

Ressource clinique sur les inhibiteurs des PARP : cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas et de la prostate

REVUE DE LA LITTÉRATURE JUSQU'EN MAI 2023

GROUPE D'EXPERTS : Liette Connor, inf. aut. (Régie de la santé de la Nouvelle-Écosse, N.-É.); Glenn Myers, B. Sc. Pharm., ACPR, pharmacien inscrit (Clinique d'oncologie D'-Sheldon-H.-Rubin, N.-B.); Cindy Railton, inf. aut., M. en soins infirmiers, IP, IPCD, CSIO(C) (Tom Baker Cancer Centre, Alb.); Christa Slatnik, inf. aut., M. en soins infirmiers, IP, CSIO(C) (Action Cancer Manitoba, Man.)

OBJECTIFS

- Aider le personnel infirmier et les autres professionnels de la santé paramédicaux en oncologie à assurer la prise en charge clinique des personnes qui reçoivent ou qui commencent à recevoir un inhibiteur des PARP pour le traitement d'un cancer de l'ovaire, de la prostate, du sein ou du pancréas
- Transmettre les connaissances acquises dans le cadre de l'utilisation des inhibiteurs des PARP pour le traitement du cancer de l'ovaire, afin d'optimiser leur utilisation pour le traitement d'autres tumeurs solides

Déni de responsabilité : Les informations que contient cette ressource sont destinées exclusivement à des fins éducatives. Bien qu'elles proviennent de la littérature médicale, rien ne garantit leur exactitude, leur exhaustivité ou leur actualité. Par conséquent, les professionnels de la santé doivent se fier à leur jugement clinique et suivre les lignes directrices de leur établissement, ainsi que les indications énoncées dans les monographies approuvées par Santé Canada, pour la prise en charge de chaque patient.

1. Aperçu des inhibiteurs des PARP	2
Utilisation des inhibiteurs des PARP pour le traitement des cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas et de la prostate	2
2. Dépistage génétique et test de dépistage d'une déficience de la recombinaison homologue (DRH)	2
Dépistage génétique	2
Dépistage d'une DRH	3
3. Indications approuvées par Santé Canada et mises en garde	3
4. Posologie et durée du traitement	6
Niraparib	6
Olaparib	7
5. Évaluation initiale	9
Évaluations initiales	9
Vérification des interactions médicamenteuses	9
6. Surveillance recommandée	11
Surveillance des patientes sous niraparib	11
Surveillance des patients sous olaparib	12
7. Prise en charge proactive et réactive de certains effets toxiques	12
Effets toxiques hématologiques.....	13
Fatigue et insomnie	16
Nausées et vomissements.....	17
Diarrhée et constipation.....	19
Élévation de la créatinine sérique.....	20
Hypertension.....	21
8. Liste de vérification – Éducation des patients	24
Ressources éducatives destinées aux patients.....	25
9. Remerciements et divulgation des conflits d'intérêts	26
10. Acronymes et abréviations	26
11. Références	27
12. Annexe – Guide de référence rapide Traitement par un iPARP : surveillance et prise en charge des MI (2 pages)	29

1. Aperçu des inhibiteurs des PARP

UTILISATION DES INHIBITEURS DES PARP POUR LE TRAITEMENT DES CANCERS DU SEIN, DE L'OVAIRE, DU PANCRÉAS ET DE LA PROSTATE

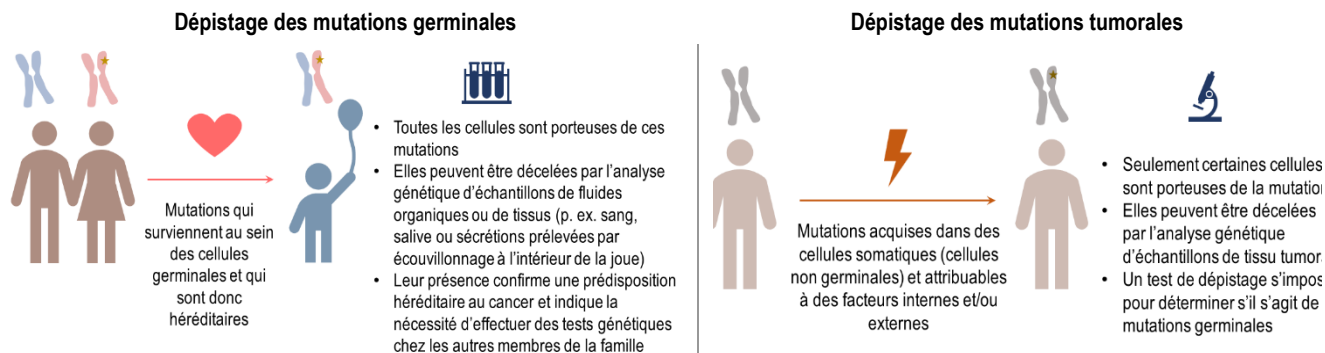
- Les poly(ADP-ribose) polymérasés (PARP) sont des enzymes qui jouent un rôle crucial dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN; lorsque leur activité est inhibée, les cassures simple brin de l'ADN ne peuvent être réparées correctement, ce qui entraîne l'accumulation de cassures double brin¹.
- Dans les cellules saines, la voie de réparation par recombinaison homologe (RRH) permet de réparer les cassures double brin de l'ADN².
- Toutefois, dans les cellules cancéreuses présentant une déficience de la recombinaison homologe (DRH), comme celles des tumeurs de l'ovaire, du sein, de la prostate ou du pancréas qui sont porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA*, les cassures double brin de l'ADN s'accumulent, ce qui entraîne une instabilité génomique et la mort cellulaire².
- Au moment de la publication de cette ressource, trois inhibiteurs des PARP (soit le niraparib, l'olaparib et le talazoparib) avaient reçu une autorisation de mise en marché de Santé Canada pour le traitement des cancers de l'ovaire, du sein, de la prostate et/ou du pancréas (voir les indications de chacun d'entre eux ci-dessous).
 - Remarque : Au moment de la publication de cette ressource, le talazoparib n'était pas offert au Canada.

2. Dépistage génétique et test de dépistage d'une déficience de la recombinaison homologe (DRH)

- D'un point de vue clinique, la DRH peut se manifester sous la forme de diverses altérations génomiques à l'origine d'anomalies de la fonction d'un gène ou d'une perte de celle-ci allant de mutations délétères de gènes de la voie de RRH (comme les gènes *BRCA1* et *BRCA2* et les gènes d'autres familles, dont *ATM*) aux cicatrices génomiques complexes³.
- De nombreuses indications des inhibiteurs des PARP requièrent un dépistage génétique, et dans certains cas un dépistage des mutations germinales, pour que le patient soit admissible au traitement (voir le [tableau 2.1](#)).

DÉPISTAGE GÉNÉTIQUE

- Le dépistage génétique permet de déceler les mutations germinales et les mutations tumorales (somatiques) :



- Les exigences relatives aux tests génétiques à effectuer avant l'instauration d'un traitement par un inhibiteur des PARP varient selon l'agent et l'indication, comme résumé dans le [tableau 2.1](#).

Tableau 2.1 – Méthode de détection des mutations génétiques selon le foyer tumoral et l'indication approuvée par Santé Canada

	Niraparib	Olaparib
Cancer du sein	–	• Mg <i>BRCA</i>
Cancer de l'ovaire : traitement d'entretien de 1 ^{re} intention	• Aucun test génétique requis	• Mg <i>BRCA</i> ou mt <i>BRCA</i>
Cancer de l'ovaire : récurrence	• Aucun test génétique requis	• Aucun test génétique requis ^a
Cancer du pancréas	–	• Mg <i>BRCA</i>
Cancer de la prostate	–	• Mg <i>BRCA</i> ou mt <i>BRCA</i> ou • m <i>ATM</i> (il peut s'agir d'une mutation germinale ou tumorale)

^a Dans certaines provinces, il faut prouver la présence d'une mg*BRCA* ou d'une ms*BRCA* pour satisfaire aux critères de remboursement.

m*ATM* : mutation du gène *ATM*; m*BRCA* : mutation d'un gène *BRCA*; mg*BRCA* : mutation germinale d'un gène *BRCA*; ms*BRCA* : mutation somatique d'un gène *BRCA*; mt*BRCA* : mutation tumorale d'un gène *BRCA*

DÉPISTAGE D'UNE DRH

- Les tests génétiques commerciaux, comme *Myriad myChoice*[®] (Myriad Genetics, Inc.) ou *FoundationOne*[®] CDx (Foundation Medicine) permettent de détecter des mutations génétiques et une instabilité génomique grâce à diverses mesures.
- Il y a une différence entre la recherche d'une DRH et une recherche élargie de mutations de gènes de la voie de RRH autres que *BRCA1* et *BRCA2* (c.-à-d. une recherche effectuée au moyen de plus grands panels de gènes).
- Dans un énoncé consensuel pancanadien, des experts du cancer de l'ovaire ont indiqué que le statut DRH de la tumeur est un biomarqueur prédictif des effets bénéfiques du traitement par un inhibiteur des PARP et que les tests commerciaux utilisés pour déterminer ce statut peuvent aider les patients atteints de cancer qui sont porteurs de gènes *BRCA* de type sauvage à prendre des décisions éclairées concernant leur traitement⁴.
- Au moment de la publication de la présente ressource, le dépistage de la DRH au Canada est effectué principalement dans le cadre d'essais cliniques ou de programmes de soutien aux patients.

3. Indications approuvées par Santé Canada et mises en garde

- Les indications qui figurent dans le [tableau 3.1](#) sont celles qui étaient approuvées par Santé Canada au moment de la publication de la présente ressource.
 - L'olaparib est indiqué pour le traitement de nombreux types de cancer (cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas et de la prostate)⁵.
 - Le talazoparib et le niraparib en monothérapie sont indiqués pour le traitement d'un seul type de cancer (cancer du sein dans le cas du talazoparib⁶ et cancer de l'ovaire dans celui du niraparib)⁷.
 - Un comprimé associant le niraparib et l'abiratéron est approuvé pour le traitement du cancer de la prostate⁸.
- Il convient de noter que Santé Canada a publié un communiqué sur les risques du niraparib chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant non porteuses de *mgBRCA*⁹; par conséquent, la prudence s'impose d'ici à ce qu'il y ait plus de données pour cette population [Opinion de cliniciens].
 - Veuillez consulter le [tableau 3.1](#) pour prendre connaissance des indications et des mises en garde particulières.

