

Onco hemato

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET HÉMATOLOGIE

 www.oncohemato.be

Applications de l'auto-hypnose et de l'auto-bienveillance en oncologie

Charlotte Grégoire, et al.

Indications de la radiothérapie dans le cancer de la vessie avec envahissement musculaire

Flor Verghote, et al.

L'avenir de l'oncologie sera digital

Philippe A. Coucke

ONCO_17_7_F_2023

Editeur responsable: V. Ledercq - 6 avenue des Fougères - 1950 Kraainhem



Vectibix[®]
(panitumumab)

XGEVA[®]
(denosumab)

CALQUENCE

TABLETS

NEW

ARE AVAILABLE



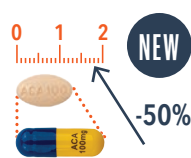
NEW FORMULATION SAME CONFIDENCE

PPI COADMINISTRATION



CALQUENCE tablets can be coadministered with gastric acid-reducing agents such as PPIs, antacids, or H2RAs*1

VOLUME 50% SMALLER



CALQUENCE tablets are smaller

SAME EFFICACY AND SAFETY EXPECTED



The new tablet formulation has been demonstrated to be **bioequivalent to capsules**¹

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 'Undesirable effects' for how to report adverse reactions. **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT.** Calquence 100 mg film-coated tablets. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Each film-coated tablet contains 100 mg of acalabrutinib (as acalabrutinib maleate). For the full list of excipients, see section 'List of excipients' of the SmPC. **3. PHARMACEUTICAL FORM.** Film-coated tablet (tablet). Orange, 7.5 x 13 mm, oval, biconvex tablet, debossed with 'ACA 100' on one side and plain on the reverse. **4. CLINICAL PARTICULARS. 4.1 Therapeutic indications.** Calquence as monotherapy or in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Calquence as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy. **4.2 Posology and method of administration.** Treatment with this medicinal product should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. **Posology.** The recommended dose is 100 mg acalabrutinib twice daily (equivalent to a total daily dose of 200 mg). Refer to obinutuzumab prescribing information for recommended obinutuzumab dosing information. The dose interval is approximately 12 hours. Treatment with Calquence should be continued until disease progression or unacceptable toxicity. **Dose adjustments.** **Adverse reactions.** Recommended dose modifications of Calquence for Grade ≥ 3 adverse reactions are provided in Table 1. **Table 1. Recommended dose adjustments for adverse reactions.*** **Adverse reaction:** Grade 3 thrombocytopenia with bleeding, Grade 4 thrombocytopenia Or Grade 4 neutropenia lasting longer than 7 days, Grade 3 or greater non-haematological toxicities. **Adverse reaction occurrence:** First and second. **Dose modification (Starting dose = 100mg approximately every 12 hours):** Interrupt Calquence. Once toxicity has resolved to Grade 1 or baseline, Calquence may be resumed at 100mg once daily. **Adverse reaction occurrence:** Fourth. **Dose modification (Starting dose = 100mg approximately every 12 hours):** Discontinue Calquence. *Adverse reactions graded by the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. **Interactions.** Recommendations regarding use of Calquence with CYP3A inhibitors or inducers are provided in Table 2 (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction' of the SmPC). **Table 2. Use with CYP3A inhibitors or inducers. CYP3A inhibitors: Co-administered medicinal product:** Strong CYP3A inhibitor. **Recommended Calquence use:** Avoid concomitant use. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for up to seven days), interrupt Calquence. **Co-administered medicinal product:** Moderate CYP3A inhibitor. **Recommended Calquence use:** No dose adjustment. Monitor patients closely for adverse reactions if taking moderate CYP3A inhibitors. **Co-administered medicinal product:** Mild CYP3A inhibitor. **Recommended Calquence use:** No dose adjustment. **CYP3A inducers: Co-administered medicinal product:** Strong CYP3A inducer. **Recommended Calquence use:** Avoid concomitant use. Acalabrutinib tablets can be co-administered with gastric acid reducing agents (proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, antacids), unlike acalabrutinib capsules which show impaired uptake when given with acid reducing agents (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction' of the SmPC). **Missed dose.** If a patient misses a dose of Calquence by more than 3 hours, the patient should be instructed to take the next dose at its regularly scheduled time. Double dose of Calquence should not be taken to make up for a missed dose. **Special populations, Elderly.** No dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥ 65 years) (see section 'Pharmacokinetic properties' of the SmPC). **Renal impairment.** No specific clinical studies have been conducted in patients with renal impairment. Patients with mild or moderate renal impairment were treated in Calquence clinical studies. No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (greater than 30 mL/min creatinine clearance). Hydration should be maintained, and serum creatinine levels monitored periodically. Calquence should be administered to patients with severe renal impairment (< 30mL/min creatinine clearance) only if the benefit outweighs the risk and these patients should be monitored closely for signs of toxicity. There are no data in patients with severe renal impairment or patients on dialysis (see section 'Pharmacokinetic properties' of the SmPC). **Hepatic impairment.** No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh A, Child-Pugh B, or total bilirubin between 1.5-3 times the upper limit of normal [ULN] and any AST). However, patients with moderate hepatic impairment should be closely monitored for signs of toxicity. It is not recommended to use Calquence in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C or total bilirubin >3-times ULN and any AST) (see section 'Pharmacokinetic properties' of the SmPC). **Severe cardiac disease.** Patients with severe cardiovascular disease were excluded from Calquence clinical studies. **Paediatric population.** The safety and efficacy of Calquence in children and adolescents aged 0 to 18 years have not been established. No data are available. **Method of administration.** Calquence is for oral use. The tablets should be swallowed whole with water at approximately the same time each day, with or without food (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction' of the SmPC). The tablets should not be chewed, crushed, dissolved or divided. **4.3 Contraindications.** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 'List of excipients' of the SmPC. **4.4 Undesirable effects. Summary of the safety profile.** Of the 1040 patients treated with Calquence monotherapy, the most common (≥ 20%) adverse drug reactions (ADRs) of any grade reported in patients were infection (66.7%), headache (37.8%), diarrhoea (36.7%), bruising (34.1%), musculoskeletal pain (33.1%), nausea (21.7%), fatigue (21.3%), cough (21%) and rash (20.3%). The most commonly reported (≥ 5%) Grade ≥ 3 adverse drug reactions were infection (17.6%), leukopenia (14.3%), neutropenia (14.2%), and anaemia (7.8%). Of the 223 patients treated with Calquence combination therapy, the most common (≥ 20%) ADRs of any grade reported in patients were infection (74%), musculoskeletal pain (44.8%), diarrhoea (43.9%), headache (43%), leukopenia (31.8%), neutropenia (31.8%), cough (30.5%), fatigue (30.5%), arthralgia (26.9%), nausea (26.9%), dizziness (23.8%), and constipation (20.2%). The most commonly reported (≥ 5%) Grade ≥ 3 adverse drug reactions were leukopenia (30%), neutropenia (30%), infection (21.5%), thrombocytopenia (9%) and anaemia (5.8%). **Tabulated list of adverse reactions.** The following adverse drug reactions (ADRs) have been identified in clinical studies with patients receiving Calquence as treatment for haematological malignancies. The median duration of Calquence treatment across the pooled dataset was 26.2 months. Adverse drug reactions are listed according to system organ class (SOC) in MedDRA. Within each system organ class, the adverse drug reactions are sorted by frequency, with the most frequent reactions first. In addition, the corresponding frequency category for each ADR is defined as: very common (≥ 1/10); common (> 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 3. Adverse drug reactions* of patients with haematological malignancies treated with acalabrutinib monotherapy (n=1040) [MedDRA SOC: MedDRA Term: Overall Frequency (all CTCAE grades): Frequency of CTCAE Grade ≥ 3].** Infections and infestations: Upper respiratory tract infection: Very common (22%); 0.8%; Sinusitis: Very common (10.7%); 0.3%; Pneumonia: Common (8.7%); 5.1%; Urinary tract infection: Common (8.5%); 1.5%; Nasopharyngitis: Common (7.4%); 0%; Bronchitis: Common (7.6%); 0.3%; Herpes viral infections*: Common (5.9%); 0.7%; Aspergillus infections*: Uncommon (0.5%); 0.4%; Hepatitis B reactivation: Uncommon (0.1%); 0.1%. **Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Second Primary Malignancy*: Very common (12.2%); 4.1%; Non-melanoma skin malignancy*: Common (6.6%); 0.5%; SPM excluding non-melanoma skin*: Common (6.5%); 3.8%. **Blood and lymphatic system disorders:** Neutropenia*: Very common (15.7%); 14.2%; Anaemia*: Very common (13.8%); 7.8%; Thrombocytopenia*: Common (8.9%); 4.8%; Lymphocytosis: Uncommon (0.3%); 0.2%. **Metabolism and nutrition disorders:** Tumour Lysis Syndrome*: Common (0.5%); 0.4%. **Nervous system disorders:** Headache: Very common (37.8%); 1.1%; Dizziness: Very common (13.4%); 0.2%. **Cardiac disorders:** Atrial fibrillation/flutter*: Common (4.4%); 1.3%. **Vascular disorders:** Bruising*: Very common (34.1%); 0%; Contusion: Very common (21.7%); 0%; Petechiae: Very common (10.7%); 0%; Echinymoses: Common (6.3%); 0%; Haemorrhage/haematoma*: Very common (12.6%); 1.8%; Gastrointestinal haemorrhage: Common (2.3%); 0.6%; Intracranial haemorrhage: Common (1%); 0.5%; Epistaxis: Common (7%); 0.3%. **Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea: Very common (36.7%); 2.6%; Nausea: Very common (21.7%); 1.2%; Constipation: Very common (14.5%); 10.1%; Vomiting: Very common (13.3%); 0.9%; Abdominal pain*: Very common (12.5%); 1%. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rash*: Very common (20.3%); 0.6%. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Musculoskeletal Pain*: Very common (33.1%); 1.5%; Arthralgia: Very common (19.1%); 0.7%. **General disorders and administration site conditions:** Fatigue: Very common (21.3%); 1.7%; Asthenia: Common (5.3%); 0.8%. **Investigations*** (Findings based on test results): Haemoglobin decreased*: Very common (42.6%); 10.1%; Absolute neutrophil count decreased*: Very common (41.8%); 20.7%; Platelets decreased*: Very common (31.1%); 6.9%. *Per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. *Includes multiple ADR term. *One case of drug-induced Tumour Lysis Syndrome was observed in acalabrutinib arm in the ASCEND Study. *Represents the incidence of laboratory findings, not of reported adverse events. *Presented as CTCAE grade values. **Table 4. Adverse drug reactions* of patients with haematological malignancies treated with acalabrutinib combination therapy (n=223). [MedDRA SOC: MedDRA Term: Overall Frequency (all CTCAE grades): Frequency of CTCAE Grade ≥ 3].** Infections and infestations: Upper respiratory tract infection: Very common (31.4%); 1.8%; Sinusitis: Very common (15.2%); 0.4%; Nasopharyngitis: Very common (13.5%); 0.4%; Urinary tract infection: Very common (13%); 0.9%; Pneumonia: Very common (10.8%); 5.4%; Bronchitis: Common (9.9%); 0%; Herpes viral infections*: Common (6.7%); 1.3%; Progressive multifocal leukoencephalopathy: Uncommon (0.4%); 0.4%; Hepatitis B reactivation: Uncommon (0.9%); 0.1%; Aspergillus infections*: Very rare (0%); 0%. **Neoplasms benign, malignant and unspecified:** Second primary malignancy*: Very common (13%); 4.0%; Non-melanoma skin malignancy*: Common (7.6%); 0.4%; SPM excluding non-melanoma skin*: Common (6.3%); 3.6%. **Blood and lymphatic system disorders:** Neutropenia*: Very common (31.8%); 30%; Thrombocytopenia*: Very common (13.9%); 9%; Anaemia*: Very common (11.7%); 5.8%; Lymphocytosis: Uncommon (0.4%); 0.4%. **Metabolism and nutrition disorders:** Tumour lysis syndrome: Uncommon (1.8%); 1.3%. **Nervous system disorders:** Headache: Very common (43%); 0.9%; Dizziness: Very common (23.8%); 0%. **Cardiac disorders:** Atrial fibrillation/flutter*: Common (3.1%); 0.9%. **Vascular disorders:** Bruising*: Very common (38.6%); 0%; Contusion: Very common (27.4%); 0%; Petechiae: Very common (11.2%); 0%; Echinymoses: Common (3.1%); 0%. Haemorrhage/haematoma*: Very common (17.5%); 1.3%; Gastrointestinal haemorrhage: Common (3.6%); 0.9%; Intracranial haemorrhage: Uncommon (0.9%); 0%. Epistaxis: Common (8.5%); 0%. **Gastrointestinal disorders:** Diarrhoea: Very common (43.9%); 4.5%; Nausea: Very common (26.9%); 0%; Constipation: Very common (20.2%); 0%; Vomiting: Very common (19.3%); 0.9%; Abdominal pain*: Very common (14.8%); 1.3%. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Rash*: Very common (30.9%); 1.8%. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Musculoskeletal pain*: Very common (44.8%); 2.2%; Arthralgia: Very common (26.9%); 1.3%. **General disorders and administration site conditions:** Fatigue: Very common (30.5%); 1.8%; Asthenia: Common (7.6%); 0.4%. **Investigations*** (Findings based on test results): Absolute neutrophil count decreased*: Very common (57.4%); 35%; Platelets decreased*: Very common (46.2%); 10.8%; Haemoglobin decreased*: Very common (43.9%); 9%. *Per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03. *Includes multiple ADR term. *One case of drug-induced Tumour Lysis Syndrome was observed in the acalabrutinib arm in the ASCEND Study. *Represents the incidence of laboratory findings, not of reported adverse events. *Presented as CTCAE grade values. **Description of selected adverse reactions. Discontinuation and dose reduction due to adverse reactions.** Of the 1,040 patients treated with Calquence monotherapy, discontinuation due to adverse reactions were reported in 9.3% of the patients. These main adverse reactions included pneumonia, thrombocytopenia and diarrhoea. Dose reductions due to adverse reactions were reported in 4.2% of patients. These main adverse reactions included hepatitis B reactivation, sepsis, and diarrhoea. Of the 223 patients treated with Calquence combination, discontinuation due to adverse reactions were reported in 10.8% of the patients. These main adverse reactions included pneumonia, thrombocytopenia and diarrhoea. Dose reductions due to adverse reactions were reported in 6.7% of patients. These main adverse reactions included neutropenia, diarrhoea and vomiting. **Elderly.** Of the 1,040 patients in clinical studies of Calquence in combination of obinutuzumab therapy, 47% were greater than 65 years and less than 75 years of age and 22% were 75 years of age or older. No clinically relevant differences in safety or efficacy were observed between patients ≥ 65 years and younger. Of the 223 patients in clinical studies of Calquence in combination of obinutuzumab therapy, 47% were greater than 65 years and less than 75 years of age and 26% were 75 years of age or older. No clinically relevant differences in safety or efficacy were observed between patients ≥ 65 years and younger. **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 - FAMHP, Department Vigilance, Postbus/Boite Postale 97, 1000 BRUSSELS, Madou. Website: www.eenijvermerkingmelden.be / www.notifiernefnetindesirable.be. e-mail: adr@faggb.be / 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. **6. MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Sweden. **6. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S).** EU/1/20/1479/003. EU/1/20/1479/004. **7. LEGAL STATUS DELIVERY.** Medicinal product subject to medical prescription. **8. DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 06/2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

*Unlike CALQUENCE capsules for which concomitant use with PPIs should be avoided, and for which specified intervals are needed between administration with antacids/H2RAs and CALQUENCE capsule (See CALQUENCE capsule SmPC for full information).²

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 (papier ou digital)

210€



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

Une convention pour la prise en charge des adolescents et jeunes adultes atteints d'un cancer: un soutien pour les enjeux psychosociaux

Chaque année, en Belgique, environ 1.700 adolescents et jeunes adultes (AJA) âgés de 16 à 35 ans reçoivent un diagnostic de cancer.

Depuis le milieu des années 1990, les AJA atteints de cancer sont reconnus comme ayant des besoins et des préoccupations spécifiques au niveau de leur prise en charge. Les besoins psychosociaux, émotionnels et médicaux de ces patients sont différents de ceux des enfants ou des adultes plus âgés. La période de 16 à 35 ans est une phase de vie où les jeunes font face à des enjeux dans de nombreux domaines, tels que la construction de leur identité, l'acquisition de leur autonomie et de leur indépendance, les choix éducatifs et professionnels, le développement de relations interpersonnelles, la découverte de la sexualité, la construction de leur famille, ... Le diagnostic de cancer et les traitements qui y sont associés peuvent altérer de manière durable leur santé physique et psychique, leurs relations avec leurs pairs, leur identité personnelle, leur image du corps, leur sexualité, leur perception de l'avenir et leurs perspectives existentielles (1, 2).

En Belgique, la plupart des centres hospitaliers proposaient principalement des prises en charge oncologiques pour les adultes ou les enfants. Il n'existait pas, structurellement, de prises en charge tenant compte des besoins spécifiques des AJA, à l'exception de quelques initiatives comme celle de l'UZ Gent.

À l'initiative du SPF Santé publique, une nouvelle convention concernant la prise en charge médicale et psychosociale des AJA atteints d'un cancer a été signée début décembre 2023 avec 6 centres hospitaliers. Cette convention soutient la mise en place d'une équipe de référence multidisciplinaire (médecin, infirmier, assistant social et psychologue). Les missions des équipes de référence sont de promouvoir une prise en charge oncologique des patients AJA en intégrant leurs besoins spécifiques, de diffuser les connaissances scientifiques, d'optimiser le système de soutien psychosocial, de sensibiliser les soignants de 1^{ère} ligne et de participer au développement de la recherche et de l'innovation.

La recherche dans le domaine des patients AJA atteints de cancer ne cesse de croître. Elle se concentre sur plusieurs aspects, parmi lesquels l'impact du cancer sur la vie sociale, émotionnelle et professionnelle des jeunes patients, l'efficacité des traitements spécifiques pour cette tranche d'âge, et les moyens d'améliorer leur qualité de vie pendant et après le traitement. Au niveau psychologique, des enjeux majeurs persistent, tels que la construction d'interventions basées sur les preuves (les recommandations sont aujourd'hui principalement basées sur des preuves indirectes provenant de survivants du cancer plus jeunes et plus âgés ou d'avis d'experts [3]) ainsi que l'identification, la prévention et le traitement des séquelles physiques, émotionnelles et cognitives à court et à long terme du diagnostic et du traitement du cancer.

La mise en place d'une équipe de référence pour les soins psychosociaux aux AJA est une étape essentielle pour conduire à une prise en charge globale des patients, à de meilleurs résultats thérapeutiques, à des avancées en matière de recherche et à un continuum de soins.

Aurore Liénard^{1,2}, Lucie Ponsard¹

1. Institut Jules Bordet (Hôpital Universitaire Bruxellois)

2. Unité de Recherche en Psychosomatique et Psycho-oncologie, ULB

Références

- Janssen SHM, van der Graaf WTA, van der Meer DJ, Mantten-Horst E, Husson O. Adolescent and young adult (AYA) cancer survivorship practices: an overview. *Cancers* 2021;13:4847.
- Jim HSL, Jennewein SL, Quinn GP, Reed DR, Small BJ. Cognition in adolescent and young adults diagnosed with cancer: an understudied problem. *JCO* 2018;36:2752-4.
- Coccia PF, Pappo AS, Beaupin L, et al. Adolescent and young adult oncology, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:66-97.

Dans les
lymphomes
T cutanés

TRAITER
LE SANG



TRAITER
LA PEAU

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

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



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



MENTIONS LÉGALES ABRÉGÉES POTELIGEO®

DÉNOMINATION 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 fongicoïde (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 ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujets âgés :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale :** Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. **Insuffisance hépatique :** Selon une analyse pharmacocinétique de population, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. POTELIGEO n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. **Mode d'administration :** Voie intraveineuse. POTELIGEO ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse d'au moins 60 minutes. Voir les recommandations ci-dessus en cas de réaction liée à la perfusion. Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés étaient : pneumonie, pyrexie, réaction liée à la perfusion et cellulite. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une réaction liée à la perfusion et un rash (éruption médicamenteuse) ; dans la plupart des cas, ces effets indésirables ont été non graves et de grade 1 ou 2. Les effets indésirables sévères étaient une insuffisance respiratoire de grade 4 (1,1 %) et ceux de grade 5 étaient une 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, 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

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

infestations : Très fréquent : Infections (Folliculite, cellulite, candidose, pneumonie, sepsis, infection cutanée, otite externe, zona, infection cutanée à staphylocoque, infection urinaire, herpès et infection à cytomegalovirus). Fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures : Très fréquent : Réaction liée à la perfusion. Investigations : Augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, diminution du taux de lymphocytes. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : Syndrome de lyse tumorale. Affections du système nerveux : Très fréquent : Céphalées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent : Éruption médicamenteuse (incluant rash cutané). **Description de certains effets indésirables :** Réactions cutanées : Des patients recevant POTELIGEO ont présenté une éruption médicamenteuse, dont certains cas ont été sévères et/ou graves. La majorité des réactions cutanées liées au traitement étaient de grade 1 ou 2, une éruption médicamenteuse de grade ≥ 3 étant survenue chez 4,3 % des patients. Il n'a pas été identifié de tendance à une latence jusqu'à l'apparition de l'événement pour les éruptions médicamenteuses et les rash ; des événements d'apparition précoce ou tardive sont survenus. Réactions liées à la perfusion : Des réactions liées à la perfusion ont été observées chez 33 % des patients traités par POTELIGEO. Dans la majorité des cas, elles étaient de grade 1 ou 2 et sont survenues pendant ou peu après la première perfusion. Des réactions sévères (grade 3) ont été observées chez 4 % des patients. L'incidence de réactions liées à la perfusion était plus élevée après la première perfusion (28,8 % des patients) et a diminué à ≤ 3,8 % des patients après deux perfusions ou plus. La perfusion a été interrompue chez environ 6 % des patients, dans la plupart des cas (environ 90 %) au cours du premier cycle de traitement par le mogamulizumab. Le traitement a été arrêté en raison de réactions liées à la perfusion chez moins de 1 % des patients recevant le mogamulizumab dans l'étude clinique 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 portant sur l'utilisation de POTELIGEO chez les patients atteints de lymphome-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 clinique 0761-010, 21 (6,6 %) ont présenté au moins un effet indésirable grave (ELG) qui est survenu dans les 90 jours suivant la dernière administration du médicament expérimental. Parmi ceux-ci, les ELG 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 ELG 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. **Sujets âgés :** Le profil de sécurité chez les patients âgés (≥ 65 ans) concordait généralement avec celui observé chez les patients adultes moins âgés. À l'exception des réactions cutanées et des réactions liées à la perfusion, qui étaient rapportées plus souvent chez les patients âgés. **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boite 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. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/118/1335/001 **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament sur prescription médicale. **DATE D'APPROBATION 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> Version 10/2023

1. POTELIGEO® (mogamulizumab) Summary of Product Characteristics (SmPC). First published: 28 January 2019. 2. European Medicines Agency (EMA). POTELIGEO European Public Assessment Report (EPAR). [EMA/69853/2018]. Accessed: 21 September 2021. 3. Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown I, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1192-1204.

Comité de rédaction

Président

Vermorken Jan (Oncologie médicale, UZ Antwerpen)

Vice-Présidents

Andry Guy (Chirurgie, Institut Jules Bordet, Bruxelles)

Coucke Philippe (Radiothérapie, CHU de Liège)

Membres

Baurain Jean-François (Oncologie médicale, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Benoit Dominique (Soins intensifs, UZ Gent)
 Berlière Martine (Gynécologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Berneman Zwi (Hématologie, UZ Antwerpen)
 Bosly André (Hématologie, Clin. Univ. Montgodinne, Yvoir)
 Canon Jean-Luc (Oncologie, Centre hospitalier Notre-Dame-Reine Fabiola, Charleroi)
 Damas Pierre (Soins intensifs, CHU de Liège)
 de Jonge Eric (Gynécologie-Obstétrique, Ziekenhuis Oost-Limburg)
 De Neve Wilfried (Radiothérapie, UZ Gent)
 De Wever Ivo (Chirurgie, UZ Leuven)
 Decaestecker Karel (Urologie, UZ Gent)
 Dequanter Didier (Chirurgie, CHU St-Pierre, Bruxelles)
 Deprijck Bernard (Hématologie, CHU de Liège)
 Desmedt Marianne (Soins continus, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Detroz Bernard (Chirurgie, CHU de Liège)
 Devulder Jacques (Soins continus, UZ Gent)
 D'Hondt Lionel (Oncologie médicale, Clin. Univ. Mont-Godinne, Yvoir)
 D'Hondt Véronique (Oncologie médicale, Institut Jules Bordet, Bruxelles)
 Dicato Mario (Oncologie médicale, CH Luxembourg)
 Distelmans Willem (Soins continus, UZ Brussel)
 Ferrant Augustin (Hématologie, Clin. Univ. St-Luc, Bruxelles)
 Galdermans Danny (Pneumologie, ZN Antwerpen)
 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)
 Verhaeghe Raymond (Maladies cardiovasculaires, UZ Leuven)
 Verhoef Gregor (IG Hématologie, UZ Leuven)
 Wältregny 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

Une convention pour la prise en charge des adolescents et jeunes adultes atteints d'un cancer: un soutien pour les enjeux psychosociaux

Aurore Liénard, Lucie Ponsard (Institut Jules Bordet)

3

ONCOLOGIE UROLOGIQUE

Indications de la radiothérapie dans le cancer de la vessie avec envahissement musculaire

Flor Verghote, Charles Van Praet, Daan De Maeseeneer, et al. (UZ Gent)

6

CONGRÈS

ESMO 2023 – Presidential session II: naissance de nouveaux standards

Dominique-Jean Bouilliez

14

THÉRAPIE DE SOUTIEN

Applications de l'auto-hypnose et de l'auto-bienveillance en oncologie

Charlotte Grégoire, Marie-Elisabeth Faymonville, Martine Devos, et al. (ULiège)

21

Articles récents en oncologie

Claude Leroy

30

EDITORIAL ESSAY

L'avenir de l'oncologie sera digital

Philippe A. Coucke (CHU de Liège)

37

Articles récents en hématologie

Claude Leroy

47

TÊTE ET COU

La piste prometteuse des organoïdes de cancer de la tête et du cou dans la recherche en cancérologie: perspective d'avenir

Hannah Zaryouh, Hanne Verswyvel, Mauranne Bauwens, et al. (Universiteit Antwerpen)

54

Indications de la radiothérapie dans le cancer de la vessie avec envahissement musculaire

Flor Verghote^{1,2}, Charles Van Praet^{2,3}, Daan De Maeseneer^{4,5}, Camille Berquin^{2,3}, Ben Vanneste^{1,2}, Pieter De Visschere⁶, Sofie Verbeke⁷, Valérie Fonteyne^{1,2}

1. Service de radiothérapie-oncologie, UZ Gent • 2. UER Structuur en Herstel van de Mens, UGent • 3. Service d'urologie, UZ Gent
• 4. Service d'oncologie médicale, UZ Gent • 5. Service d'oncologie médicale, AZ Sint-Lucas, Bruges
• 6. Service de radiologie et de médecine nucléaire, UZ Gent • 7. Service de pathologie, UZ Gent



Une enquête menée auprès d'urologues, d'oncologues médicaux et de radio-oncologues belges révèle que la radiothérapie est sous-utilisée dans le traitement du cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM). Dans cet article de synthèse, nous compilons les recommandations de plusieurs directives internationales relatives aux indications de la radiothérapie en tant que traitement de 1^{ère} intention pour le CVEM, en tant que traitement préopératoire ou post-opératoire et en tant qu'option thérapeutique dans le contexte métastatique. Notre objectif est de sensibiliser davantage au rôle de la radiothérapie dans le CVEM.

Introduction

En Belgique, le cancer de la vessie est la 5^e forme de cancer la plus fréquemment diagnostiquée chez l'homme et la 13^e chez la femme (Registre belge du Cancer, 2021). Chez environ un quart des patients, le cancer s'étend au muscle de la vessie. Chez ces patients atteints d'un cancer de la vessie avec envahissement musculaire (CVEM), le traitement consiste généralement en une ablation de la vessie avec dissection ganglionnaire, éventuellement précédée d'une chimiothérapie. Chez les patients à haut risque de maladie résiduelle, une immunothérapie adjuvante peut être instaurée (1). La radiothérapie (RT) est une autre option thérapeutique importante, mais moins utilisée dans le CVEM. Une étude ayant comparé le recours réel et optimal à la RT pour différents types de cancer en Belgique a montré qu'elle est sous-utilisée dans le traitement du cancer de la vessie (2).

De même, une enquête menée auprès d'urologues, d'oncologues médicaux et de radio-oncologues belges confirme qu'elle est sous-exploitée dans le cadre du CVEM, et ce malgré les recommandations des directives internationales. Cette enquête révèle également qu'une présentation générale de ces recommandations pourrait contribuer à une plus grande sensibilisation au rôle de la RT dans le CVEM (3). Récemment, nous avons publié une revue donnant un aperçu des recommandations de plusieurs organisations internationales de premier plan concernant les indications appropriées de la RT dans le traitement du CVEM (4). Les directives incluses dans cette revue sont celles de l'EAU (*European Association of Urology*), de l'ESMO (*European Society for Medical Oncology*), du NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) et du NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) (5-8), ainsi que la directive relative au CVEM élaborée conjointement par l'AUA (*American Urological Association*), l'ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), l'ASTRO (*American Society for Radiation Oncology*) et la SUO (*Society of Urologic Oncology*) (9). Cet article de synthèse comprend un résumé des caractéristiques des directives, ainsi qu'un aperçu détaillé de leurs recommandations avec les niveaux de recommandation associés. Dans le cadre de cette étude, nous avons également tenté de déterminer si une meilleure connaissance des indications de la RT se traduit effectivement par un recours accru à cette modalité de traitement. À cette fin, nous avons comparé l'utilisation de la RT pour le CVEM à l'UZ Gent entre les périodes 2012-2016 et 2017-2021 (4). Dans le présent article, nous évoquons les indications de la RT dans le CVEM en nous basant, entre autres, sur la revue mentionnée précédemment.

Chez les patients à haut risque de maladie résiduelle, une immunothérapie adjuvante peut être instaurée. La radiothérapie est une autre option thérapeutique importante, mais moins utilisée dans le cancer de la vessie envahissant le muscle.

Rôle de la radiothérapie dans le traitement de la maladie non métastatique

La radiothérapie en tant que traitement de 1^{ère} intention

Pour les patients pouvant prétendre à un traitement à visée curative, toutes les directives consultées préconisent un traitement trimodal (*trimodality therapy*, TMT) comme option thérapeutique. Cette thérapie multimodale consiste en une résection transurétrale maximale de la tumeur vésicale, suivie d'une RT externe associée à un radiosensibilisateur. Le schéma recommandé pour la RT externe inclut 55Gy répartis sur 20 séances quotidiennes. Un agent chimiothérapeutique (les plus couramment utilisés sont la gemcitabine, le cisplatine, le fluorouracil ou la mitomycine-C) ou du carbogène + du nicotinamide peuvent être administrés en guise de radiosensibilisateur. La toxicité aiguë causée par cette thérapie peut être traitée, et la majorité des patients conservent une bonne fonction vésicale et intestinale à long terme (10).

Certaines directives soulignent qu'un TMT peut être une option appropriée pour certains patients qui ne peuvent pas prétendre à une cystectomie ou qui recherchent une alternative à la chirurgie. Les critères de sélection des candidats à un TMT diffèrent selon les directives consultées. Les critères couramment utilisés incluent notamment: un volume tumoral limité, l'absence de maladie multifocale, d'hydronéphrose et de carcinome *in situ*, et une bonne fonction vésicale avant le début du traitement. La plupart de ces critères sont également considérés comme des facteurs pronostiques. Autrement dit, les patients qui ne remplissent pas ces critères de sélection ont également un pronostic moins favorable lorsqu'ils sont traités par cystectomie. Le fait de ne pas répondre à ces critères de sélection ne peut donc pas toujours être considéré comme une contre-indication absolue à un traitement par TMT. À ce jour, nous ne disposons d'aucun essai randomisé contrôlé ayant comparé les résultats du TMT à ceux de la cystectomie.

Une récente analyse rétrospective multi-institutionnelle de grande envergure apporte des preuves complémentaires de la similarité des résultats oncologiques obtenus avec ces deux modalités de traitement (11). Dès lors, les auteurs concluent qu'un TMT doit être proposé, dans le cadre d'un processus de prise de décision partagée (*shared decision-making*), à tous les candidats appropriés, et pas seulement à ceux qui ne peuvent pas prétendre à une intervention chirurgicale. La recommandation des directives du NICE se rapproche le plus de cette

conclusion. Cette directive souligne que le choix entre la cystectomie et un TMT doit être le fruit d'une discussion approfondie entre le patient, l'urologue, le radio-oncologue et le spécialiste en soins infirmiers cliniques.

Les patients atteints d'un cancer de la vessie ont en moyenne plus de 70 ans (Registre belge du Cancer, 2021). Il n'est donc pas étonnant qu'une part considérable des patients souffrant d'un CVEM ne soient pas en assez bonne forme physique et/ou présentent des comorbidités qui compliquent une chirurgie majeure ou un traitement multimodal impliquant des séances de RT quotidiennes. Une option envisageable pour ces patients est le recours à la RT ultra-hypofractionnée, sans radiosensibilisateur complémentaire. Un schéma thérapeutique dans le cadre duquel les patients ont reçu 36Gy répartis en 6 fractions hebdomadaires a permis d'obtenir un bon contrôle local (taux de survie sans récurrence locale invasive à 1 an: 86%) avec une toxicité limitée (toxicité aiguë de grade ≥ 3 : 31,7%; toxicité tardive de grade ≥ 2 : 10,6%) (suivi médian de 6 mois). Le taux de survie à 2 ans de 40% suggère que ce schéma peut être considéré comme une option plus que purement palliative (12).

Malgré ces résultats encourageants, les directives ne sont pas totalement uniformes en ce qui concerne l'utilisation de la RT en monothérapie chez ces patients. Les directives de l'AUA/ASCO/ASTRO/SUO et de l'EAU déconseillent le recours à la RT en monothérapie comme traitement à visée curative. Néanmoins, les directives de l'EAU et du NCCN stipulent que la RT peut être envisagée en monothérapie pour les patients qui ne peuvent pas prétendre à une cystectomie ou à un traitement multimodal. Les directives de l'ESMO et du NICE évoquent la RT en monothérapie uniquement comme une stratégie thérapeutique palliative. À l'UZ Gent, nous avons constaté une multiplication par 6 (N = 7 pour la période 2012-2016, contre N = 44 pour la période 2017-2021) du nombre de patients atteints d'un CVEM non métastatique traités par RT en 1^{ère} intention. Cette augmentation s'explique en partie par l'utilisation plus fréquente d'un TMT sur la base des préférences du patient. En outre, la mise en œuvre d'un schéma de traitement ultra-hypofractionné pour les patients ne pouvant pas prétendre à une cystectomie radicale ou à un TMT a également contribué à cette hausse (4).

Radiothérapie post-opératoire

Les patients atteints d'une maladie localement avancée présentent un très haut risque de récurrence locale. Ainsi, les patients souffrant d'une maladie de stade $\geq pT3$ courent un risque $> 30\%$ de développer une récurrence locale. Le recours

Pour les patients pouvant prétendre à un traitement à visée curative, toutes les directives consultées préconisent un traitement trimodal. Cette thérapie multimodale consiste en une résection transurétrale maximale de la tumeur vésicale, suivie d'une radiothérapie externe associée à un radiosensibilisateur.

à une chimiothérapie préopératoire n'exerce aucun effet préventif sur le développement d'une récurrence locale (13). Les patients qui développent une telle récurrence ont un pronostic extrêmement mauvais. Baumann et al. rapportent que seul 1 patient victime d'une récurrence locale sur 80 est toujours en vie après 5 ans (14). Par ailleurs, une récurrence locale de la maladie peut également entraîner des symptômes invalidants, tels que des douleurs, une obstruction des uretères, une occlusion veineuse et un lymphœdème. Chez ces patients victimes d'une récurrence locale, une RT ou une chirurgie de sauvetage est souvent impossible ou infructueuse (15). Les résultats d'une étude égyptienne et d'une étude belge de phase II suggèrent que la radio(chimio)thérapie post-opératoire est un moyen sûr de réduire le risque de récurrence locale chez ces patients à haut risque (16, 17). Ainsi, après une RT adjuvante, le taux de survie sans récurrence locorégionale à 2 ans atteint 83%, et le taux de toxicité gastro-intestinale de grade ≥ 3 à 2 ans est de 17% (17). Les directives de l'EAU et du NCCN indiquent qu'une RT post-opératoire peut être proposée aux patients présentant un haut risque pathologique de récurrence locale (EAU: stade pT3b-4, ganglions lymphatiques positifs ou marges de résection positives; NCCN: stade pT3-4, ganglions lymphatiques positifs ou marges de résection positives). En revanche, la directive de l'ESMO indique que la RT post-opératoire n'a pas sa place dans le traitement des patients atteints d'un CVEM.

Elle précise par ailleurs que ces patients peuvent être inclus dans des études sur l'immunothérapie post-opératoire. À cet égard, il convient de noter que des patients présentant une marge de résection positive n'ont pas pu participer à des études sur l'immunothérapie post-opératoire. Les auteurs de l'étude belge de phase

Il ont rapporté que seuls 3 des 14 patients qui présentaient une marge de résection positive ont développé une récurrence locorégionale après avoir subi une RT post-opératoire (suivi médian de 18 mois) (17). Cela suggère que la RT post-opératoire peut être importante chez les patients présentant une marge de résection positive. Son rôle est actuellement évalué de manière plus approfondie dans le cadre d'une étude française (NCT03333356) et d'une étude indienne (NCT02951325) de phase III, qui incluent toutes deux des patients avec une marge de résection positive. Les directives de l'AUA/ASCO/ASTRO/SUO et du NICE n'évoquent pas la place de la RT dans le contexte post-opératoire.

Radiothérapie préopératoire

La RT préopératoire n'a actuellement qu'un rôle très limité dans le traitement du CVEM. La directive de l'EAU déconseille son utilisation sur la base d'une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés plus anciens, qui ne montre aucun avantage lié à son utilisation systématique (18). Selon la directive du NCCN, l'administration d'une RT préopératoire à faible dose peut être envisagée avant une cystectomie partielle. Les autres directives n'évoquent pas son rôle. Les premiers résultats de l'essai RACE IT (étude de phase II), présentés au congrès de l'ESMO 2022, ont montré qu'une combinaison de RT préopératoire et d'immunothérapie est faisable et sûre (19). Avant que cette stratégie thérapeutique ne puisse être appliquée dans la pratique quotidienne, des recherches complémentaires sur son efficacité sont nécessaires.

Radiothérapie en cas de récurrence locale de la maladie ou de maladie persistante

Les patients victimes d'une récurrence locale de la maladie ont un pronostic défavorable et sont souvent confrontés à des symptômes invalidants tels qu'une hématurie, des troubles des voies urinaires inférieures et des douleurs pelviennes (14). La plupart des directives préconisent l'utilisation de la RT pour soulager un ou plusieurs de ces symptômes locaux.

Par rapport au non-traitement, le traitement d'une récurrence locale de la maladie donne de meilleurs résultats en termes de survie (taux de survie à 1 an: 27% contre 2%) (20). Les directives de l'EAU et du NCCN recommandent la RT comme option thérapeutique en cas de récurrence. Le panel d'experts de l'EAU indique que la thérapie définitive a principalement un rôle à jouer dans le soulagement des symptômes.

Le panel du NCCN affirme, quant à lui, que la RT ou la radiochimiothérapie peut être envisagée comme traitement en cas d'échec local après un traitement antérieur, à condition qu'aucune RT n'ait déjà été administrée au préalable.

Par rapport au non-traitement, le traitement d'une récurrence locale de la maladie donne de meilleurs résultats en termes de survie. Les directives de l'EAU et du NCCN recommandent la radiothérapie comme option thérapeutique en cas de récurrence.

Rôle de la radiothérapie dans la maladie métastatique

Au moment de la pose du diagnostic initial, environ 5% des patients atteints d'un CVEM présentent une maladie métastatique (21). Malgré un traitement local radical, jusqu'à près de la moitié des patients atteints d'un CVEM développent une récurrence à distance (22). Toutes les directives (à l'exception de celles de l'AUA/ASCO/ASTRO/SUO, qui n'abordent pas le contexte métastatique) indiquent qu'une chimiothérapie combinée à base de platine est le traitement de 1^{ère} intention recommandé pour les patients atteints d'un CVEM métastatique, à condition que leur forme physique le permette. Seules les directives du NCCN et de l'EAU abordent la question de l'utilisation de la RT dans le contexte métastatique. Pour certains patients avec des métastases primaires dans des ganglions lymphatiques non régionaux, qui présentent une réponse complète après le traitement initial, la directive du NCCN recommande d'envisager un traitement local de consolidation, tel qu'une radiochimiothérapie ou une cystectomie. Cette directive indique également qu'une métastasectomie et/ou une RT palliative peuvent être utiles chez certains patients.

Le score de performance, les comorbidités et la situation clinique générale sont cités dans la directive comme des critères de sélection des candidats à une métastasectomie. D'après la directive de l'EAU, une métastasectomie ou une RT peut être envisagée pour traiter une récurrence à distance limitée. À ce jour, il n'existe que peu d'éléments probants indiquant que le traitement ciblé des métastases (métastasectomie et/ou RT à haute dose) permet d'obtenir un contrôle durable de la maladie chez certains patients présentant une maladie métastatique limitée (1-5 lésions métastatiques) (23). Le recours à un traitement ciblé des métastases dans le CVEM est donc actuellement limité et se fait de manière optimale dans le cadre d'essais cliniques.

En ce moment, le rôle du traitement ciblé et précoce des métastases est évalué de façon plus approfondie dans le cadre de l'étude belge EFFORT-MIBC (24). Il convient de noter qu'aucune directive n'aborde spécifiquement le rôle de la RT dans les métastases symptomatiques, et ce malgré son rôle bien établi dans le traitement des métastases osseuses douloureuses non compliquées (25).

Conclusion

Toutes les directives consultées recommandent un TMT comme traitement d'épargne vésicale dans le cadre du CVEM. Chez les patients qui peuvent prétendre aux deux options thérapeutiques, le choix du traitement doit se faire sur la base d'une prise de décision partagée. Chez les patients qui ne sont pas candidats à la chirurgie ni à un TMT, une RT ultra-hypofractionnée constitue une option valable pour obtenir un contrôle local de la maladie. Chez les patients présentant des caractéristiques pathologiques défavorables, une RT post-opératoire semble être un moyen efficace et sûr de réduire le risque de récurrence locale, mais cela doit encore être confirmé par des études cliniques de phase III en cours. La RT palliative peut être utilisée pour soulager les symptômes en cas de récurrence locale et/ou de maladie persistante. Même si cette option n'est que très brièvement abordée dans les directives, la RT peut également être utilisée comme traitement palliatif des métastases symptomatiques. L'utilisation de la RT à haute dose dans le traitement ciblé des métastases reste au stade expérimental. Enfin, l'augmentation de l'utilisation de la RT comme traitement de 1^{ère} intention dans notre centre souligne l'importance d'une concertation multidisciplinaire et d'une prise de décision partagée, dans le cadre de laquelle toutes les options thérapeutiques sont soigneusement prises en compte.


