n'est que rarement exprimé, contrairement à celui des 3 autres récepteurs ERBB. Des controverses subsistent toutefois à propos du rôle anti-oncogène ou pro-oncogène d'ERBB4, lesquelles peuvent en partie s'expliquer par les différents ligands qui se lient à ERBB4, les nombreux sites de phosphorylation intracellulaire, la variation des voies de signalisation intracellulaires et la diversité des réactions à l'activation du récepteur dans différents types de cellules et à différents stades de la maladie (1).

ONI146F

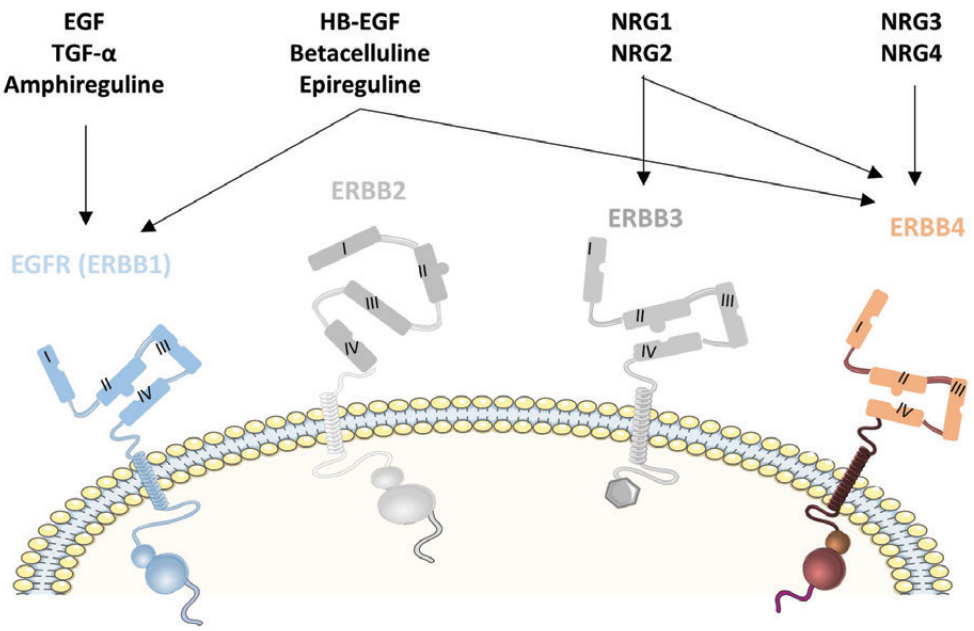
Le rôle d'ERBB4 dans le développement embryonnaire et la physiologie de l'adulte

ERBB4 joue un rôle majeur au cours du développement embryonnaire de nombreux organes. Il a ainsi été démontré qu'ERBB4 est indispensable au développement cardiaque normal: des souris sans ERBB4 sont décédées au 11e jour embryonnaire en raison d'anomalies dans le développement du cœur. La voie de signalisation ERBB4 est également essentielle pour de nombreux processus biologiques du neurodéveloppement, notamment la migration neuronale, le développement des cellules dendritiques et gliales, la myélinisation des axones et la conduction, ainsi que le fonctionnement des neurotransmetteurs (1, 5, 6).

Les données du projet GTEx (*Genotype-Tissue Expression*) montrent que dans des tissus humains tels que le cerveau, le tissu mammaire, les grandes artères, le cœur, les reins, les testicules et la thyroïde, l'expression d'ARNm d'ERBB4 est particulièrement élevée. L'expression d'ERBB2 dans le système cardiovasculaire est similaire à celle d'ERBB4, tandis que l'expression d'ERBB3 est nettement plus faible. Par ailleurs, ERBB4 et son ligand, la neuréguline-1 (NRG1), sont tous deux fortement exprimés dans différentes parties du système nerveux central. Une expression réduite d'ERBB4 est associée à la schizophrénie dans des modèles de souris transgéniques (6).

ERBB1, ERBB2 et ERBB3 stimulent la prolifération des cellules épithéliales mammaires pendant la puberté et/ou la grossesse. ERBB4 fait en revanche figure d'exception parmi les récepteurs ERBB dans la mesure où il ne contribue pas à la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales, mais induit la différenciation de ces cellules pendant la grossesse et lors d'expériences *in vitro*. L'analyse de tissu mammaire d'humains, de souris et de rats révèle que l'expression d'ERBB4 est la plus faible pendant la prolifération des cellules épithéliales (puberté et début de grossesse) et la plus forte au cours de la différenciation des cellules épithéliales (fin de grossesse et début de l'allaitement)(7).

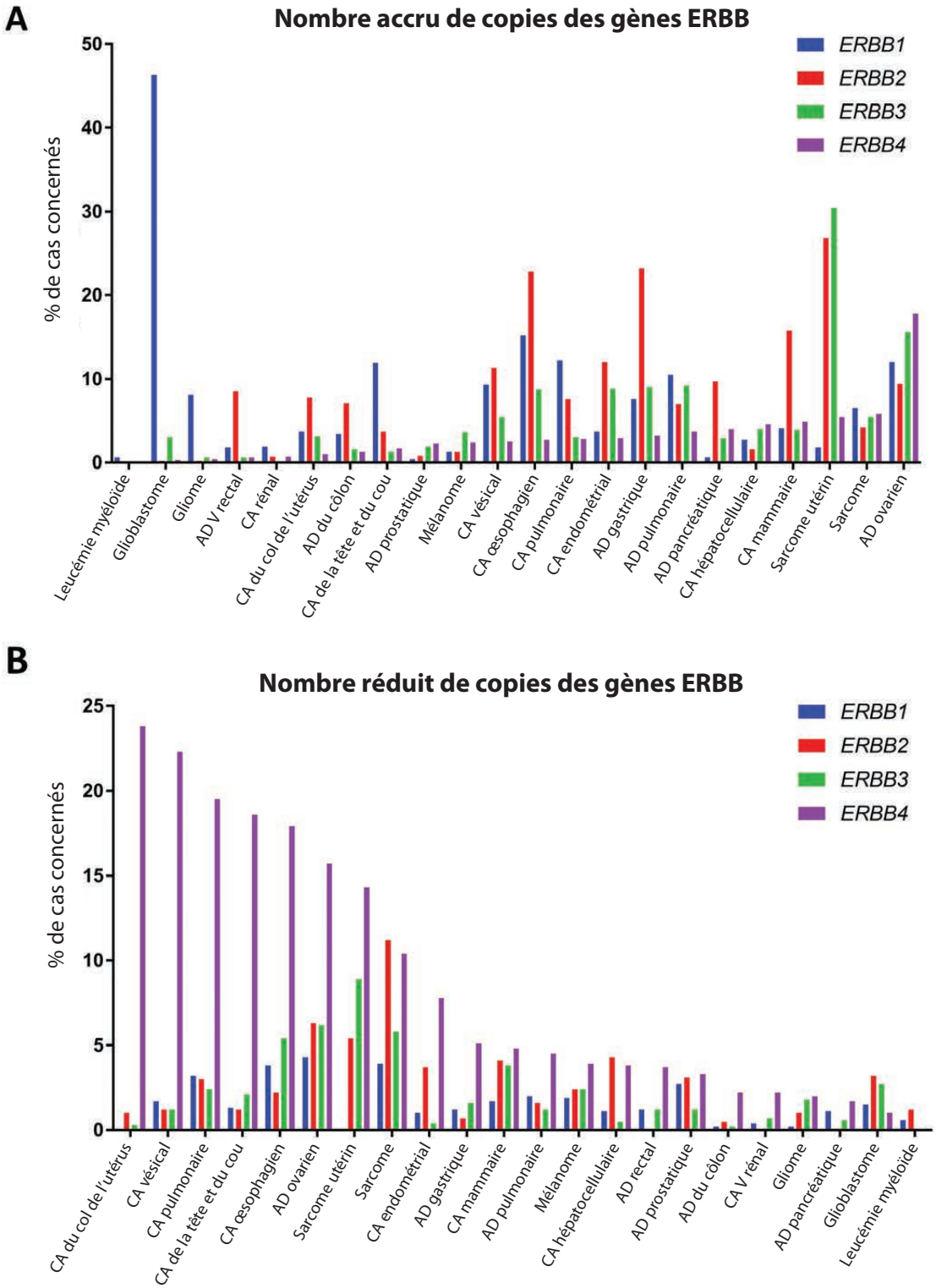
Figure 1: Les différents récepteurs ERBB et leurs ligands.



