

VOL 12 N°3

MAI - JUIN 2018 - 6x par an
Bureau de dépôt - Charleroi X -
P801027

Onco hemato

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

 www.oncohemato.be

Traitement du myélome multiple récidivant: principes thérapeutiques en 2018

Nicolas Kint, Michel Delforge

Échos du *European Lung Cancer Congress*

Rédaction Onco-Hemato

ONCO_12_3_F_2018

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



ISSN 2030-272X

OPDIVO[®]
(nivolumab)



Bristol-Myers Squibb
Leading the Way in Immuno-Oncology

1506BETBPRO1355-03/2018

A STEP FORWARD IN LIFE WITH VECTIBIX®

Effective 1st line treatment in combination
with FOLFOX or FOLFIRI for your wild-type
RAS mCRC patients¹⁻³

Vectibix® 20 mg/ml (100 mg in 5 ml), 1 vial: €380,45*
Vectibix® 20 mg/ml (400 mg in 20 ml), 1 vial: €1503,93*

VECTIBIX® resulted in a median OS
≥ 40 months in various subgroup analyses^{4-7**}

* ambulatory price

Vectibix® 20 mg/ml concentrate for solution for infusion. 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Vectibix 20 mg/mL concentrate for solution for infusion. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each mL of concentrate contains 20 mg panitumumab. Each single-use vial contains either 100 mg of panitumumab in 5 mL, or 400 mg of panitumumab in 20 mL. When prepared according to the instructions given in section 6.6, the final panitumumab concentration should not exceed 10 mg/mL. Panitumumab is a fully human monoclonal IgG2 antibody produced in a mammalian cell line (CHO) by recombinant DNA technology. **Excipient with known effect:** Each mL of concentrate contains 0.150 mmol sodium, which is 3.45 mg sodium. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM:** Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). Colourless solution that may contain, translucent to white, visible amorphous, proteinaceous panitumumab particles. **4. CLINICAL PARTICULARS: 4.1 Therapeutic indications:** Vectibix is indicated for the treatment of adult patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer (mCRC): in first-line in combination with FOLFOX or FOLFIRI, in second-line in combination with FOLFIRI for patients who have received first-line fluoropyrimidine-based chemotherapy (excluding irinotecan) and as monotherapy after failure of fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-containing chemotherapy regimens. **4.2 Posology and method of administration:** Vectibix treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapy. Evidence of wild-type RAS (KRAS and NRAS) status is required before initiating treatment with Vectibix. Mutational status should be determined by an experienced laboratory using validated test methods for detection of KRAS (exons 2, 3, and 4) and NRAS (exons 2, 3, and 4) mutations. **Posology:** The recommended dose of Vectibix is 6 mg/kg of bodyweight given once every two weeks. Prior to infusion, Vectibix should be diluted in sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to a final concentration not to exceed 10 mg/mL (for preparation instructions see section 6.6). Modification of the dose of Vectibix may be necessary in cases of severe (≥ grade 3) dermatological reactions (see section 4.4). **Special populations:** The safety and efficacy of Vectibix have not been studied in patients with renal or hepatic impairment. There is no clinical data to support dose adjustments in the elderly. **Paediatric population:** There is no relevant use of Vectibix in the paediatric population in the indication treatment of colorectal cancer. **Method of administration:** Vectibix must be administered as an intravenous infusion via an infusion pump, using a low protein binding 0.2 or 0.22 micrometre in-line filter, through a peripheral line or indwelling catheter. The recommended infusion time is approximately 60 minutes. If the first infusion is tolerated, then subsequent infusions may be administered over 30 to 60 minutes. Doses higher than 1,000 mg should be infused over approximately 90 minutes (for handling instructions, see section 6.6). The infusion line should be flushed with sodium chloride solution before and after Vectibix administration to avoid mixing with other medicinal products or intravenous solutions. A reduction in the rate of infusion of Vectibix may be necessary in cases of infusion-related reactions (see section 4.4). Vectibix must not be administered as an intravenous push or bolus. For instructions on dilution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **4.3 Contraindications:** Patients with a history of severe or life-threatening hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 (see section 4.4). Patients with interstitial pneumonitis or pulmonary fibrosis (see section 4.4). The combination of Vectibix with oxaliplatin-containing chemotherapy is contraindicated for patients with mutant RAS mCRC or for whom RAS mCRC status is unknown (see section 4.4). **4.8 Undesirable effects: Summary of safety profile:** Based on an analysis of all mCRC clinical trial patients receiving Vectibix monotherapy and in combination with chemotherapy (n = 2,588), the most commonly reported adverse reactions are skin reactions occurring in 93% of patients. These reactions are related to the pharmacologic effects of Vectibix, and the majority are mild to moderate in nature with 25% severe (grade 3 NCI-CTC) and < 1% life threatening (grade 4 NCI-CTC). For clinical management of skin reactions, including dose modification recommendations, see section 4.4. Very commonly reported adverse reactions occurring in ≥ 20% of patients were gastrointestinal disorders [diarrhoea (50%), nausea (41%), vomiting (27%), constipation (23%) and abdominal pain (23%)]; general disorders [fatigue (37%), pyrexia (20%)]; metabolism and nutrition disorders [anorexia (27%)]; infections and infestations [paronychia (20%)]; and skin and subcutaneous disorders [rash (45%), dermatitis acneiform (39%), pruritus (35%), erythema (30%) and dry skin (22%)]. **Tabulated summary of adverse reactions:** The data in the table below describe adverse reactions reported from clinical studies in patients with mCRC who received panitumumab as a single agent or in combination with chemotherapy (n = 2,588) and spontaneous reporting. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. MedDRA system organ class; adverse reactions: 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) and frequency not known*. **Infections and infestations:** Very common: Paronychia; Common: Rash pustular, Cellulitis; Uncommon: Eye infection, Eyelid infection. **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia; Common: Leukopenia. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity; Rare: Anaphylactic reaction. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hypokalaemia, Anorexia, Hypomagnesaemia; Common: Hypocalcaemia, Dehydration, Hyperglycaemia, Hypophosphataemia. **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia; Common: Anxiety. **Nervous system disorders:** Common: Headache, Dizziness. **Eye disorders:** Very common: Conjunctivitis; Common: Blepharitis, Growth of eyelashes, Lacrimation increased, Ocular hyperaemia, Dry eye, Eye pruritus, Eye irritation; Uncommon: Eyelid irritation, Keratitis; Rare: Ulcerative keratitis. **Cardiac disorders:** Common: Tachycardia; Uncommon: Cyanosis. **Vascular disorders:** Common: Deep vein thrombosis, Hypotension, Hypertension, Flushing. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: Dyspnoea, Cough; Common: Pulmonary embolism, Epistaxis; Uncommon: Bronchospasm, Nasal dryness; Frequency not known: Interstitial lung disease. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Abdominal pain, Stomatitis, Constipation; Common: Rectal haemorrhage, Dry mouth, Dyspepsia, Aphthous stomatitis, Cheilitis, Gastroesophageal reflux disease; Uncommon: Chapped lips, Dry lips. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Dermatitis acneiform, Rash, Erythema, Pruritus, Dry skin, Skin fissures, Acne, Alopecia; Common: Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, Skin ulcer, Scab, Hypertrichosis, Onychoclosis, Nail disorder, Hyperhidrosis, Dermatitis; Uncommon: Angioedema, Hirsutism, Ingrowing nail, Onycholysis; Rare: Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Back pain; Common: Pain in extremity. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue, Pyrexia, Asthenia, Mucosal inflammation, Oedema peripheral; Common: Chest pain, Pain, Chills; Uncommon: Infusion-related reaction. **Investigations:** Very common: Weight decreased; Common: Blood magnesium decreased. * See section "Description of selected adverse reactions" below. † Rash includes common terms of skin toxicity, skin exfoliation, exfoliative rash, rash papular, rash pruritic, rash erythematous, rash generalised, rash macular, rash maculo-papular, skin lesion. ‡ See section 4.4 Pulmonary complications. †† Frequency cannot be estimated from the available data. The safety profile of Vectibix in combination with chemotherapy consisted of the reported adverse reactions of Vectibix (as a monotherapy) and the toxicities of the background chemotherapy regimen. No new toxicities or worsening of previously recognised toxicities beyond the expected additive effects were observed. Skin reactions were the most frequently occurring adverse reactions in patients receiving panitumumab in combination with chemotherapy. Other toxicities that were observed with a greater frequency relative to monotherapy included hypomagnesaemia, diarrhoea, and stomatitis. These toxicities infrequently led to discontinuation of Vectibix or of chemotherapy. **Description of selected adverse reactions: Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea when reported was mainly mild or moderate in severity. Severe diarrhoea (NCI-CTC grade 3 and 4) was reported in 2% of patients treated with Vectibix as a monotherapy and in 17% of patients treated with Vectibix in combination with chemotherapy. There have been reports of acute renal failure in patients who develop diarrhoea and dehydration (see section 4.4). **Infusion related reactions:** Across monotherapy and combination mCRC clinical studies (n = 2,588), infusion-related reactions (occurring within 24 hours of any infusion), which may include symptoms/signs such as chills, fever or dyspnoea, were reported in approximately 4% of Vectibix-treated patients, of which < 1% were severe (NCI-CTC grade 3 and grade 4). A case of fatal angioedema occurred in a patient with recurrent and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with Vectibix in a clinical trial. The fatal event occurred after re-exposure following a prior episode of angioedema; both episodes occurred greater than 24 hours after administration (see sections 4.3 and 4.4). Hypersensitivity reactions occurring more than 24 hours after infusion have also been reported in the post-marketing setting. For clinical management of infusion-related reactions, see section 4.4. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Skin rash most commonly occurred on the face, upper chest, and back, but could extend to the extremities. Subsequent to the development of severe skin and subcutaneous reactions, infectious complications including sepsis, in rare cases leading to death, cellulitis and local abscesses requiring incisions and drainage were reported. The median time to first symptom of dermatologic reaction was 10 days, and the median time to resolution after the last dose of Vectibix was 28 days. Paronychial inflammation was associated with swelling of the lateral nail folds of the toes and fingers. Dermatological reactions (including nail effects), observed in patients treated with Vectibix or other EGFR inhibitors, are known to be associated with the pharmacologic effects of therapy. Across all clinical trials, skin reactions occurred in 93% of patients receiving Vectibix as monotherapy or in combination with chemotherapy (n = 2,588). These events consisted predominantly of rash and dermatitis acneiform and were mostly mild to moderate in severity. Severe (NCI-CTC grade 3) skin reactions were reported in 34% and life-threatening (NCI-CTC grade 4) skin reactions in < 1% of patients who received Vectibix in combination with chemotherapy (n = 1,536). Life threatening and fatal infectious complications including necrotising fasciitis and sepsis have been observed in patients treated with Vectibix (see section 4.4). For clinical management of dermatological reactions, including dose modification recommendations, see section 4.4. In the post-marketing setting, rare cases of skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (see section 4.4) have been reported. **Ocular toxicities:** Non-serious cases of keratitis have been observed in 0.2 to 0.7% of clinical trial patients. In the post-marketing setting, serious cases of keratitis and ulcerative keratitis have been rarely reported (see section 4.4). **Other special populations:** No overall differences in safety or efficacy were observed in elderly patients (≥ 65 years of age) treated with Vectibix monotherapy. However, an increased number of serious adverse events were reported in elderly patients treated with Vectibix in combination with FOLFIRI (45% versus 37%) or FOLFOX (52% versus 37%) chemotherapy compared to chemotherapy alone (see section 4.4). The most increased serious adverse events were diarrhoea in patients treated with Vectibix in combination with either FOLFOX or FOLFIRI, and dehydration and pulmonary embolism when patients were treated with Vectibix in combination with FOLFIRI. The safety of Vectibix has not been studied in patients with renal or hepatic impairment. **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. **Belgium:** Federal agency of medicines and health products – Vigilance Division; EUROSTATION II; Victor Hortaplein, 40/40; B-1060 Brussels; www.famhp.be; adversedrugreactions@fagg.famhp.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments; Villa Louvigny – Allée Marconi; L-2120 Luxembourg; <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, The Netherlands. **Local representative:** s.a. Amgen n.v., Arineloan 5 Avenue Arinelo, B-1200 Brussel-Bruxelles, phone: 02/775.27.11. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/07/423/001, EU/1/07/423/003. **Classification of the medicine:** Medicinal product subject to medical prescription. **Date of revision of the short SmPC:** November 2016.

** Not all studies resulted in a significant outcome.

1. Vectibix, SmPC, last version; 2. Fernando Rivera et al. Int J Colorectal Dis 2017; 3. Douillard et al. Ann Oncol. 2014; 4. Peeters M et al. Eur J Cancer. 2013;49(suppl 4):S18. Abstract & poster presented at Markers in Cancer - a joint meeting by ASCO, EORTC, 7-9 November 2013; Brussel; Poster MC13-0024; 5. Rivera F et al. Poster presented at: Annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); May 30 - June 3, 2014; Chicago, United States of America; 6. Abad A et al. Ann Oncol 2014;25(suppl 4):31v89 (poster 551P); 7. Boeckx N, et al. Poster presented at the 2016 Congress of the European Society for Medical Oncology; Copenhagen, Denmark; 7-11 October 2016. Poster 89P.

AMGEN

Oncology

Vectibix®
panitumumab

TARGETED
PERSONALISED
MEDICINE.

Oncohemato

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

The ESMO "Flower of Hope" award, designed by Marina Karella, is reproduced courtesy of the European 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 Héron

Production

Nathalie Denys

Publicité

Valérie Wets
v.wets@rmnet.be

Editeur 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.



Copyright

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

I have a dream... Et si nous rêvions de nouvelles approches en oncologie?

À l'ère de l'accélération des développements technologiques, il devient légitime de rêver.

Pour le diagnostic, on évoquera la croissance exponentielle du «radiomics» (l'analyse quantitative), qui fait appel à des concepts d'apprentissage machine (apprentissage supervisé sur base de références labellisées, tout en utilisant des discriminateurs propres à la machine). Toutefois, l'apprentissage machine sera rapidement balayé par le *deep learning* (apprentissage non supervisé, sans références labellisées). La caractérisation génomique se démocratise aussi, grâce à la réduction significative des coûts et à la miniaturisation des techniques. Aujourd'hui, on peut obtenir un génome en 24 heures au prix modique de quelques centaines de dollars. Mais le génome ne suffira pas! Le phénotype dépend du génome et de l'environnement. Il faut envisager l'utilisation de capteurs, tant au niveau du patient qu'au niveau de son environnement. Et par-dessus tout, ne «scotomisons» pas le microbiome intestinal (taxé de deuxième cerveau), qui influence la réponse aux cytostatiques et aux modulateurs de la réponse immunitaire.

Devant tant de données, la seule planche de salut est l'utilisation de l'intelligence artificielle (IA). Et à ceux qui craignent la disparition des médecins, on pourrait répondre comme le visionnaire Merci Besko: «*L'IA n'éliminera pas le besoin en médecins; par contre, les médecins qui feront appel à l'IA élimineront ceux qui n'en font pas usage.*» L'utilisation à large échelle de données (réel potentiel du *Big Data*) se heurte à une volonté farouche de préservation de la vie privée. Situation ô combien paradoxale quand on voit la facilité du quidam à étaler sa vie privée sur les réseaux sociaux. J'appelle au respect de la vie privée (avec des balises nécessaires), mais en même temps, je plaide pour une «philanthropie des données», comme celle que l'on connaît en matière de dons d'organes, et ce dans un environnement technique (par exemple la *blockchain*) qui permet de restaurer transparence et confiance.

Dans le domaine du traitement, les fantasmes les plus fous sont de mise, tant on a l'impression que la convergence technologique ouvre des portes sur des mondes inexplorés. Cela va de l'utilisation de bactéries – à titre d'imagerie et de traitement, dirigeables par des champs électromagnétiques (magnétotaxis) ou par ultrasons, ou attirées par l'hypoxie tumorale (chemotaxis) – à l'évocation de la vaccination (systémique ou locale par injection de substances immunomodulatrices). Les résultats préliminaires de vaccinations systémiques à l'Université de Mainz en Allemagne ouvrent la voie aux premiers essais cliniques en 2018. La nanotechnologie n'est pas en reste. Ces particules vectrices de substance(s) active(s) sont développées autant pour l'imagerie oncologique que pour la destruction ciblée des foyers cancéreux. Celle-ci se fait par relargage du composant actif ou par étouffement de la tumeur (par oblitération des vaisseaux sanguins tumoraux).

Même au niveau du développement de ces nouvelles substances, et au niveau des associations thérapeutiques potentielles, il devient rapidement évident – devant la complexité des cibles et des cascades de signaux intracellulaires, des paramètres propres au patient (pharmaco-génome, microbiome) et de son environnement – que nos capacités cognitives humaines sont insuffisantes. Par conséquent, ce rêve d'aide au diagnostic et de traitement par l'IA doit – dans l'intérêt du patient – rapidement devenir réalité.

Philippe A. Coucke
Service de Radiothérapie, CHU de Liège

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : ZYTIGA 500 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg d'acétate d'abiratéron. Excipients à effet notoire: Chaque comprimé pelliculé contient 232,2 mg de lactose et 13,5 mg de sodium. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimés pelliculés violets, de forme ovale (20 mm de long x 10 mm de large), avec «A» gravé sur une face et «500» gravé sur l'autre face. **Indications thérapeutiques :** ZYTIGA est indiquée en association avec la prédnisone ou la prédnisone dans : - le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) - le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC) 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. - le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC) chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant la base de docétaxel. **Posologie et mode d'administration :** Le médicament doit être prescrit par un professionnel de santé habilité. Posologie : La dose recommandée est de 1000 mg (deux comprimés de 500 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture (voir ci-dessous « Mode d'administration »). La prise des comprimés avec de la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratéron. Dose de prédnisone ou de prédnisone dans le mHSPC: ZYTIGA est utilisée en association avec 5 mg de prédnisone ou de prédnisone par jour. Dans le mCRPC, ZYTIGA est utilisée en association avec 10 mg de prédnisone ou de prédnisone par jour. La castration médicale par résection de l'hormone de libération des gonadotrophes hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour que les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Surveillance recommandée des effets indésirables : Les effets indésirables doivent être surveillés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement et ensuite tous les mois. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et le ré-

ten- sion du CTCAE (version 4.0) survenues chez les patients traités par acétate d'abiratéron ont été les suivants : hypokaliémie 5%, infection urinaire (2%), augmentation du taux d'alanine aminotransférase et/ou du taux d'aspartate aminotransférase (4%), hypertension artérielle (6%), fractures (2%), œdèmes périphériques, insuffisance cardiaque et fibrillation auriculaire (1% chacun). Une hypertriglycéridémie et une angine de poitrine de grade 3 selon la CTCAE (version 4.0) ont été observées chez moins de 1% des patients. Une infection du tractus urinaire, une augmentation du taux d'alanine aminotransférase et/ou une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase, une hypokaliémie, une insuffisance cardiaque, une fibrillation auriculaire et des fractures de grade 4 selon la CTCAE (version 4.0) ont été observées chez moins de 1% des patients. L'hypertension et l'hypokaliémie ont été observées à une fréquence plus élevée dans la population hormonosensible (étude 301). Une hypertension a été rapportée chez 36,7% des patients dans la population hormonosensible (étude 301), comparé à 11,8% et 20,2% respectivement dans les études 301 et 302. Une hypokaliémie a été observée chez 20,4% des patients dans la population hormonosensible (étude 301) comparé à 19,2% et 14,9% respectivement dans les études 301 et 302. L'incidence et la gravité des événements indésirables étaient plus élevées dans le sous-groupe de patients ayant un score de performance ECOG à l'inclusion et également chez les patients âgés (75 ans). **Description d'une sélection d'effets indésirables :** Effets cardiovasculaires : Les patients atteints d'hypertension artérielle non contrôlée, d'une maladie cardiaque cliniquement significative, tels qu'un infarctus du myocarde ou un aneurysme aortique, ou d'un trouble thrombotique artériel dans les 6 mois précédents, un angor sévère ou instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV (étude 301) ou une insuffisance

Zytiga 500 mg x 56 comp	prix ex-usine excl. TVA € 2925,56
-------------------------------	---

ZYTIGA FIRST

NOUVEAU en NDx HR mHSPC

**ZYTIGA + PREDNISONE,
LE PREMIER NOUVEAU
TRAITEMENT HORMONAL
POUR PROLONGER LA
VIE EN CAS DE mCRPC ET
DE NDx HR mHSPC EN
RESPECTANT LA QUALITÉ
DE VIE.**



FIRST

2011
Le PREMIER nouveau traitement HORMONAL APPROUVÉ pour les patients mCRPC EN POST-CHIMIOTHÉRAPIE.^{1,2}

2013
Le PREMIER nouveau traitement HORMONAL APPROUVÉ pour les patients mCRPC POST-ADT.^{1,2}

2017
Le PREMIER nouveau traitement HORMONAL APPROUVÉ pour les patients MHSPC à HAUT RISQUE NOUVELLEMENT DIAGNOSTIQUÉS.^{1,2}

ZYTIGA® (acétate d'abiratéron) EST INDIQUÉ EN ASSOCIATION AVEC LA PREDNISONE OU LA PREDNISOLONE DANS :

- le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par privation androgénique (ADT)
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC) chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques après échec d'un traitement par privation androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent être informés de la possibilité d'une réaction allergique à l'acétate d'abiratéron. **Belgique :** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (fédération pharmaceutique) - 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/acteurs/pharmacie-medicament/index.html> **Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Pochette en carton de 14 comprimés pelliculés sous plaquette thermofilmée en PVC/PE/PVC/Aluminium. Chaque boîte contient 4 pochettes (56 comprimés pelliculés). Pochette en carton de 10 comprimés pelliculés sous plaquette thermofilmée en PVC/PE/PVC/Aluminium. Chaque boîte contient 5 pochettes (60 comprimés pelliculés). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉROS D'URGENCE :** 112 (service d'urgence européen) ou 1114 (numéro de secours belge). **MODE DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 15/10/2017. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Zytiga. Cette information vous est proposée par Janssen.

1. Zytiga (acétate d'abiratéron) Résumé des Caractéristiques du Produit, Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. 2. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/002639/WC500144999.pdf 3. Fizazi K et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall analysis of the COU-AA-302 randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 289-302. 4. Harland S et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. Data presented in part at the European Multidisciplinary Cancer Congress, 2011. 5. Ryan CJ et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1472-1482. 6. Fizazi K et al. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014; 7. Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone in Metastatic Castration Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 111-120. 8. Janssen-Cilag NV. Benefits of Abiraterone acetate plus prednisone when added to androgen deprivation therapy in Lutetium on patient-reported outcomes. Presented at ESMO Congress, Madrid 2017.

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

Benoît 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)
Dequanter Didier (Chirurgie, CHU Charleroi)
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-entérologie, 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)
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)
Vandenbergh 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

I have a dream...

Et si nous rêvions de nouvelles approches en oncologie?

Philippe A. Coucke (CHU de Liège)

3

HÉMATOLOGIE

Traitement du myélome multiple en cas de récurrence: principes thérapeutiques en 2018

Nicolas Kint, Michel Delforge (UZ Leuven)

6

Articles récents en hématologie

Heidi Van de Keere

13

ONCOLOGIE UROLOGIQUE

Le rôle des bisphosphonates et du dénosumab dans le cancer de la prostate

Dirk Schrijvers (Ziekenhuisnetwerk Antwerpen)

21

ONCOLOGIE THORACIQUE

European Lung Cancer Congress, Genève, 11-14 avril 2018

Cancer du poumon: une recherche qui progresse, mais qui se cherche aussi

Rédaction Onco-Hemato

25

Articles récents en oncologie

Heidi Van de Keere

33

AGENDA

41

Traitement du myélome multiple en cas de récurrence: principes thérapeutiques en 2018

Nicolas Kint, Michel Delforge

Service d'Hématologie, UZ Leuven

Le traitement du myélome multiple (MM) a beaucoup progressé au cours des dernières décennies. Bien que cette évolution ait permis d'améliorer le pronostic, le MM reste une affection incurable qui récidive inévitablement et finit par entraîner le décès chez la plupart des patients. Actuellement, il est très difficile de sélectionner le schéma de traitement adéquat dans la vaste gamme de modalités thérapeutiques. Cet article propose un aperçu des options disponibles en cas de MM récidivant. Il décrit également quelques recommandations qui peuvent être suivies dans la pratique clinique afin de sélectionner le schéma de traitement le plus adapté à chaque patient.

Introduction

Le traitement du myélome multiple (MM) a considérablement progressé ces 20 dernières années. Les avancées les plus importantes, en plus de la greffe autologue de cellules souches, concernent le développement de nouvelles classes de médicaments, comme les inhibiteurs du protéasome, les immunomodulateurs et les anticorps monoclonaux. Cette évolution a permis d'allonger la médiane de survie, passant de 2-3 ans à 6-8 ans. Malgré cela, le MM reste incurable dans la très grande majorité des cas. Il ne peut être question de guérison, définie comme une période sans récurrence de 10-15 ans, que chez un faible pourcentage de patients (1). En d'autres termes, un grand nombre de patients récidivent tôt ou tard, et peuvent finalement décéder des suites de la maladie.