Références

1. Compérat E, Amin MB, Cathomas R, et al. Current best practice for bladder cancer: a narrative review of diagnostics and treatments. *Lancet* 2022;400(10364):1712-21.
2. Lievens Y, De Schutter H, Stellamans K, Rosskamp M, Van Eycken L. Radiotherapy access in Belgium: How far are we from evidence-based utilisation? *Eur J Cancer* 2017;84:102-13.
3. Fonteyne V, Rammant E, Ost P, et al. Evaluating the current place of radiotherapy as treatment option for patients with muscle invasive bladder cancer in Belgium. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16(6):e1159-e69.
4. Verghote F, Van Praet C, De Maesseneer D, et al. Radiotherapy use in muscle-invasive bladder cancer: review of the guidelines and impact of increased awareness in patient referral at a tertiary center in Belgium. *Cancer Manag Res* 2023;15:511-21.
5. Witjes JA, Bruins HM, Carrión A, Cathomas R, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available from: <https://d56bochlunqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-And-Metastatic-Bladder-Cancer-2022.pdf>
6. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(3):244-58.
7. Thomas W, Flaig PES, Michael Abern, Neeraj Agarwal, Rick Bangs, Stephen A. Boorjian. NCCN Guidelines Bladder Cancer 2022. 2.2022.[Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf.
8. 2019 surveillance of bladder cancer: diagnosis and management (NICE guideline NG2)2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng2/resources/2019-surveillance-of-bladder-cancer-diagnosis-and-management-nice-guideline-ng2-pdf-8716335273925>.
9. Chang SS, Bochner BH, Chou R, et al. Treatment of non-metastatic muscle-invasive bladder cancer: AUA/ASCO/ASTRO/SUO Guideline. *J Urol* 2017;198(3):552-9.
10. Choudhury A, Porta N, Hall E, et al. Hypofractionated radiotherapy in locally advanced bladder cancer: an individual patient data meta-analysis of the BC2001 and BCON trials. *Lancet Oncol* 2021;22(2):246-55.
11. Zlotta AR, Ballas LK, Niemierko A, et al. Radical cystectomy versus trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer: a multi-institutional propensity score matched and weighted analysis. *Lancet Oncol* 2023;24(6):669-81.
12. Huddart R, Hafeez S, Lewis R, et al. Clinical outcomes of a randomized trial of adaptive plan-of-the-day treatment in patients receiving ultra-hypofractionated weekly radiation therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110(2):412-24.
13. Herr HW, Faulkner JR, Grossman HB, et al. Surgical factors influence bladder cancer outcomes: a cooperative group report. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2781-9.
14. Baumann BC, Guzzo TJ, He J, et al. Bladder cancer patterns of pelvic failure: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(2):363-9.
15. Baumann BC, Zaghoul MS, Sargos P, Murthy V. Adjuvant and neoadjuvant radiation therapy for locally advanced bladder cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2021;33(6):391-9.
16. Zaghoul MS, Christodouleas JP, Smith A, et al. Adjuvant sandwich chemotherapy plus radiotherapy vs adjuvant chemotherapy alone for locally advanced bladder cancer after radical cystectomy a randomized phase 2 trial. *JAMA Surg* 2018;153(1):e174591.
17. Fonteyne V, Dirix P, Van Praet C, et al. Adjuvant radiotherapy after radical cystectomy for patients with high-risk muscle-invasive bladder cancer: results of a multicentric phase II trial. *Eur Urol Focus* 2022;8(5):1238-45.
18. Huncharek M, Muscat J, Geschwind JF. Planned preoperative radiation therapy in muscle invasive bladder cancer; results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 1998;18(3b):1931-4.
19. Schmid SC, Koll FJ, Rödel C, et al. Radiation therapy before radical cystectomy combined with immunotherapy in locally advanced bladder cancer - study protocol of a prospective, single arm, multicentric phase II trial (RACE IT). *BMC cancer* 2020;20(1):8.
20. Ploeg M, Kums AC, Aben KK, et al. Prognostic factors for survival in patients with recurrence of muscle invasive bladder cancer after treatment with curative intent. *Clin Genitourin Cancer* 2011;9(1):14-21.
21. Cancer Stat Facts: Bladder Cancer. NIH NCI: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program 2022. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/urmb.html>.
22. Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M, et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol* 2008;180(1):121-7.
23. Longo N, Celentano G, Napolitano L, et al. Metastasis-directed radiation therapy with consolidative intent for oligometastatic urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2022;14(10):2373.
24. Verghote F, Poppe L, Verbeke S, et al. Evaluating the impact of 18F-FDG-PET-CT on risk stratification and treatment adaptation for patients with muscle-invasive bladder cancer (EFFORT-MIBC): a phase II prospective trial. *BMC cancer* 2021;21(1):1113.
25. Wu JS, Wong RK, Lloyd NS, Johnston M, Bezjak A, Whelan T. Radiotherapy fractionation for the palliation of uncomplicated painful bone metastases - an evidence-based practice guideline. *BMC Cancer* 2004;4:71.

Reçu: 04/09/2023 – Accepté: 21/09/2023

Prix grossistes applicables à partir du : 01/01/2020

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

Lynparza®
olaparib 

DEFINE HIS DISEASE

mCRPC patients with BRCA mutations are a key population^{1,2}

Please consult the full prescribing information before prescribing or delivering the product.

mCRPC = metastatic Castration Resistant Prostate Cancer; BRCA = breast cancer susceptibility gene.

References:

1. SMPC Lynparza
2. De Bono et al. Olaparib for metastatic castration resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2020; 382: 2091-102.

AstraZeneca 

 MSD

INFORMATIONS 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 jaune foncé, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés Comprimé vert à gris-vert, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques** **Cancer de l'ovaire** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. Traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Lynparza en association au bévacizumab est indiqué pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (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 ou en association à une hormonothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*, qui ont été précédemment traités par chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints 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 patients adultes atteints 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 (CPRCm), avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPRCm pour lesquels la chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **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 BRCA 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). **Traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque avec mutation germinale BRCA** : Avant d'initier un traitement par Lynparza pour le traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque HER2-négatif, les patients doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation germinale délétère ou suspectée délétère des gènes *BRCA1/2*, en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Traitement en monothérapie du 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 patients 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 gBRCA 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 patients doivent avoir la confirmation qu'ils sont porteurs 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 *BRCA1/2* dans l'adénocarcinome du pancréas ne sont actuellement pas disponibles. **Traitement en monothérapie du 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 (CPRCm) 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 *BRCA1/2* doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. **Traitement du CPRCm en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone** : Aucune recherche génétique n'est requise avant d'utiliser Lynparza en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone pour le traitement des patients atteints de CPRCm. 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 pour le cancer de l'ovaire ou en association à de l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone pour le cancer de la prostate ou à de l'hormonothérapie 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). Lynparza en association à l'hormonothérapie : Se référer au résumé des caractéristiques du produit de l'hormonothérapie utilisée en association (inhibiteur de l'aromatase/agent anti-œstrogène et/ou de la LHRH) pour la posologie recommandée. Lynparza en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone : Lorsque Lynparza est utilisé en association à l'abiratéron pour le traitement des patients atteints de CPRCm, la dose d'abiratéron est de 1000 mg par voie orale 1 fois par jour (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). L'abiratéron doit être donné avec de la prednisone ou de la prednisolone à 5 mg par voie orale 2 fois par jour. Se référer au résumé des caractéristiques du produit de l'abiratéron. **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 de 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). **Traitement adjuvant du cancer du sein précoce à haut risque avec mutation germinale BRCA** : Il est recommandé que les patients soient traités pendant 1 an au total, ou jusqu'à récidive de la maladie, ou toxicité inacceptable, selon l'événement survenant en premier. **Traitement en monothérapie du 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. Les données d'efficacité et 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 n'ont pas été établies. Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité sur un re-traitement chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA 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. **Traitement en monothérapie du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes BRCA1/2** : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à 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 lutéinostimuline (LHRH) doit être poursuivie pendant le traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. **Traitement du CPRCm en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone** : Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente ou toxicité inacceptable lorsque Lynparza est utilisé en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone. Le traitement par un analogue de la gonadotrophine (GnRH) doit être continué au cours du traitement chez tous les patients, ou les patients doivent avoir subi une orchectomie bilatérale antérieure. Se référer au résumé des caractéristiques du produit de l'abiratéron. Il n'existe pas de données d'efficacité ou de sécurité sur un re-traitement par Lynparza chez les patients atteints d'un cancer de la prostate (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Qualité 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 \leq 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 entiers 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 (\geq 10 %) étaient des nausées, une fatigue/asthénie, une anémie, des vomissements, des diarrhées, une diminution de l'appétit, des céphalées, une neutropénie, une dysgueusie, une toux, une leucopénie, des sensations vertigineuses, une dyspnée et une dyspepsie. Les effets indésirables de grade \geq 3 survenus chez $>$ 2 % des patients étaient une anémie (14 %), une neutropénie (5 %), une fatigue/asthénie (4 %), une leucopénie (2 %) et une thrombocytopénie (2 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose en monothérapie étaient l'anémie (16 %), les nausées (7 %), la fatigue/asthénie (6 %), la neutropénie (6 %) et les vomissements (6 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (1,7 %), les nausées (0,9 %), la fatigue/asthénie (0,8%), la thrombocytopénie (0,7 %), la neutropénie (0,6 %) et les vomissements (0,5 %). Lorsque Lynparza est utilisé en association au bévacizumab pour le cancer de l'ovaire ou en association à l'abiratéron et à la prednisone ou à la prednisolone pour le cancer de la prostate, 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 % des patients lorsqu'il était utilisé en association au bévacizumab et l'arrêt définitif du traitement par olaparib/bévacizumab et placebo/bévacizumab chez respectivement 21 % et 6 % des patients. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose étaient l'anémie (22 %), la nausée (10 %) et la fatigue/asthénie (5 %). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement étaient l'anémie (3,7 %), la nausée (3,6 %) et la fatigue/asthénie (1,5 %). Des événements indésirables ont entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose d'olaparib chez 46,9% des patients lorsqu'il était utilisé en association à l'abiratéron et l'arrêt définitif du traitement par olaparib/abiratéron et placebo/abiratéron chez respectivement 16,2 % et 8,1 % des patients. Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné des interruptions et/ou des réductions de dose étaient l'anémie (15,6%), la fatigue/asthénie (2,6%) et la neutropénie (2,1%). L'effet indésirable qui a le plus souvent entraîné l'arrêt définitif du traitement était l'anémie (4,1 %). **Liste tabulée des effets indésirables** : Le profil de sécurité est basé sur les données poolées de 4499 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 où 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 préférentiels MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels 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 (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à $<$ 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000 à $<$ 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à $<$ 1/1 000) ; très rare ($<$ 1/10 000) ; 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 tout grade CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	Peu fréquent Syndrome myéلودysplasique / Leucémie aiguë myéloïde ¹	Peu fréquent Syndrome myéلودysplasique / Leucémie aiguë myéloïde
Affections hématologiques et du système lymphatique ²	Très fréquent Anémie ¹ , Neutropénie ¹ , Leucopénie ¹ Fréquent Lymphopénie ³ , Thrombocytopénie ³	Très fréquent Anémie ¹ Fréquent Neutropénie ³ , Thrombocytopénie ³ , Leucopénie ³ , Lymphopénie ³
Affections du système immunitaire	Peu fréquent Hypersensibilité ⁴ Rare Angioedème ⁴	Rare Hypersensibilité ⁴
Affections hépatobiliaires	Fréquent Augmentation des transaminases ⁵ Fréquence indéterminée Lésion hépatique induite par un médicament (DILI) ⁶	
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 ⁴	Peu fréquent Sensations vertigineuses, Céphalées
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent Toux ⁷ , Dyspnée ⁸	Peu fréquent Dyspnée ⁸ , Toux ⁷
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie Fréquent Stomatite ⁹ , Douleur abdominale haute	Fréquent Vomissements, Nausées Peu fréquent Stomatite ⁹ , Diarrhée Rare Dyspepsie, Douleur abdominale haute
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent Eruption cutanée ⁹ Peu fréquent Dermatite ⁹ Rare Erythème nouveau	Peu fréquent Eruption cutanée ⁹ Rare Dermatite ⁹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fatigue (y compris asthénie)	Fréquent Fatigue (y compris asthénie)
Investigations ¹⁰	Fréquent Créatinine sanguine augmentée Peu fréquent Volume globulaire moyen augmenté	Rare Créatinine sanguine augmentée
Troubles vasculaires	Fréquent Thromboembolie veineuse ¹¹	Fréquent Thromboembolie veineuse ¹¹

¹ SMD/LAM inclut les termes préférés (PT) suivants : leucémie aiguë myéloïde, syndrome myéلودysplasique 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.

L'augmentation des transaminases inclut les termes préférés (PT) suivants : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzyme hépatique augmentée et hypertransaminasémie.

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.

Thromboembolie veineuse inclut les PT suivants : embolie, embolie pulmonaire, thrombose, thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine cave et thrombose veineuse.

¹¹ Les données de laboratoire enregistrées sont présentées ci-dessous dans les rubriques *Toxicité hématologique* et *Autres résultats biologiques*.

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 35,2 % (14,8 % 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 16,4 %, 11,1 % et 2,1 % ; 15,6 % 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 : 21 % pour le taux d'hémoglobine, 17 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 26 % pour le nombre de lymphocytes et 19 % 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 51 %. À l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élévation 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 myéلودysplasique/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 (0,9%). 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 18576 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 (*gBRCA 1/2*). L'incidence des cas de SMD/LAM était similaire chez les patients présentant une mutation *gBRCA1* et ceux présentant une mutation *gBRCA2* (1,6% et 1,2%, 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 SOLO2, formulation en comprimés, avec traitement par olaparib ≥ 2 ans chez 45% des patientes), l'incidence des SMD/LAM était de 8% 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 bas 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 (1,5%) dans l'étude SOLO1 après 7 ans de suivi et 1,1% dans l'étude PAOLA-1 après 5 ans de suivi. Pour la réduction et la gestion des risques (voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Evénements Thromboemboliques Veineux* Chez les hommes ayant reçu de l'olaparib plus abiraterone en traitement de première ligne pour le CPRCm (étude PROpel), l'incidence des événements thromboemboliques veineux était de 8% dans le bras olaparib plus abiraterone et de 3,3% dans le bras placebo plus abiraterone. Le délai médian d'apparition dans cette étude était de 170 jours (intervalle : de 12 à 906 jours). La majorité des patients se sont rétablis de l'événement et ont pu poursuivre l'olaparib avec un traitement médical standard. Les patients présentant une maladie cardiovasculaire cliniquement significative ont été exclus. Se référer au résumé des caractéristiques du produit de l'abiraterone pour les critères d'exclusion cardiovasculaires (voir 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 créatininémie ≥ 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 créatininémie 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 séquelles 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 suspectés* La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé/Division Vigilance Boîte Postale 971000 BRUXELLES Madou 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.quichet.lu/pharmacovigilance **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** AstraZeneca ABSE-151 85 Södertälje/Suède **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/959/002 56 comprimés pelliculés (100 mg) EU/1/14/959/003 112 comprimés pelliculés (2 packs de 56) (100 mg) EU/1/14/959/004 56 comprimés pelliculés (150 mg) EU/1/14/959/005 112 comprimés pelliculés (2 packs de 56) (150 mg) **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 08/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Naissance de nouveaux standards

Dominique-Jean Bouilliez

Il n'est pas banal que l'ensemble de la salle se lève et applaudisse à tout rompre les résultats d'une étude présentée en session présidentielle. C'est pourtant le sort réservé à EV-302/KEYNOTE-A39, dont les résultats montrent une survie jamais atteinte en cas de carcinome urothélial de stade métastatique avec la combinaison d'une immunothérapie et d'un anticorps conjugué. Le cancer du col a également fait l'objet de résultats encourageants avec les études INTERLACE et innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057. Enfin, CodeBreak 300 offre une nouvelle possibilité thérapeutique en cas de cancer colorectal métastatique portant la mutation KRAS^{G12C}.

Le compte rendu de la session I a été publié dans l'édition précédente.

Cancer urothélial: du jamais vu!

EV-302/KEYNOTE-A39: and the winner is... (1)

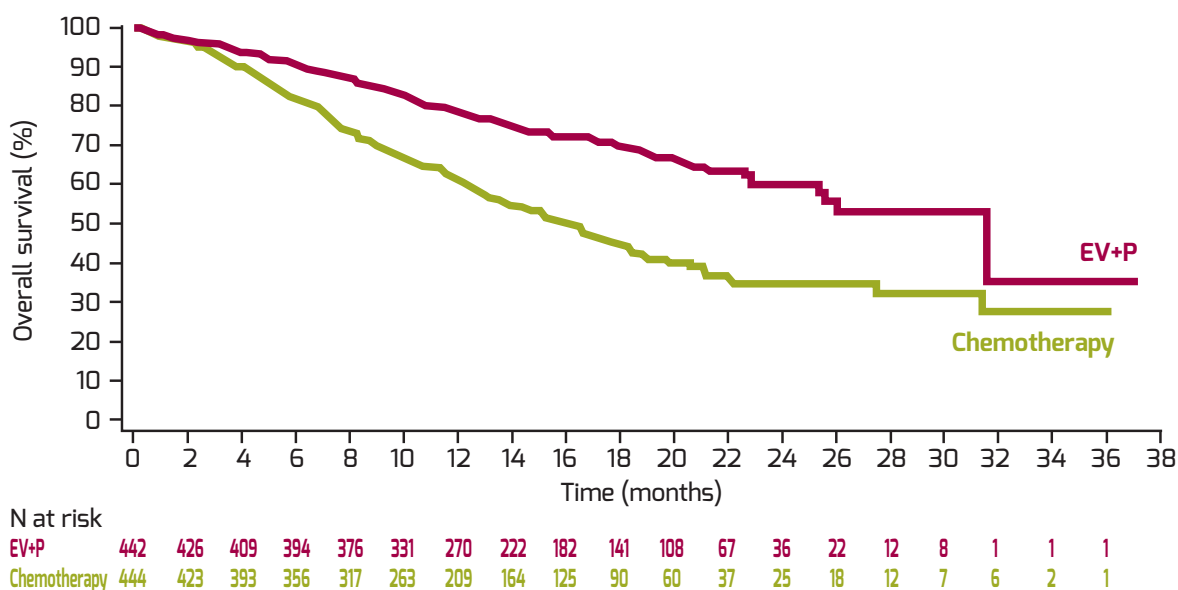
Les cancers urothéliaux entraînent 200.000 décès environ chaque année à travers le monde, et leur pronostic à 5 ans est mauvais (2). Les progrès thérapeutiques sont en outre au point mort depuis près de 30 ans, la chimiothérapie à base de platine restant le traitement de référence en 1^{ère} ligne en cas de cancer urothélial de stade métastatique ou localement avancé (*locally advanced/metastatic urothelial carcinoma*, la/mUC). L'avélumab est indiqué en 1^{ère} ligne comme traitement de consolidation pour les patients qui n'ont pas progressé sous traitement à base de platine (3), tandis que deux études combinant inhibiteurs de PD-1/PD-L1 et chimiothérapie n'ont pas amélioré la survie (4, 5).

Parallèlement, l'enfortumab vedotin (6), un anticorps conjugué ciblant la nectine-4 (une protéine fortement exprimée dans les cancers urothéliaux métastatiques et qui ne demande pas de dépistage), et le pembrolizumab (7) ont de manière individuelle démontré un bénéfice en survie chez des patients avec la/mUC déjà traités, ce qui a conduit la *Food and Drug Administration* à les approuver en combinaison en cas de la/mUC inéligible au cisplatine. C'est cette combinaison administrée pour 35 cycles maximum qui a été étudiée en comparaison à la chimiothérapie dans l'essai EV-302/KEYNOTE-A39 chez des patients avec la/mUC jamais traités, quelles que soient leur éligibilité au traitement par cisplatine et l'expression de PD-L1. Les 886 patients recrutés présentaient surtout un mUC de l'appareil urinaire inférieur et des métastases majoritairement viscérales. Le tiers environ des patients bénéficiant de la combinaison (32,6% des 442) étaient toujours sous traitement au terme de l'étude, ce qui n'était le cas pour aucun de 444 patients du groupe chimiothérapie.

Après un suivi médian de 17,2 mois, la combinaison a apporté un bénéfice majeur en survie sans progression (*progression-free survival*, PFS), avec une médiane de 12,5 mois (contre 6,3 mois; *hazard ratio* [HR]: 0,45; $p < 0,00001$), bénéfice que l'on retrouve dans tous les sous-groupes. Ce bénéfice s'est traduit par une amélioration substantielle de la survie globale (*overall survival*, OS), qui a quasi doublé, passant de 16,1 mois à 31,5 mois (HR: 0,47; $p < 0,00001$) (Figure 1).

Ce bénéfice se retrouve que les patients soient éligibles ou non au cisplatine et quelle que soit l'expression de PD-L1. Il se retrouve aussi dans tous les sous-groupes

Figure 1: Survie globale dans l'étude EV-302/KEYNOTE-A39 (adapté de 1).



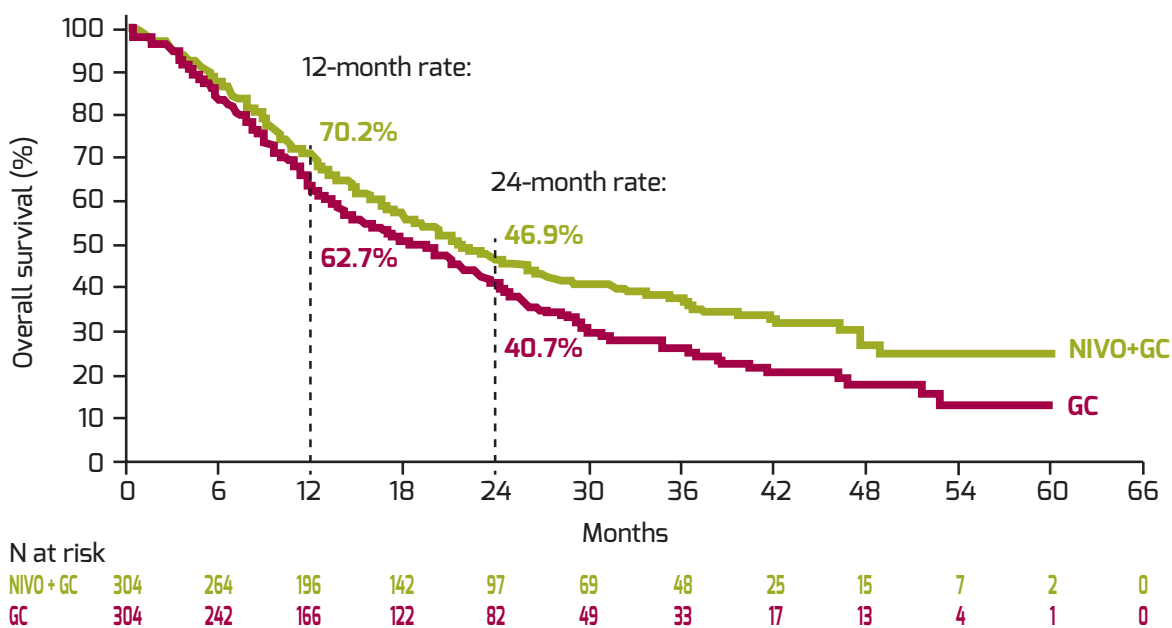
N: number; EV: enfortumab vedotin; P: pembrolizumab;

prédéfinis et offre un taux de réponse objective de 67,7% (contre 44,4%; $p < 0,00001$), dont près d'un tiers de réponses complètes (29,1% contre 12,5%) et avec une durée de réponse non atteinte (contre 7,0 mois sous chimiothérapie). «Il est bon de préciser, pour apprécier ces chiffres à leur juste valeur, que 58,6% des patients du groupe chimiothérapie ont reçu ensuite un anti-PD-L1, alors qu'ils n'étaient que 1,6% dans l'autre groupe», signalait Thomas Powles (Londres).

Côté tolérance, aucune surprise n'est apparue, l'enfortumab vedotin entraînant surtout des réactions cutanées et des neuropathies périphériques, le pembrolizumab ses effets secondaires classiques, de même que la chimiothérapie.

«Ces données, qui montrent pour la première fois une amélioration de la survie par rapport à la chimiothérapie à base de platine en cas de l/mUC, font de la combinaison enfortumab vedotin

Figure 2 : Évolution de la survie globale dans l'étude CheckMate 901 (adapté de 8).



Nivo: nivolumab; GC: gemcitabine + cisplatine; N.: number

+ pembrolizumab un solide candidat pour devenir le standard de référence», concluait Thomas Powles.

CheckMate 901: un bénéfice avec le nivolumab combiné à la chimiothérapie (8)

Dans le contexte évoqué plus haut du manque de solutions en 1^{ère} ligne pour le traitement des UC non résecables et des mUC, l'étude de phase III Checkmate 901, présentée par Michiel van der Heijden (Amsterdam), a inclus des patients avec UC non résecable ou mUC jamais traités pour recevoir le traitement de référence gemcitabine + cisplatine (9) avec (n = 304) ou sans nivolumab (n = 304). 72-77% des patients présentaient une tumeur vésicale et 36-37% avaient un taux de PD-L1 \geq 1%. L'OS, objectif principal de l'étude, a été améliorée, passant de 18,9 à 21,7 mois (**Figure 2**).

Ce bénéfice, que l'on retrouve dans tous les sous-groupes pré-définis, est associé à un bénéfice en PFS (7,9 mois contre 7,6 mois; HR: 0,72; p = 0,012) et un taux de 23,5% (contre 9,6%) à 24 mois. Le taux de réponse objective a atteint 57,6% (contre 43,1%), avec une durée médiane de réponse de 9,5 mois (contre 7,3 mois). Quant aux réponses complètes, que l'on retrouve deux fois plus souvent (21,7% contre 11,8%), elles durent 3 fois plus longtemps (37,1 mois contre 13,2 mois). La tolérance a été sans surprise et la qualité de vie équivalente dans les deux groupes.

A STANDARD IS BORN...

«Il est quelque peu dommage que l'étude CheckMate 901 ne puisse avoir plus de retentissement car c'est la première fois qu'une immunothérapie combinée à la chimiothérapie améliore la survie globale dans cette indication. Mais force est de reconnaître que le doublement de la survie observé dans EV-302/KEYNOTE-A39 est révolutionnaire et va probablement entraîner l'abandon des sels de platine en 1^{ère} ligne métastatique. Mais il faut encore résoudre quelques inconnues à son propos: quel sera le traitement de 2^e ligne? Pourra-t-on réduire sa toxicité en réduisant la dose d'enfortumab vedotin sans réduire son efficacité? Peut-on réduire le risque de résistance au traitement? Enfin, en dehors de la phase métastatique ou avancée des UC, serait-il intéressant de proposer cette combinaison plus tôt, au stade MIBC (musculo-invasive bladder cancer) ou NMIBC (non-musculo invasive bladder cancer)? Et à quel coût?»

Andrea Apolo (Bethesda)

Cancer du col de stade avancé ou métastatique: on progresse

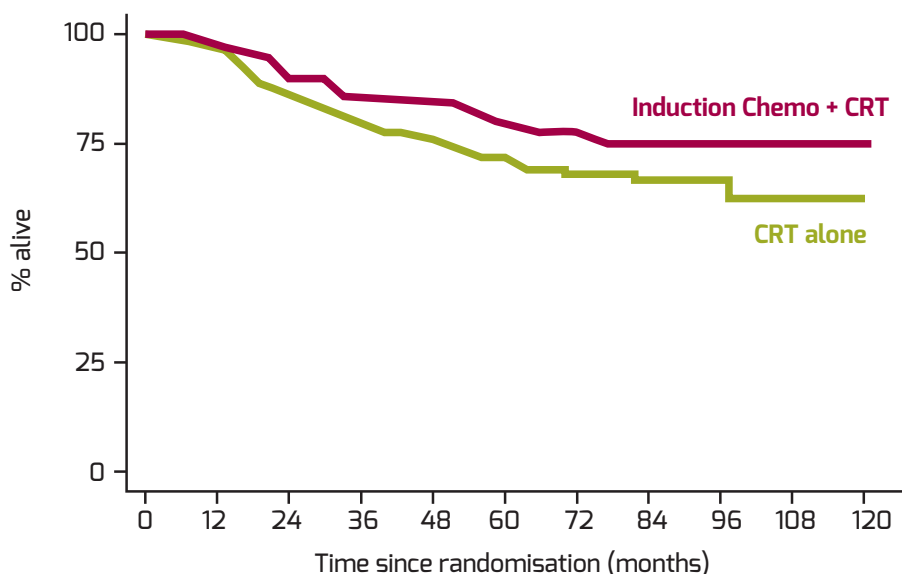
INTERLACE: amélioration de la survie grâce à la chimiothérapie néoadjuvante (10)

Cancer dont la majorité des décès se produisent dans les pays à faible niveau économique, le cancer du col de stade avancé ou métastatique se traite par chimioradiothérapie. «Cependant, malgré l'amélioration des techniques et du contrôle local de la maladie, 30% de ces patientes rechutent ou décèdent au stade métastatique», remarque Mary McCormack (Londres). Alors que la chimiothérapie d'induction donnait des résultats inconsistants, une méta-analyse concluait à l'absence de bénéfice en survie avec cette chimiothérapie, mais soulignait le bénéfice d'un raccourcissement des sessions (11), ce qui a conduit au développement d'un protocole basé sur du paclitaxel 80mg/m² hebdomadaire pour 6 cycles et du carboplatine AUC2 suivi endéans les 7 jours par une radio-chimiothérapie (cisplatine 40mg/m² hebdomadaire), un schéma qui s'est avéré réalisable dans une étude de phase II (12).

INTERLACE, un essai clinique anglais académique de phase III, a dès lors été mis sur pied afin d'évaluer l'utilité de faire précéder la radio-chimiothérapie par cette chimiothérapie hebdomadaire intensifiée pendant 6 semaines. Cette étude a randomisé 500 patientes atteintes d'un cancer du col (carcinome épidermoïde ou adénocarcinome) réparties de manière égale selon les deux bras. La randomisation était stratifiée sur le stade FIGO, l'envahissement ganglionnaire, le sous-type épidermoïde ou non, le volume tumoral, l'institution et un traitement par radiothérapie de type IMRT (*intensity-modulated radiotherapy*) ou non. Pratiquement, 9% des patientes avaient une maladie de stade IB1/2, 77% de stade II, 11% de stade IIIB et 3% de stade IVA. 57% des patientes n'avaient pas d'envahissement ganglionnaire et 90% avaient un sous-type épidermoïde. L'adhérence au traitement a été bonne, 84% des patientes achevant les 6 cycles de chimiothérapie adjuvante (93% à 5 cycles). Ensuite, 68% et 79% des patientes ont reçu la dose prévue de cisplatine (5 cycles), tandis que 92% et 97% ont eu accès à la radiothérapie. Quant aux effets secondaires, ils étaient logiquement plus fréquents dans le bras expérimental, mais sans réelle surprise.

INTERLACE a montré une supériorité du bras expérimental en termes de PFS à 5 ans: 73% contre 64% (HR: 0,65; p = 0,013), bénéfice qui s'est retrouvé en OS, celle-ci étant semblable dans le bras standard à ce que l'on retrouve dans la littérature récente (**Figure 3**), la réduction du risque impliquant essentiellement les rechutes à distance (12% contre 20%).

Figure 3: Survie globale observée dans l'étude INTERLACE (adapté de 10).



Chemo: chemotherapy; CRT: chemoradiotherapy

Tisotumab vedotin dans le cancer du col de l'utérus: positif, mais attention aux yeux! (13)

«En plus du contexte pronostique de ce cancer évoqué plus haut, il faut savoir que l'on ne dispose pas d'armes en cas de progression sous immunothérapie ou après la 1^{ère} ligne», signalait le Pr Ignace Vergote (KU Leuven). Le tisotumab vedotin, un anticorps conjugué, pourrait être une solution, comme l'a suggéré l'étude de phase II innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6 (14). Il a été comparé dans la présente étude de phase III à la dose de 2,0mg/kg IV Q3W (n = 253) à une chimiothérapie d'induction à base de topotécan, vinorelbine, gemcitabine, irinotécan ou pémétréxed au choix du médecin (n = 249) chez des patientes avec cancer du col en récurrence ou métastatique progressant après un doublet de chimiothérapie avec ou sans bévécizumab et anti-PD-L1. Ces patientes porteuses majoritairement d'un carcinome épidermoïde ont vu une amélioration significative de la PFS (4,2 mois contre 2,9 mois; HR: 0,67; p < 0,001) et de l'OS dans le bras expérimental (Figure 4), avec un bénéfice constant dans tous les sous-groupes pré-spécifiés. Le taux de réponse objective a été de 17,8% (contre 5,2%; HR: 4,0; p < 0,001).

La tolérance a été similaire dans les deux groupes, avec plus d'événements oculaires (conjonctivite, kératite, sécheresse), neurologiques (neuropathie périphérique), cutanés (alopécie) et de saignements (épistaxis surtout) dans le bras expérimental,

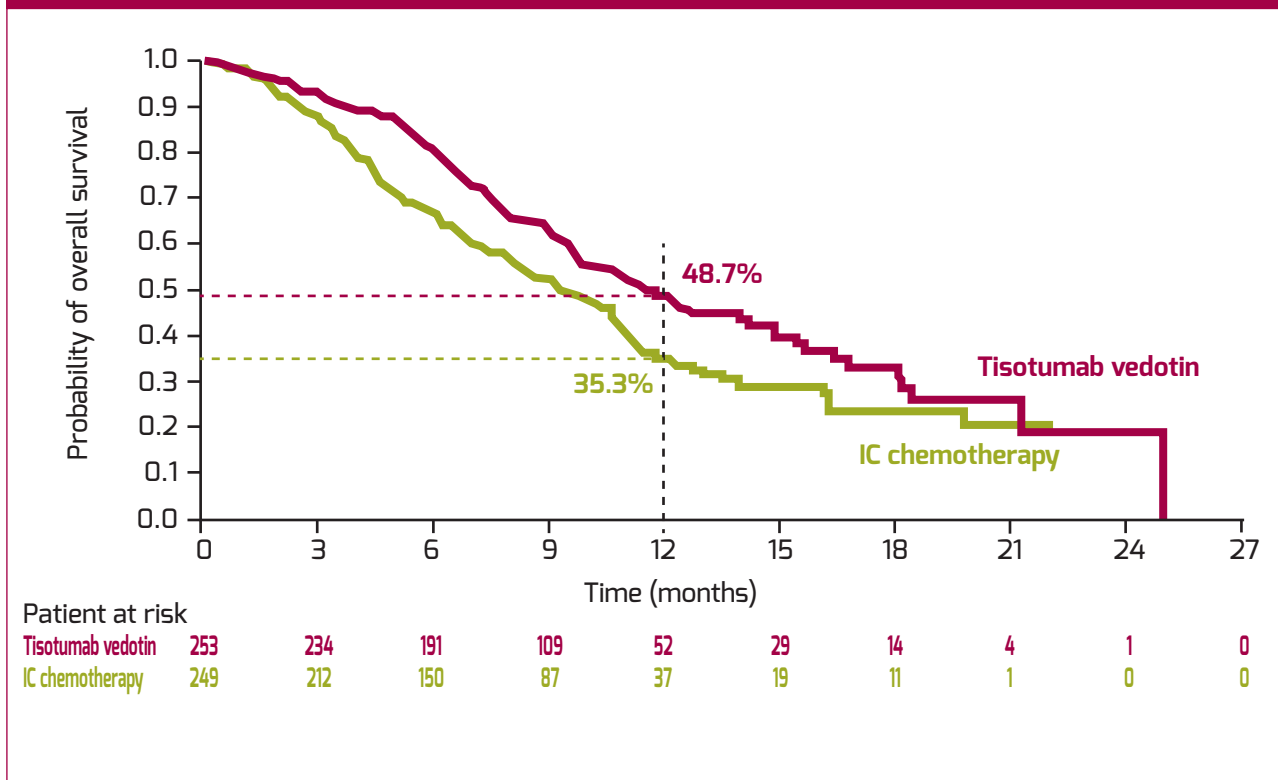
événements qui ont entraîné un arrêt thérapeutique chez 5,6% des patientes, et une toxicité chimiothérapeutique sans surprise.

CodeBreaK 300 positionne le sotorasib en cas de cancer colorectal métastatique porteur d'une mutation KRAS^{G12C} (15)

La mutation oncogène KRAS^{G12C} n'est présente que dans 3% des cancers colorectaux et est associée à un mauvais pronostic (16). Étant donné qu'il existe un rationnel biologique à prescrire un anti-EGFR avec un inhibiteur KRAS^{G12C} dans ce sous-groupe de patientes (17) et que le sotorasib, spécifique contre cette mutation, associé au panitumumab a permis d'obtenir un taux de réponse objective de 30% cas de cancer colorectal de stade métastatique avec mutation KRAS^{G12C} dans l'étude de phase Ib CodeBreak 101, il devenait logique de mettre en route une étude de phase III.

CodeBreaK 300 a donc inclus 160 patientes avec cancer colorectal de stade métastatique exprimant cette mutation en progression après au moins une ligne thérapeutique pour recevoir le sotorasib à la dose de 960mg (n = 53) ou 240mg/jour (n = 53) avec du panitumumab 6mg/kg Q2W, ou, au choix de l'investigateur, de la trifluridine/tipiracil ou du régorafénib (n = 54) jusqu'à progression, intolérance ou modification de traitement.

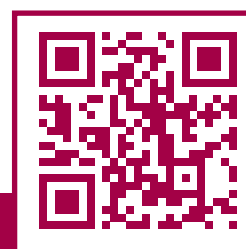
Figure 4: Évolution de la survie globale dans l'étude innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057 (adapté de 13).



L'objectif principal, la PFS évaluée par un comité indépendant, a été atteint, la combinaison permettant après un suivi médian de 7,8 mois une amélioration significative de celle-ci: 5,6 mois ($p = 0,006$) et 3,9 mois ($p = 0,30$) contre 2,2 mois dans le groupe comparateur. Ce bénéfice se retrouve dans tous les sous-groupes pré-spécifiés. Le taux de réponse objective a atteint 26 et 6% (contre 0%), avec une réduction significativement plus marquée des lésions. Les données d'OS ne sont pas encore matures, tandis qu'aucun nouveau signal de sécurité n'a été relevé.

Ces résultats font du sotorasib à la dose de 960mg/jour associé au panitumumab la nouvelle référence dans cette indication très limitée après échec de la chimiothérapie de 1^{ère} ligne, concluent les auteurs.

Références sur www.oncohemato.be



Retrouvez le compte rendu de la session
présidentielle III de l'ESMO sur notre site:
<https://urlz.fr/oXK9>

Reçu: 20/11/2023 – Accepté: 23/11/2023



NCCN recognizes
ribociclib + AI, a
Category 1* preferred treatment
option in 1L treatment setting in
patients with
HR+/HER2- aBC⁶

CHANGING
LIFE

Statistically significant overall survival
proven across all 3 phase III trials¹⁻³

MONALEESA 7⁴
premenopausal

MONALEESA 3²
postmenopausal

MONALEESA 2¹
postmenopausal

FIRST LINE (KISQALI + AI)⁴

FIRST OR SECOND LINE ITT (KISQALI + FULVESTRANT)²

FIRST LINE ITT (KISQALI + AI)¹



Months increase in median OS
vs. placebo + AI
(HR=0.76 [95% CI: 0.61-0.96])⁴



Months increase in median OS
vs. placebo + Fulvestrant
(HR=0.73 [95% CI: 0.59-0.90])²



Months increase in median OS
vs. placebo + AI
(HR=0.76 [95% CI: 0.63-0.93])¹

Indications⁵

- KISQALI is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy
- In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist



OS, overall survival; ITT, intention to treat; AI, aromatase inhibitor; HR, hazard ratio; CI, confidence interval; HR+, hormone receptor positive; HER2-, human epidermal growth factor receptor 2 negative; aBC, advanced breast cancer; NCCN, National Comprehensive Cancer Network[®] *Category 1 Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.⁹

References

1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall survival results from the phase III MONALEESA-2 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2- advanced breast cancer treated with endocrine therapy ± ribociclib. Presented at: European Society of Medical Oncology; September 16-21, 2021.
2. Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021;32(8):1015-1024.
3. Im S-A, Lu Y-S, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. N Engl J Med. 2019;381(4):307-316.
4. Tripathy et al. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) ± ribociclib. Presented at: SABCS; December 8-12, 2020; San Antonio, TX. Poster PD2-04.
5. KISQALI [Summary of Product Characteristics]. Novartis Pharma AG; 2023.
6. NCCN Guidelines Version 2.2023 Breast Cancer.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT. Kisqali 200 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Each film-coated tablet contains ribociclib succinate, equivalent to 200 mg ribociclib. Excipients with known effect. Each film-coated tablet contains 0.344 mg soya lecithin. For the full list of excipients, see full leaflet. **PHARMACEUTICAL FORM.** Film-coated tablet. Light greyish violet, unscored, round, curved with bevelled edges (approximate diameter: 11.1 mm), debossed with "RIC" on one side and "NVR" on the other side. **THERAPEUTIC INDICATIONS.** Kisqali is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist.