ERBB1 et ERBB4 possèdent tous deux un domaine fonctionnel pour la liaison d'un ligand, ainsi qu'un domaine tyrosine kinase. En revanche, ERBB2 a un domaine de liaison au ligand défectueux, tandis qu'ERBB3 ne possède aucun domaine tyrosine kinase. La phosphorylation d'ERBB3 se fait par transphosphorylation via le domaine tyrosine kinase de son partenaire de dimérisation.
Facteur de croissance épidermique (EGF); facteur de croissance transformant alpha (TGF-α); facteur de croissance épidermique liant l'héparine (HB-EGF); neuréguline (NRG).

Figure 2: Données du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) concernant le nombre de copies des gènes des récepteurs ERBB dans différentes formes de cancer.

(A) Nombre de cas, par type de cancer, présentant un nombre accru de copies des gènes des différents récepteurs ERBB. (B) Nombre de cas, par type de cancer, présentant un nombre réduit de copies des gènes des différents récepteurs ERBB. Le seuil a été fixé à la délétion d'au moins 1 copie d'un récepteur ERBB donné. Carcinome (CA); adénome (AD).



Globalement, on constate donc qu'ERBB4 régit principalement la différenciation, et non la prolifération, de l'épithélium mammaire.

Il a également été démontré que dans le cœur, la signalisation NRG1/ERBB4 constitue un important régulateur de l'homéostasie cardiaque. La NRG1 sécrétée par les cellules endothéliales est ainsi capable d'induire l'activation paracrine des récepteurs ERBB4 sur les cardiomyocytes et les fibroblastes. Ces 15 dernières années, de solides éléments ont également mis un évidence un rôle protecteur de la NRG1 dans le système cardiovasculaire, et la plupart de ces propriétés protectrices sont médiées par l'activation des récepteurs ERBB4 (3, 8, 9). La NRG1 est actuellement aussi testée dans des essais cliniques de phase III pour le traitement de l'insuffisance cardiaque (NCT03388593).

Récemment, des propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrotiques de la signalisation NRG1/ERBB4 ont également été mises en lumière (10). Cette action anti-inflammatoire d'ERBB4 peut probablement contribuer à ses propriétés inhibitrices de la croissance pendant le développement du cancer, puisque l'inflammation chronique des tissus est un facteur de risque d'apparition de différents types de cancer.

Variantes génétiques d'ERBB4 et cancer

Chez l'humain, certaines variantes génétiques du récepteur ERBB4 augmentent le risque de cancer du sein. Les SNP rs62626348 et rs13393577, situés dans ERBB4, sont ainsi associés à un risque accru de cancer du sein (11).

Un certain nombre de mutations somatiques d'ERBB4 ont également été décrites dans le cancer du poumon non à petites cellules. Les mutations Y285C, D595V, D931Y et K935I d'ERBB4 ont été associées à une activation basale et ligand-induite accrue d'ERBB4 (12). Des polymorphismes d'ERBB4 (les SNP rs6747637, rs6740117 et rs6742399) ont, quant à eux, été mis en lien avec un risque accru de cancer du poumon, ce qui suggère que des mutations des cellules germinales dans ERBB4 conduisent au développement du cancer du poumon (13). Il s'agit de données récentes et pour l'instant, on ignore encore si ces polymorphismes activent ou désactivent le récepteur ERBB4.

Partout dans le monde, les taux de morbidité et de mortalité du cancer de l'estomac sont élevés. Si de nombreuses études ont été publiées sur l'influence d'ERBB2 et d'ERBB3 dans le cancer de l'estomac, le rôle d'ERBB4 dans ce type de cancer est en revanche moins bien connu. Le séquençage de 294 échantillons de tumeurs gastriques a permis de détecter des mutations du gène ERBB4 dans 6,8% de ces échantillons. L'une de ces mutations, ERBB4 p.R50C, avait déjà été observée auparavant dans des mélanomes (14). Le cancer de l'estomac est cependant une maladie très hétérogène et des recherches complémentaires dans ce domaine sont indispensables.

Effets d'ERBB4 inhibant la croissance tumorale

La plupart des études publiées, principalement sur des cancers courants comme le carcinome mammaire et colorectal (CCR), indiquent qu'ERBB4 inhibe ou n'influence pas la croissance tumorale (1).

Il est bien connu que la famille des récepteurs ERBB joue un rôle dans la croissance des cellules épithéliales mammaires, ainsi que dans les transformations malignes et la progression tumorale (2). Le récepteur ERBB4 fait ici figure d'exception, puisque son activation favorise l'inhibition de la croissance tumorale et entraîne la différenciation des cellules épithéliales du sein (2). D'autres études ont également montré que l'activation d'ERBB4 peut induire l'apoptose des cellules du cancer du sein.

Le rôle d'ERBB4 en tant que cible dans le cancer du côlon est largement méconnu. Dans tous les ensembles de données du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) concernant le CCR, les mutations non synonymes d'ERBB4 prédominaient (7,5-11%), sans amplification ni suppression. Cela suggère que la surexpression d'ERBB4 n'est pas due à une duplication génique, mais à des changements survenant au niveau de la transcription et/ou de la stabilité des protéines (15). Cela indique qu'une surexpression d'ERBB4 n'est pas le principal facteur favorisant la croissance tumorale dans le CCR. Même après analyse de l'ensemble de données du transcriptome des centres Vanderbilt/MCC, aucune influence de l'expression d'ERBB4 sur les traitements et/ou résultats cliniques n'a été observée (15). Une analyse complémentaire des variantes génétiques au niveau de la région promotrice d'ERBB4 dans des échantillons de CCR a permis de déceler la présence d'un allèle 782T (au lieu de l'allèle 782G), ce qui se traduit par une plus faible activité promotrice ainsi que par un risque accru de CCR et de cancer du sein (11). Cela signifie qu'une activité promotrice réduite d'ERBB4 peut augmenter le risque de CCR.

Effets d'ERBB4 favorisant la croissance tumorale

Contrairement aux travaux cités précédemment, quelques études indiquent qu'ERBB4 pourrait avoir un effet stimulant sur la croissance de certains cancers et cellules tumorales (1).

Une étude a ainsi montré que l'expression de l'ARNm d'ERBB4 et les niveaux de protéine ERBB4 sont élevés à tous les stades du CCR, ce qui suggère que la surexpression d'ERBB4 est impliquée dans la croissance tumorale (15). On peut affirmer que dans le cadre du CCR, l'implication d'ERBB4 dans la croissance et la progression tumorales fait l'objet de vives controverses. Cela pourrait s'expliquer par le fait que le rôle d'ERBB4 dans le CCR diffère selon le sous-type. Toutefois, rien ne permet actuellement de le confirmer avec certitude.