Des facteurs liés au patient et à la maladie peuvent aussi compliquer le traitement en cas de récurrences successives. Chez bon nombre de patients, la sensibilité aux effets secondaires, qu'ils soient hématologiques ou non hématologiques, s'accroît à chaque récurrence du fait des traitements précédents, du vieillissement physiologique et de l'apparition de nouvelles comorbidités. Souvent, le MM montre aussi une évolution plus agressive lors des récurrences, en raison principalement du développement de nouveaux clones multirésistants (2). Il est donc crucial d'évaluer soigneusement les avantages et les inconvénients potentiels du traitement envisagé au cas par cas, en particulier dans le contexte d'une récurrence, lorsque le traitement standard est moins clairement défini.

Cet article vise à présenter un bref aperçu des modalités thérapeutiques actuelles en cas de récurrence, ainsi que

quelques aspects pratiques à prendre en considération au moment de sélectionner un schéma de traitement individualisé. Dans ce cadre, il faut évidemment commencer par se demander quand il est nécessaire d'instaurer un traitement.

Instauration immédiate du traitement ou temporisation?

Définition de la récurrence

Les définitions actuelles de la progression de la maladie distinguent la récurrence biochimique et la récurrence clinique. D'après les critères de l'*International Myeloma Working Group* (IMWG), la récurrence biochimique est définie comme une augmentation d'au moins 25% du pic monoclonal sérique (avec une valeur minimale de 0,5g/dl) ou une augmentation urinaire ≥ 200 mg/l des chaînes légères par rapport à la valeur la plus basse (nadir) dans les urines de 24 heures. Les critères supplémentaires sont notamment une augmentation ≥ 100 mg/l de l'écart entre les chaînes légères kappa et lambda (ce critère est surtout important dans les cas de myélome à chaînes légères). La récurrence clinique est définie comme l'apparition d'une nouvelle symptomatologie due au MM, en particulier des symptômes CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale progressive, anémie, nouvelles lésions osseuses ostéolytiques) (3). En cas de MM non sécrétant, le statut de la maladie est suivi au moyen d'un myélogramme et d'examens d'imagerie (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique ou tomographie par émission de positons).

Chez les patients asymptomatiques qui présentent uniquement une progression biochimique, on peut envisager de reporter le plus longtemps possible le début du traitement, et la temporisation se justifie (4). Cette décision doit toutefois être prise avec prudence: si une augmentation rapide de la paraprotéine est observée (doublement des valeurs dans les 3 mois ou moins) ou s'il était question d'un caractère très agressif lors du diagnostic de la maladie (défaillance viscérale importante, leucémie plasmocytaire, taux élevé de LDH), il est préférable de commencer le traitement rapidement pour éviter les complications dans toute la mesure du possible.

En cas de suspicion de progression de la maladie, l'élaboration du diagnostic repose donc sur un examen clinique approfondi, des analyses de laboratoire complètes – avec une attention particulière pour la formule, l'ionogramme, le taux de LDH, la fonction hépatique et rénale, et le dosage de la paraprotéine dans le sérum et éventuellement dans l'urine (éventuellement complété par un dosage des chaînes légères libres sériques) –, ainsi que des examens d'imagerie (5). Le myélogramme ne fait pas partie de la routine, mais peut être envisagé. Une analyse cytogénétique de moelle osseuse peut fournir des informations pronostiques

complémentaires en cas de détection de nouvelles anomalies à haut risque [par ex. del17p, amp1q, t(4,14), t(8,14), t(14,16), t(14,20)]. L'étude des profils d'expression génique suivant la signature GEP70 (6) ou EMC-92 (7) gagne également en importance, que ce soit lors du diagnostic initial ou en cas de récurrence.

Les définitions actuelles de la progression de la maladie distinguent la récurrence biochimique et la récurrence clinique.

Maladie réfractaire

En moyenne, les patients atteints de MM sont de moins en moins sensibles aux traitements antitumoraux à chaque récurrence de la maladie. Les mécanismes de résistance sont cependant très divers, ce qui explique la grande hétérogénéité du groupe des patients réfractaires au traitement. D'une manière générale, le «myélome multiple récidivant/réfractaire» (MMRR) est décrit comme une progression de la maladie pendant la cure de traitement précédente ou dans les 60 jours qui suivent l'arrêt du traitement. Dans le groupe des patients qui présentent un MMRR, une distinction est établie entre le myélome multiple réfractaire progressif (progression de la maladie chez des patients ayant atteint au moins une réponse minimale) et le myélome multiple réfractaire primitif (aucune réponse au traitement) (3).

Options thérapeutiques en cas de progression de la maladie

Ces dernières années, de nombreux travaux ont été menés afin de continuer sur la lancée des progrès des deux décennies précédentes. Les avancées enregistrées ont permis d'élargir l'arsenal des options thérapeutiques en cas de progression de la maladie. De nouvelles générations ont été introduites dans les classes des

inhibiteurs du protéasome et des immunomodulateurs, qui sont aujourd'hui considérés comme des valeurs sûres dans le traitement du MM. Le développement des anticorps monoclonaux et de l'immunothérapie a également été poursuivi. Les différentes options thérapeutiques disponibles en cas de récurrence de la maladie sont décrites dans les paragraphes qui suivent.

Médicaments immunomodulateurs

Le thalidomide a été introduit dès 1999 pour le traitement des patients atteints d'un MM réfractaire (8). Il joue aujourd'hui un rôle important dans le traitement d'induction chez les patients qui entrent en ligne de compte pour une greffe autologue de cellules souches. Maintenu pendant une période prolongée, le traitement par thalidomide est toutefois associé à des effets secondaires potentiellement graves, en particulier une polyneuropathie irréversible (9). De nouvelles générations d'immunomodulateurs (IMiD) ont donc été développées et adoptées dans la pratique clinique.

Le lénalidomide, un IMiD de deuxième génération, occupe une place importante. Il a été initialement approuvé pour le traitement du MM progressif sur la base des résultats de deux études randomisées multicentriques (MM-009 et MM-010) (10, 11), dans le cadre desquelles une combinaison de lénalidomide à une dose de 25mg/jour pendant 21 jours/mois et de dexaméthasone fortement dosée (schéma Rd) a été comparée à la dexaméthasone en monothérapie. Par comparaison avec la dexaméthasone seule, la combinaison Rd a permis d'obtenir de meilleurs taux de réponse objective (TRO) et un allongement de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG). En règle générale, le lénalidomide est bien toléré. Ses principaux effets secondaires sont une myélosuppression légère, une asthénie, des crampes musculaires, un rash cutané et une diarrhée chronique par malabsorption des sels biliaires. Comme avec tous les IMiD, une thromboprophylaxie est strictement indiquée.

La combinaison Rd est donc actuellement le traitement de préférence chez les patients atteints de MM en cas de récurrence après un schéma à base de bortézomib. À la suite des excellents résultats obtenus avec le lénalidomide, des travaux ont ensuite exploré la possibilité d'ajouter un troisième médicament à la combinaison Rd. L'association avec le cyclophosphamide ou le bortézomib a été étudiée (12), mais l'avancée la plus marquante a été réalisée en combinant le schéma Rd avec de nouvelles générations d'inhibiteurs du protéasome et d'anticorps monoclonaux.

La deuxième génération d'inhibiteurs du protéasome est composée du carfilzomib et de l'ixazomib. La combinaison carfilzomib-Rd (KRd) a été comparée avec le schéma Rd chez des patients en

récurrence de MM (étude ASPIRE) (13). Une amélioration significative a pu être observée pour le TRO (87,1% et 66,7%, respectivement; $p < 0,001$), la SSP (26,3 et 17,6 mois, respectivement; $p = 0,0001$) et le taux de SG à 24 mois (73,3% et 65,0%, respectivement; $p = 0,04$). La combinaison ixazomib-Rd (IRd), par rapport au schéma Rd (TOURMALINE-MM1) (14), a également permis d'obtenir une amélioration significative du TRO (78% contre 72%; $p = 0,04$) et de la SSP (20,6 contre 14,7 mois; $p = 0,01$). Par contre, aucune différence significative n'a pu être notée pour la SG.

L'introduction des anticorps monoclonaux, dont le daratumumab et l'élotuzumab, qui sont actuellement utilisés dans la pratique clinique, a constitué une autre avancée importante dans le traitement du MM. Les combinaisons daratumumab-Rd (DRd) (15) et, dans une moindre mesure, élotuzumab-Rd (ERd) (16) ont permis d'obtenir d'excellents résultats en termes de TRO, de SSP et de SG. L'utilisation de ces anticorps monoclonaux, en monothérapie ou dans un traitement combiné, sera abordée de manière plus détaillée dans la suite de cet article.

Le pomalidomide, un IMiD de troisième génération, a été approuvé dans le traitement du MM et est actuellement enregistré en combinaison avec la dexaméthasone (pom-dex) pour les patients présentant une progression de la maladie sous traitement combiné par inhibiteur du protéasome et IMiD. La combinaison pom-dex a été comparée avec la dexaméthasone en monothérapie chez des patients atteints d'un MMRR lourdement prétraités (étude MM-003) (17) et a donné une amélioration du TRO (31% contre 10%; $p < 0,0001$), de la SSP (3,8 contre 1,9 mois; $p < 0,0001$) et de la SG (11,9 contre 7,8 mois; $p = 0,0002$). Des résultats similaires ont ensuite été rapportés dans une autre étude indépendante (essai STRATUS) (18). La toxicité du pomalidomide est comparable à celle du lénalidomide, bien que la myélosuppression soit plus marquée, en particulier pendant les 3 premiers cycles. La thromboprophylaxie est également essentielle.

Inhibiteurs du protéasome

Historiquement, le bortézomib a été le premier agent de la classe des inhibiteurs du protéasome à être enregistré pour le MM récidivant sur la base des résultats de l'étude APEX (19). Dans cette étude, la combinaison bortézomib-dexaméthasone (Vd) s'est révélée supérieure à la dexaméthasone en monothérapie, avec une SSP médiane de 6,22 et 3,49 mois, respectivement ($p < 0,001$), et une SG de 80% et 66% après 1 an, respectivement ($p = 0,003$). Aujourd'hui, le bortézomib fait partie du traitement standard de première intention chez les patients éligibles pour une greffe autologue de cellules souches, ainsi que chez les patients âgés dans le cadre du schéma VMP (bortézomib, melphalan, prednisone).

En outre, le passage d'une administration intraveineuse à une administration sous-cutanée a permis de réduire fortement les effets secondaires, principalement la polyneuropathie. L'ajout d'un troisième médicament a encore amélioré la réponse au traitement, par exemple la doxorubicine (PAD) (20), le cyclophosphamide (VCD) (21), le thalidomide (VTD) (22), le lénalidomide (VRD) (23) ou le daratumumab (DVd) (24).

À la suite du succès du bortézomib, de nouveaux inhibiteurs du protéasome ont été développés. Ces dernières années, deux nouveaux agents de cette classe ont ainsi été approuvés par la *Food and Drug Administration*.

Le carfilzomib est un inhibiteur du protéasome irréversible qui, comme le bortézomib, inhibe principalement l'activité chymotrypsine-like du protéasome. Structurellement, il appartient au groupe des époxycétones, tandis que le bortézomib est un dérivé de l'acide boronique. Chez les patients atteints d'un MMRR, le traitement par carfilzomib-dexaméthasone (Kd) a permis de doubler la médiane de SSP par rapport au bortézomib (18,7 contre 9,4 mois; $p < 0,0001$ – étude ENDEAVOR) (25). La combinaison KRd a déjà été abordée dans cet article. Le carfilzomib possède un bon profil de tolérance, en particulier en ce qui concerne l'apparition d'une polyneuropathie. Par contre, des complications cardiovasculaires ont été décrites chez 22% des patients, le plus souvent bénignes (augmentation de la dyspnée, hypertension artérielle...). Chez environ 5% des patients, il a toutefois entraîné une insuffisance cardiaque sévère (grade 3-4) mais réversible. Cette complication potentiellement sévère a essentiellement été rapportée chez des patients qui présentaient des comorbidités cardiovasculaires préexistantes.

L'ixazomib est le premier inhibiteur du protéasome assorti d'un schéma d'administration par voie orale. Comme le bortézomib et le carfilzomib, il inhibe principalement l'activité chymotrypsine-like du protéasome. La combinaison d'ixazomib et de lénalidomide-dexaméthasone a déjà été abordée plus haut. Le profil d'effets secondaires de l'ixazomib est également favorable, une thrombopénie modérée et des effets gastro-intestinaux étant les plus souvent cités. La classe des inhibiteurs du protéasome poursuit son développement.

Le marizomib et l'oprozomib sont actuellement utilisés dans un contexte expérimental et pourraient un jour rejoindre l'arsenal (26).

Anticorps monoclonaux

Au vu des bons résultats des anticorps monoclonaux dans le traitement des affections auto-immunes et d'autres malignités, deux anticorps monoclonaux ont récemment été approuvés pour le traitement du MM.

Le daratumumab est un anticorps monoclonal totalement humanisé qui cible le CD38, un antigène principalement (mais pas uniquement) exprimé par les plasmocytes. Même en monothérapie à une dose de 16mg/kg, il a permis d'obtenir une réponse partielle de 31% chez des patients atteints d'un MMRR (27).

Cet effet est encore renforcé dans un traitement combiné. L'association daratumumab-bortézomib-dexaméthasone (DVd) a ainsi été comparée au schéma Vd chez des patients présentant un MM progressif (étude CASTOR) (24). L'ajout du daratumumab au schéma Vd a débouché sur une amélioration du TRO (82,9% contre 63,2%; $p < 0,0001$). La médiane de SSP s'est élevée à 16,7 mois dans le bras daratumumab, contre 7,1 mois dans le bras de contrôle (HR: 0,31) (28). En raison du suivi relativement court, la médiane de SG n'a été atteinte dans aucun des deux bras. Le traitement combiné DVd a donné un meilleur pourcentage de patients avec une maladie résiduelle minimale (*Minimal Residual Disease*, MRD) négative (7,2% contre 1,6%), ce qui a des implications pronostiques importantes. En effet, il a récemment été démontré que la négativité de la MRD, déterminée par cytométrie en flux de nouvelle génération (*next-generation flow cytometry*) ou PCR oligonucléotide allèle-spécifique, est corrélée à un meilleur pronostic que la détectabilité (même en cas de rémission complète) (29).

La combinaison daratumumab-lénalidomide-dexaméthasone (DRd) est une autre combinaison possible à base de daratumumab (15). Par comparaison au schéma Rd (étude POLLUX), elle a permis d'obtenir une amélioration significative du TRO (92,9% contre 76,4%; $p < 0,001$). Dans le bras daratumumab, la médiane de SSP n'était toujours pas atteinte après 30 mois de suivi; dans le bras de contrôle, elle a été de 18,4 mois. Les excellents résultats de ces études ont mené à l'approbation et au remboursement récent des schémas DVd et DRd pour le MM récidivant. Un pourcentage supérieur de négativité de la MRD a également été rapporté dans l'étude POLLUX (22,4% dans le bras DRd, contre 4,6% dans le bras de contrôle).

L'efficacité clinique de l'élotuzumab, un anticorps monoclonal anti-CS1, a été rapportée vers la même période. S'il n'a montré qu'une activité clinique très limitée en monothérapie, sa combinaison avec le lénalidomide et la dexaméthasone (ERd) s'est révélée beaucoup plus efficace. Cette combinaison a été comparée au schéma Rd dans le cadre de l'étude Eloquent-2. Un effet favorable (bien que plus modeste) a été décrit sur le plan du TRO (79% contre 66%; $p < 0,001$) et de la SSP à 2 ans (41% contre 27%; $p < 0,001$). La médiane de SG n'a pas été atteinte pour le schéma ERd (16).

Toutes ces données témoignent d'ores et déjà de l'introduction rapide des anticorps monoclonaux dans le traitement du MM. Leur champ d'application devrait encore probablement s'étendre dans les années à venir, en particulier en ce qui concerne le daratumumab.

Après optimisation du profil d'effets secondaires, le traitement par cellules CAR-T devrait pouvoir gagner en importance dans le traitement du MM.

Greffe de cellules souches

La greffe autologue de cellules souches (GACS) après une chimiothérapie à haute dose (en traitement combiné ou en monothérapie) fait actuellement partie du traitement standard de première intention pour le MM, du moins chez les patients de moins de 70 ans (30). En cas de progression de la maladie, une seconde GACS est également une stratégie valable chez une population de patients sélectionnés. Des données de l'*International Center for Blood and Marrow Transplant Research* ont montré qu'une GACS de rattrapage est corrélée à une meilleure SSP et à une meilleure SG chez les patients chez qui une première GACS avait permis d'obtenir un contrôle de la maladie pendant au moins 3 ans (31). Cette stratégie doit toutefois être envisagée à la lumière des progrès récents des traitements médicamenteux, qui pourraient offrir une alternative meilleure et moins intensive à la GACS chez de nombreux patients en progression. De nouvelles recherches prospectives devront être menées pour apporter une réponse définitive à cette question.

Le rôle de l'allogreffe de cellules souches reste controversé. L'effet positif en termes de SSP ou de SG n'a pas pu être démontré

de manière cohérente. Les données ont principalement montré un taux élevé de morbidité et de mortalité liées à la greffe, y compris dans les centres disposant d'une grande expertise. Dans le passé, un effet positif avait uniquement été démontré en première intention chez des patients de moins de 65 ans (32). En particulier, l'allogreffe de cellules souches donne de mauvais résultats constants dans le contexte du MM réfractaire. Actuellement, elle n'est plus utilisée que pour la consolidation en cas de première récurrence chez des patients jeunes atteints d'un MM à (ultra)haut risque (33), bien qu'elle soit aussi de moins en moins populaire dans ce genre de situations.

Autres options thérapeutiques

En complément des options décrites plus haut, de nouvelles modalités thérapeutiques prometteuses sont encore en cours de développement.

L'immunothérapie, en particulier, occupe une place importante. Des études de phase I sur des lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique (cellules CAR-T) ont produit des résultats impressionnants en ce qui concerne la réduction de la charge tumorale, avec toutefois l'apparition fréquente d'effets secondaires tels qu'un syndrome de libération de cytokines en raison de l'hyperactivation immunitaire (34). Après optimisation du profil d'effets secondaires, le traitement par cellules CAR-T devrait pouvoir gagner en importance dans le traitement du MM. Dans le contexte de l'immunothérapie, la possibilité d'une inhibition des points de contrôle immunitaires par des inhibiteurs de PD-1 ou PDL-1 a été explorée à la suite des excellents résultats obtenus pour des tumeurs solides multiples. Malheureusement, les résultats des études initiales se sont révélés plutôt décevants en monothérapie dans le MM (35). La possibilité d'une combinaison avec des IMiD requiert une certaine prudence, au vu du signalement récent d'effets secondaires graves.

Sur le plan médicamenteux, le panobinostat, un inhibiteur de l'histone désacétylase (HDACi), a été approuvé en combinaison avec le bortézomib et la dexaméthasone (Pvd) dans le traitement des patients atteints de MM progressif ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement antérieures. Par rapport au schéma Vd, ce traitement combiné a permis d'obtenir une amélioration de la médiane de SSP (11,99 contre 8,08 mois; $p < 0,0001$), mais pas du TRO ni de la médiane de SG (étude PANORAMA-I) (36). D'autres HDACi, comme le vorinostat, ont par contre montré des résultats plutôt décevants, ainsi qu'un profil de toxicité inacceptable (37).

Des études cliniques portent aussi actuellement sur d'autres modalités de traitement, comme le sélinexor, un inhibiteur de

XPO-1 (étude STORM) (38), le vénétoclax, un inhibiteur de Bcl-2 (39), et des traitements ciblés comme les inhibiteurs de (B)RAF et les inhibiteurs d'Akt. L'inclusion dans une étude clinique doit donc toujours être envisagée pour les patients atteints d'un MMRR.

Choix du traitement

Les paragraphes qui précèdent donnent une idée de l'évolution explosive des modalités de traitement pour le MM. Dans la mesure où bon nombre des nouveaux traitements n'ont été introduits dans la pratique clinique que récemment, il n'existe pas encore suffisamment d'études comparatives et/ou de biomarqueurs qui permettent au clinicien de choisir la meilleure option pour chaque patient, à chaque stade du processus de la maladie. Bien que le choix soit donc souvent empirique, la pratique tient principalement compte de facteurs liés à la maladie, au patient et au traitement.

Les facteurs liés à la maladie concernent essentiellement l'agressivité clinique, ainsi que les facteurs de risque moléculaires/cytogénétiques. Comme expliqué plus haut, le début du traitement peut être reporté en cas de récurrence biochimique sans symptômes cliniques associés, sauf dans des situations spécifiques. Chez les patients atteints d'un MM à haut risque, un schéma combiné de trois médicaments est à privilégier (4).

Les facteurs liés au patient doivent également être pris en considération. Les comorbidités doivent intervenir dans le choix du traitement. En cas de polyneuropathie sévère, il est préférable d'éviter les schémas contenant du bortézomib ou du thalidomide. La présence d'une maladie cardiovasculaire sévère préexistante est aussi une contre-indication relative pour les schémas à base de carfilzomib. Plus généralement, le bilan des comorbidités est important pour l'évaluation de la condition physique générale/de la fragilité du patient, d'autant que la population des patients atteints de MM est majoritairement âgée (avec une grande proportion de patients de plus de 75 ans). De multiples outils permettent au clinicien d'évaluer la condition physique du patient (40). Récemment, l'IMWG a développé un score de fragilité, sur la base duquel les patients peuvent être classés en trois groupes: *fit*, *intermediately fit* et *frail* (41). Ce score est corrélé à la mortalité, mais aussi aux effets secondaires des traitements. Un schéma thérapeutique adapté a ainsi pu être établi pour les patients ayant un score de fragilité élevé.

Les facteurs liés au traitement influencent également le processus décisionnel. La réponse aux lignes de traitement antérieures (qu'il s'agisse d'un traitement médicamenteux ou d'une GACS) doit être prise en compte, ainsi que la durée de la réponse et la tolérance au traitement.

Enfin, le processus décisionnel doit tenir compte des souhaits du patient et de ses proches.

Soins de soutien et palliatifs

Les soins de soutien, comme l'analgésie et la consolidation osseuse, jouent un rôle important dans le traitement du MM, qui reste une affection très symptomatique (symptômes squelettiques, insuffisance rénale, anémie et infections récidivantes) (42).

Le MM étant encore incurable en l'état actuel des choses, il faut, à un certain moment, envisager l'arrêt du traitement et l'optimisation des soins palliatifs chez une très grande majorité de patients. Cette décision est à prendre au cas par cas, en faisant le bilan des avantages et des inconvénients liés à la poursuite du traitement, en concertation avec le patient et sa famille.

Conclusion

Des avancées importantes ont été enregistrées ces dernières années dans le traitement du MM, qu'il s'agisse du diagnostic ou de la progression de la maladie. L'introduction de nouveaux médicaments tels que le carfilzomib, le lénalidomide, le pomalidomide et le daratumumab a déjà permis d'améliorer de manière significative le TRO, la SSP et même la SG. Cela dit, les cas de guérison complète restent extrêmement rares. Des études comparatives devront être menées et/ou des biomarqueurs validés devront être développés afin de faciliter le choix d'un traitement personnalisé dans la pratique clinique. Des recherches scientifiques actives produisent régulièrement de nouveaux outils et de nouvelles connaissances qui améliorent sans cesse le pronostic et la qualité de vie des patients. Il est à espérer que l'objectif de la guérison complète pourra un jour être atteint.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 26/04/2018 – Accepté: 29/04/2018



EXTEND EFFICACY. EXTEND THEIR POSSIBILITIES.