Tableau 3.1 – Indications approuvées par Santé Canada et mises en garde, selon le foyer tumoral

CANCER DU SEIN		PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA MALADIE
LYNPARZA (olaparib)⁵ Essai pertinent : OlympiA (NCT02032823)	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué pour le traitement adjuvant des personnes adultes atteintes d'un cancer du sein au stade précoce comportant un risque élevé, HER2 négatif (absence de surexpression des récepteurs 2 du facteur de croissance épidermique) et exprimant une mutation germinale délétère ou présumée délétère d'un gène <i>BRCA</i> (<i>mgBRCA</i>), qui ont déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante <ul style="list-style-type: none"> – La présence d'une <i>mgBRCA</i> doit être confirmée avant le début du traitement par LYNPARZA^a 	<ul style="list-style-type: none"> • CS au stade précoce HER2- (RH+ ou CSTN) • <i>MgBRCA</i> • CS au stade précoce à haut risque • Chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante
LYNPARZA (olaparib)⁵ Essai pertinent : OlympiAD (NCT02000622)	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en monothérapie pour le traitement des personnes adultes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2- avec <i>mgBRCA</i> ayant déjà reçu une chimiothérapie comme traitement néoadjuvant ou adjuvant ou comme traitement de la maladie métastatique <ul style="list-style-type: none"> – Les personnes atteintes d'un cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs (RH+) ne peuvent recevoir ce traitement que si leur maladie a progressé après un traitement endocrinien ou si un tel traitement est considéré comme étant inapproprié chez ces personnes – La présence d'une <i>mgBRCA</i> doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA 	<ul style="list-style-type: none"> • CSm HER2- (RH+ ou CSTN) • Chimiothérapie antérieure • <i>MgBRCA</i> • CS RH+ ayant évolué sous TE ou n'admissible à celui-ci
TALZENNA (talazoparib)⁶ Essai pertinent : EMBRACA (NCT01945775)	<ul style="list-style-type: none"> • Indiqué en monothérapie pour le traitement des adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé (cas ne se prêtant pas à la radiothérapie ni à la chirurgie curative) ou métastatique HER2- avec mutation germinale délétère ou soupçonnée d'être délétère d'un gène de prédisposition au cancer du sein <i>BRCA</i>, qui ont déjà reçu une chimiothérapie néoadjuvante, adjuvante ou visant une atteinte métastatique, à moins d'avoir été jugés inadmissibles à de tels traitements 	<ul style="list-style-type: none"> • CS localement avancé ou métastatique HER2- (RH+ ou CSTN) • <i>MgBRCA</i> • Chimiothérapie antérieure, sauf si elle n'était pas indiquée

Tableau (suite)

Tableau 3.1 – Indications approuvées par Santé Canada et mises en garde, selon le foyer tumoral (suite)

CANCER DE L'OVAIRE ^B		PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET DE LA MALADIE
<p>ZEJULA (niraparib)⁷</p> <p>Essai pertinent : PRIMA (NCT02655016)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire parvenu à un stade avancé, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de première intention à base de platine 	<ul style="list-style-type: none"> Cancer de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou cancer péritonéal avancé Réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de 1^{re} intention à base de platine
<p>ZEJULA (niraparib)⁷</p> <p>Essai pertinent : NOVA (NCT01847274)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire <u>récidivant</u>, qui présentent une réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine <ul style="list-style-type: none"> Remarque : Le niraparib doit être utilisé avec prudence dans la population de patientes non porteuses de <i>mgBRCA</i> [Opinion de cliniciens]. Santé Canada examine de nouvelles données pour cette population; voir la mise en garde en bas de page^b. Prendre cette information en considération et la présenter aux patientes pour qu'elles puissent prendre une décision éclairée⁹. 	<ul style="list-style-type: none"> Cancer de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou cancer péritonéal récidivant Réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine
<p>LYNPARZA (olaparib)⁵</p> <p>Essai pertinent : SOLO1 (NCT01844986)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'une forme avancée d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif, porteuses de <i>BRCA</i> muté, et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie de <u>1^{re} intention</u> à base de sels de platine <ul style="list-style-type: none"> La présence d'une mutation de <i>BRCA</i> (par un test de dépistage des mutations germinales ou tumorales) doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA 	<ul style="list-style-type: none"> Cancer de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou cancer péritonéal avancé <i>MgBRCA/mtBRCA</i> Réponse complète ou partielle à une chimiothérapie de 1^{re} intention à base de platine
<p>LYNPARZA (olaparib)⁵</p> <p>Essais pertinents : SOLO2 (NCT01874353), étude 19 (NCT00753545)</p>	<ul style="list-style-type: none"> LYNPARZA est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou d'un carcinome péritonéal primitif récidivant et sensible aux sels de platine, et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de sels de platine^{c,d,e} 	<ul style="list-style-type: none"> Cancer de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope ou cancer péritonéal récidivant et sensible aux sels de platine (<i>mBRCA</i> ou <i>BRCA</i> de type sauvage) Réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine

Tableau (suite)

Tableau 3.1 – Indications approuvées par Santé Canada et mises en garde, selon le foyer tumoral (suite)

CANCER DU PANCRÉAS		
<p>LYNPARZA (olaparib)⁵</p> <p>Essai pertinent : POLO (NCT02184195)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome métastatique du pancréas, porteurs d'une mutation germinale délétère ou présumée délétère d'un gène <i>BRCA</i> (<i>mgBRCA</i>) et dont la maladie n'a pas progressé durant une chimiothérapie de première intention à base de sels de platine d'une durée minimale de 16 semaines – La présence d'une <i>mgBRCA</i> doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA 	<ul style="list-style-type: none"> Cancer du pancréas métastatique <i>MgBRCA</i> Aucune progression pendant ≥ 16 semaines de chimiothérapie de 1^{re} intention à base de sels de platine
CANCER DE LA PROSTATE		
<p>LYNPARZA (olaparib)⁵</p> <p>Essai pertinent : PROfound (NCT02987543)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPRCm, porteurs d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou présumée délétère d'un gène <i>BRCA</i> ou <i>ATM</i> et dont la maladie a progressé à la suite d'un traitement par un nouvel agent hormonal (NAH) – Voici des exemples de nouveaux agents hormonaux : abiratérone, apalutamide, darolutamide, enzalutamide – La présence d'une mutation d'un gène <i>BRCA</i> ou <i>ATM</i> doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA 	<ul style="list-style-type: none"> CPRCm (<i>mgBRCA/msBRCA</i> ou <i>mATM</i>) Progression pendant un traitement par un nouvel agent hormonal
<p>LYNPARZA (olaparib)⁵</p> <p>Essai pertinent : PROpel (NCT03732820)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué avec conditions : <u>en association</u> avec l'abiratérone et la prednisone ou la prednisolone pour le traitement des patients adultes atteints d'un CPRCm, porteurs d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou présumée délétère d'un gène <i>BRCA</i>, chez qui une chimiothérapie n'est pas indiquée sur le plan clinique – La présence d'une mutation de <i>BRCA</i> doit être confirmée avant de commencer le traitement par LYNPARZA 	<ul style="list-style-type: none"> CPRCm <i>MgBRCA/msBRCA</i> Chimiothérapie n'est pas indiquée sur le plan clinique
<p>AKEEGA (niraparib + abiratérone)⁸</p> <p>Essai pertinent : MAGNITUDE (NCT03748641)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué pour le traitement du CPRCm et présentant une mutation délétère ou présumée délétère (germinale et/ou somatique) du gène <i>BRCA</i> chez des patients adultes asymptomatiques ou légèrement symptomatiques pour qui une chimiothérapie n'est pas cliniquement indiquée – Il faut confirmer la présence d'une mutation du gène <i>BRCA</i> avant d'instaurer un traitement par AKEEGA 	<ul style="list-style-type: none"> CPRCm <i>MgBRCA/msBRCA</i> Maladie asymptomatique / légèrement symptomatique Chimiothérapie n'est pas indiquée sur le plan clinique
<p>REMARQUE :</p>	<ul style="list-style-type: none"> Santé Canada a approuvé l'emploi d'AKEEGA (comprimés de niraparib et d'acétate d'abiratérone) en juin 2023 – La présente ressource <u>ne fournit pas</u> d'autres éléments d'information sur l'utilisation de cette association TALZENNA (talazoparib) n'est pas actuellement offert au Canada pour le traitement du cancer du sein – La présente ressource ne fournit pas d'autres éléments d'information sur l'utilisation de cette association 	

⁵ L'autorisation de mise en marché avec conditions s'appuie sur des données sur la survie sans maladie invasive (SSMI) et la survie sans maladie distale (SSMD). ⁶ Les données de l'étude NOVA laissent entendre que la survie globale médiane obtenue avec ZEJULA peut être inférieure aux attentes parmi la population de patientes non porteuses d'une *mgBRCA*. GlaxoSmithKline soumettra de nouvelles données à Santé Canada. Prendre cette information actuelle en considération et la présenter aux patientes pour qu'elles puissent prendre une décision éclairée⁹. Pour obtenir les mises à jour, consulter le site Web de Santé Canada au <https://recalls-rappels.canada.ca/fr>.

⁷ L'autorisation de mise en marché avec conditions pour le traitement des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et porteuses de *BRCA* de type sauvage a été accordée sur la base de données prometteuses montrant un bienfait supérieur dans l'allongement de la SSP par l'olaparib en capsules comparativement au placebo dans une étude de phase II (étude 19). ⁸ Une récurrence sensible aux sels de platine est définie comme une maladie qui évolue au moins 6 mois après la fin de la dernière chimiothérapie à base de sels de platine. ⁹ [Opinion de cliniciens / NCCN¹⁰] L'olaparib est l'inhibiteur des PARP à privilégier chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine caractérisé par une *mBRCA* qui n'ont pas encore reçu cet agent¹⁰; il peut aussi être utilisé chez les patientes qui sont atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine et qui sont porteuses d'un gène *BRCA* de type sauvage, selon les critères de remboursement.

CPRCm : cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique; CS : cancer du sein; CSm : cancer du sein métastatique; CSTN : cancer du sein triple négatif; HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain; *mBRCA* : mutation d'un gène *BRCA*; *mgBRCA* : mutation germinale d'un gène *BRCA*; *msBRCA* : mutation somatique d'un gène *BRCA*; *mtBRCA* : mutation tumorale d'un gène *BRCA*; NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*; RH+ : présence de récepteurs hormonaux

4. Posologie et durée du traitement

NIRAPARIB

- La dose et la durée du traitement par le niraparib dépendent du poids et/ou de la numération plaquettaire du patient, et du nombre de traitements antérieurs.
- Le niraparib est offert en capsules à 100 mg et en comprimés à 100 mg⁷.

Tableau 4.1 – Dose et durée du traitement du cancer de l’ovaire par le niraparib⁷

Cancer de l’ovaire	Traitement d’entretien de 1^{re} intention du cancer de l’ovaire avancé		
	Moment de l’instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer le traitement par le niraparib ≤ 12 semaines après l’administration de la dernière dose du plus récent traitement à base de platine 	
	Posologie recommandée	<ul style="list-style-type: none"> • Si la patiente pèse < 77 kg OU que sa numération plaquettaire est < 150 000/μL → 200 mg (2 capsules ou comprimés de 100 mg) par jour • Si la patiente pèse ≥ 77 kg ET que sa numération plaquettaire est ≥ 150 000/μL → 300 mg (3 capsules ou comprimés de 100 mg) par jour 	
	Durée	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement jusqu’à la progression de la maladie ou l’apparition d’effets toxiques inacceptables <ul style="list-style-type: none"> – Certains médecins ou certaines régions suivent le protocole de l’essai PRIMA, selon lequel il faut poursuivre le traitement par le niraparib pendant 36 mois ou jusqu’à progression de la maladie¹¹ [Opinion de cliniciens] 	
	Traitement d’entretien du cancer de l’ovaire récidivant et sensible aux sels de platine		
	Moment de l’instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurer le traitement par le niraparib ≤ 8 semaines après l’administration de la dernière dose du plus récent traitement à base de platine 	
	Posologie recommandée	<ul style="list-style-type: none"> • 300 mg (3 capsules ou comprimés de 100 mg) par jour, conformément à la monographie <ul style="list-style-type: none"> – Chez les patientes qui pèsent < 58 kg, envisager une posologie initiale de 200 mg par jour • Selon une analyse a posteriori de l’essai NOVA, une posologie initiale de 200 mg par jour pourrait être bénéfique si la patiente pèse < 77 kg OU que sa numération plaquettaire est < 150 000/μL 	
	Durée	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement jusqu’à la progression de la maladie ou l’apparition d’effets toxiques inacceptables 	
	Précautions et ajustements posologiques		
	Rétablissement hématologique	<ul style="list-style-type: none"> • Attendre que la patiente se soit rétablie des effets toxiques hématologiques avant d’instaurer le traitement (grade ≤ 1 des CTCAE; voir la définition des grades des effets toxiques à la section 7) • Consulter la section 7 pour prendre connaissance des ajustements posologiques et des interruptions du traitement qui s’imposent en cas de manifestations indésirables hématologiques 	
	Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Légère (ClCr = 60 à 89 mL/min)¹² ou modérée (ClCr = 30 à 59 mL/min)¹² : aucun ajustement posologique • Grave (ClCr < 30 mL/min)¹² ou patients atteints de néphropathie terminale qui sont sous hémodialyse : innocuité inconnue 	
	Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Légère (bilirubine totale ≤ 1,5 x LSN, peu importe le taux d’ASAT, ou bilirubine totale ≤ LSN et ASAT > LSN) : aucun ajustement posologique • Modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3,0 x LSN, peu importe le taux d’ASAT) : 200 mg 1 f.p.j. <ul style="list-style-type: none"> – Surveiller l’apparition d’effets toxiques hématologiques et réduire davantage la dose, au besoin • Grave (bilirubine totale > 3,0 x LSN, peu importe le taux d’ASAT) : innocuité inconnue 	
	Modifications de la dose en cas de manifestations indésirables		
	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager une réduction de la dose ou l’interruption ou l’abandon du traitement en fonction du tableau clinique 		
		Première réduction de la dose	Deuxième réduction de la dose
	<ul style="list-style-type: none"> • 200 mg → 100 mg (1 x 100 mg) par jour • 300 mg → 200 mg (2 x 100 mg) par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • 100 mg par jour → abandon du traitement • 200 mg → 100 mg (1 x 100 mg) par jour 	<ul style="list-style-type: none"> • S. O. • 100 mg → abandon du traitement