KISQALI®		Ex Factory price	base of reimbursement
200 mg	63 tablets	€2.100,99	€1.673,16
	42 tablets	€1.400,66	€1.115,44
	21 tablets	€700,33	€557,72

POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION. Treatment with Kisqali should be initiated by a physician experienced in the use of anticancer therapies. **Posology.** The recommended dose is 600 mg (three 200 mg film-coated tablets) of ribociclib once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment, resulting in a complete cycle of 28 days. The treatment should be continued as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs. Kisqali should be used together with 2.5 mg letrozole or another aromatase inhibitor or with 500 mg fulvestrant. When Kisqali is used in combination with an aromatase inhibitor, the aromatase inhibitor should be taken orally once daily continuously throughout the 28-day cycle. Please refer to the Summary of Product Characteristics (SmPC) of the aromatase inhibitor for additional details. When Kisqali is used in combination with fulvestrant, fulvestrant is administered intramuscularly on days 1, 15 and 29, and once monthly thereafter. Please refer to the SmPC of fulvestrant for additional details. Treatment of pre- and perimenopausal women with the approved Kisqali combinations should also include an LHRH agonist in accordance with local clinical practice. Kisqali can be taken with or without food (see full leaflet). Patients should be encouraged to take their dose at approximately the same time each day, preferably in the morning. If the patient vomits after taking the dose or misses a dose, an additional dose should not be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time. **Dose modifications.** Management of severe or intolerable adverse reactions (ARs) may require temporary dose interruption, reduction or discontinuation of Kisqali. If dose reduction is required, the recommended dose reduction guidelines are listed in Table 1. **Table 1 Recommended dose modification guidelines:** Kisqali: **Starting dose:** 600 mg/day; **Number of 200 mg tablets:** 3. **First dose reduction:** 400 mg/day; **Number of 200 mg tablets:** 2. **Second dose reduction:** 200 mg/day; **Number of 200 mg tablets:** 1. Tables 2, 3, 4, 5 and 6 summarise recommendations for dose interruption, reduction or discontinuation of Kisqali in the management of specific ARs. The clinical judgement of the treating physician should guide the management plan of each patient based on individual benefit/risk assessment (see full leaflet). Complete blood counts (CBC) should be performed before initiating treatment with Kisqali. After initiating treatment CBC should be monitored every 2 weeks for the first 2 cycles, at the beginning of each of the subsequent 4 cycles, then as clinically indicated. **Table 2: Dose modification and management – Neutropenia:** **Grade 1** or **2** (ANC 1000/mm³ – sLLN): No dose adjustment is required. **Grade 3*** (ANC 500 – <1000/mm³): Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kisqali at the same dose level. If toxicity recurs at grade 3: dose interruption until recovery to grade ≤2, then resume Kisqali and reduce by 1 dose level. **Grade 3* febrile neutropenia**:** Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kisqali and reduce by 1 dose level. **Grade 4*** (ANC <500/mm³): Dose interruption until recovery to grade ≤2. Resume Kisqali and reduce by 1 dose level. * Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). ** Grade 3 neutropenia with a single fever >38.3°C (or above 38°C for more than one hour and/or concurrent infection). ANC = absolute neutrophil count; LLN = lower limit of normal. Liver function tests (LFTs) should be performed before initiating treatment with Kisqali. After initiating treatment LFTs should be performed every 2 weeks for the first 2 cycles, at the beginning of each of the subsequent 4 cycles, then as clinically indicated. If grade ≥2 abnormalities are noted, more frequent monitoring is recommended. **Table 3: Dose modification and management – Hepatobiliary toxicity: AST and/or ALT elevations from baseline**:** without increase in total bilirubin above 2 x ULN: **Grade 1*** (> ULN – 3 x ULN): No dose adjustment is required. **Grade 2*** (>3 to 5 x ULN): Baseline grade <2: Dose interruption until recovery to ≤ baseline grade, then resume Kisqali at same dose level. If grade 2 recurs, resume Kisqali at next lower dose level. Baseline grade = 2: No dose interruption. **Grade 3*** (>5 to 20 x ULN): Dose interruption of Kisqali until recovery to ≤ baseline grade, then resume at next lower dose level. If grade 3 recurs, discontinue Kisqali. **Grade 4*** (>20 x ULN): Discontinue Kisqali. **Combined elevations in AST and/or ALT together with total bilirubin increase, in the absence of cholestasis:** If patients develop ALT and/or AST >3 x ULN along with total bilirubin >2 x ULN irrespective of baseline grade, discontinue Kisqali. * Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events) ** Baseline = prior to treatment initiation ULN = upper limit of normal. ECG should be assessed before initiating treatment with Kisqali. After initiating treatment, ECG should be repeated at approximately day 14 of the first cycle and at the beginning of the second cycle, then as clinically indicated. In case of QTcF prolongation during treatment, more frequent ECG monitoring is recommended. **Table 4: Dose modification and management – QT prolongation: ECGs with QTcF >480 msec:** 1. The dose should be interrupted. 2. If QTcF prolongation resolves to <481 msec, resume treatment at the next lower dose level. 3. If QTcF ≥481 msec recurs, interrupt dose until QTcF resolves to <481 msec and then resume Kisqali at the next lower dose level. **ECGs with QTcF >500 msec:** If QTcF is greater than 500 msec, interrupt Kisqali until QTcF is <481 msec then resume Kisqali at next lower dose level. If QTcF interval prolongation to greater than 500 msec or greater than 60 msec change from baseline occurs in combination with torsade de pointes or polymorphic ventricular tachycardia or signs/symptoms of serious arrhythmia, permanently discontinue Kisqali. **Table 5 Dose modification and management – ILD/pneumonitis: Grade 1*** (asymptomatic): No dose adjustment is required. Initiate appropriate medical therapy and monitor as clinically indicated. **Grade 2*** (symptomatic): Dose interruption until recovery to grade ≤1, then resume Kisqali at the next lower dose level**. **Grade 3 or 4*** (severe): Discontinue Kisqali. *Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). **An individualised benefit-risk assessment should be performed when considering resuming Kisqali. **ILD = interstitial lung disease.** **Table 6: Dose modification and management – Other toxicities**:** **Grade 1** or **2**:** No dose adjustment is required. Initiate appropriate medical therapy and monitor as clinically indicated. **Grade 3**:** Dose interruption until recovery to grade ≤1, then resume Kisqali at the same dose level. If grade 3 recurs, resume Kisqali at the next lower dose level. **Grade 4**:** Discontinue Kisqali. * Excluding neutropenia, hepatotoxicity, QT interval prolongation and ILD/pneumonitis. ** Grading according to CTCAE Version 4.03 (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Refer to the SmPC for the co-administered aromatase inhibitor, fulvestrant or LHRH agonist for dose modification guidelines and other relevant safety information in the event of toxicity. **Dose modification for use of Kisqali with strong CYP3A4 inhibitors:** Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors should be avoided and an alternative concomitant medicinal product with less potential to inhibit CYP3A4 inhibition should be considered. If patients must be given a strong CYP3A4 inhibitor concomitantly with ribociclib, the Kisqali dose should be reduced to 400 mg once daily (see full leaflet). In patients who have had their dose reduced to 400 mg ribociclib daily and in whom initiation of co-administration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the Kisqali treatment should be interrupted. Due to inter-patient variability, the recommended dose adjustments may not be optimal in all patients, therefore close monitoring of signs of toxicity is recommended. If the strong inhibitor is discontinued, the Kisqali dose should be changed to the dose used prior to the initiation of the strong CYP3A4 inhibitor after at least 5 half-lives of the strong CYP3A4 inhibitor (see full leaflet). **Special populations. Renal impairment.** No dose adjustment is necessary in patients with mild or moderate renal impairment. A starting dose of 200 mg is recommended in patients with severe renal impairment. Kisqali has not been studied in breast cancer patients with severe renal impairment (see full leaflet). **Hepatic impairment.** No dose adjustment is necessary in patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh class A). Patients with moderate (Child-Pugh class B) and severe hepatic impairment (Child-Pugh class C) can have increased (less than 2-fold) exposure to ribociclib and the starting dose of 400 mg Kisqali once daily is recommended (see full leaflet). **Paediatric population.** The safety and efficacy of Kisqali in children and adolescents aged below 18 years have not been established. No data are available. **Elderly.** No dose adjustment is required in patients over 65 years of age (see full leaflet). **Method of administration.** Kisqali should be taken orally once daily with or without food. The tablets should be swallowed whole and should not be chewed, crushed or split prior to swallowing. No tablet should be ingested if it is broken, cracked or otherwise not intact. **CONTRA-INDICATIONS.** Hypersensitivity to the active substance or to peanut, soya or any of the excipients listed in the full leaflet. **UNDESIRABLE EFFECTS. Summary of the safety profile.** The most common adverse reactions (ARs) (reported at a frequency ≥20%) in the pooled dataset for which the frequency for Kisqali plus any combination exceeds the frequency for placebo plus any combination were neutropenia, infections, nausea, fatigue, diarrhoea, leukopenia, vomiting, headache, constipation, alopecia, cough, rash, back pain, anaemia and abnormal liver function tests. The most common grade 3/4 ARs (reported at a frequency of ≥2%) in the pooled dataset for which the frequency for Kisqali plus any combination exceeds the frequency for placebo plus any combination were neutropenia, leukopenia, abnormal liver function tests, lymphopenia, infections, back pain, anaemia, fatigue, hypophosphataemia and vomiting. Dose reduction due to adverse events, regardless of causality, occurred in 39.5% of patients receiving Kisqali in the phase III clinical studies regardless of the combination and permanent discontinuation was reported in 8.7% of patients receiving Kisqali and any combination in the phase III clinical studies. **Tabulated list of adverse reactions.** The overall safety evaluation of Kisqali is based on the pooled dataset from 1,065 patients who received Kisqali in combination with endocrine therapy (N=582 in combination with an aromatase inhibitor and N=483 in combination with fulvestrant) and who were included in the randomised, double-blind, placebo-controlled phase III clinical studies (MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI subgroup and MONALEESA-3) in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. Additional ADRs were identified post-marketing. The median duration of exposure to study treatment across the pooled phase III studies dataset was 19.2 months, with 61.7% patients exposed ≥12 months. Adverse reactions from the phase III clinical studies (Table 7) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse reaction is based on the following convention (CIOMS III): very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); and not known (cannot be estimated from the available data). **Table 7: Adverse reactions observed in the three phase III clinical studies and during postmarketing experience: Adverse reaction: Frequency.** **Infections and infestations:** Infections¹: Very common. **Blood and lymphatic system disorders:** Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphopenia: Very common; Thrombocytopenia, febrile neutropenia: Common. **Metabolism and nutrition disorders:** Decreased appetite: Very common; Hypocalcaemia, hypokalaemia, hypophosphataemia: Common. **Nervous system disorders:** Headache, dizziness: Very common; Vertigo: Common. **Eye disorders:** Lacrimation increased, dry eye: Common. **Cardiac disorders:** Syncope: Common. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Dyspnoea, cough: Very common. Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis³: Common. **Gastrointestinal disorders:** Nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, stomatitis, abdominal pain², dyspepsia: Very common; Dysgeusia: Common. **Hepatobiliary disorders:** Hepatotoxicity²: Common. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Alopecia, rash⁴, pruritus: Very common; Dry skin, erythema, vitiligo: Common; Toxic epidermal necrolysis (TEN)⁵: Not known. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Back pain: Very common. **General disorders and administration site conditions:** Fatigue, peripheral oedema, pyrexia, asthenia¹: Very common; Oropharyngeal pain, dry mouth: Common. **Investigations:** Abnormal liver function tests⁶: Very common; Blood creatinine increased, electrocardiogram QT prolonged: Common. ¹ Adverse reactions reported during post-marketing experience. ² Infections: urinary tract infections, respiratory tract infections, gastroenteritis, sepsis (<1%). ³ Abdominal pain: abdominal pain, abdominal pain upper. ⁴ Hepatotoxicity: hepatic cytolysis, hepatocellular injury, drug-induced liver injury (<1%), hepatotoxicity, hepatic failure, autoimmune hepatitis (single case). ⁵ Rash: rash, maculopapular, rash pruritic. ⁶ Abnormal liver function tests: ALT increased, AST increased, blood bilirubin increased. **Description of selected adverse reactions.** **Neutropenia.** Neutropenia was the most frequently reported adverse reaction (75.4%) and a grade 3 or 4 decrease in neutrophil counts (based on laboratory findings) was reported in 62.0% of patients receiving Kisqali plus any combination in the phase III studies. Among the patients who had grade 2, 3 or 4 neutropenia, the median time to onset was 17 days, for those patients who had an event. The median time to resolution of grade ≥3 (to normalisation or grade <3) was 12 days in the Kisqali plus any combination arms following treatment interruption and/or reduction and/or discontinuation. Febrile neutropenia was reported in about 1.7% of patients exposed to Kisqali in the phase III studies. Patients should be instructed to report any fever promptly. Based on its severity, neutropenia was managed by laboratory monitoring, dose interruption and/or dose modification. Treatment discontinuation due to neutropenia was low (0.8%). **Hepatobiliary toxicity.** In the phase III clinical studies, hepatobiliary toxicity events occurred in a higher proportion of patients in the Kisqali plus any combination arms compared with the placebo plus any combination arms (27.3% versus 19.6%, respectively), with more grade 3/4 adverse events reported in the patients treated with Kisqali plus any combination (13.2% versus 6.1%, respectively). Increases in transaminases were observed. Grade 3 or 4 increases in ALT (11.2% versus 1.7%) and AST (7.8% versus 2.1%) were reported in the Kisqali and placebo arms, respectively. Concurrent elevations in ALT or AST greater than three times the upper limit of normal and total bilirubin greater than two times the upper limit of normal, with normal alkaline phosphatase, in the absence of cholestasis occurred in 6 patients (4 patients in Study A2301 [MONALEESA-2], whose levels recovered to normal within 154 days and 2 patients in Study F2301 [MONALEESA-3], whose levels recovered to normal in 121 and 532 days, respectively, after discontinuation of Kisqali). There were no such cases reported in Study E2301 (MONALEESA-7). Dose interruptions and/or adjustments due to hepatobiliary toxicity events were reported in 12.3% of Kisqali plus any combination treated patients, primarily due to ALT increased (7.9%) and/or AST increased (7.3%). Discontinuation of treatment with Kisqali plus any combination due to abnormal liver function tests or hepatotoxicity occurred in 2.4% and 0.3% of patients respectively. In the phase III clinical studies, 70.9% (90/127) of grade 3 or 4 ALT or AST elevation events occurred within the first 6 months of treatment. Among the patients who had grade 3 or 4 ALT/AST elevation, the median time to onset was 92 days for the Kisqali plus any combination arms. The median time to resolution (to normalisation or grade ≤2) was 21 days in the Kisqali plus any combination arms. **QT prolongation.** In study E2301 (MONALEESA-7), the observed mean QTcF increase from baseline was approximately 10 msec higher in the tamoxifen plus placebo subgroup compared with the NSAI plus placebo subgroup, suggesting that tamoxifen alone had a QTcF prolongation effect which can contribute to the QTcF values observed in the Kisqali plus tamoxifen group. In the placebo arm, a QTcF interval increase of >60 msec from baseline occurred in 6/90 (6.7%) patients receiving tamoxifen and in no patients receiving a NSAI. A QTcF interval increase of >60 msec from baseline was observed in 14/87 (16.1%) patients receiving Kisqali plus tamoxifen and in 18/245 (7.3%) patients receiving Kisqali plus a NSAI. Kisqali is not recommended to be used in combination with tamoxifen. In the phase III clinical studies 9.3% of patients in the Kisqali plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms and 3.5% in the placebo plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms had at least one event of QT interval prolongation (including ECG QT prolonged and syncope). Review of ECG data showed 15 patients (1.4%) had >500 msec post-baseline QTcF value, and 61 patients (5.8%) had a >60 msec increase from baseline in QTcF intervals. There were no reported cases of torsade de pointes. Dose interruptions/adjustments were reported in 2.9% of Kisqali plus aromatase inhibitor or fulvestrant treated patients due to electrocardiogram QT prolonged and syncope. The analysis of ECG data showed 55 patients (5.2%) and 12 patients (1.5%) with at least one >480 msec post-baseline QTcF for the Kisqali plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms and the placebo plus aromatase inhibitor or fulvestrant arms, respectively. Amongst the patients who had QTcF prolongation >480 msec, the median time to onset was 15 days regardless of the combination and these changes were reversible with dose interruption and/or dose reduction. **Patients with renal impairment.** In the three pivotal studies, 341 patients with mild renal impairment and 97 patients with moderate renal impairment were treated with ribociclib. No patient with severe renal impairment was enrolled. There was a correlation between the degree of renal impairment at baseline and blood creatinine values during the treatment. Slightly increased rates of QT prolongation and thrombocytopenia were observed in patients with mild or moderate renal impairment. For monitoring and dose adjustment recommendations for these toxicities see full leaflet. **Reporting of suspected adverse reactions.** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Ireland. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S).** EU/117/1221/001-012. **MODE OF DELIVERY.** Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 10 August 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Applications de l'auto-hypnose et de l'auto-bienveillance en oncologie

Charlotte Grégoire¹, Marie-Elisabeth Faymonville^{1,2}, Martine Devos², Claire Degée², Caroline Maréchal², Audrey Vanhauzenhuysse^{1,3}

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

2. Institut de Cancérologie Arsène Burny, CHU de Liège

3. Centre Interdisciplinaire d'Algologie, CHU de Liège

L'hypnose et l'auto-bienveillance ont montré leur intérêt dans le domaine des soins de santé, notamment en oncologie. Notre équipe a développé une intervention de groupe combinant ces deux approches: l'apprentissage de l'auto-hypnose et de l'auto-bienveillance (AH/AB). Initialement proposée aux patients souffrant de douleur chronique, cette intervention est maintenant également implémentée en oncologie adulte et pédiatrique. Elle se décline en 6 à 8 séances, espacées de 1 à 4 semaines. Durant chaque séance, des tâches liées à l'AB et un exercice d'hypnose sont proposés, et la pratique à domicile est encouragée. Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer l'intérêt des patients envers cette intervention ainsi que ses bénéfices. En oncologie adulte, une première étude a montré les bénéfices supérieurs de l'AH/AB par rapport à une intervention basée sur le yoga et à une intervention basée sur la thérapie cognitivo-comportementale. Une étude contrôlée et randomisée a ensuite démontré les bénéfices de l'AH/AB notamment sur la fatigue, les difficultés de sommeil, l'anxiété, la dépression et les difficultés cognitives. L'AH/AB a également permis une amélioration de l'estime de soi, de la pleine conscience et des stratégies d'adaptation à la maladie. L'étude de l'utilité perçue des composantes de l'intervention et de son implémentation dans la vie quotidienne a mis en évidence différentes tâches d'AB particulièrement pertinentes et facilement implémentables pour les patients. En oncologie pédiatrique, une étude pilote a démontré la faisabilité et les bénéfices préliminaires de l'AH/AB proposée à des enfants malades et à leurs parents. Cela a donné lieu à la mise en place d'une étude quasi expérimentale, toujours en cours. Les résultats de ces différents travaux soulignent l'intérêt et les bénéfices de l'AH/AB en oncologie, et ouvrent la voie à l'exploration plus approfondie de ses mécanismes d'action et des applications cliniques d'autres états de conscience non ordinaires.

Introduction: auto-hypnose et auto-bienveillance

L'hypnose peut être définie comme un état de conscience impliquant une attention focalisée et une réduction de la conscience de l'environnement, caractérisé par une augmentation de la capacité à répondre aux suggestions (1). Elle comprend 4 composantes principales:

- l'absorption: la capacité à s'impliquer totalement dans une expérience perceptive ou imaginaire;
- la dissociation: la séparation entre les perceptions ressenties et l'environnement extérieur;
- la suggestibilité: la tendance à se conformer aux suggestions données et à suspendre son jugement critique;
- l'automatisme: l'altération du sens de l'agentivité vécu comme une réponse involontaire aux suggestions (2, 3).

Durant cette procédure, un professionnel suggère à un patient des changements dans ses sensations, ses perceptions, ses pensées ou ses comportements (4). On distingue l'hétéro-hypnose, qui est accompagnée par un thérapeute, et l'auto-hypnose (AH), qui est une auto-induction de l'état hypnotique, sans l'aide d'un thérapeute (5). L'hypnose est utilisée depuis de nombreuses années dans différents domaines des soins de santé: anesthésie, algologie, oncologie et soins palliatifs notamment (6-9). L'auto-bienveillance (AB), quant à elle, peut être définie comme une attitude de support et de soutien envers soi-même face à la souffrance ou à la douleur (1). Diverses interventions basées sur l'AB ont été développées ces dernières années, avec pour objectif d'aider les participants à adopter une attitude moins jugeante et moins exigeante envers eux-mêmes (10).

Notre équipe, et tout particulièrement le Pr M.-E. Faymonville, a développé il y a une vingtaine d'années une intervention combinant l'apprentissage de l'auto-hypnose et de l'auto-bienveillance (AH/AB) (11). Initialement proposée aux patients souffrant de douleur chronique (12), elle a ensuite été étendue aux patients adultes souffrant d'un cancer (13, 14), puis en oncologie pédiatrique (15). Concrètement, cette intervention est composée de 6 à 8 séances, espacées de 1 à 4 semaines, selon les protocoles utilisés, et proposées à des groupes d'approximativement 8 participants. Elle s'inspire de techniques issues de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et de la thérapie d'acceptation et d'engagement, ainsi que des approches d'*empowerment* et de *self-management* du patient. L'AH/AB encourage le patient à redevenir un acteur, plutôt qu'un observateur, de sa vie, et favorise la prise de décision via différentes tâches spécifiques qui se focalisent sur le bien-être plutôt que sur la maladie en elle-même. Ces tâches se répartissent en 5 catégories:

- stratégies concrètes pour prendre soin de soi: par exemple, se faire plaisir chaque jour, écouter de la musique, faire de l'activité physique;
- connaissance de soi et support: par exemple, lister ses besoins personnels, identifier les règles que l'on s'impose, porter attention aux petits succès personnels;
- organisation: par exemple, définir ses priorités, faire une chose à la fois, adapter son activité professionnelle à ses besoins personnels;
- communication et relations: par exemple, apprendre à dire «non», être cohérent entre ce que l'on dit et ce que l'on fait, fréquenter des personnes qui font se sentir bien;
- stratégies concrètes pour gérer les situations difficiles: par exemple, identifier les situations qui provoquent une émotion négative intense et penser à une réponse alternative, écrire ses ruminations et les déposer dans un pot à chacune de leur apparition, identifier les pensées dites magiques (16).

Concrètement, une partie de la première séance est consacrée à une transmission d'informations scientifiques et standardisées au sujet de l'hypnose, des processus sous-jacents et de ses applications. Les premières tâches d'AB sont ensuite expliquées aux participants et ils sont invités à les mettre en place chez eux avant la prochaine séance. Un exercice d'hypnose d'une quinzaine de minutes est ensuite proposé par la thérapeute qui anime le groupe. Les participants reçoivent l'enregistrement audio de l'exercice du jour afin de s'entraîner à domicile. Toutes les séances suivantes se déroulent ensuite de la même manière: débriefing des tâches d'AB mises en place depuis la dernière séance, introduction aux nouvelles tâches à réaliser

pour la séance suivante et exercice d'hypnose. Les discussions et réflexions en groupe sont encouragées tout au long des séances, de même que la pratique à domicile. Celle-ci est essentielle pour expérimenter et s'approprier les thématiques et pistes évoquées, en vue d'introduire des changements durables dans le mode de vie, et pour parvenir à pratiquer l'AH (17).

En oncologie, on note un intérêt croissant des patients et des soignants envers les approches complémentaires, comme l'hypnose, afin de disposer d'outils non pharmacologiques pour gérer les effets secondaires de la maladie, en complément d'éventuels traitements. On sait par ailleurs que les interventions qui combinent plusieurs techniques ou un travail à plusieurs niveaux (c'est-à-dire les approches «multicomposantes», comme les interventions «*mind-body*», qui intègrent un travail physique et psychologique) sont particulièrement adaptées pour améliorer la qualité de vie en oncologie (18, 19). Depuis 2013, cette intervention AH/AB est donc proposée à des patients en oncologie, et ses bénéfices sont évalués dans le contexte de différentes études scientifiques. Ces études et leurs applications cliniques feront l'objet des sections suivantes.

Applications de l'auto-hypnose/ auto-bienveillance auprès d'adultes en oncologie

Dans le cadre d'une première étude, l'AH/AB a été évaluée conjointement à deux autres interventions de groupe (le yoga et la TCC), ainsi qu'à un groupe contrôle qui ne recevait aucune intervention (13). Il a été proposé à 123 femmes souffrant ou ayant souffert d'un cancer du sein de choisir entre ces 4 conditions. Plus de la moitié des participantes (n = 68) ont choisi de participer au groupe AH/AB (yoga: n = 21; TCC: n = 10; contrôle: n = 24). Les résultats ont montré une diminution de l'anxiété, de la dépression et de la fatigue suite à l'AH/AB. Une diminution de l'anxiété a également été notée chez les femmes ayant participé au groupe de yoga. Aucun bénéfice n'est par contre ressorti dans le groupe ayant bénéficié de la TCC, ni dans le groupe contrôle. Les bénéfices observés dans les groupes AH/AB et yoga ont perduré jusqu'au dernier temps d'évaluation, 9 mois après l'intervention. Ces résultats doivent être considérés avec prudence en raison de la différence du nombre de participantes dans les 4 conditions, et du fait que celles-ci aient pu choisir l'intervention à laquelle elles ont participé. En effet, il est possible que des différences existaient entre les femmes des 4 conditions, par exemple en termes de motivation ou de personnalité. Néanmoins, ces résultats révèlent l'intérêt des patientes ayant un cancer du sein envers l'AH/AB, ainsi que les premiers bénéfices cliniques de cette approche.

L'AH/AB a ensuite été proposée à 25 hommes souffrant d'un cancer de la prostate, en comparaison avec un groupe contrôle qui ne recevait aucune intervention (n = 21) (20). Aucun bénéfice de l'intervention n'a été rapporté pour cette population. L'hypothèse principale pour expliquer cette absence de résultat concerne le fait que les hommes ayant participé à cette étude présentaient peu de symptômes physiques ou psychologiques lors de leur inclusion dans l'étude. Il était donc peu probable que ces difficultés s'améliorent significativement suite à l'intervention. Une autre hypothèse concernait le fait que les hommes pourraient être moins intéressés par ce type d'intervention «*mind-body*» et que l'AH/AB n'était donc peut-être pas la mieux adaptée pour améliorer leur qualité de vie. Cette étude a néanmoins permis de formuler plusieurs recommandations, notamment l'importance de porter attention aux symptômes existants et au moment auquel le patient se situe dans son parcours de soin, lors de l'inclusion dans une telle intervention, afin d'en maximiser les bénéfices.

Enfin, l'intervention AH/AB a fait l'objet d'un essai contrôlé et randomisé (17). Dans cette étude, 104 patients ayant des cancers différents et ayant terminé leurs traitements ont été aléatoirement répartis entre l'AH/AB et un groupe contrôle (qui a bénéficié de l'intervention de façon différée). Seules les 95 femmes de l'échantillon ont été incluses dans les analyses; 79% d'entre elles souffraient d'un cancer du sein. Les résultats ont mis en évidence les

bénéfices de l'AH/AB sur la fatigue, les difficultés de sommeil, l'anxiété, la dépression et le fonctionnement cognitif perçu (14), ainsi que sur l'estime de soi, les stratégies d'adaptation à la maladie, les compétences de pleine conscience (21), et la pratique de la relaxation et de l'hypnose (16). Certains de ces bénéfices (fatigue, sommeil, dépression, anxiété) semblent maintenus 1 an après l'intervention (22), bien que ces résultats doivent être considérés avec prudence. Par ailleurs, la diminution de la dépression et de l'anxiété prédisait la diminution de la fatigue, suggérant l'importance d'évaluer et de prendre en charge ces symptômes en oncologie (14). Pour finir, nous avons également demandé aux participantes d'évaluer, 1 an après l'intervention (n = 68), l'utilité perçue des différentes composantes de l'AH/AB, ainsi que l'implémentation dans leur quotidien des 48 tâches d'AB proposées lors des séances de groupe (16). Le fait d'être en groupe, les exercices d'hypnose en séance et à la maison, les tâches d'AB et les discussions et réflexions en groupe ont été jugés utiles (moyenne oscillant entre 6,91 et 7,75/10). Les 10 tâches d'AB qui ont été les plus intégrées dans le quotidien des patientes sont détaillées dans la **figure 1**. Elles sont réparties dans les 5 catégories détaillées plus haut: stratégies concrètes pour prendre soin de soi (n = 4), connaissance de soi et support (n = 2), organisation (n = 1), communication et relations (n = 2) et stratégies concrètes pour gérer les situations difficiles (n = 1). Ces résultats suggèrent de potentiels leviers d'action facilement mis en place afin de favoriser l'AB et le bien-être chez les patients ayant un cancer.

Figure 1: Les 10 tâches d'auto-bienveillance les plus utilisées 1 an après l'intervention, par catégorie. Le pourcentage indique la proportion des participants qui ont indiqué utiliser la technique en question (n = 68) (adapté de 16).

Stratégies concrètes pour prendre soin de soi	<ul style="list-style-type: none"> • Prendre du temps pour soi (91%) • Définir des buts personnels, concrets, positifs et réalistes associés avec des signes observables d'amélioration (91%) • Se faire plaisir chaque jour, avec des petites actions concrètes (90%) • Écouter de la musique (87%)
Connaissance de soi et support	<ul style="list-style-type: none"> • Porter attention aux cadeaux de la vie concernant son propre corps, faire une liste de toutes les parties du corps qui fonctionnent bien (88%) • Porter attention aux petits succès (87%)
Organisation	<ul style="list-style-type: none"> • Définir des priorités dans les tâches en les classant en fonction de leur urgence et de leur importance (88%)
Communication et relations	<ul style="list-style-type: none"> • Être cohérent entre ce que l'on dit et ce que l'on fait (92%) • Fréquenter des personnes qui font se sentir bien (85%)
Stratégies concrètes pour gérer les situations difficiles	<ul style="list-style-type: none"> • Réfléchir à son pouvoir de changer ou non une situation. Si oui, agir pour modifier la situation désagréable. Si non, avoir la sagesse de l'accepter (88%)

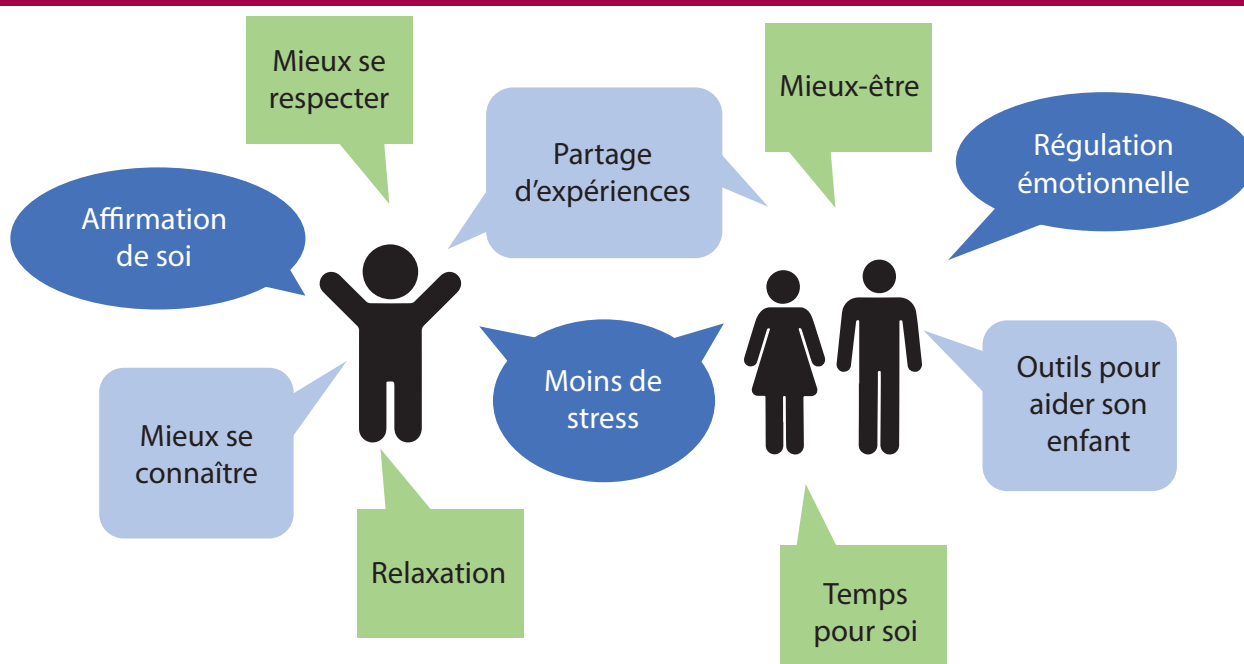
Application de l'auto-hypnose/auto-bienveillance en oncologie pédiatrique

Les enfants atteints d'un cancer ainsi que leurs proches rapportent également de nombreuses difficultés, tant psychologiques que physiques ou sociales (23). L'hypnose est un outil particulièrement intéressant dans ce contexte car, de par sa capacité naturelle à vivre l'instant présent et à s'évader dans un monde imaginaire, l'enfant peut glisser rapidement dans le processus hypnotique (24). L'hypnose peut donc s'avérer utile pour diverses difficultés émotionnelles, relationnelles, scolaires et/ou somatiques rencontrées par les enfants, en oncologie ou non (25-27). Ainsi, depuis 2017, l'intervention AH/AB est également proposée en oncologie pédiatrique, au sein de l'hôpital du CHC MontLégia (Liège).

Lors d'une phase pilote, deux groupes ont été organisés en parallèle: un pour les enfants et les adolescents atteints d'un cancer (n = 9, âgés entre 11 et 17 ans) et un pour leurs parents. D'autres parents dont l'enfant avait un cancer, mais qui ne participait pas lui-même à l'intervention, étaient également inclus dans ce groupe (n total =13) (15, 28). Les deux groupes étaient organisés l'un à la suite de l'autre sur la même journée, à raison d'une séance par mois, pendant 6 mois. Le contenu des séances était similaire à celui détaillé plus haut pour les adultes, bien que certaines tâches et exercices d'hypnose aient été adaptés à l'âge des enfants, par exemple en proposant davantage d'activités ludiques et de jeux de rôle (15).

À la fin de l'intervention, tous les participants ont été interrogés oralement concernant les bénéfices perçus de l'AH/AB. Les principales réponses données par les enfants et les adolescents ainsi que par leurs parents sont synthétisées dans la **figure 2**. Le partage d'expériences et l'effet de l'intervention sur l'anxiété sont les thèmes qui ont été le plus rapportés par les deux groupes. Plus précisément, les parents ont particulièrement souligné l'intérêt de partager leur vécu avec d'autres parents dont l'enfant était ou non dans la même situation que le leur. Par exemple, certains enfants étaient toujours en traitement, tandis que d'autres étaient en rémission, ce qui permettait à certains parents de garder espoir. Ils ont également rapporté utiliser les exercices d'hypnose pour se relaxer, mais aussi pour accompagner leur enfant, et ont noté une amélioration de leur bien-être et de celui de leur enfant. Les enfants soulignent aussi l'intérêt de ce partage d'expérience, et l'utilité des exercices de respiration pour réduire leur anxiété. Une recommandation commune concernait le fait de continuer à proposer l'AH/AB aux familles confrontées au cancer d'un enfant, mais également d'intégrer les fratries dans le processus. Cette recommandation a été prise en compte. En effet, depuis 2018, un protocole quasi expérimental est implémenté au MontLégia en collaboration avec le Centre Hospitalier Universitaire et l'Université de Liège, au cours duquel l'AH/AB est proposée d'une part aux enfants ayant un cancer et à leurs frères et sœurs, et d'autre part à leurs parents. Cette étude permettra d'évaluer les bénéfices de cette intervention de groupe de manière plus rigoureuse, au moyen de questionnaires standardisés et d'interviews semi-structurées.

Figure 2: Bénéfices perçus de l'auto-hypnose/auto-bienveillance par les enfants souffrant d'un cancer et leurs parents (adapté de 15).



Conclusion

Les différents projets de recherche détaillés dans cet article démontrent l'intérêt important des patients en oncologie envers l'AH/AB, qu'ils soient adultes, adolescents ou enfants. Les parents et fratries des enfants malades sont également intéressés, bien que cela soit parfois motivé par le souhait d'accompagner le patient plutôt que de prendre réellement un temps pour soi (15). Les résultats des études mentionnées soulignent les bénéfices à court et à long terme de la combinaison AH/AB sur divers symptômes sévères et fréquents en oncologie, principalement la fatigue, le sommeil et la détresse émotionnelle, surtout auprès des femmes ayant ou ayant eu un cancer du sein. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres études soulignant les bénéfices de l'hypnose et de l'AB, considérées séparément, en oncologie (29, 30). Les études détaillées plus haut ont par ailleurs de nombreuses applications cliniques. En effet, en plus de mettre en évidence l'efficacité d'une approche thérapeutique innovante, elles soulignent l'importance de certains symptômes particuliers (la dépression et l'anxiété) dans le cadre de la réduction de la fatigue en oncologie. Elles mettent également en évidence différentes tâches d'AB particulièrement utiles et facilement implémentables pour les patients. Néanmoins, les mécanismes d'action, tant biologiques que psychologiques ou sociaux, permettant à l'AH/AB d'avoir tant de bénéfices sont encore peu explorés. Ainsi, de futures études pourraient se centrer davantage sur ceux-ci, afin de mieux comprendre pourquoi et dans quelles conditions cette intervention est bénéfique pour les patients. D'autres études pourraient également évaluer les effets de l'AH/AB sur des patients ayant un cancer différent du cancer du sein. Enfin, de futures études pourraient s'intéresser aux propriétés thérapeutiques d'autres états de conscience non ordinaires comme la transe cognitive auto-induite, technique héritée des pratiques chamaniques, ou la méditation. C'est l'objet d'un projet de recherche mené actuellement par notre équipe et impliquant 160 patients ayant eu un cancer (31).

Financements

Cette publication est soutenue par le CHU de Liège, l'Université de Liège, le Fonds de la Recherche Scientifique (FRS-FNRS, section Télévie), la Fondation Contre le Cancer (grant C/2020/1357), la Fondation Roi Baudouin, la Fondation Léon Frédéricq, la Fondation AstraZeneca et Wallonia (programme BioWin Health 619 Cluster framework). Charlotte Grégoire est chercheuse post-doctorante au FRS-FNRS.

Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Références

1. Elkins GR, Barabasz AF, Council JR, Spiegel D. Advancing research and practice: the revised APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 2015;63(1):1-9.
2. Spiegel D. Neurophysiological correlates of hypnosis and dissociation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991;3(4):440-5.
3. Weitzenhoffer AM. Scales, scales and more scales. *Am J Clin Hypn* 2002;44(3-4):209-19.
4. Green JP, Barabasz AF, Barrett D, Montgomery GH. Forging ahead: the 2003 APA Division 30 definition of hypnosis. *Int J Clin Exp Hypn* 2005;53(3):259-64.
5. Eason A, Parris B. Clinical applications of self-hypnosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice* 2018 Oct 29;6.
6. Vanhauzenhuyse A, Faymonville ME. Intérêt de l'hypnose dans le domaine du soin. *La Revue Du Praticien* 2015;65(4):457-9.
7. Bicego A, Delmal P, Ledoux D, et al. Self-hypnosis for phantom limb pain: a multiple-case study. *OBM ICM* 2022;7(3):1-1.
8. Grégoire C, Faymonville ME, Jerusalem G, Bragard I, Charland-Verville V, Vanhauzenhuyse A. Intérêt et utilisation de l'hypnose pour améliorer le bien-être physique et psychologique en oncologie. *Hegel* 2017;7(4):267-75.
9. Facco E, Casiglia E, Zanette G, Testoni I. On the way of liberation from suffering and pain: role of hypnosis in palliative care. *Ann Palliat Med* 2018;7(1):63-74.
10. Neff KD. Self-compassion: theory, method, research, and intervention. *Annu Rev Psychol* 2023;74:193-218.
11. Faymonville ME, Bejenke C, Hansen E. Hypnotic Techniques. In: *Handbook of communication in anesthesia and critical care*. Oxford University Press. Royaume-Uni: A.M. Cyna; 2010. p. 249-61.
12. Vanhauzenhuyse A, Gillet A, Malaise N, et al. Efficacy and cost-effectiveness: A study of different treatment approaches in a tertiary pain centre. *Eur J Pain* 2015;19(10):1437-46.
13. Grégoire C, Bragard I, Jerusalem G, et al. Group interventions to reduce emotional distress and fatigue in breast cancer patients: a 9-month follow-up pragmatic trial. *Br J Cancer* 2017;117(10):1442-9.
14. Grégoire C, Faymonville ME, Vanhauzenhuyse A, et al. Effects of an intervention combining self-care and self-hypnosis on fatigue and associated symptoms in post-treatment cancer patients: A randomized-controlled trial. *Psycho-Oncology* 2020;29(7):1165-73.
15. Grégoire C, Chantrain C, Faymonville ME, Marini J, Bragard I. A hypnosis-based group intervention to improve quality of life in children with cancer and their parents. *Int J Clin Exp Hypn* 2019;67(2):117-35.
16. Grégoire C, Faymonville ME, Vanhauzenhuyse A, Jerusalem G, Monseur J, Bragard I. A group intervention combining self-hypnosis and self-care in oncology: Implementation in daily life and perceived usefulness. *Int J Clin Exp Hypn* 2023;71(4):313-37.
17. Grégoire C, Faymonville ME, Vanhauzenhuyse A, Charland-Verville V, Jerusalem G, Bragard I. Randomized controlled trial of an 8-week intervention combining self-care and hypnosis for post-treatment cancer patients: study protocol. *BMC Cancer* 2018;18(1):1113.
18. Ma Y, He B, Jiang M, et al. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2020;111:103707.
19. Abrahams H, Gielissen M, Verhagen C, Knoop H. The relationship of fatigue in breast cancer survivors with quality of life and factors to address in psychological interventions: A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2018;63:1-11.
20. Grégoire C, Nicolas H, Bragard I, et al. Efficacy of a hypnosis-based intervention to improve well-being during cancer: a comparison between prostate and breast cancer patients. *BMC Cancer* 2018;18(677):677.
21. Grégoire C, Faymonville ME, Vanhauzenhuyse A, Jerusalem G, Willems S, Bragard I. Randomized controlled trial of a group intervention combining self-hypnosis and self-care: secondary results on self-esteem, emotional distress and regulation, and mindfulness in post-treatment cancer patients. *Qual Life Res* 2020;30(2):425-36.
22. Grégoire C, Faymonville ME, Vanhauzenhuyse A, Jerusalem G, Willems S, Bragard I. Randomized, controlled trial of an intervention combining self-care and self-hypnosis on fatigue, sleep, and emotional distress in post-treatment cancer patients: 1-year follow-up. *Int J Clin Exp Hypn* 2022;70(2):136-55.
23. Vander Haegen M, Flahault C, Marioni G. *Grand manuel de psycho-oncologie de l'enfant et de l'adolescent*. Dunod; 2023. 768 p.
24. Célestin-Lhopiteau I, Mills J. *L'hypnose pour les enfants*. Paris: Josette Lyon; 2013. 236 p.
25. Gold JI, Kant AJ, Belmont KA, Butler LD. Practitioner Review: Clinical applications of pediatric hypnosis. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48(8):744-54.
26. Richardson J, Smith JE, McCall G, Pilkington K. Hypnosis for procedure-related pain and distress in pediatric cancer patients: a systematic review of effectiveness and methodology related to hypnosis interventions. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(1):70-84.
27. Marini J, Faymonville ME, Chantrain C. L'hypnose, un outil pour accompagner l'enfant malade et sa famille tout au long de la maladie, y compris pendant les soins palliatifs. *Médecine Palliative*. 2019 Sep 1;18.
28. Marini J, Vanhauzenhuyse A, Lacasse M, et al. L'hypnose en oncologie pédiatrique. *Psycho-Oncologie* 2023;17(4).
29. Franch M, Alarcón A, Capafons A. Applications of hypnosis as an adjuvant in oncological settings: a systematic review. *Int J Clin Exp Hypn* 2023;71(1):1-24.
30. Kılıç A, Hudson J, McCracken LM, Ruparel R, Fawson S, Hughes LD. A systematic review of the effectiveness of self-compassion-related interventions for individuals with chronic physical health conditions. *Behav Ther* 2021;52(3):607-25.
31. Grégoire C, Marie N, Sombrun C, et al. Hypnosis, meditation, and self-induced cognitive trance to improve post-treatment oncological patients' quality of life: study protocol. *Front Psychol* 2022;13:807741.

Reçu: 03/11/2023 – Accepté: 24/11/2023

CARCINOME UROTHÉLIAL: aspects pratiques sous avélumab

Plusieurs études de vie réelle sur l'avélumab (Bavencio®) ont été présentées au cours de cette édition du congrès de l'ESMO. Elles ont été l'occasion d'une discussion à bâtons rompus avec le Dr Emmanuel Seront (oncologue aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain), spécialisé entre autres dans les cancers urologiques, sur son expérience avec cet anti-PD-L1.

AVENANCE: UNE ÉTUDE AMBISPECTIVE DE VIE RÉELLE (1)

Environ 10 % des cancers de la vessie ont une histologie de carcinome urologique équivoque. Ces tumeurs sont souvent sous-diagnostiquées et n'ont pas de traitement bien établi. AVENANCE a évalué de manière ambispective (rétro- et prospective) l'avélumab en 1^{ère} ligne métastatique en France. Après avoir montré une activité clinique de l'avélumab dans une population hétérogène (n = 593), l'analyse des sous-groupes de patients avec des variantes histologiques au départ des données en vie réelle d'AVENANCE fournit des preuves de l'efficacité et de l'innocuité de l'avelumab en 1^{ère} ligne métastatique d'un carcinome urologique de stade avancé, y compris pour ses variantes histologiques.

La chimiothérapie la plus utilisée dans cette étude est le carboplatine (65,1%) (1). À raison?

Dr Emmanuel Seront (ES): Je n'utilise le carboplatine que lorsque je juge que mon patient ne pourra pas recevoir le cisplatine, ce qui représente environ 3 patients sur 10 si l'on se réfère à la définition standard qui tient compte de la fonction rénale. Chez ces patients, il arrive que, plutôt que de passer au carboplatine, je propose le cisplatine en hospitalisation de 24 heures pour assurer une bonne hydratation, ce qui évite aussi de générer une insuffisance rénale. Il arrive aussi que je fractionne le



Dr Emmanuel Seront

cisplatine à 2 fois 35 mg à J1 et J8 car les taux de réponse sont meilleurs qu'avec le carboplatine. De cette manière, le taux d'éligibilité au cisplatine dans ma pratique atteint 8 sur 10.

Par ailleurs, comme l'immunothérapie a permis d'allonger la survie en situation métastatique, on peut être plus agressif au début pour tenter d'enrayer le processus cancéreux. Cela dit, dans ma pratique, j'arrive toujours à proposer un traitement, quelles que soient les comorbidités.

L'attitude mentionnée ici est probablement liée au fait que l'étude JAVELIN

Bladder 100 (2) a montré un pronostic similaire lorsque l'avélumab est donné après carboplatine ou cisplatine. Mais il ne faut pas placer la charrue avant les bœufs. Je préfère donc être agressif d'emblée.

Cette étude fait état d'un nombre de cycles de chimiothérapie qui varie entre 3 et 10. Faut-il aller au-delà de 6 cycles (1)? Et si oui, dans quelle situation?

Dr ES : Personnellement, je ne suis pas persuadé que passer à 8 ou 10 cycles en cas de très bonne réponse soit une bonne chose. Je fais généralement un bilan après 3 cures, pour savoir si je vais jusque 6 cycles ou si l'on peut s'arrêter à 4. En cas de réponse complète, signifiant par là que mon patient est hypersensible à la chimiothérapie, je préfère aller jusqu'à 6 cycles car je ne peux pas prévoir si ce patient sera sensible à l'immunothérapie.

On remarque par ailleurs que 20% de réponses complètes sont recensées, ce qui est beaucoup, même si ce pourcentage est observé aussi dans l'étude JAVELIN (2). Est-ce lié au fait qu'ils ont plus de chimiothérapie?

Dr ES: Ce pourcentage ne me paraît pas exagéré, mais je dirais plutôt qu'on va obtenir un bénéfice chez 7 patients sur 10. Parmi ces patients, 2, voire 3, obtiendront en effet une réponse complète, surtout lorsqu'ils ont reçu du cisplatine auparavant. Je ne crois donc pas que cela soit lié au nombre de cycles.

La durée médiane de traitement par avélumab est de 5,1 mois (75% ont arrêté en raison d'une progression). Est-ce votre expérience aussi?

Dr ES: Le problème de toutes les immunothérapies est l'évaluation de la réponse, car il peut y avoir des réponses retardées, des réponses mixtes, des pseudo-progressions... Le fait que l'avélumab soit administré tous les 15 jours est à mon sens un avantage car cela me permet de voir comment le patient se sent physiquement. Dans ce cadre, en cas de doute sur un scanner, je n'arrêterai pas nécessairement le traitement mais re-proposerai un scanner le mois suivant tout en m'assurant dans les 15 jours qu'il reste cliniquement bien.

Par ailleurs, en cas d'apparition d'un ganglion au scanner, je ne m'inquiéterai pas s'il est de taille réduite car on sait que des lymphadénopathies et des phénomènes sarcoïdiques peuvent apparaître sous immunothérapie.

La survie observée dans AVENANCE est en phase avec celle de JAVELIN Bladder et proche de 2 ans (1,2). Qu'en est-il dans votre expérience?

Dr ES: En général, à l'heure actuelle, la survie médiane est de l'ordre de 30 à 35 mois et va probablement augmenter avec les traitements qui viennent d'être approuvés en 3^e ligne. Il n'est pas rare par ailleurs que mes patients aient de très nombreuses lignes de traitement car les rechallenges sont souvent possibles, et je n'hésite pas à chercher les meilleures synergies possibles.

Et que pouvez-vous dire concernant la sécurité?

Dr ES: L'avélumab est administré habituellement aux patients qui ont bien répondu à la chimiothérapie, et il n'engendre dans mon expérience que très peu d'effets secondaires. Les seuls patients pour lesquels j'aurais des réticences à prescrire une immunothérapie sont les patients greffés.

JAVELIN BLADDER 100: DONNÉES À LONG TERME CHEZ LA PERSONNE ÂGÉE (2)

Dans l'essai de phase III JAVELIN Bladder 100, le traitement d'entretien par avélumab en 1^{ère} ligne associé aux meilleurs soins de soutien a significativement prolongé la survie globale et la survie sans progression par rapport aux meilleurs soins seuls en cas de carcinome urothélial sans progression après une chimiothérapie à base de platine (23,8 mois contre 15,0 mois). L'avélumab a également eu un impact minime sur la qualité de vie. Les résultats rapportés ici témoignent de l'efficacité et de l'innocuité à long terme dans des sous-groupes d'âge plus avancés: ≥ 65 ans à < 75 ans, ≥ 75 ans et ≥ 80 ans.

Quelle est la proportion de patients atteints d'un carcinome urothélial dans ces tranches d'âge?