- Superior PFS^{1,2}
 - 20.6 vs. 14.7 median PFS with NINLARO + Len/dex vs. Placebo + len/dex1 (HR = 0.74)
 - 27.6 median PFS NINLARO + Len/dex in real world clinical practice
- Deepened responses with continued treatment¹
- Safety similar to doublet therapy^{1*} & simplicity of oral administration³

NINLARO® combined with lenalidomide and dexamethasone is indicated for the treatment of adult Multiple Myeloma patients who have received at least 1 prior therapy

1. Moreau P et al; N Engl J Med. 2016;374(17):1621-1634. 2. Chari et al. Blood 2017;130(suppl1):1818. 3. SmPC Ninlaro® (www.e-compendium.be)

* Rates of SAEs, discontinuations of study regimen due to AEs and death during study period. No increase in grade-III peripheral neuropathy & no cardiovascular issue compared to Rd

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 'Undesirable effects' for how to report adverse reactions.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT NINLARO 2.3 mg hard capsules NINLARO 3 mg hard capsules NINLARO 4 mg hard capsules **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** NINLARO 2.3 mg hard capsules: each capsule contains 2.3 mg of ixazomib (as 3.3 mg of ixazomib citrate). NINLARO 3 mg hard capsules: each capsule contains 3 mg of ixazomib (as 4.3 mg of ixazomib citrate). NINLARO 4 mg hard capsules: each capsule contains 4 mg of ixazomib (as 5.7 mg of ixazomib citrate). **PHARMACEUTICAL FORM** Hard capsule. NINLARO 2.3 mg hard capsules: light pink, size 4 hard gelatin capsule, marked "Takeda" on the cap and "2.3 mg" on the body with black ink. NINLARO 3 mg hard capsules: light grey, size 4 hard gelatin capsule, marked "Takeda" on the cap and "3 mg" on the body with black ink. NINLARO 4 mg hard capsules: light orange, size 3 hard gelatin capsule, marked "Takeda" on the cap and "4 mg" on the body with black ink. **THERAPEUTIC INDICATIONS** NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy. **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment must be initiated and monitored under the supervision of a physician experienced in the management of multiple myeloma. **Posology:** The recommended starting dose of NINLARO is 4 mg administered orally once a week on Days 1, 8, and 15 of a 28day treatment cycle. The recommended starting dose of lenalidomide is 25 mg administered daily on Days 1 to 21 of a 28day treatment cycle. The recommended starting dose of dexamethasone is 40 mg administered on Days 1, 8, 15, and 22 of a 28day treatment cycle. **Dosing schedule:** NINLARO taken with lenalidomide and dexamethasone (28-day cycle = 4-week cycle): Ninlaro day 1 – 8 – 15, Lenalidomide day 1 – 21 daily, Dexamethasone day 1 – 8 – 15 – 22. For additional information regarding lenalidomide and dexamethasone, refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) for these medicinal products. Prior to initiating a new cycle of therapy: absolute neutrophil count should be $\geq 1,000/\text{mm}^3$; platelet count should be $\geq 75,000/\text{mm}^3$; nonhaematological toxicities should, at the physician's discretion, generally be recovered to patient's baseline condition or \leq Grade 1. Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. Treatment with NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone for longer than 24 cycles should be based on an individual benefit risk assessment, as the data on the tolerability and toxicity beyond 24 cycles are limited. **Delayed or missed doses** In the event that a NINLARO dose is delayed or missed, the dose should be taken only if the next scheduled dose is ≥ 72 hours away. A missed dose should not be taken within 72 hours of the next scheduled dose. A double dose should not be taken to make up for a missed dose. If a patient vomits after taking a dose, the patient should not repeat the dose but should resume dosing at the time of the next scheduled dose. **Dose modifications** NINLARO dose reduction steps: 1) Recommended starting dose 4 mg (recommended reduced dose of 3 mg in the presence of moderate or severe hepatic impairment, severe renal impairment or end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis). 2) First reduction to 3 mg. 3) Second reduction to 2.3 mg. 4) Discontinue. An alternating dose modification approach is recommended for NINLARO and lenalidomide for overlapping toxicities of thrombocytopenia, neutropenia and rash. For these toxicities, the first dose modification step is to withhold/reduce lenalidomide. Refer to the lenalidomide SmPC for the dose reduction steps for these toxicities. **Dose modification guidelines for NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone** **Haematological toxicities:** Thrombocytopenia (platelet count $< 30,000/\text{mm}^3$): Withhold NINLARO and lenalidomide until platelet count $\geq 30,000/\text{mm}^3$. Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its SmPC and resume NINLARO at its most recent dose. If platelet count falls to $< 30,000/\text{mm}^3$ again, withhold NINLARO and lenalidomide until platelet count $\geq 30,000/\text{mm}^3$. Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose*. **Neutropenia** (absolute neutrophil count $< 500/\text{mm}^3$): Withhold NINLARO and lenalidomide until absolute neutrophil count is $\geq 500/\text{mm}^3$. Consider adding G-CSF as per clinical guidelines. Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its prescribing information and resume NINLARO at its most recent dose. If absolute neutrophil count falls to $< 500/\text{mm}^3$ again, withhold NINLARO and lenalidomide until absolute neutrophil count is $\geq 500/\text{mm}^3$. Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose*. **Non-haematological toxicities:** Rash Grade 2 or 3: Withhold lenalidomide until rash recovers to \leq Grade 1. Following recovery, resume lenalidomide at the next lower dose according to its SmPC. If Grade 2 or 3 rash occurs again, withhold NINLARO and lenalidomide until rash recovers to \leq Grade 1. Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose and resume lenalidomide at its most recent dose*. **Rash Grade 4:** discontinue treatment regimen. **Peripheral neuropathy Grade 1** with pain or Grade 2: Withhold NINLARO until peripheral neuropathy recovers to \leq Grade 1 without pain or patient's baseline. Following recovery, resume NINLARO at its most recent dose. **Peripheral neuropathy Grade 2** with pain or Grade 3: Withhold NINLARO. Toxicities should, at the physician's discretion, generally recover to patient's baseline condition or \leq Grade 1 prior to resuming NINLARO. Following recovery, resume NINLARO at the next lower dose. **Peripheral neuropathy Grade 3 or 4 nonhaematological toxicities:** Withhold NINLARO. Toxicities should, at the physician's discretion, generally recover to patient's baseline condition or at most Grade 1 prior to resuming NINLARO. If attributable to NINLARO, resume NINLARO at the next lower dose following recovery. (*For additional occurrences, alternate dose modification of lenalidomide and NINLARO (Grading based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE) Version 4.03) **Concomitant medicinal products** Antiviral prophylaxis should be considered in patients being treated with NINLARO to decrease the risk of herpes zoster reactivation. Patients included in studies with NINLARO who received antiviral prophylaxis had a lower incidence of herpes zoster infection compared to patients who did not receive prophylaxis. Thromboprophylaxis is recommended in patients being treated with NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone, and should be based on an assessment of the patient's underlying risks and clinical status. For other concomitant medicinal products that may be required, refer to the current lenalidomide and dexamethasone SmPC. **Special patient populations** **Elderly:** No dose adjustment of NINLARO is required for patients over 65 years of age. Discontinuations in patients > 75 years of age were reported in 13 patients (28%) in the NINLARO regimen and 10 patients (16%) in the placebo regimen. Cardiac arrhythmias in patients > 75 years of age were observed in 10 patients (21%) in the NINLARO regimen and 9 patients (15%) in the placebo regimen. **Hepatic impairment:** No dose adjustment of NINLARO is required for patients with mild hepatic impairment (total bilirubin \leq upper limit of normal (ULN) and aspartate aminotransferase (AST) $> \text{ULN}$ or total bilirubin $> 1.5 \times \text{ULN}$ and any AST). The reduced dose of 3 mg is recommended in patients with moderate (total bilirubin $> 1.5 - 3 \times \text{ULN}$) or severe (total bilirubin $> 3 \times \text{ULN}$) hepatic impairment. **Renal impairment:** No dose adjustment of NINLARO is required for patients with mild or moderate renal impairment (creatinine clearance $\geq 30 \text{ mL/min}$). The reduced dose of 3 mg is recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance $< 30 \text{ mL/min}$) or end-stage renal disease (ESRD) requiring dialysis. NINLARO is not dialyzable and, therefore, can be administered without regard to the timing of dialysis. Refer to the lenalidomide SmPC for dosing recommendations in patients with renal impairment. **Paediatric population:** The safety and efficacy of NINLARO in children below 18 years of age have not been established. No data are available. **Method of administration** NINLARO is for oral use. NINLARO should be taken at approximately the same time on days 1, 8, and 15 of each treatment cycle at least 1 hour before or at least 2 hours after food. The capsule should be swallowed whole with water. It should not be crushed, chewed, or opened. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. As NINLARO is administered in combination with lenalidomide and dexamethasone, refer to the SmPC for these medicinal products for additional contraindications. **UNDESIRABLE EFFECTS** As NINLARO is administered in combination with lenalidomide and dexamethasone refer to the SmPC for these medicinal products for additional undesirable effects. **Summary of the safety profile** The data presented below is the pooled safety data from the pivotal, Phase 3, global C16101 study (n=720) and the double-blind, placebo-controlled C16101 China Continuation Study (n=115). The most frequently reported adverse reactions ($\geq 20\%$) across 417 patients treated within the NINLARO regimen and 418 patients within the placebo regimen were diarrhoea (39% vs. 32%), thrombocytopenia (33% vs. 21%), neutropenia (33% vs. 30%), constipation (30% vs. 22%), peripheral neuropathy (25% vs. 20%), nausea (23% vs. 18%), peripheral oedema (23% vs. 17%), vomiting (20% vs. 10%) and upper respiratory tract infection (21% vs. 16%). Serious adverse reactions reported in $\geq 2\%$ of patients included thrombocytopenia (2%) and diarrhoea (2%). **List of adverse reactions** The following convention is used for the classification of the frequency of an adverse drug reaction (ADR): very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Adverse reactions in patients treated with NINLARO in combination with lenalidomide and dexamethasone (System organ class):** Adverse reaction: all grades - Grade 3 - Grade 4. **Frequency:** Infections and infestations: Upper respiratory tract infection: all grades: very common - Grade 3; uncommon - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **Blood and lymphatic system disorders:** Thrombocytopenia: all grades: very common - Grade 3; very common - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **Neutropenia:** all grades: very common - Grade 3; very common - Grade 4; common - Grade 4; uncommon - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **Nervous system disorders:** Peripheral neuropathies: all grades: very common - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea: all grades: very common - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **Vomiting:** all grades: very common - Grade 3; uncommon - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **Constipation:** all grades: very common - Grade 3; uncommon - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rash: all grades: very common - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Back pain: all grades: very common - Grade 3; uncommon - Grade 3; common - Grade 3; uncommon - Grade 3. **General disorders and administration site conditions:** Oedema peripheral: all grades: very common - Grade 3; common - Grade 3. **Note:** ADRs included as preferred terms are based on MedDRA version 16.0. (*Represents a pooling of preferred terms) **Description of selected adverse reactions** **Discontinuations:** For each adverse reaction, one or more of the three medicinal products was discontinued in $\leq 1\%$ of patients in the NINLARO regimen. **Thrombocytopenia:** Three percent of patients in the NINLARO regimen and 1% of patients in the placebo regimen had a platelet count $\leq 10,000/\text{mm}^3$ during treatment. Less than 1% of patients in both regimens had a platelet count $\leq 5,000/\text{mm}^3$ during treatment. Thrombocytopenia resulted in discontinuation of one or more of the three medicinal products in $< 1\%$ of patients in the NINLARO regimen and 1% of patients in the placebo regimen. Thrombocytopenia did not result in an increase in haemorrhagic events or platelet transfusions. **Gastrointestinal toxicities:** Diarrhoea resulted in discontinuation of one or more of the three medicinal products in 1% of patients in the NINLARO regimen and $< 1\%$ of patients in the placebo regimen. **Rash:** Rash occurred in 18% of patients in the NINLARO regimen compared to 10% of patients in the placebo regimen. The most common type of rash reported in both regimens was maculo-papular and macular rash. Grade 3 rash was reported in 2% of patients in the NINLARO regimen compared to 1% of patients in the placebo regimen. Rash resulted in discontinuation of one or more of the three medicinal products in $< 1\%$ of patients in both regimens. **Peripheral neuropathy:** Peripheral neuropathy occurred in 25% of patients in the NINLARO regimen compared to 20% of patients in the placebo regimen. Grade 3 adverse reactions of peripheral neuropathy were reported in 2% of patients in both regimens. The most commonly reported reaction was peripheral sensory neuropathy (16% and 12% in the NINLARO and placebo regimen, respectively). Peripheral motor neuropathy was not commonly reported in either regimen ($< 1\%$). Peripheral neuropathy resulted in discontinuation of one or more of the three medicinal products in 1% of patients in the NINLARO regimen compared to $< 1\%$ of patients in the placebo regimen. **Eye disorders:** Eye disorders were reported with many different preferred terms but in aggregate, the frequency was 24% in patients in the NINLARO regimen and 15% of patients in the placebo regimen. The most common adverse reactions were blurred vision (5% in the NINLARO regimen and 4% in the placebo regimen), dry eye (4% in the NINLARO regimen and 1% in the placebo regimen), conjunctivitis (5% in the NINLARO regimen and 1% in the placebo regimen) and cataract (4% in the NINLARO regimen and 5% in the placebo regimen). Grade 3 adverse reactions were reported in 2% of patients in both regimens. **Other adverse reactions:** Outside of the Phase 3 study, the following serious adverse reactions were rarely reported: acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome), Stevens-Johnson syndrome, transverse myelitis, posterior reversible encephalopathy syndrome, tumour lysis syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura. In the pooled dataset from the pivotal, Phase 3, global C16101 study (n=720) and the double-blind, placebo-controlled, C16101 China Continuation Study (n=115), the following adverse reactions occurred with a similar rate between the NINLARO and placebo regimens: fatigue (26% vs. 24%), decreased appetite (12% vs. 9%), hypotension (4% each), heart failure (1% each), arrhythmia (12% vs. 11%), and liver impairment including enzyme changes (8% vs. 6%). The frequency of severe (Grade 3-4) events of hypokalaemia was higher in the NINLARO regimen (5% than the placebo regimen ($< 1\%$)). Fungal and viral pneumonia resulting in fatal outcome were rarely reported in patients given the NINLARO, lenalidomide and dexamethasone combination. (*Standardised MedDRA Queries (SMQs)*) **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: **Belgium** Federal Agency for Medicines and Health Products - Vigilance of medicines for human use - EUROSTATION II - Victor Hortaplein, 40/40 - B-1060 Brussels - Website: www.fagg.be - e-mail: adversereactions@fagg-agb.be **Luxembourg** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvigny - Allée Marconi - L-2120 Luxembourg - Website: www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **NATURE AND CONTENTS OF CONTAINER** PVC-Aluminium/Aluminium blister sealed inside a wallet pack containing one capsule. Three single blister wallet packs are packaged in one carton. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Takeda Pharma A/S, Dybdal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/16/1094/001, EU/1/16/1094/002, EU/1/16/1094/003 **LEGAL STATUS** Medicinal product subject to medical prescription **DATE OF REVISION OF THE** **TEXT** 12/2017. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

May 2018 - NV/NIN/18/0028



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

Vénétoclax + rituximab en cas de leucémie lymphoïde chronique récidivante ou réfractaire

Chez les patients souffrant d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante ou réfractaire, un traitement par vénétoclax + rituximab entraîne une survie sans progression significativement meilleure que l'association de bendamustine + rituximab. C'est ce que John Seymour et ses collègues ont écrit dans *The New England Journal of Medicine*.

Une LLC récidivante ou réfractaire reste incurable, et ce, en dépit des progrès thérapeutiques de ces 5 dernières années. Lorsque la maladie progresse, surtout après un traitement visant à détruire l'ADN, les cellules de LLC accumulent des caractéristiques biologiques anormales et deviennent de plus en plus résistantes au traitement, d'où l'intérêt vis-à-vis d'autres traitements efficaces et bien tolérés, ayant des mécanismes d'action alternatifs. De ce point de vue, on s'intéresse à la protéine anti-apoptotique BCL2, qui est surexprimée en cas de LLC et qui joue un rôle central dans la survie des cellules de LLC. BCL2 est par conséquent une cible thérapeutique intéressante. Le vénétoclax, un inhibiteur oral très sélectif de BCL2, qui agit indépendamment de TP53, entraîne une réponse élevée et de bonne qualité lorsqu'il est administré en monothérapie à des patients souffrant d'une LLC lourdement pré-traitée. La combinaison avec le rituximab, un anticorps anti-CD20 qui constitue une valeur sûre dans le cadre du traitement de la LLC, pourrait réduire le développement de résistances vis-à-vis du vénétoclax. Cette combinaison aurait un profil de sécurité favorable et ferait preuve d'une efficacité prometteuse, supérieure à celle du vénétoclax en monothérapie.

Seymour et ses collègues ont mis sur pied MURANO, une étude ouverte de phase III ayant comparé l'association vénétoclax + rituximab à une chimiothérapie standard (bendamustine + rituximab) chez des patients souffrant d'une LLC récidivante ou réfractaire. Ils ont publié les résultats de l'analyse primaire, réalisée au moment où les critères d'évaluation primaires ont été atteints, dans *The New England Journal of Medicine*. Pour cette étude, les investigateurs ont randomisé 389 patients entre un traitement de 2 ans par vénétoclax, auquel on ajoutait du rituximab pendant les 6 premiers mois (le groupe vénétoclax-rituximab) et un traitement de 6 mois

par bendamustine + rituximab (le groupe bendamustine-rituximab). Le critère d'évaluation primaire était la survie sans progression (*Progression-Free Survival*, PFS). Au bout d'un suivi médian de 23,8 mois, elle était significativement meilleure dans le groupe vénétoclax-rituximab (32 événements de progression ou de décès chez 194 patients) que dans le groupe bendamustine-rituximab (114 événements chez 195 patients); la PFS à 2 ans atteignait respectivement 84,9% et 36,3% dans les 2 groupes ($p < 0,001$). Ce bénéfice a été observé dans tous les sous-groupes cliniques et biologiques de patients présentant une délétion du chromosome 17p. Chez ces patients, la survie sans progression à 2 ans atteignait 81,5% dans le groupe vénétoclax-rituximab contre 27,8% dans le groupe bendamustine-rituximab. Chez les patients ne présentant pas cette délétion, elle atteignait respectivement 85,9% contre 41,0%. Une neutropénie de grade 3-4 a été observée plus souvent dans le groupe vénétoclax-rituximab, mais la neutropénie fébrile (grade 3-4) et les infections étaient moins fréquentes dans ce groupe.

Les investigateurs concluent qu'un traitement par vénétoclax + rituximab est associé à une PFS significativement meilleure par rapport à un traitement par bendamustine + rituximab, chez des patients souffrant d'une LLC récidivante ou réfractaire.

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107-20.

Érythrocytose familiale et mutation EPO

Dans une famille norvégienne atteinte d'une forme héréditaire d'érythrocytose, Jakub Zmajkovic et ses collègues ont identifié une mutation du gène *EPO* entraînant une production excessive d'érythropoïétine biologiquement active. C'est ce qu'ils ont écrit dans *The New England Journal of Medicine*.

Les formes héréditaires d'érythrocytose primaire avec des taux d'érythropoïétine faibles sont dues à des mutations au niveau du gène du récepteur de l'érythropoïétine (*EPOR*), *SH2B3* (*LNK*) ou *JAK*. Les formes héréditaires d'érythrocytose secondaire, avec des taux d'érythropoïétine élevés, sont souvent dues à des mutations au niveau des gènes intervenant dans la transcription oxygène-dépendante du gène qui code pour l'érythropoïétine (*EPO*). On a également déjà décrit un certain nombre de variants géniques (parmi lesquels *EGLN2*, *EPO*, *HIF3A* et *OS9*), mais leur signification n'a pas été démontrée.

Dans *The New England Journal of Medicine*, Zmajkovic et ses collègues décrivent un variant «gain de fonction» de l'*EPO* dans une famille norvégienne dont 10 membres étaient atteints d'érythrocytose familiale autosomique dominante, sur 4 générations. Une partie de l'arbre généalogique – incluant le patient index, chez qui l'érythrocytose avait été diagnostiquée en 1969, et 3 membres de la famille souffrant de l'affection – a déjà été décrite précédemment. Les membres de la famille souffrant de l'affection présentaient typiquement des symptômes tels que des céphalées et des vertiges, qui disparaissaient rapidement après une saignée. Ils avaient des taux d'hémoglobine > 180g/l (hommes) ou 160g/l (femmes). Un séquençage des gènes dont on sait qu'ils sont impliqués dans l'érythrocytose avait donné des résultats négatifs.

Pour cette raison, Zmajkovic et son équipe ont conduit une étude d'association pangénomique. À l'aide d'un ensemble de techniques d'analyse génétiques et moléculaires, ils ont identifié une mutation au niveau du gène *EPO* dans cette famille. Il s'agit d'une délétion d'un mononucléotide (c.32delG) qui entraîne la surproduction d'érythropoïétine biologiquement active.

Les investigateurs se sont également demandé comment il se fait qu'un variant apparemment «perte de fonction» de l'*EPO* produit de l'érythropoïétine. Leur étude les a amenés à constater que cette mutation arrête prématurément la transcription des transcrits *EPO-P1*, tandis qu'elle provoque des changements au niveau des transcrits *P2*, normalement non codants. Il en résulte qu'*AUG2* initie la translation de la séquence codant pour l'érythropoïétine, ce qui aboutit à une production excessive d'érythropoïétine biologiquement active.

Zmajkovic J, Lundberg P, Nienhold R. A gain-of-function mutation in *EPO* in familial erythrocytosis. *N Engl J Med* 2018;378:924-30.

Ibrutinib + vénétoclax en cas de lymphome à cellules du manteau

Une double inhibition de BTK et de BCL2 au moyen d'ibrutinib + vénétoclax semble donner des résultats favorables chez des patients souffrant d'un lymphome à cellules du manteau (LCM), ayant un pronostic a priori défavorable. C'est ce que suggère une étude de Constantine Tam et de ses collègues, parue dans *The New England Journal of Medicine*.

La survie médiane des patients souffrant d'un LCM (un lymphome à cellules B) est de 3 à 6 ans. Les patients jeunes, sans comorbidités, reçoivent une chimiothérapie intensive, consolidée par une transplantation autologue de cellules souches. Les patients âgés ou ceux qui présentent des comorbidités reçoivent une chimiothérapie et un traitement d'entretien par rituximab. Jusqu'à récemment, il existait peu d'options thérapeutiques pour les patients souffrant d'une maladie chimiorésistante. Sur ce plan, des progrès récents ont été enregistrés suite à l'arrivée des thérapies ciblées pour les néoplasies à cellules B. L'ibrutinib et le vénétoclax sont deux des agents les plus actifs pour le traitement de la LLC et du LCM.

L'ibrutinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), qui joue souvent un rôle important dans le développement des cancers à cellules B. Lors d'une étude de phase II portant sur l'ibrutinib chez des patients souffrant d'un LCM récidivant ou réfractaire, on a constaté une réponse totale chez 68% des patients, une réponse complète chez 21% d'entre eux et une survie sans progression (*Progression-Free Survival*, PFS) médiane de 13,9 mois. Lors d'une étude de phase III, on a observé une réponse totale chez 72% des patients, une réponse complète chez 19% d'entre eux et une PFS médiane de 14,6 mois. L'étude de phase III a également démontré que l'ibrutinib donnait de meilleurs résultats que le temsirolimus en termes de réponse, de profil de sécurité et de PFS.

La résistance à l'ibrutinib en cas de LCM est souvent liée à des mutations activatrices au niveau du mécanisme d'action du facteur nucléaire κB (NF- κB). En revanche, en cas de LLC résistante, ce sont surtout des mutations de BTK et de PLC 219 qui sont impliquées dans le développement de la résistance.

Une étude de phase I a également démontré l'efficacité du vénétoclax, un inhibiteur direct et spécifique de BCL2, en cas de LCM, avec une réponse totale chez 75% des patients, une réponse complète chez 21% d'entre eux et une survie sans progression

de 14 mois. Les modèles précliniques indiquent que la double inhibition de BTK et de BCL2 a un effet synergique, l'ibrutinib et le vénétoclax ayant des mécanismes d'action différents et des effets toxiques qui se chevauchent généralement légers.

Tam et ses collègues ont conduit une étude de phase II lors de laquelle les effets de l'ibrutinib et du vénétoclax *per os* ont été comparés à des contrôles historiques. Les patients ont commencé par de l'ibrutinib en monothérapie; le vénétoclax a été ajouté progressivement au bout de 4 semaines. Par la suite, les deux médicaments étaient poursuivis jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie ou d'effets indésirables inacceptables. Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de patients présentant une réponse complète à la semaine 16. Cette étude a inclus 24 patients (47-81 ans) souffrant d'un LCM récidivant ou réfractaire (n = 23) ou d'un LCM préalablement non traité (n = 1). La moitié des patients avait des anomalies de TP53; 75% avaient un risque élevé comme score pronostique. La réponse complète à la semaine 16 atteignait 42%, ce qui était plus élevé que le résultat obtenu auparavant avec l'ibrutinib en monothérapie (9%; p < 0,001). Une réponse complète a été obtenue à la semaine 16 chez 62% des patients. Une analyse *time-to-event* a permis de supposer que 78% des patients ayant répondu au traitement conservaient une réponse durable au bout de 15 mois. Les effets indésirables fréquents étaient bénins et comprenaient diarrhée, fatigue, nausées et vomissements.

Les investigateurs concluent que la double inhibition de BTK et de BCL2 au moyen d'ibrutinib + vénétoclax utilisée dans cette étude était associée à de meilleurs résultats chez les patients souffrant d'un LCM ayant un pronostic a priori défavorable sous leur traitement actuel.

Tam CS, Anderson MA, Pott C, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:1211-23.

La maladie résiduelle minimale moléculaire est pronostique en cas de leucémie myéloïde aiguë

La détection d'une maladie résiduelle minimale moléculaire pendant une rémission complète en cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) a une valeur pronostique indépendante significative en ce qui concerne les rechutes et la survie. C'est du moins ce que Mojca Jongen-Lavrencic et ses collègues ont conclu d'une étude publiée dans *The New England Journal of Medicine*.