ASAT : aspartate transaminase; ClCr : clairance de la créatinine; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); f.p.j. : fois par jour; LSN : limite supérieure de la normale; S. O. : sans objet

OLAPARIB

- Le moment de l'instauration et la durée du traitement par l'olaparib diffèrent selon l'indication, comme indiqué dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4.2 – Dose et durée du traitement par l'olaparib selon le type de cancer⁵

Toutes les indications	Précautions et ajustements des doses de départ			
	Rétablissement hématologique	<ul style="list-style-type: none"> Attendre que le patient se soit rétabli des effets toxiques hématologiques causés par le traitement anticancéreux précédent avant d'instaurer le traitement (grade ≤ 1 des CTCAE; voir la définition des grades des effets toxiques à la section 7) 		
	Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Légère (ClCr = 51 à 80 mL/min) : aucun ajustement posologique Modérée (ClCr = 31 à 50 mL/min) : réduction de la dose à 200 mg 2 f.p.j. Grave ou néphropathie terminale (ClCr ≤ 30 mL/min) : l'olaparib n'est pas recommandé 		
	Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> Légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh)^a : aucun ajustement posologique Grave (Child-Pugh C)^a : l'olaparib n'est pas recommandé 		
	Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> Comme l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 n'est pas recommandée, envisager l'utilisation d'autres agents – Consulter la section Vérification des interactions médicamenteuses pour connaître la liste des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 couramment utilisés – Si l'administration concomitante est inévitable, réduire la dose de l'olaparib : 		
		Inhibiteurs modérés du CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg 2 f.p.j. 	
		Inhibiteurs puissants du CYP3A4	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg 2 f.p.j. 	
	Modifications de la dose en cas de manifestations indésirables			
	<ul style="list-style-type: none"> Envisager de réduire la dose administrée ou d'interrompre le traitement, afin de prendre en charge les manifestations indésirables Il existe un comprimé à 100 mg pour les réductions de dose 			
	Première réduction de la dose	Deuxième réduction de la dose	Troisième réduction de la dose	Quatrième réduction de la dose
<ul style="list-style-type: none"> 250 mg (1 comprimé de 150 mg ET 1 comprimé de 100 mg) 2 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> 200 mg (2 comprimés de 100 mg) 2 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg 2 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg 2 f.p.j. 	
Cancer de l'ovaire	Traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire porteuses de BRCA muté, après une chimiothérapie de 1^{re} intention à base de platine			
	Posologie recommandée	<ul style="list-style-type: none"> 300 mg (2 comprimés à 150 mg) 2 f.p.j. 		
	Moment de l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Après une chimiothérapie à base de platine, le moment de l'administration n'est pas précisé dans la monographie du produit – Dans l'essai SOLO1, les patientes ont été réparties au hasard entre les groupes au cours des 8 semaines ayant suivi l'administration de la dernière perfusion de la chimiothérapie¹³ 		
	Durée	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement pendant 2 ans ou jusqu'à la progression de la maladie En cas de réponse complète (absence de signes radiologiques de maladie) après 2 ans, cesser le traitement – Si des signes de la maladie sont toujours présents après 2 ans et que des bienfaits peuvent encore être tirés du traitement par l'olaparib, le traitement peut être poursuivi au-delà de 2 ans 		
	Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant et sensible aux sels de platine			
	Moment de l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Instaurer le traitement au cours des 8 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose du schéma à base de platine 		
	Durée	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables 		
Cancer du sein	Traitement adjuvant du cancer du sein au stade précoce HER2- exprimant une mgBRCA et comportant un risque élevé			
	Posologie recommandée	<ul style="list-style-type: none"> 300 mg (2 comprimés à 150 mg) 2 f.p.j. 		
	Moment de l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Patients atteints d'un cancer du sein RH+ qui reçoivent un traitement endocrinien concomitant 		
	Durée	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement pendant 1 an, ou jusqu'à la récurrence de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables 		

Tableau (suite)

Tableau 4.2 – Dose et durée du traitement par l'olaparib selon le type de cancer⁵ (suite)

Cancer du sein (suite)	Traitement du cancer du sein métastatique HER2- exprimant une mgBRCA	
	Moment de l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Ne s'applique pas dans le contexte du traitement (par rapport au traitement d'entretien)
	Durée	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables
Cancer du pancréas	Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique exprimant une mgBRCA et ayant répondu à la chimiothérapie de 1^{re} intention à base de platine	
	Posologie recommandée	<ul style="list-style-type: none"> 300 mg (2 comprimés à 150 mg) 2 f.p.j.
	Moment de l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Après une chimiothérapie à base de platine, le moment de l'administration n'est pas précisé dans la monographie du produit <ul style="list-style-type: none"> Dans l'essai POLO, le traitement d'entretien a été instauré 4 à 8 semaines après l'administration de la dernière dose de la chimiothérapie de 1^{re} intention¹⁴
	Durée	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables
Cancer de la prostate	Traitement des patients atteints d'un CPRCm et porteurs d'une mutation d'un gène BRCA ou du gène ATM	
	Posologie recommandée	<ul style="list-style-type: none"> 300 mg (2 comprimés à 150 mg) 2 f.p.j.
	Moment de l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> En même temps que l'analogue de l'hormone de libération de la gonadotrophine (Gn-RH), ou après une orchectomie bilatérale
	Durée	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables
	En association avec l'abiratérone et la prednisone pour le traitement du CPRCm porteur d'une mBRCA	
	Dose d'abiratérone	<ul style="list-style-type: none"> 1000 mg par voie orale 1 f.p.j. (lorsqu'il est administré en association avec l'olaparib) Doit être administré avec de la prednisone ou de la prednisolone
	Dose de prednisone ou de prednisolone	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg 2 f.p.j. par voie orale⁵ ou 10 mg 1 f.p.j. [Opinion de cliniciens]
	Moment de l'instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none"> Aucune précision à ce sujet dans la monographie
Durée	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'effets toxiques inacceptables 	

^a La classification de Child-Turcotte-Pugh est un score basé sur la somme de 5 paramètres : bilirubine, albumine, temps de Quick (ou rapport international normalisé) et présence ou absence d'une ascite et d'une encéphalopathie hépatique (pour de plus amples renseignements, veuillez consulter le site <https://www.rxcirrhose.ca/child-pugh¹⁵>).

CICr : clairance de la créatinine; CPRCm : cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); f.p.j. : fois par jour; mBRCA : mutation d'un gène BRCA; mgBRCA : mutation germinale d'un gène BRCA; RH+ : présence de récepteurs hormonaux

5. Évaluation initiale

- Il est important de surveiller l'apparition de toxicités hématologiques avant, pendant et après le traitement par un inhibiteur des PARP, car des cas de syndrome myélodysplasique / leucémie myéloïde aiguë (SMD/LMA) ont été signalés avec l'olaparib et le niraparib^{5,7}.
- Ces deux inhibiteurs des PARP peuvent faire du tort au fœtus s'ils sont administrés à une femme enceinte^{5,7}.
- Des cas d'hypertension et de crise hypertensive ont été rapportés chez des patients qui ont reçu le niraparib; il convient donc de s'assurer que l'hypertension préexistante est adéquatement maîtrisée avant l'instauration du traitement et de mesurer fréquemment la tension artérielle et la fréquence cardiaque (voir les tableaux [6.1](#) et [6.2](#))⁷.
- Il faut envisager la possibilité de toxicités rares, mais graves comme une pneumonite (olaparib), une thromboembolie veineuse (olaparib) ou un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR; niraparib) et évaluer tout symptôme qui pourrait y être lié (voir les tableaux [6.2](#) et [6.4](#)).

ÉVALUATIONS INITIALES

- Attendre que le patient se soit rétabli des effets toxiques hématologiques causés par le traitement anticancéreux précédent avant d'instaurer le traitement (grade ≤ 1 des CTCAE)^{5,7}.
- Se reporter aux tableaux [4.1](#) à [4.2](#) pour prendre connaissance des précautions et des ajustements posologiques recommandés en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique ou dans les cas où l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 est inévitable.

Tableau 5.1 – Évaluations initiales recommandées et éducation des patients avant l'instauration d'un traitement par un inhibiteur des PARP

	Examen physique	Analyses de laboratoire	Examens d'imagerie et autres évaluations
Tous les foyers tumoraux	<ul style="list-style-type: none"> • Indice fonctionnel ECOG • Poids, taille • Tension artérielle • Fréquence cardiaque • Antécédents médicaux, notamment allergies et antécédents de maladies cardiovasculaires <ul style="list-style-type: none"> – Le niraparib contient du lactose et de la tartrazine⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> • Hémogramme • Taux d'électrolytes • Fonction rénale • Fonction hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> • TDM thoracique/abdominale/pelvienne comme indiqué cliniquement pour le suivi de la maladie • Test de grossesse^{5,7} • Examen des médicaments concomitants (p. ex. contraceptifs hormonaux) et évaluation du risque d'interactions et/ou de manifestations indésirables (voir la section Vérification des interactions médicamenteuses ci-dessous)
Selon la tumeur	<ul style="list-style-type: none"> • Stadification et recherche des biomarqueurs selon les pratiques courantes • Dépistage génétique (<i>BRCA</i>, <i>ATM</i>); se reporter au tableau 2.1 • Recherche d'une DRH, si cette analyse est appropriée et disponible 		

DRH : déficience de la recombinaison homologues; ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group; TDM : tomodynamométrie

VÉRIFICATION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Avant l'instauration d'un traitement par un inhibiteur des PARP, il convient d'obtenir aussi exact que possible des antécédents pharmaceutiques du patient.
- L'évaluation des interactions médicamenteuses possibles par le pharmacien, qui se fie à son jugement clinique et à une base de données en la matière, est essentielle pour établir les éventuelles conséquences cliniques de ces interactions et recommander des stratégies de prise en charge possibles.
- Une vue d'ensemble des mécanismes d'interaction documentés et des exemples importants (tirés des monographies respectives des produits) sont présentés ci-dessous.

Tableau 5.2 – Mécanismes d'interactions médicamenteuses et considérations cliniques sur le niraparib^{7a}

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'INFLUER SUR L'EXPOSITION AU NIRAPARIB	EXEMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Inhibiteurs puissants de la BCRP (protéine de résistance au traitement du cancer du sein) [OC]	<ul style="list-style-type: none"> Curcumine, cyclosporine et élaclidar [GF120918] 	<ul style="list-style-type: none"> Ils peuvent influencer sur l'exposition au niraparib [OC] Ces interactions n'ont pas été étudiées; il faut donc éviter l'utilisation concomitante [OC]
AUTRES INTERACTIONS	EXEMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Interactions pharmacodynamiques [OC]	<ul style="list-style-type: none"> Agents anticancéreux myélosuppresseurs, y compris les agents causant des lésions à l'ADN 	<ul style="list-style-type: none"> Potentialisation et prolongation de la toxicité myélosuppressive

^a Ce tableau inclut les interactions pour lesquelles la prudence est particulièrement recommandée. Les autres mécanismes d'interactions sont décrits dans la monographie du produit.

