

# Onco hemato

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

 [www.oncohemato.be](http://www.oncohemato.be)

Nouvelles directives en cardio-oncologie:  
pertinence clinique et messages clés  
pour l'hématologue et l'oncologue

Berlinde von Kemp

---

Facteurs pronostiques des  
tumeurs neuroendocrines

Kevin Sarti, Ivan Borbath

---

Exploration de la «preuve fondée sur la pratique»  
ciblant le maintien et/ou la reprise du travail  
chez les patients atteints de cancer en Belgique

Huget Désiron, Berthold Simons, Annemie Spooren, et al.

---





**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

## *The Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy: un groupe consultatif multidisciplinaire et virtuel*

«Le fait qu'il y ait, à travers le pays et en plus de mon propre praticien, tant d'experts qui veulent m'aider sans même me connaître, m'a bien soutenue pendant mon traitement. Et je leur en suis immensément reconnaissante.»  
- citation d'une patiente

S'il est rare de souffrir d'un cancer pendant une grossesse, son impact sur la vie des femmes enceintes concernées et de leur entourage est énorme. En raison de la rareté d'un tel diagnostic à cette période de la vie, il incombe le plus souvent au médecin traitant de rechercher le meilleur traitement possible, tout en tenant compte de la grossesse. La situation est dès lors également souvent stressante pour les médecins traitants et leur équipe.

Pour aider ces médecins à déterminer les meilleurs soins à prodiguer à chaque femme enceinte atteinte d'un cancer, 19 spécialistes de différentes disciplines, actifs dans toute la Belgique, ont uni leurs forces pour former l'*Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy (ABCIP) Belgium*. Créé avec le soutien financier de *Kom op Tegen Kanker*, l'ABCIP Belgium a pour objectif de prodiguer gratuitement et à court terme des conseils à tous les médecins belges qui s'interrogent sur les options thérapeutiques disponibles pour leurs patientes atteintes d'un cancer, qu'elles soient enceintes ou désireuses d'envisager une grossesse dans le futur.

La fédération internationale ABCIP a récemment publié un commentaire dans *The Lancet Oncology* pour expliquer son initiative: [www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(22\)00631-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(22)00631-3/fulltext) (1). Grâce à une plateforme en ligne ([www.ab-cip.org](http://www.ab-cip.org)), un médecin traitant peut facilement soumettre des questions à des experts nationaux et internationaux sur la base de données anonymes des patientes. Ces experts fournissent ensuite des réponses via un forum de discussion sécurisé. Ce moyen de communication rapide permet au groupe consultatif d'envoyer une lettre d'avis formelle au praticien dans un délai de 4 à 7 jours.

### Aperçu du fonctionnement de l'ABCIP

Les médecins qui traitent une patiente chez laquelle un cancer a été diagnostiqué pendant la grossesse ou une patiente en oncologie s'interrogeant sur sa fertilité future peuvent soumettre leurs cas de manière anonyme et gratuite sur la plateforme de l'ABCIP en remplissant un formulaire mentionnant: 1) des informations sur le diagnostic oncologique; 2) dans le cas d'un cancer pendant la grossesse: des informations obstétriques et le souhait de la patiente concernant la préservation de la grossesse; 3) le traitement qu'ils proposent pour leur patiente (hors grossesse) et 4) des questions spécifiques pour le groupe consultatif.

Le cas est ensuite diffusé au sein de l'ABCIP et discuté sur un forum sécurisé. Le groupe consultatif examine attentivement, entre autres, la situation clinique, l'exposition fœtotoxique éventuelle – en particulier les radiations, l'utilisation de substances radioactives, le traitement cytotoxique/modulateur systémique ou la chirurgie (pelvienne) –, l'impact de la grossesse sur le pronostic oncologique chez la mère et l'impact de la maladie maternelle, du traitement oncologique et du risque de décès maternel sur le pronostic obstétrique et pédiatrique de l'enfant.

Tous les avis d'experts et les connaissances supplémentaires provenant de registres internationaux, tels que *The International Network on Cancer, Infertility and Pregnancy*, sont recueillis, puis une lettre d'avis, accompagnée de références rationnelles et pertinentes, est rédigée et, après approbation par l'ensemble du groupe consultatif, est remise au médecin demandeur.

Avec le soutien de *Kom op tegen Kanker*, l'ABCIP Belgium offrira la possibilité de traiter toutes les femmes enceintes atteintes d'un cancer en Belgique conformément aux directives et connaissances les plus récentes disponibles au sein du groupe consultatif, et le groupe examinera si cela améliore également les soins prodigués à ce groupe de patientes. La conception et le fonctionnement de cet outil pourraient également trouver des applications plus larges dans le traitement de cancers ou d'affections rares.

**Joosje Heimovaara, Kristel Van Calsteren, Frédéric Amant**

Département de Gynécologie-Obstétrique, UZ Leuven

Référence

1. Amant F, Heimovaara JH, Lok CAR, Van Calsteren K. The Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy: a virtual on-demand multidisciplinary tumour board. *Lancet Oncol* 2022;23(12):1484-6.

## 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 Marine (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)  
 Detroz Bernard (Chirurgie, CHU de Liège)  
 Devulder Jacques (Soins continus, UZ Gent)  
 D'Hondt Lionel (Oncologie médicale, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)  
 D'Hondt Véronique (Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, Bruxelles)  
 Dicato Mario (Oncologie médicale, CH Luxembourg)  
 Distelmans Willem (Soins continus, UZ Brussel)  
 Ferrant Augustin (Hématologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)  
 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)  
 Hoekx Lucien (Urologie, UZ Antwerpen)  
 Humblet Yves (Oncologie médicale, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)  
 Jerusalem Guy (Oncologie médicale, CHU de Liège)  
 Jorens Philippe (Soins Intensifs, UZ Antwerpen)  
 Kentos Alain (Hématologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)  
 Kerger Joseph (Oncologie médicale, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)  
 Keuppens Franciscus (Urologie, UZ Brussel)  
 Kridelka Frédéric (Gynécologie, CHU de Liège)  
 Laterre Pierre-François (Soins Intensifs, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)  
 Lossignol Dominique (Soins continus, Institut Jules Bordet, Bruxelles)  
 Mathys Raymond (Oncologie médicale, ZN Antwerpen)  
 Ninane Vincent (Pneumologie, CHU St Pierre, Bruxelles)  
 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 Gossum André (Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)  
 Van Houtte Paul (Radiothérapie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)  
 Van Laethem Jean-Luc (Gastro-entérologie, Hôpital Erasme, Bruxelles)  
 Van Poppel Hendrik (Urologie, UZ Leuven)  
 Vandenberghe Joris (Psychiatrie, UZ Leuven)  
 Verhaeghe Raymond (Maladies cardiovasculaires, UZ Leuven)  
 Verhoef Gregor (IG Hématologie, UZ Leuven)  
 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

**The Advisory Board on Cancer, Infertility and Pregnancy: un groupe consultatif multidisciplinaire et virtuel**

Joosje Heimovaara, Kristel Van Calsteren, Frédéric Amant (UZ Leuven)

3

## EDITORIAL ESSAY

**Et si nous approchions «la santé» de façon totalement différente?**

Philippe A. Coucke (CHU de Liège)

7

## ONCOLOGIE UROLOGIQUE

**Thérapie adjuvante en cas de carcinome à cellules rénales à haut risque**

Dirk Schrijvers (Ziekenhuis aan de Stroom, Antwerpen)

16

## ONCOLOGIE GASTRO-INTESTINALE

**Facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines**

Kevin Sartí, Ivan Borbath (Clin. Univ. St-Luc)

21

## TUMEURS DE LA PEAU

**Directive pratique sur le risque et la prise en charge du syndrome de prédisposition au cancer lié à BAP1**

Aude Beyens (UZ Gent), et al.

29

## HÉMATOLOGIE

**Articles récents en hématologie**

Claude Leroy

35

## ONCOLOGIE GYNÉCOLOGIQUE – COLLABORATION INTERUNIVERSITAIRE

**Le Registre Belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques: 10 ans déjà!**

Sophie Schoenen (CHU de Liège), et al.

44

## Articles récents en oncologie

Claude Leroy

50

## AUX CONFINS DE L'ONCOLOGIE

**Nouvelles directives en cardio-oncologie: pertinence clinique et messages clés pour l'hématologue et l'oncologue**

Berlinde von Kemp (UZ Brussel)

58

## ONCOLOGIE UROLOGIQUE

**Comment lire l'IRM multiparamétrique de la prostate?**

Fadi Dalati (CHU Saint-Pierre)

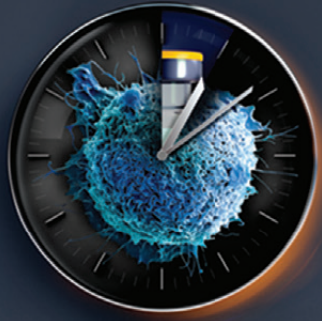
66

## THÉRAPIE DE SOUTIEN

**Exploration de la «preuve fondée sur la pratique» ciblant le maintien et/ou la reprise du travail chez les patients atteints de cancer en Belgique**

Huget Désiron (KU Leuven), et al.

72



Right time



Right patient



Right response

Our mission never stops

**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.

**POSOLGY 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 m<sup>2</sup> body surface area. All subsequent weekly doses are 250 mg cetuximab per m<sup>2</sup> 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).

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

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 final 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](http://www.eenbijkwerkingmelden.be) or [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@fagg.be](mailto: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](mailto: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](mailto: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.

# Et si nous approchions «la santé» de façon totalement différente?

Philippe A. Coucke

Service de radiothérapie, CHU de Liège



Une vision de la santé par trop réductrice – la santé se définissant quasiment uniquement comme une absence de maladie et de symptômes – a longtemps imprégné l'organisation des soins. Aujourd'hui, «le tout connecté» fait irruption avec force, rendant les choses autrement plus complexes et intriquées. Pour comprendre et analyser ces «réseaux», il nous faut singulièrement plus de données, et surtout cultiver une culture de la donnée, tant au niveau des soignants que des soignés. Les données médicales ne suffisent plus. Aujourd'hui, pour améliorer la santé individuelle et populationnelle, ainsi que l'efficacité de notre écosystème de «soins», il faut se pencher résolument vers des facteurs autres que l'accessibilité et la qualité: l'«exposome», le «behaviorome» et les «SDOH» (*social determinants of health*).

## L'aspect multidimensionnel de la santé individuelle et sociétale

Nous avons tendance à considérer que la santé se résume simplement à l'absence de maladie et de symptômes. C'est faire complètement abstraction d'une vue beaucoup plus large (holistique), comme celle prônée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), qui définit la santé comme «un état de complet bien-être physique, mental et social, et cela ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité». Cette vision réductrice omniprésente que nous pratiquons dans le monde des soins actuellement nous pousse à une approche essentiellement orientée vers le traitement (approche curative), faisant de ce fait peu de cas de l'approche préventive et prédictive. Cette dernière est par ailleurs largement sous-dotée en moyens financiers et humains. Dans un contexte de plus en plus tendu, il serait probablement nettement plus efficace (pour rappel,

l'efficacité est le rapport de l'efficacité sur les coûts) d'investir beaucoup plus de moyens prenant en considération toutes les autres dimensions qui définissent l'état de santé individuel et populationnel.

«Les médecins prescrivent des médicaments qu'ils connaissent peu, pour des maladies qu'ils connaissent encore moins, pour des humains dont ils ne connaissent rien», clamait Voltaire au 18<sup>e</sup> siècle. William Osler, qui vécut au 19<sup>e</sup> siècle, surenchérisait en affirmant «qu'il faut se soucier plus particulièrement du patient individuel que des particularités de la maladie». À ses yeux, «il est beaucoup plus important de savoir quel type de patient a une maladie que de savoir quel type de maladie a un patient». Par contre, au 20<sup>e</sup> siècle, c'est plus la vision de René Leriche qui prédomine (connu pour le syndrome de Leriche, à savoir l'oblitération aorto-iliaque par occlusion thrombotique). Pour lui, la santé se comprend uniquement dans «le silence des organes». Il poursuit donc logiquement que «si nous voulons étudier la maladie, il faut la déshumaniser», vision pour le moins étonnante, mais qui nous fait comprendre que durant ces derniers siècles on a tout misé sur l'approche curative.

C'est cette vision très restreinte de l'état de santé qui constitue plus que probablement l'une des principales faiblesses de la médecine moderne. Comme le décrit le Dr André Crismer, dans un éditorial paru en ligne (<https://www.maisonmedicale.org/Puissance-et-faiblesse-du-modele.html>), on a dissocié le malade et sa maladie (le patient est l'objet et non pas le sujet), on a séparé le malade et son corps (fragmentation des différentes spécialités médicales, allant parfois jusqu'à l'infiniment petit), on a fait abstraction de l'influence de l'environnement social, et on a considéré que la santé individuelle est indépendante de la santé planétaire. Or ce concept est aujourd'hui complètement remis en question avec l'approche «*One Health*», mettant en exergue les liens qui existent entre la santé individuelle et la santé du monde animal et de l'environnement. Ces liens forts nous ont d'ailleurs été rappelés à l'occasion de la crise sanitaire mondiale du Covid-19. Elle souligne que l'approche *evidence-based medicine* est une approche purement «statistique».

Plus une étude est de qualité, moins elle est applicable dans un contexte de vie réelle, concept d'ailleurs peu compris par les soignants du terrain, qui ne font pas tous la distinction entre validité interne et externe d'une étude. Extrapoler les résultats d'une étude, construite sur la base de critères de sélection stricts pour le recrutement des patients, sur le premier quidam venu est une erreur méthodologique. Et cela, l'industrie pharmacologique commence très sérieusement à le comprendre. Pas étonnant

qu'elle investisse de façon beaucoup plus systématique et massive dans des études cherchant à établir l'intérêt du traitement dans le monde. La donne en santé a également profondément changé, dès lors que les attentes des «consommateurs» ont fortement évolué, et particulièrement depuis l'avènement d'un écosystème connecté dans lequel prédomine le sacro-saint principe de l'immédiateté (le concept décrit par Joël de Rosnay sous l'acronyme IKWTWAIWIN: «*I know what I want, and I want it now*»).

La sentence est lapidaire: la médecine est configurée aujourd'hui pour être imprécise, essentiellement pratiquée à l'acte, dans un contexte qui récompense financièrement plus de procédures avec, en plus, des directives d'application indexées sur une population et qui, par conséquent, ne prennent que peu ou prou en compte les caractéristiques individuelles. Il n'est donc pas étonnant d'entendre les responsables de l'OMS déclarer que les soins médicaux aujourd'hui ne représentent finalement que 10 à 20% des résultats de santé (déterminés par l'accessibilité aux soins et la qualité des soins), tandis que l'environnement physique («exposome», dans lequel on retrouve bien entendu la qualité de l'air et de l'eau, la lumière, le logement, le transport, l'urbanisation, la densité de la population, les espaces verts, parmi d'autres), les déterminants sociaux (*Social Determinants Of Health* [SDOH], dont par exemple l'éducation, l'emploi, les revenus, le support familial, l'isolement, les normes, le capital culturel et la sécurité) et les facteurs comportementaux («behaviorome», avec les addictions au tabac, à l'alcool, à la drogue, le régime alimentaire, la sédentarité, la qualité du sommeil et les comportements sexuels) représentent 80 à 90% des résultats.

Autre élément clé, c'est l'interconnexion omniprésente. Leonardo da Vinci déclarait déjà, longtemps avant l'avènement de l'internet, que tout est lié. Barry Commoner, biologiste américain du 20<sup>e</sup> siècle, professeur de physiologie botanique à l'Université de Washington pendant 34 ans, lauréat de l'*International Humanist Award* et écologiste de la première heure, a rédigé dans son livre *The Closing Circle: Nature, Man and Technology* (publié en 1971, New York, Ed. Knopf), les 4 lois de l'écologie:

- la 1<sup>ère</sup> stipule que «chaque chose est connectée aux autres»;
- la 2<sup>e</sup> avance que «chaque chose va quelque part»;
- la 3<sup>e</sup> loi est on ne peut plus claire: «la Nature sait», sous-entendu, les interventions humaines qui vont à son rencontre ne peuvent être que nocives;
- il termine par le concept de la nécessité d'un équilibre: «pour chaque gain, il y a un coût, et toutes les dettes seront payées».

Si effectivement tout est lié, il nous faut donc approcher l'état de santé individuel et populationnel en prenant en considération



*Nous avons tendance à considérer que la santé se résume simplement à l'absence de maladie et de symptômes. C'est faire complètement abstraction d'une vue beaucoup plus large (holistique), comme celle prônée par l'OMS, qui définit la santé comme «un état de complet bien-être physique, mental et social, et cela ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité».*

bien entendu l'accessibilité et la qualité des soins, mais il serait par contre totalement illusoire de penser que nous pouvons changer les choses de façon significative sans se préoccuper très sérieusement de l'exposome, du behaviorome et des SDOH. Se focaliser uniquement sur les deux premiers (accessibilité et qualité des soins) correspond à un exercice futile.

Il est bien évident que gérer toutes ces dimensions de façon simultanée représente un réel défi. Par contre, ce qui est une évidence, c'est que pour gérer, il faut mesurer. Sans données fiables, aucune gestion n'est possible (principe managérial de base de W. Edwards Deming: «*you can only manage what you do measure*», père du «*plan-do-check-act*» et du cercle vertueux de l'amélioration continue). Faisons humblement le constat que nos dossiers médicaux personnalisés, qui ne brillent déjà pas en matière de qualité et de quantité de données purement médicales, sont particulièrement pauvres dans le domaine des autres déterminants de la santé que nous venons d'énumérer (exposome, behaviorome et SDOH). Si l'on veut approcher ces dimensions-là, cela requiert une quantité énorme de données provenant de sources extrêmement diverses, ce qui implique un minimum d'interopérabilité. Nul besoin aussi d'expliquer que devant un tel «réseau» qui génère autant de données, il nous faudra obligatoirement faire appel à de l'intelligence artificielle pour transformer ce flux continu de données multiples et variées en information utile.

## La culture des données

Peu de soignants aujourd'hui sont conscients de la nécessité d'une réelle culture en matière des données. Une enquête menée en octobre 2022 par Accenture, entreprise mondiale de conseil, montre que seuls 25% des acteurs dans le monde des soins affirment utiliser correctement les données, et seuls 21% d'entre eux se disent suffisamment confiants dans leurs aptitudes professionnelles en la matière (<https://www.accenture.com/us-en/insights/technology/human-impact-data-literacy>).

Que faut-il savoir dans un monde où tout est dominé par les données? Revenons pour cela sur les dimensions essentielles des données reprises sous les multiples «V»: volume, vitesse, variété, véracité, validité, viabilité, volatilité, vulnérabilité, visualisation et pour finir valeur.

### Volume

Il y a pour commencer le volume des données. Combien de données faut-il vraiment? Difficile de donner une réponse univoque, car cela dépend de la finalité d'utilisation. S'il s'agit de générer des hypothèses et de nouvelles pistes d'investigation, il vaut mieux être exhaustif (approche maximaliste). Si le but final est d'avoir une aide décisionnelle à un moment crucial, il est plus que probable – pour des raisons purement pragmatiques – qu'il faut essayer de déterminer un set minimal qui permette une action adéquate (approche minimaliste). À titre illustratif, il y a cette publication intéressante dans laquelle on démontre que les données des premières 24 heures après l'admission suffisent pour prédire le taux de réadmission en médecine interne quand le patient quitte l'hôpital. L'ajout de données supplémentaires provenant des jours successifs d'hospitalisation au-delà des premières 24 heures n'améliore que très modestement le modèle prédictif (1). Par contre, les auteurs concluent aussi que la force de prédiction serait probablement nettement majorée si l'on incluait dans le modèle des facteurs psychosociaux, à côté des données médicales.

### Vélocité

Un deuxième aspect important est la rapidité (vélocité) avec laquelle on peut accéder à la donnée. Bill Gates, au début de la crise sanitaire, clamait que tous les tests PCR (*polymerase chain reaction*) pour le Covid-19 étaient tout simplement «à jeter à la poubelle», non pas parce qu'ils n'avaient pas une bonne sensibilité et une bonne spécificité, mais simplement parce que dans un contexte de pandémie mondiale, le test est effectivement inutile si le résultat se fait attendre plusieurs jours.

## Variété

Une autre dimension est la variété de l'information. Il faut peut-être, à l'instar de l'initiative OSIRIS en France (initiative prise par 8 sites intégrés de recherche en cancérologie [SIRIC], en collaboration avec l'Institut National du Cancer), limiter le nombre de sources de données et définir un set minimal et standardisé, tant en ce qui concerne les métadonnées des patients (cliniques et biologiques) que les données issues de la cascade des «omics», et ce, afin de faciliter le partage et l'interopérabilité (2).

## Véracité

Peut-on réellement faire confiance à la véracité de la donnée? Au niveau européen, a été lancé à l'été 2022 le *Health Data Hub* (plateforme internationale de données de santé). Sciensano en Belgique, parmi d'autres organisations européennes, s'est associé à l'initiative. Comme on y collectera une énorme quantité de données provenant de différents pays et de différentes institutions, les responsables européens vont faire appel à de l'intelligence artificielle pour examiner la qualité des bases de données. Rien de pire, effectivement, pour les modèles d'intelligence artificielle que d'être alimentés par des données dont la véracité peut être remise en question.

## Validité

Est-ce que les données sont exactes, quelle en est leur validité? On a souvent la détente facile quand il s'agit de critiquer la validité de la mesure de certains paramètres physiologiques (par exemple les altérations du rythme cardiaque) par des moyens connectés (bracelets et montres connectés). Si pour certains, ces valeurs mesurées ne sont en rien comparables aux valeurs obtenues par des dispositifs médicaux, il n'en reste pas moins que plusieurs essais effectués sur des centaines de milliers de patients semblent bien en démontrer l'utilité (3, 4). Ce qui est finalement important pour la plupart de ces dispositifs, ce n'est pas tant la valeur absolue de la mesure que les changements au décours du temps chez un individu donné.

## Viabilité

Quelle est par ailleurs la viabilité de la donnée, en d'autres termes est-ce utile pour le cas d'usage? Que penser, par exemple, de ces publications qui font état de l'effet de l'isolement sur l'augmentation marquée de certains facteurs pro-inflammatoires (5)? Ces mêmes facteurs influencent négativement la survie en cancérologie (6). On ne peut s'empêcher de tisser le lien, même si nous savons très bien que le fait de mettre en exergue une possible relation ne veut pas forcément dire qu'elle est causale. Ces observations sont toutefois intrigantes et méritent clairement d'être investiguées.

## Volatilité

Il faut également tenir compte de la volatilité de la donnée. La donnée en santé est par essence temporelle et change donc de façon continue. Il n'est donc pas étonnant de voir sur le marché des solutions techniques, parfois même invasives, qui permettent de la tracer au décours du temps. Citons le partenariat entre la Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, États-Unis) et la société NXgenPort (Minneapolis et Ventura, Californie, États-Unis). En oncologie, les patients reçoivent souvent les traitements systémiques à domicile par injection dans un réservoir d'accès sous-cutané (port-a-cath®). Afin de suivre ces patients au domicile et d'obtenir des paramètres physiologiques, NXgenPort a doté le boîtier sous-cutané de capteurs micro-électroniques capables de détecter des changements en matière de fonction cardiaque, de saturation en oxygène, voire une formule sanguine, et ce dans l'espoir de prédire de façon précoce la survenue d'éventuelles complications (comme par exemple la septicémie). Nutromics® conduit actuellement une étude clinique en Australie et aux États-Unis utilisant une plateforme diagnostique (*lab-in-a-patch*), un dispositif transcutané qui permet de mesurer en continu certains biomarqueurs, voire de doser certains médicaments. Il s'agit en fait d'un dispositif doté de micro-aiguilles qui transpercent le tégument cutané et atteignent le fluide interstitiel. D'autres évoquent même la possibilité future de faire de l'imagerie en continu, en l'occurrence de l'échographie (actuellement possible pendant 48 heures) (7).

## Vulnérabilité

Quand on envisage la possibilité de générer énormément de données provenant de différentes sources, se pose immédiatement la question de la vulnérabilité d'un tel écosystème à des attaques malveillantes. Même sans l'avènement des dispositifs connectés un peu partout (en dehors des structures de soins classiques), il est déjà évident que les dispositifs utilisés en milieu hospitalier (dispositifs souvent d'un certain âge) sont peu protégés contre les attaques de hackers, à la recherche d'argent facile par rançonnage des hôpitaux victimes. La vulnérabilité de nos institutions de soins a été mise en exergue par de multiples alertes des autorités gouvernementales. Les efforts de protection des données sont largement insuffisants. Toutefois, le monde des soins doit comprendre qu'il ne s'agit pas d'une option: si nous voulons réellement instaurer un climat de confiance et promouvoir la philanthropie des données parmi les citoyens partenaires de soins (la volonté de partager ses données de santé pour son propre bien, mais aussi pour le bien de tous), il faudra impérativement sécuriser techniquement l'échange des données. Mais cela ne suffira pas, si l'on ne s'attaque pas résolument au manque de culture en sécurité informatique dans le monde des

Quand on envisage la possibilité de générer énormément de données provenant de différentes sources, se pose immédiatement la question de la vulnérabilité d'un tel écosystème à des attaques malveillantes. Même sans l'avènement des dispositifs connectés un peu partout, il est déjà évident que les dispositifs utilisés en milieu hospitalier sont peu protégés contre les attaques de hackers.

soignants et des soignés. Et cela passe obligatoirement par une formation initiale (souvent très embryonnaire) et des piqûres de rappel (formation continue inexistante dans la grande majorité des cas)!

### Visualisation

Si l'on utilise finalement ce flux de données, idéalement en continu, il sera indispensable de générer automatiquement des alertes. Il est tout simplement inconcevable que devant un tel tsunami de données, on envisage raisonnablement une intervention humaine pour détecter des situations à risque. Cet aspect de visualisation est tout sauf négligeable, car dans ce domaine, trop d'alertes intempestives tuent l'alerte réelle. On sait également, sur la base de l'expérience de l'industrie à haut risque (où l'analyse des facteurs humains dans la gestion des risques est omniprésente, H-FACT), qu'il faut particulièrement soigner la manière de visualiser les tableaux de bord, et donc l'ergonomie, tout en appliquant le sacro-saint principe anglo-saxon du «KISS» (*Keep It Stupid Simple*).

### Valeur

Et pour finir, quelle est la valeur de la donnée dans l'écosystème des soins? Le but final est quand même d'améliorer de façon significative l'efficacité, particulièrement dans un contexte caractérisé par un manque cruel de ressources financières et humaines, manque exacerbé par la crise sanitaire, la

crise énergétique et l'inflation galopante, la convergence des trois mettant à mal l'entièreté de notre système des soins. Mais peut-être que cette collusion de crises est une occasion unique pour mettre la valeur ajoutée au centre des préoccupations? Il serait hautement dommageable pour les citoyens que l'on ne tire pas profit des leçons apprises pendant ces temps tumultueux.

### Et si l'on s'intéressait à l'exposome?

L'épidémiologie environnementale connaît un réel essor, particulièrement aujourd'hui car nous sommes tout à fait à même de déterminer – en utilisant divers capteurs – la présence ou non de certains composants physico-chimiques dans l'environnement, et ce avec une résolution spatiale et temporelle suffisante pour que ces données soient utilisables (8). On évoque même la possibilité de croiser les données génomiques et «exposomiques» à large échelle, dans une approche de type EWAS (*Exposome Wide Association Studies*) (9).

On ne peut s'empêcher ici de citer les résultats publiés de MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*). Cette étude menée aux États-Unis avait pour but d'étudier l'effet à long terme des particules PM2.5 (un composant de pollution dans l'air), en particulier leur effet sur l'évolution de l'athérosclérose et donc de la maladie cardiovasculaire. Cette étude a été conduite sur cette fraction de la population américaine qui bénéficie du régime Medicare (système d'assurance santé géré par le gouvernement américain pour les personnes de plus de 65 ans ou répondant à certains critères de vulnérabilité). Le groupe de chercheurs vient de mettre en évidence un lien entre les particules PM2.5 et un risque majoré d'hospitalisation pour des pathologies comme la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer et la démence (10).

Ce n'est bien entendu pas sans arrière-pensée que nous évoquons cet exemple du MESA. Il permet finalement aussi d'aborder un autre vaste domaine largement inexploité, celui de l'impact climatique et des déterminants sociaux. En la matière, on considère qu'il y a convergence d'épidémies: le terme utilisé est celui de «syndémie» (11). Partons par exemple du constat – effrayant – que la crise climatique influence forcément l'exposome, et donc notre état de santé individuel et celui de populations entières. Il y a de plus en plus d'évidence que les altérations climatiques provoquent une augmentation massive des troubles alimentaires, dont l'obésité (12, 13). L'obésité a d'ailleurs aussi un impact climatique (14). Cette obésité est de plus en plus prévalente dans les jeunes générations (celles nées après 1980, les «milléniaux») (15). Elles vont payer un lourd tribut en matière de pathologies chroniques (comme par exemple l'hypertension,

l'hypercholestérolémie, la dépression). Ces pathologies arriveront beaucoup plus précocement par rapport aux générations d'avant 1980. Ceci va avoir de très lourdes conséquences en matière financière, puisque les dépenses de santé pour les «milléniaux» vont augmenter rapidement et de façon considérable. L'obésité est aussi un puissant moteur de l'inflammation et vice-versa. Il s'agit là effectivement d'un cercle vicieux infernal (16). Les deux facteurs, obésité et inflammation chronique, sont classiquement cités comme deux moteurs de la carcinogénèse (17, 18). Pire encore, on craint aujourd'hui que les formes de Covid long, qui ne sont rien d'autre que la persistance d'une situation inflammatoire chronique, pourraient aussi à terme signifier une augmentation significative de cancers (19).

Par ailleurs, la crise sanitaire a provoqué un réel raz-de-marée de troubles mentaux, dont la dépression et l'anxiété. Cette dépression est décrite comme temporaire par certains, et à plus long terme par d'autres (20, 21). Certaines équipes rapportent aussi que l'état de santé mentale avant le Covid-19 (dépression, anxiété et stress) et la solitude perçue prédisposent les patients à la persistance du Covid long (22). Parmi ces troubles mentaux, la dépression est également un catalyseur de l'obésité (23). Une fois de plus, on retrouve donc une dynamique syndémique, avec des facteurs étiogènes qui sont issus des SDOH.

L'un des éléments clés parmi ces déterminants sociaux est la sécurité alimentaire. De plus en plus de recherches mettent en exergue le lien entre cette sécurité alimentaire et l'apparition de pathologies chroniques. De grands groupes américains comme *Kaiser Permanente* (l'un des plus grands consortiums de soins de santé à but non lucratif, basé à Oakland en Californie) investissent des sommes considérables (50 millions de dollars entre 2022 et 2030) afin de mettre leurs membres «à risque» en contact avec les programmes alimentaires du gouvernement, voire en leur envoyant des repas équilibrés à domicile (<https://medcitynews.com/2022/10/kaiser-permanente-commits-50m-to-battle-food-insecurity/>).

Ce même groupe a fait l'annonce d'un investissement de 400 millions de dollars dans des programmes de logements abordables pour les patients démunis (<https://www.prnewswire.com/news-releases/kaiser-permanente-doubles-investment-in-affordable-housing-economic-opportunity-301526019.html>), partant du principe qu'aujourd'hui, il est plus efficient d'investir dans l'amélioration des déterminants sociaux. Et effectivement, l'amélioration de la sécurité alimentaire par exemple a un effet bénéfique sur la santé physique, mais aussi sur la santé mentale (24). Par ailleurs, même en médecine dite curative, nous ne prêtons pas assez

d'attention au possible lien entre qualité alimentaire et réponse à un traitement, comme souligné dans une étude conjointement menée par des chercheurs anglais et néerlandais, et présentée en octobre 2022 à l'*UEG Week (United European Gastro-enterology)* (<https://ueg.eu/a/305>). Ce n'est d'ailleurs pas la première publication en la matière, plusieurs études ayant effectivement démontré le lien étroit entre le régime alimentaire et le microbiome intestinal (influencé par le régime alimentaire), et l'influence de ce dernier sur la réponse aux traitements (25).

## Conclusions

Par ces quelques exemples, il est évident que la vision de Leriche a vécu. L'OMS insiste sur une approche multidimensionnelle, peu répandue car on a mis l'accent depuis des dizaines d'années sur les actes médicaux (rémunérés), au détriment d'une approche plus holistique et préventive (parent pauvre du financement). Les crises successives et convergentes que nous traversons démontrent toutes l'importance de l'exposome (en ce compris les habitudes et assuétudes) et des facteurs sociaux. On ne peut être qu'interpellés par les différents liens potentiels qui existent entre ces déterminants «externes». Même s'il nous faut rester prudents (le lien n'étant pas forcément causal – ceci reste souvent à démontrer), certaines observations citées méritent très sérieusement notre attention.

Dans un contexte de plus en plus tendu, que ce soit en ressources financières (impact de la crise climatique, de l'inflation et de la crise énergétique) et humaines (pénurie globale en acteurs professionnels dans le monde des soins), il nous faut réfléchir sur l'efficacité, et rapidement l'améliorer. Les gains potentiels en matière de santé seront autrement plus importants si l'on s'attaque de façon énergique à ces déterminants qui représentent 80 à 90% de la santé individuelle et populationnelle.

Références sur [www.oncohemato.be](http://www.oncohemato.be)

**KEYTRUDA**<sup>®</sup>  
(pembrolizumab) Injection 100 mg

AVEC VOUS  
CONTRE LES  
**CANCERS GU**



**KEYTRUDA**<sup>®</sup>, MSD  
100mg  
\*Ex-factory price (excl. VAT)

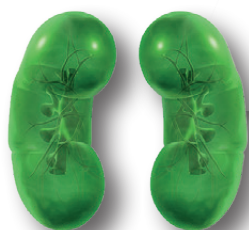
**PRICE**<sup>\*</sup>  
3.114,23€



**UNE CLÉ POUR TRAITER  
DES FORMES SPÉCIFIQUES  
DE CANCERS URO-GÉNITAUX**

**4 INDICATIONS EN GU  
2 TYPES DE CARCINOMES**

## KEYTRUDA<sup>®</sup> EST INDIQUÉ<sup>1</sup>



> en **monothérapie** dans le **traitement adjuvant** des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques.

> en **association à l'axitinib**, dans le traitement de **première ligne** des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé.

> en **monothérapie** dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique **inéligibles à une chimiothérapie à base de sels de platine et dont les tumeurs expriment PD-L1** avec un score positif combiné (CPS)  $\geq 10$ .

> en **monothérapie** dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une **chimiothérapie antérieure à base de sels de platine**.



Pour plus d'information sur  
les indications KEYTRUDA<sup>®</sup>

Veuillez consulter la notice du produit avant de prescrire.

CPS: Combined Positive Score; GU: Genitourinary;  
PD1: Programmed cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Ligand-Death 1.