La LMA est un groupe hétérogène d'affections clonales des cellules souches hématopoïétiques, présentant des réponses variables au traitement. Bien que la plupart des patients souffrant d'une LMA nouvellement diagnostiquée présentent une rémission complète morphologique après un traitement par chimiothérapie d'induction intensif, le risque de rechute reste élevé. Les décisions relatives au choix du traitement post-rémission dépendent de l'identification de marqueurs génétiques spécifiques au moment du diagnostic et de la détection d'une maladie résiduelle par cytométrie en flux multiparamétrique. L'évaluation moléculaire quantitative durant la rémission complète pourrait optimiser la prédiction du pronostic de ces patients. Ici, il est possible que le phénomène d'hématopoïèse clonale liée à l'âge soit source d'une plus grande complexité. Cette hématopoïèse clonale liée à l'âge est caractérisée par la présence de mutations géniques chez des personnes en bonne santé, indemnes de toute maladie hématologique. Cette affection est associée à un risque accru de développer des cancers hématologiques. Des mutations résiduelles spécifiques des leucémies, présentes dans la moelle osseuse durant une rémission complète, peuvent soit provenir de cellules leucémiques résiduelles, soit être liées à cette hématopoïèse clonale liée à l'âge.

Jongen-Lavrencic et ses collègues ont conduit une étude dans une vaste cohorte de patients (18-65 ans) souffrant d'une LMA nouvellement diagnostiquée, pour évaluer si un dépistage moléculaire ciblé apporte une valeur clinique ajoutée sur le plan de la prédiction du risque de rechute. Un séquençage *next-generation* ciblé a été effectué au moment du diagnostic et après le traitement d'induction. Les critères d'évaluation étaient une rechute, la survie sans rechute et la survie globale à 4 ans. On a observé au moins une mutation chez 430 des 482 patients (89,2%). Les mutations persistaient chez 51,4% de ces patients durant la rémission

complète, et elles étaient présentes dans différentes fréquences d'allèles. D'après les investigateurs, la détection de mutations *DTA* persistantes (ce sont des mutations dans *DNMT3A*, *TET2* et *ASXL1*), fréquentes chez des personnes présentant une hématopoïèse clonale liée à l'âge, n'était pas associée à davantage de récives. Après l'exclusion de ces mutations *DTA* persistantes, ils ont constaté que la présence d'une maladie résiduelle minimale moléculaire est bien associée à un nombre significativement plus élevé de rechutes, comparativement à son absence ($p < 0,001$). Ils ont observé une relation comparable pour la survie sans rechute (36,6% vs 58,1%; $p < 0,001$) et la survie totale (41,9% vs 66,1%; $p < 0,001$). Une analyse multivariée a confirmé que la persistance de mutations non-*DTA* durant la rémission complète avait une valeur pronostique indépendante significative pour une rechute, la survie sans rechute et la survie globale. Comparativement à la cytométrie en flux pour la détection d'une maladie résiduelle, le séquençage moléculaire apportait une valeur pronostique ajoutée significative.

Les auteurs concluent que la détection d'une maladie résiduelle minimale moléculaire durant une rémission complète en cas de LMA a une valeur pronostique indépendante significative en ce qui concerne les rechutes et la survie. Ils soulignent encore que la détection de mutations persistantes, typiques d'une hématopoïèse clonale, n'a pas cette valeur pronostique, du moins dans un délai de 4 ans.

Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1189-99.

Génétique et pathogenèse du lymphome diffus à grandes cellules B

Une étude moléculaire innovatrice a identifié des sous-types génétiques du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB), chacun ayant des caractéristiques génotypiques, épigénétiques et cliniques propres. Ceci peut s'avérer intéressant pour définir des stratégies thérapeutiques ciblées, expliquent Roland Schmitz et ses collègues dans *The New England Journal of Medicine*.

Les LDGCB forment un groupe hétérogène sur le plan phénotypique et génotypique. Le profilage de l'expression génique a permis de définir des sous-groupes (*activated B-cell-like* [ABC], *germinal-center B-cell-like* [GCB], et non classables) en fonction du type cellulaire à la base du lymphome. La réponse à l'ibrutinib est surtout importante dans les tumeurs ABC, tant en cas de mutation *CD79B* que *MYD88-L265P*. Cette découverte suggère que le génotype tumoral peut influencer la réponse. L'étude du génome en cas de LDGCB avait déjà mis l'accent sur des mutations récurrentes dans des gènes individuels, ce qui a conduit à l'identification de mécanismes oncogènes. Des mécanismes essentiels pour la prolifération et la survie des cellules de LDGCB ont également été mis en lumière.

Schmitz et ses collègues ont effectué une analyse multi-plateformes d'anomalies génomiques structurelles et d'expression génique dans des biopsies de LDGCB. Ils sont partis de l'hypothèse selon laquelle cette approche peut fournir une classification des LDGCB sur la base d'une pathogenèse génétique partagée, qui peut contribuer à une meilleure compréhension de la réponse au traitement ou de l'échec de celui-ci. Pour cette étude, les investigateurs ont analysé 574 biopsies de LDGCB à l'aide de techniques innovatrices pour le séquençage. De cette manière, ils ont identifié 372 gènes présentant des anomalies répétées. Par la suite, ils ont développé un algorithme afin d'identifier des sous-types génétiques sur la base d'anomalies génétiques. Quatre sous-types génétiques importants de LDGCB ont ainsi été identifiés: MCD (sur

la base de la coexistence de mutations *MYD88-L265P* et *CD79B*), BN2 (fusions de *BCL6* et mutations *NOTCH2*), N1 (mutations *NOTCH1*) et EZB (mutations *EZH2* et translocations *BCL2*). Des anomalies génétiques dans des gènes multiples permettaient de distinguer chaque sous-type génétique d'autres LDGCB. Ces sous-types différaient sur le plan phénotypique, avec des différences au niveau de la signature de l'expression des gènes et de la réponse à l'immunochimiothérapie. Ainsi, Schmitz et ses collègues ont constaté une meilleure survie dans les sous-types BN2 et EZB, et de moins bons résultats dans les sous-types MCD et N1. L'analyse des voies génétiques a suggéré que les LDGCB MCD et BN2 sont caractérisés par une transmission du signal BCR «chroniquement active», ce qui entraîne l'inhibition thérapeutique.

Les investigateurs ont ainsi identifié des sous-types génétiques de LDGCB, chacun ayant des caractéristiques génotypiques, épigénétiques et cliniques propres, ce qui peut s'avérer intéressant pour définir des stratégies thérapeutiques ciblées en cas de LDGCB.

Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2018;378:1396-407.

Acalabrutinib: prometteur en cas de lymphome à cellules du manteau récidivant/réfractaire

L'acalabrutinib a donné une bonne réponse, durable, moyennant un profil de sécurité favorable, chez des patients souffrant d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) récidivant ou réfractaire. Ceci laisse supposer que l'acalabrutinib pourrait jouer un rôle important dans cette population, expliquent les auteurs de cette étude dans *The Lancet*.

Pratiquement tous les patients souffrant d'un LCM, un lymphome non hodgkinien à cellules B agressif, récidivent après le traitement de première ligne. Le LCM récidivant et réfractaire est incurable. La transmission du signal par le BCR (récepteur des cellules B) est centrale pour la survie et la prolifération des cellules B malignes, et la tyrosine kinase de Bruton (BTK), qui fait partie de la voie BCR, constitue une cible cliniquement validée en cas de LCM. Un traitement par ibrutinib, un inhibiteur de la BTK, a montré une bonne réponse chez des patients souffrant d'une LMC récidivante ou réfractaire, ce qui a modifié les perspectives pour ces patients. L'ibrutinib a toutefois été mis en relation avec une toxicité de grade 3 ou plus, se traduisant notamment par une fibrillation auriculaire, des infections et des hémorragies. L'acalabrutinib est un autre inhibiteur de la BTK, puissant et très sélectif. Des études *in vitro* ont démontré qu'il a un effet inhibiteur de BTK plus sélectif que l'ibrutinib, de même qu'un potentiel *in vivo* plus important.

L'acalabrutinib en monothérapie chez des patients souffrant d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante était rapidement absorbé après une administration orale, et sa demi-vie plasmatique était courte. L'administration de 100mg d'acalabrutinib 2x/jour entraînerait une réponse élevée et une rémission durable, moyennant un profil de sécurité favorable, chez des patients souffrant d'une LLC récidivante. Sur la base de ces résultats prometteurs, et compte tenu du fait que la BTK constitue une cible établie en cas de LCM, Michael Wang et ses collègues ont mis sur pied l'étude ACE-LY-004, auprès de patients souffrant d'un LCM récidivant ou réfractaire. Dans cette étude ouverte de phase II,

124 patients (inclus entre mars 2015 et janvier 2016) ont reçu 100mg d'acalabrutinib 2x/jour jusqu'à l'apparition d'une progression de la maladie ou d'une toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation primaire était la réponse totale. Des analyses de sécurité ont été effectuées chez tous les patients.

Après un suivi médian de 15,2 mois, 100 patients (81%) ont présenté une réponse totale et 49 (40%) une réponse complète. La durée médiane de la réponse, la survie médiane sans progression et la survie globale, estimées via les courbes Kaplan-Meier, n'ont pas été atteintes: les pourcentages à 12 mois atteignaient respectivement 72%, 67% et 87%. Les effets indésirables les plus fréquents, essentiellement de grade 1-2, étaient surtout des céphalées, de la diarrhée, de la fatigue et des myalgies. La neutropénie, l'anémie et les pneumonies étaient les principaux effets indésirables de grade 3. La durée médiane du traitement atteignait 13,8 mois. Le traitement a été interrompu chez 54 patients (44%), en raison d'une progression de la maladie (39 [31%]) ou à cause d'effets indésirables (7 [6%]).

Les auteurs concluent que, dans cette étude, l'acalabrutinib a donné une bonne réponse, durable, avec un profil de sécurité favorable chez des patients souffrant d'un LCM récidivant ou réfractaire. Ils soulignent que ces résultats suggèrent un rôle important pour cette molécule dans cette population de patients.

Wang M, Rule S, Luigi Zinzani P, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:659-67.

Reçu: 02/05/2018 – Accepté: 02/05/2018

Kyprolis® in combination with either lenalidomide and dexamethasone or dexamethasone alone is indicated and reimbursed for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.^{1,2}

Prices (*)

10 mg: € 219,11

30 mg: € 643,11

60 mg: € 1.279,11

(*) ambulatory delivery

Give your patients a better chance for a longer life

KYPROLIS®* is the first treatment proven to reduce the risk of death **by 21%** over current standards of care** shown by two phase 3 clinical studies extending median overall survival***^{3,4}



AMGEN®

* in doublet Kd 56 mg/m² vs Vd or triplet KRd 27 mg/m² vs Rd

** Lenalidomide or bortezomib in combination with dexamethasone.

*** OS was a secondary endpoint.

Kyprolis®
(carfilzomib)

▼ 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: Kyprolis 10 mg, 30 mg, 60 mg powder for solution for infusion. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Kyprolis 10 mg powder for solution for infusion. Each vial contains 10 mg of carfilzomib. Kyprolis 30 mg powder for solution for infusion. Each vial contains 30 mg of carfilzomib. Kyprolis 60 mg powder for solution for infusion. Each vial contains 60 mg of carfilzomib. 1 mL of solution contains 2 mg of carfilzomib. **Excipient with known effect:** Each mL of reconstituted solution contains 7 mg of sodium. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM:** Powder for solution for infusion. White to off-white lyophilised powder. **4. CLINICAL PARTICULARS: 4.1 Therapeutic indications:** Kyprolis in combination with either lenalidomide and dexamethasone or dexamethasone alone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy (see section 5.1). **4.2 Posology and method of administration:** Kyprolis treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anti-cancer therapy. **Posology:** The dose is calculated using the patient's baseline body surface area (BSA). Patients with a BSA greater than 2.2 m² should receive a dose based upon a BSA of 2.2 m². Dose adjustments do not need to be made for weight changes of less than or equal to 20%. **Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone:** When combined with lenalidomide and dexamethasone, Kyprolis is administered intravenously as a 10 minute infusion, on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16), followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) as shown in table 1. Each 28-day period is considered one treatment cycle. Kyprolis is administered at a starting dose of 20 mg/m² (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased on day 8 of cycle 1 to 27 mg/m² (maximum dose 60 mg). From cycle 13, the day 8 and 9 doses of Kyprolis are omitted. Treatment may be continued until disease progression or until unacceptable toxicity occurs. Treatment with Kyprolis combined with lenalidomide and dexamethasone for longer than 18 cycles should be based on an individual benefit-risk assessment, as the data on the tolerability and toxicity of carfilzomib beyond 18 cycles are limited (see section 5.1). In combination with Kyprolis, lenalidomide is administered as 25 mg orally on days 1–21 and dexamethasone is administered as 40 mg orally or intravenously on days 1, 8, 15, and 22 of the 28 day cycles. Appropriate dose reduction for the starting dose of lenalidomide should be considered according to the recommendations in the current lenalidomide summary of product characteristics, for example for patients with baseline renal impairment. Dexamethasone should be administered 30 minutes to 4 hours before Kyprolis. Table 1 Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone (Infusion time is 10 minutes and remains consistent throughout the regimen): Cycle 1: Week 1: Day 1: 20 mg/m² Kyprolis, 40 mg dexamethasone, 25 mg lenalidomide; Day 2: 20 mg/m² Kyprolis, 25 mg lenalidomide; Days 3-7: 25 mg lenalidomide. Week 2: Day 8: 27 mg/m² Kyprolis, 40 mg dexamethasone, 25 mg lenalidomide; Day 9: 27 mg/m² Kyprolis, 25 mg lenalidomide; Days 10-14: 25 mg lenalidomide. Week 3: Day 15: 27 mg/m² Kyprolis, 40 mg dexamethasone, 25 mg lenalidomide; Day 16: 27 mg/m² Kyprolis, 25 mg lenalidomide; Days 17-21: 25 mg lenalidomide. Week 4: Day 22: 40 mg dexamethasone, 25 mg lenalidomide. Days 23-28: -. Cycles 13 on: Week 1: Day 1: 27 mg/m² Kyprolis, 40 mg dexamethasone, 25 mg lenalidomide; Day 2: 27 mg/m² Kyprolis, 25 mg lenalidomide; Days 3-7: 25 mg lenalidomide. Week 2: Day 8: 40 mg dexamethasone, 25 mg lenalidomide; Day 9: 25 mg lenalidomide; Days 10-14: 25 mg lenalidomide. Week 3: Day 15: 27 mg/m² Kyprolis, 40 mg dexamethasone, 25 mg lenalidomide; Day 16: 27 mg/m² Kyprolis, 25 mg lenalidomide; Days 17-21: 25 mg lenalidomide. Week 4: Day 22: 40 mg dexamethasone, 25 mg lenalidomide. **Kyprolis in combination with dexamethasone:** When combined with dexamethasone, Kyprolis is administered intravenously as a 30-minute infusion on two consecutive days, each week for three weeks (days 1, 2, 8, 9, 15, and 16) followed by a 12-day rest period (days 17 to 28) as shown in table 2. Each 28-day period is considered one treatment cycle. Kyprolis is administered at a starting dose of 20 mg/m² (maximum dose 44 mg) in cycle 1 on days 1 and 2. If tolerated, the dose should be increased on day 8 of cycle 1 to 56 mg/m² (maximum dose 123 mg). Treatment may be continued until disease progression or until unacceptable toxicity occurs. When Kyprolis is combined with dexamethasone alone, dexamethasone is administered as 20 mg orally or intravenously on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 of the 28 day cycles. Dexamethasone should be administered 30 minutes to 4 hours before Kyprolis. Table 2 Kyprolis in combination with dexamethasone alone (Infusion time is 30 minutes and remains consistent throughout the regimen): Cycle 1: Week 1: Day 1-2: 20 mg/m² Kyprolis, 20 mg Dexamethasone; Days 3-7: -. Week 2: Day 8-9: 56 mg/m² Kyprolis, 20 mg Dexamethasone; Days 10-14: -. Week 3: Day 15-16: 56 mg/m² Kyprolis, 20 mg Dexamethasone; Days 17-21: -. Week 4: Day 22-23: 20 mg Dexamethasone; Days 24-28: -. Cycles 2 and all subsequent cycles: Week 1: Day 1-2: 56 mg/m² Kyprolis, 20 mg Dexamethasone; Days 3-7: -. Week 2: Day 8-9: 56 mg/m² Kyprolis, 20 mg Dexamethasone; Days 10-14: -. Week 3: Day 15-16: 56 mg/m² Kyprolis, 20 mg Dexamethasone; Days 17-21: -. Week 4: Day 22-23: 20 mg Dexamethasone; Days 24-28: -. **Concomitant medicinal products:** Antiviral prophylaxis should be considered in patients being treated with Kyprolis to decrease the risk of herpes zoster reactivation. The majority of patients included in studies with Kyprolis received antiviral prophylaxis; due to this fact it is not possible to calculate the true incidence of herpes zoster infection in patients treated with Kyprolis. Thromboprophylaxis is recommended in patients being treated with Kyprolis in combination with dexamethasone or with lenalidomide and dexamethasone, and should be based on an assessment of the patient's underlying risks and clinical status. For other concomitant medicinal products that may be required, such as the use of anticard prophylaxis, refer to the current lenalidomide and dexamethasone summary of product characteristics. **Hydration, fluid and electrolyte monitoring:** Adequate hydration is required before dose administration in cycle 1, especially in patients at high risk of tumour lysis syndrome or renal toxicity. All patients should be monitored for evidence of volume overload and fluid requirements should be tailored to individual patient needs. The total volume of fluids may be adjusted as clinically indicated in patients with baseline cardiac failure or who are at risk for cardiac failure (see section 4.4). Recommended hydration includes both oral fluids (30 mL/kg/day for 48 hours before day 1 of cycle 1) and intravenous fluids (250 mL to 500 mL of appropriate intravenous fluid before each dose in cycle 1). Give an additional 250 mL to 500 mL of intravenous fluids as needed following Kyprolis administration in cycle 1. Oral and/or intravenous hydration should be continued, as needed, in subsequent cycles. Serum potassium levels should be monitored monthly, or more frequently during treatment with Kyprolis as clinically indicated and will depend on the potassium levels measured before the start of treatment, concomitant therapy used (e.g. medicinal products known to increase the risk of hypokalaemia) and associated comorbidities. **Recommended dose modifications:** Dosing should be modified based on Kyprolis toxicity. Recommended actions and dose modifications are presented in table 3. Dose level reductions are presented in table 4. Table 3 Dose modifications during Kyprolis treatment: **Haematologic toxicity with recommended action:** Absolute neutrophil count < 0.5 x 10⁹/L (see section 4.4): Stop dose - If recovered to ≥ 0.5 x 10⁹/L, continue at same dose level; For subsequent drops to < 0.5 x 10⁹/L, follow the same recommendations as above and consider 1 dose level reduction when restarting Kyprolis (See table 4 for dose level reductions). Febrile neutropenia; Absolute neutrophil count < 0.5 x 10⁹/L and an oral temperature > 38.5°C or two consecutive readings of > 38.0°C for 2 hours: Stop dose; If absolute neutrophil count returns to baseline grade and fever resolves, resume at the same dose level. Platelet count < 10 x 10⁹/L or evidence of bleeding with thrombocytopenia (see section 4.4): Stop dose - If recovered to ≥ 10 x 10⁹/L and/or bleeding is controlled continue at same dose level; For subsequent drops to < 10 x 10⁹/L, follow the same recommendations as above and consider dose level reduction when restarting Kyprolis (See table 4 for dose level reductions). **Non-haematologic toxicity (renal) with recommended action:** Serum creatinine equal to or greater than 2 x baseline; or Creatinine clearance < 15 mL/min (or creatinine clearance decreases to ≤ 50% of baseline) or need for dialysis (see section 4.4): Stop dose and continue monitoring renal function (serum creatinine or creatinine clearance) – Kyprolis should be resumed when renal function has recovered to within 25% of baseline; consider resuming at 1 dose level reduction (See table 4 for dose level reductions); For patients on dialysis receiving Kyprolis, the dose is to be administered after the dialysis procedure. **Other non-haematologic toxicity with recommended action:** All other grade 3 or 4 non-haematologic toxicities (see section 4.4): Stop until resolved or returned to baseline; Consider restarting the next scheduled treatment at 1 dose level reduction (See table 4 for dose level reductions). Table 4 Dose level reductions for Kyprolis: Kyprolis, lenalidomide, and dexamethasone regimen: Kyprolis Dose: 27 mg/m²; First Kyprolis dose reduction: 20 mg/m²; Second Kyprolis dose reduction: 15 mg/m² (if symptoms do not resolve, discontinue Kyprolis treatment); Third Kyprolis dose reduction: -. Kyprolis and dexamethasone regimen: Kyprolis Dose: 56 mg/m²; First Kyprolis dose reduction: 45 mg/m²; Second Kyprolis dose reduction: 36 mg/m²; Third Kyprolis dose reduction: 27 mg/m² (if symptoms do not resolve, discontinue Kyprolis treatment). Note: Kyprolis infusion times remain unchanged during dose reduction(s). **Special populations: Renal impairment:** Patients with moderate or severe renal impairment were enrolled in Kyprolis-dexamethasone combination studies, but were excluded from Kyprolis-lenalidomide combination studies. Thus, there are limited data for Kyprolis in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with creatinine clearance (CrCl < 50 mL/min). Appropriate dose reduction for the starting dose of lenalidomide in patients with baseline renal impairment should be considered according to the recommendations in the lenalidomide summary of product characteristics. No starting dose adjustment for Kyprolis is recommended in patients with baseline mild, moderate, or severe renal impairment or patients on chronic dialysis based on available pharmacokinetic data (see section 5.2). However, in phase 3 clinical studies, the incidence of adverse events of acute renal failure was higher in patients with lower baseline creatinine clearance than that among patients with higher baseline creatinine clearance. Renal function should be assessed at treatment initiation and monitored at least monthly or in accordance with accepted clinical practice guidelines, particularly in patients with lower baseline creatinine clearance (CrCl < 30 mL/min). Appropriate dose modifications based on toxicity should be made (see table 3). There are limited efficacy and safety data on patients with baseline creatinine clearance < 30 mL/min. Since dialysis clearance of Kyprolis concentrations has not been studied, the medicinal product should be administered after the dialysis procedure. **Hepatic impairment:** Patients with moderate or severe hepatic impairment were excluded from Kyprolis studies in combination with either lenalidomide and dexamethasone or dexamethasone alone. The pharmacokinetics of Kyprolis has not been evaluated in patients with severe hepatic impairment. No starting dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment based on available pharmacokinetic data. However, higher subject incidence of hepatic function abnormalities, ≥ grade 3 adverse events and serious adverse events have been reported in patients with mild or moderate baseline hepatic impairment compared with patients with normal hepatic function (see section 4.4 and 5.2). Liver enzymes and bilirubin should be assessed at treatment initiation and monitored monthly during treatment with carfilzomib, regardless of baseline values, and appropriate dose modifications based on toxicity should be made (see table 3). Special attention should be paid to patients with moderate and severe hepatic impairment in view of the very limited efficacy and safety data on this population. **Elderly patients:** Overall, the subject incidence of certain adverse events (including cardiac failure) in clinical trials was higher for patients who were ≥ 75 years of age compared to patients who were < 75 years of age (see section 4.4). **Paediatric population:** The safety and efficacy of Kyprolis in paediatric patients have not been established. No data are available. **Method of administration:** Kyprolis is to be administered by intravenous infusion. The 20/27 mg/m² dose is administered over 10 minutes. The 20/56 mg/m² dose must be administered over 30 minutes. Kyprolis must not be administered as a bolus. The intravenous administration line should be flushed with normal sodium chloride solution or 5% glucose solution for injection immediately before and after Kyprolis administration. Do not mix Kyprolis with or administer as an infusion with other medicinal products. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **4.3 Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Women who are breast-feeding (see section 4.6). As Kyprolis is administered in combination with other medicinal products, refer to their summaries of product characteristics for additional contraindications. **4.8 Undesirable effects: Summary of safety profile:** The most serious adverse reactions that may occur during Kyprolis treatment include: cardiac toxicity, pulmonary toxicities, pulmonary hypertension, dyspnoea, hypertension including hypertensive crises, acute renal failure, tumour lysis syndrome, infusion reactions, thrombocytopenia, hepatic toxicity, PRES and TTP/HUS. In clinical studies with Kyprolis, cardiac toxicity and dyspnoea typically occurred early in the course of Kyprolis therapy (see section 4.4). The most common adverse reactions (occurring in > 20% of subjects) were: anaemia, fatigue, diarrhoea, thrombocytopenia, nausea, pyrexia, dyspnoea, respiratory tract infection, cough and peripheral oedema. Following initial doses of carfilzomib at 20 mg/m², the dose was increased to 27 mg/m² in study PX-171-009 and to 56 mg/m² in study 2011-003 (see section 5.1). A cross-study comparison of the adverse reactions occurring in the Kyprolis and dexamethasone (Kd) arm of study 2011-003 vs the Kyprolis, lenalidomide and dexamethasone (KRd) arm of study PX-171-009 suggest that there may be a potential dose relationship for the following adverse reactions: cardiac failure (Kd 8.2%, KRd 6.4%), dyspnoea (Kd 30.9%, KRd 22.7%), hypertension (Kd 25.9%, KRd 15.8%), and pulmonary hypertension (Kd 1.3%, KRd 0.8%). **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions are presented below by system organ class and frequency category (table 5). Frequency categories were determined from the crude incidence rate reported for each adverse reaction in a dataset of pooled clinical studies (n = 2,044). Within each system organ class and frequency category, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Table 5 Tabulated list of adverse reactions: MedDRA system organ class: Very common (≥ 1/100); Common (≥ 1/100, < 1/100); Uncommon (≥ 1/1,000, < 1/100); Rare (≥ 1/10,000, < 1/1,000). **Infections and infestations:** Very common: Pneumonia, Respiratory tract infection, Nasopharyngitis. Common: Sepsis, Influenza, Urinary tract infection, Bronchitis, Viral infection, Rhinitis. Uncommon: Lung infection. **Immune system disorders:** Uncommon: Drug hypersensitivity. **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Thrombocytopenia, Neutropenia, Anaemia, Lymphopenia. Common: Febrile neutropenia, Leukopenia. Uncommon: HUS. Rare: TTP, Thrombotic microangiopathy. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hypokalaemia, Hyperglycaemia, Decreased appetite. Common: Dehydration, Hyperkalaemia, Hypomagnesaemia, Hyponatraemia, Hypercalcaemia, Hypocalcaemia, Hypophosphataemia, Hyperuricaemia, Hypoalbuminaemia. Uncommon: Tumour lysis syndrome. **Psychiatric disorders:** Very common: Insomnia. Common: Anxiety. **Nervous system disorders:** Very common: Dizziness, Peripheral neuropathy, Headache. Common: Paraesthesia, Hypoaesthesia. Uncommon: Intracranial haemorrhage, Cerebrovascular accident. Rare: PRES. **Eye disorders:** Common: Cataract, Blurred vision. **Cardiac disorders:** Common: Cardiac failure, Atrial fibrillation, Tachycardia, Palpitations. Uncommon: Cardiac arrest, Myocardial infarction, Myocardial ischaemia, Ejection fraction decreased, Pericarditis, Pericardial effusion. **Vascular disorders:** Very common: Hypertension. Common: Deep vein thrombosis, Hypotension, Flushing. Uncommon: Hypertensive crisis, Haemorrhage. Rare: Hypertensive emergency. **Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders:** Very common: Dyspnoea, Cough. Common: Pulmonary embolism, Pulmonary oedema, Epistaxis, Oropharyngeal pain, Dysphonia, Wheezing, Pulmonary hypertension. Uncommon: ARDS, Acute respiratory failure, Pulmonary haemorrhage, Interstitial lung disease, Pneumonitis. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Vomiting, Diarrhoea, Constipation, Abdominal pain, Nausea. Common: Dyspepsia, Toothache. Uncommon: Gastrointestinal haemorrhage, Gastrointestinal perforation. **Hepatobiliary disorders:** Common: Increased alanine aminotransferase, Increased aspartate aminotransferase, Gamma-glutamyltransferase increased, Hyperbilirubinaemia. Uncommon: Hepatic failure, Cholestasis. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Rash, Pruritus, Erythema, Hyperhidrosis. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Back pain, Arthralgia, Pain in extremity, Muscle spasms. Common: Musculoskeletal pain, Musculoskeletal chest pain, Bone pain, Myalgia, Muscular weakness. **Renal and urinary disorders:** Very common: Increased blood creatinine. Common: Acute renal failure, Renal failure, Renal impairment, Decreased creatinine renal clearance. **General disorders and administration site conditions:** Very common: Infusion reaction, Pyrexia, Peripheral oedema, Asthenia, Fatigue. Common: Chest pain, Pain, Infusion site reaction, Chills. Uncommon: Multi-organ failure. **Investigations:** Common: Increased c-reactive protein, Increased blood uric acid. **Description of selected adverse reactions: Cardiac failure, myocardial infarction and myocardial ischaemia:** In clinical studies with Kyprolis, cardiac failure was reported in approximately 7% of subjects (< 5% of subjects had grade ≥ 3 events), myocardial infarction was reported in approximately 2% of subjects (< 1.5% of subjects had grade ≥ 3 events) and myocardial ischaemia was reported in approximately 1% of subjects (< 1% of subjects had grade ≥ 3 events). These events typically occurred early in the course of Kyprolis therapy (< 5 cycles). For clinical management of cardiac disorders during Kyprolis treatment, see section 4.4. **Dyspnoea:** Dyspnoea was reported in approximately 30% of subjects in clinical studies with Kyprolis. The majority of dyspnoea adverse reactions were non-serious (< 5% of subjects had grade ≥ 3 events), resolved, rarely resulted in treatment discontinuation, and had an onset early in the course of study (< 3 cycles). For clinical management of dyspnoea during Kyprolis treatment, see section 4.4. **Hypertension including hypertensive crises:** Hypertensive crises (hypertensive urgency or hypertensive emergency) have occurred following administration of Kyprolis. Some of these events have been fatal. In clinical studies, hypertension adverse events occurred in approximately 20% of subjects and approximately 6% of subjects had grade ≥ 3 hypertension events, but hypertensive crises occurred in < 0.5% of subjects. The incidence of hypertension adverse events was similar between those with or without a prior medical history of hypertension. For clinical management of hypertension during Kyprolis treatment, see section 4.4. **Thrombocytopenia:** Thrombocytopenia was reported in approximately 40% of subjects in clinical studies with Kyprolis and approximately 20% of subjects had grade ≥ 3 events. Kyprolis causes thrombocytopenia through inhibition of platelet budding from megakaryocytes resulting in a classic cyclical thrombocytopenia with platelet nadirs occurring on day 8 or 15 of each 28-day cycle and usually associated with recovery to baseline by the start of the next cycle. For clinical management of thrombocytopenia during Kyprolis treatment, see section 4.4. **Venous thromboembolic events:** Cases of venous thromboembolic events, including deep vein thrombosis and pulmonary embolism with fatal outcomes, have been reported in patients who received Kyprolis (see section 4.4). The overall incidence of venous thromboembolic events was higher in the Kyprolis arms of two phase 3 studies. In study PX-171-009 the incidence of venous thromboembolic events was 15.3% in the KRd arm and 9.0% in the Rd arm. Grade ≥ 3 venous thromboembolic events were reported in 5.6% of patients in the KRd arm and 3.9% of patients in the Rd arm. In study 2011 003 the incidence of venous thromboembolic events was 10.6% in the Kd arm and 3.1% in the bortezomib plus dexamethasone (Vd) arm. Grade ≥ 3 venous thromboembolic events were reported in 3.0% of patients in the Kd arm and 1.5% of patients in the Vd arm. **Hepatic failure:** Cases of hepatic failure, including fatal cases, have been reported in < 1% of subjects in clinical studies with Kyprolis. For clinical management of hepatic toxicity during Kyprolis treatment, see section 4.4. **Peripheral neuropathy:** In a randomised, open-label multicentre study in patients receiving Kyprolis 20/56 mg/m² infused over 30 minutes in combination with dexamethasone (Kd, n = 464) vs bortezomib plus dexamethasone (Vd, n = 465), cases of grade 2 and higher peripheral neuropathy were reported in 6% of patients with relapsed multiple myeloma in the Kd arm, compared with 32% in the Vd arm. **Other special populations: Elderly patients (≥ 75 years):** Overall, the subject incidence of certain adverse events (including cardiac arrhythmias, cardiac failure (see section 4.4), dyspnoea, leukopenia and thrombocytopenia) in clinical trials with Kyprolis was higher for patients who were ≥ 75 years of age compared to patients who were < 75 years of age. **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: **Belgium:** Federal agency of medicines and health products - Vigilance Division; EUROSTATION II; Victor Hortaplein, 40/40; B-1060 Brussels; www.famhp.be; adversedrugreactions@faag-famhp.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments; Villa Louvigny – Allée Marconi; L-2120 Luxembourg; http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Amgen Europe B.V., Minervun 7061, 4817 ZK Breda, The Netherlands. **Local representative:** s.a. Amgen n.v., Arianelaan 5 Avenue Ariane, B-1200 Brussel-Bruxelles; phone: 02/775.27.11. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/15/1060/001-3. **Classification of the medicine:** Medicinal product subject to medical prescription. **Date of revision of the short SPC:** December 2016.