Dr ES: L'âge n'est pas pour moi un élément essentiel dans mon abord de ces patients. Je tiens beaucoup plus compte de l'état général.

Ces patients âgés, principalement la tranche 65-75 ans, ont une meilleure survie sans progression et une survie globale semblable à celle de la population générale. Est-ce logique?

Dr ES: L'avantage observé dans la tranche 65-75 ans par rapport aux tranches d'âge plus élevées est probablement lié au fait qu'ils ont pu bénéficier de cisplatine et recevoir leur traitement à intervalles plus réguliers, alors qu'il est généralement adapté chez la personne plus âgée. Je ne vois par ailleurs aucune contre-indication à proposer de l'avélumab aux personnes âgées et très âgées. Chez elles, je privilégierais par contre l'association carboplatine-gemcitabine par rapport au cisplatine parce que je pourrai adapter plus facilement les doses.

CONVINCE RETROSPECTIVE GERMAN STUDY: INTÉRÊT DE LA SPLIT-DOSE DE CISPLATINE (3)

Étude en vie réelle portant sur 188 patients, CONVINCE a analysé rétrospectivement l'utilisation en 1^{ère} ligne de la gemcitabine avec split-dose de carboplatine en Allemagne et a montré que le schéma à doses fractionnées offre des résultats comparables à ceux de la dose standard de cisplatine ou de carboplatine. Ceci suggère qu'il peut être une alternative viable chez les patients atteints de carcinome urothélial de stade métastatique pour lesquels la dose standard de cisplatine ne peut être administrée, sans compromettre l'efficacité du traitement.

Quelle est votre expérience à propos des doses fractionnées?

Dr ES: Comme je le signalais plus tôt, je le fais régulièrement, sans problèmes et avec succès. Reste le problème des carcinomes urothéliaux de l'appareil urinaire supérieur qui sont, encore aujourd'hui, un *unmet medical need*.

Pour conclure

Dr ES: Je dis aux patients que je ne vais pas les guérir, mais leur permettre de vivre le mieux possible et le plus longtemps possible avec leur maladie grâce notamment à l'immunothérapie. Je ne parle par ailleurs jamais avec eux de «médiane de survie» car je ne sais jamais à l'avance s'ils se situeront dans la médiane, avant ou après.

1. Barthélémy P, Loriot Y, Voog E, et al. Full analysis from AVENANCE: A real-world study of avelumab first-line (1L) maintenance treatment in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (aUC). J Clin Oncol 2023 Feb (41): 471-471
2. Powles T, Park S, Voog E, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. J Clin Oncol 2023 Jul 1;41(19):3486-92.
3. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol 2011;29(17):2432-8.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **SHORT SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Bavencio 200 mg/mL concentrate for solution for infusion. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each mL of concentrate contains 20 mg of avelumab. Avelumab is a human monoclonal IgG1 antibody directed against the immunomodulatory cell surface ligand protein PD-L1 and produced in Chinese hamster ovary cells by recombinant DNA technology. For the full list of excipients, see section 6.1. **PHARMACEUTICAL FORM** Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate). Clear, colourless to slightly yellow solution. The solution pH is in the range of 5.0 - 5.6 and the osmolality is between 285 and 350 mOsm/kg. **THERAPEUTIC INDICATIONS** Bavencio is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). Bavencio is indicated as monotherapy for the first-line maintenance treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) who are progression-free following platinum based chemotherapy. Bavencio in combination with axitinib is indicated for the first-line treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) (see section 5.1). **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in the treatment of cancer. **Posology** The recommended dose of Bavencio as monotherapy is 800 mg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks. Administration of Bavencio should continue according to the recommended schedule until disease progression or unacceptable toxicity. The recommended dose of Bavencio in combination with axitinib is 800 mg administered intravenously over 60 minutes every 2 weeks and axitinib 5 mg orally taken twice daily (12 hours apart) with or without food until disease progression or unacceptable toxicity. For information on the posology of axitinib, please refer to the axitinib product information. **Pre-medication** Patients have to be pre-medicated with an antihistamine and with paracetamol prior to the first 4 infusions of Bavencio. If the fourth infusion is completed without an infusion-related reaction, pre-medication for subsequent doses should be administered at the discretion of the physician. **Treatment modifications** Dose escalation or reduction is not recommended. Dosing delay or discontinuation may be required based on individual safety and tolerability; see Table 1. Detailed guidelines for the management of immune related adverse reactions are described in section 4.4. **Guidelines for withholding or discontinuation of Bavencio** : **Treatment-related adverse reaction:** **Severity:** **Treatment modification:** **Infusion-related reactions:** Grade 1 infusion-related reaction: Reduce infusion rate by 50%. Grade 2 infusion-related reaction: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1; restart infusion with a 50% slower rate. Grade 3 or Grade 4 infusion-related reaction: Permanently discontinue. **Pneumonitis:** Grade 2 pneumonitis: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1; Grade 3 or Grade 4 pneumonitis or recurrent Grade 2 pneumonitis: Permanently discontinue. **Hepatitis:** For Bavencio in combination with axitinib, see below -> Aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) greater than 3 and up to 5 times upper limit of normal (ULN) or total bilirubin greater than 1.5 and up to 3 times ULN: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1: AST or ALT greater than 5 times ULN or total bilirubin greater than 3 times ULN: Permanently discontinue. **Colitis:** Grade 2 or Grade 3 colitis or diarrhoea: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1: Grade 4 colitis or diarrhoea or recurrent Grade 3 colitis: Permanently discontinue. **Pancreatitis:** Suspected pancreatitis: Withhold: Confirmed pancreatitis: Permanently discontinue. **Myocarditis:** Suspected myocarditis: Withhold: Confirmed myocarditis: Permanently discontinue. **Endocrinopathies (hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hyperglycaemia):** Grade 3 or Grade 4 endocrinopathies: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1. **Nephritis and renal dysfunction:** Serum creatinine more than 1.5 and up to 6 times ULN: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1: Serum creatinine more than 6 times ULN: Permanently discontinue. **Skin reactions:** Grade 3 rash: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1: Grade 4 or recurrent Grade 3 rash or confirmed Stevens-Johnson syndrome (SJS) or Toxic epidermal necrolysis (TEN): Permanently discontinue. **Other immune-related adverse reactions (including myositis, hypopituitarism, uveitis, myasthenia gravis, myasthenic syndrome, Guillain-Barré syndrome):** For any of the following: Grade 2 or Grade 3 clinical signs or symptoms of an immune-related adverse reaction not described above: Withhold until adverse reactions recover to Grade 0-1: For any of the following: Life threatening or Grade 4 adverse reaction (excluding endocrinopathies controlled with hormone replacement therapy) - Recurrent Grade 3 immune-related adverse reaction - Requirement for 10 mg per day or greater prednisone or equivalent for more than 12 weeks - Persistent Grade 2 or Grade 3 immune-mediated adverse reactions lasting 12 weeks or longer: Permanently discontinue. * Toxicity was graded per National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI CTCAE v4.03). **Treatment modifications when Bavencio is used in combination with axitinib.** If ALT or AST \geq 3 times ULN but $<$ 5 times ULN but $<$ 3 times ULN, both Bavencio and axitinib should be withheld until these adverse reactions recover to Grades 0-1. If persistent (greater than 5 days), corticosteroid therapy with prednisone or equivalent followed by a taper should be considered. Rechallenge with Bavencio or axitinib or sequential rechallenge with both Bavencio and axitinib after recovery should be considered. Dose reduction according to the axitinib product information should be considered if rechallenging with axitinib. If ALT or AST \geq 5 times ULN or $>$ 3 times ULN with concurrent total bilirubin \geq 2 times ULN or total bilirubin \geq 3 times ULN, both Bavencio and axitinib should be permanently discontinued and corticosteroid therapy should be considered. **Dose modification advice for axitinib when used with Bavencio.** When Bavencio is administered in combination with axitinib, please refer to the axitinib product information for recommended dose modifications for axitinib. **Special populations** **Elderly** No dose adjustment is needed for elderly patients (\geq 65 years); see sections 5.1 and 5.2. **Paediatric population** The safety and efficacy of Bavencio in children and adolescents below 18 years of age have not been established. Currently available data of Bavencio are described in section 5.1 but no recommendation on a posology can be made. **Renal impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (see section 5.2). There are insufficient data in patients with severe renal impairment for dosing recommendations. **Hepatic impairment** No dose adjustment is needed for patients with mild hepatic impairment (see section 5.2). There are insufficient data in patients with moderate or severe hepatic impairment for dosing recommendations. **Method of administration** Bavencio is for intravenous infusion only. It must not be administered as an intravenous push or bolus injection. Bavencio has to be diluted with either sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection or with sodium chloride 4.5 mg/mL (0.45%) solution for injection. It is administered over 60 minutes as an intravenous infusion using a sterile, non pyrogenic, low protein binding 0.2 micrometre in line or add on filter. For instructions on the preparation and administration of the medicinal product, see section 6.6. **CONTRAINDICATIONS** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **UNDESIRABLE EFFECTS** Summary of the safety profile Avelumab is associated with immune related adverse reactions. Most of these, including severe reactions, resolved following initiation of appropriate medical therapy or withdrawal of avelumab (see "Description of selected adverse reactions" below). The most common adverse reactions with avelumab were fatigue (30.0%), nausea (23.6%), diarrhoea (18.5%), constipation (18.1%), decreased appetite (17.6%), infusion related reactions (15.9%), vomiting (15.6%), and weight decreased (14.5%). The most common Grade \geq 3 adverse reactions were anaemia (5.6%), hypertension (3.9%), hyponatraemia (3.6%), dyspnoea (3.5%), and abdominal pain (2.6%). Serious adverse reactions were immune related adverse reactions and infusion related reaction (see section 4.4). Tabulated list of adverse reactions The safety of avelumab as monotherapy has been evaluated in 2 082 patients with solid tumours including metastatic MCC or locally advanced or metastatic UC receiving 10 mg/kg every 2 weeks of avelumab in clinical studies (see Table 2). These reactions are presented by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (\geq 1/10), common (\geq 1/100 to $<$ 1/10), uncommon (\geq 1/1 000 to $<$ 1/100), rare (\geq 1/10 000 to $<$ 1/1 000), very rare ($<$ 1/10 000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Adverse reactions in patients treated with avelumab as monotherapy.** **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Anaemia; Common: Lymphopenia, thrombocytopenia. Uncommon: Eosinophilia. **Immune system disorders:** Uncommon: Hypersensitivity, drug hypersensitivity, rare: Anaphylactic reaction, Type I hypersensitivity. **Endocrine disorders:** Common: Hypothyroidism*, hyperthyroidism; Uncommon: Adrenal insufficiency*, autoimmune thyroiditis*, thyroiditis*, autoimmune hypothyroidism*; rare: Adrenocortical insufficiency acute*, hypopituitarism*. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite; Common: Hyponatraemia; Uncommon: Hyperglycaemia; rare: Diabetes mellitus* Type 1 diabetes mellitus*. **Nervous system disorders:** Common: Headache, dizziness, neuropathy peripheral; Uncommon: Myasthenia gravis†, myasthenic syndrome†; rare: Guillain Barré Syndrome*, Miller Fisher syndrome*. **Eye disorders:** rare: Uveitis*. **Cardiac disorders:** Rare: Myocarditis*. **Vascular disorders:** Common: Hypertension; Uncommon: hypotension, flushing; **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: Cough, dyspnoea; Common: Pneumonitis*; rare: Interstitial lung disease*. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, abdominal pain; Common: Dry mouth. Uncommon: Ileus, colitis*; rare: Pancreatitis*, autoimmune colitis*, enterocolitis*, autoimmune pancreatitis*, enteritis*, proctitis*. **Hepatobiliary disorders:** Uncommon: Autoimmune hepatitis*; rare: Acute hepatic failure*, hepatic failure*, hepatitis*, hepatotoxicity*. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: Pruritus*, rash*, dry skin, rash maculo papular*; uncommon: Eczema, dermatitis, rash pruritic*, psoriasis*, erythema*, rash erythematous*, rash generalised*, rash macular*, rash papular*; rare: Erythema multiforme*, purpura*, vitiligo*, pruritus generalised*, dermatitis exfoliative*, pemphigoid*, dermatitis psoriasisiform*, drug eruption*, lichen planus*. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Back pain, arthralgia; Uncommon: Myalgia; Uncommon: Myositis*, rheumatoid arthritis*, rare: Arthritis*, polyarthriti*, oligoarthritis*. **Renal and urinary disorders:** Uncommon: Renal failure*, nephritis*; rare: Tubulo-interstitial nephritis* cystitis noninfective*. **General disorders and administrative site conditions:** Very common: Fatigue, pyrexia, oedema peripheral; Common: Asthenia, chills, influenza like illness; rare: Systemic inflammatory response syndrome*. **Investigations:** Very common: Weight decreased; Common: Blood creatinine increased, blood alkaline phosphatase increased, lipase increased, gamma-glutamyltransferase increased, amylase increased; Uncommon: Alanine aminotransferase (ALT) increased*, aspartate aminotransferase (AST) increased*, blood creatine phosphokinase increased*. **Injury, poisoning and procedural complications:** Very common: Infusion related reaction. * Immune related adverse reaction based on medical review. † Adverse reactions occurred in estimated 4 000 patients exposed to avelumab monotherapy beyond the pooled analysis. § Reaction only observed from study EMR 10007003 (Part B) after the data cut-off of the pooled analysis, hence frequency estimated. **Renal cell carcinoma - Summary of the safety profile.** The safety of avelumab in combination with axitinib has been evaluated in 489 patients with advanced RCC receiving 10 mg/kg avelumab every 2 weeks and axitinib 5 mg orally twice daily in two clinical studies. In this patient population, the most common adverse reactions were diarrhoea (62.8%), hypertension (49.3%), fatigue (42.9%), nausea (33.5%), dyspnoea (32.7%), decreased appetite (26.0%), hypothyroidism (25.2%), cough (23.7%), headache (21.3%), dyspnoea (20.9%), and arthralgia (20.9%). Tabulated list of adverse reactions. Adverse reactions reported for 489 patients with advanced RCC treated in two clinical studies with avelumab in combination with axitinib are presented in Table 3. These reactions are presented by system organ class and frequency. Frequencies are defined as: very common (\geq 1/10), uncommon (\geq 1/100 to $<$ 1/10), uncommon (\geq 1/1 000 to $<$ 1/100), very rare (\geq 1/10 000 to $<$ 1/1 000), very rare ($<$ 1/10 000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Adverse reactions in patients treated with avelumab in combination with axitinib in clinical studies B9991002 and B9991003.** **Infections and infestations:** Uncommon: Rash pustular. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: Anaemia, thrombocytopenia; Uncommon: Lymphopenia, eosinophilia. **Immune system disorders:** Common: Hypersensitivity. **Endocrine disorders:** Very common: Hypothyroidism; Common: Hypertrophy, adrenal insufficiency, thyroiditis; Uncommon: Autoimmune thyroiditis, hypopituitarism. **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Decreased appetite; Common: Hyperglycaemia; Uncommon: Diabetes mellitus, Type 1 diabetes mellitus. **Nervous system disorders:** Very common: Headache, dizziness; Uncommon: Neuropathy peripheral; Common: Myasthenia gravis, myasthenic syndrome. **Cardiac disorders:** Uncommon: Myocarditis. **Vascular disorders:** Very common: Hypertension; Common: Hypotension, flushing. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: Dyspnoea, cough, dyspnoea; Common: Pneumonitis. **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, nausea, constipation, vomiting, abdominal pain; Common: Dry mouth, colitis; Uncommon: Autoimmune colitis, autoimmune pancreatitis, enterocolitis, ileus, pancreatitis necrotizing. **Hepatobiliary disorders:** Common: Hepatic function abnormal; Uncommon: Hepatitis, hepatotoxicity, immune-mediated hepatitis, liver disorder. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Very common: Rash, pruritus; Common: Rash pruritic, rash maculo papular, pruritus generalised, dermatitis acneiform, erythema, rash macular, rash papular, rash erythematous, dermatitis, eczema, rash generalised; Uncommon: Drug eruption, erythema multiforme, psoriasis. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: Arthralgia, back pain, myalgia. **Renal and urinary disorders:** Common: Acute kidney injury. **General disorders and administrative site conditions:** Very common: Fatigue, chills, asthenia, pyrexia; Common: Oedema peripheral, influenza like illness. **Investigations:** Very common: Weight decreased, alanine aminotransferase (ALT) increased, aspartate aminotransferase (AST) increased; Common: Blood creatinine increased, amylase increased, lipase increased, gamma glutamyltransferase increased, blood alkaline phosphatase increased, blood creatine phosphokinase increased, blood thyroid stimulating hormone decreased, transaminases increased; Uncommon: Liver function test increased. **Injury, poisoning and procedural complications:** Very common: Infusion related reaction. **Description of selected adverse reactions:** Data for immune related adverse reactions for avelumab as a monotherapy are based on 2 082 patients including 1 650 patients in the phase I study EMR10007001 in solid tumours, 88 patients in study EMR10007003 in MCC, and 344 patients in study B9991001 in UC, and for avelumab in combination with axitinib are based on 489 patients in studies B9991002 and B9991003 in RCC (see section 5.1). The management guidelines for these adverse reactions are described in section 4.4. **Immune related pneumonitis** In patients treated with avelumab as monotherapy, 1.3% (28/2 082) of patients developed immune related pneumonitis. Of these patients, there was 1 (less than 0.1%) patient with a fatal outcome, 1 (less than 0.1%) patient with Grade 4, and 6 (0.3%) patients with Grade 3 immune related pneumonitis. The median time to onset of immune related pneumonitis was 2.5 months (range: 3 days to 13.8 months). The median duration was 8.1 weeks (range: 4 days to more than 4.9 months). Avelumab was discontinued in 0.4% (9/2 082) of patients due to immune-related pneumonitis. All 28 patients with immune-related pneumonitis were treated with corticosteroids and 21 (75%) of the 28 patients were treated with high dose corticosteroids for a median of 9 days (range: 1 day to 2.3 months). Immune related pneumonitis resolved in 18 (64.3%) of the 28 patients at the time of data cut off. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 0.6% (3/489) of patients developed immune related pneumonitis. Of these patients, none experienced immune related pneumonitis Grade \geq 3. The median time to onset of immune related pneumonitis was 3.7 months (range: 2.7 months to 8.6 months). The median duration was 2.6 months (range: 3.3 weeks to more than 7.9 months). Immune related pneumonitis did not lead to discontinuation of avelumab in any patient. All 3 patients with immune related pneumonitis were treated with high dose corticosteroids for a median of 3.3 months (range: 3 weeks to 23.3 months). Immune related pneumonitis resolved in 2 (66.7%) of the 3 patients at the time of data cut off. **Immune related hepatitis** In patients treated with avelumab as monotherapy, 1.0% (21/2 082) of patients developed immune related hepatitis. Of these patients, there were 2 (0.1%) patients with a fatal outcome, and 16 (0.8%) patients with Grade 3 immune related hepatitis. The median time to onset of immune related hepatitis was 3.6 months (range: 9 days to 14.8 months). The median duration was 2.5 months (range: 1 day to more than 7.4 months). Avelumab was discontinued in 0.6% (13/2 082) of patients due to immune related hepatitis. All 21 patients with immune related hepatitis were treated with corticosteroids and 20 (95.2%) of the 21 patients received high dose corticosteroids for a median of 17 days (range: 1 day to 4.1 months). Immune related hepatitis resolved in 12 (57.1%) of the 21 patients at the time of data cut off. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 6.3% (31/489) of patients developed immune related hepatitis. Of these patients, there were 18 (3.7%) patients with Grade 3 and 3 (0.6%) patients with Grade 4 immune related hepatitis. The median time to onset of immune related hepatitis was 2.3 months (range: 2.1 weeks to 14.5 months). The median duration was 2.1 weeks (range: 2 days to 8.9 months). Avelumab was discontinued in 4.7% (23/489) of patients due to immune related hepatitis. All 31 patients with immune related hepatitis were treated for hepatitis including 30 (96.8%) patients treated with corticosteroids and 1 patient with a non-steroidal immunosuppressant. Twenty eight (90.3%) of the 31 patients received high dose corticosteroids for a median of 2.4 weeks (range: 1 day to 10.2 months). Immune related hepatitis resolved in 27 (87.1%) of the 31 patients at the time of data cut off. **Immune related colitis** In patients treated with avelumab as monotherapy, 1.5% (31/2 082) of patients developed immune related colitis. Of these patients, there were 10 (0.5%) patients with Grade 3 immune related colitis. The median time to onset of immune related colitis was 2.0 months (range: 2 days to 11.5 months). The median duration was 5.9 weeks (range: 1 day to more than 14 months). Avelumab was discontinued in 0.5% (11/2 082) of patients due to immune related colitis. All 31 patients with immune related colitis were treated with corticosteroids and 19 (61.3%) of the 31 patients received high dose corticosteroids for a median of 19 days (range: 1 day to 2.3 months). Immune related colitis resolved in 22 (71%) of 31 patients at the time of data cut off. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 1.7% (13/489) of patients developed immune related colitis. Of these patients, there were 9 (1.8%) patients with Grade 3 immune related colitis. The median time to onset of immune related colitis was 5.1 months (range: 2.3 weeks to 14 months). The median duration was 1.6 weeks (range: 1 day to more than 9 months). Avelumab was discontinued in 0.4% (2/489) of patients due to immune related colitis. All 13 patients with immune related colitis were treated with corticosteroids and 12 (92.3%) of the 13 patients received high dose corticosteroids for a median of 2.3 weeks (range: 5 days to 4.6 months). Immune related colitis resolved in 10 (76.9%) of 13 patients at the time of data cut off. **Immune related pancreatitis** In patients treated with avelumab as monotherapy, immune related pancreatitis occurred in less than 1% (1/4 000) of patients across clinical trials in multiple tumour types and in 0.6% (3/489) of patients receiving avelumab in combination with axitinib including 2 (0.4%) patients with fatal outcome. **Immune related myocarditis** In patients treated with avelumab as monotherapy, immune related myocarditis occurred in less than 1% (5/4 000) of patients across clinical trials in multiple tumour types and in 0.6% (3/489) of patients receiving avelumab in combination with axitinib including 2 (0.4%) patients with fatal outcome. **Immune related endocrinopathies** **Thyroid disorders** In patients treated with avelumab as monotherapy, 6.7% (140/2 082) of patients developed immune related thyroid disorders, including 127 (6.1%) patients with hypothyroidism, and 7 (0.3%) with thyroiditis. Of these patients, there were 4 (0.2%) patients with Grade 3 immune related thyroid disorders. The median time to onset of thyroid disorders was 2.8 months (range: 2 weeks to 12.8 months). The median duration was not estimable (range: 3 days to more than 27.6 months). Avelumab was discontinued in 0.2% (4/2 082) of patients due to immune related thyroid disorders. Thyroid disorders resolved in 14 (10%) of the 140 patients at the time of data cut off. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 24.7% (121/489) of patients developed immune related thyroid disorders, including 111 (22.7%) patients with hypothyroidism, 17 (3.5%) with hyperthyroidism, and 7 (1.4%) with thyroiditis. Of these patients, there were 2 (0.4%) patients with Grade 3 immune related thyroid disorders. The median time to onset of thyroid disorders was 2.8 months (range: 3.6 weeks to 19.3 months). The median duration was not estimable (range: 8 days to more than 23.9 months). Avelumab was discontinued in 0.2% (1/489) of patients due to immune related thyroid disorders. Thyroid disorders resolved in 15 (12.4%) of the 121 patients at the time of data cut off. **Adrenal insufficiency** In patients treated with avelumab as monotherapy, 0.5% (11/2 082) of patients developed immune related adrenal insufficiency. Of these patients, there was 1 (less than 0.1%) patient with Grade 3 immune related adrenal insufficiency. The median time to onset of immune related adrenal insufficiency was 3.3 months (range: 1 day to 7.6 months). The median duration was not estimable (range: 2 days to more than 10.4 months). Avelumab was discontinued in 0.1% (2/2 082) of patients due to immune related adrenal insufficiency. All 11 patients with immune related adrenal insufficiency were treated with corticosteroids, and 5 (45.5%) of the 11 patients received high dose systemic corticosteroids (\geq 40 mg prednisone or equivalent) for a median of 2 days (range: 1 day to 24 days). Adrenal insufficiency resolved in 3 (27.3%) of patients at the time of data cut off. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, 1.8% (9/489) of patients developed immune related adrenal insufficiency. Of these patients, there were 2 (0.4%) patients with Grade 3 immune related adrenal insufficiency. The median time to onset of immune related adrenal insufficiency was 5.5 months (range: 3.6 weeks to 8.7 months). The median duration was 2.8 months (range: 3 days to more than 15.5 months). Immune related adrenal insufficiency did not lead to discontinuation of avelumab in any patient. Eight (88.9%) patients with immune related adrenal insufficiency were treated with corticosteroids and 2 (25%) of the 8 patients received high dose corticosteroids (\geq 40 mg prednisone or equivalent) for a median of 8 days (range: 5 days to 11 days). Adrenal insufficiency resolved in 4 (44.4%) of the 9 patients at the time of data cut off. Type 1 diabetes mellitus In patients treated with avelumab as monotherapy, Type 1 diabetes mellitus without an alternative aetiology occurred in 0.2% (5/2 082) of patients. All 5 patients experienced Grade 3 Type 1 diabetes mellitus. The median time to onset of Type 1 diabetes mellitus was 3.3 months (range: 1 day to 18.7 months). The median duration was not estimable (range: 14 days to more than 4.8 months). Avelumab was discontinued in 0.1% (2/2 082) of patients due to Type 1 diabetes mellitus. Type 1 diabetes mellitus resolved in 2 (40%) patients at the time of data cut off. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, Type 1 diabetes mellitus without an alternative aetiology occurred in 1.0% (5/489) of patients. Of these patients, there was 1 (0.2%) patient with Grade 3 Type 1 diabetes mellitus. The median time to onset of Type 1 diabetes mellitus was 1.9 months (range: 1.1 months to 7.3 months). Avelumab was discontinued in 0.2% (1/489) of patients due to Type 1 diabetes mellitus. All 5 patients with Type 1 diabetes mellitus were treated with insulin. Type 1 diabetes mellitus did not resolve in any of the patients at the time of data cut off. **Immune related nephritis and renal dysfunction** In patients treated with avelumab as monotherapy, immune related nephritis occurred in 0.3% (7/2 082) of patients. There was 1 (less than 0.1%) patient with Grade 3 immune related nephritis. The median time to onset of immune related nephritis was 2.4 months (range: 1.7 weeks to 21.9 months). The median duration was 6.1 months (range: 9 days to 6.1 months). Avelumab was discontinued in 0.2% (4/2 082) of patients due to immune related nephritis. All 7 patients with immune related nephritis were treated with corticosteroids. 6 (85.7%) of those 7 patients with immune related nephritis were treated with high dose corticosteroids for a median of 2.5 weeks (range: 6 days to 2.8 months). Immune related nephritis resolved in 4 (57.1%) patients at the time of data cut off. In patients treated with avelumab in combination with axitinib, immune related nephritis occurred in 0.4% (2/489) of patients. Of these patients, there were 2 (0.4%) patients with Grade 3 immune related nephritis. The median time to onset of immune related nephritis was 1.2 months (range: 2.9 weeks to 1.8 months). The median duration was 1.3 weeks (range: more than 4 days to 1.3 weeks). Immune related nephritis did not lead to discontinuation of avelumab in any patient. All 2 patients with immune related nephritis were treated with high dose corticosteroids for a median of 1.1 weeks (range: 3 days to 1.9 weeks). Immune related nephritis resolved in 1 (50%) of the 2 patients at the time of data cut off. **Hepatotoxicity (in combination with axitinib)** In patients treated with avelumab in combination with axitinib, Grades 3 and Grade 4 increased ALT and increased AST were reported in 9% and 7% of patients, respectively. In patients with ALT \geq 3 times ULN (Grades 2, 4, n=82), ALT resolved to Grades 0-1 in 92%. Among the 73 patients who were rechallenged with either avelumab (59%) or axitinib (85%) monotherapy or with both (55%), 66% had no recurrence of ALT \geq 3 times ULN. **Immuno-oncology** For study EMR107000-003 in the MCC population, out of 204 patients (88 from Part A and 116 from Part B) with at least one valid anti drug antibodies (ADA) result at any time point treated with avelumab 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks, 189 (79 from Part A and 110 from Part B) were evaluable for treatment-emergent ADA and 16 (8.5%) (7 from Part A and 9 from Part B) tested positive. For study B9991001 in the UC population, out of 344 patients with at least one valid ADA result at any time point treated with avelumab 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks plus BSC, 325 were evaluable for treatment emergent ADA and 62 (19.1%) tested positive. For study B9991002 and study B9991003 in the RCC population, out of 480 patients with at least one valid ADA result at any time point treated with avelumab 10 mg/kg as an intravenous infusion every 2 weeks in combination with axitinib 5 mg twice daily, 453 were evaluable for treatment emergent ADA and 66 (14.6%) tested positive. Overall, there was no evidence of altered pharmacokinetic profile, increased incidence of infusion reactions or effects on efficacy with anti avelumab antibody development. The impact of neutralizing antibodies (nAb) is unknown. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: Belgium Federal Agency for Medicinal and Health Products Service Vigilance Postbus 97 B-1000 BRUSSEL. Madou. Website: www.eurp-jweringmed.be or www.notifierneffetsdesirables.be; e-mail: adr@fagg.be; Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél: (+33) 3 83 66 60 85 / 87 - e-mail: crpv@chru-nancy.fr or Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg - L-1273 Luxembourg-Hamm Tél: (+352) 2478 5592. e-mail: pharmacovigilance@ms.ats.lie.np Lien pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entrees-sectorielles/secteur-medicaments/notification-effets-undesirables-medicaments.html. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Merck Europe B.V. Gustav Mahlerplein 102 1082 MA Amsterdam - The Netherlands. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/117/12/1400. **LOCAL REPRESENTATIVE:** Merck nv/s.a., Ildelfonse Vandammestraat 5/7B, 1560 Hoeilaart, Belgium. **DELIVERY MODE:** Medicinal product on medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 12/2022.



BAVENCIO®

avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion

Ex-Factory (excl. VAT)

Bavencio®
20 mg/mL, 1 vial - 10 mL

€ 908,00



**UROTHELIAL
CARCINOMA**

**~30
MONTHS**

mOS OF 29.7 MONTHS
IN PATIENTS WITH RESPONSE
TO PLATINUM-BASED CT IN 1L mUC^{1-7,*}

SOC

THE GLOBALLY RECOMMENDED STANDARD OF CARE
FOR PATIENTS WITH DISEASE CONTROL FOLLOWING
PLATINUM-BASED CT IN 1L mUC⁸⁻¹⁰

EXTEND OVERALL SURVIVAL WITH BAVENCIO® 1L MAINTENANCE

* JAVELIN Bladder regimen consists of 1L platinum-based chemotherapy followed by 1L BAVENCIO maintenance in those patients who are progression free; OS calculated from the start of chemotherapy in an exploratory, post hoc analysis.^{1,3}

1L=first-line; CT=chemotherapy; mOS=median overall survival; mUC=metastatic urothelial carcinoma; SOC=standard of care.

BAVENCIO® is trademark of Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All the other trademarks are property of their respective owners.

1. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020;383(13):1218-1230. 2. Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years of follow-up. J Clin Oncol. 2023 Apr 18; JCO2201792. Online ahead of print. 3. Sridhar SS, Powles T, Gupta S, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival (OS) from start of 1L chemotherapy. Abstract No. 508. Presented at the 2023 ASCO Genitourinary Cancers Symposium, February 16–18, 2023; San Francisco, CA, USA. 4. BAVENCIO (avelumab) SMPC LATEST VERSION. 5. TECENTRIQ (atezolizumab) SMPC LATEST VERSION. 6. KEYTRUDA (pembrolizumab) LATEST VERSION. 7. OPDIVO (nivolumab) SMPC LATEST VERSION. 8. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, et al. ESMO Guidelines Committee ESMO Guidelines Committee. Bladder cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and followup. Published November 30, 2021. Available at: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04827-4/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04827-4/fulltext). Accessed May 2023. 9. Witjes JA, Bruins HM, Carrion A, et al. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Available at: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>. Accessed May 2023. 10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Bladder Cancer Guidelines Version 1.2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>. Accessed May 2023.

Claude Leroy

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

La survie globale à 3 ans dans le mélanome uvéal métastatique traité par tébentafusp

Le mélanome uvéal représente jusqu'à 5% de l'ensemble des mélanomes. Une évolution métastatique se produit chez environ la moitié des patients atteints, abaissant à 1 an la médiane de survie globale (*overall survival*, OS). À l'inverse de ce qui s'observe dans le mélanome cutané, les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire sont largement inefficaces dans le mélanome uvéal métastatique.

Le tébentafusp, une protéine de fusion bispécifique comprenant un récepteur des cellules T (spécifique pour la glycoprotéine 100 [gp100] et le CD3) qui redirige les cellules T pour qu'elles détruisent les cellules de mélanome positives à la gp100, est le seul traitement systémique approuvé pour les patients adultes HLA-A*02:01 positifs atteints de mélanome uvéal non résectable ou métastatique.

Dans l'analyse primaire de l'étude pivot de phase III IMCgp100-202, le traitement par tébentafusp a entraîné une OS significativement plus longue que le traitement par inhibiteurs de points de contrôle (pembrolizumab, ipilimumab ou dacarbazine en monothérapie, au choix de l'investigateur) dans le mélanome uvéal métastatique non précédemment traité, avec un *hazard ratio* (HR) pour le décès de 0,51 (intervalle de confiance [IC] 95%: 0,37-0,71; $p < 0,001$). Respectivement 73% et 59% des patients ont survécu à 1 an. Le tébentafusp avait déjà donné des résultats prometteurs en termes de survie dans les études de phase I et II portant sur le mélanome uvéal métastatique précédemment traité, avec une OS près de 2 fois supérieure aux valeurs de référence historiques.

Les auteurs de l'étude IMCgp100-202 ont publié récemment les résultats après un suivi d'au moins 36 mois. À ce moment, l'OS médiane s'élevait à 21,6 mois dans le groupe tébentafusp et à 16,9 mois dans le groupe témoin (HR pour le décès: 0,68; IC 95%: 0,54-0,87). Le pourcentage estimé de patients survivants à

3 ans était de 27% dans le groupe tébentafusp et de 18% dans le groupe témoin. Des anticorps neutralisants ont été détectés chez 19% des patients traités par tébentafusp. Cependant, d'après les auteurs, cela n'a pas affecté l'efficacité du médicament.

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquents, tous grades confondus, étaient les suivants dans le groupe tébentafusp: éruptions cutanées (83%), pyrexie (76%), prurit (70%) et hypotension artérielle (38%). La majorité des effets indésirables liés au tébentafusp sont survenus au début du traitement, et aucun nouvel effet indésirable n'a été observé lors d'une administration à long terme. Par ailleurs, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables est resté faible dans les deux groupes (2% dans le groupe tébentafusp et 5% dans le groupe témoin). Enfin, aucun décès lié au traitement n'est survenu au cours de ce suivi.

Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med* 2023;389(24):2256-66.

Le durvalumab en péri-opératoire dans le CBNPC résécable

Environ 25 à 30% des cas de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) sont résécables, cette proportion pouvant augmenter avec l'utilisation croissante des programmes de dépistage. La chirurgie reste le principal traitement curatif des stades précoces. Cependant, environ 30 à 55% des patients présentent une récurrence tumorale dans les 5 ans suivant l'intervention, ce qui augmente le risque de décès lié à la maladie. La chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante n'offre qu'une modeste amélioration de 5% de la survie à 5 ans par rapport à la chirurgie seule.

Le durvalumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain, sélectif et à haute affinité, qui se lie à PD-L1 et inhibe ainsi son interaction avec PD-1 et CD80. L'étude internationale de phase III AEGEAN s'intéressait à l'administration de durvalumab en péri-opératoire (c'est-à-dire en tant que traitement néoadjuvant et adjuvant) en association avec une chimiothérapie néoadjuvante, à base de platine, chez 802 patients atteints d'un CBNPC résécable (stade II à IIIB, stage ganglionnaire N2). Le durvalumab ou le placebo était administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 4 cycles avant l'intervention chirurgicale, qui était suivie par 12 cycles espacés de 4 semaines. La randomisation a été stratifiée en fonction du stade de la maladie (II ou III) et de l'expression du PD-L1 (\geq ou $<$ 1%).

Les auteurs de l'étude ont rapporté récemment les analyses primaires de la survie sans événement (*event-free survival*, EFS) et de la réponse pathologique complète (*pathological complete response*, pCR). La durée de survie sans événement était significativement plus longue avec le durvalumab qu'avec le placebo; le *hazard ratio* stratifié pour la progression de la maladie, la récurrence ou le décès s'élevait à 0,68 (intervalle de confiance [IC] 95%: 0,53-0,88; $p = 0,004$) lors de la première analyse intermédiaire. À 12 mois, une EFS a été observée chez 73,4% des patients du groupe durvalumab (IC 95%: 67,9-78,1), contre 64,5% des patients du groupe placebo (IC 95%: 58,8-69,6). L'incidence de la pCR était significativement plus élevée avec le durvalumab (17,2% versus 4,3% lors de l'analyse finale; IC 95%: 8,7-17,6; $p < 0,001$ lors de l'analyse intermédiaire des

données provenant de 402 patients). Les bénéfices en termes d'EFS et de pCR ont été observés indépendamment du stade et de l'expression de PD-L1. Par ailleurs, des événements indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 42,4% des patients traités par le durvalumab et chez 43,2% des patients traités par le placebo.

En résumé, chez les patients atteints de CBNPC résécable inclus dans cette étude, la combinaison péri-opératoire de durvalumab et d'une chimiothérapie néoadjuvante était associée à une EFS et à une pCR significativement plus élevées qu'avec la chimiothérapie néoadjuvante seule, sans détérioration de la sécurité.

Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023 Nov 2;389(18):1672-84.

L'osimertinib avec ou sans chimiothérapie dans le traitement du CBNPC avancé et avec mutation de l'EGFR

L'osimertinib est un inhibiteur irréversible de la tyrosine kinase (ITK) de 3^e génération dirigé contre le récepteur du facteur de croissance épidermique (*epidermal growth factor receptor*, EGFR). Administré par voie orale, il inhibe fortement et sélectivement les mutations de résistance p.Thr790Met (T790M) de l'ITK-EGFR et les mutations de sensibilisation à l'EGFR.

L'osimertinib est le traitement de 1^{ère} intention préféré chez les patients atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) avancé avec mutation de l'EGFR, ayant montré des bénéfices supérieurs, en termes de survie sans progression (*progression-free survival*, PFS) et de survie globale, à ceux obtenus avec les ITK-EGFR de 1^{ère} génération. Il n'empêche malheureusement pas la maladie de progresser dans la majorité des cas. Les données relatives à l'utilisation du gécitinib, un ITK-EGFR de 1^{ère} génération, suggèrent que l'ajout d'un agent à base de platine et de pémétréxed à l'osimertinib pourrait renforcer le bénéfice apporté par l'osimertinib seul.

L'étude internationale et de phase III FLAURA2 a été conçue en deux phases pour vérifier cette hypothèse: une phase d'évaluation de l'innocuité et une phase randomisée. La première phase a montré que l'osimertinib associé au platine-pémétréxed présentait un profil d'innocuité cohérent avec ceux de ses composants, sans nouveaux effets toxiques, ce qui a justifié la poursuite de l'évaluation par la phase randomisée. Les résultats de cette dernière ont été publiés récemment dans le NEJM.

557 patients atteints d'un CBNPC avancé avec mutation de l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation L858R) et n'ayant jamais été traités pour cette maladie avancée ont été randomisés pour recevoir de l'osimertinib (80mg 1x/jr) associé à une chimiothérapie (pémétréxed 500mg/m² + cisplatine 75mg/m² ou carboplatine à dose guidée selon l'AUC) ou de l'osimertinib

en monothérapie (80mg 1x/j). La PFS était significativement plus longue dans le groupe osimertinib-chimiothérapie que dans le groupe osimertinib (hazard ratio [HR] pour la progression de la maladie ou le décès: 0,62; intervalle de confiance [IC] 95%: 0,49-0,79; p < 0,001). À 24 mois, 57% (IC 95%: 50-63) des patients du groupe osimertinib-chimiothérapie et 41% (IC 95%: 35-47) des patients du groupe osimertinib étaient en vie et sans progression de la maladie. La PFS était conforme à celle de l'analyse primaire (HR: 0,62; IC 95%: 0,48-0,80). Une réponse objective (complète ou partielle) a été observée chez 83% des patients du groupe osimertinib-chimiothérapie et chez 76% des patients du groupe osimertinib. La durée médiane de la réponse s'établissait à respectivement 24,0 mois (IC 95%: 20,9-27,8) et à 15,3 mois (IC 95%: 12,7-19,4).

L'incidence des effets indésirables de grade ≥ 3 , toutes causes confondues, était plus élevée avec l'association qu'avec la monothérapie, ce qui est explicable par les effets indésirables de la chimiothérapie. Enfin, le profil de sécurité de l'association était cohérent avec les profils établis des agents individuels.

Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389(21):1935-48.

La radiothérapie des ganglions régionaux dans le cancer du sein au stade précoce est plus efficace depuis les années 80

Parmi les études ayant montré une réduction de la mortalité due au cancer du sein grâce à une radiothérapie (RT) post-chirurgicale, une partie ne concernait que l'irradiation du sein ou de la paroi thoracique, tandis que d'autres incluaient également une irradiation de certains ganglions lymphatiques régionaux.

Actuellement, on ignore dans quelle mesure l'effet bénéfique de la RT serait lié à cette irradiation ganglionnaire. Plusieurs études ont cependant été menées dans lesquelles la seule différence entre les deux groupes de traitement concernait l'irradiation des ganglions régionaux dans un ou plusieurs des 3 sites suivants: la chaîne mammaire interne, le creux sus-claviculaire et l'aisselle.

Une méta-analyse publiée récemment visait à y voir plus clair sur cette question. Les auteurs ont recherché des données provenant de toutes les études randomisées portant sur la RT régionale des ganglions lymphatiques par rapport à l'abstention chez les femmes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce (y compris une étude dans laquelle cette irradiation n'était pratiquée que si le cancer était situé du côté droit). N'étant éligibles que si elles avaient débuté avant le 1^{er} janvier 2009, les études retenues et avec des données disponibles étaient au nombre de 16, incluant 14.324 cas.

Dans les 8 études les plus récentes (n = 12.167), qui ont débuté entre 1989 et 2008, la RT des ganglions régionaux était significativement associée à une réduction du taux de récurrence (*rate ratio* [RR]: 0,88; intervalle de confiance [IC] 95%: 0-81-0-95; p = 0,0008). L'effet principal concernait la récurrence à distance, car peu de récurrences ganglionnaires régionales ont été signalées. La RT a réduit de manière significative la mortalité due au cancer du sein (RR: 0,87; IC 95%: 0,80-0,94; p = 0,0010), sans effet significatif sur la mortalité non liée au cancer du sein (RR: 0,97; IC 95%: 0,84-1,11; p = 0,63). Le résultat

global était une réduction significative de la mortalité toutes causes confondues (RR: 0,90; IC 95%: 0,84-0,96; p = 0,0022). Dans un calcul illustratif, les réductions absolues estimées de la mortalité par cancer du sein à 15 ans étaient de 1 à 6% pour les femmes n'ayant pas de ganglions axillaires positifs, de 2 à 7% pour celles qui en avaient 1 à 3, et de 4 à 5% pour celles qui en avaient ≥ 4.

Dans les 8 études plus anciennes (n = 2.157), qui ont débuté entre 1961 et 1978, la RT des ganglions régionaux a eu peu d'effet sur la mortalité par cancer du sein (RR: 1,04; IC 95%: 0,91-1,20; p = 0,55), mais a augmenté de manière significative la mortalité non liée au cancer du sein (RR: 1,42; IC 95%: 1,18-1,71; p = 0,00023), le risque étant surtout présent après la 20^e année, et la mortalité toutes causes confondues (RR: 1,17; IC 95%: 1,04-1,31; p = 0,0067).

Pour les auteurs, ces résultats contrastés pourraient refléter les améliorations apportées à la radiothérapie depuis les années 1980.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Radiotherapy to regional nodes in early breast cancer: an individual patient data meta-analysis of 14 324 women in 16 trials. *Lancet* 2023;402(10416):1991-2003.

IMbrave050: atézolizumab + bévacicumab versus surveillance active dans le carcinome hépatocellulaire à haut risque de récurrence

La résection chirurgicale ou l'ablation locale sont les pierres angulaires du traitement curatif du carcinome hépatocellulaire. Cependant, le taux de récurrence post-opératoire après résection ou ablation dépasse 70% dans les 5 ans, et ce risque est encore amplifié chez les patients dont la tumeur est plus avancée.

La récurrence précoce est généralement attribuée à des micrométastases occultes de la tumeur primitive, tandis que la récurrence tardive, qui atteint son maximum d'incidence entre 4 et 5 ans après le traitement curatif, est liée à des tumeurs *de novo* associées à une maladie hépatique sous-jacente.