1. Résumé des Caractéristiques Produit Keytruda<sup>®</sup>



**MSD**

MSD Belgium SRL  
Clos du Lynx 5 - 1200 Bruxelles

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** KEYTRUDA 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Un flacon de 4 ml de solution à diluer contient 100 mg de pembrolizumab. Chaque ml de solution à diluer contient 25 mg de pembrolizumab. Pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 isotype kappa avec altération stabilisatrice de séquence dans la région Fc) anti-PD-1 (programmed cell death-1), produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion. Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, pH 5,2 – 5,8. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** *Mélanome* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IIB, IIC ou III, ayant eu une résection complète (voir rubrique 5.1). *Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score de proportion tumorale (TPS)  $\geq 50\%$ , sans mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie pemetrexed et sel de platine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique non-épidermoïde dont les tumeurs ne présentent pas de mutations d'EGFR ou d'ALK. KEYTRUDA, en association au carboplatine et au paclitaxel ou au nab-paclitaxel, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules métastatique épidermoïde. KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 1\%$ , et ayant reçu au moins une chimiothérapie antérieure. Les patients présentant des mutations tumorales d'EGFR ou d'ALK doivent également avoir reçu une thérapie ciblée avant de recevoir KEYTRUDA. *Lymphome de Hodgkin classique (LHC)* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes et pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un lymphome de Hodgkin classique en rechute ou réfractaire après échec d'une greffe de cellules souches (GCS) autologue ou après au moins deux lignes de traitement antérieures lorsque la GCS autologue n'est pas une option de traitement. *Carcinome urothélial* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique ayant reçu une chimiothérapie antérieure à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome urothélial localement avancé ou métastatique inéligibles à une chimiothérapie à base de cisplatine et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un score positif combiné (CPS)  $\geq 10$  (voir rubrique 5.1). *Carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETEC)* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie ou en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-fluorouracile (5-FU) dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou métastatique ou récidivant non résecable dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$  (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou récidivant ou métastatique dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un TPS  $\geq 50\%$  et en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de sels de platine (voir rubrique 5.1). *Carcinome à cellules rénales (CCR)* KEYTRUDA, en association à l'axitinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales avancé (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque accru de récidive post-néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques (pour les critères de sélection, veuillez voir la rubrique 5.1). *Cancers avec instabilité microsatellitaire élevée (MSI-H) ou déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (dMMR)* *Cancer colorectal* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie chez des patients adultes atteints d'un cancer colorectal MSI-H ou dMMR aux stades suivants : traitement de première ligne d'un cancer colorectal métastatique ; traitement d'un cancer colorectal non résecable ou métastatique après traitement antérieur à base de fluoropyrimidine en association. *Cancers non-colorectaux* KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints de tumeurs MSI-H ou dMMR suivantes : cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie ; cancer gastrique, de l'intestin grêle ou des voies biliaires non résecable ou métastatique, dont la maladie progresse pendant ou après au moins un traitement antérieur. *Cancer de l'œsophage* KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de fluoropyrimidine, est indiqué dans le traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de l'œsophage ou d'un adénocarcinome de la jonction gastro-œsophagienne HER-2 négatif, localement avancés non résecables ou métastatiques, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$  (voir section 5.1). *Cancer du sein triple négatif (CSTN)* KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant, puis poursuivi après la chirurgie en monothérapie comme traitement adjuvant, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement avancé ou de stade précoce à haut risque de récidive (voir rubrique 5.1). KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein triple négatif localement récurrent non résecable ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 10$  et qui n'ont pas reçu de chimiothérapie antérieure pour la maladie métastatique (voir section 5.1). *Cancer de l'endomètre (CE)* KEYTRUDA, en association au lenvatinib, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer de l'endomètre avancé ou récidivant, dont la maladie progresse pendant ou après un traitement antérieur à base de sels de platine reçu quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie. *Cancer du col de l'utérus* KEYTRUDA, en association à une chimiothérapie avec ou sans bevacizumab, est indiqué dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du col de l'utérus persistant, récidivant ou métastatique, dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS  $\geq 1$ . **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. *Test PD-L1* Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par KEYTRUDA basée sur l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1, 4.4, 4.8 et 5.1). *Test MSI/dMMR* Si cela est spécifié dans l'indication, la sélection des patients pour le traitement par KEYTRUDA basée sur le statut tumoral MSI-H/dMMR doit être confirmée par un test validé (voir rubriques 4.1 et 5.1). **Posologie** La dose recommandée de KEYTRUDA chez les adultes est soit de 200 mg toutes les 3 semaines, soit de 400 mg toutes les 6 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. La dose recommandée de KEYTRUDA en monothérapie chez les patients pédiatriques âgés de 3 ans et plus atteints d'un LHC ou chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome est de 2 mg/kg de poids corporel (jusqu'à un maximum de 200 mg) toutes les 3 semaines, administrée en perfusion intraveineuse pendant 30 minutes. Pour une utilisation en association, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des traitements concomitants. Les patients doivent être traités par KEYTRUDA jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable (et jusqu'à la durée maximale du traitement si spécifiée pour une indication). Des réponses atypiques (c'est-à-dire une augmentation initiale et transitoire de la taille de la tumeur ou l'apparition de nouvelles lésions de petite taille durant les premiers mois, suivies d'une régression de la tumeur) ont été observées. Chez les patients cliniquement stables présentant une progression initiale de la maladie, il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à ce que la progression soit confirmée. Dans le traitement adjuvant du mélanome ou du carcinome à cellules rénales, KEYTRUDA doit être administré jusqu'à récidive de la maladie, toxicité inacceptable ou pendant une durée allant jusqu'à un an. Dans le traitement néoadjuvant et adjuvant du CSTN, les patients doivent être traités par KEYTRUDA en néoadjuvant en association à une chimiothérapie à raison de 8 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 4 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à progression de la maladie empêchant une chirurgie définitive ou toxicité inacceptable, suivi d'un traitement adjuvant par KEYTRUDA en monothérapie à raison de 9 doses de 200 mg toutes les 3 semaines ou 5 doses de 400 mg toutes les 6 semaines ou jusqu'à récidive de la maladie ou toxicité inacceptable. Les patients dont la progression de la maladie empêche une chirurgie définitive ou qui présentent une toxicité inacceptable liée à KEYTRUDA en traitement néoadjuvant en association à une chimiothérapie ne doivent pas recevoir KEYTRUDA en monothérapie en traitement adjuvant. **Suspension ou arrêt définitif du traitement (voir aussi rubrique 4.4)** *Autres réduction de dose de KEYTRUDA n'est recommandée.* KEYTRUDA doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables tels que décrit dans le tableau 1. **Tableau 1 : Modifications de traitement recommandées pour KEYTRUDA** **Effets indésirables d'origine immunologique/Sévérité (Modification de traitement)** **Pneumopathie inflammatoire :** Grade 2 (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*), Grades 3 ou 4, ou Grade 2 récurrent (Arrêt définitif) ; **Colite :** Grades 2 ou 3 (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*), Grade 4 ou Grade 3 récurrent (Arrêt définitif) ; **Néphrite :** Grade 2 avec créatinine  $> 1,5$  à  $\leq 3$  fois la limite supérieure de la normale (LSN) (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*), Grade  $\geq 3$  avec créatinine  $> 3$  fois la LSN (Arrêt définitif) ; **Endocrinopathies :** Insuffisance surrénalienne et hypophysite de Grade 2 (Suspension du traitement jusqu'au contrôle par traitement hormonal substitutif) Insuffisance surrénalienne ou hypophysite symptomatique de Grades 3 ou 4, Diabète de type 1 associé à une hyperglycémie de Grade  $\geq 3$  (glucose  $> 250$  mg/dL ou  $> 13,9$  mmol/L) ou associé à une acidocétose, Hyperthyroïdie de Grade  $\geq 3$  (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*) Pour les patients présentant des endocrinopathies de Grade 3 ou Grade 4 qui se sont améliorées jusqu'au Grade 2 ou inférieur et sont contrôlées par traitement hormonal substitutif, si indiqué, la poursuite de pembrolizumab peut être envisagée si nécessaire, après diminution progressive de la corticothérapie. Sinon, le traitement doit être arrêté définitivement.) Hypothyroïdie (L'hypothyroïdie peut être prise en charge par traitement hormonal substitutif sans interruption du traitement) ; **Hépatite** NOTE : pour les patients atteints d'un CCR traités par pembrolizumab en association à l'axitinib présentant des augmentations des enzymes hépatiques, voir les recommandations de posologie à la suite de ce tableau. Grade 2 avec aspartate aminotransférase (ASAT) ou alanine aminotransférase (ALAT)  $\geq 3$  à 5 fois la LSN ou bilirubine totale  $> 1,5$  à 3 fois la LSN (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*), Grade  $\geq 3$  avec ASAT ou ALAT  $> 5$  fois la LSN ou bilirubine totale  $> 3$  fois la LSN (Arrêt définitif). En cas de métastases hépatiques avec une augmentation initiale de Grade 2 des ASAT ou des ALAT, hépatite avec augmentation des ASAT ou des ALAT  $\geq 50\%$  pendant  $\geq 1$  semaine (Arrêt définitif) ; **Réactions cutanées :** Grade 3 ou syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ou nécrolyse épidermique toxique (NET) suspectés (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*), Grade 4 ou SSJ ou NET confirmés (Arrêt définitif) ; **Autres effets indésirables d'origine immunologique :** Selon la sévérité et le type de réaction (Grade 2 ou Grade 3) (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1\*), Myocardite de Grades 3 ou 4, Encéphalite de Grades 3 ou 4, Syndrome de Guillain-Barré de Grades 3 ou 4 (Arrêt définitif), Grade 4 ou Grade 3 récurrent (Arrêt définitif). **Réactions liées à la perfusion :** Grades 3 ou 4 (Arrêt définitif). Note : Les grades de toxicité sont en accord avec la terminologie de l'US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Event version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0). \* Si une toxicité liée au traitement ne s'améliore pas jusqu'aux Grades 0-1 dans les 12 semaines après la dernière administration de KEYTRUDA, ou si la dose de corticostéroïdes ne peut pas être réduite dans les 12 semaines à une dose  $\leq 10$  mg de prednisone ou équivalent par jour, KEYTRUDA doit être arrêté définitivement. La sécurité de la ré-administration d'un traitement par pembrolizumab chez les patients ayant précédemment présenté une myocardite d'origine immunologique n'est pas connue. KEYTRUDA, en monothérapie ou en association, doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables d'origine immunologique de Grade 4 ou de Grade 3 récurrent, sauf indication contraire dans le Tableau 1. En cas de toxicité hématologique de Grade 4, uniquement chez les patients atteints d'un LHC, KEYTRUDA doit être suspendu jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1. **KEYTRUDA en association à l'axitinib dans le CCR** Chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib, voir le RCP concernant la posologie de l'axitinib. En association à pembrolizumab, l'augmentation de dose d'axitinib au-delà de la dose initiale de 5 mg peut être envisagée à intervalles de six semaines ou plus (voir rubrique 5.1). *En cas d'augmentation des enzymes hépatiques chez les patients atteints d'un CCR traités par KEYTRUDA en association à l'axitinib :* Si les ALAT ou les ASAT sont  $\geq 3$  fois la LSN mais  $< 10$  fois la LSN sans bilirubine totale concomitante  $\geq 2$  fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être suspendus jusqu'à amélioration de ces effets indésirables jusqu'aux Grades 0-1. Une corticothérapie peut être envisagée. La réintroduction d'un seul médicament ou la réintroduction séquentielle des deux médicaments après amélioration peut être envisagée. En cas de réintroduction de l'axitinib, une réduction de la dose peut être envisagée comme mentionné dans le RCP de l'axitinib. Si les ALAT ou les ASAT sont  $\geq 10$  fois la LSN ou  $\geq 3$  fois la LSN avec une bilirubine totale concomitante  $\geq 2$  fois la LSN, KEYTRUDA et l'axitinib doivent être arrêtés définitivement et une corticothérapie peut être envisagée. **KEYTRUDA en association au lenvatinib** Lorsqu'il est utilisé en association au lenvatinib, l'un ou les deux médicaments doivent être interrompus selon le cas. Lenvatinib doit être suspendu, sa dose doit être réduite ou il doit être arrêté conformément aux instructions concernant l'association au pembrolizumab dans le RCP du lenvatinib. Aucune réduction de dose n'est recommandée pour KEYTRUDA. Les patients traités par KEYTRUDA doivent avoir reçu la carte de signalement patient et avoir été informés des risques de KEYTRUDA (voir également la notice). **Populations particulières Personnes âgées** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans (voir rubriques 4.4 et 5.1). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. KEYTRUDA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de KEYTRUDA chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies, sauf pour les patients pédiatriques atteints d'un mélanome ou d'un LHC. Les données actuellement disponibles sont décrites en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2. **Mode d'administration** KEYTRUDA est à usage intraveineux. Il doit être administré par perfusion sur une durée de 30 minutes. KEYTRUDA ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus. Lorsque KEYTRUDA est utilisé en association à une chimiothérapie intraveineuse, KEYTRUDA doit être administré en premier. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables d'origine immunologique. La plupart d'entre eux, y compris les réactions sévères, se sont résolus après initiation d'un traitement médical approprié ou arrêt de pembrolizumab (voir « Description d'une sélection d'effets indésirables » ci-dessous). Les fréquences mentionnées ci-dessous et dans le tableau 2 sont basées sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. **Pembrolizumab en monothérapie (voir rubrique 4.2)** La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 7 631 patients dans différents types de tumeurs et avec quatre doses (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 200 mg toutes les 3 semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines). Dans cette population de patients, la durée d'observation médiane était de 8,5 mois (de 1 jour à 39 mois) et les effets indésirables les plus fréquents avec pembrolizumab étaient : fatigue (31 %), diarrhée (22 %) et nausée (20 %). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Les effets indésirables les plus graves étaient des effets indésirables d'origine immunologique et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4). Les incidences des effets indésirables d'origine immunologique étaient de 36,1 %, tous Grades, et 8,9 % pour les Grades 3-5 avec le pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant (n = 1 480), et 24,2 %, tous Grades, et 6,4 % pour les Grades 3-5 au stade métastatique (n = 3 75). Aucun nouvel effet indésirable d'origine immunologique n'a été identifié au stade adjuvant. **Pembrolizumab en association à une chimiothérapie (voir rubrique 4.2)** Lorsque pembrolizumab est administré en association, reportez-vous au RCP des médicaments respectifs du traitement en association avant l'initiation du traitement. La sécurité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 1 233 patients dans différents types de tumeurs recevant 200 mg, 2 mg/kg de poids corporel ou 10 mg/kg de poids corporel de pembrolizumab toutes les 3 semaines. Dans cette population de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : anémie (55 %), nausées (54 %), fatigue (38 %), neutropénie (36 %), constipation (35 %), alopecie (35 %), diarrhée (34 %), vomissements (28 %) et diminution de l'appétit (27 %). Les incidences des effets indésirables de Grades 3-5 chez les patients avec un CBNPC étaient de 67 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 66 % pour la chimiothérapie seule, chez les patients avec un CETEC étaient de 85 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 84 % pour la chimiothérapie avec cetuximab, chez les patients atteints d'un cancer de l'œsophage étaient de 86 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 83 % pour la chimiothérapie seule, chez les patients atteints d'un CSTN étaient de 80 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 77 % pour la chimiothérapie seule, et chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus étaient de 82 % pour le traitement par pembrolizumab en association et de 75 % pour la chimiothérapie seule. **Pembrolizumab en association à un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) (voir rubrique 4.2)** Lorsque pembrolizumab est administré en association à l'axitinib ou au lenvatinib, reportez-vous au RCP de l'axitinib ou du lenvatinib avant l'initiation du traitement. Pour des informations complémentaires sur la sécurité du lenvatinib pour le carcinome à cellules rénales (CCR) avancé, voir le RCP de Kisplyx et pour le cancer de l'endomètre (CE) avancé, voir le RCP de Lenvima. Pour des informations complémentaires sur la sécurité de l'axitinib en cas d'élevation des enzymes hépatiques, voir également la rubrique 4.4. La sécurité de pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib dans le CCR avancé, et en association au lenvatinib dans le CE avancé, a été évaluée chez un total de 1 456 patients atteints d'un CCR avancé ou d'un CE avancé recevant 200 mg de pembrolizumab toutes les 3 semaines avec soit 5 mg d'axitinib deux fois par jour, soit 20 mg de lenvatinib une fois par jour dans les études cliniques, selon le cas. Dans ces populations de patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : diarrhée (58 %), hypertension (54 %), hypothyroïdie (46 %), fatigue (41 %), diminution de l'appétit (40 %), nausées (40 %), arthralgie (30 %), vomissements (28 %), perte de poids (28 %), dysphonie (28 %), douleurs abdominales (28 %), protéinurie (27 %), syndrome main-pied (26 %), éruption cutanée (26 %), stomatite (25 %), constipation (25 %), douleurs musculosquelettiques (23 %), céphalées (23 %) et toux (21 %). La fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 chez les patients atteints de CCR était de 80 % pour le pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib et de 71 % pour le sunitinib seul. Chez les patients atteints de CE, la fréquence des effets indésirables de Grade 3-5 était de 89 % pour le pembrolizumab en association au lenvatinib et de 73 % pour la chimiothérapie seule. **Résumé tabulé des effets indésirables** Les effets indésirables observés dans les études cliniques avec pembrolizumab en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie ou d'autres médicaments anti-cancéreux, ou rapportés depuis la commercialisation de pembrolizumab sont listés dans le tableau 2. Ces effets sont présentés par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables connus pour survenir avec pembrolizumab ou les médicaments du traitement en association administrés seuls peuvent apparaître pendant le traitement avec ces médicaments en association, même si ces effets n'ont pas été rapportés au cours des études cliniques avec l'association thérapeutique. Pour plus d'informations sur la sécurité lorsque pembrolizumab est administré en association, reportez-vous au RCP des médicaments respectifs du traitement en association. **Tableau 2 : Effets indésirables chez les patients traités par pembrolizumab** : **Infections et infestations** **Monothérapie** : Fréquent : pneumonie. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : pneumonie. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : Infections des voies urinaires ; Fréquent : pneumonie. **Affections hématologiques et du système lymphatique** **Monothérapie** : Très fréquent : anémie ; Fréquent : thrombopénie, neutropénie, lymphopénie ; Peu fréquent : leucopénie, thrombopénie immunitaire, éosinophilie ; Rare : anémie hémolytique, érythroblastopénie, lymphoïdite, cytopénie hémophagocytaire. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : neutropénie, anémie, thrombopénie, leucopénie ; Fréquent : neutropénie fébrile, lymphopénie ; Peu fréquent : éosinophilie ; Rare : anémie hémolytique, thrombopénie immunitaire. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : anémie, Fréquent : neutropénie, thrombopénie, lymphopénie, leucopénie ; Peu fréquent : éosinophilie. **Affections du système immunitaire** **Monothérapie** : Fréquent : réaction liée à la perfusion ; Peu fréquent : sarcoidose ; Fréquence indéterminée : rejet de greffe d'organe solide. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : réaction liée à la perfusion ; Rare : sarcoidose. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : réaction liée à la perfusion ; Fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : hyperthyroïdie ; Fréquent : insuffisance surrénalienne ; hypophysite ; thyroïdite ; Rare : hypoparathyroïdie. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : hyperthyroïdie ; Peu fréquent : insuffisance surrénalienne ; hypophysite ; thyroïdite ; Rare : hypoparathyroïdie. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : insuffisance surrénalienne ; hypophysite ; thyroïdite ; hyperthyroïdie ; Peu fréquent : hypophysite ; Rare : hypoparathyroïdie. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : hypothyroïdie ; Fréquent : insuffisance surrénalienne ; hyperthyroïdie, thyroïdite ; Peu fréquent : hypophysite ; Rare : hypoparathyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** **Monothérapie** : Très fréquent : diminution de l'appétit ; Fréquent : hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie ; Peu fréquent : diabète de type 1<sup>§</sup>. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : diminution de l'appétit ; Fréquent : hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie ; Peu fréquent : diabète de type 1<sup>§</sup>. **Affections psychiatriques** **Monothérapie** : Fréquent : insomnie. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : insomnie. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : insomnie. **Affections du système nerveux** **Monothérapie** : Très fréquent céphalée ; Fréquent : étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie, étourdissements ; Fréquent : syndrome myasthénique<sup>§</sup>, épilepsie ; Rare : syndrome de Guillain-Barré, encéphalite, myélite, méningite (aséptique). **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : neuropathie périphérique, céphalées, étourdissements, dysgueusie ; Fréquent : léthargie ; Peu fréquent : encéphalite, épilepsie ; Rare : syndrome de Guillain-Barré, syndrome



# Thérapie adjuvante en cas de carcinome à cellules rénales à haut risque

Dirk Schrijvers

Oncologie médicale, Ziekenhuis aan de Stroom, Antwerpen

Le pronostic des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales localisé à risque intermédiaire ou élevé n'est pas bon. Environ 30% d'entre eux développeront des métastases. Pour améliorer ce pronostic, un traitement adjuvant peut être indiqué. Les études randomisées menées jusqu'à présent n'ont pas pu démontrer une amélioration de la survie en cas d'administration d'inhibiteurs de l'angiogenèse. Parmi les immunomodulateurs, seul le pembrolizumab a pu donner un résultat favorable concernant la survie sans maladie. Les avantages et les inconvénients de l'utilisation du pembrolizumab doivent être discutés avec le patient pour lui permettre de prendre une décision éclairée.

## Introduction

Le carcinome à cellules rénales (CCR) englobe un ensemble de différents sous-types histologiques, dont le CCR à cellules claires, le CCR papillaire de types I et II, et le CCR chromophile. Ces types histologiques présentent un pronostic différent, déterminé en outre par la gradation nucléaire et la présence éventuelle de caractéristiques sarcomatoïdes, d'une invasion vasculaire, d'une nécrose tumorale ou encore d'un envahissement du système collecteur. Par ailleurs, le pronostic dépend également du stade TNM (*tumor, node, metastasis*) au moment du diagnostic (1). Chez les patients atteints d'un cancer du rein localisé, environ 30% des sujets traités par chirurgie radicale développeront des métastases à distance (1).

Plusieurs modèles ont été développés afin de classer un CCR localisé en maladie à risque faible, intermédiaire ou élevé (1). Citons notamment le système UISS (*University of California Los Angeles Integrated Staging*

*System*), le score SSIGN (*stage, size, grade, and necrosis*), le score/modèle de Leibovich 2018, le score/modèle VENUSS ou encore le score/modèle GRANT. Un modèle pronostique récent pour les résultats post-opératoires du CCR a été mis au point sur la base de la taille et du grade de la tumeur, ainsi que de l'invasion microvasculaire. En fonction de ces critères, les patients sont répartis dans différents groupes: pronostic bon, moyen ou mauvais avec une survie sans métastase de 96%, 85% et 52% respectivement. Le délai médian d'apparition des métastases est respectivement de 46,6 mois (19,7-57,9), 24,2 mois (13,0-50,9) et 18,5 mois (7,2-36,0) (2). Afin d'améliorer les résultats dans les groupes à risque intermédiaire et élevé après résection d'un CCR, des médicaments dont l'efficacité a été prouvée en phase métastatique leur ont été administrés. Malheureusement, les résultats de la phase métastatique ne se sont pas toujours traduits par une prévention efficace des récurrences. Dans cet article, nous discutons des résultats d'études dans le cadre d'un traitement adjuvant du CCR.

## Rôle des inhibiteurs de l'angiogenèse dans le cadre d'un traitement adjuvant

Le rôle des différents inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) (par ex., sorafénib, sunitinib ou axitinib) qui interfèrent avec l'angiogenèse a été examiné dans 5 grandes études contrôlées par placebo (**Tableau 1**) (3-8). Aucune d'elles n'a révélé une amélioration de la survie en cas de recours à ces médicaments. De plus, la toxicité associée à ces traitements était significativement plus élevée que dans le groupe placebo, de sorte que la thérapie proposée n'a souvent pas pu être



menée à terme (9). L'analyse des patients à haut risque, effectuée rétrospectivement ou prédéterminée dans la conception de l'étude, n'a pas non plus pu démontrer une amélioration de la survie (9).

La *Food and Drug Administration* (FDA) a approuvé l'utilisation du sunitinib dans le cadre d'un traitement adjuvant chez les patients présentant un risque élevé de récurrence, sur la base d'une amélioration de la survie médiane sans maladie (6,8 contre 5,6 ans; *hazard ratio* [HR]: 0,76;  $p = 0,03$ ), mais l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) ne l'a pas suivie (3). Les données de cette étude concernant l'effet sur la survie globale n'ont pas encore été publiées.

L'étude Everest a, quant à elle, comparé le rôle de l'évérolimus, un inhibiteur oral de mTOR qui agit sur l'angiogenèse, avec un placebo. Aucune différence n'a été constatée en termes de survie sans maladie ou globale. Dans le groupe à très haut risque de récurrence, l'évérolimus a permis une amélioration de la survie sans maladie (HR: 0,79; intervalle de confiance [IC] à 95%: 0,65-0,97;  $p1\text{-sided} = 0,011$ ). Dans le bras évérolimus, 37% des patients ont arrêté le traitement en raison d'un effet secondaire, contre 5% dans le groupe placebo (10).

L'absence d'effet de l'administration d'inhibiteurs de l'angiogenèse pourrait s'expliquer par le fait que dans les macrométastases, l'angiogenèse représente un mécanisme antitumoral important, alors qu'elle joue un rôle moindre dans les micrométastases.

**Tableau 1: Traitements adjuvants.**

Étude	Type	Traitement	Profil de risque	M1
<i>Inhibiteurs de tyrosine kinase</i>				
S-TRAC	À cellules claires	Sunitinib 50mg/jour 4/6 semaines ou placebo durant 1 an	RÉ	Non
ASSURE	À cellules claires/ non à cellules claires	Sunitinib 50mg/jour 4/6 semaines ou sorafénib 2x 400mg/jour ou placebo durant 54 semaines	Tous	Non
PROTECT	À cellules claires/ non à cellules claires	Pazopanib 800mg/jour ou placebo durant 1 an	RÉ	Non
ATLAS	À cellules claires/ non à cellules claires	Axitinib 2x 5mg/jour durant 1-3 ans ou placebo	Tous	Non
Sorce	À cellules claires/ non à cellules claires	Sorafénib 2x 400mg/jour durant 1 an ou sorafénib 2x 400mg/jour durant 3 ans ou placebo	RI + RÉ	Non
<i>Inhibiteurs de mTOR</i>				
EVEREST	À cellules claires/ non à cellules claires	Évérolimus 10mg/jour ou placebo durant 1 an	RI + RÉ	Non
<i>Inhibiteurs de point de contrôle</i>				
KEYNOTE-564	À cellules claires/ sarcomatoïde	Pembrolizumab 200mg ou placebo durant 1 an	RÉ	Oui
IMmotion010	À cellules claires/ sarcomatoïde	Atézolizumab 1.200mg ou placebo durant 1 an	RÉ	Oui
CheckMate 914	À cellules claires/ sarcomatoïde	Nivolumab 240mg toutes les 2 semaines + ipilimumab 1mg/kg toutes les 6 semaines ou placebo durant 24 semaines	RÉ	Non
PROSPER	À cellules claires	Nivolumab en néoadjuvant et adjuvant 480mg toutes les 4 semaines x10 ou suivi	RÉ	Oui
RAMPART	À cellules claires/ non à cellules claires	Durvalumab 1.500mg 4x/semaine durant 1 an ou durvalumab 1.500mg 4x/semaine durant 1 an + 2 doses de trémélimumab 75mg ou suivi	RI + RÉ	Non

M1: métastases à distance; RÉ: risque élevé; RI: risque intermédiaire

## Rôle des immunomodulateurs dans le cadre d'un traitement adjuvant

Les inhibiteurs de point de contrôle font partie du traitement de 1<sup>ère</sup> intention (en association avec des ITK) et de 2<sup>e</sup> intention du carcinome à cellules rénales métastatique. Étant donné leur action via la modulation du système immunitaire, il semble approprié d'utiliser ces médicaments chez les patients présentant une maladie minime, et donc dans le cadre d'un traitement adjuvant.

Plusieurs études (KEYNOTE-564, IMmotion010, CheckMate 914, PROSPER, RAMPART) ont examiné l'effet de ce groupe de médicaments dans le contexte d'un traitement adjuvant (**Tableau 1**).

Dans l'essai KEYNOTE-564, on a constaté une amélioration de la survie sans maladie dans le bras traité par pembrolizumab par rapport au placebo (77,3% contre 68,1% après 24 mois; HR: 0,68; IC 95%: 0,53-0,87;  $p = 0,002$ ) (11). Sur la base de ces données, le médicament a été enregistré par la FDA et l'EMA, et a été remboursé en Belgique pour cette indication. Malheureusement, ces résultats favorables n'ont pas pu être reproduits dans d'autres études avec d'autres médicaments ou combinaisons de médicaments.

Dans l'étude IMmotion010, l'atézolizumab, un anticorps anti-PD-L1, n'a pas permis d'améliorer la survie sans maladie par rapport au placebo (57,2 contre 49,5 mois; HR: 0,93; IC 95%: 0,75-1,15;  $p = 0,50$ ) (12). Dans l'essai CheckMate 914 également, aucune amélioration de la survie sans maladie n'a été constatée avec une combinaison de nivolumab, un anticorps anti-PD-1, et d'ipilimumab, un anticorps anti-CTLA-4, par rapport au placebo (HR: 0,92; IC 95%: 0,71-1,19;  $p = 0,5347$ ) (13).

Dans l'étude PROSPER, les patients ont été traités en préopératoire par une cure de nivolumab, suivie de 9 cycles de nivolumab. Aucune différence n'a été observée en termes de survie sans maladie par rapport au suivi seul (HR: 0,97; IC 95%: 0,74-1,28;  $p$ -sided = 0,43) (14).

Les résultats de l'étude RAMPART ne sont pas encore connus (15).

Les raisons de ces résultats négatifs par rapport aux résultats de l'étude KEYNOTE-564 ne sont pas claires. Une explication possible est une discordance dans les populations de patients, telle que la proportion de patients atteints d'une maladie avancée/métastatique, une différence dans le mécanisme d'activité des divers immunomodulateurs ou une variation dans la durée du suivi. Les résultats en termes de survie globale sont attendus pour

pouvoir prendre une décision définitive concernant l'intérêt de ces immunomodulateurs. Pour l'instant, les différences de résultats devront être discutées avec les patients afin qu'ils puissent décider en connaissance de cause d'opter pour un traitement adjuvant par pembrolizumab ou une approche attentiste.

## Conclusion

Le traitement adjuvant des patients atteints d'un carcinome à cellules rénales à risque intermédiaire ou élevé reste une question difficile, compte tenu des résultats contradictoires. Les inhibiteurs de l'angiogenèse ne sont pas indiqués dans ce contexte. Le rôle des immunomodulateurs doit faire l'objet d'études plus approfondies, et des biomarqueurs sont nécessaires pour mieux identifier les patients susceptibles de tirer un bénéfice d'un traitement adjuvant. À l'heure actuelle, seul le pembrolizumab est envisagé comme traitement adjuvant; il convient de discuter avec le patient des résultats négatifs des autres immunomodulateurs et des effets secondaires potentiels.

### Références

1. Mattila KE, Vainio P, Jaakkola PM. Prognostic factors for localized clear cell renal cell carcinoma and their application in adjuvant therapy. *Cancers (Basel)* 2022;14(1):239.
2. Mattila KE, Laajala TD, Tornberg SV, et al. A three-feature prediction model for metastasis-free survival after surgery of localized clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep* 2021;11(1):8650.
3. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246-54.
4. Eisen T, Frangou E, Oza B, et al. Adjuvant sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high risk of relapse: results from the SORCE randomized phase III intergroup trial. *J Clin Oncol* 2020;38(34):4064-75.
5. Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018;29(12):2371-8.
6. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017;3(9):1249-52.
7. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10032):2008-16.
8. Motzer RJ, Russo P, Haas N, et al. Adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma: final overall survival analysis of the phase 3 PROTECT trial. *Eur Urol* 2021;79(3):334-8.
9. Laukhtina E, Quhai F, Mori K, et al. Adjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors for localized and locally advanced renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2021;39(11):764-73.
10. Ryan CW, Tangen C, Heath EI, et al. EVEREST: everolimus for renal cancer ensuing surgical therapy—a phase 3 study (SWOG S0931, NCT01120249). *ASCO Annual Meeting 2022*; abstr LBA4500.
11. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385(8):683-94.
12. Pal SK, 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(10358):1103-16.
13. Motzer RJ, Russo P, Gruenewald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs placebo (PBO) for localized renal cell carcinoma (RCC) at high risk of relapse after nephrectomy: Results from the randomized, phase III CheckMate 914 trial. *Ann Oncol* 2022;33(suppl\_7):S808-S869. LBA4.
14. Allaf M, Kim SE, Harshman LC, et al. Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Ann Oncol* 2022;33(suppl\_7):S808-S869. LBA67.
15. Oza B, Frangou E, Smith B, et al. RAMPART: A phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. *Contemp Clin Trials* 2021;108:106482.

Reçu: 11/11/2022 – Accepté: 15/11/2022

	<b>Ex-Factory (excl. VAT)</b>
<b>BLENREP 100 mg</b>	<b>€ 6.974,48</b>



# BLENREP

belantamab  
mafodotin

For appropriate patients faced with  
relapsed/refractory multiple myeloma

**FORGE AHEAD**  
with a **BOLD APPROACH**

## Target BCMA for RRMM<sup>1</sup>

BLENREP is the first and only commercially available BCMA-targeted antibody-drug conjugate (ADC) monotherapy.<sup>1</sup> So you can offer your RRMM patients a clear option.

### INDICATION

BLENREP is indicated as monotherapy for the treatment of multiple myeloma in adult patients, who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least one proteasome inhibitor, one immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody, and who have demonstrated disease progression on the last therapy.

Learn more at [gskpro.be](https://gskpro.be)





# Facteurs pronostiques des tumeurs neuroendocrines

Kevin Sarti, Ivan Borbath

Service de gastro-entérologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles

Les néoplasies neuroendocrines sont des cancers dont la prévalence et l'incidence sont en constante augmentation. Ces tumeurs présentent entre elles des différences importantes, notamment d'un point de vue pronostique. Les facteurs pronostiques les plus importants sont de nature histomorphologiques, à savoir le grade de prolifération déterminé par le Ki67 et le degré de différenciation. La localisation, le stade TNM, l'âge et l'indice de performance du patient au diagnostic sont autant d'autres facteurs ayant un impact sur la survie. Les principaux biomarqueurs disponibles en pratique clinique présentent plusieurs limitations. L'imagerie fonctionnelle, par <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC/TATE/TOC et PET-FDG, joue un rôle important dans la stratification du risque. Plusieurs biomarqueurs circulants et tissulaires sont à l'étude; à l'avenir, ils pourraient permettre une meilleure appréciation du risque et aider à la stratégie thérapeutique.

## Introduction

«Hétérogène» est sans aucun doute l'adjectif le plus abondamment utilisé dans la littérature pour décrire les néoplasies neuroendocrines (*neuroendocrine neoplasm*, NEN). Ce terme regroupe des maladies différentes en termes de localisation, de présentation clinique, de prolifération cellulaire et de différenciation tissulaire, avec comme corollaire une variation importante d'un point de vue clinique, thérapeutique et pronostique.

Ces cancers, historiquement décrits comme rares, ont cependant une incidence et une prévalence en augmentation. Si la multiplication des examens endoscopiques et d'imagerie médicale explique en partie cette augmentation, leur caractère généralement indolent ainsi que la multiplicité des traitements disponibles sont responsables d'une prévalence actuellement élevée, dépassant celles des adénocarcinomes gastriques et pancréatiques cumulées.

Toutefois, cette hétérogénéité se traduit par des pronostics variables, avec une survie à 5 ans chutant drastiquement pour les NEN faiblement différenciées. Cette brève revue de la littérature s'applique à décrire les principaux outils pronostiques disponibles en pratique clinique, ainsi que ceux à venir.

## Caractéristiques liées au patient

Indépendamment du stade et du grade de la maladie, le sexe masculin semble être associé à un pronostic défavorable, comme suggéré par plusieurs études épidémiologiques (1, 2). Il est encore incertain à l'heure actuelle si cette différence traduit une agressivité tumorale accrue chez l'homme ou tout simplement un retard diagnostique lié à un délai de consultation. Cette élévation du risque conféré par le sexe masculin n'a cependant pas été confirmée par l'analyse d'une large cohorte rétrospective européenne (3). Un âge élevé au diagnostic confère un pronostic plus sombre, reflétant, d'une part, un accès moindre au traitement le plus optimal et, d'autre part, une biologie tumorale possiblement plus agressive.

À l'instar d'autres néoplasies, l'indice de performance au diagnostic ainsi que le statut nutritionnel sont également des facteurs à prendre en considération; d'un point de vue nutritionnel, la malnutrition et la présence d'un syndrome métabolique pourraient intervenir à la fois dans la pathogénie et le pronostic des NEN (4).

## Caractéristiques liées à la tumeur

Les localisations primitives pulmonaires sont associées à une issue plus défavorable. Au sein des NEN gastro-entéro-pancréatiques (*gastro-entero-pancreatic NEN*, GEP-NEN), la survie est la plus élevée pour les localisations grêles et appendiculaires, et la plus faible pour les localisations gastriques, colorectales et pancréatiques (3).

Le stade TNM (*tumor, node, metastasis*) est également reconnu comme un facteur pronostic indépendant, plus particulièrement dans les tumeurs neuroendocrines G1 et G2, avec des taux de survie respectivement de 223, 111 et 33 mois pour les maladies localisées, avancées locorégionales et à distance (3, 5).

## Caractéristiques histologiques

Les facteurs histologiques pronostiques sont de nature morphologique, reposant à la fois sur le degré de différenciation et l'indice de prolifération. Ainsi, les formes différenciées sont associées à un pronostic généralement favorable, y compris en situation métastatique, où leur survie à 5 ans est alors estimée entre 60 et 90% (6, 7). À l'autre extrémité du spectre se situent les carcinomes neuroendocrines (*neuroendocrine carcinoma*, NEC). Ces tumeurs, nettement plus agressives, sont le plus souvent métastatiques au moment du diagnostic; leur survie médiane est alors estimée à 9-12 mois (2, 3).

Le grade histologique est quant à lui déterminé par le Ki67, correspondant au pourcentage de cellules tumorales marquées par l'anticorps MIB-1 sur un minimum de 500 à 2000 cellules dans les zones de plus haute densité de marquage (*hot spot*). L'index mitotique, désormais optionnel, correspond au nombre de mitoses constatées sur 10 champs à fort grossissement (2mm<sup>2</sup>), en zone de plus haute densité mitotique. La classification OMS distingue ainsi 3 grades histologiques: G1 (Ki67 ≤ 2%), G2 (Ki 67 entre 3 et 20%) et G3 (Ki67 > 20%). Ce dernier grade s'avérait particulièrement hétéroclite, comprenant des tumeurs bien et faiblement différenciées: ceci a été rectifié par les dernières révisions de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), distinguant alors les tumeurs neuroendocrines de grade 3 (*neuroendocrine tumor* [NET] G3) des NEC (**Tableau 1**). Les NET G3, possédant généralement un Ki67 compris entre 20 et 50%, sont toujours bien différenciées.

Leur pronostic est considéré comme intermédiaire entre les NET G2 et les NEC, avec une survie médiane doublée par rapport à ces derniers (3, 8).

Le Ki67 s'avère particulièrement intéressant comme outil pronostique puisqu'il est inversement proportionnel à la survie, à la fois en situation localisée et métastatique (5, 9). Ceci a mené certains auteurs à distinguer des tumeurs d'un même grade selon leur Ki67: ainsi, un cut-off de 55% a été proposé dans les NEC, ce seuil étant corrélé à un pronostic moins favorable, à un meilleur taux de réponse à une chimiothérapie à base de sels de platine et à davantage de toxicités induites par le témozolomide (3, 10, 11).

Si les NEN de haut grade (NEC et NET G3) sont caractérisées par une importante hétérogénéité reflétée par l'index de prolifération, une sous-division des tumeurs G2 selon le Ki67 pourrait aussi se révéler pertinente, comme suggéré par l'analyse de registres espagnol et européen (3, 12). Dans ce dernier, 3 sous-groupes de NET G2 selon leur Ki67 (3 à 6%, 6 à 10% et 10 à 20%) étaient associés à des survies différentes, suggérant une hétérogénéité significative dans cette classe également.

L'expression des récepteurs à la somatostatine par immunohistochimie (IHC) est inversement proportionnelle au grade tumoral. Une expression forte des récepteurs à la somatostatine est alors corrélée à une survie plus favorable et prédit également une meilleure réponse à un traitement par analogues de la somatostatine et radiothérapie métabolique (13).

L'extinction de chromogranine A, également documentée par IHC, est un facteur de risque indépendant de mauvais pronostic (5) traduisant un faible degré de différenciation tumorale. Enfin, la traduction pronostique de la distinction «larges

**Tableau 1: Classification OMS des néoplasies neuroendocrines.**

Dénomination	Degré de différenciation	Grade	Ki67	Index mitotique
NET G1	Bien différenciée	1	< 2	< 3
NET G2	Bien différenciée	2	2 à 20	3 à 20
NET G3	Bien différenciée	3	> 20	> 20
NEC à petites cellules	Pas ou faiblement différenciée	3	> 20	> 20
NEC à grandes cellules	Pas ou faiblement différenciée	3	> 20	> 20
Néoplasies mixtes neuroendocrines/non neuroendocrines	Composante de neuroendocrine et non neuroendocrine (adénocarcinome)	Variable		

cellules» (LC NEC) vs «petites cellules» (SC NEC) au sein des NEC reste encore à déterminer; toutefois, certaines études rétrospectives tendent à décrire une survie moindre pour les SC NEC (14).

## Biomarqueurs disponibles

### Chromogranine A

La chromogranine A (CgA) est une protéine contenue dans les granules sécrétoires des cellules neuroendocrines normales et tumorales. Des taux élevés de CgA sont principalement observés dans les tumeurs bien différenciées et sont associés à une plus haute charge tumorale. L'augmentation de la CgA étant corrélée de manière directe avec le degré d'envahissement hépatique, son suivi pourrait permettre de prédire la survie ainsi que la réponse tumorale (15). La plupart des travaux s'intéressant à la valeur pronostique de la CgA ont concerné des situations avancées. Les données concernant les maladies localisées sont quant à elles plus éparses: dans une cohorte de tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées, il a été mis en évidence que les taux de CgA sériques pré-opératoires étaient significativement plus élevés chez les patients présentant une récurrence précoce (16).

Toutefois, plusieurs situations peuvent être associées à une élévation de la CgA en l'absence d'évolution défavorable. C'est le cas des gastrinomes non métastatiques, dont l'hypergastrinémie réactionnelle peut entraîner une augmentation des taux de CgA similaire à celle rencontrée dans les NEN métastatiques non fonctionnels. Une élévation transitoire de la CgA après un premier cycle de radiothérapie métabolique (PRRT) est également fréquemment observée, due à la lyse tumorale radio-induite. Rappelons que la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons, la gastrite atrophique (par phénomène d'hypergastrinémie) et l'insuffisance rénale peuvent également être responsables d'une élévation de la CgA.

Inversement, une décroissance de la CgA peut également traduire une perte de la différenciation neuroendocrine (17), péjorant alors le pronostic. Enfin, différents kits de dosage peuvent être responsables d'une différence en termes de performance diagnostique.

### Neuron-specific enolase

Cette protéine est exprimée par des cellules neuronales, neuroendocrines et paraneuronales. Sa fiabilité en termes de marqueur diagnostique, pronostique et de suivi est la plus élevée dans le cancer pulmonaire à petites cellules. Elle est majorée dans 40% des GEP-NEN, essentiellement dans les tumeurs

*Les localisations primitives pulmonaires sont associées à une issue plus défavorable. Au sein des NEN gastro-entéro-pancréatiques, la survie est la plus élevée pour les localisations grêles et appendiculaires, et la plus faible pour les localisations gastriques, colorectales et pancréatiques.*

présentant un haut grade, et est directement associée à la différenciation, l'agressivité et la taille de la tumeur (18). Toutefois, sa sensibilité reste très insuffisante, y compris dans les carcinomes neuroendocrines, où sa sensibilité n'est que de 60%. Son usage n'est dès lors pas recommandé.

### N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Le *N-terminal pro-brain natriuretic peptide* (NT-ProBNP) est un peptide produit par les cellules myocardiques en réponse à une tension pariétale accrue telle qu'en cas d'hypervolémie et/ou d'augmentation de la pression intracardiaque. Son intérêt est démontré dans l'évaluation de la valvulopathie carinoïde, avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 92 et 91% pour un cut-off de 260pg/ml (19). Son dosage, combiné à l'échographie cardiaque, est recommandé chez les patients atteints de syndrome carinoïde. En outre, l'élévation concomitante du NT-proBNP à celle du CgA semble être associée à une survie globale plus faible comparée à une élévation isolée de la CgA (20).

### Acide 5-hydroxindolacétique

L'acide 5-hydroxindolacétique (5-HIAA) est un métabolite de la sérotonine, mesuré par collecte urinaire de 24 heures et utilisé essentiellement comme marqueur diagnostique et de suivi dans le syndrome carinoïde, seul ou combiné au dosage du NT-proBNP (20). Les taux de 5-HIAA ne sont pas directement liés à la sévérité des symptômes, et il existe une grande variation interindividuelle. Son dosage nécessite des précautions

diététiques, l'ingestion d'aliments riches en tryptophane et sérotonine pouvant entraîner un faux positif. Son intérêt en tant que marqueur pronostique reste controversé, avec des études montrant des résultats divergents (21-23). Il reste néanmoins recommandé par les sociétés internationales de réaliser le dosage pour le diagnostic et le suivi des patients présentant un syndrome carcinoïde. Le dosage du 5-HIAA sérique pourrait être une alternative séduisante à la fastidieuse récolte urinaire de 24 heures (24); son applicabilité clinique n'est pas encore d'actualité.

### Polypeptide pancréatique et peptide YY

Bien que considéré comme non spécifique, l'augmentation du polypeptide pancréatique (PP) de plus de 50% dans le suivi des GEP-NET est corrélé de manière directe à la progression radiologique selon les critères RECIST 1.1 (25).

L'élévation du taux circulant de peptide YY, relativement similaire au PP sur le plan moléculaire, est le plus souvent retrouvée dans les NEN rectales, où elle est associée à un comportement tumoral plus agressif et à un pronostic plus défavorable (26).

### Lactate deshydrogénase et aspartate aminotransférase

L'élévation du lactate deshydrogénase (LDH), reconnue comme un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs cancers (pulmonaire, mammaire), est également associée à une survie défavorable dans les NEC. Celles-ci, contrairement aux formes bien différenciées, présentent en effet une glycolyse accrue, une prolifération importante et une faible vascularisation, résultant en un environnement tumoral hypoxique entraînant une élévation des LDH.

Conjointement au statut ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), au KI67 et à la présence de métastases hépatiques, les taux de LDH et d'aspartate aminotransférase s'intègrent dans un score pronostique plus global, le GI-NEC score (**Tableau 2**), permettant de stratifier les patients atteints de NEC en 2 groupes distincts d'un point de vue pronostique (27).

## Biomarqueurs futurs

### P53 et rétinoblastome

La distinction entre NET G3 et NEC, introduite par la classification OMS de 2019 et cruciale en termes d'attitude thérapeutique et de pronostic, repose sur des critères morphologiques (nécrose, rapport nucléocytoplasmique, aspect organisé des cellules néoplasiques). Toutefois, dans certains cas, l'anatomopathologie ne permet pas de discriminer entre ces 2 entités sur des critères morphologiques purs. NEC et NET G3 se distinguent

**Tableau 2: Score GI-NEC.**

LDH UI/l	≤ 827: 0 ≥ 828: 1
AST UI/l	≤ 82: 0 83-289: 1 ≥ 290: 2
Métastases hépatiques	absentes: 0 présentes: 1
Ki67 en %	≤ 80: 0 > 80: 1
ECOG	0 ou 1: 0 ≥ 2: 1
Total	0-2: groupe A (bon pronostic) 3-6: groupe B (pronostic sombre)

par un profil moléculaire différent pouvant être mis à contribution dans cette indication: ainsi, les mutations RB1 et TP53 exprimées par les NEC et absentes dans les NET pourraient permettre une distinction via IHC.