1. Kyprolis Summary of Product Characteristics. 2. See www.riviz.fgov.be for full details 3. Dimopoulos MA, et al. Lancet Oncol 2017;18:1327-1337.

4. Siegel DS, et al. J Clin Oncol. 2018;36. DOI:10.1200/JCO.2017.76.5032. R.E.: AMGEN nv/sa Av. Arianelaan 5 – 1200 Bxl / BL-P-CARF-0118-060719 / Date of creation : 25 Jan 2018

Le rôle des bisphosphonates et du dénosumab dans le cancer de la prostate

Dirk Schrijvers

Service d'Oncologie médicale, Ziekenhuisnetwerk Antwerpen

Les bisphosphonates et le dénosumab influent sur l'homéostasie de l'os. Les bisphosphonates inhibent directement la fonction des ostéoclastes, tandis que le dénosumab empêche les précurseurs des ostéoclastes d'évoluer en tant que tels et de croître via l'inhibition du ligand de RANK. Ces deux groupes de médicaments ont été testés chez des patients atteints d'un cancer de la prostate à différents stades. Nous abordons ici les résultats de ces études.

Cancer de la prostate non métastatique

Dans un sous-ensemble de patients présentant un cancer de la prostate non métastatique, un traitement anti-androgénique est administré pendant une période de 6 mois à 3 ans en association à une radiothérapie en raison d'un effet bénéfique sur la survie totale en comparaison avec la radiothérapie seule. Ce traitement entraîne cependant une perte de densité osseuse. Dans plusieurs études randomisées, il a été démontré que des bisphosphonates (à faible dose), par exemple le zolédronate (1-4) et l'alendronate (5, 6), ou le dénosumab (60mg tous les 6 mois) (7) pouvaient permettre d'éviter cette perte (Tableau 1). En outre, le dénosumab 60mg a permis une baisse significative de l'incidence des fractures vertébrales (7).

Chez les patients qui souffrent d'un cancer de la prostate hormonosensible localement avancé à haut risque, un traitement préventif par zolédronate (4mg tous les 3 mois) ne diminue pas l'incidence des métastases osseuses (8).

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration localisé, il a été démontré que le dénosumab à haute dose (120mg toutes les 4 semaines) prolonge l'intervalle sans métastase osseuse (9), mais étant donné que la survenue d'effets indésirables était dans ce cas trop élevée, le dénosumab 120mg n'est pas indiqué dans cette situation. De plus, le groupe de patients qui présentent un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration est très restreint en Europe, étant donné que la castration (biochimique) n'est pas conseillée en cas de cancer de la prostate non métastatique.

Bien que ces bisphosphonates et le dénosumab à faible dose ne soient indiqués que dans le traitement de l'ostéoporose, leur utilisation (en dose préventive, tableau 1) semble se défendre chez les patients atteints d'un carcinome prostatique non métastatique qui sont sous traitement anti-androgénique, afin de prévenir la perte de densité osseuse et les complications qui en découlent (par ex. fractures par compression), surtout chez les patients à haut risque de fracture (voir aussi les critères de remboursement du dénosumab). En l'absence de traitement préventif, les patients atteints d'un cancer de la prostate et recevant un traitement anti-androgénique doivent être régulièrement soumis à un dépistage de l'ostéoporose, afin de pouvoir traiter cette dernière en temps opportun.

Cancer de la prostate métastatique hormonosensible

Les patients qui souffrent d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible et symptomatique reçoivent généralement un traitement incluant une castration (biochimique). Vu la longue évolution de la maladie, il est nécessaire d'établir une stratégie préventive pour l'ostéoporose, ou de la traiter le cas échéant. C'est là que les bisphosphonates ou le dénosumab à faible dose entrent en jeu.

Les patients atteints d'un cancer de la prostate développent souvent des métastases osseuses. Les bisphosphonates et le dénosumab à haute dose ont été testés dans différentes situations parmi cette population de patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible. Ces études n'ont pu démontrer aucun effet manifeste du zolédronate par rapport au traitement standard en

ce qui concerne les complications liées au squelette (10) ou la survie globale (11). Aucune étude randomisée n'a été réalisée avec le dénosumab dans cette population de patients. Ces médicaments peuvent donc être habituellement prescrits à faible dose pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose. Il y a cependant aussi un remboursement pour le dénosumab à haute dose sur base des données recueillies dans le cancer de la prostate résistant à la castration.

Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

Les bisphosphonates et le dénosumab à haute dose ont un effet bénéfique sur les complications de la maladie chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. Chez des patients présentant des métastases osseuses, un traitement par zolédronate (4mg toutes les 4 semaines) a

Tableau 1: Effet des bisphosphonates/du dénosumab sur différents paramètres en cas de cancer de la prostate.

Auteur (année)	Traitement standard	Traitement expérimental	Paramètre	Résultat
<i>Cancer de la prostate non métastatique</i>				
Smith (2003)	Placebo	ZA 4mg/3 mois pendant 12 mois	DMO moyenne	-2,2 vs +5,6% *
Michaelson (2007)	Placebo	1x ZA 4mg	DMO moyenne	-3,1 vs +4,0% *
Kachnic (2013)	Observation	ZA 4mg/6 mois x 6	FABF	=
Denham (2014)	Observation	ZA 4mg/mois x 18	Fracture vertébrale	=
Greenspan (2007)	Placebo	AL 70mg/semaine	DMO vertébrale	-1,4 vs +3,7%*
Klotz (2013)	Placebo	AL 70mg/semaine	DMO vertébrale	-1,9 vs +1,7%*
Smith (2009)	Placebo	DE 60mg/6 mois	DMO vertébrale Fracture vertébrale	-1 vs +5,6%* 3,9 vs 1,5% (p < 0,006)
Wirth (2015)	Observation	ZA 4mg/3 mois	Métastases osseuses	=
Smith (2012)	Placebo	DE 120mg/mois	Survie sans métastases osseuses	Hazard ratio 0,85 à l'avantage du DE*
<i>Cancer de la prostate métastatique hormonosensible</i>				
Smith (2014)	Placebo	ZA 4mg/4 semaines	Moment du premier ERS	=
James (2016)	Observation	6 x ZA 4mg/3 semaines puis cycles hebdomadaires, 4 semaines à 2 ans	Survie globale	=
<i>Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration</i>				
Saad (2004)	Placebo	ZA 4mg/3 semaines pendant 15 mois	ERS à 24 mois	49 vs 38%*
Fizazi (2014)	ZA 4mg/4 semaines + placebo	DE 120mg/mois + placebo	Moment du premier ERS	17,1 vs 20,7 mois*
Himelstein (2017)	ZA 4mg/semaine	ZA 4mg/12 semaines	Proportion d'au moins 1 ERS après 24 mois	=

ZA: zolédronate; DMO: densité minérale osseuse; *: significativement meilleur; FABF: absence de fracture osseuse; =: aucune différence; AL: alendronate; DE: dénosumab; ERS: événement relatif au squelette

permis de réduire les complications liées au squelette en comparaison avec un placebo (12). L'effet sur ce paramètre était plus favorable avec le dénosumab (120mg toutes les 4 semaines) qu'avec le zolédronate (13).

Ce groupe de médicaments à haute dose est donc indiqué chez les patients qui souffrent d'un cancer de la prostate résistant à la castration et de métastases osseuses, en prévention des complications liées au squelette. Il convient de garder à l'esprit les effets secondaires potentiels, tels que l'insuffisance rénale (zolédronate), l'hypocalcémie et l'ostéonécrose de la mâchoire (zolédronate, dénosumab). L'incidence de l'ostéonécrose est comparable avec le zolédronate (1,3%) et le dénosumab (1,8%), et dépend de la dose cumulée (14). Ainsi, les patients qui reçoivent ces traitements doivent prendre des suppléments de calcium et de vitamine D, subir un assainissement dentaire et maintenir une bonne hygiène dentaire. En toute logique, il convient de garder une dose aussi faible que possible sans perdre en efficacité. C'est pourquoi des études sont en cours afin d'évaluer l'impact de l'allongement de l'intervalle d'administration sur l'efficacité et sur l'incidence des effets indésirables.

Dans une étude récemment publiée réalisée auprès de patients atteints de métastases osseuses et d'un cancer de la prostate ou du sein ou d'un myélome multiple, il a été démontré que l'administration trimestrielle de zolédronate était aussi efficace qu'un traitement mensuel dans la prévention des complications liées au squelette (15). Le profil d'effets secondaires était comparable entre les deux groupes. En ce qui concerne le dénosumab 120mg, il n'y a actuellement pas d'étude disponible concernant un allongement de l'intervalle.

Le zolédronate 4mg est donc indiqué chez les patients qui présentent un cancer de la prostate résistant à la castration et des métastases osseuses afin de prévenir les complications liées au

squelette. Un traitement trimestriel est à privilégier. L'administration mensuelle de dénosumab 120mg constitue une autre option thérapeutique, qui offre un effet légèrement supérieur au zolédronate.

Références

1. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003;169(6):2008-12.
2. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(9):1038-42.
3. Kachnic LA, Pugh SL, Tai P, et al. RTOG 0518: randomized phase III trial to evaluate zoledronic acid for prevention of osteoporosis and associated fractures in prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2013;16(4):382-6.
4. Denham JW, Nowitz M, Joseph D, et al. Impact of androgen suppression and zoledronic acid on bone mineral density and fractures in the Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 03.04 Randomised Androgen Deprivation and Radiotherapy (RADAR) randomized controlled trial for locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2014;114(3):344-53.
5. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, Resnick NM. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(6):416-24.
6. Klotz LH, McNeill IY, Keabdjian M, Zhang L, Chin JL; Canadian Urology Research Consortium. A phase 3, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled study of oral weekly alendronate for the prevention of androgen deprivation bone loss in nonmetastatic prostate cancer: the Cancer and Osteoporosis Research with Alendronate and Leuprolide (CORAL) study. *Eur Urol* 2013;63(5):927-35.
7. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(8):745-55.
8. Wirth M, Tammela T, Cicalese V, et al. Prevention of bone metastases in patients with high-risk nonmetastatic prostate cancer treated with zoledronic acid: efficacy and safety results of the Zometa European Study (ZEUS). *Eur Urol* 2015;67(3):482-91.
9. Smith MR, Saad F, Coleman R, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379(9810):39-46.
10. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, Hussain A, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014;32(11):1143-50.
11. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10024):1163-77.
12. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82.
13. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22.
14. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23:1341-7.
15. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317(1):48-58.

Reçu: 06/03/2018 – Accepté: 11/03/2018



Pfizer will grant for the 3rd time the **Pfizer Oncology Award** worth **€25.000** to one innovative project in Belgium or Luxembourg!

For which projects?

This innovative project can be either a clinical research or a multidisciplinary and/or trans mural collaboration which aims at significantly improving the quality and availability of patient care in oncology. Patient care does not only refer to clinical, surgical, medical or technical aspects but also to the different ways of collaboration and/or organisation between various health care providers or different levels of care during the course of the disease. Fundamental research and clinical drug trials are out of scope.

Who can submit a project?

The project must be realized in collaboration

with a hospital, a network of hospitals, a university, a certified medical centre or scientific society in Belgium or Luxembourg. Also, the project should not yet be in the implementation phase but rather in a conceptual or design stage. Some preliminary work however may already have been done before, and in that case it should be explained in the submission form.

The Jury

The Pfizer Oncology Award is granted on a yearly basis and the winning project will be selected by an independent scientific committee which is composed of medical oncologists, haematologists, and onco-nurse

representatives. The jury is chaired by Prof. Sylvie Rottey (University Hospital Gent).

In practice

Projects can be submitted online only via the website www.pfizeroncologyaward.be from July 15th until September 30th and must be in English. On this site you will also be able to consult the rules and evaluation criteria as well as the composition of the jury. The 2018 Pfizer Oncology Award will be distributed at the occasion of the yearly BSMO/ Bordet meeting in Brussels which is taking place this year on November 23rd and 24th.

Trisenox 10 mg/10 ml (10 vials) Price € 2841,56

DON'T MISS HER

TEVA

Especially when she's right in front of you

5–10% of AML cases are actually APL (acute promyelocytic leukaemia),¹ the most lethal of the acute leukaemias.² Fortunately, APL is highly receptive to treatment; Trisenox[®] in combination with ATRA has shown > 99% efficacy³ when used to treat newly diagnosed low- to intermediate-risk adult APL patients, characterised by the t(15;17) translocation.^{3,4} So we need to make sure that no single APL diagnosis is missed. Can you tell it's APL? Spend just 2 minutes at canyoutellitsAPL.com and find out.

TRISENOX[®] NOW APPROVED FOR 1ST-LINE TREATMENT IN COMBINATION WITH ATRA for newly diagnosed low- to intermediate-risk adult APL patients

Trisenox[®] (arsenic trioxide)  **99% efficacy^a**

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : TRISENOX 1 mg/mL solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un mL de TRISENOX contient 1 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 10⁹/L) nouvellement diagnostiquée, en association avec l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA ou rétinoïne) – 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 FMS1/RA-R-alpha (Pro-Myelocytic Leukemia/Retinoic Acid Receptor-alpha). Le taux de réponse des autres sous-types de leucémie aiguë myéloblastique au traitement 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 quotidienne 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 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 :** **Patients présentant une 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). **Patients présentant une 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), une hyperleucocytose (3), une prolongation de l'intervalle QT (4, dont 1 avec torsade de pointes), une fibrillation ou flutter auriculaire (1), une hyperglycémie (2) et différents effets indésirables sérieux : type d'hémorragies, infections, de douleur, de diarrhée et de nausées. En général, les événements indésirables surviennent sous traitement tendant 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 tréinoïne (ou acide tout-trans-rétinoïque (ATRA) associée à une chimiothérapie avec la tréinoïne associée au trioxyde d'arsenic chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée (étude APL046), voir également rubrique 5.1), des effets indésirables graves comprenant hépatotoxicité, thrombocytopenie, neutropénie et prolongation du QTc ont été observés chez des patients traités par trioxyde d'arsenic. Tableau résumant les effets indésirables. Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de l'étude APL046 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), peu fréquent (≥ 1/1000) et fréquence indéterminée (ne peut être définie sur la base des données disponibles). Dans chaque groupement par fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Infections et infestations :** Herpès zoster : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Septicémie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Pneumonie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Neutropénie fébrile : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Hyperleucocytose : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Neutropénie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Pancytopenie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Thrombocytopenie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Anémie : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Leucopénie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Lymphopénie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Hyperglycémie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Très fréquent. Hypokaliémie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Hypomagnésémie : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Hypermagnésémie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Acidocétose : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Hypermagnésémie : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Déshydratation : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Rétention hydrique : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections psychiatriques :** Etat confusionnel : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections du système nerveux :** Parosésithie : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Vertiges : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 :

Fréquence indéterminée. Céphalées : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Convulsions : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections oculaires :** Vision floue : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections cardiaques :** Tachycardie : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Épanchement péricardique : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Extrasystoles ventriculaires : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Insuffisance cardiaque : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Tachycardie ventriculaire : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections vasculaires :** Vasculitides : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Hypotension : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Syndrome de différenciation : Tous grades et Grades ≥ 3 : Très fréquent. Dyspnée : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Hypoxie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Épanchement pleural : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Douleur pleurétique : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Hémorragie alvéolaire : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Pneumopathie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections gastro-intestinales :** Diarrhées : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Vomissements : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Nausées : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Douleurs abdominales : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Prurit : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Rougeurs : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Erythème : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Œdème facial : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Myalgie : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Arthralgie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Douleur osseuse : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires :** Insuffisance rénale : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Pyrexie : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Douleur : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Fatigue : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Œdème : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Douleur thoracique : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Frissons : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. **Investigations :** Augmentation de l'aspartate aminotransférase : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Prolongation de l'intervalle QT : Tous grades ; Très fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquent. Hyperbilirubinémie : Tous grades et Grades ≥ 3 : Fréquent. Augmentation de la créatinine sanguine : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Prise de poids : Tous grades ; Fréquent. Grades ≥ 3 : Fréquence indéterminée. Augmentation de la gamma glutamyltransférase* : Tous grades et Grades ≥ 3 : 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 10⁹/L) pendant le traitement d'induction, dont 4 une valeur > 100 000/L. 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 aggrave 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 attente prudent, en n'intervenant que dans certains cas particulièrement sévères. 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 précoces rapportés dans la littérature. Un syndrome de différenciation a été observé chez 19 % des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiqués, dont 5 cas sévères. Dans le cadre du suivi de pharmacovigilance réalisés 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 QT 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 regagné après l'arrêt du traitement par TRISENOX. **Hépatotoxicité (grade ≥ 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 tréinoïne. Cependant, ces toxicités ont disparu après l'arrêt temporaire de TRISENOX, de la tréinoïne, 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 thrombocytopenies de grade 3 ou 4 sont survenues chez des patients atteints de LPA à risque faible à intermédiaire nouvellement diagnostiquée. Elles ont toutefois été 22 fois moins fréquentes chez les patients traités par TRISENOX en association avec la tréinoïne que chez ceux traités par tréinoïne et chimiothérapie. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects 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 : adviseurs@afmps.be - au Luxembourg via la Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvois - Allee 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/1/02/204/0011. **Mode de délivrance :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 11/2016. 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. Blood. 2011;118:1188-9. 2. Coombs CC, et al. Blood Cancer Journal. 2015;5:e304. 3. Park JH, et al. Blood.

