

Onco hemato

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

 www.oncohemato.be

Critères diagnostiques histopathologiques du cancer du sein lobulaire invasif

Maxim De Schepper, François Richard, Giuseppe Floris, Christine Desmedt

Interventions psycho-oncologiques centrées sur la fatigue et les troubles du sommeil

Charlotte Grégoire, Nolwenn Marie, Hadrien Tasset, et al.

Le fardeau du cancer en Belgique

Vanessa Gorasso, Geert Silversmit, Brecht Devleeschauwer



Vectibix[®]
(panitumumab)

XGEVA[®]
(denosumab)

PROTÉGEZ VOS PATIENTS IMMUNODÉPRIMÉS. AIDEZ-LES À PRÉVENIR LA COVID-19.

**EVUSHELD®: Association
d'anticorps monoclonaux
à action prolongée pour la
protection immédiate et
continue contre la COVID-19.¹**

NOUVEAU
**MAINTENANT, AUSSI INDIQUÉ POUR
LE TRAITEMENT DE LA COVID-19¹**

NS ID BE: 2948 - Revision date 10/2022 - LB Local code 1295

Les données de sécurité disponibles pour EVUSHELD (tixagevimab et cilgavimab) sont limitées. Des événements indésirables graves et inattendus, qui n'ont pas été signalés précédemment, peuvent survenir lors de son utilisation. Les événements indésirables doivent être rapportés à: patientsafety.belgium@astrazeneca.com et aux autorités belges: adr@fagg-afmps.be

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** EVUSHELD 150 mg + 150 mg solution injectable **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque boîte contient deux flacons : Chaque flacon de tixagevimab contient 150 mg de tixagevimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL). Chaque flacon de cilgavimab contient 150 mg de cilgavimab dans 1,5 mL de solution (100 mg/mL). Le tixagevimab et le cilgavimab sont produits par la technique de l'ADN recombinant sur cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable (injection) Solution limpide à opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 6,0. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** **Prophylaxie pré-exposition** EVUSHELD est indiqué en prophylaxie pré-exposition de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Traitement** EVUSHELD est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19, qui ne nécessitent pas de supplémentation en oxygène et qui présentent un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19 (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.2 Posologie et mode d'administration** L'administration doit se faire dans des conditions où la prise en charge des réactions d'hypersensibilité sévères, telles que l'anaphylaxie, est possible. Les patients doivent être surveillés après l'administration selon la pratique médicale locale. **Posologie Prophylaxie pré-exposition** La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 150 mg de tixagevimab et 150 mg de cilgavimab (Tableau 1), administrés consécutivement sous forme de deux injections intramusculaires distinctes. Il n'y a pas de données de sécurité et d'efficacité disponibles sur l'administration de doses répétées. **Traitement** La dose recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 300 mg de tixagevimab et 300 mg de cilgavimab (Tableau 1), administrés consécutivement sous forme de deux injections intramusculaires distinctes. EVUSHELD doit être administré dès que possible après un test virologique positif pour le SARS-CoV-2 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19 (voir rubrique 'Propriétés Pharmacodynamiques' du RCP). **Tableau 1 Dose recommandée** * Chaque flacon contient un sur-remplissage pour permettre le prélèvement de 150 mg (1,5 mL) **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP).

Prix public

Pas applicable

Indication	Dose d'EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab	Dose d'anticorps	Nombre de flacons nécessaires ^a	Volume à prélever du flacon
Prophylaxie pré-exposition	150 mg + 150 mg (1 boîte d'EVUSHELD)	tixagevimab 150 mg	1 flacon (opercule de couleur gris foncé)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 flacon (opercule de couleur blanche)	1,5 ml
Traitement	300 mg + 300 mg (2 boîtes d'EVUSHELD)	tixagevimab 300 mg	2 flacons (opercule de couleur gris foncé)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 flacons (opercule de couleur blanche)	3,0 ml

Insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). La sécurité et l'efficacité d'EVUSHELD chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Administration par voie intramusculaire. Le tixagevimab et le cilgavimab doivent être administrés consécutivement sous forme d'injections intramusculaires à des sites d'injection distincts dans deux muscles différents, de préférence dans les muscles glutéaux. Chaque boîte contient deux flacons : • tixagevimab solution injectable (opercule de couleur gris foncé); • cilgavimab solution injectable (opercule de couleur blanche). Pour les instructions de manipulation du médicament avant administration, voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 4 210 participants adultes a reçu 150 mg de tixagevimab et 150 mg de cilgavimab, par injection intramusculaire, dans des études de prophylaxie de phase III. Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 1%) ont été les réactions au site d'injection (1,3 %) et l'hypersensibilité (1,0 %). Un total de 452 patients adultes non hospitalisés atteints de formes légères à modérées de COVID-19 a reçu 300 mg de tixagevimab et 300 mg de cilgavimab, par injection intramusculaire, dans une étude de traitement de phase III. Le profil de sécurité dans son ensemble était similaire à celui rapporté chez les participants qui ont reçu 150 mg de tixagevimab et 150 mg de cilgavimab dans les études de prophylaxie. L'effet indésirable le plus fréquent (≥ 1%) était la réaction au site d'injection (2,4 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables du Tableau 2 sont listés par classe de système d'organe de MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). ^aLes fréquences sont basées sur les données compilées des études en prophylaxie avec une exposition à 150 mg de tixagevimab et 150 mg de cilgavimab. ^bY compris les termes préférentiels éruption cutanée et urticaire. ^cLa description des événements rapportés sous le terme préférentiel Réaction liée à l'injection comprend les céphalées, les frissons et les rougeurs, la gêne ou la douleur à proximité de l'endroit où l'injection a été faite. ^dY compris les termes préférentiels douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, réaction au site d'injection et induration au site d'injection. **Population pédiatrique** Aucune donnée n'est disponible pour les patients pédiatriques de moins de 18 ans (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : <https://guicheetpublic.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.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/1/22/1651/001 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2022 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Tableau 2 Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de système d'organe de MedDRA	Effet indésirable	Fréquence ^a
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité ^b	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction liée à l'injection ^c	Peu fréquent
Blessures, intoxications et complications liées aux procédures	Réaction au site d'injection ^d	Fréquent

< 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). ^aLes fréquences sont basées sur les données compilées des études en prophylaxie avec une exposition à 150 mg de tixagevimab et 150 mg de cilgavimab. ^bY compris les termes préférentiels éruption cutanée et urticaire. ^cLa description des événements rapportés sous le terme préférentiel Réaction liée à l'injection comprend les céphalées, les frissons et les rougeurs, la gêne ou la douleur à proximité de l'endroit où l'injection a été faite. ^dY compris les termes préférentiels douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, réaction au site d'injection et induration au site d'injection. **Population pédiatrique** Aucune donnée n'est disponible pour les patients pédiatriques de moins de 18 ans (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Lien pour le formulaire : <https://guicheetpublic.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.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/1/22/1651/001 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2022 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. EVUSHELD®, SmpPC dernière version.

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 - 7x par an

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

Tirage

3.000 exemplaires

Coordinateur de publication

Dr Alex Van Nieuwenhove

Secrétariat de rédaction

Stéphanie Héron

Production

Isabelle André

Publicité

Valérie Wets
v.wets@rmnet.be

Éditeur responsable

Dr Vincent Leclercq

Abonnement annuel (Belgique)

120€



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

Tous droits réservés,
y compris la traduction,
même partiellement.

Paraît également en néerlandais.



Copyright

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

Le surdiagnostic dans le dépistage du cancer du sein existe, mais est beaucoup moins fréquent qu'on ne le pense

Les avantages et inconvénients du dépistage mammographique du cancer du sein dans la tranche d'âge des 50 à 69 ans (1) ont été étudiés dans 3 études mises sur pied par le *Centrum voor Kankeropsporing*, l'université de Groningue et la Fondation Registre du Cancer. Les résultats ont été récemment publiés dans les revues *Cancers*, *The Breast* et *European Journal of Cancer*.

La 1^{ère} étude (2) a révélé que les cancers du sein détectés par dépistage sont découverts à un stade plus précoce que les cancers d'intervalle. Les femmes dont la participation est régulière sont celles qui tirent le plus grand bénéfice du dépistage: la majorité des cancers du sein dans ce groupe sont détectés par le dépistage, tandis que ce pourcentage diminue à mesure que la participation se fait plus irrégulière.

Le dépistage régulier s'avère efficace pour la plupart des types de cancers du sein, mais pas pour le sous-type HER2+. La biologie plus agressive de ce sous-type a manifestement pour effet que même un dépistage régulier ne suffit pas.

L'importance d'une participation régulière est confirmée par la 2^e étude (3): le risque de cancer du sein très avancé (stades III-IV) est 6 fois plus élevé chez les femmes ne se soumettant jamais à un dépistage (comparativement à celles qui le font régulièrement). Il s'agit d'un écart considérable quand on sait que le risque de mortalité après un cancer du sein de stade III est plus de 5 fois supérieur à celui associé à un cancer du sein de stade I (il est même plus de 15 fois supérieur quand on est au stade IV) (4). Le dépistage permet donc de détecter les cancers du sein à un stade plus précoce, ce qui augmente les chances de survie, surtout dans le groupe affichant une participation régulière (tous les 24 mois environ).

La 3^e étude (5) s'intéressait au surdiagnostic de cancer du sein invasif. Le surdiagnostic est le phénomène par lequel le dépistage aboutit à la découverte de cancers qui ne se manifesteraient jamais cliniquement sans le dépistage, en raison, par exemple, de leur progression très lente. Si l'on dépiste l'ensemble du groupe cible flamand des femmes de 50 ans tous les 2 ans jusqu'à l'âge de 69 ans, le dépistage révèle 3.657 cancers du sein invasifs, dont 143 (3,9%) relèvent d'un surdiagnostic. Le surdiagnostic est donc une possibilité réelle, mais faible. Il convient toutefois de noter que cette étude n'a pas pu étudier le surdiagnostic des cancers canalaire *in situ*. Il est tout à fait possible que la proportion de surdiagnostic soit plus élevée dans ce type de cancer.

Les résultats de ces études nous permettent d'informer les femmes plus clairement: le dépistage a des limites (dont le surdiagnostic et les cancers d'intervalle), mais en dépit de celles-ci, il augmente les taux de survie, surtout si la participation est régulière (tous les 24 mois). Cette information est essentielle, car les avantages du dépistage ont été injustement mis en doute ces dernières années, tandis que le nombre de surdiagnostics est souvent surestimé, comme on l'a vu ici.

Mathieu Goossens

Gestionnaire du programme de dépistage du cancer du sein,
Centrum voor Kankeropsporing (CoKO); *UZ Brussel, Oncologisch Centrum*

Nous remercions tous les chercheurs ayant prêté leur concours aux études susmentionnées, et en particulier le Dr Liliu Ding, le Dr Marcel Greuter, le Dr Harlinde De Schutter, le Pr Guido Van Hal, le Dr Patrick Martens, le Dr Inge Truyen et la Pr Geertruida de Bock.

Références

1. Het Bevolkingsonderzoek Borstkanker en de genoemde studies zijn gericht op vrouwen met een gemiddeld of matig verhoogd risico op borstkanker. De vrouwen met een sterk verhoogd risico worden best individueel opgevolgd, zie daarvoor definities en richtlijnen van De Gezondheidszorg op www.ggids.be
2. Ding L, Greuter M, Truyen I, et al. Effectiveness of organized mammography screening for different breast cancer molecular subtypes. *Cancers* 2022;14:4831.
3. Ding L, Greuter M, Truyen I, et al. Irregular screening participation increases advanced stage breast cancer at diagnosis: A population-based study. *The Breast* 2022;65:61-6.
4. Stichting Kankerregister, Brussel, persoonlijke communicatie, 28/10/2022.
5. Ding L, Poelhekken K, Greuter M, et al. Overdiagnosis of invasive breast cancer in population-based breast cancer screening: A short- and long-term perspective. *Eur J Cancer* 2022;173:1-9.

Dans les
lymphomes
T cutanés

TRAITER
LE SANG



TRAITER
LA PEAU

POTELIGEO® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongicide (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur.¹

POTELIGEO apporte une réponse multicompartimentale dans le sang et dans la peau.^{1,2,3}



Êtes vous curieux de connaître l'opinion de vos collègues ? Scannez le QR code !



MENTIONS LÉGALES ABRÉGÉES POTELIGEO®

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.

DENOMINATION DU MÉDICAMENT : POTELIGEO 4 mg/mL solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque flacon contient 20 mg de mogamulizumab dans 5 mL, correspondant à 4 mg/mL. Le mogamulizumab est produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution à diluer pour perfusion. Solution incolore limpide à légèrement opalescente. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** POTELIGEO est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un mycosis fongicide (MF) ou un syndrome de Sézary (SS) qui ont reçu au moins un traitement systémique antérieur. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Le traitement doit être instauré et supervisé par des médecins expérimentés dans les traitements anticancéreux et ne doit être administré que par des professionnels de santé dans un environnement disposant d'un équipement de réanimation. **Posologie :** La dose recommandée est de 1 mg/kg de mogamulizumab, administrée en perfusion intraveineuse d'au moins 60 minutes. Les perfusions sont administrées une fois par semaine les jours 1, 8, 15 et 22 du premier cycle de 28 jours, suivies de perfusions toutes les deux semaines les jours 1 et 15 de chaque cycle de 28 jours suivant la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable. POTELIGEO doit être administré dans les deux jours suivant le jour planifié. En cas d'omission d'une dose pendant plus de 2 jours, la dose suivante doit être administrée dès que possible et le schéma d'administration doit ensuite être repris selon le nouveau calendrier. Une prémédication par antipyrétique et antihistaminique est recommandée pour la première perfusion de POTELIGEO. En cas de réaction à la perfusion, une prémédication doit être administrée pour les perfusions suivantes de POTELIGEO. **Modification posologique :** Réactions cutanées : Des patients recevant le mogamulizumab ont présenté une éruption médicamenteuse, dont certains cas ont été sévères et/ou graves. En cas d'éruption cutanée (liée au médicament) d'intensité de grade 2 ou 3 (modérée ou sévère), le traitement par le mogamulizumab doit être interrompu et l'éruption doit être traitée de façon appropriée jusqu'à une amélioration au grade ≤ 1 (intensité légère) ; à ce moment-là, le traitement par le mogamulizumab peut être repris. Le traitement par POTELIGEO doit être arrêté définitivement en cas d'éruption engageant le pronostic vital (grade 4). Réactions liées à la perfusion : La perfusion de POTELIGEO doit être interrompue temporairement en cas de réactions liées à la perfusion légères à modérées (grades 1 à 3) et un traitement symptomatique doit être administré. Le débit de perfusion doit être diminué d'au moins 50 % lors de la reprise de la perfusion après la résolution des symptômes. En cas de réapparition de la réaction, l'arrêt de la perfusion doit être envisagé. Le traitement par POTELIGEO doit être arrêté définitivement en cas de réaction liée à la perfusion engageant le pronostic vital (grade 4). **Populations particulières :** Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de POTELIGEO chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale :** Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. **Insuffisance hépatique :** Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. POTELIGEO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Mode d'administration :** Voie intraveineuse. POTELIGEO ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse d'au moins 60 minutes. Voir les recommandations ci-dessus en cas de réaction liée à la perfusion. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES - Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : pneumonie, pyrexie, réaction liée à la perfusion et cellulite. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une réaction liée à la perfusion et un rash (éruption médicamenteuse) ; dans la plupart des cas, ces effets indésirables ont été non graves et de grade 1 ou 2. Les effets indésirables sévères étaient une insuffisance respiratoire de grade 4 (1,1 %) et ceux de grade 5 étaient une polyomyélite et un sepsis (0,5 % chacun). **Liste des effets indésirables :** Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; 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. **Effets indésirables survenus chez les patients recevant POTELIGEO (N = 184) :** Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquent : Anémie, neutropénie, leucopénie, thrombopénie. Affections endocriniennes : Fréquent : Hypothyroïdie. Affections gastrointestinales : Très fréquent : Constipation, diarrhée, nausées, stomatite. Fréquent : Vomissements. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent : Fatigue,

Poteligéo 4mg/ml Flacon 5 ml	Prix ex usine (excl TVA)	Ticket modérateur BO	Ticket modérateur BP
	€ 1.464,00	€ 0,00	€ 0,00

œdème périphérique, pyrexie. **Affections hépatobiliaires :** Peu fréquent : Hépatite aiguë, hépatite. **Infections et infestations :** Très fréquent : Infections (Folliculite, cellulite, candidose, pneumonie, sepsis, infection cutanée, otite externe, zona, infection cutanée à staphylocoque, infection urinaire, herpès et infection à cytomegalovirus). Fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** Très fréquent : Réaction liée à la perfusion. **Investigations :** Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, diminution du taux de lymphocytes. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Syndrome de lyse tumorale. **Affections du système nerveux :** Très fréquent : Céphalées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Très fréquent : Éruption médicamenteuse (incluant rash cutané). **Description de certains effets indésirables :** Réactions cutanées : Des patients recevant POTELIGEO ont présenté une éruption médicamenteuse, dont certains cas ont été sévères et/ou graves. La majorité des réactions cutanées liées au traitement étaient de grade 1 ou 2, une éruption médicamenteuse de grade ≥ 3 étant survenue chez 4,3 % des patients. Il n'a pas été identifié de tendance à une latence jusqu'à l'apparition de l'événement pour les éruptions médicamenteuses et les rash ; des événements d'apparition précoce ou tardive sont survenus. Réactions liées à la perfusion : Des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 33 % des patients traités par POTELIGEO. Dans la majorité des cas, elles étaient de grade 1 ou 2 et sont survenues pendant ou peu après la première perfusion. Des réactions sévères (grade 3) ont été observées chez 4 % des patients. L'incidence de réactions liées à la perfusion était plus élevée après la première perfusion (28,8 % des patients) et a diminué à ≤ 3,8 % des patients après deux perfusions ou plus. La perfusion a été interrompue chez environ 6 % des patients, dans la plupart des cas (environ 90 %) au cours du premier cycle de traitement par le mogamulizumab. Le traitement a été arrêté en raison de réactions liées à la perfusion chez moins de 1 % des patients recevant le mogamulizumab dans l'étude 0761-010. **Infections graves :** Les patients présentant un MF ou un SS ont un risque accru d'infections graves en raison de la rupture de l'intégrité cutanée due aux lésions cutanées ainsi que des effets immunosuppresseurs de la maladie extra-cutanée et le traitement par le mogamulizumab peut augmenter ce risque. Des infections graves, incluant sepsis, pneumonie et infections cutanées, ont été observées chez 14,3 % des patients recevant le mogamulizumab. Le délai jusqu'à l'apparition de l'événement après la première dose était très variable. L'infection s'est résolue chez la majorité des patients. Dans l'étude clinique (0761-010), deux cas d'insuffisance respiratoire d'issue fatale ont été rapportés chez des patients présentant une pneumonie sévère survenue plus de 9 mois après le début du traitement par le mogamulizumab. **Immuno-oncologie :** Au cours des études cliniques sur l'utilisation de POTELIGEO chez les patients atteints de leucémie-lymphome T de l'adulte ou de lymphome cutané à cellules T, environ 14 % des patients (44 sur 313 patients évaluable) ont été testés positifs pour les anticorps anti-mogamulizumab après la perfusion de POTELIGEO. Aucun patient n'a présenté une réponse positive aux anticorps neutralisants. **Sécurité après la dernière dose :** Sur les 320 patients exposés au mogamulizumab dans l'étude 0761-010, 21 (6,6 %) ont présenté au moins un effet indésirable grave (EIG) qui est survenu dans les 90 jours suivant la dernière administration du médicament expérimental. Parmi ceux-ci, les EIG rapportés chez plus d'un patient étaient codés dans la SOC Infections et infestations (7 patients (1,2 %)), Troubles généraux et anomalies au site d'administration (5 patients (1,6 %)), Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (4 patients (1,2 %)), Affections musculo-squelettiques et systémiques (3 patients (0,9 %)), Affections hépatobiliaires (2 patients (0,6 %)) et Lésions, intoxications et complications liées aux procédures (2 patients (0,6 %)). Pour toutes les autres SOC, les EIG étaient rapportés chez un patient (0,3 %). Le profil de sécurité observé dans les 90 jours suivant la dernière dose de mogamulizumab concorde avec celui observé pendant la période de traitement de l'étude. **Population âgée :** Le profil de sécurité chez les patients âgés (≥ 65 ans) concordait généralement avec celui observé chez les patients adultes moins âgés, à l'exception des réactions cutanées et des réactions liées à la perfusion, qui étaient rapportées plus souvent chez les patients âgés. **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, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou - Site Internet : www.notifierunefetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDEULVRE LES NANCY CEDEX - Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél : (+352) 2478 5592 - E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Kyowa Kirin Holdings B.V., Boelelaan 2, 2132 NP Hoofddorp, Pays-Bas. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/18/1335/001 **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 06/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Version 06/2021

1. POTELIGEO® (mogamulizumab) Summary of Product Characteristics (SmPC). First published: 28 January 2019. Updated: 20 August 2021. Accessed: 21 September 2021. 2. European Medicines Agency (EMA). POTELIGEO European Public Assessment Report (EPAR). [EMA/698539/2018]. Accessed: 21 September 2021. 3. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192-1204.

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

Baurain Jean-François (Oncologie médicale, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Benoit Dominique (Soins intensifs, UZ Gent)
 Berlière Martine (Gynécologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Berneman Zwi (Hématologie, UZ Antwerpen)
 Bosly André (Hématologie, Clin. Univ. Montgodinne, Yvoir)
 Canon Jean-Luc (Oncologie, Centre hospitalier Notre-Dame-Reine Fabiola, Charleroi)
 Damas Pierre (Soins intensifs, CHU de Liège)
 de Jonge Eric (Gynécologie-Obstétrique, Ziekenhuis Oost-Limburg)
 De Neve Wilfried (Radiothérapie, UZ Gent)
 De Wever Ivo (Chirurgie, UZ Leuven)
 Decaestecker Karel (Urologie, UZ Gent)
 Dequantier Didier (Chirurgie, CHU St-Pierre, Bruxelles)
 Deprijck Bernard (Hématologie, CHU de Liège)
 Desmedt Marianne (Soins continus, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Dietroz 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)
 Galdemans Danny (Pneumologie, ZN Antwerpen)
 Geboes Karen (Gastro-entérologie, UZ Gent)
 Germonpré Paul (Pneumologie, UZ Antwerpen)
 Hendlisz Alain (Gastro-entérologie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Hermans Cédric (Hématologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Hoecx 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)
 Nogaret Jean-Marie (Gynécologie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Offner Fritz (Hématologie, UZ Gent)
 Paulus Astrid (Pneumologie, CHU de Liège)
 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)
 Stevens Dieter (Pneumologie, UZ Gent)
 Tombal Bertrand (Urologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Trinh Xuan Bich (Gynécologie, UZ Antwerpen)
 Van Cutsem Eric (Gastro-entérologie, UZ Leuven)
 Van den Weyngaert Daniëlle (Radiothérapie, UZ Antwerpen)
 Van Droogenbroeck Jan (Hématologie, AZ St-Jan, Brugge)
 Van Gestel Dirk (Radiothérapie, ZN Antwerpen)
 Van Gossom André (Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)
 Van Houtte Paul (Radiothérapie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Van Laethem Jean-Luc (Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)
 Van Poppel Hendrik (Urologie, UZ Leuven)
 Vandenberghe Joris (Psychiatrie, UZ Leuven)
 Verhaeghe Raymond (Maladies cardiovasculaires, UZ Leuven)
 Verhoef Gregor (IG Hématologie, UZ Leuven)
 Wàltregny 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

Le surdiagnostic dans le dépistage du cancer du sein existe, mais est beaucoup moins fréquent qu'on ne le pense

Mathieu Goossens (UZ Brussel)

3

RADIOTHÉRAPIE

Radiothérapie des métastases osseuses non compliquées: aperçu de la directive récente de l'ESTRO-ACROP

Eva Oldenburger (UZ Leuven)

7

THÉRAPIE DE SOUTIEN

Interventions psycho-oncologiques centrées sur la fatigue et les troubles du sommeil

Charlotte Grégoire, et al. (ULg)

15

CANCER DU SEIN

Critères diagnostiques histopathologiques du cancer du sein lobulaire invasif

Maxim De Schepper (KU Leuven), et al.

24

Articles récents en oncologie

Claude Leroy

33

AUX CONFINS DE L'ONCOLOGIE

Le fardeau du cancer en Belgique

Vanessa Gorasso (Sciensano), et al.

41

ONCOLOGIE THORACIQUE

Les éosinophiles dans le cancer pulmonaire: pertinence en pratique clinique

Anne Sibille (CHU de Liège), et al.

52

RADIOTHÉRAPIE

Utilisation de l'IA pour la délimitation des tumeurs et des organes à risque dans le cadre de la radiothérapie des cancers du sein, et de la tête et du cou

Siri Willems, et al. (KU Leuven)

60

HÉMATOLOGIE

Articles récents en hématologie

Claude Leroy

72

CONGRÈS

ESMO 2022: une bouffée d'air frais en sessions présidentielles

Dominique-Jean Bouilliez

80

HISTOIRE

Pionnières de l'oncologie expérimentale et femmes d'exception: Rita Levi-Montalcini et Eugenia Sacerdote de Lustig

Hernan Valdes-Socin (ULg)

93

Lonquex's next-generation, long-acting molecular structure helps support patients to live a full daily life¹

Lipegfilgrastim stimulates the bone marrow to produce more white blood cells to help the body fight infection¹

Reinforcing defences¹

LONQUEX® (lipegfilgrastim) is a glycopegylated G-CSF developed for the prevention of chemotherapy-induced neutropenia in adult patients.¹

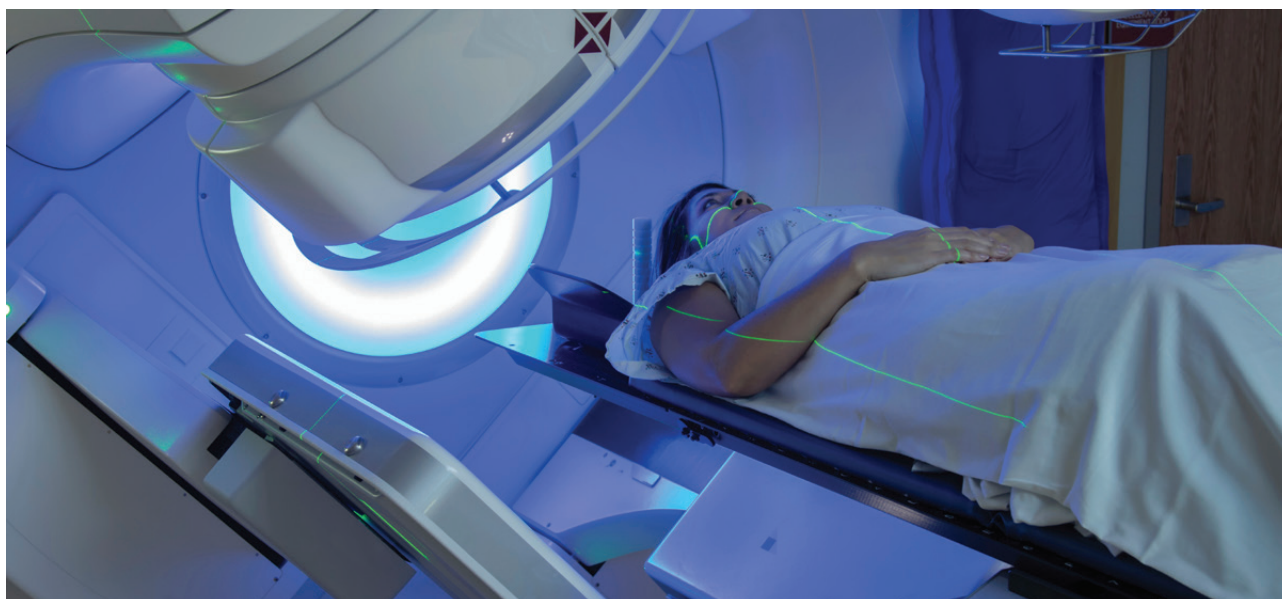
Design to protect^{2,3}

24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. Pour les enfants pesant moins de 45 kg, une présentation de Lonquex en flacon est également disponible et permet d'utiliser une dose définie en fonction du poids (voir le Résumé des caractéristiques du produit de la présentation en flacon). **Populations particulières:** *Patients âgés:* Aucune différence significative liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques, qui incluaient un nombre limité de patients âgés, en ce qui concerne les profils d'efficacité ou de sécurité du lipegfilgrastim. En conséquence, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. *Patients atteints d'insuffisance rénale:* Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. *Patients atteints d'insuffisance hépatique:* Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Patients pédiatriques (enfants âgés de moins de 2 ans):** La sécurité et l'efficacité de Lonquex chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** La solution doit être injectée par voie sous-cutanée (SC). Les injections doivent être effectuées dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse. L'auto-administration de Lonquex doit être réalisée uniquement par des patients réellement motivés, correctement formés et ayant accès aux conseils d'un expert. La première injection doit être effectuée sous supervision médicale directe. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques et les nausées. Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été observé principalement chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8). **Tableau 1: Effets indésirables:** Classe de système d'organe: **Fréquence:** Effets indésirables 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. **Fréquence indéterminée:** Syndrome de fuite capillaire*, aortite*. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: **Fréquent:** Hémoptysie. **Peu fréquent:** Réactions indésirables pulmonaires*, hémorragie pulmonaire. Affections gastro-intestinales: **Très fréquent:** Nausée*. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent:** Réactions cutanées*. **Peu fréquent:** Réactions au site d'injection*. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Très fréquent:** Douleur musculo-squelettique*. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** **Fréquent:** Douleur thoracique. **Investigations:** **Peu fréquent:** Élévation de la phosphatase alcaline sanguine*, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine*. *** Voir la rubrique 4 - Description de certaines réactions indésirables - ci-dessous Description de certains effets indésirables:** Des cas de thrombopénie et de leucocytose ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des cas de splénomégalie, généralement asymptomatique, ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des réactions d'hypersensibilité, telles que des réactions allergiques cutanées, de l'urticaire, des œdèmes de Quincke et des réactions allergiques graves, peuvent se produire. Des cas d'hypokaliémie ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été signalés (voir rubrique 4.4). Ces effets indésirables pulmonaires peuvent également prendre la forme d'œdèmes pulmonaires, d'infiltrats pulmonaires, de fibroses pulmonaires, d'insuffisances respiratoires ou de SDRA (voir rubrique 4.4). Des nausées ont été très fréquemment observées chez les patients recevant une chimiothérapie. Des réactions cutanées de type érythème et éruption cutanée peuvent se produire. Des réactions au site d'injection de type induration et douleur au site d'injection peuvent se produire. Les effets indésirables les plus fréquents incluent les douleurs musculo-squelettiques telles que les douleurs osseuses et les myalgies. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'analgesiques standards. Toutefois, des cas de douleurs musculo-squelettiques sévères (principalement des douleurs osseuses et dorsales) ont été rapportés, dont certains ayant nécessité une hospitalisation. Des élévations réversibles, légères à modérées, de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase, sans aucun effet clinique associé, peuvent se produire. Les élévations de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase résultent très probablement de l'augmentation des neutrophiles. Certains effets indésirables n'ont pas encore été observés avec le lipegfilgrastim, mais sont généralement considérés comme imputables au 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. Après commercialisation, des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après l'administration 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 médicaments chimiothérapeutiques ou sous apherèse (voir rubrique 4.4). - Aortite (voir rubrique 4.4). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** - Dermatoses aiguës fébriles neutrophiliques (syndrome de Sweet)*. - Vascularite cutanée. **Affections du rein et des voies urinaires:** - Glomérulonéphrite (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique:** L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques se limite aux données issues des études cliniques suivantes: une étude de phase I portant sur 21 patients pédiatriques âgés de 2 à 16 ans atteints d'une tumeur d'Ewing ou d'un rhabdomyosarcome et recevant le lipegfilgrastim après un cycle unique de chimiothérapie (voir également rubrique 5.1); une étude de phase II portant sur 21 patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans atteints d'une tumeur d'Ewing ou d'un rhabdomyosarcome et recevant une dose de lipegfilgrastim par cycle de chimiothérapie, pendant 4 cycles consécutifs (voir également rubrique 5.1). Globalement, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques s'est révélé similaire à celui observé dans les essais cliniques chez l'adulte. Certaines des affections hématologiques et du système lymphatique (anémie, lymphopénie, thrombopénie) et des affections gastro-intestinales (vomissements) ont été observées plus fréquemment chez les patients pédiatriques que dans les essais cliniques chez l'adulte (voir également rubrique 5.1). **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 - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be, au Luxembourg via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crpv@chru-nancy.fr - tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 ou la Division de la Pharmacie et des Médicaments - Direction de la santé à Luxembourg - pharmacovigilance@ms.etat.lu - tél.: (+352) 247-85592. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Teva B.V. Swensweg 5 - 2031 GA Haarlem-Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/13/856/001-EU/1/13/856/002-EU/1/13/856/003. **MODE DÉLIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 07/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Radiothérapie des métastases osseuses non compliquées: aperçu de la directive récente de l'ESTRO-ACROP

Eva Oldenburger, au nom de l'*ESTRO ACROP bone metastases group*

Radiothérapie-oncologie, UZ Leuven



Les métastases osseuses non compliquées sont des métastases douloureuses, indépendamment de leur taille, en l'absence de fracture pathologique imminente ou existante ou de compression de la moelle épinière ou de la queue de cheval (*cauda equina*). Pour le dépistage et l'évaluation des métastases osseuses asymptomatiques, il est recommandé de suivre les directives de stadification et de suivi spécifiques à la maladie. En présence de symptômes évoquant des métastases osseuses, des examens d'imagerie ciblés sont recommandés. L'examen clinique d'un patient présentant des métastases osseuses inclut un score de douleur, un score de performance et une estimation de la survie. En cas de métastases osseuses douloureuses non compliquées, le patient devrait être orienté vers un traitement par radiothérapie, en raison de son effet bénéfique et de ses effets secondaires très limités. En cas de réponse limitée ou de réapparition des douleurs, une nouvelle irradiation doit être envisagée.

Introduction

Après le foie et les poumons, les os constituent le 3^e site métastatique le plus fréquent. Presque toutes les tumeurs malignes peuvent se disséminer vers le squelette, mais 80% des métastases osseuses proviennent de tumeurs mammaires, prostatiques, pulmonaires, rénales ou thyroïdiennes (1). Les métastases osseuses peuvent réduire considérablement la qualité de vie en raison des douleurs ou des complications qu'elles engendrent, comme des fractures et des troubles neurologiques.

Une directive relative au diagnostic et au traitement local des métastases osseuses non compliquées, qui met l'accent sur la radiothérapie, a récemment été publiée. Rédigée sous forme de questionnaire, cette directive compile la littérature disponible pour tous les médecins en charge du traitement de patients atteints de métastases osseuses et formule des recommandations à

propos du diagnostic, de l'indication et des schémas de fractionnement de la radiothérapie dans différents scénarios, ainsi que des aspects techniques (2). Le traitement des métastases osseuses compliquées a été décrit dans une autre directive (3).

Les recommandations ont été élaborées pour les patients présentant des métastases (osseuses) diffuses et ne s'appliquent pas aux patients souffrant d'une maladie oligométastatique. Le terme «oligométastatique» désigne les patients présentant une maladie de stade IV, avec une charge métastatique limitée. Il s'agit probablement d'une phase de transition entre une maladie locale et une maladie diffuse. Bien que la définition de la maladie oligométastatique varie selon les études, la plupart d'entre elles fixent une limite de 3 à 5 métastases. La directive se réfère au consensus de l'ESTRO-EORTC relatif à la maladie oligométastatique, même si celui-ci est encore en cours de validation dans des études cliniques (2).

Quelle est la définition des métastases osseuses non compliquées?

D'un point de vue clinique, les métastases osseuses peuvent être classées en lésions compliquées et non compliquées. Cette nouvelle directive s'appuie sur la définition des métastases osseuses non compliquées établie par Cheon et al., à savoir des «métastases osseuses douloureuses, indépendamment de leur taille, en l'absence de fracture pathologique imminente ou existante ou de compression de la moelle épinière ou de la queue de cheval» (4).

La définition des métastases osseuses compliquées varie d'une étude à l'autre, mais inclut généralement des caractéristiques indiquant une fracture (imminente), une expansion des tissus mous ou un déficit neurologique (3). Environ 30% des métastases osseuses sont classées comme étant compliquées.

Quelle est l'approche à adopter pour le diagnostic des métastases osseuses?

Il n'existe pas de méthode optimale unique pour le dépistage et l'évaluation des métastases osseuses asymptomatiques (5). La meilleure recommandation en la matière semble être de suivre les directives de stadification et de suivi spécifiques à la maladie.

La méthode la plus utilisée pour le dépistage spécifique est la scintigraphie osseuse au technétium, car elle est largement disponible et relativement peu coûteuse. D'autres méthodes permettant de réaliser un examen d'imagerie du corps entier, notamment la tomодensitométrie (TDM) (corps entier),

Les avantages théoriques d'une radiothérapie préalable précoce pour les métastases osseuses asymptomatiques incluent la diminution du risque de douleur, de fracture et d'expansion des tissus mous. La plupart des éléments probants à ce sujet concernent les fractures.

l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomographie par émission de positrons au ¹⁸F-FDG (TEP-TDM-¹⁸F-FDG), sont également recommandées en fonction de leur disponibilité (5-7).

Chez les patients présentant des métastases osseuses symptomatiques, une TDM ou une IRM ciblée est recommandée pour évaluer le risque de fracture ou de compression de la moelle épinière. En termes de précision d'évaluation des lésions en vue d'une radiothérapie, les modalités d'imagerie des métastases osseuses sont classées dans l'ordre suivant: IRM, TDM, TEP-TDM-¹⁸F-FDG, scintigraphie osseuse et radiographie standard pour les lésions vertébrales; et TEP-TDM-¹⁸F-FDG, IRM, TDM, radiographie standard et scintigraphie osseuse pour les lésions en dehors de la colonne vertébrale (8).

Une biopsie osseuse doit être envisagée en cas de cancer primaire connu avec un long intervalle sans maladie après le diagnostic primaire et d'apparition de métastases osseuses, si aucun autre élément n'indique une récurrence métastatique (9). Une telle biopsie peut être envisagée en cas de maladie oligométastatique ou de cancers présentant des aberrations moléculaires connues et sensibles aux thérapies hormonales ou ciblées, comme les cancers du sein ou du poumon, ou le mélanome malin.

Quelle est l'évaluation clinique recommandée pour un patient présentant des métastases osseuses non compliquées?

L'anamnèse spécifique d'un patient présentant des métastases osseuses inclut un score de douleur, avec une attention particulière portée à la nature et à la localisation de la douleur, aux

facteurs déclenchants ou atténuants, à la prise d'une médication antalgique et à son observance thérapeutique. L'examen physique porte sur la douleur dans différentes positions ainsi que sur la douleur référée. Le score de performance et une estimation de la durée de survie attendue sont nécessaires pour établir la stratégie thérapeutique. On sait que les prévisions relatives à l'espérance de vie sont difficiles à établir et peuvent différer considérablement de la survie réelle (10).

Une (ré)évaluation clinique de la douleur reste essentielle pour évaluer la réponse au traitement. L'évaluation par imagerie des métastases osseuses après le traitement peut être nécessaire dans le cadre d'essais cliniques, pour le diagnostic différentiel ou chez les patients traités avec des objectifs thérapeutiques tels qu'un contrôle local ou une reminéralisation. Pour ces patients, des examens de suivi par imagerie peuvent être envisagés (tous les) 3 à 6 mois après la radiothérapie (11). Les critères de réponse du MD Anderson, pour l'évaluation de la sclérose sur la base de la TDM, de l'IRM ou de la scintigraphie osseuse, sont utilisés comme marqueur de réponse et comme signe de guérison osseuse (12).

Le meilleur moment et la modalité d'imagerie optimale pour l'évaluation de la réponse ne sont pas clairement définis. La scintigraphie osseuse n'est pas fiable au cours des 3 à 6 premiers mois suivant le traitement, en raison de la possibilité de coloration faussement positive dans les os en voie de guérison. De plus, les résultats de la scintigraphie osseuse peuvent être faussement négatifs dans les métastases ostéolytiques associées à un faible remodelage osseux, en raison d'une absorption réduite de l'isotope dans les os à faible activité ostéoblastique, mais avec une maladie à progression rapide (13). La TDM et l'IRM du corps entier permettent une évaluation plus précoce des lésions après le traitement. Le rôle de l'imagerie moléculaire, notamment de la TEP/TDM, dans la surveillance post-thérapeutique des modifications des métastases osseuses reste à déterminer (14, 15).

Quel est le rôle de la radiothérapie dans le traitement des métastases osseuses douloureuses non compliquées?

Malgré le manque d'essais randomisés, la radiothérapie est généralement acceptée comme le traitement standard pour les patients présentant des métastases osseuses douloureuses non compliquées. Elle permet de soulager durablement la douleur chez jusqu'à 80% des patients, avec une toxicité minimale et un bon rapport coût-efficacité (16).

Une mise à jour de la revue des essais randomisés sur le contrôle de la douleur et la toxicité après une fraction unique de 8Gy par rapport à la radiothérapie fractionnée chez des patients présentant des métastases osseuses non compliquées montre encore des résultats équivalents (17). Le taux de réponse globale est de 61% après une seule fraction et de 62% après une radiothérapie fractionnée. Si l'on prend uniquement les patients évaluable, ce chiffre atteint respectivement 72 et 75%. Bien que les patients ayant une probabilité de survie plus favorable présentent de meilleurs taux de réponse, même dans ce groupe, aucune différence n'a été constatée entre une seule et plusieurs fractions de radiothérapie (18).

Différentes techniques de traitement sont utilisées pour la radiothérapie palliative des métastases osseuses, de la simple simulation de champs statiques uniques ou parallèles opposés et de champs statiques pour la radiothérapie tridimensionnelle aux techniques conformationnelles plus complexes de la radiothérapie par modulation d'intensité et de l'arthérapie volumétrique modulée. Les techniques de traitement conformationnelles ont l'avantage d'épargner les tissus sains, ce qui, en théorie, réduit la toxicité radio-induite et permet d'augmenter les doses. Bien que les techniques de ce type aient été largement introduites dans la pratique clinique, il n'existe pas de données randomisées indiquant qu'elles donnent de meilleurs résultats en termes d'efficacité ou de réduction de la toxicité.

Les recommandations ont été élaborées pour les patients présentant des métastases (osseuses) diffuses et ne s'appliquent pas aux patients souffrant d'une maladie oligométastatique. Le terme «oligométastatique» désigne les patients présentant une maladie de stade IV, avec une charge métastatique limitée.

L'introduction de techniques hautement conformationnelles, telles que la radiothérapie stéréotaxique (*stereotactic body radiation therapy*, SBRT), offre de nouvelles options thérapeutiques à envisager chez certains patients bien déterminés. L'hypothèse veut que la SBRT pourrait améliorer la réponse de la douleur par rapport aux techniques de radiothérapie conventionnelles. Six études randomisées ayant comparé la radiothérapie conventionnelle à la SBRT chez des patients présentant des métastases osseuses rachidiennes et non rachidiennes ont été publiées à ce jour, avec des résultats contradictoires (19-22). Ces études ne soutiennent pas le recours systématique à la SBRT chez les patients présentant des métastases osseuses en ce qui concerne la réponse de la douleur.

Quels sont les effets secondaires les plus fréquents de la radiothérapie pour les métastases osseuses?

Les effets secondaires de la radiothérapie dépendent des tissus environnants, qui reçoivent une dose considérable. Cela dit, les effets secondaires après une radiothérapie conventionnelle sont très modestes, et la plupart des patients ne présentent pas de toxicité aiguë (17, 23). De manière générale, le traitement s'accompagne de fatigue chez au moins deux tiers des patients (24). Par ailleurs, jusqu'à 44% des patients ressentent une augmentation de la douleur au cours de la première semaine suivant le traitement, laquelle se résorbe sous 1 à 3 jours en moyenne (25). Après une SBRT, le taux rapporté d'exacerbation de la douleur est plus élevé (10 à 68%). Une telle exacerbation peut être contrôlée au moyen de mesures symptomatiques, comme le paracétamol et la dexaméthasone.

Un effet tardif sévère est la survenue de fractures vertébrales par compression radio-induites. Les rapports relatifs à la SBRT rachidienne montrent que le risque de fracture par compression oscille entre 11 et 39%, ce qui est plus élevé que pour la radiothérapie conventionnelle (< 5%) (17, 26).

Quels sont les patients candidats à une ré-irradiation?

La plupart des patients présentant des métastases osseuses sont traités dans le but de soulager la douleur. Le délai de réponse médian est de 3 à 4 semaines (27, 28). Pour évaluer l'effet du traitement, il faut dès lors tenir compte du score de douleur, y compris la prise d'antalgiques, au moins 4 semaines après la radiothérapie. Pour les patients chez qui la douleur ne diminue pas ou progresse après la radiothérapie initiale, ou réapparaît après une réponse initiale, une nouvelle irradiation doit être envisagée (29). En cas de

Différentes techniques de traitement sont utilisées pour la radiothérapie palliative des métastases osseuses, de la simple simulation de champs statiques uniques ou parallèles opposés et de champs statiques pour la radiothérapie tridimensionnelle aux techniques conformationnelles plus complexes de la radiothérapie par modulation d'intensité et de l'arcthérapie volumétrique modulée.

ré-irradiation pour cause de douleur, le schéma privilégié est également de 1x 8Gy.

La radiothérapie préventive a-t-elle un rôle à jouer chez les patients présentant des métastases osseuses diffuses non douloureuses?

La thérapie systémique moderne ayant amélioré l'espérance de vie en cas de maladie métastatique, davantage de patients vivent suffisamment longtemps pour développer des complications squelettiques (30). En outre, avec les techniques de plus en plus conformationnelles, les effets secondaires de la radiothérapie apparaissent moins rapidement. Les avantages théoriques d'une radiothérapie préalable précoce pour les métastases osseuses asymptomatiques incluent la diminution du risque de douleur, de fracture et d'expansion des tissus mous. La plupart des éléments probants à ce sujet concernent les fractures (3). Cependant, on ne sait toujours pas précisément comment ni quels patients présentant des métastases osseuses asymptomatiques doivent être sélectionnés en vue d'une radiothérapie.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 05/07/2022 – Accepté: 02/08/2022

MISE À JOUR CONCERNANT LE CANCER DE LA PEAU NON-MÉLANOME LORS DU CONGRÈS DE L'ESMO: ENTRETIEN AVEC LE PROFESSEUR VIBEKE KRUSE



Pr Vibeke Kruse

Du 9 au 13 septembre, le congrès de l'ESMO s'est déroulé à Paris et, pour la première fois depuis la pandémie, les participants ont pu y assister en présentiel. De nombreuses données ont été présentées concernant le cancer cutané non-mélanome (non-melanoma skin cancer, NMSC). Nous avons fait le point avec le Professeur Vibeke Kruse (hôpital Vitaz, Saint-Nicolas; consultante en dermato-oncologie à l'UZA; professeur invitée à l'UAntwerpen et l'UGent), en nous intéressant en particulier à l'immunothérapie.

Suivi à long terme de l'essai Empower-CSCC-1: le cémiplimab chez les patients atteints d'un CSCC de stade avancé

L'essai Empower-CSCC-1 est une étude de phase II ouverte, non randomisée, menée auprès de patients atteints d'un carcinome épidermoïde cutané (*cutaneous squamous cell carcinoma*, CSCC) localement avancé ou métastatique. Publiée en 2018, l'analyse primaire a conduit à l'enregistrement du cémiplimab pour le traitement des patients atteints d'un CSCC de stade avancé ne pouvant pas prétendre à une chirurgie ou à une radiothérapie curative. Un poster de Migden et al. présentait les résultats finaux des groupes 1, 2 et 3 de l'étude (1). La **figure 1** présente le plan de l'étude ainsi que les principaux critères d'inclusion et d'exclusion. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la réponse globale (*overall response rate*, ORR).

Pr Kruse: «Il est très encourageant de constater que même après un suivi plus long (15,7 mois en moyenne), les résultats précédents ont pu être confirmés, tant en termes d'efficacité que d'innocuité. Près de la moitié des

193 patients présentent une réponse cliniquement pertinente avec des taux de réponse complète de 17,1% et de réponse partielle de 30,1%. Dans les analyses précédentes, la durée médiane de la réponse n'avait pas encore été atteinte; elle est aujourd'hui estimée à 41,3 mois, soit presque 3 ans et demi. Cette thérapie est le traitement standard pour cette population depuis un certain temps, et ces résultats confirment son bien-fondé.» La survie médiane sans progression est passée de 18,4 à 22,1 mois et le taux de survie globale après 4 ans est estimé à 61,8%.

Ces données ont également été commentées lors du symposium satellite du 10 septembre par le Président et Professeur Paolo Ascierto (*National Tumor Institute*, Naples), qui a souligné que le traitement était généralement bien toléré, même parmi cette population plus âgée (âge médian de 72 ans). Seuls 10,4% des patients ont dû interrompre le traitement en raison d'effets secondaires.

Le Pr Paolo Ascierto a également présenté les résultats à long terme de la cohorte 6 de l'essai Empower-CSCC-1 (2). Il s'agissait de 167

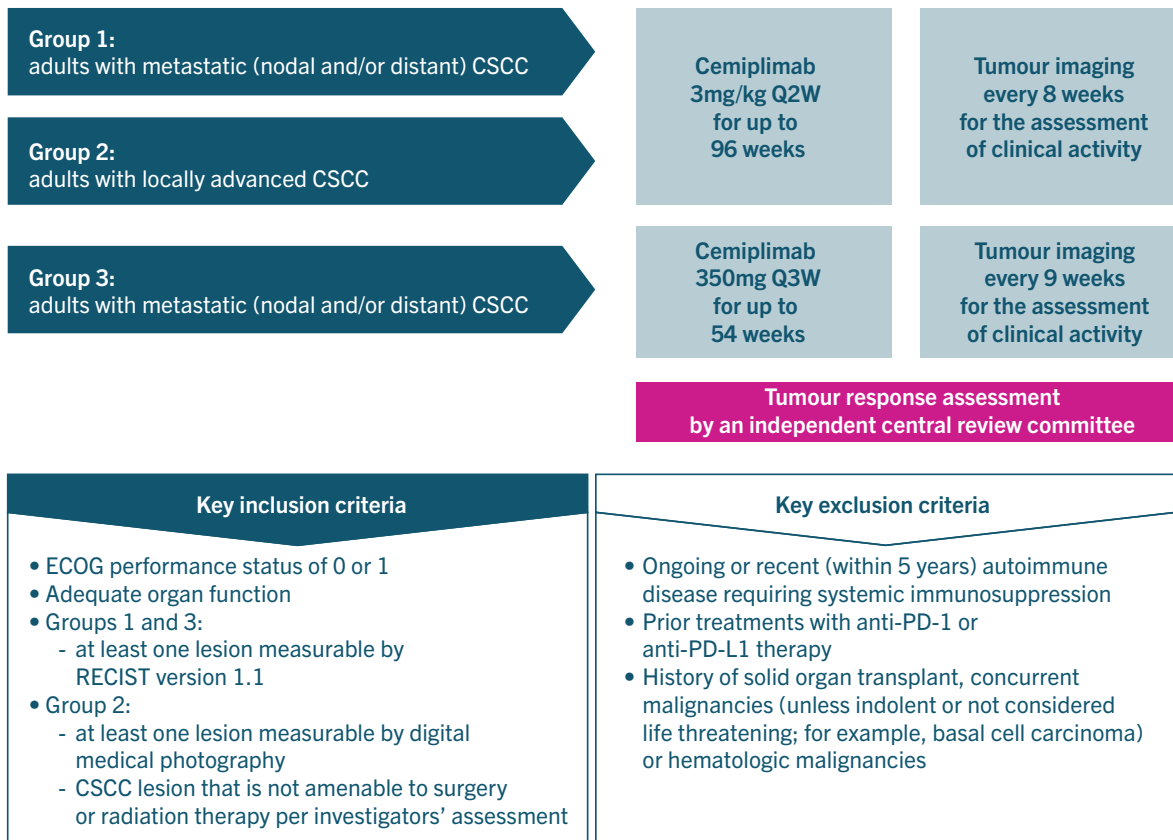
patients atteints d'un CSCC localement avancé ou métastatique qui avaient la possibilité de passer à un dosage sous-cutané* de cémiplimab après 27 semaines. Cette population a obtenu des résultats similaires, avec un ORR de 45,1%. La durée médiane de réponse n'a pas encore été atteinte.

Essais et erreurs: données du monde réel concernant le cémiplimab

Le Pr Kruse explique à quel point il est important que les résultats des études se confirment aussi parmi la population de patients de la pratique quotidienne, ceux qui ne répondent pas toujours nécessairement aux critères imposés par un essai clinique. «Je pense aux personnes atteintes de maladies auto-immunes ou aux patients qui ont reçu une greffe d'organe et qui prennent des médicaments immunosuppresseurs. Ces derniers présentent d'ailleurs un risque accru de développer des cancers de la peau, d'où l'importance pour ce groupe en particulier.»

Plusieurs études concernant des données du monde réel ont été présentées à l'occasion du congrès de l'ESMO.

Figure 1: Plan de l'essai Empower-CSCC-1.



Au cours du symposium satellite, le Pr Dirk Schadendorf (Hôpital universitaire d'Essen) a évoqué le manque de registres dédiés au NMSC, ce qui complique la collecte de données de la pratique quotidienne. Il a indiqué qu'un volet NMSC allait désormais être ajouté au registre européen existant pour les patients atteints de mélanome, EUMelaReg, avec le soutien de l'EADO, l'Association européenne de dermatologie-oncologie.

Il a présenté les résultats de l'étude CASE, qui avaient été abordés juste avant, pendant la session de présentations par poster (3). CASE est une étude prospective menée aux États-Unis sur le cémipimab dans le traitement des NMSC. Elle englobait 198 patients atteints de CSCC traités selon l'indication enregistrée; 18,7% des patients étaient en immunosuppression et l'âge médian était de 76 ans. La durée médiane du traitement était de 23,3 semaines. L'ORR était de 37,4% (réponse complète [RC]: 9,8%; réponse partielle [RP]: 27,6%); 17,2% supplémentaires présentaient une maladie stable. Chez les patients en immunosuppression,

l'ORR était de 42,9%. L'innocuité du traitement était similaire à celle constatée dans les études soumises pour homologation et 11,7% des participants ont dû interrompre le traitement en raison d'un effet secondaire. Des effets indésirables immuno-médiés sont survenus chez 25,0% de la population totale et chez 19,4% des patients immunodéprimés.

Le Pr Danny Rischin (*Peter McCallum Cancer Centre*, Melbourne) a également abordé ce sujet lors du symposium. Il a indiqué que l'état fonctionnel des patients était souvent moins bon que celui des participants des études, et que les personnes en immunosuppression en particulier s'en sortent souvent moins bien avec un traitement chirurgical ou une radiothérapie, et ont donc besoin d'options systémiques. Il a commenté les résultats d'une étude française qui avait suivi 245 patients ayant reçu du cémipimab dans le cadre d'un programme d'accès précoce (4). L'ORR était similaire à celui observé dans les études, à savoir 50%, y compris pour les patients immunodéprimés. La survie globale était moins bonne chez les

patients ayant un score ECOG supérieur ou égal à 2, ce qui n'est pas vraiment très étonnant.

Enfin, les résultats à long terme d'une étude italienne en situation réelle ont aussi été présentés à l'occasion du congrès de l'ESMO (5). Les données de 134 patients ont été analysées après un suivi médian de 14 mois. L'ORR était de 58,9%, dont 19,4% de RC et 39,6% de RP. Sur les 26 patients avec RC, 19 avaient arrêté le traitement entre-temps et tous affichaient encore une RC au moment de la collecte des données. Cette étude s'est également intéressée spécifiquement aux effets secondaires à long terme, qui sont survenus au moins 6 mois après le début du traitement par cémipimab. Ceux-ci sont survenus chez 11,2% des patients, et la majorité étaient de grade 1 ou 2.

«Il est agréable de constater que les résultats de l'étude soumise pour homologation se confirment à présent aussi dans la pratique quotidienne, en particulier chez les patients immunodéprimés», a déclaré le Pr Kruse.

Figure 2: Plan et critères d'évaluation de l'étude de phase II.

PHASE II NON-RANDOMIZED, MULTICENTRE STUDY (AUSTRALIA, GERMANY, UNITED STATES)

PRIMARY ENDPOINT:

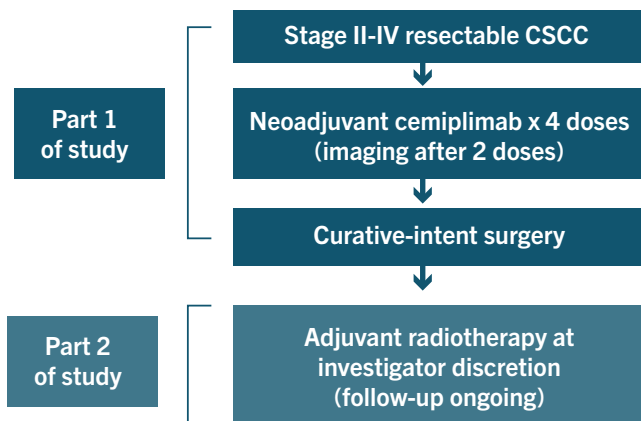
- pCR (0% viable tumor) rate per ICPR
- null hypothesis: pCR rate = 25%

SECONDARY ENDPOINTS:

- MPR (> 0% but ≤ 10% viable tumor) rate per ICPR
- pCR and MPR rates per local pathology review
- Radiological ORR per RECIST 1.1
- Safety and tolerability

Correlative analyses:

- Exploration of TMB and PD-L1 expression with treatment response



Besoins non satisfaits en matière de NMSC

Le Pr Kruse souligne que soigner les patients qui ne répondent pas (ou plus) au traitement par anti-PD-1 constitue un énorme défi. Au cours du symposium, le Pr Schadendorf a indiqué que les données concernant l'utilisation du cétuximab en monothérapie ou en combinaison avec la chimiothérapie sont actuellement peu nombreuses, mais que des recherches supplémentaires sont absolument nécessaires. Divers essais cliniques basés sur différents biomarqueurs et cibles définies sont en cours, notamment avec des virus oncolytiques, des inhibiteurs de mTOR, des inhibiteurs de la voie Hedgehog et diverses thérapies combinées.

Le Pr Kruse a été intriguée par les résultats de l'essai I-Tackle (6), que le Pr Ascierto a présentés lors d'une session éducative. Dans cette étude, des patients atteints d'un CSCC de stade avancé ont été traités par pembrolizumab. Du cétuximab a été ajouté chez les non-répondeurs, entraînant une réponse chez 38% de ces patients. Pr Kruse: «Une étude plus vaste est évidemment nécessaire pour le confirmer, mais il pourrait s'agir d'une option intéressante, peut-être aussi en combinaison avec du cemiplimab.»

Un autre sujet pour lequel un complément de données est très attendu concerne l'utilisation de l'immunothérapie en phase (néo)adjuvante en

vue d'augmenter les chances de guérison. Le Pr Neil Gross (MD Anderson Cancer Center, Houston) a présenté les résultats d'une étude de phase II (7) utilisant le cemiplimab en phase néoadjuvante chez des patients présentant des tumeurs CSCC opérables de stade 2 à 4. Les résultats précédents d'une étude exploratoire avaient déjà montré un taux élevé de réponse pathologique complète (pathological complete response, pCR). L'étude a également été publiée dans le *New England Journal of Medicine* le jour même de sa présentation. La **figure 2** montre le plan et les critères d'évaluation de cette étude.

79 patients ont été inclus, la majorité d'entre eux avaient une tumeur de stade 3 ou 4 (48 et 46% respectivement). Après examen pathologique indépendant, 50,6% des patients ont présenté une pCR, et 12,7% une réponse pathologique majeure. Étonnamment, l'évaluation radiologique basée sur les critères RECIST n'avait montré que 6,3% de réponse complète, ce qui constitue une divergence de taille. Le traitement a été bien toléré.

70 des patients ont subi une intervention chirurgicale où il a été possible, dans certains cas, de réaliser une procédure moins invasive.

Pr Kruse: «Comme cela a également été souligné dans la discussion, il sera

important de suivre ces patients plus longtemps, pour voir si la pCR va effectivement de pair avec la survie sans progression. Une autre question toujours sans réponse concerne le nombre de cycles effectivement nécessaires; 2 suffisent peut-être déjà. Une corrélation possible avec la charge mutationnelle tumorale et le niveau de PD-L1 doit également être étudiée de plus près.»

Résumé

Bien que la grande majorité des NMSC soient diagnostiqués à un stade précoce et puissent être traités localement de manière curative, il reste encore un nombre important de patients présentant une maladie à un stade avancé ou métastatique nécessitant un traitement systémique. L'immunothérapie a déjà énormément contribué à l'amélioration des résultats pour ces patients, et des études supplémentaires permettront, espérons-le, d'élargir encore l'arsenal thérapeutique.

* L'administration par voie sous-cutanée n'est pas approuvée pour le moment.

Le texte reflète l'avis et le point de vue de la personne interrogée. Sanofi ne recommande pas l'utilisation de ses produits d'une manière inconciliable avec l'utilisation décrite dans le RCP.

Références

1. Migden et al. ESMO 2022, 814P
2. Hughes et al. ESMO 2022, 818P
3. Rabinovits et al. ESMO 2022, 825P
4. Hober et al. Cancers, 2021
5. Quaglini et al. ESMO 2022, 833P
6. Bossi et al. ASCO 2022
7. Gross et al. ESMO 2022, 7890

▼ DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT LIBTAYO 350 mg, solution à diluer pour perfusion. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un ml de solution à diluer contient 50 mg de cémipimab. Chaque flacon contient 350 mg de cémipimab dans une solution de 7 ml. Le cémipimab est produit par technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (cellules CHO [Chinese hamster ovary]) en culture en suspension. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile). Solution limpidement et légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, avec un pH de 6,0 à 6,5 et une osmolalité comprise entre 300 et 360 mmol/kg. La solution peut contenir des traces de particules translucides à blanches dans un flacon à usage unique. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** **Carcinome épidermoïde cutané** LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde cutané métastatique ou localement avancé (CECM ou CECA) qui ne sont pas candidats à une chirurgie curative ni à une radiothérapie curative. **Carcinome basocellulaire** LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de patients adultes atteints d'un carcinome basocellulaire localement avancé ou métastatique (CBCa ou CBcm) ayant progressé ou présentant une intolérance à un inhibiteur de la voie Hedgehog (HH). **Cancer bronchopulmonaire non à petites cellules** LIBTAYO est indiqué en monothérapie pour le traitement de première ligne de patients adultes atteints d'un cancer bronchopulmonaire non à petites cellules (CBNPC) exprimant PD-L1 (dans ≥ 50 % des cellules tumorales) sans altérations du gène EGFR, ALK ou ROS1 qui ont : • un CBNPC localement avancé et ne sont pas candidats à une radiothérapie curative ou • un CBNPC métastatique. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être prescrit et surveillé par des médecins qualifiés et expérimentés dans le traitement des cancers. Recherche de l'expression de PD-L1 pour les patients atteints de CBNPC 1 est recommandée de sélectionner les patients en vue d'un traitement par cémipimab en monothérapie sur la base de l'expression de PD-L1 sur les cellules tumorales sous un test validé (voir rubrique 5.1). **Posologie** **Dose recommandée** La dose recommandée est de 350 mg de cémipimab, administré toutes les 3 semaines (Q3S) par perfusion intraveineuse de 30 minutes. Le traitement pourra être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité inacceptable. **Adaptations des doses** Aucune réduction de dose n'est recommandée. Il peut s'avérer nécessaire de reporter l'administration ou d'interrompre le traitement en fonction de la sécurité et de la tolérance du patient. Des adaptations de dose recommandées pour prendre en charge les effets indésirables sont indiquées dans le tableau 1 (voir également les rubriques 4.4 et 4.8). Des recommandations détaillées sur la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites dans le tableau 1.