En termes pronostiques, la perte de RB1 est associée à une meilleure réponse aux régimes à base de sels de platine, à la fois dans les cancers pulmonaires à petites cellules et les NEC pancréatiques, tandis que la présence d'un marquage p53 tend à indiquer au contraire une issue défavorable dans les NEC colorectaux, avec un taux de réponse moindre vis-à-vis des sels de platine (28).

### DAXX et ATRX mutation

DAXX et ATRX sont des gènes suppresseurs de tumeurs dont les produits transcriptionnels sont impliqués dans la biologie des télomères; leur mutation, conduisant à une prolongation alternative des télomères (ALT), est rencontrée dans presque 40% des NET pancréatiques bien différenciées et est alors corrélée avec une tumeur plus agressive, un grade plus élevé et une maladie davantage métastatique (29). L'extinction des protéines normalement encodées par DAXX et ATRX peut être documentée par IHC sur le tissu tumoral, plus pratique que la mise en évidence de l'ALT par FISH (*fluorescence in situ hybridization*).

### ADN tumoral circulant

Aisément obtenue par biopsie liquide, la présence d'ADN tumoral circulant semble être associée de manière significative à une diminution de la survie globale et de la survie sans progression (30). Étant corrélés avec la taille tumorale, le caractère



métastatique ou non de la maladie, le degré de nécrose et de différenciation, les taux d'ADN tumoral circulant sont les plus élevés dans les NEC. À l'inverse, le taux de réplication cellulaire plus faible des tumeurs neuroendocrines G1 et G2 peut rendre compte de résultats négatifs dans ces tumeurs bien différenciées.

### microARN circulant

Les microARN circulants (miARNc) sont des brins d'ARN non codant de petite taille jouant un rôle crucial dans la carcinogénèse. Plusieurs études ont souligné leur rôle pronostique potentiel dans divers cancers, essentiellement les néoplasies pulmonaires, coliques, mammaires et prostatiques.

Bien que la littérature suggère une place du microARN tissulaire en tant que potentiel biomarqueur pronostique dans les NEN, le rôle de l'ARN circulant dans cette indication reste à démontrer; si certaines études parviennent à confirmer la faisabilité technique du dosage du miARNc (31) chez des patients atteints de NEN, elles ne fournissent toutefois aucun renseignement au sujet du pronostic des patients inclus.

## Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle joue un rôle central dans la mise au point des NEN. La tomographie par émission de positrons au Gallium 68 couplé à un analogue de la somatostatine (<sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC/TATE/TOC), plus sensible que la scintigraphie au <sup>111</sup>In-Pentetreotide, est actuellement devenue l'imagerie moléculaire standard dans la détermination de l'expression

*Les facteurs histologiques pronostiques sont de nature morphologique, reposant à la fois sur le degré de différenciation et l'indice de prolifération. Ainsi, les formes différenciées sont associées à un pronostic généralement favorable, y compris en situation métastatique, où leur survie à 5 ans est alors estimée entre 60 et 90%.*

des récepteurs à la somatostatine, la stadification et le monitoring des NEN. Son impact thérapeutique est capital, permettant de sélectionner les patients éligibles à un traitement par analogues de la somatostatine et par PRRT. Son rôle en tant que marqueur pronostique est bien établi, une faible SUV (*standardized uptake value*) étant associée à une diminution en termes de survie sans progression et de survie globale ainsi qu'à un échec précoce des analogues de la somatostatine dans les GEP-NET de grade 1 et 2 (32).

Le PET-FDG, classiquement réservé aux tumeurs SRS négatives, présentant un Ki67 élevé ou rapidement progressives, pourrait également se révéler pertinent dans les NET exprimant les récepteurs à la somatostatine et de bas grade, puisqu'une hyperfixation au <sup>18</sup>F-FDG confère une survie globale drastiquement réduite par rapport aux patients FDG-négatifs, y compris pour des NET G1 (33). Il est également un outil intéressant après traitement par PRRT, sa positivité étant associée à un risque accru de progression, motivant ainsi un traitement plus intensif chez ces patients (34).

L'utilisation combinée de ces 2 modalités d'imagerie fonctionnelle pourrait conduire à une meilleure caractérisation tumorale, reflétant des aspects biologiques tumoraux différents, les NEN bien différenciées ayant une avidité marquée vis-à-vis du <sup>68</sup>Ga-DOTA et plus faible vis-à-vis du FDG, et inversement dans les formes non ou faiblement différenciées. Des scores reposant sur une utilisation combinée du <sup>68</sup>Ga et du <sup>18</sup>F-FDG ont été proposés comme le NETPET score ou le *Three-scale grading system* (35, 36). Ceux-ci ont une utilité pronostique, mais peuvent également être employés comme aide à la stratégie thérapeutique; basés sur des données rétrospectives, ces scores doivent toutefois être validés de manière prospective.

## Conclusions

Les NEN sont caractérisées par une hétérogénéité importante, que ce soit en termes de réponse thérapeutique et de facteurs pronostiques. Les facteurs influençant la survie sont nombreux, comprenant des éléments épidémiologiques, histologiques, biologiques, génétiques et iconographiques.

Les principaux éléments pronostiques, à savoir le grade et la différenciation tumorale, ne permettent pas une stratification pronostique optimale. Ainsi, les GEP-NEN bien différenciées, bien que classiquement associées à une évolution indolente, peuvent dans certains cas témoigner d'une progression moins favorable, incitant alors à une approche thérapeutique plus agressive dont la séquence optimale n'est pas encore élucidée.

Cette hétérogénéité est également avérée dans les NEN de haut grade; bien que la révision de la classification OMS de 2019 différencie les NET G3 des NEC, leur distinction sur des critères histologiques peut se révéler complexe, nécessitant alors le recours à l'identification d'altérations moléculaires par des techniques d'IHC. Au sein-même des NEC, le GI NEC score permet de distinguer 2 groupes différents au niveau pronostique. Sur le plan de l'imagerie fonctionnelle, l'utilisation combinée du PET-FDG et du <sup>68</sup>Ga DOTA-NOC/DATE/TATE permet quant à

elle d'identifier les tumeurs les plus agressives, y compris parmi celles ayant un faible Ki67 et exprimant des récepteurs à la somatostatine.

Les biomarqueurs actuellement utilisés en pratique clinique présentent de nombreuses limitations; nul doute que l'avenir proche verra apparaître l'essor de nouveaux marqueurs circulants et tissulaires permettant de davantage prédire l'évolution de la maladie et d'adopter la stratégie thérapeutique la plus optimale chez les patients atteints de NEN.

#### Références

1. Boyar Cetinkaya R, Aagnes B, Myldebus TÅ, Thiis-Evensen E. Survival in neuroendocrine neoplasms: A report from a large Norwegian population-based study. *Int J Cancer* 2018;142(6):1139-47.
2. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(18):3063-72.
3. Borbath I, Garcia-Carbonero R, Bikmukhametov D, et al. The European Neuroendocrine Tumour Society registry, a tool to assess the prognosis of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer* 2022;168:80-90.
4. Santos AP, Santos AC, Castro C, et al. Visceral Obesity and Metabolic Syndrome Are Associated with Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Cancers (Basel)* 2018;10(9):293.
5. Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, et al. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008;15(4):1083-97.
6. Panzuto F, Nasoni S, Falconi M, et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(4):1083-92.
7. Jann H, Roll S, Couvelard A, et al. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer* 2011;117(15):3332-41.
8. Velayoudom-Céphise FL, Duvillard J, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer* 2013;20(5):649-57.
9. Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol* 2009;40(9):1262-8.
10. Wélin S, Sorbye H, Sebjørgen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117(20):4617-22.
11. Sorbye H, Wélin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24(1):152-60.
12. Nuñez-Valdivinos B, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, et al. Neuroendocrine tumor heterogeneity adds uncertainty to the World Health Organization 2010 classification: real-world data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE). *Oncologist* 2018;23(4):422-32.
13. Mehta S, de Reuver PR, Gill P, et al. Somatostatin receptor SSTR-2a expression is a stronger predictor for survival than Ki-67 in pancreatic neuroendocrine tumors. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(40):e1281.
14. Abdel-Rahman O, Fazio N. Outcomes of small-cell versus large-cell gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinomas: A population-based study. *J Neuroendocrinol* 2021;33(5):e12971.
15. Arnold R, Wilke A, Rinke A, et al. Plasma chromogranin A as marker for survival in patients with metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6(7):820-7.
16. Nanno Y, Toyama H, Matsumoto I, et al. Baseline plasma chromogranin A levels in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors of the pancreas: A potential predictor of postoperative recurrence. *Pancreatol* 2017;17(2):291-4.
17. Zatelli MC, Torta M, Leon A, et al. A as a marker of neuroendocrine neoplasia: an Italian Multicenter Study. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):473-82.
18. van Adrichem RC, Kamp K, Vandamme T, Peeters M, Fielders RA, de Herder WW. Serum neuron-specific enolase level is an independent predictor of overall survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2016;27(4):746-7.
19. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin ME, Davar J. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102(7):938-42.
20. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol* 2015;16(9):e435-e446.
21. Formica V, Wotherspoon A, Cunningham D, et al. The prognostic role of WHO classification, urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and liver function tests in metastatic neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic tract. *Br J Cancer* 2007;96(8):1178-82.
22. Van der Horst-Schrivers AN, Post WJ, Kema IP, et al. Persistent low urinary excretion of 5-HIAA is a marker for favourable survival during follow-up in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 2007;43(18):2651-7.
23. Korse CM, Bonfrer JM, Aaronson NK, Hart AA, Taal BG. Chromogranin A as an alternative to 5-hydroxyindoleacetic acid in the evaluation of symptoms during treatment of patients with neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009;89(3):296-301.
24. de Mestier L, Savagner F, Brixi H, et al. Plasma and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid measurements in patients with midgut neuroendocrine tumors: a GTE study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(4):e1673-e1682.
25. Walter T, Chardon L, Chopin-laly X, et al. Is the combination of chromogranin A and pancreatic polypeptide serum determinations of interest in the diagnosis and follow-up of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours? *Eur J Cancer* 2012;48(12):1766-73.
26. Iwafuchi M, Watanabe H, Ishihara N, Shimoda T, Iwashita A, Ito S. Peptide YY immunoreactive cells in gastrointestinal carcinoids: Immunohistochemical and ultrastructural studies of 60 tumors. *Hum Pathol* 1986;17:291-6.
27. Lamarca A, Walter T, Pavel M, et al. Design and validation of the GI-NEC score to prognosticate overall survival in patients with high-grade gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(5).
28. Ali AS, Gronberg M, Federspiel B, et al. Expression of p53 protein in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine carcinoma. *PLoS One* 2017;12(11):e0187667.
29. Hackeng WM, Broens LAA, Kim JY, et al. Non-functional pancreatic neuroendocrine tumours: ATRX/DANEURO-ENDOCRIENE TUMOREN and alternative lengthening of telomeres (ALT) are prognostically independent from ARX/PDX1 expression and tumour size. *Gut* 2022;71(5):961-73.
30. Boons G, Vandamme T, Mariën L, et al. Longitudinal copy-number alteration analysis in plasma cell-free DNA of neuroendocrine neoplasms is a novel specific biomarker for diagnosis, prognosis, and follow-up. *Clin Cancer Res* 2022;28:338-49.
31. Li A, Yu J, Kim H, Wolfgang CL, et al. MicroRNA array analysis finds elevated serum miR-1290 accurately distinguishes patients with low-stage pancreatic cancer from healthy and disease controls. *Clin Cancer Res* 2013;19:3600-10.
32. Lee DY, Kim YL. Prognostic value of maximum standardized uptake value in <sup>68</sup>Ga-somatostatin receptor positron emission tomography for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2019;44(10):777-83.
33. Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High prognostic value of 18F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation. *J Nucl Med* 2014;55(11):1786-90.
34. Severi S, Nanni O, Bodei, et al. Role of 18FDG PET/CT in patients treated with 177Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40(6):881-8.
35. Chan DL, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual somatostatin receptor/FDG PET/CT imaging in metastatic neuroendocrine tumours: proposal for a novel grading scheme with prognostic significance. *Theranostics* 2017;7(5):1149-58.
36. Karfis I, Marin G, Levillain H, et al. Prognostic value of a three-scale grading system based on combining molecular imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasias. *Oncotarget* 2020;11(6):589-99.

Reçu: 05/12/2022 – Accepté: 06/12/2022

## EN DIRECT DE L'INDUSTRIE

### BODY OF EVIDENCE GROWS FROM ZUMA-7 STUDY SUPPORTING INITIAL TREATMENT WITH YESCARTA® CAR T-CELL THERAPY FOR PATIENTS WITH R/R LBCL

Kite, a Gilead Company, announced findings from two new analyses of the landmark ZUMA-7 trial of Yescarta® (axicabtagene ciloleucel), the largest and longest follow-up of a CAR T-cell therapy versus standard of care in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (r/r LBCL). These results include an analysis of outcomes for patients who received subsequent treatment for their lymphoma following second-line Yescarta therapy or SOC therapy, as well as an exploratory analysis of the association between metabolic tumor volume and clinical

outcomes. The data were presented orally at the 2022 American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition on December 11 and 10, respectively (Abstracts #659 and #259). Data from the pivotal ZUMA-7 trial supported the U.S. Food and Drug Administration's expanded approval of Yescarta in April 2022 as initial treatment in adults with r/r LBCL that is refractory to first-line chemoimmunotherapy or that relapses within 12 months of first-line chemoimmunotherapy, and led to a similar approval by the European Medicines Agency in October 2022.

**Nplate® 125, 250 and 500 micrograms powder for solution for injection.**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Nplate 125, 250 and 500 micrograms powder for solution for injection. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nplate 125 micrograms powder for solution for injection: Each vial contains 125 mcg of romiplostim. After reconstitution, a deliverable volume of 0.25 mL solution contains 125 mcg of romiplostim (500 mcg/mL). An additional overfill is included in each vial to ensure that 125 mcg of romiplostim can be delivered. Nplate 250 micrograms powder for solution for injection: Each vial contains 250 mcg of romiplostim. After reconstitution, a deliverable volume of 0.5 mL solution contains 250 mcg of romiplostim (500 mcg/mL). An additional overfill is included in each vial to ensure that 250 mcg of romiplostim can be delivered. Nplate 500 micrograms powder for solution for injection: Each vial contains 500 mcg of romiplostim. After reconstitution, a deliverable volume of 1 mL solution contains 500 mcg of romiplostim (500 mcg/mL). An additional overfill is included in each vial to ensure that 500 mcg of romiplostim can be delivered. Romiplostim is produced by recombinant DNA technology in *Escherichia coli* (*E. coli*). For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM:** Powder for solution for injection (powder for injection). The powder is white. **4. CLINICAL PARTICULARS: 4.1 Therapeutic indications:** Adults: Nplate is indicated for the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins) (see sections 4.2 and 5.1). Paediatrics: Nplate is indicated for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia (ITP) in paediatric patients one year of age and older who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins) (see sections 4.2 and 5.1). **4.2 Posology and method of administration:** Treatment should remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases. **Posology:** Nplate should be administered once weekly as a subcutaneous injection. **Initial dose:** The initial dose of romiplostim is 1 mcg/kg based on actual body weight. **Dose calculation:** The volume of romiplostim to administer is calculated based on body weight, dose required, and concentration of product. **Table 1. Guidelines for calculating individual patient dose and volume of romiplostim to administer:** Individual patient dose (mcg): Individual patient dose (mcg) = weight (kg) x dose in mcg/kg. Actual body weight at initiation of treatment should always be used when calculating initial dose. In adults, future dose adjustments are based on changes in platelet counts only. In paediatric patients, future dose adjustments are based on changes in platelet counts and changes in body weight. Reassessment of body weight is recommended every 12 weeks. If individual patient dose is  $\geq 23$  mcg: Reconstitute lyophilised product as described in section 6.6. The resulting concentration is 500 mcg/mL. Volume to administer (mL) = Individual patient dose (mcg) / 500 mcg/mL (Round volume to the nearest hundredth mL). If individual patient dose is  $< 23$  mcg: Dilution is required to ensure accurate dosing. Reconstitute lyophilised product and then dilute the product as described in section 6.6. The resulting concentration is 125 mcg/mL. Volume to administer (mL) = Individual patient dose (mcg) / 125 mcg/mL (Round volume to the nearest hundredth mL). **Example:** 10 kg patient is initiated at 1 mcg/kg of romiplostim. Individual patient dose (mcg) = 10 kg x 1 mcg/kg = 10 mcg. Because the dose is  $< 23$  mcg, dilution is required to ensure accurate dosing. Reconstitute lyophilised product and then dilute the product as described in section 6.6. The resulting concentration is 125 mcg/mL. Volume to administer (mL) = 10 mcg / 125 mcg/mL = 0.08 mL. **Dose adjustment:** A subject's actual body weight at initiation of therapy should be used to calculate dose. The once weekly dose of romiplostim should be increased by increments of 1 mcg/kg until the patient achieves a platelet count  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Platelet counts should be assessed weekly until a stable platelet count ( $\geq 50 \times 10^9/L$  for at least 4 weeks without dose adjustment) has been achieved. Platelet counts should be assessed monthly thereafter and appropriate dose adjustments made as per the dose adjustment table (table 2) in order to maintain platelet counts within the recommended range. See table 2 below for dose adjustment and monitoring. A maximum once weekly dose of 10 mcg/kg should not be exceeded. **Table 2. Dose adjustment guidance based on platelet count:** Platelet count  $< 50 \times 10^9/L$ : Increase once weekly dose by 1 mcg/kg. Platelet count  $> 150$  for two consecutive weeks: Decrease once weekly dose by 1 mcg/kg. Platelet count  $> 250$ : Do not administer, continue to assess the platelet count weekly. Due to the interindividual variable platelet response, in some patients platelet count may abruptly fall below  $50 \times 10^9/L$  after dose reduction or treatment discontinuation. In these cases, if clinically appropriate, higher cut-off levels of platelet count for dose reduction ( $200 \times 10^9/L$ ) and treatment interruption ( $400 \times 10^9/L$ ) may be considered according to medical judgement. A loss of response or failure to maintain a platelet response with romiplostim within the recommended dosing range should prompt a search for causative factors (see section 4.4, loss of response to romiplostim). **Treatment discontinuation:** Treatment with romiplostim should be discontinued if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding after four weeks of romiplostim therapy at the highest weekly dose of 10 mcg/kg. Patients should be clinically evaluated periodically and continuation of treatment should be decided on an individual basis by the treating physician, and in non-splenectomised patients this should include evaluation relative to splenectomy. The recurrence of thrombocytopenia is likely upon discontinuation of treatment (see section 4.4). **Elderly patients ( $\geq 65$  years):** No overall differences in safety or efficacy have been observed in patients  $< 65$  and  $\geq 65$  years of age (see section 5.1). Although based on these data no adjustment of the dosing regimen is required for older patients, care is advised considering the small number of elderly patients included in the clinical trials so far. **Paediatric population:** The safety and efficacy of romiplostim in children under the age of one year has not been established. **Patients with hepatic impairment:** Romiplostim should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score  $\geq 7$ ) unless the expected benefit outweighs the identified risk of portal venous thrombosis in patients with thrombocytopenia associated to hepatic insufficiency treated with thromboprotective (TPD) agonists (see section 4.4). If the use of romiplostim is deemed necessary, platelet count should be closely monitored to minimise the risk of thromboembolic complications. **Patients with renal impairment:** No formal clinical trials have been conducted in these patient populations. Nplate should be used with caution in these populations. **Method of administration:** For subcutaneous use. After reconstitution of the powder, Nplate solution for injection is administered subcutaneously. The injection volume may be very small. Caution should be used during preparation of Nplate in calculating the dose and reconstitution with the correct volume of sterile water for injection. If the calculated individual patient dose is less than 23 mcg, dilution with preservative-free, sterile, sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection is required to ensure accurate dosing (see section 6.6). Special care should be taken to ensure that the appropriate volume of Nplate is withdrawn from the vial for subcutaneous administration – a syringe with graduations of 0.01 mL should be used. Self-administration of Nplate is not allowed for paediatric patients. For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6. **4.3 Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to *E. coli* derived products. **4.8 Undesirable effects: Summary of the safety profile:** Based on an analysis of all adult ITP patients receiving romiplostim in 4 controlled and 5 uncontrolled clinical trials, the overall subject incidence of all adverse reactions for romiplostim-treated subjects was 91.5% (248/271). The mean duration of exposure to romiplostim in this study population

was 50 weeks. The most serious adverse reactions that may occur during Nplate treatment include: recurrence of thrombocytopenia and bleeding after cessation of treatment, increased bone marrow reticulium, thrombotic/thromboembolic complications, medication errors and progression of existing MDS to AML. The most common adverse reactions observed include hypersensitivity reactions (including cases of rash, urticaria and angioedema) and headache. **Tabulated list of adverse reactions:** 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 ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each MedDRA system organ class and frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing incidence. **Infections and infestation:** Very common: Upper respiratory tract infection, rhinitis\*\*\*; Common: Gastroenteritis, pharyngitis\*\*\*, conjunctivitis\*\*\*, ear infection\*\*\*, sinusitis\*\*\*, bronchitis\*\*\*; Uncommon: Influenza, localised infection, nasopharyngitis. **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):** Uncommon: Multiple myeloma, myelofibrosis. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: Bone marrow disorder\*, thrombocytopenia\*, anaemia; Uncommon: Aplastic anaemia, bone marrow failure, leukocytosis, splenomegaly, thrombocytopenia, platelet count increased, platelet count abnormal. **Immune system disorders:** Very common: Hypersensitivity\*\*\*; Common: Angioedema. **Metabolism and nutrition disorders:** Uncommon: Alcohol intolerance, anorexia, decreased appetite, dehydration, gout. **Psychiatric disorders:** Common: Insomnia; Uncommon: Depression, abnormal dreams. **Nervous system disorders:** Very common: Headache; Common: Dizziness, migraine, paraesthesia; Uncommon: Clonus, dysgeusia, hypoesthesia, hypergeusia, neuropathy peripheral, transverse sinus thrombosis. **Nervous system disorders:** Very common: Headache; Common: Dizziness, migraine, paraesthesia; Uncommon: Clonus, dysgeusia, hypoesthesia, hypergeusia, neuropathy peripheral, transverse sinus thrombosis. **Eye disorders:** Uncommon: Conjunctival haemorrhage, accommodation disorder, blindness, eye disorder, eye pruritus, lacrimation increased, papilloedema, visual disturbances. **Ear and labyrinth disorders:** Uncommon: Vertigo. **Cardiac disorders:** Common: Palpitations; Uncommon: Myocardial infarction, heart rate increased. **Vascular disorders:** Common: Flushing; Uncommon: Deep vein thrombosis, hypotension, peripheral embolism, peripheral ischaemia, phlebitis, thrombophlebitis superficial, thrombosis, erythromelalgia. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very Common: Oropharyngeal pain\*\*\*; Common: Pulmonary embolism\*\*\*; Uncommon: Cough, rhinorrhoea, dry throat, dyspnoea, nasal congestion, painful respiration. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Upper abdominal pain\*\*\*; Common: Nausea, diarrhoea, abdominal pain, constipation, dyspepsia; Uncommon: Vomiting, rectal haemorrhage, breath odour, dysphagia, gastro-oesophageal reflux disease, haematochezia, mouth haemorrhage, stomach discomfort, stomatitis, tooth discolouration. **Hepatobiliary disorders:** Uncommon: Portal vein thrombosis, increase in transaminase. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Pruritus, ecchymosis, rash; Uncommon: Alopecia, photosensitivity reaction, acne, dermatitis contact, dry skin, eczema, erythema, exfoliative rash, hair growth abnormal, prurigo, purpura, rash papular, rash pruritic, skin nodule, skin odour abnormal, urticaria. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Arthralgia, myalgia, muscle spasms, pain in extremity, back pain, bone pain; Uncommon: Muscle tightness, muscular weakness, shoulder pain, muscle twitching. **Renal and urinary disorders:** Uncommon: Protein urine present. **Reproductive system and breast disorders:** Uncommon: Vaginal haemorrhage. **General disorders and administration site conditions:** Common: Fatigue, oedema peripheral, influenza like illness, pain, asthenia, pyrexia, chills, injection site reaction, Peripheral swelling\*\*\*; Uncommon: Injection site haemorrhage, chest pain, irritability, malaise, face oedema, feeling hot, feeling jittery. **Investigations:** Uncommon: Blood pressure increased, blood lactate dehydrogenase increased, body temperature increased, weight decreased, weight increased. **Injury, poisoning and procedural complications:** Common: Contusion. \* see section 4.4. \*\* Hypersensitivity reactions including cases of rash, urticaria, and angioedema. \*\*\* Additional adverse reactions observed in paediatric studies. \*\*\*\* Additional adverse reactions observed in adult patients with ITP duration up to 12 months. **Adult population with ITP duration up to 12 months:** The safety profile of romiplostim was similar across adult patients, regardless of ITP duration. Specifically in the integrated analysis of ITP  $\leq 12$  months duration (n = 311), 277 adult patients with ITP  $\leq 12$  months duration and who received at least one dose of romiplostim from among those patients in 9 ITP studies were included (see also section 5.1). In this integrated analysis, the following adverse reactions (at least 5% incidence and at least 5% more frequent with Nplate compared with placebo or standard of care) occurred in romiplostim patients with ITP duration up to 12 months, but were not observed in those adult patients with ITP duration  $> 12$  months: bronchitis, sinusitis (reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )). **Paediatric population:** In the paediatric studies, 282 paediatric ITP subjects were treated with romiplostim in 2 controlled and 3 uncontrolled clinical trials. The median duration of exposure was 65.4 weeks. The overall safety profile was similar to that seen in adults. The paediatric adverse reactions are derived from each of the paediatric ITP randomised safety set (2 controlled clinical trials) and paediatric ITP safety set (2 controlled and 3 uncontrolled clinical trials) where the subject incidence was at least 5% higher in the romiplostim arm compared to placebo and at least a 5% subject incidence in romiplostim-treated subjects. The most common adverse reactions in paediatric ITP patients 1 year and older were upper respiratory tract infection, rhinitis, cough, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, diarrhoea, rash, pyrexia, contusion (reported very commonly ( $\geq 1/10$ )), and pharyngitis, conjunctivitis, ear infection, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urticaria and peripheral swelling (reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )). Oropharyngeal pain, upper abdominal pain, rhinitis, pharyngitis, conjunctivitis, ear infection, sinusitis and peripheral swelling were additional adverse reactions observed in paediatric studies compared to those seen in adult studies. Some of the adverse reactions seen in adults were reported more frequently in paediatric subjects such as cough, diarrhoea, rash, pyrexia and contusion reported very commonly ( $\geq 1/10$ ) in paediatric subjects and purpura and urticaria were reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) in paediatric subjects. **Description of selected adverse reactions:** In addition, the reactions listed below have been deemed to be related to romiplostim treatment. **Bleeding events:** Across the entire adult ITP clinical programme an inverse relationship between bleeding events and platelet counts was observed. All clinically significant ( $\geq$  grade 3) bleeding events occurred at platelet counts  $< 30 \times 10^9/L$ . All bleeding events  $\geq$  grade 2 occurred at platelet counts  $< 50 \times 10^9/L$ . No statistically significant differences in the overall incidence of bleeding events were observed between Nplate and placebo treated patients. In the two adult placebo-controlled studies, 9 patients reported a bleeding event that was considered serious (5 [6.0%] romiplostim, 4 [9.8%] placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0.59; 95% CI = (0.15, 2.31)). Bleeding events that were grade 2 or higher were reported by 15% of patients treated with romiplostim and 34% of patients treated with placebo (Odds Ratio, [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0.14, 0.85)). In the Phase 3 paediatric study, the mean (SD) number of composite bleeding episodes (see section 5.1) was 1.9 (4.2) for the romiplostim arm and 4.0 (6.9) for the placebo arm. **Thrombocytosis:** Based on an analysis of all adult ITP patients receiving romiplostim in 4 controlled and 5 uncontrolled clinical trials, 3

Nplate® 125 µg € 310,47\*  
Nplate® 250 µg € 526,10\*  
Nplate® 500 µg € 1.045,08\*

## Nplate® is reimbursed for adult ITP\* patients as of failure or contra-indication to corticosteroids<sup>1</sup>

# Nplate® elevates the chance for treatment-free remission<sup>†,2</sup>

- 51,3% of adult patients with ITP achieved treatment-free remission<sup>2</sup>
- Improved quality of life<sup>3,4</sup>
- Nplate®'s characteristics help support adherence and convenience<sup>5-9</sup>



**Nplate®**  
romiplostim injection

**REIMBURSEMENT VIA E-HEALTH**  
(Adult patients chapter IV, §5200100 - Pediatric patients chapter IV, §5200200)<sup>1</sup>

was 50 weeks. The most serious adverse reactions that may occur during Nplate treatment include: recurrence of thrombocytopenia and bleeding after cessation of treatment, increased bone marrow reticulium, thrombotic/thromboembolic complications, medication errors and progression of existing MDS to AML. The most common adverse reactions observed include hypersensitivity reactions (including cases of rash, urticaria and angioedema) and headache. **Tabulated list of adverse reactions:** 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 ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each MedDRA system organ class and frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing incidence. **Infections and infestation:** Very common: Upper respiratory tract infection, rhinitis\*\*\*; Common: Gastroenteritis, pharyngitis\*\*\*, conjunctivitis\*\*\*, ear infection\*\*\*, sinusitis\*\*\*, bronchitis\*\*\*; Uncommon: Influenza, localised infection, nasopharyngitis. **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):** Uncommon: Multiple myeloma, myelofibrosis. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: Bone marrow disorder\*, thrombocytopenia\*, anaemia; Uncommon: Aplastic anaemia, bone marrow failure, leukocytosis, splenomegaly, thrombocytopenia, platelet count increased, platelet count abnormal. **Immune system disorders:** Very common: Hypersensitivity\*\*\*; Common: Angioedema. **Metabolism and nutrition disorders:** Uncommon: Alcohol intolerance, anorexia, decreased appetite, dehydration, gout. **Psychiatric disorders:** Common: Insomnia; Uncommon: Depression, abnormal dreams. **Nervous system disorders:** Very common: Headache; Common: Dizziness, migraine, paraesthesia; Uncommon: Clonus, dysgeusia, hypoesthesia, hypergeusia, neuropathy peripheral, transverse sinus thrombosis. **Nervous system disorders:** Very common: Headache; Common: Dizziness, migraine, paraesthesia; Uncommon: Clonus, dysgeusia, hypoesthesia, hypergeusia, neuropathy peripheral, transverse sinus thrombosis. **Eye disorders:** Uncommon: Conjunctival haemorrhage, accommodation disorder, blindness, eye disorder, eye pruritus, lacrimation increased, papilloedema, visual disturbances. **Ear and labyrinth disorders:** Uncommon: Vertigo. **Cardiac disorders:** Common: Palpitations; Uncommon: Myocardial infarction, heart rate increased. **Vascular disorders:** Common: Flushing; Uncommon: Deep vein thrombosis, hypotension, peripheral embolism, peripheral ischaemia, phlebitis, thrombophlebitis superficial, thrombosis, erythromelalgia. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very Common: Oropharyngeal pain\*\*\*; Common: Pulmonary embolism\*\*\*; Uncommon: Cough, rhinorrhoea, dry throat, dyspnoea, nasal congestion, painful respiration. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Upper abdominal pain\*\*\*; Common: Nausea, diarrhoea, abdominal pain, constipation, dyspepsia; Uncommon: Vomiting, rectal haemorrhage, breath odour, dysphagia, gastro-oesophageal reflux disease, haematochezia, mouth haemorrhage, stomach discomfort, stomatitis, tooth discolouration. **Hepatobiliary disorders:** Uncommon: Portal vein thrombosis, increase in transaminase. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Pruritus, ecchymosis, rash; Uncommon: Alopecia, photosensitivity reaction, acne, dermatitis contact, dry skin, eczema, erythema, exfoliative rash, hair growth abnormal, prurigo, purpura, rash papular, rash pruritic, skin nodule, skin odour abnormal, urticaria. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Arthralgia, myalgia, muscle spasms, pain in extremity, back pain, bone pain; Uncommon: Muscle tightness, muscular weakness, shoulder pain, muscle twitching. **Renal and urinary disorders:** Uncommon: Protein urine present. **Reproductive system and breast disorders:** Uncommon: Vaginal haemorrhage. **General disorders and administration site conditions:** Common: Fatigue, oedema peripheral, influenza like illness, pain, asthenia, pyrexia, chills, injection site reaction, Peripheral swelling\*\*\*; Uncommon: Injection site haemorrhage, chest pain, irritability, malaise, face oedema, feeling hot, feeling jittery. **Investigations:** Uncommon: Blood pressure increased, blood lactate dehydrogenase increased, body temperature increased, weight decreased, weight increased. **Injury, poisoning and procedural complications:** Common: Contusion. \* see section 4.4. \*\* Hypersensitivity reactions including cases of rash, urticaria, and angioedema. \*\*\* Additional adverse reactions observed in paediatric studies. \*\*\*\* Additional adverse reactions observed in adult patients with ITP duration up to 12 months. **Adult population with ITP duration up to 12 months:** The safety profile of romiplostim was similar across adult patients, regardless of ITP duration. Specifically in the integrated analysis of ITP  $\leq 12$  months duration (n = 311), 277 adult patients with ITP  $\leq 12$  months duration and who received at least one dose of romiplostim from among those patients in 9 ITP studies were included (see also section 5.1). In this integrated analysis, the following adverse reactions (at least 5% incidence and at least 5% more frequent with Nplate compared with placebo or standard of care) occurred in romiplostim patients with ITP duration up to 12 months, but were not observed in those adult patients with ITP duration  $> 12$  months: bronchitis, sinusitis (reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )). **Paediatric population:** In the paediatric studies, 282 paediatric ITP subjects were treated with romiplostim in 2 controlled and 3 uncontrolled clinical trials. The median duration of exposure was 65.4 weeks. The overall safety profile was similar to that seen in adults. The paediatric adverse reactions are derived from each of the paediatric ITP randomised safety set (2 controlled clinical trials) and paediatric ITP safety set (2 controlled and 3 uncontrolled clinical trials) where the subject incidence was at least 5% higher in the romiplostim arm compared to placebo and at least a 5% subject incidence in romiplostim-treated subjects. The most common adverse reactions in paediatric ITP patients 1 year and older were upper respiratory tract infection, rhinitis, cough, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, diarrhoea, rash, pyrexia, contusion (reported very commonly ( $\geq 1/10$ )), and pharyngitis, conjunctivitis, ear infection, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urticaria and peripheral swelling (reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )). Oropharyngeal pain, upper abdominal pain, rhinitis, pharyngitis, conjunctivitis, ear infection, sinusitis and peripheral swelling were additional adverse reactions observed in paediatric studies compared to those seen in adult studies. Some of the adverse reactions seen in adults were reported more frequently in paediatric subjects such as cough, diarrhoea, rash, pyrexia and contusion reported very commonly ( $\geq 1/10$ ) in paediatric subjects and purpura and urticaria were reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) in paediatric subjects. **Description of selected adverse reactions:** In addition, the reactions listed below have been deemed to be related to romiplostim treatment. **Bleeding events:** Across the entire adult ITP clinical programme an inverse relationship between bleeding events and platelet counts was observed. All clinically significant ( $\geq$  grade 3) bleeding events occurred at platelet counts  $< 30 \times 10^9/L$ . All bleeding events  $\geq$  grade 2 occurred at platelet counts  $< 50 \times 10^9/L$ . No statistically significant differences in the overall incidence of bleeding events were observed between Nplate and placebo treated patients. In the two adult placebo-controlled studies, 9 patients reported a bleeding event that was considered serious (5 [6.0%] romiplostim, 4 [9.8%] placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0.59; 95% CI = (0.15, 2.31)). Bleeding events that were grade 2 or higher were reported by 15% of patients treated with romiplostim and 34% of patients treated with placebo (Odds Ratio, [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0.14, 0.85)). In the Phase 3 paediatric study, the mean (SD) number of composite bleeding episodes (see section 5.1) was 1.9 (4.2) for the romiplostim arm and 4.0 (6.9) for the placebo arm. **Thrombocytosis:** Based on an analysis of all adult ITP patients receiving romiplostim in 4 controlled and 5 uncontrolled clinical trials, 3

was 50 weeks. The most serious adverse reactions that may occur during Nplate treatment include: recurrence of thrombocytopenia and bleeding after cessation of treatment, increased bone marrow reticulium, thrombotic/thromboembolic complications, medication errors and progression of existing MDS to AML. The most common adverse reactions observed include hypersensitivity reactions (including cases of rash, urticaria and angioedema) and headache. **Tabulated list of adverse reactions:** 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 ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each MedDRA system organ class and frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing incidence. **Infections and infestation:** Very common: Upper respiratory tract infection, rhinitis\*\*\*; Common: Gastroenteritis, pharyngitis\*\*\*, conjunctivitis\*\*\*, ear infection\*\*\*, sinusitis\*\*\*, bronchitis\*\*\*; Uncommon: Influenza, localised infection, nasopharyngitis. **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):** Uncommon: Multiple myeloma, myelofibrosis. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: Bone marrow disorder\*, thrombocytopenia\*, anaemia; Uncommon: Aplastic anaemia, bone marrow failure, leukocytosis, splenomegaly, thrombocytopenia, platelet count increased, platelet count abnormal. **Immune system disorders:** Very common: Hypersensitivity\*\*\*; Common: Angioedema. **Metabolism and nutrition disorders:** Uncommon: Alcohol intolerance, anorexia, decreased appetite, dehydration, gout. **Psychiatric disorders:** Common: Insomnia; Uncommon: Depression, abnormal dreams. **Nervous system disorders:** Very common: Headache; Common: Dizziness, migraine, paraesthesia; Uncommon: Clonus, dysgeusia, hypoesthesia, hypergeusia, neuropathy peripheral, transverse sinus thrombosis. **Nervous system disorders:** Very common: Headache; Common: Dizziness, migraine, paraesthesia; Uncommon: Clonus, dysgeusia, hypoesthesia, hypergeusia, neuropathy peripheral, transverse sinus thrombosis. **Eye disorders:** Uncommon: Conjunctival haemorrhage, accommodation disorder, blindness, eye disorder, eye pruritus, lacrimation increased, papilloedema, visual disturbances. **Ear and labyrinth disorders:** Uncommon: Vertigo. **Cardiac disorders:** Common: Palpitations; Uncommon: Myocardial infarction, heart rate increased. **Vascular disorders:** Common: Flushing; Uncommon: Deep vein thrombosis, hypotension, peripheral embolism, peripheral ischaemia, phlebitis, thrombophlebitis superficial, thrombosis, erythromelalgia. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very Common: Oropharyngeal pain\*\*\*; Common: Pulmonary embolism\*\*\*; Uncommon: Cough, rhinorrhoea, dry throat, dyspnoea, nasal congestion, painful respiration. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Upper abdominal pain\*\*\*; Common: Nausea, diarrhoea, abdominal pain, constipation, dyspepsia; Uncommon: Vomiting, rectal haemorrhage, breath odour, dysphagia, gastro-oesophageal reflux disease, haematochezia, mouth haemorrhage, stomach discomfort, stomatitis, tooth discolouration. **Hepatobiliary disorders:** Uncommon: Portal vein thrombosis, increase in transaminase. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Pruritus, ecchymosis, rash; Uncommon: Alopecia, photosensitivity reaction, acne, dermatitis contact, dry skin, eczema, erythema, exfoliative rash, hair growth abnormal, prurigo, purpura, rash papular, rash pruritic, skin nodule, skin odour abnormal, urticaria. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Arthralgia, myalgia, muscle spasms, pain in extremity, back pain, bone pain; Uncommon: Muscle tightness, muscular weakness, shoulder pain, muscle twitching. **Renal and urinary disorders:** Uncommon: Protein urine present. **Reproductive system and breast disorders:** Uncommon: Vaginal haemorrhage. **General disorders and administration site conditions:** Common: Fatigue, oedema peripheral, influenza like illness, pain, asthenia, pyrexia, chills, injection site reaction, Peripheral swelling\*\*\*; Uncommon: Injection site haemorrhage, chest pain, irritability, malaise, face oedema, feeling hot, feeling jittery. **Investigations:** Uncommon: Blood pressure increased, blood lactate dehydrogenase increased, body temperature increased, weight decreased, weight increased. **Injury, poisoning and procedural complications:** Common: Contusion. \* see section 4.4. \*\* Hypersensitivity reactions including cases of rash, urticaria, and angioedema. \*\*\* Additional adverse reactions observed in paediatric studies. \*\*\*\* Additional adverse reactions observed in adult patients with ITP duration up to 12 months. **Adult population with ITP duration up to 12 months:** The safety profile of romiplostim was similar across adult patients, regardless of ITP duration. Specifically in the integrated analysis of ITP  $\leq 12$  months duration (n = 311), 277 adult patients with ITP  $\leq 12$  months duration and who received at least one dose of romiplostim from among those patients in 9 ITP studies were included (see also section 5.1). In this integrated analysis, the following adverse reactions (at least 5% incidence and at least 5% more frequent with Nplate compared with placebo or standard of care) occurred in romiplostim patients with ITP duration up to 12 months, but were not observed in those adult patients with ITP duration  $> 12$  months: bronchitis, sinusitis (reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )). **Paediatric population:** In the paediatric studies, 282 paediatric ITP subjects were treated with romiplostim in 2 controlled and 3 uncontrolled clinical trials. The median duration of exposure was 65.4 weeks. The overall safety profile was similar to that seen in adults. The paediatric adverse reactions are derived from each of the paediatric ITP randomised safety set (2 controlled clinical trials) and paediatric ITP safety set (2 controlled and 3 uncontrolled clinical trials) where the subject incidence was at least 5% higher in the romiplostim arm compared to placebo and at least a 5% subject incidence in romiplostim-treated subjects. The most common adverse reactions in paediatric ITP patients 1 year and older were upper respiratory tract infection, rhinitis, cough, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, diarrhoea, rash, pyrexia, contusion (reported very commonly ( $\geq 1/10$ )), and pharyngitis, conjunctivitis, ear infection, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urticaria and peripheral swelling (reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )). Oropharyngeal pain, upper abdominal pain, rhinitis, pharyngitis, conjunctivitis, ear infection, sinusitis and peripheral swelling were additional adverse reactions observed in paediatric studies compared to those seen in adult studies. Some of the adverse reactions seen in adults were reported more frequently in paediatric subjects such as cough, diarrhoea, rash, pyrexia and contusion reported very commonly ( $\geq 1/10$ ) in paediatric subjects and purpura and urticaria were reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) in paediatric subjects. **Description of selected adverse reactions:** In addition, the reactions listed below have been deemed to be related to romiplostim treatment. **Bleeding events:** Across the entire adult ITP clinical programme an inverse relationship between bleeding events and platelet counts was observed. All clinically significant ( $\geq$  grade 3) bleeding events occurred at platelet counts  $< 30 \times 10^9/L$ . All bleeding events  $\geq$  grade 2 occurred at platelet counts  $< 50 \times 10^9/L$ . No statistically significant differences in the overall incidence of bleeding events were observed between Nplate and placebo treated patients. In the two adult placebo-controlled studies, 9 patients reported a bleeding event that was considered serious (5 [6.0%] romiplostim, 4 [9.8%] placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0.59; 95% CI = (0.15, 2.31)). Bleeding events that were grade 2 or higher were reported by 15% of patients treated with romiplostim and 34% of patients treated with placebo (Odds Ratio, [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0.14, 0.85)). In the Phase 3 paediatric study, the mean (SD) number of composite bleeding episodes (see section 5.1) was 1.9 (4.2) for the romiplostim arm and 4.0 (6.9) for the placebo arm. **Thrombocytosis:** Based on an analysis of all adult ITP patients receiving romiplostim in 4 controlled and 5 uncontrolled clinical trials, 3