Le mélanome est un autre cancer dans lequel ERBB4 peut exercer des effets favorisant la croissance tumorale. Il s'agit d'un cancer de la peau mortel à fort potentiel métastatique, dont l'incidence est en hausse dans le monde occidental. Il a été démontré que des mutations d'ERBB4 peuvent agir comme des facteurs oncogènes dans la mélanome (16) et être présentes chez 12 à 19% des patients (17). Des études réalisées par la suite ont cependant montré que les mutations d'ERBB4 dans le mélanome sont moins fréquentes qu'on ne le pensait initialement, voire même absentes dans certaines populations spécifiques (18, 19). C'est la raison pour laquelle il est extrêmement important de mener davantage d'études sur le rôle controversé d'ERBB4 dans le mélanome.

Pertinence pronostique de l'expression d'ERBB4 dans les tumeurs

De manière générale, les données relatives à la pertinence pronostique de l'expression d'ERBB4 dans les tumeurs indiquent un effet neutre ou un meilleur pronostic en cas de niveaux d'expression plus élevés. Il a par exemple été démontré que l'expression d'ERBB4 dans le cancer des voies biliaires est associée à une meilleure survie (20), tandis qu'une étude récente réalisée dans une population iranienne n'a trouvé aucune association significative entre les polymorphismes d'ERBB4 et le risque de cancer de la prostate (1, 21).

Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, ERBB1 et ERBB2 sont souvent surexprimés, ce qui est associé à un mauvais pronostic. En revanche, l'expression d'ERBB4 est généralement considérée comme un marqueur de pronostic favorable. En général, l'expression d'ERBB4 dans les cellules du cancer du sein est nettement inférieure à celle d'ERBB1 et d'ERBB2 (22).

Aux États-Unis, le cancer du pancréas est la 4e cause de mortalité par cancer et a un mauvais pronostic dans la plupart des cas (23). Des études récentes sur le rôle d'ERBB4 dans ce type de cancer suggèrent une action plutôt antitumorale. L'expression d'ERBB4 dans les cancers du pancréas humains semble être faible (23). En outre, la transcription d'ERBB4 diminue aux stades précoces du développement du cancer du pancréas, ce qui indique qu'une perte d'expression d'ERBB4 peut favoriser la croissance tumorale (23).

Le rôle d'ERBB4 dans le cancer de la vessie semble également assez limité et les éléments probants disponibles indiquent principalement un pronostic plus favorable en cas de niveaux d'expression d'ERBB4 plus élevés. Ainsi, une surexpression d'ERBB4 pourrait contribuer à un meilleur pronostic chez les patients atteints d'un cancer de la vessie (24), tandis qu'une faible expression d'ERBB4 est associée à des tumeurs vésicales invasives et à une durée de survie nettement plus courte (25).

Par ailleurs, on sait déjà qu'ERBB4 joue un rôle crucial dans le développement et l'homéostasie du cerveau. En revanche, le rôle d'ERBB4 dans le cancer du cerveau, et plus particulièrement dans le glioblastome, doit encore être étudié de façon approfondie. De manière générale, de faibles niveaux d'expression des récepteurs ERBB sont observés chez les patients atteints d'un glioblastome; cela dit, dans 11% des cas, une activité accrue d'ERBB4 a été associée à une durée de survie plus courte (26). Dès lors, malgré les faibles niveaux d'expression de l'ARNm d'ERBB4 chez les patients souffrant d'un glioblastome, une activité accrue d'ERBB4 peut avoir un potentiel pronostique et/ou thérapeutique.

Rôle d'ERBB4 dans le système immunitaire

La croissance tumorale s'accompagne d'un affaiblissement du système immunitaire, ce qui permet aux cellules tumorales de le contourner. Les molécules de signalisation qui activent ou répriment le système immunitaire peuvent donc également influencer la croissance tumorale. Les recherches sur le rôle d'ERBB4 dans les cellules immunitaires sont relativement récentes. La première étude à s'être penchée sur l'expression d'ERBB4 dans les cellules immunitaires a montré qu'une sous-expression de cette protéine dans les cellules mononucléées du sang périphérique, les lymphocytes T, les monocytes et les lymphocytes B est associée à la sclérose en plaques (27). Plus récemment, il a été

démontré qu'ERBB4 joue un rôle fonctionnel dans les cellules immunitaires: l'activation des récepteurs ERBB4 induit l'apoptose des macrophages dans un modèle murin de colite (28). Dans un modèle murin de fibrose cardiaque et de fibrose cutanée, nous avons constaté que l'activation des récepteurs ERBB4 sur les macrophages entraîne une diminution de l'inflammation et de la fibrose (10). Une autre étude intéressante a montré que la NRG1 stimule la production d'interleukine-10 (IL-10) par les cellules immunitaires, un processus médié par l'activation des récepteurs ERBB2/ERBB4 (29). Il a également été démontré que l'IL-10 peut inhiber la croissance tumorale (30) et donc médier certaines des propriétés inhibitrices d'ERBB4. La recherche sur le rôle d'ERBB4 dans le système immunitaire bat son plein.

Tableau 1: Traitements anticancéreux ciblant les récepteurs ERBB.

Nom	Réversibilité	ERBB1	ERBB2	ERBB3	ERBB4	Autres
Inhibiteurs de tyrosine kinase						
Afatinib	Non	x	x		x	
Dacomitinib	Non	x	x		x	
Erlotinib	Oui	x				
Géfitinib	Oui	x				
Ibrutinib	Non		x		x	BTK
Nératinib	Non	x	x		x	
Lapatinib	Oui	x	x			
Vandétanib		x				
Anticorps						
Ado-trastuzumab emtansine			x			
Cétuximab		x				
Panitumumab		x				
Patritumab				x		
Pertuzumab			x			
Trastuzumab			x			
BTK: tyrosine kinase de Bruton						

Tableau 2: Effets inhibiteurs et stimulants de l'activation d'ERBB4 sur la croissance tumorale.

Type de cellule	Lignée cellulaire	Inhibition de la croissance	Stimulation de la croissance
Cancer du sein	MCF7, SKBr3	Surexpression d'ERBB4	
Cancer de l'ovaire	SKOv3	Surexpression d'ERBB4	
CHC	Huh-7, QGY-7703	Dépendant de P53	
Cancer du pancréas	CaPan-1, HPAC, MIA, PaCa-2, PANC-1	La surexpression d'ERBB4 inhibe la prolifération	
Cancer de la prostate	LNCAP, PC3	Surexpression d'ERBB4	
Cellule mésenchymateuse		Dépendant de l'ICD d'ERBB4	
Cancer du sein	MCF7, T47D		Croissance cellulaire
Cancer de l'ovaire	OVCAR-3		Dépendant de Cyt1
Carcinome endométrial	KLE		Dépendant de Wnt5A
CCR	H716E		Dépendant de Wnt5A
Cancer de l'estomac	SGC-7901, MNK-45		Dépendant de PI3K/Akt
Cancer du poumon	H661, H522		Dépendant de Wnt5A

