



Médicaments de la cancérologie. Oncology drugs

Jacques Buxeraud, Sébastien Faure

► To cite this version:

Jacques Buxeraud, Sébastien Faure. Médicaments de la cancérologie. Oncology drugs. Actualités Pharmaceutiques, 2020, 59, pp.20 - 28. <10.1016/j.actpha.2020.06.019>. <hal-03492347>

HAL Id: hal-03492347

<https://hal.science/hal-03492347v1>

Submitted on 21 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Dochead dossier

Sous-dochead L'essentiel sur les nouveaux médicaments

Médicaments de la cancérologie

Jacques Buxeraud^{a,*}

Professeur émérite des universités

Sébastien Faure^b

Professeur des universités

^a Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

^b Département de pharmacie, Faculté de santé, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

* *Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : jacques.buxeraud@unilim.fr (J. Buxeraud).

Résumé

Année après année, les anticancéreux sont toujours aussi nombreux à obtenir une autorisation de mise sur le marché, particulièrement les thérapies ciblées. Ces médicaments, administrés par voie orale, ont la particularité de posséder des indications sur certains types précis de cancers. Ils bénéficient par ailleurs généralement d'une meilleure tolérance que la chimiothérapie cytotoxique.

© 2020

Mots clés – cancer bronchique ; cancer du sein ; leucémie lymphoïde chronique ; lymphome folliculaire ; mélanome malin

Summary à venir

© 2020

Keywords à venir

Deux inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (*Cyclin-Dependent Kinase* [CDK]) pour le cancer du sein, le ribociclib (Kisqali[®]) et l'abémaciclib (Verzenios[®]), un nouvel inhibiteur des enzymes poly(ADP-ribose) polymérase (PARP), le niraparib (Zejula[®]), un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) pour le cancer bronchique, l'osimertinib (Tagrisso[®]), une combothérapie ciblée synergique associant l'encorafenib (Braftovi[®]) et le binimétinib (Mektovi[®]) pour traiter le mélanome malin avec

mutation B-Raf proto-oncogène (Braf) V600 et un nouveau médicament pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et le lymphome folliculaire (LF), l'idélalisib (Zydelig®), sont venus renforcer l'arsenal thérapeutique anticancéreux en 2019.

T1 Un inhibiteur des CDK pour le cancer du sein

- **Spécialité** : ribociclib (Kisqali®), laboratoire Novartis Pharma.
- **Présentation** : comprimé pelliculé à 200 mg (boîtes de 21, 42 et 63).
- **Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.
- **Remboursement Sécurité sociale** à 100 % et collectivités.
- **Amélioration du service médical rendu (ASMR)** : V.

TEG1 Le ribociclib (Kisqali®) est indiqué dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, en association avec une hormonothérapie. Ce cancer doit se caractériser par :

- des récepteurs hormonaux (RH) positifs ;
- des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* [HER2]) négatifs.

Can_illus1

T2 Mécanisme d'action

Le ribociclib est un inhibiteur des protéines kinases, sélectif des CDK 4 et 6 (*encadré 1*). Ces kinases sont activées par la liaison aux cyclines-D et jouent un rôle majeur dans les voies de signalisation qui conduisent à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire [1,2].

Encadré 1. Les CDK

Les kinases dépendantes des cyclines (*Cyclin-Dependent Kinase* [CDK] en anglais) sont une famille de protéines kinases qui jouent un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire.

T2 Posologie

TEG1 La dose recommandée est de 600 mg (trois comprimés de 200 mg) une fois par jour pendant vingt et un jours consécutifs suivis d'une interruption du traitement pendant sept jours, soit un cycle complet de vingt-huit jours.

TEG1 Le ribociclib (Kisqali®) peut être administré pendant ou en dehors des repas, approximativement à la même heure chaque jour, de préférence le matin. En cas de vomissements ou d'oubli d'une dose, la patiente ne doit pas en prendre une en plus au cours de la même journée, mais attendre la prise suivante.

TEG1 Le ribociclib doit être associé avec d'autres médicaments :

- soit 2,5 mg de létrozole, ou un autre inhibiteur de l'aromatase, pris par voie orale une fois par jour pendant vingt-huit jours ;
- soit 500 mg de fulvestrant administré en intramusculaire les jours 1, 15 et 29, puis une fois par mois par la suite.

Le traitement des femmes pré- et périménopausées par le ribociclib (Kisqali®) avec l'une des associations approuvées doit également inclure un agoniste de la *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone* (LH-RH).

TEG1 Des modifications de posologie sont parfois nécessaires. La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables, ainsi que diverses situations cliniques peuvent nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt de ribociclib (Kisqali®).

