

JUILLET 2022

VERSION INTERACTIVE

# PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE

**Avis d'experts**

**Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans les cancers  
du sein**

**Inhibiteurs des CDK 4 et 6 : abémaciclib, palbociclib, ribociclib**

# PRÉVENTION ET GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES DES ANTICANCÉREUX PAR VOIE ORALE

## Avis d'experts

**Thérapies ciblées par voie orale indiquées dans les cancers du sein  
Inhibiteurs des CDK 4 et 6 : abémaciclib, palbociclib, ribociclib**

*Version du 12/04/2022, post commission des expertises*

Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du Code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 04/04/2022.

Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2022-24 en date du 19/04/2022, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut.



## TABLE DES MATIÈRES

### **1** PRÉAMBULE

### **2** INTRODUCTION GÉNÉRALE

### **3** TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

- 3.1. NEUTROPÉNIE ET NEUTROPÉNIE FÉBRILE
- 3.2. ANÉMIE
- 3.3. THROMBOPÉNIE

### **4** TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

- 4.1. DIARRHÉE
- 4.2. NAUSÉES ET VOMISSEMENTS
- 4.3. STOMATITE

### **5** TOXICITÉS HÉPATIQUES

### **6** TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

- 6.1. ALOPÉCIE
- 6.2. SÈCHERESSE CUTANÉE/PRURIT
- 6.3. EXANTHÈME MACULO-PAPULEUX
- 6.4. RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES DONT SYNDROME DE STEVENS JOHNSON ET NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE
- 6.5. VITILIGO
- 6.6. LUPUS CUTANÉ DISCOÏDE OU SUBAIGU

- 7 TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES DU RIBOCICLIB : HYPOCALCÉMIE, HYPOKALIÉMIE, HYPOPHOSPHATÉMIE**
- 8 TOXICITÉ CARDIAQUE DU RIBOCICLIB : ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT À L'ÉLECTROCARDIOGRAMME**
- 9 TOXICITÉ VASCULAIRE DE L'ABÉMACICLIB : THROMBOEMBOLIES VEINEUSES**
- 10 TOXICITÉ PULMONAIRE : PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE**
- 11 FATIGUE/ASTHÉNIE**
- 12 MISES EN GARDE SPÉCIALES**
  - 12.1. TOXICITÉ EMBRYOFŒTALE
  - 12.2. CRÉATININE SANGUINE AUGMENTÉE
- 13 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES**
- 14 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET**
- 15 ANNEXES**
  - ANNEXE 1 : PRINCIPALES INTERACTIONS DES INHIBITEURS DE CDK4/6
  - ANNEXE 2 : AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES EN CAS D'EFFET INDÉSIRABLE
  - ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

# 1 PRÉAMBULE

Le présent avis d'experts aborde les effets indésirables les plus communément associés à la prise de médicaments de la classe des inhibiteurs de cyclines-kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK4/6).

Il est destiné à l'ensemble des professionnels de santé (notamment oncologues médicaux, gynécologues, médecins généralistes, pharmaciens, internes, infirmiers), exerçant en ville ou à l'hôpital, et prenant en soins des patients traités par inhibiteurs de CDK4/6.

Les enjeux sont notamment :

- d'harmoniser au niveau national les pratiques de prévention et gestion des effets indésirables de ces traitements, et l'orientation vers les professionnels de santé selon les situations (identification du bon interlocuteur en fonction des situations rencontrées);
- de mettre en cohérence les informations délivrées aux patients par les professionnels des établissements de santé et de premier recours;
- d'améliorer l'adhésion et l'observance des patients vis-à-vis des traitements par une bonne information des professionnels, en particulier de ville, sur les effets indésirables de ces médicaments.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## MÉTHODOLOGIE

Pour élaborer ce document, l'Institut national du cancer a réuni un groupe d'experts pluridisciplinaires qui a travaillé sur la base d'une synthèse des données bibliographiques disponibles constituée :

- des documents réglementaires des médicaments concernés (résumé des caractéristiques du produit (RCP), plan de gestion des risques (PGR));
- des extraits de recommandations de grands émetteurs internationaux (NCCN, ESMO, ASCO) portant sur certains effets indésirables isolés des médicaments concernés;
- de conduites à tenir issues de précédents travaux de l'INCa portant sur la prévention et la gestion des effets indésirables des médicaments anticancéreux par voie orale;
- d'articles scientifiques recherchés de façon ponctuelle pour certains effets indésirables.

Le choix a été fait de retenir dans cet avis d'experts, les effets indésirables les plus communément observés lors de l'utilisation d'un inhibiteur de CDK4/6, ou plus rares mais graves et pour lesquels des modalités de prévention et de gestion peuvent être proposées ou, à défaut, pour lesquels un impact important sur la vie quotidienne des patients peut être observé.

La liste finale des effets indésirables traités dans cet avis d'experts a été discutée et validée avec le groupe de travail, sur la base d'une première proposition rédigée par le département Médicament de l'INCa, à partir des RCP de l'abémaciclib, du palbociclib et du ribociclib.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Le présent avis d'experts constitue un support d'information, qui n'a pas vocation à se substituer aux Résumés des caractéristiques du produit (RCP) de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments. Le RCP répertorie notamment l'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM et les règles de bon usage. Les professionnels de santé doivent s'y référer pour tout renseignement spécifique sur une molécule donnée et notamment obtenir une information exhaustive sur sa tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments<sup>1</sup> ou sur le site de l'EMA<sup>2</sup>.

Une déclinaison de l'avis d'experts en fiches par médicament spécifiquement destinées aux professionnels de santé de ville d'une part, et aux patients (collection Cancer Info) d'autre part, a été effectuée en lien avec le groupe de travail, une fois le contenu de l'expertise validé.

### RAPPEL DES INDICATIONS DES INHIBITEURS DE CDK4/6 CONCERNÉS PAR L'AVIS, AU MOMENT DE SA PUBLICATION

- **Abémaciclib VERZENIOS** : Verzenios est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs, et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs 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 femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH).

1. Base de données publique des médicaments sur le site du Ministère des Solidarités et de la Santé: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- **Palbociclib IBRANCE** : Ibrance est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif aux récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]-négatif) :
  - en association avec un inhibiteur de l'aromatase;
  - en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH).

- **Ribociclib KISQALI** : Kisqali est indiqué chez les femmes dans le traitement du cancer du sein au stade localement avancé ou métastatique, avec récepteurs hormonaux (RH) positifs et récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (human epidermal growth factor receptor 2 [HER2]) négatifs en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou avec le fulvestrant comme traitement initial à base d'hormonothérapie, ou chez les femmes traitées antérieurement par hormonothérapie.

Chez les femmes en pré/périménopause, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (luteinizing hormone releasing hormone, LHRH).

### RAPPEL DES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DES INHIBITEURS DE CDK4/6

- Liste I
- Médicaments à prescription hospitalière (PH)
- Médicaments à prescription réservée aux spécialistes et services en cancérologie et oncologie médicale
- Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Les posologies et ajustements posologiques en cas d'effets indésirables sont rappelés en ANNEXE 2.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 2 INTRODUCTION GÉNÉRALE

**Ce document propose des mesures à mettre en œuvre pour prévenir et gérer certains effets indésirables des inhibiteurs de CDK4/6 administrés par voie orale.**

Les inhibiteurs de CDK4/6 étant indiqués en association avec une hormonothérapie, les effets indésirables pouvant être causés par ces médicaments doivent également être considérés.

Le cancer peut aussi être à l'origine ou aggraver les manifestations cliniques de ces effets indésirables. Une vigilance toute particulière doit être portée aux populations les plus fragiles, notamment les personnes âgées. L'implication des patients dans leur prise en soins passe notamment par une information quant aux symptômes évocateurs des effets indésirables, et en particulier sur ceux qui nécessitent une alerte auprès de l'équipe soignante.

À l'instauration du traitement, **le service d'oncologie référent ou le service de spécialité traitant du cancer** communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant et pharmacien d'officine, infirmier) :

- les contacts à joindre et leurs coordonnées durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde. Ces informations figurent également dans le programme personnalisé de soins<sup>3</sup>;
- les résultats pertinents des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables.

3. Pour plus d'informations, consulter le document « Le nouveau programme personnalisé de soins/Principes généraux d'utilisation et éléments fondamentaux » — octobre 2019, disponible sur le site de l'INCa (Rubrique Professionnels de santé – Parcours de soins des patients – Parcours personnalisé du patient pendant et après le cancer — les outils)



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



La mise en place d'entretiens pharmaceutiques spécialisés en officine, articulés avec les consultations pharmaceutiques hospitalières, peut être proposée aux patients.

Le médecin prescripteur est celui qui définira la modification de traitement à réaliser en cas d'effets indésirables nécessitant une évolution du traitement anticancéreux. Il doit être informé de la survenue de ce type d'effet indésirable.

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable sur le portail de signalement des effets indésirables disponible au lien suivant : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/signalement-sante-gouv-fr/>.

La qualité du dialogue entre le patient et l'équipe soignante est un élément essentiel de la prise en soins.

### BILAN À EFFECTUER AVANT L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR INHIBITEURS DE CDK4/6

	Abémaciclib	Palbociclib	Ribociclib
Hémogramme	X	X	X
Ionogramme sanguin (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium)	X	X	X
Créatinine sérique	X	X	X
Bilan hépatique	X	X	X
ECG avec mesure de l'intervalle QT*			X

\*En cas de risque d'allongement de l'intervalle QT, un ECG peut également être réalisé avant l'initiation du palbociclib ou de l'abémaciclib.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Les comprimés de **KISQALI**<sup>®</sup> (ribociclib) contenant de la **lécithine de soja**, ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'arachide ou au soja.

Les gélules d'**IBRANCE**<sup>®</sup> (palbociclib) et les comprimés de **VERZENIOS**<sup>®</sup> (abémaciclib) contenant du **lactose**, leur utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase, ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

### Principales interactions à prendre en compte avant l'initiation et au cours du traitement par inhibiteurs de CDK4/6

Avant toute prescription d'un inhibiteur de CDK4/6, il est notamment nécessaire d'évaluer les risques d'interactions avec les aliments (exemple : jus de pamplemousse) ou les traitements habituellement pris par les patients, avec ou sans prescription médicale, en particulier :

- les médicaments pris dans le contexte de prise en soins d'une autre pathologie chronique ;
- les produits de phytothérapie, les compléments alimentaires, etc.

Les établissements de santé ayant mis en place un processus de conciliation des traitements médicamenteux sont encouragés à le proposer aux patients traités par inhibiteur de CDK4/6.

### Les principales interactions à prendre en compte à l'initiation du traitement et au cours du traitement sont les suivantes :

*Des informations plus détaillées sur ces interactions, issues du RCP de chaque molécule, sont disponibles en ANNEXE 1.*

*Pour consulter la liste exhaustive des classes thérapeutiques citées, se référer au Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM<sup>4</sup>.*

4. Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM disponible au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## EFFETS DES ALIMENTS SUR LES INHIBITEURS DE CDK4/6

- **Palbociclib** doit être pris avec de la nourriture, de préférence au cours d'un repas, afin de garantir une exposition constante à la molécule.
- **Abémaciclib** et **ribociclib** peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

## EFFETS D'AUTRES MÉDICAMENTS SUR LES INHIBITEURS DE CDK4/6

### ➤ Interaction avec les médicaments inhibiteurs du CYP3A :

- avec **palbociclib**, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du **CYP3A** doit être évitée en raison du risque d'augmentation des toxicités de l'anticancéreux;
- avec **abémaciclib** et **ribociclib**, l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du **CYP3A4** doit être évitée;
- si l'utilisation d'un inhibiteur puissant du CYP3A/3A4 ne peut être évitée, la dose de l'inhibiteur de CDK4/6 doit être réduite conformément aux recommandations du RCP et une surveillance étroite de la survenue d'une toxicité doit être réalisée ;
- aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'utilisation concomitante de l'inhibiteur de CDK4/6 avec des inhibiteurs légers et modérés du CYP3A/3A4.

### ➤ Interaction avec les médicaments inducteurs du CYP3A :

- avec **palbociclib**, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du **CYP3A** doit être évitée en raison du risque de diminution de l'efficacité de l'anticancéreux. Aucun ajustement posologique du palbociclib n'est requis lorsque le traitement est administré avec des inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A;
- l'utilisation de préparations à base de **millepertuis** est contre-indiquée avec le **palbociclib**;
- avec **abémaciclib** et **ribociclib**, l'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du **CYP3A4** doit être évitée. L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 peut également conduire à un risque de manque d'efficacité.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



### ➤ Interaction du palbociclib avec les agents à action antiacide :

- l'administration concomitante d'**inhibiteurs de la pompe à protons** (IPP) et de **palbociclib** peut diminuer la Cmax du palbociclib. Palbociclib doit être administré avec de la nourriture, de préférence au cours d'un repas;
- aucun effet cliniquement significatif des inhibiteurs des **récepteurs H2** ou des **antiacides** locaux n'est à prévoir sur l'exposition au palbociclib lorsque celui-ci est pris au cours d'un repas.

### EFFETS DES INHIBITEURS DE CDK4/6 SUR D'AUTRES MÉDICAMENTS

#### ➤ Interaction avec les médicaments substrats du CYP3A :

- le **ribociclib** est un **inhibiteur modéré** (à 400 mg) à **puissant** (à 600 mg) du **CYP3A4**. Avec ribociclib, une attention particulière est recommandée lors de l'administration concomitante avec des substrats sensibles du CYP3A4 ayant une marge thérapeutique étroite. Le RCP des autres produits doit être consulté pour connaître les recommandations en cas de co-administration avec un inhibiteur du CYP3A4;
- le **palbociclib** est un **faible inhibiteur** temps-dépendant du **CYP3A**. Avec palbociclib, il peut être nécessaire de réduire la dose de substrats sensibles du CYP3A ayant une marge thérapeutique étroite car il peut augmenter leur exposition.