CHC: carcinome hépatocellulaire
CCR: carcinome colorectal

Conclusions et perspectives

La signalisation d'ERBB4 est extrêmement complexe en raison de l'implication de différents ligands naturels, partenaires de dimérisation, sites de phosphorylation et voies de signalisation en aval. Le récepteur ERBB4 est exprimé dans différentes tumeurs et lignées cellulaires tumorales, mais les éléments probants concernant son potentiel en tant que facteur oncogène sont limités, contrairement aux autres récepteurs ERBB. Certains inhibiteurs de tyrosine kinase peuvent bloquer l'activation d'ERBB4 (**Tableau 1**), mais il n'existe à ce jour encore aucun inhibiteur spécifique d'ERBB4. Par conséquent, les petites molécules ou les anticorps ayant une action inhibitrice spécifique sur ERBB4 sont essentiels pour élargir nos connaissances sur le rôle de ce récepteur dans le cancer. Des études *in vitro* réalisées avec des lignées de cellules cancéreuses exprimant ERBB4 ont révélé que son inhibition peut ralentir la croissance tumorale. Inversement, lorsqu'ERBB4 était surexprimé de manière exogène, la croissance de la plupart des lignées cellulaires était inhibée (**Tableau 2**). Les preuves actuelles de la capacité d'ERBB4 à agir comme un proto-oncogène reposent principalement sur l'association avec d'autres récepteurs ERBB. Les études précliniques sur l'impact de la surexpression du récepteur ERBB4 natif ou muté dans le cancer sont donc essentielles pour évaluer le développement et la progression de différents types de cancer. Sur la base de nos connaissances actuelles, on estime que la croissance des tumeurs de la glande mammaire et du carcinome hépatocellulaire pourrait être inhibée au moyen d'agonistes d'ERBB4. Les tumeurs les plus susceptibles d'être inhibées par des antagonistes d'ERBB4 sont le mélanome et le CCR. Cependant, à l'heure actuelle, les données relatives à la réaction de différentes lignées de cellules tumorales à l'activation ou à l'inhibition d'ERBB4 sont insuffisantes. Et les futurs travaux de recherche nous fourniront de précieuses informations qui nous permettront d'élargir nos connaissances sur le rôle d'ERBB4 en cancérologie.

Références

1. Segers VFM, Dugaucquier L, Feyen E, Shakeri H, De Keulenaer GW. The role of ErbB4 in cancer. Cell Oncol (Dordr) 2020;43(3):335-52.
2. Muraoka-Cook RS, Feng S-M, Strunk KE, Earp HS, 3rd. ErbB4/HER4: role in mammary gland development, differentiation and growth inhibition. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2008;13(2):235-46.
3. Vermeulen Z, Segers VF, De Keulenaer GW. ErbB2 signaling at the crossing between heart failure and cancer. Basic Res Cardiol 2016;111(6):60.
4. Hyman DM, Piha-Paul SA, Won H, et al. HER kinase inhibition in patients with HER2- and HER3-mutant cancers. Nature 2018;554(7691):189-94.
5. Tidcombe H, Jackson-Fisher A, Mathers K, Stern DF, Gassmann M, Golding JP. Neural and mammary gland defects in ErbB4 knockout mice genetically rescued from embryonic lethality. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100(14):8281-6.
6. Deng C, Pan B, Engel M, Huang XF. Neuregulin-1 signalling and antipsychotic treatment: potential therapeutic targets in a schizophrenia candidate signalling pathway. Psychopharmacology (Berl) 2013;226(2):201-15.
7. Schroeder JA, Lee DC. Dynamic expression and activation of ERBB receptors in the developing mouse mammary gland. Cell Growth Differ 1998;9(6):451-64.
8. Shakeri H, Gevaert AB, Schrijvers DM, et al. Neuregulin-1 attenuates stress-induced vascular senescence. Cardiovasc Res 2018;114(7):1041-51.
9. De Keulenaer GW, Doggen K, Lemmens K. The vulnerability of the heart as a pluricellular paracrine organ: lessons from unexpected triggers of heart failure in targeted ErbB2 anticancer therapy. Circ Res 2010;106(1):35-46.
10. Vermeulen Z, Hervent AS, Dugaucquier L, et al. Inhibitory actions of the NRG-1/ErbB4 pathway in macrophages during tissue fibrosis in the heart, skin, and lung. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2017;313(5):H934-H45.
11. Rokavec M, Justenhoven C, Schroth W, et al. A novel polymorphism in the promoter region of ERBB4 is associated with breast and colorectal cancer risk. Clin Cancer Res 2007;13(24):7506-14.
12. Kurppa KJ, Denessiouk K, Johnson MS, Elenius K. Activating ERBB4 mutations in non-small cell lung cancer. Oncogene 2016;35(10):1283-91.
13. Zhang Y, Zhang L, Li R, et al. Genetic variations in cancer-related significantly mutated genes and lung cancer susceptibility. Ann Oncol 2017;28(7):1625-30.
14. Chen K, Yang D, Li X, et al. Mutational landscape of gastric adenocarcinoma in Chinese: implications for prognosis and therapy. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112(4):1107-12.
15. Williams CS, Bernard JK, Demory Beckler M, et al. ERBB4 is over-expressed in human colon cancer and enhances cellular transformation. Carcinogenesis 2015;36(7):710-8.
16. Prickett TD, Agrawal NS, Wei X, et al. Analysis of the tyrosine kinome in melanoma reveals recurrent mutations in ERBB4. Nat Genet 2009;41(10):1127-32.
17. de Unamuno Bustos B, Murria Estal R, Pérez Simó G, et al. Towards personalized medicine in melanoma: implementation of a clinical next-generation sequencing panel. Sci Rep 2017;7(1):495.
18. Zhou QM, Li W, Guan YX, et al. The absence of the ERBB4 hotspot mutations in melanomas in patients from southern China. Chin J Cancer 2013;32(7):410-4.
19. Manca A, Lissia A, Cossu A, et al. Mutations in ERBB4 may have a minor role in melanoma pathogenesis. J Invest Dermatol 2013;133(6):1685.
20. Pellat A, Vaquero J, Fouassier L. Role of ErbB/HER family of receptor tyrosine kinases in cholangiocyte biology. Hepatology 2018;67(2):762-73.
21. Hashemi M, Moradi N, Rezaei M, et al. ERBB4 gene polymorphisms and the risk of prostate cancer in a sample of Iranian population. Cell Mol Biol 2016;62(10):43-8.
22. Chuu C-P, Chen R-Y, Barkinge JL, Ciaccio MF, Jones RB. Systems-level analysis of ErbB4 signaling in breast cancer: a laboratory to clinical perspective. Mol Cancer Res 2008;6(6):885-91.
23. Mill CP, Gettinger KL, Riese II DJ. Ligand stimulation of ErbB4 and a constitutively-active ErbB4 mutant result in different biological responses in human pancreatic tumor cell lines. Exp Cell Res 2011;317(4):392-404.
24. Memon AA, Sorensen B, Melgard P, Fokdal L, Thykjaer T, Nexo E. Expression of HER3, HER4 and their ligand heregulin-4 is associated with better survival in bladder cancer patients. Br J Cancer 2004;91(12):2034-41.
25. Kassouf W, Black PC, Tuziak T, et al. Distinctive expression pattern of ErbB family receptors signifies an aggressive variant of bladder cancer. J Urol 2008;179(1):353-8.
26. Donoghue JF, Kerr LT, Alexander NW, et al. Activation of ERBB4 in glioblastoma can contribute to increased tumorigenicity and influence therapeutic response. Cancers 2018;10(8):243.
27. Tynyakov-Samra E, Auriel E, Levy-Amir Y, Karni A. Reduced ErbB4 expression in immune cells of patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Mult Scler Int 2011;2011:561262.
28. Schumacher MA, Hedl M, Abraham C, et al. ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation. Cell Death Dis 2017;8(2):e2622.
29. Kataria H, Alizadeh A, Shahriary GM, et al. Neuregulin?1 promotes remyelination and fosters a pro?regenerative inflammatory response in focal demyelinating lesions of the spinal cord. Glia 2018;66(3):538-61.
30. Lee B-R, Kwon B-E, Hong E-H, et al. Interleukin-10 attenuates tumour growth by inhibiting interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 signalling in myeloid-derived suppressor cells. Cancer Lett 2016;381(1):156-64.