Chez les patientes présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère, la dose initiale recommandée est de 400 mg une fois par jour.

T2 Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

T2 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active, à l'arachide, au soja ou à l'un des excipients contre-indique l'utilisation de ribociclib (Kisqali®).

Une attention particulière est recommandée chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère, ainsi qu'une surveillance étroite des signes de toxicité.

T2 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment décrits ont été : infections, perturbations de la formule sanguine (neutropénie, leucopénie, anémie, lymphopénie), céphalées, toux, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, constipation), fatigue, alopecie, rashes, anomalies du bilan hépatique, hypophosphatémie.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 La numération formule sanguine (NFS) doit être vérifiée avant de commencer le traitement, toutes les deux semaines pendant les deux premiers cycles, au début de chacun des quatre cycles suivants, puis en cas de nécessité clinique. En fonction de la sévérité de la neutropénie, une interruption, une réduction de la dose ou un arrêt peuvent être décidés.

TEG1 Le bilan hépatique s'effectue avant d'initier le traitement, puis toutes les deux semaines pendant les deux premiers cycles, au début de chacun des quatre cycles suivants, puis en cas de nécessité clinique. En fonction de la sévérité de l'augmentation des transaminases, une interruption ou une réduction de la dose, voire un arrêt du médicament peuvent être nécessaires.

TEG1 La surveillance de l'électrocardiogramme (ECG) doit être mise en place avant le début du traitement, puis être réitérée à J14 environ du premier cycle et au début du second cycle, voire plus selon le contexte clinique. En cas d'allongement de l'intervalle QTc sous ribociclib (Kisqali®), un suivi plus fréquent est recommandé.

TEG1 Un contrôle des électrolytes sériques (potassium, calcium, phosphore et magnésium) est nécessaire avant l'instauration du traitement, au début des six premiers cycles, voire par la suite. Toute anomalie doit être corrigée avant le début du traitement et pendant sa poursuite.

T2 Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions sont susceptibles de survenir, il est donc nécessaire de consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

TEG1 L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) 3A4 (clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, ritonavir, néfazodone, nelfinavir, osaconazole, saquinavir, télaprévir, télithromycine, vérapamil et voriconazole) est déconseillée. Le ribociclib est un inhibiteur modéré à puissant du CYP3A4 et peut interagir avec les substrats médicamenteux qui sont métabolisés par le CYP3A4, ce qui peut conduire à une augmentation des concentrations sériques du médicament utilisé de façon concomitante.

Si la coadministration ne peut être évitée, la dose de ribociclib (Kisqali®) doit être réduite à 400 mg (voire 200 mg) une fois par jour. Une surveillance est impérative. Si l'inhibiteur puissant est arrêté, la dose de ribociclib doit être remplacée par celle utilisée avant l'instauration de ce médicament et ce, après un arrêt correspondant à au moins cinq demi-vies de l'inhibiteur puissant du CYP3A4. Aucun ajustement posologique de ribociclib (Kisqali®) n'est requis lors de l'initiation du traitement par des inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4. Cependant, une surveillance des effets indésirables qui lui sont associés est recommandée.

TEG1 L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, millepertuis, etc.) doit être évitée. L'association avec un autre traitement médicamenteux n'ayant pas ou peu de potentiel d'induction du CYP3A4 doit être envisagée, en maintenant une surveillance.

TEG1 L'utilisation du ribociclib (Kisqali®) avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc et/ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée, cela pourrait entraîner un allongement cliniquement significatif de l'intervalle QTcF.

Encadré flottant

Ribociclib (Kisqali®), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Une méthode de contraception efficace (double contraception) est obligatoire pendant le traitement et pendant au moins vingt et un jours après son arrêt.

TEG1 Le ribociclib (Kisqali®) n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

TEG1 L'allaitement est proscrit pendant au moins vingt et un jours après la dernière prise de ribociclib (Kisqali®).

T1 Un inhibiteur des CDK pour le cancer du sein

- **Spécialité** : abémaciclib (Verzenios®), laboratoire Lilly France.
- **Présentation** : comprimé pelliculé à 50 mg (boîte de 56), 100 mg et 150 mg (boîtes de 14 et 56).
- **Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.
- **Remboursement Sécurité sociale** à 100 % et collectivités.
- **ASMR** : V.

TEG1 L'abémaciclib (Verzenios®) est indiqué dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, en association avec une hormonothérapie dans les cancers se caractérisant par :

- des RH positifs ;
- des HER2 négatifs.