#### ➤ Interaction avec les médicaments substrats des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE-K et BSEP :

- l'**abémaciclib** **inhibe** les transporteurs rénaux de cations organiques 2 (**OCT2**), les transporteurs **MATE1** (multidrug and extrusion toxin protein) et **MATE2-K**, le transport médié par la glycoprotéine P (**P-gp**) et la protéine de résistance au cancer du sein (breast cancer resistance protein, **BCRP**). Des interactions avec des substrats de ces transporteurs à marge thérapeutique étroite sont possibles et peuvent augmenter leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables;
- le **palbociclib** peut potentiellement **inhiber** la **P-gp**, la **BCRP** et pourrait aussi inhiber le système de transporteur cationique organique **OCT1**. Des interactions avec des substrats de ces transporteurs ayant une marge thérapeutique étroite sont possibles;



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- le **ribociclib** a un **potentiel d'inhibition** des activités des transporteurs **P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 et BSEP**. Des interactions avec des substrats de ces transporteurs ayant une marge thérapeutique étroite sont possibles.

### CO-ADMINISTRATION DE MÉDICAMENTS POUVANT ENGENDRER OU AGGRAVER DES EFFETS INDÉSIRABLES LORS DU TRAITEMENT PAR INHIBITEUR DE CDK4/6

#### ➤ **Médicaments antiarythmiques et autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT et ribociclib :**

- la co-administration de **ribociclib** avec des **médicaments ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT connu** tels que les médicaments antiarythmiques et les autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT doit être évitée;
- la prise de ribociclib n'est également pas recommandée en association avec le **tamoxifène** du fait de ce risque.

#### ➤ **Médicaments pouvant engendrer des saignements en cas de survenue de thrombopénie :**

- la prise de médicaments/compléments alimentaires et les pratiques susceptibles de favoriser des saignements doivent être évaluées avant l'initiation du traitement par inhibiteurs de CDK4/6.

#### ➤ **Autres médicaments à déconseiller de façon générale lors d'un traitement par inhibiteur de CDK4/6 :**

- anti-inflammatoire non stéroïdien en automédication ;
- traitements phytothérapeutiques en automédication : les niveaux d'interactions dépendront de l'exposition. La quantité consommée, la fréquence, une supplémentation dépassant l'usage culinaire habituel devront être pris en compte.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Dans tous les cas, le patient doit être informé que l'avis d'un pharmacien est indispensable pour évaluer le risque d'interaction avant l'initiation d'un traitement pris en automédication et/ou traitement phytothérapeutique.

La fréquence de survenue de chaque effet indésirable traité dans cet avis est précisée dans un tableau de fréquence dont les données sont issues du RCP de chaque molécule. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); très rare ( $< 1/10000$ ).

La mention « médicaments concernés par cet/ces effet(s) indésirable(s) » détaille les médicaments dont l'effet indésirable en question est inscrit dans les données de leur RCP.

**La gradation des toxicités abordées est disponible en ANNEXE 3.**



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



### 3 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

Pendant le traitement par inhibiteur de CDK4/6, des événements de **myélotoxicité** (anémie, leucopénie/neutropénie, thrombopénie) ont été très fréquemment observés. Il s'agit principalement de **neutropénies pouvant être de grade 3 ou 4**. En revanche peu de neutropénies fébriles ont été observées. Les neutropénies ont été moins observées avec l'abémaciclib.

#### PRÉVENTION

Un **hémogramme (NFS) complet** doit être réalisé **avant l'initiation du traitement** par inhibiteur de CDK4/6.

**Les valeurs suivantes de la NFS sont recommandées pour instaurer le traitement.**

#### ➤ Pour palbociclib et ribociclib :

- une numération des neutrophiles  $\geq 1000/\text{mm}^3$ ;
- une numération plaquettaire  $\geq 50000/\text{mm}^3$ ;
- un taux d'hémoglobine  $\geq 8$  g/dL.

#### ➤ Pour abémaciclib :

- une numération des neutrophiles  $\geq 1500/\text{mm}^3$ ;
- une numération plaquettaire  $\geq 100000/\text{mm}^3$ ;
- un taux d'hémoglobine  $\geq 8$  g/dL.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Après l'initiation du traitement, la fréquence de surveillance de la NFS est précisée dans le Tableau 1 ci-dessous.

**Tableau 1 : fréquence de surveillance de la NFS pour les inhibiteurs de CDK4/6**

	Cycle 1		Cycle 2		Cycles 3-4	Cycles 5-6	> Cycle 6
	Jour 1	Jour 15	Jour 1	Jour 15	Jour 1	Jour 1	
<b>Palbociclib</b>	X	X	X	X	X	X	Jour 1*
<b>Ribociclib</b>	X	X	X	X	X	X	Selon les indications cliniques
<b>Abémaciclib</b>	X	X	X	X	X	Selon les indications cliniques	

\* Pour les patients traités par palbociclib qui présentent une neutropénie de grade 1 ou 2 maximum au cours des 6 premiers cycles, la NFS pour les cycles suivants doit être surveillée tous les 3 mois, avant le début d'un cycle, et selon les indications cliniques.

## GESTION

Chez les patients développant une toxicité hématologique de grade 3 ou 4, il est recommandé d'interrompre le traitement, de réduire la posologie ou de différer le début des cycles de traitement (se reporter au Tableau 2 ci-dessous).



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



**Tableau 2 : modifications posologiques recommandées selon le grade de la toxicité hématologique**  
*(le tableau s'applique à tous les effets indésirables hématologiques hormis la lymphopénie)*

Les informations relatives aux ajustements posologiques pour chaque molécule sont disponibles en ANNEXE 2.

Grades CTCAE*	Modifications posologiques
<b>Grade 1 ou 2</b>	Aucune nécessité d'ajustement posologique.
<b>Grade 3</b> (Hb < 8,0 g/dL ; Plaquettes <50 000 -25 000/mm <sup>3</sup> ; PNN <1 000 - 500/mm <sup>3</sup> )	<p><b>PALBOCICLIB</b></p> <p><b>Jour 1 du cycle</b> Suspendre palbociclib jusqu'à récupération à un grade ≤ 2 et répéter la surveillance de la NFS une semaine plus tard. Après récupération à un grade ≤ 2, instaurer le prochain cycle à la même dose.</p> <p><b>Jour 15 des 2 premiers cycles</b> En cas de grade 3 à J15, poursuivre le traitement à la dose initiale pour terminer le cycle et répéter la surveillance de la NFS à J22. En cas de grade 4 à J22, suivre les recommandations de modifications posologiques pour le grade 4, ci-dessous. Envisager une réduction de la posologie en cas de récupération retardée (&gt; 1 semaine) d'une neutropénie de grade 3 ou d'une neutropénie de grade 3 récidivante à J1 des cycles ultérieurs.</p> <p><b>RIBOCICLIB/ABEMACICLIB</b> Suspendre le traitement jusqu'à récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement avec la même dose ou à la dose immédiatement inférieure si récidive d'un grade 3 aux cycles suivants.</p>
<b>Neutropénie fébrile et/ou infection</b>	<p><b>À tout moment</b> Suspendre le traitement jusqu'à une récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.</p>
<b>Grade 4</b> (Plaquettes < 25 000/mm <sup>3</sup> ; PNN < 500/mm <sup>3</sup> )	<p><b>À tout moment</b> Suspendre jusqu'à récupération à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.</p>

\* Les valeurs chiffrées des grades CTCAE pour la numération des neutrophiles, la numération plaquettaire et le taux d'hémoglobine sont disponibles en ANNEXE 3.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## Certaines situations sont des urgences thérapeutiques qui nécessitent une prise en soins immédiate

- **Neutropénie fébrile (peu fréquente en pratique clinique, davantage observée avec palbociclib et ribociclib)**
  - Il est essentiel d'informer le patient que tout symptôme évocateur d'une infection (exemples : fièvre, hypothermie, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou signes d'appel locaux) nécessite une information **sans délai** auprès du médecin référent ou autre médecin et une prise de rendez-vous pour réalisation d'une NFS.
  - **Une consultation médicale urgente est indispensable en cas de neutropénie de grade  $\geq 3$ .**
  - Pour identifier la présence de fièvre, le patient doit être invité à prendre sa température en cas de sensation de chaleur ou d'apparition de frissons et informer sans délai un médecin en cas de température  $> 38,3\text{ °C}$  ou  $< 36\text{ °C}$ , ou égale à  $38\text{ °C}$  deux fois à une heure d'intervalle. Il faut également informer le patient que la prise de certains médicaments peut masquer une éventuelle fièvre (exemples : anti-inflammatoires dont les corticoïdes, paracétamol).
  - Un traitement probabiliste anti-infectieux doit être initié en urgence chez les patients présentant une fièvre et un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN)  $< 500/\text{mm}^3$  ou un taux de PNN  $< 1000/\text{mm}^3$  et attendu  $< 500/\text{mm}^3$  dans les 48 h.
- **Thrombopénie (peu rencontrée en pratique clinique)**
  - La présence de bulles hémorragiques est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en soins immédiate.
  - Un syndrome hémorragique cutané et a fortiori muqueux nécessite une information sans délai du médecin.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 3.1 NEUTROPÉNIE ET NEUTROPÉNIE FÉBRILE

Il est essentiel d'informer le patient que tout symptôme évocateur d'une infection (exemples : fièvre, hypothermie, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou symptômes locaux évocateurs d'une infection) nécessite une information sans délai auprès du médecin référent ou d'un autre médecin et une prise de rendez-vous pour réalisation d'une NFS et d'un ionogramme.

- **Une consultation médicale urgente est indispensable en cas de neutropénie de grade  $\geq 3$**  (numération des neutrophiles  $< 1000/\text{mm}^3$ ).
- Pour identifier la présence de fièvre, le patient doit être invité à prendre sa température en cas de sensation de chaleur ou d'apparition de frissons et informer sans délai un médecin en cas de température  $> 38,3\text{ }^\circ\text{C}$  ou  $< 36\text{ }^\circ\text{C}$ , ou égale à  $38\text{ }^\circ\text{C}$  deux fois à une heure d'intervalle. Il faut également informer le patient que la prise de certains médicaments peut masquer une éventuelle fièvre (exemples : anti-inflammatoires dont les corticoïdes, paracétamol).

### 3.1.1 NEUTROPÉNIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : **abémaciclib, palbociclib, ribociclib.**

#### > Fréquence de l'effet indésirable neutropénie

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent	Très fréquent (grade 3) ; fréquent (grade 4)
Palbociclib	Très fréquent	Très fréquent (grades 3 et 4)
Ribociclib	Très fréquent (pas d'information sur les grades)	



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## PRÉVENTION

### ➤ Prophylaxie de la neutropénie :

- L'administration prophylactique systématique de G-CSF n'est pas recommandée.

### ➤ Prophylaxie anti-infectieuse :

- Il n'y a pas de prophylaxie anti-infectieuse systématique recommandée.
- Il est primordial de vérifier systématiquement le statut vaccinal des patients, en se référant aux recommandations vaccinales en vigueur adaptées aux patients atteints de cancers<sup>5</sup>, et de le mettre à jour, le cas échéant.

## GESTION

- Il est recommandé d'**interrompre le traitement par inhibiteur de CDK4/6, de réduire la posologie ou de différer le début des cycles de traitement** chez les patients développant une **neutropénie de grade 3** (numération des neutrophiles  $< 1000/\text{mm}^3$ ), sauf pour palbociclib à J15 des 2 premiers cycles, **ou de grade 4** (numération des neutrophiles  $< 500/\text{mm}^3$ ) (*se reporter au Tableau 2 résumant les modifications posologiques recommandées en cas de toxicités hématologiques induites par un inhibiteur de CDK4/6*).
- Une surveillance adaptée doit être mise en place.

5. Pour plus d'informations, se référer aux recommandations vaccinales en vigueur notamment celles chez les personnes immunodéprimées ou aspléniques sur le site du Haut Conseil de la Santé Publique : <https://www.hcsp.fr>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



### 3.1.2 NEUTROPÉNIE FÉBRILE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

#### > Fréquence de l'effet indésirable neutropénie fébrile

Médicament	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Peu fréquent
Palbociclib	Fréquent (grade 3) ; peu fréquent (grade 4)
Ribociclib	Fréquent

Le risque de neutropénie fébrile est peu fréquent avec les inhibiteurs de CDK4/6 ; il augmente néanmoins proportionnellement avec la profondeur et la durée de la neutropénie. Des infections sont rarement observées en pratique clinique avec ces médicaments.

- **La neutropénie fébrile est une situation d'urgence thérapeutique, qui nécessite l'arrêt momentané du traitement par inhibiteur de CDK4/6, ainsi que la mise en place le plus rapidement possible d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre chez les patients présentant :**
  - une température  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$ , ou égale à  $38^{\circ}\text{C}$  deux fois à une heure d'intervalle ;
  - et un taux de PNN  $< 500/\text{mm}^3$  ou un taux de PNN  $< 1000/\text{mm}^3$  et attendu  $< 500/\text{mm}^3$  dans les 48 h.
- **Le délai d'initiation de l'antibiothérapie est un élément capital de la prise en soins d'un patient présentant une neutropénie fébrile.**
- Les allergies du patient aux antibiotiques doivent être prises en compte.
- **L'antibiothérapie probabiliste doit être réévaluée 48 h après son initiation**, en fonction du bilan sanguin et de l'évolution clinique.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 3.2 ANÉMIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

### ➤ Fréquence de l'effet indésirable anémie

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent	Fréquent (grade3) ; peu fréquent (grade 4)
Palbociclib	Très fréquent	Fréquent (grade 3) ; peu fréquent (grade 4)
Ribociclib	Très fréquent (pas d'information sur les grades)	

### PRÉVENTION

- Avant d'initier un traitement par inhibiteur de CDK4/6, il convient :
  - de déterminer la présence d'une anémie préexistante et le cas échéant d'en déterminer la cause et de la traiter (carentielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.) ;
  - d'informer le patient et son entourage sur les symptômes évocateurs (fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur, étourdissements, vertiges).
- Toute anomalie hématologique, en particulier une anémie, peut être un signe de progression tumorale.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## GESTION

- Outre la prise du traitement par inhibiteur de CDK4/6, il est nécessaire d'identifier et de traiter toute autre cause possible de l'anémie (carentielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.).
- Il est recommandé **d'interrompre le traitement par inhibiteur de CDK4/6, de réduire la posologie ou de différer le début des cycles** de traitement chez les patients développant une anémie de **grade 3** (hémoglobine < 8 g/dL), sauf pour palbociclib à J15 des 2 premiers cycles, ou de **grade 4** (mise en jeu du pronostic vital nécessitant une prise en charge en urgence) (*se reporter au Tableau 2 résumant les modifications posologiques recommandées en cas de toxicités hématologiques induites par un inhibiteur de CDK4/6*).
- Une surveillance adaptée doit être mise en place.