Reçu: 16/10/2020 – Accepté: 27/10/2020

Peer-reviewed in the original language

L'aide à l'autogestion comme soin standard dans le contexte oncologique: un appel à l'action

Elke Rammant

Chercheuse à l'Universiteit Gent, service de radiothérapie, UER Structuur en Herstel van de Mens

En partie au nom du groupe de travail international *Global Project on Self-Management*

Compte tenu du nombre croissant d'anciens patients cancéreux et d'effets secondaires causés par leur maladie et leur traitement, on s'intéresse de plus en plus à un modèle de soins dans lequel l'autogestion occupe une place centrale. Toutefois, la mise en œuvre d'une aide à l'autogestion dans la pratique quotidienne reste un défi majeur et demeure actuellement limitée, tant en Belgique qu'au niveau international. Cet article a pour objectif d'évaluer 6 points d'action prioritaires qui ont été établis par le groupe de travail international *Global Project on Self-Management*;

- **point d'action 1: préparer les (anciens) patients/aidants proches à participer activement aux soins en modifiant l'«ensemble du système»;**
- **point d'action 2: intégrer l'aide à l'autogestion dans la pratique quotidienne et les trajets de soins;**
- **point d'action 3: former les prestataires de soins pour qu'ils puissent proposer une aide à l'autogestion;**
- **point d'action 4: justifier les performances au moyen de mesures des résultats rapportés par le patient;**
- **point d'action 5: mener davantage de recherches sur l'efficacité de (l'aide à) l'autogestion dans les populations cancéreuses;**
- **point d'action 6: élargir la portée et l'accès à l'aide à l'autogestion dans les secteurs des soins de santé, en fonction de la diversité des besoins.**

Il est temps de procéder à une révolution pour mieux intégrer l'aide à l'autogestion dans des soins oncologiques individualisés de haute qualité, afin d'optimiser les résultats de santé, d'accélérer la convalescence et éventuellement d'améliorer la survie.

Introduction

Les avancées dans le domaine du diagnostic et du traitement des patients cancéreux ont permis de réaliser d'énormes progrès en termes de survie (1). Ces améliorations s'accompagnent toutefois d'une complexification des soins aux patients. Les (anciens) patients cancéreux présentent divers symptômes tels que fatigue, anxiété, dysfonctionnements sexuels ou troubles du sommeil, tous selon une fréquence et une intensité différentes (2). Les effets secondaires induits par le cancer et la thérapie peuvent même se manifester longtemps après le traitement. Ils entraînent une diminution de la qualité de vie des (anciens) patients cancéreux et représentent un coût pour la société (3). Compte tenu du nombre croissant d'anciens patients cancéreux et, par conséquent, d'effets secondaires causés par la maladie et les thérapies, on s'intéresse de plus en plus à un modèle de soins dans lequel l'autogestion occupe une place centrale.

Autogestion

L'autogestion est définie comme «la capacité de l'individu à gérer les symptômes, le traitement, les conséquences physiques et psychosociales, ainsi que les changements de mode de vie inhérents au fait de vivre avec une maladie chronique». En résumé, l'autogestion comprend 3 composantes principales:

- la gestion des aspects médicaux, tels que les symptômes de la maladie et la prise de médicaments;
- la gestion des conséquences émotionnelles (colère, dépression, acceptation, angoisse, gestion, crainte d'une récidive);
- l'adaptation des rôles et du mode de vie au quotidien (5).

Il est important de souligner que, pour le patient, l'autogestion ne se limite pas à participer «lui-même» aux interventions qu'il exécute (par ex. l'autosurveillance). L'autogestion consiste à assumer la responsabilité de l'ensemble des activités et comportements nécessaires à la gestion de la maladie et de la santé, ainsi

ONI134F

qu'à l'amélioration du fonctionnement quotidien (6). Lorsque les patients quittent l'hôpital, ils ont la responsabilité de gérer les effets du cancer et de leur traitement, ainsi que de décider de la manière et du moment auquel ils souhaitent demander de l'aide (6).

Cependant, il n'y a pas que les patients très motivés et autonomes qui doivent être capables de s'autogérer; tous les malades doivent être en mesure de le faire (autrement dit, de prendre les rênes de leur vie). La capacité des patients à s'autogérer correctement est essentielle pour l'évolution clinique de leur maladie et leur qualité de vie, et dépend notamment de l'accès au soutien et aux instruments adéquats en matière de soins oncologiques (7).

Aide à l'autogestion

L'aide à l'autogestion, ce sont l'attention et les encouragements apportés aux patients et à leurs proches pour les aider à gérer leur maladie, à prendre des décisions éclairées concernant leurs soins et à adopter un comportement sain (7). L'aide à l'autogestion peut englober différentes techniques, telles que la fourniture d'informations, des cours en ligne, l'autosurveillance ou un accompagnement plus actif, comme des entretiens motivationnels ou un coaching visant à changer les comportements. Les patients cancéreux ont besoin d'une aide à l'autogestion pour développer certaines compétences, résoudre des problèmes, planifier des actions, prendre leurs médicaments et des décisions, auto-adapter leur comportement et apprendre à gérer les fluctuations dynamiques de la maladie et de leur fonctionnement au quotidien. Ces approches insistent sur la nécessité d'une relation collaborative entre le patient et le prestataire de soins pour parvenir à de meilleurs résultats de santé.

Les interventions visant à favoriser l'autogestion des (anciens) patients cancéreux ont déjà montré des effets bénéfiques sur la réduction de symptômes tels que la fatigue, la douleur et l'anxiété, ainsi que sur l'amélioration de l'auto-efficacité et de la qualité de vie (8). Les interventions axées sur une hygiène de vie saine et des programmes de revalidation où l'autogestion occupe une place centrale ont également eu des effets positifs sur le fonctionnement physique, la perte de poids et d'autres paramètres de condition physique (9, 10). Enfin, il a également été démontré que les interventions numériques pour surveiller à distance les symptômes ou les paramètres physiologiques permettent d'obtenir des améliorations dans le domaine de la gestion des symptômes, des hospitalisations, des visites aux urgences (11) et même de la survie lorsque les cliniciens interviennent en temps réel (12). Ces résultats ont été obtenus principalement dans le cadre du cancer du sein et, dans une moindre mesure, du cancer du poumon, de la prostate, de l'ovaire, du mélanome et du myélome multiple.

Points d'action

Malgré les avantages potentiels de (l'aide à) l'autogestion, la mise en œuvre de tels programmes dans la pratique quotidienne est actuellement insuffisante dans le contexte oncologique. Les prestataires de soins se montrent souvent réticents à l'idée de céder le contrôle et estiment que peu d'individus sont capables de s'autogérer. Les patients aussi émettent parfois des réserves vis-à-vis de l'autogestion, et l'aide à l'autogestion n'est pas adaptée à leurs besoins. En outre, des ajustements structurels sont également nécessaires pour intégrer l'aide à l'autogestion comme un soin standard dans le cadre de l'oncologie. Afin de faire progresser à la fois la pratique et la recherche dans le domaine de l'autogestion, nous avons, au sein du *Global Project on Self-Management*, établi 6 points d'action (13).

Point d'action 1: préparer les (anciens) patients/aidants proches à participer activement aux soins en modifiant l'«ensemble du système»

Aujourd'hui, les modèles de soins paternalistes restent omniprésents en oncologie, le prestataire de soins étant considéré comme «l'expert» et le responsable final des plans de traitement (14). La création d'un environnement propice à l'intégration de l'aide à l'autogestion dans les soins oncologiques standard requiert un effort collectif de la part des prestataires de soins et des patients ainsi qu'à d'autres niveaux de l'environnement. Cette transformation nécessite des changements dans les pratiques des prestataires de soins (microsystème), mais aussi au niveau organisationnel, autrement dit dans la politique (macrosystème), ainsi que dans les protocoles et les trajets de soins oncologiques (méso-niveau) (15).

