

Toxicité des nouveaux médicaments : incidence et prise en charge

David Sibon, Hématologie adulte, hôpital universitaire Necker-Enfants Malades, université de Paris et Inserm U1151-Institut Necker-Enfants malades (INEM), équipe Différenciation lymphoïde normale et pathologique

Tirés à part : D. Sibon
 david.sibon@aphp.fr

Liens d'intérêts : DS a été consultant pour Takeda et pour iQone (Clinigen).

New drugs toxicity: incidence and management

Lymphome T périphérique, brentuximab vedotin, inhibiteurs d'histone désacétylase, toxicité
 Peripheral T-cell lymphomas, brentuximab vedotin, histone deacetylase inhibitors, toxicity

Résumé

De nouveaux médicaments, différents de la chimiothérapie classique, sont disponibles en France pour le traitement des lymphomes T périphériques (LTP, à l'exclusion des lymphomes T cutanés) : il s'agit du brentuximab vedotin et des inhibiteurs d'histone désacétylase. Ces nouveaux traitements ont des toxicités spécifiques nécessitant des adaptations de doses et/ou un espacement des administrations en fonction du grade de toxicité.

Abstract

New drugs, different from conventional chemotherapy, are available in France for the treatment of peripheral T-cell lymphomas (PTCL, excluding cutaneous T-cell lymphomas): these are brentuximab vedotin and histone deacetylase inhibitors. These new treatments have specific toxicities requiring dose adjustments and/or dose delay depending on the grade of toxicity.

De nouveaux médicaments, différents de ceux constituant la chimiothérapie classique, sont disponibles pour le traitement des lymphomes T périphériques (LTP, à l'exclusion des lymphomes T cutanés) : il s'agit du brentuximab vedotin (BV) et des inhibiteurs d'histone désacétylase (HDACi). Ces nouveaux traitements ont des toxicités spécifiques, nécessitant des adaptations de doses et/ou un espacement des administrations, en fonction du grade de toxicité. Cet article décrit la toxicité de ces nouveaux médicaments ainsi que leur prise en charge.

Brentuximab vedotin

Le BV est un conjugué anticorps-médicament anti-CD30 ; il a une autorisation de mise sur le marché européenne dans deux indications concernant les LTP :

- depuis 2012, en monothérapie dans les lymphomes anaplasiques à grandes cellules (LAGC) ALK⁺ ou ALK⁻ en rechute ou réfractaires (R/R),
- depuis mai 2020, dans les LAGC en première ligne, en association avec le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone (BV-CHP).

Les deux principaux événements indésirables (EI) en pratique clinique sont la neuropathie périphérique (NP) et la neutropénie [1, 2]. Le *tableau 1* montre les principaux EI associés au BV.



Tableau 1

Évènements indésirables d'intérêt au cours des essais cliniques évaluant le BV dans les lymphomes T périphériques (liste non exhaustive).

Référence	LAGC-R/R BV en monothérapie			LTP CD30+ en 1 ^{re} ligne BV-CHP (ECHELON-2)	
	Tout G	G3	G4	Tout G	≥ G3
n		58		223*	
NPS	41 %	12 %	0	45 %	4 %
NPM	5 %	3 %	0	4 %	0
Neutropénie	21 %	12 %	9 %	38 %	35 %
Thrombocytopénie	14 %	9 %	5 %	NR	NR
Anémie	10 %	7 %	0	21 %	13 %
Fièvre	34 %	2 %	0	26 %	2 %
Vomissements	17 %	3 %	0	26 %	1 %
Diarrhée	29 %	3 %	0	38 %	6 %
Constipation	22 %	2 %	0	29 %	1 %
Arrêt de traitement pour EI	24 % des patients			6 % des patients	

G : grade ; LAGC : lymphome anaplasique à grandes cellules ; NPM : neuropathie périphérique motrice ; NPS : neuropathie périphérique sensitive ; NR : non rapportée ; LTP : lymphome T périphérique. * Dans l'étude ECHELON-2, différentes entités de LTP ont été incluses (dont 70 % de LAGC), mais l'autorisation de mise sur le marché européenne du BV en première ligne est restreinte aux seuls LAGC (ALK⁺ et ALK⁻).