### ➤ Objectif du traitement de l'anémie :

- améliorer ou réduire les symptômes de l'anémie, en particulier la fatigue et la dyspnée;
- améliorer la qualité de vie des patients et l'observance du traitement par inhibiteur de CDK4/6 ;
- permettre la poursuite du traitement par inhibiteur de CDK4/6 ;
- éviter la survenue de complications telle qu'une décompensation cardiaque.

### ➤ Traitement de l'anémie :

- si le taux d'hémoglobine est inférieur à **10 g/dL**, un traitement de l'anémie doit être envisagé, en prenant en compte le caractère symptomatique de l'anémie ;
- les comorbidités (en particulier cardiaques), le délai d'action des différentes possibilités de traitement et les préférences du patient sont à considérer dans la décision de traitement ;
- quel que soit le traitement de l'anémie, l'objectif est d'atteindre un taux d'hémoglobine **entre 10 et 12 g/dL**.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



### Le traitement de l'anémie peut faire appel :

- à la correction de la cause identifiée de l'anémie (ex : supplémentation en fer si carence), en dehors de la prise du traitement par inhibiteur de CDK4/6 ;
- ou à la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR).

À ce jour, l'administration d'agents stimulant l'érythropoïèse (EPO) n'a pas été évaluée chez les patients recevant des inhibiteurs de CDK4/6.

### ➤ Transfusion de concentrés de globules rouges :

- Objectifs :
  - remontée rapide du taux d'hémoglobine;
  - amélioration rapide des symptômes de l'anémie.
- Recommandée chez les patients :
  - dont le taux d'hémoglobine est inférieur à **8 g/dL**. Ce seuil peut être augmenté selon les antécédents et les co-morbidités du patient (exemple : pathologie cardiovasculaire associée, mauvaise tolérance clinique de l'anémie), sans dépasser 10 g/dl;
  - et/ou ayant des symptômes sévères ou mal tolérés d'anémie.
- Toutefois, la décision de transfusion de CGR doit tenir compte d'une évaluation individuelle de chaque patient, de la sévérité de l'anémie, de la présence et de la sévérité des co-morbidités et de l'appréciation clinique du médecin.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



### 3.3 THROMBOPÉNIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

#### ➤ Fréquence de l'effet indésirable thrombopénie

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent	Fréquent (grade 3 et 4)
Palbociclib	Très fréquent	Fréquent (grade 3) ; peu fréquent (grade 4)
Ribociclib	Fréquent (pas d'information sur les grades)	

D'après les experts du groupe de travail, les thrombopénies sous inhibiteurs de CDK4/6 sont peu rencontrées en pratique clinique.

La présence de bulles hémorragiques est une urgence thérapeutique nécessitant une prise en soins immédiate.  
Un syndrome hémorragique cutané et *a fortiori* muqueux nécessite une information sans délai du médecin.

#### PRÉVENTION

- La prise de médicaments/compléments alimentaires et les pratiques susceptibles de favoriser des saignements doivent être évaluées avant l'initiation du traitement dans le cadre d'une évaluation globale des interactions possibles (*se reporter à la partie 2 Introduction générale*).
- Le patient doit être informé des risques de saignement, des symptômes évocateurs d'une thrombopénie (exemples : bulles hémorragiques intra-buccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes, épistaxis, hématurie) et du seuil plaquettaire à partir duquel il doit contacter l'équipe soignante.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, des taux légèrement augmentés de thrombocytopenie ont été observés. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces patients.

## GESTION

Les patients traités par inhibiteur de CDK4/6 qui développent une thrombopénie peuvent avoir un risque accru d'hémorragie.

- En cas de thrombopénie de grade 1 ou plus, il convient de minimiser les pratiques qui pourraient induire des saignements.
- Chez les patients développant une thrombopénie de **grade 3** (numération plaquettaire  $< 50\,000/\text{mm}^3$ ), sauf pour palbociclib à J15 des 2 premiers cycles, ou de **grade 4** (numération plaquettaire  $< 25\,000/\text{mm}^3$ ), il est recommandé d'**interrompre le traitement, de réduire la posologie ou de différer le début des cycles de traitement** (se reporter au Tableau 2 résumant les modifications posologiques recommandées en cas de toxicités hématologiques induites par un inhibiteur de CDK4/6).
- Une surveillance adaptée doit être mise en place.
- Les transfusions plaquettaires sont rarement nécessaires au cours des thrombopénies induites par inhibiteurs de CDK4/6. Elles sont recommandées uniquement en cas de thrombopénie très sévère, s'il existe des manifestations hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 4 TOXICITÉS GASTRO-INTESTINALES

### 4.1 DIARRHÉE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

#### > Fréquence de l'effet indésirable diarrhée

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent	Très fréquent (grade 3)
Palbociclib	Très fréquent	Fréquent (grade 3)
Ribociclib	Très fréquent (pas d'information sur les grades)	

Des cas de diarrhée, y compris de diarrhée sévère, ont été rapportés lors d'un traitement par inhibiteur de CDK4/6. Accompagnée d'une déshydratation, d'une hypotension, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une neutropénie et/ou de déséquilibres électrolytiques, la diarrhée peut potentiellement menacer le pronostic vital.

La diarrhée de grade 3 a été davantage rapportée avec abémaciclib par rapport aux deux autres inhibiteurs de CDK4/6.

Pour abémaciclib, l'incidence est plus élevée au début du traitement et plus faible par la suite.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## PRÉVENTION

Une information adaptée du patient associée à une attitude préventive permet de diminuer fortement cette complication.

- Il est important **d'informer les patients** de la survenue très fréquente de cet effet indésirable sous abémaciclib et de la nécessité de signaler rapidement toute modification de leur transit intestinal afin de pouvoir débiter un traitement, le cas échéant.
- Il peut également être conseillé aux patients **d'adapter ou de modifier certaines habitudes alimentaires** en restreignant les aliments facilitateurs du transit : café, boissons glacées, lait, céréales, alcool, jus de fruits, fruits et légumes crus.

## GESTION

### > Principes généraux :

- déterminer le grade de la diarrhée. L'augmentation du nombre de selles par rapport aux habitudes du patient, et les symptômes tels que l'apparition de fièvre ou de vertiges doivent être surveillés;
- suivre le poids et l'état d'hydratation du patient;
- prendre en compte l'éventuelle prise de médicaments autres que l'inhibiteur de CDK4/6 et pouvant également être à l'origine de la diarrhée ;
- exclure une cause infectieuse à l'aide d'une coproculture (recherche de *clostridium difficile*, en particulier chez les patients présentant des douleurs abdominales associées et/ou préalablement traitées avec une antibiothérapie;
- en cas de diarrhée sanglante, persistante ou fébrile, réaliser une NFS afin d'exclure la présence d'une neutropénie;
- exclure la possibilité d'une « fausse » diarrhée chez le patient constipé (risque d'aggravation de la diarrhée en cas de traitement médicamenteux) ou en cas d'occlusion;
- prévenir les irritations cutanées engendrées par les selles — une attention particulière est de mise pour les patients incontinents en raison du risque de formation d'escarres;
- le bilan électrolytique (notamment la kaliémie) et un suivi de la créatinine peuvent être nécessaires;



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- prendre en compte l'état de déshydratation du patient en cas d'administration de médicaments (ex. : metformine) ou de réalisation d'imagerie avec injection de produits de contraste (défaut d'élimination et risque de surdosage). Les patients sous metformine doivent être informés de consulter leur médecin référent en cas de survenue de diarrhée sévère, afin que celui-ci envisage de suspendre temporairement le traitement par metformine (risque d'acidose lactique).
- **Diarrhée non compliquée induite par inhibiteur de CDK4/6 :**
- La diarrhée non compliquée correspond à une diarrhée de grade 1-2 sans autre symptôme ou complication.
  - Sa gestion passe par des mesures hygiénodététiques et éventuellement un traitement médicamenteux (décrits dans les paragraphes ci-dessous).
  - Une prise en charge **proactive** de la diarrhée à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques est importante. En général, une bonne réponse au traitement est observée lors d'une gestion précoce.
- **Diarrhée compliquée induite par inhibiteur de CDK4/6 :**
- La diarrhée compliquée correspond à :
    - une diarrhée sévère (grade  $\geq 3$ );
    - une diarrhée légère ou modérée (grade 1-2) compliquée par des crampes abdominales d'intensité moyenne à sévère, des nausées et des vomissements, une altération du performance status (PS), une fièvre, un sepsis, une neutropénie, des saignements ou une déshydratation.
  - **En cas de diarrhée compliquée induite par l'inhibiteur de CDK4/6 :**
    - le traitement doit être interrompu le temps de la résolution des symptômes (*se référer au Tableau 3 et au Tableau 4 ci-dessous*) ;
    - la mesure du taux de neutrophiles et de la température corporelle doit être réalisée;
    - une réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse et le recours à des antibiotiques (en particulier si la diarrhée persiste au-delà de 24 heures, en cas de fièvre ou de neutropénie de grade 3 ou 4) peuvent s'avérer nécessaires — les facteurs de déshydratation associés (diurétiques, exposition à la chaleur) doivent être minimisés si possible;



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- des examens diagnostiques devront être effectués si le tableau clinique le justifie afin d'exclure des causes infectieuses;
- une hospitalisation peut être nécessaire.

➤ **Mesures hygiénodététiques en cas de diarrhée compliquée ou non :**

- réhydratation orale et modifications du régime alimentaire avec instauration d'un régime sans résidu;
- alcool et tabac sont à éviter.

➤ **Traitement médicamenteux en cas de diarrhée compliquée ou non :**

**Pour abémaciclib**

- Au premier signe de selles molles, proposer en 1<sup>re</sup> intention un traitement par loperamide qui est l'anti-diarrhéique utilisé dans les essais cliniques pour gérer cette toxicité.

**Pour palbociclib et ribociclib**

- Le traitement médicamenteux de la diarrhée doit être réalisé selon les recommandations en vigueur et peut comporter :
  - le **loperamide** (prudence avec le ribociclib, le loperamide pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT ainsi que des torsades de pointes lors de surdosage);
  - la **diosmectite** (à administrer à distance d'au moins 2h d'autres prises médicamenteuses);
  - le **racécadotril** (attention, l'utilisation concomitante de racécadotril et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion peut augmenter le risque d'œdème de Quincke).
- L'utilisation des **solutés de réhydratation oraux** (non remboursés) peut être proposée en complément.

**L'utilisation de micro-organismes antidiarrhéiques (type *saccharomyces boulardii*) est contre-indiquée chez les patients porteurs d'un cathéter veineux central ou immunodéficients.**



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



**Tableau 3 : modifications posologiques du traitement par abémaciclib recommandées selon le grade de la diarrhée**

*Les informations relatives aux ajustements posologiques pour chaque molécule sont disponibles en ANNEXE 2.*

Grades CTCAE	Modifications posologiques
<b>Grade 1</b> (augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial)	Aucune adaptation posologique n'est requise.
<b>Grade 2 isolé</b> (augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial)	Aucune réduction de dose n'est requise. Si la toxicité ne disparaît pas dans les 24 heures à un grade $\leq 1$ , suspendre le traitement jusqu'à la résolution.
<b>Grade 2 persistant ou récurrent</b>	Suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes à un grade $\leq 1$ . Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.
<b>Grade 3</b> (augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation) ou <b>grade 4</b> (mise en jeu du pronostic vital) ou nécessité d'une hospitalisation	Suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes à un grade $\leq 1$ . Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.

**Tableau 4 : modifications posologiques du traitement par palbociclib ou ribociclib recommandées selon le grade de la diarrhée**

Grades CTCAE	Modifications posologiques
<b>Grade 1 ou 2</b>	Aucune adaptation posologique n'est requise.
<b>Grade 3</b> (en cas de persistance malgré un traitement médical)	Suspendre le traitement jusqu'à résolution des symptômes à un grade $\leq 1$ . Reprendre le traitement à la même dose ou dose immédiatement inférieure.
<b>Grade 4</b>	Arrêter le traitement.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 4.2 NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Médicaments concernés par ces effets indésirables : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

### ➤ Fréquence des effets indésirables nausées et vomissements

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent	Fréquent (grade 3) ;
Palbociclib	Très fréquent	Peu fréquent (grade 3) ;
Ribociclib	Très fréquent (pas d'information sur les grades)	

Les 3 inhibiteurs de CDK4/6 sont classés comme à risque émettant faible d'après la classification du NCCN<sup>6</sup>. Les nausées/vomissements surviennent en général en début de traitement et s'estompent par la suite.

### PRÉVENTION

- En pratique clinique, les nausées/vomissements sont peu observés et ne nécessitent pas la mise en route d'un traitement prophylactique systématique.
- Le patient doit être informé qu'il est nécessaire d'alerter son professionnel de santé référent en cas de survenue de nausées/vomissements.

6. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (version 1.2021)



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## GESTION

- Une évaluation régulière des nausées/vomissements doit être réalisée lors des consultations. En cas de survenue de nausées/vomissements, surveiller la variation de poids.
  - Informer le patient qu'en cas de vomissements, il ne doit pas prendre de dose supplémentaire au cours de la journée. La dose prescrite suivante devra être prise à l'heure habituelle.
- **Mesures hygiénodiététiques à proposer aux patients en cas de survenue de nausées/vomissements :**
- privilégier les aliments froids ou tièdes, qui sont moins odorants, faire 5 à 6 petits repas plutôt que 2 repas traditionnels qui sont plus longs à digérer, manger lentement en mastiquant afin de faciliter la digestion, manger léger avant et après la prise de traitement, éviter les repas lourds (aliments frits, gras ou épicés);
  - adapter si besoin l'heure de prise du médicament;
  - boire plutôt avant et après les repas et privilégier les boissons gazeuses fraîches;
  - boire de l'eau très froide ou sucer un glaçon peut aider à soulager les vomissements;
  - maintenir une position assise pendant 30 min après le repas; si position couchée, préférer le côté droit pour favoriser la vidange gastrique;
  - éviter le tabac.
- **Traitement médicamenteux symptomatique :**
- des antiémétiques, tels que les anti-D2 (métopimazine; métoclopramide) peuvent être utilisés comme traitement des nausées/vomissements ;
  - l'utilisation de sétrons en seconde ligne peut se discuter mais ils ne disposent pas de données spécifiques dans cette situation. Une prise quotidienne de sétrons au long cours n'est pas recommandée. L'utilisation concomitante d'un sétron avec ribociclib peut entraîner un allongement supplémentaire de l'intervalle QT ;
  - en cas de survenue de nausées/vomissements significatifs, le traitement doit être suspendu. Après récupération, le traitement peut être repris et une diminution de dose peut être discutée en cas de récurrence.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 4.3 STOMATITE

**Médicaments concernés par cet effet indésirable : palbociclib** (inclut les termes suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, inconfort oropharyngé, douleur oropharyngée), **ribociclib** (stomatite et douleur oropharyngée).

### ➤ Fréquence de l'effet indésirable stomatite

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Palbociclib	Très fréquent	Peu fréquent (grade 3)
Ribociclib	Très fréquent (pas d'information sur les grades)	

## PRÉVENTION

**Informez le patient des recommandations sur les soins bucco-dentaires standards nécessaires :**

- effectuer un bilan dentaire afin d'identifier d'éventuels traumatismes;
- brosser ses dents 2 à 3 fois par jour avec une brosse à dents souple et un dentifrice au fluor et sans menthol et procéder à un nettoyage inter-dentaire;
- nettoyer régulièrement ses appareils dentaires amovibles;
- éviter le sodium lauryl sulfate, les bains de bouche avec alcool, les antifongiques ou antiseptiques en l'absence d'infection documentée;
- limiter la consommation d'alcool et de tabac;
- en cas de dysesthésie orale, réduire les aliments acides, très chauds ou épicés.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## GESTION

- Proposer au patient une **adaptation de son alimentation** en fonction de sa gêne fonctionnelle.
- Ne pas utiliser des bains de bouche dentaires commerciaux qui contiennent de l'alcool.
- Le traitement doit être adapté en fonction du grade CTCAE de la stomatite (se référer à l'ANNEXE 3 pour la description des grades) :
  - **Grades 1 et 2** : bain de bouche à base de bicarbonate de sodium.
  - **Grade 2**, si douleurs et en l'absence de surinfection : corticoïdes locaux à prendre avant le repas en bain de bouche (ex. : prednisolone ou dexaméthasone, en recrachant après chaque bain de bouche) ou en gel/crème (ex. : clobetasol 0,05%).
  - **Grade 3** : suspendre le traitement par inhibiteur de CDK4/6 puis reprendre au même palier ou palier de dose inférieur. Possibilité d'utiliser d'autres traitements topiques.
  - Si le traitement local ne suffit pas (douleur de palier 1 à 3 sur l'échelle visuelle analogique), il est possible de prescrire des **antalgiques** y compris des antalgiques du palier 2 voire palier 3 si une résistance au palier 2 est constatée.
- En cas de suspicion de **surinfection**, des prélèvements à visée microbiologique peuvent être réalisés. La surinfection peut être gérée par :
  - des traitements antifongiques à action locale ou systémique;
  - des traitements antiviraux;
  - ou une antibiothérapie selon le cas.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 5 TOXICITÉS HÉPATIQUES

**Médicaments concernés par ces effets indésirables : abémaciclib** (augmentation des ALAT et ASAT), **palbociclib** (augmentation des ALAT et ASAT), **ribociclib** (augmentation des ALAT et ASAT, augmentation de la bilirubinémie, hépatotoxicité incluant atteinte hépatocellulaire, lésion hépatique iatrogène (<1 %), insuffisance hépatique, hépatite auto-immune (1 cas isolé)).

### > Fréquence des effets indésirables hépatiques

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent	Fréquent (grades 3) ; peu fréquent (grade 4)
Palbociclib	Très fréquent	Fréquent (grade 3) ; peu fréquent (grade 4)
Ribociclib	Très fréquent (anomalies du bilan hépatique incluant augmentation ASAT, ALAT, bilirubine) ; Fréquent (hépatotoxicité)	

En pratique clinique, les hépatotoxicités de grade 3 ont été plus fréquemment rapportées avec ribociclib.

### PRÉVENTION

Les tableaux 5 et 6 ci-dessous décrivent pour chaque inhibiteur de CDK4/6 la surveillance de la fonction hépatique recommandée ainsi que les adaptations posologiques à mettre en place chez l'insuffisant hépatique.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



**Tableau 5 : surveillance de la fonction hépatique (ASAT, ALAT, bilirubine)**

	Avant l'initiation du traitement	Cycle 1		Cycle 2		Cycles 3-4	Cycles 5-6	Cycles > 6
		Jour 1	Jour 15	Jour 1	Jour 15	Jour 1	Jour 1	
<b>Abémaciclib</b> (RCP)	X	X	X	X	X	X	Selon les indications cliniques	
<b>Ribociclib*</b> (RCP)	X	X	X	X	X	X	X	Selon les indications cliniques
<b>Palbociclib</b> (avis d'experts car pas de donnée dans le RCP)	X	X		X		X	Selon les indications cliniques	

\* Un contrôle plus fréquent est recommandé si des anomalies de grade  $\geq 2$  sont observées.

**Tableau 6 : adaptation posologique du traitement par inhibiteur de CDK4/6 chez l'insuffisant hépatique (informations issues des RCP)**

	Insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh)	Insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh)
<b>Abémaciclib</b>	Pas d'adaptation posologique nécessaire	Diminuer la fréquence de prise à 1 prise/jour de manière continue
<b>Palbociclib</b>	Pas d'adaptation posologique nécessaire	Réduire la dose initiale à 75 mg une fois par jour (schéma 3/1)
<b>Ribociclib</b>	Réduire la dose initiale à 400 mg une fois par jour (schéma 3/1)	Réduire la dose initiale à 400 mg une fois par jour (schéma 3/1)



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## GESTION

- Il est important de déterminer la cause de la toxicité hépatique détectée.
- Des examens d'imagerie peuvent être nécessaires pour exclure une cause autre que le traitement anticancéreux (exemples : compression tumorale, obstruction des voies biliaires, infection virale).
- Une surveillance biologique peut être mise en place.
- Selon la sévérité de la toxicité hépatique, il conviendra de suspendre voire d'arrêter définitivement le traitement par inhibiteur de CDK4/6 (*se reporter au Tableau 7 ci-dessous*).

### Tableau 7 : modifications posologiques du traitement par inhibiteur de CDK4/6 recommandées selon le grade de la toxicité hépatique

*Les informations relatives aux ajustements posologiques pour chaque molécule sont disponibles en ANNEXE 2.*

Grades CTCAE	Modifications posologiques
<b>Grade 1</b> (> LSN à 3,0 x LSN)	Aucune adaptation posologique n'est requise
<b>Grade 2</b> (> 3,0 à 5,0 x LSN) sans élévation de la bilirubine	<b>ABEMACICLIB/PALBOCICLIB</b> Aucune adaptation posologique n'est requise <b>RIBOCICLIB</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Valeur initiale du grade &lt; 2 : Interruption de l'administration jusqu'au retour à un grade ≤ valeur initiale, puis reprendre ribociclib à la même dose. En cas de retour au grade 2, reprendre ribociclib à la dose immédiatement inférieure.</li> <li>■ Valeur initiale du grade = 2 : Pas d'arrêt de l'administration.</li> </ul>
<b>Grade 3</b> (> 5,0 à 20,0 x LSN) ou <b>grade 2 persistant/récurrent</b>	Suspendre le traitement jusqu'au retour à un grade ≤ 1 puis reprendre à la dose immédiatement inférieure. Si le grade 3 réapparaît, arrêt définitif du traitement.
<b>Élévation des ASAT et/ou ALAT &gt; 3 x LSN avec bilirubine totale &gt; 2 x LSN, en l'absence de cholestase</b>	Arrêter le traitement.
<b>Grade 4</b> (> 20,0 x LSN)	Arrêter le traitement.

LSN = Limite supérieure de la normale



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 6 TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

### 6.1 ALOPÉCIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

#### > Fréquence de l'effet indésirable alopecie

Médicament	Fréquence
Abémaciclib	Très fréquent
Palbociclib	Très fréquent
Ribociclib	Très fréquent

- L'alopecie peut être induite par l'hormonothérapie associée à l'inhibiteur de CDK4/6. Cependant les inhibiteurs de CDK4/6 peuvent potentialiser cet effet indésirable.
- Même si l'alopecie reste de grade 1, un accompagnement peut être proposé pour limiter son impact en termes d'image et de ressenti pour le patient. Si disponibles, des soins de support par une socio-esthéticienne peuvent être proposés.
- Une autre cause associée (par exemple carence martiale, dysthyroïdie) ou la présence d'une alopecie persistante sous-jacente (par exemple post-taxanes) doivent être de principe éliminées.
- Un traitement topique de support par minoxidil à 2 %, 1 ml deux fois par jour, peut être proposé en l'absence de contre-indications (10-13).
- Les patients peuvent être orientés vers un dermatologue.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 6.2 SÈCHERESSE CUTANÉE/PRURIT

Médicaments concernés par ces effets indésirables : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

### ➤ Fréquence des effets indésirables sècheresse cutanée et prurit

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent (prurit) Fréquent (sècheresse cutanée)	/
Palbociclib	Très fréquent (sècheresse cutanée)	/
Ribociclib	Très fréquent (prurit) Fréquent (sècheresse de la peau) (pas d'information sur les grades)	

### PRÉVENTION

Conseiller le patient sur les mesures préventives à prendre :

- La peau doit rester propre et doit être protégée. L'utilisation de soins dermocosmétiques adaptés (y compris pour les mains) incluant une base lavante sans parfum et de pH voisin de la peau (5,5) associée à un émollient (crème ou baume hydratant sans alcool) à appliquer une fois par jour sur peau humide est conseillée pour éviter les irritations.
- Privilégier les douches aux bains; celles-ci ne doivent pas être trop longues, ni trop chaudes ni trop fréquentes. Sécher la peau en tamponnant avec une serviette douce sans frotter.
- Utiliser une protection solaire adaptée (photoprotection vestimentaire et écran solaire UVA/UVB d'indice de protection  $\geq 30$ ).
- Éviter les vêtements serrés et préférer les vêtements en coton et fibres naturelles.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## GESTION

Un prurit peut survenir à cause d'une sècheresse cutanée, il est donc important d'appliquer des mesures adéquates visant à prévenir ou à traiter la sècheresse cutanée.

- **En cas de sècheresse cutanée et/ou prurit léger ou localisé (grade 1) :**
  - maintenir la même dose de traitement;
  - utiliser une **crème émolliente sans parfum**.
- **En cas de prurit étendu et intermittent, lésions de grattage comme dème – papules, excoriations — lichénification — croûtes, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne (grade 2) :**
  - maintenir la même dose de traitement;
  - utiliser une **crème émolliente sans parfum**;
  - un traitement par **dermocorticoïde fort** peut être proposé (ex. : bétaméthasone);
  - un **antihistaminique H1 per os** peut être un apport supplémentaire (ex. : desloratadine, cétirizine, lévocétirizine qui ne sont pas associées à un allongement significatif de l'intervalle QT).
- **En cas de prurit étendu et constant, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil (grade 3) :**
  - un **avis dermatologique** est nécessaire;
  - en l'absence d'amélioration, une diminution de dose peut être discutée avec l'oncologue référent.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 6.3 EXANTHÈME MACULO-PAPULEUX

Médicaments concernés par cet effet indésirable : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

### ➤ Fréquence de l'effet indésirable exanthème maculo-papuleux

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent	Fréquent (grade 3)
Palbociclib	Très fréquent	Peu fréquent (grade 3)
Ribociclib	Très fréquent (pas d'information sur les grades)	

### PRÉVENTION

Pas de mesure préventive spécifique à instaurer.

### GESTION

- En cas d'exanthème de grade CTCAE 1 ou 2, un traitement par émoullients et dermocorticoïdes peut être proposé si besoin.
- Rechercher des signes de gravité cutanés, généraux voire biologiques (*se référer au Tableau 8 ci-après*)
- En cas d'éruption atypique ou sévère (grade 3), le patient doit être orienté en milieu dermatologique spécialisé où il sera décidé ou non de l'arrêt du traitement en concertation avec l'oncologue référent. En effet, des formes graves de type syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique ou des lupus cutanés induits ont été rapportés avec ces molécules et une prise en charge spécifique est alors nécessaire (*cf. chapitres ci-après*).



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 6.4 RÉACTIONS CUTANÉES GRAVES DONT SYNDROME DE STEVENS JOHNSON ET NÉCROLYSE ÉPIDERMIQUE TOXIQUE

Médicament concerné par ces effets indésirables : **ribociclib**

D'après les données du RCP de ribociclib, l'effet indésirable **nécrolyse épidermique toxique** a été rapporté uniquement lors de la surveillance post-commercialisation.

Les experts du groupe de travail ont rapporté la survenue très rare de **syndrome de Stevens-Johnson** avec **palbociclib** et **ribociclib**.