Les meilleures pratiques montrent que des changements sont nécessaires à plusieurs niveaux pour créer un environnement favorisant l'aide à l'autogestion, comme des structures gouvernantes et dirigeantes qui encouragent la participation active des patients à la refonte des soins (15). Le changement des comportements dans le domaine des soins de santé constitue indéniablement un défi, et l'aide à l'autogestion devra être combinée avec d'autres stratégies (à des niveaux différents). Des assurances maladie qui récompensent les patients pour les bénéfices liés à la modification de leur comportement, par exemple, peuvent favoriser le changement. Un plus grand effort pédagogique et un changement de l'«ensemble du système» (*whole system change*) des soins oncologiques sont donc nécessaires (16).

Point d'action 2: intégrer l'aide à l'autogestion dans la pratique quotidienne et les trajets de soins

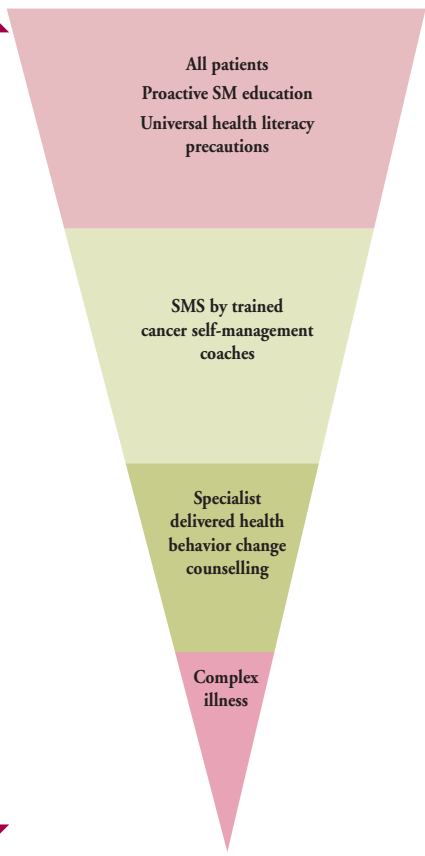
L'aide à l'autogestion requiert une reconsidération des structures de soins actuelles, comme les flux de travail et les systèmes de planification. Ces changements structurels ne doivent cependant pas constituer un événement «ponctuel», mais doivent être réévalués régulièrement (17).

En raison de l'évolution rapide des soins oncologiques et des moyens souvent limités, la mise en œuvre de l'aide à l'autogestion nécessitera une approche progressive, similaire aux modèles de soins pour la stratification du risque (18). Comme le montre la **figure 1**, tous les patients doivent bénéficier d'une aide à l'autogestion dans le cadre des soins de routine, avec un accompagnement plus intense pour les individus ayant des besoins plus importants. La stratification du risque est primordiale, car certains patients nécessitent une surveillance étroite (par ex. pendant une immunothérapie ou en cas de maladie à un stade avancé) combinée à une aide soutenue à l'autogestion, tandis que ceux dont la maladie est plus stable (par ex. cancer du sein à un stade précoce), qui ont des besoins moins complexes ou qui présentent un faible risque de récidive/progression, peuvent être orientés vers des programmes communautaires ou des programmes à domicile d'aide à l'autogestion (19).

Point d'action 3: former les prestataires de soins pour qu'ils puissent proposer une aide à l'autogestion

L'aide à l'autogestion nécessite des équipes cliniques correctement préparées et proactives qui comprennent les bases de l'aide à l'autogestion, possèdent les connaissances et les compétences nécessaires pour fournir un tel soutien, et croient en la capacité de l'individu à s'autogérer. Il existe différentes techniques permettant

Figure 1: Exemple d'organisation d'une aide à l'autogestion (avec l'aimable autorisation du *Journal of the National Cancer Institute*) (d'après la référence 13). *SM: self-management; SMS: self-management support; CDSM: chronic disease self-management*



Problems to manage	Types of techniques	Who	Select examples
Acute treatment side effects and/or long term symptoms/stress and emotional distress/early concerns about fear of recurrence	Establish rapport, collaborative agenda setting, goals/action plans, teach back, closing the loop, decisional-balance Specific skills to manage cancer/treatment effects/emotions, self-monitoring Educational materials specifying SM strategies/behaviors	Front line staff Self-directed online programs Non-profit agencies/peer support/CDSM community programs	Institute for Health Care improvement: partnering in SMS toolkit for clinicians; EduCan Australia
Multimodal or complex treatment regimes, long term treatment effects, significant stress/distress Maintain and/or optimize physical activity and other health behaviors/impaired function	Principles of motivational interviewing for behavior change, change talk, rolling with resistance, systematic problem-solving, goal setting and action planning Use of 5 As behavior change counselling approach SMS incorporated in psycho-educational programs	Health care providers i.e. advanced practice nurses or designated nurse navigators/case managers/primary care docs trained in health coaching	Health Change Australia AHRQ Self-Management Support (ahrq.org)
High risk for late effects – low levels of activation to manage health, enduring chronic problems/comorbidities Low levels of participation in healthy lifestyle behaviors Significant levels of anxiety/distress	Cognitive behavioral therapy and other behavior focused interventions Problem-solving interventions Advanced motivational interviewing for behavior change	Behavior change counsellors such as kinesiologists or health psychologist, advanced practice nurses with additional training	Beck Institute for Cognitive Behavioral Training (beck.org)
Complex illness and/health care needs i.e. post transplant plus mental health issues Depression, multimorbidity, disabling chronic problems with high levels of disability Significant levels of fear of recurrence	Complex behavior change counselling, intensive rehabilitation to improve functioning, cognitive-behavior therapies Acceptance and commitment therapy for self-management	Highly specialized behavior change counsellors Psychologist Psycho-therapists or nurses trained in licensable for psychotherapy, or psychiatrists	University of Southern California, Excellence in Primary Care Training for Complex Care Management (ucsf.org)

d'offrir une aide à l'autogestion, comme les entretiens motivationnels ou le modèle des 5A (*Assess, Advise, Agree, Assist, Arrange*), qu'il convient d'enseigner aux prestataires de soins (20, 21).

Par ailleurs, les formations destinées aux prestataires de soins ne doivent pas se limiter à l'acquisition de compétences. Elles doivent inclure des parcours cliniques clairs qui clarifient les responsabilités de l'équipe clinique et expliquent comment cette dernière peut réaligner les soins et le travail d'équipe.

Un processus d'initiation pour l'ensemble de l'équipe, suivi d'une formation ciblée des infirmiers et d'autres prestataires de soins en aide à l'autogestion, devrait systématiquement faire partie intégrante du développement professionnel obligatoire et continu. Un consensus doit se dégager à propos du cursus minimal attendu pour la formation des prestataires de soins afin de les préparer au mieux à offrir une aide à l'autogestion (21). Les connaissances internationales et les compétences déjà acquises pour d'autres maladies chroniques peuvent être adaptées pour la formation des prestataires de soins en oncologie (13).

Point d'action 4: justifier les performances au moyen de PROM

Les changements organisationnels nécessaires pour introduire l'autogestion dans la pratique exigent une justification des performances à l'aide de mesures convenues, standardisées et évaluées en permanence des processus et résultats. Les outils pouvant être utilisés pour cette justification des performances incluent les mesures des résultats rapportés par le patient (PROM pour *patient-reported outcome measures*), qui permettent d'évaluer l'état de santé des patients cancéreux et des survivants du cancer, ainsi que leurs progrès en matière d'autogestion tout au long de leur parcours (22, 23).