T2 Mécanisme d'action

L'abémaciclib est un inhibiteur puissant et sélectif des CDK4 et CDK6, son action est plus particulièrement dirigée vers le complexe cycline D1/CDK4 dans les dosages enzymatiques. Il entraîne l'arrêt de la croissance tumorale [3,4].

T2 Posologie

TEG1 L'abémaciclib (Verzenios®) est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme hormonothérapie en première intention, ou chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie. Chez les patientes en pré- ou périménopause, il doit être associé à un agoniste de LH-RH.

TEG1 La posologie recommandée d'abémaciclib est de 150 mg deux fois par jour, avec ou sans nourriture, mais jamais avec du pamplemousse même en jus. Les patientes doivent prendre les doses approximativement aux mêmes heures chaque jour. Le comprimé doit être avalé en entier (il ne doit pas être mâché, écrasé ou coupé).

TEG1 En cas de vomissements ou d'omission d'une dose d'abémaciclib (Verzenios®), il faut attendre la suivante qui sera prise à l'heure prévue.

TEG1 La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables, ainsi que diverses situations cliniques peuvent nécessiter une interruption temporaire du traitement, une réduction de la dose ou un arrêt d'abémaciclib (Verzenios®).

T2 Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable.

T2 Contre-indications

L'abémaciclib (Verzenios®) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. L'abémaciclib doit être administré avec prudence chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère (surveillance étroite des signes de toxicité). La spécialité comprend un excipient à effet notoire, le lactose (14 mg/cp à 50 mg ; 28 mg/cp à 100 mg ; 42 mg/cp à 150 mg).

T2 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont des diarrhées, des infections, une neutropénie, une anémie, une fatigue, des nausées, des vomissements et une diminution de l'appétit.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Chez les femmes qui développent une neutropénie de grade 3 ou 4, une modification de la dose est recommandée. Il doit être demandé aux patientes de rapporter tout épisode de fièvre à leur médecin, à leur pharmacien ou à leur infirmière.

TEG1 La diarrhée est l'effet indésirable le plus fréquent et il survient généralement dans un délai de six à huit jours. Les patientes doivent commencer un traitement avec des agents antidiarrhéiques tels que le lopéramide aux premières selles molles, augmenter leur prise de liquides par voie orale et informer leur médecin, leur pharmacien ou leur infirmière. Une modification de la dose est recommandée en cas de diarrhée de grade 2 ou plus.

TEG1 Les taux d'alanine aminotransférase (Alat) et d'aspartate aminotransférase (Asat) doivent être surveillés avant l'initiation du traitement, toutes les deux semaines pendant les deux premiers mois, mensuellement durant les deux mois suivants et par la suite si cela est cliniquement indiqué.

En fonction du niveau d'élévation de chacun de ces taux, il peut être nécessaire de modifier la dose d'abémaciclib.

TEG1 Des infections ont été rapportées chez des patientes traitées par abémaciclib (Verzenios®). Il faut donc surveiller les signes et les symptômes infectieux, et les traiter de façon médicalement appropriée.

TEG1 Afin de détecter d'éventuels signes et symptômes de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires, il convient également de mettre en place une surveillance et, le cas échéant, une prise en charge médicale appropriée.

T2 Interactions médicamenteuses

TEG1 De nombreuses interactions peuvent survenir, il est donc nécessaire de consulter soigneusement le RCP.

TEG1 L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 doit être évitée en raison du risque de diminution de l'efficacité de l'abémaciclib. Si l'utilisation d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose d'abémaciclib (Verzenios®) doit être réduite. Si l'inhibiteur du CYP3A4 est interrompu, la dose d'abémaciclib doit être réaugmentée pour atteindre la dose utilisée avant l'initiation de l'inhibiteur (après trois à cinq demi-vies de l'inhibiteur du CYP3A4).

Encadré flottant

Abémaciclib (Verzenios®), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Une méthode de contraception efficace (double contraception) est nécessaire pendant le traitement et pendant au moins vingt et un jours après son arrêt.

TEG1 L'abémaciclib (Verzenios®) n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

TEG1 L'allaitement est déconseillé pendant le traitement.

T1 Un inhibiteur des enzymes PARP

- **Spécialité** : niraparib (Zejula®), laboratoire Tesaro Bio France SAS.
- **Présentation** : gélule à 100 mg (boîtes de 85 et de 56).
- **Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.
- **Remboursement Sécurité sociale** à 100 % et collectivités.
- **ASMR** : IV.

TEG1 Le niraparib (Zejula®) est un nouvel antinéoplasique indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine [5,6].