OC : opinion de cliniciens

Tableau 5.3 – Mécanismes d'interactions médicamenteuses et considérations cliniques sur l'olaparib⁵

MÉDICAMENTS DONT L'EXPOSITION PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'OLAPARIB	EXEMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Substrats du CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> Cisapride, cyclosporine, alcaloïdes de l'ergot, fentanyl, midazolam, pimozone, quétiapine, simvastatine, sirolimus, tacrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> L'olaparib peut augmenter l'exposition à ces substrats Faire preuve de prudence et surveiller étroitement les patients en cas d'administration concomitante, car l'exposition à ces substrats peut être augmentée <ul style="list-style-type: none"> – La surveillance doit être encore plus étroite si le substrat a un index thérapeutique étroit [Opinion de cliniciens]
MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES D'INFLUER SUR L'EXPOSITION À L'OLAPARIB	EXEMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Inhibiteurs puissants du CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> Bocéprévir, clarithromycine, indinavir, itraconazole, nelfinavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir ou le cobicistat, saquinavir, télaprévir, télithromycine 	<ul style="list-style-type: none"> Il a été démontré qu'ils augmentent l'exposition à l'olaparib L'administration concomitante n'est pas recommandée Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être administré en concomitance, la dose d'olaparib doit être réduite (voir le tableau 4.2)
Inducteurs puissants du CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifapentine, carbamazépine, névirapine 	<ul style="list-style-type: none"> Il a été démontré qu'ils réduisent l'exposition à l'olaparib L'administration concomitante n'est pas recommandée Si un inducteur puissant du CYP3A ne peut être évité, il est possible que l'olaparib soit moins efficace
Inhibiteurs modérés du CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> Aprépitant¹⁶, ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosnétipitant¹⁶, nétupitant¹⁶, vérapamil 	<ul style="list-style-type: none"> Ils peuvent augmenter l'exposition à l'olaparib L'administration concomitante n'est pas recommandée Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être administré en concomitance, la dose d'olaparib doit être réduite
Inducteurs modérés du CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> Bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil 	<ul style="list-style-type: none"> Ils peuvent réduire l'exposition à l'olaparib L'administration concomitante n'est pas recommandée Si un inducteur modéré du CYP3A ne peut être évité, il est possible que l'olaparib soit moins efficace
AUTRES INTERACTIONS	EXEMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Aliments inhibiteurs du CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> Pamplemousse, carambole, grenade, oranges de Séville et jus de ces fruits 	<ul style="list-style-type: none"> Ils peuvent augmenter la concentration plasmatique de l'olaparib Il faut éviter de les consommer ces fruits pendant le traitement par l'olaparib
Interactions pharmacodynamiques	<ul style="list-style-type: none"> Agents anticancéreux myélosuppresseurs, y compris les agents causant des lésions à l'ADN 	<ul style="list-style-type: none"> Potentialisation et prolongation de la toxicité myélosuppressive L'olaparib en monothérapie n'est pas approprié en association avec d'autres médicaments anticancéreux myélosuppresseurs

6. Surveillance recommandée

- Les recommandations relatives à la surveillance des effets toxiques de chacun des inhibiteurs des PARP sont indiquées dans les tableaux ci-dessous. Il convient de noter que les paramètres à prendre en considération sont différents pour chaque agent.
- Il faut tenir compte du risque de SMD/LMA dans le cadre de la surveillance de l'hémogramme et effectuer une évaluation clinique des patients présentant des toxicités hématologiques.
- Soulignons que certains symptômes observés au début du traitement d'entretien (du cancer de l'ovaire par exemple) peuvent être liés à une chimiothérapie antérieure¹.

SURVEILLANCE DES PATIENTES SOUS NIRAPARIB

Tableau 6.1 – Surveillance régulière recommandée pendant le traitement du cancer de l'ovaire par le niraparib

	MOIS 1	MOIS 2	MOIS 3 À 12	APRÈS LE 12 ^E MOIS ^A	APRÈS L'ARRÊT DE L'iPARP
CANCER DE L'OVAIRE					
TA ^b , FC ^b	≥ toutes les semaines [MP] ⁷ 3 x par semaine [OC] ^c	≥ toutes les semaines [MP] ⁷ 2 x par semaine [OC] ^c	Tous les mois [MP] ⁷ 2 x par mois [OC] ^c	Périodiquement [MP] ⁷ 1 x par mois [OC] ^c	Surveiller et ajuster le traitement antihypertenseur au besoin [OC] ^c
HÉMOGRAMME	≥ toutes les semaines [MP] ⁷	Tous les mois [MP] ⁷	Tous les mois [MP] ⁷	Tous les mois jusqu'à 24 mois, puis lors des visites de suivi (tous les 3 à 4 mois) [OC] ⁴	Lors des visites de suivi (tous les 3 à 4 mois) ⁴ [OC] ^d
Créatinine/TFGe^e			Lors des visites de suivi (tous les 3 à 4 mois) [OC]	Lors des visites de suivi (tous les 3 à 4 mois) [OC]	Selon les indications cliniques [OC]

^a Il peut être nécessaire d'acroître la fréquence de la surveillance après la 1^{re} année de traitement si la situation est préoccupante [Opinion de cliniciens]. ^b Autosurveillance de la TA et de la FC : 3 x par semaine le 1^{er} mois, 2 x par semaine le 2^e mois, 2 x par mois du 3^e au 12^e mois, puis 1 x par mois après la 1^{re} année. Après l'arrêt du niraparib, il faut ajuster les antihypertenseurs qui ont pu être ajoutés / dont la dose a pu être augmentée [Opinion de cliniciens]. ^c Les patients atteints de troubles cardiovasculaires (en particulier de coronaropathie, d'arythmie cardiaque et d'hypertension) peuvent nécessiter une surveillance plus fréquente¹⁷. ^d Le risque de SMD/LMA persiste après l'arrêt d'un traitement par un iPARP; par conséquent, il faut continuer à surveiller l'hémogramme. ^e Certains iPARP ont des effets sur les transporteurs rénaux, entraînant une hausse du taux de créatinine sérique sans altérer pour autant la fonction rénale. Il faut donc envisager de surveiller d'autres marqueurs de la fonction rénale (voir la [section 7](#)).

FC : fréquence cardiaque; iPARP : inhibiteurs des poly(ADP-ribose) polymérasés; LMA : leucémie myéloïde aiguë; MP : monographie du produit; OC : opinion de cliniciens; SMD : syndrome myélodysplasique; TA : tension artérielle; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé

Tableau 6.2 – Surveillance des effets toxiques graves, mais rares, pendant le traitement du cancer de l'ovaire par le niraparib

EFFETS TOXIQUES POSSIBLES	ÉVALUATIONS / EXAMENS DE SURVEILLANCE ADDITIONNELS
Arrêt cardiaque [Opinion de cliniciens]	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller de près les patientes atteintes d'un trouble cardiovasculaire (en particulier coronaropathie, arythmie cardiaque ou hypertension)⁷ • Se reporter à la section 7 Prise en charge de l'hypertension
Crise hypertensive [Opinion de cliniciens]	
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), rare (0,09 %) ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Signes et symptômes⁷ : <ul style="list-style-type: none"> – Crises convulsives, céphalées, altération de l'état mental – Troubles visuels, ou cécité corticale, avec ou sans hypertension • Confirmer le diagnostic de SEPR par imagerie cérébrale (IRM, de préférence)⁷ <ul style="list-style-type: none"> – Si le diagnostic est confirmé, traiter les symptômes observés (p. ex., maîtrise de l'hypertension) et arrêter le niraparib
Perforation de l'intestin [Opinion de cliniciens]	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager la possibilité d'une perforation intestinale et évaluer les symptômes qui y sont associés : <ul style="list-style-type: none"> – Douleur abdominale intense et soudaine¹⁸ – Nausées et vomissements¹⁸ – Fièvre et frissons¹⁸ – Gonflement de l'abdomen et ballonnement¹⁸

IRM : imagerie par résonance magnétique; SEPR : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

SURVEILLANCE DES PATIENTS SOUS OLAPARIB

Tableau 6.3 – Surveillance régulière recommandée pendant le traitement par l’olaparib

	MOIS 1 ^a	MOIS 2 À 12	MOIS 13 À 24	APRÈS LE 24 ^e MOIS ET APRÈS L’ARRÊT DE L’iPARP
TOUS LES TYPES DE TUMEURS				
HÉMOGRAMME	Tous les mois [MP] ⁵	Tous les mois [MP] ⁵	Tous les mois [OC] ⁴	Lors des visites de suivi [OC] (tous les 3 à 4 mois) ^{4b}
Créatinine/TFGe^c		Lors des visites de suivi (tous les 3 à 4 mois) [OC]	Lors des visites de suivi (tous les 3 à 4 mois) [OC]	Selon les indications cliniques [OC]

^a Certains experts recommandent de refaire un hémogramme toutes les semaines pendant le premier mois de traitement par un iPARP¹. ^b Le risque de SMD/LMA persiste après l’arrêt d’un traitement par un iPARP; par conséquent, il faut continuer à surveiller l’hémogramme. ^c Certains iPARP ont des effets sur les transporteurs rénaux, entraînant une hausse du taux de créatinine sérique sans altérer pour autant la fonction rénale. Il faut donc envisager de surveiller d’autres marqueurs de la fonction rénale (voir la [section 7](#)).

iPARP : inhibiteurs des poly(ADP-ribose) polymérase; LMA : leucémie myéloïde aiguë; OC : opinion de cliniciens; PM : monographie; SMD : syndrome myélodysplasique; TA : tension artérielle; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé

Tableau 6.4 – Surveillance des effets toxiques graves, mais rares, pendant le traitement par l’olaparib⁵

EFFETS TOXIQUES POSSIBLES	ÉVALUATIONS / EXAMENS DE SURVEILLANCE ADDITIONNELS
Thromboembolie veineuse	<ul style="list-style-type: none"> • Une incidence plus élevée d’événements thromboemboliques veineux a été observée chez les patients traités par olaparib pour un CPRCm (qui recevaient également un traitement antiandrogénique ou TAA) par rapport aux autres indications approuvées • Surveiller les signes et les symptômes cliniques de thrombose veineuse et d’embolie pulmonaire <ul style="list-style-type: none"> – Embolie pulmonaire : essoufflement, douleur thoracique, respiration plus rapide, battements cardiaques rapides et crachats de sang – Thrombose : enflure et douleur dans une partie du corps (p. ex. une jambe)
Pneumonite, rare (< 1 %)	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer l’apparition ou l’aggravation de symptômes respiratoires comme une dyspnée, une toux et de la fièvre, ou une anomalie à la radiographie thoracique

CPRCm : cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique

7. Prise en charge proactive et réactive de certains effets toxiques

- Le traitement par les iPARP joue un rôle important dans la prévention / le ralentissement de la progression de la maladie.
- Il est crucial d’anticiper et de prendre en charge les manifestations indésirables du traitement pour pouvoir poursuivre celui-ci.
- Les sections 7.1 à 7.6 présentent des stratégies de prise en charge des effets toxiques qui sont fréquemment à l’origine de l’abandon du traitement par les iPARP.
- Les réductions de dose recommandées en cas d’effets toxiques non hématologiques sont énumérées dans le [tableau 7.0](#), selon l’iPARP.
- Il faut écarter la possibilité de toute autre cause avant d’abandonner un traitement par un iPARP [Opinion de cliniciens].