Devant toute éruption cutanée, notamment si elle est étendue (> 30 % de la surface corporelle), les signes de gravité présentés dans le tableau ci-dessous doivent être recherchés. S'ils sont présents, ils nécessitent l'arrêt immédiat du traitement et l'orientation du patient en urgence vers un spécialiste et/ou une hospitalisation. L'oncologue référent doit en être informé.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



**Tableau 8 : symptômes et signes cliniques et biologiques de gravité à rechercher devant toute éruption cutanée et nécessitant l'arrêt immédiat et l'orientation urgente du patient vers un spécialiste et/ou une hospitalisation**

<b>Signes généraux</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Fièvre <math>\geq 39</math> °C</li><li>■ Malaise général</li><li>■ Adénopathies</li><li>■ Nausées, vomissements</li><li>■ Arthralgies, myalgies</li></ul>
<b>Signes dermatologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Exanthème très étendu voire érythrodermie (&gt;90 %)</li><li>■ Infiltration, œdème (en particulier du visage)</li><li>■ Douleurs, brûlures cutanées</li><li>■ Desquamation, suintement</li><li>■ Décollement cutané (signe de Nikolsky), bulles</li><li>■ Atteinte muqueuse (oculaire, orale, anogénitale)</li></ul>
<b>Signes biologiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Hyperéosinophilie (&gt; 1500),</li><li>■ Lymphocytose hyperbasophile</li><li>■ Neutropénie (&lt; 500)</li><li>■ Transaminases &gt; 3 fois la normale</li><li>■ Créatininémie &gt; 1,5 fois la valeur de base</li></ul>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 6.5 VITILIGO

### Médicament concerné par cet effet indésirable : ribociclib

D'après les données du RCP de ribociclib, l'effet indésirable « **vitiligo** » est rapporté comme fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

D'après les experts du groupe de travail, la survenue de vitiligo a également été observée avec le **palbociclib** avec cependant une incidence moindre que pour le ribociclib.

### PRÉVENTION

- Les patients traités par inhibiteurs de CDK4/6 doivent être informés de la potentielle survenue d'une dépigmentation de la peau et de l'importance de **contacter un dermatologue** pour diagnostic initial.

### GESTION

- Le traitement des lésions de type vitiligo chez les patients recevant un inhibiteur de CDK4/6 est difficile. Il est recommandé d'orienter le patient vers un dermatologue qui pourra proposer un traitement adapté.
- Des mesures de photoprotection peuvent être nécessaires.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 6.6 LUPUS CUTANÉ DISCOÏDE OU SUBAIGU

### Médicament concerné par cet effet indésirable : palbociclib

D'après les données du RCP de palbociclib, l'effet indésirable « lupus érythémateux cutané » a été identifié après la mise sur le marché du médicament et est rapporté comme peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ).

D'après les experts du groupe de travail, des lupus cutanés de type discoïde ou subaigu ou la réactivation d'un lupus cutané ont été décrits avec les inhibiteurs CDK4/6 (principalement avec le palbociclib).

**Le patient doit être orienté vers un dermatologue en cas de réaction atypique ou persistante.**



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 7 TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES DU RIBOCICLIB : HYPOCALCÉMIE, HYPOKALIÉMIE, HYPOPHOSPHATÉMIE

Médicament concerné par ces effets indésirables : **ribociclib**.

### ➤ Fréquence des effets indésirables hypocalcémie, hypokaliémie et hypophosphatémie

Médicament	Tous grades CTCAE
Ribociclib	Fréquent

### PRÉVENTION

- Un contrôle approprié des électrolytes sériques (notamment potassium, calcium, phosphore et magnésium) doit être effectué :
  - avant l'instauration du traitement;
  - au début des 6 premiers cycles;
  - et ensuite si cliniquement indiqué.

### GESTION

- Toute anomalie doit être corrigée :
  - avant de commencer le traitement par ribociclib;
  - et pendant le traitement par ribociclib.

*Pour l'hypokaliémie, se référer à la partie 8 de ce document relative à l'allongement de l'intervalle QT.*



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



8

## TOXICITÉ CARDIAQUE DU RIBOCICLIB : ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT À L'ÉLECTROCARDIOGRAMME

### ➤ Fréquence des effets indésirables intervalle QT allongé à l'ECG et syncope

Médicament	Fréquence des toxicités de tous grades CTCAE
Ribociclib	Fréquent

Le ribociclib provoque des augmentations de l'intervalle QTc concentration-dépendantes et réversibles; il ne provoque pas d'arythmies. Aucun cas de torsades de pointes n'a été rapporté.

### PRÉVENTION

#### ● Avant l'initiation du traitement par ribociclib :

- Interroger le patient sur la prise éventuelle de traitements connus pour allonger l'intervalle QT, y compris en automédication (*liste des substances susceptibles de donner des torsades de pointes consultable dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM*).
- La prise de ribociclib n'est pas recommandée en association avec le tamoxifène.
- L'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie doit être corrigée.

7. Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est consultable au lien suivant : <https://ansm.sante.fr/documents/referenc/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- Des électrocardiogrammes (ECG) avec mesure de l'intervalle QTc selon la formule de Fridericia doivent être effectués :
  - avant le début du traitement;
  - à J14 environ du premier cycle et au début du second cycle;puis si cliniquement indiqué ou en cas d'augmentation de la dose de ribociclib.

**Le traitement par ribociclib ne doit être instauré que chez les patients ayant des valeurs du QTcF inférieures à 450 ms.**

- **Ribociclib doit être administré avec prudence :**
  - chez les patients qui ont déjà, ou qui ont un risque significatif de développer un allongement du QTc (incluant une hypokaliémie, une hypomagnésémie et un syndrome du QT long congénital);
  - en cas de co-administration avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT;
  - ou dans des conditions qui augmentent l'exposition au ribociclib, telle que l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Si le traitement avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évité, la dose de ribociclib doit être réduite à 400 mg une fois par jour;
  - chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée chez qui des taux légèrement augmentés de l'allongement de l'intervalle QT ont été observés. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour ces patients tant que l'intervalle QTc reste  $\leq 500$  ms.
- **Informations à donner aux patients traités par ribociclib :**
  - éviter de s'auto-médicamenter;
  - communiquer aux professionnels de santé qui les suivent la prise de ribociclib afin d'éviter les interactions médicamenteuses;
  - rappeler les symptômes cliniques nécessitant la consultation de leur médecin référent : syncope, lipothymie, perte de connaissance, malaise, palpitations.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## GESTION

- D'après les données du RCP de ribociclib, ce traitement doit être arrêté dès que l'intervalle **QTcF est > 480 ms**. Le traitement pourra être repris à la dose immédiatement inférieure si l'allongement de QTcF revient < 481 ms.
- Sur la base des recommandations élaborées par un panel d'experts en cardio-oncologie du Groupe de travail français de cardio-oncologie (14), le groupe d'experts indique que le traitement par ribociclib peut être poursuivi tant :
  - que l'intervalle QTc est  $\leq 500$  ms;
  - qu'une variation du QTc reste  $\leq 60$  ms par rapport à la valeur initiale;
  - et que le patient ne présente **pas d'arythmie ventriculaire ou de syncope**.
- En cas **d'allongement du QT associé à une symptomatologie clinique**, le traitement par ribociclib doit être suspendu et le patient doit être **orienté vers un cardiologue**.
- **En cas de toxicité de grade  $\geq 3$**  (QTc > 500 ms ou variation > 60 ms par rapport à la valeur initiale du QTc) :
  - interrompre le traitement par ribociclib jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade  $\leq 1$  (QTc < 481 ms), puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure;
  - rechercher un facteur favorisant : réévaluer l'ionogramme sanguin et les traitements associés;
  - si association avec des torsades de pointes ou avec une tachycardie ventriculaire polymorphe ou des signes/symptômes d'arythmie sévère, arrêter définitivement le ribociclib.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 9 TOXICITÉ VASCULAIRE DE L'ABÉMACICLIB : THROMBOEMBOLIES VEINEUSES

Médicament concerné par ces effets indésirables : abémaciclib.

### > Fréquence des événements thromboemboliques veineux (N=768)

Médicament	Fréquence des toxicités de tous grades CTCAE	Fréquence des toxicités de grade 3	Fréquence des toxicités de grade 4
Abémaciclib	Fréquent (5,3 %)	Fréquent (1,7 %)	Peu Fréquent (0,3 %)

Des événements thromboemboliques veineux ont été rapportés chez 5,3 % des patientes traitées dans les essais cliniques par l'association d'abémaciclib avec le fulvestrant ou avec des inhibiteurs de l'aromatase, contre 0,8 % chez les patientes traitées par l'association du placebo avec le fulvestrant ou avec des inhibiteurs de l'aromatase. Les événements thromboemboliques veineux comprennent principalement la thrombose veineuse profonde (TVP) et l'embolie pulmonaire. La TVP se produit le plus souvent dans la jambe mais d'autres veines comme celles du bras ou les veines cérébrales peuvent aussi être atteintes.

### PRÉVENTION

- Les patients traités par abémaciclib doivent être surveillés afin de détecter d'éventuels signes et symptômes de thromboses veineuses profondes et d'embolies pulmonaires et de les traiter de façon médicalement appropriée.
- Un **traitement prophylactique n'est pas recommandé** en l'absence d'évènement thromboembolique préexistant ou de patient à haut risque.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de **symptômes évoquant un évènement thromboembolique veineux** tels que :
  - douleur ou gonflement unilatéral d'un membre;
  - sensation de pesanteur d'un membre;
  - crampe persistante inexpliquée au niveau d'un mollet;
  - apparition d'un érythème le long d'un trajet veineux;
  - gonflement de la face, du cou ou de l'espace supra-claviculaire;
  - dyspnée et douleurs thoraciques qui peuvent être un signe d'embolie pulmonaire.
  - augmentation de la fréquence respiratoire ou cardiaque.

### GESTION

- **En cas de suspicion de TVP, il est nécessaire de réaliser :**
  - un interrogatoire du patient et un examen clinique;
  - un écho-Doppler veineux en urgence;
  - un hémogramme, Temps de céphaline activé (TCA), Temps de prothrombine (TP), taux de fibrine;
  - une évaluation des fonctions rénale et hépatique.
- **En cas de forte suspicion de TVP et l'absence de contre-indication**, il est nécessaire de débiter au plus vite le traitement anticoagulant, avant les résultats d'imagerie.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 10 TOXICITÉ PULMONAIRE : PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE

**Médicaments concernés par ces effets indésirables : abémaciclib** (pneumopathie interstitielle diffuse (PID)/ pneumonie), **palbociclib** (PID/pneumopathie inflammatoire), **ribociclib** (toux et dyspnée; maladie pulmonaire interstitielle/pneumopathie).

### ➤ Fréquence des effets indésirables respiratoires

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Fréquent	Peu fréquent (grades 3 et 4)
Palbociclib	Fréquent	Peu fréquent (grade 3) ;
Ribociclib	El dyspnée toux : très fréquent ; des maladies pulmonaires interstitielles (0,3 % tout grade, dont 0,1 % de grade 3) ont été rapportées dans le groupe traité par Kisqali et aucun cas dans le groupe placebo. Des pneumopathies ont été rapportées dans les deux groupes traités par ribociclib et par placebo (0,4 % tout grade avec aucun grade 3 ou 4 dans les deux groupes de traitement).	

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse (PID), pneumonie ou pneumopathie inflammatoire ont été rapportés avec les inhibiteurs de CDK4/6 de manière exceptionnelle. Le diagnostic et l'association causale avec l'inhibiteur de CDK4/6 sont difficiles à établir en raison des facteurs confusionnels cliniques tels que la propagation du cancer aux poumons, l'exposition antérieure aux radiations, la présence d'infection et les médicaments concomitants, chez certains patients.

Les pneumopathies interstitielles iatrogènes semblent survenir plus fréquemment chez les patients asiatiques (notamment japonais) que chez les patients caucasiens et davantage également chez les sujets âgés. Les patients avec une atteinte interstitielle de base, liée par exemple aux différents traitements du cancer (chimiothérapie, radiothérapie), sont aussi plus à risque.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## PRÉVENTION

- Il n'existe pas de mesures de prévention connues pour réduire l'incidence ou diminuer la gravité de la PID induite par inhibiteur de CDK4/6.
- Afin de permettre une détection et une intervention précoce, les patients doivent être informés de la nécessité de signaler sans délai à leur oncologue ou spécialiste référent l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).

## GESTION

- Une **apparition aiguë et/ou une aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires** (dyspnée, toux sèche, fièvre) durant le traitement nécessitent un bilan diagnostique et l'orientation sans délai du patient vers une consultation spécialisée en **pneumologie** en cas de suspicion d'une pneumopathie médicamenteuse. **Le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 doit être interrompu** pendant l'exploration de ces symptômes.
  - En première intention, une **tomodensitométrie thoracique** doit être réalisée avec produit de contraste afin d'écartier les autres causes qu'un effet iatrogène (par exemple une embolie pulmonaire, une infection ou une progression tumorale) et d'objectiver les signes de toxicité liée au médicament (syndrome interstitiel).
  - La démarche diagnostique étant complexe, une **endoscopie avec lavage bronchiolo-alvéolaire** peut être indiquée.
- Si la pneumopathie immuno-allergique liée à l'inhibiteur de CDK4/6 est confirmée, le traitement doit être arrêté et le patient traité de manière appropriée. La décision d'arrêt du traitement doit être prise en concertation entre l'oncologue et le pneumologue.
- Selon le grade et le caractère initialement symptomatique ou non (découverte fortuite ou scannographique), il sera discuté de la possibilité de réintroduire le traitement à dose moindre sous stricte surveillance.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 11 FATIGUE/ASTHÉNIE

Médicaments concernés par cet effet indésirable : abémaciclib, palbociclib, ribociclib.

### > Fréquence de l'effet indésirable fatigue

Médicament	Fréquence de tous grades CTCAE	Fréquence de grade 3 ou 4 CTCAE
Abémaciclib	Très fréquent	Fréquent (grades 3) ; pas de grade 4.
Palbociclib	Très fréquent	Fréquent (grade 3) ; peu fréquent (grade 4)
Ribociclib	Très fréquent (pas d'information sur les grades).	