Aucun traitement adjuvant n'est actuellement reconnu pour les patients à risque élevé de récurrence après résection ou ablation. Des chercheurs ont voulu évaluer l'efficacité d'un traitement adjuvant à base d'atézolizumab et de bévacicumab chez de tels patients en comparaison avec la surveillance active, dans le cadre de l'étude internationale de phase III IMbrave050. Les 668 participants ont été randomisés pour recevoir 1.200mg d'atézolizumab par voie intraveineuse + 15mg/kg de bévacicumab toutes les 3 semaines pendant 17 cycles (12 mois) ou pour bénéficier uniquement d'une surveillance active. Au moment de l'analyse intermédiaire préspecifiée, la durée médiane du suivi était de 17,4 mois (intervalle interquartile: 13,9-22,1). La combinaison atézolizumab + bévacicumab était associée à une amélioration significative de la survie sans récurrence (médiane non évaluable [NE]; intervalle de confiance [IC] 95%: 22,1-NE) par rapport à la surveillance active (médiane NE; IC 95%: 21,4-NE; *hazard ratio*: 0,72 [IC 95% ajusté: 0,53-0,98]; $p = 0,012$).

Des événements indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 41% des patients du groupe traitement adjuvant versus 13% de ceux du groupe surveillance active. Des effets indésirables de grade 5 ont été observés chez respectivement 6 patients (2%, dont 2 liés au traitement) et 1 patient (< 1%).

Pour les auteurs, cette étude de phase III portant sur un traitement adjuvant à base d'atézolizumab associé au bévacicumab dans le carcinome hépatocellulaire est la première à rapporter des résultats positifs, mais ils estiment qu'un suivi plus long de la survie sans récurrence ainsi que de la survie globale est nécessaire pour évaluer plus complètement le profil bénéfices-risques de cette stratégie thérapeutique.

Qin S, Chen M, Ann-Lii Cheng A-L, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10415):1835-47.

Reçu: 30/11/2023 – Accepté: 08/12/2023

ERBITUX[®]
CETUXIMAB

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

WHAT DO I EXPECT FROM ERBITUX?

**ERBITUX[®] THE ONLY
ANTI-EGFR THERAPY WITH**

- ✓ A double mode of action ¹⁻⁶
- ✓ Phase III superiority vs anti-VEGF with FOLFIRI & FOLFOX with up to 40 months of mOS ⁷⁻¹¹
- ✓ Optimal treatment sequence fully reimbursed (1L, 3L + CT) ^{12,13}



**MY TREATMENT OF CHOICE
FOR LEFT-SIDED RAS
WILD-TYPE mCRC ¹: ERBITUX[®]**

1. SmPC Erbitux[®], www.riziv.be; 2. Garcia-Foncillas J, et al. Front Oncol 2019;9:1-16; 3. Ferris RL, et al. Cancer Treat Rev 2018;63:48-60; 4. Lee J, et al. Moon C. Exp Biol Med (Maywood) 201;236:375-389 5. Monteverde M, et al. Crit Rev Oncol Hematol 2015;95:179-190; 6. Lo Nigro, et al. Worl J Gastrointest Oncol 2016;8:222-230; 7. Heinemann 2021 : FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer. 8. Venook AP, et al. JAMA 2017;317:2392-2401; 9. Heinemann V, et al. Lancet Oncol 2014;15:1065-1075; 10. Qin S, et al. J Clin Oncol 2018;36:3031-3039; 11. Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2015;33:692-700; 12. Reimbursement criteria Erbitux, www.riziv.be, consulted Feb 2023; 13. Reimbursement criteria panitumumab, www.riziv.be, consulted Feb 2023;

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/O) 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 m² body surface area. All subsequent weekly doses are 250 mg cetuximab per m² each. **Colorectal cancer** In patients with metastatic colorectal cancer, cetuximab is used in combination with chemotherapy or as a single agent. Evidence of wild-type RAS (KRAS and NRAS) status is required before initiating treatment with Erbitux. Mutational status should be determined by an experienced laboratory using validated test methods for detection of KRAS and NRAS (exons 2, 3, and 4) mutations. For the dosage or recommended dose modifications of concomitantly used chemotherapeutic agents, refer to the product information for these medicinal products. They must not be administered earlier than 1 hour after the end of the cetuximab infusion. It is recommended that cetuximab treatment be continued until progression of the underlying disease. **Squamous cell cancer of the head and neck** In patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck, cetuximab is used concomitantly with radiation therapy. It is recommended to start cetuximab therapy one week before radiation therapy and to continue cetuximab therapy until the end of the radiation therapy period. In patients with recurrent and/or metastatic squamous cell cancer of the head and neck, cetuximab is used in combination with platinum-based chemotherapy followed by cetuximab as maintenance therapy until disease progression. Chemotherapy must not be administered earlier than 1 hour after the end of the cetuximab infusion. **Special populations** Only patients with adequate renal and hepatic function have been investigated to date. Cetuximab has not been studied in patients with pre-existing haematological disorders. No dose adjustment is required in older people, but the experience is limited in patients 75 years of age and above. **Pediatric population** There is no relevant use of cetuximab in the paediatric population in the granted indications. **Method of administration** Erbitux 5mg/mL is administered intravenously with an infusion pump, gravity drip or a syringe pump (for handling instructions, see section 6.6 'Special precautions for disposal and other handling' (see complete SPC)). The initial dose should be given slowly and speed of infusion must not exceed 5 mg/min. The recommended infusion period is 120 minutes. For the subsequent weekly doses, the recommended infusion period is 60 minutes. The infusion rate must not exceed 10 mg/min. **CONTRAINDICATIONS** Erbitux is contraindicated in patients with known severe (grade 3 or 4) hypersensitivity reactions to cetuximab. The combination of Erbitux with oxaliplatin-containing chemotherapy is contraindicated for patients with mutant RAS metastatic colorectal cancer (mCRC) or for whom RAS mCRC status is unknown. Before initiation of combination treatment, contraindications for concomitantly used chemotherapeutic agents or radiation therapy must be considered. **UNDESIRABLE EFFECTS** The main undesirable effects of cetuximab are skin reactions, which occur in more than 80% of patients, hypomagnesaemia which occurs in more than 10% of patients and infusion-related reactions, which occur with mild to moderate symptoms in more than 10% of patients and with severe symptoms in more than 1% of patients. The following definitions apply to the frequency terminology used hereafter: Very common (≥ 1/10), Common (≥ 1/100, < 1/10), Uncommon (≥ 1/1.000, < 1/100), Rare (≥ 1/10.000, < 1/1.000), Very rare (< 1/10.000), Frequency not known (cannot be estimated from the available data). An asterisk (*) indicates that additional information on the respective undesirable effect is provided below the table **Metabolism and nutrition disorders** Very common: Hypomagnesaemia. Common: Dehydration, in particular secondary to diarrhoea or mucositis; hypocalcaemia; anorexia which may lead to weight decrease. **Nervous system disorders** Common: Headache. Frequency not known: Aseptic meningitis. Eye disorders Common: Conjunctivitis. Uncommon: Blepharitis; keratitis. **Vascular disorders** Uncommon: Deep vein thrombosis. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** Uncommon: Pulmonary embolism; interstitial lung disease, which may be fatal. **Gastrointestinal disorders** Common: Diarrhoea; nausea; vomiting. **Hepatobiliary disorders** Very common: Increase in liver enzyme levels (ASAT, ALAT, AP). **Skin and subcutaneous tissue disorders** Very common: Skin reactions*. Very rare: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Frequency not known: Superinfection of skin lesions*. **General disorders and administration site conditions** Very common: Mild or moderate infusion-related reactions; mucositis, in some cases severe. Mucositis may lead to epistaxis. Common: Severe infusion-related reactions, in some cases with fatal outcome; fatigue. **Additional information** Overall, no clinically relevant difference between genders was observed. Skin reactions **Skin reactions** may develop in more than 80% of patients and mainly present as acne-like rash and/or, less frequently, as pruritus, dry skin, desquamation, hypertrichosis, or nail disorders (e.g. paronychia). Approximately 15% of the skin reactions are severe, including single cases of skin necrosis. The majority of skin reactions develop within the first three weeks of therapy. They generally resolve, without sequelae, over time following cessation of treatment if the recommended adjustments in dose regimen are followed. Skin lesions induced by cetuximab may predispose patients to superinfections (e.g. with *S. aureus*), which may lead to subsequent complications, e.g. cellulitis erysipelas, or – potentially with 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.eenbijnwerkingmelden.be or www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg.be **Luxemburg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, e-mail: crpv@chru-nancy.fr or Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél.: (+352) 2478 5592, e-mail: pharmacovigilance@dms.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.

L'avenir de l'oncologie sera digital

Philippe A. Coucke

Professeur et Chef de Service, Service de Radiothérapie, CHU de Liège



À l'ère du tout connecté (l'internet des objets), le patient lui-même devient un «objet connecté» dans un écosystème caractérisé par le cercle vertueux des «big data» et de l'intelligence artificielle. Les algorithmes s'améliorent effectivement continuellement par le flux de données ininterrompu, ce qui permet ainsi une analyse de plus en plus adéquate, et donc de meilleures décisions. Cet écosystème est uniquement possible dans le secteur des soins, si nous acceptons massivement la digitalisation des données. Compte tenu du déséquilibre entre l'offre et la demande de soins, les soignants se voient dans l'obligation de faire de plus en plus appel à la digitalisation et à l'automatisation des processus de soins et des décisions thérapeutiques. C'est bien entendu aussi le cas en oncologie. Nous allons illustrer ces concepts dans quelques domaines choisis.

Introduction

À maintes reprises, nous avons déjà pu évoquer l'importance de la digitalisation dans tous les domaines d'activité, y compris dans le secteur des soins (1, 2). L'oncologie au sens large, regroupant toutes les différentes sous-spécialités, n'échappera bien entendu pas à cette mouvance universelle. Aujourd'hui, Il est déjà impossible de faire la revue exhaustive des applications et impacts possibles, tellement l'évolution est rapide, à vrai dire quasi exponentielle. Pour sensibiliser les soignants actifs dans le secteur de la cancérologie à ce nouvel écosystème, nous nous contenterons volontairement de quelques exemples parlants dans les domaines du

diagnostic (imagerie médicale et anatomopathologie), du suivi digital à distance, de la médecine de précision en oncologie, des changements en matière d'essais cliniques et du concept de *real world evidence*.

Le diagnostic à l'ère du digital

Kai-Fu Lee (fondateur de la société capital-risque Sinovation Ventures), affirme que l'intelligence artificielle (IA) aura un impact sociétal qui dépassera – et de loin – celui que l'on a pu observer au cours des 4 autres révolutions industrielles précédentes (la 1^{ère} est liée à la mécanisation, la 2^e à l'électrification, la 3^e à l'automatisation, la 4^e à la digitalisation et la 5^e – en cours – à l'IA). D'autres vont même jusqu'à affirmer qu'il est évident que nous devrions dès à présent envisager d'arrêter de former certains spécialistes, en particulier dans les domaines qui ont trait à l'analyse de l'image.

Dans le domaine de l'imagerie radiologique

L'IA se voit attribuer 3 rôles de plus en plus importants en imagerie médicale. Elle est censée accélérer le processus d'imagerie lui-même, et améliorer en même temps la qualité de l'image. À titre d'exemple, la start-up américaine Ezra vient d'obtenir le précieux label FDA (*Food and Drug Administration*) pour un outil d'IA qui permet d'acquérir une image corps entier en 30 minutes seulement, sur un appareil d'imagerie à résonance magnétique (3). Certains de ces nouveaux outils sont aussi capables d'accélérer et d'automatiser l'analyse de l'image, comme ce logiciel qui segmente sans intervention humaine un PET-CT corps entier au FDG (4). Un troisième rôle est de découvrir de nouveaux biomarqueurs (invisibles par l'œil humain), capables de prédire, par exemple, la réponse à certains traitements. C'est le cas dans cette étude, où l'utilisation du ⁶⁸Ga au PET-CT corps entier permet d'estimer la surexpression en HER2 des cancers du sein HER2-positifs et de prédire ainsi la réponse aux traitements qui le ciblent spécifiquement (5, 6).

Si nous faisons un arrêt sur image dans le domaine du cancer du sein, on a pu lire récemment que les algorithmes de détection semblent au minimum égaler les acteurs humains dans les programmes de dépistage par mammographie (7, 8). Ces deux études, publiées en septembre 2023, semblent bien clore un débat houleux entre ceux qui prônent l'utilisation d'algorithmes pour la lecture automatique des mammographies et ceux qui sont encore très dubitatifs par rapport à leur éventuel intérêt (9, 10). Pour autant, les problèmes liés à la responsabilité médicale et à l'acceptabilité du grand public ne sont pas réglés. En juin 2023, un groupe privé en Suède (Capio St Görän) a pris la décision de soumettre toutes les mammographies (78.000 par an) à

l'algorithme Lunit Insight MMG développé et commercialisé par une société sud-coréenne (11). Ce qui est interpellant, c'est que dès le moment où on utilise de l'IA en parallèle avec des lecteurs humains, très rapidement ces derniers sont biaisés par l'IA, quand il s'agit par exemple de déterminer le score BI-RADS (*Breast Imaging Reporting And Data System*) (12). Ce score permet d'évaluer la malignité potentielle d'une lésion mise en évidence lors de la mammographie. Et ce biais est observé qu'il s'agisse de lecteurs inexpérimentés ou expérimentés, voire chevronnés.

*Le big data et
l'intelligence artificielle
se nourrissent mutuellement
dans un cercle vertueux.
Leur application en oncologie
devient tout simplement
incontournable.*

L'IA optimise de façon significative la détection des nodules sur les radiographies pulmonaires (13). Les experts de la *Harvard Medical School* et de la *Stanford University* se sont attaqués au problème du manque d'étiquetage de données, en mettant à disposition du «*machine learnings*» dans un contexte d'apprentissage auto-supervisé (14). Ils ont mis au point un logiciel capable de détecter des maladies sur des radiographies pulmonaires non étiquetées, à partir de l'analyse du contenu (non standardisé, en langage naturel) du dossier médical. Ce qui est impressionnant, c'est qu'*in fine*, le modèle est capable de détecter des anomalies pulmonaires aussi bien que les radiologues.

Le screening à la recherche d'un cancer pulmonaire se fait de préférence avec un scanner. Même le géant Google s'intéresse depuis quelques années à ce domaine puisqu'il a développé une IA capable de détecter automatiquement des nodules suggestifs de cancer (15, 16). Ils ont signé une licence avec RadNet pour la commercialisation de leur solution.

Un autre logiciel, Sybil, est pour sa part capable, et ce même si aucune lésion pulmonaire n'est encore détectable sur le scanner, de prédire dans quel région du poumon un éventuel cancer va se développer dans l'année qui suit. La valeur AUC (*Area Under*

the Curve = aire sous la courbe) est de 0,92 (17). Cette valeur se réduit à 0,75 pour la prédiction à 6 ans. Dans un contexte de ressources financières et humaines limitées, on comprend immédiatement l'intérêt d'une telle approche pour la personnalisation des programmes de screening.

De façon plus étonnante encore, l'évaluation de la composition corporelle sur des examens tomodensitométriques (examens effectués dans le contexte d'une campagne de dépistage) semble corrélée avec la probabilité de survie pour les patients atteints de cancer pulmonaire, mais aussi en matière de prédiction de mortalité dans un contexte de pathologie cardiovasculaire et toutes causes confondues (18).

Ce qui nous intéresse aussi, c'est de déterminer quel patient peut bénéficier d'un traitement par un modulateur de la réponse immunitaire, connaissant les coûts engendrés par de tels traitements et la pléthore d'effets secondaires possibles (19). Une étude rétrospective fait état d'apprentissage profond (*deep learning*) pour prédire, de façon indépendante, la réponse tumorale au traitement immunomodulateur à partir d'un CT. Elle compare cette capacité prédictive aux biomarqueurs clinico-pathologiques habituels pour des cancers pulmonaires non à petites cellules (20). Cette étude est particulièrement intéressante à plus d'un titre. D'abord parce que les auteurs montrent que l'approche basée sur l'apprentissage profond est supérieure à une approche «radiomic» plus classique (apprentissage machine supervisé, avec sélection préalable des caractéristiques par l'homme). Ensuite, parce qu'ils ont utilisé le concept de «carte d'attention» (*heat map*) pour comprendre finalement sur quelles régions l'IA s'est focalisée pour obtenir ce résultat. Ils ont voulu expliquer visuellement les décisions prises par le réseau neuronal. Le but d'une telle approche est d'augmenter la transparence du modèle, et ainsi de réduire cette sensation désagréable qu'ont les cliniciens de se trouver en face d'une véritable boîte noire, mais aussi de mieux détecter d'éventuels biais dans l'échantillon choisi pour l'établissement du modèle.

Ce mouvement vers l'utilisation à large spectre de l'IA en radiologie ne va faire que s'accélérer. Plus de la moitié des radiologues en activité ont plus de 55 ans, et le nombre d'examens à lire va croître (augmentation de 78% en 10 ans) (21). Le travail du radiologue consiste donc à chercher une aiguille dans une botte de foin, et qui mieux que l'IA peut déterminer efficacement et rapidement si réellement il y a une aiguille?

Nous pourrions continuer cette liste longtemps tellement la littérature médicale s'enrichit au jour le jour de publications

soulignant clairement l'intérêt de la lecture automatique de données digitales en imagerie, tant au niveau diagnostique que prédictif et pronostique.

Dans le domaine de l'anatomopathologie

La différence croissante entre l'offre et la demande (manque de ressources humaines et de plus en plus d'examens à analyser compte tenu, entre autres, de l'impact du vieillissement de la population, de la crise climatique et de la détérioration des conditions socio-économiques sur la santé des populations et individuelle), se fait de plus en plus sentir en anatomopathologie. Une étude a fait le point sur la distribution mondiale des spécialistes en anatomopathologie. La situation est catastrophique pour la plupart des pays (22). Sur le continent africain, par exemple, il faut se contenter de moins d'un pathologue par million d'habitants. Certains pays, autrement mieux dotés habituellement en structures de soins, prennent déjà des dispositions pour contrer la pénurie croissante en spécialistes. En 2020 déjà, le *National Health Service* au Royaume-Uni a pris la décision de dérouler au niveau national les solutions Ibex Medical Analytics et LDPath (applications d'IA déjà utilisées en pratique clinique), et ce afin d'absorber les retards de diagnostics anatomopathologiques qui pouvaient atteindre, voire dépasser 6 semaines (23).

Très rapidement, certains ont clamé que la non-utilisation de la pathologie digitalisée et de la lecture automatisée pourrait être taxée d'irresponsable (24). Il y a plusieurs avantages à la digitalisation de l'anatomopathologie. L'analyse automatique enlève pas mal d'incertitudes par rapport à l'analyse par un humain. L'IA est capable d'accélérer l'analyse, de réduire les coûts et d'affiner la prédiction concernant le devenir même du patient concerné. L'image digitale peut être aisément échangée, facilitant par conséquent les avis extérieurs (avant, il fallait envoyer les lames par la poste) et les collaborations entre différents sites. Par ailleurs, on s'oriente de plus en plus vers le co-enregistrement de données multi-omiques en pathologie (génomique, transcriptome et protéome sur le même échantillon tissulaire, autant du tissu tumoral que du tissu avoisinant) (25, 26). Ceci débouche sur des mégadonnées complexes qui, de façon vertueuse, amélioreront encore plus les modèles d'IA.

Comme dans le domaine de la radiologie, il ne se passe pas une semaine sans nouvelle publication. Pour certains cancers, les algorithmes utilisés, éprouvés et validés sont déjà implémentés en routine clinique. C'est le cas pour la solution israélienne Ibex Medical Analytics, qui offre une sensibilité de 98% et une spécificité de 97% pour la détection des cancers de la prostate sur du matériel de biopsies à l'aiguille (27). Un autre logiciel, Paige,

développé par le *Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* aux États-Unis, a obtenu le label FDA en 2021 pour le triage automatique en matière de cancer de la prostate: l'algorithme génère un message d'alerte adressé aux pathologues afin qu'ils revoient le cas (28). En Corée, 5 hôpitaux ont intégré DeepDx Prostate Pro dans leurs processus de travail en octobre 2022 (29). En France, la société Owkin lance un consortium (PortrAlt) pour concevoir 15 outils de pathologie dans les 5 prochaines années, projet doté de 33 millions d'euros (30).

*Un virage vers une approche
réellement individualisée
nécessitera d'aller largement au-delà
de la cascade «omics».
Il faudra s'intéresser de près
aux déterminants socio-économiques
et environnementaux.*

Pour clôturer ce sous-chapitre et pour, une fois de plus, démontrer la puissance de la digitalisation et de l'IA en anatomopathologie, signalons la possibilité de prédire des aberrations multi-omiques et le pronostic dans des cancers colorectaux (31, 32), ainsi que leur potentiel pour détecter des mutations dans les gliomes diffus en moins de 90 secondes (33). Ces études illustrent clairement que les images pathologiques contiennent des informations cachées, du moins pas visibles de façon simple et rapide par l'œil humain, utilisables pour la personnalisation des traitements.

Le suivi à distance

La crise sanitaire liée au Covid-19 a fondamentalement changé l'organisation des soins. En une nuit, les soignants ont dû adopter la télémédecine et le suivi à distance (*remote patient monitoring*, RPM). Une enquête a été menée par le *Moffitt Cancer Center* dans les centres anticancéreux aux États-Unis afin d'évaluer l'expérience patient pendant cette période particulière (39.268 patients atteints de cancer). Les conclusions sont claires: la télémédecine peut fournir autant de «connexion» qu'une visite en présentiel (34). Pour les patients, l'expérience des soins en télémédecine est systématiquement meilleure par rapport aux visites en présentiel. Les taux de satisfaction sont plus élevés pour l'accès (75,8 versus 62,5%) et l'implication des prestataires de soins (90,7% versus 84,2%).

Deux études présentées au congrès de l'ASCO (*American society of Clinical Oncology*) en 2017 méritent d'être signalées, car elles sont vraiment précurseurs et taxées «d'historiques» par le cardiologue mondialement connu Eric Topol (35). Des patients cancéreux ont été tirés au sort entre deux groupes: le premier bénéficiant d'un suivi classique, le deuxième ayant accès à un questionnaire sur une application smartphone. La première étude, française (faite à l'Institut Interrégional de Cancérologie Jean-Bernard au Mans), dont même le *Wall Street Journal* a fait état à l'époque, a conclu que le groupe expérimental bénéficie d'une amélioration de la survie médiane de 7 mois (36). La deuxième étude randomisée provient du *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* et a comparé les PROM (*Patient-Reported Outcome Measurements*) récoltés sur des applications web par rapport à l'approche classique (interrogatoire «rétrospectif» en présentiel). À nouveau, on observe dans ce collectif de 766 patients une amélioration significative de la survie médiane, qui est passée de 26 mois à 31,2 mois. Une revue récente fait le point sur l'intégration des *patient-generated data* et du PROM en routine clinique, et souligne le rôle central des méthodes issues de la sphère de l'IA et de l'apprentissage machine pour en distiller l'information essentielle (37). Le manque de ce type d'information est d'ailleurs taxé aujourd'hui de chaînon manquant, car la santé existe aussi entre des visites médicales espacées dans le temps.

Pendant la crise du Covid-19, la start-up français Directosanté, en collaboration avec la société pharmaceutique Bayer, a lancé Directosuiivi (38). Cette solution est basée sur l'envoi de questionnaires par SMS. Elle est destinée à permettre l'échange d'informations entre patients cancéreux et personnel soignant. Il y a aujourd'hui une multitude de solutions à disposition mais, souvent, elles ne permettent pas un partage en temps réel. Par ailleurs, l'intégration dans le dossier médical informatique personnel (DMIP) n'est pas forcément réalisable ni aisée. Une revue exhaustive à ce sujet met clairement l'accent sur 3 aspects clés: fonctionnalité, qualité et capacité d'intégration dans le DMIP (39).

Autant la téléconsultation que le RPM permettent des économies, c'est du moins la conclusion qu'ont faite les chercheurs du *Moffitt Cancer Center* (40). Les changements du lieu de soins grâce à ces deux concepts permettent de réduire les coûts de la prise en charge, ne fût-ce que par les économies faites en matière de déplacements et de perte potentielle de productivité due aux visites médicales en présentiel (particulièrement quand il s'agit de patients plus jeunes) (40). Accessoirement, la planète nous en sera reconnaissante: par le changement du lieu de soins, on réduit l'empreinte carbone.

Le RPM ne se contente pas de la récolte de réponses à des questionnaires. Les patients ont de plus en plus la possibilité technique de se doter de dispositifs qui permettent d'enregistrer de façon continue des paramètres physiologiques multiples. Le développement de tels systèmes s'est accéléré pendant la crise sanitaire. Certains d'entre eux sont capables de mesurer de façon synchrone plusieurs paramètres (par ex., les produits Vital Sign et Biofourmis). N'oublions pas que la simple mesure de l'activité journalière par un dispositif comme par exemple Fitbit est en soi déjà capable de prédire l'état général du patient cancéreux et son devenir (41).

Un développement fait par la *Mayo Clinic* est particulièrement élégant (42). Comme souvent en oncologie, nous sommes amenés à implanter un système «port-à-cath» (PAC) pour faciliter l'accès veineux. Ceci facilite grandement les multiples injections répétées de produits à activité systémique. Les cliniciens de la *Mayo Clinic* ont collaboré avec NXgenport pour mettre au point un PAC intelligent, doté de capteurs mesurant divers paramètres physiologiques. Ce PAC permet un suivi à distance et la détection précoce de signes cliniques avant-coureurs d'un risque de septicémie, par exemple.

Un troisième volet de RPM, c'est d'être capable de mesurer des paramètres biologiques en dehors des structures de santé classiques. Si l'on réfléchit vraiment à un shift vers le domicile pour la prise en charge des patients, il faudra adopter des solutions comme celle proposée par Siemens (Siemens ePoc NXS Host Mobile Computer), qui permet une analyse sanguine au domicile du patient (43). Withings pour sa part, bien connu pour sa balance connectée, a développé un système appelé U-scan qui, une fois monté sur les toilettes, permet de récolter de l'urine et d'identifier certains biomarqueurs spécifiques (44). Les sceptiques parmi vous rétorqueront qu'il n'est pas possible de déterminer si l'urine ainsi récoltée provient vraiment du patient. Détrompez-vous, rien de plus facile! Il suffit pour cela d'incorporer une petite caméra qui avec une certitude absolue va définir qu'il s'agit de la bonne personne uniquement en analysant les plis cutanés de la marge anale.

En France, la Haute Autorité de Santé a, depuis plus d'un an, résolument pris le virage RPM (45). Elle a établi des règles en matière de remboursement. Depuis 2022, est déjà couverte la télésurveillance des patients avec une insuffisance respiratoire chronique, une insuffisance cardiaque chronique, une insuffisance rénale chronique et avec un diabète. D'autres indications sont en train d'être mises en place. La Belgique est nettement moins proactive. Le centre fédéral d'expertise (KCE), a conclu,

suite aux expériences menées pendant la crise du Covid-19, que «la télésurveillance est viable et qu'elle mérite d'être réfléchie et approfondie» (46). Rappelons qu'une convention existe pour l'antibiothérapie et la chimiothérapie orale à domicile, convention qui assure le financement de la démarche «dans l'attente de preuves supplémentaires de son efficacité».

Les traitements digitaux en oncologie

Ce domaine assez récent recouvre deux concepts: l'utilisation d'outils digitaux en matière de traitement et la «gamification». La thérapie numérique vise à gérer le stress et les effets secondaires liés aux traitements, à promouvoir les changements comportementaux, à responsabiliser les patients par l'éducation et l'amélioration de la littératie médicale, à fournir un soutien et à faciliter le RPM (47-49). Certains auteurs font même état d'amélioration de survie quand on utilise de tels traitements digitaux (48). Plusieurs études sont en cours au niveau international pour en déterminer l'efficacité.

La «gamification» consiste quant à elle à utiliser les jeux numériques pour promouvoir notamment l'adoption de la technologie mobile en santé et l'activité physique (50). À ce jour, les quelques études existantes pèchent par leur taille restreinte et une forte hétérogénéité méthodologique, soulignant la nécessité de conduire de plus larges essais randomisés

La médecine oncologique de précision

Nous ne sommes pas encore parvenus à l'ère des traitements personnalisés. Rappelons qu'au départ, les traitements systémiques ont été sélectionnés simplement sur la base de l'organe atteint sans velléité aucune d'individualiser la prise en charge. Pendant la première décennie du 21^e siècle, on a progressivement évolué vers des décisions thérapeutiques basées sur l'identification d'altérations dans le génome: on a donc sélectionné le traitement sur la base d'un ou de plusieurs biomarqueurs altérés. Depuis le début des années 2020, on évoque de plus en plus la possibilité de sélectionner le traitement adéquat pour chaque individu.

Nous sommes aujourd'hui rentrés de plain-pied dans l'ère du séquençage bon marché. La société Illumina vous propose de décoder votre génome pour à peine 200 dollars. Ils ont d'ailleurs conclu des accords avec *Genomics England* pour séquençer 300.000 personnes en 5 ans. Ils sont apparemment plus rapides et moins chers qu'un concurrent, *Nebula Genomics*. Ce dernier vous demandera 299 dollars pour un séquençage complet. Si vous êtes intéressés, sachez qu'aux États-Unis, vous pouvez même acheter un kit de prélèvement buccal dans les grandes surfaces ou en ligne. Vous envoyez le matériel récolté chez

23ANDMe, qui vous renseignera sur votre pharmaco-génomique et qui s'engage à faire des mises à jour régulièrement en fonction de l'évolution des connaissances.

On ne se contente plus de l'analyse du «simple» génome, fortement facilitée, accélérée et démocratisée grâce à des techniques de *Next Generation Sequencing*. Ce qui nous intéresse, c'est toute la cascade «omics» (génomique: ce qui peut arriver; transcriptome: ce qui semble effectivement arriver; protéome: ce qui fait en sorte que cela se passe; métabolome: ce qui est arrivé). Sans aucun doute «l'omics» représente le futur de la cancérologie. Encore faut-il rendre la technologie accessible et équitable pour tous.

Dès le moment où l'on approche le multi-omics, on voit mal comment on pourra se passer de la digitalisation et de l'IA, compte tenu de la quantité de données à analyser. Les applications sont multiples et particulièrement intéressantes quand il s'agit de prédire la réponse au traitement. Pour le cancer du sein, à titre d'exemple, l'apprentissage machine permet de prédire la réponse au traitement sur la base de l'analyse «omics» de l'écosystème tumoral (51-53).

En parallèle avec la cascade «omics» classique, on ferait bien de s'intéresser de plus près au microbiome intestinal, tant en ce qui concerne le risque de développer un cancer que la réponse aux traitements (54). Ce microbiome pourrait bien devenir un véritable couteau suisse (multifonction) en cancérologie: on y voit un intérêt en matière de biomarqueur et de médecine de précision, ainsi que pour la découverte de nouvelles approches thérapeutiques. On évoque à ce propos la possibilité d'utiliser des substances ou des modifications du régime alimentaire qui ciblent le microbiome et, par ce biais, influencent la réponse immunitaire. On réfléchit aussi à la possibilité d'administrer des composants dérivés du microbiome, voire la possibilité de transplantation microbienne fécale (55-57).

Si ce microbiome est effectivement tellement important en oncologie, il faut bien entendu avoir la possibilité technique de l'analyser. C'est chose faite aujourd'hui. Il existe déjà plusieurs produits commerciaux disponibles, y compris pour le grand public, qui permettent à chacun de mieux connaître son microbiote intestinal (par ex., Nahibu, société rennaise spécialisée dans l'analyse du microbiote intestinal).

Des études à large échelle ont été lancées sur l'importance du microbiome. En France, il y a le projet *French Gut*, lancé par la *Microbiome Foundation*. Il s'agit d'un projet national réalisé par l'INRAE (Institut National de Recherche pour

l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement) en collaboration avec l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris). Ce projet s'inscrit dans une plus vaste initiative internationale – *Million Microbiome from Humans Project* – dont les buts sont les suivants:

- collecter 1 million d'échantillons microbiens des intestins, de la bouche, de la peau et de l'appareil reproducteur;
- dessiner une carte des microbiotes du corps humain;
- construire la plus grande banque de données au monde qui soit suffisamment solide pour la recherche;
- explorer le potentiel «thérapeutique» du microbiote.

L'intérêt d'aller au-delà du microbiote intestinal a été souligné par les résultats récemment publiés sur l'impact du microbiome oral et le risque de cancer pulmonaire (58, 59). À nouveau, pas d'autres solutions possibles que l'utilisation de *machine learning* et d'IA, compte tenu de la quantité des données.

*La digitalisation à marche forcée
et ubiquitaire permet
un changement du lieu des soins
– le domicile – plébiscité par
les patients eux-mêmes.*

Il faut toutefois être bien conscient que l'omics et le microbiome ne forment qu'une partie de la solution pour approcher la médecine de précision. On oublie trop souvent que la santé de la population et de l'individu dépend seulement pour 20% des interactions avec les systèmes de santé. Le reste, c'est-à-dire 80%, dépend des facteurs socio-économiques (*Social Determinants Of Health*, SDOH) (60). Les anglais résumant ce constat par une phrase lapidaire: «*genetic loads the gun, environment pulls the trigger*». Faire abstraction des déterminants sociaux de la santé (facteurs socio-économiques, environnement physique, attitudes et comportements individuels) serait se priver de moyens d'interventions qui ciblent 80% des déterminants de la santé (61). Le Covid-19, une fois de plus, a mis en lumière l'impact des disparités socio-économiques sur le devenir des patients atteints par le virus (62, 63). On retrouve bien entendu ces disparités dans le domaine de la cancérologie. On a pu observer, par exemple,

que les patients touchés par le cancer et vivant seuls ont une survie moindre par rapport à ceux qui vivent en couple (64). Il y a bien entendu différentes explications possibles. L'une d'entre elles tient à la différence de compliance en matière de traitement. D'autres ont pu mettre en exergue des taux plus élevés de facteurs pro-inflammatoires (CRP, IL-6, TNF α) quand on vit seul (65). Si l'on veut y voir plus clair dans le chapitre des SDOH, il va falloir enrichir nos dossiers médicaux d'une multitude de facteurs socio-économiques (de préférence récoltés de façon standardisée), afin de permettre à l'IA d'établir d'éventuelles corrélations, même si ceci n'est pas la preuve absolue d'une relation causale. Par contre, le constat d'une corrélation ouvre au moins la voie vers une hypothèse à tester et offre une possibilité d'intervention.

Le concept *Real World Evidence* et les nouveaux essais cliniques

Soyons conscients que beaucoup de traitements en oncologie médicale n'apportent pas vraiment grand-chose en matière de survie, certainement quand ces composants sont appliqués en dehors du contexte très sélectionné d'essais randomisés. On a effectivement la fâcheuse tendance à confondre validité interne et externe: on ne peut raisonnablement extrapoler l'efficacité d'un traitement éprouvé sur une sélection de patients (répondant à des critères très précis) à une population générale. Il serait donc plus qu'utile d'avoir une vue objective sur l'effet de ces traitements sur la population générale, puisqu'ils sont administrés *de facto* sans preuve réelle d'efficacité en routine clinique.

En avril 2023 a été lancée la *Pragmatica-lung Study* (66). Il s'agit d'une étude de phase III qui recrute des patients porteurs de cancer pulmonaire non à petites cellules. Ce qui rend l'étude particulière, c'est qu'elle recrute largement dans la population générale. Les règles d'inclusion sont nettement moins strictes que d'habitude. On collectera un maximum de données sur les effets secondaires des traitements, et on se focalisera uniquement sur la survie.

En août 2023, des acteurs industriels comme par exemple AstraZeneca ont conclu des accords avec *PicnicHealth* (qui par ailleurs a aussi signé des accords avec Roche et Genentech dans d'autres domaines comme la neurologie) pour enrichir les données en oncologie, en collectant un maximum de données structurées issues du monde réel (67). Devant une telle quantité de données, les seuls mots clés sont une fois de plus le big data et l'IA.

La médecine de précision requiert une approche scientifique différente qui se focalise sur les réponses individuelles, et pas

sur une réponse globale d'une population. Il faut donc inventer de nouveaux modèles d'essais cliniques. On voit de plus en plus 3 nouveaux types d'essais cliniques faire surface:

- les *umbrella trials*: on y recrute des patients avec un type de cancer (par exemple un cancer pulmonaire), mais différentes formes de mutation génétique (on les met toutes sous le même «parapluie»). Pour chacune de ces mutations, il y a par contre un traitement spécifique;
- les *basket trials*: on y teste l'efficacité d'une substance quels que soient le type de cancer et la localisation (on met tous les patients dans le même «panier»);
- les essais cliniques adaptatifs, qui évoluent en fonction de la réponse des patients au décours de l'essai lui-même.

Certains toutefois avancent que ces solutions ne sont pas encore assez personnalisées, car on n'y évoque pas la multitude de facteurs qui – en dehors d'une mutation génétique spécifique – peuvent influencer la réponse au traitement.

C'est l'une des raisons pour lesquelles finalement certains auteurs commencent à plaider pour le concept d'essais cliniques N-sur-1 (68). Il y a une limite à cette approche: elle est concevable uniquement s'il s'agit de maladies pas trop rapidement évolutives, car il faut être en mesure d'effectuer des croisements thérapeutiques multiples. On y applique le principe de cycles thérapeutiques différents (utilisant successivement plusieurs composants A-B-A-B, où A est le composant testé et B la référence). En clair, il s'agit d'un essai croisé multicycles sur un seul patient. On compare l'effet de A par rapport à B, le patient fonctionnant comme son propre contrôle dans ce type d'essai (69).

Il y a aussi la possibilité de tester certains concepts thérapeutiques *in silico*. C'est le principe des essais sur des jumeaux digitaux (70, 71). Pour cela, il faut une entité physique existante dans le monde réel, c'est-à-dire un patient et ses données, une représentation de ce patient dans un monde virtuel et un échange d'informations entre les deux. Le principe appliqué est le suivant: «que se passe-t-il si...?» On utilise des modèles mathématiques pour simuler par exemple l'évolution d'un biomarqueur sous un traitement lambda. Il faut donc suffisamment de données pour pouvoir faire tourner les différentes simulations sur différentes versions du jumeau digital (70). L'avènement du métavers ouvre des nouvelles perspectives, pour autant que l'on s'occupe d'abord des challenges techniques, réglementaires et éthiques (71). Pour la conduite des essais cliniques, quelle qu'en soit la modalité, l'IA jouera un rôle essentiel ne fût-ce qu'en matière de recrutement des patients potentiels

Conclusions

Le big data et l'IA se nourrissent mutuellement dans un cercle vertueux. Leur application en oncologie devient tout simplement incontournable. L'irruption est massive dans tous les domaines, en particulier en imagerie pour le diagnostic, la classification, la détection, la segmentation, la caractérisation et le monitoring automatisé.

Il y a indéniablement un potentiel énorme en matière de prédiction (de la tolérance au traitement, de la réponse, de la survie et de la rechute). Si, en plus, nous faisons l'effort de structurer et de standardiser les données médicales dans nos dossiers, et les rendons interopérables, nous contribuerons de façon efficace à l'élaboration d'algorithmes qui nous aideront dans la prise de décision thérapeutique personnalisée. Il ne s'agit pas là d'un défi technologique, mais d'un défi culturel. La digitalisation à marche forcée et ubiquitaire permet un changement du lieu des soins – le domicile – plébiscité par les patients eux-mêmes. De nouveaux concepts apparaissent, comme les traitements digitaux et la gamification, dont l'utilité est analysée en particulier dans le domaine de l'accompagnement et du changement des habitudes de vie.

La recherche se doit d'être optimisée parce qu'elle coûte très cher. Il est inconcevable aujourd'hui de l'aborder sans l'aide de l'IA, que ce soit pour le développement de substances thérapeutiques ou la réassignation de substances déjà largement utilisées au niveau clinique à d'autres fins, pour l'optimisation de la sélection et du

recrutement des patients pour des essais cliniques (dont le dessin même va devoir être adapté rapidement), pour l'individualisation des différentes stratégies thérapeutiques et pour l'utilisation d'avatars afin de conduire de multiples essais *in silico*.

Un virage vers une approche réellement individualisée nécessitera d'aller largement au-delà de la cascade «omics». Il faudra s'intéresser de près aux déterminants socio-économiques et environnementaux. Combiner plusieurs sources de données aussi multiples, variées et dynamiques dans le temps, qui ne se côtoient du moins pas aujourd'hui et ne sont souvent pas interopérables, ne pourra se faire que grâce à la digitalisation et à la puissance analytique de l'IA. Nous avons tous été déçus par la tentative avortée d'IBM (*Watson for oncology*), qui nous promettait monts et merveilles en matière de décisions thérapeutiques en oncologie. Ce modèle n'a pas percé pour différentes raisons, en particulier à cause du modèle économique (beaucoup trop onéreux). Heureusement, d'autres solutions se dessinent, (xDECIDE, par exemple), qui font appel aux données élargies issues du concept de *real world evidence*, de la connaissance d'experts, des publications scientifiques et cliniques, et des données individuelles (72).

Références sur www.oncohemato.be

EN DIRECT DE L'INDUSTRIE

KITE'S CAR-T CELL THERAPIES DEMONSTRATE HIGH RESPONSE RATES IN DESCAR-T REAL-WORLD REGISTRY

Kite, a Gilead Company, announced real-world evidence from the DESCAR-T registry, led and sponsored by the multi-national collaborative groups LYSA/LYSARC and GRAALL, which explore the use of its chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapies for patients living with advanced blood cancers. These findings (abstracts #5138 and #3498)

were presented during the 2023 American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting in San Diego, USA.

Analysis from the French nationwide DESCAR-T registry, which collects data of all patients treated with approved CAR T-cell therapies across 22 centres, demonstrated 52 patients with early relapsed/refractory (R/R) large B-cell lymphoma (< 1 year) treated with axicabtagene ciloleucel after at least one month of follow-up, had an overall response rate of 76.9% and complete response rate (CR) of 57.7%. Axicabtagene ciloleucel was associated with less than 5% grade ≥ 3 cytokine release syndrome (CRS) and 9% grade ≥ 3 neurotoxicity, respectively. Inclusion in the DESCAR-T registry is ongoing and further follow-up data will be presented (1).

The Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia (GRAALL) analysed findings from 64 patients with BCP-ALL treated with brexucabtagene autoleucel from the DESCAR-T registry. Findings from the study showed that brexucabtagene autoleucel demonstrated a CR of 77% at a median follow-up of 13 months and a median relapse-free survival and overall survival of 12.9 months and 15.6 months, respectively. Brexucabtagene autoleucel was associated with 6% grade ≥ 3 CRS and 8% grade ≥ 3 immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, respectively, and were reversible. Inclusion in the DESCAR-T registry is ongoing and further follow-up data will be presented (2).