events of thrombocytosis were reported, n = 271. No clinical sequelae were reported in association with the elevated platelet counts in any of the 3 subjects. Thrombocytosis in paediatric subjects occurred uncommonly ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), with a subject incidence of 1 (0.4%). Subject incidence was 1 (0.4%) for either grade  $\geq 3$  or serious thrombocytosis. **Thrombocytopenia after cessation of treatment:** Based on an analysis of all adult ITP patients receiving romiplostim in 4 controlled and 5 uncontrolled clinical trials, 4 events of thrombocytopenia after cessation of treatment were reported, n = 271 (see section 4.4). **Progression of existing Myelodysplastic Syndromes (MDS):** In a randomised placebo-controlled trial in MDS adult subjects treatment with romiplostim was prematurely stopped due to a numerical increase in cases of MDS disease progression to AML and transient increases in blast cell counts in patients treated with romiplostim compared to placebo. Of the cases of MDS disease progression to AML that were observed, patients with RAEB-1 classification of MDS at baseline were more likely to have disease progression to AML (see section 4.4). Overall survival was similar to placebo. **Increased bone marrow reticulini:** In adult clinical trials, romiplostim treatment was discontinued in 4 of the 271 patients because of bone marrow reticulini deposition. In 6 additional patients reticulini was observed upon bone marrow biopsy (see section 4.4). In a paediatric clinical trial (see section 5.1), of the subjects with an evaluable on-study bone marrow biopsy, 5 out of 27 subjects (18.5%) developed increased reticulini at year 1 after exposure to romiplostim (cohort 1) and 17 out of 36 subjects (47.2%) developed increased reticulini at year 2 after exposure to romiplostim (cohort 2). However, no subject showed any bone marrow abnormalities that were inconsistent with an underlying diagnosis of ITP at baseline or on-treatment. **Immunogenicity:** Clinical trials in adult ITP patients examined antibodies to romiplostim and TPO. While 5.7% (60/1,046) and 3.2% (33/1,046) of the subjects were positive for developing binding antibodies to romiplostim and TPO respectively, only 4 subjects were positive for neutralising antibodies to romiplostim but these antibodies did not cross react with endogenous TPO. Of the 4 subjects, 2 subjects tested negative for neutralising antibodies to romiplostim at the subject's last timepoint (transient positive) and 2 subjects remained positive at the subject's last timepoint (persistent antibodies). The incidence of pre-existing antibodies to romiplostim and TPO was 3.3% (35/1,046) and 3.0% (31/1,046), respectively. In paediatric studies, the incidence of binding antibodies to romiplostim at any time was 9.6% (27/282). Of the 27 subjects, 2 subjects had pre-existing binding non-neutralising romiplostim antibodies at baseline. Additionally, 2.8% (8/282) developed neutralising antibodies to romiplostim. A total of 3.9% (11/282) subjects had binding antibodies to TPO at any time during romiplostim treatment. Of these 11 subjects, 2 subjects had pre-existing binding non-neutralising antibodies to TPO. One subject (0.35%) had a weakly positive postbaseline result for neutralising antibodies against TPO while on study (consistently negative for anti-romiplostim antibodies) with a negative result at baseline. The subject showed a transient antibody response for neutralising antibodies against TPO, with a negative result at the subject's last timepoint tested within the study period. In the post-marketing registry study, 19 confirmed paediatric patients were included. The incidence of binding antibody post treatment was 16% (3/19) to romiplostim, of which 5.3% (1/19) were positive for neutralising antibodies to romiplostim. There were no antibodies detected to TPO. A total of 184 confirmed adult patients were included in this study; for these patients, the incidence of binding antibody post treatment was 3.8% (7/184) to romiplostim, of which 0.5% (1/184) was positive for neutralising antibodies to romiplostim. A total of 2.2% (4/184) adult patients developed binding, non-neutralising antibody against TPO. As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. If formation of neutralising antibodies is suspected, contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder (see section 6 of the Package Leaflet) for antibody testing. **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](http://www.famhp.be); [adversedrugreactions@fagg-famhp.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-famhp.be). **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy; [crpv@chru-nancy.fr](http://crpv@chru-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@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu); Tel: +352 247 85592; Fax: +352 247 95615. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, The Netherlands. **Local representative:** s.a. Amgen n.v., Telecmaalan 5-7, B-1831 Diegem, phone: 02/775.27.11. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/08/497/001-4, EU/1/08/497/009-10. **Classification of the medicine:** Medicinal product subject to medical prescription. **Date of revision of the short SmPC:** January 2021.

#### Nplate® 250 and 500 micrograms powder and solvent for solution for injection

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Nplate 250 and 500 micrograms powder and solvent for solution for injection. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Nplate 250 micrograms powder and solvent for solution for injection: Each vial contains 250 mcg of romiplostim. After reconstitution, a deliverable volume of 0.5 mL solution contains 250 mcg of romiplostim (500 mcg/mL). An additional overfill is included in each vial to ensure that 250 mcg of romiplostim can be delivered. **Nplate 500 micrograms powder and solvent for solution for injection:** Each vial contains 500 mcg of romiplostim. After reconstitution, a deliverable volume of 1 mL solution contains 500 mcg of romiplostim (500 mcg/mL). An additional overfill is included in each vial to ensure that 500 mcg of romiplostim can be delivered. Romiplostim is produced by recombinant DNA technology in *Escherichia coli* (*E. coli*). For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM:** Powder and solvent for solution for injection (powder for injection). The powder is white. The solvent is a clear colourless liquid. **4. CLINICAL PARTICULARS: 4.1 Therapeutic indications:** Nplate is indicated for the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins) (see sections 4.2 and 5.1). **4.2 Posology and method of administration:** Treatment should remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases. **Posology:** Nplate should be administered once weekly as a subcutaneous injection. **Initial dose:** The initial dose of romiplostim is 1 mcg/kg based on actual body weight. **Dose calculation:** Initial or subsequent once weekly dose: Weight\* in kg x Dose in mcg/kg = Individual patient dose in mcg. Volume to administer: Dose in mcg x 1 mL/500 mcg = Amount to inject in mL. Example: 75 kg patient is initiated at 1 mcg/kg of romiplostim. The individual patient dose = 75 kg x 1 mcg = 75 mcg. The corresponding amount of Nplate solution to inject = 75 mcg x 1 mL/500 mcg = 0.15 mL. \*Actual body weight at initiation of treatment should always be used when calculating dose of romiplostim. Future dose adjustments are based on changes in platelet counts only and made in 1 mcg/kg increments (see table below). **Dose adjustments:** A subject's actual body weight at initiation of therapy should be used to calculate dose. The once weekly dose of romiplostim should be increased by increments of 1 mcg/kg until the patient achieves a platelet count  $\geq 50 \times 10^9/L$ . Platelet counts should be assessed weekly until a stable platelet count ( $\geq 50 \times 10^9/L$  for at least 4 weeks without dose adjustment) has been achieved. Platelet counts should be assessed monthly thereafter. A maximum once weekly dose of 10 mcg/kg should not be exceeded. Adjust the dose as follows: Platelet count  $< 50 \times 10^9/L$ : Increase once weekly dose by 1 mcg/kg. Platelet count  $> 150 \times 10^9/L$  for two consecutive weeks: Decrease once weekly dose by 1 mcg/kg. Platelet count  $> 250 \times 10^9/L$ : Do not administer, continue to assess the platelet count weekly. After the platelet count has fallen to  $< 150 \times 10^9/L$ , resume dosing with once weekly dose reduced by 1 mcg/kg. Due to the interindividual variable platelet response, in some patients platelet count may abruptly fall below  $50 \times 10^9/L$  after dose reduction or treatment discontinuation. In these cases, if clinically appropriate, higher cut-off levels of platelet count for dose reduction ( $200 \times 10^9/L$ ) and treatment interruption ( $400 \times 10^9/L$ ) may be considered according to medical judgement. A loss of response or failure to maintain a platelet response with romiplostim within the recommended dosing range should prompt a search for causative factors (see section 4.4, loss of response to romiplostim). **Treatment discontinuation:** Treatment with romiplostim should be discontinued if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding after four weeks of romiplostim therapy at the highest weekly dose of 10 mcg/kg. Patients should be clinically evaluated periodically and continuation of treatment should be decided on an individual basis by the treating physician, and in non-splenectomised patients this should include evaluation relative to splenectomy. The recurrence of thrombocytopenia is likely upon discontinuation of treatment (see section 4.4). **Elderly patients ( $\geq 65$  years):** No overall differences in safety or efficacy have been observed in patients  $< 65$  and  $\geq 65$  years of age (see section 5.1). Although based on these data no adjustment of the dosing regimen is required for older patients, care is advised considering the small number of elderly patients included in the clinical trials so far. **Paediatric population:** The safety and efficacy of romiplostim 250/500 mcg powder and solvent for solution for injection, also used for self-administration in eligible adult patients, have not been established in patients aged under 18 years. Currently available data are described in sections 4.8 and 5.1 but no recommendation on a posology can be made. Self-administration of romiplostim is not allowed for paediatric patients. No data are available. Other pharmaceutical forms/strengths may be more appropriate for administration to this population. **Patients with hepatic impairment:** Romiplostim should not be used in patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh score  $\geq 7$ ) unless the expected benefit outweighs the identified risk of portal venous thrombosis in patients with thrombocytopenia associated to hepatic insufficiency treated with thrombopoietin (TPO) agonists (see section 4.4). If the use of romiplostim is deemed necessary, platelet count should be closely monitored to minimise the risk of thromboembolic complications. **Patients with renal impairment:** No formal clinical trials have been conducted in these patient populations. Nplate should be used with caution in these populations. **Method of administration:** For subcutaneous use: After reconstitution of the powder, Nplate solution for injection is administered subcutaneously. The injection volume may be very small. Caution should be used during preparation of Nplate in calculating the dose and reconstitution with the correct volume of sterile water for injection. Special care should be taken to ensure that the appropriate volume of Nplate is withdrawn from the vial for subcutaneous administration – a syringe with graduations of 0.01 mL should be used. Patients who have a stable platelet count  $\geq 50 \times 10^9/L$  for at least 4 weeks without dose adjustment may, at the discretion of the supervising physician, self-administer Nplate solution for injection. Patients eligible for self-administration of Nplate should be trained in these procedures. After the first 4 weeks of self-administration, the patient should again be supervised while reconstituting and administering Nplate. Only patients who demonstrate the ability to reconstitute and self-administer Nplate are allowed to continue doing so. For instructions on reconstitution and administration of the medicinal product, see section 6.6. **4.3 Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 or to *E. coli* derived proteins. **4.8 Undesirable effects: Summary of the safety profile:** Based on an analysis of all adult ITP patients receiving romiplostim in 4 controlled and 5 uncontrolled clinical trials, the overall subject incidence of all adverse reactions for romiplostim-treated subjects was 91.5% (248/271). The mean duration of exposure to romiplostim in this study population was 50 weeks. The most serious adverse reactions that may occur during Nplate treatment include: recurrence of thrombocytopenia and bleeding after cessation of treatment, increased bone marrow reticulini, thrombotic/thromboembolic complications, medication errors and progression of existing MDS to AML. The most common adverse reactions observed include hypersensitivity reactions (including cases of rash, urticaria and angioedema) and headache. **Tabulated list of adverse reactions:** Frequencies are defined as: very common ( $\geq 1/10$ ), common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/100$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ), very rare ( $< 1/10,000$ ) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each MedDRA system organ class and frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing incidence. **Infections and infestation:** Very common: Upper respiratory tract infection, rhinitis\*\*\*; Common: Gastroenteritis, pharyngitis\*\*, conjunctivitis\*\*, ear infection\*\*, sinusitis\*\*\*\*, bronchitis, Uncom-

mon: Influenza, localised infection, nasopharyngitis. **Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps):** Uncommon: Multiple myeloma, myelofibrosis. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: Bone marrow disorder\*, thrombocytopenia\*, anaemia; Uncommon: Aplastic anaemia, bone marrow failure, leucocytosis, splenomegaly, thrombocythaemia, platelet count increased, platelet count abnormal. **Immune system disorders:** Very common: Hypersensitivity\*\*; Common: Angioedema. **Metabolism and nutrition disorders:** Uncommon: Alcohol intolerance, anorexia, decreased appetite, dehydration, gout. **Psychiatric disorders:** Common: Insomnia; Uncommon: Depression, abnormal dreams. **Nervous system disorders:** Very common: Headache; Common: Dizziness, migraine, paraesthesia; Uncommon: Clonus, dysgeusia, hypoaesthesia, hypogeusia, neuropathy peripheral, transverse sinus thrombosis. **Eye disorders:** Uncommon: Conjunctival haemorrhage, accommodation disorder, blindness, eye disorder, eye pruritus, lacrimation increased, papilloedema, visual disturbances. **Ear and labyrinth disorders:** Uncommon: Vertigo. **Cardiac disorders:** Common: Palpitations; Uncommon: Myocardial infarction, heart rate increased. **Vascular disorders:** Common: Flushing; Uncommon: Deep vein thrombosis, hypotension, peripheral embolism, peripheral ischaemia, phlebitis, thrombophlebitis superficial, thrombosis, erythromelalgia. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: Oropharyngeal pain\*\*\*; Common: Pulmonary embolism\*; Uncommon: Cough, rhinorrhoea, dry throat, dyspnoea, nasal congestion, painful respiration. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Upper abdominal pain\*\*\*; Common: Nausea, diarrhoea, abdominal pain, constipation, dyspepsia; Uncommon: Vomiting, rectal haemorrhage, breath odour, dysphagia, gastro-oesophageal reflux disease, haematochezia, mouth haemorrhage, stomach discomfort, stomatitis, tooth discolouration. **Hepatobiliary disorders:** Uncommon: Portal vein thrombosis, increase in transaminase. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Pruritus, ecchymosis, rash; Uncommon: Alopecia, photosensitivity reaction, acne, dermatitis contact, dry skin, eczema, erythema, exfoliative rash, hair growth abnormal, prurigo, purpura, rash papular, rash pruritic, skin nodule, skin odour abnormal, urticaria. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Common: Arthralgia, myalgia, muscle spasms, pain in extremity, back pain, bone pain; Uncommon: Muscle tightness, muscular weakness, shoulder pain, muscle twitching. **Renal and urinary disorders:** Uncommon: Protein urine present. **Reproductive system and breast disorders:** Uncommon: Vaginal haemorrhage. **Common disorders and administration site conditions:** Common: Fatigue, oedema peripheral, influenza like illness, pain, asthenia, pyrexia, chills, injection site reaction, peripheral swelling\*\*\*; Uncommon: Injection site haemorrhage, chest pain, irritability, malaise, face oedema, feeling hot, feeling jittery. **Investigations:** Uncommon: Blood pressure increased, blood lactate dehydrogenase increased, body temperature increased, weight decreased, weight increased. **Injury, poisoning and procedural complications:** Common: Contusion. \* see section 4.4. \*\* Hypersensitivity reactions including cases of rash, urticaria, and angioedema. \*\*\*Additional adverse reactions observed in paediatric studies. \*\*\*\*Additional adverse reactions observed in adult patients with ITP duration up to 12 months. **Adult population with ITP duration up to 12 months:** The safety profile of romiplostim was similar across adult patients, regardless of ITP duration. Specifically in the integrated analysis of ITP  $\leq 12$  months duration (n = 311), 277 adult patients with ITP  $\leq 12$  months duration and who received at least one dose of romiplostim from among those patients in 9 ITP studies were included (see also section 5.1). In this integrated analysis, the following adverse reactions (at least 5% incidence and at least 5% more frequent with Nplate compared with placebo or standard of care) occurred in romiplostim patients with ITP duration up to  $\geq 12$  months, but were not observed in those adult patients with ITP duration  $> 12$  months: bronchitis, sinusitis (reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )). **Paediatric population:** In the paediatric studies, 282 paediatric ITP subjects were treated with romiplostim in 2 controlled and 3 uncontrolled clinical trials. The median duration of exposure was 65.4 weeks. The overall safety profile was similar to that seen in adults. The paediatric adverse reactions are derived from each of the paediatric ITP randomised safety set 2 (2 controlled clinical trials) and paediatric ITP safety set 2 (2 controlled and 3 uncontrolled clinical trials) where the subject incidence was at least 5% higher in the romiplostim arm compared to placebo and at least a 5% subject incidence in romiplostim-treated subjects. The most common adverse reactions in paediatric ITP patients 1 year and older were upper respiratory tract infection, rhinitis, cough, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, diarrhoea, rash, pyrexia, contusion (reported very commonly ( $\geq 1/10$ )), and pharyngitis, conjunctivitis, ear infection, gastroenteritis, sinusitis, purpura, urticaria and peripheral swelling (reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )). Oropharyngeal pain, upper abdominal pain, rhinitis, pharyngitis, conjunctivitis, ear infection, sinusitis and peripheral swelling were additional adverse reactions observed in paediatric studies compared to those seen in adult studies. Some of the adverse reactions seen in adults were reported more frequently in paediatric subjects such as cough, diarrhoea, rash, pyrexia and contusion reported very commonly ( $\geq 1/10$ ) in paediatric subjects and purpura and urticaria were reported commonly ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ) in paediatric subjects. **Description of selected adverse reactions:** In addition, the reactions listed below have been deemed to be related to romiplostim treatment. **Bleeding events:** Across the entire adult ITP clinical programme an inverse relationship between bleeding events and platelet counts was observed. All clinically significant ( $\geq$  grade 3) bleeding events occurred at platelet counts  $< 30 \times 10^9/L$ . All bleeding events  $\geq$  grade 2 occurred at platelet counts  $< 50 \times 10^9/L$ . No statistically significant differences in the overall incidence of bleeding events were observed between Nplate and placebo treated patients. In the two adult placebo-controlled studies, 9 patients reported a bleeding event that was considered serious (5 [6.0%] romiplostim, 4 [9.8%] placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0.59; 95% CI = (0.15, 2.31)). Bleeding events that were grade 2 or higher were reported by 15% of patients treated with romiplostim and 34% of patients treated with placebo (Odds Ratio; [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0.14, 0.85)). In the Phase 3 paediatric study, the mean (SD) number of composite bleeding episodes (see section 5.1) was 1.9 (4.2) for the romiplostim arm and 4.0 (6.9) for the placebo arm. **Thrombocytosis:** Based on an analysis of all adult ITP patients receiving romiplostim in 4 controlled and 5 uncontrolled clinical trials, 3 events of thrombocytosis were reported, n = 271. No clinical sequelae were reported in association with the elevated platelet counts in any of the 3 subjects. Thrombocytosis in paediatric subjects occurred uncommonly ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), with a subject incidence of 1 (0.4%). Subject incidence was 1 (0.4%) for either grade  $\geq 3$  or serious thrombocytosis. **Thrombocytopenia after cessation of treatment:** Based on an analysis of all adult ITP patients receiving romiplostim in 4 controlled and 5 uncontrolled clinical trials, 4 events of thrombocytopenia after cessation of treatment were reported, n = 271 (see section 4.4). **Progression of existing Myelodysplastic Syndromes (MDS):** In a randomised placebo-controlled trial in MDS adult subjects treatment with romiplostim was prematurely stopped due to a numerical increase in cases of MDS disease progression to AML and transient increases in blast cell counts in patients treated with romiplostim compared to placebo. Of the cases of MDS disease progression to AML that were observed, patients with RAEB-1 classification of MDS at baseline were more likely to have disease progression to AML (see section 4.4). Overall survival was similar to placebo. **Increased bone marrow reticulini:** In clinical trials, romiplostim treatment was discontinued in 4 of the 271 patients because of bone marrow reticulini deposition. In 6 additional patients reticulini was observed upon bone marrow biopsy (see section 4.4). In a paediatric clinical trial (see section 5.1), of the subjects with an evaluable on-study bone marrow biopsy, 5 out of 27 subjects (18.5%) developed increased reticulini at year 1 after exposure to romiplostim (cohort 1) and 17 out of 36 subjects (47.2%) developed increased reticulini at year 2 after exposure to romiplostim (cohort 2). However, no subject showed any bone marrow abnormalities that were inconsistent with an underlying diagnosis of ITP at baseline or on-treatment. **Immunogenicity:** Clinical trials in adult ITP patients examined antibodies to romiplostim and TPO. While 5.7% (60/1,046) and 3.2% (33/1,046) of the subjects were positive for developing binding antibodies to romiplostim and TPO respectively, only 4 subjects were positive for neutralising antibodies to romiplostim but these antibodies did not cross react with endogenous TPO. Of the 4 subjects, 2 subjects tested negative for neutralising antibodies to romiplostim at the subject's last timepoint (transient positive) and 2 subjects remained positive at the subject's last timepoint (persistent antibodies). The incidence of pre-existing antibodies to romiplostim and TPO was 3.3% (35/1,046) and 3.0% (31/1,046), respectively. In paediatric studies, the incidence of binding antibodies to romiplostim at any time was 9.6% (27/282). Of the 27 subjects, 2 subjects had pre-existing binding non-neutralising romiplostim antibodies at baseline. Additionally, 2.8% (8/282) developed neutralising antibodies to romiplostim. A total of 3.9% (11/282) subjects had binding antibodies to TPO at any time during romiplostim treatment. Of these 11 subjects, 2 subjects had pre-existing binding non-neutralising antibodies to TPO. One subject (0.35%) had a weakly positive postbaseline result for neutralising antibodies against TPO while on study (consistently negative for anti-romiplostim antibodies) with a negative result at baseline. The subject showed a transient antibody response for neutralising antibodies against TPO, with a negative result at the subject's last timepoint tested within the study period. In the post-marketing registry study, 19 confirmed paediatric patients were included. The incidence of binding antibody post treatment was 16% (3/19) to romiplostim, of which 5.3% (1/19) were positive for neutralising antibodies to romiplostim. There were no antibodies detected to TPO. A total of 184 confirmed adult patients were included in this study; for these patients, the incidence of binding antibody post treatment was 3.8% (7/184) to romiplostim, of which 0.5% (1/184) was positive for neutralising antibodies to romiplostim. A total of 2.2% (4/184) adult patients developed binding, non-neutralising antibody against TPO. As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity. If formation of neutralising antibodies is suspected, contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder (see section 6 of the Package Leaflet) for antibody testing. **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](http://www.famhp.be); [adversedrugreactions@fagg-famhp.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-famhp.be). **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy; [crpv@chru-nancy.fr](http://crpv@chru-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@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu); Tel: +352 247 85592; Fax: +352 247 95615. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, The Netherlands. **Local representative:** s.a. Amgen n.v., Telecmaalan 5-7, 1831 Diegem, phone: 02/775.27.11. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/08/497/005-8. **Classification of the medicine:** Medicinal product subject to medical prescription. **Date of revision of the short SmPC:** January 2021.

**References:** 1. [www.riziv.fgov.be/www.inami.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be/www.inami.fgov.be). 2. Lozano ML, et al. *Sci Rep*. 2019;9(1):16680. 3. George JN, et al. *Br J Haematol*. 2009;144:409-15. 4. Kuter DJ, et al. *Am J Hematol*. 2012;87(5):558-61. 5. Kaldas P, et al. *Front Pharmacol*. 2013;4:91. 6. Kuter DJ, et al. *Br J Haematol*. 2013;161(3):411-23. 7. Al-Samkari H and Kuter DJ. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:1-13. 8. Kuter DJ, et al. *Am J Hematol*. 2020;95(6):643-51. **9. Nplate® (romiplostim) Summary of Product Characteristics.** Latest version. † Treatment-free response or treatment-free remission (TFR), defined as platelet counts  $\geq 50 \times 10^9/L$  for at least 6 months in the absence of any therapies meant to increase platelet counts. \* ITP: primary immune thrombocytopenia. † Price for ambulant patients.

# Directive pratique sur le risque et la prise en charge du syndrome de prédisposition au cancer lié à BAP1

Aude Beyens<sup>1</sup>, Sven Lanssens<sup>2</sup>, Marc Haspeslagh<sup>3</sup>, Sofie De Schepper<sup>1</sup>

1. UZ Gent

2. Dermatologie Maldegem

3. Labo Dermat

## Présentation de cas

Une fillette de 9 ans est adressée à notre hôpital par son généraliste. Elle avait auparavant consulté son dermatologue pour une lésion gênante du côté droit du cou. À l'examen clinique, le dermatologue a noté une papule de couleur chair qui faisait penser à un molluscum géant. La lésion a fait l'objet d'une excision par rasage, et le matériel a été envoyé au laboratoire pour analyse microscopique. Étonnamment, l'histopathologie n'a pas révélé un molluscum, mais un fragment polypoïde marqué par une prolifération dense et diffuse de cellules épithélioïdes à noyaux vésiculaires, un cytoplasme amphophile ainsi que des contours cellulaires mal délimités en l'absence d'atypie nucléaire ou de pigmentation. Un examen d'immunohistochimie complémentaire s'est révélé positif pour la mutation BRAF<sup>V600E</sup>, mais a mis en évidence une perte complète du marquage nucléaire de BAP1 (*BRCA1-associated protein*). Sur la base de ces informations, le diagnostic de tumeur mélanocytaire associée à une inactivation de BAP1 (*BAP1-inactivated melanocytic tumor*, BIMT) a été posé.

La fillette a été adressée à l'hôpital universitaire pour une évaluation et une prise en charge approfondies. Les antécédents familiaux de mélanome cutané, mélanome uvéal, carcinome à cellules rénales et mésothéliome sont négatifs. L'examen dermatologique identifie diverses papules de couleur rose à chair, respectivement localisées au niveau de la ligne frontale, de l'aisselle droite, du bas du dos et de la zone péri-anales. Conformément aux récentes recommandations conjointes de l'ESP/EORTC/EURACAN pour les lésions intermédiaires, une excision plus large de la lésion primitive dans le cou est recommandée. Deux autres lésions, suspectées de BIMT, sont également retirées par excision. Il ressort toutefois très clairement de l'histopathologie

que ces lésions sont des nævi dermiques ou mixtes, avec expression de BAP1 préservée. En l'absence d'une seconde lésion ou d'antécédents familiaux positifs, l'analyse de génétique moléculaire pour le syndrome de prédisposition au cancer lié à BAP1 n'est pas indiquée, et la famille peut être rassurée.

*BAP1 est un gène suppresseur de tumeur qui code pour une enzyme de dé-ubiquitination nucléaire impliquée dans le remodelage de la chromatine, la réparation de l'ADN et l'inhibition de la croissance.*

## Discussion

La tumeur mélanocytaire associée à une inactivation de BAP1 (BIMT) est une entité clinico-pathologique caractérisée par la présence de papules de couleur chair à rouge-brun et par une perte de la protéine BAP1 à l'immunohistochimie (IHC) (1). Les lésions apparaissent généralement entre la 1<sup>ère</sup> et la 3<sup>e</sup> décennie de la vie et ont un diamètre moyen de 5mm. Depuis leur découverte, elles ont déjà reçu de très nombreuses appellations diagnostiques différentes, telles que nævus de Wiesner, BAPome, tumeur de Spitz atypique BAP1-négative et tumeur spitzoïde de potentiel de malignité incertain (2). Les BIMT peuvent représenter un véritable défi histologique, avec un large

diagnostic différentiel allant du nævus de Spitz au mélanome nævoïde. Elles sont définies par deux modèles de croissance prédominants: d'une part de grandes cellules épithélioïdes qui grandissent en forme de disque, et d'autre part la prolifération biphasique de cellules nævoïdes, ce qui peut faire penser à un nævus congénital (1, 3-5). Une mutation BRAF simultanée est souvent retrouvée parmi les restes d'un précédent nævus dermique ou mixte et peut aider à exclure le diagnostic de nævus de Spitz et de tumeur de Spitz atypique (6, 7). Comme dit précédemment, la caractéristique histologique pathognomonique de la BIMT est la perte de marquage nucléaire de BAP1, qui est également nécessaire pour le diagnostic. Les BIMT sont le plus souvent sporadiques, mais certains patients peuvent se présenter avec plusieurs lésions, ce qui est alors fortement suggestif d'une mutation germinale dans le gène BAP1 et du syndrome de prédisposition au cancer lié à BAP1 qui y est associé (*BAP1-tumor predisposition syndrome*, BAP1-TDPS) (1). En dépit de l'évolution principalement bénigne de BIMT individuelles, le manque de compréhension de la mélanomagenèse dans le BAP1-TDPS et l'identification de mutations de BAP1 dans le mélanome cutané justifient le conseil de réséquer ces lésions avec une marge de 2mm (4, 8).

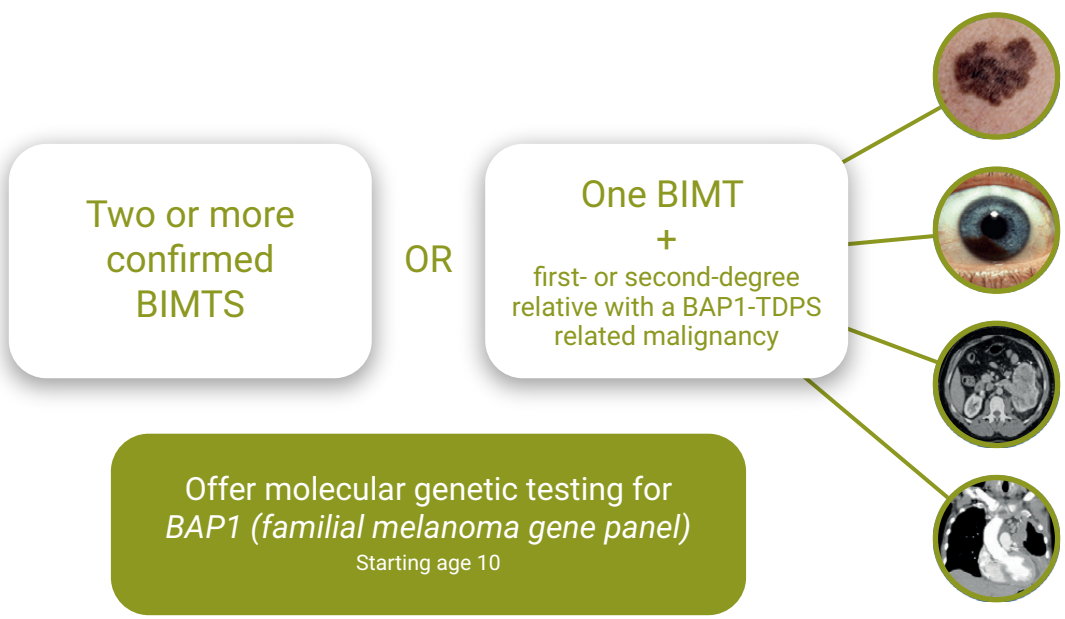
Les mutations germinales de BAP1 induisent un syndrome du cancer héréditaire à transmission autosomique dominante, dont le spectre de tumeurs principales couvre le mélanome cutané, le mélanome uvéal, le mésothéliome et le carcinome à cellules

rénales. Les preuves sont également de plus en plus nombreuses à indiquer que le carcinome basocellulaire, le carcinome hépatocellulaire, le cholangiosarcome et le méningiome sont associés au BAP1-TDPS (9-11).

BAP1 est un gène suppresseur de tumeur qui code pour une enzyme de dé-ubiquitination nucléaire impliquée dans le remodelage de la chromatine, la réparation de l'ADN et l'inhibition de la croissance. Ces dernières années, il est de plus en plus reconnu comme l'une des dé-ubiquitinasés les plus souvent mutées dans les cancers humains, produisant un effet de stimulation sur la carcinogénèse de différents types de cellules (4, 12). Le gène BAP1 suit le paradigme classique, en deux événements,

*La tumeur mélanocytaire associée à une inactivation de BAP1 est une entité clinico-pathologique caractérisée par la présence de papules de couleur chair à rouge-brun et par une perte de la protéine BAP1 à l'immunohistochimie.*

**Figure 1: BAP1-TDPS: recommandations pour l'analyse de génétique moléculaire.**



**Tableau 1: BAP1-TDPS: recommandations pour le dépistage.**

Malignité	Évaluation	Fréquence
Mélanome	Examen cutané complet par un dermatologue	Annuellement, à partir de l'âge de 18 ans
Mélanome uvéal	Évaluation ophtalmologique comprenant un examen avec dilatation de l'œil et un fond d'œil	Annuellement, à partir de l'âge de 11 ans
Mésothéliome	Examen clinique abdominal et respiratoire	Annuellement, à partir du diagnostic
Carcinome à cellules rénales	Surveillance asymptomatique par imagerie utilisant alternativement l'échographie et l'IRM	Annuellement, à partir de l'âge de 30 ans

de Knudson pour la suppression tumorale, un allèle mutant étant déjà présent dans toutes les cellules à la naissance et l'inactivation somatique du second allèle entraînant une perte d'expression protéique. Le statut mutationnel peut donc être examiné par IHC afin de détecter une expression de BAP1 (13).

Bien qu'il n'existe pas de directives formelles de dépistage, une analyse de génétique moléculaire est recommandée chez les patients présentant au moins 2 BIMT confirmées ou 1 BIMT confirmée et un parent au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>e</sup> degré victime d'une tumeur associée au BAP1-TDPS (14). Cette analyse passe par un panel de gènes en lien avec le mélanome familial, contenant le BAP1, et peut être réalisée à partir de l'âge de 10 ans (7) (**Figure 1**). Étant donné qu'un diagnostic précoce améliore fortement le pronostic, tant dans le mélanome uvéal que dans le mélanome cutané, le mésothéliome et le carcinome à cellules rénales, les directives de dépistage comprennent les recommandations

suivantes: une inspection totale de la peau par un dermatologue tous les ans dès l'âge de 18 ans, un contrôle ophtalmologique annuel dès l'âge de 11 ans, une évaluation abdominale et respiratoire clinique annuelle à partir du diagnostic de BAP1-TDPS, ainsi qu'une imagerie annuelle alternant l'échographie et l'imagerie par résonance magnétique abdominale dès l'âge de 30 ans (**Tableau 1**) (15).

En conclusion, nous présentons les BIMT comme des signes pré-curseurs dermatologiques bénins du syndrome du cancer héréditaire BAP1-TDPS, étant donné qu'elles sont présentes chez la majorité des patients et qu'elles apparaissent généralement des années avant la survenue de cancers tels qu'un mélanome uvéal, un mésothéliome, un mélanome cutané ou un carcinome à cellules rénales. La connaissance de cette entité et du syndrome du cancer sous-jacent place les dermatologues et les pathologistes en 1<sup>ère</sup> ligne pour l'identification des patients à risque.

Références

- Zhang AJ, Rush PS, Tsao H, Duncan LM. BRCA1-associated protein (BAP1)-inactivated melanocytic tumors. *J Cutan Pathol* 2019;46(12):965-72.
- Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, et al. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 2011;43(10):1018-21.
- Soares de Sa BC, de Macedo MP, Torrezan GT, et al. BAP1 tumor predisposition syndrome case report: pathological and clinical aspects of BAP1-inactivated melanocytic tumors (BIMTs), including dermoscopy and confocal microscopy. *BMC Cancer* 2019;19(1):1077.
- Zaayman M, Nguyen P, Silvast-Kaiser A, et al. BAPoma presenting as an incidental scalp papule: case report, literature review, and screening recommendations for BAP1 tumor predisposition syndrome. *J Dermatolog Treat* 2022;33(4):1855-60.
- Louw A, Creaney J, Thomas A, et al. Histologically diverse BAP1-deficient melanocytic tumors in a patient with BAP1 tumor predisposition syndrome. *Am J Dermatopathol* 2020;42(11):872-5.
- Hillen LM, Van den Oord J, Geybels MS, Becker JC, Zur Hausen A, Winnepeninckx V. Genomic landscape of spitzoid neoplasms impacting patient management. *Front Med* 2018;5:344.
- Carbone M, Ferris LK, Baumann F, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MIBAITs. *J Transl Med* 2012;10:179.
- de la Fouchardiere A, Blokx W, van Kempen LC, et al. ESP, EORTC, and EURACAN Expert Opinion: practical recommendations for the pathological diagnosis and clinical management of intermediate melanocytic tumors and rare related melanoma variants. *Virchows Archiv* 2021;479(1):3-11.
- Walpole S, Pritchard AL, Cebulla CM, et al. Comprehensive study of the clinical phenotype of germline BAP1 variant-carrying families worldwide. *J Natl Cancer Inst* 2018;110(12):1328-41.
- Testa JR, Cheung M, Pei J, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43(10):1022-5.
- Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet* 2011;48(12):856-9.
- Yu H, Pak H, Hammond-Martel I, Ghram M, et al. Tumor suppressor and deubiquitinase BAP1 promotes DNA double-strand break repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(1):285-90.
- Luchini C, Veronese N, Yachida S, et al. Different prognostic roles of tumor suppressor gene BAP1 in cancer: A systematic review with meta-analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2016;55(10):741-9.
- Pilarski R, Cebulla CM, Massengill JB, et al. Expanding the clinical phenotype of hereditary BAP1 cancer predisposition syndrome, reporting three new cases. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(2):177-82.
- Pilarski R, Carlo M, Cebulla C, Abdel-Rahman M. BAP1 Tumor Predisposition Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA)1993.

Reçu: 28/11/2022 – Accepté: 03/12/2022

# L'impact positif du mogamulizumab sur le micro-environnement des lymphomes cutanés à cellules T

Lors du symposium organisé par le laboratoire Kyowa Kirin dans le cadre du congrès du groupe EORTC-CLTG (lymphomes cutanés), un groupe d'experts dans ce domaine s'est intéressé, études à la clé, à l'impact du traitement par mogamulizumab sur le micro-environnement tumoral du mycosis fongoïde et du syndrome de Sézary.

## Micro-environnement tumoral: matrice nourricière et cible thérapeutique

Avec l'évolution de nos connaissances, principalement dans le domaine de l'immunité, le cancer est de plus en plus considéré aujourd'hui comme une maladie dont l'issue dépend, en grande partie, des interactions entre la tumeur et son micro-environnement. Connaître cette matrice nourricière des tumeurs ouvre, de plus, la voie vers la mise au point d'approches thérapeutiques ciblées. Avant d'aborder, dans le détail, l'impact régulateur du mogamulizumab sur le micro-environnement tumoral du mycosis fongoïde (MF) et du syndrome de Sézary (SS), thème central de ce symposium, le Pr Martine Bagot (INSERM U976, service de dermatologie, hôpital St-Louis, Paris) a brièvement résumé les principales caractéristiques du micro-environnement tumoral de ces deux principaux représentants des lymphomes cutanés à lymphocytes T.