Tableau 1: Adaptations recommandées du traitement			
Effet indésirable*	Sévérité*	Adaptations de doses	Intervention supplémentaire
Effets indésirables d'origine immunologique			
Pneumopathie inflammatoire	Grade 2	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
	Grade 3 ou 4 ou grade 2 récurrente	Reprendre le traitement par LIBTAYO si la pneumopathie inflammatoire s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent	
Coïte	Grade 2 ou 3	Arrêt définitif	Dose initiale de 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
	Grade 4 ou grade 3 récurrente	Suspendre le traitement par LIBTAYO	la coïte ou la diarrhée s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent.
Hépatite	Grade 2 avec ASAT ou ALAT > 3 et ≤ 5 x LSN ou bilirubine totale > 1,5 et ≤ 3 x LSN	Arrêt définitif	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
	Grade ≥ 3 avec ASAT ou ALAT > 5 x LSN ou bilirubine totale > 3 x LSN	Reprendre le traitement par LIBTAYO si l'hépatite s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, ou en cas de retour à la valeur initiale d'ASAT ou d'ALAT après diminution progressive des corticoïdes	
Hypothyroïdie	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Initier un traitement substitutif en hormone thyroïdienne si cliniquement indiqué
Hyperthyroïdie	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer le traitement symptomatique
	Grade 3 ou 4	Reprendre le traitement par LIBTAYO	lorsque l'hyperthyroïdie revient au grade 0 à 1 ou est stable sur le plan clinique
Thyroïdite	Grade 3 ou 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer le traitement symptomatique
	Grade 3 ou 4	Reprendre le traitement par LIBTAYO	lorsque la thyroïdite revient au grade 0 à 1 ou est stable sur le plan clinique
Hypophysite	Grade 2 à 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive et d'un traitement hormonal substitutif si cliniquement indiqué
	Grade 2 à 4	Reprendre le traitement par LIBTAYO si l'hypophysite s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, ou est stable sur le plan clinique	
Insuffisance surrénalienne	Grade 2 à 4	Suspendre le traitement par LIBTAYO	si l'insuffisance surrénalienne s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive et traitement hormonal substitutif si cliniquement indiqué
	Grade 2 ou 3	Reprendre le traitement par LIBTAYO	Commencer le traitement par corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent, ou est stable sur le plan clinique
Diabète de type 1	Grade 3 ou 4 (hyperglycémie)	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer le traitement par des hypoglycémisants si cliniquement indiqué
	Grade 2 durant plus d'une semaine, Grade 3 Ou suspicion de Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) suspectée)	Reprendre le traitement par LIBTAYO	si la réaction cutanée s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent
Effets indésirables cutanés	Grade 4 ou SSJ ou NET confirmée)	Arrêt définitif	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
	Grade 2	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer immédiatement le traitement, notamment la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
Réaction cutanée d'origine immunologique ou autres effets indésirables d'origine immunologique chez les patients ayant été traités par idéalisib	Grade 3 ou 4 (sauf endocrinopathies) ou grade 2 récurrent	Arrêt définitif	Commencer immédiatement le traitement, notamment la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
	Grade 2	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Commencer immédiatement le traitement, notamment la dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
Néphrite avec insuffisance rénale	Augmentation de créatinine de grade 2	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
	Augmentation de créatinine de grade 3 ou 4	Reprendre le traitement par LIBTAYO si l'augmentation de créatinine s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent	
Autres effets indésirables d'origine immunologique (y compris, mais sans s'y limiter, l'encéphalomyélite paranéoplasique, la méningite, la myélite, le greffe de greffe d'organe solide, la maladie du greffon contre l'hôte, le syndrome de Guillain-Barré, l'inflammation du système nerveux central, la polyradiculonévrite et chronique inflammatoire démyélinisante, l'encéphalite, la myasthénie grave, la neuropathie périphérique, la myocardite, la péricardite, le purpura thrombocytopénique immunologique, la vasculite, l'arthralgie, l'arthrite, la faiblesse musculaire, la myalgie, la pseudopolyarthrite rhizomélique, le syndrome de Sjögren, la kératite, la stomatite, la thyroïdite).	Grade 2 ou 3 en fonction du type d'effet	Suspendre le traitement par LIBTAYO	Dose initiale de 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent, suivie d'une diminution progressive
	Grade 3 ou 4 (sauf endocrinopathies) ou grade 2 récurrent	Reprendre le traitement par LIBTAYO	si l'un des autres effets indésirables d'origine immunologique s'améliore et reste au grade 0 à 1 après diminution progressive des corticoïdes à ≤ 10 mg/jour de prednisone ou équivalent
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 ou 2	Suspendre ou ralentir le débit de la perfusion	Initier un traitement symptomatique
	Grade 3 ou 4	Arrêt définitif	

ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. Voir également rubriques 4.4 et 4.8 B La toxicité devrait être évaluée selon la version actuelle du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE). **Carte d'Alerte Patient** Tous les prescripteurs de LIBTAYO doivent connaître les documents éducatifs et informer les patients de la Carte d'Alerte Patient, en leur expliquant ce qu'ils doivent faire s'ils présentent un symptôme d'effets indésirables d'origine immunologique et de réactions à la perfusion. Le médecin recommandera la Carte d'Alerte Patient à chaque patient. **Réactions particulières** **Évaluation prédictive** La sécurité et l'efficacité de LIBTAYO n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible. **Précautions d'usage** Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients âgés. L'exposition au cémipimab est similaire dans tous les groupes d'âge (voir rubriques 5.1 et 5.2). Les données sont limitées chez les patients âgés de 75 ans recevant le cémipimab en monothérapie. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique de LIBTAYO n'est recommandée pour les patients insuffisants rénaux. Il existe peu de données concernant LIBTAYO chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère Cl_{CR} de 15 à 29 ml/min (voir rubrique 5.2). Insuffisances hépatiques Aucune adaptation posologique n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. LIBTAYO n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Les données chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère sont insuffisantes pour établir des recommandations posologiques (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** LIBTAYO est destiné à être administré en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes en utilisant une tubulure pour usage intraveineux en filtrant un filtre ou avec un filtre stérile, apyrogène, à faible fugacité, en ligne ou additionnel (diamètre pore 0,2 à 2,5 micromètres). Ne pas administrer d'autres médicaments dans la même tubulure. Pour les instructions concernant la dilution 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** Des effets indésirables d'origine immunologique peuvent apparaître avec le cémipimab. La plupart de ces effets, y compris les effets sévères, ont disparu suite à l'introduction d'un traitement médical adapté ou à l'arrêt du cémipimab (voir la rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). La sécurité du cémipimab a été évaluée chez 816 patients présentant des tumeurs solides avancées, qui ont reçu le cémipimab en monothérapie dans le cadre de 4 études cliniques. La durée médiane de l'exposition au cémipimab était de 30,8 semaines (intervalle de 2 jours à 144 semaines). Des effets indésirables d'origine immunologique sont apparus chez 22,1 % de patients traités par le cémipimab lors des essais cliniques, y compris de grade 5 (0,4 %), de grade 4 (0,7 %), de grade 3 (6,4 %) et de grade 2 (11,8 %). Ces effets indésirables d'origine immunologique ont entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 4,0 % des patients. Les effets indésirables d'origine immunologique les plus fréquents étaient l'hypothyroïdie (7,5 %), l'hyperthyroïdie (3,3 %), la pneumopathie inflammatoire (3,2 %), l'hépatite (2,0 %), la coïte (2,2 %) et les effets indésirables cutanés d'origine immunologique (1,6 %) (voir les rubriques « Description de certains effets indésirables » ci-dessous, « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » à la rubrique 4.4 et « Adaptations recommandées du traitement » à la rubrique 4.2). Les événements indésirables étaient graves chez 30,1 % des patients. Ils ont entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 8,1 % des patients. Des effets indésirables cutanés graves (EICG), dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), ont été rapportés chez des patients recevant du cémipimab (voir rubrique 4.4). **Tableau des effets indésirables** Les effets indésirables observés dans les études cliniques portant sur le cémipimab en monothérapie (N = 816) ou signalés dans le cadre de l'utilisation du cémipimab après la mise sur le marché sont répertoriés dans le tableau 2. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles). La version 4.03 du NCI CTCAE a été utilisée pour grader la toxicité. * Infection des voies aériennes supérieures comprend l'infection des voies aériennes supérieures, l'infection de l'appareil respiratoire, la pharyngite, la sinusite, la pharyngite, la rhinite et l'infection virale des voies aériennes supérieures. [†] Événement rapporté après la mise sur le marché. [‡] Hypothyroïdie comprend l'hypothyroïdie et l'hypothyroïdie d'origine immunologique. [§] Thyroïdite comprend la thyroïdite auto-immune et la thyroïdite virale. [¶] Diabète de type 1 comprend l'acétoséose diabétique et le diabète de type 1. ^{||} Neuropathie périphérique comprend la neuropathie périphérique, la neuropathie périphérique sensorielle, la polyneuropathie, la névrite, la parosésie et la neuropathie périphérique motrice. ^{|||} Méningite comprend la méningite aseptique. ^{¶¶} Myocardite comprend la myocardite auto-immune, la myocardite d'origine immunologique et la myocardite. ^{¶¶¶} Péricardite comprend la péricardite auto-immune et la péricardite. ^{¶¶¶¶} Hypertension et la crise aiguë d'hypertension. ^{¶¶¶¶¶} Tous les autres effets indésirables d'origine immunologique et de réactions à la perfusion. ^{¶¶¶¶¶¶} Dyspnée comprend la dyspnée et la dyspnée éditée. ^{¶¶¶¶¶¶¶} Pneumopathie inflammatoire comprend la pneumopathie inflammatoire, la pneumopathie inflammatoire interstitielle et la pneumopathie interstitielle diffuse. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶} Douleur abdominale comprend la douleur abdominale, la douleur abdominale haute, la gêne abdominale, la douleur dans la partie basse de l'abdomen et la douleur gastro-intestinale. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶} Coïte comprend la coïte, l'entérocœle, l'entérocoïte d'origine immunologique et la coïte auto-immune. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶} Hépatite comprend l'hépatite auto-immune, la lésion hépatocellulaire, l'hépatite d'origine immunologique, l'insuffisance hépatique, l'hépatite et l'hépatotoxicité. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶} Éruption cutanée comprend l'éruption cutanée, la dermatite, l'urticaire, l'éruption cutanée maculopapuleuse, l'érythème, l'éruption cutanée érythémateuse, l'éruption cutanée prurigineuse, le psoriasis, la dermatite atopique, la dermatite acroïdienne, la dermatite acroïdienne, la dermatite acroïdienne, la dermatite acroïdienne, la dermatite acroïdienne, l'éruption d'origine médicamenteuse, l'eczéma dyshidrosique, le lichen plan, la réaction cutanée, la dermatite exfoliatrice, la lichénose lichénoides, la pemphigose, l'éruption cutanée maculeuse et l'éruption cutanée papuleuse. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶} Prurit comprend le prurit et le prurit allergique. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶} Douleur musculosquelettique comprend la douleur, l'arthralgie, les extrémités douloureuses, la douleur musculosquelettique, la douleur musculosquelettique du thorax, la douleur osseuse, la myalgie, la cervicalgie, la douleur rachidienne, la raideur musculosquelettique et la gêne musculosquelettique. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶} Arthrite comprend l'arthrite et la polyarthrite. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶} Néphrite comprend la néphrite, la néphropathie toxique, l'insuffisance rénale aiguë et l'insuffisance rénale. ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶} Fatigue comprend la fatigue, l'asthénie et le malaise. **Description de certains effets indésirables** Les effets indésirables décrits ci-dessous s'appuient sur la sécurité d'emploi du cémipimab chez 816 patients dans le cadre d'études cliniques en monothérapie. **Effets indésirables d'origine immunologique (voir rubriques 4.2 et 4.4)** **Pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique** Des pneumopathies inflammatoires d'origine immunologique sont survenues chez 26 (3,2 %) de 816 patients recevant du cémipimab, dont 4 cas (0,5 %) de grade 4 et 4 cas (0,5 %) de grade 3. La pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique a entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 11 (1,3 %) de 816 patients. Parmi les 26 patients présentant une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 2,5 mois (intervalle de 2 jours à 18 mois) et sa durée médiane était de 22 jours (intervalle de 5 jours à 16,9 mois). Vingt-deux des 26 patients (84,6 %) ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 11 jours (intervalle de 1 jour à 5,9 mois). La pneumopathie inflammatoire était résolue chez 15 (57,7 %) des 26 patients à la date de fin de collecte des données. Une pneumopathie inflammatoire d'origine immunologique a entraîné une diarrhée ou une coïte chez 19 (2,2 %) des 816 patients recevant du cémipimab, dont 7 (0,9 %) des patients présentant une diarrhée ou une coïte d'origine immunologique de grade 3. La diarrhée ou la coïte d'origine immunologique a entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 3 (0,4 %) des 816 patients. Chez les 18 patients présentant une diarrhée ou une coïte d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 3,8 mois (intervalle de 2 jours à 15,5 mois) et la durée médiane de la diarrhée ou de la coïte d'origine immunologique était de 2,3 mois (intervalle de 2 jours à 10,0 mois). Treize des 18 patients (72,2 %) présentant une diarrhée ou une coïte d'origine immunologique ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 30 jours (intervalle de 6 jours à 3,1 mois). La diarrhée ou la coïte d'origine immunologique était résolue chez 8 (44,4 %) des 18 patients à la date de fin de collecte des données. **Hépatite d'origine immunologique** Une hépatite d'origine immunologique est survenue chez 16 (2,0 %) des 816 patients recevant du cémipimab, dont 1 (0,1 %) patient de grade 5, 1 (0,1 %) patient de grade 4 et 11 (1,3 %) patients de grade 3. L'hépatite d'origine immunologique a entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 10 (1,2 %) des 816 patients. Chez les 16 patients présentant une hépatite d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 2,5 mois (intervalle de 7 jours à 22,5 mois) et la durée médiane de l'hépatite d'origine immunologique était de 27,5 jours (intervalle de 10 jours à 7,6 mois). Quatorze patients (87,5 %) présentant une hépatite d'origine immunologique ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 30 jours (intervalle de 6 jours à 3,1 mois). L'hépatite était résolue chez 8 (50,0 %) des 16 patients à la date de fin de collecte des données. **Troubles endocriniens d'origine immunologique** Une hypothyroïdie est survenue chez 61 (7,5 %) des 816 patients recevant du cémipimab. Un (0,1 %) des 816 patients a arrêté le cémipimab en raison d'une hypothyroïdie. Chez les 61 patients présentant une hypothyroïdie, le délai médian d'apparition était de 4,1 mois (intervalle de 15 jours à 18,9 mois) et la durée médiane était de 7,9 mois (intervalle de 1 jour à 23,3 mois). L'hypothyroïdie était résolue chez 5 (8,2 %) des 61 patients à la date de fin de collecte des données. Une hyperthyroïdie est survenue chez 27 (3,3 %) des 816 patients recevant du cémipimab, dont 7 (0,9 %) patients avec une hyperthyroïdie de grade 2. Aucun patient n'a arrêté le cémipimab en raison d'une hyperthyroïdie. Chez les 27 patients présentant une hyperthyroïdie, le délai médian d'apparition était de 2,1 mois (intervalle de 20 jours à 23,8 mois) et la durée médiane était de 1,9 mois (intervalle de 1 jour à 2,5 mois). L'hyperthyroïdie était résolue chez 10 (48,1 %) des 27 patients à la date de fin de collecte des données. Une thyroïdite est survenue chez 5 (0,6 %) des 816 patients recevant du cémipimab, dont 2 (0,2 %) patients avec une thyroïdite de grade 2. Aucun patient n'a arrêté le cémipimab en raison d'une thyroïdite. La thyroïdite n'était résolue chez aucun patient à la date de fin de collecte des données. Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 3 (0,4 %) des 816 patients recevant du cémipimab, dont 3 (0,4 %) patients avec une insuffisance surrénalienne de grade 3. Un (0,1 %) des 816 patients a arrêté le cémipimab en raison de l'insuffisance surrénalienne. Chez les 3 patients présentant une insuffisance surrénalienne, le délai médian d'apparition était de 11,5 mois (intervalle de 4,2 mois à 18,3 mois) et la durée médiane était de 5,1 mois (intervalle de 4,9 mois à 6,1 mois). Un des 3 patients (33,3 %) a reçu une corticothérapie à forte dose. L'insuffisance surrénalienne n'était résolue chez aucun patient à la date de fin de collecte des données. Une hypophysite d'origine immunologique est survenue chez 3 (0,4 %) des 816 patients recevant du cémipimab, dont 2 (0,2 %) patients avec une hypophysite de grade 3. Un (0,1 %) des 816 patients a arrêté le cémipimab en raison de l'hypophysite. Chez les 3 patients présentant une hypophysite, le délai médian de survenue était de 4,6 mois (intervalle de 2,6 mois à 7,4 mois) et la durée médiane était de 23 jours (intervalle de 9 jours à 1,5 mois). Un des 3 patients (33,3 %) a reçu une corticothérapie à forte dose. L'hypophysite n'était résolue chez aucun patient à la date de fin de collecte des données. Un diabète de type 1 sans autre étiologie identifiée est apparu chez 1 (0,1 %) des 816 patients. Il s'agissait d'un diabète de type 1 de grade 4. **Effets indésirables cutanés d'origine immunologique** Des effets indésirables cutanés d'origine immunologique sont apparus chez 13 (1,6 %) des 816 patients recevant du cémipimab, dont 7 (0,9 %) de grade 3. Les effets indésirables cutanés d'origine immunologique ont entraîné un arrêt définitif du cémipimab chez 1 (0,1 %) des 816 patients. Chez les 13 patients présentant des effets indésirables cutanés d'origine immunologique ont reçu une corticothérapie à forte dose pendant une durée médiane de 15 jours (intervalle de 4 jours à 2,7 mois). Les effets indésirables cutanés étaient résolus chez 9 (69,2 %) des 13 patients à la date de fin de collecte des données. **Hépatite d'origine immunologique** Une hépatite d'origine immunologique est survenue chez 5 (0,6 %) des 816 patients recevant du cémipimab, dont 1 (0,1 %) de grade 5 et 1 (0,1 %) de grade 3. La néphrite d'origine immunologique a entraîné l'arrêt définitif du cémipimab chez 1 (0,1 %) des 816 patients. Chez les 5 patients présentant une néphrite d'origine immunologique, le délai médian d'apparition était de 1,8 mois (intervalle de 1,4 jours à 5,6 mois) et la durée médiane était de 26 jours (intervalle de 9 jours à 1,6 mois). Quatre patients (80 %) présentant une néphrite d'origine immunologique ont reçu des corticoïdes à forte dose pendant une durée médiane de 16 jours (intervalle de 3 jours à 1,0 mois). La néphrite était résolue chez 4 (80 %) des 5 patients à la date de fin de collecte des données. **Autres effets indésirables d'origine immunologique** Les effets indésirables d'origine immunologique cliniquement significatifs suivants sont apparus avec une fréquence inférieure à 1 % chez les 816 patients traités par le cémipimab en monothérapie. Ces effets étaient de grade 3 ou de grade inférieur sauf indication contraire : **Affections du système nerveux** : Méningite (de grade 4), encéphalomyélite paranéoplasique (de grade 5), polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante, encéphalite, myasthénie grave, neuropathie périphérique, péricardite, péricardite. **Affections du système immunitaire** : Purpura thrombocytopénique immunologique **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : Arthralgie, arthrite, faiblesse musculaire, myalgie, myosite, pseudopolyarthrite rhizomélique, syndrome de Sjögren **Affections oculaires** : Kératites **Affections gastro-intestinales** : Stomatites à l'encéphalite non infectieuse **C** : l'urticaire et la néphrite et la neuropathie périphérique de l'inclut la myocardite auto-immune et la péricardite l'inclut l'arthrite et la polyarthrite. Les effets indésirables d'origine immunologiques supplémentaires suivants ont été observés chez des patients recevant un traitement en association dans des essais cliniques : vasculite, syndrome de Guillain-Barré et inflammation du système nerveux central, chacun avec la fréquence « rare ». **Réactions liées à la perfusion** Des réactions liées à la perfusion sont apparues chez 63 (7,7 %) des 816 patients traités par le cémipimab dont 1 (0,1 %) de grade 3. Les réactions liées à la perfusion ont entraîné l'arrêt du cémipimab chez 1 (0,1 %) patient. Les symptômes de réaction liés à la perfusion les plus fréquents étaient la fièvre, la nausée et une éruption cutanée. Ces réactions liées à la perfusion se sont résolues chez tous les patients. **Immunogénicité** Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque potentiel d'immunogénicité avec le cémipimab. Dans les études cliniques incluant des patients traités par le cémipimab, 2,2 % des patients ont développé des anticorps pendant le traitement, dont approximativement 0,4 % présentant une réponse humorale persistante. Aucun anticorps neutralisant n'a été observé. Aucune altération du profil PK/N du profil de sécurité n'a été mise en évidence avec le développement d'anticorps anti-cémipimab. **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 – Boite Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.nofiereurindesdrable.be – E-mail : adr@frans.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy –cpr@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 ou Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.elt.lu – Tél. : (+352) 24785592 – Lien pour le formulaire : https://qjphct.chu.nancy.fr/entreespr/section/sante/medicaments/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC) One Warrington Place Dublin 2, D02 H27 **Numéro(S) d'Autorisation de Mise sur le Marché** EU/1/19/1376/01 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 28 juin 2019 Date de dernier renouvellement : 10 mai 2021 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 07/01/2022 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments www.ema.europa.eu

Tableau 2 : Tableau des effets indésirables chez les patients traités par le cémipimab en monothérapie

Système Organes Classes	Grades 1-5 (catégorie de fréquence)	Grades 1-5 (%)	Grades 3-5 (%)
Infections et infections			
Infection des voies aériennes supérieures*	Très fréquent	10,8	0,4
Infection des voies urinaires	Fréquent	5,4	1,0
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Anémie	Très fréquent	13,0	3,3
Affections du système immunitaire			
Réaction liée à la perfusion	Fréquent	3,2	0
Syndrome de Sjögren	Peu fréquent	0,2	0
Purpura thrombocytopénique immunologique	Peu fréquent	0,1	0
Rejet de greffe d'organe solide [†]	Fréquence indéterminée	--	--
Affections endocriniennes			
Hypothyroïdie	Fréquent	7,5	0
Hyperthyroïdie	Fréquent	3,3	0
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,4	0,4
Thyroïdite [‡]	Peu fréquent	0,6	0
Diabète de type 1 [¶]	Peu fréquent	0,1	0,1
Hypophysite	Peu fréquent	0,4	0,2
Affections du système nerveux			
Céphalée	Fréquent	7,7	0,4
Neuropathie périphérique	Fréquent	1,5	0,1
Méningite	Peu fréquent	0,1	0,1
Encéphalite	Peu fréquent	0,1	0,1
Myasthénie grave	Peu fréquent	0,1	0
Encéphalomyélite paranéoplasique ^{¶¶}	Peu fréquent	0,1	0,1
Polyradiculonévrite chronique inflammatoire démyélinisante	Peu fréquent	0,1	0
Affections oculaires			
Kératite	Peu fréquent	0,1	0
Affections cardiaques			
Myocardite ^{¶¶¶}	Peu fréquent	0,6	0,5
Péricardite ^{¶¶¶¶}	Peu fréquent	0,2	0,2
Affections vasculaires			
Hypertension ^{¶¶¶¶¶}	Fréquent	6,1	2,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Appétit diminué	Très fréquent	12,5	0,6
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
Toux ^{¶¶¶¶¶¶}	Très fréquent	12,5	0,1
Dyspnée ^{¶¶¶¶¶¶¶}	Fréquent	9,9	1,3
Pneumopathie inflammatoire ^{¶¶¶¶¶¶¶¶}	Fréquent	4,2	1,2
Affections gastro-intestinales			
Nausée	Très fréquent	12,3	0,1
Diarrhée	Très fréquent	16,7	0,5
Constipation	Très fréquent	10,8	0,2
Douleur abdominale ^{¶¶¶¶¶¶¶¶}	Fréquent	9,7	0,6
Vomissement	Fréquent	7,4	0,1
Stomatite	Fréquent	1,5	0
Coïte ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶}	Fréquent	2,2	1,0
Affections hépatobiliaires			
Hépatite ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶}	Fréquent	2,2	1,3
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Eruption cutanée ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶}	Très fréquent	22,7	1,6
Prurit ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶}	Très fréquent	13,1	0,1
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Douleur musculo-squelettique ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶}	Très fréquent	29,8	1,6
Arthrite ^{¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶¶}	Fréquent	1,0	0,1
Faiblesse musculaire	Peu fréquent	0,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,1	0
Pseudopolyarthrite rhizomélique			

Interventions psycho-oncologiques centrées sur la fatigue et les troubles du sommeil

Charlotte Grégoire¹, Nolwenn Marie¹, Hadrien Tasset^{1,2}, Vincent Bonhomme^{2,3}, Marie-Elisabeth Faymonville^{1,4}, Olivia Gosseries^{1,5,6}, Audrey Vanhauzenhuysse^{1,2}

1. Sensation and Perception Research Group, GIGA Consciousness, Université de Liège

2. Centre Interdisciplinaire d'Algologie, CHU de Liège

3. Anesthesia and Intensive Care Laboratory, GIGA-Consciousness, Université de Liège,

4. Institut de Cancérologie Arsène Burny, CHU de Liège

5. Coma Science Group, GIGA Consciousness, Université de Liège

6. Centre du cerveau², CHU de Liège



La fatigue liée au cancer et les troubles du sommeil sont des difficultés fréquentes en oncologie qui entretiennent des relations étroites entre elles et qui se présentent souvent en combinaison avec d'autres symptômes, comme la douleur et la détresse émotionnelle. Ce cluster de symptômes a un impact négatif sur la qualité de vie des patients. Différentes interventions peuvent être proposées aux personnes qui en souffrent, notamment l'approche *mind-body*, qui vise un travail aux niveaux psychologique et physique. On note un engouement croissant, tant des patients que des professionnels de santé et des chercheurs scientifiques, envers ces techniques innovantes et complémentaires. Cet article détaillera l'état actuel des connaissances concernant les interventions *mind-body* le plus souvent étudiées en oncologie: le yoga, la méditation et l'hypnose. Le travail sur ces techniques ouvre la voie à l'étude d'autres approches encore peu connues, comme la transe cognitive auto-induite, qui pourrait avoir des propriétés thérapeutiques également.

Introduction: fatigue et sommeil en oncologie

La fatigue liée au cancer (*cancer-related fatigue*, CRF) consiste en un sentiment d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif lié au cancer lui-même ou à son traitement. Contrairement à la fatigue classique, elle n'est pas proportionnelle à l'activité réalisée pendant la journée et n'est pas allégée par le repos ou le sommeil. Elle a des conséquences négatives sur la qualité de vie des patients (1-3). La proportion de patients souffrant de CRF est estimée à 52%, mais varie fortement selon les méthodologies employées pour la mesurer (2). Concernant les troubles du sommeil, deux d'entre eux sont particulièrement fréquents en oncologie: l'insomnie (difficulté à s'endormir ou à rester endormi, sommeil de mauvaise qualité et/ou réveils trop tôt le matin) et l'hypersomnolence (envie excessive de dormir

pendant la journée) (4). La proportion de patients atteints d'un cancer qui rapportent souffrir de troubles du sommeil pendant ou après leurs traitements varie entre 30% et 61%, et est environ 3 fois supérieure à la prévalence dans la population générale (4, 5). Ces difficultés de sommeil contribuent à dégrader la qualité de vie des patients (5). Ces deux symptômes peuvent perdurer pendant des années après la fin des traitements contre le cancer. Malgré leur prévalence et leur impact négatif tant sur la qualité de vie des patients que sur leur adhésion aux traitements, ces symptômes restent sous-diagnostiqués et sous-traités (2, 5, 6).

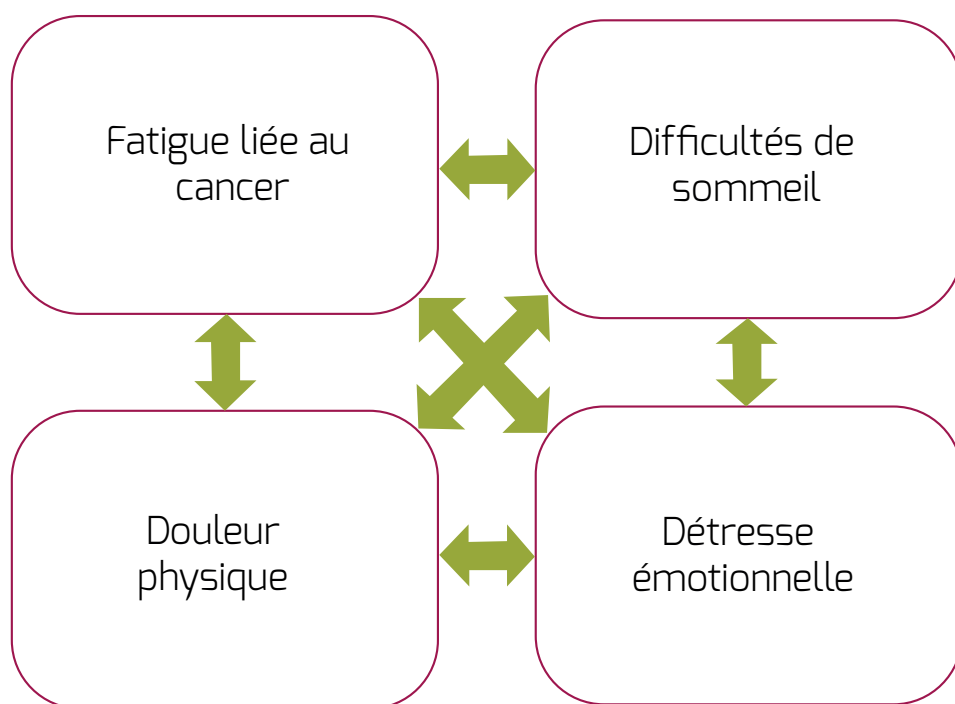
Il existe donc des associations fortes entre la CRF et les troubles du sommeil, principalement l'insomnie (2, 3, 6). Plus précisément, ces deux difficultés sont considérées comme faisant partie d'un cluster de symptômes fréquemment rencontrés en oncologie, qui comprend également la douleur physique et la détresse émotionnelle (symptômes dépressifs et anxieux) (3, 6, 7) (**Figure 1**). Ces différents symptômes sont corrélés entre eux, et il semblerait que leur renforcement mutuel participe grandement à la diminution de la qualité de vie des patients (7). D'ailleurs, les troubles du sommeil et la dépression sont considérés comme des facteurs de risque de CRF (2, 3), tandis que la présence de CRF et/ou de douleur constitue un facteur de risque des troubles du sommeil en oncologie (5, 6). Plusieurs

études ont par ailleurs mis en évidence la centralité de la CRF dans ce cluster de symptômes, soulignant en même temps l'intérêt de viser une diminution de la CRF afin de favoriser une diminution consécutive des autres symptômes du cluster (3, 7). Pour ce faire, différents types d'interventions existent et seront discutés dans cet article.

Diminuer la fatigue et les difficultés de sommeil en oncologie

Dans cet article, nous nous concentrerons sur les approches complémentaires sans évoquer les options pharmacologiques visant à diminuer la CRF et les troubles du sommeil en oncologie. Les traitements pharmacologiques ont déjà été discutés par d'autres auteurs, qui soulignent d'ailleurs leur manque d'efficacité pour améliorer la CRF et les difficultés de sommeil (8, 9). Nous ne discuterons pas non plus des interventions basées sur l'exercice physique ni sur des techniques psychologiques «classiques», comme la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ou la psychoéducation. Celles-ci sont fréquemment utilisées en oncologie, et leur efficacité a été démontrée dans de nombreuses études (10-12). Enfin, la CRF et les difficultés de sommeil étant principalement étudiées parmi des patients adultes, nous nous focaliserons sur cette population. Une revue systématique est en cours concernant les interventions pour les enfants atteints d'un cancer (13).

Figure 1: Cluster de symptômes fréquents en oncologie. Ces symptômes se renforcent mutuellement et impactent significativement la qualité de vie des patients.



Cet article se focalisera donc sur les interventions dites *mind-body*, afin de proposer aux chercheurs et aux cliniciens travaillant en oncologie des pistes innovantes pour faire face à la CRF et aux difficultés de sommeil des patients. Si les interventions basées sur l'activité physique ou sur des techniques psychologiques sont de plus en plus systématiquement proposées aux patients, ce n'est pas encore le cas des approches *mind-body*. Or ces techniques permettent un travail à deux niveaux (psychologique et physique) qui est particulièrement adapté en oncologie. On note d'ailleurs un intérêt grandissant, tant de la part des patients que des professionnels, à leur égard. En effet, pendant ou après leurs traitements médicaux oncologiques, les patients sont souvent demandeurs d'interventions complémentaires non pharmacologiques qui leur permettent d'apprendre à gérer leurs symptômes par eux-mêmes, leur redonnant ainsi un sentiment de contrôle et d'espoir. Les professionnels de santé, eux, sont souvent confrontés au manque d'efficacité des thérapies médicamenteuses pour soulager la CRF et les difficultés de sommeil, comme cela a été évoqué plus haut. Ils se retrouvent également parfois démunis face à des patients qui souhaitent bénéficier d'approches complémentaires non pharmacologiques dans leur suivi. Ainsi, ces interventions *mind-body* commencent-elles à être étudiées scientifiquement, seules ou combinées à d'autres techniques. On sait en effet que les interventions multicomposantes (c'est-à-dire qui combinent plusieurs techniques ou un travail à plusieurs niveaux, comme les interventions *mind-body*, qui intègrent un travail physique et psychologique) sont particulièrement adaptées pour améliorer la qualité de vie en oncologie (2, 3). De nouvelles technologies y sont aussi parfois associées.

Le yoga

Une méta-analyse récente a montré que différentes interventions basées sur le yoga (comprenant des techniques de respiration, des postures de yoga et de la méditation) permettent une diminution de la CRF et des difficultés de sommeil chez des femmes atteintes d'un cancer du sein en cours de chimiothérapie (14). Actuellement, le maintien de ces effets n'est pas confirmé à moyen ni à long terme. Par ailleurs, récemment, une intervention de 8 semaines comprenant des postures du yoga, de la respiration consciente et de la relaxation profonde s'est avérée être particulièrement efficace pour l'amélioration de la fatigue physique des patients (en comparaison aux dimensions de fatigue émotionnelle et cognitive) (15). D'autre part, une intervention de groupe basée sur le yoga (exercices de respiration, postures, méditation) proposée à des patients atteints de différents cancers et ayant terminé leurs traitements permettait une diminution de la CRF et de l'hypersomnolence, ainsi

qu'une augmentation de la qualité du sommeil (16). Il semble que l'amélioration de la CRF permise par cette dernière intervention serait en partie due à l'amélioration du sommeil des patients (16), rejoignant les études citées plus haut concernant les liens entre ces deux symptômes.

La méditation

La méditation vise à réguler le corps et l'esprit au moyen de techniques attentionnelles spécifiques. Elle permet d'entrer dans un état de conscience non ordinaire, caractérisé notamment par une conscience réduite de l'environnement et par une altération de la notion du temps et de l'espace (17). Différents types de méditation existent, mais le plus étudié en oncologie est la méditation de pleine conscience (MPC), qui implique le maintien de l'attention dans le moment présent et une attitude d'acceptation et de non-jugement envers soi-même. La MPC est fréquemment associée à d'autres techniques, principalement issues de la TCC. Ainsi, plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont montré l'efficacité d'interventions basées sur la MPC (art-thérapie basée sur la pleine conscience, réduction du stress par la pleine conscience, thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, thérapie d'acceptation et d'engagement, etc.) pour réduire la CRF et les difficultés de sommeil en oncologie (18, 19).

L'efficacité d'un programme de thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, combinant des exercices de MPC et de la psychoéducation, a également montré son intérêt pour améliorer la CRF de patientes atteintes d'un cancer du sein (20). Une autre intervention, combinant des exercices de MPC, des stratégies cognitivo-comportementales liées à la régulation du sommeil (psychoéducation, restriction du sommeil, etc.) et des techniques de gestion du stress, a permis une amélioration de la qualité du sommeil tant subjective (rapportée par les participants) qu'objective (délai avant l'endormissement, nombre de réveils pendant la nuit, durée totale du sommeil et efficacité du sommeil) (21). La majorité de ces effets se maintenaient au moins jusqu'à 6 mois après l'intervention.

Les programmes basés sur la MPC intègrent également de plus en plus souvent des nouvelles technologies. Par exemple, différents programmes de MPC dispensés en ligne (sites web, visioconférences, emails) ou via téléphone (applications mobiles, appels téléphoniques), d'une durée variant entre 2 semaines et 6 mois, seraient également efficaces pour réduire la CRF et les difficultés de sommeil (22).

Une autre technique de méditation est la méditation d'auto-compassion, qui implique une attitude de bienveillance envers

La fatigue liée au cancer consiste en un sentiment d'épuisement physique, émotionnel et/ou cognitif lié au cancer lui-même ou à son traitement.

soi-même. Elle vise tout particulièrement à éviter le jugement trop sévère de soi-même et promeut l'acceptation et la compréhension de soi. À notre connaissance, aucune étude n'a spécifiquement évalué les bénéfices de ce type de méditation pour améliorer la fatigue et le sommeil en oncologie. Ce manque sera comblé par une étude actuellement en cours à l'Université de Liège et au CHU de Liège, en collaboration avec l'association «Emergences» de Bruxelles, qui vise notamment à évaluer l'impact de cette technique ainsi que d'autres interventions *mind-body* sur la CRF et le sommeil (23).

L'hypnose

L'hypnose est également un état de conscience non ordinaire, qui se caractérise par 4 composantes principales: l'absorption dans une expérience imaginative, la dissociation par rapport à l'environnement extérieur, la suggestibilité aux suggestions faites par le thérapeute, et l'automatisme des actions et des pensées (24, 25). L'hypnose utilisée seule ou combinée à une autre technique est connue pour ses bénéfices entre autres sur la fatigue et le sommeil des patients atteints d'un cancer (26). L'hypnose utilisée seule est principalement étudiée pour gérer la douleur ou les difficultés émotionnelles, en oncologie, mais aussi dans d'autres pathologies (27, 28). Concernant la fatigue et le sommeil en oncologie, l'hypnose est majoritairement étudiée en combinaison avec d'autres techniques. Par exemple, une intervention de groupe combinant apprentissage de l'autohypnose et de techniques d'auto-bienveillance permet une amélioration de la CRF et du sommeil des patients, jusqu'à 1 an après l'intervention (29).

L'auto-bienveillance consiste en l'apprentissage de stratégies basées sur la TCC pour prendre soin de soi, mieux se connaître

et se respecter. La combinaison de l'hypnose à la TCC (comprenant une transmission d'informations concernant les symptômes des participants et l'apprentissage de stratégies pour les gérer) permet également de diminuer la fatigue et les difficultés de sommeil de patients atteints de différents cancers, jusqu'à 3 mois après l'intervention (30). L'hypnose commence également à être associée à des nouvelles technologies, comme la réalité virtuelle. La réalité virtuelle utilisée seule a montré récemment des résultats encourageants en termes d'amélioration de la fatigue et du sommeil en oncologie (31, 32). Sa combinaison avec l'hypnose n'a pas encore été testée auprès de patients atteints d'un cancer, bien que son intérêt pour la gestion de la douleur semble être pertinent (33).

La transe cognitive auto-induite

Les recherches menées sur ces interventions *mind-body* ouvrent la voie à l'étude d'autres approches complémentaires en oncologie, comme la transe cognitive auto-induite. Cette technique est héritée de la pratique chamanique traditionnelle mongole, où elle est utilisée dans des rituels de guérison. Cet état de transe peut être atteint par la seule volonté et en dehors de tout cadre rituel après une formation de quelques jours (23). Bien que ses caractéristiques neuro-phénoménologiques aient déjà fait l'objet d'études préliminaires (34, 35), les propriétés thérapeutiques de cet état de conscience non ordinaire n'ont pas encore fait l'objet d'études scientifiques. Une étude est actuellement en cours au CHU de Liège et à l'Université de Liège, en collaboration avec l'Institut de recherche TranceScience (Paris, France) visant notamment à étudier les bénéfices de la transe cognitive auto-induite, de la méditation d'autocompassion et de l'hypnose sur la CRF et le sommeil de patients atteints d'un cancer (23).

Conclusion

Actuellement, il semble hasardeux de définir un traitement unique pour soulager la CRF et les difficultés de sommeil en oncologie. En effet, une large variété d'options thérapeutiques démontrant des effets positifs sur les symptômes qui nous intéressent existe. Les préférences et motivations du patient semblent donc être un critère important lorsqu'une intervention complémentaire dans le cadre de son suivi oncologique lui est proposée. En effet, le choix de participer ou non à une intervention afin de diminuer la fatigue serait influencé par plusieurs facteurs: la nécessité perçue par les participants de bénéficier d'aide pour gérer leur fatigue, les bénéfices potentiels perçus de l'intervention, l'état physique et psychologique du participant (comorbidités compliquant la participation à une intervention), et sa situation sociale et environnementale (influence des proches, charge de travail, aspects logistiques, etc.) (36).

Les approches complémentaires *mind-body* permettent aux patients d'apprendre des techniques afin d'améliorer leur qualité de vie dans ses composantes physique, psychologique et sociale. Elles leur permettent également de reprendre du contrôle sur leur santé et leur corps. Les interventions multicomposantes semblent particulièrement pertinentes et efficaces pour améliorer la qualité de vie en oncologie. Cependant, la raison de leur efficacité et l'utilité spécifique de chacune de leurs composantes ne sont pas toujours claires. Les recherches futures dans le domaine pourraient avoir à cœur d'étudier davantage les mécanismes d'action impliqués dans ces interventions, ainsi que de définir des profils de patients particulièrement susceptibles de bénéficier de telle ou telle intervention. Cela permettrait de continuer à améliorer leur état et de proposer des prises en charge plus efficaces.

Par ailleurs, dans le but continu d'améliorer les prises en charge proposées aux patients, différents éléments sont importants à intégrer dans les interventions visant à diminuer la CRF: l'écoute et la reconnaissance des difficultés et besoins individuels, l'évaluation de l'état de santé, les conseils concrets pour gérer la fatigue, les discussions de groupe centrées sur la gestion de la fatigue, les activités de groupe, et un accompagnement professionnel et personnalisé (36). Davantage de recherches sur la combinaison

hypnose/réalité virtuelle pour soulager la fatigue et les difficultés de sommeil en oncologie seraient également particulièrement intéressantes, au vu de l'engouement que provoque actuellement cette nouvelle technologie, tant de la part des patients que des professionnels. Enfin, de futures études pourraient s'intéresser aux propriétés thérapeutiques d'autres états de conscience non ordinaire comme la transe cognitive auto-induite, mais également d'autres types de transe issus ou non des pratiques chamaniques, ainsi que d'autres types de méditation.

Financements

Cette publication est soutenue par le CHU de Liège, l'Université de Liège, le Fonds de la Recherche Scientifique (FRS-FNRS, notamment la section Télévie), la Fondation Contre le Cancer (grant C/2020/1357), la Fondation Benoit, la Fondation BIAL, le European Union's Horizon 2020 Framework Programme for Research and Innovation (grant 945539, Human Brain Project SGA3), la Fondation Roi Baudouin, le Fonds Genereit, l'European Space Agency, le Service Public Fédéral de Programmation Politique scientifique (BELSPO, programme PRODEX), la Fondation d'utilité publique Université Européenne du Travail, la Fondazione Europea di Ricerca Biomedica, la Fondation Mind Science, la Commission Européenne, la Fondation Mind-Care et la Fondation Léon Frédéricq, Wallonia (programme BioWin Health 619 Cluster framework). CG est chercheuse post-doctorante au FRS-FNRS (section Télévie), OG est chercheuse qualifiée au FRS-FNRS.

Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 12/10/2022 – Accepté: 26/10/2022

EN DIRECT DE L'INDUSTRIE

AUTORISATION EUROPÉENNE POUR YESCARTA® EN 2^E LIGNE DES LYMPHOMES DIFFUS À LARGES CELLULES B ET DES LYMPHOMES À CELLULES B DE HAUT GRADE

Kite, société du groupe Gilead, annonce que la Commission européenne a accordé l'autorisation pour l'utilisation de Yescarta® (axicabtagene ciloleucl) chez les patients adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) et de lymphome à cellules B de haut grade (LCBHG) qui rechutent dans les 12 mois suivant la fin de la chimio-immunothérapie de 1^{ère} ligne ou qui sont réfractaires à celle-ci.

L'autorisation est basée sur les résultats de l'étude pivotale de phase III ZUMA-7. L'axicabtagene ciloleucl est désormais la première thérapie cellulaire CAR-T (*Chimeric Antigen Receptor*) approuvée en Europe pour les patients qui ne répondent pas au traitement de 1^{ère} ligne. Bien que 60% des patients atteints de LBCL nouvellement diagnostiqué, y compris ceux atteints de LDGCB, répondent à leur traitement initial, 40% d'entre eux rechuteront ou ne répondront pas et devront suivre un traitement de 2^e ligne (1, 2).

L'étude ZUMA-7 a démontré qu'après un suivi médian de 2 ans, les patients traités par l'axicabtagene ciloleucl présentaient une amélioration 4 fois plus importante du critère principal de survie

sans événement par rapport au traitement standard actuel (8,3 mois contre 2,0 mois). En outre, l'axicabtagene ciloleucl a permis de multiplier par 2,5 le nombre de patients qui étaient en vie à 2 ans sans progression de la maladie ni nécessité de traitement anticancéreux supplémentaire par rapport au traitement standard (41% contre 16%). Les améliorations de la survie sans maladie avec l'axicabtagene ciloleucl étaient cohérentes dans les principaux sous-groupes de patients, y compris les patients âgés, les patients réfractaires primaires, les lymphomes à cellules B de haut grade et les patients atteints de lymphomes à double expression. Dans l'essai ZUMA-7, l'axicabtagene ciloleucl a présenté un profil de sécurité gérable, conforme aux études précédentes (3).

Références

1. Leukemia & Lymphoma Society. Sous-types de la LNH. Disponible sur: <https://www.lls.org/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/nhl-subtypes> Consulté en septembre 2022.
2. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. [la correction publiée apparaît dans Blood 2018;131(5):587-8]. Blood 2017;130(16):1800-8.
3. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucl as second-line therapy for large B-cell lymphoma. N Eng J Med 2022;386(7):640-54.

ESMO 2022: la place du cétuximab dans le cancer colorectal



Dr Alain Hendlisz

Dans le cadre du congrès de l'ESMO 2022, nous avons eu l'occasion d'interviewer le Dr Alain Hendlisz (Institut Jules Bordet, HUB, Bruxelles) concernant la place du cétuximab (Erbix[®]) dans la prise en charge des patients atteints de cancer colorectal, mais aussi celle des associations avec notamment les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires.

Selon vous, quelle est la place du rechallenge par le cétuximab dans le cancer colorectal, sachant que toutes les recherches portent sur des populations de patients de niche?

Dr A. Hendlisz: Le cétuximab est réservé à une population présentant des tumeurs colorectales KRAS de type sauvage, ce qui représente 40% de la population. Il s'agit donc d'une population de niche. L'histoire des «niches» de patients dans le cancer colorectal a d'ailleurs débuté avec le cétuximab. Le bénéfice potentiel d'une réintroduction du cétuximab dans le traitement du cancer colorectal métastatique constitue l'une des caractéristiques de cette molécule, démontrée sur le plan clinique et sur le plan biologique, en particulier pour les patients qui avaient initialement bénéficié de ce traitement et chez qui on ne retrouve pas de mutation du gène codant pour ce récepteur. C'est donc possible pour deux tiers des patients qui ont déjà été traités.

Où en sommes-nous en Belgique en ce qui concerne l'utilisation de la détection de l'ADN tumoral circulant?

Dr A. Hendlisz: D'un point de vue scientifique, la Belgique fait partie des pionniers dans ce domaine. Malheureusement, ce n'est pas le cas sur le plan réglementaire, puisqu'il n'y a pas de remboursement en cours ni attendu prochainement, alors qu'il s'agit là d'une manière efficace et scientifiquement validée de monitorer les résistances au traitement. J'espère que cela fera partie rapidement de notre offre de soins pour les patients, non seulement pour le cétuximab, mais aussi pour d'autres molécules, et dans d'autres indications que le cancer colorectal. Il s'agit d'un progrès scientifique majeur qui doit encore être mieux défini, mais les données existent pour justifier un remboursement dans certaines circonstances, et le traitement par cétuximab en fait partie.

Que pensez-vous des nouvelles combinaisons pour contourner les mécanismes de résistance des tumeurs dans le cancer colorectal?

Dr A. Hendlisz: Des associations sont testées avec le cétuximab, notamment avec des anticorps anti-PD-1/anti-PD-L1. Une étude a d'ailleurs été publiée récemment avec la combinaison avélumab + cétuximab, faisant état de résultats intéressants.

Quel serait votre take-home message pour vos collègues?

Dr A. Hendlisz: Nous sommes sur le point de vivre une révolution dans les traitements des cancers colorectaux. Le cétuximab constitue à cet égard l'un des médicaments cruciaux pour l'avenir, quel que soit le modèle que l'on imagine dans un futur proche, voire un peu plus lointain.



Pr Jean-Luc Van Laethem

Un rechallenge est possible et souhaitable avec le cétuximab

Toujours au cours du congrès de l'ESMO 2022, nous avons rencontré le Professeur Jean-Luc Van Laethem (Hôpital Érasme-Institut Bordet, HUB, Bruxelles) afin qu'il nous fasse profiter de son expertise en matière de traitement du cancer colorectal (CRC).

Sur quels critères basez-vous votre décision pour traiter un patient souffrant d'un CRC métastatique avec le cétuximab ou avec le bévacizumab?

Pr J-L Van Laethem: Dans le CRC métastatique, je pense qu'il est avant tout important de considérer le patient dans sa globalité, en prenant en compte son état général, son statut de performance, sa charge tumorale, ainsi que le type de tumeur et ses caractéristiques, dont sa localisation et ses différentes anomalies génomiques. Ceci sera à mettre en parallèle avec l'objectif thérapeutique poursuivi. Il s'agit d'un fil rouge pour nous guider. Des études de phase III récentes montrent que les tumeurs du côlon gauche KRAS de type sauvage bénéficieront et répondront mieux à une association de chimiothérapie et d'anti-EGFR. Le cétuximab a ainsi été associé au schéma FOLFIRI dans l'étude FIRE. La combinaison FOLFOX est possible aussi.

Que pensez-vous de la réintroduction ou du rechallenge par cétuximab dans le CRC métastatique?

Pr J-L Van Laethem: Le rechallenge des patients par anti-EGFR est de plus en plus une réalité dans le CRC métastatique, les études suggérant une bonne efficacité dans certaines conditions. Il est également important que les intervalles de réponse au traitement soient les plus longs possibles. Il est évident que chez un patient qui progresse très rapidement, le bénéfice du rechallenge est aléatoire.

Comment identifier les patients souffrant d'un CRC métastatique qui pourront le plus bénéficier de ce rechallenge?

Pr J-L Van Laethem: L'identification de ces patients repose sur leur histoire clinique. Comme je l'ai dit, ce sont des patients non progressifs avec si possible un intervalle libre de toute progression de 4 à 6 mois. Dans un futur pas si éloigné, c'est la détection de l'ADN tumoral circulant et des mutations du gène KRAS qui pourra orienter le choix de traitement. Les études suggèrent que ce sont les patients qui

présentent à nouveau ou toujours un KRAS de type sauvage qui pourront le plus en bénéficier.

Les résultats de FIRE-4 ont été publiés. Sur cette base, passeriez-vous au bévacizumab en entretien après le cétuximab?

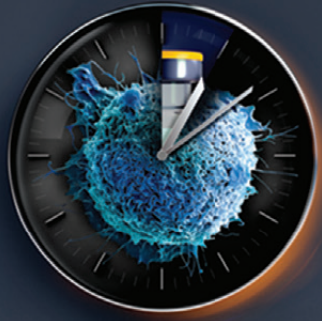
Pr J-L Van Laethem: L'étude FIRE-4 a posé deux questions pertinentes. La première était de savoir si l'on pouvait traiter à long terme les patients avec CRC métastatique KRAS de type sauvage avec du cétuximab. La seconde était de savoir si l'on pouvait retarder des résistances en utilisant le bévacizumab. L'étude n'a finalement pas conclu à un avantage de passer vers cet anti-VEGF. Elle n'a pas montré non plus que c'était totalement inutile puisque la survie sans progression et la survie globale sont les mêmes. Nous ne disposons donc pas de preuves que cette stratégie diminue les résistances et permet de prolonger la survie, en tout cas dans les tumeurs du côlon gauche. On peut cependant le proposer chez certains patients, mais il ne faut probablement pas le recommander. En cas de tolérance mitigée par ex. aux anti-EGFR, ce type de maintenance pourrait être bénéfique.

SHORT SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Erbitux 5 mg/mL solution for infusion. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each mL of solution for infusion contains 5 mg cetuximab. Each vial of 20 mL contains 100 mg cetuximab. Each vial of 100 mL contains 500 mg cetuximab. Cetuximab is a chimeric monoclonal IgG1 antibody produced in a mammalian cell line (Sp2/0) by recombinant DNA technology. **PHARMACEUTICAL FORM** Solution for infusion. Colourless solution. **THERAPEUTICAL INDICATIONS** Erbitux is indicated for the treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing, RAS wild-type metastatic colorectal cancer in combination with irinotecan-based chemotherapy, in first-line in combination with FOLFOX, as a single agent in patients who have failed oxaliplatin- and irinotecan-based therapy and who are intolerant to irinotecan. See section 5.1. 'Pharmacodynamic properties' for details (see complete SPC). Erbitux is indicated for the treatment of patients with squamous cell cancer of the head and neck, in combination with radiation therapy for locally advanced disease, in combination with platinum-based chemotherapy for recurrent and/or metastatic disease. **POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Erbitux must be administered under the supervision of a physician experienced in the use of antineoplastic medicinal products. Close monitoring is required during the infusion and for at least 1 hour after the end of the infusion. Availability of resuscitation equipment must be ensured. **Posology** Prior to the first infusion, patients must receive premedication with an antihistamine and a corticosteroid at least 1 hour prior to administration of cetuximab. This premedication is recommended prior to all subsequent infusions. In all indications, Erbitux is administered once a week. The initial dose is 400 mg cetuximab per m² body surface area. All subsequent weekly doses are 250 mg cetuximab per m² each. **Colorectal cancer** In patients with metastatic colorectal cancer, cetuximab is used in combination with chemotherapy or as a single agent. Evidence of wild-type RAS (KRAS and NRAS) status is required before initiating treatment with Erbitux. Mutational status should be determined by an experienced laboratory using validated test methods for detection of KRAS and NRAS (exons 2, 3, and 4) mutations. For the dosage or recommended dose modifications of concomitantly used chemotherapeutic agents, refer to the product information for these medicinal products. They must not be administered earlier than 1 hour after the end of the cetuximab infusion. It is recommended that cetuximab treatment be continued until progression of the underlying disease. **Squamous cell cancer of the head and neck** In patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck, cetuximab is used concomitantly with radiation therapy. It is recommended to start cetuximab therapy one week before radiation therapy and to continue cetuximab therapy until the end of the radiation therapy period. In patients with recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck, cetuximab is used in combination with platinum-based chemotherapy followed by cetuximab as maintenance therapy until disease progression. Chemotherapy must not be administered earlier than 1 hour after the end of the cetuximab infusion. **Special populations** Only patients with adequate renal and hepatic function have been investigated to date. Cetuximab has not been studied in patients with pre-existing haematological disorders. No dose adjustment is required in older people, but the experience is limited in patients 75 years of age and above. **Pediatric population** There is no relevant use of cetuximab in the paediatric population in the granted indications. **Method of administration** Erbitux 5mg/mL is administered intravenously with an infusion pump, gravity drip or a syringe pump (for handling instructions, see section 6.6 'Special precautions for disposal and other handling' (see complete SPC)). The initial dose should be given slowly and speed of infusion must not exceed 5 mg/min. The recommended infusion period is 120 minutes. For the subsequent weekly doses, the recommended infusion period is 60 minutes. The infusion rate must not exceed 10 mg/min. **CONTRAINDICATIONS** Erbitux is contraindicated in patients with known severe (grade 3 or 4) hypersensitivity reactions to cetuximab. The combination of Erbitux with oxaliplatin-containing chemotherapy is contraindicated for patients with mutant RAS metastatic colorectal cancer (mCRC) or for whom RAS mCRC status is unknown. Before initiation of combination treatment, contraindications for concomitantly used chemotherapeutic agents or radiation therapy must be considered. **UNDESIRABLE EFFECTS** The main undesirable effects of cetuximab are skin reactions, which occur in more than 80% of patients, hypomagnesaemia which occurs in more than 10% of patients and infusion-related reactions, which occur with mild to moderate symptoms in more than 10% of patients and with severe symptoms in more than 1% of patients. The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter: Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100, < 1/10), Uncommon

(≥ 1/1.000, < 1/100), Rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Very rare (< 1/10.000), Frequency not known (cannot be estimated from the available data). An asterisk (*)

indicates that additional information on the respective undesirable effect is provided below the table **Metabolism and nutrition disorders** Very common: Hypomagnesaemia. Common: Dehydration, in particular secondary to diarrhoea or mucositis; hypocalcaemia; anorexia which may lead to weight decrease. **Nervous system disorders** Common: Headache. Frequency not known: Aseptic meningitis. **Eye disorders** Common: Conjunctivitis. Uncommon: Blepharitis; keratitis. **Vascular disorders** Uncommon: Deep vein thrombosis. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** Uncommon: Pulmonary embolism; interstitial lung disease, which may be fatal. **Gastrointestinal disorders** Common: Diarrhoea; nausea; vomiting. **Hepatobiliary disorders** Very common: Increase in liver enzyme levels (ASAT, ALAT, AP). **Skin and subcutaneous tissue disorders** Very common: Skin reactions*. Very rare: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Frequency not known: Superinfection of skin lesions*. **General disorders and administration site conditions** Very common: Mild or moderate infusion-related reactions; mucositis, in some cases severe. Mucositis may lead to epistaxis. Common: Severe infusion-related reactions, in some cases with fatal outcome; fatigue. **Additional information** Overall, no clinically relevant difference between genders was observed. **Skin reactions** Skin reactions may develop in more than 80% of patients and mainly present as acne-like rash and/or, less frequently, as pruritus, dry skin, desquamation, hypertrichosis, or nail disorders (e.g. paronychia). Approximately 15% of the skin reactions are severe, including single cases of skin necrosis. The majority of skin reactions develop within the first three weeks of therapy. They generally resolve, without sequelae, over time following cessation of treatment if the recommended adjustments in dose regimen are followed. Skin lesions induced by cetuximab may predispose patients to superinfections (e.g. with *S. aureus*), which may lead to subsequent complications, e.g. cellulitis erysipelas, or – potentially with fatal outcome – a *staphylococcal scalded skin syndrome*, necrotizing fasciitis or sepsis. **Combination treatment** When cetuximab is used in combination with chemotherapeutic agents, also refer to their respective product information. In combination with platinum-based chemotherapy, the frequency of severe leukopenia or severe neutropenia may be increased, and thus may lead to a higher rate of infectious complications such as febrile neutropenia, pneumonia and sepsis compared to platinum-based chemotherapy alone. In combination with fluoropyrimidines, the frequency of cardiac ischaemia including myocardial infarction and congestive heart failure as well as the frequency of hand-foot syndrome (palmar-plantar erythrodysesthesia) were increased compared to that with fluoropyrimidines. In combination with local radiation therapy of the head and neck area, additional undesirable effects were those typical of radiation therapy (such as mucositis, radiation dermatitis, dysphagia or leukopenia, mainly presenting as lymphocytopenia). In a randomised controlled clinical study with 424 patients, reporting rates of severe acute radiation dermatitis and mucositis as well as of late radiation-therapy-related events were slightly higher in patients receiving radiation therapy in combination with cetuximab than in those receiving radiation therapy alone. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via **Belgium** Federal Agency for Medicines and Health Products, Service Vigilance, Postbus 97, 1000 BRUSSEL, Madou, Website: www.eenbijkwerkingmelden.be or www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg.be **Luxemburg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr or Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu, Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 MA Amsterdam, The Netherlands. **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** EU/1/04/281/003, EU/1/04/281/005. **LOCAL REPRESENTATIVE** Merck n.v./s.a., Ildefonse Vandammestraat 5/7B, 1560 Hoeilaart, België. **PRESCRIPTION SCHEDULE:** on prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 05/2022.

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



Right time



Right patient



Right response

Our mission never stops

Critères diagnostiques histopathologiques du cancer du sein lobulaire invasif

Maxim De Schepper^{1,2}, François Richard¹, Giuseppe Floris², Christine Desmedt¹

1. Laboratorium voor Translationeel Borstkankeronderzoek, Département d'oncologie, KU Leuven

2. Département d'anatomopathologie, UZ Leuven

Le carcinome lobulaire invasif (CLI) est le 2^e type de tumeur mammaire le plus fréquent, représentant environ 15% de l'ensemble des cancers du sein. La perte d'adhérence cellulaire à la suite de l'inactivation fonctionnelle de l'E-cadhérine en constitue la caractéristique distinctive. La classification actuelle de l'Organisation Mondiale de la Santé des tumeurs mammaires exige uniquement l'identification de caractéristiques morphologiques spécifiques. En revanche, il n'est pas obligatoire de démontrer la perte d'E-cadhérine par immunohistochimie (IHC). Récemment, deux vastes essais cliniques randomisés ont mis en évidence une discordance significative entre les laboratoires centraux et locaux. Pour tenter d'en comprendre les potentielles raisons sous-jacentes, nous avons mené une enquête internationale. Cette dernière a été mise sur pied par un panel de pathologistes et de chercheurs de l'European Lobular Breast Cancer Consortium à l'aide de l'outil en ligne SurveyMonkey®. L'enquête portait sur des paramètres tels que les indications d'une coloration IHC, les clones utilisés en IHC et les procédures de coloration IHC, et enfin sur le signalement systématique des variantes non classiques du CLI. Elle a été envoyée à des pathologistes du monde entier et a circulé du 14 décembre 2020 au 1^{er} juillet 2021. Les résultats montrent que 52% des établissements ont systématiquement recours à l'analyse IHC de l'expression de l'E-cadhérine pour le diagnostic des CLI, et que 3% ne procèdent jamais à une IHC complémentaire. Parmi les participants, 50% ont indiqué utiliser la β -caténine et/ou la p120-caténine en plus de l'E-cadhérine. Une grande variabilité des protocoles de coloration IHC utilisés a également été constatée: 11 clones d'anticorps différents ont été rapportés pour l'E-cadhérine, avec en outre 7 concentrations différentes pour le clone le plus couramment utilisé, à savoir le NCH-38 (42%). Cela peut donner lieu à des résultats de coloration différents et, par conséquent, à des interprétations diverses. Comme les thérapies et les trajets de soins spécifiques aux CLI sont actuellement étudiés dans le cadre d'essais cliniques, il est important d'améliorer la standardisation du diagnostic histopathologique des CLI.

Introduction

Le carcinome mammaire lobulaire invasif (CLI) est le 2^e type de cancer du sein le plus fréquent (10-15%) après le carcinome mammaire invasif de type non spécifique (IBC-NST pour *invasive breast carcinoma of no special type*) (anciennement appelé adénocarcinome canalaire invasif [-75%]) (1). Les CLI présentent des caractéristiques cliniques spécifiques. Ces carcinomes se développent principalement au cours de la post-ménopause, se présentent généralement comme des tumeurs multifocales ou bilatérales, et sont souvent hormonosensibles, avec un indice de prolifération relativement faible (2). Le CLI a été décrit par Rakha et al. comme initialement indolent, mais lentement progressif (3). En effet, les patientes atteintes d'un CLI peuvent développer une récurrence jusqu'à plus de 10 ans après le diagnostic de la tumeur primitive. Outre les métastases osseuses et hépatiques fréquentes, le CLI est également associé à la formation de métastases à des endroits inhabituels tels que le péritoine, le tractus gastro-intestinal, les leptoméninges, la peau, les orbites et les ovaires (1, 2).

Le diagnostic des CLI est histopathologique et repose, dans un premier temps, sur une évaluation morphologique (basée sur une coloration de routine à l'hématoxyline et à l'éosine [H&E]), éventuellement complétée par une analyse immunohistochimique (IHC) (**Figure 1**). L'aspect le plus caractéristique des CLI est leur croissance infiltrante et dyscohésive. La cause sous-jacente de ce phénomène est la perte fonctionnelle de *CDH1*, le gène codant pour l'E-cadhérine. Dans des conditions normales, l'E-cadhérine est exprimée au niveau de la membrane cellulaire des cellules épithéliales, où elle garantit l'adhérence cellule-cellule. La perte d'E-cadhérine entraîne donc une perte d'adhérence cellule-cellule, avec la perte de son complexe protéique β -caténine/p120-caténine associé, ce qui en fait une véritable entité morphomoléculaire (6-9).

En cas de recours à l'IHC, on privilégie des anticorps dirigés contre l'E-cadhérine, car sa perte étaye le diagnostic de CLI et sert de marqueur de substitution de l'altération génomique sous-jacente. Une IHC complémentaire, sous forme de β -caténine ou de p120-caténine, peut être utilisée en appoint pour aider à évaluer la fonctionnalité de l'E-cadhérine. Parmi les CLI, il existe différents sous-types et profils de croissance, de sorte que le diagnostic différentiel avec un IBC-NST peut parfois être difficile. De plus, l'interprétation de l'analyse IHC de l'E-cadhérine peut être compliquée par une expression aberrante de la protéine. Ce phénomène survient dans 2 à 26% des CLI, selon la série décrite et les clones d'anticorps utilisés (10-13), et se caractérise par une coloration cytoplasmique, une coloration périnucléaire punctiforme, une coloration membranaire fragmentée, focale ou granulaire, ou une coloration membranaire complète mais faible. Ces profils d'expression aberrants peuvent être interprétés à tort (14) comme positifs et, par conséquent, empêcher certaines patientes de bénéficier d'une prise en charge spécifique à un CLI.

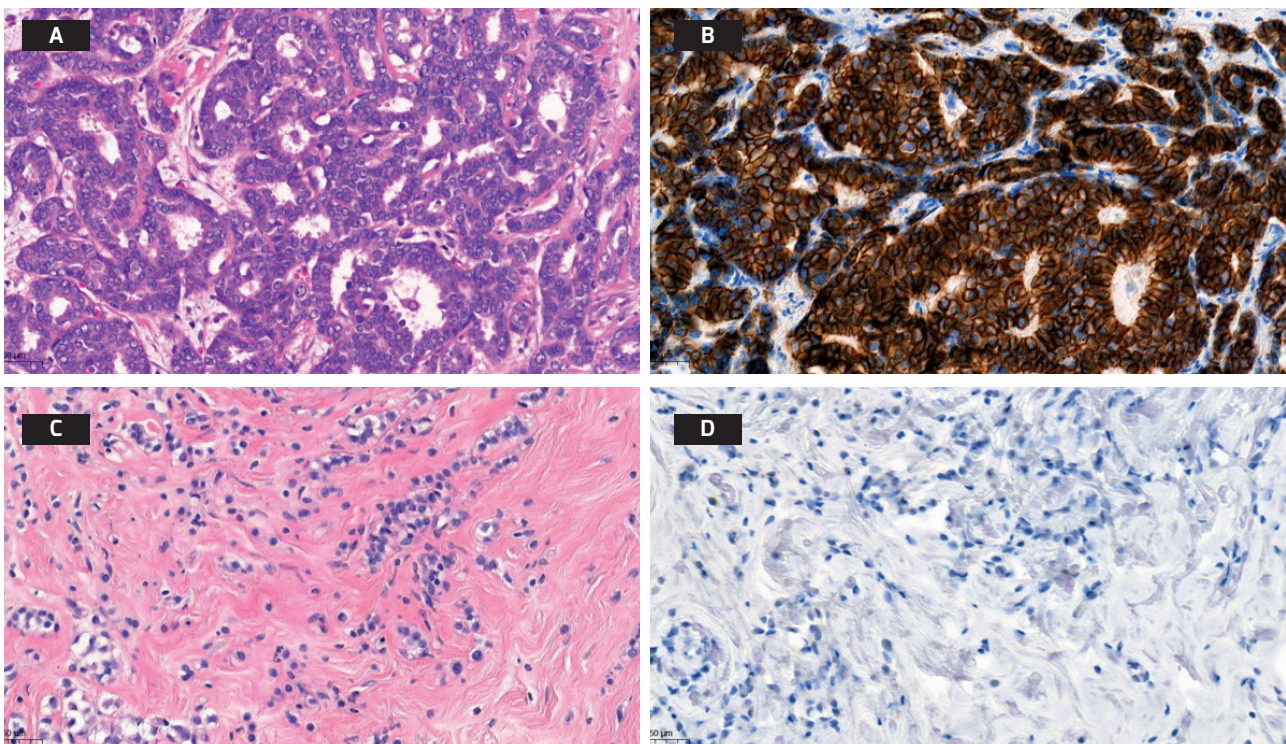
Par ailleurs, un relatif surdiagnostic des CLI dans les laboratoires de pathologie locaux a été mis en évidence après la récente révision pathologique centrale des tumeurs des patientes incluses dans deux essais cliniques randomisés (MINDACT et West-German PlanB), l'analyse pathologique centrale n'ayant

confirmé qu'environ 60% des CLI diagnostiqués localement (15, 16). Il ne s'agissait cependant pas de l'objectif principal de ces études, et les procédures diagnostiques des centres locaux n'ont pas été déterminées.

La distinction d'un CLI d'autres types de tumeurs est cliniquement pertinente à plusieurs égards. L'identification d'un CLI est pertinente pour les protocoles de traitement et de suivi (17). Cela est particulièrement le cas dans le cadre du diagnostic préopératoire, dans la mesure où un diagnostic de CLI donne lieu à la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique qui, par rapport à la tomographie conventionnelle, met souvent en évidence des tumeurs plus volumineuses, multifocales et bilatérales en cas de CLI (18-21).

Il existe également de plus en plus d'éléments probants soutenant le recours à des thérapies spécifiques aux CLI (2). Une létalité synthétique entre les inhibiteurs de *ROSI* (crizotinib et forétinib) dans les cellules déficientes en E-cadhérine a été démontrée dans des modèles précliniques (22), et est actuellement explorée dans des essais cliniques spécifiques aux CLI, à savoir les études Rosaline (identifiant ClinicalTrials.gov: NCT04551495) et ROLO (identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03620643), respectivement dans un contexte néoadjuvant et avancé. L'étude BIG1-98 a montré

Figure 1: (A) Coloration H&E d'un carcinome mammaire invasif de type non spécifique. (B) Coloration de l'E-cadhérine préservée correspondante. (C) Coloration H&E d'un carcinome mammaire lobulaire invasif. (D) Perte d'expression de l'E-cadhérine. Toutes les images ont été capturées avec un grossissement de 40x.



qu'un traitement adjuvant par létrozole, un inhibiteur de l'aromatase, était plus bénéfique que le tamoxifène chez les patientes postménopausées atteintes d'un CLI avec récepteurs hormonaux positifs et HER- de stade précoce que chez celles souffrant d'un IBC-NST (23). Une plus grande fréquence des mutations de HER2 a également été décrite dans les CLI métastatiques (9, 24, 25), et les résultats préliminaires d'essais prospectifs réalisés avec des thérapies ciblant ces mutations ont mis en évidence un bénéfice plus important chez les patientes atteintes d'un CLI que chez celles souffrant d'un IBC-NST (26).

En résumé, il existe une divergence entre les différents laboratoires de pathologie en termes de préférences et de techniques de diagnostic pour les CLI, ce qui entraîne un problème cliniquement pertinent, à savoir le sous-diagnostic ou le surdiagnostic des CLI. Le diagnostic de CLI (et de carcinome lobulaire *in situ*) est important, dans la mesure où il est associé à des modalités de soins bien précises et à de futures thérapies spécifiques. Pour comprendre la variabilité des pratiques au niveau du diagnostic histopathologique des CLI, nous avons mené une enquête internationale sur les préférences et les critères histopathologiques actuels pour le diagnostic des CLI.

Matériel et méthodes

Enquête

Une enquête en ligne a été élaborée par un panel de pathologistes et de chercheurs de l'*European Lobular Breast Cancer Consortium* (ELBCC) à l'aide de SurveyMonkey®. Elle a été envoyée par e-mail à des laboratoires de pathologie du monde entier, qui ont pu y répondre entre le 14 décembre 2020 et le 1^{er} juillet 2021. Les pathologistes ont été invités à participer à l'enquête via le réseau de pathologie ELBCC/Lobsterpot et ses branches internationales, les coordinateurs d'hôpitaux spécialisés en oncologie/de services d'oncologie et de grandes organisations de lutte contre le cancer. L'objectif principal était de recenser le rapportage des diagnostics de CLI, le recours à l'IHC complémentaire et le signalement systématique des sous-types de CLI. Au total, 42 questions ont été posées, en mettant l'accent sur l'utilisation de l'IHC. Pour chaque anticorps, les participants ont été invités à décrire leur protocole respectif.

Méthodes statistiques

Les associations entre variables catégorielles ont été évaluées à l'aide du test exact de Fisher. Les valeurs p étaient bilatérales et considérées comme statistiquement significatives au niveau conventionnel de < 0,05. La correction pour les tests multiples n'a pas été appliquée compte tenu de la nature descriptive de l'étude. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel R 4.0.2.

Tableau 1: Aperçu des continents et des pays des pathologistes participants.

Continent/pays	Nombre	Pourcentage du total
Europe	92	63%
Belgique	15	10%
France	13	9%
Pays-Bas	12	8%
Espagne	10	7%
Allemagne	8	5%
Hongrie	8	5%
Italie	6	4%
Albanie	3	2%
Pologne	3	2%
Portugal	2	1%
Angleterre	2	1%
Suède	2	1%
Danemark	1	1%
Autriche	1	1%
Croatie	1	1%
Lettonie	1	1%
Malte	1	1%
Finlande	1	1%
Suisse	1	1%
Irlande	1	1%
Asie	27	18%
Japon	18	12%
Vietnam	3	2%
Mongolie	3	2%
Chine	2	1%
Liban	1	1%
Amérique du Sud	11	7%
Argentine	5	3%
Colombie	4	3%
Brésil	2	1%
Amérique du Nord	11	7%
États-Unis	9	6%
Canada	2	1%
Afrique	4	3%
Botswana	2	1%
Ouganda	1	1%
RDCongo	1	1%
Océanie	2	1%
Australie	2	1%
Total	147	

Résultats

Caractéristiques des pathologistes participants

Au total, 147 participants issus de 34 pays différents répartis sur 6 continents ont répondu à cette enquête. La plupart étaient originaires d'Europe (63%), suivis par l'Asie (18%). Les pays ayant le plus contribué sont le Japon (12%), la Belgique (10%) et la France (9%) (Tableau 1).

La majorité des pathologistes ont déclaré travailler dans un hôpital universitaire (82/147; 56%) ou dans un grand hôpital tertiaire (44/147; 30%). La grande majorité des pathologistes (110/147; 75%) ont indiqué exercer dans un centre dont le volume annuel de cancers du sein est supérieur à 300, voire à 500 (80/147; 54%). La plupart des pathologistes ont déclaré être spécialisés en pathologie mammaire (115/147; 78%). Une minorité de pathologistes ayant indiqué travailler dans un petit hôpital local (7/147; 5%) ou dans un laboratoire privé (14/147; 10%) ont toutefois rapporté un volume moyen de cas de cancer du sein > 300 par an dans respectivement 57% (4/7) et 93% (13/14) des centres.

Il n'y avait pas de différence significative entre les continents en ce qui concerne le type d'établissement ($p = 0,14$). Le volume annuel de cancers du sein rapporté ($p = 0,0005$) et le nombre de pathologistes mammaires par centre ($p = 0,0005$) variaient en revanche considérablement d'un continent à l'autre. De manière générale, la proportion de participants présentant un haut volume annuel de cancers du sein (> 500 par an), ou exerçant dans un centre comptant davantage de pathologistes mammaires, était relativement plus importante en Amérique du Nord qu'en Europe et

en Asie. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence, car certains continents comptent peu de participants.

Pratiques en matière de diagnostic des CLI

Les variantes lobulaires suivantes sont systématiquement rapportées: classique (145/147; 99%), pléomorphe (138/147; 94%), solide (107/147; 73%), histiocytoïde (89/147; 61%), alvéolaire (89/147; 61%), trabéculaire (54/147; 37%), mixte non classique (53/147; 36%), non classique (52/147; 35%) et CLI avec mucine extracellulaire (51/147; 35%). Parmi les autres variantes mentionnées, citons le CLI à morphologie cellulaire en bague à chaton et le CLI à éléments tubulaires.

97% (143/147) des participants procèdent à un diagnostic de consensus (autrement dit, consultent un ou plusieurs confrères au sein de l'établissement en présence de cas difficiles): 58% ont déclaré qu'un diagnostic de consensus est posé régulièrement, et 42% occasionnellement.

Recours à l'IHC pour le diagnostic des CLI

Indications

La majorité des pathologistes interrogés procèdent à une IHC pour diagnostiquer des néoplasies lobulaires *in situ* et invasives (143/147; 97%). Environ la moitié d'entre eux effectuent systématiquement une IHC pour diagnostiquer un CLI (75/143; 52%), tandis que les autres n'y ont recours qu'en cas de doute (64/143; 45%) ou pour distinguer un carcinome canalaire *in situ* (CCIS) d'un CLIS (4/143; 3%). Seulement 3% (4/147) des pathologistes ont déclaré ne jamais utiliser l'IHC pour diagnostiquer un CLI.

Tableau 2: Utilisation de l'IHC par type de centre.

		IHC uniquement en cas de doute	IHC uniquement pour distinguer un CLIS d'un CCIS	Uniquement par morphologie	Systématiquement par morphologie et IHC	valeur p
Cœur d'activité	Grand hôpital tertiaire	17 (26,6)	1 (25,0)	1 (25,0)	25 (33,3)	0,5802
	Laboratoire privé	6 (9,4)	1 (25,0)	0 (0,0)	7 (9,3)	
	Petit hôpital communautaire	3 (4,7)	1 (25,0)	0 (0,0)	3 (4,0)	
	Hôpital universitaire	38 (59,4)	1 (25,0)	3 (75,0)	40 (53,3)	
Volume moyen d'échantillons de cancer du sein/an	0-150 échantillons	6 (9,4)	0 (0,0)	1 (25,0)	1 (1,3)	0,1259
	151-300 échantillons	9 (14,1)	2 (50,0)	1 (25,0)	17 (22,7)	
	301-500 échantillons	16 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (18,7)	
	> 500 échantillons	33 (51,6)	2 (50,0)	2 (50,0)	43 (57,3)	
Nombre de pathologistes traitant des échantillons de cancer du sein	1	5 (7,8)	0 (0,0)	1 (25,0)	4 (5,3)	0,2804
	1-4	30 (46,9)	3 (75,0)	0 (0,0)	41 (54,7)	
	≥5	29 (45,3)	1 (25,0)	3 (75,0)	30 (40,0)	

Concernant le pourcentage de cas diagnostiqués au moyen d'une IHC complémentaire, 41% des pathologistes (57/139) ont déclaré que plus de 75% des cas de CLI sont diagnostiqués à l'aide d'une IHC complémentaire, tandis que 31% (43/139) ont indiqué que c'était le cas pour seulement 0 à 25% des CLI. Pour ce qui est du recours à l'IHC, 139/143 (97%) participants utilisent des anticorps anti-E-cadhérine, 35/143 (24%) des anticorps anti-β-caténine et 49/143 (35%) des anticorps anti-p120-caténine. La moitié (71/143; 50%) utilise uniquement des anticorps anti-E-cadhérine, 13% (19/143) emploient des anticorps anti-E-cadhérine en combinaison avec des anticorps anti-β-caténine et 23% (33/143) ont recours à des anticorps anti-E-cadhérine en association avec des anticorps anti-p120-caténine, tandis que 11% (16/143) utilisent les 3 types d'anticorps. Lorsqu'un profil de croissance lobulaire est constaté, mais que l'E-cadhérine est préservée, 51% (70/138) optent pour une IHC complémentaire (β-caténine et/ou p120-caténine).

Seule une minorité de pathologistes ont déclaré procéder à une IHC de l'E-cadhérine de manière standard (16/138; 12%), autrement dit, avant l'évaluation de la coloration H&E.

Nous n'avons pu observer aucune association significative entre l'indication de l'IHC de l'E-cadhérine, le type de centre, le volume annuel de cancers du sein et le nombre de pathologistes mammaires par centre (**Tableau 2**).

Anticorps

Pour l'E-cadhérine, 11 clones d'anticorps différents ont été rapportés, le plus couramment utilisé étant le NCH-38 (38/91; 42%), suivi du clone 36 (15/91; 16%) et de l'EP700Y (14/91; 15%). Les concentrations utilisées par clone sont hétérogènes, avec jusqu'à 7 concentrations différentes rapportées pour le NCH-38. Si l'on regarde la répartition des différents clones d'anticorps par continent, on constate que le NCH-38 est fréquemment rapporté sur tous les continents, sauf en Océanie. Le clone 36 n'a pas été rapporté en Amérique du Sud ni en Afrique, tandis que le clone EP700Y n'a pas été signalé en Asie, en Amérique du Nord ni en Océanie. Il convient toutefois de se montrer prudent vis-à-vis de ces différences régionales concernant les continents comptant un nombre plus faible de répondants. Sur le continent européen, le clone NCH-38 est représenté par 12 pays sur 20, à l'exception de la France, où le clone dominant utilisé était l'EP700Y.

En ce qui concerne l'interprétation de la coloration, le profil le plus reconnu est l'absence totale de coloration (150/290; 52%), suivie d'un profil membranaire fragmenté (111/290; 38%),

Le carcinome mammaire lobulaire invasif est le 2^e type de cancer du sein le plus fréquent (10-15%) après le carcinome mammaire invasif de type non spécifique. Les carcinomes lobulaires invasifs présentent des caractéristiques cliniques spécifiques.

d'un profil périnucléaire punctiforme (95/290; 33%) et d'un profil membranaire complet mais très faible (78/290; 27%). Seuls 17% (49/290) des participants identifient tous ces profils dans le diagnostic des CLI.

Pour la β-caténine, 4 clones d'anticorps différents employés dans la pratique clinique ont été rapportés, les plus utilisés étant le clone 14 et la β-caténine-1 (respectivement 53% [20/38] et 32% [12/38]). Comme pour l'E-cadhérine, jusqu'à 8 concentrations différentes ont été rapportées pour le clone 14.

Vingt-neuf entrées ont été enregistrées pour des spécifications en lien avec la p120-caténine. Quatre clones différents ont été rapportés, les produits les plus couramment utilisés étant le clone 98 et l'EP66 (respectivement 48% [14/29] et 24% [7/29]). Pour le clone le plus utilisé, à savoir le clone 98, 7 concentrations différentes ont de nouveau été rapportées.

Séquençage pour CDH1

Nous avons demandé aux pathologistes s'ils procèdent à un séquençage pour *CDH1* afin de poser le diagnostic final en cas de discordance entre les résultats de l'analyse histologique et de l'IHC. Seuls 4 pathologistes sur 120 ont indiqué effectuer un séquençage de l'ADN pour *CDH1* dans de rares cas (dans moins de 5% des CLI).

Procédure de démasquage antigénique

En raison du processus de fixation, les épitopes présents dans le tissu sont partiellement masqués et plus difficiles d'accès pour l'anticorps. Le démasquage antigénique (*antigen retrieval*) permet de les rendre de nouveau plus accessibles à l'anticorps, de sorte que la coloration IHC est plus forte et que de plus faibles

concentrations sont nécessaires. Il existe différentes modalités pour y parvenir, ce qui a également été constaté pour l'E-cadhérine, la β -caténine et la p120-caténine. La forme de démasquage antigénique la plus utilisée est l'HIER (*heat-induced epitope retrieval*) (respectivement 84% [76/91], 86% [31/36] et 79% [23/29] pour chacun des anticorps). Les modalités d'HIER sont cependant variables (6 modalités différentes rapportées), les plus couramment utilisées étant l'HIER sur dispositif de coloration et l'HIER sur plaque chauffante. Pour l'HIER, les tampons les plus utilisés sont à base de Tris et/ou d'EDTA et ont un pH élevé.