EUROPEAN LUNG CANCER CONGRESS (ELCC),
GENÈVE, 11-14 AVRIL 2018

Cancer du poumon: une recherche qui progresse, mais qui se cherche aussi

Dominique-Jean Bouilliez (rédaction Onco-Hemato)

Peu de nouveautés au cours de cet ELCC, qui se situait dans la foulée de l'IASLC tout en précédant de peu l'AACR et l'ASCO. Il n'a cependant pas manqué d'intérêt, notamment grâce à la qualité de ses débats et des sessions interactives sur l'avenir de l'oncologie thoracique. Nous faisons ici le point sur 3 sujets sensibles: les cancers à petites cellules, les combinaisons en immunothérapie et la prise en charge des oligométastases.

Cancer bronchique à petites cellules de stade étendu: toujours à la recherche du Graal^a

Le cancer bronchique à petites cellules (*Small Cell Lung Cancer*, SCLC) occupe une place préoccupante en oncologie thoracique car il est fréquent et difficile à traiter. Cette tumeur, de progression rapide et liée dans plus de 90% des cas au tabagisme, en est ainsi le parent pauvre malgré un taux de réponse élevé (de l'ordre de 60% à la chimiothérapie). Elle est par ailleurs fort particulière dans la mesure où elle possède un haut pouvoir mutationnel et une très grande instabilité génétique (1). On retrouve systématiquement une perte de TP53/RB1 accompagnée fréquemment de mutations sur la voie Notch (2). Ce haut pouvoir mutationnel signifie cependant que plusieurs cibles peuvent être visées (3). «Si le blocage de plusieurs de ces voies a conduit à un échec, la partie est cependant loin d'être perdue», signalait le Pr Gregory Riely [*Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* (MSKCC), USA].

Depuis les années '90, le traitement de référence en 1^{ère} ligne est toujours l'association cisplatine + étoposide (4, 5), qui permet une survie sans progression (*Progression-Free Survival*, PFS) qui dépasse à peine 5 mois et une survie globale (*Overall Survival*, OS) qui n'atteint pas 12 mois en cas de tumeur extensive (6).

Plusieurs cibles intracellulaires

Plusieurs études ont montré une surexpression de EZH2 (7), une protéine du groupe Polycomb (PcG), un facteur épigénétique qui intervient dans la différenciation et la prolifération de nombreuses lignées cellulaires. Cette surexpression étant relativement spécifique du SCLC, il était logique de tester le bénéfice de son inhibition. Sur modèle expérimental de tumeurs chimionœves, l'inhibition de cette voie, en combinaison avec la chimiothérapie, a montré la possibilité de prévenir l'acquisition d'une résistance aux cytotoxiques proposés habituellement en 1^{ère} ligne (8). Le même phénomène a été observé avec les traitements classiques de 2^e ligne.

PARP est une autre cible, cette enzyme ayant pour mission de réparer les erreurs de duplication de l'ADN. Empêcher ces réparations avec un inhibiteur de PARP, c'est laisser les erreurs s'accumuler dans les cellules cancéreuses jusqu'à ce qu'elles en meurent. L'un de ses inhibiteurs, le véliparib, a été testé versus placebo en association avec le témozolomide (9). Cette combinaison a permis un taux de réponse intéressant: 39% contre 14% sous témozolomide + placebo. Une autre étude combinant le véliparib au traitement de référence a montré une amélioration de la PFS (6,1 contre 5,5 mois; $p = 0,06$), sans modifier la survie de manière significative (10,3 mois contre 8,9 mois; $p = 0,17$) (10). Enfin, l'association d'un autre inhibiteur de PARP, l'olaparib, à un agent inhibant WEE1 (qui agit sur le cycle cellulaire entre les phases G2 et M par phosphorylation), l'AZD1775, a permis une réduction significative du volume tumoral sur modèle expérimental (11).

La lurbinectédine est un analogue synthétique de la trabectédine qui agit en modulant l'environnement tumoral et en bloquant la transcription dans les cellules tumorales et les macrophages associés à la tumeur, et qui induit des ruptures double brin conduisant à l'apoptose de ces cellules. Elle obtient en monothérapie un taux de réponse intéressant (36%), voire plus – 67% – lorsqu'elle est associée à la doxorubicine (12). La même étude rapporte un délai de PFS supérieur aux données de la littérature. Comme ces résultats suggèrent que la majorité des patients inclus en phase précoce pourraient en bénéficier en OS, l'étude de phase III ATLANTIS, qui compare l'association lurbinectédine + doxorubicine au schéma CAV (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine) et au topotécane, a été mise sur pied.

Au niveau extracellulaire

DLL3, une protéine transmembranaire exprimée par 80% des SCLC, est un ligand inhibiteur du récepteur Notch fortement exprimé dans la plupart des SCLC (13). Son expression est rare

La radiothérapie stéréotaxique présente le gros avantage d'être peu toxique tout en permettant un contrôle local dans 80-90% des cas à 2 ans.

dans les autres tissus, ce qui a justifié le développement d'inhibiteurs spécifiques (13), dont fait partie la Rova-T (rovalpituzumab tesirine). Combinant un anticorps et une drogue active, elle a montré une belle activité dans une étude de phase I portant sur 74 patients avec SCLC récurrent, principalement en cas de forte expression de DLL3 (> 50% des cellules tumorales) (14). Elle est actuellement testée en monothérapie en 2^e ligne thérapeutique et au-delà versus placebo ou topotécane chez des patients exprimant DLL3 (études TRINITY, MERU et TAHOE).

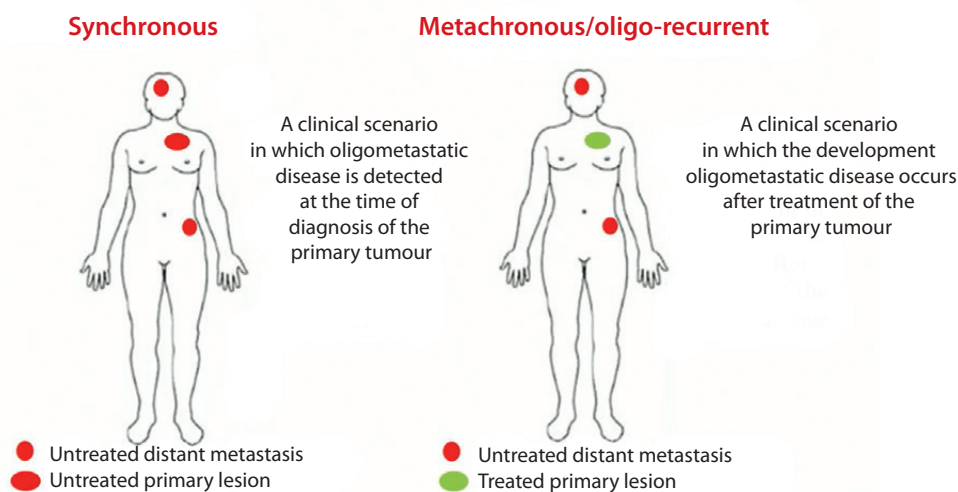
Que retenir?

«Si plusieurs cibles semblent possibles en cas de SCLC, conclut Gregory Riely, aucun traitement n'a montré de potentiel suffisant en monothérapie en 1^{ère} ligne. L'avenir de ces patients passe actuellement par des études cliniques d'association en 1^{ère} ligne, ou de 2^e, voire 3^e ligne en monothérapie.»

Oligométastases

Radiothérapie sur tous les sites?

La radiothérapie stéréotaxique (*Stereotactic Body RadioTherapy*, SBRT) présente sur d'autres techniques le gros avantage d'être peu toxique tout en permettant un contrôle local dans 80-90% des cas à 2 ans, quelle que soit la tumeur primitive (15). «La question aujourd'hui est de savoir si cela vaut la peine d'étendre cette technique à d'autres métastases que cérébrales ou pulmonaires», a expliqué Mathias Guckenberger (radio-oncologie, Zürich)^b. Il a également rappelé que dans l'étude de Gomez, qui concernait des patients avec ≤ 3 oligométastases, la SBRT qui portait sur plusieurs organes (poumon, cerveau, surrénales, os) améliorait



la PFS et le délai avant développement de nouvelles métastases (16). Ce bénéfice a été confirmé par Iyengar, qui démontrait également l'absence de toxicité supplémentaire par rapport à la chimiothérapie seule (17). Concernant les métastases pulmonaires, la SBRT offre les mêmes résultats que la chirurgie en termes d'OS, avec un contrôle local équivalent, alors que le design de l'étude favorisait plutôt la métastectomie (18). Plusieurs études de phase III, regroupant 1.421 patients au total, ont évalué l'intérêt de la SBRT sur les oligométastases cérébrales par rapport à l'observation ou à l'irradiation cérébrale totale. Elles concluent toutes en faveur de la SBRT (19). Cependant, tous les patients pourraient ne pas en bénéficier de la même façon si l'on en croit les courbes de survie en fonction du risque. Les patients à faible risque ont en effet une survie de l'ordre de 14 mois qui pose la question de la nécessité de réaliser cette SBRT (20). Cela dit, même en cas d'efficacité des traitements systémiques, l'intérêt d'un traitement local précoce est clairement démontré dans la population générale (21).

«En cas de métastases surrenaliennes, 6 études ont montré un contrôle local qui varie de 47% (à 2 ans) à 100% (à 1 an) sans toxicité majeure à condition de protéger l'estomac et le tube digestif», poursuit-il. Pour les métastases osseuses, une analyse rétrospective portant sur 301 patients – dont 16% avaient un cancer du poumon non à petites cellules – a montré un taux élevé de contrôle local sans myélopathie induite et une meilleure survie (22), ce qui a été confirmé dans une étude prospective, avec un excellent contrôle de la douleur (23). Le revers de la médaille a cependant été la survenue de fractures vertébrales dans 26% des

cas. Pour les métastases non vertébrales, on ne dispose que de peu de données, mais elles sont rassurantes (24).

Que faire en cas de maladie oligométastatique avec résistance aux ITK?

«*Tout est question de définition* (25) (Figure 1)», rappelle Fiona McDonald^d. La PFS sous inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) diffère selon que ces oligométastases sont solitaires (22,5 mois) ou multiples (9,7 mois), symptomatiques (4,8 mois) ou asymptomatiques (16,3 mois) (26). Une analyse rétrospective effectuée sur 53 patients avec mutation de l'EGFR avec maladie persistante a montré de son côté que 20% d'entre eux étaient susceptibles de bénéficier d'un traitement par SBRT (26).

Que faire cependant en cas de progression sous ITK? Une première option est la poursuite du traitement, ce qui permet de gagner 3,1 mois supplémentaires en PFS (27). «*C'est peu, souligne Fiona McDonald, mais pas négligeable. On pourrait cependant améliorer ce score avec des traitements ablatifs qui permettraient en plus de passer au-dessus des résistances secondaires aux ITK.*» Une analyse rétrospective du MSKCC a montré dans ce sens que la PFS pouvait atteindre 10 mois et l'OS 41 mois après traitement local ablatif associé à la poursuite du traitement par ITK (28). Le même constat a été fait en cas de tumeur résistante aux anti-ALK (PFS = 5,5 mois et OS = 39 mois après radiothérapie) (29), la toxicité générale étant liée au nombre de sites visés (17). «*La pertinence de la maintenance associée au traitement local est fournie de manière indirecte par le constat d'un délai avant progression nettement raccourci (9 mois contre 15 mois) en cas de*



poussée après arrêt de l'ITK (30)», poursuit-elle, ce qui a justifié de la part de l'ESMO la recommandation de combiner les deux modalités thérapeutiques chaque fois que possible (31).

Un autre aspect important dans la décision thérapeutique est le type d'oligoprogression (dans le même organe? dans plusieurs organes?) car la pénétration des ITK au sein du système nerveux central n'est pas constante ni similaire avec tous les ITK, et car le mode de prise en charge est différent selon que la progression est extra- ou intracrânienne. Plusieurs études tentent de définir le meilleur schéma.

Combiner pour éliminer plus intelligemment: le défi de l'immunothérapie^d

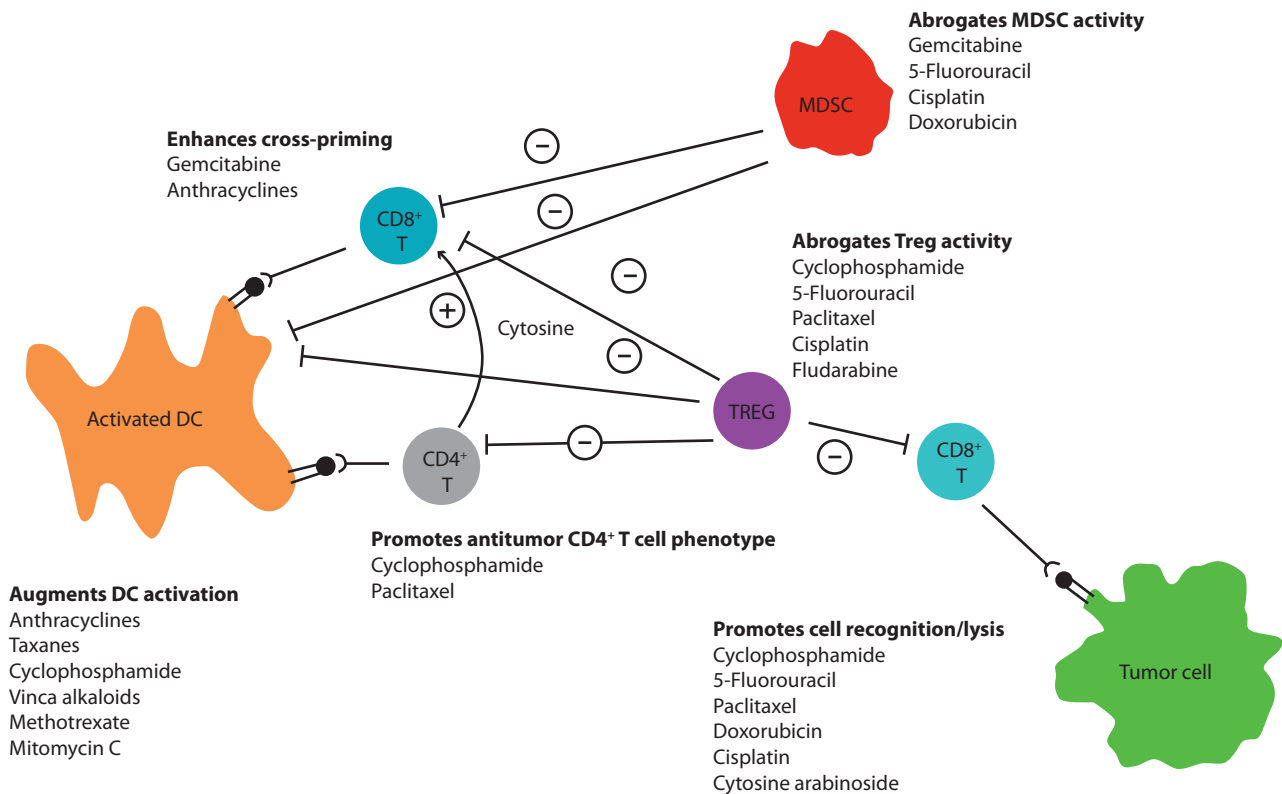
L'immunothérapie est une nouvelle arme de choix en oncologie, avec des résultats parfois impressionnants contre certaines tumeurs. Cependant, 16% seulement des patients survivent à 5 ans (32), ce qui signifie qu'il faut trouver de nouvelles armes, notamment les combinaisons d'une immunothérapie avec une autre immunothérapie, avec des thérapies ciblées, avec une chimiothérapie, avec la radiothérapie... Mais les défis sont multiples: comment en effet obtenir de bons résultats avec un taux d'effets secondaires acceptable? Quels sont aussi les patients qui pourront réellement en bénéficier sur le plan individuel?

On sait à présent qu'associer la chimiothérapie à un inhibiteur des points de contrôle a du sens en cas de cancer du poumon de stade avancé.

On sait à présent qu'associer la chimiothérapie à un inhibiteur des points de contrôle a du sens en cas de cancer du poumon de stade avancé (**Figure 2**) (33) car la combinaison permet d'améliorer le taux de réponse et la PFS (34, 35), surtout en cas d'expression de PD-L1.

L'OS est également améliorée lorsque cette combinaison est effectuée en 1^{ère} ligne (35), mais on manque de biomarqueurs pour définir les sous-groupes pour lesquels elle devrait être le traitement de référence. Les choses sont moins claires pour

Figure 2: Mécanismes immunogènes liés à la mort cellulaire induite par la chimiothérapie.



l'association avec un anti-EGFR (36), car il ne semble pas y avoir d'effet synergique en cas de tumeur EGFR+, un effet qui semble par ailleurs n'être qu'«additif» avec les ALK-ITK (37). Enfin, la toxicité de la combinaison n'est pas nulle... Mais il y a d'autres ITK qui agissent sur le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF). En plus de son rôle clé dans l'angiogenèse, de multiples études ont confirmé que le VEGF est également impliqué dans la régulation de l'immunité antitumorale par plusieurs mécanismes, dont la diminution de la réponse des cellules T effectrices ou encore l'altération du développement des lymphocytes ou de leur circulation (38). Il s'agit donc d'une cible intéressante, certainement chez les patients EGFR-, ce qu'ont confirmé les études préliminaires (39). Mais les résultats cliniques ne sont pas encore au rendez-vous ou simplement encourageants (40), du moins dans le cancer du poumon.

Des combinaisons moins classiques

D'autres combinaisons laissent entrevoir de belles promesses, notamment lorsqu'on associe diverses immunothérapies.

La première qui vient à l'esprit est celle d'un anti-CTLA-4 et d'un anti-PD-1/anti-PD-L1. «*Cette association est très efficace,*

souligne Scott Antonia (Tampa), *et ce quelle que soit l'expression de PD-L1, avec un doublement de la réponse par rapport au traitement par anti-PD-L1 seul* (41).» Cette efficacité est d'autant plus manifeste que la charge mutationnelle est plus élevée, au prix cependant d'une certaine toxicité (42).

L'association avec la SBRT qui, on le sait, augmente les réponses immunitaires, a également laissé entrevoir de belles promesses, autant au stade précoce qu'au stade métastatique, notamment du fait de l'effet abscopal de la radiothérapie (43). La question actuelle est de savoir s'il faut préférer le traitement concomitant ou séquentiel.

On sait par ailleurs que les cellules T sont inhibées par certaines substances présentes dans le micro-environnement tumoral: protéines membranaires de surface, facteurs solubles, ou cellules inhibitrices telles que les fibroblastes ou les macrophages. Dans ce contexte, plusieurs études préliminaires ont montré une réponse clonique intéressante lorsqu'on associe un anti-PD-1 à un antagoniste des récepteurs à l'adénosine (44). D'autres études ont associé ces substances (notamment le nivolumab, l'ipilimumab et le nintédanib) aux fibroblastes associés au cancer dans des modèles expérimentaux, en raison de l'interaction

de ces fibroblastes avec l'environnement tumoral (45). Enfin, des études préliminaires portant sur l'activation des cellules dendritiques (CD40, agonistes des TLR) ou les agonistes des molécules stimulatrices des cellules T (GITR, OX40, 4-1BB) ont également vu le jour.

Les études sur modèle murin laissent aussi penser que l'association d'une chimiothérapie adjuvante avec des CAR T cells (lymphocytes T à récepteur antigénique chimérique) (46) ou des cellules TCR transgéniques, voire avec des TIL, pourrait devenir une option. *Last but not least*, l'association d'un inhibiteur de points de contrôle avec l'interleukine-2 pourrait elle aussi être une solution d'avenir (47). «*Mais toutes ces thérapies ont un coût important, et les patients les plus susceptibles d'en bénéficier doivent encore être définis*», conclut Scott Antonia.

- a. Riely G. New targets in this 'target orphan' disease. Session New perspectives in the treatment of SCLC.
- b. Guckenberger M. Evolving role of radiation therapy in oligometastatic disease: Beyond brain and lung stereotactic radiotherapy
- c. McDonald F, et al. Resistance to TKIs. Focus on local treatment options.
- d. Antonia S. Immunotherapy combinations. Combination of immunotherapies.

Références

1. Alexandrov L, Nik-Zainal S, Wedge D, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415-21.
2. George J, Lim J, Jang S, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature* 2015;524(7563):47-53.
3. Sabari J, Lok B, Laird J, et al. Unravelling the biology of SCLC: implications for therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(9):549-61.
4. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;30(1):23-36.
5. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99-105.
6. Smith I, Evans B, Gore M, et al. Carboplatin (Paraplatin; JM8) and etoposide (VP-16) as first-line combination therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1987;5(2):185-9.
7. Poirier J, Gardner E, Connors N, et al. DNA methylation in small cell lung cancer defines distinct disease subtypes and correlates with high expression of EZH2. *Oncogene* 2015;34(48):5869-78.
8. Gardner E, Lok B, Schneberger V, et al. Chemosensitive relapse in small cell lung cancer proceeds through an EZH2-SLFN11 axis. *Cancer Cell* 2017;31(2):286-99.
9. Pietanza M, Krug L, Waqar S, et al. A multi-center, randomized, double-blind phase II study comparing temozolomide (TMZ) plus either veliparib (ABT-888), a PARP inhibitor, or placebo as 2nd or 3rd-line therapy for patients (Pts) with relapsed small cell lung cancers (SCLCs). *ASCO* 2016. Abstract#8512.
10. Owonikoko T, Dahlberg S, Sica G, et al. Randomized trial of cisplatin and etoposide in combination with veliparib or placebo for extensive stage small cell lung cancer: ECOG-ACRIN 2511 study. *ASCO* 2017. Abstract#8505.
11. O'Connor M. Use of the WEE1 inhibitor AZD1775 to exploit replication stress in cancers. *AACR* 2016.
12. Olmedo Garcia M, Forster M, Calvo E, et al. Activity of lurbinectedin as single agent and in combination in patients with advanced small cell lung cancer (SCLC). *ESMO* 2017. Abstract#1529PD.
13. Saunders L, Bankovich A, Anderson W, et al. A DLL3-targeted antibody-drug conjugate eradicates high-grade pulmonary neuroendocrine tumor-initiating cells in vivo. *Sci Transl Med* 2015;7(302):302ra136.
14. Rudin C, Pietanza M, Bauer T, et al. Rovalpituzumab tesirine, a DLL3-targeted antibody-drug conjugate, in recurrent small-cell lung cancer: a first-in-human, first-in-class, open-label, phase 1 study. *Lancet Oncol* 2017;18(1):42-51.
15. Guckenberger M. Stereotactic body radiotherapy in operable patients with stage I NSCLC: where is the evidence? *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(5):525-30.
16. Gomez D, Blumenschein G Jr, Lee J, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1672-82.

17. Lyengar P, Wardak Z, Gerber D, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: a phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):e173501.
18. Lodeweges J, Klippenberg T, Ubbels J, et al. Long-term outcome of surgery or stereotactic radiotherapy for lung oligometastases. *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1442-5.
19. Mahajan A, Ahmed S, McAleer M, et al. Post-operative stereotactic radiosurgery versus observation for completely resected brain metastases: a single-centre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(8):1040-8.
20. Sperduto P, Yang T, Beal K, et al. Estimating survival in patients with lung cancer and brain metastases: an update of the graded prognostic assessment for lung cancer using molecular markers (Lung-molGPA). *JAMA Oncol* 2017;3(6):827-31.
21. Magnuson W, Lester-Coll N, Wu A, et al. Management of brain metastases in tyrosine kinase inhibitor-naïve epidermal growth factor receptor-mutant non-small-cell lung cancer: a retrospective multi-institutional analysis. *J Clin Oncol* 2017;35(10):1070-7.
22. Guckenberger M, Mantel F, Gerszten P, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiotherapy as primary treatment for vertebral metastases: a multi-institutional analysis. *Radiat Oncol* 2014;9:226.
23. Guckenberger M, Sweeney R, Hawkins M. Dose-intensified hypofractionated stereotactic body radiation therapy for painful spinal metastases: Results of a phase 2 study. *Cancer* 2018 Mar 2. doi: 10.1002/cncr.31294. [Epub ahead of print].
24. Owen D, Laack N, Mayo C, et al. Outcomes and toxicities of stereotactic body radiation therapy for non-spine bone oligometastases. *Pract Radiat Oncol* 2014;4(2):e143-9.
25. Yoshida T, Yoh K, Niho S, et al. RECIST progression patterns during EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment of advanced non-small cell lung cancer patients harboring an EGFR mutation. *Lung Cancer* 2015;90(3):477-83.
26. Al-Halabi H, Sayegh K, Digamurthy S, et al. Pattern of failure analysis in metastatic EGFR-mutant lung cancer treated with tyrosine kinase inhibitors to identify candidates for consolidation stereotactic body radiation therapy. *J Thorac Oncol* 2015;10(11):1601-7.
27. Park K, Yu C, Kim S, et al. First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation criteria in solid tumors progression in Asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small-cell lung cancer: the ASPIRATION study. *JAMA Oncol* 2016;2(3):305-12.
28. Yu H, Sima C, Huang J, et al. Local therapy with continued EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy as a treatment strategy in EGFR-mutant advanced lung cancers that have developed acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol* 2013;8(3):346-51.
29. Gan G, Weickhardt A, Scheier B, et al. Stereotactic radiation therapy can safely and durably control sites of extra-central nervous system oligoprogressive disease in anaplastic lymphoma kinase-positive lung cancer patients receiving crizotinib. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88(4):892-8.
30. Chafi J, Oxnard G, Sima C, et al. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res* 2011;17(19):6298-303.
31. Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v1-v27.
32. Brahmer J, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer: clinical characteristics of long-term survivors. 2017 AACR Annual Meeting. Abstract#CT077.
33. Emens L, Middleton G. The interplay of immunotherapy and chemotherapy: harnessing potential synergies. *Cancer Immunol Res* 2015;3(5):436-43.
34. Reck M, et al. Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower150). *ESMO* 2017. Abstract#LBA1.
35. Borghaei H, et al. Pembrexed-carboplatin plus pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous NSCLC: KEYNOTE-021 Cohort G Update. *WJCC* 2017. Abstract#OA-17.01.
36. Lee C, Man J, Lord S, Cooper W, et al. Clinical and molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(2):210-6.
37. Hong S, Chen N, Fang W, et al. Upregulation of PD-L1 by EML4-ALK fusion protein mediates the immune escape in ALK positive NSCLC: Implication for optional anti-PD-1/PD-L1 immune therapy for ALK-TKIs sensitive and resistant NSCLC patients. *Oncoimmunology* 2015;5(3):e1094598. eCollection 2016 Mar.
38. Wang J, Chen J, Guo Y, et al. Strategies targeting angiogenesis in advanced non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8(32):53854-72.
39. Yasuda S, Sho M, Yamato I, Yoshiji H, et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo. *Clin Exp Immunol* 2013;172(3):500-6.
40. Herbst R, Martin-Liberal J, Calvo E, et al. Previously treated advanced NSCLC cohort from a multi-disease phase 1 study of ramucirumab (R) plus pembrolizumab (P): Efficacy and safety data. *ELCC* 2017. Abstract#90PD.
41. Antonia S, Goldberg S, Balmanoukian A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol* 2016;17(3):299-308.
42. Hellmann M, Ciuleanu T, Pluzanski A, Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018 Apr 16.
43. Antonia S, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377(20):1919-29.
44. Fong L, Forde P, Powderly J, et al. Safety and clinical activity of adenosine A2a receptor (A2AR) antagonist, CPI-444, in anti-PD1/PDL1 treatment-refractory renal cell (RCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *ASCO* 2017. Abstract#3004.
45. Ziani L, Chouaib S, Thiery J. Alteration of the Antitumor Immune Response by Cancer-Associated Fibroblasts. *Front Immunol* 2018;9:414.
46. Li S, Siriwon N, Zhang X, et al. Enhanced cancer immunotherapy by chimeric antigen receptor-modified T cells engineered to secrete checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res* 2017;23(22):6982-92.
47. Huang S, Wu S, Liao R, et al. IL-2 synergizes with PD-1/PD-L1 blockade via CD28/CHK1 pathway to enhance CD8 T cell responses in lung squamous cell carcinoma. *ESMO Asia* 2016. Abstract#396PD.