La modification principale observée au sein du micro-environnement tumoral, celle qui va favoriser la croissance et la pérennité du MF et du SS, est le passage d'un profil immunitaire majoritairement de type Th1 vers un profil de plus en plus Th2, avec tout ce que cela implique comme modifications en termes d'expression de cytokines et de chimiokines, de signalisation cellulaire, etc., qui favorisent et

entretiennent la croissance tumorale. Rappelons ici que, tant que l'environnement immunitaire est majoritairement de type Th1, la tumeur est contenue, ce qui n'est plus le cas avec l'évolution vers un environnement à prédominance Th2, qui favorise l'évolution tumorale. Au fur et à mesure de l'installation de ce tropisme Th2, qui finira par être dominant avec la progression de la maladie, on observe une diminution des CD8+ cytotoxiques et une augmentation des lymphocytes T malins ainsi que des marqueurs des lymphocytes Th2.

Signalons aussi que, dans cet environnement à prédominance Th2, les macrophages associés aux tumeurs passent d'un phénotype M1 (anti-tumeur) à un phénotype M2, une polarisation qui va promouvoir le développement de la tumeur et sa dissémination. Sur la base de ce petit aperçu succinct d'un processus hautement complexe, il apparaît clairement qu'une thérapie optimale dans le cadre du MF et du SS doit, d'une part, cibler la croissance et la survie des cellules malignes via une action toxique directe sur ces cellules et, d'autre part, normaliser le micro-environnement tumoral en restaurant l'équilibre entre Th1 et Th2. Cibler les cellules malignes est donc important, mais remodeler le micro-environnement tumoral nourricier l'est tout autant pour permettre au système immunitaire du patient de reprendre son rôle protecteur.



## Mogamulizumab: l'hypothèse d'une restauration immunitaire

Le mogamulizumab est un anticorps monoclonal humanisé défucosylé anti-CCR4, un récepteur à chimiokine qui est surexprimé non seulement dans certains lymphomes comme les lymphomes cutanés à cellules T, tels que le MS et le SS, mais aussi dans les cellules Th2 et les Treg. Dans l'essai de phase III, international et multicentrique, MAVORIC ayant inclus 372 patients présentant un MF ou un SS et ayant déjà reçu au moins un traitement systémique, la survie sans progression était augmentée avec le mogamulizumab par rapport au vorinostat (7,7 mois vs 3,1 mois).

Pour expliquer cet excellent résultat, un groupe de chercheurs de l'INSERM a émis l'hypothèse qu'en plus de l'épuisement ciblé des cellules malignes, le mogamulizumab pouvait remodeler le micro-environnement de la tumeur immunitaire. Une étude a été mise en place pour analyser, de manière prospective, les cellules malignes et les cellules bénignes de 26 patients présentant un SS (stade B2). Les cellules examinées ont été extraites et séparées à partir d'échantillons sanguins récoltés avant l'initiation du mogamulizumab puis à intervalles réguliers durant la période de traitement au long cours. Un groupe témoin de 15 personnes a aussi été formé pour permettre la comparaison avec le groupe d'étude.

Lors du symposium de Madrid, le Pr Hélène Moins-Teisserenc (Hôpital St-Louis, Paris) a résumé les principaux résultats de cette étude.

### Le mogamulizumab favorise le remodelage du micro-environnement tumoral

Avant initiation du traitement et comparativement au groupe témoin, on constate, dans le groupe «cellules bénignes», un appauvrissement en CD4 et CD8 et une forte proportion de lymphocytes «exténués» ayant perdu la majeure partie de leur fonctionnalité. De plus, le groupe des cellules de Sézary et celui des cellules bénignes présentent des taux plus élevés en molécules

de corégulation inhibitrices (PD-1, TIGIT, CD70, etc). Enfin, CCR4 est exprimé par la plupart des cellules de Sézary, et l'on constate une augmentation de l'expression de CCR4 au sein du groupe des lymphocytes CD4 bénins par rapport au groupe contrôle.

Une réponse sanguine précoce et complète a été observée chez 17 des 26 patients, et l'on constate, à l'analyse, une diminution importante des cellules de Sézary circulantes. Durant les 4 premières semaines, on constate une diminution drastique des cellules T bénignes et des Treg activés.

L'analyse des échantillons sanguins sur le plus long terme révèle l'émergence d'une restauration immunitaire marquée par une augmentation des CD8 et des CD4+ Tscm (*stem-cell memory*). Enfin, on ne retrouve plus de lymphocytes «exténués».

Sur la base de ces observations, il apparaît que le mogamulizumab contribue, selon toute vraisemblance, à la restauration d'un environnement immunitaire compétent en remodelant non seulement le sous-ensemble des lymphocytes malins, mais aussi celui des cellules bénignes.

### Rash associé au mogamulizumab

Dernier intervenant de ce symposium, le Pr Maxime Battistella (Hôpital St-Louis, Paris) a résumé l'état actuel des connaissances concernant la survenue d'un rash associé au mogamulizumab. Lors de l'étude MAVORIC, 23,9% des patients ont présenté un rash, la plupart de bas grade, 1 ou 2, et seuls 7,1% des patients ont interrompu le traitement. Le délai d'apparition de ce rash est très variable, de quelques semaines à plusieurs années selon les études. Une analyse *post hoc* de MAVORIC montre que 80% des patients avec rash ont repris le traitement par la suite. Pour le Pr Battistella, il est préférable de réaliser une biopsie (histologie, immunohistochimie, étude de clonalité) face à l'apparition d'un rash, et ce quel qu'en soit le grade, ce qui permettra de confirmer soit une progression, soit un rash, et de prendre ainsi les bonnes décisions thérapeutiques pour la suite.

Dans les  
lymphomes  
T cutanés

TRAITER  
LE SANG

&

TRAITER  
LA PEAU

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

POTELIGEO apporte une réponse multicompartmentale dans le sang et dans la peau.<sup>1,2,3</sup>



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



POTELIGEO®  
(mogamulizumab)

KYOWA KIRIN

#### 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 des déclarations 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 fongoïde (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 jusqu'à 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 étaient 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 un polymyosite 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 gastro-intestinales : Très fréquent : Constipation,

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

diarrhée, nausées, stomatite. Fréquent : Vomissements. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fatigue, 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 chez 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. **Immunogénicité :** 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 (2,2 %)), Troubles généraux et anomalies au site d'administration (5 patients (1,6 %)), Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (4 patients (1,3 %)), 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 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, Avenue Gallée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles/Madour - Site Internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be. 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.

**TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Kyowa Kirin Holdings B.V., Bloemlaan 2, 2132 NP Hoofddorp, Pays-Bas. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/18/1335/001 **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE :** 04/2022. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Version 11/2022

Claude Leroy

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

# IRONMAN: une étude randomisée sur le dérisomaltose ferrique IV dans l'insuffisance cardiaque et la carence en fer

**La carence en fer est fréquente chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC) chronique, quels que soient la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et le taux d'hémoglobine. Elle est associée de manière indépendante à des symptômes plus graves, à une moins bonne capacité d'exercices physiques et à un risque accru d'hospitalisation et de décès.**

Des études contrôlées ont montré que le carboxymaltose ferrique administré par voie intraveineuse (IV) peut améliorer la qualité de vie et la capacité d'exercices évaluées à 24 semaines chez des patients ambulatoires souffrant d'IC et d'une FEVG réduite.

Une équipe de chercheurs a voulu vérifier les effets à long terme de doses répétées de dérisomaltose ferrique IV sur les hospitalisations pour cause d'IC et les décès de cause cardiovasculaire dans un large éventail de patients souffrant d'IC et de carence en fer. Leur étude, appelée IRONMAN (*Effectiveness of Intravenous Iron Treatment versus Standard Care in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency*) et s'intéressant notamment au risque de stress oxydatif et d'infections, était de type prospectif, randomisé et ouvert. Les 1.869 participants, des insuffisants cardiaques à FEVG  $\leq$  45% recrutés au travers de 70 hôpitaux du Royaume-Uni, présentaient un taux de saturation de la transferrine inférieur à 20% ou un taux de ferritine sérique inférieur à 100 $\mu$ g/l. Les participants ont été randomisés entre un groupe dérisomaltose ferrique IV et un groupe soins habituels. Le critère d'évaluation primaire était la récurrence des hospitalisations pour cause d'IC et les décès d'origine cardiovasculaire. Le suivi médian s'élevait à 2,7 ans.

Le critère d'évaluation primaire a été rencontré à 336 reprises (22,4 pour 100 patients-années) dans le groupe dérisomaltose

ferrique et à 411 reprises (27,5 pour 100 patients-années) dans le groupe soins habituels (*rate ratio* [RR]: 0,82; intervalle de confiance [IC] 95%: 0,66-1,02;  $p = 0,070$ ). Dans l'analyse pondérée en fonction de l'occurrence d'un Covid-19, 210 cas (22,3 pour 100 patients-années) ont été observés dans le groupe intervention, contre 280 (29,3 pour 100 patients-années) dans le groupe soins habituels (RR: 0,76; IC 95%: 0,58-1,00;  $p = 0,047$ ). Aucune différence n'a été relevée en termes de décès ou d'hospitalisations dues à des infections. Par contre, dans le groupe dérisomaltose ferrique, les patients étaient moins nombreux à avoir présenté un événement cardiaque grave (200 [36%] versus 243 [43%]; différence: -7,00% [IC 95%: -12,69 à -1,32];  $p = 0,016$ ).

En résumé, pour les auteurs, l'administration IV de dérisomaltose ferrique était associée à un risque plus faible d'hospitalisation pour cause d'IC et de décès d'origine cardiovasculaire dans leur étude basée sur des patients souffrant d'IC, d'une FEVG altérée et d'une carence en fer, ce qui confirmerait les avantages de la supplémentation en fer dans cette population.

Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02083-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02083-9)

# L'efficacité du brentuximab védotin + chimiothérapie dans le lymphome de Hodgkin à haut risque de l'enfant et de l'adolescent

**Chez les adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin à un stade avancé, le brentuximab védotin, un conjugué médicament-anti-corps dirigé contre le CD30, combiné à une chimiothérapie multi-agents, s'est avéré plus efficace (mais aussi plus toxique) que la chimiothérapie seule. L'efficacité de cette approche thérapeutique n'avait pas été clarifiée jusqu'ici chez les enfants et les adolescents.**

Une équipe de chercheurs a mené une étude ouverte de phase III et randomisée (AHOD1331) comparant, d'une part, un traitement par brentuximab védotin + doxorubicine, vincristine, étoposide, prednisone et cyclophosphamide et, d'autre part, la même chimiothérapie avec bléomycine et sans brentuximab védotin, chez des enfants et des adolescents (2 à 21 ans) présentant un lymphome de Hodgkin à haut risque (au moins stade IIB avec tumeur volumineuse) et non traité précédemment.

Les patients ont été randomisés pour recevoir 5 cycles de 21 jours de brentuximab védotin + doxorubicine, vincristine, étoposide, prednisone et cyclophosphamide (groupe brentuximab védotin) ou le traitement pédiatrique standard, composé de bléomycine, doxorubicine, vincristine, étoposide, prednisone et cyclophosphamide (groupe traitement standard). Le principal critère d'évaluation était la survie sans événement, définie comme le temps écoulé jusqu'à la progression de la maladie, la rechute, le développement d'un second néoplasme malin ou le décès du patient. 587 patients recrutés dans 153 institutions ont été considérés comme éligibles.

Après un suivi médian de 42,1 mois (intervalle: 0,1-80,9), la survie sans événement à 3 ans s'élevait à 92,1% (intervalle de confiance [IC] 95%: 88,4-94,7) dans le groupe brentuximab védotin et à 82,5% (IC 95%: 77,4-86,5) dans le groupe traitement standard

(*hazard ratio* pour l'événement ou le décès: 0,41; IC 95%: 0,25-0,67;  $p < 0,001$ ). La survie globale à 3 ans était de 99,3% (IC 95%: 97,3-99,8) dans le groupe brentuximab védotin et de 98,5% (IC 95%: 96,0-99,4) dans le groupe traitement standard.

Les effets toxiques étaient similaires dans les deux groupes, tandis que le pourcentage de patients ayant dû suivre une radiothérapie au niveau du site ne différait pas fortement (53,4% versus 56,8%).

En conclusion, dans cette étude chez des enfants et des adolescents atteints de lymphome de Hodgkin à haut risque, l'ajout de brentuximab védotin à la chimiothérapie standard montre une efficacité supérieure dans cette population de patients, avec un risque de progression, de rechute, de malignité secondaire ou de décès inférieur, et sans augmentation de l'incidence des effets toxiques. Néanmoins, la survie globale à 3 ans ne diffère pas.

Castellino SM, Pei Q, Parsons SK, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy in pediatric high-risk Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2022;387:1649-60.

# ELIANA: 3 ans de suivi du tisagenlecleucel dans la leucémie aiguë lymphoblastique récidivante/réfractaire

**Les enfants et les jeunes adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B récidivante ou réfractaire (LALB R/R) ont un risque accru de morbidité avec chaque ligne supplémentaire de traitement de rattrapage.**

Le tisagenlecleucel est un traitement par cellules CAR-T dirigées contre la protéine CD19 dont l'utilisation est approuvée chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LALB R/R et les adultes atteints de lymphome diffus à grandes cellules B R/R ou de lymphome folliculaire R/R. Dans l'analyse primaire de l'étude de phase II ELIANA, il a induit un taux de rémission élevé (81%) chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LALB R/R, avec une absence de rechute à 1 an chez 59% des répondants. En outre, la plupart des effets indésirables sont survenus au cours des 8 premières semaines suivant la perfusion, et les patients ont bénéficié d'une amélioration significative de leur qualité de vie.

Le *Journal of Clinical Oncology* a publié récemment un article détaillant les observations faites après un suivi médian de 38,8 mois dans l'étude ELIANA, incluant 79 enfants et jeunes adultes atteints de LALB R/R. Le taux de rémission global était de 82%. La médiane de survie sans événement était de 24 mois, et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte. À 3 ans, la survie sans événement était de 44% (intervalle de confiance [IC] 95%: 31-57) et la survie globale de 63% (IC 95%: 51-73), la plupart des événements survenant au cours des 2 premières années.

Aucun effet indésirable nouveau ou inattendu à long terme n'a été signalé. Des événements indésirables de grade 3/4 (infections: 20,4%; atteintes cutanées: 6,1% – toutes de grade 3) ont été rapportés chez 29% des patients plus d'un an après la perfusion. Par ailleurs, les patients ont signalé une amélioration de leur qualité de vie jusqu'à 36 mois après la perfusion.

Pour les auteurs, ces résultats démontrent une sécurité à long terme favorable et suggèrent que le tisagenlecleucel est une option de traitement curatif chez les enfants et les jeunes adultes atteints de LALB R/R et lourdement prétraités.

Laetsch TW, Maude SL, Rives S, et al. Three-year update of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in the ELIANA trial. *J Clin Oncol*. doi: 10.1200/JCO.22.0064.

# L'association gilteritinib + azacitidine dans les LMA *FLT3*<sup>mut+</sup> nouvellement diagnostiquées et inéligibles à une chimiothérapie intensive

**Les résultats du traitement des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) de type *FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3)* mutée (*FLT3*<sup>mut+</sup>) nouvellement diagnostiquée et inéligibles à une chimiothérapie intensive sont décevants.**

Le gilteritinib (GIL), un inhibiteur de la *FLT3*, a montré son efficacité et son innocuité chez les patients atteints de LMA récidivante/réfractaire (R/R) *FLT3*<sup>mut+</sup>. Dans des modèles de souris xénogreffées, l'association GIL + azacitidine (AZA) est apparue synergique, affichant une efficacité antitumorale supérieure à celle du GIL ou de l'AZA.

Une équipe de chercheurs a lancé l'étude LACEWING. De type multicentrique, ouverte et de phase III, elle randomisait des adultes atteints de LMA *FLT3*<sup>mut+</sup> non traités et inéligibles à une chimiothérapie d'induction intensive pour recevoir du GIL (120mg/j par voie orale) + de l'AZA ou de l'AZA seule. Le critère d'évaluation principal était la survie globale. Lors de l'analyse intermédiaire (26 août 2020), un total de 123 patients ont été randomisés pour le traitement (GIL + AZA: n = 74; AZA: n = 49). Un traitement ultérieur contre la LMA, incluant des inhibiteurs de *FLT3*, a été instauré chez 20,3% des patients GIL + AZA et chez 44,9% des patients AZA.

La survie globale médiane était respectivement de 9,82 et de 8,87 mois (*hazard ratio*: 0,916; intervalle de confiance à 95%: 0,529-1,585; p = 0,753). La survie médiane sans événement était de 0,03 mois dans les deux bras.

Les taux d'événements indésirables étaient similaires pour l'association GIL + AZA (100%) et pour l'AZA seule (95,7%); les événements indésirables de grade  $\geq 3$  étaient respectivement de 95,9% et 89,4%. Les événements indésirables courants avec GIL + AZA comprenaient la fièvre (47,9%) et la diarrhée (38,4%).

Au bilan, pour les auteurs, ces résultats confirment l'innocuité, la tolérance et l'activité clinique d'un traitement initial par GIL + AZA chez les patients atteints de LMA *FLT3*<sup>mut+</sup> plus âgés ou inéligibles à une chimiothérapie intensive, sans toutefois améliorer la probabilité de survie par rapport au traitement par azacitidine seule.

Wang ES, Montesinos P, Minden MD, et al. Phase 3 trial of gilteritinib plus azacitidine vs azacitidine for newly diagnosed *FLT3*<sup>mut+</sup> AML ineligible for intensive chemotherapy. *Blood* 2022;140(17):1845-57.

# R2-ISS: la 2<sup>e</sup> révision du système international de stadification pour la survie globale dans le myélome multiple

**Le myélome multiple (MM) est une maladie au pronostic variable, avec une survie allant de quelques mois à plus d'une décennie. Le R-ISS est une première révision du système international de stadification prenant en compte l'ISS (*International Staging System*) qui intègre les taux de b2-microglobuline et d'albumine sériques, les taux sérique de LDH et les anomalies chromosomiques (AC) à haut risque [déletion 17p, translocation t(4;14)(p16;q32) et t(14;16)(q32;q23)].**

Le R-ISS identifie 3 groupes:

- R-ISS I incluant ISS I sans AC à haut risque ni taux élevé de LDH;
- R-ISS III incluant ISS III et AC à haut risque ou taux élevé de LDH;
- R-ISS II incluant toutes les autres combinaisons possibles.

Récemment, le gain chromosomique 1q (3 copies de 1q) et son amplification ( $\geq 4$  copies de 1q), soit 1q+, qui n'étaient pas inclus dans le R-ISS, se sont avérés être des facteurs indépendants de mauvais pronostic dans le MM nouvellement diagnostiqué. De plus, dans le R-ISS, les AC à haut risque étaient considérées présentes si au moins une parmi del(17p), t(4;14) ou t(14;16) était détectée, alors que des données émergentes ont montré que le fait d'avoir plus d'une AC à haut risque prédisait un moins bon pronostic.

Dans une étude récente, des chercheurs ont révisé le R-ISS en analysant la valeur additive de chaque caractéristique de risque, y compris 1q+. Dans l'ensemble des patients inclus dans leur travail (n = 7.072), après un suivi médian de 75 mois, l'ISS, la LDH, la del(17p), la t(4;14) et la 1q+ affichaient le plus fort impact sur la survie sans progression et sur la survie globale. Ces 5 variables étaient présentes simultanément chez 2.226 patients. Une valeur a été attribuée à chaque caractéristique de risque en fonction de son impact sur la survie globale (ISS-III: 1,5 point; ISS-II: 1 point; del(17p): 1 point; taux de LDH élevé: 1 point; t(4;14): 1 point; 1q+: 0,5 point). Les patients ont été stratifiés en 4 groupes de risque en fonction du score total:

- faible (*Second Revision of the International Staging System* [R2-ISS]- I: 19,2% des patients, 0 point);
- faible à intermédiaire (II: 30,8%; 0,5 à 1 point);
- intermédiaire à élevé (III: 41,2%, 1,5 à 2,5 points);
- élevé (IV: 8,8%, 3 à 5 points).

La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe avec score (R2-ISS)-I, contre respectivement 109,2, 68,5 et 37,9 mois dans les groupes avec scores II à IV, tandis que la médiane de survie sans progression était de 68, 45,5, 30,2 et 19,9 mois respectivement pour les 4 niveaux de score. Le score R2-ISS a bien été validé dans un ensemble de validation indépendant.

En conclusion, pour les auteurs, le R2-ISS est un système de stadification pronostique qui permet une meilleure stratification des patients avec un MM nouvellement diagnostiqué à risque intermédiaire.

D'Agostino M, Cairns DA, Lahuerta JJ, et al. Second Revision of the International Staging System (R2-ISS) for Overall Survival in Multiple Myeloma: A European Myeloma Network (EMN) Report Within the HARMONY Project. *J Clin Oncol* 2022;40:3406-18.

Reçu: 29/11/2022 – Accepté: 05/12/2022

# MDS & BETA-THALASSEMIA

On this site, you will find **information on MDS and  $\beta$ -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  $\beta$ -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<sup>®</sup>) in Myelodysplastic Syndromes and  $\beta$ -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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup>)?

Dr. Selleslag is sharing his view on luspatercept (Reblozyl<sup>®</sup>), 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 $\beta$ -THALASSEMIA PATIENTS?

In this video, Dr. Colard is highlighting the medical need in  $\beta$ -thalassemia and the treatment landscape, he provides his opinion on the latest product available for the treatment of  $\beta$ -thalassemia (luspatercept, Reblozyl<sup>®</sup>) 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 $\beta$ -thalassemia



Dr. Van de Velde shares her experience by presenting 1 clinical case in  $\beta$ -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>

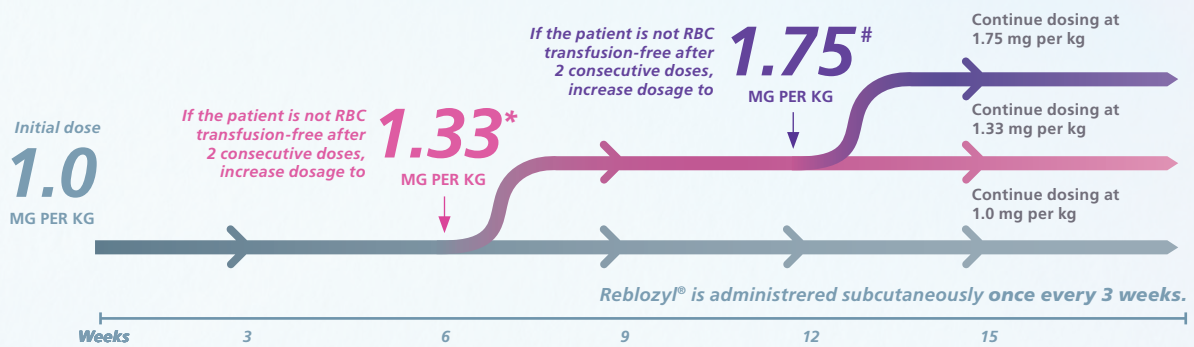
**ESSENTIAL INFORMATION** ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL 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 m<sup>2</sup>). No specific dose recommendation can be made for patients with severe renal impairment (eGFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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<sup>§</sup> 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<sup>¶</sup> 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. <sup>§</sup> Injection site reactions include injection site erythema, injection site pruritus, injection site swelling and injection site rash. <sup>¶</sup> 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 TEEs 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<sup>®</sup> in MDS

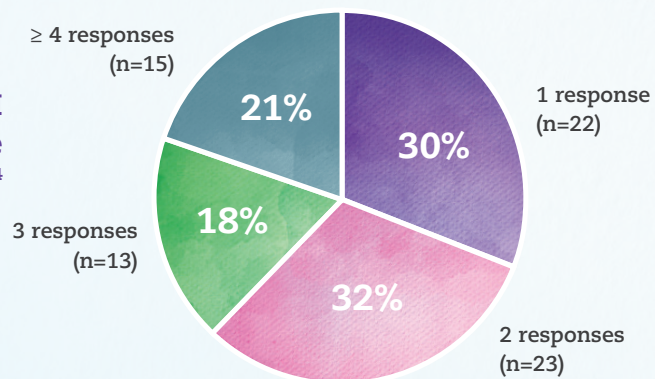
### ► DOSING IS BASED ON PATIENT RESPONSE<sup>1</sup>



\* Maximum dose received by 18% of patients in MEDALIST.<sup>2</sup>  
 # Maximum dose received by 59% of patients in MEDALIST.<sup>2</sup>

### ► DOSE ESCALATIONS CONTRIBUTED TO ACHIEVEMENT OF MULTIPLE EPISODES OF RESPONSES:<sup>3</sup>

**Patients achieving RBC-TI  $\geq$  8 weeks during the entire treatment period<sup>4</sup>**



**Median cumulative duration of response<sup>4</sup>**

**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<sup>®</sup> (luspatercept) [Summary of Product Characteristics]  
 2. Fenaux 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. Fenaux, oral presentation at ASH 2019

# Le Registre Belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques: 10 ans déjà!

Sophie Schoenen<sup>1</sup>, Katty Delbecq<sup>2</sup>, Anne-Sophie Van Rompuy<sup>3</sup>, Etienne Marbaix<sup>4</sup>, Jean-Christophe Noel<sup>5</sup>, Philippe Delvenne<sup>2</sup>, Philippe Moerman<sup>3</sup>, Ignace Vergote<sup>6</sup>, Frédéric Kridelka<sup>1</sup>, Aleide Vandewal<sup>6</sup>, Sileny Han<sup>6</sup>, Frédéric Goffin<sup>1</sup>

1. Département de gynécologie-obstétrique, CHU de Liège, ULiège

2. Département d'anatomopathologie, CHU de Liège, ULiège

3. Département d'anatomopathologie, UZ Leuven, KU Leuven

4. Département d'anatomopathologie, Clin. Univ. St-Luc, UCLouvain

5. Département d'anatomopathologie, Hôpital Érasme, ULB

6. Département de gynécologie-obstétrique, oncologie gynécologique, Leuven Cancer Institute, UZ Leuven, KU Leuven

Il y a 10 ans, le Registre Belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques a été mis en place. Deux centres de référence ont été associés à ce registre dans le but d'optimiser le diagnostic, le traitement et la surveillance de ces pathologies placentaires rares et hétérogènes. Le fonctionnement de ces centres requiert une collaboration étroite entre les gynécologues, les anatomopathologistes, les gynéco-oncologues et les oncologues médicaux. L'objectif de cet article est de rappeler les principes de fonctionnement du Registre, ainsi que la participation des centres à divers projets scientifiques.

## Les maladies gestationnelles trophoblastiques

Les maladies gestationnelles trophoblastiques appartiennent à un spectre de pathologies placentaires rares et hétérogènes. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé actualisée en 2020 distingue les pathologies molaïres bénignes (môles complètes et partielles) et les néoplasies gestationnelles trophoblastiques, regroupant les môles invasives, les choriocarcinomes, les tumeurs du site placentaire et les tumeurs trophoblastiques épithélioïdes (1, 2). Les troubles de la prolifération placentaire peuvent également mener à des lésions pseudotumorales incluant le site d'implantation placentaire exagéré et le nodule du site placentaire (Figure 1).

## Rationnel d'une centralisation de ces pathologies

Les maladies gestationnelles trophoblastiques sont des pathologies rares. L'incidence des môles hydatiformes suit une répartition géographique, variant de 1/1.000 grossesses en Europe à 2/1.000 en Asie (3). Les

choriocarcinomes représentent 1 à 9 cas pour 40.000 grossesses (4).

En Belgique, on estime donc qu'un anatomopathologiste et un gynécologue sont confrontés à une môle environ tous les 3 et 10 ans respectivement (5). Cette faible exposition rend inévitablement ces pathologies mal connues.

Les bénéfices d'une prise en charge centralisée des pathologies rares sont clairement reconnus en oncologie. En 1971, Brewer et al. ont démontré que la prise en charge des pathologies gestationnelles trophoblastiques par des équipes expérimentées permet de diminuer la morbidité et la mortalité qui leur sont liées (6). Depuis lors, l'*European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Diseases* (EOTTD) encourage la centralisation et l'établissement de prises en charge expertes et harmonisées. Des centres de référence ont progressivement vu le jour en Europe (Royaume-Uni en 1972, Pays-Bas en 1977, France en 2000, Suisse en 2009, Belgique en 2012) et à travers le monde.

## Le Registre Belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques

### Création du Registre et de ses deux centres

En 2012, le Registre Belge des Maladies Trophoblastiques ainsi que ses deux centres de référence francophone et néerlandophone ont vu le jour, sous l'égide du *Belgium and Luxembourg Gynaecological Oncology Group* (BGOG). Le projet a été d'emblée soutenu par le Collège Royal des Gynécologues Obstétriciens

de Langue Française de Belgique (CRGOLFB) et la *Vlaamse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie* (VVOG), et parrainé par l'EOTTD (7). Ce système centralisé a pour but d'harmoniser la prise en charge des maladies trophoblastiques en proposant un référencement centralisé, une relecture anatomopathologique systématique, un suivi des taux sériques d'hCG, des recommandations thérapeutiques et la création d'une base de données belge (Figure 2). De plus, une équipe multidisciplinaire de référence propose une aide aux médecins dans la prise en charge de ces pathologies rares.

### Mode de fonctionnement des centres

En Belgique, l'enregistrement des patientes au sein du Registre se réalise sur base volontaire. Les centres de référence sont contactés soit par le gynécologue traitant, soit par le pathologiste initial ou par la patiente elle-même. L'activité des centres n'a cessé de croître depuis leur création. En 2013, les centres ont été sollicités pour donner un avis sur 81 dossiers; ce chiffre a plus que doublé en 2020 (5) (Figure 3).

Les formulaires d'enregistrement et de consentement éclairé sont téléchargeables à partir du site internet [www.mole-chorio-bgog.eu](http://www.mole-chorio-bgog.eu). Il est essentiel de rappeler que, conformément au règlement général sur la protection des données personnelles (règlement UE 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016), un consentement signé par la patiente est nécessaire pour l'enregistrement dans la base de données.

*En Belgique, on estime qu'un anatomopathologiste et un gynécologue sont confrontés à une môle environ tous les 3 et 10 ans respectivement. Cette faible exposition rend inévitablement ces pathologies mal connues.*

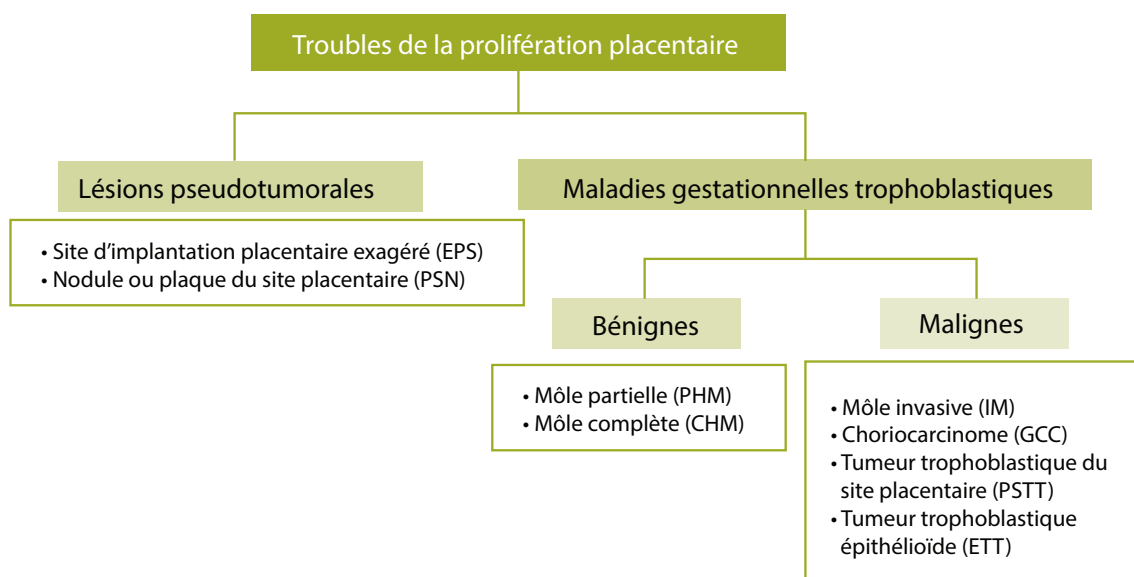
Le gynécologue traitant reste la pierre angulaire de la prise en charge et l'interlocuteur principal de la patiente. Les suivis biologiques sont réalisés dans le laboratoire initial.

### Objectifs du Registre et de ses centres de référence

#### Relecture anatomopathologique systématique

Lorsqu'un centre de référence est sollicité pour donner un avis sur un dossier, le cas est soumis à une relecture anatomopathologique systématique par les pathologistes référents appartenant à un groupe interuniversitaire d'experts (ULiège, UCLouvain,

Figure 1: Les maladies gestationnelles trophoblastiques sont un spectre de pathologies placentaires hétérogènes regroupant des pathologies bénignes (les môles hydatiformes) et des pathologies malignes (les néoplasies trophoblastiques gestationnelles).



ULB et KU Leuven). Les blocs et lames histologiques sont transmis aux laboratoires de pathologie des experts, permettant de réaliser la relecture et des analyses complémentaires si nécessaire (immunohistochimie, analyse du caryotype, génotypage). À ce sujet, nous avons récemment publié les résultats d'une analyse prospective et multicentrique visant à évaluer la valeur ajoutée de cette relecture anatomopathologique systématique au sein du Registre belge et son impact potentiel sur la gestion clinique (5). Les résultats révèlent que 35% des diagnostics initiaux sont infirmés par les pathologistes experts. Environ 95% des môles complètes sont confirmées par la relecture, contre seulement 61% des môles partielles. Ces résultats concordent avec les données publiées par les centres de référence anglais et français (8, 9). Concernant les néoplasies gestationnelles trophoblastiques, seulement 58% des diagnostics initiaux sont confirmés, et plus de la moitié des diagnostics de choriocarcinome sont modifiés.

### Éviter le sur- et le sous-traitement

Un tiers des diagnostics initiaux sont modifiés après une relecture systématique par des anatomopathologistes experts. Dans 32% des cas, le diagnostic est péjoré, impliquant un suivi ou un traitement plus intensif. À l'inverse, dans 65% des cas, la relecture permet d'alléger la prise en charge, tant pour le traitement que pour le suivi biologique, générateur d'anxiété chez les patientes (5).

Par ailleurs, parmi les môles hydatiformes, 15 à 20% des môles complètes et 1 à 3% des môles partielles aboutissent à une néoplasie gestationnelle trophoblastique post-molaire indiquée par la stagnation ou l'ascension du taux sérique d'hCG (11). L'adhérence aux critères diagnostiques de la Fédération

Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) est essentielle pour limiter le sur- ou le sous-traitement de pathologies inadéquatement scorées. Les centres proposent donc une aide dans le suivi du taux sérique d'hCG permettant, le cas échéant, de calculer le score FIGO d'une néoplasie trophoblastique gestationnelle post-molaire dont dépendra la proposition thérapeutique.

Au sein du Registre, nous avons évalué le bénéfice d'une seconde évacuation utérine (aspiration/curetage utérin) lorsque l'évacuation initiale n'a pas permis d'obtenir une régression satisfaisante des taux sériques d'hCG. Ce travail montre que la réalisation d'un second curetage permet d'éviter une chimiothérapie chez 45% des patientes, en particulier dans les cas où la concentration sérique d'hCG est inférieure à 5.000UI/l (10).

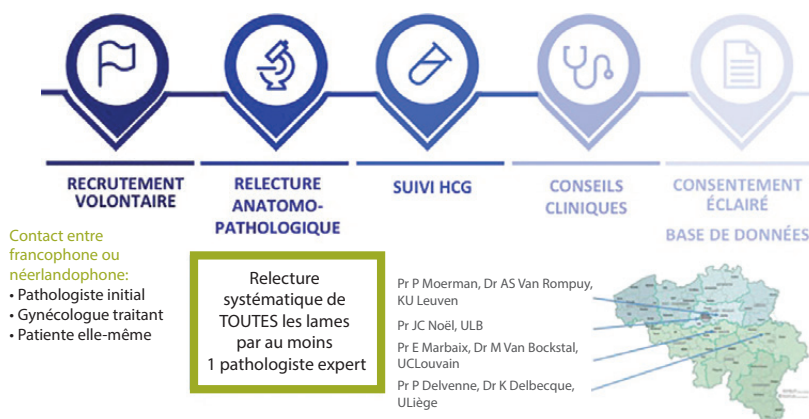
### Diagnostiquer les néoplasies trophoblastiques et coordonner leur prise en charge

Le diagnostic de néoplasie trophoblastique peut être posé sur la base d'une évolution anormale du taux sérique d'hCG dans la suite d'une môle hydatiforme ou sur la base d'une analyse histologique (choriocarcinome, tumeur du site d'implantation placentaire, tumeurs trophoblastiques épithélioïdes).

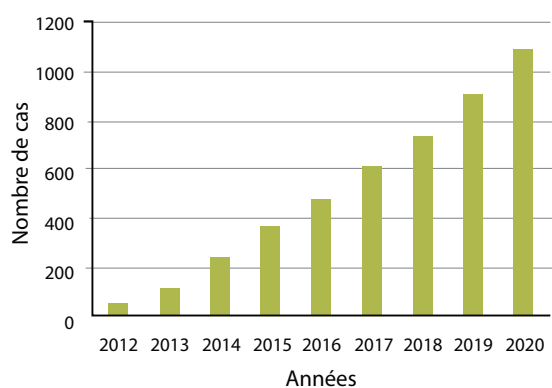
Les néoplasies trophoblastiques seront guéries dans 98% des cas, pourvu qu'un diagnostic précis et un traitement approprié soient rapidement établis (12).

Le médecin traitant de la patiente est contacté par le centre, afin qu'une attitude concertée et qu'une prise en charge optimale soient rapidement coordonnées. Un bilan d'extension est requis,

Figure 2: Fonctionnement du Registre belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques et de ses deux centres.



**Figure 3: Recrutement cumulatif des cas depuis la création du Registre belge en 2012.**



permettant d'établir un stade anatomique et d'attribuer un score FIGO (13). En fonction des résultats, un traitement sera suggéré sur la base des dernières recommandations internationales (14).

### Projets en cours

Le registre est également porteur des projets d'enseignement et de recherche qui caractérisent l'activité des centres académiques:

- depuis la création des centres de référence, des avis ont été sollicités concernant la prise en charge de patientes porteuses d'un choriocarcinome, pour lesquelles les taux sériques d'hCG étaient normalisés après évacuation du placenta anormal (curetage utérin, salpingectomie pour grossesse tubaire, délivrance du placenta, hystérectomie) sans avoir recours à une chimiothérapie. Nous avons participé à une étude rétrospective multicentrique internationale évaluant le caractère sécuritaire d'une prise en charge expectative (sans chimiothérapie) moyennant une surveillance biologique stricte (15);
- par ailleurs, au sein de l'EOTTD, nous avons participé à la mise sur pied d'une étude évaluant le bénéfice du méthotrexate en administration intrathécale prophylactique chez les patientes traitées pour une néoplasie gestationnelle trophoblastique de stade III, présentant des métastases pulmonaires à l'imagerie (taille > 1cm). L'étude Pit-Mex a pour objectif d'évaluer si le recours au méthotrexate intrathécal prescrit dans cette indication diminue le taux d'apparition de métastases tumorales dans le système nerveux central (en cours);
- les pathologistes experts de nos centres de référence décrivent, au sein de certaines môles hydatiformes complètes, des foyers de trophoblaste sévèrement atypiques également dénommés «foyers de choriocarcinome intraplacentaire». Nous avons

entrepris une analyse permettant d'évaluer si la présence de ces foyers est indépendamment prédictive de l'évolution post-molaire, à savoir la guérison après évacuation versus l'évolution vers une néoplasie gestationnelle post-molaire.

### Conclusion

Les maladies gestationnelles sont des pathologies placentaires hétérogènes et rares, dont la prise en charge requiert une expertise particulière. Il y a 10 ans, le Registre Belge des Maladies Gestationnelles Trophoblastiques a été créé afin d'offrir une prise en charge harmonisée de ces pathologies. L'objectif des deux centres qui le sous-tendent est d'organiser la collaboration entre pathologistes, gynécologues, oncologues gynécologues et oncologues médicaux dans le but de définir une prise en charge optimale et individualisée des patientes.

Le bilan, 10 ans plus tard, est favorable. Nous restons dès lors à votre disposition pour tout avis concernant ces patientes et ces pathologies, et enthousiastes pour collaborer sur les plans clinique et scientifique avec chacun d'entre vous dans ce cadre de la centralisation des pathologies trophoblastiques en Belgique.

Nous remercions le BGOG, le CRGOLFB et le VVOG pour leur soutien. Nous remercions également les patientes pour leur confiance, les infirmières des deux centres pour leur engagement et leur travail quotidien dans la collecte des dossiers et l'acquisition des données, et enfin nos collègues, sans qui ce projet n'aurait jamais pu fonctionner.