Can_illus2

T2 Mécanisme d'action

Le niraparib, tout comme son prédécesseur l'olaparib (Lynparza®), est un inhibiteur des PARP-1 et PARP-2, qui jouent un rôle dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Une cytotoxicité accrue induite par le niraparib a été observée dans les lignées de cellules tumorales avec ou sans déficit en gènes suppresseurs de tumeur *breast related cancer 1* et 2 [5,6].

T2 Posologie

TEG1 La dose est de trois gélules de 100 mg une fois par jour, soit l'équivalent de 300 mg. Une dose initiale de 200 mg pour les patientes pesant moins de 58 kg peut être envisagée. Le respect d'heures de prise fixes doit être encouragé. L'administration au coucher est possible pour limiter les nausées.

TEG1 La prise en charge des effets indésirables sévères ou intolérables, ainsi que diverses situations cliniques peuvent nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement. De nombreuses indications sont données à ce propos dans le RCP.

T2 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, ainsi que l'allaitement contre-indiquent la prise de niraparib (Zejula®). Par ailleurs, ce médicament renferme du lactose (254,5 mg/gélule) et un agent colorant, la tartrazine.

T2 Effets indésirables

Les effets indésirables survenant chez au moins 10 % des patientes traitées par niraparib (Zejula®) en monothérapie sont les suivants : nausées, thrombopénie, fatigue et asthénie, anémie, constipation, vomissements, douleur abdominale, neutropénie, insomnie, céphalée, appétit diminué, rhinopharyngite, diarrhée, dyspnée, hypertension artérielle (HTA), dyspepsie, dorsalgie, sensation vertigineuse, toux, infection des voies urinaires, arthralgie, palpitations et dysgueusie. Les effets graves les plus fréquemment observés (> 1 %) sont une thrombopénie et une anémie.

T2 Précautions et surveillance du traitement

TEG1 Un suivi de la NFS une fois par semaine pendant le premier mois, puis une fois par mois pendant les dix mois suivants et régulièrement par la suite est recommandé afin de surveiller l'apparition de modifications cliniquement significatives des paramètres hématologiques. Car les effets indésirables hématologiques (thrombopénie, anémie, neutropénie) surviennent généralement précocement après le début du traitement par niraparib et leur incidence diminue avec le temps. Si une patiente développe une toxicité hématologique sévère persistante qui ne se résout pas dans les vingt-huit jours suivant l'interruption de l'administration, le niraparib (Zejula®) doit être arrêté.

TEG1 Toute HTA préexistante doit être efficacement contrôlée avant le commencement du traitement. La tension artérielle doit être surveillée une fois par mois pendant la première année et régulièrement par la suite. Le niraparib (Zejula®) doit être interrompu en cas de crise hypertensive ou d'HTA cliniquement significative ne pouvant être contrôlée de façon satisfaisante par un traitement antihypertenseur.

TEG1 Des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ont été rapportées chez un petit nombre de patientes (moins de 1 %). Si un syndrome myélodysplasique et/ou une LAM sont confirmés sous niraparib (Zejula®), le traitement doit être arrêté et une prise en charge appropriée doit être mise en place.

T2 Interactions médicamenteuses

Le RCP mentionne quelques interactions médicamenteuses. Il est recommandé de faire preuve de prudence avec :

- des vaccins, des agents immunosuppresseurs ou d'autres médicaments cytotoxiques ;
- des substances actives dont le métabolisme est dépendant du CYP3A4, en particulier celles ayant une plage thérapeutique étroite (ciclosporine, tacrolimus, alfentanil, ergotamine, pimozide, quétiapine et halofantrine, etc.) ;
- les anticoagulants et les médicaments connus pour réduire le nombre de plaquettes sanguines en raison du risque de thrombopénie.

Encadré flottant

Niraparib (Zejula®), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Un test de grossesse doit être effectué par toutes les femmes en âge de procréer avant de démarrer le traitement. Une méthode de contraception efficace (double contraception) est préconisée pendant le traitement et un mois après son arrêt.

TEG1 La grossesse contre-indique l'utilisation de niraparib (Zejula®).

TEG1 L'allaitement ne peut être envisagé au cours du traitement et durant le mois suivant l'administration de la dernière dose.

T1 Un ITK pour le cancer bronchique

- **Spécialité** : osimertinib (Tagrisso®), laboratoire AstraZeneca.
- **Présentation** : comprimé pelliculé à 40 et à 80 mg (boîtes de 30).
- **Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.
- **Remboursement Sécurité sociale** à 100 % et collectivités pour certaines indications.
- **ASMR** : IV.