Commentaire

Nous rapportons les résultats de la première enquête mondiale sur le diagnostic des CLI dans la pratique, afin d'explorer les explications potentielles de la cohérence sous-optimale du diagnostic des CLI. Compte tenu de la pertinence clinique du diagnostic des CLI, il importe de poursuivre l'amélioration de la standardisation du diagnostic histopathologique des CLI (1, 17).

L'un des plus grands défis consiste à établir une définition claire ou une référence des CLI. L'objectif est de pouvoir identifier les patientes dont la tumeur a un comportement biologique distinct. Cependant, nous ne connaissons pas le comportement biologique des cas présentant des caractéristiques ambiguës (p. ex., morphologie lobulaire avec complexe E-cadhérine/caténine préservé, ou morphologie IBC-NST avec mutations canoniques de *CDH1*). Deux participants ont indiqué que, malgré une coloration d'E-cadhérine préservée, un cas serait toujours considéré comme un CLI s'il en présentait les caractéristiques morphologiques. Il s'agit d'une question importante, qui n'a toutefois pas été posée systématiquement aux pathologistes dans le cadre de cette enquête.

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs mammaires (27) décrit plusieurs profils de croissance principaux ou sous-types, en mettant l'accent sur le CLI classique et le CLI pléomorphe. D'autres profils sont par ailleurs mentionnés à titre descriptif. Nous savons cependant que d'autres profils sont décrits dans la littérature et également reconnus dans la présente enquête. L'importance de ce sous-typage a été démontrée dans plusieurs études. Les sous-types ont un rôle pronostique (28), présentent un paysage moléculaire spécifique (25) et peuvent être à l'origine d'un diagnostic incorrect des CLI (29, 30). Il convient de noter que la majorité des pathologistes reconnaissent les différentes variantes et les différents profils de croissance, bien qu'ils ne soient souvent pas rapportés ou pris en compte dans les prises de décisions cliniques. Nos résultats montrent que la moitié des établissements procèdent systématiquement à une IHC complémentaire, principalement

basée sur des anticorps anti-E-cadhérine, une pratique qui n'est cependant pas obligatoire selon les critères diagnostiques essentiels actuels de l'OMS (27). Il est intéressant de noter qu'une étude internationale de grande envergure a récemment montré que l'association de l'IHC de l'E-cadhérine à la coloration à l'H&E augmentait la précision du diagnostic des CLI. À cet égard, il est important de mentionner que le clone d'anticorps et la procédure de coloration étaient les mêmes pour tous les observateurs (29).

Il existe cependant une grande variabilité des clones d'anticorps anti-E-cadhérine utilisés dans la pratique, ainsi que de leurs procédures de coloration (concentration, modalités de démasquage antigénique et validation), ce qui peut donner lieu à des résultats différents et à des interprétations diverses.

Il existe également des profils de coloration aberrants qui peuvent dépendre du clone d'anticorps et de la concentration utilisés. Chaque clone d'anticorps reconnaît une partie spécifique de la protéine E-cadhérine. Or il existe différents types de mutations de *CDH1*. En fonction de la combinaison de ces deux éléments, une coloration peut être faussement positive (p. ex., mutation faux-sens extracellulaire avec anticorps reconnaissant la partie cytotique) ou aberrante. Si l'on ajoute à cela la variable supplémentaire que constituent les différentes procédures de coloration, on obtient une situation complexe qui peut donner lieu à une grande variabilité des résultats de coloration et de leur interprétation. Le profil de coloration exact, les sensibilités et les spécificités n'ont pas été systématiquement étudiés, mais sont probablement importants (29).

Il semble y avoir peu d'hétérogénéité entre les continents, la plupart des clones d'anticorps anti-E-cadhérine étant représentés dans la plupart des continents, avec de subtiles différences entre les continents en ce qui concerne la présence d'un seul clone d'anticorps ou la fréquence rapportée.

Compte tenu du grand nombre de pays participants et des différents continents, nous estimons que cette enquête donne une relativement bonne représentation des pratiques de diagnostic des CLI à l'échelle internationale. Il convient de noter que, compte tenu de la surreprésentation relative des pays européens et de la surreprésentation du Japon au sein du continent asiatique, il pourrait être question d'un biais se traduisant probablement par des différences significatives dans les caractéristiques des centres participants. Les pays d'Amérique du Nord sont relativement moins bien représentés en nombre, et les répondants exercent principalement dans de grands centres présentant de hauts volumes de cancers du sein.

Néanmoins, les indications de la coloration IHC ne semblent pas différer dans les différents types de centres. Par ailleurs, l'augmentation progressive des données manquantes au cours de l'enquête, comme l'illustre le plus petit nombre de pathologistes ayant répondu aux questions concernant l'utilisation de l'IHC pour les CLI, peut rendre ces entrées moins fiables en termes d'interprétation des données.

Au sein de l'Union européenne, tous les anticorps commercialisés en vue d'un usage clinique doivent être conformes à la réglementation relative aux dispositifs de diagnostic *in vitro* (IVDR pour *In Vitro Diagnostic Regulation*), en obtenant un label CE-IVD. L'IVDR est entrée en vigueur le 26 mai 2022 et prévoit une phase de transition conditionnelle jusqu'au 26 mai 2024. Les clones d'anticorps rapportés ne disposent pas encore tous d'un label CE-IVD, et il n'est pas certain que tous les fabricants chercheront à l'obtenir. Les laboratoires pourraient toujours utiliser un produit sans label CE-IVD, ou un produit CE-IVD avec un protocole alternatif. Dans ces cas-là, les laboratoires devraient toutefois fournir un rapport de validation détaillé de ce produit et/ou du protocole (*laboratory developed test* – test développé en laboratoire). Étant donné l'hétérogénéité des procédures de coloration rapportées dans la présente enquête, il n'est pas non plus certain que les laboratoires chercheront à obtenir la validation d'un *laboratory developed test* ou se conformeront au protocole CE-IVD. Il est donc très probable que le marché des anticorps évolue dans un avenir proche.

Enfin, il s'agit, à notre connaissance, de la première étude à évaluer les pratiques de diagnostic des CLI à l'échelle internationale. Nous avons mis en évidence des éléments susceptibles d'expliquer les discordances rapportées dans le domaine du diagnostic des CLI, tels que des directives qui ouvrent la voie à des interprétations variables pour le diagnostic des CLI et l'hétérogénéité des procédures de coloration des anticorps, en particulier pour l'E-cadhérine. La standardisation des procédures de coloration IHC et de leur interprétation est donc justifiée. Les pathologistes actifs dans le domaine de la pathologie mammaire doivent être conscients de ces pièges existants, et les discordances entre l'analyse morphologique (H&E) et l'IHC suggèrent fortement une coloration de l'E-cadhérine faussement positive ou la présence d'une variante de CLI moins connue. Des initiatives sont en cours au sein de l'ELBCC pour étudier plus en détail les profils de coloration des clones d'anticorps anti-E-cadhérine les plus fréquemment rapportés dans cette enquête sur la base des différents types de mutations de *CDH1*, dans le but de poursuivre l'harmonisation du diagnostic, de l'examen clinique et des soins individualisés des patientes atteintes d'un CLI.

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier tous les pathologistes qui ont accepté d'être cités: Gabriela Acosta Haab, Georges Aftimos, Wiebke Antonopoulos, Laurent Arnould, Leart Berdica, Laia Bernet Vegué, Rohit Bhargava, Peter Bult, Benjamin Calhoun, Marie-Pierre Chenard, Cecile Colpaert, Alicia Cordoba, Franceska Dedeurwaerdere, James Degaetano, Raphaëlle Duprez, Gelareh Farshid, Pedro L. Fernandez, Bolorendene Gantumur, Nina Helidon, Akira I. Hida, Naoko Honma, Rie Horii, Endre Kalman, Naoki Kanomata, Ayaka Katayama, Yuka Katsurada, Tomonori Kawasaki, Anikó Kovács, Glen Kristiansen, Hajime Kuroda, Masafumi Kurosumi, Konrad Kurowski, Inta Liepniece-Karele, Patricia Lopez Correa, Robert Lukande, Gaetan Macgrogan, Aurélie Maran-Gonzalez, Takuya Moriya, Anupma Nayak, Yasuyo Ohi, Tomo Osako, Tetsunari Oyama, Alberto Ravarino, Peter Regitnig, Elisabeth Russ, Takashi Sakatani, Sandra Sarancone, Anne-Marie Schelfhout, Marcia Silveira- Graudenz, Luz F. Sua Villegas, Miklos Torok, Joost Van Gorp, Zsuzsanna Varga, Andras Vörös, Willem Vreuks, Clive Wells, Pieter Westenend, Suzanne Wilhelmus, Rin Yamaguchi.

Approbation éthique/autorisation de participer

La mise sur pied de cette étude n'a nécessité aucune approbation éthique. Aucune donnée relative à des patients n'a été consignée ou demandée. Les pathologistes ont volontairement accepté de participer et de communiquer leurs coordonnées s'ils le souhaitent.

Déclaration de financement

Cette publication repose en partie sur des travaux de l'action COST LOBSTERPOT (CA19138), soutenue par la COST (*European Cooperation in Science and Technology*). MDS bénéficie d'un financement du Fonds Nadine de Beaufort de la KU Leuven.

Conflit d'intérêts

G. Floris est bénéficiaire d'une bourse postdoctorale financée par le KOOR de l'UZ Leuven.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 29/09/2022 – Accepté: 08/10/2022

FOR LENALIDOMIDE-EXPOSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS FROM AS EARLY AS FIRST RELAPSE ⁽¹⁻³⁾

RESTART THE IMiD[®] RESPONSE. CONTINUE IMMUNE-STIMULATION WITH IMNOVID[®] ⁽¹⁻⁵⁾

IN EARLY RELAPSES, IMNOVID[®]-CONTAINING TRIPLETS ARE THE APPROVED THERAPIES THAT HAVE SHOWN SIGNIFICANT BENEFIT IN 100% POST-LENALIDOMIDE POPULATIONS ⁽²⁻⁵⁾

20,7 MONTHS MEDIAN PFS WITH IMNOVID[®]-BASED TRIPLET (PVD) VS. 11,6 MONTHS WITH DOUBLET (VD) AT FIRST RELAPSE ⁽⁶⁾



lenalidomide

Imnovid[®]
(pomalidomide)

In non-clinical studies, IMNOVID[®] has been shown to inhibit proliferation of lenalidomide-resistant multiple myeloma cell lines, to enhance T cell and natural killer (NK) cell-mediated immunity and to inhibit the production of pro-inflammatory cytokines (e.g., TNF- α and IL-6) by monocytes.^{(1, 7)*}

 **Imnovid[®]**
(pomalidomide)

* Based on *in vivo* animal models and *in vivo* studies, mechanism of action statements are not meant to imply clinical outcomes.

References - 1. IMNOVID[®] Summary of Product Characteristics; 2. Siegel DS et al. *Leukemia* (2020); 34: 3286-3297; 3. Dimopoulos MA et al. *Leukemia* (2021); 35: 1722-1731; 4. Dimopoulos MA et al. *Lancet Oncol* (2021); 22: 801-812; 5. Attal M et al. *Lancet* (2019); 394(10214): 2096-2107; 6. Richardson PG et al. *Lancet Oncol*. 2019; 20:781-794 and Appendix; 7. Sehgal K et al. *Blood* (2015); 125 (26): 4042-4051. For complete information on lenalidomide and IMNOVID[®] please see the Summary of Product Characteristics - IMNOVID[®] and their associated logos are trademarks of BristolMyers Squibb Company.

Claude Leroy

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

L'aumolertinib en traitement de 1^{ère} ligne du cancer du poumon non à petites cellules

Des produits comme l'osimertinib sont globalement efficaces dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avec mutation de l'EGFR. Mais d'autres médicaments ciblant l'EGFR sont encore nécessaires pour cette indication, avec par exemple un profil d'effets secondaires différent.

L'aumolertinib (anciennement almonertinib) est un nouvel inhibiteur tyrosine kinase du récepteur de l'EGFR de 3^e génération qui pourrait changer la donne; il est approuvé en Chine depuis mars 2020. Des études antérieures ont montré des résultats prometteurs en 2^e ligne dans le CPNPC. L'étude de phase III AENEAS, randomisée et en double aveugle, visait à comparer l'efficacité et la sécurité de l'aumolertinib par rapport au géfitinib (1^{ère} génération) dans cette indication.

Des patients de 53 sites en Chine ont été randomisés pour recevoir soit de l'aumolertinib (110mg), soit du géfitinib (250mg) une fois par jour. Les 429 patients inclus étaient naïfs de traitement pour leur CPNPC localement avancé ou métastatique, avec délétion de l'exon 19 de l'EGFR ou mutation L858R. Le critère primaire d'évaluation était la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS).

La PFS était significativement plus longue avec l'aumolertinib qu'avec le géfitinib (*hazard ratio*: 0,46; intervalle de confiance [IC] 95%: 0,36-0,60; $p < 0,0001$). La PFS médiane avec l'aumolertinib était de 19,3 mois (IC 95%: 17,8-20,8) contre 9,9 mois avec le géfitinib (IC 95%: 8,3-12,6). Le taux de réponse objective et le taux de contrôle de la maladie étaient similaires dans les deux groupes (taux de réponse objective:

respectivement 73,8% et 72,1%; taux de contrôle de la maladie: 93,0% et 96,7%). La durée médiane de la réponse s'élevait à 18,1 mois (IC95%: 15,2-non atteinte) avec l'aumolertinib, contre 8,3 mois avec le géfitinib (IC 95%: 6,9-11,1).

Des effets indésirables de grade 3 (toutes causes confondues) sont survenus chez respectivement 36,4% et 35,8% des patients des groupes aumolertinib et géfitinib. Des éruptions cutanées et des diarrhées (tous grades de sévérité confondus) ont été observées chez 23,4% et 16,4% des patients ayant reçu de l'aumolertinib, contre 41,4% et 35,8% des patients ayant reçu du géfitinib.

Les auteurs concluent que l'aumolertinib, qui s'est montré efficace et globalement bien toléré dans leur étude, pourrait constituer une option thérapeutique intéressante dans le traitement de 1^{ère} ligne du CPNPC avec mutation de l'EGFR.

Lu S, Xiaorong Dong X, Jian H, et al. AENEAS: a randomized phase III trial of aumolertinib versus gefitinib as first-line therapy for locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer with EGFR exon 19 deletion or L858R mutations. *J Clin Oncol* 2022;40(27):3162-71.

Cancer du sein ER+/HER2- au stade avancé: une étude comparative de l'élacestrant et de l'hormonothérapie standard

Le pronostic est mauvais chez les patientes atteintes d'un cancer du sein positif aux récepteurs estrogéniques (ER+)/HER2- avancé et qui ont déjà bénéficié d'un traitement sans obtenir de guérison. Un espoir repose sur l'élacestrant, un nouvel agent de dégradation sélectif des récepteurs estrogéniques administrable par voie orale, qui a démontré son activité dans les premières études.

EMERALD, une étude de phase III randomisée, ouverte et incluant des centres de 17 pays dont la Belgique, a recruté de telles patientes ayant déjà bénéficié d'une ou 2 lignes de traitement de type endocrinien plus un inhibiteur des CDK et au plus un cycle de chimiothérapie. Les patientes (âge moyen: 63 ans) ont été randomisées pour recevoir un traitement par élacestrant 400mg 1x/jour (n = 239) ou une monothérapie endocrinienne standard (MES, n = 238). Les principaux critères d'évaluation étaient la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) chez l'ensemble des patientes et chez celles qui présentaient des mutations détectées du gène ESR1.

Une mutation ESR1 a été détectée chez 47,8% des patientes, et 43,4% d'entre elles avaient déjà reçu 2 lignes de traitements endocriniens. La PFS a été prolongée chez toutes les patientes (hazard ratio [HR]: 0,70; intervalle de confiance [IC] 95%: 0,55-0,88; p = 0,002) ainsi que chez les patientes présentant une mutation ESR1 (HR: 0,55; IC 95%: 0,39-0,77; p = 0,0005). Les HR reflètent ainsi une réduction relative de 30% du risque de progression ou de décès chez l'ensemble des patientes et de 45% chez les patientes avec mutation ESR1.

Des événements indésirables de grade 3/4 liés au traitement sont survenus chez 7,2% des patientes traitées par élacestrant

et chez 3,1% des patientes traitées par MES. Les taux effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient de 3,4% dans le groupe élacestrant et de 0,9% dans le groupe MES. Des nausées de tous grades sont survenues chez 35,0% des patientes traitées par élacestrant et chez 18,8% des patientes traitées par MES (grade 3-4; respectivement 2,5% et 0,9%).

Dans leurs conclusions, outre l'efficacité de l'élacestrant démontrée dans leur étude, les auteurs évoquent l'avantage de sa prise orale, en comparaison avec le fulvestrant, qui s'administre en injection intramusculaire.

Bidart F-C, Kaklamani VG, Patrick Neven, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *J Clin Oncol* 2022;40(28):3246-56.

Le cémipimab en traitement néoadjuvant pour le cancer épidermoïde de stade II à IV

Le carcinome épidermoïde cutané (cancer spinocellulaire) est la 2^e forme la plus courante de cancer de la peau dans le monde, avec environ 2,4 millions de nouveaux cas et 56.000 décès en 2019. Son incidence globale a augmenté de plus de 200% ces 20 dernières années.

La plupart des patients présentent une maladie à un stade précoce, qui peut être traitée avec succès par la chirurgie seule. Cependant, un petit pourcentage de patients présentent une maladie locorégionale avancée ou avec des caractéristiques histopathologiques défavorables, qui peut être traitée par radiothérapie adjuvante et éventuellement par un traitement systémique, en plus de la chirurgie.

Dans une étude pilote portant sur des patients atteints d'un cancer épidermoïde de la peau, un pourcentage élevé de patients ont obtenu une réponse pathologique complète après l'utilisation de deux doses de cémipimab, un anticorps anti-PD-1, en traitement néoadjuvant avant la chirurgie. Les données d'une étude de phase II étaient nécessaires pour confirmer ces résultats. Une telle étude, multicentrique et non randomisée, a été réalisée par une équipe internationale, permettant d'évaluer le cémipimab en traitement néoadjuvant chez des patients présentant un cancer résecable de stade II, III ou IV (M0).

Les 79 patients ont reçu du cémipimab administré à une dose de 350mg par voie intraveineuse toutes les 3 semaines, avec un maximum de 4 doses, avant de subir une chirurgie à visée curative. Le critère d'évaluation principal était une réponse pathologique complète (absence de cellules tumorales viables dans la pièce opératoire), avec une hypothèse nulle selon laquelle une telle réponse serait observée chez 25% des patients. Les principaux critères secondaires comprenaient notamment la réponse

pathologique majeure, une réponse objectivée par imagerie et les effets indésirables.

Une réponse pathologique complète a été observée chez 40 patients (51%; intervalle de confiance [IC] 95%: 39-62) et une réponse pathologique majeure chez 10 patients (13%; IC 95%: 6-22). Une réponse objective à l'imagerie a été observée chez 54 patients (68%; IC 95%: 57-78). Des effets indésirables de tous grades survenus pendant la période de l'étude, qu'ils soient ou non attribués au traitement, ont été observés chez 69 patients (87%). Des événements indésirables de grade 3 ou supérieur ont été observés chez 14 patients (18%).

Les auteurs concluent que le traitement néoadjuvant par cémipimab a été associé à une réponse pathologique complète chez un pourcentage élevé de patients atteints d'un cancer épidermoïde cutané résecable, sans nouveau signal relatif à la sécurité du traitement.

Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, et al. Neoadjuvant cemiplimab for stage II to IV cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2022;387:1557-68.

Les résultats d'IMMUNED, une étude comparative sur le nivolumab dans le mélanome de stade IV

Une analyse intermédiaire d'IMMUNED a d'abord montré une amélioration significative de la survie sans récurrence avec le nivolumab en adjuvant, tant seul qu'associé à l'ipilimumab, chez des patients atteints d'un mélanome de stade IV sans preuve d'activité de la maladie après résection ou radiothérapie. Un article publié par le *Lancet* vient de rapporter les résultats finaux de cette étude.

IMMUNED est une étude de phase II comprenant 3 bras, menée en double aveugle et contrôlée versus placebo dans 20 centres médicaux universitaires en Allemagne. Les patients présentaient un mélanome de stade IV sans signe de maladie active après résection ou cure de radiothérapie. Ils ont été randomisés entre un groupe nivolumab + ipilimumab (nivolumab 1mg/kg et ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines pendant 12 semaines, suivi de nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines), un groupe nivolumab en monothérapie (nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines) et un groupe placebo.

Le critère d'évaluation principal était la survie sans récurrence dans la population en intention de traiter. Les critères d'évaluation secondaires étaient le délai avant récurrence, la survie globale, la survie sans progression, la survie sans récurrence 2 (qui concerne les patients du groupe placebo qui sont passés à la monothérapie par nivolumab après avoir connu une récurrence de la maladie), ainsi que la sécurité.

167 patients ont ainsi été randomisés entre le 2 septembre 2015 et le 20 novembre 2018. Après un suivi médian de 49,2 mois, la survie sans récurrence à 4 ans s'élevait à 64,2% (intervalle de confiance [IC] 95%: 49,2-75,9) dans le groupe nivolumab + ipilimumab, à 31,4% (IC 95%: 19,7-43,8) dans le groupe nivolumab seul et à 15,0% (IC 95%: 6,7-26,6) dans le groupe placebo. Le *hazard ratio* (HR) de récurrence pour le groupe nivolumab + ipilimumab par rapport au placebo était de 0,25 (IC 97,5%: 0,13-0,48; $p < 0,0001$) et de 0,60 (IC 97,5%: 0,36-1,00; $p = 0,024$) pour le groupe nivolumab par rapport au placebo.

La survie globale était significativement meilleure dans le groupe nivolumab + ipilimumab par rapport au placebo (HR: 0,41; IC 95%: 0,17-0,99; $p = 0,040$), mais pas pour le groupe nivolumab par rapport au placebo (HR: 0,75; IC 95%: 0,36-1,56; $p = 0,44$). La survie globale à 4 ans était de 83,8% (IC 95%: 68,8-91,9) dans le groupe nivolumab + ipilimumab, de 72,6% (IC 95%: 57,4-83,2) dans le groupe nivolumab seul et de 63,1% (IC 95%: 46,9-75,6) dans le groupe placebo. La médiane de survie sans progression ou de survie sans récurrence 2 des patients du groupe placebo qui sont passés en monothérapie par nivolumab après avoir connu une récurrence de la maladie n'avait pas encore été atteinte au moment de l'analyse (IC 95%: 21,2 mois-non atteinte).

Les taux d'événements indésirables de grade 3-4 liés au traitement sont restés largement inchangés par rapport à la précédente analyse intermédiaire, survenant chez 71% (IC 95%: 57-82) des patients du groupe nivolumab + ipilimumab et chez 29% (IC 95%: 17-42) des patients recevant le nivolumab seul. Aucun décès lié au traitement n'a été déploré.

Les auteurs concluent que le bénéfice procuré par l'association nivolumab + ipilimumab, en comparaison avec le placebo, renforce le changement de pratique déjà initié pour le traitement des patients atteints de mélanome de stade IV sans signe d'activité de la maladie.

Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet* 2022;400:1117-29.

L'atézolizumab en adjuvant est-il bénéfique dans le carcinome rénal à risque accru de récurrence après résection?

Le carcinome rénal représente le 12^e cancer le plus fréquent dans le monde. 80% des patients sont diagnostiqués avec une maladie locorégionale, mais de nombreux patients connaîtront une récurrence après la résection chirurgicale (néphrectomie partielle ou radicale). Le taux de récurrence à 5 ans va de 10% chez les patients présentant une maladie à faible risque à 68% chez les patients présentant une maladie à risque élevé.

Malgré les multiples progrès réalisés dans le traitement de la maladie avancée au cours des dernières décennies, le rôle du traitement adjuvant après chirurgie dans le carcinome rénal non métastatique à risque intermédiaire ou élevé et résection des sites métastatiques chez les patients présentant des métastases limitées reste incertain. Dans ce contexte, l'étude de phase III IMmotion010 visait à déterminer si un traitement adjuvant par atézolizumab peut retarder la récurrence chez ce type de patients.

Les patients éligibles, issus de 215 centres de 28 pays, étaient des patients âgés de 18 ans ou plus atteints d'un carcinome rénal à cellules claires ou sarcomatoïdes et présentant un risque accru de récurrence. Après néphrectomie avec ou sans métastectomie, ils ont été randomisés pour recevoir de l'atézolizumab (1.200mg) en intraveineuse ou un placebo toutes les 3 semaines pendant 16 cycles ou 1 an. 778 patients ont été recrutés puis randomisés entre le 3 janvier 2017 et le 15 février 2019. Au moment de la clôture des données (3 mai 2022), la durée médiane du suivi était de 44,7 mois. La survie médiane sans maladie était de 57,2 mois (intervalle de confiance [IC] 95%: 44,6-non atteint) avec l'atézolizumab et de 49,5 mois (IC 95%: 47,4-non atteint) avec le placebo (*hazard ratio*: 0,93; IC 95%: 0,75-1,15; $p = 0,50$).

Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle (7 [2%] patients du groupe atézolizumab contre 15 [4%] du groupe placebo), l'hyperglycémie (10 [3%] contre 6 [2%]) et la diarrhée (2 [1%] contre 7 [2%]).

Soixante-neuf (18%) patients ayant reçu l'atézolizumab et 46 (12%) patients ayant reçu le placebo ont présenté un événement indésirable grave. Aucun décès lié au traitement n'a été observé.

En conclusion, dans cette étude, l'atézolizumab en tant que thérapie adjuvante après résection chez les patients atteints de carcinome rénal avec risque accru de récurrence n'a montré aucune preuve d'amélioration des résultats cliniques par rapport au placebo.

Kumar Pal S, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1103-16.

L'association nivolumab + ipilimumab avec ou sans radiothérapie stéréotaxique dans le traitement du carcinome de Merkel avancé

Rare, le carcinome de Merkel (qui touche les cellules éponymes) est l'un des cancers cutanés primaires les plus agressifs et les plus létaux, avec un taux élevé de métastases à distance et une espérance de vie médiocre. Il peut être causé par un polyomavirus ou l'exposition aux rayons ultraviolets.

Actuellement, le traitement standard du carcinome de Merkel non résecable, récurrent ou métastatique consiste en l'administration d'un anti-PD-1/PD-L1. Une équipe de chercheurs a voulu évaluer l'association nivolumab + ipilimumab, avec ou sans radiothérapie stéréotaxique (RTS), chez des patients atteints d'un carcinome de Merkel avancé, en 1^{ère} intention ou après traitement par monothérapie anti-PD-1/PD-L1. Dans une étude ouverte et de phase II réalisée aux États-Unis, ils ont randomisé des patients adultes entre un groupe nivolumab + ipilimumab (groupe A) et un groupe nivolumab + ipilimumab + RTS (groupe B). Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans et présentaient un carcinome de Merkel de stade avancé, non résecable, récidivant ou de stade IV. Ils ont été stratifiés en fonction de leur statut antérieur d'inhibiteur du point de contrôle immunitaire (ICI) pour recevoir par voie intraveineuse du nivolumab 240mg toutes les 2 semaines + de l'ipilimumab 1mg/kg toutes les 6 semaines (groupe A), ou le même schéma de nivolumab et d'ipilimumab combinés à une RTS sur au moins 1 site tumoral (24Gy en 3 fractions à la semaine 2; groupe B). Les patients devaient présenter au moins 2 sites mesurables de la maladie afin qu'un site non irradié puisse être suivi pour la réponse. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective chez tous les patients ayant reçu au moins une dose de nivolumab et d'ipilimumab combinés. Le taux de réponse objective était défini comme la proportion de patients présentant une réponse complète ou partielle. La réponse a été évaluée toutes les 12 semaines.

Cinquante patients ont été recrutés entre le 14 mars 2017 et le 21 décembre 2021, dont 24 patients naïfs d'ICI (13 [52%] des 25

patients du groupe A et 11 [44%] des 25 patients du groupe B) et 26 patients ayant déjà reçu un ICI (12 [48%] patients du groupe A et 14 [56%] patients du groupe B). Un patient du groupe B n'a pas reçu de RTS par crainte de toxicité excessive. Le suivi médian était de 14,6 mois. Deux patients du groupe B ont été exclus de l'analyse du critère d'évaluation principal car les lésions cibles étaient irradiées, et les patients ont donc été jugés non évaluables. Parmi les patients n'ayant jamais reçu d'ICI, 22 (100%) sur 22 (intervalle de confiance [IC] 95%: 82-100) ont eu une réponse objective, dont 9 (41%; IC 95%: 21-63) une réponse complète. Parmi les 26 patients qui avaient déjà été exposés à un ICI, 8 (31%; IC 95%: 15-52) ont montré une réponse objective, dont 4 (15%; IC 95%: 5-36) une réponse complète. Aucune différence significative du taux de réponse objective n'a été observée entre les groupes A (18 [72%] des 25 patients) et B (12 [52%] des 23 patients; $p = 0,26$). Par ailleurs, des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été observés chez 10 (40%) patients du groupe A et chez 8 (32%) patients du groupe B.

En résumé, dans cette étude, l'association nivolumab + ipilimumab en 1^{ère} ligne et en sauvetage chez les patients atteints d'un carcinome à cellules de Merkel avancé a montré un taux de réponse objective élevé, avec des réponses durables et un profil de sécurité tel qu'attendu. L'association a également montré un bénéfice clinique chez les patients ayant déjà reçu un traitement anti-PD-1/PD-L1. Par contre, l'ajout de la RTS n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire.

Kim S, Wuthrick E, Blakaj D, et al. Combined nivolumab and ipilimumab with or without stereotactic body radiation therapy for advanced Merkel cell carcinoma: a randomised, open label, phase 2 trial. *Lancet* 2022;400:1008-19.

Reçu: 18/10/2022 – Accepté: 23/10/2022



	Ex-Factory (excl. VAT)
Zejula 100mg (56 caps)	3 800€

**IF SHE
RESPONDS
TO CHEMOTHERAPY**

**YOU
RESPOND
WITH ZEJULA¹**

**ZEJULA IS NOW
REIMBURSED IN OVARIAN
CANCER AS 1ST LINE
MAINTENANCE
TREATMENT^{1*}**

Introducing the only once-daily oral PARP inhibitor monotherapy approved for *all* first-line platinum responders with advanced ovarian cancer, regardless of biomarker status.¹⁻³



Find out more at
www.gskpro.com

ZEJULA is indicated as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy.¹

Overall population: median PFS of 13.8 months for ZEJULA vs 8.2 months for placebo (HR: 0.62 [95% CI: 0.50-0.76], $P < 0.0001$). **HRd population:** median PFS of 21.9 months for ZEJULA vs 10.4 months for placebo (HR: 0.43 [95% CI: 0.31-0.59], $P < 0.0001$). PRIMA was a randomised, double-blind, placebo-controlled Phase III trial examining the efficacy and safety of ZEJULA in patients who responded to first-line platinum-based chemotherapy.^{1,4}

Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section "Undesirable effects" for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Zejula 100 mg hard capsules EU/1/17/1235/001, EU/1/17/1235/002, EU/1/17/1235/003. **Pharmacotherapeutic group:** other antineoplastic agents, ATC code: L01XK02. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each hard capsule contains niraparib tosylate monohydrate equivalent to 100 mg niraparib. **Excipients with known effect:** Each hard capsule contains 254.5 mg of lactose monohydrate (see section "Special warnings and precautions for use"). Each hard capsule shell also contains the colouring agent tartrazine (E 102) [0.0172 mg]. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Zejula is indicated - as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with advanced epithelial (FIGO Stages III and IV) high-grade ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) following completion of first-line platinum-based chemotherapy. - as monotherapy for the maintenance treatment of adult patients with platinum-sensitive relapsed high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy. **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Treatment with Zejula should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. **Posology:** *First-line ovarian cancer maintenance treatment:* The recommended starting dose of Zejula is 200 mg (two 100-mg capsules), taken once daily. However, for those patients who weigh ≥ 77 kg and have baseline platelet count $\geq 150,000/\mu\text{L}$, the recommended starting dose of Zejula is 300 mg (three 100-mg capsules), taken once daily (see section "Special warnings and precautions for use" and "Undesirable effects"). *Recurrent ovarian cancer maintenance treatment:* The dose is three 100 mg hard capsules once daily, equivalent to a total daily dose of 300 mg. Patients should be encouraged to take their dose at approximately the same time each day. Bedtime administration may be a potential method for managing nausea. It is recommended that treatment should be continued until disease progression or toxicity. **Missing dose:** If patients miss a dose, they should take their next dose at its regularly scheduled time. **Dose adjustments for adverse reactions:** The recommended dose modifications for adverse reactions are listed in Tables 1, 2 and 3. In general, it is recommended to first interrupt the treatment (but no longer than 28 consecutive days) to allow the patient to recover from the adverse reaction and then restart at the same dose. In the case that the adverse reaction recurs, it is recommended to interrupt the treatment and then resume at the lower dose. If adverse reactions persist beyond a 28-day dose interruption, it is recommended that Zejula be discontinued. If adverse reactions are not manageable with this strategy of dose interruption and reduction, it is recommended that Zejula be discontinued. **Table 1: Recommended dose modifications for adverse reactions**

Starting dose level	200 mg	300 mg
First dose reduction	100 mg/day	200 mg/day (two 100-mg capsules)
Second dose reduction	Discontinue medication.	100 mg/day (one 100-mg capsule)

*If further dose reduction below 100 mg/day is required, discontinue Zejula. **Table 2: Dose modifications for nonhaematologic adverse reactions:** - Nonhaematologic CTCAE* \geq Grade 3 treatment-related adverse reaction where prophylaxis is not considered feasible or adverse reaction persists despite treatment. first occurrence: Withhold Zejula for a maximum of 28 days or until resolution of adverse reaction. Resume Zejula at a reduced dose level per Table 1. Second occurrence: Withhold Zejula for a maximum of 28 days or until resolution of adverse reaction. Resume Zejula at a reduced dose or discontinue per Table 1. - CTCAE \geq Grade 3 treatment-related adverse reaction lasting more than 28 days while patient is administered Zejula 100 mg/day: First occurrence: Withhold Zejula for a maximum of 28 days or until resolution of adverse reaction. Resume Zejula at a reduced dose level per Table 1. Second occurrence: Withhold Zejula for a maximum of 28 days or until resolution of adverse reaction. Resume Zejula at a reduced dose or discontinue per Table 1. CTCAE \geq Grade 3 treatment-related adverse reaction lasting more than 28 days while patient is administered Zejula 100 mg/day: Discontinue treatment. *CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events **Table 3: Dose modifications for haematologic adverse reactions:** Haematologic adverse reactions have been observed during the treatment with Zejula especially during the initial phase of the treatment. It is therefore recommended to monitor complete blood counts (CBCs) weekly during the first month of treatment and modify the dose as needed. After the first month, it is recommended to monitor CBCs monthly and periodically after this time (see section "Special warnings and precautions for use"). Based on individual laboratory values, weekly monitoring for the second month may be warranted. Haematologic adverse reaction requiring transfusion or haematopoietic growth factor support. For patients with platelet count $\leq 10,000/\mu\text{L}$, platelet transfusion should be considered. If there are other risk factors for bleeding such as coadministration of anticoagulation or antiplatelet medicinal products, consider interrupting these substances and/or transfusion at a higher platelet count. Resume Zejula at a reduced dose. Platelet count $< 100,000/\mu\text{L}$: First occurrence: Withhold Zejula for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelet counts return to $\geq 100,000/\mu\text{L}$. Resume Zejula at same or reduced dose per Table 1 based on clinical evaluation. If platelet count is $< 75,000/\mu\text{L}$ at any time, resume at a reduced dose per Table 1. Second occurrence: Withhold Zejula for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until platelet counts return to $\geq 100,000/\mu\text{L}$. Resume Zejula at a reduced dose per Table 1. Discontinue Zejula if the platelet count has not returned to acceptable levels within 28 days of the dose interruption period, or if the patient has already undergone dose reduction to 100 mg QD. Neutrophil $< 1,000/\mu\text{L}$ or Haemoglobin < 8 g/dL: Withhold Zejula for a maximum of 28 days and monitor blood counts weekly until neutrophil counts return to $\geq 1,500/\mu\text{L}$ or haemoglobin returns to ≥ 9 g/dL. Resume Zejula at a reduced dose per Table 1. Discontinue Zejula if neutrophils and/or haemoglobin have not returned to acceptable levels within 28 days of the dose interruption period, or if the patient has already undergone dose reduction to 100 mg QD. Confirmed diagnosis of myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukaemia (AML): Permanently discontinue Zejula. **Patients with low body weight in recurrent ovarian cancer maintenance treatment:** Approximately 25 % of patients in the NOVA study weighed less than 58 kg, and approximately 25 % of patients weighed more than 77 kg. The incidence of Grade 3 or 4 ADRs was greater among low body weight patients (78 %) than high body weight patients (53 %). Only 13 % of low body weight patients remained at a dose of 300 mg beyond Cycle 3. A starting dose of 200 mg for patients weighing less than 58 kg may be considered. **Elderly:** No dose adjustment is necessary for elderly patients (≥ 65 years). There are limited clinical data in patients aged 75 or over. **Renal impairment:** No dose adjustment is necessary for patients with mild to moderate renal impairment. There are no data in patients with severe renal impairment or end stage renal disease undergoing haemodialysis; use with caution in these patients (see section 5.2 of the complete SPC). **Hepatic impairment:** No dose adjustment is needed in patients with mild hepatic impairment (either aspartate aminotransferase (AST) $>$ upper limit of normal (ULN) and total bilirubin (TB) \leq ULN or any AST and TB $> 1.0 \times -1.5 \times$ ULN). For patients with moderate hepatic impairment (any AST and TB $> 1.5 \times -3 \times$ ULN) the recommended starting dose of Zejula is 200 mg

once daily. There are no data in patients with severe hepatic impairment (any AST and TB > 3 x ULN); use with caution in these patients (see sections "Special warnings and precautions for use" and 5.2 of the complete SPC). *Patients with ECOG performance status 2 to 4*: Clinical data are not available in patients with ECOG performance status 2 to 4. *Paediatric population*: The safety and efficacy of niraparib in children and adolescents below 18 years of age have not yet been established. No data are available. *Method of administration*: Oral use. The capsules should be swallowed whole with water. The capsules should not be chewed or crushed. Zejula can be taken without regard to meals. **CONTRAINDICATIONS**: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. Breastfeeding (see section 4.6 of the complete SPC). **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE**. **Haematologic adverse reactions**: Haematologic adverse reactions (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia) have been reported in patients treated with Zejula (see section "Undesirable effects"). Patients with lower body weight or lower baseline platelet count may be at increased risk of Grade 3+ thrombocytopenia (see section "Posology and method of administration"). Testing complete blood counts weekly for the first month, followed by monthly monitoring for the next 10 months of treatment and periodically after this time is recommended to monitor for clinically significant changes in any haematologic parameter during treatment (see section "Posology and method of administration"). If a patient develops severe persistent haematologic toxicity including pancytopenia that does not resolve within 28 days following interruption, Zejula should be discontinued. Due to the risk of thrombocytopenia, anticoagulants and medicinal products known to reduce the thrombocyte count should be used with caution (see section "Undesirable effects"). **Myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia**: Cases of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia (MDS/AML) have been observed in patients treated with Zejula monotherapy or combination therapy in clinical trials and postmarketing. The duration of Zejula treatment in patients prior to developing MDS/AML varied from 0.5 months to > 4.9 years. The cases were typical of secondary, cancer therapy-related MDS/AML. All patients had received platinum-containing chemotherapy regimens and many had also received other DNA damaging agents and radiotherapy. Some of the patients had a history of bone marrow dysplasia. If MDS and/or AML are confirmed while on treatment with Zejula, treatment should be discontinued and the patient treated appropriately. **Hypertension, including hypertensive crisis**: Hypertension, including hypertensive crisis, has been reported with the use of Zejula (see section "Undesirable effects"). Preexisting hypertension should be adequately controlled before starting Zejula treatment. Blood pressure should be monitored at least weekly for two months, monitored monthly afterwards for the first year and periodically thereafter during treatment with Zejula. Home blood pressure monitoring may be considered for appropriate patients with instruction to contact their health care provider in case of rise in blood pressure. Hypertension should be medically managed with antihypertensive medicinal products as well as adjustment of the Zejula dose (see section "Posology and method of administration"), if necessary. In the clinical programme, blood pressure measurements were obtained on Day 1 of each 28-day cycle while the patient remained on Zejula. In most cases, hypertension was controlled adequately using standard antihypertensive treatment with or without Zejula dose adjustment (see section "Posology and method of administration"). Zejula should be discontinued in case of hypertensive crisis or if medically significant hypertension cannot be adequately controlled with antihypertensive therapy. **Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)**: There have been reports of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) in patients receiving Zejula (see section "Undesirable effects"). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizures, headache, altered mental status, visual disturbance, or cortical blindness, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). In case of PRES, it is recommended to discontinue Zejula and to treat specific symptoms including hypertension. The safety of reinitiating Zejula therapy in patients previously experiencing PRES is not known. **Pregnancy/contraception**: Zejula should not be used during pregnancy or in women of childbearing potential not willing to use reliable contraception during therapy and for 1 month after receiving the last dose of Zejula (see section 4.6 of the complete SPC). A pregnancy test should be performed on all women of childbearing potential prior to treatment. **Hepatic impairment**: Patients with severe hepatic impairment could have increased exposure of niraparib based on data from patients with moderate hepatic impairment and should be carefully monitored (see sections "Posology and method of administration" and 5.2 of the complete SPC). **Lactose**: Zejula hard capsules contain lactose monohydrate. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucosegalactose malabsorption should not take this medicine. **Tartrazine (E 102)**: This medicinal product contains tartrazine (E 102), which may cause allergic reactions. **UNDESIRABLE EFFECTS**: Summary of the safety profile: Adverse reactions (ADRs) of all grades occurring in ≥ 10 % of the 851 patients receiving Zejula monotherapy in the pooled PRIMA (either 200 mg or 300 mg starting dose) and NOVA trials were nausea, anaemia, thrombocytopenia, fatigue, constipation, vomiting, headache, insomnia, platelet count decreased, neutropenia, abdominal pain, decreased appetite, diarrhoea, dyspnoea, hypertension, asthenia, dizziness, neutrophil count decreased, cough, arthralgia, back pain, white blood cell count decreased, and hot flush. The most common serious adverse reactions > 1 % (treatment-emergent frequencies) were thrombocytopenia and anaemia. **Tabulated list of adverse reactions**: The following adverse reactions have been identified based on clinical trials and post-marketing surveillance in patients receiving Zejula monotherapy (see Table 4). Frequencies of occurrence of undesirable effects are based on pooled adverse events data generated from the PRIMA and NOVA studies (fixed starting dose of 300 mg/day) where patient exposure is known and defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); and very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. **Table 4: Tabulated list of adverse reactions**

System Organ Class	Frequency of all CTCAE* grades	Frequency of CTCAE* grade 3 or 4
Infections and infestations	Very common : Urinary tract infection; Common : Bronchitis, conjunctivitis	Uncommon : Urinary tract infection, bronchitis
Blood and lymphatic system disorders	Very common : Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia, leukopenia; Uncommon : Pancytopenia, febrile neutropenia	Very common : Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia; Common : Leukopenia; Uncommon : Pancytopenia, febrile neutropenia
Immune system disorders	Common : Hypersensitivity†	Uncommon : Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Very common : Decreased appetite; Common : Hypokalemia	Common : Hypokalemia; Uncommon : Decreased appetite
Psychiatric disorders	Very common : Insomnia; Common : Anxiety, depression, cognitive impairment†† Uncommon : Confusional state	Uncommon : Insomnia, anxiety, depression, confusional state
Nervous system disorders	Very common : Headache, dizziness; Common : Dysgeusia; Rare : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES)**	Uncommon : Headache
Cardiac disorders	Very common : Palpitations; Common : Tachycardia	
Vascular disorders	Very common : Hypertension; Rare : Hypertensive crisis	Common : Hypertension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common : Dyspnoea, cough, nasopharyngitis; Common : Epistaxis; Uncommon : Pneumonitis	Uncommon : Dyspnoea, epistaxis, pneumonitis
Gastrointestinal disorders	Very common : Nausea, constipation, vomiting, abdominal pain, diarrhoea, dyspepsia; Common : Dry mouth, abdominal distension, mucosal inflammation, stomatitis	Common : Nausea, vomiting, abdominal pain Uncommon : Diarrhoea, constipation, mucosal inflammation, stomatitis, dry mouth
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common : Photosensitivity, rash	Uncommon : Photosensitivity, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common : Back pain, arthralgia; Common : Myalgia	Uncommon : Back pain, arthralgia, myalgia
General disorders and administration site conditions	Very common : Fatigue, asthenia; Common : Oedema peripheral	Common : Fatigue, asthenia
Investigations	Common : Gammaglutamyl transferase increased, AST increased, blood creatinine increased, ALT increased, blood alkaline phosphatase increased, weight decreased	Common : Gammaglutamyl transferase increased, ALT increased Uncommon : AST increased, blood alkaline phosphatase increased

*CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.02 †Based on niraparib clinical trial data. This is not limited to pivotal ENGOT-0V16 monotherapy study. ††Includes hypersensitivity, drug hypersensitivity, anaphylactoid reaction, drug eruption, angioedema, and urticaria. †††Includes memory impairment, concentration impairment. The adverse reactions noted in the group of patients who were administered a 200 mg starting dose of Zejula based on baseline weight or platelet count were of similar or lesser frequency compared to the group administered a fixed starting dose of 300 mg (Table 4). See below for specific information regarding frequency of thrombocytopenia, anaemia and neutropenia. **Description of selected adverse reactions**: Haematologic adverse reactions (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia) including clinical diagnoses and/or laboratory findings generally occurred early during niraparib treatment with the incidence decreasing over time. In the NOVA and PRIMA studies, patients eligible for Zejula therapy had the following baseline haematologic parameters: absolute neutrophil count (ANC) ≥ 1,500 cells/μL; platelets ≥ 100,000 cells/μL and haemoglobin ≥ 9 g/dL (NOVA) or ≥ 10 g/dL (PRIMA) prior to therapy. In the clinical programme, haematologic adverse reactions were managed with laboratory monitoring and dose modifications (see section "Posology and method of administration"). In PRIMA, patients who were administered a starting dose of Zejula based on baseline weight or platelet count, Grade ≥3 thrombocytopenia, anaemia and neutropenia were reduced from 48% to 21%, 36% to 23% and 24% to 15%, respectively, compared to the group administered a fixed starting dose of 300 mg. Discontinuation due to thrombocytopenia, anaemia, and neutropenia occurred, respectively, in 3%, 3%, and 2% of patients. **Thrombocytopenia**: In PRIMA, 39% of Zejula-treated patients experienced Grade 3-4 thrombocytopenia compared to 0.4% of placebo-treated patients with a median time from first dose to first onset of 22 days (range: 15 to 335 days) and with a median duration of 6 days (range: 1 to 374 days). Discontinuation due to thrombocytopenia occurred in 4% of patients receiving niraparib. In NOVA, approximately 60 % of patients receiving Zejula experienced thrombocytopenia of any grade, and 34 % of patients experienced Grade 3/4 thrombocytopenia. In patients with baseline platelet count less than 180 × 10⁹/L, thrombocytopenia of any grade and Grade 3/4 occurred in 76 % and 45 % of the patients, respectively. The median time to onset of thrombocytopenia regardless of grade and Grade 3/4 thrombocytopenia was 22 and 23 days, respectively. The rate of new incidences of thrombocytopenia after intensive dose modifications were performed during the first two months of treatment from Cycle 4 was 1.2 %. The median duration of thrombocytopenia events of any grade was 23 days, and the median duration of Grade 3/4 thrombocytopenia was 10 days. Patients treated with Zejula who develop thrombocytopenia might have an increased risk of haemorrhage. In the clinical programme, thrombocytopenia was managed with laboratory monitoring, dose modification and platelet transfusion where appropriate (see section "Posology and method of administration"). Discontinuation due to thrombocytopenia events (thrombocytopenia and platelet count decreased) occurred in approximately 3 % of the patients. In the NOVA study, 48 of 367 (13 %) of patients experienced bleeding with concurrent thrombocytopenia; all bleeding events concurrent with thrombocytopenia were Grade 1 or 2 in severity except for one event of Grade 3 petechiae and haematoma observed concurrently with a serious adverse event of pancytopenia. Thrombocytopenia occurred more commonly in patients whose baseline platelet count was less than 180 × 10⁹/L. Approximately 76 % of patients with lower baseline platelets (< 180 × 10⁹/L) who received Zejula experienced thrombocytopenia of any grade, and 45 % of the patients experienced Grade 3/4 thrombocytopenia. Pancytopenia has been observed in < 1 % of patients receiving niraparib. **Anaemia**: In PRIMA, 31% of Zejula-treated patients experienced Grade 3-4 anaemia compared to 2% of placebo-treated patients with a median time from first dose to first onset of 80 days (range: 15 to 533 days) and with a median duration of 7 days (range: 1 to 119 days). Discontinuation due to anaemia occurred in 2% of patients receiving niraparib. In NOVA, approximately 50 % of patients experienced anaemia of any grade, and 25 % experienced Grade 3/4 anaemia. The median time to onset of anaemia of any grade was 42 days, and 85 days for Grade 3/4 events. The median duration of anaemia of any grade was 63 days, and 8 days for Grade 3/4 events. Anaemia of any grade might persist during Zejula treatment. In the clinical programme, anaemia was managed with laboratory monitoring, dose modification (see section "Posology and method of administration"), and where appropriate with red blood cell transfusions. Discontinuation due to anaemia occurred in 1 % of patients. **Neutropenia**: In PRIMA, 21% of Zejula-treated patients experienced Grade 3-4 neutropenia compared to 1% of placebo-treated patients with a median time from first dose to first onset of 29 days (range: 15 to 421 days) and with a median duration of 8 days (range: 1 to 42 days). Discontinuation due to neutropenia occurred in 2% of patients receiving niraparib. In NOVA, approximately 30 % of patients receiving Zejula experienced neutropenia of any grade, and 20 % of patients experienced Grade 3/4 neutropenia. The median time to onset of neutropenia of any grade was 27 days, and 29 days for Grade 3/4 events. The median duration of neutropenia of any grade was 26 days, and 13 days for Grade 3/4 events. In addition, Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) was administered to approximately 6 % of patients treated with niraparib as concomitant therapy for neutropenia. Discontinuation due to neutropenia events occurred in 2 % of patients. **Hypertension**: In PRIMA, Grade 3-4 hypertension occurred in 6% of Zejula-treated patients compared to 1% of placebo-treated patients with a median time from first dose to first onset of 50 days (range: 1 to 589 days) and with a median duration of 12 days (range: 1 to 61 days). Discontinuation due to hypertension occurred in 0% of patients. In NOVA, hypertension of any grade occurred in 19.3 % of patients treated with Zejula. Grade 3/4 hypertension occurred in 8.2 % of patients. Hypertension was readily managed with antihypertensive medicinal products. Discontinuation due to hypertension occurred in < 1 % of patients. **Paediatric population**: No studies have been conducted in paediatric patients. **Reporting of suspected adverse reactions**: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium**: Federal Agency for Medicines and Health Products, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Brussels - Madou - Website: www.notifierunefinidesirable.be - e-mail: adr@aafmps.be **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54 511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex, Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail : crp@chru-nancy.fr or Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg - Hamm, Tél. : (+352) 2478 5592, e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT** 08/2021 (v06) **DELIVERY STATUS** Medicinal product subject to medical prescription.

Abbreviations: CI, confidence interval; **FIGO**, International Federation of Gynecology and Obstetrics; **HR**, hazard ratio; **HRd**, homologous recombination deficient; **PARP**, poly(ADP-ribose) polymerase; **PFS**, progression-free survival. **References** 1. ZEJULA (niraparib). Summary of Product Characteristics. 2021. 2. Olaparib. Summary of Product Characteristics. 2021. 3. Rucaparib. Summary of Product Characteristics. 2021. 4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al.; for the PRIMA/ENGOT-OV26 GOG-3012 Investigators. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391–2402.

* Please consult the INAMI/RIZIV website for more information.

PM-BE-NRP-ADVT-210002 - September 2021 - RE: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Wavre Belgium

Le fardeau du cancer en Belgique

Vanessa Gorasso^{1,2}, Geert Silversmit³, Brecht Devleeschauwer^{1,4}

1. Direction scientifique Épidémiologie et Santé publique, Sciensano, Bruxelles

2. UER Santé publique et soins de première ligne, Universiteit Gent

3. Département Recherche, Fondation Registre du Cancer, Bruxelles

4. UER Physiologie translationnelle, infectiologie et santé publique, Universiteit Gent

Les évaluations de l'état de santé de la population fondées sur des données probantes peuvent aider les décideurs à exploiter les ressources disponibles de manière optimale afin de répondre au mieux aux besoins de santé de la population. La mesure DALY (*Disability-Adjusted Life Year*, années de vie corrigées de l'incapacité) permet de quantifier l'impact des maladies et des facteurs de risque de manière comparable. Les DALY reflètent la perte d'années de vie en bonne santé imputable à la morbidité (années vécues avec incapacité, *Years Lived with Disability*, YLD) et à la mortalité (années de vie perdues, *Years of Life Lost*, YLL).

Sciensano, l'Institut belge de la santé, a lancé l'Étude nationale sur le fardeau de la maladie en Belgique (*Belgian Burden of Disease Study*, BeBOD), qui vise à produire des estimations DALY pour différentes maladies et divers facteurs de risque basées sur les connaissances et les sources de données locales. Nous présentons ici les résultats relatifs au fardeau du cancer, car ce dernier contribue de manière substantielle au fardeau général de la maladie en Belgique.

En 2019, plus de 80.000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués, portant le nombre de personnes vivant avec le cancer à plus de 430.000. Les cancers les plus fréquents étaient le cancer du sein chez les femmes et le cancer de la prostate chez les hommes. L'impact des années de vie en bonne santé perdues pour les personnes cancéreuses s'élevait à environ 50.000 YLD par an. En 2018, 31.715 personnes sont décédées d'un cancer en Belgique, principalement des personnes de plus de 85 ans et des hommes. Ces décès se sont traduits par près de 600.000 YLL. Les principales causes d'YLL étaient le cancer du poumon chez les hommes et le cancer du sein chez les femmes. En combinant les estimations de l'impact en fonction de la morbidité et de la mortalité, il a été constaté qu'en 2018, le cancer était responsable d'une perte de 637.372 DALY en Belgique.

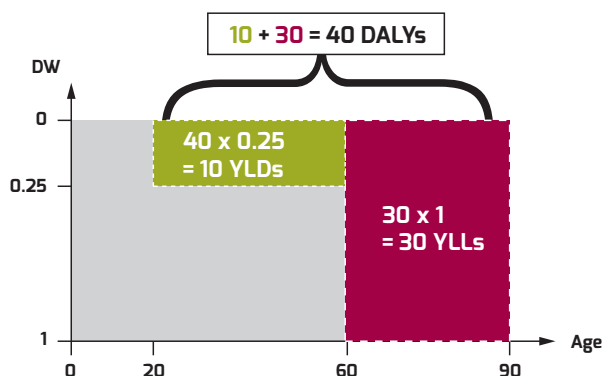
Nos résultats montrent que les futures mesures préventives pourraient se concentrer sur la réduction de l'incidence du cancer, ainsi que sur la prévention de l'invalidité et de la mortalité dues à des types de cancer spécifiques. Les interventions sur le mode de vie, notamment des habitudes alimentaires saines et une activité physique suffisante, peuvent avoir un effet préventif et améliorer l'efficacité des traitements.

Introduction

Les évaluations de l'état de santé de la population fondées sur des données probantes peuvent être utilisées par les décideurs en matière de soins de santé pour définir les modalités d'affectation des ressources disponibles afin de répondre au mieux aux besoins de santé de la population (1). Face à cette nécessité, on constate un intérêt croissant pour la réalisation d'études sur le fardeau de la maladie, qui visent à quantifier l'impact sur la santé de différentes maladies et divers facteurs de risque de manière comparable (2-4). Au niveau international, l'Organisation mondiale de la Santé et l'*Institute for Health Metrics and Evaluation* ont établi la norme en matière d'études sur le fardeau de la maladie grâce à leurs influentes études *Global Burden of Disease* (GBD) (5, 6). La mesure DALY, qui quantifie les années de vie en bonne santé perdues en raison de la morbidité (YLD) et du décès prématuré (YLL), est au cœur de ce cadre (7). Selon la philosophie DALY, chaque être humain naît avec un nombre d'années de vie qu'il pourra potentiellement vivre dans un état de santé optimal. Dans la réalité, nous pouvons perdre ces années de vie en bonne santé en vivant avec une maladie ou un handicap (représenté par YLD) et/ou en mourant prématurément par rapport à une espérance de vie de référence (représenté par YLL). Ces pertes d'années de vie en bonne santé par rapport au scénario idéal sont exactement ce que mesure le DALY (2), comme le montre le graphique de la **figure 1**.

Les estimations internationales de l'étude GBD sont basées sur une méthodologie étendue de modèles statistiques complexes et d'hypothèses spécifiques. Elles ne s'appuient pas toujours sur les données et connaissances disponibles localement, mais sur des interpolations et extrapolations (8). Pour remédier à cette limitation, plusieurs pays, dont la Belgique, ont lancé une étude nationale ou régionale sur le fardeau de la maladie dans

Figure 1: Représentation graphique du concept DALY.



le but d'utiliser au mieux les données et les connaissances disponibles dans chaque pays (2, 3, 9, 10). Sciensano coordonne ainsi l'Étude nationale sur le fardeau de la maladie en Belgique (*Belgian Burden of Disease Study*, BeBOD), qui vise à produire des estimations plus sensibles et plus spécifiques au contexte belge, par rapport aux estimations internationales actuellement disponibles.

Nous présentons ici les résultats relatifs au fardeau du cancer, car ce dernier contribue de manière substantielle au fardeau général de la maladie en Belgique, comme dans de nombreux autres pays à revenu élevé (11). Grâce à un diagnostic précoce et à des traitements plus efficaces, la survie à long terme de certains patients cancéreux a augmenté au fil des ans (12). Par exemple, le taux de survie net à 5 ans pour le cancer du sein dans les pays à revenu élevé est maintenant de 85-90% (13). Cela dit, malgré les progrès de la recherche en oncologie, le cancer reste la principale cause de mortalité dans le monde (14). De plus, la maladie a toujours un impact significatif sur l'autonomie dans les activités quotidiennes, ce qui influence le fardeau non fatal du cancer, ainsi que les complications invalidantes liées au traitement (par exemple, le lymphœdème lié au cancer du sein, le syndrome de la bride axillaire) (12) et la détresse psychosociale (15). Dans cette perspective, quantifier le fardeau de la maladie est important pour comprendre où se situent les principaux besoins de santé publique de nos jours.

Méthodologie

Nous avons calculé le fardeau du cancer aux niveaux national et régional, en nous basant à la fois sur les données relatives aux nouveaux cas annuels, telles que collectées par la Fondation Registre du Cancer (FRC), et sur les données relatives aux

causes de décès, telles que collectées par l'Office belge de statistique Statbel.

La FRC tient un registre de la population et établit régulièrement des rapports sur les profils du cancer et les tendances y associées en matière d'incidence et de survie. Ce registre, représentatif et exhaustif au niveau national, recueille les données des programmes de soins oncologiques (réseau clinique) et des laboratoires en pathologie (réseau pathologique) (16). Pour l'étude actuelle, nous avons sélectionné 80 codes CIM-10 (C00.0-96.9 et néoplasmes myéloïdes chroniques), ce qui équivaut à 54 groupes de cancers. Pour chaque type de cancer, nous avons estimé le taux de survie à 10 ans (2010-2019) en utilisant la méthode de Kaplan-Meier, qui détermine la durée de survie (temps vécu avec une incapacité) (17). Les patients cancéreux ont été répartis entre cas de survie et cas de décès survenus dans les 10 ans suivant le diagnostic. Pour les cas de survie, les modèles de maladie définissent deux états de santé:

- diagnostic et traitement initial;
- phase de contrôle, lorsque le cancer devient une maladie chronique et nécessite une médication quotidienne qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes.

Pour les cas de décès, les modèles de maladie définissent 4 états de santé:

- diagnostic et traitement initial;
- contrôle;
- métastases;
- phase terminale (**Figure 2**).

Chaque état de santé se voit attribuer une durée spécifique et une pondération d'invalidité (*Disability Weight*, DW) selon la méthodologie internationale de l'étude GBD.

Sur la base de ces modèles, nous avons appliqué une approche de microsimulation pour représenter les états de santé, et les YLD correspondantes, pour chaque cohorte de nouveaux cas de cancer par année, âge, sexe, région et cancer.

Pour quantifier la charge fatale du cancer, nous avons utilisé la base de données nationale des causes de décès gérée par Statbel. Les informations figurant sur les certificats de décès sont codées par les autorités sanitaires régionales en codes CIM-10. Statbel compile ensuite ces résultats dans une base de données nationale des causes de décès. Pour traduire les estimations de la mortalité en YLL, nous avons fait correspondre les codes CIM-10 avec la liste des causes de décès utilisée dans le cadre de l'étude GBD. Étant donné qu'environ 30% des codes CIM-10 ne peuvent

Grâce à un diagnostic précoce et à des traitements plus efficaces, la survie à long terme de certains patients cancéreux a augmenté au fil des ans. Par exemple, le taux de survie net à 5 ans pour le cancer du sein dans les pays à revenu élevé est maintenant de 85-90%.

pas être rattachés à une cause de GBD unique (ces codes sont appelés «codes poubelles» ou «cas de décès mal définis»), une approche de redistribution par étapes a été appliquée, affectant ces codes non appariés de manière probabiliste à des causes spécifiques de GBD.

Les résultats de l'étude sur le fardeau de la maladie sont indiqués sous forme de chiffres absolus, ainsi que de chiffres bruts pour 100.000 habitants, et de chiffres standardisés selon l'âge pour 100.000 habitants. Ces derniers indicateurs permettent des comparaisons (par exemple dans le temps ou entre régions) corrigées des différences de taille et de structure d'âge de la population.

Tous les résultats concernant le fardeau du cancer sont disponibles via un outil interactif, <https://burden.sciensano.be/shiny/cancer>, qui permet d'explorer et d'exporter les estimations.

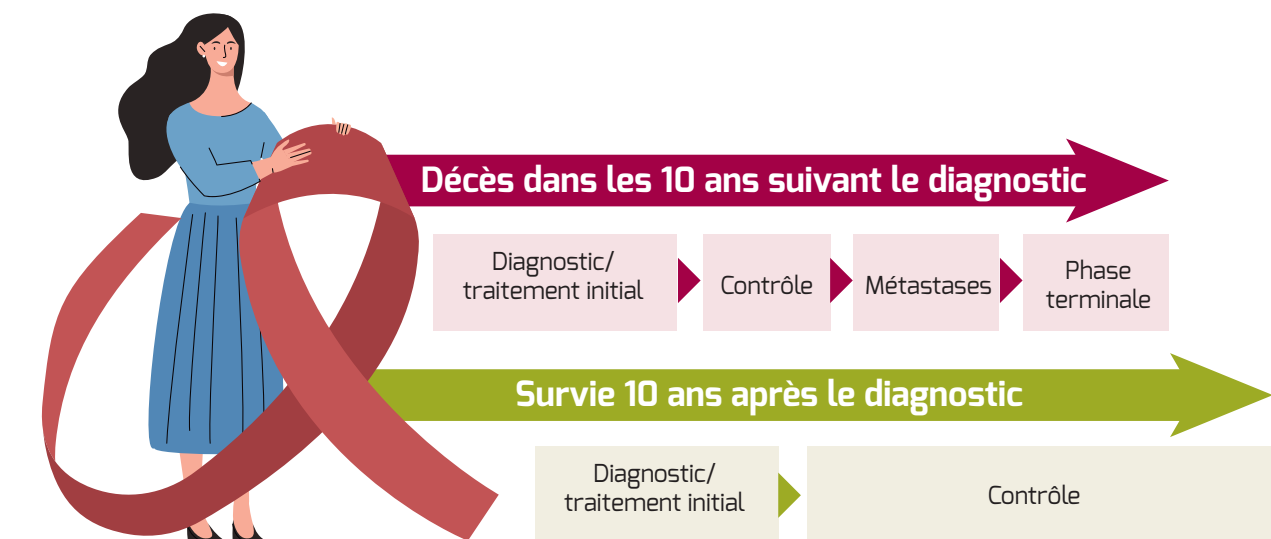
L'impact non fatal du cancer en Belgique

Incidence et prévalence du cancer

De 2004 à 2019, le nombre total de tumeurs diagnostiquées est passé de 61.524 à 80.524 nouveaux cas (+31%). Cela s'explique principalement par la croissance et le vieillissement de la population; au cours de la même période, les taux d'incidence standardisés pour l'âge n'ont que légèrement augmenté, passant de 649 à 702 nouveaux diagnostics pour 100.000 (+8%). La prévalence des cas de cancer est passée de 379.742 à 432.106 (+14%) entre 2013 et 2019. Cette augmentation s'explique aussi en grande partie par la croissance et le vieillissement de la population, les chiffres de prévalence standardisés pour l'âge n'ayant augmenté que de 5%. L'incidence et la prévalence du cancer étaient plus élevées chez les hommes que chez les femmes, et plus importantes chez les plus de 65 ans. Les taux d'incidence et de prévalence du cancer standardisés pour l'âge étaient les plus élevés en Région wallonne, suivie de la Région flamande et de la Région de Bruxelles-Capitale.

En 2019, le cancer de la prostate, le cancer du poumon, les néoplasmes cutanés non-mélanomes et le cancer colorectal étaient les cancers les plus fréquemment diagnostiqués et les plus répandus chez les hommes. Chez les femmes, il s'agissait

Figure 2: Modèle générique de maladie pour le calcul des années vécues avec incapacité en raison du cancer.



du cancer du sein, du cancer colorectal et des néoplasmes cutanés non-mélanomes.

Années de vie en bonne santé perdues en raison de la morbidité du cancer

Lorsque nous traduisons les estimations de prévalence en YLD, nous constatons une augmentation de 45.887 à 51.464 YLD (+12%), avec une hausse sous-jacente des chiffres YLD standardisés

pour l'âge de 435 pour 100.000 à 449 pour 100.000 (+3%). La **figure 3** montre que les hommes subissent un plus lourd fardeau non fatal de la maladie que les femmes, et que la Wallonie avait la charge non fatale de cancer la plus élevée en 2019 (augmentation pour les deux sexes au cours des 5 dernières années).

En 2019, les cancers représentant le plus lourd fardeau non fatal chez les hommes étaient le cancer de la prostate (234 YLD

Figure 3: Évolution du nombre d'années vécues avec incapacité pour 100.000 habitants standardisées pour l'âge, tous cancers confondus, par région et par sexe.

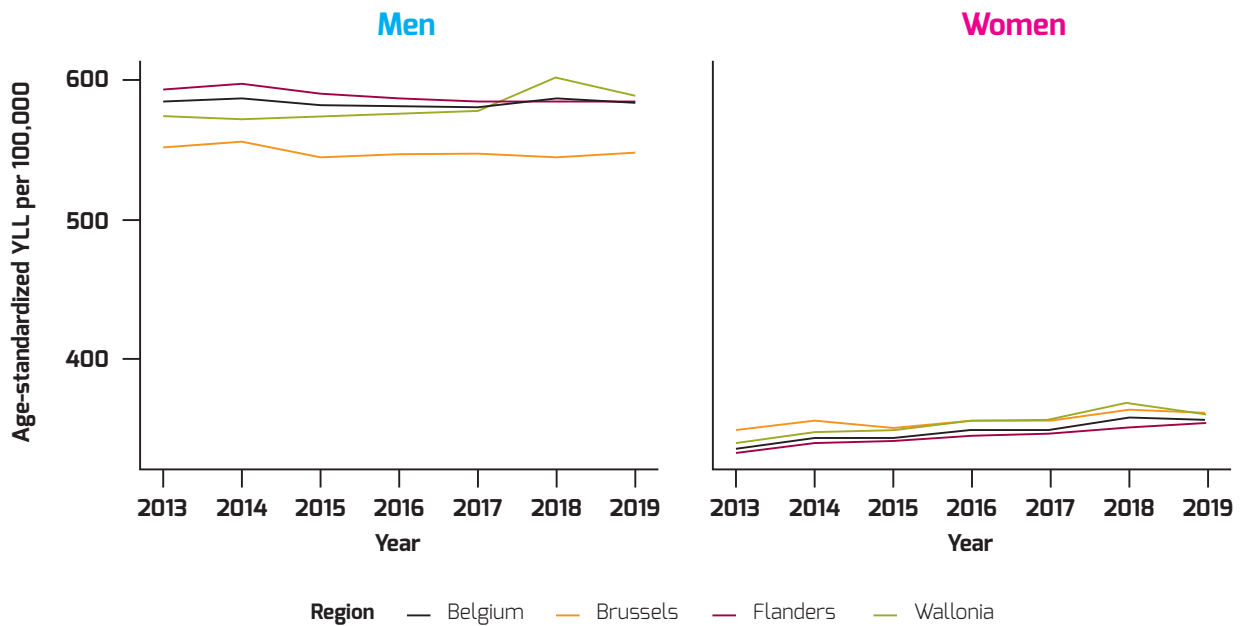
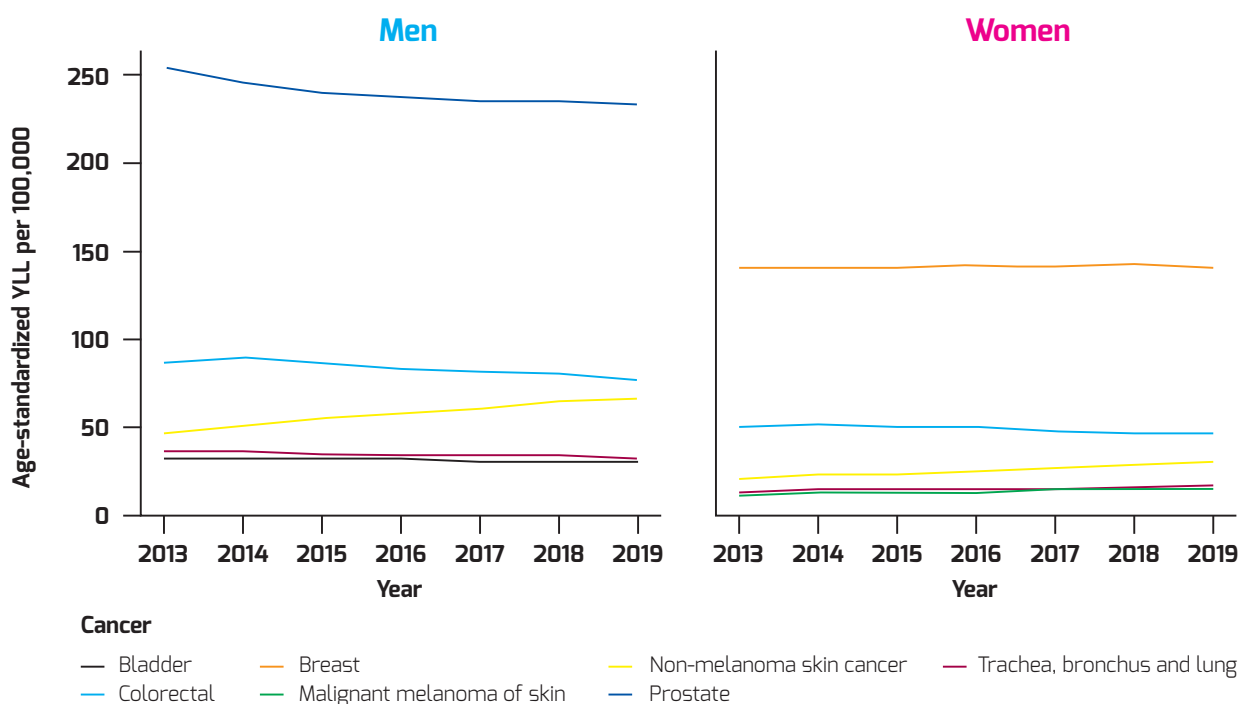


Figure 4: Évolution de la prévalence standardisée selon l'âge et des années vécues avec incapacité pour 100.000 habitants pour les 5 principaux cancers diagnostiqués par sexe.



standardisées selon l'âge pour 100.000), le cancer colorectal (77 pour 100.000), le cancer de la peau non-mélanome (67 pour 100.000), le cancer du poumon (32 pour 100.000) et le cancer de la vessie (31 pour 100.000). Dans la **figure 4**, on peut voir que l'impact non fatal de ces 5 types de cancer a diminué de 2013 à 2019, à l'exception du cancer de la peau non-mélanome, qui est passé de 47 à 67 YLD pour 100.000.

Chez les femmes, c'est le cancer du sein qui présentait le plus lourd fardeau non fatal (141 YLD standardisées selon l'âge pour 100.000), suivi du cancer colorectal (47 pour 100.000), du cancer de la peau non-mélanome (30 pour 100.000), du cancer du poumon (17 pour 100.000) et du mélanome malin (16 pour 100.000). La **figure 4** montre qu'entre 2013 et 2019, on a observé une diminution des YLD pour 100.000 standardisées selon l'âge pour le cancer colorectal et le cancer du sein. En revanche, une augmentation a été observée au fil des ans pour les cancers de la peau, ainsi que pour le cancer du poumon.

L'impact fatal du cancer en Belgique

Mortalité du cancer

De 2004 à 2018 (dernière année disponible), le nombre annuel de décès dus au cancer est passé de 29.609 à 31.715 (+7%), tandis que le taux de mortalité standardisé pour l'âge est passé de 327 à 278 pour 100.000 (-15%). Les taux de mortalité du cancer étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes, et plus importants dans la tranche d'âge des ≥ 85 ans. Les taux de mortalité du cancer standardisés pour l'âge étaient les plus élevés en Région wallonne, suivie de la Région de Bruxelles-Capitale et de la Région flamande.