### Références

- Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010;376(9742):717-29.
- Cheung AN, Hui P, Shih I (Editors). Gestational Trophoblastic Disease. In *Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours 2020*; 5(47):310-33.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 Suppl 1:86-93.
- Lurain JR. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(6):531-9.
- Schoenen S, Delbecq K, Van Rompuy AS, et al. Importance of pathological review of gestational trophoblastic diseases: results of the Belgian Gestational Trophoblastic Diseases Registry. *Int J Gynecol Cancer* 2022;ijgc-2021-003312.
- Brewer JJ, Eckman TR, Dolkart RE, et al. Gestational trophoblastic disease. A comparative study of the results of therapy in patients with invasive mole and with choriocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1971;109(2):335-40.
- Delcominette S, Timmermans M, Delbecq K, et al. Belgian register and reference centers for gestational trophoblastic diseases. *Rev Med Liege* 2015;70(11):550-6.
- Paradinas FJ. The diagnosis and prognosis of molar pregnancy: the experience of the National Referral Centre in London. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;60 Suppl 1:S57-64.
- Golfier F, Clerc J, Hajri T, et al. Contribution of referent pathologists to the quality of trophoblastic diseases diagnosis. *Hum Reprod* 2011;26(10):2651-7.
- Vandewal A, Delbecq K, Van Rompuy AS, et al. Curative effect of second curettage for treatment of gestational trophoblastic disease - Results of the Belgian registry for gestational trophoblastic disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;257:95-9.
- Hui P, Baergen R, Cheung A, et al. Gestational trophoblastic neoplasms. In: Kurman RJ, L CM, S HG, et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Lyon;2014:158-67.
- Shih IeM. Gestational trophoblastic neoplasia-pathogenesis and potential therapeutic targets. *Lancet Oncol* 2007;8(7):642-50.
- FIGO Oncology Committee. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Oncology Committee. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77:285-7.
- Lok C, et al. Clinical Working Party of the EOTTD. Practical clinical guidelines of the EOTTD for treatment and referral of gestational trophoblastic disease. *Eur J Cancer* 2020;130:228-40.
- Bolze et al. Is chemotherapy always needed for choriocarcinoma management where disease is apparently completely excised? Oral presentation at the XIX World Congress, ISSTD, Sept 21-24, 2017, Amsterdam.

**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 foncée, 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**

N°APB (CNK)	Lynparza®		Prix ex-usine TVA excl.
3716-677	100 mg	112 cprs.	€4980.00
3716-669	150 mg	112 cprs.	€4980.00

**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 patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés 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 patients adultes atteints 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 mutationnel 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'ils sont porteuses d'une mutation gBRCA1/2 délétère ou présumée délétère avant que le traitement par Lynparza ne soit initié. Le statut mutationnel 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 patients doivent avoir une confirmation de mutation délétère ou suspectée délétère de BRCA1/2 (en utilisant un échantillon de l'ADN tumoral ou un échantillon de sang) avant que le traitement par Lynparza ne soit initié (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le statut mutationnel des gènes BRCA 1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Une consultation génétique concernant les patients testés 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 patients 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). **Oubli 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 CYP3A L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A 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 CYP3A 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 grave CTCAE-Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus** Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)-**Peu 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 Lymphopénie-**Très fréquent** Anémie, Neutropénie, Thrombocytopénie, Leucopénie, Fréquent Lymphopénie-**Très fréquent** Affections du système immunitaire-**Peu 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-**Peu fréquent** Stomatite, Douleur abdominale haute **Rare** Dyspepsie Affection de la peau et du tissu sous-cutané-**Fréquent** : Eruption cutanée-**Peu fréquent** : Dermatite-**Rare** : Erythème 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** inclut 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). **Syndrôme 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 gBRCA1/2 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 de 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](http://www.notifierunefaitindesirable.be) e-mail: [adr@afmps.be](mailto: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 : [cprv@chru-nancy.fr](mailto:cprv@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](mailto: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. 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/>.





# Les inhibiteurs de PARP font évoluer le paysage thérapeutique du cancer du pancréas métastatique

À l'occasion d'un symposium virtuel consacré à la place des inhibiteurs de PARP dans les stratégies de prise en charge de plusieurs cancers, le Pr Jean-Luc Van Laethem (Oncologie Digestive, HUB Bordet-Érasme) et le Pr Eric Van Cutsem (Oncologie Digestive, UZ Leuven) ont centré leur intervention sur le paysage thérapeutique en pleine évolution du cancer du pancréas métastatique.

## Évolution vers une médecine de précision

Le Pr Jean-Luc Van Laethem a introduit son propos en rappelant qu'en Belgique, comme d'ailleurs dans d'autres pays occidentaux, l'incidence du cancer du pancréas est en augmentation. Selon les chiffres, datant de 2018, du Registre belge du cancer, l'incidence de ce cancer dans notre pays s'élève à près de 2.000 cas annuels, à parts égales entre hommes (n = 1.042) et femmes (n = 982) (1). La chirurgie est le seul traitement à visée curative mais, malheureusement, cela ne concerne que 15 à 20% des tumeurs. La majorité d'entre elles, 60 à 70%, sont en effet diagnostiquées à un stade déjà métastatique, avec une survie moyenne d'environ 1 an, et pour lequel la chimiothérapie constitue le schéma thérapeutique principal. En 1<sup>ère</sup> ligne, on dispose de deux options de traitement standard chez les patients en bonne forme: le protocole FOLFIRINOX ou la combinaison associant gemcitabine et nab-paclitaxel.

Si ces options permettent de réduire ou de stabiliser la maladie, un traitement d'entretien est alors envisagé pour tenter de maintenir au mieux les avantages issus de la chimiothérapie. À ce stade, 2 options sont possibles: la désescalade de la chimiothérapie ou le recours à de nouvelles options thérapeutiques qui ciblent des marqueurs précis comme l'olaparib, à condition que le patient soit porteur de la mutation gBRCA 1/2. Cette évolution vers des thérapies de précision induit la réalisation d'un profilage mutationnel, germlinal et somatique, lequel est recommandé par le *National Comprehensive Cancer Network* afin d'identifier des mutations sur lesquelles il sera possible d'agir via des molécules déjà disponibles ou en cours d'évaluation (2).

## Étude POLO

Le Pr Van Cutsem a ensuite présenté les résultats de l'étude POLO, dont il était l'un des investigateurs. Cet essai avait pour but l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'emploi de l'olaparib en monothérapie vs placebo comme traitement d'entretien chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique, porteurs d'une mutation gBRCA 1/2 et dont la tumeur était toujours sous contrôle après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie à base de sels de platine. Sur les 3.315 patients initialement retenus pour screening, 247 présentaient une mutation gBRCA 1/2 et, au final, 154 patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'olaparib 300mg 2x/j (n = 92), soit un placebo (n = 62) (3).

La survie sans progression, qui était l'objectif primaire, était significativement plus élevée au sein du groupe olaparib, à savoir 7,4 mois vs 3,8 mois pour le placebo (HR = 0,53; 95% CI: 0,35-0,82; p = 0,004). Plus intéressant encore est le constat que les patients

traités par olaparib sont plus susceptibles de maintenir le contrôle sur la tumeur et de répondre durablement au traitement, la durée médiane de réponse étant de 24,9 mois pour l'olaparib vs 3,7 mois pour le placebo. Le traitement de maintenance par olaparib a été bien toléré avec – il est important de le souligner – un profil d'effets secondaires similaire à celui déjà observé lors d'études menées avec l'olaparib sur d'autres types de tumeurs (3). De plus, la qualité de vie a été maintenue chez les patients recevant l'olaparib en maintenance. Bien que l'étude ne disposait pas de la puissance statistique suffisante pour évaluer la survie globale, le Pr Van Cutsem a présenté les données les plus récentes concernant ce critère secondaire, présentées sous forme de poster lors du congrès ASCO GI 2021, qui montrent une survie globale médiane de 19 mois pour l'olaparib vs 19,2 mois pour le placebo (HR = 0,83; 95% CI: 0,56-1,22; p = 0,3487) (4).

En conclusion, le traitement d'entretien par olaparib a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie sans progression chez des patients atteints d'un cancer du pancréas métastatique avec mutation gBRCA 1/2 et dont la tumeur est sous contrôle après au moins 16 semaines de chimiothérapie à base de sels de platine. Cette étude souligne l'importance du testing mutationnel chez les patients porteurs d'un cancer du pancréas et témoigne de l'évolution des stratégies de traitement vers une médecine de précision (3).

## Références

1. Cancer Fact Sheets, Registre du Cancer, Année d'incidence 2018, Bruxelles 2022.
2. National Comprehensive Cancer Network. Pancreatic Cancer (Version 2.2019).
3. Golan T, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):317-27.
4. Golan T, et al. Overall survival from the Phase 3 POLO trial: maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. ASCO GI Symposium 2021, 15-17 January. Abstract 378.

PARP = Poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor; HR = Hazard Ratio; gBRCA = germline Breast Cancer gene; ASCO GI = American Society Clinical Oncology Gastro Intestinal; N = number

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>



Claude Leroy

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

## Pembrolizumab +/- chimiothérapie dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique: analyse *post hoc*

**La plupart des patients atteints d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou (CETC) sont diagnostiqués à un stade localement avancé, et le risque de récurrence ou de métastases est élevé. Avant les immunothérapies, le traitement standard des CETC récurrents ou métastatiques (R/M) non accessibles à la chirurgie était la chimiothérapie à base de platine, associée au cétuximab, un inhibiteur de l'EGFR.**

Cependant, les récents succès des inhibiteurs de PD-1 ont conduit à un changement de paradigme dans le traitement du CETC. Ainsi, aux États-Unis, le pembrolizumab, un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur PD-1, est actuellement recommandé en 1<sup>ère</sup> intention et en monothérapie contre le CETC R/M positif pour le ligand de mort programmée 1 (PD-L1), ou avec l'association platine + fluorouracil indépendamment du statut PD-L1. Le pembrolizumab et le nivolumab sont également recommandés en 2<sup>e</sup> ligne pour le CETC R/M après progression pendant ou après un traitement par platine.

L'inclusion du pembrolizumab en 1<sup>ère</sup> ligne est basée sur les résultats positifs de l'étude randomisée de phase III KEYNOTE-048, qui comparait, d'une part, le pembrolizumab en monothérapie ou associé à une chimiothérapie et, d'autre part, le cétuximab associé à une chimiothérapie. L'efficacité a été évaluée dans les populations à score positif combiné (*combined positive score*, CPS) du PD-L1  $\geq 20$ ,  $\geq 1$ , et pour l'ensemble de ces deux populations. Cependant, avec un suivi médian limité à environ 1 an lors de l'analyse finale, l'impact à long terme du traitement à base de pembrolizumab restait inconnu. Les auteurs ont donc effectué une analyse *post hoc* de KEYNOTE-048 après un suivi d'environ 4 ans, évaluant également l'efficacité et la survie sans progression lors du traitement suivant (*progression-free survival 2*, PFS2).

Le suivi médian de cette nouvelle analyse était de 45,0 mois, avec une population totale de 5.882 patients. À la clôture des données (18 février 2020), la survie globale était améliorée avec le pembrolizumab dans les populations PD-L1 à CPS  $\geq 20$  (*hazard ratio* [HR]: 0,61) et à CPS  $\geq 1$  (HR: 0,74), tout en n'étant pas inférieure dans la population totale (HR: 0,8). Elle était améliorée dans les 3 populations considérées avec l'association pembrolizumab + chimiothérapie, avec un HR s'établissant respectivement à 0,62, 0,64 et 0,71. La PFS2 s'est améliorée avec le pembrolizumab dans les populations PD-L1 CPS  $\geq 20$  (HR: 0,64) et CPS  $\geq 1$  (HR: 0,79), ainsi qu'avec l'association pembrolizumab-chimiothérapie dans les populations PD-L1 CPS  $\geq 20$  (HR: 0,64), CPS  $\geq 1$  (HR: 0,66) et totale (HR: 0,73).

En résumé, au bout d'un suivi d'environ 4 ans, le pembrolizumab et l'association pembrolizumab + chimiothérapie en 1<sup>ère</sup> ligne ont continué à montrer un bénéfice de survie par rapport à l'association cétuximab + chimiothérapie dans le CETC R/M. De plus, les patients ont bien répondu à un traitement ultérieur après une première cure à base de pembrolizumab.

Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 study. *J Clin Oncol*. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02508>.

---

# L'impact du dépistage par coloscopie sur le risque de cancer colorectal et de décès associé

**Différentes stratégies de dépistage existent pour le cancer colorectal, qui est le 3<sup>e</sup> type de cancer le plus fréquent et la 2<sup>e</sup> cause de décès par cancer dans le monde. Cependant, les preuves de haute qualité pour indiquer les meilleures stratégies restent limitées.**

Les méthodes les plus couramment utilisées sont la recherche de sang occulte dans les selles et le dépistage endoscopique par sigmoïdoscopie ou coloscopie. Dans les études randomisées, le risque relatif de décès par cancer colorectal était environ 15% plus faible chez les personnes qui avaient été assignées à un dépistage par test fécal au gaïac que chez celles qui n'avaient bénéficié d'aucun dépistage. Cependant, le dépistage par ce test n'a montré que peu ou pas d'effet sur le risque de cancer colorectal. À l'inverse, étant donné que la plupart des cas de cancer colorectal se développent à partir de polypes bénins qui peuvent être détectés et retirés lors d'une endoscopie, le dépistage endoscopique peut effectivement prévenir ce cancer. À noter que la coloscopie est considérée comme plus efficace que la sigmoïdoscopie, car elle permet d'examiner l'ensemble du gros intestin.

Il n'en reste pas moins important de trouver un équilibre entre les avantages, les inconvénients et le rapport coût-efficacité des différents tests de dépistage du cancer colorectal, car la coloscopie est plus invasive et plus contraignante, et elle nécessite davantage de ressources cliniques. Une équipe de chercheurs a analysé les résultats de NordICC, une étude randomisée et multicentrique à grande échelle.

L'étude incluait des hommes et des femmes présumés en bonne santé, âgés de 55 à 64 ans, et tirés des registres de population de Pologne, de Norvège, de Suède et des Pays-Bas entre 2009 et 2014. Les participants ont été randomisés pour être invités à subir une coloscopie de dépistage unique (groupe invité) ou pour n'y être pas invités (groupe soins habituels, pas de dépistage). Il n'y a donc pas eu de détermination préalable

de sang occulte dans les selles. Le nombre de participants s'élevait à 28.220 dans le groupe invité, dont 11.843 (42,0%) ont répondu positivement à l'invitation, et à 56.365 dans le groupe soins habituels. Au total, 15 participants ont présenté une hémorragie majeure après l'ablation d'un polype. Aucune perforation ou décès lié au dépistage n'est survenu dans les 30 jours suivant la coloscopie.

Au cours d'un suivi médian de 10 ans, 259 cas de cancer colorectal ont été diagnostiqués dans le groupe invité, contre 622 cas dans le groupe soins habituels. Dans les analyses d'intention de dépistage, le risque de cancer colorectal à 10 ans était de 0,98% dans le groupe invité et de 1,20% dans le groupe soins habituels, soit une réduction du risque de 18% (*risk ratio* [RR]: 0,82; intervalle de confiance [IC] 95%: 0,70-0,93). Le risque de décès par cancer colorectal était de 0,28% dans le groupe invité et de 0,31% dans le groupe soins habituels (RR: 0,90; IC 95%: 0,64-1,16). Le nombre nécessaire d'invitations à se soumettre au dépistage pour prévenir un cas de cancer colorectal était de 455 (IC 95%: 270-1.429). Le risque de décès toutes causes confondues était similaire: 11,03 % dans le groupe invité et 11,04% dans le groupe soins habituels (RR: 0,99; IC 95%: 0,96-1,04).

En conclusion, dans cette étude, le risque de cancer colorectal à 10 ans était plus faible chez les participants invités à subir une coloscopie de dépistage.

Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, et al. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death. *N Engl J Med* 2022;387:1547-56

---

# Nivolumab + ipilimumab avec ou sans radiothérapie stéréotaxique dans le carcinome à cellules de Merkel avancé

**Le carcinome à cellules de Merkel est l'un des cancers cutanés primaires les plus agressifs et les plus létaux, avec un taux élevé de métastases à distance et un faible taux de survie.**

La radiothérapie exerce un certain effet, et de nombreuses options pharmacologiques ont été essayées, avec des résultats variables. La monothérapie par anti-PD-1 et anti-PD-L1 est actuellement le traitement standard du carcinome à cellules de Merkel non résecable, récurrent ou métastatique.

Dans ce contexte difficile, des chercheurs ont voulu vérifier si l'ipilimumab potentialise l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique (*stereotactic body radiation therapy*, SBRT) et du nivolumab dans le traitement de ce carcinome avancé, en 1<sup>ère</sup> intention ou après un traitement antérieur par monothérapie anti-PD-1 et PD-L1. Ils ont ainsi réalisé une étude de phase II, randomisée et ouverte avec deux groupes: un groupe nivolumab + ipilimumab et un groupe nivolumab + ipilimumab combinés à la SBRT. Les 50 patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans et présentaient un carcinome à cellules de Merkel de stade avancé histologiquement prouvé (non résecable, récurrent ou de stade IV), un minimum de 2 lésions tumorales mesurables par CT-scan, IRM ou examen clinique, et du tissu tumoral disponible pour une analyse exploratoire des biomarqueurs.

Les patients ont été stratifiés en fonction de leur statut antérieur d'inhibiteur de point de contrôle immunitaire (ICI) pour recevoir nivolumab 240mg par voie intraveineuse (IV) toutes les 2 semaines + ipilimumab 1mg/kg par voie IV toutes les 6 semaines (groupe A) ou le même schéma de nivolumab et d'ipilimumab combiné avec l'ajout de SBRT sur au moins un site tumoral (groupe B). Le critère d'évaluation principal était le taux de réponse objective (*objective response rate*, ORR) chez tous les patients ayant reçu au moins une dose de nivolumab et d'ipilimumab combinés. L'ORR a été évalué toutes les 12 semaines.

Le suivi médian était de 14,6 mois. Parmi les patients n'ayant jamais reçu d'ICI, 22 (100%; intervalle de confiance [IC] 95%: 82-100) ont montré une réponse objective, complète chez 9 d'entre eux (41%; IC 95%: 21-63). Parmi les patients qui avaient déjà été exposés aux ICI, 8 des 26 patients (31%; IC 95%: 15-52) ont eu une réponse objective et 4 (15%; IC 95%: 5-36) une réponse complète. Aucune différence significative d'ORR n'a été observée entre les groupes A (72% des patients) et B (52% des 23 patients;  $p = 0,26$ ). Des effets indésirables de grade 3 ou 4 liés au traitement ont été observés chez 40% des patients du groupe A et chez 32% des patients du groupe B.

Les auteurs concluent, outre que la SBRT n'a pas amélioré l'association nivolumab + ipilimumab, que cette dernière représente une nouvelle option thérapeutique de 1<sup>ère</sup> ligne et de sauvetage dans le carcinome à cellules de Merkel avancé.

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.

---

# Comparaison de deux régimes de chimiothérapie dans le sarcome d'Ewing nouvellement diagnostiqué

**Le sarcome d'Ewing est un cancer des os et des tissus mous, dont 80% des cas surviennent chez des adolescents et des jeunes adultes et dont l'incidence maximale se situe dans la deuxième décennie de la vie. Le sarcome d'Ewing est rare, avec seulement environ 500 nouveaux cas par an en Europe.**

Avec les programmes multimodaux existants, dont la chimiothérapie combinée de doxorubicine, étoposide, cyclophosphamide, vincristine et ifosfamide, ainsi que la chirurgie et la radiothérapie, le pronostic de la maladie localisée est relativement bon: à 3 ans, la survie sans événement s'élève à 65% et la survie globale à 75%. Cette dernière, en phase métastatique, s'élève à 68% chez les patients présentant des métastases pulmonaires ou pleurales isolées et à seulement 29% chez les patients présentant une maladie multi-métastatique. Il n'existe pas de traitement de chimiothérapie standard et unique pour cette affection. Le régime standard diffère entre l'Europe et les États-Unis pour les sarcomes d'Ewing nouvellement diagnostiqués, et l'étude EURO EWING 2012 visait à les comparer.

Il s'agissait d'une étude européenne de phase III ouverte, randomisée, contrôlée et réalisée dans 10 pays. Elle incluait des patients âgés entre 2 et 49 ans, atteints d'un sarcome d'Ewing avec confirmation histologique et génétique. Les 640 participants ont été randomisés dans deux groupes:

- groupe 1: schéma européen d'induction par vincristine, ifosfamide, doxorubicine et étoposide, puis de consolidation par vincristine, actinomycine D, avec ifosfamide ou cyclophosphamide, ou busulfan et melphalan;
- groupe 2: régime américain de vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide et étoposide en induction, plus ifosfamide et étoposide, puis consolidation par vincristine et cyclophosphamide, ou vincristine, actinomycine D et ifosfamide, avec busulfan et melphalan.

Tous ces médicaments ont été administrés par voie intraveineuse, et le critère primaire d'évaluation était la survie sans événement.

Le suivi médian des patients survivants s'élevait à 47 mois. La survie sans événement à 3 ans était de 61% dans le groupe 1 et de 67% dans le groupe 2 (*hazard ratio* ajusté: 0,71; intervalle de confiance 95%: 0,55-0,92, en faveur du groupe 1). Une neutropénie fébrile en tant que toxicité de grade 3-5 est survenue chez 74% des patients du groupe 1 et chez 58% des patients du groupe 2. Un plus grand nombre de patients du groupe 1 (64%) ont nécessité au moins une transfusion de plaquettes que ceux du groupe 2 (43%). Inversement, plus de patients ont eu besoin de transfusions sanguines dans le groupe 2 (89%) que dans le groupe 1 (87%).

En conclusion, pour les auteurs, la chimiothérapie intensive à base de vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide, ifosfamide et étoposide (schéma américain) est plus efficace, moins toxique et de plus courte durée pour tous les stades de sarcome d'Ewing nouvellement diagnostiqué que l'induction à base de vincristine, ifosfamide, doxorubicine et étoposide, et elle devrait désormais être la norme de soins pour cette maladie.

Brennan B. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2022;400:1513-21.

# Un nouveau traitement non hormonal potentiel contre les symptômes vasomoteurs en post-ménopause ou après cancer du sein

**D'après les recommandations actuelles, les femmes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs doivent être traitées par endocrinothérapie adjuvante orale, le plus souvent sous forme de tamoxifène ou d'un inhibiteur de l'aromatase, pendant 5 à 10 ans afin de maximiser leur survie sans maladie.**

Cependant, 30 à 50% des patientes interrompent prématurément ce traitement. Les symptômes de carence estrogénique (notamment vasomoteurs), ressentis par plus de deux tiers des femmes atteintes d'un cancer du sein, sont une cause majeure d'abandon du traitement. En outre, les femmes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs ont tendance à présenter des symptômes vasomoteurs plus marqués que celles qui n'ont pas souffert d'un cancer du sein, même après l'arrêt du traitement endocrinien adjuvant oral. Quant aux thérapies non hormonales prescrites, le plus souvent hors indication, pour soulager les symptômes vasomoteurs chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, elles affichent une efficacité modeste et variable.

De plus en plus de données montrent le rôle des neurones sensibles aux estrogènes situés dans le noyau arqué de l'hypothalamus. Appelés KNDy, ils co-expriment la kisspeptine, la neurokinine B et la dynorphine, entraînant des symptômes vasomoteurs. Le Q-122 est une nouvelle molécule non hormonale, biodisponible par voie orale, qui semble réduire la fréquence d'activation des neurones KNDy.

Une équipe de chercheurs a voulu en évaluer l'efficacité et la sécurité à la dose de 2 x 100mg/j chez des femmes atteintes d'un cancer du sein prenant un traitement endocrinien adjuvant oral et présentant des symptômes vasomoteurs. Leur étude de phase II était multicentrique, randomisée et contrôlée versus placebo. Les participantes étaient âgées entre 18 et 70 ans, prenaient une dose stable de tamoxifène ou d'inhibiteur de l'aromatase à la suite d'un cancer du sein et présentaient au moins 50 épisodes

vasomoteurs modérés à graves par semaine. Le critère primaire d'évaluation était la différence moyenne de changement par rapport au départ via un score de sévérité des symptômes vasomoteurs des bouffées de chaleur modérées et sévères, et des sueurs nocturnes (*Vasomotor Symptom Severity Score of moderate and severe hot flushes and night sweats*, msVMS-SS) après 28 jours de traitement.

Le Q-122 a entraîné une modification moyenne significativement plus importante du msVMS-SS par rapport au placebo (moyenne des moindres carrés: Q-122 - 39% [intervalle de confiance 95%: - 46 à - 31] vs placebo - 26% [- 33 à - 18];  $p = 0,018$ ). Les effets indésirables liés au traitement étaient généralement légers à modérés, et similaires entre les deux groupes. Aucune patiente du groupe Q-122 et 2 (3%) patientes du groupe placebo ont présenté des effets indésirables graves.

Pour les auteurs, ces résultats observés dans cette population de femmes doivent conduire à la réalisation d'études plus larges et plus longues sur le Q-122, avec une utilisation potentielle s'étendant à celles qui nécessitent une alternative à l'hormonothérapie ménopausique.

Vrselja A, Latifi A, Baber RJ, et al. Q-122 as a novel, non-hormonal, oral treatment for vasomotor symptoms in women taking tamoxifen or an aromatase inhibitor after breast cancer: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2022;400:1704-11.

# L'impact d'une évaluation gériatrique sur la toxicité symptomatique rapportée par les patients âgés et atteints d'un cancer avancé

**Plus de 25% de tous les nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chez des patients de plus de 75 ans. Les patients âgés restent sous-représentés dans les études cliniques sur le cancer, ce qui limite les connaissances sur la sécurité et l'efficacité des traitements. Or les patients âgés souffrant d'affections liées au vieillissement (par exemple le handicap et certaines comorbidités) et d'un cancer avancé présentent une prévalence élevée de toxicités symptomatiques liées à leur traitement.**

Par ailleurs, l'importance d'un partenariat avec les patients pour mieux comprendre ces toxicités est de plus en plus reconnue. Aux États-Unis, le *National Cancer Institute* a développé le PRO-CTCAE (PRO = *Patient-Reported Outcome*). Basé sur le CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) évalué par les cliniciens, le PRO-CTCAE intègre ainsi une version des événements indésirables tels que rapportés par les patients.

L'évaluation gériatrique utilise des mesures objectives et des éléments rapportés par les patients pour évaluer les aspects liés à leur vieillissement. L'étude randomisée GAP70+ (*Geriatric Assessment for Patients 70 Years and Older*) a démontré que la fourniture, aux oncologues, d'un résumé de l'évaluation gériatrique avec des recommandations de gestion thérapeutique réduit significativement la toxicité grave des traitements instaurés chez les patients âgés souffrant d'un cancer avancé et de conditions liées au vieillissement.

Une équipe de chercheurs a réalisé une analyse secondaire de GAP70+ pour évaluer les symptômes rapportés par les patients lors de l'initiation d'un nouveau traitement et l'effet de l'évaluation gériatrique sur les toxicités symptomatiques rapportées par eux. Entre 2014 et 2019, l'étude a recruté des patients âgés d'au moins 70 ans, atteints de tumeurs solides ou de lymphomes avancés et présentant au moins 1 atteinte dans un des domaines explorés par l'évaluation gériatrique, avec instauration d'un traitement à forte prévalence (> 50%) de toxicité. Les patients ont rempli les PRO-CTCAE, notamment

pour la sévérité de 24 symptômes, à l'inclusion, entre 4 et 6 semaines plus tard, à 3 mois et à 6 mois. La sévérité des symptômes était notée comme étant de grade  $\geq 2$  (au moins modéré) ou de grade  $\geq 3$  (sévère/très sévère). La notion de toxicité symptomatique était déterminée par l'augmentation de la sévérité pendant le traitement.

Chez 706 patients ayant fourni leur PRO-CTCAE au départ, 86,1% ont signalé au moins un symptôme modéré et 49,7% ont signalé des symptômes graves/très graves au début du traitement. Chez 623 patients ayant fourni un PRO-CTCAE au cours du suivi, les patients ayant bénéficié d'une évaluation gériatrique étaient moins nombreux à signaler une toxicité symptomatique de grade  $\geq 2$  (globalement: 88,9% contre 94,8% en l'absence d'évaluation gériatrique;  $p = 0,035$ ; symptômes majeurs: 83,4% contre 91,7%;  $p = 0,001$ ). Quant aux résultats concernant la toxicité de grade  $\geq 3$ , ils étaient comparables ( $p > 0,05$ ).

Au bilan, les auteurs concluent qu'en présence d'une charge symptomatique de base élevée chez des patients âgés et atteints d'un cancer avancé, l'évaluation gériatrique réduit bien la toxicité symptomatique du traitement telle que rapportée par eux.

Culakova E, Mohile SG, Peppone L, et al. Effects of a geriatric assessment intervention on patient-reported symptomatic toxicity in older adults with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2022 Nov 10;JCO2200738. doi: 10.1200/JCO.22.00738. Online ahead of print.

Reçu: 29/11/2022 – Accepté: 03/12/2022



## Spot myelofibrosis progression sooner

A change in constitutional symptoms, splenomegaly, and/or cytopenias may indicate myelofibrosis progression, leading to worse outcomes.<sup>1,2</sup>

### PATIENTS WITH MYELOFIBROSIS



**AS MANY AS 50% EXPERIENCE TREATMENT FAILURE**

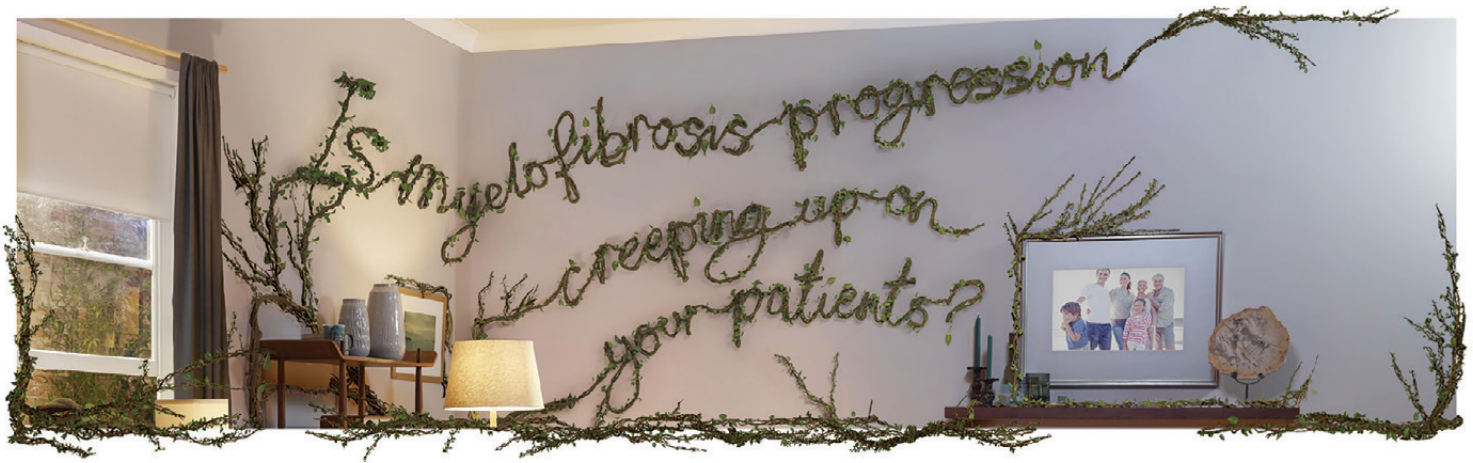
in the first 3 years due to a return of symptoms<sup>3,4</sup>



**MEDIAN OVERALL SURVIVAL**

for those who discontinue treatment with ruxolitinib or stop responding over time<sup>5</sup>





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

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

Getting your patients to describe their symptoms and activities can help determine if their disease is progressing<sup>10</sup>:

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.<sup>11</sup>

**If patients are exhibiting signs of myelofibrosis progression, it may be time to re-evaluate treatment.<sup>2,6,12</sup>**

**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.

# Nouvelles directives en cardio-oncologie: pertinence clinique et messages clés pour l'hématologue et l'oncologue

**Berlinde von Kemp**

Cardio-oncologue, Service de cardiologie, Centrum Hart- en Vaatziekten, UZ Brussel

La cardio-oncologie est une nouvelle sous-discipline de la cardiologie, axée sur la prise en charge des pathologies cardiaques survenant (ou susceptibles de survenir) pendant et après les traitements anticancéreux à base de médicaments potentiellement cardiotoxiques. Dans ce cadre, l'accent est mis, d'une part, sur l'identification des patients à haut risque de toxicité cardiaque (en tenant compte des maladies cardiovasculaires et des facteurs de risque préexistants, mais aussi des éventuels traitements oncologiques préalables) et, d'autre part, sur la détection, le diagnostic et le traitement précoces de la cardiotoxicité. La prévention de la cardiotoxicité repose principalement sur une approche méticuleuse de l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire (en particulier l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et le diabète), ainsi que sur l'encouragement au sevrage tabagique et à une activité physique régulière. Les affections cardiovasculaires préexistantes doivent être traitées de manière optimale. Les patients à haut risque de toxicité nécessitent un suivi plus intensif par échocardiographie et biomarqueurs cardiaques. Le type de cardiotoxicité peut varier d'un traitement à l'autre et mérite un suivi adapté pendant la thérapie, en tenant compte du risque de toxicité propre à chaque patient. Le délai d'apparition d'une toxicité est également très variable, celle-ci se manifestant parfois très tardivement (p. ex., après une radiothérapie). Une fois le traitement terminé, il convient donc d'accorder une attention suffisante à l'organisation du suivi à long terme. Un suivi cardiologique offre effectivement une valeur ajoutée, en particulier pour les patients qui ont subi des traitements anticancéreux durant l'enfance ou l'adolescence.

Plus tôt cette année, l'*European Society of Cardiology* a publié pour la première fois des directives officielles en matière de cardio-oncologie, qui structurent le trajet cardio-oncologique et orientent la prise en charge cardiologique de cette population complexe de patients. Notre article en résume les messages clés.

## Introduction

La cardio-oncologie est une sous-discipline relativement récente de la cardiologie dont l'importance ne cesse de croître. Cette évolution intervient parallèlement à l'expansion rapide des options thérapeutiques oncologiques et hématologiques innovantes, ainsi qu'au vieillissement croissant de la population. Non seulement de nouveaux diagnostics et traitements hématologiques et oncologiques sont posés et instaurés à un âge plus avancé, mais les paramètres de survie des patients cancéreux s'améliorent aussi, en partie grâce à ces nouvelles thérapies. De plus en plus de patients survivent à leur cancer et ont donc, par la suite, encore de nombreuses années de vie devant eux. Pendant ces années de vie, ils ne sont évidemment pas immunisés contre le vieillissement ni à l'abri de développer des facteurs de risque cardiovasculaire (CV) classiques tels que l'hypertension artérielle, le diabète et l'hypercholestérolémie. En outre, ils sont exposés à des schémas thérapeutiques parfois complexes au cours de leur traitement anticancéreux, dans lesquels la thérapie multimodale constitue la règle plutôt que l'exception (p. ex., association de la radiothérapie, de la thérapie systémique et de l'hormonothérapie en cas de cancer du sein). Ils peuvent également être exposés à des agents au profil potentiellement cardiotoxique, qui peuvent non seulement causer de nouveaux problèmes cardiaques pendant le traitement («cardiotoxicité aiguë»), mais aussi endommager le cœur à long terme («cardiotoxicité tardive»). Par ailleurs, certaines thérapies peuvent prédisposer au développement de maladies CV à un plus jeune âge, en accélérant l'apparition de maladies vasculaires athérosclérotiques (p. ex., certains traitements utilisés dans la leucémie myéloïde chronique, comme le nilotinib et le ponatinib) (1).

Plus tôt cette année, des directives officielles en matière de cardio-oncologie ont été présentées pour la première fois à l'occasion du congrès annuel de l'*European Society of Cardiology* (ESC) (1). Ces directives couvrent non seulement l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de pathologies cardio-oncologiques spécifiques, mais pointent également les lacunes au niveau des preuves scientifiques actuelles (*knowledge gaps*).

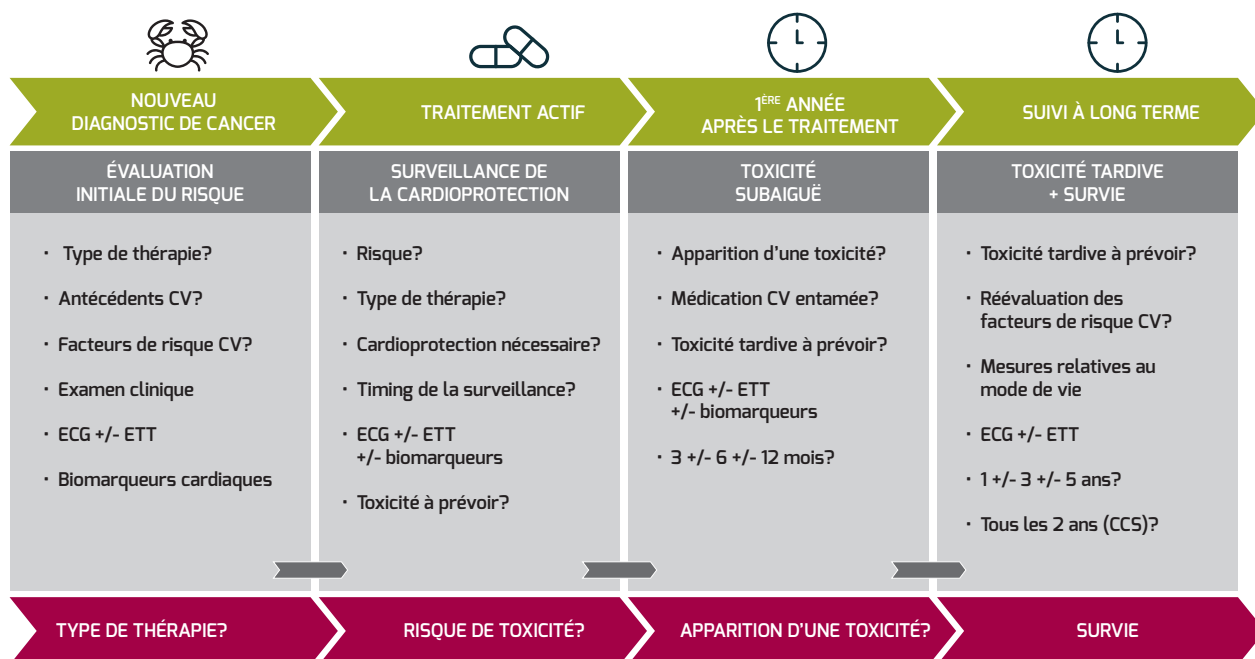
Pour la première fois, ces directives fournissent des indications pour l'organisation des soins cardiologiques dans cette population de patients à la fois complexe et hétérogène, et détaillent les différentes pathologies cardiotoxiques (1). Néanmoins, les éléments probants qui les sous-tendent s'appuient principalement sur des études d'envergure relativement limitée, des données observationnelles et des opinions d'experts (niveaux de preuve B et C), à l'exception de quelques études randomisées menées à plus grande échelle. Jusqu'à la publication de ces directives, les cardiologues devaient s'en remettre à quelques documents de consensus de l'ESC et de l'ESMO (*European Society of Medical Oncology*), entre autres, ainsi qu'à des *position papers* de groupes de travail spécifiques de l'ESC (notamment la *Heart Failure Association*): s'ils étaient assurément utiles et répondaient à diverses questions pratiques, ils présentaient également des lacunes, que la présente publication comble donc largement (2-5).

Cela dit, ces directives ne se limitent pas à la cardiotoxicité au sens strict. Elles accordent en effet une grande attention au

diagnostic et au traitement de diverses pathologies cardiologiques susceptibles de se manifester sous l'action de certains traitements anticancéreux, mais expliquent aussi comment procéder à la stratification du risque avant l'instauration des différentes thérapies potentiellement cardiotoxiques et, à ce titre, comment identifier les patients à haut risque. Elles formulent également des suggestions concernant la mise en place d'une stratégie de cardioprotection optimale et expliquent quels patients en retireront le plus grand bénéfice, mais aussi comment organiser concrètement la surveillance cardio-oncologique, à la fois pour les patients à faible, moyen et haut risque de cardiotoxicité, et quelles étapes entreprendre si une cardiotoxicité se manifeste effectivement.

Elles décrivent de façon particulièrement détaillée l'impact sur le traitement anticancéreux pour chaque thérapie, mais insistent aussi sur des points d'attention spécifiques pour les patients hématologiques et oncologiques (notamment en ce qui concerne l'évaluation du risque hémorragique et thrombotique lorsque des anticoagulants ou des antiagrégants sont indiqués, ou les interactions médicamenteuses avec le traitement oncologique). Le suivi à long terme à l'issue des thérapies oncologiques y est également abordé en détail, que ce soit pour les patients adultes qui ont récemment terminé leur traitement (notamment l'évaluation cardiaque spécifique suivant immédiatement la thérapie) ou pour ceux qui ont déjà été traités pour une affection maligne durant l'enfance et qui nécessitent un suivi à long terme à l'âge adulte ( survivants d'un cancer pendant l'enfance). Ce

Figure 1: Le trajet cardio-oncologique du patient cancéreux: de l'évaluation de base au suivi à long terme.



CCS: *childhood cancer survivors*; CV: cardiovasculaire; ECG: électrocardiogramme; ETT: échocardiographie transthoracique

faisant, ces directives dessinent clairement le trajet cardio-oncologique du patient hématologique ou oncologique (Figure 1). Enfin, quelques sujets distincts y sont approfondis, notamment le cas des patients porteurs d'un dispositif cardiaque implanté (stimulateur cardiaque, défibrillateur ou dispositif de resynchronisation) qui doivent subir une radiothérapie thoracique, ainsi que l'évaluation et le traitement des masses cardiaques, de la cardiomyopathie amyloïde et de la cardiomyopathie carcinoïde. Nous expliquons quelques aspects plus en détail.