1. Brisou G, et al. Real-World Data of Axicabtagene Ciloleucel as Second Line Therapy for Patients with Large B-Cell Lymphoma (LBCL). Presented at the 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9-12 December 2023, San Diego, US

2. Rabian F, et al. Efficacy and Tolerance of Brexucabtagene Autoleucel in Adults with Relapsed/Refractory (R/R) B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic (BCP-ALL) Leukaemia. Presented at the 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9-12 December 2023, San Diego, US

Lonquex[®] is also developed to reduce the duration of neutropenia & the incidence of febrile neutropenia in children from 2 years and older treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy^{1,2}

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :

Lonquex 6 mg solution injectable en seringues préremplies. Lonquex 6 mg/0,6 mL solution injectable. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 6 mg de lipégfilgrastim* dans 0,6 mL de solution. Flacon : Chaque flacon contient 6 mg de lipégfilgrastim* dans 0,6 mL de solution. Chaque mL de solution injectable contient 10 mg de lipégfilgrastim. La substance active est un conjugué covalent de filgrastim** et de méthoxy-polyéthylène glycol (PEG) liés par l'intermédiaire d'un lien glucidique. * Cette valeur tient compte de la fraction protéique uniquement. La concentration est de 20,9 mg/mL (c.-à-d. 12,6 mg par seringue préremplie ou par flacon) si la fraction PEG et le lier glucidique sont inclus. ** Le filgrastim (méthionyl-G-CSF [facteur de croissance granulocytaire] humain recombinant) est produit dans *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant. L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle des autres protéines pégyliées ou non pégyliées de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir la rubrique 5.1. Excipients à effet notoire : Chaque seringue préremplie ou chaque flacon contient 30 mg de sorbitol. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **INFORMATIONS CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Lonquex est indiqué chez les adultes et chez les enfants âgés de 2 ans et plus pour la réduction de la durée de la neutropénie et de l'incidence de la neutropénie fébrile chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique pour une affection maligne (à l'exception de la leucémie myéloïde chronique et des syndromes myélodysplasiques). **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par Lonquex doit être instauré et supervisé par des médecins compétents en oncologie ou hématologie. **Posologie : Adultes :** La dose recommandée est de 6 mg (0,6 mL de solution dans une seringue préremplie ou un flacon) de Lonquex lors de chaque cycle de chimiothérapie, en l'administrant environ 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique. **Enfants âgés de 2 ans et plus :** La dose recommandée de Lonquex chez les patients pédiatriques est définie en fonction du poids comme indiqué dans le tableau ci-dessous : **Tableau 1 : Dose recommandée chez les enfants âgés de 2 ans et plus :** Poids (kg) : Dose (lors de chaque cycle de chimiothérapie, administrée environ 24 heures après la chimiothérapie cytotoxique). < 10 : 0,6 mg (0,06 mL), ≥ 10 à < 20 : 1,5 mg (0,15 mL), ≥ 20 à < 30 : 2,5 mg (0,25 mL), ≥ 30 à < 45 : 4,0 mg (0,40 mL), ≥ 45 : 6,0 mg (0,60 mL). Pour les enfants pesant 45 kg ou plus, il est possible d'utiliser la présentation de Lonquex en flacon ou en seringue préremplie. **Populations particulières : Patients âgés :** Aucune différence significative liée à l'âge n'a été observée dans les études cliniques, qui incluaient un nombre limité de patients âgés, en ce qui concerne les profils d'efficacité ou de sécurité du lipégfilgrastim. En conséquence, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale :** Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Insuffisance hépatique :** Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Patients pédiatriques (enfants âgés de moins de 2 ans) :** La sécurité et l'efficacité de Lonquex chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** La solution doit être injectée par voie sous-cutanée (SC). L'injection doit être effectuée dans l'abdomen, le haut du bras ou la cuisse. **Seringue préremplie :** L'auto-administration de Lonquex doit être réalisée uniquement par des patients réellement motivés, correctement formés et ayant accès aux conseils d'un expert. La première injection doit être effectuée sous supervision médicale directe. Pour les instructions concernant la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquents sont les douleurs musculo-squelettiques et les nausées. Un syndrome de fuite capillaire, pouvant engager le pronostic vital si le traitement n'est pas initié à temps, a été observé principalement chez des patients atteints de cancer recevant une chimiothérapie après l'administration de G-CSF ou de ses dérivés (voir rubrique 4.4 et rubrique 4.8). **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** La sécurité du lipégfilgrastim a été évaluée sur la base des résultats des études cliniques, qui ont inclus 506 patients et 76 volontaires sains ayant reçu au moins une dose de lipégfilgrastim. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous dans le tableau 2 sont classés par classe de système d'organe. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10000 à < 1/1000), très rare (< 1/10000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 2 : Effets indésirables - Classe de système d'organe : Fréquence :** Effet indésirable. Affections hématologiques et du système lymphatique : **Fréquent :** Thrombopénie*. **Peu fréquent :** Leucocytose*, splénomégalie*. Affections du système immunitaire : **Peu fréquent :** Réactions d'hypersensibilité*. Troubles du métabolisme et de la nutrition : **Fréquent :** Hypokaliémie*. Affections du système nerveux : **Fréquent :** Céphalée. Affections vasculaires : **Fréquence indéterminée :** Syndrome de fuite capillaire*, aortite*. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : **Fréquent :** Hémoptysie. **Peu fréquent :** Réactions indésirables pulmonaires*, hémorragie pulmonaire. Affections gastro-intestinales : **Très fréquent :** Nausée*. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : **Fréquent :** Réactions cutanées*. **Peu fréquent :** Réactions au site d'injection*. Affections musculo-squelettiques et systémiques : **Très fréquent :** Douleur musculo-squelettique*. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : **Fréquent :** Douleur thoracique. Investigations : **Peu fréquent :** élévation de la phosphatase alcaline sanguine*, élévation de la lactate déshydrogénase sanguine*. * Voir la rubrique « Description de certaines réactions indésirables » ci-dessous. **Description de certains effets indésirables :** Des cas de thrombopénie et de leucocytose ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des cas de splénomégalie, généralement asymptomatique, ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des réactions d'hypersensibilité, telles que des réactions allergiques cutanées, de l'urticaire, des œdèmes de Quincke et des réactions allergiques graves, peuvent se produire. Des cas d'hypokaliémie ont été signalés (voir rubrique 4.4). Des effets indésirables pulmonaires, en particulier des pneumonies interstitielles, ont été signalés (voir rubrique 4.4). Ces effets indésirables pulmonaires peuvent également prendre la forme d'œdèmes pulmonaires, d'infiltrats pulmonaires, de fibroses pulmonaires, d'insuffisances respiratoires ou de SDRA (voir rubrique 4.4). Des nausées ont été très fréquemment observées chez les patients recevant une chimiothérapie. Des réactions cutanées de type érythème et éruption cutanée peuvent se produire. Des réactions au site d'injection de type induration et douleur au site d'injection peuvent se produire. Les effets indésirables les plus fréquents incluent les douleurs musculo-squelettiques telles que les douleurs osseuses et les myalgies. Elles sont généralement de sévérité légère à modérée, transitoires et peuvent être contrôlées chez la plupart des patients à l'aide d'analgésiques standards. Toutefois, des cas de douleurs musculo-squelettiques sévères (principalement des douleurs osseuses et dorsales) ont été rapportés, dont certains ayant nécessité une hospitalisation. Des élévations réversibles, légères à modérées, de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase, sans aucun effet clinique associé, peuvent se produire. Les élévations de la phosphatase alcaline et de la lactate déshydrogénase résultent très probablement de l'augmentation des neutrophiles. Certains effets indésirables n'ont pas encore été observés avec le lipégfilgrastim, mais sont généralement considérés comme imputables au G-CSF et à ses dérivés : **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Rupture splénique, fatale dans certains cas (voir rubrique 4.4) ; Crise drépanocytaire chez les patients atteints de drépanocytose (voir rubrique 4.4). **Affections vasculaires :** Syndrome de fuite capillaire. Après commercialisation, des cas de syndrome de fuite capillaire ont été observés après l'administration du G-CSF ou de ses dérivés. Ils sont généralement apparus chez des patients ayant des pathologies malignes à un stade avancé, une septicémie, recevant de multiples médicaments chimiothérapeutiques ou sous aphérèse (voir rubrique 4.4). **Aortite** (voir rubrique 4.4). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Dermatoses aiguës fébriles neutrophiliques (syndrome de Sweet) ; Vasculite cutanée. **Affections du rein et des voies urinaires :** Glomérulonéphrite (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique :** L'évaluation de la sécurité chez les patients pédiatriques se limite aux données issues des études cliniques suivantes : une étude de phase I portant sur 21 patients pédiatriques âgés de 2 à 16 ans atteints d'un tumeur d'Ewing ou d'un rhabdomyosarcome et recevant le lipégfilgrastim après un cycle unique de chimiothérapie (voir également rubrique 5.1) ; une étude de phase II portant sur 21 patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans atteints d'une tumeur d'Ewing ou d'un rhabdomyosarcome et recevant une dose de lipégfilgrastim par cycle de chimiothérapie, pendant 4 cycles consécutifs (voir également rubrique 5.1). Globalement, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques s'est révélé similaire à celui observé dans les études cliniques chez l'adulte. Certaines des affections hématologiques et du système lymphatique (anémie, lymphopénie, thrombopénie) et des affections gastro-intestinales (vomissements) ont été observées plus fréquemment chez les patients pédiatriques que dans les études cliniques chez l'adulte (voir également rubrique 5.1). **Déclaration des effets indésirables suspects :** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be, au Luxembourg via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé - Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Teva B.V., Swensweg 5-2031 GA Haarlem-Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Seringue préremplie : EU/1/13/856/001-EU/1/13/856/002-EU/1/13/856/003.Flacon : EU/1/13/856/004-EU/1/13/856/005. **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 10/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.



1. Lonquex (Lipegfilgrastim): summary of product characteristics from Oct 23. 2. Lonquex EMEA/H/C/002556/II/0058/G/Assessment report EMA/CHMP/642324/2022



BLENREP

belantamab
mafodotin

	Ex-Factory (excl. VAT)
BLENREP 100 mg	€ 6.974,48



Prof. Michel Delforge



Dr. Natalie Put

BLENREP (the only anti-BCMA Antibody-Drug Conjugate in Multiple Myeloma)

HEAR THE EXPERTS' REAL-LIFE EXPERIENCE ON EFFICACY AND QOL



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.¹



ABRIDGED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section "Undesirable effects" for how to report adverse reactions. Please refer to the Summary of Product Characteristics for a complete information on the use of this product. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** BLENREP 100 mg powder for concentrate for solution for infusion - EU/1/20/1474/001. **Pharmacotherapeutic group:** antineoplastic agents, monoclonal antibodies and antibody drug conjugates, ATC code: L01FX15 **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** One vial of powder contains 100 mg of belantamab mafodotin. After reconstitution, the solution contains 50 mg belantamab mafodotin per mL. Belantamab mafodotin is an antibody-drug conjugate that contains belantamab, an afucosylated humanised monoclonal IgG1 antibody specific for B cell maturation antigen (BCMA), produced using recombinant DNA technology in a mammalian cell line (Chinese Hamster Ovary) that is conjugated with maleimidocaproyl monomethyl auristatin F (mcMMAF). For the full list of excipients, see section 6.1 of the complete SPC **PHARMACEUTICAL FORM** Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate). Lyophilised white to yellow powder. **CLINICAL PARTICULARS** **Therapeutic indications** 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. **Posology and method of administration** Treatment with BLENREP should be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of multiple myeloma. **Recommended supportive care** Patients should have an ophthalmic examination (including visual acuity and slit lamp examination) performed by an eye care professional at baseline, before the subsequent 3 treatment cycles, and as clinically indicated whilst on treatment (see section 4.4 of the complete SPC). Physicians should advise patients to administer preservative-free artificial tears at least 4 times a day beginning on the first day of infusion and continuing until completion of treatment as this may reduce corneal symptoms (see section 4.4 of the complete SPC). For patients with dry eye symptoms, additional therapies may be considered as recommended by their eye care professional. **Posology** The recommended dose is 2.5 mg/kg of BLENREP administered as an intravenous infusion once every 3 weeks. It is recommended that treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity (see section 4.4 of the complete SPC). **Dose modifications** Recommended dose modifications for corneal adverse reactions are provided in Table 1. Table 2 provides dose modifications recommended for other adverse reactions. **Management of corneal adverse reactions** Corneal adverse reactions may include findings upon eye examination and/or changes in visual acuity (see section 4.4 of the complete SPC and section "Undesirable effects"). The treating physician should review the patient's ophthalmic examination report before dosing and should determine the dose of BLENREP based on the highest category from the most severely affected eye as both eyes may not be affected to the same degree (Table 1). During the ophthalmic examination, the eye care professional should assess the following: • The corneal examination finding(s) and the decline in best corrected visual acuity (BCVA). • If there is a decline in BCVA, the relationship of corneal examination findings to BLENREP should be determined. • The highest category grading for these examination findings and BCVA should be reported to the treating physician. **Table 1. Dose modifications for corneal adverse reactions** **Category** **Eye examination findings / Recommended dose modifications:** **Mild** Corneal examination finding(s) Mild superficial keratopathy^a Change in BCVA Decline from baseline of 1 line on Snellen Visual Acuity / Continue treatment at current dose. **Moderate** Corneal examination finding(s) Moderate superficial keratopathy^a Change in BCVA Decline from baseline of 2 or 3 lines (and Snellen Visual Acuity not worse than 20/200) / Withhold treatment until improvement in examination findings and BCVA to mild severity or better. Consider resuming treatment at a reduced dose of 1.9 mg/kg. **Severe** Corneal examination finding(s) Severe superficial keratopathy^a Corneal epithelial defect^b Change in BCVA Decline from baseline of more than 3 lines on Snellen Visual Acuity/ Withhold until improvement in examination findings and BCVA to mild severity or better. For worsening symptoms that are unresponsive to appropriate management, consider discontinuation. ^a The severity category is defined by the most severely affected eye as both eyes may not be affected to the same degree. ^b Mild superficial keratopathy (documented worsening from baseline), with or without symptoms. ^c Moderate superficial keratopathy – with or without patchy microcyst-like deposits, sub-epithelial haze (peripheral), or a new peripheral stromal opacity. ^d Severe superficial keratopathy with or without diffuse microcyst-like deposits involving the central cornea, sub-epithelial haze (central), or a new central stromal opacity. ^e A corneal defect may lead to corneal ulcers. These should be managed promptly and as clinically indicated by an eye care professional. **Table 2. Dose modifications for other adverse reactions** **Adverse reaction - Severity - Recommended dose modifications:** **Thrombocytopenia** (see section 4.4 of the complete SPC) **Grade 2-3:** Platelet count 25,000 to less than 75,000/microlitres Consider withholding BLENREP and/or reducing the dose of BLENREP to 1.9 mg/kg. **Grade 4:** Platelet count less than 25,000/microlitres Withhold BLENREP until platelet count improves to Grade 3 or better. Consider resuming at a reduced dose of 1.9 mg/kg. **Infusion-related reactions** (see section 4.4 of the complete SPC) **Grade 2 (moderate)** Interrupt infusion and provide supportive treatment. Once symptoms resolve, resume at lower infusion rate by at least 50%. **Grade 3 or 4 (severe)** Interrupt infusion and provide supportive treatment. Once symptoms resolve, resume at lower infusion rate reduced by at least 50%. If anaphylactic or life-threatening infusion reaction, permanently discontinue the infusion and institute appropriate emergency care. Adverse reactions were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). **Special populations** **Elderly** No dose adjustment is required for elderly patients (see section 5.2 of the complete SPC). **Renal impairment** No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment (eGFR ³⁰ mL/min). There are insufficient data in patients with severe renal impairment to support a dose recommendation (see section 5.2 of the complete SPC). **Hepatic impairment** No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (bilirubin greater than ULN to less than or equal to 1.5 x ULN or aspartate transaminase [AST] greater than ULN). There are insufficient data in patients with moderate hepatic impairment and no data in patients with severe hepatic impairment to support a dose recommendation (see section 5.2 of the complete SPC). **Body weight** BLENREP has not been studied in patients with body weight < 40 kg or > 130 kg (see section 5.2 of the complete SPC). **Paediatric population** The safety and efficacy of BLENREP in children and adolescents below 18 years of age have not been established. No data are available. **Method of administration** BLENREP is for intravenous use. BLENREP must be reconstituted and diluted by a healthcare professional prior to administration as an intravenous infusion. BLENREP should be infused over a minimum of 30 minutes (see section 6.6 of the complete SPC). **Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the complete SPC. **Undesirable effects** **Summary of the safety profile** The safety of BLENREP was evaluated in 95 patients who received BLENREP 2.5 mg/kg in study 205678. The most frequent adverse reactions (≥30%) were keratopathy (71%) and thrombocytopenia (38%). The most commonly reported serious adverse reactions were pneumonia (7%), pyrexia (7%) and IRRs (3%). Permanent discontinuation due to an adverse reaction occurred in 9% of patients who received BLENREP with 3% related to ocular adverse reactions. **Tabulated list of adverse reactions** Table 3 summarises adverse drug reactions that occurred in patients receiving the recommended dose of BLENREP 2.5 mg/kg once every 3 weeks. Frequencies are defined as very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, where relevant, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 3. Adverse reactions reported in multiple myeloma patients treated with BLENREP** **System Organ Class / Adverse reactions^a / Frequency / Incidence (%)**: **Infections and infestations** **Neutropenia^b** Very common **Any Grade 11** **Grade 3-4 7** **Upper respiratory tract infection** Common **Any Grade 9** **Grade 3-4 0** **Blood and lymphatic system disorders** **Thrombocytopenia^c** Very common **Any Grade 38** **Grade 3-4 22** **Anaemia** **Any Grade 27** **Grade 3-4 21** **Lymphopenia^d** **Any Grade 20** **Grade 3-4 17** **Leukopenia^e** **Any Grade 17** **Grade 3-4 6** **Neutropenia^f** **Any Grade 15** **Grade 3-4 11** **Eye disorders** **Keratopathy^g** Very common **Any Grade 71** **Grade 3-4 31** **Blurred vision events^h** **Any Grade 25** **Grade 3-4 4** **Dry eye eventsⁱ** **Any Grade 15** **Grade 3-4 1** **Photophobia** **Any Grade 4** **Grade 3-4 0** **Eye irritation** **Any Grade 3** **Grade 3-4 0** **Ulcerative keratitis** Uncommon **Any Grade 1** **Grade 3-4 1** **Infective keratitis** **Any Grade 1** **Grade 3-4 1** **Corneal hypoaesthesia** Not known **Any Grade NA** **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** **Pneumonitis** Not known **Any Grade NA** **Grade 3-4 NA** **Gastrointestinal disorders** **Nausea** Very common **Any Grade 25** **Grade 3-4 0** **Diarrhoea** **Any Grade 13** **Grade 3-4 1** **Vomiting** Common **Any Grade 7** **Grade 3-4 2** **Renal and urinary disorders** **Albuminuria^j** Common **Any Grade 2** **Grade 3-4 1** **General disorders and administration site conditions** **Pyrexia** Very common **Any Grade 23** **Grade 3-4 4** **Fatigue** **Any Grade 16** **Grade 3-4 2** **Investigations** **Increased aspartate aminotransferase** Very common **Any Grade 21** **Grade 3-4 2** **Increased gamma glutamyltransferase** **Any Grade 11** **Grade 3-4 3** **Increased creatine phosphokinase** Common **Any Grade 5** **Grade 3-4 2** **Injury, poisoning and procedural complications** **Infusion-related reactions^k** Very common **Any Grade 21** **Grade 3-4 3** **NA = not applicable** ^a Adverse reactions coded using MedDRA and graded for severity based CTCAE v4.03. ^b Includes pneumonia and herpes simplex pneumonia. ^c Includes thrombocytopenia and decreased platelet count. ^d Includes lymphopenia and decreased lymphocyte count. ^e Includes leukopenia and decreased leukocyte count. ^f Includes neutropenia and decreased neutrophil count. ^g Based on eye examination, characterised as corneal epithelium changes with or without symptoms. ^h Includes diplopia, vision blurred, visual acuity reduced, and visual impairment. ⁱ Includes dry eye, ocular discomfort, and eye pruritus. ^j Preferred term is hypoesthesia eye. ^k Includes events determined by investigators to be related to infusion. Infusion reactions may include, but are not limited to, pyrexia, chills, diarrhoea, nausea, asthenia, hypertension, lethargy, tachycardia. ^l Identified from patients across the BLENREP clinical program including study 205678. The frequency is based on the program-wide exposure. **Description of selected adverse reactions** **Corneal adverse reactions** Corneal adverse reactions were assessed in Study 205678 from the safety population (n = 218) which included patients treated with 2.5 mg/kg (n=95). Eye disorder events occurred in 74% patients and the most common adverse reactions were keratopathy or microcyst-like epithelial changes in corneal epithelium [identified on eye exam, with or without symptoms] (71%), blurred vision (25%), and dry eye symptoms (15%). Decreased vision (Snellen Visual Acuity worse than 20/50) in the better eye was reported in 18% and severe vision loss (20/200 or worse) in the better seeing eye was reported in 1% of patients treated with belantamab mafodotin. The median time to onset of Grade 2 or above corneal findings (best corrected visual acuity or keratopathy on eye examination) was 36 days (range: 19 to 143 days). The median time to resolution of these corneal findings was 91 days (range: 21 to 201 days). Corneal findings (keratopathy) led to dose delays in 47% of patients, and dose reductions in 27% of patients. Three percent of patients discontinued treatment due to ocular events. **Infusion-related reactions** In clinical studies, the incidence of infusion-related reactions (IRR) with belantamab mafodotin 2.5 mg/kg was 21%, and most (90%) occurred during the first infusion. Most IRRs were reported as Grade 1 (6%) and Grade 2 (12%) while 3% experienced Grade 3 IRRs. Serious IRRs were reported by 4% of patients and included symptoms of pyrexia and lethargy. Median time to onset and the median duration of the first occurrence of an IRR was 1 day. One patient (1%) discontinued treatment due to IRRs, experiencing Grade 3 IRRs at first and second infusion. No Grade 4 or 5 IRRs were reported. **Thrombocytopenia** Thrombocytopenic events, (thrombocytopenia and platelet count decreased) occurred in 38% of patients treated with belantamab mafodotin 2.5 mg/kg. Grade 2 thrombocytopenic events occurred in 3% of patients, Grade 3 in 9%, and Grade 4 in 13%. Grade 3 bleeding events occurred in 2% of patients and no Grade 4 or 5 events were reported. **Infections** Upper respiratory tract infections were commonly reported across the belantamab mafodotin clinical programme and were mostly mild to moderate (Grade 1 to 3), occurring in 9% of patients treated with belantamab mafodotin 2.5 mg/kg. There were no SAEs of upper respiratory tract infections reported. Pneumonia was the most frequent infection reported in 11% of patients treated with belantamab mafodotin 2.5 mg/kg. Pneumonia was also the most frequent SAE, reported in 7% of patients. Infections with a fatal outcome were primarily due to pneumonia (1%). **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: **Belgium** Federal Agency for Medicines and Health Products Division Vigilance Boîte Postale 97 1000 Brussels Madou Website: www.notifierneffetindesirable.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 **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland **DATE OF APPROVAL OF THE TEXT** 05/2023 (v9) **DELIVERY STATUS** Medicinal product subject to medical prescription.

Claude Leroy

Dans cette rubrique, nous présentons un bref résumé d'études significatives publiées dans des revues médicales internationales de premier plan.

ZUMA-5: analyse positive à 3 ans d'axi-cel dans le lymphome non hodgkinien indolent récidivant ou réfractaire

Les lymphomes non hodgkiniens indolents (LNHi) récidivants ou réfractaires (R/R), parmi lesquels le lymphome folliculaire (LF) et le lymphome de la zone marginale (LZM), sont considérés comme largement incurables, la plupart des patients subissant à terme d'autres rechutes de la maladie.

Chez les patients atteints de LF, les rémissions sont progressivement plus courtes et la survie est réduite après les traitements de 2^e ligne et ultérieurs. En outre, les patients dont le LF évolue dans les 24 mois suivant le début de la première chimio-immunothérapie contenant un anti-CD20 ont un pronostic défavorable, avec une survie réduite malgré les traitements disponibles pour le stade R/R.

Les progrès récents dans les options thérapeutiques pour le LNHi, y compris les cellules CAR-T, ont amélioré les résultats dans la maladie R/R. L'axicabtagène ciloleucl (axi-cel) est un traitement à base de cellules CAR-T autologues anti-CD19. Il comprend un domaine de costimulation CD28 afin de provoquer une expansion rapide et robuste, qui entraîne une cytotoxicité spécifique et aide à surmonter les limites du système immunitaire. L'axi-cel est approuvé chez les adultes souffrant d'un LF R/R. Cette autorisation a été soutenue par l'analyse primaire de ZUMA-5, une étude internationale de phase II monobras réalisée chez 104 patients atteints de LNHi, dans laquelle le taux de réponse globale était de 92% (74% de taux de réponse complète) après un suivi médian de 17,5 mois. Les auteurs de ZUMA-5 ont rapporté récemment les résultats après 3 ans de suivi.

Dans cette étude, les patients éligibles atteints de LNHi R/R après ≥ 2 lignes de traitement avaient subi une leucaphérèse suivie d'une chimiothérapie de déplétion lymphocytaire et d'une perfusion d'axi-cel (2×10^6 cellules CAR-T/kg). Après un suivi médian de 41,7 mois pour le LF et de

31,8 mois pour le LZM, les taux de réponse globale étaient comparables à ceux de l'analyse primaire (94% pour le LF et 77% pour le LZM). La survie médiane sans progression s'élevait à 40,2 mois dans le LF et n'a pas encore été atteinte dans le LZM. Par ailleurs, les médianes de survie globale n'ont été atteintes dans aucun des deux types de maladie.

Les effets indésirables de grade ≥ 3 survenus depuis l'analyse précédente concernaient principalement des patients récemment traités. Les résultats cliniques et pharmacocinétiques présentaient une corrélation négative avec une exposition récente à la bendamustine et un volume tumoral métabolique élevé.

En conclusion, après 3 ans de suivi chez ces patients atteints de LNHi R/R, l'axi-cel a démontré des réponses durables, avec très peu de rechutes au-delà de 2 ans et une sécurité gérable.

Neelapu SS, Chavez J, Sehgal A, et al. Three-year follow-up analysis of axicabtagene ciloleucl in relapsed/refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5). *Blood* 2023 Oct 25;blood.2023021243. doi: 10.1182/blood.2023021243.

AML18: fractionnement versus dose unique de gemtuzumab ozogamicine dans la LMA chez le patient âgé

Environ trois quarts des patients de plus de 60 ans qui souffrent d'une leucémie myéloïde aiguë (LMA) et qui ont répondu à l'association daunorubicine/cytosine arabinoside (ara-C) rechutent dans les 3 ans.

L'étude AML16 a montré, chez des patients plus âgés (médiane: 67 ans), que l'ajout d'une dose unique de gemtuzumab ozogamicine (G0) à un traitement d'induction soit par daunorubicine/ara-C [DA], soit par daunorubicine/clofarabine améliorait la survie globale (*overall survival*, OS) (20% versus 15% à 4 ans; *hazard ratio* [HR]: 0,82 [0,72-1,0]; $p = 0,05$) en raison d'une réduction du risque de rechute, sans augmentation de la toxicité.

Les auteurs d'une autre étude, ALFA 0701, ont rapporté que l'ajout d'un schéma fractionné de 3 doses de G0 à la chimiothérapie d'induction DA chez des patients âgés entre 50 et 70 ans a également amélioré de manière significative la survie sans événement. Ils n'ont pas observé d'augmentation du nombre de décès à l'induction, mais la toxicité hématologique était augmentée, en particulier sur le plan de la récupération plaquettaire. Bien qu'il soit difficile de comparer directement les deux essais en raison des différentes tranches d'âge, il semble que le schéma fractionné utilisé dans ALFA 0701 ait apporté un plus grand bénéfice en termes de survie que la dose unique utilisée dans AML16, malgré la toxicité accrue.

Pour y voir plus clair, l'étude AML18 a randomisé 852 patients (âge médian: 68 ans) atteints de LMA/myélodysplasie à haut risque pour se voir administrer du G0 soit au jour 1 (G01), soit aux jours 1 et 4 (G02) de la première phase d'induction. La période médiane de suivi était de 50,2 mois. Le schéma fractionné à 2 doses administrées aux jours 1 et 4 a été préféré au schéma à 3 doses utilisé dans ALFA 0701 en raison des préoccupations concernant la toxicité. De plus, un profilage moléculaire et un test de la maladie résiduelle mesurable (*measurable residual*

disease, MRD) par cytométrie de flux ont été réalisés afin d'évaluer toute différence d'efficacité entre les schémas de G0 dans les sous-groupes moléculaires. Les auteurs ont présenté les résultats à 5 ans. Bien que les taux de rémission complète (RC) après la première phase d'induction ne différaient pas significativement entre les bras (G02: 63%; G01: 57%; *odds ratio* [OR]: 0,78; $p = 0,08$), il y a eu dans le groupe G02 significativement plus de RC avec MRD < 0,1% (50% vs 41%; OR: 0,72; $p = 0,027$). Cette réduction différentielle de la MRD avec G02 variait selon les sous-types moléculaires et était plus importante pour les mutations IDH. La survie globale à 5 ans était de 29% dans le groupe G02 et de 24% dans le groupe G01 (HR: 0,89; $p = 0,14$). Dans une analyse de sensibilité excluant les patients présentant une cytogénétique défavorable ou des mutations TP53, l'OS à 5 ans était de 33% pour G02 et de 26% pour G01 (HR: 0,83; $p = 0,045$). Au total, 228 (27%) patients ont reçu une greffe allogénique en première rémission. L'OS post-transplantation était supérieure dans le groupe G02 (HR: 0,67; $p = 0,033$).

En conclusion, le schéma fractionné était associé à une plus grande réduction de la MRD et à une amélioration de la survie chez les adultes plus âgés sans facteurs de risque cytogénétique défavorables.

Freeman SD, Abin Thomas A, Thomas I, et al. Fractionated vs single-dose gemtuzumab ozogamicin with determinants of benefit in older patients with AML: the UK NCRI AML18 trial. *Blood* 2023;142(20):1697-707.

Des réponses durables grâce au vaccin DCP-001 dans le syndrome myélodysplasique à haut risque et la LMA

Les réponses durables au traitement sont malheureusement rares chez les patients âgés atteints du syndrome myélodysplasique à haut risque (SMD-HR) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA). Des options thérapeutiques d'entretien sont nécessaires de toute urgence, en particulier pour ceux qui ne sont pas éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH).

Une étude clinique de phase I (NCT01373515) a administré du DCP-001, un vaccin à cellules dendritiques dérivé d'une lignée cellulaire leucémique allogène, à des patients atteints de SMD-HR ou de LMA, qui n'étaient pas éligibles pour une GCSH. Les premières données ont montré que le vaccin était sûr, biologiquement actif et capable d'induire des réponses immunitaires humorales et cellulaires.

Les auteurs ont rapporté récemment une actualisation du suivi clinique, y compris des caractéristiques de base supplémentaires telles que le nombre de blastes, la cytogénétique, la charge mutationnelle et les thérapies pré- et post-vaccinales. Tous les patients avaient reçu une chimiothérapie d'induction à haute dose conformément aux protocoles de la Fondation d'héματο-oncologie pour adultes des Pays-Bas (HOVON), avec un schéma conventionnel standard 7+3 composé de cytarabine et d'une antracycline avec ou sans nouveaux médicaments émergents dans les bras expérimentaux. Trois patients ont reçu des lignes de traitement supplémentaires, en l'occurrence de l'azacitidine.

Les auteurs ont inclus les résultats du séquençage ciblé de nouvelle génération et de la cytogénétique pour déterminer les facteurs de risque moléculaires. La population étudiée comprenait 12 patients: 6 patients atteints de LMA, 3 patients atteints de LMA avec un SMD antérieur et 3 patients atteints de SMD avec excès de blastes. Sept patients sur 12 ont répondu au traitement, tandis que la maladie a progressé chez 5 d'entre eux. Chez les 7 répondants, la médiane de survie sans rechute et celle de survie globale s'élevaient à respectivement 420 jours et à 1.090 jours, chiffres à comparer à une médiane de survie globale de 144 jours

pour les 5 non-répondeurs ($p = 0,03$). Les variables discriminantes en faveur de la réponse étaient un pourcentage plus faible de blastes dans la moelle osseuse au début de l'étude ($p = 0,022$) et une rémission complète et/ou un état stable de la maladie ($p = 0,003$).

Ensuite, les auteurs ont déterminé le potentiel clinique du DCP-001 en tant que thérapie de maintenance/consolidation en comparant les 5 répondeurs DCP-001 en rémission complète à l'entrée de l'étude à une cohorte historique de l'étude HOVON97 (EudraCT 2008-001290-15) et de l'étude QUAZAR (QUAZAR AML-001, NCT01757535).

En conclusion, les données collectées et l'analyse *post hoc* de HOVON97 et de QUAZAR suggèrent que le DCP-001 suivi par l'administration d'azacitidine peut ré-induire des rémissions durables après une progression de la maladie.

Janssen LLG, Westers TM, Rovers J, et al. Durable responses and survival in high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia patients receiving the allogeneic leukemia-derived dendritic cell vaccine DCP-001. *Hemasphere* 2023;7(11):e968.

ADVANCE IV: efficacité et innocuité de l'efgartigimod dans la thrombopénie immunitaire primaire

La thrombopénie immunitaire (TI) primaire est une maladie auto-immune acquise, médiée en partie par des auto-anticorps ciblant les antigènes plaquettaires et caractérisée par une thrombopénie isolée ($< 100 \times 10^9$ plaquettes/l). Les personnes touchées souffrent d'hémorragies (rarement mortelles) et de fatigue.

Les traitements initiaux réduisent la clairance plaquettaire et entraînent souvent une augmentation précoce – quoique transitoire – du nombre de plaquettes, mais leur utilisation à long terme est compliquée par des problèmes de toxicité, la tolérance individuelle et l'absence de réponse continue. Les traitements de 2^e ligne comprennent les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (avatrombopag, eltrombopag, hetrombopag, romiplostim et thrombopoïétine humaine recombinante), l'anti-corps anti-CD20 rituximab et le fostamatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase. Quant à la splénectomie, elle n'est recommandée qu'aux personnes atteintes de TI chronique (= depuis plus d'un an) et qui répondent mal à ces traitements médicamenteux.

Le récepteur néonatal FcRn est un régulateur clé de l'homéostasie des IgG. Les traitements qui appauvrissent la quantité d'IgG, comme l'immunoadsorption et la plasmaphérese, ont historiquement été utilisés pour traiter la TI, ce qui justifie l'utilisation de l'inhibition du FcRn dans cette

affection. Premier d'une nouvelle classe thérapeutique, l'efgartigimod est un fragment de Fc dérivé d'IgG1 humaine et qui présente une affinité pour le FcRn supérieure à celle des IgG endogènes, réduisant ainsi le recyclage des IgG et augmentant la dégradation d'autoanticorps IgG. L'un des avantages procurés par l'efgartigimod est qu'il n'affecte pas la production d'IgG normales, ni la fonction lymphocytaire T.

L'étude de phase III ADVANCE IV, randomisée, d'une durée de 24 semaines et incluant 131 patients, a évalué l'efgartigimod IV (10mg/kg/semaine, en 1h) versus placebo dans la TI chronique (nombre de plaquettes < 30.000), y compris chez des patients qui avaient déjà suivi plusieurs traitements. Le critère d'évaluation primaire était une réponse soutenue en termes de numération plaquettaire ($\geq 50 \times 10^9$ pendant au moins 4 des 6 dernières semaines). 22% des patients du groupe efgartigimod ont atteint le critère d'évaluation primaire, contre 5% de ceux du groupe placebo ($p = 0,032$; différence ajustée de la réponse: 16%; intervalle de confiance à 95%: 2,6-26,4). Le nombre médian de semaines de contrôle de la maladie s'élevait à 2,0 (intervalle interquartile: 0,0-11,0) avec l'efgartigimod contre 0,0 (0,0-1,0) avec le placebo ($p = 0,0009$).

L'efgartigimod était bien toléré, la majorité des événements indésirables étant de gravité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents dans les deux groupes étaient les maux de tête (16% dans le groupe efgartigimod et 13% dans le groupe placebo), l'hématurie (16% dans les deux groupes) et les pétéchies (15% versus 27%).

Notant les résultats positifs obtenus, les auteurs de l'étude ajoutent que son suivi pourrait être étendu et que l'efgartigimod est actuellement évalué en administration sous-cutanée dans l'étude ADVANCE SC+.

Broome CM, McDonald V, Miyakawa Y, et al. Efficacy and safety of the neonatal Fc receptor inhibitor efgartigimod in adults with primary immune thrombocytopenia (ADVANCE IV): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10413):1648-59.



Anémie associée à un infarctus aigu du myocarde: quel seuil idéal pour transfuser?

On sait que l'anémie est fréquente chez les patients souffrant d'un infarctus aigu du myocarde. L'indication de leur transfuser du sang reste controversée, en raison d'un manque de preuves suffisantes malgré les nombreuses études déjà réalisées sur cette question.

D'un point de vue mécanistique, une transfusion sanguine peut réduire les lésions ischémiques en améliorant l'apport d'oxygène aux tissus myocardiques et en réduisant ainsi le risque de récurrence ou de décès. À l'inverse, l'administration d'un supplément sanguin, qui augmente la charge liquidienne, pourrait avoir comme conséquence une plus grande fréquence de survenue d'insuffisance cardiaque, ainsi qu'une augmentation du risque infectieux par immunosuppression, des thromboses liées à une viscosité sanguine plus élevée et un état inflammatoire aggravé.

Les études randomisées qui ont comparé une stratégie de transfusion restrictive à une stratégie moins restrictive, pour un total de 21.433 patients, ont montré une diminution de 50% des transfusions sans différence de morbidité ou de mortalité. Pour tenter d'y voir plus clair, l'étude interventionnelle et randomisée de phase III MINT (*Myocardial Ischemia and Transfusion*) visait à préciser si le risque de décès ou de récurrence d'infarctus dans les 30 jours différait entre une stratégie de transfusion restrictive (seuil d'hémoglobine: 7-8g/dl) et une stratégie de transfusion moins restrictive (seuil d'hémoglobine: < 10g/dl) chez 3.504 patients anémiques ayant présenté un infarctus aigu du myocarde avec anémie. Le nombre moyen (\pm déviation standard) d'unités de globules rouges transfusées était de $0,7 \pm 1,6$ dans le groupe stratégie restrictive et de $2,5 \pm 2,3$ dans le groupe stratégie moins restrictive. Le taux moyen d'hémoglobine était de $1,3$ à $1,6$ g/dl plus bas dans le groupe stratégie restrictive que dans le groupe stratégie non restrictive les jours 1 à 3 après la randomisation.

Un événement primaire est survenu chez 16,9% des patients du premier groupe et chez 14,5% des patients du second groupe (*risk ratio* [RR] modélisé avec imputation multiple pour le suivi incomplet: 1,15; intervalle de confiance [IC] 95%: 0,99-1,34; $p = 0,07$). Plus précisément, le décès est survenu chez 9,9% des patients du premier groupe et chez 8,3%

des patients du second groupe (RR: 1,19; IC 95%: 0,96-1,47), et une récurrence d'infarctus s'est produite chez respectivement 8,5% et 7,2% des patients (RR: 1,19; IC 95%: 0,94-1,49).

Les auteurs de MINT concluent que la stratégie transfusionnelle moins restrictive n'a pas réduit de manière significative le risque de récurrence d'infarctus ou de décès à 30 jours dans l'étude MINT. Ils ajoutent cependant qu'il n'est pas possible d'exclure les inconvénients potentiels d'une stratégie restrictive. Cette étude ne permet donc pas de clore une controverse en cours depuis de nombreuses années.

Carson JL, Brooks MM, Hébert PC, et al. Restrictive or liberal transfusion strategy in myocardial infarction and anemia. *N Engl J Med.* 2023 Nov 11. doi: 10.1056/NEJMoa2307983

Reçu: 04/12/2023 – Accepté: 10/12/2023

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. **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT** Inrebic 100 mg hard capsules. **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Each hard capsule contains fedratinib dihydrochloride monohydrate equivalent to 100 mg fedratinib. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Hard capsule. Reddish-brown opaque capsules, 21.4 - 22.0 mm (size O), printed with "FEDR" on the cap and "100 mg" on the body in white ink. **4. CLINICAL PARTICULARS** **4.1. Therapeutic indications** Inrebic is indicated for the treatment of disease-related splenomegaly or symptoms in adult patients with primary myelofibrosis, post polycythaemia vera myelofibrosis or post essential thrombocythaemia myelofibrosis who are Janus Associated Kinase (JAK) inhibitor naive or have been treated with ruxolitinib. **4.2. Posology and method of administration** Treatment with Inrebic should be initiated and monitored under the supervision of physicians experienced in the use of anti-cancer medicinal products. **Posology.** Patients who are on treatment with ruxolitinib, prior to starting treatment with Inrebic, must taper and discontinue ruxolitinib according to the ruxolitinib prescribing information. Baseline testing of thiamine (vitamin B1) levels, complete blood count, hepatic panel, amylase/lipase, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine should be obtained prior to starting treatment with Inrebic, periodically during treatment and as clinically indicated. Inrebic treatment should not be started in patients with thiamine deficiency, until thiamine levels have been corrected (see section 4.4). Initiating treatment with Inrebic is not recommended in patients with a baseline platelet count below $50 \times 10^9/L$ and $ANC < 1.0 \times 10^9/L$. It is recommended that prophylactic anti-emetics be used according to local practice for the first 8 weeks of treatment and continued thereafter as clinically indicated (see section 4.4). Administration of Inrebic with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting. The recommended dose of Inrebic is 400 mg once daily. Treatment may be continued for as long as patients derive clinical benefit. Dose modifications should be considered for haematologic and non-haematologic toxicities (Table 1). Inrebic should be discontinued in patients who are unable to tolerate a dose of 200 mg daily. If a dose is missed, the next scheduled dose should be taken the following day. Extra capsules should not be taken to make up for the missed dose. **Dose modifications.** Dose modifications for haematologic toxicities, non-haematologic toxicities and management of Wernicke's encephalopathy (WE) are shown in Table 1. **Dose management of thiamine levels** Before treatment initiation and during treatment, thiamine levels should be replenished if they are low. During treatment, thiamine levels should be assessed periodically (e.g. monthly for the first 3 months and every 3 months thereafter) and as clinically indicated (see section 4.4). **Dose modifications with concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors** If concomitant strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, the dose of Inrebic should be reduced to 200 mg. Patients should be carefully monitored (e.g. at least weekly) for safety (see section 4.4 and 4.5). In cases where coadministration with a strong CYP3A4 inhibitor is discontinued, the Inrebic dose should be increased to 300 mg once daily during the first two weeks after discontinuation of the CYP3A4 inhibitor and then 400 mg once daily thereafter as tolerated. Additional dose adjustments should be made as needed, based upon monitoring of Inrebic-related safety and efficacy. **Dose re-escalation** If the adverse reaction due to Inrebic that resulted in a dose reduction is controlled with effective management and the toxicity is resolved for at least 28 days, the dose level may be re-escalated to one dose level higher per month up to the original dose level. Dose re-escalation is not recommended if the dose reduction was due to a Grade 4 non-haematologic toxicity, \geq Grade 3 alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), or total bilirubin elevation, or recurrence of a Grade 4 haematologic toxicity. **Table 1: Dose reductions for haematologic, non-haematologic treatment emergent toxicities and management of Wernicke's encephalopathy.** Haematologic toxicity. Dose reduction. Grade 3 thrombocytopenia with active bleeding (platelet count $< 50 \times 10^9/L$) or Grade 4 thrombocytopenia (platelet count $< 25 \times 10^9/L$). Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 2 (platelet count $\geq 75 \times 10^9/L$) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Grade 4 neutropenia (absolute neutrophil count $[ANC] < 0.5 \times 10^9/L$). Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 2 ($ANC < 1.5 \times 10^9/L$) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Granulocyte growth factors may be used at the physician's discretion (see sections 4.4 and 4.5). Grade 3 and higher anaemia, transfusion indicated (haemoglobin level < 8.0 g/dL). Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 2 (haemoglobin level < 10.0 g/dL) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Recurrence of a Grade 4 haematologic toxicity. Inrebic discontinuation as per physician's discretion. **Non-haematologic toxicity.** **Dose reduction.** \geq Grade 3 nausea, vomiting or diarrhoea not responding to supportive measures within 48 hours. Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 1 or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. \geq Grade 3 ALT/AST (> 5.0 to $20.0 \times$ upper limit of normal $[ULN]$) or bilirubin (> 3.0 to 10.0 ULN). Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 1 (AST/ALT ($> ULN - 3.0 \times ULN$) or bilirubin ($> ULN - 1.5 \times ULN$)) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Monitor ALT, AST and bilirubin (total and direct) every 2 weeks for at least 3 months following the dose reduction. If re-occurrence of a Grade 3 or higher elevation, discontinue treatment with Inrebic. \geq Grade 3 amylase / lipase (> 2.0 to $5.0 \times ULN$). Interrupt Inrebic dose until resolved to Grade 1 ($> ULN - 1.5 \times ULN$) or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. Monitor amylase / lipase every 2 weeks for at least 3 months following the dose reduction. If re-occurrence of a Grade 3 or higher elevation, discontinue treatment with Inrebic. \geq Grade 3 other non-haematologic toxicities. Interrupt Inrebic dose until resolved to \leq Grade 1 or baseline. Restart dose at 100 mg daily below the last given dose. **Management of thiamine levels and Wernicke's encephalopathy. Dose reduction.** For thiamine levels $<$ normal range (74 to 222 nmol/L)* but ≥ 30 nmol/L without signs or symptoms of WE. Interrupt Inrebic treatment. Dose with daily 100 mg oral thiamine until thiamine levels are restored to normal range*. Consider re-starting Inrebic treatment when thiamine levels are within normal range*. For thiamine levels $<$ 30 nmol/L without signs or symptoms of WE. Interrupt Inrebic treatment. Initiate treatment with parenteral thiamine at therapeutic dosages until thiamine levels are restored to normal range*. Consider re-starting Inrebic treatment when thiamine levels are within normal range*. For signs or symptoms of WE regardless of thiamine levels. Discontinue Inrebic treatment and immediately administer parenteral thiamine at therapeutic dosages. *the normal thiamine range may differ depending on the methods used by the laboratory. **Special populations** **Renal impairment** For patients with severe renal impairment (creatinine clearance $[CL_{Cr}]$ ≤ 15 mL/min to 29 mL/min by Cockcroft-Gault $[C-G]$), the dose should be reduced to 200 mg. No modification of the starting dose is recommended for patients with mild to moderate renal impairment (CL_{Cr} 30 mL/min to 89 mL/min by C-G). Due to potential increase of exposure, patients with pre-existing moderate renal impairment may require at least weekly safety monitoring and if necessary, dose modifications based on adverse reactions. **Hepatic impairment** Inrebic pharmacokinetics have not been evaluated in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C or total bilirubin > 3 times ULN and any AST increase) should be avoided. No modification of the starting dose is required for patients with mild to moderate hepatic impairment. **Elderly** No additional dose adjustments are required in elderly patients (> 65 years of age). **Paediatric population** The safety and efficacy of Inrebic in children and adolescents aged up to 18 years have not been established. No data are available. **Method of administration** Inrebic is for oral use. The capsules should not be opened, broken or chewed. They should be swallowed whole, preferably with water, and may be taken with or without food. Administration with a high fat meal may reduce the incidence of nausea and vomiting, therefore it is recommended to be taken with food. **4.3. Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Pregnancy (see section 4.6). **4.8. Undesirable effects** **Summary of the safety profile** The overall safety information of Inrebic was assessed in 608 patients who received continuous doses of Inrebic in Phase 1, 2 and 3 clinical studies. **Primary or secondary myelofibrosis (JAKARTA, JAKARTA2, ARD1936)** In clinical studies of patients with primary myelofibrosis (MF), post polycythaemia vera myelofibrosis (post-PV MF), or post essential thrombocythaemia myelofibrosis (post-ET MF), treated with Inrebic 400 mg (N=203), including patients previously exposed to ruxolitinib (N=97; JAKARTA2), the median exposure was 35.6 weeks (range 0.7 to 114.6 weeks) and the median number of cycles (1 cycle = 28 days) initiated was 9 cycles. Sixty-three percent of 203 patients were exposed for 6 months or longer and 38% were exposed for 12 months or longer. Among the 203 patients with MF treated with a 400 mg dose of Inrebic in the clinical studies, the most frequent non-haematologic adverse reactions were diarrhoea (67.5%), nausea (61.6%), and vomiting (44.8%). The most frequent haematologic adverse reactions were anaemia (99.0%) and thrombocytopenia (68.5%) based on laboratory values (Table 2). The most frequent serious adverse reactions in MF patients treated with 400 mg were anaemia (2.5% based on reported adverse events and not laboratory values) and diarrhoea (1.5%). Permanent discontinuation due to adverse event regardless of causality occurred in 24% of patients receiving 400 mg of Inrebic. **Tabulated list of adverse reactions** Adverse reactions from clinical studies for entire treatment duration (Table 2) are listed by MedDRA system organ class. Within each system organ class, the adverse reactions are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. 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 available data). **Table 2: All adverse reactions by system organ class and preferred term** **System organ class** **Adverse reaction** **All grades** **Frequency** **Infections and infestations** Urinary tract infection Very common **Blood and lymphatic system disorders** Anaemia^a Very common Thrombocytopenia^a Very common Neutropenia^a Very common Bleeding^b Very common **Metabolism and nutrition disorders** Lipase increased^a Very common Amylase increased^a Very common **Nervous system disorders** Headache Very common Wernicke's encephalopathy Common Dizziness Common **Vascular disorders** Hypertension Common **Gastrointestinal disorders** Diarrhoea Very common Vomiting Very common Nausea Very common Constipation Very common Dyspepsia Common **Hepatobiliary disorders** Alanine aminotransferase increased^a Very common Aspartate aminotransferase increased^a Very common **Musculoskeletal and connective tissue disorders** Bone pain Common Muscle spasms Very common Pain in extremity Common **Renal and urinary disorders** Blood creatinine increased^a Very common Dysuria Common **General disorders and administration site conditions** Fatigue/ Asthenia Very common **Investigations** Weight increased Common MedDRA = Medical dictionary of regulatory activities SMQ = Standardized MedDRA Query (a grouping of several MedDRA preferred terms to capture a medical concept). ^a Frequency is based on laboratory value. ^b Bleeding includes any type associated with thrombocytopenia requiring clinical intervention. Bleeding is evaluated using the MedDRA SMQ haemorrhage terms (broad scope). **Description of selected adverse reactions** **Encephalopathy, including Wernicke's** Serious cases of encephalopathy, including 1 established case of Wernicke's, were reported in 1.3% (8/608) of patients treated with Inrebic in clinical studies; 7 patients were taking Inrebic at 500 mg daily prior to the onset of neurologic findings and had predisposing factors such as malnutrition, gastrointestinal adverse events, and other risk factors that could lead to thiamine deficiency. One patient treated with Inrebic at 400 mg was determined to have hepatic encephalopathy. Most events resolved with some residual neurological symptoms including memory loss, cognitive impairment and dizziness, except for one fatal case (1/608; 0.16%). This was a patient with head and neck cancer, brain metastasis, difficulty eating, and weight loss who received fedratinib 500 mg in a study for another indication (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance and section 4.9). **Gastrointestinal toxicity** Nausea, vomiting, and diarrhoea are among the most frequent adverse reactions in Inrebic-treated patients. In MF patients treated with 400 mg of Inrebic, diarrhoea occurred in 68% of patients, nausea in 62% of patients, and vomiting in 45% of patients. Grade 3 diarrhoea, nausea, and vomiting occurred in 5%, 0.5% and 2% of patients, respectively. The median time to onset of any grade nausea, vomiting, and diarrhoea was 2 days, with 75% of cases occurring within 3 weeks of starting treatment. Dose interruptions and reductions due to gastrointestinal toxicity were reported in 11% and 9% of patients, respectively. Permanent discontinuation of 400 mg Inrebic occurred due to gastrointestinal toxicity in 4% of patients (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance). **Anaemia** In patients with primary or secondary myelofibrosis treated with 400 mg of Inrebic, 52% of patients developed Grade 3 anaemia. The median time to first onset of Grade 3 anaemia event was approximately 60 days with 75% of cases occurring within 4 months of starting treatment. Red blood cell transfusions were received by 58% of 400 mg Inrebic treated patients and permanent discontinuation of 400 mg Inrebic occurred due to anaemia in 1.5% of patients (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance). **Thrombocytopenia** In patients with primary or secondary myelofibrosis treated with 400 mg of Inrebic, 14% and 9% of patients developed Grade 3 and Grade 4 thrombocytopenia, respectively. The median time to first onset of Grade 3 or 4 thrombocytopenia was approximately 70 days with 75% of cases occurring within 7 months of starting treatment. Platelet transfusions were received by 9% of 400 mg Inrebic-treated patients. Bleeding (associated with thrombocytopenia), that required clinical intervention occurred in 11% of patients. Permanent discontinuation of treatment due to thrombocytopenia occurred in 3% of patients (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance). **Neutropenia** Grade 4 neutropenia occurred in 3.5% of patients and dose interruption due to neutropenia were reported in 0.5% of patients (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance). **Hepatic toxicity** Elevations of ALT and AST (all Grades) occurred in 52% and 59%, respectively, with Grade 3 or 4 in 3% and 2%, respectively, of 400 mg Inrebic-treated patients. The median time to onset of any Grade transaminase elevation was approximately 1 month, with 75% of cases occurring within 3 months of starting treatment (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance). **Elevated amylase/lipase** Elevations of amylase and/or lipase (all Grades) occurred in 24% and 40%, respectively, of Inrebic treated MF patients. Most of these events were Grade 1 or 2, with Grade 3/4 in 2.5% and 12%, respectively (see section 4.2). The median time to onset of any Grade amylase or lipase elevation was 16 days, with 75% of cases occurring within 3 months of starting treatment. Permanent discontinuation of treatment due to elevated amylase and/or lipase occurred in 1.0% of patients receiving 400 mg of Inrebic (see sections 4.2 and 4.4 for monitoring and management guidance). **Elevated creatinine** Elevations of creatinine (all Grades), occurred in 74% of MF patients taking 400 mg of Inrebic. These elevations were generally asymptomatic Grade 1 or 2 events, with Grade 3 elevations observed in 3% of patients. The median time to onset of any Grade creatinine elevation was 27 days, with 75% of cases occurring within 3 months of starting treatment. Dose interruptions and reductions due to elevated creatinine were reported in 1% and 0.5% of patients, respectively. Permanent discontinuation of treatment due to elevated creatinine occurred in 1.5% of 400 mg Inrebic-treated patients (see sections 4.2 and 4.4). **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Ireland **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER** EU/1/20/1514/001 **9. MODE OF DELIVERY** Medicinal product subject to medical prescription. **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 23/02/2023 Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