Tableau 7.0 – Réductions de dose recommandées en cas d’effets toxiques non hématologiques, selon l’iPARP

iPARP	RECOMMANDATION
Niraparib⁷	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d’effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 des CTCAE qui persistent malgré le traitement / la prophylaxie : <ul style="list-style-type: none"> – Interrompre le traitement par le niraparib – Si un effet indésirable de grade ≥ 3 disparaît en 28 jours, reprendre le traitement par le niraparib à une plus faible dose (voir le tableau 4.1) • Si un effet indésirable de grade ≥ 3 persiste > 28 jours, arrêter le traitement par le niraparib
Olaparib⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre au besoin le traitement par l’olaparib et envisager une réduction de la dose, afin de prendre en charge les manifestations indésirables (voir le tableau 4.2)

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); iPARP : inhibiteur des poly(adénosine diphosphate-ribose) polymérase

EFFETS TOXIQUES HÉMATOLOGIQUES

Grade selon les CTCAE ¹⁹	1	2	3	4
Anémie	Hb < LIN - 100 g/L	Hg < 100 - 80 g/L	Hb < 80 g/L; transfusion indiquée	Conséquences mettant la vie du patient en danger; intervention d'urgence indiquée
Baisse du nombre de neutrophiles	< LIN - 1,5 x 10 ⁹ /L	< 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L	< 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L	< 0,5 x 10 ⁹ /L
Baisse du nombre de plaquettes	< LIN - 75,0 x 10 ⁹ /L	< 75,0 - 50,0 x 10 ⁹ /L	< 50,0 - 25,0 x 10 ⁹ /L	< 25,0 x 10 ⁹ /L
Syndrome myélodysplasique	-	-	-	Conséquences mettant la vie du patient en danger; intervention d'urgence indiquée
Leucémie secondaire à la chimiothérapie	-	-	-	Présence

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); Hb : hémoglobine; LIN : limite inférieure de la normale

Tableau 7.1 – Fréquence des effets toxiques hématologiques pendant le traitement par un iPARP

TYPE DE CANCER ET STADE DE LA MALADIE	ESSAI	Anémie		Neutropénie		Thrombocytopénie		SMD/LMA	
		Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a	Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a	Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a	Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a
CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE	Olaparib (OlympiA) ^{5b}	23,8 %	8,7 %	16,5 %	5,3 %	4,2 %	0,2 %	--	0,1 % ^c
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE	Olaparib (OlympiA) ^{5b}	40,0 %	16,1 %	27,3 %	9,3 %	11,2 %	3,9 %	--	NS ^d
CANCER DE L'OVAIRE : TX D'ENTRETIEN DE 1 ^{RE} INTENTION	Niraparib (PRIMA) ^{7e}	50 %	23 %	36 %	15 %	54 %	21 %	--	0,8 %
	Olaparib (SOLO-1) ^{5f}	38,8 %	21,5 %	23,1 %	8,5 %	11,2 %	0,8 %	--	1,5 % ^{20g}
CANCER DE L'OVAIRE : RÉCIDIVANT	Niraparib (NOVA) ⁷	50 %	25 %	30 %	20 %	61 %	29 %	--	3,5 % ^h
	Olaparib (SOLO-2) ⁵	45,6 %	21,0 %	23,6 %	7,2 %	16,4 %	2,1 %	--	8,2 % ⁱ
CANCER DU PANCRÉAS	Olaparib (POLO) ^{5b}	32,2 %	12,2 %	15,6 %	6,7 %	15,6 %	3,3 %	--	NS ^d
CANCER DE LA PROSTATE	Olaparib (PROfound) ^{5j}	49,6 %	22,7 %	9,4 %	5,9 %	12,9 %	5,5 %	--	NS ^d

^a Seules les manifestations de grade 3 ou 4 ont été signalées pour le niraparib. ^b Population de patients porteurs de mgBRCA. ^c Les MI de type SMD/LMA signalées sont celles qui sont apparues entre la date de la première dose du traitement continu et 30 jours après la date d'administration de la dernière dose de ce traitement. ^d Fréquence non précisée pour cet essai clinique. Dans les études cliniques, pour toutes les indications et préparations, des cas de SMD/LMA sont survenus peu fréquemment chez les patients sous traitement et durant la période de suivi de l'innocuité de 30 jours, et dans une proportion < 1,5 % à tout moment après l'instauration du traitement par l'olaparib, compris dans les cas de surveillance active durant la période de suivi à long terme en rapport avec la survie globale⁵. ^e Incidence chez les patientes qui ont reçu une dose initiale de niraparib selon leur poids et leur numération plaquettaire. ^f Population de patients porteurs d'une mBRCA. ^g Incidence rapportée après un suivi de 7 ans²⁰. ^h Incidence rapportée après un suivi de 5,6 ans⁷; l'incidence du SMD / de la LMA était de 6,6 % dans la cohorte mgBRCA et de 1,7 % dans la cohorte sans mgBRCA⁷. ⁱ Incidence rapportée après un suivi de 5 ans⁵. ^j Population de patients porteurs d'une mutation d'un gène de la voie de RRH.

LMA : leucémie myéloïde aiguë; mBRCA : mutation d'un gène BRCA; mgBRCA : mutation germinale d'un gène BRCA; MI : manifestation indésirable; NS : non signalé; RRH : réparation par recombinaison homologues; SMD : syndrome myélodysplasique; Tx : traitement

Tableau 7.2 – Prise en charge des effets toxiques hématologiques pendant le traitement par un iPARP

Tous les iPARP	ÉDUCATION DES PATIENTS	
	<ul style="list-style-type: none"> Parler du risque d'effets toxiques hématologiques, notamment du risque de SMD et de LMA, en particulier chez les patientes traitées pour un cancer de l'ovaire [Opinion de cliniciens] Rassurer les patients en leur expliquant que les interruptions de traitement et les modifications de la dose peuvent favoriser la poursuite du traitement même en cas de myélosuppression [Opinion de cliniciens] Conseiller aux patients de s'autosurveiller et de signaler tout signe ou symptôme d'hématotoxicité⁵ : <ul style="list-style-type: none"> SMD/LMA : fièvre, infection, essoufflement, tendance aux ecchymoses (« bleus ») ou aux saignements, présence de sang dans les urines ou les selles Neutropénie ou leucopénie : fièvre ou infection, douleurs musculaires, fatigue et symptômes ressemblant à ceux de la grippe Thrombocytopénie : ecchymoses ou saignements anormaux, faiblesse/fatigue Conseiller aux patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils envisagent d'utiliser des AINS, étant donné les effets que ces derniers peuvent exercer sur les plaquettes, et par conséquent, sur le risque de saignement; passer en revue avec l'équipe médicale pour obtenir des conseils [Opinion de cliniciens] 	
Niraparib (suite)	MESURES PROACTIVES	
	Considérations relatives aux effets toxiques hématologiques	
	<ul style="list-style-type: none"> La thrombocytopénie est une MI fréquemment signalée chez les patients sous niraparib⁷; suivre les recommandations relatives à la surveillance décrites ci-dessous et dans le tableau 6.1 	
	Évaluations initiales et surveillance⁷	
	<ul style="list-style-type: none"> Avant d'instaurer un traitement par un iPARP, veiller à ce que le patient se soit rétabli des effets toxiques hématologiques du traitement anticancéreux précédent (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent être ≤ au grade 1 des CTCAE)⁵ Effectuer un hémogramme chaque semaine pendant le 1^{er} mois de traitement, 1 fois par mois pendant les 11 mois suivants, puis régulièrement par la suite Comme le risque de SMD/LMA persiste après l'arrêt du traitement par un iPARP; continuer de surveiller l'hémogramme lors des visites de routine 	
PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> REMARQUE : Écarter la possibilité d'autres causes d'anémie (p. ex. carences en fer, en folate ou en vitamine B₁₂ et hypothyroïdie)¹ 		
Effets toxiques hématologiques – interruptions du traitement et réductions de la dose⁷		
<ul style="list-style-type: none"> En cas d'effets toxiques hématologiques, interrompre le traitement par le niraparib, réduire la dose (se reporter au tableau 4.1) et effectuer d'autres examens de surveillance des paramètres hématologiques (voir ci-dessous les exigences établies pour chaque MI) <ul style="list-style-type: none"> Si ces effets ne se sont pas résorbés dans les 28 jours suivant l'interruption du traitement par le niraparib, arrêter ce dernier et orienter la patiente vers un hématologue en vue d'une évaluation approfondie (p. ex. analyse de la moelle osseuse et prélèvement sanguin pour une analyse cytogénétique) 		
Manifestation indésirable^a	Mesures à prendre	
Anémie⁷ Hb < 80 g/L	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement Surveiller le taux d'Hb toutes les semaines jusqu'à ce qu'il soit ≥ 90 g/L Si le taux d'Hb revient à un niveau acceptable dans les 28 jours suivants, reprendre le traitement à une dose plus faible (tableau 4.1) Si n'est pas revenu à un niveau acceptable dans les 28 jours suivant l'interruption du niraparib ou si la dose a déjà été réduite à 100 mg 1 f.p.j., arrêter le niraparib 	
Neutropénie⁷ NAN < 1,0 x 10 ⁹ /L	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le traitement Surveiller le NAN toutes les semaines jusqu'à ce qu'il soit ≥ 1,5 x 10⁹/L Si le NAN revient à des niveaux acceptables dans les 28 jours, reprendre le traitement à une dose plus faible (tableau 4.1) Si le NAN n'est toujours pas revenu à des niveaux acceptables dans les 28 jours suivant l'interruption du niraparib ou si la dose administrée a déjà été réduite à 100 mg 1 f.p.j., arrêter le niraparib 	

Tableau (suite)

Tableau 7.2 – Prise en charge des effets toxiques hématologiques pendant le traitement par un iPARP (suite)

Niraparib	Manifestation indésirable^a Thrombocytopénie⁷ Numération plaquettaire < 100 x 10 ⁹ /L	Mesures à prendre PREMIÈRE OCCURRENCE : <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement • Surveiller la numération plaquettaire toutes les semaines jusqu'à ce qu'elle soit ≥ 100 x 10⁹ cellules/L • Si le taux de plaquettes ne revient à un niveau acceptable dans les 28 jours, reprendre le traitement à une dose plus faible (tableau 4.1) <ul style="list-style-type: none"> – Si le taux de plaquettes est < 75 x 10⁹/L, reprendre le traitement à une dose plus faible DEUXIÈME OCCURRENCE : <ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement • Surveiller la numération plaquettaire toutes les semaines jusqu'à ce qu'elle soit ≥ 100 x 10⁹ cellules/L • Si la numération plaquettaire revient à un niveau acceptable dans les 28 jours, reprendre le traitement à une dose plus faible (tableau 4.1) • Si la numération plaquettaire ne revient à un niveau acceptable dans les 28 jours suivant l'interruption du niraparib ou si la dose administrée a déjà été réduite à 100 mg 1 f.p.j., arrêter le niraparib
	MI hématologiques ayant nécessité une transfusion ou un traitement d'appoint par un facteur de croissance hématopoïétique⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Si la numération plaquettaire est ≤ 10 x 10⁹/L, envisager une transfusion de plaquettes • S'il existe d'autres facteurs de risque de saignement (p. ex. administration concomitante d'anticoagulants ou d'antiplaquettaires), envisager l'interruption de ces médicaments et/ou de la transfusion lorsque le nombre de plaquettes est plus élevé • Reprendre le traitement par le niraparib à une dose plus faible
	SMD/LMA⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Si un SMD ou une LMA est soupçonné, orienter le patient vers un hématologue en vue d'une évaluation plus approfondie⁷ • Si le diagnostic de SMD/LMA est confirmé, arrêter l'iPARP et traiter le patient de manière appropriée⁷
Olaparib	MESURES PROACTIVES	
	Considérations relatives aux effets toxiques hématologiques	
	<ul style="list-style-type: none"> • Lors des études cliniques, l'effet indésirable grave (grade ≥ 3 des CTCAE) le plus fréquemment signalé était l'anémie. En général, la première occurrence se produisant au cours des 3 premiers mois du traitement⁵ • La majorité des cas de SMD/LMA signalés dans le cadre de l'essai SOLO2 sur le cancer de l'ovaire récidivant sont survenus chez des patientes porteuses d'une <i>mgBRCA</i>, dont certaines avaient des antécédents de plus d'une tumeur maligne primitive ou de dysplasie de la moelle osseuse. Toutes les patientes présentaient des facteurs susceptibles de contribuer à l'apparition d'un SMD/d'une LMA, étant donné qu'elles avaient reçu une chimiothérapie antérieure à base de platine et bon nombre d'entre elles avaient également reçu d'autres agents provoquant des lésions à l'ADN⁵ 	
	Évaluations initiales et surveillance	
<ul style="list-style-type: none"> • Avant d'instaurer un traitement par un iPARP, veiller à ce que le patient se soit rétabli des effets toxiques hématologiques du traitement anticancéreux précédent (les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de neutrophiles doivent être ≤ au grade 1 des CTCAE)⁵ • Effectuer un hémogramme au départ, puis répéter cet examen tous les mois pendant les 12 premiers mois de traitement et régulièrement par la suite pour déceler les changements cliniquement significatifs de tout paramètre au cours du traitement⁵ <ul style="list-style-type: none"> – Certains experts recommandent de refaire un hémogramme toutes les semaines pendant le premier mois de traitement par un iPARP¹ • Continuer de surveiller l'apparition de signes de SMD/LMA après la fin du traitement [Opinion de cliniciens] 		
PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • REMARQUE : Écarter la possibilité d'autres causes d'anémie (p. ex. carences en fer, en folate ou en vitamine B₁₂ et hypothyroïdie)¹ 		
Effets toxiques hématologiques graves (grade 3 ou 4)		
<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'apparition d'effets toxiques hématologiques graves ou d'une dépendance aux transfusions sanguines, le traitement par l'olaparib doit être interrompu et les tests hématologiques appropriés doivent être effectués⁵ <ul style="list-style-type: none"> – Certains experts recommandent d'envisager des analyses sanguines toutes les semaines en cas de manifestation hématologique grave (grade 3 ou 4) jusqu'à ce que celle-ci se résorbe¹ • Si les paramètres sanguins sont toujours cliniquement anormaux 4 semaines après l'interruption de l'administration de l'olaparib, une analyse de la moelle osseuse et/ou une analyse cytogénétique du sang sont recommandées⁵ • Si le SMD ou la LMA est confirmé, arrêter l'olaparib et traiter de manière appropriée⁵ 		