*Une fois le traitement actif terminé, une réévaluation approfondie est indiquée afin de déterminer si un suivi à long terme est nécessaire et de convenir des modalités pratiques à cet effet.*

## Stratification du risque avant l'instauration de traitements potentiellement cardiotoxiques

Pour les patients qui se voient proposer un traitement potentiellement cardiotoxique, il est recommandé de prévoir une évaluation CV approfondie afin d'estimer le risque de développement d'une cardiotoxicité. Cela permet d'identifier les patients à haut risque, qui peuvent retirer un bénéfice d'une surveillance plus étroite, mais aussi d'un traitement cardioprotecteur (voir plus loin). Les patients souffrant d'une maladie CV préexistante, en particulier, seront déjà considérés d'avance comme des patients à haut risque: à cet égard, les directives insistent sur l'importance d'un traitement scientifiquement validé et approfondi de la cardiopathie primaire. Dans la mesure où les données de la littérature suggèrent qu'une toxicité cardiaque semble survenir chez un peu moins de 10% de l'ensemble des patients traités par anthracyclines, il est question d'un nombre substantiel de patients courant un risque accru (6).

La manière dont cette stratification du risque doit être effectuée varie d'une thérapie à l'autre et d'un patient à l'autre, mais chaque patient mérite au moins un examen clinique approfondi, une évaluation et une prise en charge des facteurs de risque CV, ainsi qu'un électrocardiogramme s'il doit subir une thérapie potentiellement cardiotoxique (1, 7). Les directives fournissent par ailleurs des systèmes de notation qui permettent,

sur la base de ces informations et données de dossier, de classer un patient comme à faible, moyen, haut ou très haut risque (respectivement < 2%, 2 à 9%, 10 à 19% et > 20% de risque de cardiotoxicité associée au traitement) (1, 7). Ces tableaux de risque sont disponibles pour les traitements cardiotoxiques les plus courants: anthracyclines, thérapies à base d'anti-HER2, inhibiteurs du VEGF, inhibiteurs de BCR-ABL, inhibiteurs de RAF-MEK et traitements contre le myélome. Sur la base de cette évaluation du risque, un suivi complémentaire sous forme d'échocardiographie transthoracique et d'analyse de biomarqueurs cardiaques (en particulier les troponines cardiaques et les peptides natriurétiques tels que le BNP [*brain natriuretic peptide*] et le NT pro-BNP [*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*]) est indiqué pour certains patients (1, 7). Pour les patients à haut risque, en particulier, il s'agit de paramètres utiles qui apportent également une valeur ajoutée dans la surveillance de la cardiotoxicité (1, 5).

À cet égard, il convient de noter que cette stratification «initiale» du risque n'a pas pour but de refuser un traitement à un patient cancéreux, mais plutôt d'identifier les patients les plus à risque de cardiotoxicité et de les accompagner du mieux possible tout au long du traitement proposé, en accordant une attention particulière aux potentiels effets secondaires cardiaques (1, 7).

## Traitement cardioprotecteur: quoi, comment et pour qui?

Les maladies CV et les cancers ont quelques facteurs de risque en commun (p. ex., tabagisme, sédentarité, consommation d'alcool et mauvaises habitudes alimentaires) (8). Une première étape vers la cardioprotection consiste donc en une prise en charge méticuleuse de ces facteurs de risque, qui inclut notamment des mesures diététiques, l'arrêt du tabac et de l'alcool, et l'incitation à la pratique d'une activité physique régulière (1-3, 7). Par ailleurs, la recherche confirme que l'activité physique exerce même un effet bénéfique sur le résultat du traitement anticancéreux (9). Une gestion stricte des facteurs de risque CV classiques (hypertension artérielle, hypercholestérolémie et diabète) est également indiquée afin de réduire le risque de cardiotoxicité, en particulier chez les patients présentant un risque élevé à très élevé lors de l'évaluation initiale (1-3, 7, 10, 11). Pour les patients souffrant d'une maladie CV préexistante, il va de soi qu'un traitement agressif de la cardiopathie primaire est indiqué (1-3, 7, 11).

Dans le cadre spécifique des traitements par anthracyclines et des thérapies anti-HER2, des méta-analyses confirment que le recours à des inhibiteurs de l'ECA (ou sartans) et/ou à des

bêta-bloquants offre une protection avérée contre une détérioration significative de la fonction ventriculaire gauche (12). Les statines doivent assurément être envisagées lorsqu'elles sont indiquées d'un point de vue CV, mais elles peuvent aussi exercer un effet cardioprotecteur dans certains cas (13). L'utilisation de médicaments cardiotoxiques peut parfois être limitée ou adaptée (p. ex., en utilisant des anthracyclines liposomales ou pégy-lées); de plus, pour les patients qui doivent subir un traitement cardiotoxique après avoir déjà reçu une thérapie à base d'anthracyclines par le passé, on peut envisager le dexrazoxane, même s'il n'est pas encore remboursé en Belgique dans cette indication (1-3).

Pour ce qui est de la radiothérapie, des mesures structurelles en lien avec le traitement doivent être envisagées. Il s'agit notamment de limiter la dose moyenne délivrée au cœur (*mean heart dose*) en la sculptant autour du volume cible (radiothérapie par modulation d'intensité) et/ou en ayant recours à des techniques de *gating* ainsi qu'à l'irradiation pendant une inspiration profonde bloquée (*deep inspiratory breath hold*). Cela dit, le cœur ne peut évidemment pas être toujours maintenu complètement hors du champ d'irradiation (1-3, 14). Dans certains cas, la protonthérapie peut être envisagée (1, 15).

## Surveillance pendant le traitement oncologique et critères diagnostiques de la cardiotoxicité

La surveillance pendant le traitement actif du cancer vise à détecter une éventuelle cardiotoxicité le plus tôt possible: les études montrent que la détection et la prise en charge précoces de la toxicité cardiaque réduisent considérablement le risque de lésions cardiotoxiques irréversibles (1-3, 6). À cet égard, une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et l'apparition de symptômes suggérant une insuffisance cardiaque (IC) ne constituent qu'une étape finale de la «cascade de la cardiotoxicité»: elles sont généralement précédées d'une détérioration des paramètres de déformation myocardique (telle que mesurée par le GLS [*global longitudinal strain*]), laquelle est elle-même précédée d'anomalies biochimiques (l'élévation de la troponine, en particulier, s'avère très sensible pour la toxicité précoce, même si elle n'est que peu spécifique) (1-7).

Pour les traitements les plus cardiotoxiques (p. ex., anthracyclines et thérapies anti-HER2), une surveillance est dans tous les cas recommandée. Sa forme concrète, en termes de timing et de tests à prévoir, dépendra du risque de cardiotoxicité pré-déterminé du patient: un patient à haut risque nécessitera un suivi bien plus intensif qu'un patient à faible risque (1, 4, 5,

*La cardio-oncologie est une sous-discipline relativement récente de la cardiologie dont l'importance ne cesse de croître. Cette évolution intervient parallèlement à l'expansion rapide des options thérapeutiques oncologiques et hématologiques innovantes, ainsi qu'au vieillissement croissant de la population.*

7). Pour chaque type de traitement au profil potentiellement cardiotoxique, les directives actuelles formulent des suggestions pour l'organisation concrète de la surveillance cardio-oncologique, axée sur l'évaluation clinique, l'échocardiographie et les biomarqueurs (1, 4, 5). Cette surveillance est maintenue jusqu'à la fin de la thérapie cardiotoxique (1).

À cet égard, il convient de noter que les critères diagnostiques d'un trouble cardiaque lié au traitement d'un cancer (*cancer therapy-related cardiac dysfunction*, CTRCD) sont devenus plus inclusifs que l'ancienne définition (qui décrivait un CTRCD comme «une diminution absolue de la FEVG de 10 points de pourcentage jusqu'à une FEVG < 50%») (1-3). On reconnaît d'une part l'«insuffisance cardiaque symptomatique» avec fatigue, dyspnée, œdème périphérique et crépitations à l'auscultation, de sorte que l'IC symptomatique à fraction d'éjection préservée peut également être considérée comme une forme de cardiotoxicité (1). D'autre part, une diminution isolée des paramètres de déformation (baisse relative du GLS de 15% par rapport à la valeur initiale) est désormais aussi officiellement considérée comme une «toxicité légère», même si la FEVG reste normale ( $\geq 50\%$ ) (1). Que ce soit pour l'IC symptomatique ou asymptomatique, on distingue les CTRCD légers, modérés et (très) sévères (1). Sur la base de cette classification, on suggère ensuite une approche cardio-oncologique propre à chaque type de traitement, notamment en ce qui concerne le moment à partir duquel le traitement anticancéreux doit être interrompu ou arrêté et les circonstances dans lesquelles une reprise (*rechallenge*)

de ce dernier peut être envisagée (1, 3). Une concertation multidisciplinaire entre le cardio-oncologue et l'hématologue ou l'oncologue traitant est évidemment indispensable dans ce contexte, de même que la surveillance des éventuelles interactions médicamenteuses en cas d'instauration d'un traitement CV (1).

## Évaluation en fin de traitement et organisation du suivi à long terme

Une fois le traitement actif terminé, une réévaluation approfondie est indiquée afin de déterminer si un suivi à long terme est nécessaire et de convenir des modalités pratiques à cet effet (1, 16). On considère généralement que la première année suivant la fin du traitement est indépendante du suivi à long terme (> 1 an après la fin du traitement). Pour les patients à haut risque, les patients souffrant d'un CTRCD avéré et ceux chez qui un traitement CV a dû être instauré, une réévaluation est suggérée au moins 3 et 12 mois après la fin du traitement (1). Ces patients nécessitent également un suivi à long terme plus intensif 1, 3 et 5 ans après la fin du traitement (puis tous les 5 ans) (1). Cette stratégie est également indiquée pour les traitements associés à un haut risque connu de toxicité à long terme (p. ex., radiothérapie) (1). Pour les patients à faible et moyen risque, une réévaluation à 12 mois peut suffire et un intervalle de surveillance de 5 ans peut être maintenu pour le suivi à long terme (1). L'évaluation clinique et échocardiographique est essentielle, de même que le traitement intensif des facteurs de risque CV et les mesures liées au mode de vie (alimentation saine, activité physique régulière) (1, 16). Ici aussi, la revalidation cardiaque s'avère pertinente, en particulier en cas de toxicité confirmée (1, 17). Pour les différentes pathologies cardiotoxiques, les directives évoquent quelques points d'attention concernant le suivi à long terme.

Des intervalles de suivi similaires s'appliquent aux patients ayant subi un traitement anticancéreux durant l'enfance ou l'adolescence ( survivants d'un cancer pendant l'enfance): pour les patients à haut risque (en particulier en cas de CTRCD avéré), un suivi tous les 2 ans reste souhaitable; pour les patients à moyen risque, on peut aussi opter pour un intervalle de 5 ans afin de détecter une toxicité tardive ou une manifestation précoce d'une maladie CV athérosclérotique (1, 18).

## Pathologies spécifiques: insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, myocardite et hypertension artérielle

En cardio-oncologie, il va de soi que l'attention se porte essentiellement sur l'IC liée au traitement anticancéreux. L'IC symptomatique et le dysfonctionnement ventriculaire gauche asymptomatique sont tous deux scrupuleusement surveillés dans

*Pour les patients qui se voient proposer un traitement potentiellement cardiotoxique, il est recommandé de prévoir une évaluation CV approfondie afin d'estimer le risque de développement d'une cardiotoxicité. Cela permet d'identifier les patients à haut risque, qui peuvent retirer un bénéfice d'une surveillance plus étroite, mais aussi d'un traitement cardioprotecteur.*

le cadre des stratégies de suivi prédéterminées (voir plus haut). Néanmoins, divers traitements anticancéreux peuvent également induire d'autres pathologies CV: plusieurs thérapies oncologiques et hématologiques peuvent déclencher (ou du moins favoriser) une fibrillation auriculaire, tandis que les inhibiteurs de point de contrôle immunitaire sont connus pour comporter un risque de myocardite (fulminante). Les inhibiteurs de l'angiogénèse et certains inhibiteurs de tyrosine kinase sont associés à un risque très réel de développement ou de déraillement d'une hypertension artérielle préexistante ou non (1, 19-21). En ce qui concerne la radiothérapie, il convient d'être tout particulièrement attentif au risque à long terme de développer une coronaropathie et une valvulopathie (en particulier une sténose aortique et une insuffisance mitrale) (22).

Sans entrer dans les détails de leur diagnostic et de leur traitement, il convient de souligner l'importance d'accorder une attention suffisante au profil potentiellement cardiotoxique de la thérapie instaurée, ainsi qu'à la détection ciblée de ces manifestations toxiques (1-3). Dans certains cas, le traitement anticancéreux en

cause doit être temporairement arrêté, voire interrompu, alors que dans d'autres cas, une prise en charge ciblée de la toxicité en question est suffisante (1-3). Chez les patients qui développent une cardiotoxicité pendant un traitement actif en particulier, le risque d'interactions médicamenteuses doit également être pris en compte (1). Plus particulièrement en cas de fibrillation auriculaire et d'autres arythmies, plusieurs anti-arythmiques sont contre-indiqués (p. ex., vérapamil, diltiazem) en raison d'interactions avec les cytochromes; cela dit, la prudence est également de mise avec les anticoagulants (aussi bien les héparines de bas poids moléculaire que les anticoagulants oraux directs), et ce pour les mêmes raisons (1, 23).

## Conclusions

La cardio-oncologie est une nouvelle sous-discipline de la cardiologie, axée sur la prévention, la détection et la prise en charge des pathologies cardiotoxiques associées aux traitements anticancéreux. On sait depuis longtemps que cette toxicité ne se limite pas à l'IC induite par les anthracyclines, et une attention croissante est portée à cette problématique. Les premières directives officielles en matière de cardio-oncologie, qui structurent le trajet cardio-oncologique et orientent la prise en charge cardiologique de cette population complexe de patients, ont été publiées cette année.

Les patients soumis à un traitement hématologique ou oncologique potentiellement cardiotoxique retirent un bénéfice d'une évaluation et/ou d'un suivi cardio-oncologique en parallèle du traitement anticancéreux prévu. Une évaluation de base approfondie permet d'identifier les patients à haut risque de cardiotoxicité et, ce faisant, de prendre les mesures de cardioprotection préventives nécessaires, ainsi que d'organiser une stratégie de suivi permettant de détecter et de traiter une éventuelle toxicité en temps opportun, et d'ajuster ou d'interrompre temporairement le traitement anticancéreux si nécessaire. À l'issue du traitement actif, il convient de mettre en place un plan à long terme permettant de détecter aussi correctement les éventuels cas de cardiotoxicité tardive. L'optimisation du profil de risque CV individuel du patient, l'attention portée à la toxicité attendue en fonction du traitement prévu ainsi que la détection multimodale de la toxicité (au moyen de l'évaluation clinique, des biomarqueurs et de l'imagerie) jouent un rôle central à cet égard.

## Références

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022;00:1-133.
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodríguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2016;37:2768-801.
3. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-90.
4. Celutkiene J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies : a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2020; 22:1504-24.
5. Pudil R, Mueller C, Celutkiene J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1966-83.
6. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131:1981-8.
7. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1945-60.
8. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation* 2016;133:1104-14.
9. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, Mannucci R, Bonifazi M, Mondillo S. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:725-35.
10. Caro-Codón J, López-Fernández T, Álvarez-Ortega C, et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:859-68.
11. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
12. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of neurohormonal therapies in preventing cardiotoxicity in patients with cancer undergoing chemotherapy. *JACC CardioOncology* 2019;1:54-65.
13. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:988-9.
14. Persson GF, Scherman Rydhög J, Josipovic M, et al. Deep inspiration breath-hold volumetric modulated arc radiotherapy decreases dose to mediastinal structures in locally advanced lung cancer. *Acta Oncol (Madr)* 2016;55:1053-6.
15. Dabaja BS, Hoppe BS, Plataras JP, et al. Proton therapy for adults with mediastinal lymphomas: the International Lymphoma Radiation Oncology Group guidelines. *Blood* 2018;132:1635-46.
16. van Kalsbeek RJ, Mulder RLRL, Skinner R, Kremer LCMCM. The concept of cancer survivorship and models for long-term follow-up. *Front Horm Res* 2021;54:1-15.
17. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e997-e1012.
18. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 2015;16:e123-e136.
19. Farmakis D, Parisis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:945-53.
20. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* 2016; 375:1749-55.
21. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin* 2019;15:487-95.
22. Banfill K, Giuliani M, Aznar M, et al. Cardiac toxicity of thoracic radiotherapy: existing evidence and future directions. *J Thorac Oncol* 2021;16:216-27.
23. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) - Supplementary Data. *Eur Heart J* 2022;43:4229-361.

Reçu: 08/11/2022 – Accepté: 09/11/2022

# Cancer de la prostate métastatique hormonosensible: amélioration de la survie globale avec XTANDI™ (enzalutamide)

L'hormonothérapie est, plus encore que précédemment, le traitement de référence du cancer de la prostate hormonosensible au stade métastatique (mHSPC). Il s'agit d'une maladie très hétérogène en fonction notamment du nombre et de la localisation des métastases osseuses, de la présence de métastases viscérales, du score de Gleason, ou du fait qu'elle soit apparue *de novo* ou qu'elle soit une récurrence. Le patient mHSPC voit sa survie considérablement améliorée quel que soit son sous-type<sup>‡</sup> par l'enzalutamide associé à la déprivation androgénique, comme l'ont démontré les études ARCHES<sup>1</sup> et ENZAMET<sup>2</sup>.

Le point sur cette (r)évolution avec le Pr Steven Joniau (Urologie, UZ Leuven) et les Dr Marco Gizzi (Oncologie, GHdC) et Olivier De Hertogh (Radiothérapie, CHR Verviers), dont vous pouvez retrouver les interviews complètes en scannant les QR codes.

Pr Steven Joniau  
Urologie, UZ Leuven



Dr Marco Gizzi  
Oncologie,  
Grand Hôpital de Charleroi



Dr Olivier De Hertogh  
Radiothérapie, CHR Verviers



#### Références

1. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol 2019;37(32):2974-86.
2. Davis ID et al. N Engl J Med 2019;381(2):121-31.

<sup>‡</sup>De novo, récurrent, haut et faible volume tumoral

mHSPC: metastatic hormone-sensitive prostate cancer  
Astellas et le logo flying star sont des marques déposées d'Astellas Pharma Inc.





**XTANDI™**  
**REIMBURSED in mHSPC<sup>1,2</sup>**  
 XTANDI™ has proven efficacy and safety in mHSPC<sup>3</sup>, high-risk nmCRPC and mCRPC<sup>3</sup>

**ABBREVIATED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Xtandi - 80 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Xtandi - 40 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 40 mg of enzalutamide. Xtandi - 80 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 80 mg of enzalutamide. For the full list of excipients, see section 6.1.3. **PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet. **Xtandi - 40 mg film-coated tablets** Yellow round - film-coated tablets, debossed with E 40. **Xtandi - 80 mg film-coated tablets** Yellow oval - film-coated tablets, debossed with E 80. **4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Xtandi is indicated for: - the treatment of adult men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with androgen deprivation therapy (see section 5.1). - the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) (see section 5.1). - the treatment of adult men with metastatic CRPC who are asymptomatic or mildly symptomatic after failure of androgen deprivation therapy in whom chemotherapy is not yet clinically indicated (see section 5.1). - the treatment of adult men with metastatic CRPC whose disease has progressed on or after docetaxel therapy. **4.2 Posology and method of administration** Treatment with enzalutamide should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the medical treatment of prostate cancer. **Posology** The recommended dose is 160 mg enzalutamide (four 40 mg film-coated tablets or two 80 mg film-coated tablets) as a single oral daily dose. Medical castration with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) analogue should be continued during treatment of patients not surgically castrated. If a patient misses taking Xtandi at the usual time, the prescribed dose should be taken as close as possible to the usual time. If a patient misses a dose for a whole day, treatment should be resumed the following day with the usual daily dose. If a patient experiences a  $\geq$  Grade 3 toxicity or an intolerable adverse reaction, dosing should be withheld for one week or until symptoms improve to  $\leq$  Grade 2, then resumed at the same or a reduced dose (120 mg or 80 mg) if warranted. **Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors** The concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors should be avoided if possible. If patients must be co-administered a strong CYP2C8 inhibitor, the dose of enzalutamide should be reduced to 80 mg once daily. If co-administration of the strong CYP2C8 inhibitor is discontinued, the enzalutamide dose should be returned to the dose used prior to initiation of the strong CYP2C8 inhibitor (see section 4.5). **Elderly** No dose adjustment is necessary for elderly patients (see sections 5.1 and 5.2). **Hepatic impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively). An increased half-life of enzalutamide has however been observed in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2). **Renal impairment** No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). Caution is advised in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease (see section 4.4). **Paediatric population** There is no relevant use of enzalutamide in the paediatric population in the indication of treatment of adult men with CRPC and mHSPC. **Method of administration** Xtandi is for oral use. The film-coated tablets should not be cut, crushed or chewed but should be swallowed whole with water, and can be taken with or without food. **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1. Women who are or may become pregnant (see sections 4.6 and 6.6). **4.4 Special warnings and precautions for use** **Risk of seizure** Use of enzalutamide has been associated with seizure (see section 4.8). The decision to continue treatment in patients who develop seizures should be taken case by case. **Posterior reversible encephalopathy syndrome** There have been rare reports of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) in patients receiving Xtandi (see section 4.8). PRES is a rare, reversible, neurological disorder which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, blindness, and other visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. A diagnosis of PRES requires confirmation by brain imaging, preferably magnetic resonance imaging (MRI). Discontinuation of Xtandi in patients who develop PRES is recommended. **Second Primary Malignancies** Cases of second primary malignancies have been reported in patients treated with enzalutamide in clinical studies. In phase 3 clinical studies, the most frequently reported events in enzalutamide treated patients, and greater than placebo, were bladder cancer (0.3%), adenocarcinoma of the colon (0.2%), transitional cell carcinoma (0.2%) and bladder transitional cell carcinoma (0.1%). Patients should be advised to promptly seek the attention of their physician if they notice signs of gastrointestinal bleeding, macroscopic haematuria, or other symptoms such as dysuria or urinary urgency develop during treatment with enzalutamide. **Concomitant use with other medicinal products** Enzalutamide is a potent enzyme inducer and may lead to loss of efficacy of many commonly used medicinal products (see examples in section 4.5). A review of concomitant medicinal products should therefore be conducted when initiating enzalutamide treatment. Concomitant use of enzalutamide with medicinal products that are sensitive substrates of many metabolising enzymes or transporters (see section 4.5) should generally be avoided if their therapeutic effect is of large importance to the patient, and if dose adjustments cannot easily be performed based on monitoring of efficacy or plasma concentrations. Co-administration with warfarin and coumarin-like anticoagulants should be avoided. If Xtandi is co-administered with an anticoagulant metabolised by CYP2C9 (such as warfarin or acenocoumarol), additional International Normalised Ratio (INR) monitoring should be conducted (see section 4.5). **Renal impairment** Caution is required in patients with severe renal impairment as enzalutamide has not been studied in this patient population. **Severe hepatic impairment** An increased half-life of enzalutamide has been observed in patients with severe hepatic impairment, possibly related to increased tissue distribution. The clinical relevance of this observation remains unknown. A prolonged time to reach steady state concentrations is however anticipated, and the time to maximum pharmacological effect as well as time for onset and decline of enzyme induction (see section 4.5) may be increased. **Recent cardiovascular disease** The phase 3 studies excluded patients with recent myocardial infarction (in the past 6 months) or unstable angina (in the past 3 months). New York Heart Association Class (NYHA) III or IV heart failure except if Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF)  $\geq$  45%, bradycardia or uncontrolled hypertension. This should be taken into account if Xtandi is prescribed in these patients. **Androgen deprivation therapy may prolong the QT interval** In patients with a history of or risk factors for QT prolongation and in patients receiving concomitant medicinal products that might prolong the QT interval (see section 4.5) physicians should assess the benefit risk ratio including the potential for Torsade de pointes prior to initiating Xtandi. **Use with chemotherapy** The safety and efficacy of concomitant use of Xtandi with cytotoxic chemotherapy has not been established. Co-administration of enzalutamide has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of intravenous docetaxel (see section 4.5); however, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be excluded. **Hypersensitivity reactions** Hypersensitivity reactions manifested by symptoms including, but not limited to, rash, or face, tongue, lip, or pharyngeal oedema, have been observed with enzalutamide (see section 4.8). Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) have been reported with enzalutamide. At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. **Excipients** This medicine contains less than 1 mmol sodium (less than 23 mg) per film-coated tablet, that is to say essentially 'sodium-free'. **4.8 Undesirable effects** **Summary of the safety profile** The most common adverse reactions are asthenia/fatigue, hot flush, hypertension, fractures, and fall. Other important adverse reactions include ischemic heart disease and seizure. Seizure occurred in 0.5% of enzalutamide-treated patients, 0.2% of placebo-treated patients and 0.3% in bicalutamide-treated patients. Rare cases of posterior reversible encephalopathy syndrome have been reported in enzalutamide-treated patients (see section 4.4). **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ( $\geq$  1/10); common ( $\geq$  1/100 to  $<$  1/10); uncommon ( $\geq$  1/1,000 to  $<$  1/100); rare ( $\geq$  1/10,000 to  $<$  1/1,000); very rare ( $<$  1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

**Table 1: Adverse reactions identified in controlled clinical trials and post-marketing**

MedDRA System organ class	Adverse reaction and frequency
Blood and lymphatic system disorders	Uncommon: leucopenia, neutropenia Not known: thrombocytopenia
Immune system disorders	Not known: face oedema, tongue oedema, lip oedema, pharyngeal oedema
Psychiatric disorders	Common: anxiety Uncommon: visual hallucination
Nervous system disorders	Common: headache, memory impairment, amnesia, disturbance in attention, dysgeusia, restless legs syndrome Uncommon: cognitive disorder, seizure <sup>a</sup> Not known: posterior reversible encephalopathy syndrome
Cardiac disorders	Common: ischemic heart disease <sup>a</sup> Not known: QT-prolongation (see sections 4.4 and 4.5)
Vascular disorders	Very common: hot flush, hypertension
Gastrointestinal disorders	Not known: nausea, vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common: dry skin, pruritus Not known: erythema multiforme, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common: fractures <sup>b</sup> Not known: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain
Reproductive system and breast disorder	Common: gynaecomastia
General disorders and administration site conditions	Very common: asthenia, fatigue
Injury, poisoning and procedural complications	Very common: fall

<sup>a</sup>Spontaneous reports from post-marketing experience. <sup>b</sup>As evaluated by narrow SMQs of 'Convulsions' including convulsion, grand mal convulsion, complex partial seizures, partial seizures, and status epilepticus. This includes rare cases of seizure with complications leading to death. <sup>†</sup>As evaluated by narrow SMQs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients in randomized placebo-controlled phase 3 studies: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. <sup>‡</sup>Includes all preferred terms with the word 'fracture' in bones. **Description of selected adverse reactions** **Seizure** In controlled clinical studies, 24 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4403 patients treated with a daily dose of 160 mg enzalutamide, whereas four patients (0.2%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. In the controlled clinical studies, patients with prior seizure or risk factors for seizure were excluded. In the 9785-CL-0403 (UPWARD) single-arm trial to assess incidence of seizure in patients with predisposing factors for seizure (whereof 1.6% had a history of seizures), 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median duration of treatment was 9.3 months. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known but could be related to data from *in vitro* studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. **Ischemic Heart Disease** In randomised placebo-controlled clinical studies, ischemic heart disease occurred in 3.9% of patients treated with enzalutamide plus ADT compared to 1.5% patients treated with placebo plus ADT. Fifteen (0.4%) patients treated with enzalutamide and 2 (0.1%) patients treated with placebo had an ischemic heart disease event that led to death. **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. **België/Belgique** Federal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten/ Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Afdeling Vigilantie / Division Vigilance Galiléeaan/ Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL/BRUXELLES Postbus/ Boite Postale 97 1000 BRUSSEL/BRUXELLES Madou Website/Site internet: [www.eanbijwerking melden.be/www.notifierneffetindesirable.be](http://www.eanbijwerking melden.be/www.notifierneffetindesirable.be) e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be) **Luxembourg/Luxemburg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Nancy – Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: [cpv@chru-nancy.fr](mailto:cpv@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bibourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél: (+352) 2478 5592 e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Link pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden The Netherlands **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/13/846/002 (film-coated tablet 40 mg) EU/1/13/846/003 (film-coated tablet 80 mg) **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 05/2022 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. **Delivery Status:** subject to medical prescription.

<sup>\*</sup>in combination with androgen deprivation therapy; <sup>\*\*</sup>vs ADT + placebo in high-risk nmCRPC<sup>3</sup> and mCRPC<sup>3</sup>; vs ADT + placebo in mHSPC supported by ARCHES data<sup>†</sup>; vs ADT + NSAA in mHSPC supported by ENZAMET data<sup>‡</sup>. ADT = androgen deprivation therapy; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC = metastatic hormone-sensitive prostate cancer; nmCRPC = nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; NSAA = non-steroidal anti-androgen.

1. <https://www.rivm.gov.be> as of available on 1<sup>st</sup> of May 2022; 2. SmPC XTANDI™ 05/2022; 3. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197-20; 4. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151-54; 5. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2022 May 20;40(15):1616-1622; 6. Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381(2): 121-31. Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Inc. R.E.: N. van Hassel, Astellas Pharma B.V. Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, The Netherlands. XTD\_2022\_0097\_BE Last Update September 2022

# Comment lire l'IRM multiparamétrique de la prostate?

Fadi Dalati

Service d'urologie, CHU Saint-Pierre, Bruxelles

L'imagerie médicale a pris une importance considérable depuis quelques décennies. Cependant, la lecture et l'interprétation des images de plus en plus précises peuvent constituer une gageure, non seulement en raison des progrès techniques, mais également en raison d'un manque de connaissances sur le sujet. Néanmoins, même si cela peut paraître complexe, quelques trucs et astuces peuvent nous aider à déceler les lésions suspectes et à mieux interpréter ce que nous voyons.

Le cancer de la prostate est un domaine de l'oncologie en constante évolution. Les progrès des techniques de diagnostic ont entraîné des changements radicaux dans les recommandations de diagnostic. L'amélioration et la large disponibilité de l'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRMmp) pour la prostate ont changé la façon dont le cancer de la prostate est diagnostiqué. Les directives de l'*European Association of Urology* (EAU) recommandent désormais d'effectuer une IRMmp avant la biopsie de la prostate, et lorsque des lésions suspectes sont détectées, des biopsies ciblées (en plus des biopsies systématiques) de la prostate sont fortement recommandées (**Tableau 1**) (1).

Ces changements ont un impact énorme sur le flux de travail des urologues et radiologues. Une très bonne capacité à lire et à interpréter les images IRMmp constitue une compétence essentielle. Alors que les urologues

et oncologues sont plus «à l'aise» dans la lecture et l'interprétation des scanners CT, l'IRMmp présente un véritable défi pour la majorité d'entre eux, principalement en raison d'un manque de formation adéquate pendant leur cursus, mais aussi en raison du «manque de standardisation» de la lecture d'IRMmp.

Dans un effort pour traiter correctement la question de la normalisation, l'*European Society of Urogenital Radiology* a publié en 2012 les directives du système de rapport et de données d'imagerie de la prostate (PI-RADS), dans le but d'établir un système universellement accepté pour classer les lésions suspectes détectées sur l'IRMmp. En 2016, cela a été révisé, et plus récemment la version PI-RADS v2.1 a été publiée (**Tableau 2**) (2).

Malgré ces efforts, même les radiologues peuvent parfois avoir des interprétations différentes de la même lésion, sans parler des urologues et oncologues qui se retrouvent en quelque sorte perdus, ou du moins incapables de «discuter» correctement des résultats avec les radiologues.

Le fait que les biopsies ciblées de la prostate deviennent aujourd'hui la norme oblige plus que jamais les urologues à mieux lire et interpréter ces images, car de bonnes biopsies ciblées en dépendent.

**Tableau 1: Recommandations de l'EAU pour les patients n'ayant jamais subi de biopsie (1).**

	Niveau de recommandation
Réaliser une IRM avant la biopsie de la prostate	Fort
Si l'IRM est positive (PI-RADS > 3), réaliser des biopsies ciblées (en plus des biopsies systématiques)	Fort
Si l'IRM est négative (PI-RADS < 2) et que la suspicion clinique de cancer de la prostate est faible (p. ex. PSA < 0,15ng/ml), éviter la biopsie sur la base d'une décision partagée avec le patient	Faible

Tableau 2: PI-RADS v2 (2).

Catégories PI-RADS v2	Risque de cancer de la prostate cliniquement significatif	% cancer de la prostate	% cancer de la prostate cliniquement significatif (grade ISUP > 2)
1-2	(Très) bas	13-24	3-12
3	Équivoque	34-50	4-27
4	Haut	60-77	32-60
5	Très haut	91-97	67-83

ISUP: International Society of Urological Pathology; PI-RADS v2: Prostate Imaging Reporting and Data System version 2

## Les bases de l'IRM multiparamétrique

Mais comment les oncologues peuvent-ils mieux apprendre une compétence aussi délicate et difficile à maîtriser? Connaître les bases des différentes phases de l'IRMmp et les règles strictes appliquées pour déterminer la classification PI-RADS est important, mais cet article s'intéresse plus à donner aux oncologues un cours plutôt accéléré sur la façon d'identifier les lésions suspectes à l'IRMmp, en utilisant des «trucs et astuces» sur le débit, et la manière de discuter des variations d'interprétation avec les radiologues.

Il est possible d'apprendre ceci par des étapes simples afin de mieux interpréter les images, ce qui se traduira par une meilleure évaluation, et donc par une meilleure précision des biopsies ciblées de la prostate. Cela peut même aider les urologues pour une meilleure planification chirurgicale préopératoire, en évitant les techniques chirurgicales épargnant les nerfs dans les zones où la propagation possible du cancer est plus probable, et en tentant des approches d'épargne plus agressives dans des zones moins suspectes, ce qui conduira finalement à de meilleurs résultats oncologiques pour les patients.

Ainsi, après avoir établi l'importance de maîtriser la compétence de lecture de l'IRMmp, comment acquérir un talent aussi important?

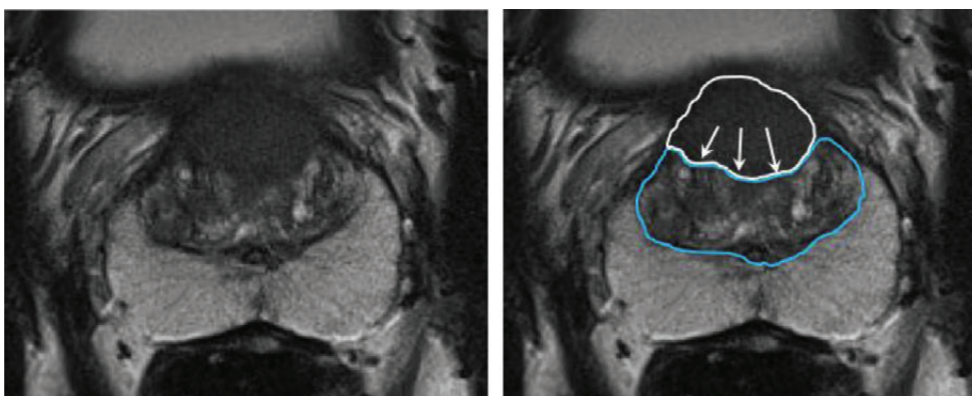
Tout d'abord, une IRMmp appropriée devrait inclure au moins les phases suivantes:

- imagerie «anatomique» pondérée en T2 (T2WI);
- imagerie pondérée en diffusion (DWI) de «densité cellulaire», qui est ensuite divisée en:
  - carte du coefficient de diffusion apparent (ADC);
  - DWI axial à valeur b élevée.

## Imagerie «anatomique» pondérée en T2

Elle montre les caractéristiques anatomo-morphologiques de la prostate et les structures morfo-pathologiques (**Figure 1**) (3). Dans cette phase, nous pouvons identifier anatomiquement les lésions suspectes en termes de localisation, de taille et de forme. Une attention particulière doit être portée à la zone de la prostate lors d'une telle interprétation; principalement la zone périphérique (*peripheral zone*, PZ) et la zone de transition (*transition zone*, TZ).

Figure 1: Un exemple de tumeur suspecte (blanche) perturbant le «chaos organisé» du tissu HBP (bleu) dans la TZ (3).



En T2WI, la PZ est vue comme un signal haut (en termes simples: plus de blanc) entouré par la pseudocapsule, qui apparaît comme un rebord d'hypoténuse. Alors que la TZ, et en raison de l'hétérogénéité de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP), est considérée comme un signal moyen à faible (en termes simples: plus sombre); les radiologues qualifient cette apparition de «chaos organisé».

Dans la PZ (où se trouvent généralement jusqu'à 75% des cas de cancer de la prostate), les lésions suspectes sont perçues comme des zones «sombres». Dans la TZ, les lésions suspectes sont vues comme des «zones sombres perturbatrices» du chaos organisé (**Figure 1**).

### ASTUCE N°1

Sur T2WI, les lésions suspectes apparaissent comme des zones «sombres» sur la PZ plutôt blanche, et comme des «lésions perturbatrices sombres» du «chaos organisé» sur la TZ. Attention, ces lésions «identifiées» doivent être pondérées par rapport aux autres techniques d'imagerie fonctionnelle.

## Imagerie pondérée en diffusion

Une évaluation plus approfondie des caractéristiques des tissus est essentielle pour différencier les lésions suspectes des lésions non suspectes. Alors que T2WI correspond à des découvertes anatomiques, DWI correspond à des découvertes histologiques; il montre la «diffusion» de l'eau intracellulaire. Dans les tissus très denses (comme dans le cancer), la diffusion est réduite, ce qui apparaît comme «sombre» sur la carte du coefficient de diffusion apparent (ADC). Sur l'image dérivée de la valeur b élevée axiale, la densité cellulaire élevée apparaît comme «blanche». Des exemples de lésions suspectes sont visibles sur les **figures 2 et 3**.

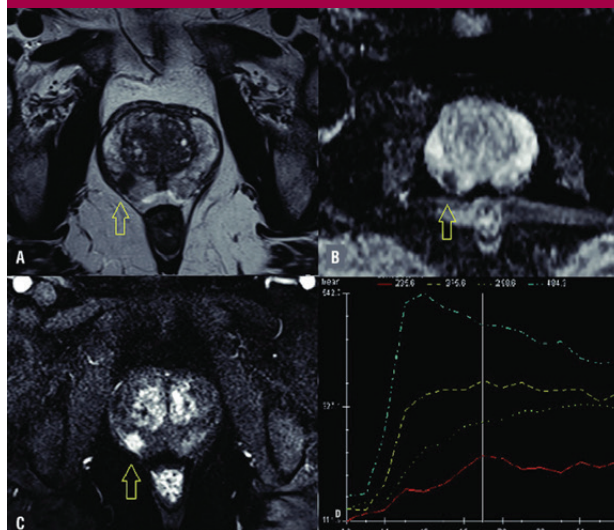
### ASTUCE N°2

Sur ADC, les lésions suspectes apparaissent «foncées». Sur l'image dérivée de la valeur b élevée axiale, les lésions suspectes apparaissent «blanches». Faites attention, sur la TZ, l'HBP peut également montrer une diffusion restreinte, par conséquent le DWI est plus précis pour identifier les lésions suspectes dans la PZ que dans la TZ.

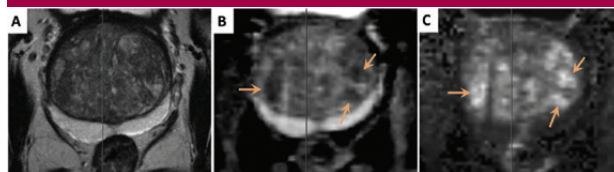
## Comment lire une mpIRM dans la réalité?