En 2018, les cancers les plus meurtriers étaient le cancer du poumon, le cancer de la prostate et le cancer colorectal chez les hommes, et le cancer du sein, le cancer du poumon et le cancer colorectal chez les femmes.

Années de vie en bonne santé perdues en raison de la mortalité du cancer

Contrairement aux taux de mortalité, les YLL tiennent également compte du nombre d'années de vie perdues depuis le décès prématuré de la personne. Cela signifie qu'une personne décédée jeune contribuera à un nombre plus élevé d'YLL qu'une personne décédée à un âge plus avancé. En ce qui concerne le cancer, nous constatons une diminution de 2% du nombre d'YLL entre 2004 et 2018, avec une baisse sous-jacente beaucoup plus importante des YLL pour 100.000 standardisées pour l'âge, qui passent de 6.290 pour 100.000 à 5.135 pour 100.000 (-18%). La **figure 5** montre que les hommes subissent

Nos résultats suggèrent une amélioration des taux de mortalité généraux, mais soulignent également une tendance à la hausse de la mortalité pour certains types de cancer, comme le cancer du poumon. Ce dernier devrait attirer l'attention dans le cadre de futures mesures préventives.

un plus lourd fardeau fatal de la maladie que les femmes, et que la Wallonie avait la charge fatale due au cancer la plus élevée en 2018.

Chez les hommes, le cancer du poumon était de loin le plus meurtrier, bien que ce chiffre soit en forte baisse depuis 2004. Le cancer colorectal était le 2^e cancer le plus grave, suivi du cancer de la prostate. La **figure 6** montre que, parmi les 5 principaux cancers, le cancer du pancréas a connu une augmentation des YLL standardisées selon l'âge pour 100.000 entre 2004 et 2018 (406 contre 435 pour 100.000), à l'instar du cancer du foie (240 contre 297 pour 100.000).

Chez les femmes, le cancer du sein a présenté la charge mortelle la plus élevée, avec une tendance à la baisse entre 2004 et 2018. Le 2^e cancer le plus grave était le cancer du poumon, passé de 649 pour 100.000 à 829 pour 100.000. Parmi les autres cancers qui complétaient le top 5, le cancer colorectal et le cancer de l'ovaire ont affiché une diminution des YLL pour 100.000 standardisées selon l'âge, tandis que le cancer du pancréas a connu une augmentation de 260 à 322 YLL pour 100.000.

Si l'on considère les deux sexes ensemble, le type de cancer dont la charge mortelle était la plus élevée en 2018 était le cancer du poumon: 1.564 YLL standardisées selon l'âge pour 100.000 en Wallonie, contre 1.216 à Bruxelles et 1.177 en Flandre.

Le fardeau du cancer en Belgique

En combinant l'impact fatal et non fatal du cancer, la Belgique a perdu 637.372 DALY en 2018 en raison du

cancer. Si l'on se penche sur les chiffres standardisés pour l'âge, la Wallonie a connu la perte la plus importante (6.199 DALY pour 100.000), suivie de Bruxelles (5.625 DALY pour 100.000) et de la Flandre (5.251 DALY pour 100.000). Le cancer du poumon présentait le fardeau le plus important en 2018 (1.330 DALY standardisées selon l'âge pour 100.000), suivi du cancer colorectal (579) et du cancer du sein (543).

Commentaire

De 2004 à 2019, la Belgique a connu une augmentation de l'incidence et de la prévalence du cancer standardisées selon l'âge. En 2019, plus de 80.000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués, portant le nombre de personnes vivant avec le cancer à plus de 430.000. Le cancer le plus fréquent était le cancer du sein chez les femmes et le cancer de la prostate chez les hommes. Il convient de noter que la majeure partie de l'augmentation

Figure 5: Évolution du nombre d'années de vie perdues pour 100.000 habitants standardisées pour l'âge, tous cancers confondus, par région et par sexe.

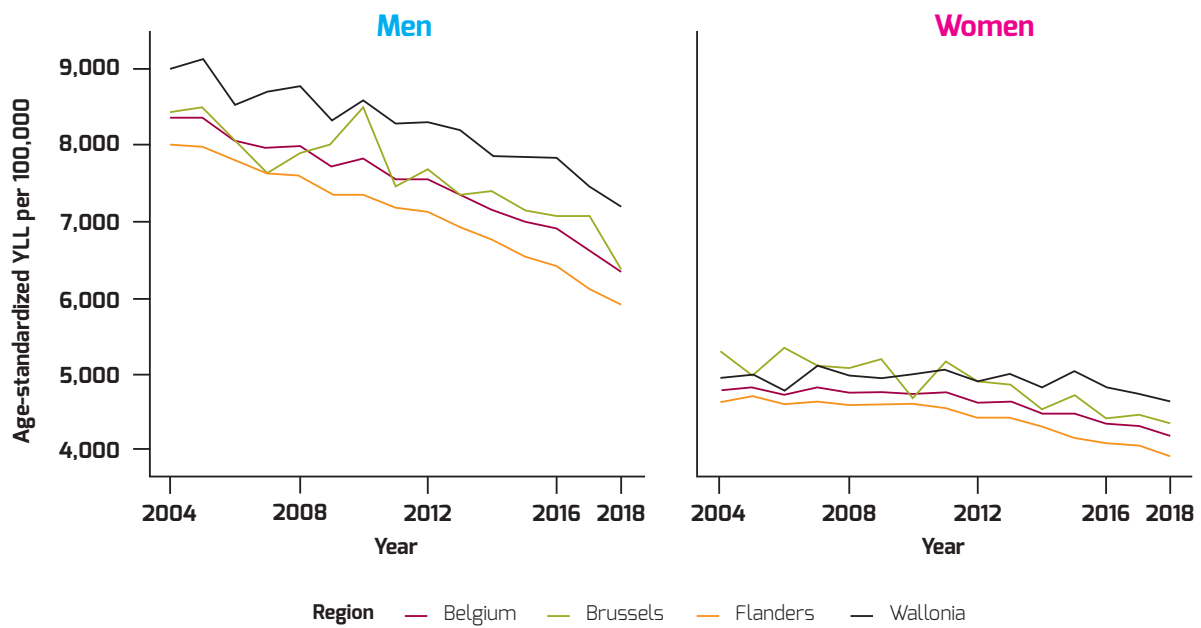
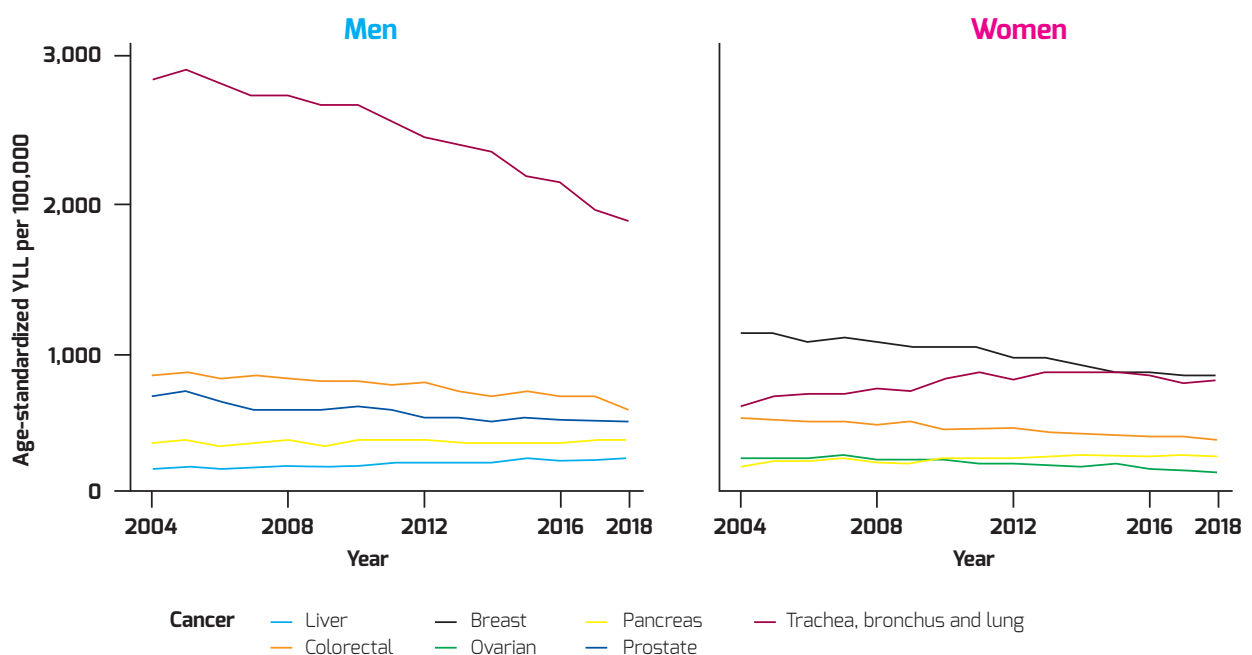


Figure 6: Évolution des taux de mortalité standardisés pour l'âge et des années de vie perdues pour 100.000 habitants pour les 5 principaux cancers diagnostiqués par sexe.



globale peut être attribuée à l'augmentation des cas de cancers de la peau autres que le mélanome. En tenant compte de l'impact sur la qualité de vie liée à la santé, nous avons également pu quantifier qu'environ 50.000 DALY sont perdues chaque année en raison de la morbidité du cancer.

En ce qui concerne la charge fatale du cancer, le nombre total de décès a augmenté entre 2004 et 2018, mais cela pourrait s'expliquer par le vieillissement de la population, car on observe une diminution des taux de mortalité standardisés pour l'âge. En 2018, 31.715 personnes sont décédées d'un cancer en Belgique, la plupart étant âgées de 85 ans et plus, et majoritairement des hommes. Le nombre le plus élevé d'YLL pour 100.000 était attribué au cancer du poumon chez les hommes et au cancer du sein chez les femmes. Lorsque nous combinons le fardeau fatal et non fatal de la maladie, nous arrivons à 637.372 DALY dues au cancer pour 2018, la composante fatale apportant la plus grande contribution.

Si nous comparons nos estimations avec les résultats de l'étude internationale GBD, nous constatons que ces derniers sous-estiment la situation réelle en Belgique. Nos estimations sont les plus proches des valeurs réelles, car elles sont basées sur les données du registre de la population cancéreuse et parce qu'aucune modélisation n'a été appliquée.

Nos résultats suggèrent une amélioration des taux de mortalité généraux, mais soulignent également une tendance à la hausse de la mortalité pour certains types de cancer, comme le cancer du poumon. Ce dernier devrait attirer l'attention dans le cadre de futures mesures préventives. En outre, la composante non fatale du fardeau de la maladie suggère un potentiel considérable d'amélioration de la charge de morbidité liée aux tumeurs malignes en Belgique. Nos estimations mettent également en évidence les différences entre les régions, qui peuvent s'expliquer, entre autres, par des différences dans l'organisation et la capacité du système de soins de santé, et par des différences dans l'exposition aux facteurs de risque. Une meilleure compréhension de ces facteurs explicatifs permettrait d'orienter les interventions au niveau régional, tant en termes de politiques curatives que préventives.

Notre étude montre que le cancer du poumon, le cancer colorectal et le cancer du sein constituent les plus grands défis de santé publique. On sait qu'une mauvaise hygiène de vie, par ex. la consommation de tabac et d'alcool, une alimentation déséquilibrée et la sédentarité sont des facteurs de risque pour ces cancers (18). À cet égard, la marge de progression est encore grande dans le contexte belge, où près de 50% de la population était en surpoids ou en situation d'obésité en 2018. Environ 25% des

Belges excluent les légumes de leur alimentation quotidienne, et 45% se passent de fruits (19). Les Belges sont moins actifs physiquement que les citoyens de nombreux pays de l'Union Européenne, et un tiers de leur consommation en moyenne provient d'aliments ultra-transformés (20). En outre, un environnement de vie malsain joue aussi un rôle important, en particulier la pollution atmosphérique (21). Notre étude souligne également l'augmentation de l'incidence du cancer de la peau. Des campagnes de dépistage et de prévention pourraient être lancées dans toute la Belgique afin d'enrayer cette hausse (22). Pour s'attaquer à ces problèmes, un plan d'action national complet est nécessaire, afin de lutter contre les facteurs de risque liés au comportement adaptatif et d'améliorer la qualité du cadre de vie. Les interventions sur le mode de vie, notamment le régime alimentaire et l'exercice physique en association avec la chimiothérapie, peuvent améliorer l'efficacité du traitement (23, 24) et jouer un rôle dans la prévention de certains types de cancer.

Conclusion

Les tendances épidémiologiques montrent que le cancer joue un rôle majeur dans le fardeau national aussi bien passé que présent et probablement futur de la maladie. Les cancers du sein et de la prostate représentent la majeure partie du fardeau non fatal du cancer, tandis que pour les deux sexes, la charge de morbidité du cancer de la peau a connu une augmentation significative ces dernières années. Le cancer du poumon présente des tendances de mortalité alarmantes pour les deux sexes. S'il s'agit du cancer le plus grave chez l'homme, les YLL tendent à augmenter chez la femme. Le cancer colorectal occupe la 2^e place en termes de fardeau total de la maladie.

Notre cadre méthodologique permet de suivre le fardeau du cancer et de mettre en évidence les nouvelles tendances. Cela permet à la fois de soutenir et d'évaluer le système de soins de santé et la politique de santé publique.

Perspectives d'avenir

L'étude nationale sur le fardeau de la maladie en Belgique génère des mises à jour annuelles sur le fardeau du cancer, disponibles sur le site <https://burden.sciensano.be/shiny/cancer>. Grâce à une coopération entre le Registre du cancer et l'Agence InterMutualiste, nous serons également en mesure, à l'avenir, d'estimer et de surveiller les coûts de santé directs liés au cancer.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 19/05/2022 – Accepté: 21/06/2022

BAVENCIO®: DES ÉTUDES CLINIQUES À LA RÉALITÉ QUOTIDIENNE



Au cours du congrès de l'ESMO 2022, nous avons eu l'occasion de rencontrer le **Pr Thierry Roumeguère** (Directeur du service d'Urologie à l'Hôpital Universitaire de Bruxelles, Institut Jules Bordet et Hôpital Erasme) afin qu'il nous informe des derniers résultats concernant l'avélumab (Bavencio®) et de son expérience clinique sur le terrain.

D'après votre expérience, existe-t-il des obstacles au traitement d'entretien de 1^{ère} ligne par avélumab pour un patient atteint d'un cancer urothélial de stade avancé?

Pr T. Roumeguère: Il est important d'en parler avec nos patients présentant un cancer métastatique lorsqu'il y a déjà eu une évaluation démontrant qu'ils sont capables de supporter une chimiothérapie à base de platine. Nous pouvons proposer un traitement de maintenance par avélumab à ces patients qui n'ont pas progressé sous chimiothérapie. Il est important de rappeler qu'une étude de phase III a démontré que ce traitement apporte un bénéfice dans les cancers métastatiques ou localement avancés en complément aux soins de support comparativement aux soins de support seuls. On parle d'une amélioration de 30% de la survie globale. Il est donc primordial d'en discuter avec les patients afin de leur faire plus facilement accepter ce traitement de maintenance si nous estimons qu'il pourrait être bénéfique pour eux.

Les données à long terme présentées à l'ESMO 2022 confirment-elles la poursuite du traitement jusqu'à progression?

Pr T. Roumeguère: Les résultats à long terme sont très encourageants en termes d'efficacité et de tolérance au traitement. Rappelons tout de même

que dans l'étude, près de la moitié des patients avait présenté des effets secondaires de grade 3, un élément dont les patients doivent également être informés. Cependant, dans la vraie vie, ces effets secondaires sont assez facilement gérables, parfois moyennant un arrêt provisoire du traitement. En tout cas, dans notre pratique à Bordet-Erasme, nous n'avons pas de soucis sur le long terme, même si nous n'avons pas beaucoup d'expérience à plus de 2 ans.

Quelle est la séquence de traitement optimale pour un patient atteint d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique après le traitement d'entretien par avélumab?

Pr T. Roumeguère: Les traitements disponibles après progression sous avélumab sont en voie d'évaluation. Pour les patients avec un statut de performance suffisant, il est possible de retraiter avec du cisplatine, mais il ne s'agit clairement pas de la majorité des cas. Chez les patients pour lesquels nous arrivons au bout des ressources, il est possible de leur proposer un traitement par taxane, paclitaxel ou docétaxel. Plus récemment, en ce qui concerne les patients chez lesquels on a pu réaliser un screening moléculaire recherchant une mutation ou une translocation du gène FGFR, on peut éventuellement les faire bénéficier d'un traitement par erdafitinib dans le cadre d'une étude ou

en usage compassionnel. Enfin, nous disposons aujourd'hui des conjugués anticorps-médicament, comme l'enfortumab vedotin, qui permettent de proposer, en usage compassionnel, une 3^e ligne à ces patients. D'autres arriveront dans le futur dans le cadre d'études en Belgique. L'inclusion des patients dans les études dès qu'elles sont disponibles reste indispensable.

Sur base de votre expérience en pratique clinique avec l'avélumab, observez-vous une efficacité et une tolérance similaires à celles observées dans l'étude Javelin Bladder 100?

Pr T. Roumeguère: Notre expérience en pratique clinique quotidienne avec l'avélumab confirme les résultats des études cliniques randomisées. Encore une fois, il est important de bien informer et d'accompagner les patients. Après l'introduction du traitement, nous n'avons pas dû faire face à de mauvaises surprises. Cependant, j'aimerais insister sur le fait que la qualité de vie constitue un élément important et doit faire partie intégrante de ce traitement. Avec un suivi rapproché sans sélection importante au départ pour les patients avec un bon statut de performance, il ne faut pas avoir de crainte à proposer ce traitement. Il y avait un véritable manque à ce stade de la maladie, qui semble aujourd'hui pouvoir être au moins en partie comblé.

BAVENCIO®:

BIEN INFORMER LES PATIENTS



Nous avons rencontré le **Dr Marlies De Bock** (AZ Delta, Roeselaere) lors du congrès de l'ESMO 2022 afin qu'elle nous fasse part de son expérience sur le terrain avec l'avélumab (Bavencio®). Elle a évoqué l'importance de fournir des informations appropriées aux patients atteints de cancer urothélial localement avancé ou métastatique qui pourraient bénéficier de ce traitement.

Quelle est votre expérience avec l'avélumab dans la prise en charge des patients présentant un cancer urothélial localement avancé ou métastatique?

Dr M. De Bock: Mon expérience avec l'avélumab dans les cancers urothéliaux métastatiques date de plus d'un an. Depuis le remboursement, nous avons eu un certain nombre de patients qui ont été pris en charge avec ce médicament, probablement plus d'une dizaine.

Tous les patients ont-ils tiré un bénéfice du traitement par avélumab?

Dr M. De Bock: Nous avons constaté globalement un ralentissement de la maladie. Bien sûr, certains patients ont connu une progression après quelques mois, mais d'autres sont toujours sous traitement. Nous n'avons pas encore beaucoup de recul, car ce traitement n'est remboursé que depuis peu, mais notre expérience actuelle est conforme à ce que l'on trouve dans les études cliniques publiées.

L'avélumab est un traitement d'entretien pour les patients présentant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable après une chimiothérapie à base de platine. Comment présentez-vous ce schéma thérapeutique à vos patients?

Dr M. De Bock: Nous en parlons dès le début et expliquons donc à l'avance comment pourrait être le parcours de traitement. Nous leur disons que nous allons commencer avec la chimiothérapie et que, s'il y a une bonne réponse, l'immunothérapie arrivera ensuite. En fonction de la réponse et de la tolérance, nous administrons 4 à 6 cures de chimiothérapie. Pour les patients plus âgés et plus fragiles, nous expliquons que 4 cures seront suffisantes si la réponse est bonne. Si c'est le cas, un traitement d'entretien avec l'avélumab est alors entamé. Il est important que le patient sache à quoi s'attendre, ainsi il n'est pas surpris par ce que nous lui proposons. La communication avec le patient est bonne et nous ne rencontrons donc aucun problème à ce sujet.

Que pensent les patients du traitement d'entretien par immunothérapie après une chimiothérapie? S'inquiètent-ils d'éventuels effets secondaires?

Dr M. De Bock: Je pense que les patients ont plus peur de la chimiothérapie que de l'immunothérapie, qui n'est pas si difficile à expliquer. Il s'agit d'un traitement très tendance et les gens en ont déjà entendu parler. Mais je les préviens aussi toujours qu'il est possible d'avoir des effets secondaires avec l'immunothérapie. Les gens pensent souvent que seule la chimiothérapie entraîne des effets secondaires, mais nous leur expliquons que cela peut également se produire avec l'immunothérapie. On peut penser que parce qu'un cycle d'immunothérapie a été bien toléré une fois, il en sera toujours ainsi, mais nous devons leur faire prendre conscience que les effets secondaires de l'immunothérapie peuvent aussi survenir plus tard, soudainement. C'est pourquoi les patients sont bien suivis par les infirmières. Nous savons que les effets secondaires existent et peuvent se produire, et nous leur demandons d'y prêter attention. Nous voyons nos patients très fréquemment, toutes les deux semaines avant le traitement, et nous pouvons les suivre de près.

▼ 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. **SHORT SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS NAME OF THE MEDICAL PRODUCT** Bavencio 20 mg/mL concentrate for solution for infusion. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each mL of concentrate contains 20 mg of avelumab. One vial of 10 mL contains 200 mg of avelumab. Avelumab is a human monoclonal IgG1 antibody directed against the immunomodulatory cell surface ligand protein PD-L1 and produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **PHARMACEUTICAL FORM** Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). Clear, colourless to slightly yellow solution. The solution pH is in the range of 5.0 to 5.6 and the osmolality is between 285 and 350 mOsm/kg. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Bavencio is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). Bavencio is indicated as monotherapy for the first-line maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) who are progression-free following platinum-based chemotherapy. Bavencio in combination with axitinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) (see section 5.1). **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of cancer. **Posology** The recommended dose of Bavencio as monotherapy is 800 mg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks. Administration of Bavencio should continue according to the recommended schedule until disease progression or unacceptable toxicity. The recommended dose of Bavencio in combination with axitinib is 800 mg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks and axitinib 5 mg orally taken twice daily (12 hours apart) with or without food until disease progression or unacceptable toxicity. For information on the posology of axitinib, please refer to the axitinib product information. **Premedication** Patients have to be premedicated with an antihistamine and with paracetamol prior to the first 4 infusions of Bavencio. If the fourth infusion is completed without an infusion-related reaction, premedication for subsequent doses should be administered at the discretion of the physician. **Treatment modifications** Dose escalation or reduction is not recommended. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability; see Table 1. Detailed guidelines for the management of immunerelated adverse reactions are described in section 4.4. **Guidelines for withholding or discontinuation of Bavencio Treatment-related adverse reaction: Severity: Treatment modification. Infusion related reactions:** Grade 1 infusion related reaction: Reduce infusion rate by 50%; Grade 2 infusion related reaction: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0; 1, restart infusion with a 50% slower rate; Grade 3 or Grade 4 infusion related reaction: Permanently discontinue. **Pneumonitis:** Grade 2 pneumonitis: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0; 1, Grade 3 or Grade 4 pneumonitis or recurrent Grade 2 pneumonitis: Permanently discontinue. **Hepatitis:** For Bavencio in combination with axitinib, see below: Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) greater than 3 and up to 5 times upper limit of normal (ULN) or total bilirubin greater than 1.5 and up to 3 times ULN: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0; 1; AST or ALT greater than 5 times ULN or total bilirubin greater than 3 times ULN: Permanently discontinue. **Colitis:** Grade 2 or Grade 3 colitis or diarrhoea: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0; 1; Grade 4 colitis or diarrhoea or recurrent Grade 3 colitis: Permanently discontinue. **Pancreatitis:** Suspected pancreatitis: Withhold; Confirmed pancreatitis: Permanently discontinue. **Myocarditis:** Suspected myocarditis: Withhold; Confirmed myocarditis: Permanently discontinue. **Endocrinopathies** (hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hyperglycaemia): Grade 3 or Grade 4 endocrinopathies: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0; 1. **Nephritis and renal dysfunction:** Serum creatinine more than 1.5 and up to 6 times ULN: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0; 1; Serum creatinine more than 6 times ULN: Permanently discontinue. **Skin reactions:** Grade 3 rash: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0; 1; Grade 4 or recurrent Grade 3 rash or confirmed Stevens-Johnson syndrome or Drug Erythema multiforme (TEN): Permanently discontinue. **Other immune-related adverse reactions** (including myositis, hypophysitis, uveitis, myasthenia gravis, myasthenic syndrome, Guillain-Barré syndrome): For any of the following: Grade 2 or Grade 3 clinical signs or symptoms of an immune-related adverse reaction not described above: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0; 1; For any of the following: Life threatening or Grade 4 adverse reaction (excluding endocrinopathies controlled with hormone replacement therapy); Recurrent Grade 3 immune-related adverse reaction; Requirement for 10 mg per day or greater prednisone or equivalent for more than 12 weeks; Persistent Grade 2 or Grade 3 immune-mediated adverse reactions lasting 12 weeks or longer: Permanently discontinue. Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCICTCAE v4.03). **Treatment modifications when Bavencio is used in combination with axitinib.** fALT or AST ≥ 3 times ULN but < 5 times ULN or total bilirubin ≥ 1.5 times ULN but < 3 times ULN, both Bavencio and axitinib should be withheld until these adverse reactions recover to Grades 0. If persistent (greater than 5 days), corticosteroid therapy with prednisone or equivalent followed by a taper should be considered. Rechallenge with Bavencio or axitinib or sequential rechallenge with both Bavencio and axitinib after recovery should be considered. Dose reduction according to the axitinib product information should be considered if rechallenging with axitinib. If ALT or AST ≥ 5 times ULN or > 3 times ULN with concurrent total bilirubin ≥ 2 times ULN or total bilirubin ≥ 3 times ULN, both Bavencio and axitinib should be permanently discontinued and corticosteroid therapy should be considered. **Dose modification advice for axitinib when used with Bavencio:** When Bavencio is administered in combination with axitinib, please refer to the axitinib product information for recommended dose modifications for axitinib. **Special populations** Elderly No dose adjustment is needed for elderly patients (≥ 65 years) (see sections 5.1 and 5.2). Paediatric population. The safety and efficacy of Bavencio in children and adolescents below 18 years of age have not been established. **Renal impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are insufficient data in patients with severe renal impairment for dosing recommendations. **Hepatic impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). There are insufficient data in patients with moderate or severe hepatic impairment for dosing recommendations. **Method of administration** Bavencio is for intravenous infusion only. It must not be administered as an intravenous push or bolus injection. Bavencio has to be diluted with either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection. It is administered over 60 minutes as an intravenous infusion using a sterile, nonpyrogenic, lowprotein binding 0.2 micrometre inline or add-on filter. For instructions on the preparation and administration of the medicinal product, see section 6.6. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **UNDESIRABLE EFFECTS Summary of the safety profile** Avelumab is associated with immunerelated adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of avelumab (see "Description of selected adverse reactions" below). The most common adverse reactions with avelumab were fatigue (30.0%), nausea (23.6%), diarrhoea (18.5%), constipation (18.1%), decreased appetite (17.6%), infusion-related reactions (15.9%), vomiting (15.6%), and weight decreased (14.5%). The most common Grade ≥ 3 adverse reactions were anaemia (5.6%), hypertension (3.9%), hyponatraemia (3.6%), dyspnoea (3.5%), and abdominal pain (2.6%). Serious adverse reactions were immunerelated adverse reactions and infusion-related reaction (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** The safety of avelumab as monotherapy has been evaluated in 2,082 patients with solid tumours including metastatic MCC or locally advanced or metastatic UC receiving 10 mg/kg every 2 weeks of avelumab in clinical studies (see Table 2). These reactions are presented by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: 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 ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Adverse reactions in patients treated with avelumab as monotherapy Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia; Common: Lymphopenia, thrombocytopenia; Uncommon: Eosinophilia². **Immune system disorders:** Uncommon: Hypersensitivity, drug hypersensitivity, rare: Anaphylactic reaction, Type I hypersensitivity. **Endocrine disorders:** Common: Hypothyroidism¹, hyperthyroidism; Uncommon: Adrenal insufficiency², autoimmune thyroiditis³, thyroiditis⁴, autoimmune hypothyroidism⁵; rare: Adrenocortical insufficiency acute⁶, hypophysitis⁷. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite; common: Hyponatraemia; Uncommon: Hyperglycaemia; rare: Diabetes mellitus⁸, Type 1 diabetes mellitus⁹. **Nervous system disorders:** Common: Headache, dizziness, neuropathy peripheral; Uncommon: Myasthenia gravis¹⁰, myasthenic syndrome¹¹; rare: Guillain-Barré Syndrome¹², Miller Fisher syndrome¹³. **Cardiac disorders:** Rare: Uveitis¹⁴. **Cardiac disorders:** Rare: Myocarditis¹⁵; **Vascular disorders:** Common: Hypertension; Uncommon: hypotension, flushing; **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: Cough, dyspnoea; Common: Pneumonitis¹⁶; rare: Interstitial lung disease¹⁷. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, abdominal pain; Common: Dry mouth; Uncommon: ileus, colitis¹⁸; rare: Pancreatitis¹⁹, autoimmune colitis²⁰, enterocolitis²¹, autoimmune pancreatitis²², enteritis²³, proctitis²⁴. **Hepatobiliary disorders:** Common: Autoimmune hepatitis²⁵; rare: Acute hepatic failure²⁶, hepatic failure²⁷, hepatitis²⁸, hepatotoxicity²⁹. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Pruritus³⁰, rash³¹, dry skin, rash maculo-papular³²; Uncommon: Eczema, dermatitis, rash pruritic³³, psoriasis³⁴, erythema³⁵, rash erythematous³⁶, rash generalised³⁷, rash macular³⁸, rash papular³⁹; rare: Erythema multiforme⁴⁰, purpura⁴¹, vitiligo⁴², pruritus generalised⁴³, dermatitis exfoliative⁴⁴, pemphigoid⁴⁵, dermatitis psoriasisiform⁴⁶, drug eruption⁴⁷, lichen planus⁴⁸. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Back pain, arthralgia; Common: Myalgia; Uncommon: Myositis⁴⁹, rheumatoid arthritis⁵⁰; rare: Arthritis⁵¹, polyarthritis⁵², oligoarthritis⁵³. **Renal and urinary disorders:** Uncommon: Renal failure⁵⁴, nephritis⁵⁵; rare: Tubulo-interstitial nephritis⁵⁶, cystitis noninfective⁵⁷. **General disorders and administrative site conditions:** Very common: Fatigue, pyrexia, oedema peripheral; Common: Asthenia, chills, influenza like illness; rare: Systemic inflammatory response syndrome⁵⁸. **Investigations:** Common: Weight decreased; Common: Blood creatinine increased, blood alkaline phosphatase increased, lipase increased, gamma-glutamyltransferase increased, amylase increased; Uncommon: Alanine aminotransferase (ALT) increased⁵⁹, aspartate aminotransferase (AST) increased⁶⁰, blood creatinine phosphokinase increased⁶¹. **Injury, poisoning and procedural complications:** Very common: Infusion related reaction. **Immunerelated adverse reaction based on medical review.** ¹ Adverse reactions occurred in estimated 4,000 patients exposed to avelumab monotherapy beyond the pooled analysis. ² Reaction only observed from study EMR 100070-003 (Part B) after the data cut-off of the pooled analysis, hence frequency estimated. **Renal cell carcinoma – Summary of the safety profile.** The safety of avelumab in combination with axitinib has been evaluated in 489 patients with advanced RCC receiving 10 mg/kg avelumab every 2 weeks and axitinib 5 mg orally twice daily in two clinical studies. In this patient population, the most common adverse reactions were diarrhoea (62.8%), hypertension (49.3%), fatigue (42.9%), nausea (33.5%), dyspnoea (32.7%), decreased appetite (26.0%), hypothyroidism (25.2%), cough (23.7%), headache (21.3%), dyspnoea (20.9%), and arthralgia (20.9%). **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions reported for 489 patients with advanced RCC treated in two clinical studies with avelumab in combination with axitinib are presented in Table 3. These reactions are presented by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: 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 ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Adverse reactions in patients treated with avelumab in combination with axitinib in clinical studies B9991002 and B9991003. Infections and infestations** Uncommon: Rash pustular. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: Anaemia, thrombocytopenia; Uncommon: Lymphopenia, eosinophilia. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity. **Endocrine disorders:** Very common: Hypothyroidism; Common: Hyperthyroidism, adrenal insufficiency, thyroiditis; Uncommon: Autoimmune thyroiditis, hypophysitis. **Metabolism and nutrition disorders:** Common: Decreased appetite; Common: Hyperglycaemia; Uncommon: Diabetes mellitus, Type 1 diabetes mellitus. **Nervous system disorders:** Very common: Headache, dizziness; Common: Neuropathy peripheral; Uncommon: Myasthenia gravis, myasthenic syndrome. **Cardiac disorders:** Uncommon: Myocarditis. **Vascular disorders:** Very common: Hypertension; Common: Hypotension, flushing. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: Dyspnoea, cough, dyspnoea; Common: Pneumonitis. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, nausea, constipation, vomiting, abdominal pain; Common: Dry mouth, colitis; Uncommon: Autoimmune colitis, autoimmune pancreatitis, enterocolitis, ileus, pancreatitis necrotizing. **Hepatobiliary disorders:** Common: Hepatic function abnormal; Uncommon: Hepatitis, hepatotoxicity, immune-mediated hepatitis, liver disorder. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Rash, pruritus; Common: Rash pruritic, rash maculo-papular, pruritus generalised, dermatitis acniform, erythema, rash macular, rash papular, rash erythematous, dermatitis, eczema, rash generalised; Uncommon: Drug eruption, erythema multiforme, psoriasis. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia, back pain, myalgia. **Renal and urinary disorders:** Common: Acute kidney injury. **General disorders and administrative site conditions:** Very common: Fatigue, chills, asthenia, pyrexia; Common: Oedema peripheral, influenza like illness. **Investigations:** Very common: Weight decreased, alanine aminotransferase (ALT) increased, aspartate aminotransferase (AST) increased; Common: Blood creatinine increased, amylase increased, lipase increased, gamma-glutamyltransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood creatinine phosphokinase increased, blood thyroid stimulating hormone decreased, transaminases increased; Uncommon: Liver function test increased. **Injury, poisoning and procedural complications:** Very common: Infusion related reaction. **Description of selected adverse reactions:** Data for immunerelated adverse reactions for avelumab as a monotherapy are based on 2,082 patients included in the phase I study EMR100070001 in solid tumours, 88 patients in study EMR100070003 in MCC, and 344 patients in study B9991001 in UC, and for avelumab in combination with axitinib are based on 489 patients in studies B9991002 and B9991003 in RCC (see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4. **Immunerelated pneumonitis:** In patients treated with avelumab as monotherapy, 1.3% (282/082) of patients developed immunerelated pneumonitis. Of these patients, there was 1 (less than 0.1%) patient with a fatal outcome, 1 (less than 0.1%) patient with Grade 4, and 6 (0.3%) patients with Grade 3 immunerelated pneumonitis. The median time to onset of immunerelated pneumonitis was 2.5 months (range: 3 days to 13.8 months). The median duration was 8.1 weeks (range: 4 days to more than 4.9 months). Avelumab was discontinued in 0.4% (9/2,082) of patients due to immunerelated pneumonitis. All 28 patients with immunerelated pneumonitis were treated with corticosteroids and 21 (75%) of the 28 patients were treated with highdose corticosteroids for a median of 9 days (range: 1 day to 23 months). Immunerelated pneumonitis resolved in 18 (64.3%) of the 28 patients at the time of data cutoff. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 0.6% (3/489) of patients developed immunerelated pneumonitis. Of these patients, none experienced immunerelated pneumonitis Grade ≥ 3 . The median time to onset of immunerelated pneumonitis was 3.7 months (range: 2.7 months to 8.6 months). The median duration was 2.6 months (range: 3.3 weeks to more than 7.9 months). Immunerelated pneumonitis did not lead to discontinuation of avelumab in any patient. All 3 patients with immunerelated pneumonitis were treated with highdose corticosteroids for a median of 3.3 months (range: 3 weeks to 22.3 months). Immunerelated pneumonitis resolved in 2 (66.7%) of the 3 patients at the time of data cutoff. **Immunerelated hepatitis:** In patients treated with avelumab as monotherapy, 1.0% (212/082) of patients developed immunerelated hepatitis. Of these patients, there were 2 (0.1%) patients with a fatal outcome, and 16 (0.8%) patients with Grade 3 immunerelated hepatitis. The median time to onset of immunerelated hepatitis was 3.3 months (range: 9 days to 14.8 months). The median duration was 2.5 months (range: 1 day to more than 7.4 months). Avelumab was discontinued in 0.6% (13/2,082) of patients due to immunerelated hepatitis. All 21 patients with immunerelated hepatitis were treated with corticosteroids and 20 (95.2%) of the 21 patients received highdose corticosteroids for a median of 17 days (range: 1 day to 4.1 months). Immunerelated hepatitis resolved in 12 (57.1%) of the 21 patients at the time of data cutoff. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 6.3% (31/489) of patients developed immunerelated hepatitis. Of these patients, there were 18 (3.7%) patients with Grade 3 and 3 (0.6%) patients with Grade 4 immunerelated hepatitis. The median time to onset of immunerelated hepatitis was 2.3 months (range: 2.1 weeks to 14.5 months). The median duration was 2.1 weeks (range: 2 days to 8.9 months). Avelumab was discontinued in 4.7% (23/489) of patients due to immunerelated hepatitis. All 31 patients with immunerelated hepatitis were treated for hepatitis including 30 (96.8%) patients treated with corticosteroids and 1 patient with a nonsteroidal immunosuppressant. Twentyeight (90.3%) of the 31 patients received high dose corticosteroids for a median of 2.4 weeks (range: 1 day to 10.2 months). Immunerelated hepatitis resolved in 27 (87.1%) of the 31 patients at the time of data cutoff. **Immunerelated colitis:** In patients treated with avelumab as monotherapy, 1.5% (312/082) of patients developed immunerelated colitis. Of these patients, there were 10 (0.5%) patients with Grade 3 immunerelated colitis. The median time to onset of immunerelated colitis was 2.0 months (range: 2 days to 11.5 months). The median duration was 5.9 weeks (range: 1 day to more than 14 months). Avelumab was discontinued in 0.5% (11/2,082) of patients due to immunerelated colitis. All 31 patients with immunerelated colitis were treated with corticosteroids and 19 (61.3%) of the 31 patients received highdose corticosteroids for a median of 19 days (range: 1 day to 23 months). Immunerelated colitis resolved in 22 (71%) of 31 patients at the time of data cutoff. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 2.7% (13/489) of patients developed immunerelated colitis. Of these patients, there were 9 (1.8%) patients with Grade 3 immunerelated colitis. The median time to onset of immunerelated colitis was 5.1 months (range: 2.3 weeks to 14 months). The median duration was 1.6 weeks (range: 1 day to more than 9 months). Avelumab was discontinued in 0.4% (2/489) of patients due to immunerelated colitis. All 13 patients with immunerelated colitis were treated with corticosteroids and 12 (92.3%) of the 13 patients received highdose corticosteroids for a median of 2.3 weeks (range: 5 days to 4.6 months). Immunerelated colitis resolved in 10 (76.9%) of 13 patients at the time of data cutoff. **Immune-related pancreatitis:** In patients treated with avelumab as monotherapy, immunerelated pancreatitis occurred in less than 1% (1/14,000) of patients across clinical trials in multiple tumour types and in 0.6% (3/489) of patients receiving avelumab in combination with axitinib including 2 (0.4%) patients with fatal outcome. **Immune-related myocarditis:** In patients treated with avelumab as monotherapy, immunerelated myocarditis occurred in less than 1% (5/4,000) of patients across clinical trials in multiple tumour types and in 0.6% (3/489) of patients receiving avelumab in combination with axitinib including 2 (0.4%) patients with fatal outcome. **Immunerelated endocrinopathies:** **Thyroid disorders:** In patients treated with avelumab as monotherapy, 6.7% (140/2,082) of patients developed immunerelated thyroid disorders, including 127 (6.1%) patients with hypothyroidism, 23 (1.1%) with hyperthyroidism, and 7 (0.3%) with thyroiditis. Of these patients, there were 4 (0.2%) patients with Grade 3 immunerelated thyroid disorders. The median time to onset of thyroid disorders was 2.8 months (range: 2 weeks to 12.8 months). The median duration was not estimable (range: 3 days to more than 27.6 months). Avelumab was discontinued in 0.2% (4/2,082) of patients due to immunerelated thyroid disorders. Thyroid disorders resolved in 14 (10%) of the 140 patients at the time of data cutoff. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 24.7% (121/489) of patients developed immunerelated thyroid disorders, including 111 (22.7%) patients with hypothyroidism, 17 (3.5%) with hyperthyroidism, and 7 (1.4%) with thyroiditis. Of these patients, there were 2 (0.4%) patients with Grade 3 immunerelated thyroid disorders. The median time to onset of thyroid disorders was 2.8 months (range: 3.6 weeks to 19.3 months). The median duration was not estimable (range: 8 days to more than 23.9 months). Avelumab was discontinued in 0.2% (1/489) of patients due to immunerelated thyroid disorders. Thyroid disorders resolved in 15 (12.4%) of the 121 patients at the time of data cutoff. **Adrenal insufficiency:** In patients treated with avelumab as monotherapy, 0.5% (11/2,082) of patients developed immunerelated adrenal insufficiency. Of these patients, there was 1 (less than 0.1%) patient with Grade 3 immunerelated adrenal insufficiency. The median time to onset of immunerelated adrenal insufficiency was 3.3 months (range: 1 day to 7.6 months). The median duration was not estimable (range: 2 days to more than 10.4 months). Avelumab was discontinued in 0.1% (2/2,082) of patients due to immunerelated adrenal insufficiency. All 11 patients with immunerelated adrenal insufficiency were treated with corticosteroids, and 5 (45.5%) of the 11 patients received highdose systemic corticosteroids (≥ 40 mg prednisone or equivalent) for a median of 2 days (range: 1 day to 24 days). Adrenal insufficiency resolved in 3 (27.3%) of patients at the time of data cutoff. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 1.8% (9/489) of patients developed immunerelated adrenal insufficiency. Of these patients, there were 2 (0.4%) patients with Grade 3 immunerelated adrenal insufficiency. The median time to onset of immunerelated adrenal insufficiency was 5.5 months (range: 3.6 weeks to 8.7 months). The median duration was 2.8 months (range: 3 days to more than 15.5 months). Immunerelated adrenal insufficiency did not lead to discontinuation of avelumab in any patient. Eight (88.9%) patients with immunerelated adrenal insufficiency were treated with corticosteroids and 2 (25%) of the 8 patients received highdose corticosteroids (≥ 40 mg prednisone or equivalent) for a median of 8 days (range: 5 days to 11 days). Adrenal insufficiency resolved in 4 (44.4%) of the 9 patients at the time of data cutoff. **Type 1 diabetes mellitus:** In patients treated with avelumab as monotherapy, Type 1 diabetes mellitus without an alternative aetiology occurred in 0.2% (5/2,082) of patients. All 5 patients experienced Grade 3 Type 1 diabetes mellitus. The median time to onset of Type 1 diabetes mellitus was 3.3 months (range: 1 day to 187 months). The median duration was not estimable (range: 14 days to more than 4.8 months). Avelumab was discontinued in 0.1% (2/2,082) of patients due to Type 1 diabetes mellitus. Type 1 diabetes mellitus resolved in 2 (40%) patients at the time of data cutoff. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, Type 1 diabetes mellitus without an alternative aetiology occurred in 1.0% (5/489) of patients. Of these patients, there was 1 (0.2%) patient with Grade 3 Type 1 diabetes mellitus. The median time to onset of Type 1 diabetes mellitus was 1.9 months (range: 1.1 months to 7.3 months). Avelumab was discontinued in 0.2% (1/489) of patients due to Type 1 diabetes mellitus. All 5 patients with Type 1 diabetes mellitus were treated with insulin. Type 1 diabetes mellitus did not resolve in any of the patients at the time of data cutoff. **Immune-related nephritis and renal dysfunction:** In patients treated with avelumab as monotherapy, immunerelated nephritis occurred in 0.3% (7/2,082) of patients. There was 1 (less than 0.1%) patient with Grade 3 immunerelated nephritis. The median time to onset of immunerelated nephritis was 2.4 months (range: 7.1 weeks to 21.9 months). The median duration was 6.1 months (range: 9 days to 6.1 months). Avelumab was discontinued in 0.2% (4/2,082) of patients due to immunerelated nephritis. All 7 patients with immunerelated nephritis were treated with corticosteroids. 6 (85.7%) of those 7 patients with immunerelated nephritis were treated with highdose corticosteroids for a median of 2.5 weeks (range: 6 days to 2.8 months). Immunerelated nephritis resolved in 4 (57.1%) patients at the time of data cutoff. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, immunerelated nephritis occurred in 0.4% (2/489) of patients. Of these patients, there were 2 (0.4%) patients with Grade 3 immunerelated nephritis. The median time to onset of immunerelated nephritis was 1.2 months (range: 2.9 weeks to 1.8 months). The median duration was 1.3 weeks (range: more than 4 days to 1.3 weeks). Immunerelated nephritis did not lead to discontinuation of avelumab in any patient. All 2 patients with immunerelated nephritis were treated with highdose corticosteroids for a median of 1.1 weeks (range: 3 days to 1.9 weeks). Immunerelated nephritis resolved in 1 (50%) of the 2 patients at the time of data cutoff. **Hepatotoxicity (in combination with axitinib):** In patients treated with avelumab in combination with axitinib, Grades 3 and Grade 4 increased ALT and increased AST were reported in 9% and 7% of patients, respectively. In patients with ALT ≥ 3 times ULN (Grades 2A, n=82), ALT resolved to Grades 0/1 in 92%. Among the 73 patients who were rechallenged with either avelumab (59%) or axitinib (85%) monotherapy or with both (55%), 66% had no recurrence of ALT ≥ 3 times ULN. **Immunogenicity:** For study EMR107000-003 in the MCC population, out of 204 patients (88 from Part A and 116 from Part B) who with at least one valid anti-drug antibodies (ADA) result at any time point treated with avelumab 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks, 189 (79 from Part A and 110 from Part B) were evaluable for treatment-emergent ADA and 16 (8.5%) (7 from Part A and 9 from Part B) tested positive. For study B9991001 in the UC population, out of 344 patients with at least one valid ADA result at any time point treated with avelumab 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks plus BSC, 325 were evaluable for treatment-emergent ADA and 62 (19.1%) tested positive. For study B9991002 and study B9991003 in the RCC population, out of 480 patients with at least one valid ADA result at any time point treated with avelumab 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks in combination with axitinib 5 mg twice daily, 453 were evaluable for treatment-emergent ADA and 66 (14.6%) tested positive. Overall, there was no evidence of altered pharmacokinetic profile, increased incidence of infusion reactions or effects on efficacy with anti-avelumab antibody development. The impact of neutralizing antibodies (nAb) is unknown. **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 Medicinal and Health Products Service Vigilance Postbus 97 B-1000 BRUSSEL Madou. Website: www.ebnjvknrgmelden.be or cwn.notifier@efctfedis.be. e-mail: adr@fagg.be. Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biophotique (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél: (+33) 3 83 65 60 85/87 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr or Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm Tél: (+352) 2478 5592. e-mail: pharmacovigilance@nms.etat.lu Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sante/medicaments/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam - The Netherlands. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/117/1214/00. **LOCAL REPRESENTATIVE:** Merck n.v./s.a., Ildefonse Vandammestraat 5/7B, 1560 Hoelaart, Belgium. **DELIVERY MODE:** Medicinal product on medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 02/2022.

NOW REIMBURSED
in UC

 **BAVENCIO**[®]
avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion

The **FIRST** and **ONLY**
immunotherapy
to demonstrate **OS**
benefit in the **1st line**
locally advanced and mUC
as a maintenance treatment¹⁻³



BAVENCIO® + BSC demonstrated superior OS vs BSC alone in a Phase III study, in patients whose disease had not progressed with platinum-containing chemotherapy²

23.8 MONTHS

mOS
BAVENCIO® + BSC



15.0 MONTHS

mOS
BSC alone

Hazard ratio (HR): 0.76 (95% CI: 0.63, 0.92); 2-sided
P=0.0036

CI=confidence interval; BSC=best supportive care; OS=overall survival; UC=urothelial carcinoma.

1. BAVENCIO® (avelumab). SmPC. 02 2022. 2. Powles T. et al, N Engl J Med 2020; 383(13):1218-1230. 3. Powles T, et al. Presented on ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2022, Abstract No. 487.

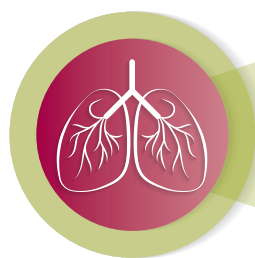
Les éosinophiles dans le cancer pulmonaire: pertinence en pratique clinique

Anne Sibille¹, Jean-Louis Corhay¹, Renaud Louis¹, Vincent Ninane², Guy Jerusalem³, Bernard Duysinx¹

1. Service de Pneumologie, CHU de Liège, ULg

2. Service de Pneumologie, CHU Saint-Pierre; ULB, Bruxelles

3. Service d'Oncologie Médicale, CHU de Liège, ULg



Les éosinophiles sont des granulocytes multifonctionnels. Leur croissance, leur survie et leur migration tissulaire dépendent principalement de l'interleukine-5. Les données précliniques démontrent un rôle immunologique des éosinophiles en tant que cellules du système immunitaire inné et adaptatif, en réponse à des agents endo- ou exogènes. Des rôles à la fois pro- et antitumoraux ont été décrits en conditions *in vitro* et dans des modèles précliniques. Par ailleurs, plusieurs études cliniques rapportent un lien entre les résultats des patients traités par immunothérapie pour un cancer de stade avancé et l'éosinophilie sanguine. Une majoration des éosinophiles a également été décrite chez des patients souffrant de toxicité dans le cadre de ces traitements. Jusqu'ici, les publications portent sur des séries rétrospectives, mais qui donnent des résultats concordants, et ce dans plusieurs sous-types de tumeurs solides. En ce qui concerne le cancer pulmonaire, l'éosinophilie tissulaire a été très peu étudiée et montre des données contradictoires, reflétant d'éventuelles difficultés techniques pour mettre en évidence les éosinophiles. Le micro-environnement tumoral peut en outre expliquer des fonctions *a priori* contradictoires de ces cellules, dont le comportement pourrait donc, comme pour d'autres cellules telles que les macrophages, varier en fonction des cytokines, chimiokines et autres cellules immunitaires présentes dans ce micro-environnement tumoral. De nombreux défis persistent afin de mieux déterminer la place de ces cellules dans le cancer, et en particulier dans le cancer pulmonaire: techniques d'identification adéquates, données cliniques prospectives, étude de l'éosinophilie tissulaire dans les différents stades et modèle(s) explicatif(s) passant par l'étude fonctionnelle des éosinophiles.

CE QUI EST DÉJÀ CONNU À CE SUJET

Peu de données sont publiées au sujet des éosinophiles dans le cancer du poumon. Le rôle de ces cellules myéloïdes rares a principalement été étudié au stade préclinique et dans les maladies obstructives telles que l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive. En ce qui concerne les éosinophiles et le cancer, des rôles anti- mais aussi protumoraux ont été décrits.

CE QUE L'ARTICLE APPORTE DE PLUS

Cet article apporte une vue d'ensemble sur les connaissances actuelles du ou des rôles des éosinophiles dans le cancer pulmonaire. Il met en perspective des données d'apparence conflictuelle et souligne l'état d'avancement des données cliniques sur le sujet, ouvrant la perspective à des recherches ultérieures.

Introduction

Il y a plus d'un siècle déjà, Paul Ehrlich décrivait les éosinophiles (Eos) et suggérait que leurs granules contenaient des substances sécrétoires (1). Les Eos sont des leucocytes multifonctionnels. Leur rôle dans les pathologies pulmonaires non oncologiques comme l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive a été

mis en exergue par le développement de traitements majeurs tels que les corticoïdes inhalés et les antagonistes de l'interleukine-5 (IL-5) (2, 3). Celle-ci est en effet essentielle pour l'expansion, le recrutement et la migration des Eos en conditions physiologiques et pathologiques. En oncologie également, on observe un intérêt grandissant pour les globules blancs (GB) (neutrophiles, lymphocytes, Eos), *a fortiori* depuis l'avènement des inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (IPC) (4). Dans ce contexte, les rôles potentiels pronostiques et prédictifs des GB ont été explorés, notamment dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) (5). L'étude des cellules myéloïdes en oncologie s'inscrit dans la mise en évidence de l'importance du micro-environnement tumoral (MET), constitué de cellules immunitaires, notamment myéloïdes, de cellules non immunitaires, de chimiokines et de cytokines (6). Dans cet article, nous décrivons, dans le contexte du cancer pulmonaire, les propriétés biologiques des Eos et leurs rôles dans les conditions homéostatiques et pathologiques. Nous discutons les données cliniques publiées et proposons quelques pistes explicatives pour l'éosinophilie sanguine au cours du traitement par IPC des CBNPC. Nous évoquons ensuite quelques pistes potentielles de recherche clinique sur ce sujet.

Biologie des éosinophiles

Les Eos sont des granulocytes dérivant de cellules souches pluripotentes. Leur expansion, leur activation et leur migration vers des sites extra-médullaires dépendent de 3 cytokines majeures: le *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF), l'IL-3 et, de manière plus critique, l'IL-5 (7). Une fois stimulés, les Eos sont largués à l'état mature dans la circulation sanguine. Dans les conditions physiologiques, au *steady-state*, ils migrent ensuite vers le tractus gastro-intestinal et, dans une moindre mesure, vers le thymus, l'utérus et les glandes mammaires. En cas d'inflammation, les Eos sont recrutés, par exemple, vers les poumons par des cytokines (IL-4, IL-5, IL-13), des molécules d'adhésion (beta-intégrines), et les éotaxines-1,-2 et -3 (*C-C motif chemokine 11* [CCL11], CCL24 et CCL26, respectivement).

Morphologiquement, les Eos peuvent être caractérisés par leur contenu intracellulaire et par leurs récepteurs de surface. Chez l'homme, les granules contiennent 4 protéines cytotoxiques majeures: la *major basic protein* (MBP)-1, l'*eosinophil peroxidase* (EPX), l'*eosinophil cationic protein* (ECP) et l'*eosinophil-derived neurotoxin* (EDN). Les granules contiennent également des cytokines, chimiokines et facteurs de croissance permettant aux Eos de remplir leur rôle dans le contexte inflammatoire. Les récepteurs de surface des Eos sont nombreux (8).

Parmi eux, les *Pathogen Recognition Receptors* (PRR) qui permettent la reconnaissance de signaux d'alarme («alarmines») exogènes (infectieux; *Pathogen-Associated Molecular Patterns* [PAMP]) ou endogènes (tumoraux; *Danger-Associated Molecular Patterns* [DAMP]). L'IL-33 semble être ainsi une alarmine centrale pour le recrutement et l'activation des Eos dans le contexte tumoral (9). L'activation des PRR entraîne l'expansion, le chimiotactisme, la dégranulation et les interactions des Eos avec d'autres cellules, induisant ainsi une réponse immunitaire.

Les éosinophiles en conditions physiologiques au *steady-state*

On retrouve les Eos dans les tissus suivants: moelle osseuse, sang, tractus gastro-intestinal, thymus, tissus lymphoïdes secondaires, utérus et tissu adipeux (7). Quatre fonctions physiologiques leur ont été reconnues: le développement tissulaire, la régénération tissulaire, le métabolisme et l'homéostasie immunitaire, à la fois sur le plan de l'immunité innée et de l'immunité adaptative, en jouant le rôle de cellules régulatrices (10). À ce propos, l'activation des lymphocytes B et le maintien des plasmocytes au sein de la moelle osseuse ou de la muqueuse intestinale sont en partie promus par des mécanismes Eos-dépendants. Il en va de même pour la production d'IgA, la composition du microbiome intestinal, l'intégrité de la barrière muqueuse intestinale et le développement des plaques de Peyer. Enfin, les Eos sont médiateurs de tolérance T-cellulaire: dans le thymus, ils participent à la destruction des lymphocytes T auto-réactifs par la sécrétion d'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO).

Les éosinophiles dans le cancer

Données précliniques

Ce sont les cellules tumorales et la réaction inflammatoire précoce (nécrose) qu'elles engendrent qui recrutent les Eos aux sites tumoraux (11). De nombreuses données *in vitro*, tissulaires, montrent leurs multiples effets antitumoraux (**Figure 1**) (9, 12). Mais des effets protumoraux ont également été décrits pour les Eos au niveau préclinique: promotion de la croissance tumorale par l'IL-5 dans un modèle de carcinome spinocellulaire oral, recrutement des lymphocytes T régulateurs (Treg), inhibition des lymphocytes cytotoxiques par la production d'IDO, polarisation des macrophages vers le phénotype M2 immunosuppresseur et effets pro-angiogéniques (11). Ces effets apparemment contradictoires reflètent l'importance du MET, dont les composants interagissent et influencent leurs effets mutuels (6). Il est aussi possible que le rôle de certaines cellules myéloïdes, dont les Eos, diffère selon l'histologie, comme illustré ci-dessus. Enfin, à l'instar des macrophages et

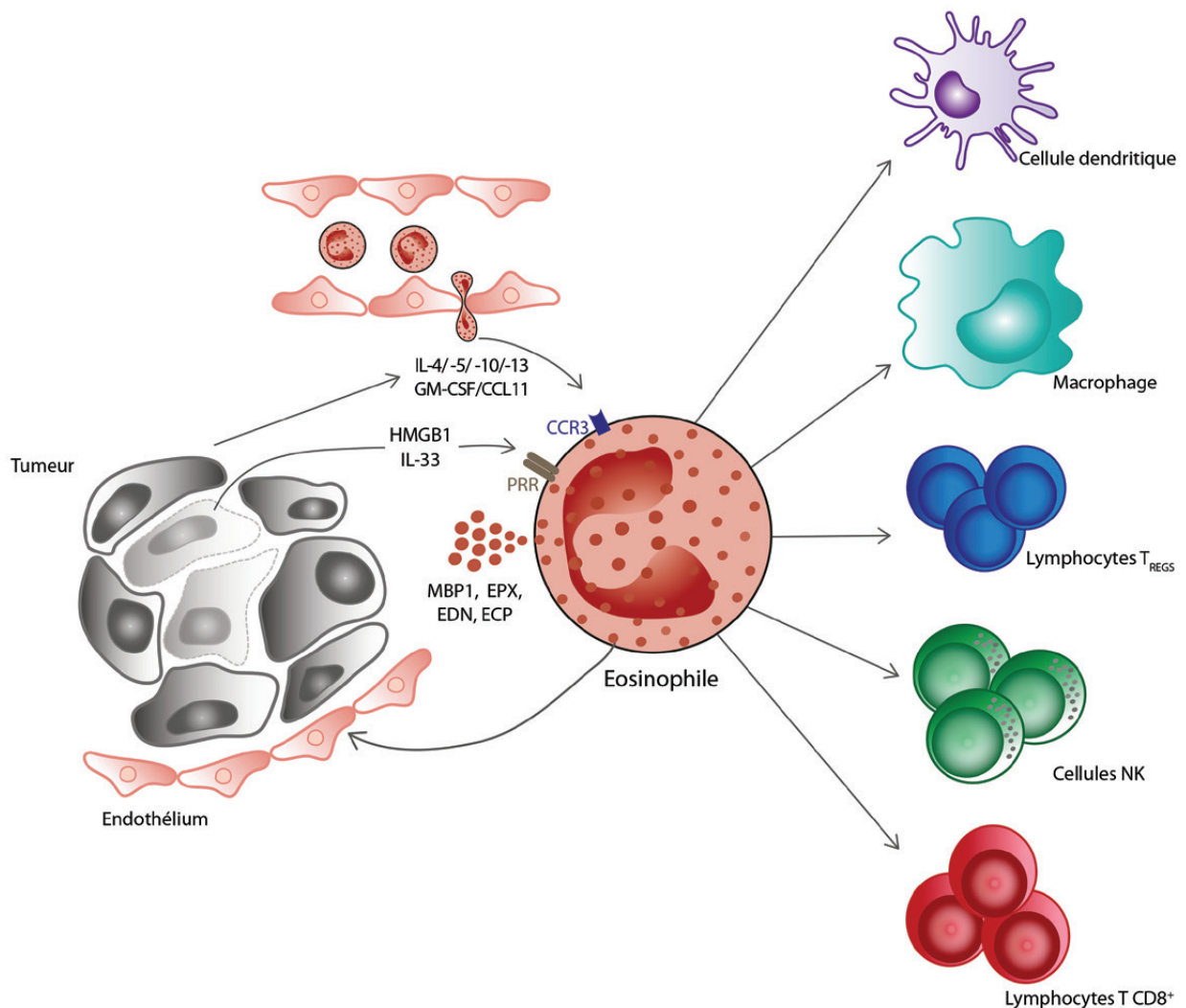
des neutrophiles, plusieurs sous-types d'Eos ont été identifiés dans le poumon (13). Leur(s) fonction(s) reste(nt) toutefois à définir dans le contexte tumoral.

Données cliniques – éosinophilie sanguine

C'est dans une cohorte de 20 patients traités par IL-2 et LAK (*lymphokine-activated killer cells*) pour des tumeurs avancées que la première association entre ces traitements et une éosinophilie sanguine (Eos-S) a été rapportée. Van Haelst-Pisani et al. ont ensuite démontré que c'était l'administration d'IL-2 qui entraînait une sécrétion d'IL-5 et donc une Eos-S (14). Vingt ans plus tard, les IPC immunitaires sont apparus dans

l'arsenal thérapeutique oncologique, notamment thoracique. Bien que révolutionnaires au vu du taux et de la durabilité de leur réponse, ces traitements n'entraînent une réponse à long terme que pour une minorité de patients. Cherchant des biomarqueurs d'efficacité et de sélection de patients, plusieurs auteurs ont démontré, de manière rétrospective, une association entre Eos-S, anticorps anti-*cytotoxic T-cell lymphocyte antigen* (CTLA) 4 ou anti-*Programmed Death* (PD) (Ligand-L)-1 et efficacité clinique (4, 5, 15-21). Le travail de recherche réalisé par Voorwerk et al. a permis de démontrer la spécificité de l'augmentation de l'Eos-S sous IPC (22). Ce groupe a par ailleurs prouvé que l'amélioration de la survie des souris atteintes

Figure 1: Multiples effets antitumoraux des éosinophiles.



de cancer mammaire reposait sur les Eos, puisque leur déplétion résultait en une survie identique à celle de souris non traitées par IPC. Ces résultats ont été confirmés pour plusieurs modèles de cancer, notamment le CBNPC métastatique.

Les données cliniques sur l'Eos-S dans le CBNPC sont rares (**Tableau 1**). D'après ces études rétrospectives, il existe une corrélation entre une majoration des Eos sanguins sous IPC et un meilleur résultat clinique. L'étude princeps suggère un rôle pronostique et/ou prédictif des Eos chez les patients atteints de CBNPC de stade avancé et traités par nivolumab après échec d'un ou plusieurs traitement(s) antérieur(s) (5). Mesurés avant traitement par nivolumab, un nombre absolu d'Eos (*absolute eosinophil count*, AEC) > 0.15 cells/mL, un nombre absolu de lymphocytes > 1.0 cells/mL et un nombre absolu de neutrophiles (*absolute neutrophil count*, ANC) > 7.5 cells/mL étaient significativement associés à une survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) et à une survie globale meilleures. Ceci a été confirmé dans la catégorie des tumeurs PD-L1 \geq 50%, mais pas de manière significative pour les tumeurs PD-L1 < 50%. Pour les patients avec un AEC > 0.15 cells/mL, le risque de décès était réduit de 76% et le risque de progression de 47%.

Deux autres études s'intéressant aux leucocytes sous IPC sont ensuite venues conforter ces résultats sur un nombre de patients sensiblement plus grand, dans un contexte thérapeutique similaire (majorité de patients prétraités) (20, 21). Dans notre cohorte, aucune valeur avant traitement ne s'est révélée prédictive ou pronostique (20). Le taux relatif d'Eos (*relative eosinophil count*, REC) était prédictif d'une réponse objective à la première (8-12 semaines après le premier traitement) et à la seconde (+8-12 semaines) évaluation sous IPC ($p = 0,0019$; *odds ratio* [OR] = 0,54 – $p = 0,0014$; OR = 0,53, respectivement). La durée de traitement, reflet indirect du bénéfice clinique, était par ailleurs significativement plus longue pour un ANC plus bas ($p = 0,0096$) et un REC plus élevé ($p = 0,0021$) à la première évaluation. Il est à noter qu'aucune association significative n'a été retrouvée entre toxicité et éosinophilie. Les neutrophiles, les lymphocytes et leur ratio se sont révélés pronostiques dans ce contexte de traitement. Okauchi et son groupe ont, eux, uniquement étudié les éosinophiles. Ils ont démontré que l'AEC avant traitement était plus bas chez les patients qui progresseraient sous IPC ($p = 0,002$); sous traitement, l'AEC et le REC étaient plus bas chez les progressseurs ($p = 0,002$ et $p < 0,0001$, respectivement) (21). Le temps jusqu'à l'échec du traitement était plus long pour les patients avec une Eos-S plus haute avant initiation de l'IPC (si AEC > 0.15 cells/mL et REC > 3%; $p = 0,046$ et 0,003, respectivement) et sous IPC (si AEC_{max} > 0.3 ou 0.5 cells/mL; $p < 0,001$ pour les deux;

Dans le CBNPC avancé, le cut-off de 5% de taux relatif d'Eos en début de traitement par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire est suggéré comme indicatif d'un bénéfice clinique.

et si REC_{max} > 3% ou 5% ($p < 0,001$ pour les deux). Cette étude, comme la nôtre, suggère par ailleurs qu'un taux de REC > 5% est prédictif d'un contrôle de la maladie sous IPC, avec une sensibilité et une spécificité toutefois suboptimales (81,9% et 32,8%, respectivement [20]; 60,7% et 27,3%, respectivement [21]).

L'Eos-S est également rapportée dans le contexte de toxicité aux IPC au travers de cas cliniques ainsi que d'études, rétrospectives pour la plupart, d'échelle modeste. Les effets secondaires immuno-induits sont spécifiques aux IPC et reflètent un excès d'activation immunitaire. Ils peuvent être corrélés à une meilleure réponse clinique (23). À titre d'exemple, Chu et al. ont mis en évidence un lien entre l'AEC pré-traitement par IPC et, d'une part, la survenue d'une pneumopathie (27,7% pour un AEC \geq 0.125 cells/mL vs. 9,8% pour un AEC < 0.125 cells/mL; $p < 0,0001$) et, d'autre part, un meilleur résultat clinique (taux de réponse objective 40,9% vs. 28,8%; $p = 0,029$; PFS: 8,9 vs. 5,9 mois; $p = 0,038$) (24).

Certains auteurs défendent en outre l'idée d'un effet toxique pharmacologique, «non immuno-induit» dans le contexte des IPC (25, 26). Les deux groupes ont rapporté l'existence d'une Eos-S (AEC > 0.5 cells/mL ou > 1.0 cells/mL, selon l'étude) en l'absence d'effet secondaire immuno-induit, bien que la nature rétrospective de leur analyse n'en garantisse pas un enregistrement strict. Ceci dit, la corrélation entre médication

et Eos-S est un phénomène bien connu et, en soi, il est concevable que les IPC puissent induire une telle réaction. L'augmentation d'Eos peut alors être la conséquence d'une stimulation de leur production, comme par IL-2, qui induit l'activation d'IL-5. L'éosinophilie peut également résulter d'une réaction allergique de type IVb, comme pour d'autres traitements, caractérisée par une réponse Th2-médiée (27). Au vu du chevauchement de signes cliniques d'une réaction médicamenteuse, comme l'éruption cutanée, avec ceux des effets secondaires immuno-induits, l'incidence de l'Eos-S d'origine médicamenteuse pourrait bien être sous-estimée.

Données cliniques – éosinophilie tissulaire

Peu de données existent sur l'éosinophilie tissulaire (Eos-T) pour le CBNPC. Pour le stade précoce, deux

études décrivent l'Eos-T et sa potentielle valeur. Ye et al. ont étudié l'expression de l'EPX, une protéine cationique des Eos, sur 30 pièces de résection d'adénocarcinome pulmonaire et sur le tissu normal adjacent (28). Le tissu cancéreux présentait une plus forte expression d'EPX en comparaison au tissu normal ($p < 0,05$). Cette expression était corrélée à un stade pathologique *Tumor Node Metastases* (pTNM) plus élevé ($p = 0,017$) et à une atteinte ganglionnaire ($p = 0,027$). L'analyse multivariée a montré un risque relatif de décès de 3,1 ($p = 0,018$) dans le groupe EPX forte expression. Tataroglu et al. ont quant à eux publié une étude sur la présence de mastocytes, de macrophages et d'Eos, et leur association avec la vascularisation tumorale et avec le stade TNM de cas de CBNPC (29). Aucune association significative n'a été notée entre les Eos et le stade ou

Tableau 1: Études sur l'association entre les résultats cliniques de patients atteints de CBNPC traités par IPC et l'éosinophilie sanguine. Ce tableau illustre l'hétérogénéité des objectifs des études et de l'évaluation de l'éosinophilie: variable continue/catégorique; moment d'évaluation; biomarqueur utilisé seul (simple) ou en combinaison avec d'autres facteurs (composite).

Étude	N	Stade clinique	Molécule	Éosinophiles	Paramètres étudiés	Effets	Valeur p
Tanizaki 2017	134	IIIB-IV	nivolumab	AEC t0; catégorique; biomarqueur simple et composite	OS	HR = 0,24 (IC95% 0,09-0,62)	0,003
					PFS	HR = 0,53 (IC95% 0,31-0,91) si AECt0 \geq 0,15 cells/mL	0,02
Chu X	300	IIIB-IV	PD-1i \pm CT \pm AAG	AEC t0; catégorique; simple	ORR	40,9 % vs 28,8 % méd. = 8,93	0,029
					PFS	vs 5,87mo HR = 0,744 (IC95% 0,56-0,99) si AECt0 \geq 0,15cells/mL	0,038
Sibille 2021	191	IIIA-IV	pembrolizumab nivolumab atézolizumab durvalumab	AEC et REC t1; continue	ORR	OR = 0,53 (IC95% 0,32-0,88) si RECt1 > 5,3%	0,014
Okauchi 2021	190	IIIA-IV	nivolumab pembrolizumab atézolizumab \pm CT	AEC et REC t0 et q2-3 sem.; RECmax.*; catégorique	TET	OR = 0,39 (IC95% 0,26-0,60) si RECmax. > 5%	< 0,001

IPC: inhibiteur de point de contrôle immunitaire; CBNPC: cancer bronchique non à petites cellules; PD-1i: inhibiteur du *Programmed death-1*; AAG: anti-angiogénique; CT: chimiothérapie (doublet à base de platine); AEC: *absolute eosinophil count*, taux absolu d'éosinophiles; REC: *relative eosinophil count*, taux relatif (pourcentage) d'éosinophiles; catégorique: variable étudiée en valeur catégorisée; continue: variable étudiée en valeur continue; t0: valeur avant traitement par IPC; t1: valeur d'éosinophiles à la première évaluation sous IPC (2-3 mois); q2-3 sem: toutes les 2-3 semaines; *REC max.: valeur maximale d'éosinophiles relatifs relevée sous IPC; SG: survie globale; SSP: survie sans progression; ORR: objective response rate; TET: temps jusqu'à l'échec du traitement, soit le temps sous IPC; HR: *hazard ratio*; OR: *odds ratio*.

la vascularisation tumoral(e). Les Eos étaient toutefois évalués par microscopie classique après coloration à l'hématoxyline-éosine. Or les limites de cette technique d'évaluation des Eos sont bien connues (10). Au-delà de cela, l'Eos-T pourrait aussi varier en fonction du MET.

Perspectives et conclusion

Globalement, les données reprises ci-dessus suggèrent fortement (contexte clinique) ou prouvent (contexte pré-clinique) l'association entre éosinophilie et activation immunitaire, tel qu'illustré par l'efficacité supérieure chez les patients cancéreux (pulmonaires) traités par IPC et par la survenue d'effets secondaires immuno-induits. Voorwerk et al. ont réalisé un travail translationnel fondateur en relation avec le rôle central et spécifique des Eos dans des modèles murins de cancers traités par IPC (22). Dans le CBNPC avancé, le cut-off de 5% de REC en début de traitement par IPC est suggéré comme indicatif d'un bénéfice clinique (20, 21). Bien qu'à ce jour non substituable à une évaluation clinique et radiologique, cette observation peut guider les cliniciens dans leur suivi de patients souffrant de CBNPC et traités par IPC.

Les études discutées ici présentent plusieurs limitations: complétude des données récoltées (notamment concernant les facteurs confondants-expression tumorale du PD-L1-ou influençant l'Eos-S-corticoïdes, atopie, maladies respiratoires obstructives), inhomogénéité des moments et des critères d'évaluation de l'Eos-S (variables catégoriques vs continues), variabilité des Eos sanguins, déjà illustrée dans le contexte des maladies bronchiques obstructives (30). Ces limitations offrent par ailleurs des perspectives de recherche clinique et translationnelle attrayantes: cohortes prospectives, étude de l'éosinophilie sur des matériels biologiques alternatifs, corrélation entre Eos-S et Eos-T, étude de la fonction des Eos, notamment selon le stade tumoral. Gageons que les recherches en cours et futures pourront répondre à plusieurs de ces questions.