TEG1 L'osimertinib (Tagrisso®) est indiqué chez l'adulte en monothérapie dans le cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :

- en traitement de première intention d'un CBNPC localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices du récepteur du facteur de croissance épidermique (*Epidermal Growth Factor Receptor* [EGFR]) ;
- en traitement d'un CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M (*encadré 2*) [1,2].

Encadré 2. Évaluer le statut mutationnel de l'EGFR

Lorsque l'utilisation de l'osimertinib (Tagrisso®) est envisagée comme traitement d'un cancer bronchique non à petites cellules, il est important que le statut mutationnel de l'EGFR soit déterminé. Pour cela, un test validé doit être réalisé en utilisant soit l'ADN tumoral provenant d'un échantillon de tissu, soit l'ADN tumoral circulant obtenu à partir d'un échantillon de plasma.

T2 Mécanisme d'action

L'osimertinib est un ITK. Il s'agit d'un inhibiteur irréversible des EGFR porteurs de la mutation activatrice et de la mutation de résistance aux ITK T790M [7,8].

T2 Posologie

TEG1 La posologie recommandée est de 80 mg une fois par jour. Une dose oubliée doit être administrée, sauf si la prochaine prise est prévue dans moins de douze heures.

TEG1 L'osimertinib (Tagrisso®) peut être ingéré avec ou sans nourriture, chaque jour à la même heure. Si le patient est incapable d'avaler le comprimé, il est possible de le disperser dans 50 mL d'eau non gazeuse. L'administration peut aussi se faire par sonde nasogastrique.

TEG1 Une interruption de l'administration et/ou une réduction de la posologie peuvent être nécessaires en fonction de l'évaluation individuelle de la sécurité et de la tolérance. Le cas échéant, la dose quotidienne doit être réduite à 40 mg.

T2 Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.

T2 Contre-indications

Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique la prise de d'osimertinib (Tagrisso®). L'utilisation de ce médicament chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'est pas recommandée.

T2 Effets indésirables et surveillance

TEG1 Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des études cliniques ont été les diarrhées (49 %) et les rashes (47 %). Les sujets âgés (> 65 ans) et les patients de faible poids (< 50 kg) ont un risque majoré de présenter des effets indésirables de grade 3 ou plus. Une surveillance étroite est donc recommandée.

TEG1 Des événements de type leucopénie, lymphopénie, neutropénie et thrombopénie ont été observés. La plupart étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné d'interruption de traitement.

TEG1 Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse ont été relevés dans les études cliniques. Il convient donc d'être vigilant chez les patients présentant une dyspnée, une toux ou de la fièvre.

TEG1 De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (SJS) sont survenus. De ce fait, toute initiation de traitement doit être précédée par une sensibilisation des patients aux signes et symptômes du SJS. Le cas échéant, l'osimertinib (Tagrisso®) doit être interrompu ou arrêté immédiatement.

TEG1 Un allongement de l'intervalle QTc peut survenir. Un suivi périodique (ECG et dosage des électrolytes) doit être instauré chez les individus présentant une insuffisance cardiaque congestive, des anomalies du bilan électrolytique ou chez les personnes traitées par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc. Une surveillance cardiaque, incluant une évaluation de la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) avant et pendant le traitement, devrait être envisagée chez les individus présentant des facteurs de risque cardiaque ou des maladies pouvant affecter la FEVG.

TEG1 En cas de signes et de symptômes aigus ou allant en s'aggravant suggérant une kératite (inflammation de l'œil, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, douleur oculaire et/ou œil rouge), un spécialiste en ophtalmologie doit être rapidement consulté.

T2 Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (phénytoïne, rifampicine, carbamazépine, par exemple) est déconseillée. Les inducteurs modérés du CYP3A4 (bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil notamment) peuvent également diminuer l'exposition à

l'osimertinib, ils doivent être utilisés avec précaution ou évités si possible. L'osimertinib (Tagrisso®) ne doit pas, par ailleurs, être associé avec du millepertuis.

D'autres interactions sont rapportées dans le RCP (rosuvastatine, digoxine, dabigatran, aliskiren, etc.).

Encadré flottant

Osimertinib (Tagrisso®), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Une méthode de contraception efficace (double contraception) est requise pendant le traitement et après son arrêt, pendant au moins deux mois chez les femmes et quatre mois chez les hommes.

TEG1 L'osimertinib (Tagrisso®) ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente nécessite son administration.

TEG1 L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.

T1 Une combothérapie pour le mélanome malin

- **Spécialités** : binimétinib (Mektovi®), comprimé pelliculé à 15 mg (boîte de 84), et encorafénib (Braftovi®), gélule à 50 mg (boîte de 28) et 75 mg (boîte de 42), laboratoire Pierre Fabre Médicament.