^a Valeurs indiquées dans la monographie et converties dans les unités utilisées au Canada.

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); f.p.j. : fois par jour; Hb : hémoglobine; iPARP : inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérase; LMA : leucémie myéloïde aiguë; *mBRCA* : mutation d'un gène *BRCA*; *mgBRCA* : mutation germinale d'un gène *BRCA*; MI : manifestation indésirable; NAN : nombre absolu de neutrophiles; SMD : syndrome myélodysplasique

FATIGUE ET INSOMNIE

Grade selon les CTCAE ¹⁹	1	2	3	4
Fatigue	Fatigue soulagée par le repos	Fatigue non soulagée par le repos; limitant les activités instrumentales de la vie quotidienne	Fatigue non soulagée par le repos; limitant les activités de la vie quotidienne liées aux soins personnels	-
Insomnie	Légère difficulté à s'endormir, à rester endormi ou à se réveiller tôt	Difficulté modérée à s'endormir, à rester endormi ou à se réveiller tôt	Grande difficulté à s'endormir, à rester endormi ou à se réveiller tôt	-

AVQ : activités de la vie quotidienne; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables)

Tableau 7.3 – Fréquence de la fatigue et de l'insomnie pendant un traitement par un iPARP

TYPE DE CANCER ET STADE DE LA MALADIE	ESSAI	FATIGUE		INSOMNIE	
		Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a	Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a
CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE	Olaparib (OlympiA) ^{5b}	42,5 %	1,8 %	NS	NS
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE	Olaparib (OlympiA) ^{5b}	36,6 %	3,9 %	NS	NS
CANCER DE L'OVAIRE : TX D'ENTRETIEN DE 1 ^{RE} INTENTION	Niraparib (PRIMA) ^{7c}	48 % ^d	3 % ^d	21 %	0 %
	Olaparib (SOLO-1) ^{5e}	63,5 %	3,8 %	0,4 % ^{13f}	NS
CANCER DE L'OVAIRE : RÉCIDIVANT	Niraparib (NOVA) ⁷	57 % ⁹	8 % ⁹	27 %	0,3 %
	Olaparib (SOLO-2) ⁵	66,7 %	5,6 %	5,6 % ²¹	0 % ²¹
CANCER DU PANCRÉAS	Olaparib (POLO) ^{5b}	63,3 %	6,7 %	NS	NS
CANCER DE LA PROSTATE	Olaparib (PROfound) ^{5h}	41,8 %	3,1 %	NS	NS

^a Seules les manifestations de grade 3 ou 4 ont été signalées pour le niraparib. ^b Population de patients porteurs de *mgBRCA*. ^c Incidence chez les patientes qui ont reçu une dose initiale de niraparib selon leur poids et leur numération plaquettaire. ^d Comprend la fatigue, l'asthénie, la faiblesse musculaire, le malaise et la somnolence. ^e Population de patients porteurs d'une *mBRCA*. ^f MI survenue pendant le traitement et ayant entraîné l'arrêt de celui-ci. ⁹ Comprend la fatigue ou l'asthénie. ^h Population de patients porteurs d'une mutation d'un gène de la voie de RRH.

mBRCA : mutation d'un gène *BRCA*; *mgBRCA* : mutation germinale d'un gène *BRCA*; MI : manifestation indésirable; NS : non signalé; RRH : réparation par recombinaison homologue; Tx : traitement

Tableau 7.4 – Prise en charge de la fatigue et de l'insomnie pendant un traitement par un iPARP

ÉDUCATION DES PATIENTS
<ul style="list-style-type: none"> Conseiller les patients sur les manifestations indésirables qu'ils peuvent éprouver, comme la fatigue et l'insomnie (en particulier avec le niraparib) Conseiller à tout patient qui ressent de la fatigue de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines⁷, voire d'éviter de telles activités^{5,22} Encourager les patients à pratiquer régulièrement une activité physique (p. ex. 20 min d'activité soutenue), à avoir une alimentation saine et de bonnes habitudes de sommeil, et à employer des méthodes d'atténuation de l'anxiété et du stress²³ Conseiller aux patients de se ménager (en alternant les périodes d'activité et de repos)²³ Fournir aux patients des renseignements sur la fatigue liée au cancer <ul style="list-style-type: none"> p. ex. brochure de BC Cancer sur la fatigue à remettre aux patients (http://www.bccancer.bc.ca/health-info/coping-with-cancer/managing-symptoms-side-effects/fatigue-(tiredness))
PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES
Insomnie <ul style="list-style-type: none"> Informar les patients sur l'hygiène du sommeil²⁴ <ul style="list-style-type: none"> Pratiquer régulièrement une activité physique, se coucher à la même heure tous les soirs, limiter la durée des siestes à 1 h et éviter d'en faire une plus tard qu'en début d'après-midi Environnement de sommeil optimal - obscurité, calme, température confortable Privilégier les activités relaxantes avant de se coucher Éviter ce qui suit peu de temps avant d'aller se coucher : caféine (au cours des 6 h précédentes) et autres stimulants (nicotine, alcool); faim; repas riches, épicés ou sucrés; liquides; activités stimulantes (exercice vigoureux moins de 2 à 4 h avant) Envisager une thérapie cognitivo-comportementale et/ou des méthodes pharmacologiques en cas d'insomnie réfractaire¹

Tableau (suite)

Tableau 7.4 – Prise en charge de la fatigue et de l'insomnie pendant un traitement par un iPARP (suite)

<p>Fatigue</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tenir compte du fait qu'elle s'atténue au fil du temps selon les données disponibles¹ • Écarter / prendre en charge les autres sources de fatigue : <ul style="list-style-type: none"> – Hypothyroïdie, déshydratation, nausées, anémie, douleur non maîtrisée, dépression/anxiété non traitée, médicaments, etc.²⁵ [Opinion de cliniciens] • Activité physique : <ul style="list-style-type: none"> – Faire preuve de prudence lors de la détermination du degré d'activité physique approprié en cas d'effets toxiques hématologiques liés à un traitement concomitant¹ – Insister sur l'importance de l'activité physique et de l'apport en protéines pour accroître la masse musculaire en cas de déconditionnement secondaire à une chimiothérapie [Opinion de cliniciens] • Traiter les carences nutritionnelles / déséquilibres alimentaires et prendre en charge les troubles du sommeil¹ • Recommander aux patients la massothérapie et/ou des interventions psychosociales¹ • Avoir recours à la pharmacothérapie selon l'état clinique du patient (p. ex. corticostéroïdes à faible dose, stimulants) [Opinion de cliniciens] <ul style="list-style-type: none"> – MISE EN GARDE : éviter le modafinil (inducteur du CYP3A4 qui interagit avec l'olaparib) • Envisager l'interruption du traitement et des réductions de la dose suivant les modalités ci-dessous <p>Effets toxiques non hématologiques – interruptions du traitement et réductions de la dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se reporter au tableau 7.0 pour prendre connaissance des recommandations relatives aux interruptions du traitement par un iPARP et aux réductions de la dose

iPARP : inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérases

NAUSÉES ET VOMISSEMENTS

Grade selon les CTCAE ¹⁹	1	2	3	4
Nausées	Perte d'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	-
Vomissements	1 ou 2 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	3 ou 5 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h	≥ 6 épisodes (espacés de 5 minutes) en 24 h; nécessitant une sonde de nutrition entérale, une nutrition parentérale totale ou une hospitalisation	Conséquences mettant la vie du patient en danger; intervention d'urgence indiquée

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables)

Tableau 7.5 – Fréquence des nausées et des vomissements pendant un traitement par un iPARP

TYPE DE CANCER ET STADE DE LA MALADIE	Essai	NAUSÉES		VOMISSEMENTS	
		Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a	Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a
CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE	Olaparib (OlympiA) ^{5b}	57,1 %	0,8 %	22,6 %	0,7 %
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE	Olaparib (OlympiAD) ^{5b}	58,0 %	0 %	29,8 %	0 %
CANCER DE L'OVAIRE : TX D'ENTRETIEN DE 1 ^{RE} INTENTION	Niraparib (PRIMA) ^{7c}	53 %	1 %	17 %	0 %
	Olaparib (SOLO-1) ^{5d}	77,3 %	0,8 %	40,0 %	0,4 %
CANCER DE L'OVAIRE : RÉCIDIVANT	Niraparib (NOVA) ⁷	74 %	3 %	34 %	2 %
	Olaparib (SOLO-2) ⁵	75,9 %	3,1 %	40,0 %	2,6 %
CANCER DU PANCRÉAS	Olaparib (POLO) ^{5b}	48,9 %	1,1 %	25,6 %	2,2 %
CANCER DE LA PROSTATE	Olaparib (PROfound) ^{5e}	43,0 %	1,6 %	19,9 %	2,3 %

^a Seules les manifestations de grade 3 ou 4 ont été signalées pour le niraparib. ^b Population de patients porteurs de *mgBRCA*. ^c Incidence chez les patientes qui ont reçu une dose initiale de niraparib selon leur poids et leur numération plaquettaire. ^d Population de patients porteurs d'une *mBRCA*. ^e Population de patients porteurs d'une mutation d'un gène de la voie de RRR.