Les PROM qui évaluent les connaissances et l'autonomie du patient en matière d'autogestion, comme la *Patient Activation Measure* (24) ou la *PROMIS Self-Efficacy* (25), sont utiles pour personnaliser ou intensifier l'aide à l'autogestion dans le cadre des soins de routine, et peuvent assurément compléter les systèmes d'information permettant de mesurer la qualité et les résultats de l'aide à l'autogestion. L'harmonisation des résultats de santé et le consensus sur les ensembles de données minimaux concernant les comportements d'autogestion spécifiques au cancer permettent de comparer la population dans différents contextes. Ces comparaisons peuvent stimuler la poursuite des recherches et fournir aux chercheurs et aux prestataires de soins des informations sur la mise en œuvre de l'aide à l'autogestion dans les soins oncologiques (13).

Point d'action 5: mener davantage de recherches sur l'efficacité de (l'aide à) l'autogestion dans les populations cancéreuses

Tout d'abord, nous avons besoin d'un consensus à propos des éléments fondamentaux qui jouent un rôle déterminant dans l'aide à l'autogestion en oncologie. Il n'est pas certain que les approches et les compétences de base qui sont efficaces pour d'autres maladies chroniques puissent également s'appliquer dans le contexte oncologique (26). Les composantes essentielles des interventions visant à offrir une aide à l'autogestion sont actuellement si variées qu'il est aujourd'hui difficile d'évaluer leur efficacité (27). À ce jour, plusieurs stratégies d'autogestion ont toutefois déjà été jugées bénéfiques dans d'autres maladies chroniques. Quelques exemples:

- l'élaboration de plans d'action pour l'auto-traitement des exacerbations chez les patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive (28) et d'asthme (29) a permis de réduire le recours aux soins de santé;
- l'éducation individuelle des patients diabétiques a eu des effets bénéfiques sur le contrôle de la glycémie (30);
- chez les patients qui prennent des anticoagulants oraux, l'autosurveillance se traduit par une diminution des troubles thrombo-emboliques et de la mortalité (31).

Deuxièmement, il est important de parvenir à un consensus à propos des instruments de mesure ou des ensembles de données minimaux nécessaires pour évaluer l'aide à l'autogestion. Ruiz et al. ont mis au point une approche pyramidale à 5 niveaux (individu, système de santé, communauté, politique et médias) pour mettre en place un système national de surveillance pour (l'aide à) l'autogestion de maladies chroniques, qui peut être adaptée au cancer (32).

Troisièmement, il est nécessaire d'approfondir les recherches sur l'aide à l'autogestion dans diverses communautés sociales, culturelles et géographiques. Dans la mesure où la plupart des programmes d'aide à l'autogestion sont développés dans des pays à hauts et moyens revenus, il existe peu de données probantes sur la manière dont ces programmes peuvent être transposés dans des milieux à faibles revenus où les systèmes de soins de santé sont fragmentés, même si ces milieux sont peut-être précisément ceux qui ont le plus besoin de l'aide à l'auto-gestion (33).

Les modèles de soins basés sur la stratification du risque constituent un autre domaine de recherche majeur (34). Les approches progressives, comme celle des soins de suivi en Angleterre, qui intègrent l'aide à l'autogestion comme première étape pour les

groupes à faible risque, répondent aux besoins des patients tout en améliorant les soins et en réduisant les coûts. Il convient de mener davantage de travaux de recherche sur l'efficacité de ces modèles progressifs sur le plan économique et des résultats de santé pour différentes populations de patients cancéreux (35).

Point d'action 6: élargir la portée de l'aide à l'autogestion et son accessibilité dans les secteurs des soins de santé

En raison de la diversité des contextes socioculturels et des parcours des patients depuis la manifestation de la maladie jusqu'à la fin de leur vie (cancer du poumon multisymptomatique vs patients atteints d'un cancer de la prostate qui suivent un traitement hormonal), les programmes qui offrent une aide à l'autogestion doivent être suffisamment flexibles pour répondre à différents objectifs, besoins, préférences et capacités. L'aide à l'autogestion doit également pouvoir être intégrée dans des programmes axés sur d'autres problèmes de santé, puisque les (anciens) patients cancéreux souffrent aussi d'autres affections comorbides (36).

Dans certains pays, des programmes d'aide à l'autogestion sont de plus en plus souvent appliqués dans le cadre d'une approche de santé publique. Au Canada, par exemple, des programmes d'autogestion basés sur le programme de Stanford bénéficient d'un soutien financier pour une mise en œuvre à grande échelle. Cependant, les patients cancéreux ou les personnes ayant survécu à un cancer sont rarement au courant de l'existence de ces programmes ou se sentent suffisamment bien pendant la phase aiguë du traitement anticancéreux. Les programmes d'autogestion adaptés aux populations cancéreuses pourraient se concentrer sur une diffusion plus large à l'échelle mondiale (37). Des programmes en ligne, tels que le *Springboard Beyond Cancer* de l'*American Cancer Society* (https://survivorship.cancer.gov), peuvent également être utiles pour développer des compétences en autogestion.

Action en Belgique concernant l'autogestion en oncologie

Un rapport récent de *Kom Op Tegen Kanker* révèle qu'en 2016, en Belgique, 218.121 personnes chez qui un cancer avait été diagnostiqué au cours des 5 années précédentes étaient toujours en vie. Ce chiffre atteignait 351.323 personnes pour les patients toujours en vie ayant survécu à un cancer au cours des 10 années précédentes. Il s'agit d'un chiffre élevé; en outre, au moins un quart de ces individus souffrent d'une détérioration de leur état de santé, ainsi que de problèmes physiques et/ou psychosociaux à long terme.

Étant donné que l'offre de soins de suivi pour les anciens patients cancéreux est limitée en Belgique, le Collège d'Oncologie, le Centre du Cancer de Sciensano et *Kom Op Tegen Kanker* ont défini 6 priorités dans le domaine des soins de suivi en oncologie. La priorité 1 stipule que les soins de suivi en Belgique doivent davantage miser sur l'autogestion et l'éducation des patients.

Kom Op Tegen Kanker a récemment lancé un appel à projets dans le but de promouvoir des projets de recherche et de soins innovants, en vue d'un élargissement qualitatif (à terme) de l'offre de soins de suivi en Flandre. Grâce au soutien financier de *Kom Op Tegen Kanker*, nous allons lancer, au printemps 2021, avec notre équipe de l'UZ Gent et des partenaires de l'UZ Leuven et du GZA Antwerpen, un projet visant à développer un programme progressif d'autogestion de groupes de symptômes pour les patients cancéreux.

Conclusion

L'aide à l'autogestion est l'une des pierres angulaires pour parvenir à des soins individualisés et de qualité en oncologie. Nous avons exposé ci-dessus 6 points d'action visant à améliorer les résultats de santé des patients cancéreux. La capacité à offrir une aide personnalisée à l'autogestion est également essentielle pour garantir la pérennité de l'économie de la santé dans le contexte oncologique. À l'occasion d'un discours présidentiel en 2014 au congrès de l'*American Society of Clinical Oncology*, Richard Schilsky avait déclaré: «*patient engagement in health is the 4th revolution in personalized cancer medicine alongside genomics and big data analytics*». Permettre aux patients de s'autogérer est l'une des clés de cette révolution (13)!