Reimbursement from Sept 1st 2023

INREBIC[®] for your Myelofibrosis patients

INREBIC[®] is now reimbursed for the treatment of splenomegaly or disease-related symptoms in **adult patients with primary myelofibrosis, myelofibrosis secondary to polycythaemia vera, or secondary to essential thrombocythaemia** who were previously treated with ruxolitinib and are no longer eligible for treatment with ruxolitinib, in patients

- ✓ at symptomatic intermediate-1 risk (DIPSS score = 1) OR intermediate-2 to high risk (DIPSS score \geq 2)
- ✓ AND a peripheral blood blast count of $<$ 10%
- ✓ AND symptomatic palpable splenomegaly of \geq 5 cm below the left costal margin
- ✓ AND a blood platelet count of \geq 50 $\times 10^9/L$
- ✓ AND a life expectancy of more than 6 months



Worsening myelofibrosis symptoms change how your patients see things. Help them see another way forward.

La piste prometteuse des organoïdes de cancer de la tête et du cou dans la recherche en cancérologie: perspective d'avenir

Hannah Zaryouh^{1*}, Hanne Verswyvel^{1,2*}, Mauranne Bauwens^{1,2}, Gilles Van Haesendonck³, Christophe Deben¹, Abraham Lin^{1,2}, Jorrit De Waele¹, Jan B. Vermorken^{1,4}, Senada Koljenovic⁵, Annemie Bogaerts², Filip Lardon¹, Evelien Smits^{1†}, An Wouters^{1†}

1. Center for Oncological Research (CORE), Integrated Personalized & Precision Oncology Network (IPPON), Universiteit Antwerpen

2. PLASMANT, Département de chimie, Universiteit Antwerpen

3. Département d'otorhinolaryngologie et Chirurgie de la tête et du cou, UZ Antwerpen

4. Département d'oncologie médicale, UZ Antwerpen

5. Département de pathologie, UZ Antwerpen

*Co-premier auteur

† Co-dernier auteur

Avec près de 900.000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année et une incidence annuelle qui continue d'augmenter, les cancers de la tête et du cou (CTC) représentent un énorme défi. Souvent, ils ne sont diagnostiqués qu'à un stade tardif et nécessitent par conséquent des traitements complexes. Les récidives constituent malheureusement un problème courant. La durée moyenne de survie est limitée à quelques mois. Il est donc urgent de mettre au point de nouveaux traitements prometteurs pour ces cancers. Pour progresser dans ce domaine, il est essentiel d'avoir recours à des modèles d'étude innovants.

Le développement de ces nouveaux traitements commence par des recherches en laboratoire, dans lesquelles les cultures cellulaires traditionnelles en deux dimensions ont leurs limites. C'est pourquoi les chercheurs s'intéressent de plus en plus à des modèles tridimensionnels plus sophistiqués, notamment aux organoïdes de CTC. Ce nouveau modèle prometteur préserve à la fois le profil génétique et les caractéristiques morphologiques de la tumeur d'origine du patient. Les organoïdes du CTC permettent donc de tester des traitements innovants, et peut-être même de prédire la réponse d'un patient à certaines thérapies. Bien que les organoïdes tumoraux soient prometteurs en tant que moyen «d'amener les patients dans le laboratoire», il reste un certain nombre de difficultés à surmonter, comme le temps de développement et l'applicabilité à tous les types de tumeurs, ainsi que l'absence de cellules immunitaires et d'autres composantes du micro-environnement. Nous avons donc ardemment besoin de protocoles standardisés pour la mise au point des organoïdes et la réduction du temps de développement.

En conclusion, les organoïdes tridimensionnels de CTC offrent des perspectives d'avenir prometteuses pour les traitements anticancéreux. Ils pourraient contribuer à la mise au point de traitements personnalisés et, par conséquent, à l'amélioration des taux de survie des patients cancéreux. Il importe toutefois d'étudier leur capacité prédictive et leurs possibilités d'application de manière plus approfondie avant de les mettre en œuvre à grande échelle.

Cancers de la tête et du cou: impact sur le patient et sur la pratique clinique

Avec près de 900.000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde, les cancers de la tête et du cou (CTC) arrivent à la 7^e place au classement des cancers les plus fréquents, et malheureusement, ils font

partie des types de cancer dont l'incidence annuelle ne cesse d'augmenter (1). La maladie consiste en un groupe hétérogène de tumeurs se développant dans la cavité buccale et le pharynx. En raison de cette localisation vulnérable d'un point de vue fonctionnel, les patients présentent souvent des troubles associés à la maladie et au traitement (p. ex., problèmes d'élocution,

de déglutition, de salivation, de respiration, etc.) qui nuisent de manière significative à leur qualité de vie. Par ailleurs, il convient de noter que chez 60% des patients, les tumeurs de la tête et du cou ne sont diagnostiquées qu'à un stade avancé et nécessitent par conséquent un traitement complexe qui consiste souvent en une combinaison de plusieurs thérapies. Cependant, la moitié de ces patients finissent par être victimes d'une récurrence ou par développer des métastases, de sorte que la durée moyenne de survie n'est que de quelques mois (2). Il est donc urgent de mieux répondre aux besoins des patients atteints d'un CTC et d'améliorer leur prise en charge.

Des modèles d'étude innovants sont essentiels pour faire progresser les traitements anticancéreux

Ces dernières années, les chercheurs n'ont pas ménagé leurs efforts pour mieux comprendre les causes et les possibilités de traitement des CTC. Dans le cadre de ces recherches, il est essentiel de disposer de modèles de laboratoire fiables qui optimisent la transposition aux animaux d'expérience et l'utilisation clinique chez les patients cancéreux. Bien que les cultures cellulaires en monocouche bidimensionnelles (2D) conventionnelles soient encore largement utilisées, elles ne permettent pas de reproduire les composantes essentielles du cancer et de son environnement tumoral, de sorte que les taux de développement de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces sont décevants (3). Dans ce contexte, la recherche s'est focalisée ces 10 dernières années sur des modèles de culture tridimensionnels (3D) plus complexes, tels que les sphéroïdes tumoraux et le modèle de la membrane chorioallantoïque de l'embryon de poulet. Ces microtumeurs en 3D présentent une communication intracellulaire et intercellulaire, des gradients de nutriments et d'oxygène et un comportement invasif qui ressemblent davantage au phénotype d'un cancer humain (4). L'hétérogénéité tumorale est toutefois l'une des principales caractéristiques qui rendent la maladie si difficile à traiter et qui font que les traitements ne fonctionnent souvent que partiellement ou temporairement (5). Cette diversité de profil malin n'est reflétée ni dans ces modèles de cancer en 2D, ni dans les modèles en 3D conventionnels, car ils sont dérivés d'une seule lignée cellulaire. L'utilisation d'organoïdes tumoraux pour remédier à ces lacunes est une approche prometteuse dans ce domaine de recherche. Il s'agit de tumeurs microscopiques en 3D, cultivées à partir de tissu tumoral prélevé directement chez des patients. Récemment, des modèles de ce type ont également été développés pour les CTC, et leur similitude avec les cancers d'origine est pleinement validée. À cet égard, il a déjà été démontré que les organoïdes de CTC conservent non seulement le profil moléculaire et génétique,

mais aussi les propriétés morphologiques de la tumeur d'origine (6), ce qui permet de tester de nouveaux traitements dans un cadre beaucoup plus réaliste (Figure 1).

État de la recherche avec les organoïdes de cancer de la tête et du cou et perspectives

Tanaka et al. ont été parmi les premiers à publier un article sur les organoïdes de cancer de CTC, dans lequel ils ont introduit la méthode des «sphéroïdes dérivés de tissu cancéreux» (*cancer tissue-originated spheroids*, CTOS) (7). Cette méthode reposait sur un protocole mis au point par Kondo et al., lesquels avaient décrit que le tissu du patient dissocié en petits amas cellulaires pouvait se développer efficacement dans des sphéroïdes dérivés du patient pour le cancer colorectal (8). Dans le domaine de recherche émergent des organoïdes de CTC, les autres articles ont été publiés essentiellement par des chercheurs de l'*Hubrecht Institute* (6, 9, 10).

Tant le groupe de recherche de Tanaka et al. que celui de l'*Hubrecht Institute* utilisent du tissu primaire de patients, mais ont recours à des méthodes différentes pour mettre au point les organoïdes. Même si les deux méthodes font appel à une matrice extracellulaire pour soutenir la croissance de structures tumorales tridimensionnelles, la méthode CTOS applique une étape intermédiaire au cours de laquelle les cellules tumorales primaires sont d'abord cultivées dans des plaques à adhérence ultra faible, avant d'être transférées dans un gel nutritif. En revanche, la méthode de l'*Hubrecht Institute* repose sur une approche plus directe, puisqu'après le traitement du tissu tumoral, les cellules sont immédiatement mélangées à la matrice de croissance extracellulaire «Cultrex» pour former des organoïdes (4). Ces différentes techniques de culture sont également associées à des taux de réussite différents. En effet, la méthode CTOS a un taux de réussite de 30,2%, ce qui est inférieur à celui de la méthode de l'*Hubrecht Institute*, qui rapporte un taux de réussite de 60% dans son premier article sur la génération d'organoïdes de CTC (11). Cela dit, il convient de noter que dans son article le plus récent, l'institut fait état d'un taux de réussite de seulement 32,6%, ce qui est comparable à celui de la méthode CTOS (9). Au *Centrum voor Oncologisch Onderzoek* (CORE) de l'*Universiteit Antwerpen*, nous utilisons la méthode de l'*Hubrecht Institute*; nous nous concentrerons donc sur les résultats obtenus avec cette méthode.

L'*Hubrecht Institute* est un centre de recherche internationalement reconnu pour ses travaux novateurs dans le domaine de la technologie des organoïdes. L'équipe travaillant sur les organoïdes a été dirigée par le Pr Hans Clevers (12) de 2002 à mars

2022. Son groupe de recherche a joué un rôle majeur dans le développement et l'application des organoïdes, notamment pour les CTC. En effet, en 2019, ces chercheurs ont réussi pour la première fois à cultiver à long terme des organoïdes de CTC à plus grande échelle (pour 31 patients) (6, 13). Il s'agit d'un accomplissement notable, car il permet aux chercheurs de multiplier les cellules tumorales d'un patient cancéreux en laboratoire et de les utiliser pour diverses applications. Autrement dit, les patients ne doivent fournir un échantillon de tissu qu'une seule fois, après quoi cet échantillon peut être utilisé pendant longtemps pour plusieurs études et expériences. Avec une biobanque comptant aujourd'hui 65 organoïdes de CTC, des chercheurs ont déjà mené plusieurs études qui mettent clairement en évidence l'utilité de ce modèle dans la recherche sur ce type de cancer. En plus de conserver les caractéristiques génotypiques et phénotypiques, les organoïdes tumoraux peuvent également être utilisés pour prédire la réponse aux traitements anticancéreux. Des chercheurs ont, par exemple, suivi la réponse de patients qui avaient reçu une radiothérapie adjuvante, et il s'est avéré que les organoïdes cultivés à partir des tumeurs de ces

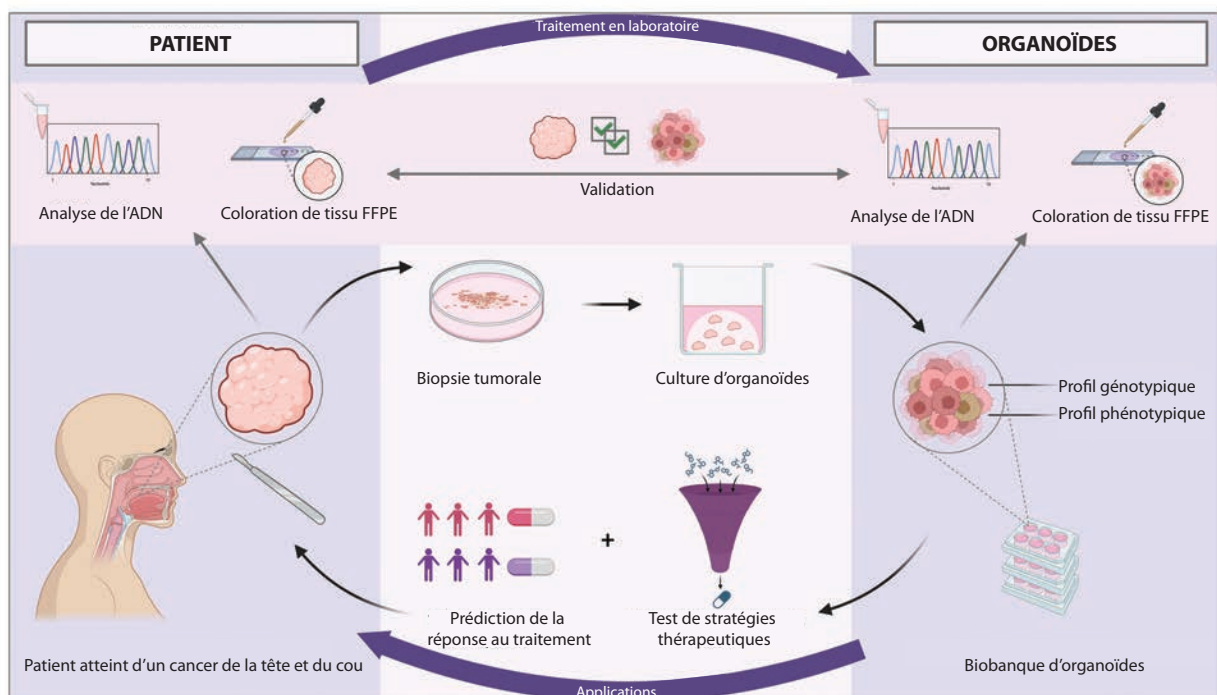
patients présentaient la même réponse que celle observée dans le contexte clinique (6, 9, 13, 14). L'effet de la radiochimiothérapie a également déjà été étudié sur des organoïdes de CTC. Dans ce cadre, il a été constaté que la chimiothérapie rend les organoïdes plus sensibles à la radiothérapie, ce qui correspond aux observations cliniques (9, 14). Ces résultats montrent que les organoïdes de CTC peuvent constituer un précieux modèle d'étude pour prédire la réponse aux thérapies et tester de nouvelles stratégies de traitement (Figure 1).

Applications des organoïdes de cancer de la tête et du cou au CORE

En raison des propriétés uniques et novatrices des organoïdes tumoraux, ce modèle est de plus en plus utilisé pour soutenir un large éventail d'études sur le cancer, y compris dans notre centre de recherche.

Au CORE, nous évaluons notamment de nouveaux traitements combinés pour lutter contre les CTC. L'un de nos domaines de recherche consiste à élucider les mécanismes de résistance

Figure 1: Transformation de tissu tumoral en organoïdes de cancer de la tête et du cou: validation et applications. Une petite partie du tissu du patient est conservée pour l'analyse histologique et génétique, après quoi l'échantillon est traité et cultivé dans une matrice extracellulaire et un milieu de culture spécifiques (partie gauche, partie centrale supérieure). Le profil morphologique et génétique des cultures d'organoïdes réussies est également analysé, afin de le relier à celui du matériel d'origine du patient. Le modèle organoïde peut être appliqué pour plusieurs domaines de recherche (partie droite, partie centrale inférieure).



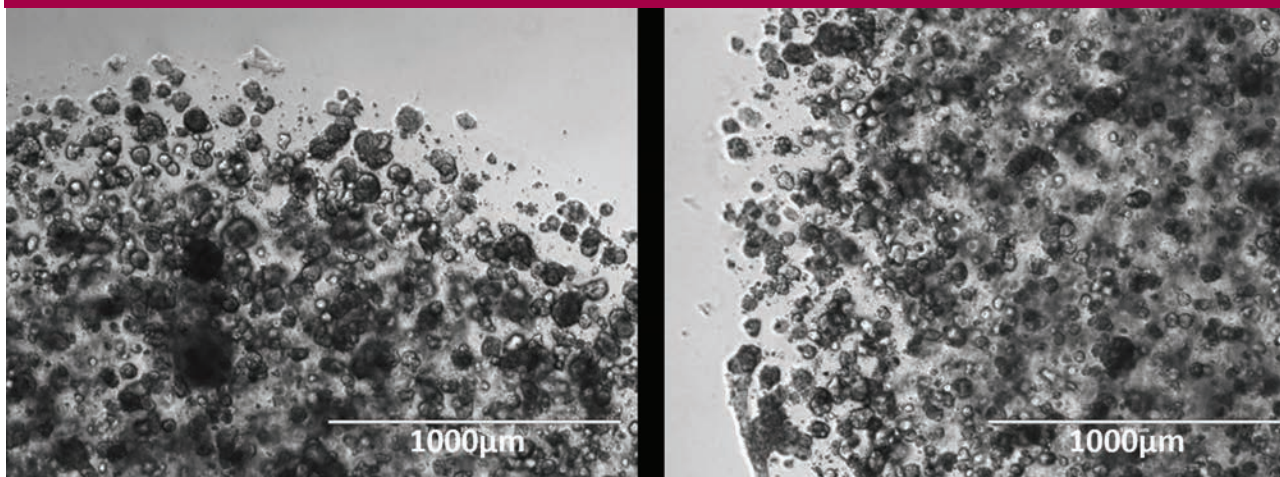
au cétuximab, une thérapie ciblée actuellement utilisée dans la pratique clinique pour traiter les patients atteints d'un CTC. Nous étudions de manière approfondie la base moléculaire de cette résistance, dans le but d'identifier de nouveaux traitements ciblés qui, en association avec le cétuximab, pourraient accroître l'efficacité de cette thérapie (15-18). Ces traitements combinés potentiels sont ensuite testés et validés sur des organoïdes de CTC cultivés en laboratoire, dont la sensibilité au cétuximab a déjà été déterminée.

Un autre aspect sur lequel nous nous concentrons concerne les possibilités d'application de thérapies plus innovantes, parmi lesquelles le plasma non thermique, dans le traitement des cancers. Le plasma non thermique est un gaz ionisé présentant une composition complexe de particules réactives (p. ex., radicaux d'oxygène). La recherche a montré que ces particules réactives provoquent localement un stress cellulaire très sévère au niveau du site d'application. Cela donne lieu à plusieurs réactions biologiques, notamment la destruction des cellules cancéreuses (19, 20). La capacité de ce traitement à également stimuler le système immunitaire du patient fait actuellement l'objet de recherches intensives.

sur la base d'images microscopiques (21, 22). Cette plateforme innovante d'analyse d'images et de données sera commercialisée par une spin-off de l'*Universiteit Antwerpen*. En testant des traitements à grande échelle sur ce modèle complexe d'organoïdes de CTC, nous pouvons mieux comprendre la réponse potentielle des patients aux nouvelles thérapies et stratégies thérapeutiques combinées.

Par ailleurs, les organoïdes tumoraux, combinés à une plateforme de criblage fonctionnel, pourraient renforcer l'interaction entre le laboratoire et la pratique clinique, et faciliter la médecine personnalisée. À l'avenir, des décisions thérapeutiques pourraient ainsi être prises sur la base des résultats expérimentaux obtenus avec les organoïdes: une série de thérapies potentielles seront testées sur des organoïdes cultivés à partir d'un échantillon prélevé chez un patient atteint d'un CTC, et le traitement auquel les organoïdes de ce patient auront le mieux répondu pourra ensuite lui être administré à l'hôpital. Mais tout d'abord, il est important d'évaluer encore davantage la capacité prédictive des organoïdes pour divers traitements avant de pouvoir introduire les organoïdes tumoraux à grande échelle dans la pratique clinique.

Figure 2: Organoïdes de cancer de la tête et du cou cultivés avec succès dans notre laboratoire, le Centrum voor Oncologisch Onderzoek.



À ce jour, nous avons réussi à constituer une biobanque d'organoïdes de CTC dérivés de 6 patients, ce qui permet d'évaluer de nouvelles thérapies de manière approfondie sur un panel de caractéristiques variées de patients (**Figure 2**). Au CORE, toutes les analyses avec des organoïdes sont effectuées avec le programme de criblage de médicaments «Orbits», une plateforme entièrement mise au point dans notre laboratoire qui permet de réaliser les analyses les plus avancées pour une évaluation complète de la réponse tumorale aux thérapies au fil du temps

Une autre piste intéressante consiste à vérifier les corrélations entre des mutations génétiques spécifiques (présentes dans les organoïdes tumoraux et donc aussi dans la tumeur d'origine) et la réponse aux traitements. Cela pourrait également conduire à l'élaboration de stratégies thérapeutiques plus personnalisées, qui permettraient de traiter de façon ciblée les patients porteurs de mutations spécifiques associées à une réponse favorable à un traitement particulier. Une telle approche permet d'accroître l'efficacité du traitement et de réduire les effets secondaires

inutiles. Dans ce contexte, des chercheurs ont procédé à une analyse génétique complète d'organoïdes de CTC et ont notamment constaté que les organoïdes présentant une perte du gène *CDKN2A* réagissaient positivement au traitement par inhibiteur de PRMT5 (*protein arginine methyltransferase 5*) (9, 14). Ces résultats laissent penser que l'inhibition ciblée de l'activité de PRMT5 chez les patients porteurs de cette mutation de *CDKN2A* pourrait constituer une stratégie thérapeutique prometteuse. D'autres recherches et essais cliniques sont nécessaires pour confirmer ces résultats et évaluer l'efficacité de ce traitement dans des populations de patients. Cela pourrait contribuer au développement de thérapies ciblées, ainsi qu'à la personnalisation des traitements pour les patients atteints d'un CTC qui sont porteurs de mutations génétiques spécifiques.

Les modèles tumoraux complexes posent des défis

Les organoïdes dérivés de patients présentent des avantages évidents par rapport aux cultures de lignées cellulaires en 2D et 3D, mais ils ont également certaines limites. À l'heure actuelle, il n'existe encore aucun protocole standardisé pour l'élaboration d'organoïdes tumoraux, et le procédé de développement n'est pas toujours aussi efficace pour toutes les tumeurs solides (23). Des études ont montré que les organoïdes de cancer du poumon, par exemple, ont un faible taux de réussite en raison de la prolifération fréquente de cellules pulmonaires saines (24). Des observations similaires ont été faites pour des organoïdes de cancer du foie (25), de la prostate (26) et de l'endomètre (27). Cela souligne d'emblée l'importance de valider les caractéristiques tumorales des organoïdes cultivés avec succès en laboratoire. De même, pour les organoïdes de CTC, il est important de confirmer dans un premier temps les caractéristiques tumorales conservées et le sous-type de CTC des organoïdes. Les caractéristiques tumorales communes entre le tissu d'origine et les organoïdes peuvent être confirmées par l'analyse de la variation du nombre de copies et/ou par une analyse génétique complète, tandis que le caractère épidermoïde est vérifié à l'aide de colorations immunohistochimiques spécifiques avec des marqueurs de cellules épidermoïdes (6). En dépit de leur complexité et de la charge de travail qu'elles représentent, ces analyses sont nécessaires pour garantir l'authenticité des résultats expérimentaux (Figure 1).

Une autre limite réside dans le fait que le temps de développement de la plupart des organoïdes tumoraux varie encore de quelques semaines à quelques mois. Ce délai serait toutefois trop long si les organoïdes tumoraux, en raison de leur capacité potentielle à prédire la réponse thérapeutique, devaient à

l'avenir être incorporés comme pilier indicatif dans le plan de traitement du patient. C'est pourquoi des recherches intensives sont actuellement menées pour réduire considérablement ce temps de développement à quelques jours, afin d'obtenir une véritable valeur clinique.

Enfin, il n'est pas toujours possible (d'un point de vue anatomique) de réaliser une ou plusieurs biopsies de la tumeur primitive et/ou des métastases, ce qui peut limiter l'utilisation des organoïdes tumoraux à certains types de tumeurs et localisations spécifiques (23).

Bien que les organoïdes reproduisent mieux le micro-environnement tumoral que les cultures en 2D, ils sont dépourvus non seulement de réseaux vasculaires et neuronaux, mais aussi de cellules immunitaires. Ce dernier aspect limite l'application des organoïdes dans les études sur l'immunothérapie, alors qu'elles sont aujourd'hui à l'avant-plan. Pour surmonter partiellement cette dernière limitation, des cellules immunitaires peuvent être ajoutées aux organoïdes en ayant recours à des techniques de coculture. L'ajout de cellules immunitaires, telles que des macrophages, des cellules *natural killer*, des lymphocytes T ou des cellules dendritiques, permet de mieux étudier l'interaction entre les cellules cancéreuses et le système immunitaire (28). Cette approche permet d'étudier les réponses immunitaires, de tester des immunothérapies et de comprendre l'interaction entre le système immunitaire et la tumeur dans le modèle organoïde.

Conclusion

Les organoïdes tumoraux constituent un modèle sans précédent de «patient en laboratoire», qui préserve de manière unique les propriétés du cancer primaire. Malgré un certain nombre de difficultés à surmonter avant de pouvoir exploiter le plein potentiel de ces organoïdes, ce modèle est en mesure de réduire la distance entre le laboratoire et la clinique, ainsi que de renforcer les interactions. Les traitements anticancéreux s'éloignent de plus en plus du concept «un pour tous», ce qui signifie que la médecine personnalisée sera de plus en plus au premier plan dans les années à venir. Là encore, les organoïdes tumoraux, par le biais d'études prédictives et de criblage approfondies, peuvent jouer un rôle majeur, dans le but ultime d'améliorer les taux de survie des patients cancéreux.

Références sur www.oncohemato.be

Reçu: 18/11/2023 – Accepté: 20/11/2023

Dans un monde idéal, nous sommes
tous protégés contre les virus, les bactéries
et autres agents infectieux



Nous développons des **vaccins** et des
anticorps monoclonaux pour **immuniser tous**
les patients, y compris les plus vulnérables.



Découvrez tousproteges.be,
une campagne spécifique pour les
patients immunodéprimés



LA PEAU AUSSI EST TOUCHÉE
LORS D'UN CANCER.

PRENEZ SOIN DE VOUS
ET DE VOTRE PEAU.



LA ROCHE-POSAY ACCOMPAGNE LES PATIENTS AU QUOTIDIEN.

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



CICAPLAST BAUME B5+
BAUME RÉPARATEUR
APAISANT MULTI-ZONES



LIPIKAR BAUME AP+M
BAUME CORPS RELIPIDANT
ANTI-GRATTAGE



TOLERIANE DERMALLERGO
SOIN VISAGE HYDRATANT
APAISANT INTENSE

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




Verzenios[®]
abemaciclib

**FOR YOUR HIGH RISK,
NODE-POSITIVE
EBC PATIENT¹**

**NEW
5-YEAR
FOLLOW-UP
DATA**

(COHORT 1)²



**IDFS
7.9%**

**ABSOLUTE
DIFFERENCE
WITH
VZ + ET VS.
ET ALONE**

**DRFS
7.1%**

**ABSOLUTE
DIFFERENCE
MORE THAN
DOUBLED
OVER TIME**

**REIMBURSED
IN BOTH HR+, HER2-
EBC AND MBC**

Therapeutic indications¹: Early Breast Cancer: Verzenios in combination with endocrine therapy is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. High risk of recurrence in Cohort 1 was defined by clinical and pathological features: either ≥ 4 pALN (positive axillary lymph nodes), or 1-3 pALN and at least one of the following criteria: tumor size ≥ 5 cm or histological grade 3. In pre- or perimenopausal women, aromatase inhibitor endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist. **Advanced or Metastatic Breast Cancer:** Verzenios is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a LHRH agonist.

References: **1.** Verzenios[®] SmPC, available on <https://www.famhp.be/en>. **2.** Harbeck, Nadia. ESMO Congress, oral presentation on 20 Oct. 2023. Madrid. Available online: <https://lillyscience.lilly.com/congress/monarchoes5yr>

This material is meant only for individuals allowed by law to prescribe or deliver medicines.
METHOD OF DELIVERY Medicinal product subject to restricted medical prescription.

Copyright 2023 - RP: Eli Lilly Benelux - Markiesstraat 1/4B Rue du Marquis, 1000 Brussel/Bruuxelles - PP-AL-BE-0325 OCTOBER 2023

Lilly

MINIMAL INFORMATIONS OF THE SPC 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Verzenios 50 mg film-coated tablets Verzenios 100 mg film-coated tablets Verzenios 150 mg film-coated tablets **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION** Verzenios 50 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 50 mg abemaciclib. *Excipients with known effect* Each film-coated tablet contains 14 mg of lactose monohydrate. Verzenios 100 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 100 mg abemaciclib. *Excipients with known effect* Each film-coated tablet contains 28 mg of lactose monohydrate. Verzenios 150 mg film-coated tablets Each film-coated tablet contains 150 mg abemaciclib. *Excipients with known effect* Each film-coated tablet contains 42 mg of lactose monohydrate. For the full list of excipients, see section 6.1. **3. PHARMACEUTICAL FORM** Film-coated tablet (tablet). Verzenios 50 mg film-coated tablets Beige, oval tablet of 5.2 x 9.5 mm, debossed with "Lilly" on one side and "50" on the other. Verzenios 100 mg film-coated tablets White, oval tablet of 6.6 x 12.0 mm, debossed with "Lilly" on one side and "100" on the other. Verzenios 150 mg film-coated tablets Yellow, oval tablet of 7.5 x 13.7 mm, debossed with "Lilly" on one side and "150" on the other. **4. CLINICAL PARTICULARS 4.1 Therapeutic indications** Early breast cancer Verzenios in combination with endocrine therapy is indicated for the adjuvant treatment of adult patients with hormone receptor (HR)positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)negative, nodepositive early breast cancer at high risk of recurrence (see section 5.1). In pre- or perimenopausal women, aromatase inhibitor endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist. *Advanced or metastatic breast cancer* Verzenios is indicated for the treatment of women with hormone receptor (HR)positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)negative locally advanced or metastatic breast cancer in combination with an aromatase inhibitor or fulvestrant as initial endocrine-based therapy, or in women who have received prior endocrine therapy. In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a LHRH agonist. **4.2 Posology and method of administration** Verzenios therapy should be initiated and supervised by physicians experienced in the use of anticancer therapies. *Posology* The recommended dose of abemaciclib is 150 mg twice daily when used in combination with endocrine therapy. Please refer to the summary of product characteristics of the endocrine therapy combination partner for the recommended posology. *Duration of treatment* Early breast cancer Verzenios should be taken continuously for two years, or until disease recurrence or unacceptable toxicity occurs. *Advanced or metastatic breast cancer* Verzenios should be taken continuously as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy or until unacceptable toxicity occurs. If a patient vomits or misses a dose of Verzenios, the patient should be instructed to take the next dose at its scheduled time; an additional dose should not be taken. *Dose adjustments* Management of some adverse reactions may require dose interruption and/or dose reduction as shown in Tables 1-7. **Table 1. Dose adjustment recommendations for adverse reactions.** Recommended dose: 150 mg twice daily. First dose adjustment: 100 mg twice daily. Second dose adjustment: 50 mg twice daily. **Table 2. Management recommendations for haematologic toxicities** Complete blood counts should be monitored prior to the start of Verzenios therapy, every two weeks for the first two months, monthly for the next two months, and as clinically indicated. Before treatment initiation, absolute neutrophil counts (ANC) $\geq 1\ 500\ /\ mm^3$, platelets $\geq 100\ 000\ /\ mm^3$, and haemoglobin $\geq 8\ g/dL$ are recommended. **Toxicity^a** Grade 1 or 2 **Management recommendations** No dose adjustment required. **Toxicity^b** Grade 3 **Management recommendations** Suspend dose until toxicity resolves to Grade 2 or less. Dose reduction is not required. **Toxicity^c** Grade 3, recurrent; or Grade 4 **Management recommendations** Suspend dose until toxicity resolves to Grade 2 or less. Resume at next lower dose. **Toxicity^d** Patient requires administration of blood cell growth factors **Management recommendations** Suspend abemaciclib dose for at least 48 hours after the last dose of blood cell growth factors was administered and until toxicity resolves to Grade 2 or less. Resume at next lower dose unless the dose was already reduced for the toxicity that led to the use of the growth factor. *NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) **ANC: Grade 1: ANC < LLN - 1 500 / mm³; Grade 2: ANC 1 000 - < 1 500 / mm³; Grade 3: ANC 500 - < 1 000 / mm³; Grade 4: ANC < 500 / mm³ LLN = lower limit of normal Table 3. Management recommendations for diarrhoea** Treatment with anti-diarrhoeal agents, such as loperamide, should be started at the first sign of loose stools. **Toxicity^a** Grade 1 **Management recommendations** No dose adjustment required. **Toxicity^a** Grade 2 **Management recommendations** If toxicity does not resolve within 24 hours to Grade 1 or less, suspend dose until resolution. Dose reduction is not required. **Toxicity^a** Grade 2 that persists or recurs after resuming the same dose despite maximal supportive measures **Management recommendations** Suspend dose until toxicity resolves to Grade 1 or less. Resume at next lower dose. **Toxicity^a** Grade 3 or 4 or requires hospitalisation Suspend dose until toxicity resolves to Grade 1 or less. Resume at next lower dose. *NCI CTCAE **Table 4. Management recommendations for increased aminotransferases** Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) should be monitored prior to the start of Verzenios therapy, every two weeks for the first two months, monthly for the next two months, and as clinically indicated. **Toxicity^a** Grade 1 (> ULN - 3.0 x ULN) Grade 2 (> 3.0 - 5.0 x ULN) **Management recommendations** No dose adjustment required. **Toxicity^a** Persistent or Recurrent Grade 2, or Grade 3 (> 5.0 - 20.0 x ULN) **Management recommendations** Suspend dose until toxicity resolves to baseline or Grade 1. Resume at next lower dose. **Toxicity^a** Elevation in AST and/or ALT > 3 x ULN WITH total bilirubin > 2 x ULN, in the absence of cholestasis **Management recommendations** Discontinue abemaciclib. **Toxicity^a** Grade 4 (> 20.0 x ULN) **Management recommendations** Discontinue abemaciclib. *NCI CTCAE ULN = upper limit of normal **Table 5. Management recommendations for interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis.** **Toxicity^a** Grade 1 or 2 **Management recommendations** No dose adjustment required. **Toxicity^a** Persistent or recurrent Grade 2 toxicity that does not resolve with maximal supportive measures within 7 days to baseline or Grade 1 **Management recommendations** Suspend dose until toxicity resolves to baseline or Grade 1. Resume at next lower dose. **Toxicity^a** Grade 3 or 4 **Management recommendations** Discontinue abemaciclib. *NCI CTCAE **Table 6. Management recommendations for venous thromboembolic events (VTEs).** **Toxicity^a** Early breast cancer All Grades (1, 2, 3, or 4) **Management recommendations** Suspend dose and treat as clinically indicated. Abemaciclib may be resumed when the patient is clinically stable. **Toxicity^a** Advanced or metastatic breast cancer Grade 1 or 2 **Management recommendations** No dose modification is required. Grade 3 or 4 **Management recommendations** Suspend dose and treat as clinically indicated. Abemaciclib may be resumed when the patient is clinically stable. *NCI CTCAE **Table 7. Management recommendations for non-haematologic toxicities (excluding diarrhoea, increased aminotransferases, and ILD/pneumonitis and VTEs).** **Toxicity^a** Grade 1 or 2 **Management recommendations** No dose adjustment required. **Toxicity^a** Persistent or recurrent Grade 2 toxicity that does not resolve with maximal supportive measures to baseline or Grade 1 within 7 days **Management recommendations** Suspend dose until toxicity resolves to Grade 1 or less. Resume at next lower dose. **Toxicity^a** Grade 3 or 4 **Management recommendations** Suspend dose until toxicity resolves to Grade 1 or less. Resume at next lower dose. *NCI CTCAE **CYP3A4 inhibitors** Concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors should be avoided. If strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided, the abemaciclib dose should be reduced to 100 mg twice daily. In patients who have had their dose reduced to 100 mg abemaciclib twice daily and in whom coadministration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the abemaciclib dose should be further reduced to 50 mg twice daily. In patients who have had their dose reduced to 50 mg abemaciclib twice daily and in whom coadministration of a strong CYP3A4 inhibitor cannot be avoided, the abemaciclib dose may be continued with close monitoring of signs of toxicity. Alternatively, the abemaciclib dose may be reduced to 50 mg once daily or discontinued. If the CYP3A4 inhibitor is discontinued, the abemaciclib dose should be increased to the dose used prior to the initiation of the CYP3A4 inhibitor (after 3 to 5 half-lives of the CYP3A4 inhibitor). *Special populations* **Elderly** No dose adjustment is required based on age (see section 5.2). **Renal impairment** No dose adjustments are necessary in patients with mild or moderate renal impairment. There are no data regarding abemaciclib administration in patients with severe renal impairment, end stage renal disease, or in patients on dialysis (see section 5.2). Abemaciclib should be administered with caution in patients with severe renal impairment, with close monitoring for signs of toxicity. **Hepatic impairment** No dose adjustments are necessary in patients with mild (Child Pugh A) or moderate (Child Pugh B) hepatic impairment. In patients with severe (Child Pugh C) hepatic impairment, a decrease in dosing frequency to once daily is recommended (see section 5.2). **Paediatric population** The safety and efficacy of abemaciclib in children and adolescents aged less than 18 years has not been established. No data are available. **Method of administration** Verzenios is for oral use. The dose can be taken with or without food. It should not be taken with grapefruit or grapefruit juice (see section 4.5). Patients should take the doses at approximately the same times every day. The tablet should be swallowed whole (patients

	Hospital price	Patient price
MBC/ EBC		
Verzenios® 150 mg (56 tablets)	€ 1984,44	€ 0
Verzenios® 100 mg (56 tablets)	€ 1984,44	€ 0
Verzenios® 50 mg (56 tablets)	€ 1984,44	€ 0

should not chew, crush, or split tablets before swallowing). **4.3 Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **4.8 Undesirable effects** Summary of the safety profile The most commonly occurring adverse reactions are diarrhoea, infections, neutropenia, leukopenia, anaemia, fatigue, nausea, vomiting, alopecia and decreased appetite. Of the most common adverse reactions, Grade ≥ 3 events were less than 5 % with the exception of neutropenia, leukopenia, and diarrhoea. *Tabulated list of adverse reactions* In the following table, adverse reactions are listed in order of MedDRA body system organ class and frequency. Frequency gradings are: very common ($\geq 1 / 10$), 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 order of decreasing seriousness. **Table 8. Adverse reactions reported in the phase 3 studies of abemaciclib in combination with endocrine therapy^a (N = 3 559)** Infections and infestations **Very common** Blood and lymphatic system disorders **Very common** Neutropenia Leukopenia Anaemia Thrombocytopenia Lymphopenia^b **Uncommon** Febrile neutropenia^a Metabolism and nutrition disorders **Very common** Decreased appetite Nervous system disorders **Very common** Headache^c Dysgeusia^a Dizziness^a Eye disorders **Common** Lacrimation increased Vascular disorders **Common** Venous thromboembolism^d Respiratory, thoracic and mediastinal disorders **Common** ILD/pneumonitis^d Gastrointestinal disorders **Very common** Diarrhoea Vomiting Nausea Stomatitis^e **Common** Dyspepsia^f Skin and subcutaneous tissue disorders **Very common** Alopecia^g Pruritus^h Rash^h **Common** Nail disorderⁱ Dry skinⁱ Musculoskeletal and connective tissue disorders **Common** Muscular weakness^j General disorders and administration site conditions **Very common** Pyrexia^k Fatigue Investigations **Very common** Alanine aminotransferase increased^l Aspartate aminotransferase increased^l

^aAbemaciclib in combination with anastrozole, letrozole, exemestane, tamoxifen, or fulvestrant. ^bInfections include all reported preferred terms that are part of the system organ class infections and infestations. ^cVenous thromboembolic events include deep vein thrombosis (DVT), pulmonary embolism, cerebral venous sinus thrombosis, subclavian, axillary vein thrombosis, DVT inferior vena cava and pelvic venous thrombosis. ^dILD/pneumonitis for early breast cancer (EBC) include all reported preferred terms that are part of the MedDRA SMQ interstitial lung disease. For metastatic breast cancer (mBC) preferred terms include interstitial lung disease, pneumonitis, organising pneumonia, pulmonary fibrosis and bronchiolitis obliterans. ^eConsidered ADRs in the mBC setting only (MONARCH 2 and MONARCH 3). ^fConsidered ADRs in the EBC setting only (monarchE).