La fatigue, multifactorielle, peut être aggravée par les inhibiteurs de CDK4/6. Une fatigue importante imputée à un inhibiteur de CDK4/6 peut nécessiter l'arrêt du traitement anticancéreux.

### PRÉVENTION

- La recherche de la fatigue doit être **systematique** lors des consultations médicales.
- Si le patient ressent une fatigue, **une évaluation de son intensité** est réalisée grâce à l'utilisation du score de Performance Status de l'OMS ou du score de Karnofsky et s'appuie également sur la classification CTCAE.
- **L'évaluation de la fatigue doit tenir compte du contexte de chaque patient :**
  - état de fatigue antérieur au cancer;
  - stade de la maladie;
  - présence d'une anémie;
  - traitement(s) en cours (effets indésirables et interactions médicamenteuses);



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- caractéristiques de la fatigue ressentie par le patient : apparition, signes, durée, changements au cours du temps (amélioration ou aggravation au cours de la journée), facteurs aggravants ou protecteurs, interférence avec le quotidien;
  - lien social et disponibilité de l'entourage;
  - ressources économiques.
- Une **activité physique régulière adaptée** constitue une mesure de prévention de la fatigue et peut être prescrite par le médecin. Elle peut faire l'objet d'une prise en charge financière, notamment pour la réalisation du bilan initial, dans le cadre des soins de support délivrés au patient atteint de cancer.

## GESTION

- **Rechercher les facteurs contributifs pouvant être traités, par exemple :**
  - comorbidités;
  - douleur;
  - dépression et anxiété;
  - anémie;
  - infection;
  - hypothyroïdie;
  - déficit en vitamines, déséquilibre des électrolytes;
  - dénutrition;
  - perturbation du sommeil.
- **Conseils et stratégies de gestion de la fatigue à donner aux patients :**
  - avoir une activité physique régulière, adaptée à sa situation;
  - prioriser ses activités, prévoir un emploi du temps réaliste, déléguer, prévoir ses activités aux moments de pics d'énergie, économiser son énergie, limiter la durée des siestes à 1h afin de préserver une bonne qualité de sommeil nocturne, structurer son quotidien, faire une activité à la fois;
  - se divertir et varier les activités de loisirs (exemples : jeu, musique, lecture, activités sociales);
  - éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 12 MISES EN GARDE SPÉCIALES

### 12.1 TOXICITÉ EMBRYOFŒTALE

**Médicaments concernés : abémaciclib, palbociclib et ribociclib.**

Les inhibiteurs de CDK4/6 ne doivent pas être pris pendant la grossesse. Une **contraception non hormonale et efficace** (dispositif intra-utérin au cuivre + préservatif ou contraception définitive) doit être recommandée aux patientes en âge de procréer au cours du traitement et pendant au moins 3 semaines après l'arrêt du traitement.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 12.2 CRÉATININE SANGUINE AUGMENTÉE

### Médicaments concernés : abémaciclib et ribociclib.

- Il est important de noter que les élévations de la créatinine sérique peuvent ne pas refléter une véritable baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) ou une insuffisance rénale.
- Un dosage de la créatinine sérique doit être effectué avant l'initiation du traitement. Un dosage de la cystatine C peut être proposé en bilan initial afin d'avoir une valeur de référence (examen non remboursé en ville).
- En cas d'augmentation de la créatinine sanguine pendant le traitement, il est recommandé de discuter une évaluation plus approfondie afin d'exclure une insuffisance rénale.

Si le DFG est approprié (c'est-à-dire, le DFG est typique ou non en accord avec la créatinine élevée), les réductions de dose ou interruptions de traitement ne sont pas indiquées.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 13 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

- 1 Résumé des caractéristiques du produit — abémaciclib, palbociclib, ribociclib. 2022. Disponibles sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
- 2 INCa. Chimiothérapies orales conventionnelles : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. 2020. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/CHIMIOTHE-RAPIES-ORALES-CONVENTIONNELLES-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effets-indesirables>
- 3 Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2016 Sep; 27 (suppl 5) : v111-v118. doi : 10.1093/annonc/mdw325.
- 4 HAS. Recommandation de Bonne Pratique : Transfusion de plaquettes : produits, indications. Octobre 2015. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations\\_-\\_transfusion\\_de\\_plaquettes.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf)
- 5 INCa. Médicament ciblant mTOR : évérolimus — Anticancéreux par voie orale : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables. 2019. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Medicament-ciblant-MTOR-everolimus>
- 6 Antiemesis. In: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (version 1.2021). Disponible sur : [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf)
- 7 Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. 2020 Aug 20;38(24):2782-2797. doi: 10.1200/JCO.20.01296.
- 8 Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. Support Care Cancer. 2017 May; 25 (5) : 1713-1739. doi: 10.1007/s00520-017-3629-4.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- 9 Vuppalanchi R, Saxena R, Storniolo AMV, Chalasani N. Pseudocirrhosis and liver failure in patients with metastatic breast cancer after treatment with palbociclib. *Hepatology*. 2017 May; 65 (5): 1762-1764. doi : 10.1002/hep.28720.
- 10 Quesada S, Guichard A, Le Vigouroux S et al. Alopecie et cancers : de la physiopathologie à la pratique clinique [Alopecia and cancers : From basics to clinical practice]. *Bull Cancer*. Oct 2021; 108 (10): 963-980. rench. doi: 10.1016/j.bulcan.2021.04.011.
- 11 Silvestri M, Cristaudo A, Morrone A et al. Emerging Skin Toxicities in Patients with Breast Cancer Treated with New Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2021 Jul;44(7):725-732. doi: 10.1007/s40264-021-01071-1.
- 12 Freitas-Martinez A, Shapiro J, Chan D et al. Endocrine Therapy-Induced Alopecia in Patients With Breast Cancer. *JAMA Dermatol*. Jun 2018;154(6):670-675. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.0454.
- 13 Freitas-Martinez A, Shapiro J, Goldfarb S, et al. Hair disorders in patients with cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2019 May; 80 (5): 1179-1196. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.055.
- 14 Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021 Feb;32(2):157-170. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.005.
- 15 Sollena P, Nikolaou V, Soupos N, et al. European Network for Cutaneous ADverse event of Oncologic drugs (ENCADO) group. Vitiligo-like lesions in patients with advanced breast cancer treated with cycline-dependent kinases 4 and 6 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jan; 185 (1): 247-253. doi: 10.1007/s10549-020-05914-w.
- 16 Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020 Feb;31(2):171-190. doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- 17 Alexandre J, Cautela J, Ederhy S, et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European Cardio-Oncology Guidelines. *J Am Heart Assoc*. 2020 Sep 15; 9 (18): e018403. doi: 10.1161/JAHA.120.018403.
- 18 AFSOS. Prise en charge de la maladie thromboembolique veineuse en cancérologie. 2018 déc. (Référentiels interrégionaux en Soins oncologiques de support).



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 14 GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

### COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **SAGOT Lucie**, cheffe de projets, département médicament, Direction des recommandations et du médicament
- **DUPERRAY Marianne**, directrice, Direction des recommandations et du médicament

### GROUPE DE TRAVAIL

Les experts du groupe de travail participent *intuitu personae* et non en qualité de représentants d'un organisme, d'une société savante ou d'un groupe de professionnels.

Chaque expert a renseigné une déclaration publique d'intérêts (DPI) préalablement à sa participation à l'expertise. L'Institut a analysé la DPI de chacun préalablement à sa participation et tout au long des travaux d'expertises au regard des points traités dans le cadre de l'expertise. Des experts ont déclaré des liens d'intérêts avec les 8 industries de santé membres fondateurs de l'association FIAC<sup>8</sup>. L'Institut n'a pas identifié de risque de conflit d'intérêts. Chaque DPI est publiée sur le site unique DPI-SANTÉ.<sup>9</sup>

8. <https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Filiere-Intelligence-Artificielle-et-Cancer>

9. <https://dpi.sante.gouv.fr/dpi-public-webapp/app/recherche/declarant>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## GROUPE DE TRAVAIL

- **AUVRAY Etienne**, pneumologue, Centre Hospitalier Métropole Savoie, Aix-les-Bains
- **CARBONNEL Franck**, hépato-gastro-entérologue, Hôpital Bicêtre — AP-HP, Le Kremlin-Bicêtre (jusqu'au 25/03/2021)
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, Hôpital Nord — APHM, Marseille
- **COUSSY Florence**, gynécologue et oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **De La MOTTE ROUGE Thibault**, oncologue médical, Centre Eugène Marquis, Rennes
- **DELUCHE Elise**, oncologue médicale, CHU Dupuytren, Limoges
- **DUBOIS Elianne**, infirmière, Centre George François Leclerc, Dijon
- **FABIE Nathalie**, pharmacien, Réseau régional de cancérologie Grand Est, Nancy
- **FULCRAND Julie**, pharmacien hospitalier, CH Valenciennes
- **GORY Guillaume**, pharmacien d'officine, Restinclières
- **MATHELIN Carole**, gynécologue obstétricien, Institut de cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg

- **MATHIVON Delphine**, infirmière de coordination, Institut Gustave Roussy, Villejuif
- **MILPIED-HOMSI Brigitte**, dermatologue, Hôpital Saint-André, Bordeaux
- **MONZAT Doreya**, pharmacien, OMEDIT Normandie, Rouen
- **PIRAUX Arthur**, pharmacien d'officine, Angers
- **PROVENÇAL Jocelyne**, oncologue médical, GHT Savoie Belley, Chambéry
- **RODRIGUES Manuel**, oncologue médical, Institut Curie, Paris (contribution écrite)
- **SIBAUD Vincent dermatologue**, Institut Universitaire du Cancer, Toulouse Oncopôle
- **TESSERAU Jean-Yves**, pharmacien hospitalier, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Saint-Herblain

## REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **FRAGNE Anne**, évaluatrice publicité et plan de gestion des risques, ANSM
- **MATTON Alexandre**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM (à partir du 08/11/2021)
- **VIDIL Faustine**, évaluatrice pharmacovigilance, ANSM (jusqu'au 31/05/2021)



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## PANEL DE RELECTEURS

Sur 62 relecteurs, 3 ont souhaité ne pas être cités.

- **Dr ABDEDDAIM Cyril**, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille Dr AL-AUKLa Nidal, Oncologue médical, CHR Metz-Thionville - Hôpital Bel-Air, Thionville
- **Dr BENGRINE LEFEVRE Leïla**, Oncologue médical, Centre Georges François Leclerc, Dijon
- **Dr BERNARD MARTY Chantal**, Oncologue médical, clinique Pasteur, Toulouse
- **Pr BREILH Dominique**, Pharmacien hospitalier, CHU, Bordeaux
- **Dr CARRABIN Nicolas**, Gynécologue obstétricien, Clinique Charcot, Sainte-Foy-lès-Lyon
- **Dr CHAIGNEAU Loïc**, Oncologue médical, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **Pr CHARLES Julie**, Dermatologue, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- **Dr CHARLETY Dominique**, Pharmacien hospitalier, CHU Grenoble Alpes, Grenoble
- **Dr CHAUMARD BILLOTEY Natacha**, Pharmacien hospitalier, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr CLAIRET Anne-Laure**, Pharmacien hospitalier, CHRU Jean Minjoz, Besançon
- **Dr CURTIT Elsa**, Oncologue médical, CHRU Minjoz, Besançon
- **Dr DAHER Nagib**, Médecin généraliste, Soins Service HAD et cabinet libéral, Amiens
- **Pr DALENC Florence**, Oncologue médical, Institut Claudius Regaud — IUCT Oncopole, Toulouse
- **Mme De COMTE Sylvie**, Patiente ou proche, Biarritz
- **Mme De FREMONT Marie**, IDE, Centre de traitement hautes énergies, Amiens
- **Dr DELALOGUE Suzette**, Oncologue médical, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr DELVALLEE Julie**, Gynécologue obstétricien, CHRU Bretonneau, Tours
- **Dr DERBEL Olfa**, Oncologue médical, Hôpital privé Jean Mermoz, Lyon
- **Mme DUFLOT BOUKOBZA Adeline**, IDE, Gustave Roussy, Villejuif
- **Dr EDERHY Stéphane**, Cardiologue, Hôpital Saint Antoine, Paris
- **Dr EMILE George**, Oncologue médical, Centre François Baclesse, Caen
- **Dr FABBRO Michel**, Oncologue médical, Institut du Cancer, Montpellier
- **Mme FETY Delphine**, Patiente ou proche, Saint-Palais-sur-Mer



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- **Dr FIGNON Alain**, Gynécologue obstétricien, Clinique NCT + Saint-Gatien — Alliance, Saint-Cyr-sur-Loire
- **Dr FORESTIER Catherine**, Pharmacien officinal, Pharmacie De Losa, Sanguinet
- **Dr GILLES-AFCHAIN Laurence**, Pharmacien hospitalier, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr HAMID David**, Gynécologue obstétricien, AGYL, Strasbourg
- **Pr JACOT William**, Oncologue médical, ICM, Montpellier
- **Dr LAURENT Robert**, Médecin généraliste, Cabinet libéral, Alixan
- **Dr Le TOHIC Alexis**, Pharmacien officinal, Pharmacie de Sèvres, Paris
- **Dr LEHEURTEUR Marianne**, Oncologue médical, Centre Henri Becquerel, Rouen
- **Dr LOIRAT Delphine**, Oncologue médical, Institut Curie, Paris
- **Dr LORGIS Véronique**, Oncologue médical, Institut Cancérologie de Bourgogne, Dijon
- **Dr LUPORSI Elisabeth**, Oncologue médical, CHR Metz-Thionville, Metz
- **Mme MAHE Sandrine**, IDE, Centre hospitalier Compiègne-Noyon, Compiègne
- **Dr MAILLIEZ Audrey**, Oncologue médical, Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr MARIE Guillaume**, Médecin généraliste, Centre Hospitalier, Boulogne-sur-Mer
- **Pr MAZIERES Julien**, Pneumologue, Hôpital Larrey — CHU de Toulouse, Toulouse
- **Dr MILLE Dominique**, Oncologue médical, Médipôle de Savoie, Challe-les-Eaux
- **Dr MINARY Anaïs**, Pharmacien hospitalier, Centre hospitalier du Pays Charolais-Brionnais, Paray-le-Monial
- **Dr MINNE Floriane**, Oncologue médical, Centre hospitalier de la Côte Basque, Bayonne
- **Dr MONTAUDIE Henri**, Dermatologue, CHU de Nice — Hôpital L'Archet, Nice
- **Dr MUSTUN Sabine**, Médecin vasculaire, Centre Hospitalier Ouest Réunion, Saint-Paul, La Réunion
- **Dr NOIREZ Véronique**, Pharmacien hospitalier, CHR Metz-Thionville — Hôpital de Mercy, Ars-Laquenexy/Metz
- **Dr PEUVREL Lucie**, Dermatologue, ICO René Gauducheau CLCC, Saint-Herblain
- **Mme RAMA Nicole**, Cadre de santé, Centre de formation, Toulouse