PARP : inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérases humaines; *mBRCA* : mutation d'un gène *BRCA*; *mgBRCA* : mutation germinale d'un gène *BRCA*; RRR : réparation par recombinaison homologues; Tx : traitement

Tableau 7.6 – Prise en charge des nausées et des vomissements pendant un traitement par un iPARP

ÉDUCATION DES PATIENTS
<ul style="list-style-type: none"> • Informer les patients du risque de nausées et de vomissements tout en les rassurant; les nausées tendent à être légères, passagères et traitables dans la plupart des cas, et elles disparaissent généralement après quelques semaines de traitement [Opinion de cliniciens] • Expliquer aux patients comment utiliser les antiémétiques¹ : <ul style="list-style-type: none"> – Administration de l'antiémétique (métoclopramide, prochlorpérazine ou olanzapine) 30 min avant l'iPARP, en particulier au début du traitement – Nécessité de manger 30 à 60 min avant l'administration de l'iPARP – Importance de l'observance thérapeutique afin d'éviter toute interruption inutile du traitement par l'iPARP • Prôner une bonne hygiène buccale • Pour prévenir les nausées, conseillez aux patients de : <ul style="list-style-type: none"> – essayer si possible d'administrer le médicament au coucher⁷ – boire beaucoup de liquides, mais éviter l'alcool²² – manger et boire souvent, mais en petites quantités²² • Fournir aux patients des ressources sur les nausées et vomissements liés à la chimiothérapie <ul style="list-style-type: none"> – p. ex. vidéo sur l'utilisation des inhibiteurs de PARP pour le traitement du cancer de l'ovaire (https://precare.ca/fr/guides-de-soins/parp/)
MESURES PROACTIVES
<ul style="list-style-type: none"> • En général, les nausées et les vomissements ont été signalés au début du traitement par l'olaparib et se sont atténués au fil du temps⁵ • Tenir compte des facteurs de risque de nausées et de vomissements liés à la chimiothérapie²³ : <ul style="list-style-type: none"> – Sexe féminin, âge < 50 ans – Antécédents de faible consommation d'alcool à long terme – Antécédents de nausées et de vomissements liés à la chimiothérapie lors de traitements antérieurs • Si le patient a été pris de violentes nausées pendant une chimiothérapie précédente, adapter le traitement antiémétique en fonction des antécédents de nausées et de vomissements du patient avec la chimiothérapie [Opinion de cliniciens] • L'administration au coucher peut contribuer à réduire les nausées⁷
PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES
<p>Options thérapeutiques suggérées pour les nausées et les vomissements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stéroïdes, dompéridone, olanzapine, halopéridol, prochlorpérazine ou métoclopramide¹ [Opinion de cliniciens] <ul style="list-style-type: none"> – L'utilisation prolongée d'antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex. ondansétron), peut augmenter le risque de constipation – Utilisation à court terme de stéroïdes pour les cas aigus; éviter l'utilisation prolongée (l'utilisation à long terme de dexaméthasone peut induire le CYP3A4, ce qui se traduit par des interactions avec l'olaparib [Opinion de cliniciens]) • L'olanzapine peut être une option efficace pour les nausées réfractaires [Opinion de cliniciens] • Diménhydrinate (Gravol) et halopéridol pour les nausées/vomissements réfractaires [Opinion de cliniciens] <p>Modifications du régime alimentaire</p> <ul style="list-style-type: none"> • Conseiller aux patients d'éviter les aliments au goût prononcé et d'essayer de masquer le goût amer des aliments en les préparant ou en les faisant mariner avec des épices et des fines herbes • Préciser aux patients qui se plaignent de l'arrière-goût métallique que les ustensiles et les contenants en plastique peuvent être utiles • Indiquer aux patients que la gomme ou les bonbons à la menthe sans sucre (sans sorbitol) peuvent atténuer le goût désagréable • Rassurer et soutenir les patients : la dysgueusie (altération du goût des aliments) s'atténue au fil du temps <p>Effets toxiques non hématologiques – interruptions du traitement et réductions de la dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se reporter au tableau 7.0 pour prendre connaissance des recommandations relatives aux interruptions du traitement par un iPARP et aux réductions de la dose

iPARP : inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérase

DIARRHÉE ET CONSTIPATION

Grade selon les CTCAE ¹⁹	1	2	3	4
Diarrhée	Augmentation < 4 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 ≥ 7 du nombre de selles par jour par rapport à l'état initial; incontinence; hospitalisation indiquée; augmentation sévère des volumes de stomie par rapport à l'état initial; limitation des AVQ liées aux soins personnels	Conséquences mettant la vie du patient en danger; intervention d'urgence indiquée
Constipation	Symptômes occasionnels ou intermittents; recours occasionnel à des émoullients fécaux, des laxatifs, des modifications alimentaires ou des lavements	Symptômes persistants; utilisation régulière de laxatifs ou de lavements; limitation des activités instrumentales de la vie quotidienne	Constipation opiniâtre avec évacuation manuelle indiquée; symptômes limitant les AVQ liées aux soins personnels	Conséquences mettant la vie du patient en danger; intervention d'urgence indiquée

AVQ : activités de la vie quotidienne; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables)

Tableau 7.7 – Fréquence de la diarrhée et de la constipation pendant un traitement par un iPARP

TYPE DE CANCER ET STADE DE LA MALADIE	Essai	DIARRHÉE		CONSTIPATION	
		Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a	Tous les grades	Grade ≥ 3 ^a
CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE	Olaparib (OlympiA) ^{5b}	17,6 %	0,3 %	NS	0,2 % ^{26c}
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE	Olaparib (OlympiAD) ^{5b}	20,5 %	0,5 %	12,7 %	0,5 %
CANCER DE L'OVAIRE : TX D'ENTRETIEN DE 1 ^{RE} INTENTION	Niraparib (PRIMA) ^{7d}	14 %	1 %	33 % ^e	1 % ^e
	Olaparib (SOLO-1) ^{5f}	34,2 %	3,1 %	27,7 %	0 %
CANCER DE L'OVAIRE : RÉCIDIVANT	Niraparib (NOVA) ⁷	20 %	0,3 %	40 %	0,8 %
	Olaparib (SOLO-2) ⁵	34,4 %	1,0 %	20,5 % ²¹	0 % ²¹
CANCER DU PANCRÉAS	Olaparib (POLO) ^{5b}	37,8 %	1,1 %	23 % ¹⁴	0 % ¹⁴
CANCER DE LA PROSTATE	Olaparib (PROfound) ^{5g}	21,5 %	0,8 %	18 % ²⁷	0 % ²⁷

^a Seules les manifestations de grade 3 ou 4 ont été signalées pour le niraparib. ^b Population de patients porteurs de mgBRCA. ^c Répertoire comme MI ayant entraîné l'abandon définitif du traitement ^d Incidence chez les patientes qui ont reçu une dose initiale de niraparib selon leur poids et leur numération plaquettaire. ^e Comprend la constipation, l'occlusion intestinale et l'occlusion du gros intestin. ^f Population de patients porteurs d'une mBRCA. ^g Population de patients porteurs d'une mutation d'un gène de la voie de RRH.

iPARP : inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérase; mBRCA : mutation d'un gène BRCA; mgBRCA : mutation germinale d'un gène BRCA; MI : manifestation indésirable; NS : non signalé; RRH : réparation par recombinaison homologue; Tx : traitement

Tableau 7.8 – Prise en charge de la diarrhée et de la constipation pendant le traitement par un iPARP

ÉDUCATION DES PATIENTS
<ul style="list-style-type: none"> • Informer les patients du risque de diarrhée et de constipation et leur présenter les mesures de prophylaxie et les options en vente libre qui sont à leur disposition²³ • Expliquer aux patients les bienfaits de manger de plus petits repas, plus souvent, de consommer des fibres solubles, du régime BRPR (c'est-à-dire bananes, riz, pommes et rôties), de l'augmentation de la consommation de liquides²³, selon leur fonction intestinale • Recommander aux patients d'éviter le sorbitol (p. ex. fruits secs, gomme, boissons diète, bonbons sans sucre)²³ • Conseiller aux patients d'aller régulièrement à la selle
MESURES PROACTIVES
<ul style="list-style-type: none"> • Des mesures prophylactiques peuvent être prises pour réduire au minimum les effets toxiques gastro-intestinaux : <ul style="list-style-type: none"> – Augmentation de la consommation de liquides²³ (1,5 à 3 L d'eau ou 8 verres par jour) [Opinion de cliniciens] – Évacuation régulière des selles • Si le patient prend des analgésiques opioïdes pour la douleur, établir une routine intestinale en cas de constipation [Opinion de cliniciens]

Tableau (suite)

Tableau 7.8 – Prise en charge de la diarrhée et de la constipation pendant le traitement par un iPARP (suite)

PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES	
Diarrhée	
<ul style="list-style-type: none"> Écarter les autres causes de diarrhée²³ : <ul style="list-style-type: none"> p. ex. infections, aliments ou médicaments^a, insuffisance pancréatique Envisager des modifications du régime alimentaire en cas de symptômes non compliqués²³ <ul style="list-style-type: none"> Manger de plus petits repas, plus souvent; éviter certains aliments et certaines boissons; adopter un régime BRPR (bananes, riz, pommes, rôties) s'il s'agit d'un cas léger (s'assurer que les besoins nutritionnels sont satisfaits) Médicaments en vente libre : <ul style="list-style-type: none"> Lopéramide²⁸ (si 4 à 6 selles molles par jour ou diarrhée nocturne, 2 comprimés immédiatement, puis 1 comprimé après chaque épisode de diarrhée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de diarrhée pendant 12 à 24 h) [Opinion de cliniciens] Lomotil (chlorhydrate de diphénoxylate et sulfate d'atropine [2,5 mg/0,025 mg]); la dose initiale habituelle est de 5 mg (2 comprimés) 3 ou 4 f.p.j.^{29b} au besoin (solution de rechange au lopéramide) [Opinion de cliniciens] 	
Constipation	
<ul style="list-style-type: none"> Médicaments en vente libre (au besoin) : séné (2 f.p.j.) ou polyéthylène glycol 3350²⁸ En cas de constipation, opter pour d'autres antiémétiques avant de passer aux antagonistes des récepteurs 5-HT₃¹ 	
Effets toxiques non hématologiques – interruptions du traitement et réductions de la dose	
<ul style="list-style-type: none"> Se reporter au tableau 7.0 pour prendre connaissance des recommandations relatives aux interruptions du traitement par un iPARP et aux réductions de la dose 	

^a P. ex. les antibiotiques. ^b Consulter la monographie de LOMOTIL pour obtenir tous les renseignements posologiques.

f.p.j. : fois par jour; iPARP : inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérase; Tx : traitement

ÉLÉVATION DE LA CRÉATININE SÉRIQUE

Grade selon les CTCAE ¹⁹	1	2	3	4
Hausse de la créatinine	> 1 - 1,5 x valeur initiale; > LSN - 1,5 x LSN	> 1,5 - 3,0 x valeur initiale; > 1,5 - 3,0 x LSN	> 3,0 x valeur initiale; > 3,0 - 6,0 x LSN	> 6,0 x LSN

CTCAE : CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); LSN : limite supérieure de la normale

Tableau 7.9 – Fréquence des élévations du taux de créatinine sérique

TYPE DE CANCER ET STADE DE LA MALADIE	Essai	Élévation du taux de créatinine sérique	
		Tous les grades	Grade ≥ 3
CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE	Olaparib (OlympiA) ^{5a}	2,0 %	0 %
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE	Olaparib (OlympiAD) ^{5a}	2,9 %	0 %
CANCER DE L'OVAIRE : TX D'ENTRETIEN DE 1 ^{RE} INTENTION	Niraparib (PRIMA) ^{7b}	41 %	0 %
	Olaparib (SOLO-1) ^{5c}	8,1 %	0 %
CANCER DE L'OVAIRE : RÉCIDIVANT	Niraparib (NOVA)	NS	NS
	Olaparib (SOLO-2) ⁵	10,8 %	0 %
CANCER DU PANCRÉAS	Olaparib (POLO) ^{5a}	7,8 %	0 %
CANCER DE LA PROSTATE	Olaparib (PROfound) ^{5d}	3,9 %	0 %

^a Population de patients porteurs de *mgBRCA*.
^b Incidence chez les patientes qui ont reçu une dose initiale de niraparib selon leur poids et leur numération plaquettaire.
^c Population de patients porteurs d'une *mBRCA*.
^d Population de patients porteurs d'une mutation d'un gène de la voie de RRH.
mBRCA : mutation d'un gène *BRCA*; *mgBRCA* : mutation germinale d'un gène *BRCA*; MI : manifestation indésirable; NS : non signalé; RRH : réparation par recombinaison homologue; Tx : traitement

Tableau 7.10 – Prise en charge de l'élévation du taux de créatinine sérique pendant le traitement par un iPARP