- **Prescription et délivrance** : médicaments en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

- **Remboursement Sécurité sociale** à 100 % et collectivités.

- **ASMR** : V.

TEG1 L'association binimétinib-encorafénib (Braftovi®-Mektovi®) est indiquée dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation Braf V600.

Can_illus3

T2 Mécanisme d'action

TEG1 Le binimétinib est un inhibiteur non compétitif réversible de l'activation du signal régulé par *Mitogen-Activated Extracellular Signal Regulated Kinase* (MEK) 1 et 2 (encadré 3). Il diminue l'activation de MEK par Braf ainsi que l'activité de la kinase MEK. Ainsi, il inhibe la prolifération des lignées cellulaires de mélanome exprimant la mutation Braf V600 et montre des effets antitumoraux dans les modèles animaux porteurs d'un mélanome avec une telle mutation.

TEG1 L'encorafénib est un inhibiteur compétitif, puissant et hautement sélectif de la kinase de RAF.

TEG1 Le binimétinib et l'encorafénib (inhibiteur de Braf) inhibent tous les deux la voie *mitogen-activated protein kinases* et entraînent ainsi une activité antitumorale accrue. En outre, l'association de ces deux médicaments a permis de prévenir l'émergence d'une résistance au traitement dans des xénogreffes de mélanomes humains porteurs de la mutation Braf V600E *in vivo* [9,10].

Encadré 3. Les protéines MEK

Les protéines MEK sont des composants de la voie régulée par l'*extracellular signal-related kinase* qui favorise la prolifération cellulaire. Dans le mélanome, comme dans d'autres cancers, cette voie est souvent activée par des formes mutées de B-Raf proto-oncogène.

T2 Posologie

TEG1 Les doses recommandées sont :

- 45 mg de bimétinib (trois comprimés de 15 mg) deux fois par jour, correspondant à une dose quotidienne totale de 90 mg, à environ douze heures d'intervalle ;
- 450 mg d'encorafénib (six gélules de 75 mg) une fois par jour.

TEG1 En cas d'apparition de toxicités liées au traitement, les doses des deux médicaments doivent simultanément être réduites, interrompues ou arrêtées. Toutes les directives de diminution de posologie sont précisées dans le RCP.

T2 Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que le patient n'en tire plus de bénéfice ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

T2 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients est la seule contre-indication mentionnée.

T2 Effets indésirables et surveillance

TEG1 Au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 25\%$) ont été les suivants : fatigue, nausées, diarrhée, vomissements, décollement de l'épithélium pigmentaire de la rétine, douleurs abdominales, arthralgies, taux de créatine phosphokinase augmentés et myalgies.

TEG1 En prévention d'une érythrodysesthésie palmoplantaire, il faut recommander une hydratation cutanée intense et régulière.

TEG1 Une diminution de la FEVG peut survenir sous traitement. La fonction cardiaque doit donc être surveillée fréquemment.

TEG1 Afin de rechercher un éventuel allongement de QT, il est recommandé de réaliser un ECG avant le début du traitement par l'encorafénib, un mois après, puis tous les trois mois environ ou plus fréquemment en cas d'indication clinique.

TEG1 Des hémorragies, y compris des accidents hémorragiques majeurs, pouvant survenir, il convient d'être vigilant en cas d'utilisation concomitante d'un traitement anticoagulant et antiplaquettaire.

TEG1 L'apparition ou l'aggravation de troubles de la vision (baisse de la vision centrale, vision trouble ou perte de la vue) doit conduire à procéder rapidement à un examen ophtalmologique.

TEG1 Les taux de CPK et de la créatinine doivent être contrôlés mensuellement pendant les six premiers mois de traitement et en fonction du tableau clinique. Les patients doivent maintenir une bonne hydratation.

TEG1 La pression artérielle doit être mesurée à l'initiation et au cours du traitement. Toute HTA doit être contrôlée par les thérapies usuelles.

TEG1 Les patients à risque de maladie thromboembolique veineuse ou ayant des antécédents thromboemboliques veineux doivent utiliser le binimétinib avec précaution.

TEG1 Des symptômes pulmonaires nouveaux ou évolutifs (toux, dyspnée, hypoxie, opacités réticulées ou infiltrats parenchymateux) doivent alerter.

TEG1 Un examen clinique dermatologique doit être effectué avant le début du traitement, tous les deux mois pendant et jusqu'à six mois après son arrêt. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent signaler toute nouvelle lésion cutanée.