Maintenant que les bases sont comprises, comment appliquer ces règles pour lire une mpIRM? Dans un cadre idéal, les

**Figure 2: mpIRM montrant une lésion suspecte de la PZ, apparaissant «sombre» sur T2WI et ADC, et «blanche» sur la valeur b (4).**



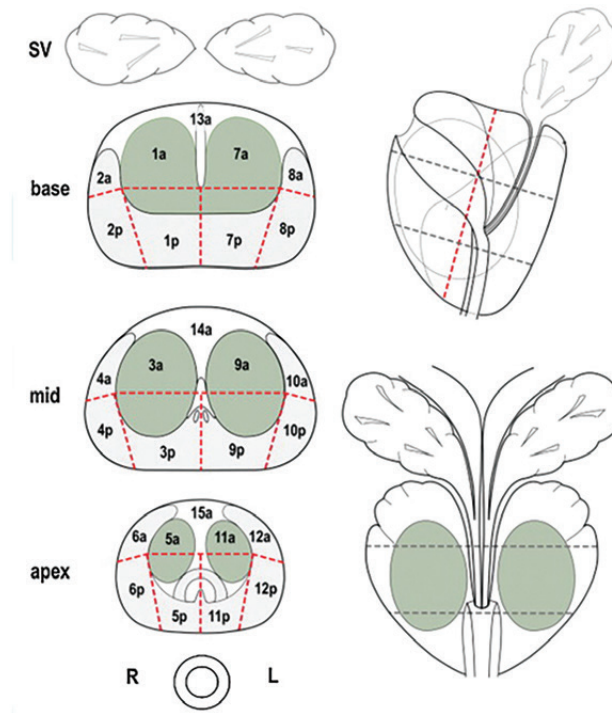
**Figure 3: mpIRM montrant une lésion suspecte de la TZ (3).**



3 séquences (T2WI, carte ADC et DWI axiale à valeur b élevée) doivent être évaluées en une seule vue:

- commencez par la PZ. Suivez la prostate de sa base jusqu'à son apex. Dans la PZ, les séquences ADC et valeur b ont plus de valeur; les lésions suspectes vues sur ces deux séquences doivent être corrélées avec celle de T2WI. Une lésion suspecte dans la PZ doit apparaître «sombre» sur T2WI et ADC, et «blanche» sur la valeur b;
- ensuite, passez à la TZ. Suivez la prostate de sa base jusqu'à son apex. Dans la TZ, la séquence T2WI a plus de valeur; les lésions suspectes vues sur cette séquence doivent être corrélées avec celles de l'ADC et de la valeur b. Une lésion suspecte dans la TZ doit apparaître «sombre» sur T2WI et ADC, et «blanche» sur la valeur b;
- ensuite, nous devons déterminer la classification PI-RADS. En tant qu'urologues, nous nous intéressons principalement aux lésions PI-RADS IV et V, car la probabilité d'un cancer de la prostate cliniquement significatif est beaucoup plus élevée dans ces deux catégories.

Figure 4: Schéma de partitionnement de la prostate recommandé par la conférence de consensus PREDICT (Londres, 2010) (5).



À cette fin, suivre ces étapes simples peut aider à mieux identifier et classer ces importantes lésions suspectes :

1. une masse focale dans la PZ avec une apparence «sombre» sur la séquence ADC et un signal «blanc» sur la valeur b est un PI-RADS IV ou V;
  - A. si la lésion est inférieure à 15mm, alors c'est un PI-RADS IV;
  - B. si la lésion fait plus de 15mm, alors c'est un PI-RADS V;
2. une lésion dans la TZ avec un aspect «sombre» sur la séquence ADC et un aspect «blanc» sur la valeur b est un PiRADS IV ou V;
3. l'HBP peut avoir une apparence similaire sur la valeur b; dans un tel cas, les images T2WI doivent être la séquence déterminante (aspect sombre pour les lésions d'un cancer de la prostate cliniquement significatif).

Une fois que les lésions suspectes ont été identifiées et correctement attribuées à un grade PI-RADS, une localisation anatomique précise, basée sur la séquence T2WI, doit être correctement attribuée. On utilise pour cela le schéma standardisé de 27 zones, adopté par la conférence de consensus PREDICT (Figure 4) (5). Une telle affectation est cruciale pour les biopsies ciblées ultérieures ainsi que pour une bonne planification avant le traitement chirurgical et/ou la radiothérapie.

## Et pour conclure...

Inutile de dire que lire et interpréter correctement une IRMmp est beaucoup plus complexe que ce que cet article tente de montrer. Mais en suivant le concept simple illustré ici, il est possible de mieux identifier les lésions suspectes cliniquement significatives. Il va sans dire qu'il s'agit d'une compétence acquise: plus vous lisez des IRMmp, plus vous discutez avec votre radiologue, plus vous êtes en mesure de mieux identifier les lésions suspectes. Rome ne s'est pas construite en un jour, et maîtriser la lecture des IRMmp ne devrait pas non plus être une tâche quotidienne.

### Références

1. <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>
2. Engels RRM, Israël B, Padhani AR, Barentsz JO. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer: what urologists need to know. Part 1: acquisition. Eur Urol 2020;77(4):457-68.
3. Israël B, Leest MV, Sedelaar M, Padhani AR, Zámečník P, Barentsz JO. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection of clinically significant prostate cancer: what urologists need to know. Part 2: Interpretation. Eur Urol 2020;77(4):469-80.
4. Prostate cancer detection using multiparametric 3 - tesla MRI and fusion biopsy: Preliminary results - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/MpMRI-example-of-a-suspicion-lesion-on-the-right-lobe-of-peripheral-zone-of-the\\_fig1\\_306273128](https://www.researchgate.net/figure/MpMRI-example-of-a-suspicion-lesion-on-the-right-lobe-of-peripheral-zone-of-the_fig1_306273128) [accessed 10 Oct, 2022]
5. Puech P, Villers A, Ouzzane A, Lemaitre L. Prostate cancer: diagnosis, parametric imaging and standardized report. Diagn Interv Imaging 2014;95(7-8):743-52

Reçu: 28/11/2022 – Accepté: 03/12/2022



**Kyprolis**<sup>®</sup>  
(carfilzomib) for Injection

Prices <sup>(*)4</sup>	
10 mg:	€ 219.11
30 mg:	€ 643.11
60 mg:	€ 1,279.11

(\*) ambulatory delivery

As of first relapse in multiple myeloma:

**Choose KYPROLIS<sup>®</sup>**  
**for a clear way forward<sup>1</sup>**

**Kyprolis<sup>®</sup> offers a prolonged PFS in all combinations**

- KRd median PFS of 26.3 months vs Rd median PFS of 17.6 months<sup>2</sup>
- Kd median PFS of 18.7 months vs Vd median PFS of 9.4 months<sup>3</sup>

KYPROLIS<sup>®</sup> in combination with daratumumab and dexamethasone, with lenalidomide and dexamethasone, or with dexamethasone alone is indicated for the treatment of adult patients with multiple myeloma who have received at least 1 prior therapy.<sup>1</sup>

\* Kyprolis<sup>®</sup> in combination with lenalidomide and dexamethasone (KRd). \*\* Revlimid<sup>®</sup> in combination with dexamethasone (Rd).\*\*\* Kyprolis<sup>®</sup> in combination with dexamethasone (Kd). \*\*\*\* Velcade<sup>®</sup> in combination with dexamethasone (Vd). PFS: progression free survival.

1. KYPROLIS<sup>®</sup> Summary of Product Characteristics, latest version.

2. Stewart AK et al. N Engl J Med. 2015;372(2):142–152.

3. Dimopoulos MA et al. Lancet Oncol. 2016;17(1):27–38.

4. www.riziv.fgov.be/ latest consultation 4 July 2022.

# Exploration de la «preuve fondée sur la pratique» ciblant le maintien et/ou la reprise du travail chez les patients atteints de cancer en Belgique

Huget Désiron<sup>1,2,3</sup>, Berthold Simons<sup>3</sup>, Annemie Spooren<sup>2</sup>, Stéphane Camut<sup>4</sup>, Dominique Van de Velde<sup>5</sup>, Thomas Otte<sup>6</sup>, Theo Brunois<sup>6</sup>, Kirsten Van Kelst<sup>6</sup>, Lode Godderis<sup>1,7</sup>

1. Département Maatschappelijke Gezondheidszorg en Eerstelijnszorg, groupe de recherche Environnement et Santé, KU Leuven

2. Département Gezondheidszorg – Opleiding ergotherapie, Hogeschool Limburg – PXL, Hasselt,

3. ArbeidsConsulting Team BV Hasselt

4. Collège d'Ergothérapie de Bruxelles

5. UER Sciences de la réhabilitation; Ergothérapie, Médecine physique, Kinésithérapie et Logopédie/Audiologie

6. Département Recherche et Qualité, Service Indemnités – Direction générale INAMI

7. IDEWE, External Service for Prevention and Protection at Work, Heverlee

Selon la littérature, la nécessité de fournir, au sein même de l'hôpital, un soutien axé sur le travail aux patients atteints de cancer professionnellement actifs est de plus en plus importante. Cette étude entend répertorier les expériences et opinions à ce sujet des prestataires de soins oncologiques en Belgique. L'objectif est de prendre en compte la «preuve fondée sur la pratique» que ces professionnels peuvent apporter et de l'utiliser pour adapter la réponse aux besoins des patients.

## Introduction

Le cancer, en tant que maladie chronique, exige une approche qui tienne compte du processus de guérison à long terme et du risque accru d'incapacité de travail de longue durée (1-4). Cela implique que, pour les patients atteints de cancer professionnellement actifs, un tel soutien s'intègre dans l'offre de soins.

Dans la pratique, il s'avère que les connaissances scientifiques disponibles sur le sujet sont peu utilisées, voire pas du tout (3, 5-7). Cela crée un fossé entre la «pratique fondée sur la preuve scientifique» (ou *evidence-based practice*), d'une part, et la «preuve basée sur la pratique» (ou *practice-based evidence*), d'autre part. Néanmoins, des efforts sont bel et bien déployés dans la pratique de soins pour aider les patients cancéreux au sein même de l'hôpital dans leurs actions ciblant le travail, ce qui

entraîne une évolution de la «preuve basée sur la pratique» (3, 5, 7, 8).

L'objectif principal de cette étude est d'analyser dans quelle mesure, en Belgique, les soins oncologiques accordent de l'importance au soutien à la reprise du travail (*Return To Work*, RTW) et d'explorer les perceptions des prestataires de soins oncologiques.

## Méthode

La théorie ancrée (en anglais, *grounded theory*) a été utilisée comme base théorique de cette étude, afin de détecter les perceptions et les expériences des participants (professionnels en soins oncologiques). Précédée d'une recherche bibliographique (5), cette étude qualitative comprend des entretiens semi-structurés et des discussions en groupes de réflexion. Elle a été réalisée en collaboration avec des étudiants et des chercheurs de la formation de Bachelier en ergothérapie (pour la partie néerlandophone: PXL Hasselt; et pour la partie francophone: CEBXL, Bruxelles) et de la formation de Master en Sciences de l'occupation (UGent/KU Leuven/UHasselt).

Le recrutement pour les entretiens semi-structurés a débuté par des contacts téléphoniques et/ou par e-mail. L'objectif était de contacter des professionnels



directement impliqués dans les soins prodigués à des patients cancéreux: médecins, infirmiers, coordinateurs de soins, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, travailleurs sociaux, psychologues, onco-coaches, etc.

L'analyse des transcriptions de ces entretiens a servi de fil rouge aux groupes de réflexion (groupes de réflexion) avec les collaborateurs des établissements de soins oncologiques belges, ainsi qu'avec des prestataires de services externes (intermédiaires) avec lesquels certains établissements de soins collaborent pour fournir à leurs patients un soutien axé sur le travail. Les résultats ont été analysés à l'aide du logiciel NVIVO 12 sur la base des éléments suivants:

- les informations recueillies pendant les contacts téléphoniques lors du recrutement;
- les transcriptions *ad verbatim* des entretiens semi-structurés;
- les transcriptions *ad verbatim* des groupes de discussion.

## Résultats

Nous avons contacté les professionnels des 85 établissements offrant des soins oncologiques en Belgique. Des collaborateurs de 74 d'entre eux ont accepté de participer aux entretiens semi-structurés. Une grande majorité des prestataires de soins contactés (plus de 70%; n = 122) estiment qu'un soutien RTW devrait effectivement figurer à l'ordre du jour, mais ils n'ont encore entrepris aucune initiative car ils ne savent pas comment aborder le problème. 10% des prestataires de soins contactés (n = 18) estiment que l'établissement de soins a un véritable rôle à jouer. Ils indiquent que des initiatives dans ce domaine sont développées dans leur organisation. Moins de 20% (n = 35) sont convaincus

que le rétablissement de la participation au marché du travail ne fait pas partie des objectifs d'un hôpital et, par conséquent, ne mettent en place aucune initiative dans ce domaine.

L'analyse a clairement montré qu'il existe un important consensus parmi les participants aux entretiens et aux groupes de discussion sur le fait qu'un hôpital peut/doit jouer un certain rôle dans le rétablissement de la participation au marché du travail. En général, les participants ne font pas (ou peu) référence aux théories scientifiques pour soutenir la méthodologie actuelle.

## Commentaire

En chiffres absolus, le nombre de participants (n = 103, en tenant compte des personnes ayant participé aux deux phases du projet) n'est pas élevé si l'on compare cet échantillon au nombre total des différents prestataires de soins oncologiques individuels. En revanche, sur les 85 établissements de soins oncologiques qui ont pu être invités, plus de 75% (n = 63) ont délégué un ou plusieurs collaborateurs pour participer à cette étude.

La variété des disciplines parmi les participants aux entretiens et aux discussions en groupes de réflexion donne un aperçu des disciplines actuellement plus ou moins impliquées directement dans le «travail» comme composant des soins ou déléguées à cet effet par leur institution, tandis que la littérature suggère que les ergothérapeutes pourraient apporter une contribution précieuse (5, 9-13):

- les soins visent avant tout le rétablissement de la santé. Le rétablissement de la qualité de vie est également une priorité au niveau fonctionnel;

Figure 1: Feuille de route pour une prestation de soins axée sur le travail pendant le parcours de soins des patients atteints de cancer (14).

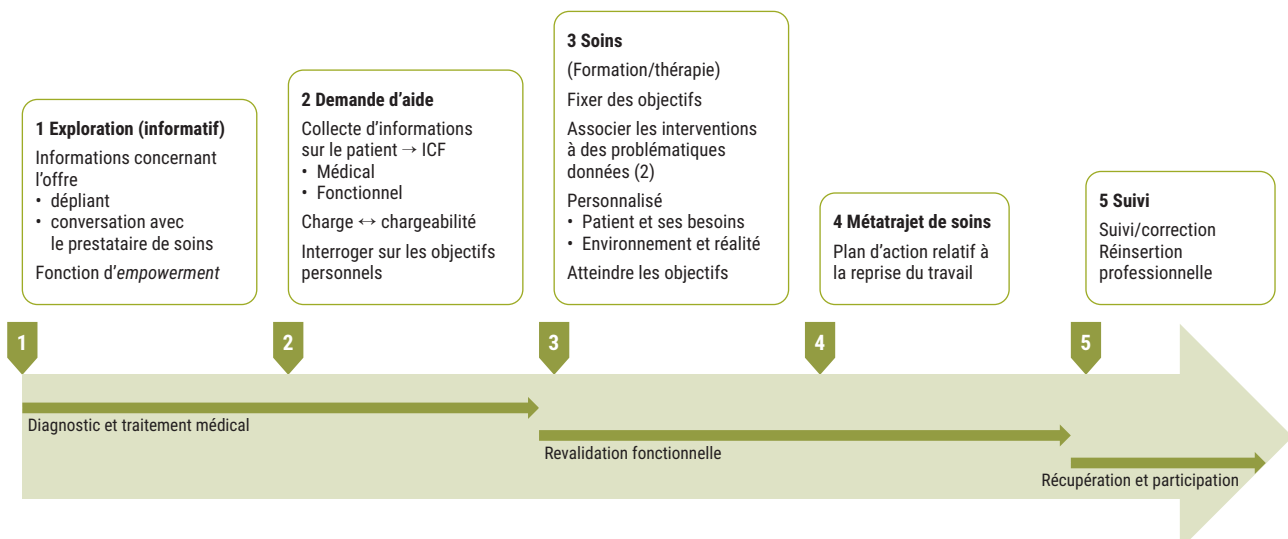
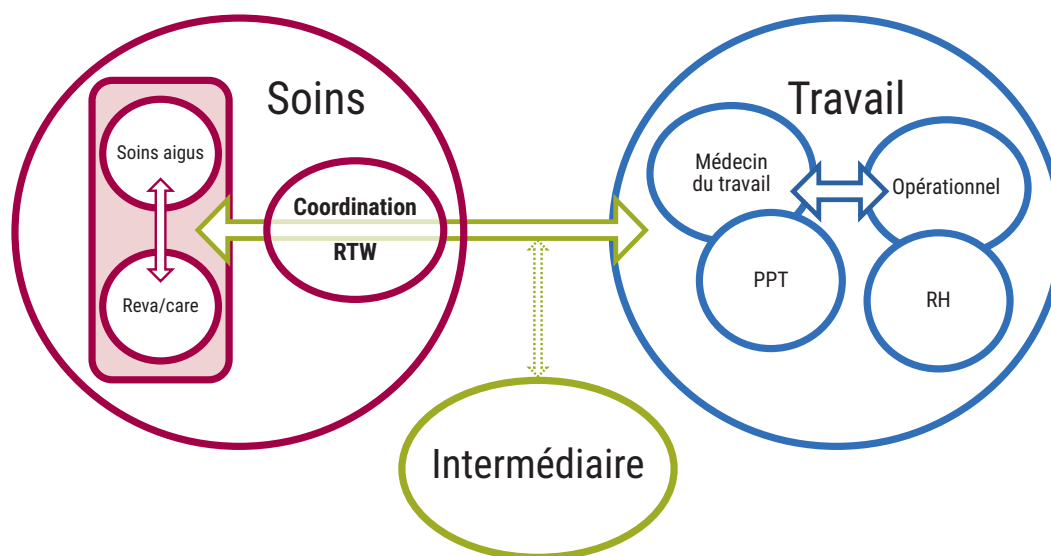


Figure 2: Représentation schématique des meilleures pratiques concernant le rôle des hôpitaux dans l'accompagnement de la reprise du travail (RTW) des patients atteints de cancer professionnellement actifs. PPT: prévention et protection au travail; RH: ressources humaines



- la qualité de vie en tant qu'objectif se traduit dans les résultats de cette étude sous la forme d'une réorientation vers des soins ou services complémentaires, comme un soutien psychologique, des conseils esthétiques et diététiques, etc. Une attention particulière est accordée à la capacité de fonctionner dans la vie quotidienne;
- les participants indiquent clairement que la finalité des soins doit également tenir compte du rétablissement de la participation à la société. Ils considèrent cela comme une composante importante de la qualité de vie de ces patients.

En général, les hôpitaux proposent aux patients cancéreux une offre concrète concernant les formalités administratives (choix des formulaires à utiliser, procédures à suivre). Certains établissements mettent l'accent sur le rétablissement des capacités physiques (lutte contre la fatigue, augmentation de l'endurance, conseils diététiques, etc.), tandis que d'autres insistent davantage sur le bien-être émotionnel et psychique. Très souvent, les questions liées au travail ne sont abordées que lorsque le patient en fait explicitement la demande. Dans les programmes dont le travail est l'une des composantes, la contribution directe de l'hôpital est limitée, et il est plus souvent fait appel à des intermédiaires externes (mutualités, organisations axées sur l'accompagnement en cas d'incapacité de travail, etc.). Bien que souhaitable, un contact direct avec l'employeur se concrétise rarement. L'indication pour entamer un soutien axé sur le travail ou y prêter attention s'observe dans les institutions qui ont une certaine expérience de cette approche. Toutefois, cela se

fait généralement de manière non systématique et principalement sur la base d'une demande directe des patients cancéreux eux-mêmes.

Les participants font surtout référence à leur propre implication dans la situation concrète des patients comme base pour fournir des informations et/ou un soutien. Toutefois, ils précisent également que l'absence d'informations (suffisantes, correctes) à ce sujet augmente le risque d'inadéquation ou d'erreur, car il manque une vue d'ensemble claire des éléments qui contribuent à la complexité de la problématique.

Le fait d'inviter les participants à réfléchir de manière innovante à une approche idéale fait explicitement ressortir la nécessité d'augmenter le personnel, les ressources et les capacités. Les mesures que les prestataires de soins ont prises dans certains hôpitaux pour faciliter le rétablissement de la participation au travail des patients sont illustrées à la **figure 1**.

La littérature internationale relative à l'accompagnement RTW explore la possibilité (et les moyens) d'impliquer différentes disciplines de prestataires de soins dans le soutien des soins axés sur le travail prodigués aux patients atteints de cancer. Elle examine également dans quelle mesure une réponse est donnée aux besoins en soins des patients cancéreux sur le plan de la RTW (3, 15-20). Bien que chacun des prestataires de soins mentionnés dans ce contexte puisse apporter une contribution pertinente, la littérature révèle qu'aucune de ces disciplines ne

dispose de l'éventail complet des compétences nécessaires. La **figure 2** présente la synthèse des résultats de l'analyse de cette étude avec les points de vue de la littérature scientifique.

Dans l'approche idéale, le coordinateur RTW assume la responsabilité du processus et soutient les membres de l'équipe dans leur contribution aux soins axés sur le travail. C'est également ce coordinateur RTW qui, dans la situation idéale, est le point de contact fixe pour les autres acteurs sur le lieu de travail (voir cercle bleu) et qui est chargé d'établir des contacts et des concertations avec les intermédiaires (voir cercle vert: médecins-conseils des mutualités, prestataires externes de services spécifiques, etc.) La grande flèche verte indique qu'une communication directe avec les parties prenantes sur le lieu de travail est avant tout nécessaire et que l'implication de partenaires intermédiaires en la matière peut constituer un apport significatif.

## Conclusion

Dans les établissements de soins oncologiques belges, le «travail» est un thème qui fait l'objet de diverses attentions. L'offre est également très diversifiée, de même que l'intensité des actions axées sur le «travail». La contribution des prestataires de soins au rétablissement de la participation au travail survient généralement lorsque le patient lui-même pose des questions concrètes à ce sujet, et ne repose généralement pas sur un modèle scientifique bien défini. Très peu d'hôpitaux prévoient une contribution systématique et structurée.

À ce jour, cette contribution est principalement fournie par les travailleurs sociaux, qui s'efforcent d'informer leurs patients sur

les formalités administratives liées à l'incapacité de travail et sur leurs droits sous-jacents. Leur vision des meilleures pratiques donne une forme et une substance concrètes aux actions destinées au patient cancéreux et aide à résoudre les problèmes d'organisation et de gestion.

Les recommandations de cette étude conduisent à un plaidoyer pour le développement d'une directive concrète et utilisable qui fournit des informations claires sur les sujets suivants:

- la détection de stratégies d'implémentation pour augmenter les chances de reprise du travail des personnes atteintes d'un cancer;
- la détection des éléments essentiels nécessaires à une intégration optimale de l'offre de soins dans l'hôpital. Un point soulevé en priorité est la nécessité d'une coordination organisée du soutien RTW, qui pourrait éventuellement être organisée au niveau de l'hôpital (et donc pour toutes les pathologies).

La nécessité de travailler – par le biais de recherches supplémentaires – à la réalisation d'une directive pratique pour le soutien axé sur le travail dans le cadre des soins oncologiques indique l'orientation des études complémentaires.

### Remarque

Cette étude a été réalisée à la demande de la Cellule Qualité et recherche, Service Indemnités – Direction générale INAMI. Le rapport de recherche complet (NL et FR) peut être consulté sur le site <https://act-desiron.com/project-pbe/>.

### Références

1. Tambuyzer T, team BCR. Cancer burden in Belgium 2004-2017, Belgian Cancer Registry, Brussels registry BC, editor. <https://kankerregister.org/media/docs/CancerBurdenfeb2020reduced.pdf>2020.
2. Berlinger N, Gusmano M. Cancer chronicity: new research and policy challenges. *J Health Serv Res Policy* 2011;16(2):121-3.
3. Désiron HA, Crutzen R, Godderis L, Van Hoof E, de Rijk A. Bridging health care and the workplace: formulation of a return-to-work intervention for breast cancer patients using an intervention mapping approach. *J Occup Rehabil* 2016;26(3):350-65.
4. de Boer AGEM, Taskila TK, Tamminga SJ, Feuerstein M, Frings-Dresen MHW, Verbeek JH. Interventions to enhance return-to-work for cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;2015(9):1-76.
5. Désiron H. Return to work in breast cancer patients; development of an occupational therapy intervention to bridge the gap between health care and work. Leuven: KULeuven; 2016.
6. Silver JK, Gilchrist LS. Cancer rehabilitation with a focus on evidence-based outpatient physical and occupational therapy interventions. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90(5):S5-S15.
7. Désiron HAM, de Rijk A, Van Hoof E, Donceel P. Occupational therapy and return to work: a systematic literature review. *BMC Public Health* 2011;2011(11):615.
8. Godderis L, Désiron H, Verjans M, Lambregts C, Mylle G, Vandenbroeck S, editors. Effective rehabilitation and return to work requires a personalized multidisciplinary approach with interventions at work. FIFTEENTH EASOM SUMMER SCHOOL 2015: Teaching Trainees in Occupational Medicine about Psychosocial Risk Factors at Work; 2015 2015.
9. Désiron H, editor. Ergothérapie et retour au travail patients atteints de cancer du sein (occupational therapy and return to work for breast cancer survivors). Journées européennes et francophones d'ergothérapie; 2011 5/23/2011. Paris 2011.
10. Désiron H, Knippenberg E, Willems B, Claes G, Neerincx E, editors. Occupational therapy for breast cancer survivors: improving QOL by return-to-work assistance. European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine; 2008.
11. Smeets E, Désiron H, Van Hoof E, Mebis J, de Rijk A, Godderis L. The hospitalbased BRIDGE-intervention for return to work in breast cancer patients: a systematic description based on TiDier guidelines. *Occupational Therapy International (OTInt)*. 2022;submitted 17/11/2021.
12. Hatton R, Wallis A, Chew A, Stanley M, Smith A. Return to work and cancer: Perspectives of occupational therapists. *Aust Occup Ther J* 2021;68(4):298-307.
13. Désiron HAM, Donceel P, Godderis L, Van Hoof E, Rijk A. What is the value of occupational therapy in return to work for breast cancer patients? A qualitative inquiry among experts. *Eur J Cancer Care* 2015;24(2):267-80.
14. Jespers L, Meus D. Aanzet tot een ergotherapeutisch programma: arbeidsre-integratie binnen onco-revalidatie: Een literatuur- en praktijkonderzoek [bachelorproef]. Hasselt: PXL Hogeschool 2020.
15. van Muijen P, Weevers NLEC, Snels IAK, et al. Predictors of return to work and employment in cancer survivors: a systematic review. *Eur J Cancer Care* 2013;22(2):144-60.
16. Kiasuwa Mbengi R, Otter R, Mortelmans K, et al. Barriers and opportunities for return-to-work of cancer survivors: time for action—rapid review and expert consultation. *Syst Rev* 2016;5:35.
17. Stergiou-Kita M, Pritlove C, Holness DL, et al. Am I ready to return to work? Assisting cancer survivors to determine work readiness. *J Cancer Surviv* 2016;10(4):699-710.
18. van Egmond MP, Anema JR, Singh A, van der Beek AJ, Duijts SFA. Factors associated with (non-)participation of cancer survivors with job loss in a supportive return to work program. *Support Care Cancer* 2016;24(7):3175-84.
19. Kiasuwa R, Nyaga V, de Brouwer C, Bouland C. Working after cancer. A population-based cohort study using a life course perspective approach. *European Journal of Public Health* 2018;28(suppl\_4):153-4.
20. Tamminga SJ. Enhancing return to work of cancer patients. Amsterdam: Faculty of Medicine of the University of Amsterdam (UVA); 2012.

Reçu: 05/12/2022 – Accepté: 06/12/2022

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-GRATAGE



**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.

# Onco r

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE

Reimbursed as of January 1<sup>st</sup>



## TRODELVY® ▼

sacituzumab govitecan

200 mg powder for concentrate for solution for infusion

The first and only approved  
**TROP-2-directed ADC\***

For 2L and later metastatic triple-negative breast cancer

# Survival Elevated

TRODELVY significantly improved survival in 2L  
and later mTNBC in the Phase 3 ASCENT trial<sup>1,2</sup>

Trodelvy as monotherapy is reimbursed for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease.

▼ 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.

\*TRODELVY (sacituzumab govitecan) received a marketing authorisation valid throughout the EU on 22 November 2021.

Abbreviations: ADC, antibody-drug conjugate; 2L, second line. References: 1. TRODELVY (sacituzumab govitecan) Summary of Product Characteristics. 2. Bardia A, et al. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-1541.



**GILEAD** Learn more at [GileadPro.be](https://www.gileadpro.be)

▼ 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:** Trodelvy 200 mg powder for concentrate for solution for infusion. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** One vial of powder contains 200 mg sacituzumab govitecan. After reconstitution, one mL of solution contains 10 mg sacituzumab govitecan. Sacituzumab govitecan is a Trop2-directed antibody-drug conjugate (ADC). Sacituzumab is a humanised monoclonal antibody (hRS7 IgG1k) that recognises Trop2. The small molecule, SN38, is a topoisomerase I inhibitor, which is covalently attached to the antibody by a hydrolysable linker. Approximately 7.8 molecules of SN-38 are attached to each antibody molecule. For the full list of excipients, see section 6.1. **PHARMACEUTICAL FORM:** Powder for concentrate for solution for infusion: Off-white to yellowish powder. **CLINICAL PARTICULARS:** Therapeutic indications: Trodelvy as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC) who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease (see section 5.1). Posology and method of administration: Trodelvy must only be prescribed and administered to patients by healthcare professionals experienced in the use of anti-cancer therapies and administered in an environment where full resuscitation facilities are available. **Posology:** The recommended dose of sacituzumab govitecan is 10 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion once weekly on Day 1 and Day 8 of 21-day treatment cycles. Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. **Prevention treatment:** Prior to each dose of sacituzumab govitecan, treatment for prevention of infusion-related reactions and prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is recommended (see section 4.4). **Dose modifications for infusion-related reactions:** The infusion rate of sacituzumab govitecan should be slowed down or infusion interrupted if the patient develops an infusion-related reaction. Sacituzumab govitecan should be permanently discontinued if life-threatening infusion-related reactions occur (see section 4.4). **Dose modifications for adverse reactions:** Dose modifications to manage adverse reactions of sacituzumab govitecan are described in Table 1. The sacituzumab govitecan dose should not be re-escalated after a dose reduction for adverse reactions has been made. Table 1: Recommended dose modifications for adverse reactions: Adverse reaction: Severe neutropenia: Grade 4 neutropenia  $\geq 7$  days, OR Grade 3 febrile neutropenia (absolute neutrophil count  $< 1000/\text{mm}^3$  and fever  $\geq 38.5^\circ\text{C}$ ), OR At time of scheduled treatment, Grade 3-4 neutropenia which delays dosing by 2 or 3 weeks for recovery to  $\leq$  Grade 1. Occurrence: First Dose modification: Administer granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) - Occurrence: Second Dose modification: 25% dose reduction - Occurrence: Third Dose modification: 50% dose reduction - Occurrence: Fourth Dose modification: Discontinue treatment • Adverse reaction: Severe neutropenia: At time of scheduled treatment, Grade 3-4 neutropenia which delays dosing beyond 3 weeks for recovery to  $\leq$  Grade 1 Occurrence: First Dose modification: Discontinue treatment • Adverse reaction: Severe non-neutropenic toxicity: Grade 4 non-hematologic toxicity of any duration, OR Any Grade 3-4 nausea, vomiting or diarrhoea due to treatment that is not controlled with antiemetics and anti-diarrhoeal agents, OR Other Grade 3-4 non-hematologic toxicity persisting  $> 48$  hours despite optimal medical management, OR At time of scheduled treatment, Grade 3-4 non-neutropenic hematologic or non-hematologic toxicity, which delays dose by 2 or 3 weeks for recovery to  $\leq$  Grade 1. Occurrence: First Dose modification: 25% dose reduction - Occurrence: Second Dose modification: 50% dose reduction - Occurrence: Third Dose modification: Discontinue treatment • Adverse reaction: Severe non-neutropenic toxicity: In the event of Grade 3-4 non-neutropenic hematologic or non-hematologic toxicity, Grade 3 nausea or Grade 3-4 vomiting, which does not recover to  $\leq$  Grade 1 within 3 weeks. Occurrence: First Dose modification: Discontinue treatment. • **Special populations:** *Elderly:* No dose adjustment is required in patients  $\geq 65$  years old. Data from sacituzumab govitecan in patients  $\geq 75$  years are limited. *Hepatic impairment:* No adjustment to the starting dose is required when administering sacituzumab govitecan to patients with mild hepatic impairment (bilirubin  $\leq 1.5$  upper limit of normal [ULN] and aspartate aminotransferase [AST]/alanine aminotransferase [ALT]  $< 3$  ULN). The safety of sacituzumab govitecan in patients with moderate or severe hepatic impairment has not been established. Sacituzumab govitecan has not been studied in patients with serum bilirubin  $> 1.5$  ULN, or AST or ALT  $> 3$  ULN in patients without liver metastases, or AST or ALT  $> 5$  ULN, in patients with liver metastases. The use of sacituzumab govitecan should be avoided in these patients. *Renal impairment:* No adjustment to the starting dose is required when administering sacituzumab govitecan to patients with mild renal impairment. Sacituzumab govitecan has not been studied in patients with moderate renal impairment, severe renal impairment or end-stage renal disease (Creatinine Clearance [CrCl]  $\leq 15$  mL/min). *Paediatric population:* The safety and efficacy of sacituzumab govitecan in children aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. **Method of administration:** Sacituzumab govitecan is for intravenous use only. It must be administered as an intravenous infusion, not as an intravenous push or bolus. First infusion: the infusion should be administered over a period of 3 hours. Subsequent infusions: the infusion should be administered over a period of 1 to 2 hours if prior infusions were tolerated. Patients have to be observed during each infusion and for at least 30 minutes after each infusion for signs or symptoms of infusion-related reactions (see section 4.4). 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. **UNDESIRABLE EFFECTS: Summary of the safety profile:** The most frequently reported adverse reactions reported in patients treated with sacituzumab govitecan were: diarrhoea (64.5%), nausea (64.2%), neutropenia (64.2%), fatigue (52.5%), alopecia (44.3%), anaemia (43.2%), vomiting (38.0%), constipation (36.3%), decreased appetite (28.1%), cough (22.7%), and abdominal pain (20.8%). The most frequently reported serious adverse reactions reported in patients treated with sacituzumab govitecan were febrile neutropenia (4.5%) and diarrhoea (3.6%). The most common grade 3 or higher adverse reactions were neutropenia (49.5%), leukopenia (12.0%), diarrhoea (10.7%), anaemia (10.1%), febrile neutropenia (6.6%), fatigue (5.2%), hypophosphataemia (5.2%), nausea (4.1%) and vomiting (3.0%). **Tabulated list of adverse reactions:** The safety profile for sacituzumab govitecan is derived from pooled data from two clinical studies involving 366 patients who received sacituzumab govitecan 10 mg/kg body weight for the treatment of TNBC. The median exposure to sacituzumab govitecan in this data set was 4.9 months. Table 2 presents adverse reactions reported with sacituzumab govitecan. The adverse reaction frequencies are based on all-cause adverse event frequencies, where a proportion of the events for an adverse reaction may have other causes than sacituzumab govitecan, such as the disease, other medicinal products or unrelated causes. The severity of adverse drug reactions was assessed based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), defining grade 1 = mild, grade 2 = moderate, grade 3 = severe, grade 4 = life threatening, and 5 = death. Adverse reactions are listed by System Organ Class and frequency category. Frequency categories 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 ( $< 1/10,000$ ); and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in decreasing order of all severity grade frequencies. Table 2: List of adverse reactions: MedDRA System organ class: Infections and infestations: Urinary tract infection: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 15.3 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 1.1 - Upper respiratory tract infection: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 13.1 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.3 - Nasopharyngitis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.2 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Sinusitis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 4.4 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Bronchitis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 3.8 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.3 - Influenza: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 2.5 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.5 - Oral herpes: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 2.5 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Blood and lymphatic system disorders: Neutropenia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 64.2 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 49.5 - Anaemia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 43.2 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 10.1 - Leukopenia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 19.4 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 12.0 - Lymphopenia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 10.9 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 2.5 - Febrile neutropenia: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.6 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 6.6 • MedDRA System organ class: Immune system disorders: Hypersensitivity<sup>1</sup>: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 36.6 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 1.9 • Metabolism and nutrition disorders: Decreased appetite: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 28.1 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 1.4 - Hypokalaemia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 16.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 2.5 - Hypomagnesaemia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 15.0

Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.3 - Hyperglycaemia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 11.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 1.6 - Hypophosphataemia: All severity grades Frequency:

Trodelyv® 200mg\*: € 1.064,99  
Trodelyv® 200mg\*\*: € 1.057,88

Common All severity grades (%) n=366: 8.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 5.2 - Hypocalcaemia: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 7.1 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.8 • MedDRA System organ class: Psychiatric disorders: Insomnia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 11.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Anxiety: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.3 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.3 • MedDRA System organ class: Nervous system disorders: Headache: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 19.4 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.8 - MedDRA System organ class: Dizziness: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 13.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Dysgeusia: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 9.0 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Cough: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 22.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Rhinorrhoea: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.6 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Nasal congestion: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.0 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Epistaxis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.2 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Dyspnoea exertional: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 4.1 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Productive cough: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 3.8 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Upper airway cough syndrome: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 2.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Gastrointestinal disorders: Diarrhoea: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 64.5 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 10.7 - Nausea: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 64.2 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 4.1 - Vomiting: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 38.0 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 3.0 - Constipation: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 36.3 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.5 - Abdominal pain: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 20.8 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 2.2 - Stomatitis: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 9.6 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.8 - Abdominal pain upper: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.8 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.3 - Gastroesophageal reflux disease: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Abdominal distension: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.5 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Skin and subcutaneous tissue disorders: Alopecia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 44.3 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Rash: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 15.8 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 1.1 - Pruritus: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 12.0 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Dry Skin: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 9.0 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Rash maculopapular: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.8 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Musculoskeletal and connective tissue disorders: Back pain: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 18.3 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.8 - Arthralgia: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 13.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.3 - Musculoskeletal chest pain: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 6.3 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Muscle spasms: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.2 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Renal and urinary disorders: Dysuria: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 4.4 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.3 - Haematuria: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 2.7 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.3 • MedDRA System organ class: General disorders and administration site conditions: Fatigue: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 52.5 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 5.2 - Pain: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 7.1 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.8 - Chills: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 5.5 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 • MedDRA System organ class: Investigations: Weight decreased: All severity grades Frequency: Very common All severity grades (%) n=366: 10.1 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 0.0 - Blood alkaline phosphatase increased: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 8.5 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: 1.4 - Activated partial thromboplastin time prolonged: All severity grades Frequency: Common All severity grades (%) n=366: 4.1 Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: Severity grade  $\geq 3$  (%) n=366: x \* 1: Hypersensitivity events reported up to the end of the day after treatment was administered. Includes events coded to the following preferred terms: dyspnoea; hypotension; flushing; erythema; chest discomfort; wheezing; oedema; urticaria; anaphylactic reaction; mouth ulceration; skin exfoliation; swollen tongue; throat tightness. **Description of selected adverse reactions:** **Neutropenia:** The median time to onset of neutropenia following the start of the first treatment cycle was 15 days. The median duration of neutropenia was 8 days. Neutropenia occurred in 64.2% (235/366) of patients treated with sacituzumab govitecan, including Grade 3-4 neutropenia in 49.5% of patients. Neutropenia was the reason for dose reduction in 6.3% (23/366) of patients. Febrile neutropenia occurred in 6.6% (24/366) of patients treated with sacituzumab govitecan. Febrile neutropenia was the reason for dose reduction in 1.9% (7/366) of patients. **Use in patients with reduced UGT1A1 activity:** The incidence of Grade 3-4 neutropenia was 57% (40/70) in patients homozygous for the UGT1A1\*28 allele, 47% (115/246) in patients heterozygous for the UGT1A1\*28 allele, and 45% (117/261) in patients homozygous for the wild-type allele. The incidence of Grade 3-4 febrile neutropenia was 19% (13/70) in patients homozygous for the UGT1A1\*28 allele, 4% (10/246) in patients heterozygous for the UGT1A1\*28 allele, and 4% (10/261) in patients homozygous for the wild-type allele. The incidence of Grade 3-4 anaemia was 24% (17/70) in patients homozygous for the UGT1A1\*28 allele, 8% (20/246) in patients heterozygous for the UGT1A1\*28 allele, and 10% (26/261) in patients homozygous for the wild-type allele. **Diarrhoea:** The median time to onset of diarrhoea following the start of the first treatment cycle was 13 days. The median duration of diarrhoea was 8 days. Diarrhoea occurred in 64.5% (236/366) of patients treated with sacituzumab govitecan. Grade 3 events occurred in 10.7% (39/366) of patients. One of 366 patients (< 1%) discontinued treatment because of diarrhoea. Neutropenic colitis was observed in < 1% (1/366) of patients. **Hypersensitivity:** Hypersensitivity reactions reported up to the end of the day following dosing occurred in 36.6% (134/366) of patients treated with sacituzumab govitecan. Grade 3 and above hypersensitivity occurred in 1.9% (7/366) of patients treated with sacituzumab govitecan. The incidence of hypersensitivity reactions leading to permanent discontinuation of sacituzumab govitecan was 0.3% (1/366). **Immunogenicity:** Available data are limited. Thus, no conclusion can be drawn on the impact of treatment-emergent anti-drug antibodies (ADAs) on the efficacy and safety of sacituzumab govitecan. **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: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: Afdeling Vigilantie: Galileelaan 5/03 - 1210 BRUSSEL - Postbus 97 - 1000 BRUSSEL - Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.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](mailto: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](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Link pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. 4.9 Overdose: In clinical studies, doses of up to 18 mg/kg (approximately 1.8 times the maximum recommended dose of 10 mg/kg body weight) led to a higher incidence of severe neutropenia. In case of overdose, patients should be closely monitored for signs or symptoms of adverse reactions, in particular severe neutropenia, and appropriate treatment instituted. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Gilead Sciences Ireland UC - Carrigtohill - County Cork, T45 DP77 - Ireland. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/21/1592/001. **MODE OF DELIVERY:** Medicinal product subject to restricted medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 07/2022. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. BE-TRO-0150 - Date of preparation November 2022