Neuropathie périphérique

La neuropathie périphérique (NP) est liée à une toxicité cumulative du BV. Son incidence augmente avec le nombre de cycles, de même que sa sévérité (incidence de grade 3 et/ou atteinte motrice). Dans l'étude en monothérapie pour les LAGC R/R, le délai médian d'apparition d'une NP était de 15 semaines. Dans les deux essais cliniques concernant les LTP, une NP est apparue chez environ 50 % des patients, avec une atteinte motrice dans près de 5 % des cas. L'incidence des NP de grade 3 était relativement faible (4 à 15 %), et un seul cas de NP de grade 4 a été rapporté (dans l'étude ECHELON-2). La NP était cependant le principal EI ayant conduit à un arrêt définitif prématuré du BV.

La prise en charge de la NP consiste à décaler les cycles et/ou à diminuer les doses de BV, voire à l'arrêter définitivement. Ainsi, en monothérapie, une NP de grade 2 ou 3 nécessite une interruption temporaire du traitement jusqu'à un grade ≤ 1, puis une reprise du BV à la posologie réduite de 1,2 mg/kg. En cas de NP de grade 4, le BV est définitivement interrompu. Lorsque le BV est associé au CHP, une NP sensitive de grade 3 ou une NP motrice de grade 2 justifie une diminution du BV à 1,2 mg/kg. Une NP sensitive de grade 4 ou une NP motrice de grade 3-4 nécessite un arrêt définitif du BV.

La NP est le plus souvent réversible à l'arrêt du BV. Ainsi, dans l'essai en monothérapie dans les LAGC-R/R, une résolution ou une amélioration d'au moins un grade de la NP était observée dans 91 % des cas, dont 67 % de résolution [2]. Le délai médian entre l'apparition et la résolution ou l'amélioration de la NP était de

14,1 (0,7-161,1) semaines pour les NP de grade 2 et de 24,3 (2,1-177,7) semaines pour les NP de grade 3 [3]. Dans l'essai ECHELON-2, les patients traités par BV-CHP ayant une NP ont eu une résolution dans 50 % des cas et une amélioration dans 12 % des cas [2]. Le délai médian entre l'apparition et la résolution de la NP était de 17 semaines.

Neutropénie

L'incidence de la neutropénie est détaillée dans le **tableau 1**. Dans l'étude en monothérapie pour les LAGC-R/R, la durée médiane de neutropénie de grade 3-4 était d'une semaine, et 2 % des patients ont eu une neutropénie de grade 4 durant plus d'une semaine. La neutropénie a conduit à un retard d'administration dans 12 % des cas. Il n'y a pas eu de réduction de dose ou d'arrêt du BV lié à la neutropénie. Aucun cas de neutropénie fébrile n'a été rapporté.

Dans l'étude ECHELON-2, l'incidence de neutropénie de grade 4 était similaire dans le bras BV-CHP et dans le bras CHOP, que soit avec (incidence de 9 %) ou sans (incidence de 26 %) une prophylaxie primaire par facteur de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF). L'incidence et la sévérité de la neutropénie fébrile étaient similaires dans le bras BV-CHP (18 %) et dans le bras CHOP (15 %).

Prise en charge : en monothérapie, une neutropénie de grade 3-4 nécessite une interruption temporaire du traitement jusqu'à un grade ≤ 2 , puis une reprise du BV à la même posologie. Lors des cycles ultérieurs, un support par G-CSF peut être envisagé. Lorsque le BV est associé au CHP, une prophylaxie primaire par G-CSF est recommandée.

Tableau 2

Principaux événements indésirables d'intérêt au cours des essais cliniques évaluant les HDACi dans les lymphomes T périphériques.