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



- **Dr RUETSCH Marcel**, Gériatre, Cabinet libéral  
Méd Dess, Dessenheim
- **Dr SCHMITT Antonin**, Pharmacien hospitalier,  
Centre Georges-François Leclerc, Dijon
- **Dr SELMANI Zohair**, Biologiste médical,  
CHRU Jean Minjot, Besançon
- **Dr SENECHAL Claire**, Gynécologue médical,  
Institut Bergonié/Cabinet libéral, Bordeaux
- **Pr SERGENT Fabrice**, Gynécologue  
obstétricien, CHU Amiens-Picardie, Amiens
- **Dr SIARY Alain**, Médecin généraliste, Retraité  
après 39 ans d'exercice libéral — Intervenant  
dans les DPC sur le cancer du sein, Genouillé
- **Dr STREICHER Caroline**, Pharmacien  
hospitalier, Centre Hospitalier, Brive
- **Dr STROBBE Geoffrey**, Pharmacien hospitalier,  
Centre Oscar Lambret, Lille
- **Dr TRUFFLANDIER Nathalie**, Oncologue  
médical, Hôpital Saint-Louis, La Rochelle
- **Dr VAN PRAAGH-DOREAU Isabelle**,  
Oncologue médical, CLCC Jean Perrin,  
Clermont-Ferrand
- **Dr VINCENT Isabelle**, Pharmacien hospitalier,  
Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## 15 ANNEXES

### ANNEXE 1 : PRINCIPALES INTERACTIONS DES INHIBITEURS DE CDK4/6

*Cette partie reprend les principales informations de la rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction du RCP de chaque molécule.*

#### ➤ Effets d'autres médicaments sur les inhibiteurs de CDK4/6

	Abémaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Métabolisme principal</b>	L'abémaciclib est principalement métabolisé par le CYP3A4.	Le palbociclib est principalement métabolisé par le CYP3A et par l'enzyme sulfotransférase (SULT) SULT2A1.	Le ribociclib est principalement métabolisé par le CYP3A4.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



	Abémaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Effet des inhibiteurs du CYP3A</b>	<p>L'administration concomitante d'abémaciclib et d'inhibiteurs du CYP3A4 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques d'abémaciclib. Chez les patients atteints d'un cancer avancé et/ou métastatique, l'administration concomitante de clarithromycine, un inhibiteur du CYP3A4, a multiplié par 3,4 l'exposition plasmatique à l'abémaciclib et par 2,5 l'exposition plasmatique, avec une puissance ajustée, à l'abémaciclib libre combinée à ses métabolites actifs libres.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ L'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 avec de l'abémaciclib doit être évitée. Si des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être administrés de façon concomitante, la dose d'abémaciclib doit être réduite (voir rubrique 4.2), et une surveillance étroite de la survenue d'une toxicité doit être réalisée. Les exemples d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 incluent (liste non exhaustive) : clarithromycine, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, posaconazole ou voriconazole. Éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.</li> <li>■ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients traités avec des inhibiteurs du CYP3A4 modérés ou faibles. Les signes de toxicités doivent cependant être surveillés de près.</li> </ul>	<p>L'administration concomitante de multiples doses de 200 mg d'itraconazole avec une dose unique de 125 mg de palbociclib a augmenté l'exposition totale au palbociclib (ASC<sub>inf</sub>) et la concentration maximale (C<sub>max</sub>) respectivement d'environ 87 % et 34 %, par rapport à une dose unique de 125 mg de palbociclib administrée seule.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A, comprenant notamment, sans s'y limiter : clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir/ritonavir, néfazodone, saquinavir, télaprévir, télichromycine, voriconazole, et pamplemousse ou jus de pamplemousse, doit être évitée (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).</li> <li>■ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors de l'administration avec des inhibiteurs légers et modérés du CYP3A.</li> </ul>	<p>La co-administration du ritonavir, inhibiteur puissant du CYP3A4 (100 mg deux fois par jour pendant 14 jours) avec une seule dose de ribociclib de 400 mg a augmenté l'exposition au ribociclib (ASC<sub>inf</sub>) et la concentration maximale (C<sub>max</sub>) chez les sujets sains, respectivement d'un facteur 3,2 et 1,7, par rapport à une seule dose de ribociclib de 400 mg administrée seule. La C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>last</sub> pour LEQ803 (un métabolite majeur du ribociclib représentant moins de 10 % de l'exposition à la molécule mère) ont diminué respectivement de 96 % et 98 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, incluant notamment mais sans y être limités : la clarithromycine, l'indinavir, l'itraconazole, le kétoconazole, le lopinavir, le ritonavir, la néfazodone, le nelfinavir, le posaconazole, le saquinavir, le télaprévir, la télichromycine, le vérapamil et le voriconazole doit être évitée (voir rubrique 4.4 du RCP). D'autres médicaments concomitants avec un moindre potentiel d'inhibition du CYP3A4 doivent être envisagés et les patients doivent être suivis pour surveiller la survenue d'EI liés au ribociclib (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2). Si la co-administration de Kisqali avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 ne peut être évitée, la dose de Kisqali doit être réduite comme décrit dans la rubrique 4.2 du RCP. Toutefois, on ne dispose pas de données cliniques avec ces ajustements posologiques. En raison de la variabilité inter-patients, les ajustements posologiques recommandés peuvent ne pas être optimaux pour tous les patients, et une surveillance étroite des EI reliés au ribociclib est donc recommandée. En cas de toxicité reliée au ribociclib, la dose doit être modifiée ou le traitement doit être interrompu jusqu'à la résolution de la toxicité (voir rubriques 4.2 et 5.2 du RCP). Si l'inhibiteur puissant du CYP3A4 est arrêté, et après au moins 5 demi-vies de l'inhibiteur du CYP3A4 (se référer au RCP de l'inhibiteur du CYP3A4 en question), le traitement par Kisqali doit être repris à la même dose utilisée avant l'initiation de l'inhibiteur puissant du CYP3A4. Des simulations pharmacocinétiques physiologiques ont suggéré qu'à une dose de 600 mg de ribociclib, un inhibiteur modéré du CYP3A4 (érythromycine) peut augmenter la C<sub>max</sub> et l'ASC du ribociclib à l'état d'équilibre respectivement d'un facteur 1,2 et 1,3. Pour les patients qui ont reçu une dose réduite de ribociclib de 400 mg une fois par jour, il a été estimé que la C<sub>max</sub> et l'ASC à l'état d'équilibre ont augmenté respectivement d'un facteur 1,4 et 2,1. L'effet à la dose de 200 mg une fois par jour a été estimé respectivement à une augmentation d'un facteur de 1,7 et 2,8.</li> <li>■ Aucun ajustement posologique de ribociclib n'est requis lors de l'initiation du traitement par des inhibiteurs légers ou modérés du CYP3A4. Cependant, une surveillance des EI reliés au ribociclib est recommandée. Les patients doivent être informés qu'ils doivent éviter de consommer du pamplemousse ou du jus de pamplemousse. Ces produits sont connus pour inhiber les enzymes du cytochrome CYP3A4 et peuvent augmenter l'exposition au ribociclib.</li> </ul>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



	Abémaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Effet des inducteurs du CYP3A</b>	<p>L'administration concomitante d'abémaciclib et de rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4, a réduit de 95 % l'exposition plasmatique de l'abémaciclib et de 77 % l'exposition plasmatique, avec une puissance ajustée, à l'abémaciclib et ses métabolites actifs libres selon l'AUC<sub>0-∞</sub>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (incluant [liste non exhaustive] : carbamazépine, phénytoïne, rifampicine et millepertuis) doit être évitée en raison du risque de diminution de l'efficacité de l'abémaciclib</li> <li>■ L'administration concomitante de multiples doses de 600 mg de rifampicine avec une dose unique de 125 mg de palbociclib a diminué l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> respectivement de 85 % et 70 %, par rapport à une dose unique de 125 mg de palbociclib administrée seule.</li> <li>■ L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A, comprenant notamment, sans s'y limiter : carbamazépine, enzalutamide, phénytoïne, rifampicine et millepertuis, doit être évitée (voir rubriques 4.3 et 4.4). L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de 400 mg de modafinil, un inducteur modéré du CYP3A, avec une dose unique de 125 mg d'IBRANCE a diminué l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> de palbociclib respectivement de 32 % et 11 %, par rapport à une dose unique de 125 mg d'IBRANCE administrée seule.</li> <li>■ Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque le traitement est administré avec des inhibiteurs modérés du CYP3A (voir rubrique 4.4).</li> </ul>		<p>La co-administration de rifampicine, inducteur puissant du CYP3A4 (600 mg par jour pendant 14 jours) avec une seule dose de 600 mg de ribociclib a diminué l'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du ribociclib, respectivement de 89 % et 81 % par rapport à une seule dose de ribociclib de 600 mg administrée seule chez des sujets sains. La C<sub>max</sub> du LEQ803 a augmenté d'un facteur 1,7 — et l'ASC<sub>inf</sub> a diminué de 27 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut donc conduire à une diminution d'exposition et par conséquent à un risque de manque d'efficacité. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 doit être évitée, incluant notamment, mais sans y être limités, la phénytoïne, la rifampicine, la carbamazépine et le millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>).</li> </ul> <p>Un autre traitement médicamenteux concomitant avec pas ou peu de potentiel d'induction du CYP3A4 doit être envisagé. L'effet d'un inducteur modéré du CYP3A4 sur l'exposition au ribociclib n'a pas été étudié. Des simulations pharmacocinétiques physiologiques ont suggéré qu'un inducteur modéré du CYP3A4 (éfavirenz) peut diminuer la C<sub>max</sub> et l'ASC du ribociclib à l'état d'équilibre respectivement de 51 % et 70 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ L'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A4 peut donc mener à une diminution de l'exposition et par conséquent à un risque d'inefficacité du traitement, en particulier chez les patients traités par ribociclib à une dose de 400 mg ou 200 mg une fois par jour.</li> </ul>

	Abémaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Effet des médicaments antiarythmiques et autres médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT</b>			<p>La co-administration de Kisqali avec des médicaments ayant un potentiel d'allongement de l'intervalle QT connu tels que les médicaments antiarythmiques (incluant notamment, mais sans y être limités, l'amiodarone, le disopyramide, la procainamide, la quinidine et le sotalol), et les autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (incluant notamment, mais sans y être limités, la chloroquine, l'halofantrine, la clarithromycine, la ciprofloxacine, la lévofloxacine, l'azithromycine, l'halopéridol, la méthadone, la moxifloxacine, le bépéridil, la pimozide et l'ondansétron par voie intraveineuse) doit être évitée (voir rubrique 4.4).</p> <p>La prise de Kisqali n'est également pas recommandée en association avec le tamoxifène (voir rubriques du RCP 4.1, 4.4 et 5.1).</p>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



➤ Effets des inhibiteurs de CDK4/6 sur d'autres médicaments

	Abémaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Interaction avec les substrats du CYP3A4</b>		<p>Le palbociclib est un faible <b>inhibiteur temps-dépendant du CYP3A</b> après une administration quotidienne de 125 mg à l'état d'équilibre. L'administration concomitante de midazolam avec de multiples doses de palbociclib a augmenté l'ASCinf et la Cmax du midazolam respectivement de 61 % et de 37 %, par rapport à l'administration du midazolam seul.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Lors de la co-administration avec IBRANCE, il peut être nécessaire de réduire la dose de substrats sensibles du CYP3A avec un indice thérapeutique étroit (par ex. alfentanil, ciclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus), IBRANCE pouvant augmenter leur exposition.</li> </ul>	<p>Le ribociclib est un <b>inhibiteur modéré à puissant du CYP3A4</b> 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.</p> <p>La co-administration de midazolam (substrat du CYP3A4) avec des doses multiples de Kisqali (400 mg) a augmenté l'exposition au midazolam de 280 % (3,80 fois) chez des sujets sains, par rapport à l'administration du midazolam seul. Des simulations utilisant des modèles pharmacocinétiques physiologiques ont suggéré que Kisqali administré à la dose cliniquement pertinente de 600 mg augmenterait d'un facteur 5,2 l'ASC du midazolam.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Par conséquent, en général, lorsque le ribociclib est administré en association avec d'autres médicaments, le RCP de l'autre médicament doit être consulté pour obtenir les recommandations relatives à la co-administration avec les inhibiteurs du CYP3A4. Une attention particulière est recommandée lors d'une administration concomitante de substrats sensibles du CYP3A4 ayant un index thérapeutique étroit (voir rubrique 4.4). La dose d'un substrat sensible du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit, incluant notamment mais sans y être limités, l'alfentanil, la ciclosporine, l'évérolimus, le fentanyl, le sirolimus et le tacrolimus, pourra être réduite car le ribociclib peut augmenter leur exposition.</li> <li>■ L'administration concomitante du ribociclib à la dose de 600 mg avec les substrats du CYP3A4 suivants doit être évitée : l'alfuzosine, l'amiodarone, le cisapride, la pimozide, la quinidine, l'ergotamine, la dihydroergotamine, la quétiapine, la lovastatine, la simvastatine, le sildénafil, le midazolam, le triazolam.</li> </ul>

	Abémaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<b>Interaction avec les substrats du CYP1A2</b>			<p>La co-administration de caféine (substrat du CYP1A2) avec des doses multiples de Kisqali (400 mg) a augmenté l'exposition à la caféine de 20 % (1,20 fois) chez des sujets sains, par rapport à l'administration de la caféine seule. À la dose cliniquement pertinente de 600 mg, des simulations utilisant des modèles de PBPK prédisaient seulement de faibles effets inhibiteurs du ribociclib sur les substrats du CYP1A2 (augmentation de l'ASC &lt; 2 fois).</p>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GROUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



	Abémaciclib	Palbociclib	Ribociclib
<p><b>Interaction avec les substrats des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1, MATE-K et BSEP</b></p>	<p>L'abémaciclib et ses principaux métabolites actifs inhibent les transporteurs rénaux de cations organiques 2 (OCT2), les transporteurs MATE1 (multidrug and extrusion toxin protein) et MATE2-K.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Des interactions in vivo de l'abémaciclib avec des substrats cliniquement pertinents de ces transporteurs, tels que le dofétilide ou la créatinine, peuvent se produire (voir rubrique 4.8).</li> </ul> <p>Dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses avec de la metformine (substrat d'OCT2, MATE1 et 2) administrée concomitamment à 400 mg d'abémaciclib, une faible augmentation mais cliniquement non pertinentes (37 %) de l'exposition plasmatique à la metformine a été observée. Il s'est avéré que cela était dû à une réduction de la sécrétion rénale avec une filtration glomérulaire non affectée. Chez des sujets sains, l'administration concomitante d'abémaciclib et de lopéramide, un substrat de la glycoprotéine-P (P-gp), a entraîné une augmentation de l'exposition plasmatique au lopéramide de 9 % selon l'AUC<sub>0-∞</sub> et de 35 % selon la C<sub>max</sub>. Cela n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toutefois, compte tenu de l'inhibition in vitro de la P-gp et de la protéine de résistance au cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP) observée avec l'abémaciclib, des interactions in vivo de l'abémaciclib avec des substrats de ces transporteurs à marge thérapeutique étroite comme la digoxine ou le dabigatran étexilate sont possibles.</li> </ul>	<p>Les données in vitro indiquent que le palbociclib peut potentiellement inhiber le transport médié par la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance au cancer du sein (breast cancer resistance protein, BCRP) intestinales.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Par conséquent, l'administration du palbociclib avec des médicaments substrats de la P-gp (par ex. digoxine, dabigatran, colchicine) ou de la BCRP (par ex. pravastatine, rosuvastatine, sulfasalazine) peut augmenter leur effet thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables. Les données in vitro indiquent que le palbociclib pourrait inhiber le système de transport cationique organique OCT1 et donc pourrait augmenter l'exposition des médicaments substrats de ce transporteur (par ex. : metformine).</li> </ul>	<p>Les études in vitro ont montré que le ribociclib a un potentiel d'inhibition des activités des transporteurs P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 et BSEP. Une attention particulière et une surveillance de l'apparition de toxicité sont recommandées pendant l'administration concomitante avec des substrats sensibles de ces transporteurs ayant un index thérapeutique étroit, incluant notamment mais sans y être limités, la digoxine, la pitavastatine, la pravastatine, la rosuvastatine et la metformine.</p>



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## ANNEXE 2 : AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES EN CAS D'EFFET INDÉSIRABLE

Source : RCP

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption du traitement et/ou une réduction posologique. Si une réduction de la dose est nécessaire, les recommandations de réductions de dose sont indiquées dans les tableaux ci-dessous.

### > Abémaciclib VERZENIOS

	Dose d'abémaciclib en association (prise en continu)
Dose recommandée	150 mg deux fois par jour
Première réduction posologique	100 mg deux fois par jour
Deuxième réduction posologique	50 mg deux fois par jour

### > Palbociclib IBRANCE

	Dose de palbociclib en association (schéma 3 semaines de traitement/1 semaine d'arrêt)
Dose recommandée	125 mg une fois par jour
Première réduction posologique	100 mg une fois par jour
Deuxième réduction posologique	75 mg une fois par jour*

\* Si une réduction posologique supplémentaire en dessous de 75 mg/jour est nécessaire, **interrompre le traitement.**



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## ➤ Ribociclib KISQALI

	Dose de ribociclib en association (schéma 3 semaines de traitement/1 semaine d'arrêt)	
	Dose	Nombre de comprimés de 200 mg
Dose initiale	600 mg une fois par jour	3
Première réduction de dose	400 mg une fois par jour	2
Seconde réduction de dose	200 mg* une fois par jour	1

\*Si une réduction supplémentaire de la dose en dessous de 200 mg/jour est nécessaire, le traitement doit être **définitivement arrêté**.

**Des adaptations de dose sont également recommandées** en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) ou chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Se référer au RCP pour plus d'informations.

Se référer aux RCP de l'inhibiteur de l'aromatase, du fulvestrant ou de l'agoniste de la LHRH co-administré pour les recommandations relatives aux modifications de doses et pour les autres informations relatives à la sécurité en cas d'apparition d'une toxicité.



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



## ANNEXE 3 : GRADES CTCAE

### COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) VERSION 5.0 (NOV 2017)

Affections hématologiques et du système lymphatique					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anémie	Hémoglobine (Hb) <LLN -10,0 g/dL ; <LLN - 6,2 mmol/L ; <LLN- 100 g/L	Hb <10.0 -8,0 g/dL ; <6,2 -4,9 mmol/L ; <100 - 80 g/L	Hb <8.0 g/dL ; <4,9 mmol/L ; <80 g/L ; transfusion indiquée	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une diminution de la quantité d'hémoglobine dans 100 ml de sang. Les signes et symptômes d'une anémie peuvent comporter une pâleur de la peau et des muqueuses, un essoufflement, des palpitations cardiaques, un murmure systolique, une léthargie et une fatigabilité.</i>					
Neutropénie fébrile	-	-	PNN <1000/mm <sup>3</sup> avec une température >38,3 °C ou ≥38 °C relevée à deux reprises à une heure d'intervalle	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une diminution des PNN &lt;1000/mm<sup>3</sup> associée à une température &gt;38,3 °C ou ≥38 °C relevée à deux reprises à une heure d'intervalle.</i>					
Diminution des neutrophiles	< LIN —1 500/mm <sup>3</sup> ; < LIN - 1,5 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1500 - 1 000/mm <sup>3</sup> ; < 1,5 - 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 1000 - 500/mm <sup>3</sup> ; < 1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	< 500/mm <sup>3</sup> ; < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de neutrophiles dans un échantillon sanguin.</i>					
Diminution du nombre de plaquettes	< LIN - 75 000/mm <sup>3</sup> ; < LIN - 75,0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 75 000 - 50 000/ mm <sup>3</sup> ; < 75,0 - 50,0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 50 000 - 25 000/ mm <sup>3</sup> ; < 50,0 - 25,0 x 10 <sup>9</sup> /L	< 25 000/mm <sup>3</sup> ; < 25,0 x 10 <sup>9</sup> /L	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une diminution du nombre de plaquettes dans un échantillon sanguin.</i>					



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Affections gastro-intestinales					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Diarrhée	Augmentation de 4 ou moins du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; légère augmentation des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 4 à 6 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; augmentation modérée des volumes de stomie par rapport à l'état initial	Augmentation de 7 ou plus du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial ; incontinence ; hospitalisation requise ; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par la survenue fréquente de selles liquides.</i>					
Mucosite orale	Asymptomatique ou symptômes légers ; ne nécessitant aucun Traitement	Douleur modérée ou ulcère sans modification de la prise alimentaire ; nécessitant une modification diététique	Douleur sévère ; interférant avec la prise alimentaire orale	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une inflammation de la muqueuse buccale.</i>					



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Affections gastro-intestinales					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nausées	Perte de l'appétit sans modification des habitudes alimentaires	Diminution des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique oral et apport hydrique insuffisants ; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation d'écoeurement et/ou l'envie impérieuse de vomir.</i>					
Vomissement	Intervention non indiquée	Hydratation intraveineuse en ambulatoire ; intervention médicale indiquée	Sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation indiquée	Conséquences potentiellement mortelles	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par l'acte réflexe de rejeter le contenu de l'estomac par la bouche.</i>					



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopécie	Perte des cheveux => 50 %, non visible à distance mais visible de près ; un changement de coiffure peut s'avérer nécessaire pour masquer la perte de cheveux mais ne nécessite pas de perruque	Perte de cheveux > 50 %, visible ; nécessité d'une perruque pour masquer complètement la perte de cheveux ; associée à un impact psychosocial	-	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une diminution de la densité des cheveux par rapport à la normale pour un individu donné à un âge donné et une localisation donnée.</i>					
Exanthème maculo-papuleux	Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex. : prurit, brûlures, raideur)	Macules/papules couvrant 10 – 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes associés (ex. : prurit, brûlures, raideur) ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne ; rash > 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes légers.	Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle avec symptômes modérés ou sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par la présence de macules (plates) et papules (surélevées). Également connu sous le nom de rash morbilliforme. C'est l'un des effets indésirables cutanés les plus fréquents, touchant fréquemment le haut du tronc, s'étendant de manière centripète et associé à un prurit.</i>					



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Nécrolyse épidermique toxique	-	-	-	Desquamation cutanée couvrant ≥ 30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex. : érythème, purpura, ou décollement épidermique)	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée de plus de 30 %. Ce syndrome est supposé être une réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses.</i>					
Prurit	Léger ou localisé ; nécessitant un traitement topique	Étendu et intermittent ; lésions de grattage (ex. : œdème, papules, excoriations, lichénification, croûtes) ; nécessitant un traitement oral ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Étendu et constant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ou le sommeil ; nécessité d'un traitement par corticoïdes per os ou immunosuppresseur	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation de démangeaisons intenses.</i>					



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Affections de la peau et du tissu sous-cutané					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Sècheresse cutanée	Couvrant < 10 % de la surface corporelle, sans érythème ni prurit	Couvrant 10 - 30 % de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Couvrant > 30 % de la surface corporelle et associée avec un érythème ou un prurit ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par une peau squameuse et terne, les pores sont généralement fins et la texture de la peau est fine comme du papier à cigarette.</i>					
Syndrome de Stevens Johnson	-	-	Desquamation cutanée couvrant < 10 % de la surface corporelle avec signes associés (ex. : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)	Desquamation cutanée couvrant 10 - 30 % de la surface corporelle avec signes associés (ex. : érythème, purpura, décollement épidermique et atteinte muqueuse)	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par un clivage du derme sur une surface corporelle cutanée de moins de 10 %. Ce syndrome est supposé être une réaction d'hypersensibilité complexe affectant la peau et les muqueuses.</i>					



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Affections cardiaques					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Intervalle QT corrigé prolongé à l'électrocardiogramme	QTc moyen = 450 - 480 ms	QTc moyen = 481 - 500 ms	QTc moyen $\geq$ 501 ms ; différence $>$ 60 ms par rapport à la valeur de base	Torsade de pointes ; tachycardie ventriculaire polymorphe ; signes/ symptômes d'arythmie grave	-

*Définition : signe de trouble du rythme cardiaque caractérisé par un intervalle QT corrigé anormalement long.*

Affections vasculaires					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Événement thromboembolique	Traitement médical non nécessaire (ex. : thrombose superficielle)	Nécessité d'un traitement médical	Nécessité d'un traitement médical urgent (ex. : embolie pulmonaire ou thrombus cardiaque)	Mise en jeu du pronostic vital ; instabilité hémodynamique ou neurologique	Décès

*Définition : trouble caractérisé par l'occlusion d'un vaisseau par un thrombus ayant migré d'un site distal via la circulation sanguine.*



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Affections respiratoires					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dyspnée	Essoufflement lors d'un effort modéré	Essoufflement lors d'un effort minime ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Essoufflement au repos ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	Mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une sensation désagréable de difficultés respiratoires</i>					
Pneumopathie	Asymptomatique diagnostic à l'examen clinique uniquement ; ne nécessitant aucun traitement	Symptomatique ; nécessitant un traitement médical ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Symptômes sévères ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne ; oxygénothérapie requise	Atteinte respiratoire mettant en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence (ex. : trachéotomie ou intubation)	Décès
<i>Définition : trouble caractérisé par une inflammation focale ou diffuse du parenchyme pulmonaire.</i>					

Troubles généraux					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Fatigue	Fatigue cédant avec le repos	Fatigue ne cédant pas avec le repos ; interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue ne cédant pas avec le repos, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne	-	-
<i>Définition : trouble caractérisé par un état de faiblesse généralisée avec une incapacité majeure à trouver l'énergie nécessaire pour réaliser les activités de la vie quotidienne.</i>					



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS



Investigations					
CTCAE v5.0 Terme	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alanine aminotransférase augmentée	>LSN - 3.0 x LSN si valeur de base normale ; 1.5 - 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale ;	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT ou SGPT) dans un échantillon sanguin.</i>					
Aspartate aminotransférase augmentée	>LSN - 3.0 x LSN si valeur de base normale ; 1.5 - 3,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 3,0 - 5,0 x LSN si valeur de base normale ; > 3,0 - 5,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 5,0 - 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 5,0 - 20,0 x valeur de base si valeur de base anormale ;	> 20,0 x LSN si valeur de base normale ; > 20 x valeur de base si valeur de base anormale ;	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT ou SGOT) dans un échantillon sanguin</i>					
Créatinine augmentée	> LSN —1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x valeur de base ; > 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 x valeur de base ; > 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN	-
<i>Définition : résultats biologiques indiquant une augmentation du taux de créatinine dans un échantillon biologique.</i>					



RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES  
ET SOURCES  
CONSULTÉES



GRUPE DE TRAVAIL  
ET RELECTEURS



PLUS  
D'INFORMATIONS  
SUR LES  
RECOMMANDATIONS