Références

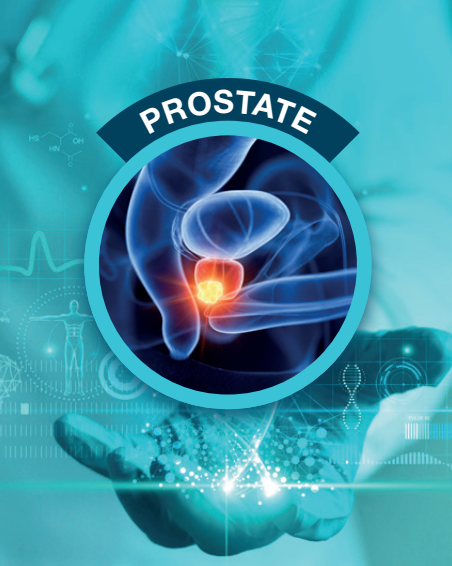
1. Kay AB. The early history of the eosinophil. *Clin Exp Allergy* 2015;45(3):575-82.
2. GINA guidelines. Global Initiative for Asthma [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
3. GOLD guidelines. Global initiative for chronic obstructive lung disease [Internet]. [cited 2021 Dec 16]. Available from: <https://goldcopd.org/2021-gold-reports/>
4. Delyon J, Mateus C, Lefeuvre D, et al. Experience in daily practice with ipilimumab for the treatment of patients with metastatic melanoma: A nearly increase in lymphocyte and eosinophil counts associated with improved survival. *Ann Oncol* 2013;24(6):1697-703.
5. Tanizaki J, Haratani K, Hayashi H, et al. Peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome in non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J Thorac Oncol* 2018;13(1):97-105.
6. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
7. Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006;24:147-74.
8. Kvamhammar AM, Cardell LO. Pattern-recognition receptors in human eosinophils. *Immunology* 2012;136(1):11-20.
9. Lucarini V, Ziccheddu G, Macchia I, et al. IL-33 restricts tumor growth and inhibits pulmonary metastasis in melanoma-bearing mice through eosinophils. *Oncoimmunology* 2017;6(6):1-14.
10. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol* 2017;17(12):746-60.
11. Simon SCS, Utikal J, Umansky V. Opposing roles of eosinophils in cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2019;68(5):823-33.
12. Carretero R, Sektioglu IM, Garbi N, Salgado OC, Beckhove P, Hämmerling GJ. Eosinophils orchestrate cancer rejection by normalizing tumor vessels and enhancing infiltration of CD8(+) T cells. *Nat Immunol* 2015;16(6):609-17.
13. Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, et al. Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol* 2018;104(1):95-108.
14. van Haelst Pisani C, Kovach J, Kita H, et al. Administration of interleukin-2 (IL-2) results in increased plasma concentrations of IL-5 and eosinophilia in patients with cancer. *Blood* 1991;78(6):1538-44.
15. Gebhardt C, Sevko A, Jiang H, et al. Myeloid cells and related chronic inflammatory factors as novel predictive markers in melanoma treatment with ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2015;21(24):5453-9.
16. Martens A, Wistuba-Hamprecht K, Foppen MG, et al. Baseline peripheral blood biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(12):2908-18.
17. Weide B, Martens A, Hassel JC, et al. Baseline biomarkers for outcome of melanoma patients treated with pembrolizumab. *Clin Cancer Res* 2016;22(22):5487-96.
18. Bernard-Tessier A, Jeanville P, Champiat S, et al. Immune-related eosinophilia induced by anti-programmed death 1 or death-ligand 1 antibodies. *Eur J Cancer* 2017;81:135-7.
19. Moreira A, Leisgang W, Schuler G, Heinzerling L. Eosinophilic count as a biomarker for prognosis of melanoma patients and its importance in the response to immunotherapy. *Immunotherapy* 2017;9(2):115-21.
20. Sibille A, Henker M, Corhay JL, Alfieri R, Louis R, Duysinx B. White blood cells in patients treated with programmed cell death-1 inhibitors for non-small cell lung cancer. *Lung* 2021;(0123456789).
21. Okouchi S, Shiozawa T, Miyazaki K, et al. Association between peripheral eosinophils and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Polish Arch Intern Med* 2021;131(2):152-60.
22. Voorwerk L, Garner H, Blomberg OS, et al. LBA10 Critical role of eosinophils during response to immune checkpoint blockade in breast cancer and other cancer types. *Ann Oncol* 2020 Sep 13;31:S1142.
23. Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):1-11.
24. Chu X, Zhao J, Zhou J, et al. Association of baseline peripheral-blood eosinophil count with immune checkpoint inhibitor-related pneumonitis and clinical outcomes in patients with non-small cell lung cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer* 2020;150:76-82.
25. Bernard-Tessier A, Jeanville P, Champiat S, et al. Immune-related eosinophilia induced by anti-programmed death 1 or death-ligand 1 antibodies. *Eur J Cancer* 2017;81:135-7.
26. Scanvion Q, Béné J, Gautier S, et al. Moderate-to-severe eosinophilia induced by treatment with immune checkpoint inhibitors: 37 cases from a national reference center for hyper-eosinophilic syndromes and the French pharmacovigilance database. *Oncoimmunology* 2020;9(1).
27. Werner J. P. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003;139:683-93.
28. Ye L, Wang H, Li H, et al. Eosinophil peroxidase over-expression predicts the clinical outcome of patients with primary lung adenocarcinoma. *J Cancer* 2019;10(4):1032-8.
29. Tataroğlu C, Kargı A, Özkal S, Erefoğlu N, Akkoçlu A. Association of macrophages, mast cells and eosinophil leukocytes with angiogenesis and tumor stage in non-small cell lung carcinomas (NSCLC). *Lung Cancer* 2004;43(1):47-54.
30. Van Rossem I, Hanon S, Verbanck S, Vanderhelst E. Blood eosinophil counts in COPD: adding within-day variability to the equation. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;1-12.

Reçu: 20/10/2022 – Accepté: 21/10/2022

INFORMATION ESSENTIELLES 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib. Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 0,24 mg de sodium par comprimé de 100 mg et 0,35 mg de sodium par comprimé de 150 mg. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Comprimé jaune à bave foncé, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés Comprimé vert à gris-vert, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face. 4. **INFORMATIONS CLINIQUES 4.1**

Indications thérapeutiques Cancer de l'ovaire Lynparza est indiqué en monothérapie pour le : traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Lynparza en association au bévacizumab est indiqué pour le : traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologe (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Cancer du sein Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patientes doivent avoir été précédemment traitées avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patientes n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les patientes atteintes d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérées comme non éligibles à l'hormonothérapie. Adénocarcinome du pancréas Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine. Cancer de la prostate Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. 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. **Sélection des patients** Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé avec mutation des gènes BRCA1/2 après une chimiothérapie de première ligne : Avant d'initier un traitement par Lynparza pour le traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire (CEO), du cancer des trompes de Fallope (CTF) ou du cancer péritonéal primitif (CPP), les patientes doivent avoir une confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou suspectée délétère des gènes de prédisposition au cancer du sein (BRCA 1 ou 2) utilisant une méthode de test validée. Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine : Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test BRCA1/2 avant d'utiliser Lynparza en monothérapie pour le traitement d'entretien d'une récidive du CEO, du CTf ou du CPP qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacizumab : Avant d'initier un traitement par Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne du CEO, du CTf ou du CPP, les patientes doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation délétère ou suspectée délétère des gènes BRCA1/2 et/ou d'une instabilité génomique, en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Cancer du sein métastatique HER2-négatif avec mutation gBRCA1/2 : Pour le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) négatif et concernant les mutations germinales des gènes de prédisposition au cancer du sein (gBRCA1/2), les patientes doivent avoir une mutation délétère confirmée ou suspectée gBRCA1/2 avant que le traitement par Lynparza ne soit initié. Le statut mutational gBRCA1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux BRCA1/2 dans le cancer du sein ne sont actuellement pas disponibles. Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA1/2 après une chimiothérapie de première ligne : Pour le traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 après une chimiothérapie de première ligne, les patientes doivent avoir la confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation gBRCA1/2 délétère ou présumée délétère avant que le traitement par Lynparza ne soit initié. Le statut mutational gBRCA1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux gBRCA1/2 dans l'adénocarcinome du pancréas ne sont actuellement pas disponibles. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2 : Pour le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (PRCm) avec mutation des gènes BRCA1/2, les patientes doivent avoir une confirmation de mutation délétère ou suspectée délétère de BRCA1/2 (en utilisant un échantillon de tumeur ou un échantillon de sang) avant que le traitement par Lynparza ne soit initié (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le statut mutational des gènes BRCA 1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Une consultation génétique concernant les patientes testées pour les mutations des gènes BRCA1/2 doit être effectuée conformément aux réglementations locales. **Posologie** Lynparza se présente en comprimés de 100 mg et 150 mg. La dose recommandée de Lynparza en monothérapie ou en association au bévacizumab est de 300 mg (deux comprimés de 150 mg) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. Le comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose. Lynparza en monothérapie Les patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine (PSR) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de la dernière dose de leur schéma de traitement à base de platine. Lynparza en association au bévacizumab Dans le cas d'une utilisation de Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif suite à une première ligne associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab, la dose de bévacizumab est de 15 mg/kg une fois toutes les 3 semaines. Se référer au résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Durée de traitement** Traitement d'entretien de première ligne pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé ayant une mutation du gène BRCA : Les patientes peuvent poursuivre le traitement jusqu'à progression radiologique de la maladie, jusqu'à toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement, peuvent être traitées au-delà de 2 ans. Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine : Pour les patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif récidivant sensible au platine, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou jusqu'à toxicité inacceptable. Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacizumab : Les patientes peuvent continuer leur traitement par Lynparza jusqu'à progression radiologique de la maladie, toxicité inacceptable ou jusqu'à 2 ans s'il n'y a aucun signe radiologique de la maladie après 2 ans de traitement. Les patientes présentant des signes de la maladie à 2 ans qui, selon l'avis du médecin traitant, peuvent tirer un bénéfice de la poursuite du traitement par Lynparza, peuvent être traitées au-delà des 2 ans. Se référer au résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab en ce qui concerne la durée totale de traitement recommandée, d'un maximum de 15 mois incluant la période d'administration avec la chimiothérapie et la période d'administration en traitement d'entretien (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Cancer du sein métastatique HER2-négatif et présentant une mutation gBRCA1/2 : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable. Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA1/2 après une chimiothérapie de première ligne : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou la survenue d'une toxicité inacceptable. Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2 : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente ou jusqu'à toxicité inacceptable. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des de la lutéïnostimuline (LHRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patientes n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité sur un re-traitement d'entretien par Lynparza après une première ou une nouvelle rechute chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou sur un re-traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Obtuli d'une dose** Si un patient oublie une dose de Lynparza, il 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 250 mg (un comprimé de 150 mg et un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 500 mg). Si une nouvelle réduction de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) est recommandée. Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4 L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A4 doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 100 mg (un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Si un inhibiteur modéré du CYP3A4 doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg (un comprimé de 150 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **Populations particulières Patients âgés** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale** Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min). Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤30 ml/min) car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients. Lynparza peut être utilisé chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patients, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement. **Insuffisance hépatique** Lynparza peut être administré chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classification de Child-Pugh A ou B) sans ajustement de dose (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C), car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patients. **Patients non caucasiens** Les données cliniques disponibles chez les patients non caucasiens sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Lynparza est utilisé par voie orale. Les comprimés de Lynparza doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, écrasés, dissous ni divisés. Les comprimés de Lynparza peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. 4.3 **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Allaitement pendant le traitement et pendant 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 Lynparza 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 observés au cours des essais cliniques chez les patients recevant Lynparza en monothérapie (≥10 %) étaient des nausées, une fatigue, une anémie, des vomissements, des diarrhées, une diminution de l'appétit, des céphalées, une toux, une dysgueusie, une dyspnée, une neutropénie, des sensations vertigineuses, une dyspepsie, une leucopénie et une thrombocytopénie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenus chez > 2 % des patients étaient une anémie (16 %), une neutropénie (5 %), une fatigue/asthénie (5 %), une thrombocytopénie (3 %) et une leucopénie (2%). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose en monothérapie étaient l'anémie (17 %), la fatigue/asthénie (6 %), les vomissements (6 %), les nausées (6 %) et la neutropénie (6 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,8 %), la thrombocytopénie (0,8 %), la fatigue/asthénie (0,7 %), les nausées (0,6 %), la neutropénie (0,5 %) et les vomissements (0,5%). Lorsque Lynparza est utilisé en association au bévacizumab, le profil de sécurité est généralement conforme à celui observé pour ces médicaments, individuellement. Des événements indésirables ont entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose d'olaparib chez 57,4 % des patients lorsqu'il était utilisé en association au bévacizumab et l'arrêt définitif du traitement par olaparib/bévacizumab et placebo/bévacizumab respectivement 20,4 % et 5,6 % des patients. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose étaient l'anémie (21,5 %), la nausée (9,5 %) et la fatigue/asthénie (5,2 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (3,6 %), la nausée (3,4 %) et la fatigue/asthénie (1,5 %). **Liste tabulée des effets indésirables** Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 3077 patients atteints de tumeurs solides et traités par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques à la dose recommandée. Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patients traités par Lynparza en monothérapie ou l'exposition des patients au traitement est connue. Les effets indésirables médicamenteux sont listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA, puis par termes préférés MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférés sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. 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 (≥ 1/10000 à < 1/10000) ; très rare (< 1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables **Effets indésirables Classe de systèmes d'organes selon MedDRA-Fréquence des effets indésirables**

très fréquent Syndrome myélodysplasique / Leucémie aiguë myéloïde Affections hématologiques et du système lymphatique-Très fréquent Anémie, Neutropénie, Thrombocytopénie, Leucopénie, Fréquent Lymphopénie-Très fréquent Anémie, Neutropénie, Thrombocytopénie, Leucopénie, Fréquent Hypersensibilité, Angioedème -Rare Hypersensibilité, 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 Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie-Peu fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales-Très fréquent Toux, Dyspnée-Fréquent Dyspnée-Peu fréquent Toux Affections gastro-intestinales-Très fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie Fréquent Stomatite, Douleur abdominale haute-Fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées, Douleur abdominale haute -Rare Dyspepsie Affection de la peau et du tissu sous-cutané-Fréquent Eruption cutanée-Peu fréquent Dermatite, Rare érythème noueux-Peu fréquent Eruption cutanée Troubles généraux et anomalies au site d'administration-Très fréquent Fatigue (y compris asthénie) Fréquent Fatigue (y compris asthénie) Investigations-Fréquent Créatinine sanguine augmentée Peu fréquent Volume globulaire moyen augmenté-Rare Créatinine sanguine augmentée SMD/LAM suite les termes préférés (PT) suivants : leucémie aiguë myéloïde, syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde. Anémie inclut les PT suivants : anémie, anémie macrocytaire, érythropénie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, anémie normocytaire et diminution du nombre de globules rouges. Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie fébrile, neutropénie, infection neutropénique, sepsis neutropénique et diminution du nombre de neutrophiles. Thrombocytopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie. Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs. Lymphopénie inclut les PT suivants : diminution du nombre de lymphocytes et lymphopénie. Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité. Dysgueusie inclut les PT suivants : dysgueusie et altération du goût. Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive. Dyspnée inclut les PT suivants : dyspnée et dyspnée d'effort. Stomatite inclut les PT suivants : ulcère aphteux, ulcération buccale et stomatite. Eruption cutanée inclut les PT suivants : érythème, éruption exfoliative, éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse et éruption prurigineuse. Dermatite inclut les PT suivants : dermatite et dermatite allergique. Comme observé en expérience post-commercialisation. Description d'effets indésirables sélectionnés **Toxicité hématologique** L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont également été rapportés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade CTCAE ≥3 le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques. Le délai médian d'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥3). L'anémie a été prise en charge par des interruptions de traitement et des réductions de dose (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration'), et, le cas échéant, par des transfusions sanguines. Dans les études cliniques utilisant la formulation en comprimés, l'incidence de l'anémie était de 39,2 % de grade CTCAE ≥3 et les incidences des interruptions de traitement, des réductions de dose et des arrêts de traitement en raison de l'anémie étaient respectivement de 17,8 %, 11,1 % et 2,2 % ; 21,8 % des patientes traitées par l'olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux incidences suivantes : 20 % pour le taux d'hémoglobine, 20 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 30 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis). Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à des valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 68 %. À l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élevé du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique. 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 pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Syndrome myélodysplasique/Leucémie aiguë myéloïde** Les SMD/LAM sont des effets indésirables graves qui ont été rapportés peu fréquemment dans les études cliniques conduites en monothérapie à la dose thérapeutique, toutes indications confondues (0,4%). L'incidence était de 0,5%, y compris les événements rapportés au cours du suivi de tolérance à long terme (taux calculé sur la base de l'ensemble de la population évaluée pour l'innocuité de 16108 patients exposés à au moins une dose d'olaparib par voie orale dans les études cliniques). Tous les patients présentaient des facteurs contributifs potentiels au développement d'un SMD et/ou d'une LAM ; ils avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine. Beaucoup de patients avaient également reçu d'autres agents endommageant l'ADN et une radiothérapie. La majorité des cas concernaient des patients porteurs de mutation germinale du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA 1/2). L'incidence des cas de SMD/LAM était similaire chez les patients présentant une mutation gBRCA1 et ceux présentant une mutation gBRCA2 (2,3% et 1,6%, respectivement). Certains patients avaient des antécédents de cancer ou de dysplasie de la moelle osseuse. Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire BRCAm récidivant sensible au platine ayant reçu au moins deux lignes antérieures de chimiothérapie à base de platine et le traitement à l'étude jusqu'à progression de la maladie (étude SMD/L2), formulation en comprimés, avec traitement par olaparib ≥ 2 ans chez 45% des patientes), l'incidence des SMD/LAM était de 8,2% chez les patientes recevant l'olaparib et de 4% chez les patientes recevant le placebo après un suivi de 5 ans. Dans le bras olaparib, 9 cas de SMD/LAM sur 16 sont survenus après l'arrêt de l'olaparib lors du suivi de la survie. L'incidence des SMD/LAM a été observée dans le contexte d'une survie globale prolongée dans le bras olaparib et d'une apparition tardive des SMD/LAM. Le risque de SMD/LAM reste <1,5% après 5 ans de suivi en première intention lorsque le traitement d'entretien par l'olaparib est administré après une ligne de chimiothérapie à base de platine pendant une durée de 2 ans (1,2% dans l'étude S0L01 et 0,7% dans l'étude PAOLA-1, formulation en comprimés). Pour la réduction et la gestion des risques, voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. **Autres résultats biologiques** Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatinémie ≥ 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 11 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatinémie jusqu'à 23 % par rapport à la valeur initiale, restant stable dans le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquences cliniques apparentes. À l'inclusion, 90 % des patients avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 0 et 10 % avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 1. **Toxicités gastro-intestinales** Les nausées ont généralement été rapportées très tôt, avec une apparition au cours du premier mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patients. Les vomissements ont été rapportés tôt, avec une apparition au cours des deux premiers mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patients. Les nausées et les vomissements étaient intermittents chez la majorité des patients et peuvent être pris en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement antiémétique. Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. Dans le traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire, les patientes ont présenté des nausées (77 % avec l'olaparib, 38 % avec le placebo), des vomissements (40 % avec l'olaparib, 15 % avec le placebo), une diarrhée (34 % avec l'olaparib, 25 % avec le placebo) et une dyspepsie (17 % avec l'olaparib, 12 % avec le placebo). Les nausées ont entraîné l'arrêt du traitement chez 2,3 % des patientes traitées par l'olaparib (grade CTCAE 2) et 0,8 % des patientes traitées par placebo (grade CTCAE 1) ; 0,8 % et 0,4 % des patientes traitées par l'olaparib ont interrompu le traitement en raison de vomissements et de dyspepsie bas grade (grade CTCAE 2), respectivement. Aucune patiente traitée par olaparib ou placebo n'a arrêté son traitement en raison de diarrhée. Aucune patiente traitée par placebo n'a interrompu son traitement en raison de vomissements ou de dyspepsie. Les nausées ont entraîné une interruption de dose et des réductions de dose chez 14 % et 4 %, respectivement, des patientes traitées par l'olaparib. Les vomissements ont entraîné l'interruption du traitement chez 10 % des patientes traitées par l'olaparib ; aucune patiente traitée par l'olaparib n'a présenté de vomissements entraînant une réduction de la dose. **Population pédiatrique** Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques. **Autres populations particulières** Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les patients non caucasiens. **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 Boite Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: www.notifierunefaitindesirable.be e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 200, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél. : (+352) 2478 5592 E-mail : pharmacovigilance@ms.ats.lu Lien pour le formulaire : <http://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicaments/notification-effets-indesirables-medicaments.html> 5. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède 6. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/959/002 56 comprimés pelliculés (100 mg) EU/1/14/959/003 112 comprimés pelliculés (2 packs de 56) (100 mg) EU/1/14/959/004 56 comprimés pelliculés (150 mg) EU/1/14/959/005 112 comprimés pelliculés (2 packs de 56) (150 mg) 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale 8. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 09/2022 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



Inhibiteurs de PARP: une première approche personnalisée dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration

Lors d'un symposium virtuel consacré au rôle et aux nouvelles indications des inhibiteurs de PARP en oncologie, un trio d'experts belges, dont le Pr Steven Joniau (Service d'Urologie, UZ Leuven), a fait le point sur nos connaissances actuelles concernant l'olaparib, un inhibiteur de PARP, premier traitement génétiquement ciblé disponible pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration.

Une approche ciblée du cancer avancé de la prostate

Selon une étude publiée en 2015 dans la revue *Cell* par D. Robinson et al., 22,7% des patients souffrant d'un mCRPC présentaient des altérations du processus de réparation de l'ADN. Il s'agissait majoritairement de mutations de type BRCA 1/2 et ATM. Avec l'arrivée des inhibiteurs de PARP, tel que l'olaparib, il est à présent possible de proposer à ces patients porteurs de mutations BRCA 1/2 un traitement génétiquement ciblé, ce qui prédit la réponse thérapeutique.

L'étude PROFOUND

L'étude de phase III PROFOUND (1) a évalué l'efficacité en termes de survie sans progression et la sécurité d'emploi du traitement par olaparib versus contrôle actif (enzalutamide ou acétate d'abiratéronne selon le choix de l'investigateur) chez des patients ayant progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération et dont le mCRPC présente une mutation d'un gène sur un panel de 15 gènes impliqués dans la réparation de l'ADN par recombinaison homologue.

L'étude a été réalisée dans deux cohortes distinctes: la cohorte A, regroupant des patients porteurs des mutations BRCA 1 et/ou 2 ou ATM, et la cohorte B, incluant des patients porteurs de l'une des 12 autres mutations répertoriées dans le panel des 15 mutations choisies par les investigateurs.

Au total, 245 patients ont été randomisés dans la cohorte A, avec 162 patients dans le groupe olaparib et 83 patients dans le groupe contrôle, dont 37 sous enzalutamide selon le choix de l'investigateur et 46 sous acétate d'abiratéronne. La mutation BRCA 2 était majoritaire chez les patients porteurs de mutations BRCA.

Amélioration de la survie sans progression radiologique et de la survie globale

Dans la cohorte A, on observe que l'olaparib réduit de manière significative le risque de progression radiologique ou de décès (critère d'évaluation principal) de 66% (*hazard ratio* [HR] = 0,34; $p < 0,001$) (1). Le gain en valeur absolue de la médiane de survie sans progression radiologique est de 3,84 mois avec l'olaparib (7,4 mois sous olaparib vs 3,6 mois pour le groupe contrôle). Dans le sous-groupe spécifique des patients avec mutation BRCA 1/2, on observe une réduction de 78% du risque de progression radiologique ou de décès (HR = 0,22) (1).

Un autre résultat majeur au sein de la cohorte A concerne l'évaluation de la survie globale, qui est de 19,1 mois sous olaparib vs 14,7 mois dans le groupe contrôle (HR = 0,69; $p = 0,02$).

Sécurité d'emploi

Sur l'ensemble de la cohorte, les effets secondaires principaux (grade 3 ou supérieur) rapportés par au moins 20% des participants étaient anémie, nausées, perte d'appétit, fatigue et diarrhée dans le groupe olaparib (effets secondaires connus de cette molécule) et fatigue et nausées dans le groupe contrôle.

Conclusion

Chez les patients présentant un mCRPC, porteurs d'une mutation BRCA 1/2 ou ATM et dont le cancer évolue malgré une hormonothérapie de nouvelle génération, l'olaparib permet une augmentation significative de la survie sans progression radiologique comparativement à un traitement par enzalutamide ou abiratéronne. Ce bénéfice a aussi été observé au sein de la population globale de l'étude présentant une mutation de l'un des 15 gènes prédéterminés ayant un rôle direct ou indirect dans le processus de réparation de l'ADN par recombinaison homologue. Notons qu'en Belgique, l'olaparib est remboursé en monothérapie pour le traitement de patients adultes présentant un mCRPC avec mutation BRCA 1/2 (germinale ou somatique) qui ont progressé après un traitement par hormonothérapie de nouvelle génération et ne sont pas éligibles pour un traitement par docétaxel (progression, intolérance ou contre-indication) et cabazitaxel (contre-indication). Sur base de ces résultats, le Pr Joniau rappelle toute l'importance de procéder à un test en recherche d'une mutation somatique BRCA 1/2 dès le constat d'un cancer de la prostate métastatique, voire avant, ceci afin de permettre au patient en évolution de bénéficier au plus vite de cette nouvelle option thérapeutique génétiquement ciblée.

Référence

1. de Bono J. et al. *N Engl J Med* 2020;382:2091-102.

ADN = acide désoxyribonucléique; PARP = poly (ADP ribose) polymerase inhibitor; mCRPC = metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; BRCA = breast cancer gene; ATM = ataxia-telangiectasia mutated

Veuillez consulter la notice scientifique complète avant de prescrire ou de délivrer ce médicament.

L'intégralité de ce symposium abordant le rôle et les différentes indications des PARP peut être visionnée en scannant le QR code ci-contre ▶

<https://parp.vip-congress.be/en/program.html>



Utilisation de l'IA pour la délimitation des tumeurs et des organes à risque dans le cadre de la radiothérapie des cancers du sein ainsi que de la tête et du cou

Siri Willems^{1*}, Heleen Bollen^{2*}, Liesbeth Vandewinckele², Laurence Delombaerde², Wouter Crijns², Frederik Maes¹, Caroline Weltens², Sandra Nuyts²

1. Département ESAT, Processing Speech and Images, KU Leuven; Medical Imaging Research Center, UZ Leuven

2. Département d'oncologie, Laboratory of Experimental Radiotherapy, KU Leuven; Radiation Oncology, UZ Leuven

*Co-auteure principale

La radiothérapie externe, la forme la plus courante de radiothérapie, est un traitement non invasif qui consiste à détruire le tissu cancéreux au moyen d'un faisceau de photons ionisants dirigé vers le patient depuis l'extérieur. L'objectif est d'ajuster ce faisceau de manière à ce que la tumeur reçoive la dose de rayonnements prescrite, tout en limitant la dose administrée aux organes à risque environnants. L'élaboration d'un plan de traitement individuel optimal nécessite une délimitation précise du tissu cancéreux ainsi que des organes à risque, une procédure qui est souvent réalisée manuellement et qui demande énormément de travail. De plus, les processus de délimitation manuels sont source de variabilité dans la pratique clinique.

Depuis peu, des modèles d'intelligence artificielle (IA) sont utilisés à l'UZ Leuven afin de procéder aux délimitations pour des indications tumorales telles que le cancer du sein et les cancers de la tête et du cou. Ces modèles d'IA ont d'abord été entraînés pour apprendre une tâche spécifique. Pour ce faire, un ensemble de données présélectionné a été utilisé en combinaison avec des étiquettes correspondantes de tumeurs et d'organes à risque pour l'indication tumorale visée. Ces modèles d'IA entraînés ont ensuite été évalués dans la pratique en déterminant les performances globales du modèle, le gain de temps et la variabilité inter-observateur dans le contexte clinique.

Trois études cliniques différentes portant sur des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou ou du sein ont montré que l'automatisation permet des gains de temps significatifs dans la pratique clinique. Les protocoles de segmentation basés sur l'IA réduisent par ailleurs la variabilité, ce qui se traduit par une plus grande cohérence entre les différents médecins d'un même centre. De manière générale, on peut dire que les modèles d'IA sont plus efficaces et plus cohérents, ce qui justifie leur utilisation dans la pratique clinique.

Introduction

Avec une incidence annuelle de plus de 550.000 cas dans le monde et environ 300.000 décès par an, le cancer de la tête et du cou est le 6^e cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale. Bien que les cancers de la tête et du cou englobent un groupe très divers de tumeurs malignes, il s'agit d'un carcinome épidermoïde dans plus de 90% des cas (1, 2). En 2019, un cancer de la tête et du cou a été diagnostiqué chez 598 femmes et 1.474 hommes en Belgique (3). Selon les prévisions, l'incidence de ce type de cancer devrait augmenter de 30% d'ici 2030 (4). La radiothérapie, associée ou non à la chimiothérapie, joue un rôle majeur dans le traitement des cancers de la tête et du cou localement avancés.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent à l'échelle mondiale. En 2020, 2,3 millions de femmes dans le monde ont reçu un diagnostic de cancer du sein et 685.000 sont décédées des suites de la maladie (5). En 2019, un cancer du sein a été diagnostiqué chez 10.962 femmes en Belgique (3). Le traitement de cette forme de cancer consiste généralement en une intervention chirurgicale, suivie d'une radiothérapie du sein ou de la paroi thoracique quelques semaines après l'opération. Une thérapie systémique (hormonothérapie, chimiothérapie et/ou biothérapie ciblée) y est fréquemment associée pour traiter les cellules tumorales microscopiques présentes dans le sang.

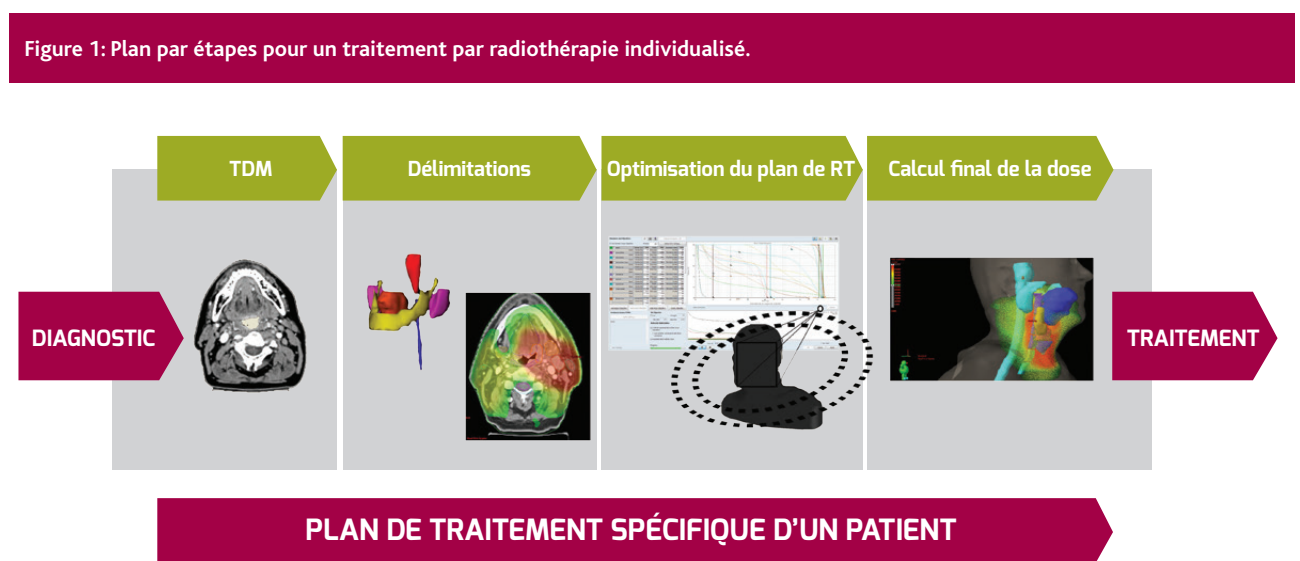
La radiothérapie (RT) est un traitement oncologique non invasif qui consiste à utiliser des particules de lumière hautement énergétiques (photons) pour détruire le tissu tumoral. L'interaction avec ces particules affecte le matériel génétique de la tumeur et empêche la division cellulaire, ce qui se traduit par une réduction du volume tumoral. Toutefois, les organes situés à proximité de la tumeur, appelés organes à risque, peuvent également être irradiés lors du traitement. Il est important d'adapter la quantité de rayonnements (la dose) au volume cible pour optimiser l'effet thérapeutique du traitement. Parallèlement, la dose administrée aux organes à risque doit être limitée autant que possible afin d'éviter toute complication pendant et après le traitement. Dans le cadre de la RT externe (la forme la plus fréquente de RT), on utilise un dispositif qui dirige avec précision un faisceau de photons provenant de l'extérieur du corps sur le volume cible (la tumeur) selon une configuration prédéfinie. D'autres techniques de RT font appel à une source de rayonnement interne (p. ex., curiethérapie) ou à d'autres particules non lumineuses (p. ex., protonthérapie).

L'imagerie médicale et l'analyse d'images jouent un rôle crucial dans l'élaboration d'un plan de traitement spécifique au patient, comme le montre la **figure 1**. On commence par acquérir une image tomodensitométrique (TDM) du patient, dans laquelle les contours du volume cible primaire à irradier (la tumeur) et de tous les organes à risque situés dans la zone d'irradiation sont précisément délimités en 3D. Un volume cible électif est également défini dans cette image TDM, que ce soit pour la RT du cancer de la tête et du cou ou du cancer du sein. Ce volume cible électif concerne généralement des régions de drainage lymphatique qui sont irradiées à une dose plus faible, dans le but de traiter une éventuelle maladie

microscopique dans les ganglions lymphatiques. Souvent, lors de la délimitation de ces structures, on consulte également des images diagnostiques acquises précédemment (imagerie par résonance magnétique [IRM], tomographie par émission de positons [TEP]-TDM, etc.), qui fournissent des informations anatomiques et fonctionnelles spécifiques. Pour pouvoir transférer correctement ces informations sur l'image TDM qui sert de base au plan de traitement, toutes les images disponibles doivent d'abord être fusionnées en identifiant et en alignant les structures correspondantes dans les images (enregistrement des images). Le processus de délimitation proprement dit est souvent réalisé manuellement, ce qui nécessite non seulement énormément de travail, mais génère également une variabilité des contours délimités au sein d'un même centre ainsi que d'un centre à l'autre (6). Après la segmentation manuelle, l'image TDM et les délimitations correspondantes sont utilisées pour calculer la dose d'irradiation et la configuration de faisceau optimale à l'aide d'un logiciel de planification spécifique. Le traitement est ensuite réparti sur plusieurs séances au fil du temps.

Intelligence artificielle

L'intelligence artificielle (IA) consiste à reproduire l'intelligence humaine pour que des machines guidées par ordinateur exécutent des tâches humaines spécifiques, comme détecter des objets, classer des objets dans des catégories prédéfinies ou délimiter des objets dans une image. Au cours de ce processus, l'ordinateur peut lui-même s'améliorer sur la base des informations acquises à ce moment-là. L'essor de l'IA ces dernières années s'explique par des avancées technologiques telles qu'une puissance de calcul abordable et accessible, ainsi que la disponibilité de grandes quantités de données.



Les modèles d'IA peuvent être développés de différentes manières et dépendent souvent des données disponibles. Nous distinguons ici deux catégories, à savoir l'apprentissage supervisé et l'apprentissage non supervisé, qui diffèrent principalement par la nécessité ou non de disposer de données d'entraînement avec des étiquettes (*labels*). Dans le cadre d'une approche supervisée, chaque entrée (*input*) a une étiquette de sortie (*output*) correspondante qui est utilisée pour enseigner à un modèle d'IA la relation entre cette entrée et cette sortie. L'entraînement d'un modèle est un processus itératif dans lequel la divergence entre la sortie du modèle et les étiquettes connues est utilisée pour donner un feedback au modèle et lui permettre de s'auto-corriger. Une fois qu'un modèle d'IA a été entraîné, il peut être employé pour analyser des données nouvelles et n'ayant pas encore été vues, et prédire la sortie correspondante. Lorsque l'on dispose uniquement des données brutes sans la moindre forme d'étiquettes, une approche non supervisée peut être suivie. L'objectif est alors d'apprendre au modèle d'IA à reconnaître des motifs et des tendances dans les données d'entrée, ainsi qu'à regrouper les données similaires.

L'IA était déjà populaire au début des années 1990; à l'époque, on utilisait principalement des techniques supervisées telles que la modélisation statistique de formes, des méthodes basées sur l'utilisation d'atlas et la classification sur la base de caractéristiques choisies manuellement. Une étape cruciale de toutes ces techniques consiste à déterminer les caractéristiques optimales des données d'entrée les plus pertinentes pour la tâche spécifique et, à partir de là, à apprendre la relation avec les données de sortie. La détermination des caractéristiques idoines est généralement un processus manuel dans le développement d'un modèle d'IA. Ces méthodes sont toujours couramment utilisées et constituent la base de nombreux programmes d'IA performants disponibles dans le commerce.

L'apprentissage profond (*deep learning*) est une forme d'IA dans laquelle les modèles sont capables d'apprendre eux-mêmes les caractéristiques optimales à partir des données. Ces modèles se présentent sous la forme d'un réseau neuronal: ils sont constitués d'une multitude de nœuds interconnectés et regroupés en différentes couches, qui convertissent les données d'entrée en données de sortie. Les réseaux neuronaux convolutifs sont les modèles les plus prisés pour l'analyse d'images; leurs couches sont constituées de filtres simples qui sont tous capables d'extraire des motifs ou des caractéristiques spécifiques des données d'entrée. Les réseaux de ce type contiennent généralement des millions de paramètres, qui sont définis automatiquement pendant l'entraînement selon un procédé spécifique, de sorte que

Le développement et la mise en oeuvre de protocoles de délimitation semi-automatiques basés sur l'intelligence artificielle, avec vérification et correction manuelles par l'oncologue-radiothérapeute, sont cliniquement faisables et permettent de gagner un temps considérable, mais surtout de réduire la variabilité inter-médecins.

le réseau génère la sortie souhaitée pour chaque entrée dans les données d'entraînement.

L'IA pour la segmentation des images médicales

La délimitation des structures sur les images médicales peut être considérée comme une classification basée sur les voxels, dans le cadre de laquelle chaque voxel de l'image se voit attribuer une étiquette correspondante qui détermine à quelle structure il appartient (p. ex., arrière-plan, tumeur, organe à risque 1, 2, etc.). Les images médicales disponibles sont alors considérées comme des données d'entrée pour un modèle d'IA, tandis que les délimitations manuelles effectuées par le médecin sont considérées comme les étiquettes et constituent ainsi les données de sortie souhaitées.

La délimitation automatique des organes à risque chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, du thorax ou du sein a déjà été largement étudiée (7-9). Il s'agit d'une tâche relativement simple, dans la mesure où ces organes se situent à des endroits spécifiques chez chaque patient et ont une forme particulière avec des limites qui sont bien représentées en imagerie, et en raison de la variation relativement limitée d'un patient à l'autre. La délimitation automatique du volume cible électif est en revanche plus compliquée pour les cancers du sein et de la tête et du cou, en raison de la plus

grande variation inter-patient. La délimitation automatique du tissu tumoral proprement dit est la tâche la plus délicate, et aussi la moins étudiée dans la littérature, en raison de quelques difficultés spécifiques. Tout d'abord, les tumeurs de la région de la tête et du cou varient énormément d'un patient à l'autre, non seulement en termes de localisation, mais aussi de volume et de forme. En outre, la valeur ajoutée de la TDM avec produit de contraste dans la délimitation des cancers de la tête et du cou est parfois limitée en raison d'artéfacts et d'une prise de contraste parfois faible au niveau des limites crânio-caudales de la tumeur. Dès lors, contrairement à la délimitation des organes à risque et des volumes électifs, la détermination du volume tumoral ne repose pas uniquement sur les images TDM, mais s'appuie aussi sur des informations issues d'autres modalités d'imagerie, telles que l'IRM et la TEP-TDM. Alors qu'il est déjà très complexe en soi, le développement d'une segmentation basée sur l'IA à partir d'informations provenant de différentes modalités d'imagerie est en outre compliqué par les erreurs d'enregistrement et le rendu non standardisé de l'intensité. Enfin, l'oncologue-radiothérapeute s'appuie généralement aussi sur les informations fournies par l'examen clinique (p. ex., laryngoscopie flexible) réalisé au moment du diagnostic.

Utilité clinique de l'IA pour la délimitation dans les cancer du sein et de la tête et du cou

Délimitation automatique des organes à risque dans la région de la tête et du cou

La délimitation des organes à risque dans la région de la tête et du cou peut prendre jusqu'à 1 heure pour un expert chevronné et nécessite probablement encore plus de temps pour les médecins inexpérimentés. La délimitation correcte des organes à risque est essentielle pour une planification optimale de la RT. Plusieurs études ont montré que la délimitation des organes à risque est sujette à une importante variabilité intra-observateur et inter-observateur (VIO) (10). La publication de directives pour la délimitation des organes à risque a déjà permis de réduire cette VIO, mais diverses études ont montré que des améliorations sont encore possibles (6). Les variations au niveau de la délimitation des organes à risque peuvent également affecter le plan de traitement, en conduisant à une mauvaise estimation de la dose administrée aux organes à risque. Cette VIO peut donc exercer un impact significatif sur les résultats des études multicentriques.

Face à la nécessité d'une délimitation automatique des organes à risque, un modèle d'IA basé sur un réseau neuronal convolutif

tridimensionnel destiné à la délimitation semi-automatique de 16 organes à risque a été mis au point au *Medical Imaging Research Centre* (MIRC) de la KU Leuven/l'UZ Leuven. Le modèle a été entraîné sur 70 patients et validé dans un cadre clinique sur 15 patients. Deux radiothérapeutes ont délimité les 16 organes à risque deux fois: une fois manuellement et une fois en apportant, si nécessaire, des corrections à la prédiction du réseau neuronal. Le réseau a atteint une précision de 90% ainsi qu'un taux de similarité moyen de 84% avec les délimitations corrigées des deux observateurs (11). Le temps moyen de correction des délimitations automatiques s'est avéré 33% plus court que celui des délimitations manuelles (23 contre 34 minutes). La VIO entre les deux observateurs individuels s'est considérablement améliorée avec la délimitation automatique pour pratiquement tous les organes à risque, comme le montre l'exemple de la **figure 2**. Dans l'ensemble, le réseau a rencontré le plus de difficultés avec les limites crânienne et caudale d'un organe. Le réseau mis au point a été implémenté en vue d'un usage quotidien dans la pratique clinique à l'UZ Leuven.

Délimitation automatique des volumes cibles électifs dans la région de la tête et du cou

Outre le volume tumoral, des volumes cibles électifs sont également définis pour la RT des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. Les ganglions cervicaux électifs sont irradiés à une dose préventive plus faible, afin d'y traiter une éventuelle maladie microscopique. La délimitation des ganglions lymphatiques électifs est une procédure chronophage qui dépend en grande partie de l'expérience et de la perception du médecin, si bien qu'elle est très sensible aux erreurs humaines. C'est la raison pour laquelle un second modèle a été développé au MIRC pour la délimitation basée sur l'IA de 17 niveaux ganglionnaires cervicaux électifs. Ce modèle a été entraîné sur un ensemble de données de 69 patients et validé cliniquement dans un ensemble de test de 16 nouveaux patients par deux observateurs, de la même manière que pour le modèle d'IA destiné aux organes à risque.

Pour les niveaux ganglionnaires cervicaux les plus couramment utilisés (niveaux Ib-V, VIIa et VIIb), le taux de similarité entre les prédictions du réseau et les délimitations corrigées s'est avéré supérieur à 85% (12). Les deux observateurs ont mis nettement moins de temps à corriger les délimitations automatisées que les délimitations manuelles, et la VIO était significativement plus faible après correction des délimitations automatiques (**Figure 3**). Le réseau mis au point a été implémenté en vue d'un usage quotidien dans la pratique clinique à l'UZ Leuven.

Figure 2: Exemples qualitatifs de délimitations d'organes à risque dans la région de la tête et du cou.
À gauche: délimitation automatique (rouge) et corrections correspondantes apportées par deux radiothérapeutes (vert et bleu).
À droite: délimitation manuelle effectuée par deux radiothérapeutes sans avoir recours à la délimitation automatique.

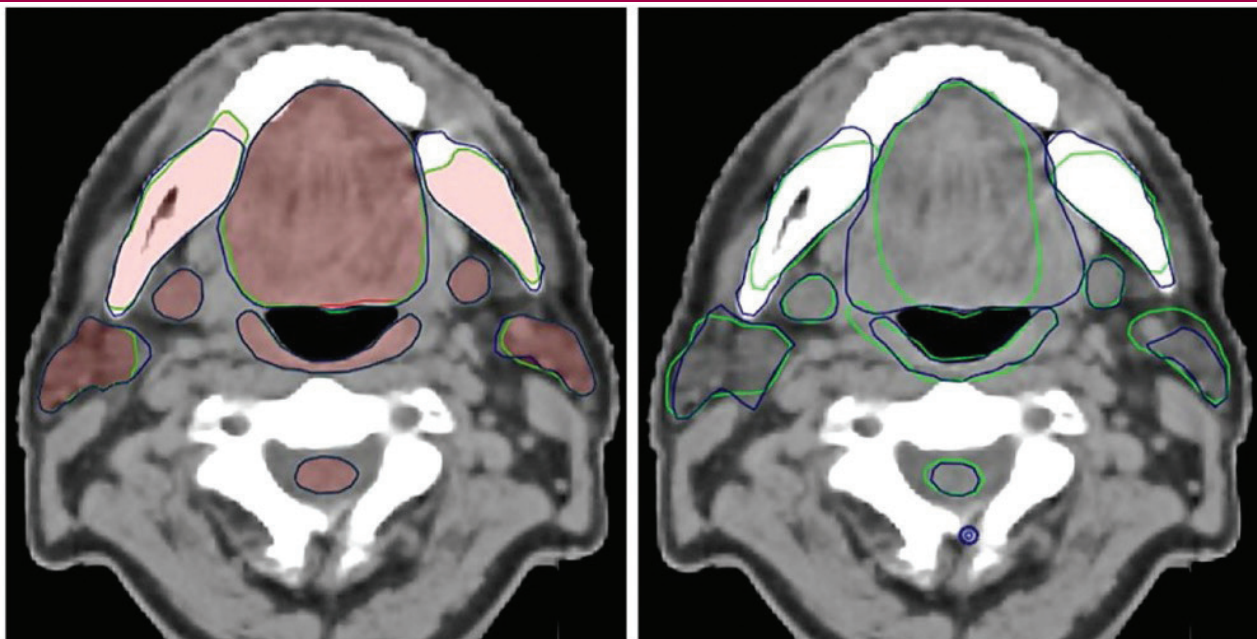


Figure 3: Exemples qualitatifs de délimitations de volumes cibles électifs dans la région de la tête et du cou.
À gauche: délimitation automatique (rouge) et corrections correspondantes apportées par deux radiothérapeutes (vert et bleu).
À droite: délimitation manuelle effectuée par deux radiothérapeutes sans avoir recours à la délimitation automatique.

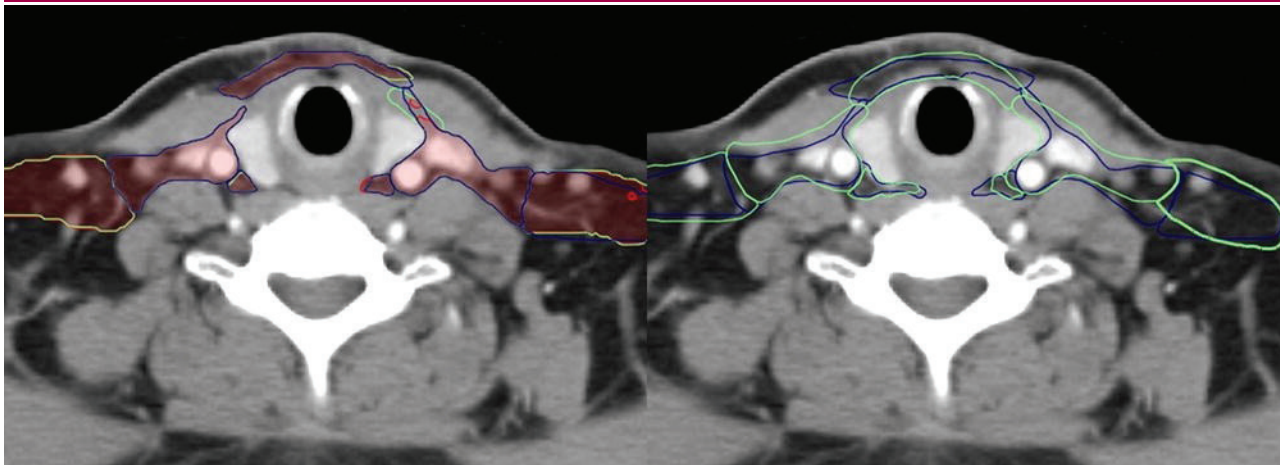
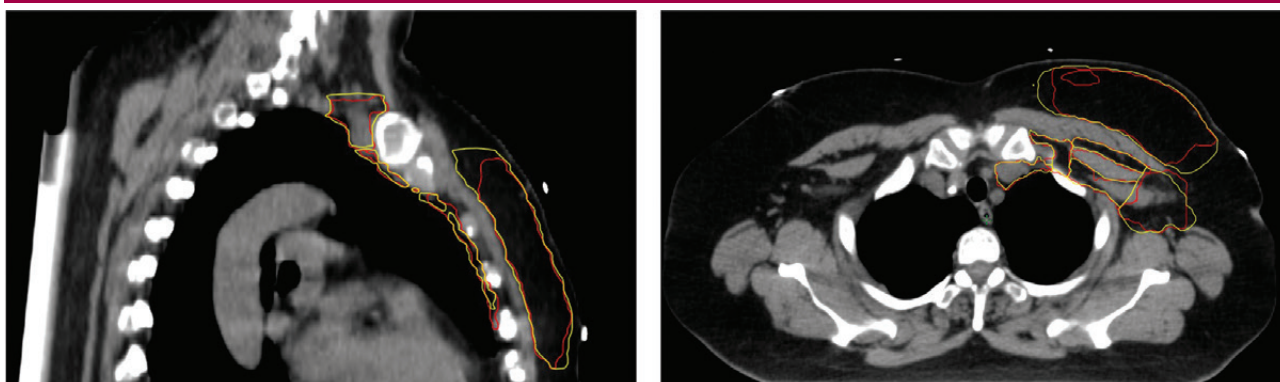


Figure 4: Exemples qualitatifs de délimitations automatiques (rouge) et de corrections correspondantes apportées par un radiothérapeute (jaune).



Délimitation automatique du volume cible pour le cancer du sein

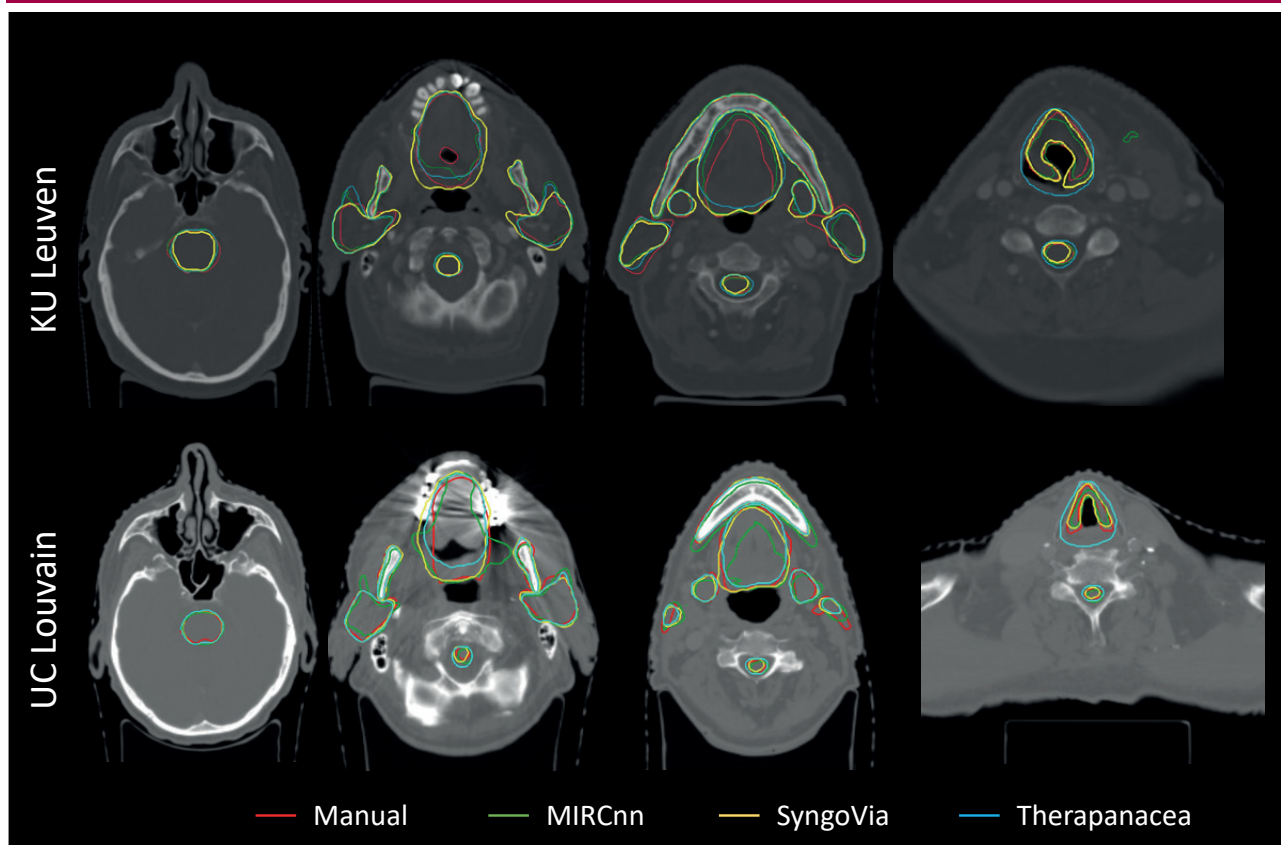
Une segmentation précise du volume cible clinique (CTV pour *clinical target volume*) est indispensable pour l'administration d'une RT optimale dans le cadre d'un cancer du sein. Malgré les directives internationales, il existe une importante VIO, ce qui nuit aux résultats thérapeutiques (13). Un modèle d'IA a été mis au point sur la base d'un ensemble d'entraînement de 150 patientes atteintes d'un cancer du sein qui avaient reçu une RT adjuvante après avoir subi une intervention chirurgicale. Le CTV concernait à la fois le sein/la paroi thoracique et les régions ganglionnaires électives de la zone mammaire. Une étude clinique portant sur 20 patientes a permis de comparer les performances du modèle à celles de médecins dans la pratique clinique. Le modèle a donné les meilleurs résultats pour le CTV du sein, avec un taux de similarité de 90% entre les délimitations automatiques et les délimitations corrigées (Figure 4), et s'est montré le moins performant pour l'espace de Rotter et la chaîne ganglionnaire mammaire interne, avec un taux de similarité de 68%. La cohérence par rapport aux directives prescrites s'est améliorée, passant de 77% pour les délimitations manuelles à 91% pour les prédictions de réseau. Cela représente

une amélioration de 14% du taux d'erreurs par rapport aux directives, tandis qu'un gain de temps moyen de 24 minutes par patiente a été recensé (15).

Évaluation de logiciels commercialisés au sein de deux établissements

Le réseau développé par l'UZ/la KU Leuven (MIRCnn) a été comparé à deux solutions logicielles disponibles dans le commerce, à savoir syngo.via (Siemens Healthineers, Belgique) et ART plan™ (TheraPanacea, France). Un ensemble de données de l'UZ Leuven (15 patients) et un autre de l'UCLouvain (7 patients) ont été utilisés pour ce faire. Les deux ensembles de données incluaient des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou chez qui différents organes à risque avaient été délimités manuellement par le personnel clinique. La figure 5 contient quelques exemples qualitatifs des 3 délimitations automatiques ainsi que des délimitations manuelles pour les deux établissements. De manière générale, les performances des 3 solutions sont les meilleures sur l'ensemble de données de l'UZ/la KU Leuven, où des directives de délimitation très strictes ont également été suivies. Les moins bonnes performances constatées sur les données de l'UCLouvain peuvent s'expliquer par le fait que

Figure 5: Exemples qualitatifs de délimitations automatiques générées par deux solutions logicielles disponibles dans le commerce et la solution développée en interne (MIRCnn) pour les organes à risque, par rapport aux délimitations manuelles réalisées dans les départements de la KU Leuven et de l'UCLouvain (16).



certaines images comportaient des implants dentaires métalliques, qui provoquent des artéfacts. Les deux solutions logicielles parviennent à générer des délimitations cliniquement acceptables, avec des performances similaires à celles du modèle d'IA mis au point il y a 3 ans dans notre clinique. Le logiciel ART plan™ de TheraPanacea s'est avéré donner les meilleurs résultats (16).

Commentaire

Les 3 modèles d'IA développés à l'UZ Leuven pour la délimitation automatique des organes à risque et des volumes cibles dans le cadre des cancers du sein et de la tête et du cou se sont révélés plus efficaces et plus cohérents que la délimitation manuelle lors de la validation clinique. En ce qui concerne la délimitation des organes à risque basée sur l'IA, les corrections nécessaires pour une acceptation clinique se sont avérées moins importantes que celles observées pour les modèles basés sur des atlas (17). Les artéfacts induits par des obturations dentaires n'ont pas affecté les performances, ce qui confirme la reproductibilité de l'ensemble d'entraînement. La délimitation basée sur l'IA s'est avérée problématique principalement pour les organes à risque localisés à proximité de la tumeur. Par ailleurs, nous avons décelé une erreur systématique dans la délimitation caudale et crânienne de la moelle épinière, qui est cependant facile à corriger manuellement dans un contexte clinique. La délimitation basée sur l'IA des organes à risque dans le cadre des cancers de la tête et du cou avait déjà été développée précédemment (18-20).

Ibragimov et al. ont été les premiers à utiliser un réseau neuronal triplanar et ont conclu que leur méthode donnait des résultats supérieurs ou comparables à ceux des algorithmes de pointe et des logiciels disponibles dans le commerce pour la moelle épinière, la mandibule, le larynx et le pharynx, et des résultats inférieurs pour la glande parotidienne et les ganglions sous-mandibulaires (19). Zhu et al. ont eu recours à un réseau neuronal 3D avec des segmentations d'images de l'ensemble du volume (20). L'avantage de notre modèle réside dans la préservation du contexte spatial, tout en continuant à utiliser une approche par patches pour le traitement détaillé des informations 3D. Nos résultats sont également similaires à ceux de Nikolov et al., même s'il est difficile de les comparer puisque dans cet article, d'autres métriques ont été définies pour évaluer les performances des réseaux mis au point (18).

En ce qui concerne la délimitation basée sur l'IA des ganglions cervicaux électifs pour les cancers de la tête et du cou, il n'existe actuellement aucune autre étude ayant

entraîné un réseau à délimiter individuellement tous les niveaux ganglionnaires cervicaux électifs. L'avantage de délimiter chaque niveau séparément est que le radiothérapeute traitant peut sélectionner les niveaux électifs pertinents en fonction de son évaluation des métastases ganglionnaires cervicales. Bien qu'un gain de temps manifeste ait été observé pour tous les cas, les corrections manuelles des délimitations basées sur l'IA ont pris plus de temps pour les patients qui avaient subi une intervention chirurgicale avant la RT, ceux qui n'avaient pas fait l'objet d'une TDM avec produit de contraste et ceux qui présentaient de grandes adénopathies. Le positionnement du patient, autrement dit le degré de flexion ou d'extension du cou, s'est également avéré constituer un facteur important. Les performances de la délimitation basée sur l'IA ont baissé lorsque le positionnement du patient était trop différent de celui des patients de l'ensemble d'entraînement. Les performances de la délimitation basée sur l'IA pour les organes à risque étaient globalement supérieures à celles observées pour les ganglions cervicaux électifs. Cela peut s'expliquer par la présence occasionnelle d'adénopathies volumineuses, qui peuvent altérer la forme du niveau ganglionnaire lymphatique, contrairement aux formes plus constantes des organes à risque chez les différents patients. C'est la raison pour laquelle les entreprises se concentrent avant tout sur la génération des organes à risque. Les solutions logicielles commercialisées de Siemens et TheraPanacea ont prouvé qu'elles permettaient de délimiter automatiquement les organes à risque avec des performances comparables à celles de notre propre modèle d'IA.

En ce qui concerne la segmentation basée sur l'IA des volumes mammaires électifs, la délimitation automatique s'est avérée globalement plus performante que la délimitation manuelle. La délimitation basée sur l'IA a toutefois donné de moins bons résultats lorsque les patientes avaient subi une mastectomie, auquel cas la délimitation du volume cible «paroi thoracique» s'est souvent avérée incomplète. Le groupe de recherche de Choi et al. a récemment publié des résultats similaires (21). Ils ont également procédé à une comparaison avec la méthode de segmentation basée sur l'utilisation d'atlas et ont confirmé la robustesse de l'apprentissage profond par rapport à cette dernière.

Le principal atout de la méthode de délimitation mise au point sur la base de l'IA réside dans l'utilisation de directives de consensus internationales (22-25) pour entraîner les réseaux neuronaux à la fois pour les organes à risque et les CTV électifs. Si les directives venaient à changer à l'avenir, les réseaux

mis au point pourraient facilement être ré-entraînés en conservant la structure de réseau développée. La délimitation basée sur l'IA s'est par ailleurs avérée offrir un gain de temps considérable pour le médecin, que ce dernier peut mettre à profit pour effectuer des tâches plus axées sur les patients et pour prodiguer des soins de meilleure qualité. Nous avons également constaté que l'utilisation de modèles automatiques se traduit par une moins grande variation dans la pratique clinique.

Une limite potentielle de notre étude réside dans le fait que les délimitations utilisées pour entraîner les réseaux ont été effectuées par seulement deux oncologues radiothérapeutes, avec la recherche d'un consensus entre les deux observateurs. Une autre limite consiste en l'utilisation de données provenant d'un seul centre et d'un seul scanner. Une validation externe est nécessaire pour vérifier la généralisabilité à d'autres centres.

L'objectif final est de mettre au point un réseau permettant de délimiter automatiquement à la fois les organes à risque, les volumes électifs et les volumes tumoraux. Ce n'est que de cette manière que l'on pourra s'attaquer à la racine du problème de la variabilité de la délimitation des volumes cibles. Dans la mesure où plusieurs études ont montré qu'une délimitation incorrecte des volumes cibles induit un risque réel de récurrence locorégionale, la mise en œuvre des réseaux développés pourrait conduire à une amélioration du pronostic de nos patients atteints d'un cancer de la tête et du cou. La délimitation automatique des organes à risque et des volumes cibles offre par ailleurs la possibilité d'avoir recours à la RT adaptative. Cette dernière vise à accroître la précision du traitement et la conformité de la dose aux volumes cibles en modifiant les contours des volumes cibles ou des organes à risque en réponse à une réduction du volume et aux variations anatomiques pendant la RT, après quoi un nouveau plan de traitement optimisant la distribution de la dose est établi.

Chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou en particulier, on observe d'importants changements anatomiques dus à la réponse tumorale, mais aussi à la perte de poids. La RT adaptative avec optimisation de la dose pourrait permettre de réduire les effets secondaires à long terme chez ces patients (26). Le problème actuel de la RT adaptative est que la délimitation et l'ajustement quotidiens des organes à risque et des volumes cibles prennent énormément de temps. Les réseaux développés pour la délimitation automatique des organes à risque et des volumes cibles peuvent dès lors représenter une énorme valeur ajoutée pour la mise en œuvre de la RT adaptative.

Conclusion

Le développement et la mise en œuvre de protocoles de délimitation semi-automatiques basés sur l'IA, avec vérification et correction manuelles par l'oncologue-radiothérapeute, sont cliniquement faisables et permettent de gagner un temps considérable, mais surtout de réduire la variabilité inter-médecin. L'introduction de ces modèles d'IA offre également la possibilité de mettre en œuvre des techniques de radiothérapie plus avancées dans la pratique clinique.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 26/08/2022 – Accepté: 07/10/2022

MDS & BETA-THALASSEMIA

On this site, you will find **information on MDS and β -thalassemia** diseases, updates from your peers on clinical data of available therapeutic options and more practical insights on how to use the main treatments through the sharing of clinical cases in both diseases.

In the **Disease Awareness section**, the expert panel is going to explain the underlying mechanisms involved in Myelodysplastic Syndromes and β -thalassemia. They are going through the ineffective erythropoiesis, the process impaired in both disorders, and highlight the medical need that remains for both indications.

In the **Clinical Data section**, the experts present the latest clinical data of luspatercept (Reblozyl[®]) in Myelodysplastic Syndromes and β -thalassemia, based on the 2 phase 3 registrational trials, respectively MEDALIST and BELIEVE. They cover both efficacy and safety data. Enter and learn more about the full potential of this drug on these 2 disorders!

In the **Clinical Cases & Practical Use** section, several experts share their personal experience with luspatercept (Reblozyl[®]) and provide personal insights on what to expect with this drug, how to adapt the posology and how to manage your patient under treatment.



Dr. Sam Van Hecke
AZ Damiaan Oostende –
AZ Sint-Jan Brugge

CLINICAL CASE MDS

Dr. Van Hecke starts his case study presentation with several considerations for using luspatercept (Reblozyl[®]) in clinical practice and then illustrates his treatment considerations by sharing 1 LR MDS patient case from his clinical practice. He also highlights how he uses the drug from a practical standpoint (dose adaptation).



Dr. Dominik Selleslag
AZ Sint-Jan Brugge

WHICH PATIENTS ARE CANDIDATES FOR TREATMENT WITH LUSPATERCEPT (REBLOZYL[®])?

Dr. Selleslag is sharing his view on luspatercept (Reblozyl[®]), available since august 2021. He brings his perspective on the added value of the drug, when and how to use this drug, and more importantly for which type of patients. He also shares 2 clinical cases and asks the opinions of Dr. Lange-meijer and Prof. Dr. Giagounidis.



Dr. Martin Colard
Hôpital Académique Erasme

WHAT IS THE CURRENT UNMET NEED FOR TRANSFUSION DEPENDENT β -THALASSEMIA PATIENTS?

In this video, Dr. Colard is highlighting the medical need in β -thalassemia and the treatment landscape, he provides his opinion on the latest product available for the treatment of β -thalassemia (luspatercept, Reblozyl[®]) and when to switch to this new drug.





Dr. Griet Huysmans
AZ Nikolaas

CLINICAL CASE MDS



Dr. Griet Huysmans shares her experience by presenting 1 LR MDS case study from her clinical practice. She also highlights how she uses the drug from a practical standpoint (dose adaptation).



Dr. Stef Meers
AZ Klina Brasschaat

HOW TO IDENTIFY PATIENTS TO PUT ON LUSPATERCEPT (REBLOZYL®) IN BELGIUM?



During his presentation, Dr. Meers is sharing his view on treatment options in these heterogeneous diseases, and especially the 'new kid on the block' luspatercept (Reblozyl®), available since august 2021. He brings his perspective on when and how to use this drug, and more importantly for which type of patients.



Dr. Ann Van de Velde
UZ Antwerpen & Heilig Hart Ziekenhuis Lier

CLINICAL CASE β -thalassemia



Dr. Van de Velde shares her experience by presenting 1 clinical case in β -thalassemia from her clinical practice and her opinion on the benefit of luspatercept (Reblozyl®) for this patient. She also highlights how she uses the drug from a practical standpoint (dose adaptation).



Prof. Dr. Marielle Beckers
UZ Leuven

WHICH PATIENTS FOR LUSPATERCEPT (REBLOZYL®)?



In this video, Prof. Dr. Beckers brings her perspective on the added value of luspatercept (Reblozyl®), available since august 2021, when and how to use this drug and most importantly for which type of patients.



> Meet also the international experts:

- Prof. Cappellini
- Prof. Cluzeau,
- Prof. Fenaux,
- Prof. Giagounidis,
- Dr. Langemeijer
- Prof. Platzbecker.



<https://bit.ly/3RpAsuy>

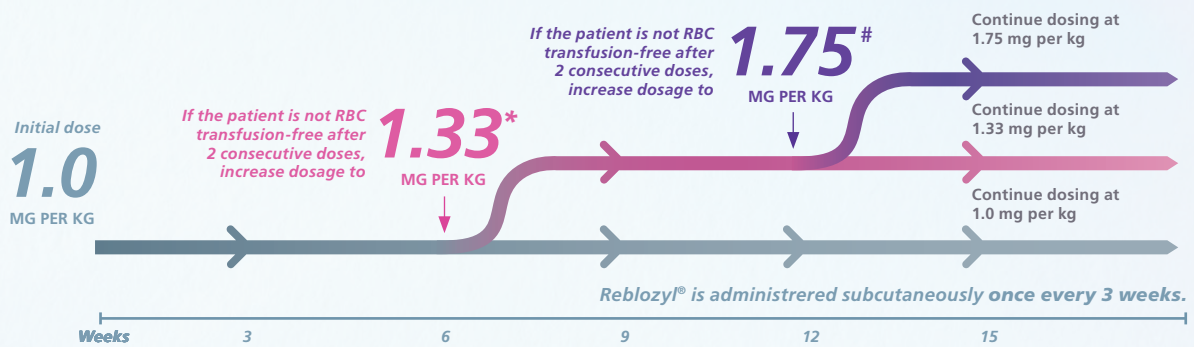
ESSENTIAL INFORMATION ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Reblozyl 25 mg powder for solution for injection Reblozyl 75 mg powder for solution for injection **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Reblozyl 25 mg powder for solution for injection Each vial contains 25 mg of lusupatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg lusupatercept. Reblozyl 75 mg powder for solution for injection Each vial contains 75 mg of lusupatercept. After reconstitution, each mL of solution contains 50 mg lusupatercept. Lusupatercept is produced in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1.