Reçu: 24/04/2018 – Accepté: 02/05/2018

Every day counts*1-8

* Lonquex® est indiqué pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients adultes recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques).

Références

1 Pettengell R, et al. Support Care Cancer 2008;16:1299-309. 2 daCosta DiBonaventura M, et al. Am Health Drug Benefits 2014;7:386-96. 3 Teuffel O, et al. Support Care Cancer 2012;20:2755-64. 4 Fortner BV, et al. J Support Oncol 2006;4:472-8. 5 Fortner BV, et al. Support Cancer Ther 2006;3:173-7. 6 Meza L, et al. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:abstract 2640. 7 Crawford J. Chapter 9. From: Cancer and Drug Discovery Development: Supportive Care in Cancer Therapy DOI: 10.1007/978-1-59745-291-5_9, Edited by: D.S. Ettinger ©Humana Press, Totowa, NJ. 8 Li Y, et al. Blood. 2014;124:abstract 4960.

▼ 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 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Lonquex 6 mg solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque seringue préremplie contient 6 mg de lipepfilgrastim* dans 0,6 mL de solution. Chaque mL de solution injectable contient 10 mg de lipepfilgrastim. La substance active est un conjugué covalent de filgrastim** et de méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) liés par l'intermédiaire d'un lien 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 lier 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 notable :** Chaque seringue préremplie contient 30 mg de sorbitol. Chaque seringue préremplie contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** Réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients adultes 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 expérimentés dans les domaines de l'oncologie ou de l'hématologie. **Posologie :** Il est recommandé d'utiliser une dose de 6 mg de lipepfilgrastim (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 lipepfilgrastim. 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. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. 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 de Lonquex doit être effectuée sous supervision médicale directe. **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. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'analgésiques standards. 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 sous-section « Description de certains effets indésirables » de la rubrique 4.8). **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** La sécurité du lipepfilgrastim 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 lipepfilgrastim. 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 : $\geq 1/10$. Fréquent : $\geq 1/100$, $< 1/10$. Peu fréquent : $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$. Rare : $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$. Très rare :

LONQUEX®

lipepfilgrastim

$< 1/10\ 000$. 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 : 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* **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : Réactions indésirables pulmonaires.* **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 : Douleurs musculo-squelettiques.* **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 sous-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). Des 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 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 sont 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. 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 lipepfilgrastim, mais sont généralement considérés comme imputables au G-CSF 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 aphasée (voir rubrique 4.4). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** - Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet). - Vascularite cutanée. **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 lipepfilgrastim entre les enfants et les adultes. Les événements 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 :** UAB «Sicor Biotech», Molėtų pl. 5, LT-08409 Vilnius, Lituanie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/13/856/001 - EU/1/13/856/002. **DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 06/2016. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Prise en charge conservatrice du lymphœdème: le centre de référence du CHU UCL Namur reconnu par l'Inami

Depuis 40 ans, le CHU UCL Namur - Site de Godinne est reconnu comme un Centre d'expertise dans le traitement du lymphœdème. Avec l'UZ Leuven et le CHU Saint-Pierre, le CHU UCL Namur est l'un des trois centres de référence belges désormais reconnus par l'Inami...



Cancer du sein: des chercheurs de l'Institut Jules Bordet récompensés pour leur travail

Noam Pondé et Matteo Lambertini, deux chercheurs de l'Institut Jules Bordet, ont reçu un *Merit Award* pour leur travail sur le cancer du sein, délivré par la *Conquer Cancer Foundation* fondée par la Société américaine d'oncologie clinique (ASCO). Ce prix récompense les projets et recherches qui constituent une avancée dans la lutte contre le cancer...



Volkswagen Arteon R-Design 2.0 TDI 240, des gènes d'Audi

Volkswagen réitère sa démarche du coupé-berline désormais par le biais de l'Arteon, à la silhouette envoûtante et aux performances soutenues avec le 2.0l TDI 240. Exit la Volkswagen CC, ancien haut de gamme stylé de la marque. Désormais, c'est l'Arteon qui prend la relève...



EN DIRECT DE L'INDUSTRIE

L'EMA valide la demande d'une modification de type II de la combinaison «Opdivo plus Yervoy» dans le CBNPC métastatique

Bristol-Myers Squibb a annoncé que l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) a validé sa demande de modification de type II de la combinaison « Opdivo (nivolumab) plus Yervoy (ipilimumab) » dans le traitement en 1^{ère} ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) métastatique (et dont la tumeur a une charge mutationnelle d'au moins 10 mutations par mégabase). La validation de cette demande confirme que le dossier soumis est complet et que la procédure centralisée de l'EMA peut commencer. Cette demande s'appuie sur des données de la Partie 1 de CheckMate -227, un essai ouvert de phase III qui compare des schémas de traitement basés sur Opdivo et des protocoles de chimiothérapie par doublet à base de sels de platine en 1^{ère} intention chez des patients atteints d'un CBNPC avancé, de type épidermoïde ou non

épidermoïde. Ce programme comprend 3 parties:

- 1a: Opdivo plus Yervoy à faible dose ou Opdivo en monothérapie versus chimiothérapie chez des patients dont les tumeurs expriment PD-L1;
- 1b: Opdivo plus Yervoy à faible dose ou Opdivo plus chimiothérapie versus chimiothérapie chez des patients dont les tumeurs n'expriment pas PD-L1;
- 2: Opdivo plus chimiothérapie versus chimiothérapie dans une large population de patients, quel que soit leur statut PD-L1 ou leur charge mutationnelle.

Dans la Partie 1, il y a deux critères de jugement co-primaires pour la combinaison Opdivo plus Yervoy (versus chimiothérapie): la survie globale chez les patients dont les tumeurs expriment PD-L1 (mesurée chez les patients inscrits dans la Partie 1a, encore

en cours et qui continuera jusqu'à la dernière analyse) et la survie sans progression chez les patients avec une charge mutationnelle ≥ 10 mut/Mb toutes expressions PD-L1 confondues (mesurées chez les patients inscrits dans les Parties 1a et 1b). La survie globale est le principal critère de jugement dans la Partie 2. Dans la partie 1 de cette étude, les patients étaient randomisés selon un ratio 1:1:1. Ils recevaient soit Opdivo 3mg/kg toutes les 2 semaines plus Yervoy à faible dose (1mg/kg toutes les 6 semaines), soit une chimiothérapie par doublet à base de sels de platine selon le type histologique toutes les 3 semaines pendant 4 cycles au maximum, soit Opdivo 240mg toutes les 2 semaines (Partie 1a) ou Opdivo 360mg plus chimiothérapie par doublet à base de sels de platine selon le type histologique toutes les 3 semaines jusqu'à un maximum de 4 cycles, puis Opdivo en monothérapie (Partie 1b).

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

Une chimiothérapie adjuvante de 3 ou de 6 mois en cas de cancer du côlon de stade III?

Chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III sous chimiothérapie adjuvante FOLFOX ou CAPOX, la non-infériorité du traitement de 3 mois par rapport à celui de 6 mois n'a pas pu être confirmée dans la population totale. Chez les patients qui ont reçu le protocole CAPOX, la thérapie de 3 mois s'est avérée aussi efficace que celle de 6 mois, en particulier dans le sous-groupe à plus faible risque. Tels sont les propos d'Axel Grothey et de ses collaborateurs dans le *New England Journal of Medicine*.

Depuis 2004, la combinaison oxaliplatine + fluoropyrimidine est considérée comme la chimiothérapie adjuvante standard pour les personnes souffrant d'un cancer du côlon de stade III. Des études de phase III ont en effet démontré de manière concluante que l'adjonction d'oxaliplatine permet de prolonger la survie sans maladie et la survie globale. C'est ainsi que l'administration du protocole FOLFOX (acide folinique, fluorouracil et oxaliplatine) ou CAPOX (capécitabine + oxaliplatine) durant 6 mois est devenue le traitement adjuvant standard pour le stade III de cette maladie. Ce traitement comporte toutefois un risque de neurotoxicité sensorielle induite par l'oxaliplatine. Souvent, la neurotoxicité n'atteint son paroxysme que plusieurs mois après la dernière exposition à l'oxaliplatine. Ces effets toxiques peuvent être sévères et persistants, et nuire à la fonctionnalité et à la qualité de vie à long terme. Compte tenu de la nature cumulative de cette neurotoxicité médiée par l'oxaliplatine, on peut se demander si un traitement adjuvant plus court pourrait être aussi efficace, tout en étant moins toxique.

Axel Grothey et ses collaborateurs ont réalisé une analyse prospective commune planifiée des données de 6 études randomisées de phase III ayant évalué la non-infériorité de 3 mois par rapport à 6 mois de traitement adjuvant par FOLFOX ou CAPOX. Le critère d'évaluation principal était la survie sans maladie après 3 ans. Après la survenue de 3.263 événements

de récurrence ou de décès parmi les 12.834 patients inclus, la non-infériorité de la thérapie de 3 mois par rapport à celle de 6 mois n'a pas pu être confirmée dans l'ensemble de la population d'étude (*hazard ratio* [HR]: 1,07). La non-infériorité du schéma plus court a été constatée pour le protocole CAPOX (HR: 0,95), mais pas pour le protocole FOLFOX (HR: 1,16). Dans une analyse des schémas combinés, chez les patients atteints de cancers T1, T2 ou T3 et N1, le traitement de 3 mois n'était pas inférieur à celui de 6 mois, avec des taux de survie sans maladie à 3 ans de respectivement 83,1 et 83,3% (HR: 1,01). Parmi les patients souffrant de cancers de la catégorie T4, N2 ou des deux, le taux de survie sans maladie après 6 mois de traitement s'est avéré supérieur à celui constaté après 3 mois de traitement (64,4% contre 62,7%) pour les thérapies combinées (HR: 1,12; $p = 0,01$ pour la supériorité).

Chez des patients atteints d'un cancer du côlon de stade III sous chimiothérapie adjuvante FOLFOX ou CAPOX, la non-infériorité du traitement de 3 mois par rapport à celui de 6 mois n'a donc pas pu être confirmée dans la population totale. Chez les patients qui ont reçu le protocole CAPOX, la thérapie de 3 mois s'est avérée aussi efficace que celle de 6 mois, en particulier dans le sous-groupe à plus faible risque.

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177-88.

Dépistage du cancer colorectal et mortalité par cancer

Le dépistage du cancer colorectal au moyen des tests d'analyse des selles actuellement disponibles et de l'endoscopie réduirait le risque de mortalité par cancer du côlon. Telle est la conclusion d'une revue de la littérature réalisée par l'*International Agency for Research on Cancer* sous la houlette de Béatrice Lauby-Secretan et publiée dans le *New England Journal of Medicine*.

Troisième cancer le plus fréquent chez l'homme et 2^e chez la femme, le cancer colorectal représente environ 10% de l'incidence annuelle totale du cancer. Sa courbe d'incidence présente une importante corrélation positive avec un niveau croissant de développement économique. Le taux de survie à 5 ans baisse à mesure que le niveau de revenu diminue, allant jusqu'à 60% dans les pays à haut revenu et s'élevant à seulement 30%, voire moins, dans les pays à plus faible revenu. Les facteurs de risque du cancer colorectal incluent la consommation de viande transformée et de boissons alcoolisées, le tabagisme et l'excès de graisse corporelle. En outre, certains sous-groupes de la population courent un risque supérieur en raison d'une prédisposition génétique, d'antécédents familiaux ou personnels de néoplasie colorectale ou de maladies spécifiques (parmi lesquelles les maladies inflammatoires de l'intestin) associées au cancer colorectal. Les cancers colorectaux peuvent être classés sur la base de l'emplacement ou des caractéristiques histologiques ou moléculaires de la tumeur.

Les adénomes avancés (en particulier ceux de plus de 10mm de diamètre) sont les lésions précurseurs les plus connues du cancer colorectal. Le dépistage vise à limiter la mortalité par cancer en détectant les tumeurs à un stade précoce, ainsi qu'à prévenir les complications propres au diagnostic du cancer à un stade ultérieur. Le dépistage du cancer colorectal est accessible dans de nombreux pays à moyen/haut revenu. Le taux de participation aux programmes de dépistage peut varier sensiblement d'un pays ou d'un environnement à l'autre, mais est généralement inférieur à 40%. Les obstacles à la participation à ces programmes de dépistage peuvent avoir trait au coût ou à l'accessibilité des soins de première ligne, mais aussi à la langue,

aux origines culturelles ou au manque de conscience de l'importance de ce dépistage. Différentes méthodes de dépistage sont utilisées, allant de tests d'analyse des selles à des techniques endoscopiques permettant d'examiner directement l'intestin. La colonographie par tomodensitométrie a également été développée afin de disposer d'une technique d'imagerie moins invasive pour le dépistage du cancer colorectal. Les techniques plus récentes, qui ne sont pas encore communément appliquées, incluent notamment l'analyse des biomarqueurs dans le sang, les selles ou l'air expiré.

Béatrice Lauby-Secretan et ses collaborateurs ont passé en revue les données probantes issues, entre autres, d'études observationnelles et d'essais randomisés contrôlés déjà publiés. Toutes ces études ont évalué des méthodes de dépistage basées sur l'endoscopie, la colonographie par tomodensitométrie et l'analyse des selles, en tenant compte des effets préventifs, des effets secondaires et du rapport avantages/inconvénients, et ce dans une population systématiquement constituée d'hommes et de femmes à moyen risque. Leur analyse révèle qu'il existe suffisamment d'éléments probants pour affirmer que le dépistage du cancer du côlon au moyen de l'endoscopie de l'intestin (sigmoïdoscopie et coloscopie) et des tests d'analyse des selles actuellement disponibles réduit le risque de mortalité par cancer colorectal, et que les bénéfices l'emportent sur les risques pour les deux techniques. Les données dont nous disposons à l'heure actuelle ne permettent pas de conclure qu'une des techniques est plus efficace qu'une autre.

Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F. The IARC perspective on colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. Online publication 8 april 2018.

Traitement de l'infection à *H. pylori* pour la prévention du cancer gastrique métachrone

Chez les patients atteints d'un cancer de l'estomac, l'éradication de *Helicobacter pylori* réduit le risque de développement d'un cancer gastrique métachrone et permet une meilleure guérison de l'atrophie du corps gastrique. Telle est la conclusion d'une étude d'Il Ju Choi parue dans le *New England Journal of Medicine*.

Dans les années 1990, la bactérie *Helicobacter pylori* a été identifiée comme un facteur de risque de cancer de l'estomac, et ce sur la base d'études observationnelles. En 2000, des travaux de recherche sur des animaux ont suggéré que le traitement de l'infection à *H. pylori* aurait un effet préventif sur le cancer de l'estomac. Cela dit, les éléments scientifiques indiquant que l'éradication de *H. pylori* réduirait le risque de développement d'un cancer de l'estomac restent limités. En Corée du Sud, où le cancer de l'estomac est le cancer le plus prévalent, un programme de dépistage a permis de détecter ce type de cancer à un stade précoce, ce qui a contribué à une baisse de la mortalité par cette maladie. Dans le traitement du cancer de l'estomac, la résection endoscopique est indiquée à un stade précoce de la maladie, sans risque de métastases ganglionnaires. Après cette intervention conservatrice de l'estomac, des cancers gastriques métachrones (dont l'incidence annuelle est d'environ 3%) peuvent toutefois se développer. Dans une étude non randomisée, Naomi Uemura et al. suggéraient déjà que l'éradication de *H. pylori* permettrait de prévenir le développement de nouveaux cancers après le traitement endoscopique d'un cancer de l'estomac à un stade précoce. D'autres études, en revanche, affirmaient le contraire.

Il Ju Choi et son équipe ont cherché à déterminer si l'éradication de *H. pylori* exerce un effet préventif sur le développement d'un cancer métachrone et si ce traitement permet de réprimer les altérations histologiques de la muqueuse gastrique chez les patients souffrant d'un cancer de l'estomac à un stade précoce. Pour cette étude prospective en double aveugle et contrôlée

contre placebo, ils ont recruté 470 patients ayant subi une résection endoscopique d'une tumeur gastrique de stade précoce ou d'un adénome de haut grade. Après randomisation, les sujets ont reçu des antibiotiques en vue d'éradiquer *H. pylori* ou un placebo. Les critères d'évaluation primaires étaient l'incidence des cancers métachrones (détectés par endoscopie après 1 an de suivi ou plus) et l'amélioration du grade de l'atrophie du corps gastrique après 3 ans de suivi. Au total, 396 patients ont été inclus pour l'analyse en intention de traiter (194 du groupe d'intervention et 202 du groupe témoin). Au cours d'un suivi médian de 5,9 ans, 14 patients (7,2%) du groupe d'intervention ont développé un cancer gastrique métachrone, contre 27 (13,4%) dans le groupe témoin ($p = 0,03$). Parmi les 327 patients qui ont fait l'objet d'une analyse histologique, une amélioration de l'atrophie du corps gastrique a été constatée chez 48,4% des patients du groupe d'intervention et chez 15% des sujets du groupe témoin ($p < 0,001$). Aucun effet secondaire sévère n'a été observé. Des effets secondaires légers sont survenus plus fréquemment dans le groupe d'intervention (42%, contre 10,2% sous placebo; $p < 0,001$).

Les auteurs concluent que chez les patients souffrant d'un cancer de l'estomac à un stade précoce, l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de développement d'un cancer gastrique métachrone et favorise la guérison de l'atrophie du corps gastrique.

Il Ju Choi, Myeong-Cherl Kook, Young-Il Kim. Helicobacter pylori therapy for the prevention of metachronous gastric cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1085-95.

Amélioration de la détection des mutations de l'EGFR dans le CBNPC

L'isolation combinée de l'ARN exosomal et de l'ADN tumoral circulant (ADNtc) présente une meilleure sensibilité pour la détection des mutations de l'EGFR dans le plasma des patients souffrant d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC). C'est ce que suggèrent les résultats d'une analyse d'Anne Krug et al. parue dans la revue *Annals of Oncology*.

La meilleure compréhension de la complexité moléculaire des cancers et du rôle des facteurs contribuant au processus oncogène a débouché sur le développement de thérapies ciblées. Les analyses moléculaires nécessaires à l'identification du médicament ciblé optimal sont généralement réalisées sur du tissu tumoral obtenu par biopsie lors du diagnostic. Le prélèvement d'un échantillon tumoral présente cependant des inconvénients: il s'agit d'une procédure invasive et il existe un risque de résultats faussement négatifs en raison de l'hétérogénéité de la tumeur ou de la faible densité des cellules tumorales. En outre, dans la moitié des CBNPC avancés ou métastasés, le tissu tumoral n'est pas accessible. D'où l'énorme intérêt suscité par l'identification moins invasive des mutations associées à la tumeur dans le sang ou l'urine. L'ADNtc, le composant de l'ADN acellulaire circulant (ADNac) libéré par la tumeur dans la circulation sanguine des patients cancéreux, s'est avéré représenter une alternative prometteuse au tissu tumoral dans le CBNPC et d'autres cancers. L'utilisation de l'ADNtc pour la détection des mutations somatiques présente toutefois une limite importante, à savoir son taux souvent peu élevé.

Anne Krug et ses collaborateurs ont évalué si l'isolation combinée de l'ARN exosomal (exoRNA) et de l'ADNac (exoNA) peut améliorer la biopsie liquide pour la détection des mutations de l'EGFR dans le CBNPC. Pour leur analyse, ils ont collecté du tissu tumoral et des échantillons de plasma de 84 patients inclus dans l'essai TIGER-X, une étude de phase I/II évaluant le rocilétinib chez des patients souffrant d'un CBNPC à EGFR

mutant. L'isolation combinée de l'exoNA a été comparée avec les données existantes des mêmes échantillons après analyse de l'ADNtc par PCR (BEAMing). Pour l'exoNA, la sensibilité s'élevait à 98% pour la détection des mutations activatrices de l'EGFR et à 90% pour la mutation T790M de l'EGFR. La sensibilité correspondante pour l'ADNtc via BEAMing était de 82% pour les mutations activatrices et de 84% pour T790M. Dans un sous-groupe de patients présentant des métastases intrathoraciques (M0/M1a; n = 21), la sensibilité a grimpé de 26 à 74% pour les mutations activatrices (p = 0,003) et de 19 à 31% pour T790M (p = 0,5) en cas de détection via l'exoNA.

Les auteurs concluent que l'isolation combinée de l'exoNA augmente la sensibilité de la détection des mutations de l'EGFR dans le plasma des patients souffrant d'un CBNPC. La plus grande amélioration a été observée dans le sous-groupe des patients atteints d'une maladie M0/M1a, dont on sait qu'ils présentent de faibles taux d'ADNtc, ce qui, en soi, complique la détection des mutations sur l'ADNtc seul.

Krug AK, Enderle D, Karlovich C, et al. Improved EGFR mutation detection using combined exosomal RNA and circulating tumor DNA in NSCLC patient plasma. *Ann Oncol* 2018;29:700-6.

Administration ambulatoire de talc par cathéter à demeure en cas d'épanchement pleural malin

Chez les patients sans limitation substantielle de l'expansion pulmonaire, l'administration de talc par le biais d'un cathéter à demeure pour traiter un épanchement pleural malin augmente les chances de pleurodèse après 35 jours, en comparaison avec la seule pose d'un cathéter. Telle est la conclusion d'une étude de Rahul Bhatnagar et al. parue dans le *New England Journal of Medicine*.

Selon les estimations, plus de 750.000 personnes en Europe et aux États-Unis sont chaque année victimes d'un épanchement pleural malin. La pleurodèse au talc constitue le traitement standard pour les patients hospitalisés. Les cathéters à demeure posés pour assurer le drainage représentent une alternative en contexte ambulatoire. Ils sont généralement placés lors d'une hospitalisation de jour. En soi, ces cathéters ont montré qu'ils étaient aussi efficaces que les approches classiques, mais cette intervention n'offrirait pas les mêmes chances de pleurodèse. Des séries non comparatives relatives à 22 patients suggéraient que l'administration de talc via un cathéter à demeure pouvait accroître la probabilité de pleurodèse.