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 28/08/2020 – Accepté: 16/09/2020

LONQUEX®
lipegfilgrastim

Remboursement INAMI
patient ambulatoire:
€ 662,29

Simple and controllable manufacturing process[1]

Lipegfilgrastim is manufactured in a two-step enzymatic synthesis

GlycoPEGylation: an advanced and efficient process. Permits the manufacture of a, customised, homogenous therapeutic protein, lipegfilgrastim[1]

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Lonquex 6 mg solution injectable en seringues préremplies. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque seringue préremplie contient 6 mg de lipegfilgrastim* dans 0,6 mL de solution. Chaque mL de solution injectable contient 10 mg de lipegfilgrastim. La substance active est un conjugué covalent de filgrastim** et de méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) liés par l'intermédiaire d'un lieur glucidique. * **Cette** valeur tient compte de la fraction protéique uniquement. La concentration est de 20,9 mg/mL (c.-à-d. 12,6 mg par seringue préremplie) si la fraction PEG et le lieur glucidique sont inclus. ** Le filgrastim (méthionyl-G-CSF [facteur de croissance granulocytaire] humain recombinant) est produit dans *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant. L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle des autres protéines pégylées ou non pégylées de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir la rubrique 5.1. Excipients à effet notoire: Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol. Sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **INFORMATIONS CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Lonquex est indiqué chez l'adulte pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques). **Posologie et mode d'administration:** Le traitement par Lonquex doit être instauré et supervisé par des médecins compétents en oncologie ou hématologie. Posologie: Il est recommandé d'utiliser une dose de 6 mg de lipegfilgrastim (une seringue préremplie de Lonquex) lors de chaque cycle de chimiothérapie, en l'administrant environ 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. *Populations particulières: Patients âgés:* Aucune différence significative liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques, qui incluaient un nombre limité de patients âgés, en ce qui concerne les profils d'efficacité ou de sécurité du lipegfilgrastim. En conséquence, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. *Patients atteints d'insuffisance rénale:* Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. *Patients atteints d'insuffisance hépatique:* Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. *Population pédiatrique:* La sécurité et l'efficacité de Lonquex chez les enfants et les adolescents âgés de 17 ans ou moins n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. Mode d'administration: La solution doit être injectée par voie sous-cutanée (SC). Les injections doivent être effectuées dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse. L'auto-administration de Lonquex doit être réalisée uniquement par des patients réellement motivés, correctement formés et ayant accès aux conseils d'un expert. La première injection doit être effectuée sous supervision médicale directe. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables:** *Résumé du profil de sécurité:* Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques et les nausées. Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été observé principalement chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de G–CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8). Tableau récapitulatif des effets indésirables: La sécurité du lipegfilgrastim a été évaluée sur la base des résultats des études cliniques, qui ont inclus 506 patients et 76 volontaires sains ayant reçu au moins une dose de lipegfilgrastim. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous dans le tableau 1 sont classés par classe de système d'organe. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. *Tableau 1 : Effets indésirables:* **Classe de système d'organe:** *Fréquence:* Effet indésirable. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** *Fréquent:* Thrombopénie*; *Peu fréquent:* Leucocytose*, splénomégalie*. **Affections du système immunitaire:** *Peu fréquent:* Réactions d'hypersensibilité*. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** *Fréquent:* Hypokaliémie*. **Affections du système nerveux:** *Fréquent:* Céphalée. **Affections vasculaires:** *Fréquence indéterminée:* Syndrome de fuite capillaire*, aortite*. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** *Fréquent:* Hémoptysie; *Peu fréquent:* Réactions indésirables pulmonaires*, hémorragie pulmonaire. **Affections gastro-intestinales:** *Très fréquent:* Nausée*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** *Fréquent:* Réactions cutanées*; *Peu fréquent:* Réactions au site d'injection*. **Affections musculo-squelettiques et systémiques:** *Très fréquent:* Douleur musculo-squelettique*. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** *Fréquent:* Douleur thoracique. **Investigations:** *Peu fréquent:* Élévation de la phosphatase alcaline sanguine*, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine*. * Voir la rubrique « Description de certaines réactions indésirables » ci-dessous. Description de certains effets indésirables: Des cas de thrombopénie et de leucocytose ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des cas de splénomégalie, généralement asymptomatique, ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des réactions d'hypersensibilité, telles que des réactions allergiques cutanées, de l'urticaire, des œdèmes de Quincke et des réactions allergiques graves, peuvent se produire. Des cas d'hypokaliémie ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été signalés (voir rubrique 4.4). Ces effets indésirables pulmonaires peuvent également prendre la forme d'œdèmes pulmonaires, d'infiltrats pulmonaires, de fibroses pulmonaires, d'insuffisances respiratoires ou de SDRA (voir rubrique 4.4). Des nausées ont été très fréquemment observées chez les patients recevant une chimiothérapie. Des réactions cutanées de type érythème et éruption cutanée peuvent se produire. Des réactions au site d'injection de type induration et douleur au site d'injection peuvent se produire. Les effets indésirables les plus fréquents incluent les douleurs musculo-squelettiques telles que les douleurs osseuses et les myalgies. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'analgésiques standards. Toutefois, des cas de douleurs musculo-squelettiques sévères (principalement des douleurs osseuses et dorsalgies) ont été rapportés, dont certains ayant nécessité une hospitalisation. Des élévations réversibles, légères à modérées, de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase, sans aucun effet clinique associé, peuvent se produire. Les élévations de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase résultent très probablement de l'augmentation des neutrophiles. Certains effets indésirables n'ont pas encore été observés avec le lipegfilgrastim, mais sont généralement considérés comme imputables au GCSF et à ses dérivés : *Affections hématologiques et du système lymphatique:* - Rupture splénique, fatale dans certains cas (voir rubrique 4.4); - Crise drépanocytaire chez les patients atteints de drépanocytose (voir rubrique 4.4). *Affections vasculaires:* - Syndrome de fuite capillaire. Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après commercialisation du G–CSF ou de ses dérivés. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples chimiothérapies ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4). - Aortite (voir rubrique 4.4). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané:* - Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet); - Vascularite cutanée. *Affections du rein et des voies urinaires:* - Glomérulonéphrite (voir rubrique 4.4). Population pédiatrique: L'expérience chez les enfants se limite à une étude de phase I à dose unique menée chez 21 patients pédiatriques âgés de 2 à < 18 ans (voir rubrique 5.1), qui n'a pas mis en évidence de différence de profil de sécurité du lipegfilgrastim entre les enfants et les adultes. Les évènements indésirables associés au traitement ont été la dorsalgie, les douleurs osseuses et l'augmentation de la numération des neutrophiles (rapportés une fois chacun). 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. **- en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta, 40/40 - B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **- au Luxembourg** via 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. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Teva B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/13/856/001; EU/1/13/856/002. **MODE DE DÉLIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 07/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

1. Mahlert F, et al. Blood. 2013; 122(21): 4853.

LQX-BE-00003-Teva Pharma Belgium-09.2020

teva

LA ROCHE-POSAY ACCOMPAGNE LES PATIENTS AU QUOTIDIEN.

7 ÉTUDES DÉMONTRENT L'AMÉLIORATION
DE LA QUALITÉ DE VIE DURANT LEUR TRAITEMENT
GRÂCE À DES SOINS DE HAUTE TOLÉRANCE.**

CICAPLAST BAUME B5
BAUME RÉPARATEUR
APAISANT MULTI-ZONES

LIPIKAR BAUME AP+M
BAUME CORPS RELIPIDANT
ANTI-GRATTAGE

TOLERIANE ULTRA
SOIN VISAGE HYDRATANT
APAISANT INTENSE

* 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.
** Directives des recommandations du groupe Eskimo: un algorithme pour l'utilisation de dermocosmétiques dans la prise en charge des effets secondaires cutanés associés au thérapies cibléese en oncologie. Un soin barrière protecteur pour prophylaxie des symptômes cutanés induits par la chimiothérapie. Une crème contenant de l'acide lipohydroxylique comme nouveau traitement alternatif pour l'éruption papulopustuleuse induite par le cetuximab. Évaluation de la qualité de vie après une leçon de maquillage correcteur médical chez des patients atteints de dermatoses diverses. Ultraviolet et photosensibilité pendant le traitement par le vemurafenib. Vemurafenib : une photosensibilité inhabituelle induite par les UVA.

LA ROCHE-POSAY. L'EXIGENCE DERMATOLOGIQUE.

www.laroche-posay.be