Référence	Romidepsine		Belinostat	
	[4] et RCP		[5] et RCP	
n	131		129	
Événement indésirable	Tout G	$\geq G3$	Tout G	$\geq G3$
Neutropénie	30 %	20 %	< 10 %	6 %
Thrombocytopénie	41 %	24 %	16 %	7 %
Anémie	25 %	11 %	32 %	11 %
Fièvre	35 %	6 %	35 %	2 %
Nausées	59 %	2 %	42 %	1 %
Vomissements	39 %	5 %	29 %	1 %
Diarrhée	36 %	2 %	23 %	2 %
Constipation	30 %	< 1 %	23 %	1 %
Dysgueusie	21 %	0	NR	NR
Dyspnée	13 %	2 %	22 %	6 %
Arrêt de traitement pour EI	19 % des patients (thrombocytopénie et pneumonie)		19 % des patients (anémie, neutropénie fébrile, fatigue et défaillance multiviscérale)	

G : grade ; NR : non rapportée ; RCP : résumé des caractéristiques du produit.



Tableau 3

Adaptation des doses d'HDACi en fonction de la toxicité.		
	Romidepsine	Belinostat
Toxicité hématologique		
Neutropénie	Grade 3 ou 4 : attendre que les PNN soient $\geq 1,5$ G/L Grade 4 fébrile : attendre que les PNN soient $\geq 1,5$ G/L, puis diminuer la dose à 10 mg/m^2	Grade 4 : diminution de dose de 25 %
Thrombocytopénie	Grade 3 ou 4 : attendre que les plaquettes soient ≥ 75 G/L Grade 4 nécessitant une transfusion : attendre que les plaquettes soient ≥ 75 G/L, puis diminuer la dose à 10 mg/m^2	Grade 4 : diminution de dose de 25 %
Toxicité non hématologique		
	Grade 2-3 : attendre un retour au grade 0-1 En cas de récurrence de grade 3, attendre un retour au grade 0-1 et diminuer la dose à 10 mg/m^2 Grade 4 : attendre un retour au grade 0-1 et diminuer la dose à 10 mg/m^2 En cas de récurrence de grade 3-4 malgré la diminution de dose : arrêt définitif	Grade 3-4 : diminution de dose de 25 % En cas de récurrence malgré 2 diminutions de dose : arrêt définitif

Inhibiteurs d'histone désacétylase

Deux HDACi sont disponibles en France pour le traitement des LTP R/R, par le biais d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative, la romidepsine et le belinostat [4, 5]. Leurs principaux EI sont présentés dans le *tableau 2*.

Les deux HDACi ont principalement une toxicité digestive et hématologique [4, 5]. Les EI hématologiques de grade 3-4 sont plus fréquents avec la romidepsine, mais la fréquence des arrêts de traitement pour EI est similaire pour les deux médicaments. Les adaptations de doses en fonction de la toxicité sont présentées dans le *tableau 3*.

Conclusion

Le BV et les HDACi sont utilisés pour le traitement des LTP. Ces médicaments ont des toxicités spécifiques dont la prise en charge est bien codifiée. Il est important d'adapter les doses et l'espacement des administrations en fonction du grade de toxicité, afin d'améliorer la tolérance du traitement et de favoriser la résolution des événements indésirables.

Références

[1] Pro B, Advani R, Brice P, *et al.* Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (18) : 2190-6.

[2] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, *et al.* Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHOLON-2): a global, double-blind,

randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2019 ; 393 (10168) : 229-40.

[3] Pro B, Advani R, Brice P, *et al.* Five-year results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. *Blood* 2017 ; 130 (25) : 2709-17.

[4] Coiffier B, Pro B, Prince HM, *et al.* Results from a pivotal, open-label, phase II

study of romidepsin in relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma after prior systemic therapy. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 (6) : 631-6.

[5] O'Connor OA, Horwitz S, Masszi T, *et al.* Belinostat in patients with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma: results of the pivotal phase II BELIEF (CLN-19) study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (23) : 2492-9.