Rahul Bhatnagar et son équipe ont vérifié l'hypothèse selon laquelle une combinaison de talc et d'un cathéter à demeure augmente les chances de réussite de la pleurodèse, en comparaison avec un cathéter à demeure seul. Pour ce faire, ils ont mis sur pied l'étude IPC-Plus, une étude en groupes parallèles randomisée, en simple aveugle et contrôlée contre placebo. Sur une période de 4 ans, ils ont recruté des patients victimes d'un épanchement pleural malin dans 18 centres du Royaume-Uni. Après l'insertion d'un cathéter à demeure, un drainage a été réalisé régulièrement en hôpital de jour. En l'absence de limitation substantielle de l'expansion pulmonaire après 10 jours,

les patients ont été randomisés et ont reçu du talc ou un placebo par le biais du cathéter. Le suivi a duré 70 jours. Le critère d'évaluation primaire était une pleurodèse réussie 35 jours après la randomisation. L'objectif consistant à randomiser 154 patients a été atteint après le recrutement de 584 patients. Après 35 jours, 30 des 69 patients (43%) du groupe talc présentaient une pleurodèse réussie, contre 16 des 70 patients (23%) du groupe placebo ($p = 0,008$). Les chercheurs n'ont constaté aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'ampleur et la complexité de l'épanchement, la mortalité ou le nombre d'effets secondaires. Le nombre d'obstructions du cathéter ne s'est pas révélé significativement supérieur dans le groupe talc.

Les auteurs de l'étude concluent que chez les patients sans limitation substantielle de l'expansion pulmonaire, l'administration de talc par le biais d'un cathéter à demeure pour traiter un épanchement pleural malin augmente les chances de réussite de la pleurodèse après 35 jours, en comparaison avec la seule pose d'un cathéter.

Bhatnagar R, Keenan EK, Morley AJ. Outpatient talc administration by indwelling pleural catheter for malignant effusion. *N Engl J Med* 2018;378:1313-22.

Biopsie standard ou guidée par IRM pour le diagnostic du cancer de la prostate?

La détermination du risque par le biais d'une IRM suivie d'une biopsie guidée par IRM s'avère plus efficace que la biopsie transrectale échoguidée traditionnelle chez les hommes présentant un risque clinique de cancer de la prostate qui n'ont pas subi de biopsie au préalable. Telle est la conclusion de Veeru Kasivisvanathan et al. à l'issue d'une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine*.

Les hommes présentant un risque clinique de cancer de la prostate sur la base d'une élévation de la valeur du PSA ou d'un examen rectal anormal sont généralement soumis à une biopsie transrectale échoguidée de la prostate afin de prélever 10 à 12 échantillons. Cette approche est associée à une sous-détection des cancers de la prostate de haut grade (cliniquement significatifs) et à une surdétection (et souvent à des tests complémentaires et un traitement inutiles) des cancers de bas grade (cliniquement non significatifs). Une autre approche diagnostique en cas de suspicion clinique de cancer de la prostate repose sur l'IRM multiparamétrique. Ces 10 dernières années, l'optimisation de cette technique a contribué à une amélioration de la détection et de l'élimination des cancers cliniquement significatifs. Elle peut être utilisée à des fins de dépistage. Un résultat négatif permet d'éviter une biopsie. Un test positif peut être intéressant pour se pencher de manière ciblée sur les zones touchées de la prostate lors de la biopsie.

Veeru Kasivisvanathan et son équipe ont comparé la biopsie guidée par IRM et la biopsie transrectale échoguidée traditionnelle dans l'étude PRECISION, une étude multicentrique randomisée. Concrètement, ils entendaient évaluer de façon prospective si l'IRM multiparamétrique suivie d'une biopsie guidée par IRM en cas de lésion anormale sur l'IRM était inférieure ou non à la biopsie transrectale échoguidée traditionnelle pour la détection des cancers de la prostate cliniquement significatifs. L'étude a été réalisée sur des hommes présentant un risque clinique de cancer de la prostate qui n'avaient pas subi de biopsie prostatique au préalable. Après randomisation, les patients (n = 500) ont passé une IRM, éventuellement suivie d'une biopsie guidée

par IRM, ou fait l'objet d'une biopsie échoguidée. Les hommes du groupe IRM ont subi une biopsie guidée par IRM lorsque l'IRM suggérait l'existence d'un cancer de la prostate. Ceux chez qui les résultats de l'IRM n'évoquaient pas un cancer de la prostate n'ont pas subi de biopsie. Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de patients chez qui un cancer cliniquement significatif était diagnostiqué. Les critères d'évaluation secondaires incluaient notamment le pourcentage d'hommes chez qui un cancer cliniquement non significatif était diagnostiqué. Dans le groupe IRM, 71 des 252 hommes (28%) présentaient des résultats d'IRM ne suggérant pas un cancer de la prostate et n'ont donc pas subi de biopsie. Un cancer cliniquement significatif a été détecté chez 95 hommes (38%) du groupe IRM et chez 64 des 248 (26%) hommes du groupe biopsie standard (p = 0,005). L'IRM, avec ou sans biopsie, ne s'est pas révélée inférieure à la biopsie standard. En outre, l'intervalle de confiance à 95% a montré que cette stratégie était supérieure à une biopsie standard. Un cancer cliniquement non significatif a été diagnostiqué chez moins d'hommes du groupe biopsie guidée par IRM que du groupe biopsie standard (p < 0,001).

Les auteurs de l'étude concluent que la détermination du risque par le biais d'une IRM, éventuellement suivie d'une biopsie guidée par IRM, s'avère plus efficace que la biopsie transrectale échoguidée traditionnelle chez les hommes présentant un risque clinique de cancer de la prostate qui n'ont pas subi de biopsie au préalable.

Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med* online, 19 maart 2018.

Reçu: 24/04/2018 – Accepté: 26/04/2018



Croisière en paradis créole

Fort de France - Le Marin - Nevis - Virgin Gorda -
Saint Barth - Anguilla - Saint Kitts

8^e Symposium International Médico-Pharmaceutique Club Med 2

23/11/2018 - 1/12/2018

PROGRAMME SCIENTIFIQUE

Vendredi 23 novembre 2018

19.00h

OUVERTURE:

Dr Jean-Marie Massart,
médecin responsable.

Samedi 24 novembre 2018

18.15h-19.15

- Mal de dos: que doit faire le médecin généraliste?
Que peut faire le pharmacien?
Dr Jean-Yves Maigne,
Médecine physique,
Hôtel-Dieu de Paris.

19.15h-20.15h

- Dysfonctionnements oro-maxillo-faciaux et liens avec la posture, la grossesse et les apnées du sommeil.
Une mise à jour.
Sophie Leroy,
Orthodontiste, Hôpitaux Iris Sud –
Wemmel, Vice-Président iBedsma.

Dimanche 25 novembre 2018

18.30h-20.30h

- Les conséquences de la poussière fine.
Pr.dr.ir. Luc Lambrecht,
Interniste, Gent, ex-Président de l'European Health Baubiologie anno 2018.

- Facteurs toxicologiques potentiels de l'environnement, de l'habitat et du travail.
- Causes, effets cumulatifs, symptômes et réduction.
Mr Danny Vancoppenolle,
Baubiologie IBN.

Lundi 26 novembre 2018

18.15h-19.15h

- L'influence du soleil sur la peau: comment reconnaître les différents types de tumeurs.
Dr Carla Diegenant,
Dermatologue, Lennik.
Dr Janique Geukens,
Dermatologue, Beringen.

19.15h-20.15h

- "Fitness sur ordonnance" dans l'approche pluridisciplinaire d'affections chroniques en milieu hospitalier ainsi qu'en ambulatoire.
Mr Yves Devos,
Spécialiste du mouvement et auteur de l'ouvrage "Fitness sur Ordonnance".

Mardi 27 novembre 2018:

- pas de symposium

Mercredi 28 novembre 2018

18.15h-20.15h

- Concertation médico-pharmaceutique 2018-2019 (rubrique "éthique et économie").
Pharmacien Charles Ronlez,
ex-Président de l'Association Pharmaceutique Belge.

Jeudi 29 novembre 2018

18.15h-19.00h

- La santé du médecin et du pharmacien.
Pr.dr.ir. Luc Lambrecht,
Interniste, Gent, ex-Président European Health.

19.00h-20.15h

- La protection des médecins et pharmaciens dans la pratique (rubrique "éthique et économie").
Dr. Stefaan Deneweth,
Expert judiciaire, Chirurgien orthopédique, Buizingen.

Médecin responsable:

Dr Jean-Marie Massart

(INAMI 1-23889-77-004)

ACCRÉDITATION DEMANDÉE

JOB Health

Le 1^{er} service de recrutement
100% dédié à la santé

Augmentez vos chances de trouver le bon candidat!

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



NOUVEAU!
INSÉREZ
VOS OFFRES
AUSSI DANS NOTRE
NEWSLETTER



JOB Health

Contactez-nous sans plus attendre!

Natalie Van de Walle - n.vandewalle@rmnet.be - T. 02 785 05 44

Réunions nationales

Institut Jules Bordet

Meet the oncology expert

08h00-09h00 – Auditoire Tagnon, bd de Waterloo 121, 1000 Bruxelles

15/06/2018 Cancer transcriptomics in situ: exploration of genome wide data in cancer tissues (Joakim Lundeberg, Stockholm)

Info: https://www.bordet.be/fichiers_WEB/seminaires_congres/meet_the_oncology_expert.pdf

Séminaires de radiothérapie

08h00-09h00 – Auditoire Tagnon, bd de Waterloo 121, 1000 Bruxelles

12/06/2018 Système de rendez-vous en radiothérapie (RTFlow)

19/06/2018 Highlights of ESTRO 37: RTT side

26/06/2018 ESTRO take home messages

Info: www.bordet.be/fichiers_web/seminaires_congres/radiotherapie_seminaires.pdf

Grand tour de médecine

12h30-13h30 – Auditoire Tagnon, bd de Waterloo 121, 1000 Bruxelles

22/06/2018 Grand tour de médecine interne (to be confirmed)

29/06/2018 Cancer de la prostate – hypercalcémie – insuffisance rénale

Info: www.bordet.be/fichiers_web/seminaires_congres/tourDeMedecine.pdf

UZ Brussel

Seminars in oncology

17h00-18h00 – Overleglokaal, Oncology Center UZ Brussel, PR4, floor +1, route 758, av. du Laerbeek 101, 1090 Bruxelles

14/06/2018 RNA epigenetics (R. Deplus)

28/06/2018 Recent evolutions in the pharmacological approach of pain in the oncological patient (G. Hans)

Info: www.bsmo.be/wp-content/uploads/Seminars_in_Oncology_october2017_juni_2018_A4.pdf

CHU de Liège

Séminaires d'hématologie

15h00 (le 08/06/2018: 16h00) – Salle ORL, route 943, porte 29, CHU de Liège

29/06/2018 Interactions médicamenteuses chez les patients greffés (I. Roland)

Info & inscription: http://www.chu.ulg.ac.be/jcms/c_14646413/fr/iron-overload-in-mds-complications-and-treatment-by-iron-chelation-as-deferasirox?cid=c_586251

Les entretiens de pneumologie du CHU 2018

12h30-13h45 – Salle Marine, route 859 (niveau -2), CHU de Liège

08/11/2018 Actualités en oncologie thoracique en 2018 (A. Paulus)

Info: http://pubdoc.chu.ulg.ac.be/files/20180129112526_1_4745146ad758d099064aa1e1c.pdf

EORTC

Clinical trial statistics for non statisticians

12-15/06/2018 – Crowne Plaza Brussels, le Palace, rue Gineste 3, 1210 Bruxelles

Info: events.eortc.org/wpmulti/stats2018/

EORTC course: A one-day journey through EORTC activities

21/09/2018 – EORTC, av. E. Mounier 83/11, 1200 Bruxelles

Info: www.eortc.org/event/a-one-day-journey-through-eortc-activities-4/

21th Post-ASCO meeting

16/06/2018 – 08h30-14h00 – Dolce La Hulpe, Chaussée de Bruxelles 135, 1310 La Hulpe

Info: www.post-asco.be/en/Home_10_6_12.html

3rd Post-EHA+ meeting

14/09/2018 – 08h30-14h00 – Sheraton Brussels Airport Hotel, Brussels National Airport, Zaventem

Info: <https://congresscare.com/congress/3rd-post-eha-meeting/>

BVRO-ABRO

Autumn meeting: the best of checkpoint inhibitors and radiotherapy

21-22/09/2018 – Dolce La Hulpe,

Chaussée de Bruxelles 135, 1310 La Hulpe

Info: abro-bvro.be

Belgian Hematology Society

Seminars

09h00-13h00 – Hof Ter Musschen, UCL St-Luc campus, av. E. Mounier 2, 1200 Bruxelles

06/10/2018 Myelodysplastic syndromes and myeloproliferative neoplasms (L. Noens & S. Meers)

17/11/2018 Non-malignant hematology (A. Gilles & C. Lambert)

15/12/2018 Hemostasis (K. Jochmans & A. Vantilborgh)

Info: https://bhs.be/storage/app/media/userfiles/files/Educational_Courses/2017_2019/006672_CC_BHS_TrainingCourse_1eAK_3luik_v3.pdf

Réunions internationales

June

25th Biennial Congress of the European Association for Cancer Research

30/06-03/07/2018, Amsterdam (The Netherlands)

Info: eacr25.org

July

ASH summit on emerging immunotherapies for hematologic diseases

12-13/07/2018, Washington DC (USA)

Info: www.hematology.org/Meetings/7494.aspx

ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2018

20-23/07/2018, Barcelona

Info: www.worldcancer.com

August

World Congress of Cancers of the Skin

15-18/08/2018, Sydney (Australia)

Info: wccs2018.com

September

2018 ASH Meeting on Hematologic Malignancies

07-08/09/2018, Chicago (USA)

Info: www.hematology.org

ECCO 2018: European Cancer Summit

07-09/09/2018, Vienna (Austria)

Info: www.ecco-org.eu

30th European Congress of Pathology

08-12/09/2018, Bilbao

Info: www.esp-congress.org

11th International congress on peritoneal surface malignancies

09-11/09/2018, Paris (France)

Info: www.psogi2018.com

27th EADV Congress

12-16/09/2018, Paris (France)

Info: eadvparis2018.org

PCa18: 2nd EAU update on prostate cancer

14-15/09/2018, Milano (Italy)

Info: pca.uroweb.org

ILCA218: The International Liver Cancer Association's 12th annual conference

14-16/09/2018, London (UK)

Info: ilca2018.org

Pancreatic cancer: Advances in science and clinical care

21-24/09/2018, Boston (USA)

Info: www.aacr.org

ASCO quality care symposium

27-29/09/2018, Phoenix (USA)

Info: quality.asco.org

October

World Cancer Congress 2018

01-04/10/2018, Kuala Lumpur (Malaysia)

Info: <http://worldcancercongress.org>

European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) state of the art conference

04-06/10/2018, Lyon (France)

Info: <https://soaconference.esgo.org>

4th ESO-ESMO breast cancer in young women international conference (BCY4)

06-08/10/2018, Lugano (Switzerland)

Info: [www.eso.net/en/education/future-events/4th-eso-esmo-breast-cancer-in-young-women-international-conference-\(bcy4\)/3-1456-0](http://www.eso.net/en/education/future-events/4th-eso-esmo-breast-cancer-in-young-women-international-conference-(bcy4)/3-1456-0)

Musculoskeletal Tumor Society annual meeting 2018

10-12/10/2018, New York (U.S.A.)

Info: <http://www.msts.org>

ESMO 2018 congress

19-23/10/2018, Munich (Germany)

Info: www.esmo.org/Conferences/ESMO-2018-Congress

November

30th EORTC-NCI-AACR symposium on molecular targets and cancer therapeutics 2018 (EORTC NCI AACR 2018)

13-16/10/2018, Dublin (Ireland)

Info: <https://www.ecco-org.eu/ENA>

International Society of Geriatric Oncology 2018 (SIOG 2018)

16-18/10/2018, Amsterdam (The Netherlands)

Info: <http://siog.org/content/siog-2018-annual-conference>

December

60th ASH annual meeting

01-04/12/2018, San Diego (U.S.A.)

Info: www.hematology.org/Annual-Meeting/

She has **BRCAm** platinum-sensitive
relapsed ovarian cancer.

Lynparza®
olaparib
capsules 50 mg

Can help her fight back.

Extended benefit for patients** treated with Lynparza® as maintenance therapy^{1,2}:

- ✓ 82% reduction risk of progression or death versus placebo (HR 0.18 - p<0.00001);
- ✓ Exceptional responders: 15% of patients still under treatment after 5 years.

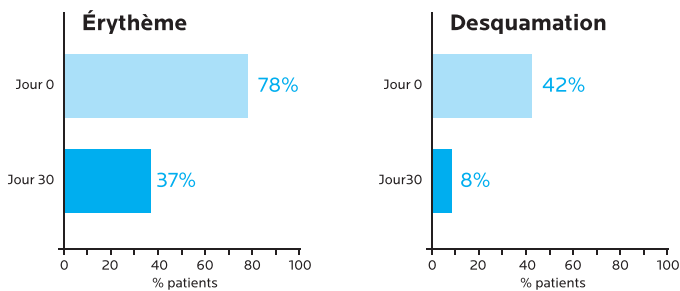
INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Lynparza 50 mg gélules **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 50 mg d'olaparib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Gélule blanche, opaque, de taille 0, portant la mention "OLAPARIB 50 mg" et le logo AstraZeneca imprimé à l'encre noire. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et / ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les patientes doivent avoir une confirmation de mutation (germinale ou somatique) du gène de prédisposition au cancer du sein (*BRCA*) avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel *BRCA* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données sont limitées chez les patientes ayant des tumeurs avec une mutation du gène *BRCA* d'origine somatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le conseil génétique pour les patientes porteuses de mutations du gène *BRCA* doit être effectué conformément aux réglementations locales. **Posologie** La dose recommandée de Lynparza est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg. Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Oubli d'une dose** Si une patiente oublie une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu. **Adaptations de la dose lors d'effets indésirables** Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique 'Effets indésirables'). La réduction de dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg). Si une nouvelle réduction finale de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 100 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) peut être alors envisagée. **Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée d'olaparib est de 150 mg deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 300 mg) avec un inhibiteur puissant du CYP3A, ou 200 mg deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 400 mg) avec un inhibiteur modéré du CYP3A (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **Patientes âgées** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus. **Insuffisance rénale** Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min) la dose recommandée de Lynparza est de 300 mg deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 600 mg par jour) (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) du fait de l'absence de données chez ces patientes. Lynparza peut être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patientes, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement. **Insuffisance hépatique** Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère (classification de Child-Pugh A) sans ajustement de dose (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, car l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées chez ces patientes. **Patientes non-caucasiennes** Les données cliniques disponibles chez les patientes non-caucasiennes sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4** Les données cliniques disponibles sont très limitées chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescentes n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Lynparza est utilisé par voie orale. Compte tenu de l'effet de la nourriture sur l'absorption de l'olaparib, les patientes doivent prendre Lynparza au moins une heure après la prise de nourriture et s'abstenir de manger pendant de préférence au moins les deux heures suivantes. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Allaitement pendant le traitement et un mois après la dernière prise (voir rubrique 'Fertilité, grossesse et allaitement' du RCP). **4.4 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Le traitement par l'olaparib en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant de l'olaparib en monothérapie (≥ 10 %) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une anémie, une neutropénie, une lymphopénie, une augmentation du volume corpusculaire moyen et une augmentation de la créatinine. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patientes traitées par Lynparza en monothérapie. Leur fréquence est présentée selon la classification CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) des fréquences pour les classes de systèmes d'organes (SOC) MedDRA et termes préférés. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Cette partie inclut uniquement les données provenant d'études terminées pour lesquelles l'exposition des patientes est connue. **Tableau 1** Liste tabulée des effets indésirables **Effets indésirables Classe de systèmes d'organes selon MedDRA Fréquence des effets indésirables tous grades CTC Fréquence des effets indésirables de grade CTC 3 et plus** Affections du système immunitaire **Fréquent** Eruption cutanée^a **Peu fréquent** Hypersensibilité^a, Dermateite^b Troubles du métabolisme et de la nutrition **Très fréquent** Diminution de l'appétit **Peu fréquent** Diminution de l'appétit Affections du système nerveux **Très fréquent** Céphalées, Sensation vertigineuse, Dysgueusie **Peu fréquent** Sensation vertigineuse, Céphalées Affections gastro-intestinales **Très fréquent** Nausées, Vomissements, Diarrhée, Dyspepsie **Fréquent** Douleur abdominale haute, Stomatite **Fréquent** Nausées, Vomissements, Diarrhée **Peu fréquent** Douleur abdominale haute, Stomatite Troubles généraux et anomalies au site d'administration **Très fréquent** Fatigue (y compris asthénie) **Fréquent** Fatigue (y compris asthénie) Investigations **Très fréquent** Anémie (diminution de l'hémoglobine)^{b,c}, Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles)^{b,c}, Lymphopénie (diminution des lymphocytes)^{b,c}, Augmentation de la créatininémie^{b,c} Augmentation du volume corpusculaire moyen^{b,c} **Fréquent** Thrombocytopenie (diminution des plaquettes)^{b,c} **Très fréquent** Anémie (diminution de l'hémoglobine)^{b,c}, Lymphopénie (diminution des lymphocytes)^{b,c} **Fréquent** Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles)^{b,c}, Thrombocytopenie (diminution des plaquettes)^{b,c} **Peu fréquent** Augmentation de la créatininémie^{b,c} **Peu fréquent** Eruption cutanée inclut les termes préférés suivants : éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption avec exfoliation, érythème généralisé. Hypersensibilité inclut les termes préférés d'hypersensibilité et d'hypersensibilité médicamenteuse. Dermateite inclut les termes préférés de dermite, dermite allergique et dermite exfoliante. ^a Représente l'incidence des résultats biologiques et non des événements indésirables rapportés. ^b Les diminutions étaient de grade CTCAE 2 ou plus pour l'hémoglobine, le nombre absolu de neutrophiles, les plaquettes et les lymphocytes. ^c Augmentation du volume corpusculaire moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale). Les niveaux semblaient revenir à la normale après l'arrêt du traitement et ne semblaient pas avoir de conséquences cliniques. ^d Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane jusqu'à 23 % (en pourcentage par rapport à la valeur initiale), restant constante avec le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquelles cliniques apparentes. Au départ, les événements indésirables de grade CTC 0 concernaient 90 % des patientes et ceux de grade CTC 1 concernaient 10 %. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Les toxicités gastro-intestinales sont fréquemment rapportées lors d'un traitement par l'olaparib et sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), intermittentes et peuvent être prises en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement concomitant (par exemple un traitement antiémétique). Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. L'anémie et les autres toxicités hématologiques sont généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTC 3 et plus ont été rapportés. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourrait nécessiter une interruption ou une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire. **Population pédiatrique** Aucune étude n'a été menée chez les patientes pédiatriques. **Autres populations spéciales** Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge ≥ 75 ans) et les patientes noncaucasiennes. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects 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 EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@afag-afmps.be **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activités/pharmacie-medicament/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/1/14/959/001 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07-2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

TOLERIANE ULTRA

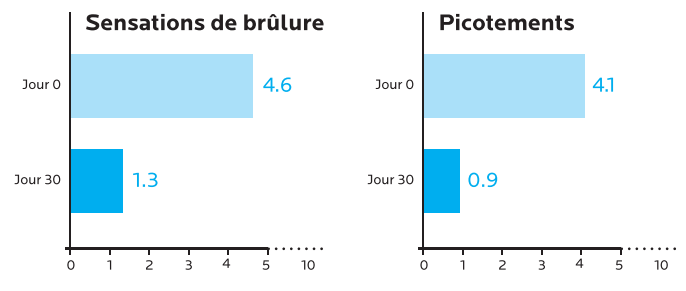
SOIN APAISANT POUR PEAUX ALLERGIQUES OU INTOLÉRANTES

EFFICACITÉ DÉMONTRÉE LORS D'UNE ÉTUDE RÉALISÉE SUR 3800 PATIENTS

Diminution significative des symptômes cliniques



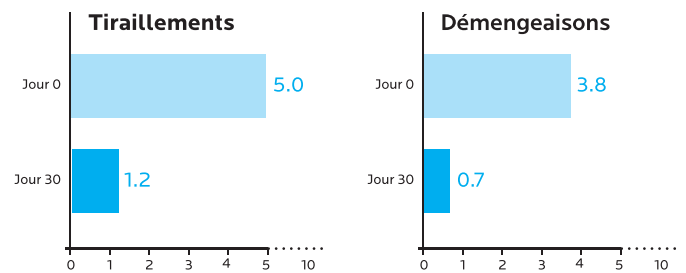
Diminution significative des symptômes subjectifs



Protocole

- 3800 patients, moyenne d'âge de 42 ans
- Problématiques de peau : peau sensible, réactive, à tendance allergique, peau fragilisée après procédures (peeling, laser) et peau érythrosique
- 1 à 2 applications de TOLERIANE ULTRA/jour
- Évaluation à J0 et J30 par les dermatologues
- Évaluation avec des échelles de 0 à 10 par les patients

$P \leq 0.0001$

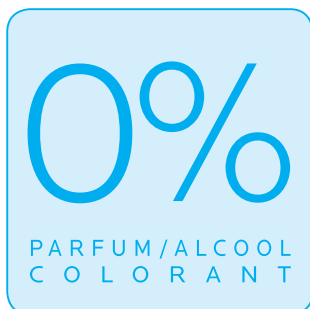


Améliore significativement la qualité de vie des patients*

- Amélioration de la qualité de vie globale: **95%****
- Moins de perturbations liées aux problèmes de peau: **84%****
- Amélioration des activités quotidiennes: **65%****

*DLQI score

**des patients



40ml
CNK/2037-893



Packaging hermétique
Anti-contamination