PHARMACEUTICAL FORM Powder for solution for injection (powder for injection). White to off-white lyophilised powder. **CLINICAL PARTICULARS** **Therapeutic indications** Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia due to very low, low and intermediate-risk myelodysplastic syndromes (MDS) with ring sideroblasts, who had an unsatisfactory response to or are ineligible for erythropoietin-based therapy (see section 5.1). Reblozyl is indicated for the treatment of adult patients with transfusion-dependent anaemia associated with betathalassaemia (see section 5.1). **Posology and method of administration** Reblozyl treatment should be initiated by a physician experienced in treatment of haematological diseases. **Posology** Prior to each Reblozyl administration, the haemoglobin (Hb) level of patients should be assessed. In case of a red blood cell (RBC) transfusion occurring prior to dosing, the pretransfusion Hb level must be considered for dosing purposes. **Myelodysplastic syndromes** The recommended starting dose of Reblozyl is 1.0 mg/kg administered once every 3 weeks. In patients who are not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.33 mg/kg. If patients are not RBC transfusion-free after at least 2 consecutive doses at the 1.33 mg/kg dose level, the dose should be increased to 1.75 mg/kg. The dose increase should not occur more frequently than every 6 weeks (2 administrations) and should not exceed the maximum dose of 1.75 mg/kg every 3 weeks. The dose should not be increased immediately after a dose delay. For patients with a pre-dose Hb level of > 9 g/dL and who have not yet achieved transfusion independence, a dose increase may be required at the physician's discretion; the risk of Hb increasing above the target threshold with concomitant transfusion cannot be excluded. If a patient loses response (i.e., transfusion independence), the dose should be increased by one dose level. **β-thalassaemia** The recommended starting dose of Reblozyl is 1.0 mg/kg administered once every 3 weeks. In patients who do not achieve a response, defined as a reduction in RBC transfusion burden of at least a third after ≥ 2 consecutive doses (6 weeks), at the 1.0 mg/kg starting dose, the dose should be increased to 1.25 mg/kg. The dose should not be increased beyond the maximum dose of 1.25 mg/kg every 3 weeks. If a patient loses response (if the RBC transfusion burden increases again after an initial response) the dose should be increased by one dose level. **MDS and β-thalassaemia Dose reduction and dose delay** In case of Hb increase > 2 g/dL within 3 weeks of lusupatercept treatment in absence of transfusion, the Reblozyl dose should be reduced by one dose level. If the Hb is ≥ 11.5 g/dL in the absence of transfusion for at least 3 weeks, the dose should be delayed until the Hb is < 11.0 g/dL. If there is also a concomitant rapid increase in Hb (> 2 g/dL within 3 weeks in absence of transfusion), a dose reduction to one step down (minimum 0.8 mg/kg) should be considered after the dose delay. Dose should not be reduced below 0.8 mg/kg. Dose reductions during treatment with lusupatercept are provided below. **Table 1: Dose reductions for MDS** **Current dose - Dose reduction** 1.75 mg/kg, 1.33 mg/kg, 1.33 mg/kg, 1 mg/kg, 0.8 mg/kg. **Table 2: Dose reductions for β-thalassaemia. Current dose - Dose reduction** 1.25 mg/kg, 1 mg/kg, 1 mg/kg, 1 mg/kg, 0.8 mg/kg. If patients experience persistent treatment-related Grade 3 or higher adverse reactions (see section 4.8), the treatment should be delayed until toxicity has improved or returned to baseline. After a dose delay, patients should be re-started at their previous dose or at reduced dose as per dose reduction guidance. **Missed doses** In case of a missed or delayed scheduled treatment administration, the patient should be administered Reblozyl as soon as possible and dosing continued as prescribed with at least 3 weeks between doses. **Patients experiencing a loss of response** If patients experience a loss of response to Reblozyl, causative factors (e.g. a bleeding event) should be assessed. If typical causes for a loss of haematological response are excluded, dose increase should be considered as described above for the respective indication being treated. **Discontinuation** Reblozyl should be discontinued if patients do not experience a reduction in transfusion burden after 9 weeks of treatment (3 doses) at the maximum dose level if no alternative explanations for response failure are found (e.g. bleeding, surgery, other concomitant illnesses) or if unacceptable toxicity occurs at any time. **Special populations** **Elderly** No starting dose adjustment is required for Reblozyl (see section 5.2). **Hepatic impairment** No starting dose adjustment is required for patients with total bilirubin (BL) > upper limit of normal (ULN) and/or alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) < 3 x ULN (see section 5.2). No specific dose recommendation can be made for patients with ALT or AST ≥ 3 x ULN or liver injury CTCAE Grade ≥ 3 due to lack of data (see section 5.2). **Renal impairment** No starting dose adjustment is required for patients with mild to moderate renal impairment (estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 90 and ≥ 30 mL/min/1.73 m²). No specific dose recommendation can be made for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) due to lack of clinical data (see section 5.2). Patients with renal impairment at baseline should be closely monitored for renal function as per standard of care. **Paediatric population** There is no relevant use of Reblozyl in the paediatric population for the indication of myelodysplastic syndromes, or in paediatric patients less than 6 months of age in β-thalassaemia. For non-clinical data, see section 5.3. The safety and efficacy of Reblozyl in the paediatric patients aged from 6 months to less than 18 years have not yet been established in β-thalassaemia. For nonclinical data, see section 5.3. **Method of administration** For subcutaneous use. After reconstitution, Reblozyl solution should be injected subcutaneously into the upper arm, thigh or abdomen. The exact total dosing volume of the reconstituted solution required for the patient should be calculated and slowly withdrawn from the single-dose vial(s) into a syringe. The recommended maximum volume of medicinal product per injection site is 1.2 mL. If more than 1.2 mL is required, the total volume should be divided into separate similar volume injections and administered across separate sites. If multiple injections are required, a new syringe and needle must be used for each subcutaneous injection. No more than one dose from a vial should be administered. If the Reblozyl solution has been refrigerated after reconstitution, it should be removed from the refrigerator 15-30 minutes prior to injection to allow it to reach room temperature. This will allow for a more comfortable injection. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Pregnancy (see section 4.6). **Undesirable effects** **Summary of the safety profile** **Myelodysplastic syndromes** The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were fatigue, diarrhoea, asthenia, nausea, dizziness, back pain and headache. The most commonly reported Grade 3 or higher adverse drug reactions (at least 2% of patients) included syncope/presyncope, fatigue, hypertension and asthenia. The most commonly reported serious adverse drug reactions (at least 2% of patients) were urinary tract infection, back pain and syncope. Asthenia, fatigue, dizziness and headache occurred more frequently during the first 3 months of treatment. Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 2.0% of patients treated with lusupatercept. The adverse reactions leading to treatment discontinuation in the lusupatercept treatment arm were fatigue and headache. **β-thalassaemia** The most frequently reported adverse drug reactions in patients receiving Reblozyl (at least 15% of patients) were headache, bone pain and arthralgia. The most commonly reported Grade 3 or higher adverse drug reaction was hyperuricaemia. The most serious adverse reactions reported included thromboembolic events of deep vein thrombosis, ischaemic stroke portal vein thrombosis and pulmonary embolism (see section 4.4). Bone pain, asthenia, fatigue, dizziness and headache occurred more frequently during the first 3 months of treatment. Treatment discontinuation due to an adverse reaction occurred in 2.6% of patients treated with lusupatercept. The adverse reactions leading to treatment discontinuation in the lusupatercept treatment arm were arthralgia, back pain, bone pain and headache. **Tabulated list of adverse reactions** The highest frequency for each adverse reaction that was observed and reported in the two pivotal studies in MDS and β-thalassaemia is shown in Table 3 below. The adverse reactions are listed below by body system organ class and preferred term. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) and very rare (< 1/10,000). **Table 3. Adverse drug reactions (ADRs) in patients treated with Reblozyl for MDS and β-thalassaemia** **Infections and infestations** bronchitis Very common, Common; urinary tract infection Very common, Common; upper respiratory tract infection Common, Very common; influenza Common, Common; **Immune system disorders** hypersensitivity* Common, Common; **Metabolism and nutrition disorders** hyperuricaemia Common, Common; **Nervous system disorders** dizziness Very common, Very common; headache Very common, Very common; syncope/presyncope Common, Common; **Ear and labyrinth disorders** vertigo/vertigo positional Common, Common **Vascular disorders** hypertension- Common, Common; thromboembolic events[§] Common, Common; **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** dyspnoea Very common, Common **Gastrointestinal disorders** diarrhoea Very common, Very common; nausea Very common, Common **Musculoskeletal and connective tissue disorders** back pain Very common, Very common; arthralgia Common, Very common; bone pain Common, Very common; **General disorders and administration site conditions** fatigue Very common, Very common; asthenia Very common, Common; injection site reactions[¶] Common, Common; * Hypersensitivity includes eyelid oedema, drug hypersensitivity, swelling face, periorbital oedema, face oedema, angioedema, lip swelling, drug eruption. - Hypertension reaction includes essential hypertension, hypertension and hypertensive crisis. [§] Injection site reactions include injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash. [¶] Thromboembolic events include deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, ischaemic stroke and pulmonary embolism. **Description of selected adverse reactions** **Bone pain** Bone pain was reported in 19.7% of β-thalassaemia patients treated with lusupatercept (placebo 8.3%) and in 2.6% of MDS patients treated with lusupatercept (placebo 3.9%). In β-thalassaemia patients treated with lusupatercept, bone pain was most common in the first 3 months (16.6%) compared to months 4-6 (3.7%). Most events (41/44 events) were Grade 1-2, with 3 events Grade 3. One of the 44 events was serious, and 1 event led to treatment discontinuation. **Arthralgia** Arthralgia was reported in 19.3% of β-thalassaemia patients treated with lusupatercept (placebo 11.9%) and in 5.2% of MDS patients treated with lusupatercept (placebo 11.8%). In the β-thalassaemia patients treated with lusupatercept, arthralgia led to treatment discontinuation in 2 patients (0.9%). **Hypertension** Patients treated with lusupatercept had an average increase in systolic and diastolic blood pressure of 5 mmHg from baseline not observed in patients receiving placebo. Hypertension was reported in 8.5% of MDS patients treated with lusupatercept (placebo 9.2%) and in 8.1% of β-thalassaemia patients treated with lusupatercept (placebo 2.8%). See section 4.4. In MDS patients, Grade 3 events were reported for 5 patients (3.3%) treated with lusupatercept and in 3 patients (3.9%) receiving placebo. No patient discontinued due to hypertension. In β-thalassaemia patients, Grade 3 events were reported in 4 patients (1.8%) treated with lusupatercept (0.0% placebo). No patient discontinued due to hypertension. See section 4.4. **Hypersensitivity** Hypersensitivity-type reactions (including eyelid oedema, drug hypersensitivity, swelling face, periorbital oedema, face oedema, angioedema, lip swelling, drug eruption) were reported in 4.6% of MDS (2.6% placebo) and 4.5% of β-thalassaemia patients treated with lusupatercept (1.8% placebo). In clinical studies, all events were Grade 1/2. In β-thalassaemia patients treated with lusupatercept, hypersensitivity led to treatment discontinuation in 1 patient (0.4%). **Injection site reactions** Injection site reactions (including injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash) were reported in 3.9% of MDS (placebo 0.0%) and in 2.2% of β-thalassaemia patients receiving lusupatercept (placebo 1.8%). In clinical studies, all events were Grade 1 and none led to discontinuation. **Thromboembolic events** Thromboembolic events (including deep vein thrombosis, portal vein thrombosis, ischaemic stroke and pulmonary embolism) occurred in 3.6% of β-thalassaemia patients receiving lusupatercept (placebo 0.9%). All events were reported in patients who had undergone splenectomy and had at least one other risk factor. No difference in TEs was observed between lusupatercept and placebo arms in MDS patients. See section 4.4. **Immunogenicity** In clinical studies in MDS, an analysis of 260 MDS patients who were treated with lusupatercept and who were evaluable for the presence of anti-lusupatercept antibodies showed that 23 (8.8%) MDS patients tested positive for treatment-emergent anti-lusupatercept antibodies, including 9 (3.5%) MDS patients who had neutralising antibodies against lusupatercept. In clinical studies in β-thalassaemia, an analysis of 284 β-thalassaemia patients who were treated with lusupatercept and who were evaluable for the presence of anti-lusupatercept antibodies showed that 4 (1.4%) β-thalassaemia patients tested positive for treatment-emergent anti-lusupatercept antibodies, including 2 (0.7%) β-thalassaemia patients who had neutralising antibodies against lusupatercept. Lusupatercept serum concentration tended to decrease in the presence of neutralising antibodies. There were no severe systemic hypersensitivity reactions reported for patients with anti-lusupatercept antibodies. There was no association between hypersensitivity type reactions or injection site reactions and presence of anti-lusupatercept antibodies. **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 listed in Appendix V. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Bristol Myers Squibb Pharma EIEG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ireland **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/20/1452/001 EU/1/20/1452/002 **CLASSIFICATION** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 04/02/2021 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.



Reblozyl[®] in MDS

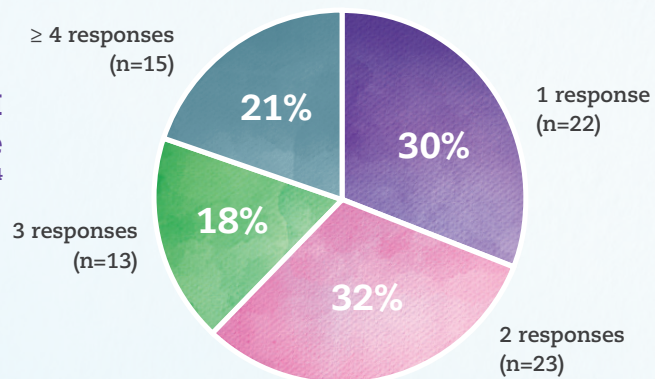
► DOSING IS BASED ON PATIENT RESPONSE¹



* Maximum dose received by 18% of patients in MEDALIST.²
Maximum dose received by 59% of patients in MEDALIST.²

► DOSE ESCALATIONS CONTRIBUTED TO ACHIEVEMENT OF MULTIPLE EPISODES OF RESPONSES:³

Patients achieving RBC-TI \geq 8 weeks during the entire treatment period⁴



Median cumulative duration of response⁴

TI \geq 8w **80 weeks ~1,5 yrs**
(any time during Tx)

MDS: myelodysplastic syndromes; RBC: red blood cell; TI: transfusion independency; Tx: treatment; yrs: years
1. Reblozyl[®] (luspatercept) [Summary of Product Characteristics]
2. Fenau et al., Luspatercept in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. N Engl J Med. 2020;382:140-151
3. Platzbecker et al., EHA 2020, poster EP812
4. Fenau, oral presentation at ASH 2019

Claude Leroy

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

Le daratumumab administré par voie SC comparé à la version IV dans le myélome multiple récidivant ou réfractaire

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G κ anti-CD38, dont le mécanisme d'action comprend l'immunomodulation et une action directe sur les cellules tumorales.

Son utilisation par voie intraveineuse (DARA IV) est approuvée dans de nombreux pays pour le traitement du myélome multiple récidivant ou réfractaire (MMRR), tant en monothérapie qu'en association avec les soins standard pour le MMRR et pour le myélome multiple nouvellement diagnostiqué. Une formulation sous-cutanée de daratumumab (DARA SC: 1.800mg de daratumumab associé à de la hyaluronidase humaine recombinante PH20 [rHuPH20; 2.000U/ml]) a été développée pour en réduire la durée d'administration (3 à 5 minutes pour le DARA SC contre 3 à 7 heures pour le DARA IV, 16mg/kg) sans compromettre l'efficacité et la sécurité. Sur la base de l'analyse primaire de l'étude COLUMBA, qui a démontré sa non-infériorité pour le MMRR, le DARA SC a été approuvé notamment aux États-Unis et dans l'Union européenne dans les mêmes indications que la version IV.

Un article publié récemment par la revue *Haematologica* rapporte l'analyse finale de COLUMBA, après un suivi médian de 29,3 mois (soit 21,8 mois supplémentaires après l'analyse primaire). 522 patients ont été randomisés au total. Au cours de ce suivi plus long, tant le DARA SC que le DARA IV ont continué à montrer une efficacité constante et une concentration minimale suffisante du daratumumab. Le taux de réponse global était de 43,7% pour le DARA SC et de 39,8% pour le DARA IV. En moyenne, la concentration sérique minimale (cycle 3, 1 jour avant la dose) était de 581 μ g/ml (écart-type: 315) pour le DARA SC et de 496 μ g/ml (écart-type:

231) pour le DARA IV. La survie médiane sans progression s'élevait à 5,6 mois avec le DARA SC et à 6,1 mois avec le DARA IV. Quant à la survie médiane globale, elle s'établissait respectivement à 28,2 mois et 25,6 mois.

Des effets indésirables de grade 3/4 liés au traitement sont survenus chez 50,8% des patients du groupe DARA SC et chez 52,7% des patients du groupe DARA IV. Les plus fréquents étaient la thrombocytopénie (DARA SC: 14,2%; DARA IV: 13,6%), l'anémie (13,8%; 15,1%) et la neutropénie (13,1%; 7,8%). L'ensemble du comparatif montre un profil de sécurité similaire à celui observé lors de l'analyse primaire.

En conclusion, le DARA SC et le DARA IV ont continué d'afficher une efficacité et une sécurité similaires, tandis que la version SC a montré un taux plus faible de réactions liées à l'administration (respectivement 12,7% versus 34,5%). La durée d'administration plus courte contribue également, pour les auteurs, à rendre le DARA SC préférable au DARA IV.

Usmani SZ, Nahi H, Legiec W, et al. Final analysis of the phase III non-inferiority COLUMBA study of subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2022;107(10):2408-17.

Rémission sans traitement chez des patients avec LMC traités en 1^{ère} ligne par nilotinib: un suivi d'étude à 10 ans

Le nilotinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) qui s'est montré efficace et bien toléré à la dose de 400mg 2 fois par jour chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en phase chronique et qui étaient résistants ou intolérants à l'imatinib.

La revue *Haematologica* publie l'analyse finale, après un suivi de 10 ans, de l'étude de phase II GIMEMA CML 0307, qui a recruté 73 patients adultes (âge médian: 51 ans) et qui visait à étudier l'efficacité et la toxicité du nilotinib en 1^{ère} ligne. La dose initiale a été réduite à 300mg 2x/j, pour suivre les premiers résultats de l'étude prospective et randomisée ENESTnd, qui comparait l'imatinib à deux posologies de nilotinib (400mg 2x/j et 300mg 2x/j). Cette étude a montré que le taux et la profondeur de la réponse moléculaire étaient plus importants avec les deux doses de nilotinib qu'avec l'imatinib, et que la seconde posologie, réduite, était aussi efficace et moins toxique que la première.

À 10 ans, la survie globale et la survie sans progression de GIMEMA CML 0307 s'élevaient à 94,5%. À ce moment, 36 patients (49,3%) poursuivaient la prise de nilotinib (22 patients à 300mg 2 x/j, 14 à des doses plus faibles), 18 (24,7%) étaient en rémission sans traitement, 14 (19,2%) prenaient un autre ITK et 4 (5,5%) étaient décédés. Les taux de réponse moléculaire majeure et profonde à 10 ans s'établissaient respectivement à 96% et 83%. Les délais médians de réponse moléculaire majeure et profonde étaient de 6 et 18 mois. Après une durée médiane de traitement par le nilotinib de 88 mois, 24 patients (32,9%) avaient arrêté ce traitement alors qu'ils présentaient une réponse moléculaire profonde stable depuis une médiane de 74 mois. Chez ces patients qui avaient

arrêté le traitement, la survie sans traitement à 2 ans a été estimée à 72,6%. Le taux global de rémission sans traitement, calculé sur l'ensemble des patients inscrits, était de 24,7% (18/73 patients). Par ailleurs, 17 patients (23,3%), d'un âge médian de 69 ans, ont présenté au moins un événement obstructif artériel (EOA): au cours du suivi, 15 ont eu un seul EAO et 2 autres en ont subi plusieurs. Plus précisément, le premier événement obstructif artériel était une maladie artérielle périphérique chez 7 patients (9,5%), un syndrome coronarien chez 5 patients (6,8%; 4 aigus et 1 chronique), une sténose carotidienne chez 3 patients (4,1%), un accident vasculaire cérébral ischémique chez 1 patient et un accident ischémique transitoire chez un autre. Ces événements étaient symptomatiques chez 13 patients (76,5%). Chez les 4 autres, les EOA (3 sténoses carotidiennes, 1 artériopathie périphérique) asymptomatiques n'ont été diagnostiqués qu'à l'occasion d'examens de dépistage de routine.

En conclusion, d'après les auteurs, l'utilisation du nilotinib en 1^{ère} ligne dans la LMC en phase chronique peut induire une rémission stable sans traitement chez un nombre pertinent de patients, bien que sa toxicité cardiovasculaire reste préoccupante.

Gugliotta G, Castagnetti F, Breccia M, et al. Treatment-free remission in chronic myeloid leukemia patients treated front-line with nilotinib: 10-year follow-up of the GIMEMA CML 0307 study. *Haematologica* 2022;107(10):2356-64.

BMT Survivor: morbidité à long terme des patients LMA post-greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) est une option de traitement curatif établie pour les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA).

Les progrès enregistrés sur le plan des stratégies de transplantation, des soins de soutien et de la disponibilité des donneurs ont conduit à une augmentation du nombre de patients LMA traités par GCSH, avec des augmentations notables chez les receveurs plus âgés. En fait, la LMA est l'indication la plus fréquente de la GCSH allogénique, avec environ 3.500 patients qui en bénéficient chaque année aux États-Unis.

Les taux de survie après GCSH se sont améliorés de façon constante au cours des dernières décennies, ce qui a permis d'augmenter le nombre de survivants à long terme. Cependant, ces patients présentent un risque élevé de développer des maladies chroniques graves ou potentiellement mortelles ainsi que de décès prématuré, notamment pour cause de maladie chronique du greffon contre l'hôte. Les informations quantitatives sur cette question sont encore peu nombreuses. Des études antérieures se limitaient aux patients ayant bénéficié d'une GCSH avant l'âge de 21 ans ou mettaient l'accent sur la qualité de vie liée à la santé et non sur la charge de morbidité, sans inclure de cohorte non-GCSH pour établir une comparaison.

L'étude BMT Survivor a inclus 1.369 patients LMA ayant bénéficié entre 1974 et 2014 d'une GCSH à 21 ans au moins et ayant survécu au minimum 2 ans après l'intervention. À l'aide des critères de terminologie commune pour les événements indésirables, les auteurs ont identifié les problèmes de santé chroniques et graves/mettant la vie en danger/mortels. Une analyse de régression multivariée a été utilisée pour comparer le risque d'états de santé graves/mettant la vie en danger et l'état de santé entre les survivants et leurs frères ou sœurs, ainsi que pour identifier les facteurs de risque chez ces patients.

La prévalence des affections graves et/ou mettant la vie en danger s'élevait à 54,9% chez les survivants de la GCSH, contre 28,5% chez leurs frères et sœurs ($p < 0,001$), ce qui donne un risque 3,8 fois plus élevé pour ce critère (intervalle de confiance [IC] 95%: 3,1-4,7). Les problèmes les plus fréquemment observés étaient les néoplasies ultérieures, le diabète, les cataractes, les thromboembolies veineuses et les prothèses articulaires. Les survivants étaient plus susceptibles de déclarer un mauvais état de santé général (*odds ratio* [OR]: 3,8; IC 95%: 2,8-5,1), une limitation des activités (OR: 3,7; IC 95%: 3,0-4,5) et une déficience fonctionnelle (OR: 2,9; IC 95%: 2,3-3,6). L'incidence cumulée sur 20 ans des affections graves, mettant en danger la vie du patient ou mortelles était de 68%. Les antécédents de maladie chronique du greffon contre l'hôte étaient associés à un risque plus élevé de pneumopathie (*hazard ratio* [HR]: 3,1; IC 95%: 1,0-9,3), de cataracte (HR: 2,6; IC 95%: 1,4-3,8) et de thrombo-embolie veineuse (HR: 2,3; IC 95%: 1,3-4,7). La mortalité liée à une rechute de la LMA s'est stabilisée à 30%, tandis que la probabilité de mortalité non liée à la récurrence atteint 50% à 30 ans.

En résumé, les taux de morbidité (tout particulièrement en présence d'antécédents de maladie du greffon contre l'hôte) et de mortalité sont globalement accrus chez les patients LMA ayant bénéficié d'une GCSH en comparaison avec des personnes non affectées par cette maladie, et les auteurs concluent que ces patients nécessitent une surveillance étroite pour anticiper et gérer ces tendances négatives.

Armenian S, Chen Y, Hageman L, et al. Burden of long-term morbidity borne by survivors of acute myeloid leukemia treated with blood or marrow transplantation: the results of the BMT Survivor study. *J Clin Oncol* 2022;40(28):3278-88.

RELEVANCE: lénalidomide + rituximab versus chimiothérapie dans le lymphome folliculaire avancé encore non traité

L'immunochimiothérapie reste le traitement de référence de 1^{ère} ligne pour les patients atteints de lymphome folliculaire (LF) nécessitant un traitement systémique. Cependant, il a été démontré que le LF répondait également à des traitements non chimiothérapeutiques.

Le lénalidomide est un agent immunomodulateur doté de multiples propriétés, notamment celles de modifier la production de cytokines et d'augmenter la costimulation des lymphocytes T ainsi que la cytotoxicité des lymphocytes NK. L'association de lénalidomide et de rituximab (R2) s'est révélée prometteuse, avec des taux de réponse élevés chez les patients atteints d'un LF non traité précédemment dans des études de phase II et dans l'étude de phase III RELEVANCE, qui compare R2 au rituximab + chimiothérapie (R-chimio). Les résultats préliminaires de RELEVANCE ont montré que l'efficacité de R2 était similaire à celle de R-chimio pour les deux critères d'évaluation primaires que sont la réponse complète confirmée/non confirmée à 120 semaines et la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS).

Un article publié par le *Journal of Clinical Oncology* rapporte la deuxième analyse intermédiaire de RELEVANCE, après 6 ans de suivi. Les patients atteints de LF de grade 1-3a non traités auparavant ont été assignés 1:1 à R2 ou à R-chimio, suivi d'un traitement d'entretien par rituximab. La PFS à 6 ans s'établissait à respectivement 60% et 59% pour R2 et R-chimio (*hazard ratio*: 1,03; IC 95%: 0,84-1,27). La survie globale (*overall survival*, OS) à 6 ans a été calculée à 89% dans les deux groupes, tandis que les médianes PFS et d'OS n'ont été atteintes dans aucun groupe. La réponse globale après progression s'établissait à respectivement 61% et 59%, et les taux de survie à 5 ans après progression à 69% et 74%. Les taux annuels de transformation dans les groupes R2 et R-chimio étaient de 0,68% et 0,45%, et des tumeurs secondaires sont apparues chez 11% et 13% des patients ($p = 0,34$). Aucun nouveau signal de sécurité n'a été observé.

Les auteurs concluent que l'association R2 continue d'afficher une efficacité et une sécurité durables et comparables à celles de l'association R-chimio chez les patients atteints d'un LF n'ayant pas encore été traités, et qu'elle semble donc constituer une alternative non chimiothérapeutique acceptable.

Morschhauser F, Nastoupil L, Feugier P, et al. Six-year results from RELEVANCE: lenalidomide plus rituximab (R2) versus rituximab-chemotherapy followed by rituximab maintenance in untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2022;40(28):3239-45.

Des cellules CAR-T ciblant le GPRC5D pour traiter le myélome multiple

Les lymphocytes T autologues modifiés pour exprimer un récepteur d'antigène chimérique (*chimeric antigen receptor*, CAR) ciblant un antigène associé à la tumeur (thérapie par cellules CAR-T) ont montré une efficacité prometteuse dans plusieurs cancers hématologiques.

Dans le myélome multiple (MM), des études sur la thérapie par cellules CAR-T de l'antigène de maturation des cellules B (*B-cell maturation antigen*, BCMA) ont montré des réponses consistantes chez des patients à un stade avancé de la maladie, avec des taux et des durées de réponse prometteurs. Cependant, les thérapies par cellules CAR-T dirigées vers le BCMA n'ont pas permis d'obtenir des courbes de survie avec un plateau chez les patients atteints de MM, et la plupart d'entre eux sont susceptibles de faire une rechute. Ces patients ont des options thérapeutiques limitées, et des traitements impliquant de nouvelles cibles ou de nouveaux mécanismes d'action sont donc nécessaires.

Le récepteur couplé aux protéines G, classe C, groupe 5, membre D (GPRC5D) est un récepteur orphelin dont la fonction dans les tissus humains n'est pas clairement identifiée. Il est exprimé dans plusieurs lignées cellulaires de myélome et dans les plasmocytes de la moelle osseuse des patients atteints de MM. L'expression substantielle dans les tissus normaux est limitée aux plasmocytes, et une faible expression est observée dans un sous-ensemble de cellules des follicules pileux de la peau et des tissus kératinisés durs.

In vitro et dans des modèles murins, Smith et al. ont observé une efficacité antitumorale des cellules CAR-T dirigées vers le GPRC5D dans le MM, y compris dans un modèle d'échappement à l'antigène BCMA. Une équipe de chercheurs a conçu une étude de phase I à 4 niveaux de dose de MCARH109, une thérapie par cellules CAR-T de 2^e génération. Cette thérapie par cellules CAR-T visant le GPRC5D a été administrée à 17 patients atteints de MM récidivant ou réfractaire, y compris des patients en rechute qui avaient reçu des thérapies dirigées vers le BCMA. La dose maximale tolérée a été identifiée à 150 x 10⁶ cellules CAR-T. Une réponse a été rapportée chez 71% des patients de

la cohorte entière et chez 58% de ceux qui ont reçu une dose comprise entre 25 x 10⁶ et 150 x 10⁶ cellules. Parmi les patients répondeurs, les auteurs ont observé que certains avaient reçu précédemment un traitement contre le BCMA. Des réponses ont été observées chez 7 de ces 10 patients et chez 3 des 6 qui ont reçu entre 25 x 10⁶ et 150 x 10⁶ cellules.

Pour les auteurs, les résultats de cette étude confirment que le GPRC5D est une cible immunothérapeutique impliquée dans le MM.

Mailankody S, Devlin SM, Landa J, et al. GPRC5D-targeted CAR T cells for myeloma. *N Engl J Med* 2022;387:1196-206.

L'orélabrutinib en monothérapie dans la macroglobulinémie de Waldenström récidivante ou réfractaire

La macroglobulinémie de Waldenström (MW) est un lymphome lymphoplasmocytaire rare, caractérisé par une infiltration de la moelle osseuse et une gammopathie monoclonale à IgM.

Les traitements classiques comprennent les échanges plasmatiques, les traitements anticancéreux systémiques (agents alkylants, analogues de nucléosides, immunomodulateurs, inhibiteurs du protéasome et anticorps anti-CD20 notamment) et la transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Malgré les progrès thérapeutiques, la MW reste actuellement difficilement guérissable.

Des mutations des gènes codant pour MYD88 et CXCR4 sont couramment impliquées dans le développement de la MW. MYD88 est une protéine adaptatrice dans la voie du récepteur des lymphocytes B qui déclenche une signalisation en aval, y compris l'activation du facteur nucléaire κB . Environ 90 à 95% des patients atteints de MW portent la mutation MYD88^{L265P}. Cette mutation est critique tant pour le diagnostic que pour le pronostic. Quant aux mutations somatiques CXCR4^{WHIM}, elles jouent essentiellement un rôle dans la présentation clinique et dans la réponse thérapeutique. Parmi ces mutations du gène CXCR, la CXCR4^{S338X} est la plus commune.

L'identification de ces mutations a facilité le développement rationnel de médicaments pour traiter la MW, y compris le développement d'inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). L'ibrutinib et le zanubrutinib sont des inhibiteurs de BTK approuvés par la *Food and Drug Administration* pour le traitement des patients atteints de MW. Seuls ou en association avec le rituximab, ils représentent les options de traitement préférentielles recommandées par les *10th International Workshops for Waldenström's macroglobulinemia*. Bien qu'efficaces, leurs effets hors cible, généralement associés à des toxicités fréquentes telles que la fibrillation auriculaire, les hémorragies et la diarrhée, entraînent un taux d'abandon important.

L'orélabrutinib est un nouvel inhibiteur sélectif irréversible de la BTK. Des chercheurs ont évalué son efficacité et sa sécurité chez des patients atteints de MW récidivante ou réfractaire. Leur étude, prospective et multicentrique, incluait 47 patients MW ayant déjà reçu au moins une ligne de traitement. L'orélabrutinib a été administré par voie orale à la dose de 150mg/j jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable. Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse majeure (TRM). Le suivi médian était de 16,4 mois (intervalle interquartile: 12,5-19,5). Le TRM s'élevait à 80,9% et le taux de réponse global à 89,4%. Le délai médian pour obtenir au moins une réponse mineure était de 1,9 mois. Quant au taux de survie sans progression, il s'élevait à 89,4% à 12 mois. Pour les patients présentant des mutations MYD88^{L265P}/CXCR4^{NEG}, MYD88^{L265P}/CXCR4^{S338X} et MYD88^{NEG}/CXCR4^{NEG}, les TRM étaient respectivement de 84,6%, 100% et 25,0%.

La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2 (91,0%). Les effets indésirables de grade 3 ou supérieur les plus fréquemment rencontrés étaient la neutropénie (10,6%), la thrombocytopénie (6,4%) et la pneumonie (4,3%). Des événements indésirables graves sont survenus chez 10 patients (21,3%), et un décès lié au traitement a été signalé (réactivation d'une hépatite B).

En conclusion, les auteurs estiment que, dans leur étude, l'orélabrutinib a montré une bonne efficacité et un profil de sécurité gérable chez des patients atteints de MW récidivante ou réfractaire.

Cao X, Jin J, Fu C-C, et al. Evaluation of orelabrutinib monotherapy in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia in a single-arm, multicenter, openlabel, phase 2 study. *eClinicalMedicine* 2022;00:101682.

Reçu: 26/10/2022 – Accepté: 31/10/2022



Spot myelofibrosis progression sooner

A change in constitutional symptoms, splenomegaly, and/or cytopenias may indicate myelofibrosis progression, leading to worse outcomes.^{1,2}

PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS



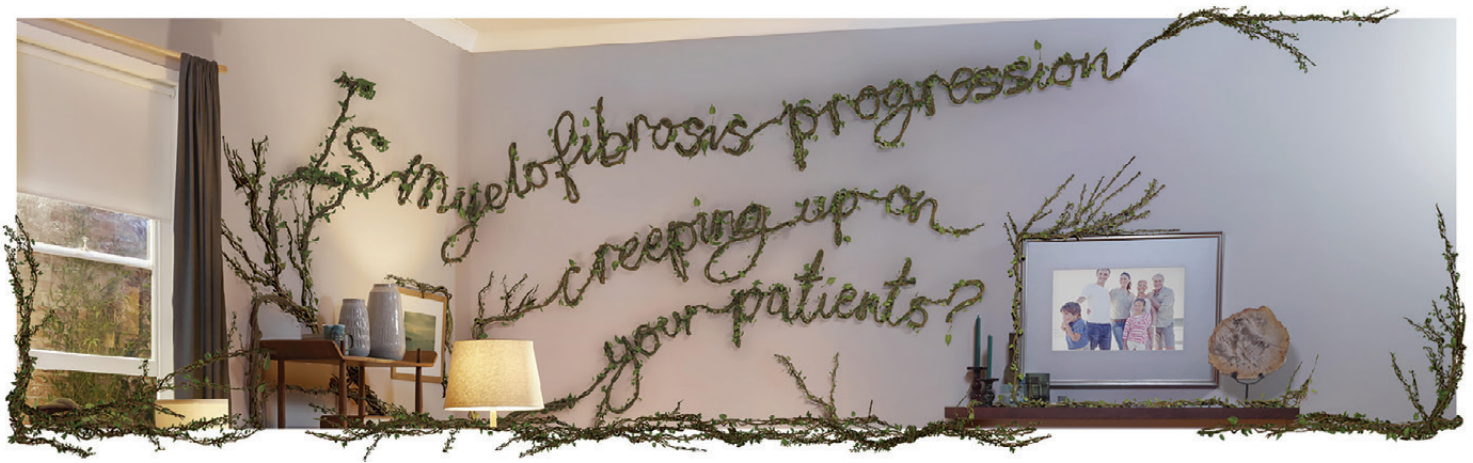
AS MANY AS 50% EXPERIENCE TREATMENT FAILURE

in the first 3 years due to a return of symptoms^{3,4}



MEDIAN OVERALL SURVIVAL

for those who discontinue treatment with ruxolitinib or stop responding over time⁵



Regularly monitoring the signs of myelofibrosis is the only way to spot disease progression sooner and allow for timely intervention.⁶

CONSTITUTIONAL SYMPTOMS ⁷	SPLENOMEGALY ⁸	CYTOPENIAS ⁹
<p>Such as:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue • Night sweats • Fever • Weight loss • Pruritus • Bone pain 	<p>Associated with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Early satiety • Abdominal pain or discomfort • Inactivity • Cough 	<p>Which include:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia • Thrombocytopenia • Neutropenia

Getting your patients to describe their symptoms and activities can help determine if their disease is progressing¹⁰:

Are they experiencing abdominal discomfort?	How has their activity level changed from before?	Are they experiencing sleep problems?
---	---	---------------------------------------

In addition to the questions above, you can use a **symptom assessment tool** to help your patients identify and rate the severity of their symptoms.¹¹

If patients are exhibiting signs of myelofibrosis progression, it may be time to re-evaluate treatment.^{2,6,12}

References: 1. Vannucchi AM, Kantarjian HM, Kiladjan JJ, et al. A pooled analysis of overall survival in COMFORT-I and COMFORT-II, 2 randomized phase III trials of ruxolitinib for the treatment of myelofibrosis. *Haematologica*. 2015;100(9):1139-1145. 2. Pardanani A, Tefferi A. Definition and management of ruxolitinib treatment failure in myelofibrosis. *Blood Canc J*. 2014;4(12):e268. doi:10.1038/bcj.2014.84. 3. Cervantes F, Vannucchi AM, Kiladjan J-J, et al. Three-year efficacy, safety, and survival findings from COMFORT-II, a phase 3 study comparing ruxolitinib with best available therapy for myelofibrosis. *Blood*. 2013;122(25):4047-4053. 4. Kuykendall AT, Shah S, Talati C, et al. Between a rux and a hard place: evaluating salvage treatment and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Ann Hematol*. 2018;97(3):435-441. 5. Newberry KJ, Patel K, Masarova L, et al. Clonal evolution and outcomes in myelofibrosis after ruxolitinib discontinuation. *Blood*. 2017;13(9):1125-1131. 6. Knight EA, Osunsuyi-Fagbemi S, Neely J. Managing patients with myelofibrosis in the era of janus kinase inhibitors. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(6):532-550. 7. Mesa RA, Kantarjian H, Tefferi A, et al. Evaluating the serial use of the myelofibrosis symptom assessment form for measuring symptomatic improvement. *Cancer*. 2011;117(21):4869-4877. 8. Mesa RA, Schwager S, Radia D, et al. The Myelofibrosis Symptom Assessment Form (MFSAF): an evidence-based brief inventory to measure quality of life and symptomatic response to treatment in myelofibrosis. *Leuk Res*. 2009;33(9):1199-1203. 9. Bose P, Verstovsek S. Management of myelofibrosis-related cytopenias. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(3):164-172. 10. Harrison CN, Koschmieder S, Foltz L, et al. The impact of myeloproliferative neoplasms (MPNs) on patient quality of life and productivity: results from the international MPN Landmark survey. *Ann Hematol*. 2017;96(10):1653-1665. 11. Emanuel RM, Dueck AC, Geyer HL, et al. Myeloproliferative neoplasm (MPN) symptom assessment form total symptom score: prospective international assessment of an abbreviated symptom burden scoring system among patients with MPNs. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4098-4103. 12. Tefferi A, Cervantes F, Mesa R, et al. Revised response criteria for myelofibrosis: International Working Group-Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment (IWG-MRT) and European LeukemiaNet (ELN) consensus report. *Blood*. 2013;122(8):1395-1398.

ESMO 2022: une bouffée d'air frais en sessions présidentielles

Dominique-Jean Bouilliez



Marqué par le retour en présentiel, c'est par un coup de tonnerre qu'a débuté la première des sessions présidentielles du congrès de l'ESMO, avec une présentation très attendue portant sur le mécanisme d'action de l'effet cancérogène de la pollution atmosphérique dans le développement d'un cancer du poumon. Mais d'autres surprises attendaient au tournant. Ainsi, est-ce la fin de tous les espoirs pour l'immunothérapie en adjuvant dans le cancer du rein? Et le début de l'espoir pour l'immunothérapie en cas de NSCLC chez les patients en mauvais état général? Quant aux autres études portant sur l'immunothérapie, elles suggèrent surtout de continuer à se concentrer sur l'identification de biomarqueurs fiables ainsi que sur l'intérêt d'un traitement néoadjuvant. Enfin, les tumeurs desmoïdes, les cancers oropharyngés de stade avancé, les cancers du côlon avec instabilité microsatellitaire trouvaient aussi une place au cours de ces sessions qui ont clairement fait avancer l'oncologie.

Impact de la pollution sur la carcinogenèse pulmonaire chez le non-fumeur (1)

L'incidence du cancer du poumon augmente chez le non-fumeur, particulièrement chez la femme. Mais l'origine de ce cancer et la cause de son augmentation ont longtemps été une énigme. Si l'on a très tôt incriminé plusieurs facteurs de risque comme la pollution, l'exposition au radon, l'exposition professionnelle ou la génétique, aucune hypothèse mécanistique ne permettait jusqu'alors d'expliquer la genèse de ces tumeurs, dont on sait que le taux mutationnel est fort bas et qu'elles sont souvent le siège de mutations EGFR. Les mesures de dépistage et de prévention sont dès lors difficiles à prendre. C'est donc avec beaucoup d'intérêt que l'on attendait les conclusions du travail collaboratif présenté par Charles Swanton (Londres) sur le lien entre carcinogenèse et pollution à travers des modèles précliniques (organoïdes), murins et humains.

La pollution, ici définie par la présence de particules PM_{2,5}, est associée à un risque significativement augmenté de plusieurs cancers, dont le cancer du poumon (2). Si ces particules fines sont en cause, on sait aussi que le niveau d'exposition moyen à ces particules est corrélé à l'incidence des cancers du poumon avec mutation EGFR chez les non-fumeurs, ce qui évoque clairement un lien de causalité.

Sortir du modèle classique

«Ce constat ne peut être expliqué par le modèle classique de la carcinogénèse qui implique la genèse de mutations de l'ADN avant la croissance tumorale (3), notamment parce que des clones contenant des mutations oncogènes spontanées peuvent s'accumuler dans les tissus sains sans évidence de cancer (4), mais aussi parce que sur modèle murin, la majorité des carcinogènes expérimentaux exercent leur carcinogénèse sans provoquer de mutation de l'ADN (5), enfin, parce que dans 10% des cas, les cancers du poumon associés au tabac ne portent pas les mutations oncogènes provoquées par le tabac. Il faut donc passer par un agent promoteur de cette expansion clonale», explique Charles Swanton.

Il a également rappelé les éléments suivants:

- les mutations EGFR (15%) et KRAS (> 50%) sont retrouvées au cours d'autopsies dans l'épithélium pulmonaire de sujets indemnes de cancer du poumon avec une augmentation corrélée à l'âge;
- les fines particules augmentent de façon significative la carcinogénèse et la formation subséquente de carcinomes pulmonaires mutés EGFR ou KRAS chez les souris dont l'épithélium pulmonaire est muté EGFR ou KRAS;
- enfin, sur des modèles organoïdes, chaque facteur pris séparément est insuffisant à la carcinogénèse.

Dans ces conditions, il apparaît clairement que la présence de mutations EGFR ou KRAS ET la pollution sont nécessaires pour développer un cancer pulmonaire muté.

Mécanismes reliant pollution et épithélium pulmonaire muté

Les modèles murins et organoïdes mutés EGFR ont montré que la pollution induit une attraction de macrophages avec augmentation de la sécrétion d'IL-1 β (6), interleukine responsable de la promotion des cellules alvéolaires de type 2 (AT2) progénitrices des cellules mutées EGFR. Le rôle de l'IL-1 β a ensuite été confirmé de manière indirecte par la réduction de l'incidence du cancer du poumon chez les patients traités par un anti-IL-1 β (étude CANTOS) (7), ainsi que de celle des cancers induits par la pollution sur modèle murin EGFR muté.

Pour conclure

La carcinogénèse liée à la pollution chez les non-fumeurs est possible en raison de l'existence sur le tissu épithélial pulmonaire de mutations KRAS ou EGFR et par le fait qu'il faut un initiateur (mutation KRAS ou EGFR dans le tissu sain, dont la fréquence augmente avec l'âge chez les non-fumeurs) et un promoteur de la carcinogénèse (la pollution). Ces données, qui offrent une meilleure compréhension de la carcinogénèse du non-fumeur en lien avec la pollution, offrent également une piste pour la prévention de ces cancers via le blocage d'IL-1 β chez les personnes les plus à risque.

DeFi pour les tumeurs desmoïdes ou les apports du nirogacestat (8)

Les tumeurs desmoïdes – rares, de présentation très variable et invasives des tissus mous – sont imprévisibles (de très agressive à indolente avec régression spontanée) et ne disposent d'aucun traitement reconnu (9). Elles résultent d'une prolifération clonale des fibroblastes dans les tissus mous, avec la grossesse et les traumatismes pour facteurs étiologiques possibles. Dans la mesure où leur traitement doit être individualisé pour optimiser le contrôle de la maladie, réduire l'impact des symptômes – dont la douleur – et améliorer la qualité de vie (10), le *Desmoid Tumor Working Group* a établi un consensus visant à harmoniser les stratégies de prise en charge (11).

Dans ce cadre, et dans la mesure où existe un rationnel en faveur de l'utilisation d'inhibiteurs de la gamma secrétase (ces tumeurs expriment fortement Notch, que ces inhibiteurs peuvent bloquer) (12), le nirogacestat, une petite molécule administrée par voie orale qui bloque sélectivement cette enzyme, a été testé dans cette indication avec une belle activité antitumorale dans les études de phase I et II (13). Ce sont les résultats de l'essai de phase III DeFi qui sont présentés ici par Bernd Kasper (Mannheim) sur la base des données de 142 patients avec tumeur desmoïde confirmée, en progression, répartis équitablement pour recevoir du nirogacestat 150mg BID (n = 70) ou un placebo (n = 72) jusqu'à progression radiologique avant de tous recevoir le nirogacestat. Ces patients, âgés en moyenne de 33-34 ans, ont vu une amélioration significative du risque de progression sous nirogacestat (non atteint contre 15,1 mois; *hazard ratio* [HR] = 0,29; p < 0,001) (**Figure 1**), un bénéfice qui s'est retrouvé dans tous les sous-groupes prédéfinis.

Le taux de réponse objective a été de 41% (contre 7%) et la réduction de volume tumoral substantielle.

De plus, le nirogacestat a réduit de manière significative la douleur (-1,5 points au *Brief Pain Inventory-Short Form*, contre -0,04 sous placebo) dès les premières consultations de suivi,

réduction qui persiste avec le temps. Le même constat vaut pour la sévérité des autres symptômes, le fonctionnement physique et la qualité de vie, dans un contexte sécuritaire acceptable (92% des effets secondaires étaient de grade 1 ou 2). Cependant, 42% des patients ont dû réduire la dose et 20% arrêter le traitement. Les auteurs signalent de plus qu'une dysfonction ovarienne a été constatée chez 75% des femmes sous nirogacestat, ce qui impose un suivi hormonal à effectuer au départ et après les cycles 1, 2 et 4 puis tous les 3 cycles, cet effet secondaire apparaissant en moyenne après 8,9 semaines pour une durée médiane de 21,3 semaines.

TIL ou ipilimumab dans le mélanome de stade avancé? (14)

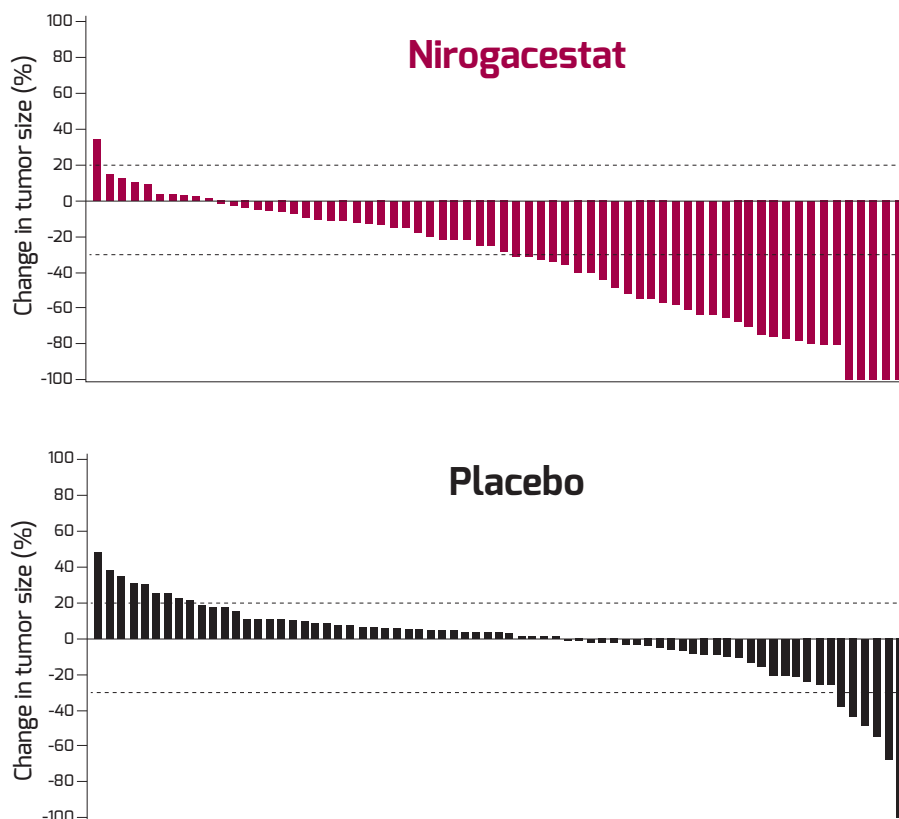
Les anti-PD-1 sont devenus l'un des traitements de référence en 1^{ère} ligne du mélanome de stade avancé (15). Cependant, la moitié des patients de stade IV décèdent encore dans les 5 ans qui suivent le diagnostic (16), ce qui justifie pleinement la recherche d'autres approches thérapeutiques. Les TIL (*Tumor Infiltrating Lymphocytes*), préparés et administrés avec de l'IL-2 selon un protocole validé, ont une activité clinique encourageante, y compris chez des patients lourdement prétraités (17). Mais leur rôle dans le contexte thérapeutique actuel reste encore à définir.

C'est dans ce cadre qu'une étude menée par John Haanen (*Netherlands Cancer Institute*) a inclus 168 patients présentant un mélanome de stade IIIC ou IV en progression après une 1^{ère} ligne de traitement ne comportant pas d'ipilimumab et avec une maladie évaluable selon RECIST 1.1, des LDH < 2 fois la norme, un âge compris entre 18 et 75 ans, et un score de performance de 0-1. Ils ont été randomisés selon 2 bras:

- un bras TIL (n = 84) avec résection de la tumeur pour production des TIL puis chimiothérapie avec du cyclophosphamide (60mg/kg/j pendant 2 jours) + fludarabine (25mg/m²/j, 5 jours) et une perfusion de 5.10⁹-2.10¹¹ TIL avec de l'IL-2 à raison de 600.000 UI/kg/dose toutes les 8 heures);
- un bras ipilimumab (IPI) (n = 84) à raison de 3mg/kg/3 semaines pour 4 cycles maximum.

Les caractéristiques des deux groupes étaient similaires, avec un âge médian de 58-59 ans, une mutation BRAF dans 42-44% des cas et un stade IV pour 98%. Après un suivi médian de 33 mois, la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) médiane a été de 7,2 mois dans le bras TIL et de 3,1 mois dans le groupe IPI, avec une PFS à 6 mois de 52,7% contre 21,4% (HR = 0,50; p < 0,001), ce bénéfice se retrouvant dans tous les sous-groupes prédéfinis. Le meilleur taux de réponse a été de 48,8% dans le bras TIL contre 21,4% dans le bras IPI, avec

Figure 1: Réduction du volume tumoral dans l'étude DeFi (d'après [8]).



L'incidence du cancer du poumon augmente chez le non-fumeur, particulièrement chez la femme. Mais l'origine de ce cancer et la cause de son augmentation ont longtemps été une énigme.

QUELLE MISE EN PERSPECTIVE?

«Premier essai de phase III randomisé évaluant les TIL dans le mélanome de stade avancé en progression sous anti-PD-1, cette étude néerlandaise montre des taux de réponse intéressants et prolongés avec une réduction du risque de rechute de 50%, mais sans différence significative en termes de survie malgré une tendance à une meilleure survie pour le bras TIL. Mais les données de survie ne sont pas encore matures.»

Les toxicités sont très fréquentes dans le bras TIL, mais semblent gérables et avec des scores de qualité de vie plus élevés chez les patients recevant des TIL, de telle sorte que les TIL devraient constituer un nouveau traitement pour le mélanome évolué après échec des anti-PD-1. En attendant, il reste à déterminer leur intérêt en 2^e ligne chez les patients en mauvais état général, mais aussi en 1^{er} ligne chez les patients en bon état général. Il faudra également se poser la question de la récupération systématique des TIL et de leur conservation chez les patients présentant un mélanome à risque de récurrence dans l'éventualité d'une rechute.»

Pr Ignacio Melero (Univ. Navarre)

respectivement 20,2% et 7,1% de réponses complètes. Quant à la survie globale (*overall survival*, OS), elle a atteint 25,8 mois (contre 18,9%), avec 54,3% de survie à 1 an (contre 44,1%). Enfin, la qualité de vie a été significativement meilleure ($p < 0,01$), avec une différence médiane du score EORTC C15 PAL QLQ à 6 mois de 7,7%.

Immunothérapie en adjuvant dans le cancer du rein: le soufflé retombe... (18)

Le traitement de référence du cancer du rein non métastatique est la néphrectomie partielle ou totale (19), mais avec un risque sérieux de rechute pour les tumeurs de stade II-III, les seuls traitements adjuvants approuvés étant le sunitinib (aux États-Unis uniquement) et le pembrolizumab (20), ce qui rend la recherche d'autres traitements efficaces nécessaire en adjuvant. La double inhibition nivolumab + ipilimumab ayant démontré une nette supériorité sur le sunitinib en cas de cancer du rein de stade avancé jamais traité (21), CheckMate 914 a été mis sur pied pour étudier la double inhibition (partie A) et le nivolumab seul (partie B) en adjuvant. Ce sont les résultats de la partie A, qui concernait 806 patients avec cancer du rein à haut risque de récurrence après néphrectomie, définis comme pT2a G3-G4, pT2b-pT4 tout grade, ou pN1 (dont 411 sous placebo), qui ont été présentés par Robert Motzer (MSKCC)

Après un suivi médian de 37 mois de ces patients majoritairement pT3 N0 (7,5% de pT4 et/ou pN1 seulement), l'étude s'est avérée négative pour son critère de jugement principal, à savoir la survie sans récurrence (HR = 0,92; $p = 0,5347$), les taux de survie sans récurrence à 24 mois étant de 76,4% dans le bras nivolumab + ipilimumab contre 74,0% dans le bras placebo. Aucun bénéfice n'a par ailleurs été retrouvé parmi les différents sous-groupes, sauf en cas d'histologie sarcomatoïde (5% des patients de l'étude), qui semble en tirer bénéfice).

Les données de tolérance sont en ligne avec ce que l'on connaissait, avec cependant un taux d'interruption de traitement important (29% contre 1%) et 4 décès liés au traitement (1%).

«Il s'agit là du 3^e essai négatif en situation adjuvante, alors que nous ne disposons toujours pas des données de survie globale pour le pembrolizumab dans cette indication, commentait Sherene Loi, comme cela a été le cas avec les inhibiteurs de tyrosine kinase, ce qui devrait nous inciter à tenter de mieux identifier les patients à haut risque, notamment avec les marqueurs moléculaires, qui seraient les plus susceptibles de bénéficier d'une stratégie adjuvante.»

KEYNOTE-412: vers une immunothérapie dirigée en cas de LA-HNSCC? (22)

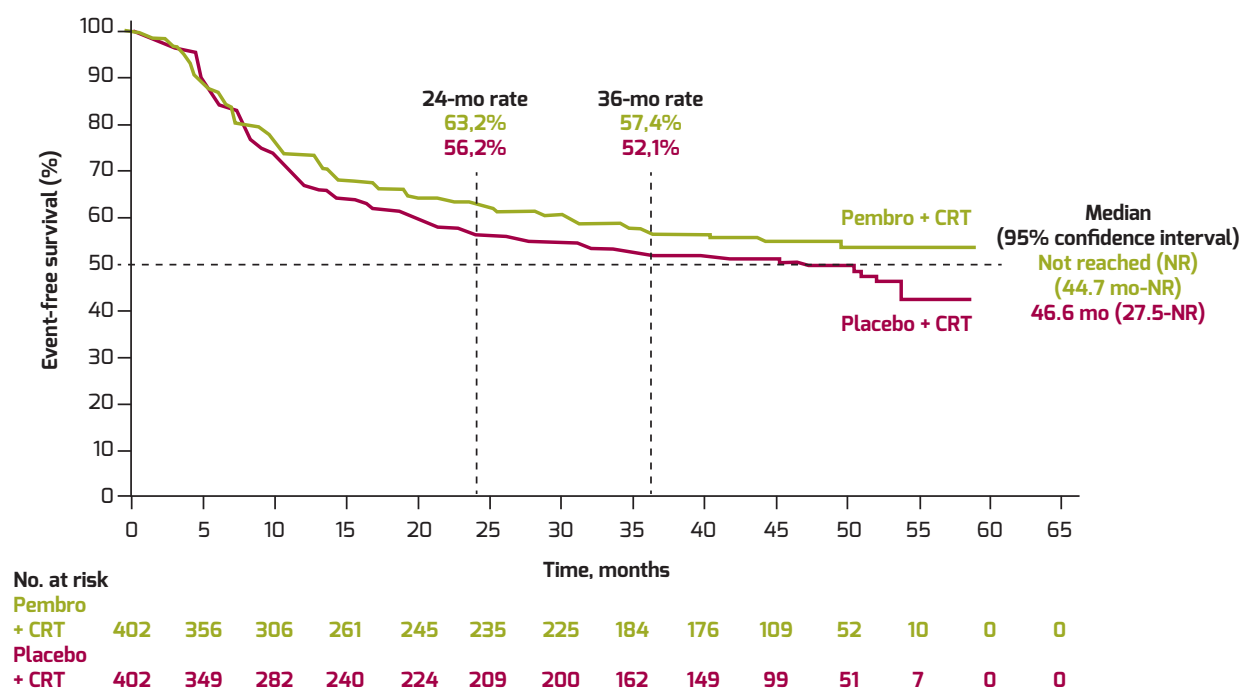
La radiochimiothérapie concomitante avec du cisplatine à haute dose (100mg/m²) est le traitement de référence en cas de carcinome épidermoïde de la tête et du cou localement avancé non réséqué (*locally advanced head and neck squamous cell cancer*, LA-HNSCC) (23). Cependant, moins de 50% des patients sont sans maladie à 3 ans (24), et le taux d'OS à 5 ans avoisine seulement 50% (25). On sait par ailleurs qu'en cas de HNSCC récurrent ou métastatique, le pembrolizumab administré en 1^{ère} ligne avec ou sans chimiothérapie améliore la survie (26), tandis que la complémentarité de la radiothérapie associée au cisplatine (qui augmente l'expression de PD-L1) et à l'immunothérapie anti-PD-1/PD-L1 (qui augmente l'activité antitumorale de la radiothérapie) a été démontrée (27). C'est donc logiquement que l'étude KEYNOTE-412 a été mise sur pied, incluant 804 patients avec LA-HNSCC nouvellement diagnostiqué jamais traité et candidats à un traitement par de hautes doses de cisplatine associé à la radiothérapie. Ces patients, dont plus de la moitié présentaient un cancer de l'oropharynx et 27% étaient HPV+, ont reçu 3 cycles de pembrolizumab 200mg IV Q3W (n = 398) ou un placebo (n = 398) avec la radiochimiothérapie, puis 14 cycles en maintenance ou jusqu'à progression ou toxicité inacceptable. La survie sans événement (*event-free survival*, EFS) a été améliorée sous pembrolizumab, mais sans atteindre la valeur statistique attendue (Figure 2).

L'analyse plus en détail de ces événements montre un même taux de récurrence locorégionale dans les deux groupes (13,2 et 14,2%), mais une réduction numérique des récurrences à distance sous pembrolizumab (12,9% contre 16,7%). Tous les sous-groupes présélectionnés montrent la même tendance, à l'exception des patients avec statut PD-L1 CPS (*combined positive score*) < 1, pour lesquels la tendance est en faveur du placebo. Les données d'OS, pas encore matures, montrent une similarité dans les deux groupes (HR = 0,90), avec un taux d'OS à 3 ans de 71,9% (contre 70,9% dans le groupe placebo).

Pour les patients avec CPS ≥ 1, l'EFS n'a pas été atteinte (contre 45,2 mois; HR = 0,80), avec un taux de 58,0% à 3 ans (contre 51,8%), aucune différence significative n'apparaissant pour l'OS. Les auteurs ont ensuite réalisé une analyse exploratoire portant sur les patients avec CPS ≥ 20, analyse qui montre un HR de 0,73 pour l'EFS (66,7% contre 57,2% à 3 ans) et de 0,67 pour l'OS (79,1% contre 73,0% à 3 ans) en faveur du pembrolizumab dans un contexte de tolérance sans surprise.

«Ces données laissent sous-entendre que l'expression de PD-L1 pourrait être un biomarqueur prédictif non négligeable dans cette indication», conclut Jean-Pascal Machiels (UCLouvain), tandis que Sherene Loi (Melbourne), qui discutait l'étude, considérait que le standard actuel dans cette indication reste la radiochimiothérapie.

Figure 2: Survie sans événement dans KEYNOTE-412 (adapté de [22]).





LIBTAYO® is the **FIRST AND ONLY** immunotherapy indicated in both advanced CSCC and advanced BCC.

- LIBTAYO demonstrated clinically meaningful responses^{1*†‡§||¶}
- LIBTAYO demonstrated durable responses^{1¶#}
- LIBTAYO has been studied for >6 years across several clinical trials, with a generally consistent safety profile across approved indications¹⁻³

Empowered decision-making for your patients with aCSCC or aBCC

- LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with metastatic or locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (mCSCC or laCSCC) who are not candidates for curative surgery or curative radiation.¹
- LIBTAYO as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (laBCC or mBCC) who have progressed on or are intolerant to a hedgehog pathway inhibitor (HHI).¹

APPROVED

IN ADVANCED CSCC



APPROVED

IN ADVANCED BCC



▼ 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. Please refer to the full Summary of Product Characteristics (SmPC) for complete information.

This medicinal product is subject to risk minimisation measures.

References: 1. LIBTAYO (cemiplimab) Summary of Product Characteristics. Dublin, Ireland: Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC); 2021. 2. Stratigos AJ, Sekulic A, Peris K, et al. Cemiplimab in locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: an open-label, multi-centre, single-arm, phase 2 trial [published online ahead of print, 2021 May 14]. *Lancet Oncol.* 2021;S1470-2045(21)00126-1. 3. Study of REGN2810 in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma. ClinicalTrials.gov website. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02760498>. Updated 26 January 2021. Accessed 10 May 2021.

Study 1540 was a phase 2, pivotal, open-label, multicentre study that enrolled 193 patients with mCSCC or laCSCC with a combined median follow-up of 9.4 months. Treatment may be continued until disease progression or unacceptable toxicity. The primary endpoint was confirmed ORR as assessed by ICR. Secondary endpoints included DOR, PFS, OS, and CR rate.¹

Study 1620 was an open-label, multicentre, phase 2, nonrandomised study that included patients with aBCC (laBCC and mBCC) who had progressed on HHI therapy, were intolerant of prior HHI therapy, or had no better than SD after 9 months on HHI therapy (exclusive of treatment breaks). Treatment continued until progression of disease, unacceptable toxicity, or completion of planned treatment. The primary endpoint was confirmed ORR as assessed by ICR. Secondary endpoints included CR rate and DOR. The primary analysis timepoint for mBCC has not yet been reached.^{1,2}

The recommended dose is 350 mg of LIBTAYO every 3 weeks (Q3W) administered as an intravenous infusion over 30 minutes. Treatment may be continued until disease progression or unacceptable toxicity.¹

*In Study 1540, data cutoff was 20 September 2018 in Groups 1 and 3 and 10 October 2018 in Group 2.¹

†In Study 1540, Groups 1, 2, and 3, median durations of follow-up were 16.5 months, 9.3 months, and 8.1 months, respectively.¹

‡In Study 1620, the median duration of follow-up was 15.9 months for patients with laBCC and 8.5 months for patients with mBCC.¹

§Includes 2 patients with laBCC who met the inclusion criteria solely on the basis of "No better than SD after 9 months on HHI therapy." BOR results by ICR were SD for 1 patient and NE for 1 patient. ORR by ICR (primary analysis).¹

¶Patients with laBCC in Study 1620 required biopsy to confirm CR.¹

||Includes 3 patients with mBCC who met the inclusion criteria solely on the basis of "No better than SD after 9 months on HHI therapy." BOR results by IA were PR for 1 patient and PD for 2 patients. ORR by IA (interim analysis).¹

¶Based on Kaplan-Meier estimates.¹

aBCC=advanced BCC; aCSCC=advanced CSCC; AE=adverse event; AR=adverse reaction; BOR=best overall response; CR=complete response; DOR=duration of response; IA=investigator assessed; ICR=independent central review; irARs=immune-related adverse reactions; NE=nonevaluable; ORR=objective response rate; OS=overall survival; PD=progressive disease; PFS=progression-free survival; PR=partial response; SD=stable disease.

Contact your local representative for more information about the product or visit <https://www.mysanofi.be/>

SANOFI GENZYME | REGENERON

Sanofi and Regeneron are collaborating in the global development and commercialization for LIBTAYO® (cemiplimab). © 2021 sanofi-aventis [local market country] LLC and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. Sanofi Belgium, MAT-BE-2100906, v1.0, 11/2021

Vers un traitement néoadjuvant par pembrolizumab en cas de mélanome de stade IIIB-IV (28)

La réponse aux anti-PD-1 requiert la présence de cellules T antitumorales préexistantes au contact des cellules cancéreuses (29). On sait par ailleurs que la résection chirurgicale du mélanome suivie par un anti-PD-1 en adjuvant améliore la survie sans récurrence en cas de mélanome à haut risque (30) et qu'un anti-PD-1 en adjuvant active les cellules T antitumorales au niveau des micrométastases systémiques. *A contrario*, l'administration d'un anti-PD-L1 en néoadjuvant induit une réponse immunitaire au départ d'une large population de cellules T situées dans la masse tumorale. Elle entraîne également une réponse immunitaire systémique locale et à distance qui laisse, après résection, une présence importante de cellules T antitumorales, cellules qui peuvent être activées et mises en circulation pour détruire les cellules micrométastatiques (31).

C'est dans ce contexte qu'une équipe menée par Sapna Patel (MD Anderson) a mis sur pied l'étude SWOG S1801, dans laquelle des patients avec un mélanome de stade IIIB-IV résectable ont été répartis entre un bras adjuvant comportant 18 cycles de pembrolizumab 200mg IV Q3W (n = 159) et un bras néoadjuvant avec du pembrolizumab 200mg IV Q3W pour 3 cycles suivis après la chirurgie de 15 cycles de pembrolizumab, soit 18 cycles au total (n = 154).

L'étude a atteint son objectif en montrant un avantage significatif en EFS avec le traitement néoadjuvant: 72% sans événement à 24 mois contre 49% dans le bras adjuvant (HR = 0,58; p = 0,004), avec un même bénéfice dans tous les sous-groupes prédéfinis. La courbe d'OS, encore immature, suit la même trajectoire, mais sans atteindre le seuil de significativité (HR = 0,63; p = 0,18). Par ailleurs, 9 patients ont obtenu une réponse radiologique complète et 59 une réponse partielle, tandis que 21% des patients du bras néoadjuvant ont atteint une réponse pathologique complète (*pathological complete response*, pCR).

Quant aux événements recensés, il s'agissait essentiellement de progression de la maladie dans le bras néoadjuvant avant la chirurgie (8%), alors que les auteurs ont noté des récurrences locales ou à distance (11% avant traitement et 40% après traitement) dans le bras adjuvant (contre 20%). Aucun signal nouveau de toxicité n'a été enregistré, le traitement néoadjuvant n'augmentant par ailleurs pas le risque d'événement secondaire en période préopératoire.

Ces données permettaient à James Larkin (Londres), qui discutait l'étude, de poser la question de savoir si l'on pourrait se passer

Les tumeurs desmoïdes – rares, de présentation très variable et invasives des tissus mous – sont imprévisibles (de très agressive à indolente avec régression spontanée) et ne disposent d'aucun traitement reconnu.

dans l'avenir du traitement adjuvant et/ou de la chirurgie chez certains patients (et si oui, chez lesquels?) et, à l'inverse, de savoir s'il faudrait combiner les traitements chez d'autres patients.

NICHE-2: traitement néoadjuvant par immunothérapie dans le cancer du côlon localement avancé dMMR (32)

Ce sont 10-15% des cancers du côlon qui présentent une instabilité microsatellitaire (*mismatch repair-deficient*, dMMR), parmi lesquels 1/3 environ sont des syndromes de Lynch. Le taux de récurrence des tumeurs dMMR de stade III est de 20-40% malgré la chimiothérapie de référence, avec un mauvais pronostic en cas de tumeur à haut risque T4 ou N2. Des données récentes laissent également sous-entendre qu'une chimiothérapie néoadjuvante ne permet de pCR que dans 5-7% des cancers du côlon dMMR, alors qu'une pCR sous immunothérapie signifie dans de nombreux cancers un excellent pronostic.

Dans ce cadre, NICHE-1 avait montré que l'immunothérapie est très efficace en cas de cancer du côlon dMMR non métastatique, avec 100% de réponses pathologiques et 60% de pCR (33). NICHE-2, une étude multicentrique néerlandaise non randomisée initiée par les investigateurs, a dès lors été programmée avec l'administration de nivolumab 3mg/kg + ipilimumab 1mg/kg suivie 2 semaines plus tard par du nivolumab 3mg/kg puis la chirurgie chez 112 patients avec adénocarcinome colique dMMR jamais traités cT3 et/ou N+ (48% étaient T4 et N2) sans signe clinique d'obstruction ou de perforation. Ce sont les résultats de faisabilité, de tolérance et d'efficacité qui sont

présentés ici par Myriam Chalabi (*Netherlands Cancer Institute*). Ce traitement a été bien toléré, avec 4% d'effets secondaires de grade ≥ 3 , tous les patients ayant par ailleurs pu bénéficier de la chirurgie, avec 100% de résections R0 et 98% des patients opérés à la date prévue. Une réponse pathologique majeure a été observée chez 95%, dont 67% ont atteint une pCR. Cette pCR a été obtenue dans 58% des cas de tumeur sporadique et 78% des syndromes de Lynch. Par ailleurs, aucune récurrence n'a été constatée après un suivi médian de 13,1 semaines.

«*Ces résultats majeurs – jamais rencontrés à ce jour en termes de réponse pathologique majeure dans cette indication et avec 4 semaines seulement de traitement – posent la question de la nécessité de la résection de la tumeur primitive en cas de cancer du côlon dMMR*», conclut Myriam Chalabi, tout en ajoutant que la dynamique de l'ADN tumoral circulant et les nouvelles techniques d'imagerie devraient permettre une aide à la préservation d'organe. De plus, l'immunothérapie néoadjuvante a le potentiel pour devenir le standard de traitement dans cette indication.

COSMIC-313 ou l'avènement d'un triplet en 1^{ère} ligne du cancer du rein métastatique (34)

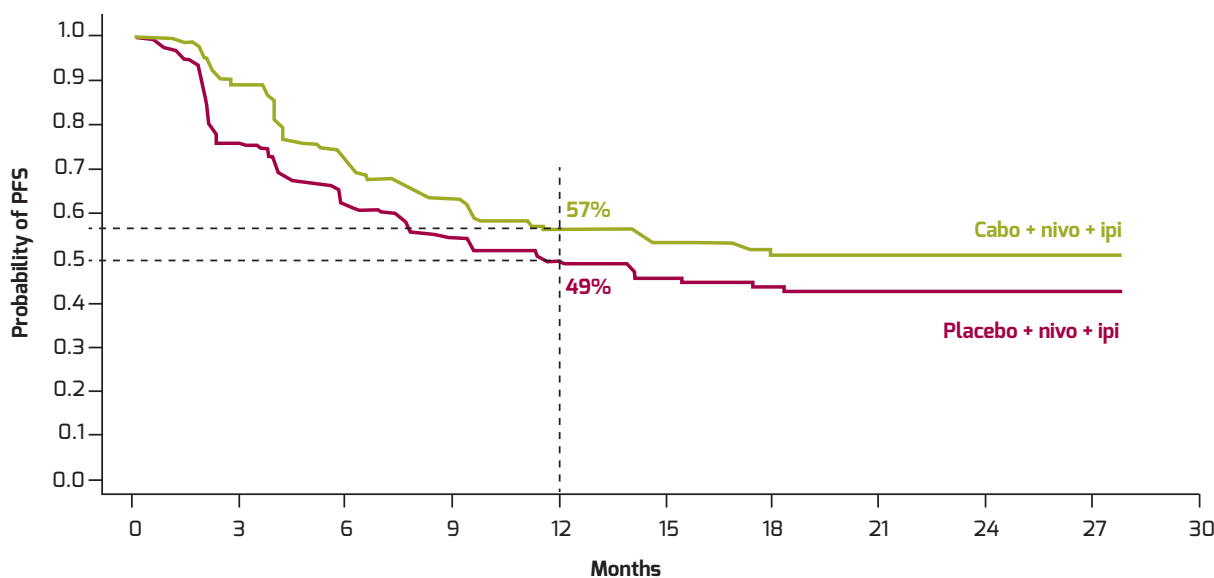
L'immunothérapie est désormais incontournable en 1^{ère} ligne de traitement du cancer du rein de stade avancé (*advanced renal cell carcinoma*, aRCC) de risque élevé ou intermédiaire (35), au

même titre que le cabozantinib, un inhibiteur de tyrosine kinase multicible, associé au nivolumab (36). Cependant, le nombre de patients en progression d'emblée reste élevé. Parallèlement, l'association cabozantinib + nivolumab + ipilimumab a montré une activité clinique intéressante avec une toxicité gérable dans une étude de phase I qui portait sur des tumeurs urogénitales et une petite cohorte de patients avec aRCC (37). C'est ce qui a conduit à l'essai COSMIC-313, dans lequel la triple combinaison mentionnée à dose usuelle (n = 428) a été comparée à la double immunothérapie (n = 427) chez 855 patients avec aRCC de risque élevé (25%) ou intermédiaire (75%) jamais traités mais avec un antécédent de néphrectomie dans 65% des cas.

Après 20,2 mois de suivi, la PFS, objectif principal de l'étude, a été statistiquement améliorée avec le triplet (**Figure 3**) et avec un bénéfice similaire dans tous les sous-groupes prédéfinis, à l'exception de la population à risque élevé (HR = 1,04), alors que le HR a été de 0,63 (non atteint versus 11,4 mois) en cas de risque intermédiaire. Les données d'OS sur la population totale (en intention de traiter) ne sont pas encore matures.

Le taux de réponse objective a été de 43% avec le triplet (contre 36%), avec 3% de réponse complète dans les 2 groupes, et moins de progression avec le triplet (8% contre 20%). Le délai médian avant d'obtenir une réponse a été similaire, et la durée médiane de réponse pas encore atteinte. Enfin, une réduction de

Figure 3: Survie sans progression radiologique dans COSMIC-313 (adapté de [34]).



No. at risk

Cabo + nivo + ipi	276	234	170	145	119	97	56	33	10	1	0
Placebo + nivo + ipi	274	185	136	115	98	69	37	19	5	1	0

la taille de la lésion a été observée chez 90% des patients dans le bras triplet (contre 75%).

Les effets secondaires de grade 3-4 ont logiquement été plus fréquents dans le bras triplet (73% contre 41%), sans surprises, et parfois synergiques entre les molécules, notamment pour la toxicité hépatique sévère avec le triplet.

Au total, l'étude est positive, conclut Toni Choueiri (Boston), et le triplet cabozantinib + nivolumab + ipilimumab améliore la PFS, mais sans différence notable dans le sous-groupe IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) défavorable, ce qui est un peu étonnant car il s'agit des patients pour lesquels on attendrait ce bénéfice. Ces données ne permettent pas encore de faire du triplet le traitement de référence, d'autant que la toxicité n'est pas négligeable, concluait Sumanta Pal (Duarte, États-Unis), qui commentait l'étude.

RADICALS-HD: quelle durée d'hormonothérapie avec la radiothérapie? (38)

La déprivation androgénique est très souvent associée à la radiothérapie de la loge prostatique en cas de cancer de la prostate, et acceptée sous réserve par les recommandations de l'ESMO, notamment parce que les bénéfices de l'hormonothérapie varient en fonction des comorbidités et du taux de PSA au moment de la radiothérapie (39). De plus, la durée optimale de l'hormonothérapie est incertaine et varie selon les études (6 ou 24 mois). RADICALS-HD a, dans ce contexte, tenté d'évaluer différentes durées d'hormonothérapie (analogue de la LHRH ou bicalutamide), à savoir aucune, 6 mois ou 24 mois, et différents schémas d'irradiation post-opératoire (adjuvante ou en cas de récurrence biologique). Ce sont les résultats de la première question (pas d'hormonothérapie versus hormonothérapie de courte durée, et hormonothérapie de courte durée versus longue durée) qui ont été présentés par Chris Parker (Londres). Le critère de jugement principal était la survie sans métastase, tandis que l'OS et le délai jusqu'à introduction d'une hormonothérapie ultérieure étaient des critères de jugement secondaires.