TEG1 Pour prévenir le risque de tumeurs non-cutanées, une surveillance appropriée doit être mise en place avant le début, au cours et à la fin du traitement : examen clinique de la tête et du cou, scanner thoraco-abdominal, examen de la région anale et pelvienne (pour les femmes), NFS complète.

TEG1 Les paramètres biologiques hépatiques doivent faire l'objet d'un contrôle avant le début du traitement par binimétinib et encorafénib, et d'une surveillance au moins mensuelle pendant les six premiers mois de traitement, plus longtemps si cela est cliniquement indiqué.

TEG1 Puisque l'encorafénib (Mektovi®) contient du lactose, les rares patients souffrant d'intolérance héréditaire au lactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

T2 Interactions médicamenteuses

Les interactions potentielles étant nombreuses, il est nécessaire de se reporter aux RCP des deux produits pour en obtenir une liste exhaustive.

Encadré flottant

Binimétinib-encorafénib (Mektovi®-Braftovi®), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Une méthode de contraception efficace (double contraception) doit être utilisée pendant le traitement et pendant au moins un mois après son arrêt.

TEG1 L'association médicamenteuse ne doit pas être administrée pendant la grossesse, sauf si l'état clinique de la patiente le nécessite.

TEG1 L'allaitement doit être interrompu pendant le traitement.

T1 Un médicament pour la LLC et le LF

- **Spécialité** : idécalisib (Zydelig®), laboratoire Gilead Sciences.
- **Présentation** : comprimé pelliculé à 100 et 150 mg (flacons de 60).
- **Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

- **Remboursement Sécurité sociale** à 100 % et collectivités pour certaines indications.
- **ASMR** : V.

TEG1 L'idécalisib (Zydelig®) est indiqué :

- en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement d'adultes atteints de LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur ou en première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation *TP53* chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement ;
- en monothérapie pour le traitement d'adultes atteints de LF réfractaire à deux lignes de traitement antérieures.

T2 Mécanisme d'action

L'idécalisib inhibe le phosphatidylinositol 3-kinase p110δ qui est hyperactif dans les tumeurs malignes à cellules B et joue un rôle majeur dans de multiples voies de signalisation à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse [11,12].

T2 Posologie

TEG1 La dose recommandée est de 150 mg, deux fois par jour. Des ajustements posologiques sont parfois nécessaires, voire des arrêts de traitement lors de la survenue d'effets indésirables : transaminases élevées, diarrhée/colite, pneumopathie, éruption cutanée et neutropénie.

TEG1 Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

T2 Contre-indications

En dehors de l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, aucune autre contre-indication n'est mentionnée.

T2 Effets indésirables et surveillance

TEG1 Des infections graves, voire fatales, dont des infections opportunistes telles que la pneumonie à *Pneumocystis Jirovecii* (PPJ) et des infections à cytomégalo virus, ont été rapportées. Pour cette raison, tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ et ce, tout au long du traitement par idécalisib, puis pendant deux à six mois après son interruption. Les signes et les symptômes respiratoires doivent être surveillés tant que dure l'administration du médicament.

TEG1 Pour prévenir le risque de neutropénie, la numération globulaire doit être surveillée au moins toutes les deux semaines pendant les six premiers mois et au moins une fois par semaine chez les patients pour lesquels le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à 1 000/mm³.

TEG1 Les élévations des transaminases, généralement observées dans les douze premières semaines, sont réversibles à l'interruption du traitement. Les taux d'Alat, d'Asat et de bilirubine totale doivent être contrôlés toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois, puis selon la situation clinique. Un contrôle hebdomadaire est parfois nécessaire.

TEG1 Des cas de colite sévère relativement tardifs (plusieurs mois) après le début du traitement ont été rapportés, caractérisés parfois par une aggravation rapide. Mais ils se sont résolus en quelques semaines après son arrêt et l'instauration d'une prise en charge symptomatique.

TEG1 Chez les patients présentant des événements pulmonaires graves, l'administration de l'idécalisib doit être interrompue. Une étiologie explicative doit être recherchée.

TEG1 Des éruptions cutanées plus ou moins graves ont été signalées (décrites sous les termes d'érythrodermie, d'éruption, d'éruption érythémateuse, d'éruption généralisée, d'éruption maculeuse, d'éruption maculopapuleuse, d'éruption papuleuse, d'éruption prurigineuse et d'affection de la peau). Elles régressent généralement après l'arrêt du traitement.

TEG1 De rares cas de SJS et de syndrome de Lyell ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'idécalisib et d'autres médicaments connus pour être associés à ce type de réactions (bendamustine, rituximab, allopurinol et amoxicilline).