^gCommon frequency in the EBC setting (monarchE), very common in the mBC setting (MONARCH 2 and MONARCH 3). ^hCommon frequency in mBC setting (MONARCH 2 and MONARCH 3), very common in the EBC setting (monarchE). **Description of selected adverse reactions** **Neutropenia** Neutropenia was reported frequently across studies. In the monarchE study, neutropenia was reported in 45.8 % of patients. Grade 3 or 4 decrease in neutrophil counts (based on laboratory findings) was reported in 19.1 % of patients receiving abemaciclib in combination with endocrine therapy with a median time to onset of 30 days, and median time to resolution of 16 days. Febrile neutropenia was reported in 0.3 % patients. In MONARCH 2 and MONARCH 3 studies, neutropenia was reported in 45.1 % of patients. Grade 3 or 4 decrease in neutrophil counts (based on laboratory findings) was reported in 28.2 % of patients receiving abemaciclib in combination with aromatase inhibitors or fulvestrant. The median time to onset of Grade 3 or 4 neutropenia was 29 to 33 days, and median time to resolution was 11 to 15 days. Febrile neutropenia was reported in 0.9 % patients. Dose modification is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 neutropenia (see section 4.2). **Diarrhoea** Diarrhoea was the most commonly reported adverse reaction (see Table 8). Incidence was greatest during the first month of abemaciclib treatment and was lower subsequently. In the monarchE study, the median time to onset of the first diarrhoea event of any grade was 8 days. The median duration of diarrhoea was 7 days for Grade 2 and 5 days for Grade 3. In MONARCH 2 and MONARCH 3 studies, the median time to onset of the first diarrhoea event of any grade was approximately 6 to 8 days. The median duration of diarrhoea was 9 to 12 days for Grade 2 and 6 to 8 days for Grade 3. Diarrhoea returned to baseline or lesser grade with supportive treatment such as loperamide and/or dose adjustment (see section 4.2). **Increased aminotransferases** In the monarchE study, ALT and AST elevations were reported frequently (12.3 % and 11.8 %, respectively) in patients receiving abemaciclib in combination with endocrine therapy. Grade 3 or 4 ALT or AST elevations (based on laboratory findings) were reported in 2.6 % and 1.6 % patients. The median time to onset of Grade 3 or 4 ALT elevation was 118 days, and median time to resolution was 14.5 days. The median time to onset of Grade 3 or 4 AST elevation was 90.5 days, and median time to resolution was 11 days. In MONARCH 2 and MONARCH 3 studies, ALT and AST elevations were reported frequently (15.1 % and 14.2 %, respectively) in patients receiving abemaciclib in combination with aromatase inhibitors or fulvestrant. Grade 3 or 4 ALT or AST elevations (based on laboratory findings) were reported in 6.1 % and 4.2 % patients. The median time to onset of Grade 3 or 4 ALT elevation was 57 to 61 days, and median time to resolution was 14 days. The median time to onset of Grade 3 or 4 AST elevation was 71 to 185 days, and median time to resolution was 13 to 15 days. Dose modification is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 ALT or AST increase (see section 4.2). **Creatinine** Although not an adverse reaction, abemaciclib has been shown to increase serum creatinine. In the monarchE study, 99.3 % of patients had serum creatinine elevations (based on laboratory findings), and of these, 0.5 % of patients had Grade 3 or 4 elevations. In patients receiving endocrine therapy alone, 91.0 % reported an increase in serum creatinine (all laboratory grades). In MONARCH 2 and MONARCH 3 studies, 98.3 % of patients had serum creatinine elevations (based on laboratory findings), and of these, 1.9 % of patients had Grade 3 or 4 elevations. In patients receiving an aromatase inhibitor or fulvestrant alone, 78.4 % reported an increase in serum creatinine (all laboratory grades). Abemaciclib has been shown to increase serum creatinine due to inhibition of renal tubular secretion transporters without affecting glomerular function (as measured by iohexol clearance) (see section 4.5). In clinical studies, increases in serum creatinine occurred within the first month of abemaciclib dosing, remained elevated but stable through the treatment period, were reversible upon treatment discontinuation, and were not accompanied by changes in markers of renal function, such as blood urea nitrogen (BUN), cystatin C, or calculated glomerular filtration rate based on cystatin C. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: **Belgium:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifierunefmedicines.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. **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, The Netherlands. **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/18/1307/001 EU/1/18/1307/002 EU/1/18/1307/003 EU/1/18/1307/004 EU/1/18/1307/005 EU/1/18/1307/006 EU/1/18/1307/007 EU/1/18/1307/008 EU/1/18/1307/009 EU/1/18/1307/010 EU/1/18/1307/011 EU/1/18/1307/012 EU/1/18/1307/013 EU/1/18/1307/014 EU/1/18/1307/015 EU/1/18/1307/016 EU/1/18/1307/017 EU/1/18/1307/018 EU/1/18/1307/019 EU/1/18/1307/020 EU/1/18/1307/021 **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION** Date of first authorisation: 27 September 2018. **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT** 9 November 2023. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu> **METHOD OF DELIVERY** Medicinal product subject to restricted medical prescription.

CANCER DU SEIN TRIPLE NÉGATIF: des réponses positives en faveur du pembrolizumab à 60 mois dans l'étude KEYNOTE-522

Lors du congrès de l'ESMO de cette année, les données de l'étude KEYNOTE-522 ont été actualisées. Au moment de sa publication (1), cette étude avait établi le rôle du pembrolizumab dans le traitement du cancer du sein triple négatif (TNBC) à un stade précoce après plus d'un an et à 3 ans, en démontrant que l'ajout du pembrolizumab à un schéma thérapeutique à base de platine-taxane-anthracycline en néoadjuvant améliorerait les taux de réponses pathologiques complètes puis, après continuation du pembrolizumab en monothérapie en adjuvant, en montrant une amélioration significative de la survie sans événement (EFS). Ce sont les résultats à plus de 60 mois qui ont été présentés.

Lors du congrès de l'ESMO 2023 (Madrid, Espagne), l'étude KEYNOTE-522 a fait l'objet de toutes les attentions. Pour mémoire, il s'agit d'une étude prospective randomisée contrôlée contre placebo de phase III incluant des patientes présentant un TNBC de stade précoce à haut risque de récurrence. Les participantes ont été randomisées 2:1 dans deux groupes pour recevoir un traitement néoadjuvant soit par pembrolizumab + chimiothérapie (n = 784), soit par placebo + chimiothérapie (n = 390), puis après l'intervention chirurgicale, pour poursuivre le traitement par pembrolizumab ou par placebo. L'objectif primaire était de comparer les taux de réponses pathologiques complètes (pCR) et l'EFS entre les deux groupes.

Avantages maintenus à long terme

Après un suivi médian de 63,1 mois, le pembrolizumab associé à la chimiothérapie en tant que traitement

néoadjuvant, suivi du pembrolizumab en monothérapie en traitement adjuvant continue de montrer une amélioration de l'EFS par rapport à la chimiothérapie seule en situation néoadjuvante (81,3% contre 72,3%; HR: 0,63; IC 95%: 0,49-0,81) chez 1.174 patientes atteintes d'un TNBC précoce, indépendamment de la pCR. De plus, cet avantage en termes d'EFS s'est maintenu, quel que soit le sous-groupe considéré notamment en termes de pCR, d'expression du PD-L1 par la tumeur, de taille de la tumeur, de statut ganglionnaire, d'âge ou de statut de performance ECOG.

En fait, ces données actualisées montrent une amélioration continue de l'EFS grâce à l'ajout du pembrolizumab à la chimiothérapie, avec un rapport de risque assez cohérent avec la présentation initiale, bien que les données de survie globale ne soient pas encore disponibles. Ces résultats sont conformes aux attentes, puisque le TNBC

est un cancer qui récidive précocement. La robustesse des résultats présentés est donc rassurante.

Une réponse qui s'améliore

En comparant les résultats d'EFS des deux groupes en fonction de la pCR, on constate que le traitement par pembrolizumab demeure plus efficace que la chimiothérapie seule. Par ailleurs, en comparant les données des patientes avec pCR sous pembrolizumab + chimiothérapie et sous placebo + chimiothérapie, les auteurs ont constaté que les taux d'EFS, qui différaient déjà à 3 ans, se séparent encore plus à 5 ans (Figure 1).

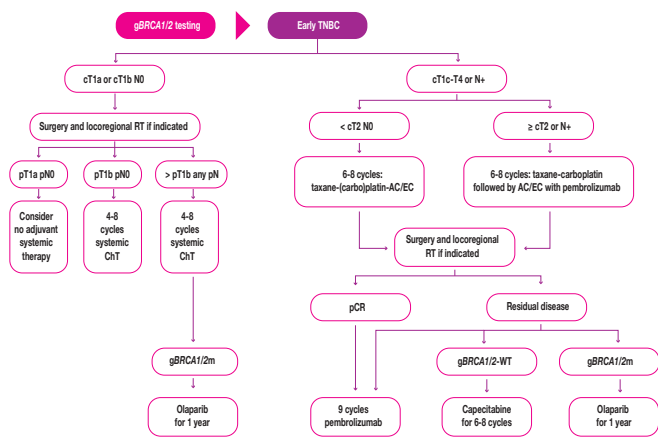
Les chercheurs ont également observé une amélioration des chances de survie sans progression ou sans récidive métastatique chez les patientes du groupe pembrolizumab par rapport au groupe placebo (84,4% contre 76,8%; HR: 0,64; IC 95%: 0,49-0,84). Enfin, aucune nouvelle alerte concernant la sécurité d'emploi n'a été constatée au bout de ces 5 ans de suivi.

Recommandations européennes

En conclusion, le bénéfice obtenu avec le pembrolizumab pour l'EFS est similaire à travers tous les groupes pré-spécifiés, quel que soit par exemple le statut PD-L1 ou l'envahissement ganglionnaire. De plus, la réduction des événements s'est produite dans les groupes traités par pembrolizumab indépendamment de la réponse pathologique.

Ceci justifie probablement la place du pembrolizumab dans les nouvelles recommandations européennes mises à jour cette année au congrès de l'ESMO. Les experts européens estiment que le pembrolizumab constitue aujourd'hui le nouveau standard de soins pour les patientes présentant un TNBC précoce à partir de T2 ou avec un N+. Ils ajoutent qu'il est important de traiter les patientes par pembrolizumab pour 9 cycles en adjuvant, qu'elles aient bénéficié ou non d'une réponse complète après avoir reçu un traitement par pembrolizumab en

Figure 2: Prise en charge du TNBC (adapté de 3).



néoadjuvant, comme le montre l'arbre décisionnel publié dans les nouvelles recommandations de l'ESMO 2023 (Figure 2) (3).

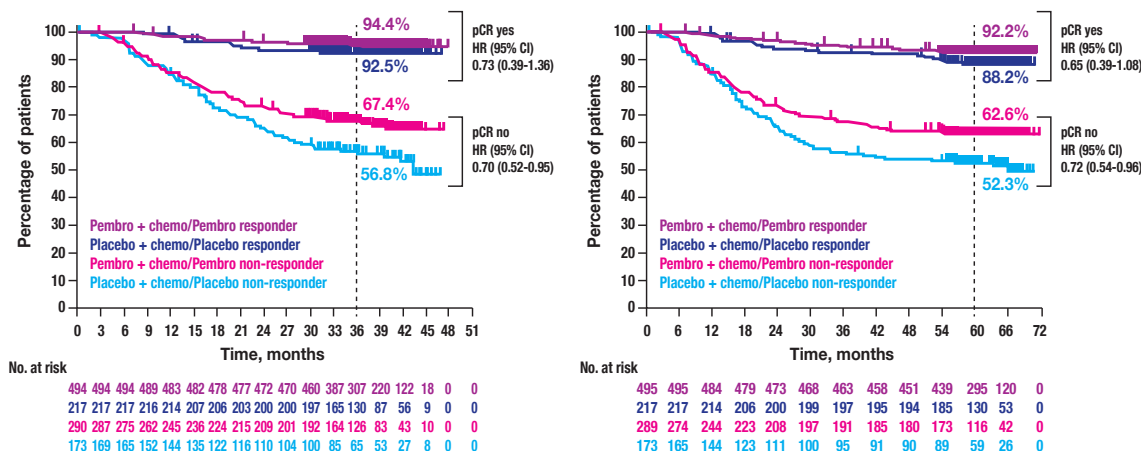
Ceci est une communication des laboratoires MSD. Cet article reflète l'opinion de ses auteurs et pas nécessairement celle de MSD et est proposé comme un service au corps médical. Pour de plus amples informations concernant les produits cités dans ces articles, veuillez consulter la notice scientifique du fabricant.

AC: doxorubicin-cyclophosphamide; ChT: chemotherapy; cT: clinical tumor; EC: epirubicin-cyclophosphamide; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EFS: event-free survival; ESMO: European Society for Medical Oncology; gBRCA1/2m: germline BRCA1/2 mutation; gBRCA1/2-WT: germline BRCA 1/2 wild type; HR: hazard ratio; IC: intervalle de confiance; N: node; pCR: pathological complete response; PD-L1: programmed death-ligand 1; pN: pathological lymph node; pT: primary tumor; RT: radiotherapy; TNBC: triple negative breast cancer

Références

- Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for early triple-negative breast cancer. N Engl J Med 2020;382(9):810-21.
- Schmid P, et al. Pembrolizumab or placebo plus chemotherapy followed by pembrolizumab or placebo for early-stage TNBC: Updated EFS results from the phase 3 KEYNOTE-522 study. ESMO Congress 2023, LBA18
- Breast Cancer Pocket ESMO Guideline 2023.

Figure 1: Comparaison des EFS dans les différents groupes de traitement en tenant compte de la pCR.



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 jaunâtre, 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 avancé (non résecable ou métastatique). KEYTRUDA est indiqué en monothérapie dans le traitement adjuvant des patients adultes et des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints d'un mélanome de stade IB, 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 adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules à haut risque de récurrence après résection complète et une chimiothérapie à base de sels de platine (pour les critères de sélection, voir rubrique 5.1). 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 (CECTC)** 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 récurrence post néphrectomie, ou après une néphrectomie et une résection des lésions métastatiques (pour les critères de sélection, voir 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 quel que soit le stade et qui ne sont pas éligibles à une chirurgie curative ou à une radiothérapie; cancer gastrique; 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'oesophage** 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'oesophage localement avancé non résecable ou métastatique, 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 récurrence (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 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. **Adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique (JOG)** KEYTRUDA, en association au trastuzumab et 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 adénocarcinome gastrique ou de la jonction oeso-gastrique, localement avancé non résecable ou métastatique, HER-2 négatif et dont les tumeurs expriment PD-L1 avec un CPS \geq 1 (voir section 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être initié et supervisé par des médecins qualifiés et expérimentés dans l'utilisation de traitements anticancéreux. **Test PD-L1** 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/MMR** 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, du CBNPC ou du carcinome à cellules rénales, KEYTRUDA doit être administré jusqu'à récurrence 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 récurrence 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) Aucune réduction de dose de KEYTRUDA n'est recommandée. KEYTRUDA doit être suspendu ou arrêté pour gérer les effets indésirables tels que décrit dans le tableau 1. Tableau 1. Modifications de traitement recommandées pour KEYTRUDA Effets indésirables à médiation immunitaire/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); Collite: 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 \times 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'à contrôle par traitement hormonal substitutif) Insuffisance surrénalienne ou hypophysite symptomatique de Grades 3 ou 4, Diabète de type I associé à une hyperglycémie de Grade \geq 3 (glucose $>$ 250 mg/dL ou $>$ 13,9 mmol/L) ou associé à une acidocétose, Hypertyroïdie 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) $>$ 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) suspects (Suspension jusqu'à amélioration des effets indésirables aux Grades 0-1)*, Grade 4 ou SSJ ou NET confirmés (Arrêt définitif); Autres effets indésirables à médiation immunitaire: 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 à médiation immunitaire n'est pas connue. KEYTRUDA, en monothérapie ou en association, doit être arrêté définitivement en cas d'effets indésirables à médiation immunitaire 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 \leq 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 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. **4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité** Pembrolizumab est le plus fréquemment associé à des effets indésirables à médiation immunitaire. 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/kg 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 à médiation immunitaire et des réactions sévères liées à la perfusion (voir rubrique 4.4). Les incidences des effets indésirables à médiation immunitaire étaient de 37 %, tous Grades, et 9 % pour les Grades 3-5 avec le pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant, et 25 %, tous Grades, et 6 % pour les Grades 3-5 au stade métastatique. Aucun nouvel effet indésirable à médiation immunitaire 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 avec l'initiation du traitement. La sécurité de pembrolizumab en association à une chimiothérapie a été évaluée dans des études cliniques chez 2 258 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 : nausées (52%), anémie (51 %), diarrhée (36 %), fatigue (35 %), neutropénie (31 %), constipation (31 %), vomissements (30 %), diminution de l'appétit (28 %) et alopecie (26%). 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 CECTC 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'oesophage 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, 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, avec ou sans bevacizumab et chez les patients atteints d'un cancer gastrique étaient de 75 % pour le traitement par pembrolizumab en association (chimiothérapie avec ou sans trastuzumab) et de 79 % pour la chimiothérapie avec ou sans trastuzumab. **Pembrolizumab en association à un inhibiteur de tyrosine kinase (TK) (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 Kispaly 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 de délévation 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 1/1 000 à < 1/100) ; rare (\geq 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). 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 : lymphocytose hémophagocytaire, anémie hémolytique, érythroblastopénie. **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*. **Affections endocriniennes** **Monothérapie** : Très fréquent : hypothyroïdie* ; Fréquent : hyperthyroïdie ; Peu fréquent : insuffisance surrénalienne* ; hypophysite* ; thyroïdite* ; 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 : hypонатémie, hypokaliémie, hypocalcémie ; Peu fréquent : diabète de type I*. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : hypokalémie, diminution de l'appétit ; Fréquent : hypонатémie, hypocalcémie ; Peu fréquent : diabète de type I*. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : diminution de l'appétit ; Fréquent : hypонатémie, hypokalémie, hypocalcémie ; Peu fréquent : diabète de type I*. **Affections psychiatriques** **Monothérapie** : Très fréquent : insomnie. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : insomnie. **Affections du système nerveux** **Monothérapie** : Très fréquent : céphalée ; Fréquent : étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie, dysgueusie ; Peu fréquent : syndrome myasthénique*, épilepsie ; Rare : syndrome de Guillain-Barré*, encéphalite*, myélite*, névrite optique, méningite (aseptique)*. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : neuropathie périphérique, étourdissements, céphalées, Fréquent : dysgueusie, léthargie, Peu fréquent : encéphalite*, épilepsie ; Rare : syndrome de Guillain-Barré*, syndrome myasthénique. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : céphalée, dysgueusie ; Fréquent : étourdissements, neuropathie périphérique, léthargie ; Peu fréquent : syndrome myasthénique*, encéphalite* ; Rare : névrite optique. **Affections oculaires** **Monothérapie** : Fréquent : sécheresse oculaire ; Peu fréquent : uvéite* ; Rare : syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : sécheresse oculaire ; Peu fréquent : uvéite*. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : sécheresse oculaire ; Peu fréquent : uvéite* ; Rare : syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada. **Affections cardiaques** **Monothérapie** : Fréquent : arythmie cardiaque* (y compris fibrillation auriculaire) ; Peu fréquent : myocardite, épanchement péricardique, péricardite. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : arythmie cardiaque* (y compris fibrillation auriculaire) ; Peu fréquent : myocardite, épanchement péricardique, péricardite. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : arythmie cardiaque* (y compris fibrillation auriculaire) ; Peu fréquent : myocardite, épanchement péricardique. **Affections vasculaires** **Monothérapie** : Fréquent : hypertension ; Rare : vascularite. **En association avec une chimiothérapie** :**

Fréquent : hypertension ; Peu fréquent : vascularite*, **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : hypertension ; Peu fréquent : vascularite*. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** **Monothérapie** : Très fréquent : dyspnée, toux ; Fréquent : pneumopathie inflammatoire*. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : dyspnée, toux ; Fréquent : pneumopathie inflammatoire*. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : dyspnée, toux ; Fréquent : pneumopathie inflammatoire*. **Affections gastro-intestinales** **Monothérapie** : Très fréquent : diarrhée, douleurs abdominales*, nausées, vomissements, constipation ; Fréquent : colite*, sécheresse buccale ; Peu fréquent : pancréatite*, gastrite, ulcération gastro-intestinale* ; Rare : perforation de l'intestin grêle. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : diarrhée, douleurs abdominales*, nausées, vomissements, constipation ; Fréquent : colite*, gastrite, sécheresse buccale ; Peu fréquent : pancréatite*, ulcération gastro-intestinale* ; Rare : perforation de l'intestin grêle. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : diarrhée, douleurs abdominales*, nausées, vomissements, constipation ; Fréquent : colite*, pancréatite*, gastrite, sécheresse buccale ; Peu fréquent : ulcération gastro-intestinale* ; Rare : perforation de l'intestin grêle. **Troubles hépatobiliaires** **Monothérapie** : Fréquent : hépatite*, Rare : cholangite sclérosante. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : hépatite*, Rare : cholangite sclérosante*. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : hépatite*. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** **Monothérapie** : Très fréquent : prurit*, éruption cutanée* ; Fréquent : réactions cutanées sévères*, érythème, dermatite, sécheresse cutanée, vitiligo*, eczéma, alopecie, dermatite acnéiforme, papule, modification de la couleur des cheveux. **Rare** : syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, nécrolyse épidermique toxique. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : alopecie, éruption cutanée*, prurit* ; Fréquent : réactions cutanées sévères*, érythème, sécheresse cutanée, dermatite acnéiforme, dermatite, eczéma ; Peu fréquent : psoriasis, kératose lichénoïde*, vitiligo*, papule ; Rare : syndrome de Stevens-Johnson, érythème noueux, modification de la couleur des cheveux. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : éruption cutanée*, prurit* ; Fréquent : réactions cutanées sévères*, dermatite, sécheresse cutanée, érythème, dermatite acnéiforme, alopecie, Peu fréquent : eczéma, kératose lichénoïde*, psoriasis, vitiligo*, papule, modification de la couleur des cheveux. **Rare** : nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** **Monothérapie** : Très fréquent : douleur musculo-squelettique*, arthralgie ; Fréquent : myosite*, douleur aux extrémités, arthrite ; Peu fréquent : téno-synovite* ; Rare : syndrome de Sjögren. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : douleur musculo-squelettique*, arthralgie ; Fréquent : myosite*, douleur aux extrémités, arthrite ; Peu fréquent : téno-synovite* ; Rare : syndrome de Sjögren. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : arthralgie, douleur musculo-squelettique*, myosite*, douleur aux extrémités ; Fréquent : arthrite* ; Peu fréquent : téno-synovite* ; Rare : syndrome de Sjögren. **Troubles du rein et des voies urinaires** **Monothérapie** : Peu fréquent : néphrite* ; Rare : cystite non infectieuse. **En association avec une chimiothérapie** : Fréquent : insuffisance rénale aiguë, Peu fréquent : néphrite* ; cystite non infectieuse. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Fréquent : néphrite* ; Rare : cystite non infectieuse. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** **Monothérapie** : Très fréquent : fatigue, asthénie, oedème*, fièvre ; Fréquent : syndrome pseudo-grippal, frissons. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : fatigue, asthénie, oedème*, fièvre ; Fréquent : syndrome pseudo-grippal, frissons. **Investigations** **Monothérapie** : Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la créatininémie ; Peu fréquent : augmentation de l'amylose. **En association avec une chimiothérapie** : Très fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase ; Fréquent : augmentation des phosphatases alcalines sanguines, augmentation de la bilirubinémie, augmentation de la créatininémie, hypercalcémie ; Peu fréquent : augmentation de l'amylose. **En association avec axitinib ou lenvatinib** : Très fréquent : augmentation de la lipase, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la créatininémie ; Fréquent : augmentation de l'amylose, augmentation de la bilirubinémie, augmentation des phosphatases alcalines sanguines, hypercalcémie. † Les fréquences des effets indésirables présentés dans le tableau 2 peuvent ne pas être totalement attribuables à pembrolizumab seul mais peuvent aussi intégrer la contribution de la maladie sous-jacente ou des autres médicaments utilisés dans une association. * Sur la base d'une requête standard incluant bradycardie et tachycardie. Les termes suivants représentent un groupe d'événements liés qui décrivent un état pathologique plutôt qu'un événement isolé : réaction liée à la perfusion (hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, hypersensibilité, réaction d'hypersensibilité liée à la perfusion, syndrome de relargage des cytokines et maladie sérique) ; sarcoidose (sarcoidose cutanée et sarcoidose pulmonaire) ; hypothyroïdie (myxoœdème, hypothyroïdie à médiation immunitaire et hypothyroïdie auto-immune) ; insuffisance surrénalienne (maladie d'Addison, insuffisance corticosurrénalienne aiguë et insuffisance cortico-surrénalienne secondaire) ; thyroïdite (thyroïdite auto-immune, thyroïdite silencieuse, troubles thyroïdiens, thyroïdite aiguë et thyroïdite à médiation immunitaire) ; hyperthyroïdie (maladie de Basedow) ; hypophysite (hypopituitarisme et hypophysite hypothalamique) ; diabète de type 1 (acidocétose diabétique) ; syndrome myasthénique (myasthénie grave, y compris exacerbation) ; encéphalite (encéphalite auto-immune et encéphalite non infectieuse) ; syndrome de Guillain-Barré (neuropathie axonale et polyneuropathie démyélinisante) ; myélie (y compris myélie transverse) ; méningite aseptique (méningite et méningite non infectieuse) ; uvéite (choriorétinite, iritis et iridocyclite) ; myocardite (myocardite auto-immune) ; vascularite (vascularite du système nerveux central, arérite et artérite à cellules géantes) ; pneumopathie inflammatoire (pneumopathie interstitielle diffuse, pneumopathie organisée, pneumopathie à médiation immunitaire, maladie pulmonaire à médiation immunitaire et maladie pulmonaire auto-immune) ; douleur abdominale (gène abdominale, douleur abdominale haute et douleur abdominale basse) ; colite (colite microscopique, entérocolite, entérocolite hémorragique, colite auto-immune et entérocolite à médiation immunitaire) ; pancréatite (pancréatite auto-immune, pancréatite aiguë et pancréatite à médiation immunitaire) ; ulcération gastro-intestinale (ulcère gastrique et ulcère duodénal) ; hépatite (hépatite auto-immune, hépatite à médiation immunitaire, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse et hépatite aiguë) ; cholangite sclérosante (cholangite à médiation immunitaire) ; prurit (urticaire, urticaire papuleuse et prurit général) ; éruption cutanée (éruption cutanée érythémateuse, éruption maculaire, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse, éruption pustuleuse, nécrose cutanée et éruption cutanée toxique) ; vitiligo (dépigmentation cutanée, hyperpigmentation cutanée et hypopigmentation de la paupière) ; kératose lichénoïde (lichen plan et lichen scléreux) ; douleur musculo-squelettique (gène musculo-squelettique, douleur dorsale, raideur musculo-squelettique, douleur thoracique musculo-squelettique et torticolis) ; myosite (myalgie, myopathie, myosite néosante, pseudo-polyarthrite rhizomélige et rhabdomyolyse) ; arthrite (gonflement des articulations, polyarthrite, épanchement articulaire, arthrite auto-immune et arthrite à médiation immunitaire) ; téno-synovite (tendinite, synovite et douleur aux tendons) ; néphrite (néphrite auto-immune, néphrite à médiation immunitaire, néphrite tubulo-interstitielle et insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ou atteinte rénale aiguë avec néphrite avérée, syndrome néphrotique, glomérulonéphrite, glomérulonéphrite membraneuse et glomérulonéphrite aiguë) ; oedème (oedème périphérique, oedème généralisé, surcharge liquidienne, rétention liquidienne, oedème palpébral et oedème labial, oedème du visage, oedème localisé et oedème périorbital). **Description d'une sélection d'effets indésirables**. Les données concernent les effets indésirables à médiation immunitaire suivants sont basés sur les patients ayant reçu pembrolizumab selon quatre posologies (2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines, 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines ou 200 mg toutes les 3 semaines) dans les études cliniques (voir rubrique 5.1). Les recommandations de prise en charge de ces effets indésirables sont décrites en rubrique 4.4. **Effets indésirables à médiation immunitaire (voir rubrique 4.4)**. **Pneumopathie inflammatoire à médiation immunitaire** Une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 324 (4,2%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 143 (1,9%), 81 (1,1%), 19 (0,2%) et 9 (0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian d'une pneumopathie inflammatoire a été de 3,9 mois (de 2 jours à 27,2 mois) et la durée médiane a été de 2,0 mois (de 1 jour à 51,0+ mois). La pneumopathie inflammatoire était plus fréquente chez les patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure (8,1%) que chez les patients n'ayant pas reçu d'irradiation thoracique préalable (3,9%). Une pneumopathie inflammatoire a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 131 (1,7%) patients. La pneumopathie inflammatoire s'est résolue chez 196 patients, 6 avec des séquelles. Pour les patients atteints de CBNPC, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 206 (6,1%), y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 92 (2,7%), 56 (1,7%), 16 (0,5%) et 9 (0,43%) patients, respectivement. Chez les patients atteints de CBNPC localement avancé ou métastatique, une pneumopathie inflammatoire est survenue chez 8,9% patients ayant des antécédents d'irradiation thoracique antérieure. Chez les patients atteints de LHC, l'incidence de la pneumopathie inflammatoire (tous grades) variait entre 5,2% et 10,8% pour les patients avec un LHC dans l'étude KEYNOTE-087 (n = 210) et l'étude KEYNOTE-204 (n = 148), respectivement. **Colite à médiation immunitaire** Une colite est survenue chez 158 (2,1%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 49 (0,6%), 82 (1,1%), et 6 (0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la colite a été de 4,3 mois (de 2 jours à 24,3 mois) et la durée médiane a été de 1,1 mois (de 1 jour à 45,2 mois). Une colite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 48 (0,6%) patients. La colite s'est résolue chez 132 patients, 2 avec des séquelles. Chez les patients atteints de cancer colorectal traités par pembrolizumab en monothérapie (n = 153), l'incidence de la colite était de 6,5% (tous grades) avec 2,0% de Grade 3 et 1,3% de Grade 4. **Hépatite à médiation immunitaire** Une hépatite est survenue chez 80 (1,0%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 12 (0,2%), 55 (0,7%) et 8 (0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hépatite a été de 3,5 mois (de 8 jours à 26,3 mois) et la durée médiane a été de 1,3 mois (de 1 jour à 29,0+ mois). Une hépatite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 37 (0,5%) patients. L'hépatite s'est résolue chez 60 patients. **Néphrite à médiation immunitaire** Une néphrite est survenue chez 37 (0,5%) patients recevant pembrolizumab en monothérapie, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 11 (0,1%), 19 (0,2%) et 2 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de la néphrite a été de 4,2 mois (de 12 jours à 21,4 mois) et la durée médiane a été de 3,3 mois (de 6 jours à 28,2+ mois). Une néphrite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 17 (0,2%) patients. La néphrite s'est résolue chez 25 patients, 5 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un CBNPC non-épidermoïde traités par pembrolizumab associé à une chimiothérapie premetrexed et sel de platine (n = 488), l'incidence de la néphrite était de 1,4% (tous grades) avec 0,8% de Grade 3 et 0,4% de Grade 4. **Endocrinopathies à médiation immunitaire** Une insuffisance surrénalienne est survenue chez 24 (1,0%) patients, y compris des cas de Grade 2, 3 et 4 chez 34 (0,4%), 31 (0,4%) et 4 (0,1%) patients recevant pembrolizumab, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'insuffisance surrénalienne a été de 5,4 mois (de 1 jour à 27,7 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 3 jours à 40,1+ mois). Une insuffisance surrénalienne a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 13 (0,2%) patients. L'insuffisance surrénalienne s'est résolue chez 28 patients, 11 avec des séquelles. Une hypophysite est survenue chez 52 (0,7%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3 ou 4 chez 23 (0,3%), 24 (0,3%) et 1 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hypophysite a été de 5,9 mois (de 1 jour à 17,7 mois) et la durée médiane a été de 3,6 mois (de 3 jours à 48,1+ mois). Une hypophysite a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 14 (0,2%) patients. L'hypophysite s'est résolue chez 23 patients, 8 avec des séquelles. Une hyperthyroïdie est survenue chez 394 (5,2%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 108 (1,4%) et 9 (0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hyperthyroïdie a été de 1,4 mois (de 1 jour à 23,2 mois) et la durée médiane a été de 1,6 mois (de 4 jours à 43,1+ mois). Une hyperthyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 4 (0,1%) patients. L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 326 (82,7%) patients, 11 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC et d'un CCR traités par pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant (n = 2060), l'incidence de l'hyperthyroïdie était de 11,0%, dont la majorité était de Grade 1 ou 2. Une hyperthyroïdie est survenue chez 939 (12,3%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2 ou 3 chez 687 (9,0%) et 8 (0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian de l'hyperthyroïdie a été de 3,4 mois (de 1 jour à 25,9 mois) et la durée médiane n'a pas été atteinte (de 2 jours à 63,0+ mois). L'hyperthyroïdie a conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 6 (0,1%) patients. L'hyperthyroïdie s'est résolue chez 216 (23,0%) patients, 16 avec des séquelles. Chez les patients atteints d'un LHC (n = 389), l'incidence de l'hyperthyroïdie était de 17%, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients atteints d'un CETEC traités par pembrolizumab en monothérapie (n = 909), l'incidence de l'hyperthyroïdie était de 16,1% (tous grades) avec 0,3% de Grade 3. Chez les patients atteints d'un CETEC traités par pembrolizumab en association à une chimiothérapie à base de sels de platine et de 5-FU (n = 276), l'incidence de l'hyperthyroïdie était de 15,2%, toutes étant de Grade 1 ou 2. Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib (n=1 456), l'incidence de l'hyperthyroïdie était de 46,2% (tous Grades) avec 0,8% de Grade 3 ou 4. Chez les patients atteints d'un mélanome, d'un CBNPC et d'un CCR traités par pembrolizumab en monothérapie au stade adjuvant (n = 2060), l'incidence de l'hyperthyroïdie était de 18,5%, dont la majorité était de Grade 1 ou 2. **Effets indésirables cutanés à médiation immunitaire** Des réactions cutanées sévères à médiation immunitaire sont survenues chez 130 (1,7%) patients recevant pembrolizumab, y compris des cas de Grade 2, 3, 4 ou 5 chez 11 (0,1%), 103 (1,3%), 1 (< 0,1%) et 1 (< 0,1%) patients, respectivement. Le délai d'apparition médian des réactions cutanées sévères a été de 2,8 mois (de 2 jours à 25,5 mois). La durée médiane a été de 1,9 mois (de 1 jour à 47,1+ mois). Des réactions cutanées sévères ont conduit à un arrêt de pembrolizumab chez 18 (0,2%) patients. Les réactions cutanées sévères se sont résolues chez 95 patients, 2 avec des séquelles. De rares cas de SSI et de NET, dont certains d'issue fatale, ont été observés (voir rubriques 4.2 et 4.4). **Complications d'une GCSSh allogénique dans le LHC** Parmi les 14 patients de KEYNOTE-013 ayant reçu une GCSSh allogénique après un traitement par pembrolizumab, 6 patients ont développé une GVH aiguë et 1 patient a développé une GVH chronique, dont aucune n'a été fatale. Deux patients ont présenté une MVO hépatique, dont une d'issue fatale. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe après transplantation. Parmi les 32 patients de KEYNOTE-087 ayant reçu une GCSSh allogénique après un traitement par pembrolizumab, 16 patients ont développé une GVH aiguë et 7 patients ont développé une GVH chronique, dont deux d'issue fatale. Aucun patient n'a présenté de MVO hépatique. Aucun patient n'a présenté de syndrome de prise de greffe après transplantation. Parmi les 14 patients de KEYNOTE-204 ayant reçu une GCSSh allogénique après un traitement par pembrolizumab, 8 patients ont développé une GVH aiguë et 3 patients ont développé une GVH chronique, aucune d'issue fatale. Aucun patient n'a présenté de MVO hépatique. Un patient a présenté un syndrome de prise de greffe après transplantation. **Enzymes hépatiques élevées lorsque pembrolizumab est associé à l'axitinib dans le CCR** Dans une étude clinique chez des patients atteints d'un CCR non préalablement traité recevant pembrolizumab en association à l'axitinib, une augmentation des ALAT (20%) et des ASAT (13%) de Grades 3 et 4 a été observée avec une incidence plus élevée qu'attendue. La durée médiane d'apparition de l'augmentation de l'ALAT était de 2,3 mois (de 7 jours à 19,8 mois). Chez les patients avec des ALAT ≥ 3 fois la LSN (Grades 2-4, n = 116), l'augmentation des ALAT s'est améliorée jusqu'aux Grades 0-1 chez 94% d'entre eux. Cinquante-neuf pour cent des patients présentant des ALAT augmentées ont reçu des corticostéroïdes systémiques. Parmi les patients qui se sont rétablis, une réintroduction a été faite chez 92 (84%) d'entre eux avec soit pembrolizumab (3%) soit axitinib (31%) en monothérapie soit les deux (50%). Parmi ces patients, 55% n'ont pas eu de réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, et parmi les patients ayant présenté une réapparition des ALAT > 3 fois la LSN, tous se sont rétablis. Il n'y a pas eu d'effets indésirables hépatiques de Grade 5. **Anomalies des valeurs biologiques** **Chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie**, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 9,4% pour une diminution des lymphocytes, 7,4% pour une diminution du sodium, 5,8% pour une diminution de l'hémoglobine, 5,3% pour une diminution du phosphate, 5,3% pour une augmentation du glucose, 3,3% pour une augmentation des ALAT, 3,1% pour une augmentation des ASAT, 2,6% pour une augmentation des phosphatases alcalines, 2,3% pour une diminution du potassium, 2,1% pour une augmentation du potassium, 1,9% pour une diminution des neutrophiles, 1,8% pour une diminution des plaquettes, 1,8% pour une augmentation du calcium, 1,7% pour une augmentation de la bilirubine, 1,5% pour une diminution du calcium, 1,4% pour une diminution de l'albumine, 1,3% pour une augmentation de la créatinine, 1,2% pour une diminution du glucose, 0,8% pour une diminution des leucocytes, 0,7% pour une augmentation du magnésium, 0,5% pour une augmentation du sodium, 0,4% pour une augmentation de l'hémoglobine et 0,2% pour une diminution du magnésium. **Chez les patients traités par pembrolizumab en association à la chimiothérapie**, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 38,4% pour une diminution des neutrophiles, 25,1% pour une diminution des lymphocytes, 23,4% pour une diminution des leucocytes, 20,5% pour une diminution de l'hémoglobine, 13,1% pour une diminution des plaquettes, 11,1% pour une diminution du sodium, 8,4% pour une diminution du phosphate, 7,9% pour une diminution du potassium, 6,2% pour une augmentation du glucose, 6,1% pour une augmentation des ALAT, 5,4% pour une augmentation des ASAT, 3,5% pour une diminution du calcium, 3,2% pour une augmentation du potassium, 3,0% pour une augmentation de la créatinine, 2,8% pour une augmentation des phosphatases alcalines, 2,7% pour une augmentation de la bilirubine, 2,6% pour une diminution de l'albumine, 1,7% pour une augmentation du calcium, 1,1% pour une diminution du glucose et 0,4% pour une augmentation du sodium. Chez les patients traités par pembrolizumab en association à l'axitinib ou au lenvatinib, la proportion de patients ayant présenté une variation des paramètres biologiques vers des anomalies de Grade 3 ou 4 par rapport aux valeurs à l'inclusion a été la suivante : 23,0% pour une augmentation de la lipase (non mesurée chez les patients traités par pembrolizumab et axitinib), 12,0% pour une diminution des lymphocytes, 11,4% pour une diminution du sodium, 11,2% pour une augmentation de l'amylose, 11,2% pour une augmentation des triglycérides, 10,4% pour une augmentation des ALAT, 8,9% pour une augmentation des ASAT, 7,8% pour une augmentation du glucose, 6,8% pour une diminution du phosphate, 6,1% pour une diminution du potassium, 5,1% pour une augmentation du potassium, 4,5% pour une augmentation du cholestérol, 4,4% pour une augmentation de la créatinine, 4,4% pour une diminution de l'hémoglobine, 4,0% pour une diminution du magnésium, 3,5% pour une diminution des neutrophiles, 3,1% pour une augmentation des phosphatases alcalines, 3,0% pour une diminution des plaquettes, 2,8% pour une augmentation de la bilirubine, 2,2% pour une diminution du calcium, 1,7% pour une diminution des globules blancs, 1,6% pour une augmentation du magnésium, 1,5% pour une augmentation de l'INR (prothrombine), 1,4% pour une diminution du glucose, 1,2% pour une diminution de l'albumine, 1,2% pour une augmentation du calcium, 0,4% pour une augmentation du sodium et 0,1% pour une augmentation de l'hémoglobine. **Immunoogénicité** Dans les études cliniques menées chez les patients traités par pembrolizumab en monothérapie à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les trois semaines, 200 mg toutes les trois semaines ou 10 mg/kg de poids corporel toutes les 2 ou 3 semaines, 36 (1,8%) des 2 034 patients évaluable ont été testés positifs pour des anticorps anti-pembrolizumab apparus au cours du traitement dont 9 (0,4%) patients avec des anticorps neutralisants contre pembrolizumab. Il n'a pas été mis en évidence de modification du profil pharmacocinétique ou de tolérance en présence d'anticorps anti-pembrolizumab liants ou neutralisants. **Population pédiatrique** La sécurité de pembrolizumab en monothérapie a été évaluée à la dose de 2 mg/kg de poids corporel toutes les 3 semaines dans l'étude de phase II/KEYNOTE-051 réalisée chez 161 patients pédiatriques âgés de 9 mois à 17 ans atteints d'un mélanome avancé, d'un lymphome ou de tumeurs solides avancées PD-1 positives, en rechute ou réfractaires. La population avec un LHC (n = 22) incluait des patients âgés de 11 à 17 ans. Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était généralement similaire à celui observé chez les adultes traités par pembrolizumab. Les effets indésirables les plus fréquents (rapportés chez au moins 20% des patients pédiatriques) étaient : pyrexie (33%), vomissements (30%), céphalées (26%), douleurs abdominales (22%), anémie (21%), toux (21%) et constipation (20%). La majorité des effets indésirables rapportés en monothérapie étaient d'une sévérité de Grades 1 ou 2. Soixante-seize (47,2%) patients présentaient 1 ou plusieurs effets indésirables de Grades 3 à 5 dont 5 (3,1%) patients avec 1 ou plusieurs effets indésirables ayant entraîné le décès. Les effets indésirables sont basés sur tous les effets indésirables rapportés, quelle que soit l'évaluation de la causalité par l'investigateur. Les données de sécurité à long terme de pembrolizumab chez les adolescents atteints de mélanome de stade IIB, IIC et III traités au stade adjuvant sont actuellement indisponibles. **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 le système national de déclaration : **en Belgique** : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.notifierunefetindesirable.be. e-mail: adr@afmps.be. **au Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé. Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/15/1024/002 **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 17 juillet 2015. Date de dernier renouvellement : 24 mars 2020. **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11/2023. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. **MODE DE DELIVRANCE** : sur prescription médicale.