Les 2.839 patients inclus avaient un âge médian de 66 ans, et il y avait seulement 23% de patients pT3b/T4 et 20% de Gleason ≥ 8 . Le taux médian de PSA avant radiothérapie était de 0,22ng/ml. Pratiquement, 1.480 de ces patients ont participé à la comparaison aucune hormonothérapie versus hormonothérapie 6 mois et 1.523 à la comparaison 6 mois versus 24 mois. Au total, après un suivi médian de 9 ans, l'ajout de 6 mois d'hormonothérapie ne permettait pas d'augmenter de manière significative la

survie sans métastase par rapport à la radiothérapie seule (HR = 0,89 et EFS à 6 mois de 79% contre 80%), ce qui n'a pas été le cas pour la comparaison 6 et 24 mois (HR = 0,77 en faveur des 24 mois avec EFS à 10 ans de 78% contre 72%). La durée avant hormonothérapie ultérieure a par contre été significativement supérieure en cas d'hormonothérapie 6 mois ($p < 0,0001$) par rapport à son absence, et supérieure en cas de traitement durant 24 mois par rapport à 6 mois ($p = 0,005$). Aucune différence n'a été observée en OS (HR = 0,88).

«Ces données sont difficiles à interpréter car la radiothérapie pouvait être faite en adjuvant (28% dans le bras 0 versus 6 mois et 43% dans le bras 6 versus 24 mois) ou en cas de récurrence biologique. Elles rappellent aussi que tous les patients ne bénéficient pas de l'adjonction d'une hormonothérapie concomitante à la radiothérapie et que cette stratégie doit être réservée aux patients présentant des critères d'agressivité (taux de PSA, temps de doublement du PSA, score de Gleason, marges chirurgicales,...)», concluait Silke Gillissen (Bellinzona, Suisse), qui discutait les résultats.

CodeBreak 200: un nouveau standard en 2^e ligne pour les patients mutés KRAS G12C avec le sotorasib (40)

CodeBreak 100, étude de phase I/II, avait montré avec le sotorasib, un inhibiteur spécifique de la mutation KRAS^{G12C}, un taux de réponse objective de 41%, une PFS médiane de 6,3 mois et une survie médiane de 12,5 mois en cas de cancer du poumon non à petites cellules (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) portant cette mutation, ce qui avait conduit à son approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA) (41). Ce sont ici les premiers résultats de CodeBreak 200 qui ont été présentés par Melissa Johnson (Nashville). Cette étude compare le sotorasib 960mg/jour par voie orale au docétaxel 75mg/m² en IV Q3W, la molécule de référence dans cette indication, chez 345 patients équitablement répartis avec NSCLC métastatique portant la mutation KRAS^{G12C} en progression sous sel de platine et immunothérapie (concomitante ou séquentielle). En cours d'étude, sur recommandation de la FDA, le protocole a été amendé pour inclure moins de patients et autoriser un cross-over du bras docétaxel vers le sotorasib en cas de progression. Les patients devaient être en PS (*performance status*) 0-1, sans métastases cérébrales actives. L'objectif principal était la PFS évaluée par un panel indépendant, tandis que les objectifs secondaires associaient des paramètres d'efficacité (OS, taux de réponse, durée de réponse...) et de tolérance.

Après un suivi médian de 17,7 mois, l'objectif principal a été atteint, marqué par une amélioration significative de la PFS en

faveur du sotorasib (HR = 0,66; p = 0,002), avec un taux de PFS à 1 an de 24,8% contre 10,1% dans le bras docétaxel. Tous les sous-groupes tirent un bénéfice du sotorasib. En termes de taux de réponse, l'avantage est également pour le sotorasib (28,1% contre 13,2%; p < 0,001), ainsi que la profondeur de la réponse, sans différences en termes d'OS (mais l'étude n'était pas dimensionnée pour ce faire). La réponse est également apparue plus rapidement (1,4 mois contre 2,8 mois), et sa durée médiane a été supérieure sous sotorasib (8,6 mois contre 6,8 mois).

Le profil de tolérance est marqué essentiellement par des troubles digestifs (diarrhées, nausées et perte d'appétit, moins fréquents que sous docétaxel) et par des effets biologiques hépatiques et hématologiques, tandis que 9,5% des patients ont dû arrêter le traitement (contre 11,3% dans le bras docétaxel). Les *patient-reported outcomes* sont également en faveur du sotorasib et mettent plus de temps avant de se détériorer.

Au total, ces résultats confirment la place du sotorasib, premier de la classe des inhibiteurs de KRAS^{G12C}, comme traitement de référence en 2^e ou 3^e ligne d'un NSCLC avec mutation KRAS^{G12C}, avec une tolérance, notamment digestive, que l'on peut gérer, parfois au prix d'une réduction de son dosage.

IPSOS bat en brèche le dogme de l'inefficacité de l'immunothérapie chez les patients âgés ou en PS2 avec NSCLC (42)

Le traitement de 1^{ère} ligne du NSCLC métastatique passe par l'immunothérapie en cas de taux de PD-L1 ≥ 50% chez les patients en bon état général (PS 0-1) (43). Mais pour les patients en PS2 et/ou très âgés, et/ou avec des comorbidités, soit > 40% des patients se présentant avec un NSCLC (44), les choses sont moins claires, avec des recommandations qui vont des simples soins de support à des doublets à base de carboplatine. De plus, la place de l'immunothérapie dans de telles situations n'est pas connue car la plupart des essais cliniques excluent ces patients.

IPSOS, une étude de phase III multicentrique randomisée ouverte et contrôlée, s'est dès lors intéressée au rôle potentiel de l'atézolizumab 1.200mg toutes les 3 semaines en IV comparé à une monothérapie par gemcitabine ou vinorelbine (en cycles de 3 ou 4 semaines) chez ces patients fragiles avec NSCLC sans mutation EGFR ou ALK et non éligibles au platine. Ce sont 453 patients qui ont été randomisés pour recevoir l'atézolizumab (n = 302) ou la chimiothérapie (n = 151). Leur âge médian était de 75 ans, et 31% avaient même plus de 80 ans.

Les anti-PD-1 sont devenus l'un des traitements de référence en 1^{ère} ligne du mélanome de stade avancé. Cependant, la moitié des patients de stade IV décèdent encore dans les 5 ans qui suivent le diagnostic, ce qui justifie pleinement la recherche d'autres approches thérapeutiques.

Après un suivi médian de 41 mois, l'objectif principal a été atteint, avec une amélioration significative de l'OS en faveur de l'atézolizumab (10,3 mois contre 9,2 mois; HR = 0,78; p = 0,002), et 24,3% des patients toujours en vie après 24 mois (contre 12,4%), avec une belle homogénéité selon les sous-groupes prédéfinis et ce, quel que soit l'expression de PD-L1. Les taux de réponse sont également très en faveur de l'atézolizumab (16,9% versus 7,9%), avec une durée de réponse médiane de 14 mois sous atézolizumab contre 7,8 mois sous chimiothérapie. La PFS médiane, objectif secondaire, a été mesurée à 4,2 mois (contre 4,0 mois; HR = 0,87), avec un profil de tolérance sans surprise, mais avec un taux d'effets secondaires de grade ≥ 3 plus faible sous immunothérapie (16,3% contre 33,3%). Les données de qualité de vie sont favorables à l'atézolizumab, ainsi que le délai avant détérioration des symptômes.

« Ces résultats réhabilitent l'immunothérapie chez les patients fragilisés, constate Natasha Leighl (Toronto), qui discutait l'étude, et remettent en question le dogme qui voulait que le système immunitaire de ces patients soit trop faible pour obtenir une réponse avec des inhibiteurs de point de contrôle. Étonnamment, le niveau d'expression de PD-L1 ne semble jouer aucun rôle dans ce contexte. »

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 30/09/2022 – Accepté: 08/10/2022

DEEP RESPONSE^V

POWERED BY **V**

VENCLYXTO[®] REGIMENS IN CLL:

DEEP RESPONSE* & LONGER PFS WITH FIXED TREATMENT DURATION¹

- ✓ **VEN+R: regimen of 2 years^{^1}**
- ✓ **PFS: 81% risk reduction of progression or death with VEN+R vs. BR^{†1,2}**
 - HR=0.19 (95% CI: 0.15 – 0.26); descriptive P-value <0.0001, not tested for statistical significance.
 - Median study follow-up: 59 months.
 - Median PFS reached: 54 months for VEN+R (vs. 17 months for BR).
- ✓ **Complete response (CR/CRi): 27% in VEN+R vs. 8% in BR^{†1}**
 - ORR of 93% [95% CI: 88.8-96.4] in VEN+R vs. 68% [95% CI: 60.6-74.2] in BR.
 - 3% nPR in VEN+R vs. 6% in BR; 63% PR in VEN+R vs. 53% in BR.
- ✓ **MRD negativity at EoCT (PB): 62% (95% CI: 55.2-69.2) with VEN+R vs. 13% (95% CI: 8.9-18.9) with BR^{†1}**
- ✓ **Indicated[‡] and reimbursed[§] for all R/R patients^{1,3}**
 - VENCLYXTO[®] in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy.

*As measured by MRD negativity or CR. [^]After 5-week dose titration schedule. [†]Investigator assessment of n=194 patients (VEN+R) or n=195 patients (BR). [‡]VENCLYXTO[®] in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). VENCLYXTO[®] monotherapy is indicated for the treatment of CLL: - in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or - in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor.¹ [§]Reimbursement approval via eHealth In Belgium and reimbursement in DC category in Luxembourg.

BR: Bendamustine, Rituximab; CI: Confidence Interval; CLL: Chronic Lymphocytic Leukaemia; CR: Complete Remission; CRi: Incomplete Count Recovery; EoCT: End of Combination Therapy; HR: Hazard Ratio; MRD: Minimal Residual Disease; nPR: Nodular Partial Remission; ORR: Overall Response Rate; PFS: Progression-Free Survival; R/R: Relapsed/Refractory; SmPC: Summary of Product Characteristics; VEN+R: Venetoclax plus Rituximab.

1. VENCLYXTO[®] SmPC - Latest version. 2. Kater AP, et al. Oral presentation 125. ASH 2020. 3. Belgisch Staatsblad/Moniteur Belge: September 2019.

For additional information, please refer to the SmPC.¹

abbvie

EXPECTATIONS ELEVATED
VENCLYXTO[®]
venetoclax tablets

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

NAME OF THE MEDICAL PRODUCT: Venetoclax 10 mg / 50 mg / 100 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Venetoclax 10 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 10 mg of venetoclax. Venetoclax 50 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 50 mg of venetoclax. Venetoclax 100 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 100 mg of venetoclax. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet (tablet). Venetoclax 10 mg film-coated tablet: Pale yellow, round biconvex shaped tablet 6 mm diameter debossed with V on one side and 10 on the other. Venetoclax 50 mg film-coated tablet: Beige, oblong biconvex shaped tablet 14 mm long, 8 mm wide debossed with V on one side and 50 on the other. Venetoclax 100 mg film-coated tablet: Pale yellow, oblong biconvex shaped tablet 17.2 mm long, 9.5 mm wide debossed with V on one side and 100 on the other. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Venetoclax in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1 of the SmPC). Venetoclax in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy. Venetoclax monotherapy is indicated for the treatment of CLL - in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or - in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. Venetoclax in combination with a hypomethylating agent is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for intensive chemotherapy. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Treatment with venetoclax should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Patients treated with venetoclax may develop tumour lysis syndrome (TLS). Information described in the section 4.2 of the SmPC, including risk assessment, prophylactic measures, dose-titration schedule, laboratory monitoring, and drug interactions should be followed to prevent and reduce the risk of TLS. **Posology: Chronic Lymphocytic Leukaemia; Dose-titration schedule:** The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up to the daily dose of 400 mg as shown in Table 1 of the SmPC. Dose increase schedule in patients with CLL

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

The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome. **Venetoclax in combination with obinutuzumab:** Venetoclax is given for a total of 12 cycles, each cycle consisting of 28 days: 6 cycles in combination with obinutuzumab, followed by 6 cycles of venetoclax as a single agent. Administer obinutuzumab 100 mg on Day 1, followed by 900 mg which may be administered on Day 1 or Day 2. Administer 1000 mg on Days 8 and 15 of Cycle 1 and on Day 1 of each subsequent 28-day cycle, for a total of 6 cycles. Start the 5-week venetoclax dose-titration schedule (see Table 1) on Day 22 and continue through Cycle 2 Day 28. After completing the dose-titration schedule, the recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily from Cycle 3 Day 1 of obinutuzumab to the last day of Cycle 12. **Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab:** The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 of the SmPC for details of the combination regimen). Administer rituximab after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days. Venetoclax is taken for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab (see section 5.1 of the SmPC). **Post-titration dose for venetoclax monotherapy:** The recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily. Treatment is continued until disease progression or no longer tolerated by the patient. **Acute Myeloid Leukaemia:** The recommended venetoclax dosing schedule (including dose titration) is shown in Table 2 of the SmPC. Dose increase schedule in patients with AML

Day	1	2	3 and beyond
Venetoclax daily dose	100 mg	200 mg	400 mg

Azacitidine should be administered at 75 mg/m² either intravenously or subcutaneously on Days 1-7 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. Decitabine should be administered at 20 mg/m² intravenously on Days 1-5 of each 28-day cycle beginning on Cycle 1 Day 1. Venetoclax dosing may be interrupted as needed for management of hematologic toxicities and blood count recovery (see Table 6 of the SmPC). Venetoclax, in combination with a hypomethylating agent, should be continued until disease progression or unacceptable toxicity is observed. **Prevention of tumour lysis syndrome (TLS):** Patients treated with venetoclax may develop TLS. The appropriate section below should be referred to for specific details on management by disease indication. **Chronic Lymphocytic Leukaemia:** Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase in all patients with CLL, regardless of tumour burden and other patient characteristics. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase. Assess patient-specific factors for level of TLS risk and provide prophylactic hydration and anti-hyperuricemic to patients prior to first dose of venetoclax to reduce risk of TLS. The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities, particularly reduced renal function (creatinine clearance [CrCl] <80ml/min), and tumour burden. Splenomegaly may contribute to the overall TLS risk. The risk may decrease as tumour burden decreases with venetoclax treatment (see section 4.4 of the SmPC). Prior to initiating venetoclax, tumour burden assessment, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), must be performed for all patients. Blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) should be assessed, and pre-existing abnormalities corrected. Table 3 ("Recommended TLS prophylaxis based on tumour burden in patients with CLL") in section 4.2 of the SmPC describes the recommended TLS prophylaxis and monitoring during venetoclax treatment based on tumour burden determination from clinical trial data (see section 4.4 of the SmPC). In addition, all patient comorbidities should be considered for risk-appropriate prophylaxis and monitoring, either outpatient or in hospital. **Dose modifications for tumour lysis syndrome and other toxicities: Chronic Lymphocytic Leukaemia:** Dosing interruption and/or dose reduction for toxicities may be required. See Table 4 and Table 5 of the SmPC for recommended dose modifications for toxicities related to venetoclax. Table 4 ("Recommended venetoclax dose modifications for toxicities in CLL") in section 4.2 of the SmPC describes the recommended venetoclax dose modifications for toxicities in CLL (see section 4.2 of the SmPC). Table 5 of the SmPC: Dose modification for TLS and other toxicities for patients with CLL:

Dose at interruption (mg)	400	300	200	100	50	20
Restart dose (mg)*	300	200	100	50	20	10

* The modified dose should be continued for 1 week before increasing the dose. For patients who have had a dosing interruption lasting more than 1 week during the first 5 weeks of dose titration or more than 2 weeks after completing the dose-titration phase, TLS risk should be reassessed to determine if restarting at a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the following; see Table 5 of the SmPC). **Acute Myeloid Leukaemia:** The venetoclax daily dose titration is 3 days with azacitidine or decitabine (see Table 2). Prophylaxis measures listed below should be followed: **All patients should have white blood cell count <25 × 10⁹/l prior to initiation of venetoclax and cytoreduction prior to treatment may be required.** All patients should be adequately hydrated and receive anti-hyperuricemic agents prior to initiation of first dose of venetoclax and during dose-titration phase. **Assess blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) and correct pre-existing abnormalities prior to initiation of treatment with venetoclax. Monitor blood chemistries for TLS at pre-dose, 6 to 8 hours after each new dose during titration and 24 hours after reaching final dose.** For patients with risk factors for TLS (e.g., circulating blasts; high burden of leukaemia involvement in bone marrow; elevated pretreatment lactate dehydrogenase [LDH] levels; or reduced renal function), additional measures should be considered, including increased laboratory monitoring and reducing venetoclax starting dose. Monitor blood counts frequently through resolution of cytopenias. Dose modification and interruptions for cytopenias are dependent on remission status. Dose modifications of venetoclax for adverse reactions are provided in Table 6 of the SmPC. Recommended dose modifications for adverse reactions in AML: (**Adverse Reaction / Occurrence / Dosage Modification**): **Hematologic Adverse Reactions:** Grade 4 neutropenia (ANC < 500/micro litre) with or without fever or infection; or grade 4 thrombocytopenia (platelet count < 25 × 10³/micro litre). • Occurrence prior to achieving remission* / in most instances, do not interrupt venetoclax in combination with azacitidine or decitabine due to cytopenias prior to achieving remission. • First occurrence after achieving remission and lasting at least 7 days: Delay subsequent cycle of venetoclax in combination with azacitidine or decitabine and monitor blood counts. Administer granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) if clinically indicated for neutropenia. Upon resolution to grade 1 or 2, resume venetoclax at the same dose in combination with azacitidine or decitabine. • Subsequent occurrences in cycles after achieving remission and lasting 7 days or longer: Delay subsequent cycle of venetoclax in combination with azacitidine or decitabine and monitor blood counts. Administer G-CSF if clinically indicated for neutropenia. Upon resolution to grade 1 or 2, resume venetoclax at the same dose in combination with azacitidine or decitabine, and reduce venetoclax duration by 7 days during each of the subsequent cycles; such as 21 days instead of 28 days. Refer to the azacitidine prescribing information for additional information. **Non-Hematologic Adverse Reactions:** Grade 3 or 4 non-hematologic toxicities: • Any occurrence: Interrupt venetoclax if not resolved with supportive care. Upon resolution to grade 1 or baseline level, resume venetoclax at the same dose. • Consider bone marrow evaluation. **Dose modifications for use with CYP3A inhibitors:** Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure (i.e., C_{max} and AUC) and may increase the risk for TLS at initiation of and during the dose-titration phase and for other toxicities (see section 4.5 of the SmPC). In patients with CLL, concomitant use of venetoclax with strong CYP3A inhibitors is contraindicated at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.3, 4.4, and 4.5 of the SmPC). In all patients, if a CYP3A inhibitor must be used, follow the recommendations for managing drug-drug interactions summarized in Table 7 of the SmPC. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see sections 4.3, 4.4 and 4.5 of the SmPC). Table 7: Management of potential venetoclax interactions with CYP3A inhibitors

Inhibitor	Phase	CLL	AML
Strong CYP3A inhibitor	Initiation and dose-titration phase	Contraindicated	Day 1 – 10 mg Day 2 – 20 mg Day 3 – 50 mg Day 4 – 100 mg or less
	Steady daily dose (After dose-titration phase)	Reduce the venetoclax dose to 100 mg or less (or by at least 75% if already modified for other reasons)	
Moderate CYP3A inhibitor*	All	Reduce the venetoclax dose by at least 50%	

* In patients with CLL, avoid concomitant use of venetoclax with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase. Consider alternative medications or reduce the venetoclax dose as described in this table. **Missed dose:** If a patient misses a dose of venetoclax within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible on the same day. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the following day. If a patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time the following day. **Special populations: Elderly:** No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥ 65 years) (see section 5.1 of the SmPC). **Renal impairment:** Patients with reduced renal function (CrCl < 80 ml/min) may require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS at initiation and during the dose-titration phase (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). Venetoclax should be administered to patients with severe renal impairment (CrCl ≥ 15 ml/min and < 30 ml/min) only if the benefit outweighs the risk and patients should be monitored closely for signs of toxicity due to increased risk of TLS (see section 4.4 of the SmPC). No dose adjustment is needed for patients with mild, moderate or severe renal impairment (CrCl ≥ 15 ml/min and < 90 ml/min) (see section 4.5 of the SmPC). **Hepatic impairment:** No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment should be monitored more closely for signs of toxicity at initiation and during the dose-titration phase (see section 4.8 of the SmPC). A dose reduction of at least 50% throughout treatment is recommended for patients with severe hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). These patients should be monitored more closely for signs of toxicity (see section 4.8 of the SmPC). **Pediatric population:** The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available. **Method of administration:** Venetoclax film-coated tablets are

Packaging	10 mg x 14 tabs	50 mg x 7 tabs	100 mg x 7 tabs	100 mg x 14 tabs	100 mg x 112 tabs
Current ex-factory price (excl. VAT)	€ 66,97	€ 167,42	€ 334,84	€ 669,69	€ 5357,48

for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water at approximately the same time each day. The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy (see section 5.2 of the SmPC). The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing. During the dose-titration phase, venetoclax should be taken in the morning to facilitate laboratory monitoring. Grapefruit juices, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax (see section 4.5 of the SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. In patients with CLL, concomitant use of strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.5 of the SmPC). In all patients, concomitant use of preparations containing St. John's wort (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: **Chronic Lymphocytic Leukaemia:** The overall safety profile of Venetoclax is based on data from 758 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from two phase 3 studies (CLL14 and MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study (M12-175). CLL14 was a randomised, controlled trial in which 212 patients with previously untreated CLL and comorbidities received venetoclax in combination with obinutuzumab. MURANO was a randomised, controlled trial in which 194 patients with previously treated CLL received venetoclax in combination with rituximab. In the phase 2 and phase 1 studies, 352 patients with previously treated CLL which included 212 patients with 17p deletion and 146 patients who had failed a B-cell receptor pathway inhibitor were treated with venetoclax monotherapy (see section 5.1 of the SmPC). The most commonly occurring adverse reactions (≥ 20%) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination studies with obinutuzumab or rituximab were neutropenia, diarrhoea, and upper respiratory tract infection. In the monotherapy studies, the most common adverse reactions were neutropenia/neutrophil count decreased, diarrhoea, nausea, anaemia, fatigue, and upper respiratory tract infection. The most frequently reported serious adverse reactions (≥ 2%) in patients receiving venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab were pneumonia, sepsis, febrile neutropenia, and TLS. In the monotherapy studies, the most frequently reported serious adverse reactions (≥ 2%) were pneumonia and febrile neutropenia. **Acute Myeloid Leukaemia:** The overall safety profile of Venetoclax is based on data from 314 patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) treated in clinical trials with venetoclax in combination with a hypomethylating agent (azacitidine or decitabine) (VIALE-A phase 3 randomised, and M14-358 phase 1 non-randomised). In the VIALE-A study, the most commonly occurring adverse reactions (≥ 20%) of any grade in patients receiving venetoclax in combination with azacitidine were thrombocytopenia, neutropenia, febrile neutropenia, nausea, diarrhoea, vomiting, anaemia, fatigue, pneumonia, hypokalaemia, and decreased appetite. The most frequently reported serious adverse reactions (≥ 5%) in patients receiving venetoclax in combination with azacitidine were febrile neutropenia, pneumonia, sepsis and haemorrhage. In the M14-358 study, the most commonly occurring adverse reactions (≥ 20%) of any grade in patients receiving venetoclax in combination with decitabine were thrombocytopenia, febrile neutropenia, nausea, haemorrhage, pneumonia, diarrhoea, fatigue, dizziness/syncope, vomiting, neutropenia, hypotension, hypokalaemia, decreased appetite, headache, abdominal pain and anaemia. The most frequently reported serious adverse reactions (≥ 5%) were febrile neutropenia, pneumonia, bacteraemia and sepsis. The 30-day mortality rate in the VIALE-A study was 7.4% (21/283) with venetoclax in combination with azacitidine and 6.3% (9/144) in the placebo with azacitidine arm. The 30-day mortality rate in the M14-358 study with venetoclax in combination with decitabine was 6.5% (2/31). **Tabulated list of adverse reactions:** Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. **Chronic Lymphocytic Leukaemia:** The frequencies of adverse reactions reported with Venetoclax, in combination with obinutuzumab, rituximab, or as monotherapy in patients with CLL are summarised in Table 8 of the SmPC. **Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax: System organ class / Frequency / All grades* / Grade ≥ 3†:** **Infections and infestations: All grades*:** Very common: Pneumonia; Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis; Urinary tract infection; Grade ≥ 3†: Common: Sepsis; Pneumonia; Urinary tract infection; Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders: All grades*:** Very common: Neutropenia; Anaemia; Lymphopenia; Common: Febrile neutropenia; Grade ≥ 3†: Very common: Neutropenia; Anaemia; Common: Febrile neutropenia; Lymphopenia; **Metabolism and nutrition disorders: All grades*:** Very common: Hypokalaemia; Decreased appetite; Common: Tumour lysis syndrome; Grade ≥ 3†: Very common: Hypokalaemia – Common: Decreased appetite – Uncommon: Tumour lysis syndrome; **Nervous System Disorders: All grades*:** Very common: Dizziness/syncope, Headache; Grade ≥ 3†: Common: Dizziness/syncope; Uncommon: Headache; **Vascular Disorders: All grades*:** Very common: Hypotension; Haemorrhage; Grade ≥ 3†: Very common: Haemorrhage – Common: Hypotension; **Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: All grades*:** Very common: Dyspnoea; Grade ≥ 3†: Common: Dyspnoea; **Gastrointestinal disorders: All grades*:** Very common: Nausea; Diarrhoea; Vomiting; Stomatitis; Abdominal pain; Grade ≥ 3†: Common: Nausea; Diarrhoea; Vomiting – Uncommon: Stomatitis; **Hepatobiliary Disorders: All grades*:** Common: Cholestylinis/cholelithiasis; Grade ≥ 3†: Common: Cholestylinis/cholelithiasis; **Musculoskeletal disorders and connective tissue disorders: All grades*:** Very common: Arthralgia; Grade ≥ 3†: Uncommon: Arthralgia; **General disorders and administration site conditions: All grades*:** Very common: Fatigue; Asthenia; Grade ≥ 3†: Common: Fatigue; Asthenia; **Investigations: All grades*:** Very common: Weight decreased, Blood bilirubin increased; Grade ≥ 3†: Common: Weight decreased, Blood bilirubin increased. *Only the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies CLL14, MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175). **Acute Myeloid Leukaemia:** The frequencies of adverse reactions reported with Venetoclax in combination with a hypomethylating agent in patients with AML are summarised in Table 9 of the SmPC. Adverse drug reactions reported in patients with AML treated with venetoclax: **System organ class / Frequency / Adverse event per grade: Infections and infestations: All grades*:** Very common: Pneumonia; Sepsis†; Urinary tract infection; Grade ≥ 3†: Very common: Pneumonia; Sepsis – Common: Urinary tract infection; **Blood and lymphatic system disorders: All grades*:** Very common: Neutropenia; Febrile neutropenia; Anaemia; Thrombocytopenia; Grade ≥ 3†: Very common: Neutropenia; Febrile neutropenia; Anaemia; Thrombocytopenia; **Metabolism and nutrition disorders: All grades*:** Very common: Hypokalaemia, Decreased appetite – Common: Tumour lysis syndrome; Grade ≥ 3†: Very common: Hypokalaemia – Common: Decreased appetite – Uncommon: Tumour lysis syndrome; **Nervous System Disorders: All grades*:** Very common: Dizziness/syncope, Headache; Grade ≥ 3†: Common: Dizziness/syncope; Uncommon: Headache; **Vascular Disorders: All grades*:** Very common: Hypotension; Haemorrhage; Grade ≥ 3†: Very common: Haemorrhage – Common: Hypotension; **Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: All grades*:** Very common: Dyspnoea; Grade ≥ 3†: Common: Dyspnoea; **Gastrointestinal disorders: All grades*:** Very common: Nausea; Diarrhoea; Vomiting; Stomatitis; Abdominal pain; Grade ≥ 3†: Common: Nausea; Diarrhoea; Vomiting – Uncommon: Stomatitis; **Hepatobiliary Disorders: All grades*:** Common: Cholestylinis/cholelithiasis; Grade ≥ 3†: Common: Cholestylinis/cholelithiasis; **Musculoskeletal disorders and connective tissue disorders: All grades*:** Very common: Arthralgia; Grade ≥ 3†: Uncommon: Arthralgia; **General disorders and administration site conditions: All grades*:** Very common: Fatigue; Asthenia; Grade ≥ 3†: Common: Fatigue; Asthenia; **Investigations: All grades*:** Very common: Weight decreased, Blood bilirubin increased; Grade ≥ 3†: Common: Weight decreased, Blood bilirubin increased. *Only the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies VIALE-A and M14-358). † Includes multiple adverse reaction terms. **Discontinuation and dose reductions due to adverse reactions: Chronic Lymphocytic Leukaemia:** Discontinuations due to adverse reactions occurred in 16% of patients treated with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab in the CLL14 and MURANO studies, respectively. In the monotherapy studies with venetoclax, 11% of patients discontinued due to adverse reactions. Dose reductions due to adverse reactions occurred in 21% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study, in 15% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study and 14% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 74% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study and in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study; the most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (41% and 43% in the CLL14 and MURANO studies, respectively). In the monotherapy studies with venetoclax, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40% of patients; the most common adverse reaction leading to dose interruption was neutropenia (5%). **Acute Myeloid Leukaemia:** In the VIALE-A study, discontinuations of venetoclax due to adverse reactions occurred in 24% of patients treated with the combination of venetoclax and azacitidine. Venetoclax dosage reductions due to adverse reactions occurred in 2% of patients. Venetoclax dose interruptions due to adverse reactions occurred in 72% of patients. Among patients who achieved bone marrow clearance of leukaemia, 53% underwent dose interruptions for ANC < 500/micro litre. The most common adverse reaction that led to dose interruption (> 10%) of venetoclax were febrile neutropenia, neutropenia, pneumonia, and thrombocytopenia. In the M14-358 study, discontinuations due to adverse reactions occurred in 26% of patients treated with the combination of venetoclax and decitabine. Dose reductions due to adverse reactions occurred in 6% of patients. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 65% of patients; the most common adverse reactions that led to dose interruption (≥ 5%) of venetoclax were febrile neutropenia, neutropenia/neutrophil count decreased, pneumonia, platelet count decreased, and white blood cell count decreased. **Description of selected adverse reactions: Tumour lysis syndrome:** Tumour lysis syndrome is an important identified risk when initiating venetoclax. **Chronic Lymphocytic Leukaemia:** In the initial Phase 3 dose-finding studies, which had a shorter (2 to 3 cycle) titration phase and higher starting dose, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS; 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, requiring dialysis. The risk of TLS was reduced after revision of the dosing regimen and modification to prophylaxis and monitoring measures. In venetoclax clinical studies, patients with any measurable lymph node ≥ 20 cm or those with both an ANC ≥ 25 × 10⁹/l and any measurable lymph node ≥ 5 cm were hospitalised to enable more intensive hydration and monitoring for the first day of dosing at 20 mg and 50 mg during the titration phase (see section 4.2 of the SmPC). In 168 patients with CLL starting with a daily dose of 20 mg and increasing over 5 weeks to a daily dose of 400 mg in studies M13-982 and M14-032, the rate of TLS was 2%. All events were laboratory TLS (laboratory abnormalities that met ≥ 2 of the following criteria within 24 hours of each other: potassium ≤ 6 mmol/l, uric acid ≥ 476 μmol/l, calcium < 1.75 mmol/l, or phosphorus ≥ 1.5 mmol/l) or were reported as TLS events) and occurred in patients who had a lymph node(s) ≥ 5 cm or ANC ≥ 25 × 10⁹/l. No TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death or seizures was observed in these patients. All patients had CrCl ≥ 50 ml/min. In the open-label, randomised phase 3 study (MURANO), the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with venetoclax + rituximab. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in Posology (see section 4.2 of the SmPC). All events of TLS occurred during the venetoclax dose-titration phase and resolved within two days. All six patients completed the dose titration and reached the recommended daily dose of 400 mg of venetoclax. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week dose-titration schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2 of the SmPC). The rates of grade ≥ 3 laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalaemia 1%, hyperphosphataemia 1%, and hyperuricaemia 1%. In the open-label, randomised phase 3 study (CLL14), the incidence of TLS was 1.4% (3/212) in patients treated with venetoclax + obinutuzumab. Three events of TLS resolved and did not lead to withdrawal from the study. Obinutuzumab administration was delayed in two cases in response to the TLS events. During post-marketing surveillance, TLS, including fatal events, has been reported after a single 20 mg dose of venetoclax (see sections 4.2 and 4.4 of the SmPC). **Acute Myeloid Leukaemia:** In the randomised, phase 3 study (VIALE-A) with venetoclax in combination with azacitidine the incidence of TLS was 11% (3/283; 1 clinical TLS). The study required reduction of white blood cell count to < 25 × 10⁹/l prior to venetoclax initiation and a dose-titration schedule in addition to standard prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2). All cases of TLS occurred during dose titration. In M14-358 study, no events of laboratory or clinical TLS were reported with venetoclax in combination with decitabine. **Neutropenia and infections:** Neutropenia is an identified risk with Venetoclax treatment. **Chronic Lymphocytic Leukaemia:** In the CLL14 study, neutropenia (all grades) was reported in 58% of patients in the venetoclax + obinutuzumab arm; 41% of patients treated with venetoclax + obinutuzumab experienced dose interruption and 2% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 25% of patients and grade 4 neutropenia in 28% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 22 days (range: 2 to 363 days). Febrile neutropenia was reported in 6% of patients; grade ≥ 3 infections in 19%, and serious infections in 19% of patients. Deaths due to infection occurred in 1.9% of patients while on treatment and 1.9% of patients following treatment discontinuation. In the MURANO study, neutropenia (all grades) was reported in 61% of patients in the venetoclax + rituximab arm. Forty-three percent of patients treated with venetoclax + rituximab experienced dose interruption and 3% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 32% of patients and grade 4 neutropenia in 26% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 8 days (range: 1 to 712 days). With venetoclax + rituximab treatment, febrile neutropenia was reported in 4% of patients; grade ≥ 3 infections in 18%, and serious infections in 21% of patients. **Acute Myeloid Leukaemia:** In the VIALE-A study, grade ≥ 3 neutropenia was reported in 45% of patients. The following were also reported in the venetoclax + azacitidine arm versus the placebo + azacitidine arm, respectively: febrile neutropenia 42% versus 19%; grade ≥ 3 infections 64% versus 51%, and serious infections 57% versus 44%. In the M14-358 study, neutropenia was reported in 35% (all grades) and 35% (grade 3 or 4) of patients in the venetoclax + decitabine arm. **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 listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDERS:** Abbvie Deutschland GmbH & Co. KG, Kallstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/16/1138/002 (10 mg 14 tablets), EU/1/16/1138/004 (50 mg 7 tablets), EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 tablets), EU/1/16/1138/006 (100 mg 14 tablets), EU/1/16/1138/007 (100 mg 112 (4 x 28) tablets). **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 06/2021. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Pionnières de l'oncologie expérimentale et femmes d'exception: Rita Levi-Montalcini et Eugenia Sacerdote de Lustig

Hernan Valdes-Socin

Professeur associé, Université de Liège; Chef de clinique, CHU de Liège



Figure 1: Rita et Eugenia adolescentes.

Le 27 novembre 2011, le Dr Eugenia Sacerdote de Lustig décède à Buenos Aires, à l'âge exceptionnel de 101 ans. L'année suivante, à Rome, s'éteint à son tour sa cousine, le Dr Rita Levi-Montalcini, le 30 décembre 2012, âgée de 103 ans. Nées à Turin, toutes deux femmes d'exception, pionnières de l'oncologie expérimentale, elles auront traversé deux siècles et deux guerres mondiales, en endurant les préjugés de leur condition de femmes, scientifiques et juives. Les lois antisémites imposées par l'Italie fasciste de Mussolini les poussent d'abord à la résistance, puis à l'exil. Elles continuent outre-Atlantique leur quête scientifique, avec persévérance et ténacité. L'histoire de leur vie est l'histoire d'une passion singulière. Femmes engagées, chercheuses de vérité, passeuses de savoir... Voici leur histoire, que nous retraçons dans cet article.

Rita et Eugenia: enfance et jeunesse à Turin

«Ma sœur jumelle Paola et moi sommes nées à Turin le 22 avril 1909, les plus jeunes de 4 enfants», se rappelle Rita. «Nos parents étaient Adamo Levi, ingénieur électricien et mathématicien doué, et Adèle Montalcini, peintre talentueuse et être humain exquis» (1).

Eugenia Sacerdote est également née à Turin, le 9 novembre 1910. Elle a deux frères aînés. Son père, avocat, décède d'une leucémie chronique alors qu'elle est seulement un enfant. Elle sera élevée par sa mère et deux de ses oncles, dans un milieu bourgeois (2, 3).

Les premières années à l'école primaire d'Eugenia et Rita coïncident avec la Première Guerre mondiale. Elles connaissent ainsi les bombardements et les privations d'une guerre qui laissera des millions de morts et d'autres millions d'invalides. À la fin de la Grande Guerre, succédera en 1920 l'épidémie de grippe espagnole, qui fera plus de 50 millions de victimes. Eugenia ne le sait pas encore, mais elle aura un rôle d'avant-poste en tant que médecin, pendant l'épidémie de poliomyélite, qui se déroulera à Buenos Aires, dans les années 1950.

Giuseppe Levi (1872-1965): une rencontre singulière en faculté de médecine

Rita et Eugenia sont cousines (**Figure 1**). Elles partagent une vie sociale et de famille à Turin. Alors qu'Eugenia préfère les vacances à la mer, Rita passe ses étés à la montagne. Les deux cousines ont reçu une éducation classique dans un lycée de jeunes filles. Mais elles décident d'étudier la médecine, sans en souffler un mot à leurs parents (1-3). Pendant 1 an, elles suivent des cours de rattrapage, incluant le latin, le grec et les matières scientifiques. Rita étudie de bonne heure, Eugenia étudie de nuit: elles réussiront ensemble leurs examens d'entrée.

En octobre 1930, Rita et Eugenia sont admises en faculté de médecine (**Figure 2**). Elles ne sont que 4 femmes parmi 500 hommes. En 1^{ère} année, elles doivent endurer les brimades de leurs collègues et des remarques déplaisantes de certains professeurs. En 2^e année, plus affirmées, elles intègrent comme internes l'Institut d'Anatomie, dirigé d'une main de fer par le Pr Giuseppe Levi.

Il est leur tuteur dans l'apprentissage des techniques histologiques. Giuseppe Levi réussit à transmettre la passion pour la recherche à ses brillants étudiants. Peu de professeurs peuvent

Figure 2: Eugenia (à gauche) et Rita (à droite) lors de leur passage en Faculté de Médecine.



Eugenia Sacerdote travaillera jusqu'à ce que ses yeux ne le lui permettent plus. Son dernier sujet de recherche a porté sur les rapports entre la maladie d'Alzheimer et le cancer. En effet, à l'âge de 90 ans, une tumeur à l'œil gauche nécessite un traitement par curiethérapie aux États-Unis, puis elle est atteinte de dégénérescence rétinienne.

se targuer d'avoir eu parmi leurs élèves autant de prix Nobel. En sus de Rita dont on parlera, deux autres de ses étudiants ont ensuite remporté le prix Nobel de médecine ou de physiologie: Salvador Luria (1912-1991) sera récompensé en 1960 pour ses travaux pionniers concernant le mécanisme de réplication et la structure génétique des virus. Renato Dulbecco (1914-2012) le sera aussi en 1975 pour son travail sur les oncovirus et les mécanismes de carcinogénèse (1-4).

En 1936, dans une des réunions que le professeur organisait dans l'Institut de Physiologie de Haute Montagne, Eugenia rencontre son futur mari, Maurizio Lustig. Ils se revoient en 1937, se marient et vont vivre à Rome (4).

Lorsque le *Manifesto della Razza* de Mussolini est promulgué en juillet 1938, la vie pour les juifs en Italie devient de plus en plus pénible. En tant que médecins juifs, ni Rita ni Eugenia ne peuvent exercer (1, 2). Dans ses mémoires (4), Eugenia raconte avoir été expulsée avec son mari d'un restaurant à Rome, car le Maréchal Goering et ses officiers y étaient. Maurizio travaille comme ingénieur pour l'entreprise Pirelli, spécialisée dans la fabrication des pneus, qui lui propose alors un poste à Buenos Aires. En 1939, Eugenia et son époux Maurizio décident, contraints, d'émigrer en Amérique latine.

La même année, Rita accepte l'invitation du Pr Laruelle pour travailler dans son laboratoire à Bruxelles, alors que le Pr Levi se déplace à Liège, par invitation du Pr Firquet. Mais la guerre éclate. La Belgique étant envahie par les nazis, professeur et disciple retournent à Turin (1).

Eugenia Sacerdote de Lustig: des Alpes au Rio de la Plata

En juillet 1939, Eugenia, sa fille Livia et son mari Maurizio embarquent pour l'Amérique du Sud. Le 1^{er} septembre de cette année éclate la Deuxième Guerre mondiale. Eugenia et Maurizio vivent d'abord au Brésil, puis se déplacent en Argentine. Eugenia, dont on ne reconnaît pas le diplôme italien, ne peut exercer la médecine. Elle décide de se tourner vers la recherche (2-4).

En 1942, armée de courage, elle se présente à Pedro Rojas, professeur d'histologie de la faculté de Buenos Aires. Elle lui propose ses connaissances en culture cellulaire. Elle se voit ainsi attribuer un poste *ad honorem* (4).

Au cours des années 1942-1947, Eugenia est finalement embauchée par l'Institut National d'Anatomie Générale et Embryologie. Elle y travaille avec un chercheur polonais, J. Szeppenwol, sur l'automatisme musculaire de tissus embryonnaires *in vitro* (5). En 1944, elle devient chef de la section de Culture cellulaire. Entre 1946 et 1956, elle collabore avec le Dr Roberto Mancini (6) au sein de l'Institut expérimental pour l'étude et le traitement du cancer Ángel H. Roffo: ils étudient les effets de différents sérums et molécules sur le tissu connectif et les cellules *in vitro* (Figure 3). Entre 1950 et 1959, elle travaille aussi les après-midi dans l'Institut Bacteriológico Nacional «Carlos Malbrán», où elle est convoquée par le Dr Armando Parodi pour travailler sur le virus de l'influenza, le virus coxsackie et celui de la poliomyélite (6-8).

En janvier 1953, à Buenos Aires, une épidémie de poliovirus éclate. Ce virus, qui entraîne une paralysie spinale infantile, est très redouté pour le risque d'arrêt respiratoire et de décès.

Figure 3: Eugenia Sacerdote de Lustig travaillant en chambre de culture cellulaire. Instituto Roffo (1953).

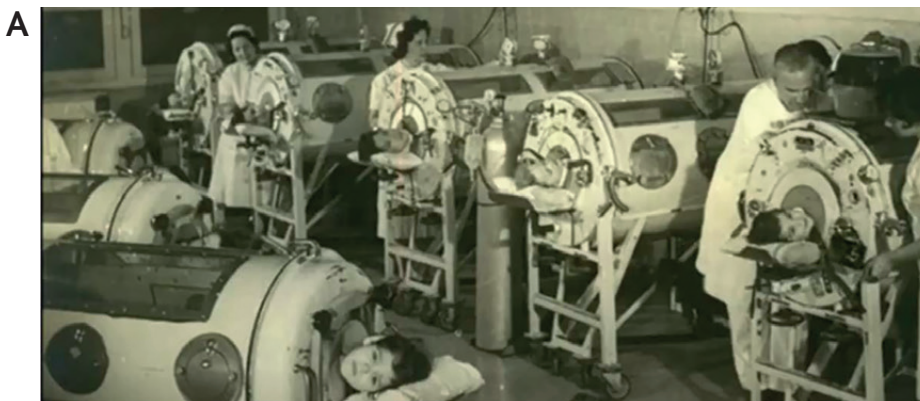


La vie et l'œuvre de ces deux pionnières de l'oncologie expérimentale nous révèlent deux femmes avec un destin d'exception. L'une choisit de compléter sa vie, en fondant une famille, l'autre choisit la seule voie de la science et de l'engagement personnel.

Figures 4: Épidémie de poliomyélite en Argentine.

A. Enfants malades de polio, soignés avec les *pull-motor* (poumons d'acier).

B. Timbre commémoratif de l'épidémie de poliomyélite en Argentine (1956).



À l'époque, les seuls traitements disponibles sont les gammaglobulines des survivants et les poumons d'acier (Figure 4). Le ministère de la santé argentin charge Eugenia de la prise en charge du diagnostic des cas de poliomyélite. Le diagnostic se fait en testant le sérum des malades avec des cultures de cellules d'embryons humains. Les cellules périssent en présence du virus (2-4).

Pendant les 2 années que dure l'épidémie, elle et sa technicienne se mettent en danger en manipulant un matériel hautement infectieux. Elles doivent prendre des précautions extrêmes et brûlent le matériel de travail à la fin de chaque journée. Eugenia songe aussi à mettre à l'abri ses enfants en dehors de la capitale, car elle redoute de les infecter. Lorsque Jonas Salk (1914-1995) développe son vaccin inactivé contre la polio, Eugenia est recrutée avec d'autres soignants par l'Organisation Mondiale de la Santé pour voyager aux États-Unis et au Canada. Sa mission est d'étudier les effets du vaccin et les procédures diagnostiques de la maladie. À son retour, elle recommande le vaccin aux autorités. En outre, elle vaccine ses enfants et elle-même, pour donner l'exemple. L'Argentine devient l'un des premiers pays à bénéficier du vaccin, vaccin pour lequel Salk n'avait enregistré aucun brevet! Eugenia devient chef de la section de virologie de l'institut. Suite à une agression dans le cadre d'une action syndicale l'empêchant d'y travailler, elle démissionne de son poste au Malbran (2-4).

En 1958, le prix Nobel Bernardo Houssay fonde le CONICET, institut national de la recherche argentin, et lui propose une carrière de chercheur (9). Elle le devient en 1961, et poursuivra ses activités de recherche dans l'institut Roffo. Eugenia est nommée professeur de biologie cellulaire, à la faculté de sciences de Buenos Aires: elle obtient enfin la reconnaissance de son diplôme. En 1966, un coup d'état militaire survient. La répression foudroie les étudiants et les professeurs d'université. Eugenia est contrainte, encore une fois, de démissionner de sa chaire. Elle poursuit cependant ses recherches et continue à transmettre ses vastes connaissances sur la culture cellulaire. Elle dirige ainsi plus de trente thèses, dont beaucoup de jeunes femmes, qui se forment sous son aile. En 1970, elle perd son mari.

Eugenia Sacerdote travaillera jusqu'à ce que ses yeux ne le lui permettent plus. Son dernier sujet de recherche a porté sur les rapports entre la maladie d'Alzheimer et le cancer. En effet, à l'âge de 90 ans, une tumeur à l'œil gauche nécessite un traitement par curiethérapie aux États-Unis, puis elle est atteinte de dégénérescence rétinienne. Sa vue ne lui permet plus alors d'accéder

au microscope ni à la lecture. Au fil de sa longue vie, elle recevra de nombreux prix. À l'âge de 101 ans, en reconnaissance de la nation à sa carrière exemplaire, l'Argentine, son pays d'adoption, lui décerne la médaille du Congrès du Bicentenaire de la Révolution de Mai. Eugenia n'a jamais trop aimé parler dans ses interviews de ces honneurs... Pour ses enfants Leonardo, Mauro et Livia, ses petits-enfants et ses arrière-petits-enfants, elle préfère plutôt condenser ses souvenirs dans un petit ouvrage, intitulé «*Des Alpes au Río de la Plata*» (4). «*J'aime à penser que j'ai aidé tant de jeunes à trouver leur chemin, à dire les choses librement et à défendre leurs idées, s'ils pensent qu'elles sont justes. La science est une force indépendante de toute autre influence*», conclut-elle dans ses mémoires (4).

L'engagement de Rita Levi-Montalcini dans le domaine humanitaire et social est également impressionnant. En 1992, avec sa soeur Paola, elle crée la Fondation Rita Levi-Montalcini Onlus dans le but de financer des bourses pour soutenir l'éducation des femmes africaines.

Rita Levi-Montalcini: des embryons de poulet au prix Nobel

Parmi ses collègues d'université, Rita a un admirateur secret, Germano Rondolini, qui devient, comme elle, neurologue. Après la faculté, ils continuent à se voir avec assiduité. Germano se décide un jour à lui déclarer sa flamme (1). Mais le 17 novembre 1938, les mariages entre juifs et aryens sont formellement interdits. Rita part à Bruxelles. L'année suivante, Germano contracte la tuberculose. Il maintient cependant un lien épistolaire quotidien avec Rita, pendant la durée de son séjour à Bruxelles. Lorsqu'elle rentre en Italie, en juillet 1939, elle va lui rendre visite à son lit de malade. Mais «*ce n'est que pour assister au rituel avec lequel les vivants disent au revoir à quelqu'un qui part pour un long voyage, de destination inconnue*» (1). Dans ses mémoires, Rita confie pudiquement ne pas avoir regretté de ne pas avoir fondé une famille. Plus rien ne la retiendra de poursuivre son destin.

Figure 5: Rita Levi-Montalcini supervisant des expériences de laboratoire en 1963 (Washington University, St. Louis, MO).



En 1940, l'Italie rejoint la Deuxième Guerre mondiale. Les déportations de juifs se poursuivent. Rita décide de continuer ses recherches dans un laboratoire monté clandestinement dans sa chambre. Son ancien professeur, Giuseppe Levi, s'unit à elle et devient, nous dit-elle, «son premier et unique assistant». Ensemble, ils étudient la croissance des neurones dans l'embryon de poussin à l'aide d'une technique de coloration à l'argent, développée par Camillo Golgi (1843-1926). Ils démontrent qu'en l'absence du *primordium* (ébauche d'organe), les neurones centraux étaient capables d'atteindre un haut degré de maturation et un allongement axonal vers la périphérie malgré l'absence de la cible périphérique (12, 13). Cependant, au douzième jour, tous les neurones dégénèrent, un phénomène qui avait échappé à l'attention de Viktor Hamburger lors de son travail de 1930 (11).

Le bombardement de Turin par les forces aériennes anglo-américaines en 1941 la contraint d'abord à abandonner Turin et à déménager ensuite dans une maison de campagne. Puis, à l'automne 1943, l'invasion de l'Italie par l'armée allemande les oblige à abandonner ce refuge dans le Piémont et à fuir à Florence, où elle reconstruit son mini-laboratoire et reprend ses expériences. «*Nous avons vécu sous terre jusqu'à la fin de la guerre*», dit-elle dans ses mémoires. Durant cette période, Rita et sa famille doivent confectionner des documents falsifiés, pour ne pas être identifiés comme étant juifs (1).

À Florence, Rita entre ensuite en contact avec les forces partisans du *Partito di Azione*. En 1944-1945, elle travaille comme médecin au service des forces alliées. Elle doit faire face, sans antibiotiques, à une épidémie de typhus, qui décime ses patients. En mai 1945, lorsque la guerre prend fin, laissant derrière elle des millions de morts et une grande dévastation, Rita retourne à Turin, sa ville natale (1).

En 1947, elle est invitée à l'université de Washington par Viktor Hamburger lui-même. Intrigué, ce dernier avait lu les travaux de neuro-embryologie du poulet publiés par Rita dans les Archives de Biologie de Liège, et souhaitait les reproduire. Elle accepte alors un poste à l'Université de Washington à Saint-Louis (Missouri, États-Unis). La longue traversée de l'Atlantique se fait dans le navire Sobieski. Hasard du destin, elle partage le voyage avec son ami Renato Dulbecco, un autre futur prix Nobel (1).

À Saint Louis, elle reproduit ses expériences sur les embryons de poulet. Levi-Montalcini développe ainsi une théorie sur les cellules nerveuses embryonnaires: – elles prolifèrent, grandissent, puis meurent – ce qui allait à l'encontre du modèle décrit dans l'article de Viktor Hamburger. Rita et Viktor remarquent qu'un type particulier de sarcome de souris, lorsqu'implanté dans des embryons de poussins, stimule la

Figure 6 : Eugenia (à gauche) et Rita (à droite), centenaires.



croissance nerveuse. Levi-Montalcini en détermine la cause: une substance dans la tumeur qu'ils appellent facteur de croissance nerveuse (*nerve growth factor*, NGF). La tumeur a provoqué une croissance cellulaire similaire dans une culture de tissu nerveux en laboratoire (14). À partir de ce moment, en 1953, son collègue de l'université, le biochimiste Stanley Cohen, a pu isoler le NGF, de la tumeur. En 1960, Cohen purifie le NGF à partir des glandes salivaires de souris (15, 16). Nommée Professeur associée en 1956, puis Professeur en 1958 (Figure 5), Rita développe une unité de recherche à Rome, tout en poursuivant ses activités de recherche la moitié de l'année à Saint Louis, jusqu'en 1978.

En 1986, le Prix Nobel en Médecine et/ou Physiologie est décerné à Rita et à Cohen pour «leur découverte des facteurs de croissance». En particulier, la découverte du NGF et le concept de facteur de croissance sont une contribution substantielle pour les neurosciences et un sujet de recherche toujours actif (17).

L'engagement de Rita Levi-Montalcini dans le domaine humanitaire et social est également impressionnant. En 1992, avec sa sœur Paola, elle crée la Fondation Rita Levi-Montalcini Onlus dans le but de financer des bourses pour soutenir l'éducation des femmes africaines. En 1998, elle favorise la création de la section italienne de la Croix verte internationale, reconnue par les Nations Unies et engagée dans la prévention des conflits liés à l'exploitation des ressources naturelles. L'Italie l'honore avec le titre de sénateur à vie en 2001 «pour avoir illustré la patrie avec de très hauts mérites dans le domaine scientifique et social» et un timbre-poste commémoratif sera réalisé en son honneur (Figure 6). En 2002, elle crée l'Institut européen de recherche sur le cerveau (EBRI), un institut de recherche international dédié exclusivement à la recherche sur le cerveau.

Pour Rita Levi-Montalcini, les difficultés et obstacles étaient une source de motivation permanente. En 2006, à l'âge de 97 ans, elle a eu un vote décisif au parlement italien dans un différend budgétaire. Elle a menacé de retirer son soutien à moins que le gouvernement ne revienne sur sa décision de réduire le financement des sciences. Le financement a été réintégré et le budget adopté, malgré les tentatives de l'opposition de la faire taire en se moquant de son âge.

Conclusions

La vie et l'œuvre de ces deux pionnières de l'oncologie expérimentale nous révèlent deux femmes avec un destin d'exception (Figure 6). L'une choisit de compléter sa vie, en fondant une famille, l'autre choisit la seule voie de la science et de l'engagement personnel. Dans son poème «*The Road not taken*», Robert Frost (1864-1963) illustre ce choix complexe qui se pose à tout être humain (et aux cellules primordiales qui le constitueront): «*Two roads diverged in a wood, and I took the one less traveled by, and that has made all the difference*» (Deux routes divergeaient dans un bois, et j'ai pris celle qui était la moins fréquentée, et cela a fait toute la différence).

Remerciements: à mesdames Michaela Thosen et
Véronique Gatzweiler, pour la relecture du manuscrit.

Références

1. Levi-Montalcini, Rita, *In Praise of Imperfection: My Life and Work*. Basic Books, New York, 1988.
2. Laura Rozemberg. Eugenia Sacerdote de Lustig: Una pionera de la ciencia en la Argentina. Ed Asociación Dante Aleghieri 1996.
3. Catriel Etcheverri. Eugenia Sacerdote de Lustig: si pudiera seguiría yendo al laboratorio. Ed Capital Intelectual. 2008.
4. Sacerdote de Lustig, Eugenia. De los Alpes al Río de la Plata: recuerdos para mis nietos. (2005) Editorial Levatán. Argentina.
5. Sacerdote de Lustig, E, Schajowicz, F. Contribución al estudio de la génesis de los policariocitos por medio de cultivos de tumores gigantocelulares de los huesos. Archivos de la Sociedad Argentina de Anatomía Normal y Patológica (1944). Buenos Aires. Tomo VI. 639-648.
6. Sacerdote de L, E, y Montouri, E. (1945) Acción de un extracto embrionario cardíaco sobre el miocardio. I: Actividad del extracto sobre músculo de embrión de pollo cultivado "in Vitro". Revista de la Sociedad Argentina de Biología.
7. Sacerdote de Lustig, E y Parodi, A. Acción del virus "A" de influenza sobre la célula normal y tumoral cultivada "in vitro". Revista del Instituto Malbrán (1951) Tomo XV. Nro. 3.268-272.
8. Sacerdote de Lustig, E, Brachetto-Brian, D. Cultivo "in vitro" de granuloma mielopláxico proveniente de un quiste simple de los huesos. Archivos de la Sociedad Argentina de Anatomía Normal y Patológica (1946). Buenos Aires. Tomo VIII. 153-161.
9. Valdes-Socin H, Bernardo Alberto Houssay (1887-1971) sa contribution à la physiologie hypophysaire. *Histoire des Sciences Médicales* 2018;52(1):65-72.
10. Levi-Montalcini R. Biographical. Nobel Prize organization (1986)
11. Hamburger V. The effects of wing bud extirpation on the development of the central nervous system in chick embryo. *J Exp Zool* 1934;68:449-94.
12. Levi-Montalcini R, Levi G. Les conséquences de la destruction d'un territoire d'innervation périphérique sur le développement des centres nerveux correspondants dans l'embryon de Poulet. *Arch Biol Liège* 1942;53:537-45.
13. Rita Levi-Montalcini , Giuseppe Levi, "Correlazioni nello sviluppo tra varie parti del sistema nervoso. I. Conseguenze della demolizione dell'abbozzo di un arto sui centri nervosi nell'embrione di pollo, Pontificiae Academiae Scientiarum Commentarii 8 (1944): 527-75.
14. Levi-Montalcini R, Hamburger V. Selective growth stimulating effects of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo. *J Exp Zool* 1951;116:321-61.
15. Cohen S, Levi-Montalcini R. A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1956;42:571-4.
16. Cohen S. Purification of a nerve-growth promoting protein from the mouse salivary gland and its neurotoxic antiserum. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1960;46:302-11.
17. Rita Levi-Montalcini – Nobel Lecture. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2022. Thu. 26 May 2022. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1986/levi-montalcini/lecture>. Consultation du 22.5.22.

Public price ⁴	
1 vial	301,68 €
4 vials	1.177,26 €



XGGEVA[®]

(denosumab)

LONGER ACTIVE IN LIFE

FREE FROM BONE COMPLICATIONS AND PAIN¹⁻³

XGGEVA[®] 120 mg solution for injection. 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: XGGEVA 120 mg solution for injection. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each vial contains 120 mg of denosumab in 1.7 mL of solution (70 mg/mL). Denosumab is a human monoclonal IgG2 antibody produced in a mammalian cell line (Chinese hamster ovary cells) by recombinant DNA technology. **Excipient with known effects:** Each 1.7 mL of solution contains 78 mg sorbitol (E420). For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM:** Solution for injection (injection). Clear, colourless to slightly yellow solution and may contain trace amounts of translucent to white proteinaceous particles. **4. CLINICAL PARTICULARS: 4.1 Therapeutic indications:** Prevention of skeletal related events (pathological fracture, radiation to bone, spinal cord compression or surgery to bone) in adults with advanced malignancies involving bone (see section 5.1). Treatment of adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity. **4.2 Posology and method of administration:** XGGEVA should be administered under the responsibility of a healthcare professional. **Posology:** Supplementation of at least 500 mg calcium and 400 IU vitamin D daily is required in all patients, unless hypercalcaemia is present (see section 4.4). Patients treated with XGGEVA should be given the package leaflet and the patient reminder card. **Prevention of skeletal related events in adults with advanced malignancies involving bone:** The recommended dose is 120 mg administered as a single subcutaneous injection once every 4 weeks into the thigh, abdomen or upper arm. **Giant cell tumour of bone:** The recommended dose of XGGEVA is 120 mg administered as a single subcutaneous injection once every 4 weeks into the thigh, abdomen or upper arm with additional 120 mg doses on days 8 and 15 of treatment of the first month of therapy. Patients in the phase II study who underwent complete resection of giant cell tumour of bone did receive an additional 6 months of treatment following the surgery as per study protocol. Patients with giant cell tumour of bone should be evaluated at regular intervals to determine whether they continue to benefit from treatment. In patients whose disease is controlled by XGGEVA, the effect of interruption or cessation of treatment has not been evaluated, however limited data in these patients does not indicate a rebound effect upon cessation of treatment. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with renal impairment (see section 4.4 for recommendations relating to monitoring of calcium, 4.8 and 5.2). **Hepatic impairment:** The safety and efficacy of denosumab have not been studied in patients with hepatic impairment (see section 5.2). **Elderly patients (age ≥ 65):** No dose adjustment is required in elderly patients (see section 5.2). **Paediatric population:** The safety and efficacy of XGGEVA have not been established in paediatric patients (age < 18) other than skeletally mature adolescents (aged 12-17 years) with giant cell tumour of bone. XGGEVA is not recommended in paediatric patients (age < 18) other than skeletally mature adolescents (aged 12-17 years) with giant cell tumour of bone (see section 4.4). Treatment of skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone that is unresectable or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, the posology is the same as in adults. Inhibition of RANK/RANK ligand (RANKL) in animal studies has been coupled to inhibition of bone growth and lack of tooth eruption, and these changes were partially reversible upon cessation of RANKL inhibition (see section 5.3). **Method of administration:** For subcutaneous use. For instructions for use, handling and disposal see section 6.6. **4.3 Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Severe, untreated hypocalcaemia (see section 4.4). Unhealed lesions from dental or oral surgery. **4.8 Undesirable effects: Summary of the safety profile:** Overall safety profile is consistent in all approved indications for XGGEVA. Hypocalcaemia has very commonly been reported following XGGEVA administration, mostly within the first 2 weeks. Hypocalcaemia can be severe and symptomatic (see section 4.8 - description of selected adverse reactions). The decreases in serum calcium were generally appropriately managed by calcium and vitamin D supplementation. The most common adverse reactions with XGGEVA are musculoskeletal pain. Cases of osteonecrosis of the jaw (see sections 4.4 and section 4.8 - description of selected adverse reactions) have been commonly observed in patients taking XGGEVA. **Tabulated list of adverse reactions:** The following convention has been used for the classification of the adverse reactions based on incidence rates in four phase III, two phase II clinical studies and post-marketing experience (see table 1): very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping and system organ class, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. Table 1. Adverse reactions reported in patients with advanced malignancies involving bone, multiple myeloma, or with giant cell tumour of bone: **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):** Common: New primary malignancy¹. **Immune system disorders:** Rare: Drug hypersensitivity¹, Anaphylactic reaction¹. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hypocalcaemia²; Common: Hypophosphataemia; Uncommon: Hypocalcaemia following treatment discontinuation in patients with giant cell tumour of bone³. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: Dyspnoea. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea; Common: Tooth extraction. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Hyperhidrosis; Uncommon: Lichenoid drug eruptions¹. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Musculoskeletal pain¹; Common: Osteonecrosis of the jaw¹; Uncommon: Atypical femoral fracture¹; Not known: Osteonecrosis of the external auditory canal^{1,4}. ¹ See section Description of selected adverse reactions. ² See section Other special populations. ³ See section 4.4. ⁴ Class effect. **Description of selected adverse reactions: Hypocalcaemia:** A higher incidence of hypocalcaemia among subjects treated with denosumab compared to zoledronic acid has been observed in SRE prevention clinical trials. The highest incidence of hypocalcaemia was observed in a phase III trial in patients with multiple myeloma. Hypocalcaemia was reported in 16.9% of patients treated with XGGEVA and 12.4% of patients treated with zoledronic acid. A grade 3 decrease in serum calcium levels was experienced in 1.4% of patients treated with XGGEVA and 0.6% of patients treated with zoledronic acid. A grade 4 decrease in serum calcium levels was experienced in 0.4% of patients treated with XGGEVA and 0.1% of patients treated with zoledronic acid. In three phase III active-controlled clinical trials in patients with advanced malignancies involving bone, hypocalcaemia was reported in 9.6% of patients treated with XGGEVA and 5.0% of patients treated with zoledronic acid. A grade 3 decrease in serum calcium levels was experienced in 2.5% of patients treated with XGGEVA and 1.2% of patients treated with zoledronic acid. A grade 4 decrease in serum calcium levels was experienced in 0.6% of patients treated with XGGEVA and 0.2% of patients treated with zoledronic acid (see section 4.4). In two phase II single-arm clinical trials in patients with giant cell tumour of bone, hypocalcaemia was reported in 5.7% of patients. None of the adverse events was considered serious. In the post-marketing setting, severe symptomatic hypocalcaemia (including fatal cases) has been reported, with most cases occurring in the first weeks of initiating therapy. Examples of clinical manifestations of severe symptomatic hypocalcaemia have included QT interval prolongation, tetany, seizures and altered mental status (including coma) (see section 4.4). Symptoms of hypocalcaemia in clinical studies included paraesthesiae or muscle stiffness, twitching, spasms and muscle cramps. **Osteonecrosis of the jaw (ONJ):** In clinical trials, the incidence of ONJ was higher with longer duration of exposure; ONJ has also been diagnosed after stopping treatment with XGGEVA with the majority of cases occurring within 5 months after the last dose. Patients with prior history of ONJ or osteomyelitis of the jaw, an active dental or jaw condition requiring oral surgery, non-healed dental/oral surgery, or any planned invasive dental procedure were excluded from the clinical trials. A higher incidence of ONJ among subjects treated with denosumab compared to zoledronic acid has been observed in SRE prevention clinical trials. The incidence of ONJ was observed in a phase III trial in patients with multiple myeloma. In the double-blind treatment phase of this trial, ONJ was confirmed in 5.9% of patients treated with XGGEVA (median exposure of 19.4 months; range 1 - 52) and in 3.2% of patients treated with zoledronic acid. At the completion of the double-blind treatment phase of this trial, the patient-year adjusted incidence of confirmed ONJ in the XGGEVA group (median exposure of 19.4 months; range 1 - 52), was 2.0 per 100 patient-years during the first year of treatment, 5.0 in the second year, and 4.5 thereafter. The median time to ONJ was 18.7 months (range: 1 - 44). In the primary treatment phases of three phase III active-controlled clinical trials in patients with advanced malignancies involving bone, ONJ was confirmed in 1.8% of patients treated with XGGEVA (median exposure of 12.0 months; range: 0.1 - 40.5) and 1.3% of patients treated with zoledronic acid. Clinical characteristics of these cases were similar between treatment groups. Among subjects with confirmed ONJ, most (81% in both treatment groups) had a history of tooth extraction, poor oral hygiene, and/or use of a dental appliance. Most subjects were receiving or had received chemotherapy. The trials in patients with breast or prostate cancer included an XGGEVA extension treatment phase (median overall exposure of 14.9 months; range: 0.1 - 67.2). ONJ was confirmed in 6.9% of patients with breast cancer and prostate cancer during the extension treatment phase. The patient-year adjusted overall incidence of confirmed ONJ was 1.1 per 100 patient-years during the first year of treatment, 3.7 in the second year and 4.6 thereafter. The median time to ONJ was 20.6 months (range: 4 - 53). A non-randomised, retrospective, observational study in 2,877 patients with cancer treated with XGGEVA or zoledronic acid in Sweden, Denmark, and Norway showed that 5-year incidence proportions of medically confirmed ONJ were 5.7% (95% CI: 4.4, 7.3; median follow up time of 20 months [range 0.2-60]) in a cohort of patients receiving XGGEVA and 1.4% (95% CI: 0.8, 2.3; median follow up time of 13 months [range 0.1-60]) in a separate cohort of patients receiving zoledronic acid. Five-year incidence proportion of ONJ in patients switching from zoledronic acid to XGGEVA was 6.6% (95% CI: 4.2, 10.0; median follow up time of 13 months [range 0.2-60]). In a phase III trial in patients with non-metastatic prostate cancer (a patient population for which XGGEVA is not indicated), with longer treatment exposure of up to 7 years, the patient-year adjusted incidence of confirmed ONJ was 1.1 per 100 patient-years during the first year of treatment, 3.0 in the second year, and 7.1 thereafter. In a long-term phase I open-label clinical trial in patients with giant cell tumour of bone (Study 6, see section 5.1), ONJ was confirmed in 6.8% of patients, including one adolescent (median number of 34 doses; range 4 - 116). At the completion of the trial, median time on trial including safety follow-up phase was 60.9 months (range: 0 - 112.6). The patient year adjusted incidence of confirmed ONJ was 1.5 per 100 patient-years overall (0.2 per 100 patient-years during the first year of treatment, 1.5 in the second year, 1.8 in the third year, 2.1 in the fourth year, 1.4 in the fifth year, and 2.2 thereafter). The median time to ONJ was 41 months (range: 11 - 96). **Drug related hypersensitivity reactions:** In the post-marketing setting, events of hypersensitivity, including rare events of anaphylactic reactions, have been reported in patients receiving XGGEVA. **Atypical fractures of the femur:** In the clinical trial programme, atypical femoral fractures have been reported uncommonly in patients treated with XGGEVA and the risk increased with longer duration of treatment. Events have occurred during treatment and up to 9 months after treatment was discontinued (see section 4.4). **Musculoskeletal pain:** In the post-marketing setting, musculoskeletal pain, including severe cases, has been reported in patients receiving XGGEVA. In clinical trials, musculoskeletal pain was very common in both the denosumab and zoledronic acid treatment groups. Musculoskeletal pain leading to discontinuation of study treatment was uncommon. **New primary malignancy:** In the primary double blind treatment phases of four phase III active-controlled clinical trials in patients with advanced malignancies involving bone, new primary malignancy was reported in 54/3691 (1.5%) of patients treated with XGGEVA (median exposure of 13.8 months; range: 1.0-51.7) and 33/3688 (0.9%) of patients treated with zoledronic acid (median exposure of 12.9 months; range: 1.0-50.8). The cumulative incidence at one year was 1.1% for denosumab and 0.6% for zoledronic acid, respectively. No treatment-related pattern in individual cancers or cancer groupings was apparent. **Lichenoid drug eruptions:** Lichenoid drug eruptions (e.g. lichen planus-like reactions), have been reported in patients in the post-marketing setting. **Paediatric population:** XGGEVA was studied in an open-label trial that enrolled 28 skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone. Based on these limited data, the adverse event profile appeared to be similar to adults. Clinically significant hypercalcaemia after treatment discontinuation has been reported in the postmarketing setting in paediatric patients (see section 4.4). **Other special populations: Renal impairment:** In a clinical study of patients without advanced cancer with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) or receiving dialysis, there was a greater risk of developing hypocalcaemia in the absence of calcium supplementation. The risk of developing hypocalcaemia during XGGEVA treatment is greater with increasing degree of renal impairment. In a clinical study in patients without advanced cancer, 19% of patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 mL/min) and 63% of patients receiving dialysis developed hypocalcaemia despite calcium supplementation. The overall incidence of clinically significant hypocalcaemia was 9%. Accompanying increases in parathyroid hormone have also been observed in patients receiving XGGEVA with severe renal impairment or receiving dialysis. Monitoring of calcium levels and adequate intake of calcium and vitamin D is especially important in patients with renal impairment (see section 4.4). **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; adverse.reactions@fago-amfms.be; **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy; crpv.cru-nancy.fr; Tel : +33 3 83 65 60 85 / 87 ; Fax : +33 3 83 65 61 33 or Division de la Pharmacie et des Médicaments; Direction de la Santé à Luxembourg; pharmacovigilance@rms.etat.lu; Tel : +352 247 85592 ; Fax : +352 247 95615. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Amgen Europe B.V., Minervenvou 7061, 4817 ZX Breda, The Netherlands. **Local representative:** s.a. Amgen n.v., Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem; phone: 02775 27 11. **8. PHARMACOVIGILANCE NUMBER(S):** EU/111703/001-002. **Classification of the medicine:** Medicinal product subject to medical supervision. **Date of expiration of the short SmPC:** June 2020.

References: 1. von Moos R, et al. *Support Care Cancer*. 2013;21:3497-507. 2. Lipton A, et al. *Eur J Cancer*. 2012;48:3082-92. 3. XGGEVA[®] Summary of Product Characteristics, latest version. 4. www.riziv.fgov.be [Last consulted: 27 June 2022].

LA PEAU AUSSI EST TOUCHÉE
LORS D'UN CANCER.

PRENEZ SOIN DE VOUS
ET DE VOTRE PEAU.



LA ROCHE-POSAY ACCOMPAGNE LES PATIENTS AU QUOTIDIEN.

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



CICAPLAST BAUME B5+
BAUME RÉPARATEUR
APAISANT MULTI-ZONES



LIPIKAR BAUME AP+M
BAUME CORPS RELIPIDANT
ANTI-GRATTAGE



TOLERIANE DERMALLERGO
SOIN VISAGE HYDRATANT
APAISANT INTENSE

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

Oncohemato

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

KEYTRUDA®, MSD
100mg

PRICE*
3.114,23€

*Ex-factory price (excl. VAT)

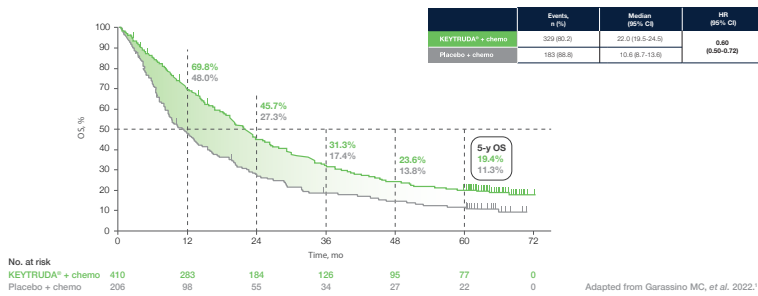
emato.be

ESMO 2022 Congress:

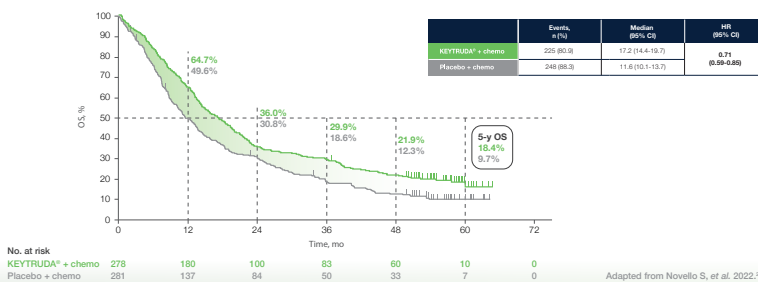
5-year follow-up from KEYNOTE-189 and KEYNOTE-407

KEYTRUDA® (Pembrolizumab) + chemotherapy remains a standard-of-care first-line treatment option for metastatic non-squamous and squamous NSCLC patients^{1,2}

KEYNOTE-189: KEYTRUDA® + pemetrexed and platinum chemotherapy for the first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC in adults without EGFR or ALK positive mutations.^{1,3}



KEYNOTE-407: KEYTRUDA® + carboplatin and (nab)-paclitaxel for the first-line treatment of metastatic squamous NSCLC in adults.^{2,3}



Watch the video interviews with Belgian experts by scanning the QR code below



For NL



For FR



ALK: Anaplastic lymphoma kinase; Chemo: Chemotherapy; CI: Confidence interval; EGFR: Epidermal growth factor receptor; ESMO: European Society for Medical Oncology; HR: Hazard ratio; Mo.: Months; N: Number; NSCLC: Non-small cell lung cancer; OS: Overall survival.