T2 Interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions médicamenteuses sont susceptibles de survenir (par exemple, avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques, etc.). Pour en obtenir une liste exhaustive, il est nécessaire de consulter le RCP.

Encadré flottant

Idélalisib (Zydelig®), femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

TEG1 Une méthode de contraception efficace (double contraception) est requise pendant le traitement et pendant au moins un mois après son arrêt.

TEG1 L'idélalisib (Zydelig®) n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

TEG1 L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. KISQALI (ribociclib), inhibiteur de protéine kinase (CDK 4/6). Janvier 2018. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/kisqali_synthese_ct16471.pdf.
- [2] Cochois I. KISQALI (ribociclib) : nouvel inhibiteur des protéines kinases dans le traitement du cancer du sein RH+/HER2– avancé ou métastatique. Actualités Vidal. 16 mai 2019. www.vidal.fr/actualites/23204/kisqali_ribociclib_nouvel_inhibiteur_des_proteines_kinases_dans_le_traitement_du_cancer_du_sein_rh_her2_avance_ou_metastatique/.
- [3] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. VERZENIOS (abémaciclib), inhibiteur de protéine kinase (CDK 4/6). Décembre 2018. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-10/verzenios_synthese_ct17326.pdf.
- [4] Paitraud D. VERZENIOS (abémaciclib) : nouveau médicament dans la prise en charge du cancer du sein. Actualités Vidal. 21 février 2019. www.vidal.fr/actualites/23122/verzenios_abemaciclib_nouveau_medicament_dans_la_prise_en_charge_du_cancer_du_sein/.
- [5] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. ZEJULA (niraparib), inhibiteur de PARP (poly-ADP ribose polymérase). Juin 2018. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-11/zejula_synthese_ct16722.pdf.
- [6] Cochois I. ZEJULA 100 mg gélule (niraparib) : inhibiteur de PARP en 2^e ligne de traitement d'entretien du cancer de l'ovaire. Actualités Vidal. 21 mai 2019.

www.vidal.fr/actualites/23220/zejula_100_mg_gelule_niraparib_inhibiteur_de_parp_en_2e_ligne_d_e_traitement_d_entretien_du_cancer_de_l_ovaire/.

[7] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. TAGRISSO (osimertinib), inhibiteur de tyrosine kinase. Septembre 2017. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-04/tagrisso_synthese_ct15996.pdf.

[8] Paitraud D. Cancer bronchique non à petites cellules : TAGRISSO (osimertinib) désormais disponible en ville. Actualités Vidal. 11 septembre 2019. www.vidal.fr/actualites/23642/cancer_bronchique_non_a_petites_cellules_tagrisso_osimertinib_de_sormais_disponible_en_ville/.

[9] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. BRAFTOVI/MEKTOVI (encorafenib/binimetinib), association d'inhibiteurs anti-BRAF et anti-MEK. Juin 2019. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-08/braftovi_mektovi_synthese_ct17431.pdf.

[10] Cochois I. Mélanome avancé avec mutation BRAF V600 : nouvelle thérapie ciblée associant BRAFTOVI et MEKTOVI. Actualités Vidal. 24 septembre 2019. www.vidal.fr/actualites/23816/melanome_avance_avec_mutation_braf_v600_nouvelle_therapie_ciblee_associant_braftovi_et_mektovi/.

[11] Haute Autorité de santé. Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. ZYDELIG (idelalisib), antinéoplasique. Juillet 2017. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/zydelig_synthese_ct15973.pdf.

[12] Cochois I. Leucémie lymphoïde chronique et lymphome folliculaire : ZYDELIG (idélalisib) désormais disponible en ville. Actualités Vidal. 10 avril 2019. www.vidal.fr/actualites/23173/leucemie_lymphoide_chronique_et_lymphome_folliculaire_zydelig_idelalisib_desormais_disponible_en_ville_edit_du_17_mai_2019/.

Illustrations

Can_illus1

© Hugo1313/stock.adobe.com

Légende :

Le ribociclib est un inhibiteur des protéines kinases, sélectif des CDK 4 et 6, ces kinases jouent un rôle majeur dans les voies de signalisation qui conduisent à la progression du cycle cellulaire et à la prolifération cellulaire.

En première page en haut à droite

Can_illus2

© Alena/stock.adobe.com

Légende :

Le niraparib est un nouvel antinéoplasique indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif.

Sur 1 colonne près de son appel

Can_illus3

© Yevhen/stock.adobe.com

Légende :

La combothérapie associant binimétinib et encorafénib est indiquée dans le traitement de patients adultes atteints de mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation Braf V600.

Sur 1 colonne près de son appel