1. Garassino MC, et al. KEYNOTE-189 5-year update: First-line pembrolizumab (pembro) + pemetrexed (pem) and platinum vs placebo (pbo) + pem and platinum for metastatic nonsquamous NSCLC. Mini Oral Session 973MO presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) 2022 Congress. September 2022. 2. Novello S, et al. 5-year update from KEYNOTE-407: Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small cell lung cancer (NSCLC). Mini Oral Session 974MO presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) 2022 Congress. September 2022. 3. KEYTRUDA® (pembrolizumab) Summary of Product Characteristics.



BE-LAM-00191 • Date of last revision: 10/2022



KEYTRUDA®
(pembrolizumab)

ques histopathologiques
obulaire invasif

Richard, Giuseppe Floris, Christine Desmedt

no-oncologiques centrées
troubles du sommeil

Marie, Hadrien Tasset, et al.

er en Belgique

nit, Brecht Devlesschauer

Vectibix®
(panitumumab)

XGEVA®
(denosumab)

R.E. Amgen n.v./s.a., Telecomlaan 5-7, 1831 Diegem
BEL-954-0922-80001 (v.1.0) - Date of creation: 26 September 2022

AMGEN

1. NAME OF THE MEDICAL PRODUCT KEYTRUDA 25 mg/ml concentrate for solution for infusion. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** One vial of 4 ml of concentrate contains 100 mg of pembrolizumab. Each ml of concentrate contains 25 mg of pembrolizumab. Pembrolizumab is a humanised monoclonal anti-programmed cell death-1 (PD-1) antibody (IgG4/kappa isotype with a stabilising sequence alteration in the Fc region) produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Concentrate for solution for infusion. Clear to slightly opalescent, colourless to slightly yellow solution, pH 5.2 – 5.8. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1 Therapeutic indications** **Melanoma** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of adults and adolescents aged 12 years and older with advanced (unresectable or metastatic) melanoma. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of melanoma in patients aged 12 years and older with Stage IIB, IIC, or III melanoma and who have undergone complete resection (see section 5.1). **Non-small cell lung carcinoma (NSCLC)** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the first-line treatment of metastatic non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a $\geq 50\%$ tumour proportion score (TPS) with no EGFR or ALK positive tumour mutations. KEYTRUDA, in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of metastatic non-squamous non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours have no EGFR or ALK positive mutations. KEYTRUDA, in combination with capecitabine and capecitabine or nab-paclitaxel, is indicated for the first-line treatment of metastatic squamous non-small cell lung carcinoma in adults. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a $\geq 1\%$ TPS and who have received at least one prior chemotherapy regimen. Patients with EGFR or ALK positive tumour mutations should also have received targeted therapy before receiving KEYTRUDA. **Classical Hodgkin lymphoma (cHL)** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of paediatric patients aged 3 years and older with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma who have failed autologous stem cell transplant (ASCT) or following at least two prior therapies when ASCT is not a treatment option. **Urothelial carcinoma** KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who have received prior platinum-containing chemotherapy (see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma in adults who are not eligible for cisplatin-containing chemotherapy and whose tumours express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 10 (see section 5.1). **Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)** KEYTRUDA, as monotherapy or in combination with platinum and 5-fluorouracil (5-FU) chemotherapy, is indicated for the first-line treatment of metastatic or unresectable recurrent head and neck squamous cell carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 (see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 (see section 5.1). **Renal cell carcinoma (RCC)** KEYTRUDA, in combination with axitinib, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults (see section 5.1). KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults (see section 5.1). KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the adjuvant treatment of adults with renal carcinoma at high risk of recurrence. KEYTRUDA as monotherapy is indicated for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic carcinoma of the esophagus or HER-2 negative gastroesophageal junction adenocarcinoma, in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 10 (see section 5.1). **Triple-negative breast cancer (TNBC)** KEYTRUDA, in combination with chemotherapy as neoadjuvant treatment, and then continued as monotherapy as adjuvant treatment after surgery, is indicated for the treatment of adults with locally advanced, or early-stage triple-negative breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1). KEYTRUDA, in combination with chemotherapy, is indicated for the treatment of recurrent or metastatic unresectable or metastatic breast cancer in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 10 and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease (see section 5.1). **Endometrial carcinoma (EC)** KEYTRUDA, in combination with lenvatinib, is indicated for the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma in adults who have disease progression on or following prior treatment with a platinum containing therapy in any setting and who are not candidates for curative surgery or radiation. **Cervical cancer** KEYTRUDA, in combination with chemotherapy with or without bevacizumab, is indicated for the treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer in adults whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 1 . **4.2 Posology and method of administration** Therapy must be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the treatment of cancer. **PD-L1 testing** If specified in the indication, patient selection for treatment with KEYTRUDA based on the tumour expression of PD-L1 should be confirmed by a validated test (see sections 4.1, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, and 5.1). **MSI/dMMR testing** For the treatment of the following MSI-H or dMMR tumours in adults with advanced or recurrent endometrial carcinoma, who have disease progression on or following prior treatment with a platinum-containing therapy in any setting and who are not candidates for curative surgery or radiation, patient selection for treatment with KEYTRUDA based on the tumour expression of PD-L1 should be confirmed by a validated test (see sections 4.1 and 5.1). **Posology** The recommended dose of KEYTRUDA in adults is either 200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks administered as an intravenous infusion over 30 minutes. The recommended dose of KEYTRUDA as monotherapy in paediatric patients aged 3 years and older with cHL or patients aged 12 years and older with melanoma is 2 mg/kg bodyweight (bw) (up to 200 mg) every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks administered as an intravenous infusion over 30 minutes. For use in combination, see the Summary of Product Characteristics (SmPC) for the concomitant therapies. Patients should be treated with KEYTRUDA until disease progression or unacceptable toxicity (and up to maximum duration of therapy if specified for an indication). Atypical responses (ie, an initial transient increase in tumour size or small new lesions within the first few months followed by tumour shrinkage) have been observed. It is recommended to continue treatment for clinically stable patients with initial evidence of disease progression until disease progression is confirmed by the investigator or the adjuvant therapy for metastatic disease should be administered until disease recurrence, unacceptable toxicity, or for a duration of up to one year. For the neoadjuvant and adjuvant treatment of TNBC, patients should be treated with neoadjuvant KEYTRUDA in combination with chemotherapy for 8 doses of 200 mg every 3 weeks or 4 doses of 400 mg every 6 weeks or until disease progression that precludes definitive surgery or unacceptable toxicity, followed by adjuvant treatment with KEYTRUDA as monotherapy for 8 doses of 200 mg every 3 weeks or 5 doses of 400 mg every 6 weeks or until disease recurrence or unacceptable toxicity. Patients who experience disease progression that precludes definitive surgery or unacceptable toxicity related to KEYTRUDA as neoadjuvant treatment in combination with chemotherapy should not receive KEYTRUDA monotherapy as adjuvant treatment. **Dose delay or discontinuation (see also section 4.4)** No dose reductions of KEYTRUDA are recommended. KEYTRUDA should be withheld or discontinued to manage adverse reactions as detailed in Table 1. **1. Recommended treatment modifications for KEYTRUDA** **Immune-related adverse reactions/Severity (Treatment modification)** Pneumonitis: Grade 2 (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*); Grades 3 or 4, or recurrent Grade 2 (Permanently discontinue); Colitis: Grades 2 or 3 (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*); Grade 4 or recurrent Grade 3 (Permanently discontinue); Hepatitis: Grade 2 with creatinine > 1.5 to < 3 times upper limit of normal (ULN) (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*); Grade 3 or 4 with creatinine > 3 times upper limit of normal (ULN) (Permanently discontinue); Endocrinopathies: Grade 2 adrenal insufficiency and hypophysitis (Withhold treatment until controlled by hormone replacement); Grades 3 or 4 adrenal insufficiency or symptomatic hypophysitis, Type 1 diabetes associated with Grade ≥ 3 hyperglycaemia (glucose > 250 mg/dL or > 13.9 mmol/L) or associated with ketoacidosis, Hypothyroidism Grade ≥ 3 (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1* For patients with Grade 3 or Grade 4 endocrinopathies that improved to Grade 2 or lower and are controlled with hormone replacement, if indicated, continuation of pembrolizumab may be considered after hormone replacement is needed. Other endocrine replacement should be discontinued. Hypothyroidism (Hypothyroidism may be managed with replacement therapy without treatment interruption). Hepatitis: NOTE: For RCC patients treated with pembrolizumab in combination with liver enzyme elevations, see dosing guidelines following this table. Grade 2 with aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) > 3 to 5 times ULN or total bilirubin > 1.5 to 3 times ULN (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*); Grade 3 with ALT or AST > 3 times ULN or total bilirubin > 3 times ULN (Permanently discontinue). In case of liver metastasis with baseline Grade 2 elevation of AST or ALT, hepatitis with AST or ALT increases $\geq 50\%$ and lasts ≥ 1 week (Permanently discontinue); Skin reactions: Grade 3 or suspected Stevens-Johnson syndrome (SJS) or toxic epidermal necrolysis (TEN) (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*); Grade 4 or confirmed SJS or TEN (Permanently discontinue). **Other immune-related adverse reactions:** Based on severity and type of reaction: Grade 2 or Grade 3 (Withhold until adverse reactions recover to Grades 0-1*); Grades 3 or 4 myocarditis, Grades 3 or 4 encephalitis, Grades 3 or 4 Guillain-Barré syndrome (Permanently discontinue); Grade 4 or recurrent Grade 3 (Permanently discontinue). **Infection-related reactions:** Grades 3 or 4 (Permanently discontinue). Note: toxicity grades are in accordance with National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v4). *If treatment-related toxicity does not resolve to Grades 0-1 within 2 weeks after last dose of KEYTRUDA or corticosteroid therapy cannot be reduced to ≤ 10 mg prednisone or equivalent per day within 12 weeks, KEYTRUDA should be permanently discontinued. The safety of re-initiating pembrolizumab therapy in patients previously experiencing immune-related myocarditis is not known. KEYTRUDA, as monotherapy or as combination therapy, should be permanently discontinued for Grade 4 or recurrent Grade 3 immune-related adverse reactions, unless otherwise specified in Table 1. For Grade 4 haematological toxicity, only in patients with cHL, KEYTRUDA should be withheld until adverse reactions recover to Grades 0-1. **KEYTRUDA in combination with axitinib (RCC)** For RCC patients treated with KEYTRUDA in combination with axitinib, see the SmPC regarding dosing of axitinib. When used in combination with pembrolizumab, dose escalation of axitinib above the initial 5 mg dose may be considered at intervals of six weeks or longer (see section 5.1). **For liver enzyme elevations, in patients with RCC being treated with KEYTRUDA in combination with axitinib:** If ALT or AST ≥ 3 times ULN but < 10 times ULN without concurrent total bilirubin ≥ 2 times ULN, both KEYTRUDA and axitinib should be withheld until the adverse reactions recover to Grades 0-1. Corticosteroid therapy may be considered. If rechallenging with axitinib, dose reduction as per the axitinib SmPC may be considered. If ALT or AST ≥ 10 times ULN or > 3 times ULN with concurrent total bilirubin ≥ 2 times ULN, both KEYTRUDA and axitinib should be permanently discontinued and corticosteroid therapy may be considered. **KEYTRUDA in combination with lenvatinib** When used in combination with lenvatinib, one or both medicines should be withheld, dose reduced, or discontinued in accordance with the instructions in the lenvatinib SmPC for combination with pembrolizumab. No dose reductions are recommended for KEYTRUDA. Patients treated with KEYTRUDA must be given the patient alert card and be informed about the risks of KEYTRUDA (see also package leaflet). **Special populations** **Elderly** No dose adjustment is necessary in patients ≥ 65 years (see sections 4.4 and 5.1). **Renal impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild to moderate renal impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment. KEYTRUDA has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Paediatric population** The safety and efficacy of KEYTRUDA in children below 18 years of age have not been established except in paediatric patients with melanoma or cHL. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2. **Method of administration** KEYTRUDA is for intravenous use. It must be administered by a qualified person. KEYTRUDA must be administered as an intravenous push or bolus injection. When administering KEYTRUDA as part of a combination with intravenous chemotherapy, KEYTRUDA should be administered first. For instructions on dilution 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. **4.8 Undesirable effects** **Summary of the safety profile** Pembrolizumab is most commonly associated with immune-related adverse reactions. Immune-related adverse reactions resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of pembrolizumab (see "Description of selected adverse reactions" below). The frequencies included below and in Table 2 are based on all reported adverse drug reactions, regardless of the investigator assessment of causality. **Pembrolizumab in monotherapy (see section 4.2)** The safety of pembrolizumab as monotherapy has been evaluated in 7,651 patients across tumour types and across four dosing regimens: four weeks (200 mg every 3 weeks or 400 mg every 6 weeks) or three weeks (200 mg every 3 weeks) in clinical studies. In this patient population, the median observation time was 8.5 months (range, 1 day to 39 months) and the most frequent adverse reactions with pembrolizumab were fatigue (31%), diarrhoea (22%), and nausea (20%). The majority of adverse reactions reported for monotherapy were of Grades 1 or 2 severity. The most serious adverse reactions were immune-related adverse reactions and severe infusion-related reactions (see section 4.4). The incidences of immune-related adverse reactions were 36.1% for Grades 1 and 8.9% for Grades 3-5 for pembrolizumab monotherapy in the advanced setting (1 = Grades 1 and 4, 2 = Grades 2 and 3, 3 = Grades 3 and 4, 4 = Grades 3-5 in the metastatic setting (n=5,375). No new immune-related adverse reactions were identified in the adjuvant setting. **Pembrolizumab in combination with chemotherapy (see section 4.2)** When pembrolizumab is administered in combination, refer to the SmPC for the respective combination therapy components prior to initiation of treatment. The safety of pembrolizumab in combination with chemotherapy has been evaluated in 13,123 patients across tumour types receiving 200mg, 2mg/kg, or 10mg/kg of pembrolizumab every 3 weeks with pembrolizumab in combination with chemotherapy. In this patient population, the most frequent adverse reactions were anaemia (55%), nausea (54%), fatigue (38%), neutropenia (36%), constipation (35%), alopecia (35%), diarrhoea (34%), vomiting (28%), and decreased appetite (27%). Incidences of Grades 3-5 adverse reactions in patients with NSCLC were 67% for pembrolizumab combination therapy and 66% for chemotherapy alone, in patients with HNSCC were 85% for pembrolizumab combination therapy and 84% for chemotherapy plus cetuximab, in patients with urothelial carcinoma were 86% for pembrolizumab combination therapy and 83% for chemotherapy alone, in patients with TNBC were 80% for pembrolizumab combination therapy and 77% for chemotherapy alone, and in patients with cervical cancer were 82% for pembrolizumab combination and 75% for chemotherapy alone. **Pembrolizumab in combination with tyrosine kinase inhibitor (TKI) (see section 4.2)** When pembrolizumab is administered in combination with axitinib or lenvatinib, refer to the SmPC for axitinib or lenvatinib. For additional safety information related to advanced RCC see the SmPC for Kipixly and for advanced EC see the SmPC for Lenvima. For additional axitinib safety information for elevated liver enzymes see also section 4.4. The safety of pembrolizumab in combination with axitinib or lenvatinib in advanced RCC, and in combination with lenvatinib in advanced EC has been evaluated in a total of 1,456 patients with advanced RCC or advanced EC receiving 200 mg pembrolizumab every 3 weeks with either axitinib 5 mg twice daily or lenvatinib 20 mg once daily in clinical studies, as appropriate. In these patient populations, the most frequent adverse reactions were diarrhoea (58%), hypertension (54%), hypothyroidism (46%), fatigue (41%), decreased appetite (40%), nausea (40%), arthralgia (30%), vomiting (28%), weight decreased (28%), dysphonia (28%), abdominal pain (28%), proteinuria (27%), palmar plantar erythrodysesthesia syndrome (26%), rash (26%), stomatitis (25%), constipation (25%), musculoskeletal pain (23%), headache (23%) and cough (21%). Grades 3 adverse reactions in patients with RCC were 80% for pembrolizumab in combination with axitinib or lenvatinib, and 79% for pembrolizumab in combination with lenvatinib. Grades 3-5 adverse reactions were 89% for pembrolizumab in combination with either axitinib or lenvatinib, and 87% for pembrolizumab in combination with lenvatinib. **Tabulated summary of adverse reactions** Adverse reactions observed in clinical studies of pembrolizumab as monotherapy or in combination with chemotherapy or other anti-tumour medicines or reported from post-marketing use of pembrolizumab are listed in Table 2. These reactions are presented by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/100$), common ($\geq 1/1,000$), uncommon ($\geq 1/10,000$), and rare ($< 1/10,000$). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. Adverse reactions known to occur with pembrolizumab or combination therapy components given alone may occur during treatment with these medicinal products in combination, even if these reactions were not reported in clinical studies with combination therapy. For additional safety information when pembrolizumab is administered in combination, refer to the SmPC for the respective combination therapy components. **Table 2. Adverse reactions in patients treated with pembrolizumab*** **Infections and infestations** **Monotherapy:** Common: pneumonia. **In combination with chemotherapy:** Common: pneumonia. **In combination with axitinib or lenvatinib:** Very common: urinary tract infection; common: pneumonia. **Blood and lymphatic system disorders:** **Monotherapy:** Very Common: anaemia. Common: thrombocytopenia, neutropenia, lymphopenia. Uncommon: leukopenia, immune thrombocytopenia, eosinophilia. Rare: thrombocytopenia, anaemia, pure red cell aplasia, lymphohistiocytosis. **In combination with chemotherapy:** Very Common: neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, leukopenia. Common: febrile neutropenia, lymphopenia. Uncommon: eosinophilia. Rare: haemolytic anaemia, immune thrombocytopenia. **In combination with axitinib or lenvatinib:** Very common: anaemia. Common: neutropenia, thrombocytopenia, lymphopenia, leukopenia. Uncommon: eosinophilia. **Immune system disorders:** **Monotherapy:** Common: infusion-related reaction†; Uncommon: sarcoidosis; Not known: thyroiditis. **In combination with chemotherapy:** Common: infusion-related reaction†; Rare: sarcoidosis. **In combination with axitinib or lenvatinib:** Common: infusion-related reaction†. **Endocrine disorders:** **Monotherapy:** Very Common: hypothyroidism‡; Common: hyperthyroidism; Uncommon: adrenal insufficiency‡, hypophysitis‡, thyroiditis‡. Rare: hypoparathyroidism. **In combination with chemotherapy:** Very Common: hypothyroidism‡; Common: adrenal insufficiency‡, hypophysitis‡, thyroiditis‡. Rare: hypoparathyroidism. **In combination with axitinib or lenvatinib:** Very common: hypothyroidism‡; Common: adrenal insufficiency‡, hyperthyroidism‡, thyroiditis‡; Uncommon: hypophysitis‡; Rare: hypoparathyroidism. **Metabolism and nutrition disorders:** **Monotherapy:** Very Common: decreased appetite; Common: hypokalaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia. Uncommon: type 1 diabetes mellitus. **In combination with chemotherapy:** Very common: hypokalaemia, decreased appetite. Common: hypokalaemia, hypocalcaemia. Uncommon: type 1 diabetes mellitus. **In combination with axitinib or lenvatinib:** Very common: decreased appetite; Common: hypokalaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia; Uncommon: type 1 diabetes mellitus. **Psychiatric disorders:** **Monotherapy:** Very Common: insomnia. **In combination with chemotherapy:** Very Common: insomnia. **In combination with axitinib or lenvatinib:** Common: insomnia. **Nervous system disorders:** **Monotherapy:** Very Common: headache; Common: dizziness, neuropathy peripheral, lethargy, dysgeusia. Uncommon: syncope, epilepsy. Rare: Guillain-Barré syndrome. **In combination with axitinib or lenvatinib:** Very common: headache, dysgeusia; Common: dizziness, neuropathy peripheral, lethargy; Uncommon: myasthenic encephalitis, myelitis, meningitis (aseptic). **In combination with chemotherapy:** Very common: neuropathy peripheral, headache, dizziness, dysgeusia. Common: lethargy; Uncommon: headache, epilepsy; Rare: Guillain-Barré Syndrome, myasthenic syndrome. **In combination with axitinib or lenvatinib:** Very common: headache, dysgeusia; Common: dizziness, neuropathy peripheral, lethargy; Uncommon: myasthenic

spondyloarthritis, encephalitis. **Eye disorders**: **Monotherapy**: Common: dry eye; Uncommon: uveitis⁵⁵; Rare: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. **In combination with chemotherapy**: Common: dry eye; Rare: uveitis⁵⁵; **In combination with axitinib or lenvatinib**: Common: dry eye; Uncommon: uveitis⁵⁵; Rare: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. **Cardiac disorders**: **Monotherapy**: Common: cardiac arrhythmia (including atrial fibrillation); Uncommon: myocarditis, pericarditis. **In combination with chemotherapy**: Common: cardiac arrhythmia (including atrial fibrillation); Uncommon: myocarditis, pericarditis. **In combination with axitinib or lenvatinib**: Common: cardiac arrhythmia (including atrial fibrillation); Uncommon: myocarditis, pericarditis. **Vascular disorders**: **Monotherapy**: Common: hypertension; Rare: vasculitis. **In combination with chemotherapy**: Common: hypertension; Uncommon: vasculitis. **In combination with axitinib or lenvatinib**: Very common: hypertension; Uncommon: vasculitis. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders**: **Monotherapy**: Very common: dyspnoea, cough; Common: pneumonia⁵⁵; Uncommon: pneumothorax. **In combination with chemotherapy**: Very common: dyspnoea, cough; Common: pneumonia⁵⁵; Uncommon: pneumothorax. **In combination with axitinib or lenvatinib**: Very common: dyspnoea, cough; Common: pneumonia⁵⁵; Uncommon: pneumothorax. **Gastrointestinal disorders**: **Monotherapy**: Very common: diarrhoea, abdominal pain⁵⁵, nausea, vomiting, constipation; Common: colitis; dry mouth; Uncommon: pancreatitis, gastritis, gastrointestinal ulceration; Rare: small intestinal perforation. **In combination with chemotherapy**: Very common: nausea, diarrhoea, vomiting, abdominal pain, constipation, colitis, gastritis, dry mouth; Uncommon: pancreatitis, gastrointestinal ulceration; Rare: small intestinal perforation; **In combination with axitinib or lenvatinib**: Very common: diarrhoea, abdominal pain⁵⁵, nausea, vomiting, constipation; Common: colitis, pancreatitis, gastritis, dry mouth; Uncommon: gastrointestinal ulceration; Rare: small intestinal perforation. **Hepatobiliary disorders**: **Monotherapy**: Common: hepatitis; Rare: cholangitis sclerosing. **In combination with chemotherapy**: Common: hepatitis; Rare: cholangitis sclerosing. **In combination with axitinib or lenvatinib**: Common: hepatitis; Rare: cholangitis sclerosing. **Skin and subcutaneous tissue disorders**: **Monotherapy**: Very common: pruritus⁵⁵, rash; Common: severe skin reactions, erythema, dermatitis, dry skin, vitiligo, eczema, alopecia, dermatitis acneiform; Uncommon: psoriasis, lichenoid keratosis⁵⁵, papule, hair colour changes; Rare: Stevens-Johnson syndrome, erythema nodosum, toxic epidermal necrolysis. **In combination with chemotherapy**: Very common: alopecia, rash, pruritus⁵⁵; Common: severe skin reactions⁵⁵, erythema, dermatitis acneiform, eczema, alopecia, lichenoid keratosis⁵⁵, vitiligo, papule; Rare: Stevens-Johnson syndrome, erythema nodosum, hair colour changes. **In combination with axitinib or lenvatinib**: Very common: rash, pruritus⁵⁵; Common: severe skin reactions⁵⁵, dermatitis, dry skin, erythema, dermatitis acneiform, alopecia; Uncommon: eczema, lichenoid keratosis⁵⁵, psoriasis, vitiligo, papule, hair colour changes; Rare: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome. **Musculoskeletal and connective tissue disorders**: **Monotherapy**: Very common: musculoskeletal pain⁵⁵, arthralgia; Common: myositis⁵⁵, pain in extremity, arthritis⁵⁵; Uncommon: tenosynovitis⁵⁵; Rare: Sjogren's syndrome. **In combination with chemotherapy**: Very common: musculoskeletal pain⁵⁵, myositis⁵⁵, pain in extremity, arthritis⁵⁵; Uncommon: tenosynovitis⁵⁵; Rare: Sjogren's syndrome. **Benign and malignant neoplasms**: **Monotherapy**: Uncommon: nephritis; Rare: cystitis noninfective. **In combination with chemotherapy**: Common: acute myeloid leukaemia, nephritis, cystitis noninfective. **In combination with axitinib or lenvatinib**: Common: acute myeloid leukaemia, cystitis noninfective. **General disorders and administration site conditions**: **Monotherapy**: Very common: fatigue, asthenia, oedema⁵⁵, pyrexia; Common: influenza like illness, chills. **In combination with chemotherapy**: Very common: fatigue, asthenia, oedema⁵⁵, pyrexia; Common: influenza like illness, chills. **In combination with axitinib or lenvatinib**: Very common: fatigue, asthenia, oedema⁵⁵, pyrexia; Common: influenza like illness, chills. **Investigations**: **Monotherapy**: Common: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, hypercalcaemia, blood bilirubin increased, blood creatinine increased; Uncommon: amylase increased. **In combination with chemotherapy**: Very common: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased; Common: blood creatinine increased, blood alkaline phosphatase increased, hypercalcaemia, blood bilirubin increased; Uncommon: amylase increased. **In combination with axitinib or lenvatinib**: Very common: alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood creatinine increased, blood alkaline phosphatase increased, hypercalcaemia, blood bilirubin increased, blood alkaline phosphatase increased, hypercalcaemia. * Adverse reaction frequencies presented in Table 2 may not be fully attributable to pembrolizumab alone but may contain contributions from the underlying disease or from other medicinal products used in a combination. Based upon a standard query including bradyarrhythmias and tachyarrhythmias. The following terms represent a group of related events that describe a medical condition rather than a single event: a. infusion-related reaction (drug hypersensitivity, anaphylactic reaction, anaphylactoid reaction, hypersensitivity, infusion related hypersensitivity reaction, cytokine release syndrome, and serum sickness); b. hypothyroidism (myxoedema and immune-mediated hypothyroidism); c. adrenal insufficiency (Addison's disease, adrenocortical insufficiency acute, secondary adrenocortical insufficiency); d. thyroiditis (autoimmune thyroiditis, thyroid disorder, and thyroiditis acute); e. hyperthyroidism (Basedow's disease); f. hypophysitis (hypophysitis, lymphocytic hypophysitis); g. type 1 diabetes mellitus (diabetic ketoacidosis); h. myasthenic syndrome (myasthenic crisis including exacerbation); i. encephalitis (autoimmune encephalitis, noninfective encephalitis); j. Guillain-Barre syndrome (axonal neuropathy and demyelinating polyneuropathy); k. myelitis (including transverse myelitis); l. meningitis aseptic (meningitis, meningitis noninfective); m. uveitis (chorioretinitis, iritis and iridocyclitis); n. myocarditis (autoimmune myocarditis); o. vasculitis (central nervous system vasculitis, aortitis, giant cell arteritis); p. interstitial lung disease (including pneumonitis, immune-mediated pneumonitis, and immune-mediated pneumonitis); q. abdominal pain (abdominal discomfort, abdominal pain upper and abdominal pain lower); r. colitis (colitis microscopic, enterocolitis, enterocolitis haemorrhagic, autoimmune colitis, and immune-mediated enterocolitis); s. pancreatitis (autoimmune pancreatitis, pancreatitis acute and immune-mediated pancreatitis); t. gastrointestinal ulceration (gastric ulcer and duodenal ulcer); u. hepatitis (autoimmune hepatitis, acute hepatitis, drug induced liver injury) and acute hepatitis; v. cholangitis sclerosing (immune-mediated cholangitis); w. pruritus (urticaria, urticaria papular and pruritus genital); x. rash (rash erythematous, rash follicular, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular and genital rash); y. severe skin reactions (exfoliative rash, pemphigus, and Grade ≥ 3 of the following: dermatitis bullous, dermatitis exfoliative, dermatitis exfoliative generalised, erythema multiforme, lichen planus, oral lichen planus, pemphigoid, pruritus, pruritus genital, rash, rash erythematous, rash maculo-papular, rash pruritic, rash pustular, skin necrosis and toxic skin eruption); z. vitiligo, vitiligo, skin hypopigmentation and hyperpigmentation of the eyelids; aa. lichenoid keratosis (lichen planus and lichen sclerosus); bb. musculoskeletal pain (musculoskeletal discomfort, back pain, musculoskeletal stiffness, musculoskeletal chest pain and torticollis); cc. myositis (myalgia, myopathy, necrotising myositis, polymyalgia rheumatica and rhabdomyolysis); dd. arthritis (joint swelling, polyarthritis and joint effusion); ee. tenosynovitis (tenositis, synovitis and tendon pain); ff. nephritis (autoimmune nephritis, tubulointerstitial nephritis and renal failure acute or acute kidney injury with evidence of nephritis, nephrotic syndrome, glomerulonephritis and glomerulonephritis membranous); gg. oedema (oedema peripheral, generalised oedema, fluid overload, fluid retention, eyelid oedema and lip oedema, face oedema, localised oedema and periorbital oedema). **Description of selected adverse reactions**: Data for the following immune-related adverse reactions are based on patients who received pembrolizumab across four doses (2 mg/kg bw every 3 weeks or 2 mg/kg bw every 2 or 3 weeks, or 20 mg every 3 weeks) in clinical studies (see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4. **Immune-related adverse reactions (see section 4.4)** **Immune-related pneumonitis**: Pneumonitis occurred in 324 (4.2%) patients, including Grade 2, 3, 4 or 5 cases in 143 (1.9%), 81 (1.1%), 19 (0.2%) and 9 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of pneumonitis was 3.9 months (range 2 days to 27.2 months). The median duration was 2.0 months (range 1 day to 53.0+ months). Pneumonitis occurred more frequently in patients with a history of prior thoracic radiation (8.1%) than in patients who did not receive prior thoracic radiation (3.9%). Pneumonitis led to discontinuation of pembrolizumab in 131 (1.7%) patients. Pneumonitis resolved in 190 patients, 6 with sequelae.

In patients with NSCLC, pneumonitis occurred in 160 (5.7%), including Grade 2, 3, 4 or 5 cases in 62 (2.2%), 47 (1.7%), 14 (0.5%) and 10 (0.4%), respectively. In patients with NSCLC, pneumonitis occurred in 8.9% with a history of prior thoracic radiation. In patients with cHL, the incidence of pneumonitis (all Grades) ranged from 5.2% to 10.8% for cHL patients in KEYNOTE-087 (n=210) and KEYNOTE-204 (n=148), respectively. **Immune-related colitis**: Colitis occurred in 158 (2.1%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 49 (0.6%), 82 (1.1%) and 6 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of colitis was 4.2 months (range 2 days to 24.3 months). The median duration was 1.1 month (range 1 day to 45.2 months). Colitis led to discontinuation of pembrolizumab in 48 (0.6%) patients. Colitis resolved in 130 patients, 2 with sequelae. In patients with CRC treated with pembrolizumab as monotherapy (n=153), the incidence of colitis was 6.5% (all Grades) with 2.0% Grade 3 and 1.3% Grade 4. **Immune-related hepatitis**: Hepatitis occurred in 80 (1.0%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 12 (0.2%), 55 (0.7%) and 8 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hepatitis was 3.5 months (range 8 days to 29.0+ months) and the median duration was 1.3 months (range 1 day to 29.0+ months). Hepatitis led to discontinuation of pembrolizumab in 37 (0.5%) patients. Hepatitis resolved in 60 patients. **Immune-related nephritis**: Nephritis occurred in 37 (0.5%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 11 (0.1%), 19 (0.2%) and 2 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab as monotherapy. The median time to onset of nephritis was 4.2 months (range 12 days to 21.4 months). The median duration was 3.3 months (range 6 days to 28.1+ months). Nephritis led to discontinuation of pembrolizumab in 17 (0.2%) patients. Nephritis resolved in 20 patients, 5 with sequelae. In patients with non-squamous NSCLC treated with pembrolizumab in combination with pemetrexed and platinum chemotherapy (n=468), the incidence of nephritis was 1.4% (all Grades) with 0.8% Grade 3 and 0.4% Grade 4. **Immune-related endocrinopathies**: Adrenal insufficiency occurred in 74 (1.0%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 34 (0.4%), 31 (0.4%) and 4 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of adrenal insufficiency was 5.4 months (range 1 day to 22.7 months). The median duration was not reached (range 3 days to 40.1+ months). Adrenal insufficiency led to discontinuation of pembrolizumab in 13 (0.2%) patients. Adrenal insufficiency resolved in 17 patients, 11 with sequelae. Hypophysitis occurred in 52 (0.7%) patients, including Grade 2, 3 or 4 cases in 23 (0.3%), 24 (0.3%) and 1 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypophysitis was 5.9 months (range 1 day to 17.7 months). The median duration was 3.6 months (range 3 days to 48.1+ months). Hypophysitis led to discontinuation of pembrolizumab in 14 (0.2%) patients. Hypophysitis resolved in 15 patients, 8 with sequelae. Hypertthyroidism occurred in 394 (5.2%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 108 (1.4%) and 9 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hyperthyroidism was 1.4 months (range 1 day to 23.2 months). The median duration was 1.6 months (range 4 days to 43.1+ months). Hypertthyroidism led to discontinuation of pembrolizumab in 4 (0.1%) patients. Hypertthyroidism resolved in 315 (79.9%) patients, 11 with sequelae. In patients with NSCLC and melanoma treated with pembrolizumab monotherapy in the adjuvant setting (n=1456), the incidence of hyperthyroidism was 10.9%, the majority of which were Grade 1 or 2. Hypothyroidism occurred in 939 (12.3%) patients, including Grade 2 or 3 cases in 687 (9.0%) and 8 (0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of hypothyroidism was 3.4 months (range 1 day to 25.9 months). The median duration was not reached (range 2 days to 63.0+ months). Hypothyroidism led to discontinuation of pembrolizumab in 15 (0.2%) patients. Hypothyroidism resolved in 200 (2.7%) patients, 16 with sequelae. In patients with cHL (n=329), the incidence of hypothyroidism was 17%, all of which were Grade 1 or 2. In patients with HNSCC treated with pembrolizumab as monotherapy (n=909), the incidence of hypothyroidism was 16.1% (all Grades) with 0.3% Grade 3. In patients with HNSCC treated with pembrolizumab in combination with platinum and 5-FU chemotherapy (n=726), the incidence of hypothyroidism was 15.2%, all of which were Grade 1 or 2. In patients treated with combination with axitinib or lenvatinib (n=1456), the incidence of hypothyroidism was 46.2% (all Grades) with 0.8% Grade 3 or 4. In patients with RCC and melanoma treated with pembrolizumab monotherapy in the adjuvant setting (n=1480), the incidence of hypothyroidism was 17.7%, the majority of which were Grade 1 or 2. **Immune-related skin adverse reactions**: Immune-related severe skin reactions occurred in 130 (1.7%) patients, including Grade 2, 3, 4 or 5 cases in 11 (0.1%), 103 (1.3%), 1 (< 0.1%) and 1 (< 0.1%) patients, respectively, receiving pembrolizumab. The median time to onset of severe skin reactions was 3.0 months (range 2 days to 25.1+ months). The median duration was 1.9 months (range 1 day to 47.1+ months). Severe skin reactions led to discontinuation of pembrolizumab in 18 (0.2%) patients. Severe skin reactions resolved in 93 patients, 2 with sequelae. Rare cases of SJS and TEN, some of them with fatal outcome, have been observed (see sections 4.2 and 4.4). **Complications of allogeneic HSCT in cHL**: Of 14 patients in KEYNOTE-013 who proceeded to allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab, 6 patients reported acute GVHD and 1 patient reported chronic GVHD, one of which were fatal. In 14 patients who proceeded to allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab, 10 patients reported acute GVHD, one of which was fatal. One patient experienced engraftment syndrome post-transplant. Of 32 patients in KEYNOTE-087 who proceeded to allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab, 16 patients reported acute GVHD and 7 patients reported chronic GVHD, two of which were fatal. No patients experienced hepatic VOD. No patients experienced engraftment syndrome post-transplant. Of 14 patients in KEYNOTE-204 who proceeded to allogeneic HSCT after treatment with pembrolizumab, 8 patients reported acute GVHD and 3 patients reported chronic GVHD, none of which were fatal. No patients experienced hepatic VOD. One patient experienced engraftment syndrome post-transplant. **Elevated liver enzymes when pembrolizumab is combined with axitinib in RCC**: In a clinical study of previously untreated patients with RCC receiving pembrolizumab in combination with axitinib, a higher than expected incidence of Grades 3 and 4 ALT increased (20%) and AST increased (13%) were observed. The median time to onset of ALT increased was 2.3 months (range 1.9 to 19.8 months). In patients with ALT > 3 times ULN (Grades 2-4, n=116), ALT resolved to Grade 0-1 in 94%. Fifty-nine percent of the patients with increased ALT received systemic corticosteroids. Of the patients who recovered, 92 (84%) were rechallenged with either pembrolizumab (3%) or axitinib (31%) monotherapy or with both (50%). Of these patients, 55% had no recurrence of ALT > 3 times ULN, and of those patients with recurrence of ALT > 3 times ULN, all recovered. There were no Grade 5 hepatic events. **Laboratory abnormalities in patients treated with pembrolizumab monotherapy**: The proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 2.8% for haemoglobin decreased, 5.3% for phosphate decreased, 5.3% for glucose increased, 3.3% for ALT increased, 3.1% for AST increased, 2.6% for alkaline phosphatase increased, 2.3% for potassium decreased, 2.1% for potassium increased, 1.9% for neutrophils decreased, 1.8% for platelets decreased, 1.8% for calcium increased, 1.7% for bilirubin increased, 1.5% for calcium decreased, 1.4% for albumin decreased, 1.3% for creatinine increased, 1.2% for glucose decreased, 0.9% for leucocytes decreased, 0.7% for magnesium decreased, 0.5% for sodium increased, 0.4% for haemoglobin increased, and 0.2% for magnesium decreased. In patients treated with pembrolizumab in combination with chemotherapy, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 44.0% for neutrophils decreased, 29.4% for leucocytes decreased, 26.9% for lymphocytes decreased, 22.1% for haemoglobin decreased, 13.2% for platelets decreased, 11.0% for sodium decreased, 7.7% for phosphate decreased, 6.8% for iron increased, 6.8% for iron decreased, 6.8% for haemoglobin increased, 5.6% for AST increased, 5.5% for calcium decreased, 3.2% for potassium increased, 2.9% for creatinine increased, 2.2% for albumin decreased, 2.1% for alkaline phosphatase increased, 2.0% for bilirubin increased, 2.0% for calcium increased, 1.3% for prothrombin INR increased, 1.2% for glucose decreased and 0.5% for sodium increased. **In patients treated with pembrolizumab in combination with axitinib or lenvatinib**, the proportion of patients who experienced a shift from baseline to a Grade 3 or 4 laboratory abnormality was as follows: 28.0% for haemoglobin decreased, 11.2% for amylase increased, 11.2% for triglycerides increased, 10.4% for ALT increased, 8.9% for AST increased, 7.8% for glucose increased, 6.8% for phosphate decreased, 6.1% for potassium decreased, 5.1% for potassium increased, 4.5% for cholesterol increased, 4.4% for creatinine increased, 4.2% for haemoglobin decreased, 4.0% for magnesium decreased, 3.5% for neutrophils decreased, 3.1% for alkaline phosphatase increased, 3.0% for calcium decreased, 2.8% for bilirubin increased, 2.2% for calcium decreased, 2.2% for albumin decreased, 1.6% for magnesium increased, 1.5% for prothrombin INR increased, 1.4% for glucose decreased, 1.2% for albumin decreased, 1.2% for calcium increased, 0.4% for sodium increased, and 0.1% for haemoglobin increased. **Immunogenicity** in clinical studies in patients treated with pembrolizumab 2 mg/kg bw every three weeks, 200 mg every three weeks, or 10 mg/kg bw every two or three weeks as monotherapy, 1 (1.8%) of 2034 evaluable patients tested positive for treatment-emergent antibodies to pembrolizumab, of which 9 (0.4%) patients had neutralising antibodies against pembrolizumab. There was no evidence of an altered pharmacokinetic or safety profile with anti-pembrolizumab binding or neutralising antibody development. **Paediatric population**: The safety of pembrolizumab as monotherapy has been evaluated in 161 paediatric patients aged 9 months to 17 years with advanced melanoma, lymphoma, or PD-L1 positive advanced, resected, or refractory squamous cell carcinoma. 2 mg/kg bw every 3 weeks in the Phase III study KEYNOTE-055. The cHL population (n=22-77) included patients 11 to 17 years of age. The safety profile in paediatric patients was generally similar to that seen in adults treated with pembrolizumab. The most common adverse reactions (reported in at least 20% of paediatric patients) were pyrexia (33%), vomiting (30%), headache (26%), abdominal pain (22%), anaemia (21%), cough (21%) and constipation (20%). The majority of adverse reactions reported for monotherapy were Grades 1 or 2. In severe adverse reactions reported in 1 or more Grades 3 to 5 adverse reactions of which 5 (1.3%) patients died. In 1 or more Grades 3 to 5 adverse reactions that resulted in death. The frequencies are based on all reported adverse drug reactions, regardless of the investigator assessment of causality. Long-term safety data of pembrolizumab in adolescents with Stage IIB, IIC and III melanoma treated in the adjuvant setting are currently unavailable. **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. In Belgium: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Brussels Madou. Website: www.notifierunefnetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be, in Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**: Merck Sharp & Dohme, Division Waaslandweg 39, 2031 Bxl, Belgium. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**: EU/1/15/124/002. **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**: Date of first authorisation: 17 July 2015, Date of latest renewal: 24 March 2020. **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**: 10/2022. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **DELIVERY**: on medical prescription.

Cancer urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence: un trajet de soins qui passe impérativement par **la multidisciplinarité**

La **prise en charge multidisciplinaire** du patient souffrant d'un cancer urothélial infiltrant le muscle à haut risque de récurrence est impérative afin de lui offrir le **traitement adéquat qui réduit le risque de récurrence**.

Urologues, oncologues et pathologistes ont chacun un rôle dans le traitement.

OPDIVO® (nivolumab) est dès à présent indiqué comme traitement adjuvant pour les patients atteints de carcinome urothélial infiltrant le muscle qui, après exérèse complète, sont **à haut risque de récurrence** et présentent un **score PD-L1 à $\geq 1\%$ sur les cellules tumorales**.

Le point avec les experts.



▶ voir la vidéo

<https://bit.ly/3fdRY7u>

Le point de vue des urologues



Pr Thierry Roumeguère
Hôpital Érasme

Comment définir le patient à haut risque de récurrence?



▶ voir la vidéo

<https://bit.ly/3DC7IzT>



Dr Simone Albinini
Hôpital Érasme

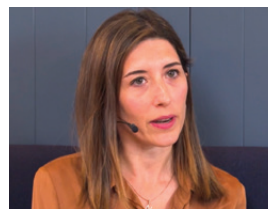
Comment expliquer au patient la nécessité de recourir au nivolumab en adjuvant?



▶ voir la vidéo

<https://bit.ly/3Fg7WZk>

L'avis de l'oncologue



Dr Nieves Martinez Chanzá
Institut Jules Bordet

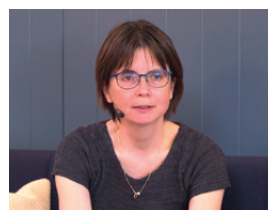
Quels bénéfices attendre du nivolumab en adjuvant?



▶ voir la vidéo

<https://bit.ly/35VI745>

L'avis de la pathologiste



Dr Gabriela Beniuga
Institut de Pathologie et de Génétique

Comment optimiser le testing de l'expression PDL1?



▶ voir la vidéo

<https://bit.ly/3NeM4iP>

majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 4,0% (165/4122) et 1,7% (70/4122) des patients respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 1,4% (59/4122) et 0,3% (12/4122) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 10,0 semaines (de 0,1 à 120,0 semaines). Les cas de Grade 1 ou 2 en sévérité ont survenus chez 240 patients (79,5%) avec un délai médian de résolution de 6,1 semaines (de 0,1 à 126,4 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 29,5% (132/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 6,7% (30/448), 15,4% (69/448) et 1,8% (8/448) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 1,5 mois (de 0,0 à 30,1 mois). Une résolution est survenue chez 124 patients (93,9%) avec un délai médian de résolution de 5,1 semaines (de 0,1 à 106,9 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CR et le CRc DMOR ou MSH, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 19,8% (132/666). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 4,8% (32/666), 7,4% (49/666) et 1,5% (10/666) des patients. Le délai médian de survenue était de 2,1 mois (de 0,3 à 36,6). Une résolution est survenue chez 112 patients (84,8%) avec un délai médian de résolution de 6,3 semaines (de 0,1 à 175,9 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CEO et le MPM, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 12,9% (80/622). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 2,3% (14/622), 4,5% (28/622) et 0,5% (3/622) des patients. Le délai médian de survenue était de 1,6 mois (de 0,2 à 20,3 mois). Une résolution est survenue chez 70 patients (87,5%) avec un délai médian de résolution de 4,1 semaines (de 1,0 à 78,3 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 240 mg ou 360 mg en association à une chimiothérapie dans le CEO et l'adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'oesophage, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 21,6% (236/1092). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 7,1% (77/1092) et 3,2% (35/1092) et <0,1% (1/1092) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 7,9 semaines (de 0,1 à 84,1 semaines). Une résolution est survenue chez 185 patients (79,7%) avec un délai médian de résolution de 9,1 semaines (de 0,4 à 150,6 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association à l'ipilimumab 1 mg/kg tous les 6 semaines et à une chimiothérapie dans le CBNPC, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 13,4% (48/358). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 3,1% (11/358), 3,4% (12/358) et 1,1% (4/358) des patients. Le délai médian de survenue était de 10,6 semaines (de 1,1 à 68,3 semaines). Une résolution est survenue chez 37 patients (80,4%) avec un délai médian de résolution de 5 semaines (de 0,3 à 45,0 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 240 mg en association au cabozantinib 40 mg dans le CR, l'incidence des anomalies de la fonction hépatique était de 41,6% (133/320). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 14,7% (47/320), 10,3% (33/320), et 0,6% (2/320) des patients. Le délai médian de survenue était de 8,3 semaines (de 0,1 à 107,9 semaines). Une résolution est survenue chez 101 patients (75,9%) avec un délai médian de résolution de 9,6 semaines (de 0,1 à 89,3 semaines). **Néphrite et dysfonction rénale d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 2,7% (112/4122). La majorité des cas étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 1,6% (66/4122) et 0,7% (28/4122) des patients, respectivement. Des cas de Grade 3 et 4 ont été rapportés chez 0,4% (17/4122) et <0,1% (1/4122) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 11,3 semaines (de 0,1 à 79,1 semaines). Une résolution est survenue chez 74 patients (69,2%) avec un délai médian de résolution de 8,0 semaines (de 0,3 à 79,1 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 5,1% (23/448). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 1,6% (7/448), 0,9% (4/448) et 0,7% (3/448) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 2,6 mois (de 0,5 à 21,8 mois). Une résolution est survenue chez 21 patients (91,3%) avec un délai médian de résolution de 2,1 semaines (de 0,1 à 125,1 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CR et le CRc DMOR ou MSH, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 8,6% (57/666). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 3,8% (25/666), 0,6% (4/666) et 0,8% (5/666) des patients. Le délai médian de survenue était de 2,1 mois (de 0,0 à 34,8 mois). Une résolution est survenue chez 45 patients (78,9%) avec un délai médian de résolution de 10,0 semaines (de 0,1 à 106,0 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CEO et le MPM, l'incidence des dysfonctions rénales était de 3,7% (23/622). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 1,4% (9/622) et 1,0% (6/622) des patients. Le délai médian de survenue était de 2,8 mois (de 0,3 à 14,4 mois). Une résolution est survenue chez 17 patients (73,9%) avec un délai médian de résolution de 9,6 semaines (de 0,7 à 172,1 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 240 mg ou 360 mg en association à une chimiothérapie dans une chimiothérapie dans le CEO et l'adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'oesophage, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 9,1% (99/1092). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 3,7% (40/1092), 1,1% (12/1092) et 0,2% (2/1092) des patients respectivement. Le délai médian de survenue était de 11,3 semaines (de 0,7 à 60,7 semaines). Une résolution est survenue chez 62 patients (62,6%) avec un délai médian de résolution de 11,7 semaines (de 0,1 à 135,1 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et à une chimiothérapie dans le CBNPC, l'incidence des néphrites ou des dysfonctions rénales était de 7,7% (25/358). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 2,2% (8/358), 1,7% (6/358) et 0,6% (2/358) des patients. Le délai médian de survenue était de 10,6 semaines (de 0,1 à 51,3 semaines). Une résolution est survenue chez 14 patients (56%) avec un délai médian de résolution de 6,3 semaines (de 0,1 à 82,9 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 240 mg en association au cabozantinib 40 mg dans le CR, l'incidence des néphrites, des néphrites immuno-médées, d'insuffisance rénale, d'atteinte rénale aiguë, de l'augmentation du taux de créatinine ou d'urée dans le sang était de 10,0% (32/320). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 3,4% (11/320), et 1,3% (4/320) des patients. Le délai médian de survenue était de 14,2 semaines (de 2,1 à 87,1 semaines). Une résolution est survenue chez 18 patients (58,1%) avec un délai médian de résolution de 10,1 semaines (de 0,4 à 90,9 semaines). **Endocrinopathies d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des troubles thyroïdiens, incluant l'hypothyroïdie et l'hyperthyroïdie, était de 12,5% (516/4122). La majorité des cas était de Grade 1 ou 2 en sévérité et ont été rapportés chez 6,1% (253/4122) et 6,2% (256/4122) des patients, respectivement. Des troubles thyroïdiens de Grade 3 ont été rapportés chez 0,2% (7/4122) des patients. Des hypothyroïdismes (3 de Grade 1, 5 de Grade 2, 7 de Grade 3 et 1 de Grade 4), des hyperthyroïdismes (5 de Grade 2 et 1 de Grade 3), des insuffisances surrénaliennes (incluant une insuffisance corticostéroïdienne secondaire et une insuffisance corticostéroïdienne aiguë) (1 de Grade 1, 17 de Grade 2, et 8 de Grade 3), des cas de diabète sucré (incluant diabète sucré de type 1 et adécroscose diabétique) (1 de Grade 1, 4 de Grade 2, 5 de Grade 3 et 2 de Grade 4) ont été rapportés. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 11,1 semaines (de 0,1 à 126,7 semaines). Une résolution est survenue chez 278 patients (49,8%). Le délai médian de résolution était de 44,1 semaines (0,4 à 204,4 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 25,2% (113/448). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 14,5% (65/448) et 1,3% (6/448) des patients, respectivement. Des hypothyroïdismes de Grade 2 et de Grade 3 (incluant une hypothyroïdie lymphocytaire) sont survenues chez 5,8% (26/448) et 2,0% (9/448) des patients, respectivement. Des hyperthyroïdismes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenues chez 0,4% (2/448) et 0,7% (3/448) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 (incluant une insuffisance corticostéroïdienne secondaire) sont survenues chez 1,6% (7/448), 1,3% (6/448) et 0,2% (1/448) des patients, respectivement. Des cas de diabète sucré de Grade 1, de Grade 2, de Grade 3 et de Grade 4 et un adécroscose diabétique de Grade 1 ont été chacun rapportés chez 0,2% (1/448) des patients. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 1,9 mois (de 0,0 à 28,1 mois). Une résolution est survenue chez 64 patients (45,4%). Le délai de résolution allait de 0,4 à 155,4 semaines. Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CR et le CRc DMOR ou MSH, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 26,9% (179/666). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 15,3% (102/666) et 1,7% (11/666) des patients. Des hypothyroïdismes sont survenues chez 3,9% (26/666) des patients. Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez 0,8% (5/666), 2,3% (15/666) et 0,3% (2/666) des patients, respectivement. Des hyperthyroïdismes de Grade 2 sont survenues chez 0,5% (3/666) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 (incluant une insuffisance cortico-stéroïdienne secondaire) sont survenues chez respectivement 3,5% (23/666), 2,2% (14/666) et 0,3% (2/666) des patients. Des cas de diabète sucré, notamment des cas de diabète sucré de type 1 (2 de Grade 2, 1 de Grade 3 et 2 de Grade 4) et d'adécroscose diabétique (1 de Grade 4) ont été rapportés. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,1 mois (de 0,0 à 27,2 mois). Une résolution est survenue chez 86 patients (41,4%). Le délai de résolution allait de 0,4 à 257,1 semaines. Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CEO et le MPM, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 18,2% (113/622). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 8,0% (50/622) et 0,5% (3/622) des patients. Des hypothyroïdismes sont survenues chez 2,3% (14/622) des patients. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 1,1% (7/622) des patients. Des hyperthyroïdismes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenues chez respectivement 1,6% (10/622) et 1,3% (8/622) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2, Grade 3 et de Grade 4 (incluant une insuffisance cortico-surrénaliennne secondaire) sont survenues chez respectivement 2,1% (13/622), 1,3% (8/622) et 0,2% (1/622) des patients. Des cas de diabète sucré, notamment de diabète sucré de type 1 et de diabète sucré fulminant de type 1 (3 de Grade 2 et 2 de Grade 3) ont été rapportés. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 2,4 mois (de 0,4 à 20,8 mois). Une résolution est survenue chez 43 patients (30,7%). Le délai de résolution allait de 0,3 à 185,1 semaines. Chez les patients traités par nivolumab 240 mg ou 360 mg en association à une chimiothérapie dans le CEO et l'adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'oesophage, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 11,7% (128/1092). Des cas de troubles thyroïdiens de Grade 2 ont été rapportés chez 5,5% (60/1092) des patients. Des cas d'hypothyroïdie de Grade 3 ont été rapportés chez <0,1% (1/1092) des patients. Des cas d'hyperthyroïdisme de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 0,3% (3/1092) et 0,3% (3/1092) des patients. Des cas d'insuffisance surrénaliennne de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 0,7% (8/1092), 0,2% (2/1092) et <0,1% (1/1092) des patients. Des cas de diabète sucré, notamment de diabète sucré de type 1 et de diabète sucré fulminant de type 1 (1 de Grade 2, 2 de Grade 3 et 1 de Grade 4), et d'adécroscose diabétique (1 de Grade 4) ont été rapportés. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 14,3 semaines (de 2,0 à 124,3 semaines). Une résolution est survenue chez 56 patients (38,9%). Le délai médian de résolution était de 0,4 à 155,7 semaines. Chez les patients traités par nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et à une chimiothérapie dans le CBNPC, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 24% (86/358). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 12,3% (44/358) et 0,3% (1/358) des patients. Des hypothyroïdismes sont survenues chez 1,4% (5/358) des patients. Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 0,6% (2/358) et 0,8% (3/358) des patients, respectivement. Des hyperthyroïdismes de Grade 2 sont survenues chez 0,3% (1/358) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2 et de Grade 3 sont survenues chez respectivement 1,7% (6/358) et 1,4% (5/358) des patients. Des cas de diabète sucré, notamment de diabète sucré de type 1 n'ont pas été rapportés. Le délai médian de survenue de ces endocrinopathies était de 12,1 semaines (de 1,9 à 58,3 semaines). Une résolution est survenue chez 30 patients (35,3%). Le délai de résolution allait de 1,4 à 72,4 semaines. Chez les patients traités par nivolumab 240 mg en association au cabozantinib 40 mg dans le CR, l'incidence des troubles thyroïdiens était de 43,1% (138/320). Des troubles thyroïdiens de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 23,1% (74/320) et 0,9% (3/320) des patients. Des hypothyroïdismes, Grade 2, sont survenues chez 0,6% (2/320) des patients. Des insuffisances surrénaliennes (incluant des insuffisances cortico-surrénaliennes secondaires) sont survenues chez 4,7% (15/320) des patients. Des insuffisances surrénaliennes de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 2,2% (7/320) et 1,9% (6/320) des patients. Le délai médian de survenue des endocrinopathies était de 12,3 semaines (de 2,0 à 89,7 semaines). Une résolution est survenue chez 50 patients (35,2%). Le délai de résolution allait de 0,9 à 132,0 semaines. **Effets indésirables cutanés d'origine immunologique** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des éruptions cutanées était de 29,5% (1215/4122). La majorité des cas étaient de Grade 1 en sévérité et ont été rapportés chez 22,4% (924/4122) des patients. Des cas de Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez 5,7% (235/4122) et 1,4% (56/4122) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 6,3 semaines (de 0,1 à 121,1 semaines). Une résolution est survenue chez 779 patients (64,6%), avec un délai médian de résolution de 18,1 semaines (de 0,1 à 192,7 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des éruptions cutanées était de 65,0% (291/448). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez 70,3% (91/448) et 7,6% (34/448) des patients, respectivement. Le délai médian de survenue était de 0,5 mois (de 0,0 à 19,4 mois). Une résolution est survenue chez 191 patients (65,9%) avec un délai médian de résolution de 11,4 semaines (de 0,1 à 150,1 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CR et le CRc DMOR ou MSH, l'incidence des éruptions cutanées était de 47,7% (318/666). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 13,7% (91/666) et 9,3% (26/666) des patients. Le délai médian de survenue était de 1,0 mois (de 0,0 à 33,8). Une résolution est survenue chez 228 patients (71,9%) avec un délai médian de résolution de 12,1 semaines (de 0,1 à 268,7 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CEO et le MPM, l'incidence des éruptions cutanées était de 35,0% (218/622). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 11,3% (70/622), 3,4% (21/622) et 0,2% (1/622) des patients. Le délai médian de survenue était de 1,1 mois (de 0,0 à 22,3 mois). Une résolution est survenue chez 150 patients (69,1%) avec un délai médian de résolution de 11,9 semaines (de 0,3 à 176,9 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 240 mg ou 360 mg en association à une chimiothérapie dans le CEO et l'adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'oesophage, l'incidence des éruptions cutanées était de 24,5% (267/1092). Des cas de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 6,4% (70/1092) et 2,5% (27/1092) des patients. Le délai médian de survenue était de 9,1 semaines (de 0,1 à 97,4 semaines). Une résolution est survenue chez 166 patients (62,2%) avec un délai médian de résolution de 19,1 semaines (de 0,1 à 188,1 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et à une chimiothérapie dans le CBNPC, l'incidence des éruptions cutanées était de 37,7% (135/358). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 11,5% (41/358), 4,2% (14/358) et 0,3% (1/358) des patients. Le délai médian de survenue était de 3,3 semaines (de 0,1 à 83,1 semaines). Une résolution est survenue chez 96 patients (71,6%) avec un délai médian de résolution de 9,4 semaines (de 0,1 à 84,1 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 240 mg en association au cabozantinib 40 mg dans le CR, l'incidence d'éruption cutanée était de 62,8% (201/320). Des cas d'éruption cutanée de Grade 2 et Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 23,1% (74/320) et 10,6% (34/320) des patients. Le délai médian de survenue était de 6,14 semaines (de 0,1 à 104,4 semaines). Une résolution est survenue chez 137 patients (68,2%) avec un délai médian de résolution de 18,1 semaines (de 0,1 à 130,4 semaines). De rares cas de SJS et de NET dont certains d'issue fatale ont été observés (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Réactions à la perfusion** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 3,9% (160/4122), incluant 9 cas de Grade 3 et 3 cas de Grade 4. Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 3,8% (17/448); toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,2% (10/448) des patients. Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CR et le CRc DMOR ou MSH, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 3,8% (25/666); toutes étaient de Grade 1 ou 2 en sévérité. Des cas de Grade 2 ont été rapportés chez 2,4% (16/666) des patients. Le délai médian de survenue était de 0,7 mois (de 0,0 à 22,6 mois). Une résolution est survenue chez 23 patients (92,0%) avec un délai médian de résolution de 0,1 semaines (de 0,1 à 79,1 semaines). Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CEO et le MPM, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 7,2% (45/622). Des cas de Grade 1, Grade 2 et de Grade 3 ont été rapportés chez respectivement 3,4% (21/622), 3,2% (20/622) et 0,6% (4/622) des patients. Chez les patients traités par nivolumab 240 mg ou 360 mg en association à une chimiothérapie dans le CEO et l'adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'oesophage, l'incidence des hypersensibilités/réactions liées à la perfusion était de 10,6% (116/1092). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 6,5% (71/1092), 1,4% (15/1092), et 0,2% (2/1092) des patients. Chez les patients traités par nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et à une chimiothérapie dans le CBNPC, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 4,7% (17/358). Des cas de Grade 2, Grade 3 et Grade 4 ont été rapportés chez respectivement 2,2% (8/358), 0,3% (1/358) et 0,3% (1/358) des patients. Chez les patients traités par nivolumab 240 mg en association au cabozantinib 40 mg dans le CR, l'incidence des hypersensibilités/réactions à la perfusion était de 2,5% (8/320). Ensemble des 8 patients présentant des effets indésirables de sévérité de Grade 1 ou 2. Les cas d'effets indésirables de Grade 2 étaient rapportés chez 0,3% (1/320) des patients. **Complications d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) dans le lymphome de Hodgkin** L'association rapide de GVHD a été rapportée avec l'utilisation de nivolumab avant et après une GCSH allogénique (voir rubrique 4.4). Chez 62 patients évalués dans deux études dans le LhC ayant reçu une GCSH allogénique après arrêt de nivolumab en monothérapie, une GVHD aiguë de Grade 3-4 a été observée chez 17/62 (27,4%) des patients. Une GVHD hyperagressive, définie comme une GVHD aiguë survenant dans les 14 jours après l'injection de cellules souches, a été rapportée chez quatre patients (6%). Un syndrome fébrile névrosé des stéroïdes, sans cause infectieuse identifiée, a été rapporté chez six patients (12%) dans les 6 premiers semaines post-transplantation. Une corticothérapie a été instaurée chez quatre patients, et trois patients ont répondu aux stéroïdes. Une maladie veno-occlusive hépatique est survenue chez deux patients, dont l'un est décédé d'une GVHD et d'une défaillance multifactorielle. Dix-neuf des 62 patients (30,6%) sont décédés de complications de GCSH allogénique après nivolumab. Les 62 patients ont eu un suivi médian de 38,5 mois (de 0 à 68 mois) à partir de la GCSH. **Élévation des enzymes hépatiques lorsque nivolumab est associé au cabozantinib dans le CR** Les données d'étude clinique chez des patients atteints de CR n'ayant pas reçu de traitement préalable et recevant du nivolumab en association au cabozantinib, ont montré une incidence plus élevée d'augmentation des taux d'ALAT (10,1%) et des taux d'ASAT (8,2%) de Grade 3 et Grade 4, comparé au nivolumab administré en monothérapie chez les patients atteints de CR avancé. Chez les patients dont l'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT était de ≥ 2 (n = 85) : le délai médian de survenue était de 10,1 semaines (de 2,0 à 106,6 semaines), 26% recavaient des corticoïdes pendant une durée médiane de 1,4 semaines (de 0,9 à 75,3 semaines), et une résolution de la sévérité jusqu'à un Grade 0-1 est survenue chez 91% des patients avec un délai médian de résolution de 2,3 semaines (de 0,4 à 108,1 semaines). Parmi les 45 patients présentant une augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT de ≥ 2 , qui ont reçu à nouveau soit nivolumab (n = 10) soit cabozantinib (n = 10) administrés en monothérapie ou en association (n = 25), une réapparition de l'augmentation des taux d'ALAT ou d'ASAT de ≥ 2 a été observée chez 10 patients recevant OPDIVO, 4 patients recevant cabozantinib et 8 patients recevant l'association OPDIVO et cabozantinib. **Anomalies des valeurs biologiques** Chez les patients traités par nivolumab en monothérapie, la proportion de patients ayant présenté une modification des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion varie une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 3,9% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,7% pour les thrombocytopénies, 0,8% pour les leucopénies, 9,6% pour les lymphopénies, 1,0% pour les neutropénies, 1,9% pour les augmentations du taux de phosphates alcalines, 2,7% pour les augmentations du taux d'ASAT, 2,4% pour les augmentations du taux d'ALAT, 0,9% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,7% pour les augmentations du taux de créatinine, 2,7% pour les hyperglycémies, 1,2% pour les hyperglycémies, 4,2% pour les augmentations de l'amylase, 7,4% pour les augmentations de la lipase, 5,2% pour les hypomagnésémies, 1,7% pour les hyperkaliémies, 1,4% pour les hypocalcémies, 1,2% pour les hypercalcémies, 0,7% pour les hypomagnésémies, 0,4% pour les hypomagnésémies, 0,9% pour les hypocalcémies, 0,9% pour les hypoalbuminémies et <0,1% pour les hypomagnésémies. Chez les patients traités par nivolumab 1 mg/kg en association à l'ipilimumab 3 mg/kg dans le mélanome, la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion varie une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 2,8% pour les anémies (toutes de Grade 3), 1,2% pour les thrombocytopénies, 0,5% pour les leucopénies, 6,7% pour les lymphopénies, 0,7% pour les neutropénies, 4,3% pour les augmentations du taux de phosphates alcalines, 12,4% pour les augmentations du taux d'ASAT, 15,3% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,2% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 2,4% pour les augmentations du taux de créatinine, 5,3% pour les hyperglycémies, 8,7% pour les augmentations de l'amylase, 19,5% pour l'augmentation de la lipase, 1,2% pour les hypercalcémies, 0,2% respectivement pour les hypomagnésémies et les hypercalcémies, 0,5% pour les hyperkaliémies, 0,3% pour les hypomagnésémies, 4,8% pour les hypocalcémies et 9,5% pour les lymphopénies. Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CR et le CRc DMOR ou MSH, la proportion de patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion varie une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 4,3% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,8% pour les thrombocytopénies, 0,5% pour les leucopénies, 5,3% pour les lymphopénies, 1,1% pour les neutropénies, 2,8% pour les augmentations du taux de phosphates alcalines, 6,7% pour les augmentations du taux d'ASAT, 7,8% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,8% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 2,3% pour les augmentations du taux de créatinine, 7,2% pour les hyperglycémies, 2,2% pour les hypomagnésémies, 1,1% pour les augmentations de l'amylase, 20,2% pour les augmentations de la lipase, 0,5% pour les hypercalcémies, 1,2% pour les hypercalcémies, 2,2% pour les hypocalcémies, 0,3% pour les hypomagnésémies, 2,2% pour les hypocalcémies et 9,2% pour les hypomagnésémies. Chez les patients traités par nivolumab 3 mg/kg en association à l'ipilimumab 1 mg/kg dans le CEO et le MPM, la proportion de patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion varie une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 4,6% pour les anémies, 1,0% pour les thrombocytopénies, 1,2% pour les leucopénies, 10,6% pour les lymphopénies, 1,3% pour les neutropénies, 3,2% pour les augmentations du taux de phosphates alcalines, 6,5% pour les augmentations du taux d'ASAT, 6,7% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,2% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 0,5% pour les augmentations du taux de créatinine, 3,6% pour les hyperglycémies, 1,1% pour les hyperglycémies, 5,6% pour les augmentations de l'amylase, 12,5% pour l'augmentation de la lipase, 0,7% pour les hypomagnésémies, 10,0% pour les hypomagnésémies, 2,8% pour les hypomagnésémies, 3,7% pour les hypocalcémies, 1,0% pour les hypercalcémies et 0,3% respectivement pour les hypercalcémies et les hypomagnésémies. Chez les patients traités par nivolumab 240 mg ou 360 mg en association à une chimiothérapie dans le CEO et l'adénocarcinome gastrique, de la JOG ou de l'oesophage, la proportion des patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion varie une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 16,3% pour les anémies, 5,8% pour les thrombocytopénies, 11,5% pour les leucopénies, 15,4% pour les lymphopénies, 26,1% pour les neutropénies, 3,0% pour les augmentations du taux de phosphates alcalines, 4,2% pour les augmentations du taux d'ASAT, 3,1% pour les augmentations du taux d'ALAT, 2,3% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 1,4% pour les augmentations du taux de créatinine, 5,9% pour les augmentations de l'amylase, 4,0% pour l'augmentation de la lipase, 0,6% pour les hypomagnésémies, 8,7% pour les hypomagnésémies, 1,7% pour les hypercalcémies, 7,4% pour les hypercalcémies, 1,0% pour les hypercalcémies, 2,0% pour les hypercalcémies, 1,5% pour les hypomagnésémies, 3,1% pour les hyperglycémies, et 0,6% pour les hyperglycémies. Chez les patients traités par nivolumab 360 mg toutes les 3 semaines en association à l'ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines et à une chimiothérapie dans le CBNPC, la proportion de patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion jusqu'à une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 9,2% pour les anémies, 4,3% pour les thrombocytopénies, 9,8% pour les leucopénies, 5,8% pour les lymphopénies, 14,7% pour les neutropénies, 1,2% pour les augmentations du taux de phosphates alcalines, 3,5% pour les augmentations du taux d'ASAT, 4,3% pour les augmentations du taux d'ALAT, 0% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 1,2% pour les augmentations du taux de créatinine, 7,1% pour les hyperglycémies, 6,7% pour les augmentations de l'amylase, 11,9% pour l'augmentation de la lipase, 1,4% pour les hypercalcémies, 1,2% pour les hypercalcémies, 1,7% pour les hypercalcémies, 0,3% pour les hypomagnésémies, 1,2% pour les hypomagnésémies, 3,5% pour les hypomagnésémies et 10,7% pour les hypomagnésémies. Chez les patients traités par nivolumab 240 mg en association au cabozantinib 40 mg dans le CR, la proportion de patients ayant présenté une aggravation des paramètres biologiques par rapport à l'inclusion jusqu'à une anomalie de Grade 3 ou 4 a été la suivante : 3,5% pour les anémies (toutes de Grade 3), 0,3% pour les thrombocytopénies, 0,3% pour les leucopénies, 7,5% pour les lymphopénies, 3,5% pour les neutropénies, 3,2% pour les augmentations du taux de phosphates alcalines, 8,2% pour les augmentations du taux d'ASAT, 10,1% pour les augmentations du taux d'ALAT, 1,3% pour les augmentations du taux de bilirubine totale, 1,3% pour les augmentations du taux de créatinine, 11,9% pour les augmentations de l'amylase, 15,6% pour les augmentations de la lipase, 3,5% pour les hyperglycémies, 0,8% pour les hyperglycémies, 2,2% pour les hypercalcémies, 0,3% pour les hypercalcémies, 5,4% pour les hypercalcémies, 4,2% pour les hypomagnésémies, 1,9% pour les hypomagnésémies, 3,2% pour les hypocalcémies, 12,3% pour les hypomagnésémies et 21,2% pour les hypomagnésémies. **Immunogénicité** Parmi les 3529 patients traités par nivolumab en monothérapie à la dose de 3 mg/kg ou 240 mg toutes les 2 semaines, et évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab, 328 patients (9,3%) étaient positifs ou testés de détection d'anticorps anti-médicaments avec 21 patients (0,6%) testés positifs pour des anticorps neutralisants. La co-administration avec une chimiothérapie n'a pas eu d'influence sur l'immunogénicité de nivolumab. Parmi les patients traités par nivolumab 240 mg toutes les 2 semaines ou 360 mg toutes les 3 semaines en association à une chimiothérapie, et évaluables pour la présence d'anticorps anti-médicament, 7,5% étaient positifs ou testés de détection d'anticorps anti-médicament avec 0,5% testés positifs pour des anticorps neutralisants. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 26,0% avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 24,9% avec nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, et de 37,8% avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines. L'incidence des anticorps neutralisants dirigés contre nivolumab était de 0,8% avec nivolumab 3 mg/kg et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 3 semaines, 1,5% avec nivolumab 3mg/kg toutes les 2 semaines et ipilimumab 1 mg/kg toutes les 6 semaines, et de 4,6% avec nivolumab 1 mg/kg et ipilimumab 3 mg/kg toutes les 3 semaines. Chez les patients pour lesquels il était possible d'évaluer la présence des anticorps anti-nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 6,3 à 13,7%, et celle des anticorps neutralisants dirigés contre ipilimumab était de 0 à 0,4%. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et à une chimiothérapie et évaluables pour la présence d'anticorps anti-nivolumab ou d'anticorps neutralisants dirigés contre le nivolumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 33,8% et l'incidence des anticorps neutralisants dirigés contre le nivolumab était de 0 à 0,4%. Chez les patients traités par nivolumab en association à l'ipilimumab et à une chimiothérapie et évaluables pour la présence des anticorps anti-nivolumab ou d'anticorps neutralisants dirigés contre l'ipilimumab, l'incidence des anticorps anti-nivolumab était de 7,5% et celle des anticorps neutralisants dirigés contre l'ipilimumab était de 1,6%. Bien que la clairance de nivolumab ait été augmentée de 20% lorsque les anticorps anti-nivolumab étaient présents, il n'a pas été mis en évidence de perte d'efficacité ou d'altération du profil de toxicité avec la présence d'anticorps