ÉDUCATION DES PATIENTS
<ul style="list-style-type: none"> Informers les patients des analyses de laboratoire à effectuer à des fins de surveillance pendant le traitement par un iPARP Informers les patients de l'importance de bien s'hydrater pendant un traitement par un iPARP [Opinion des cliniciens] <ul style="list-style-type: none"> La déshydratation peut causer une élévation du taux de créatinine sérique, ce qui peut entraîner une réduction de la dose
MESURES PROACTIVES
<ul style="list-style-type: none"> Consulter la section 4 pour connaître les modifications de dose requises en cas d'insuffisance rénale au départ

Tableau (suite)

Tableau 7.10 – Prise en charge de l'élévation du taux de créatinine sérique pendant le traitement par un iPARP (suite)

PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES	
Renseignements généraux	
<ul style="list-style-type: none"> Étant donné les effets directs qu'ils exercent sur les transporteurs rénaux (p. ex. MATE-1, MATE-2, OCT-1, OCT-2) qui sécrètent de la créatinine dans l'urine, certains iPARP peuvent entraîner une élévation du taux de créatinine sérique sans altérer pour autant la fonction rénale³⁰ Il se peut donc que l'élévation du taux de créatinine sérique ne soit associée ni à une baisse réelle du TFG ni à un dysfonctionnement des reins^{28,31} <ul style="list-style-type: none"> Il est possible que le TFG des patients sous olaparib soit sous-estimé lorsqu'il est calculé à partir du taux de créatinine sérique³⁰; il faut alors envisager d'utiliser d'autres marqueurs de la fonction rénale (voir ci-dessous) 	
Considérations relatives à la prise en charge d'une élévation significative du taux de créatinine sérique	
<ul style="list-style-type: none"> Envisager d'autres marqueurs de la fonction rénale <ul style="list-style-type: none"> Cystatine C (calcul précis du TFG)³⁰ Azote uréique sanguin ou urée (évaluation du dysfonctionnement des reins) [Opinion de cliniciens] Écarter les autres causes¹ <ul style="list-style-type: none"> Encourager le patient à bien s'hydrater, afin de pouvoir distinguer une déshydratation, d'une pseudo-diminution du TFG et d'une véritable insuffisance rénale [Opinion de cliniciens] Envisager une scintigraphie rénale¹ 	
Prise en charge d'une pseudo-diminution du TFG	
<ul style="list-style-type: none"> Il est possible d'éviter des interruptions du traitement et des réductions de la dose si le TFG demeure adéquat (c.-à-d. typique ou incompatible avec une élévation du taux de créatinine)²⁸ 	
Prise en charge d'une diminution réelle du TFG	
<ul style="list-style-type: none"> Envisager des interruptions du traitement et des réductions de la dose si la diminution du TFG est de grade ≥ 3 selon les CTCAE; voir tableau 7.0 	

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); iPARP : inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérasas humaines; TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé

HYPERTENSION

Grade selon les CTCAE ¹⁹	1	2	3	4
Hypertension	Préhypertension (TA systolique = 120 - 139 mm Hg ou TA diastolique = 80 - 89 mm Hg)	Hypertension de stade 1 (TA systolique = 140 - 159 mm Hg ou TA diastolique = 90 - 99 mm Hg); intervention médicale indiquée; hypertension récurrente ou persistante (≥ 24 h); élévation symptomatique > 20 mm Hg (TA diastolique) ou TA $> 140/90$ mm Hg alors qu'elle se situait dans les limites de la normale auparavant; monothérapie indiquée	Hypertension de stade 2 (TA systolique ≥ 160 mm Hg ou TA diastolique ≥ 100 mm Hg); intervention médicale indiquée; plus d'un médicament ou un traitement plus intensif que celui précédemment prescrit indiqué	"Conséquences mettant la vie en danger (p. ex., hypertension artérielle maligne, déficit neurologique transitoire ou permanent, crise hypertensive); nécessitent une intervention urgente

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); LSN : limite supérieure de la normale; mm Hg : millimètre de mercure; TA : tension artérielle

Tableau 7.11 – Fréquence de l'hypertension

TYPE DE CANCER ET STADE DE LA MALADIE	Essai	HYPERTENSION	
		Tous les grades	Grade $\geq 3^a$
CANCER DU SEIN AU STADE PRÉCOCE	Olaparib (OlympiA) ^b	NS	NS
CANCER DU SEIN MÉTASTATIQUE	Olaparib (OlympiAD) ^b	NS	NS
CANCER DE L'OVAIRE : TX D'ENTRETIEN DE 1 ^{RE} INTENTION	Niraparib (PRIMA) ^{7c}	17 %	5 %
	Olaparib (SOLO-1) ^d	NS	NS
CANCER DE L'OVAIRE : RÉCIDIVANT	Niraparib (NOVA) ⁷	20 %	9 %
	Olaparib (SOLO-2) ²¹	2,6 %	0 %
CANCER DU PANCRÉAS	Olaparib (POLO) ^b	NS	NS
CANCER DE LA PROSTATE	Olaparib (PROfound) ^{27e}	NS	1,2 %

^a Seules les manifestations de grade 3 ou 4 ont été signalées pour le niraparib.
^b Population de patients porteurs de *mgBRCA*.
^c Incidence chez les patientes qui ont reçu une dose initiale de niraparib selon leur poids et leur numération plaquettaire.
^d Population de patients porteurs d'une *mBRCA*.
^e Population de patients porteurs d'une mutation d'un gène de la voie de RRH.
mBRCA : mutation d'un gène *BRCA*; *mgBRCA* : mutation germinale d'un gène *BRCA*; NS : non signalé; RRH : réparation par recombinaison homologue; Tx : traitement

Tableau 7.12 – Prise en charge de l'hypertension pendant un traitement par un iPARP

ÉDUCATION DES PATIENTS			
<p>Patients qui commencent un traitement par le niraparib</p> <ul style="list-style-type: none"> Recommander aux patients de signaler tout signe ou symptôme d'hypertension⁷ : <ul style="list-style-type: none"> Essoufflement, sensation d'oppression dans la poitrine ou douleur thoracique Palpitations cardiaques ou pouls rapide, étourdissements ou évanouissements Enflure des chevilles et des jambes, coloration bleutée des lèvres et de la peau Fournir des renseignements sur l'<u>autosurveillance</u> de la TA et de la fréquence cardiaque, notamment sur la technique optimale et le moment idéal pour effectuer les mesures³² <ul style="list-style-type: none"> Fréquence de surveillance à domicile suggérée pour les patientes sous niraparib atteintes d'un cancer de l'ovaire : 3 x par semaine le 1^{er} mois, 2 x par semaine le 2^e mois, 2 x par mois du 3^e au 12^e mois, puis 1 x par mois après la 1^{re} année [OC] Une surveillance plus fréquente à domicile de la pression artérielle à l'aide d'un tensiomètre est recommandée en cas d'hypertension limite [OC] La tension artérielle doit être mesurée le matin, avant le déjeuner et 2 h après le souper, avant l'administration des médicaments³³ Informers les patients des mesures à prendre en cas d'urgence hypertensive ou d'urgence hypertensive absolue (voir le tableau ci-dessous)³⁴ 			
CRISE HYPERTENSIVE	SIGNES OU SYMPTÔMES	MESURES À PRENDRE	
<p>Urgence hypertensive absolue³⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> TA \geq 180/120 mm Hg en présence de symptômes de lésions aux organes cibles : <ul style="list-style-type: none"> Douleur thoracique et dorsalgie, essoufflement, changements de la vue, engourdissement/faiblesse, difficulté à parler ou confusion aiguë^a 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients doivent composer le 911 et ils ne doivent PAS attendre de voir si leur TA baisse spontanément 	
<p>Urgence hypertensive³⁴</p>	<ul style="list-style-type: none"> TA \geq 180/120 mm Hg en l'absence de symptômes de lésions aux organes cibles : <ul style="list-style-type: none"> Douleur thoracique et dorsalgie, essoufflement, changements de la vue, engourdissement/faiblesse, difficulté à parler ou confusion aiguë^a 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients doivent patienter ~ 5 min et prendre leur TA de nouveau Si la deuxième mesure de la TA est \geq 180/120 mm Hg et que le patient NE présente PAS de symptômes de lésions des organes cibles, il doit contacter un professionnel de la santé pour une prise en charge immédiate <ul style="list-style-type: none"> Un ajout/ajustement des médicaments antihypertenseurs et de la dose de niraparib peut être nécessaire 	
MESURES PROACTIVES			
<ul style="list-style-type: none"> Des cas d'hypertension et de crise hypertensive ont été signalés chez des patients sous niraparib⁷ L'hypertension préexistante doit être maîtrisée de manière adéquate avant l'instauration du traitement par le niraparib⁷ Surveiller de près les patients atteints d'un trouble cardiovasculaire (en particulier coronaropathie, arythmie cardiaque ou hypertension)⁷ 			
<p>Surveillance recommandée de la TA et de la fréquence cardiaque⁷ :</p>	<p>Les 2 premiers mois : \geq 1 x par semaine^b</p>	<p>Du 3^e au 12^e mois : \geq 1 x par mois^b</p>	<p>Après le 12^e mois : périodiquement jusqu'à la fin du traitement par le niraparib^b</p>
PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES			
<p>Renseignements généraux</p> <ul style="list-style-type: none"> L'hypertension est probablement due à l'inhibition des transporteurs de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine³⁵ <p>Hypertension chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sous niraparib⁷ :</p> <ul style="list-style-type: none"> Prendre en charge l'hypertension au moyen d'antihypertenseurs et ajuster la dose de niraparib s'il y a lieu <ul style="list-style-type: none"> Choix du traitement antihypertenseur selon les soins courants (voir les lignes directrices canadiennes)³³ MISE EN GARDE : éviter d'utiliser des IC non dihydropyridiniques (p. ex. diltiazem et vérapamil) en concomitance avec l'olaparib en raison de l'inhibition du CYP3A4 et du risque d'augmentation de l'exposition à ce médicament [OC] Recommandations de prise en charge, selon Moore, <i>et al.</i>³⁵ <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients âgés de < 60 ans, envisager d'utiliser un antihypertenseur si la TA est > 140/90 mm Hg Chez les patients âgés de \geq 60 ans, envisager d'utiliser un antihypertenseur si la TA est > 150/90 mm Hg Agents recommandés (sauf chez les patients de race noire) : diurétiques thiazidiques, inhibiteurs de l'ECA, ARA, ou IC dihydropyridiniques comme l'amlodipine, la féléodipine ou la nifédipine [Opinion de cliniciens] Chez les patients de race noire : traitement initial par un diurétique thiazidique ou un IC dihydropyridiniques comme l'amlodipine, la féléodipine ou la nifédipine [OC] Si l'hypertension ne répond pas au traitement initial aux doses maximales ou si elle s'aggrave, ajouter un deuxième antihypertenseur appartenant à une autre classe comme un bêta-bloquant non spécifique (p. ex. labétalol) [OC] 			

Tableau (suite)

Tableau 7.12 – Prise en charge de l'hypertension pendant un traitement par un iPARP (suite)

PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES (suite)	
Niraparib	Interruptions du traitement et réductions de la dose
	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'effets indésirables non hématologiques de grade ≥ 3 des CTCAE qui persistent malgré le traitement / la prophylaxie⁷ : <ul style="list-style-type: none"> – Interrompre le traitement par le niraparib pendant un maximum de 28 jours ou jusqu'à la disparition de l'effet indésirable – Reprendre le traitement par le niraparib à une dose plus faible (se reporter au tableau 4.1) • Arrêter le traitement par le niraparib en cas de crise hypertensive ou d'hypertension significative sur le plan médical qui ne peut être maîtrisée de manière adéquate par un traitement antihypertenseur

^a Une confusion aiguë peut être évocatrice d'un SEPR ou d'un accident vasculaire cérébral. ^b Fréquence optimale : 3 x par semaine le 1^{er} mois, 2 x par semaine le 2^e mois, 2 x par mois du 3^e au 12^e mois, puis tous les mois après la 1^{re} année [OC].

ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine; CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables); ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine; IC : inhibiteur calcique; OC : opinion de cliniciens; SEPR : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible; TA : tension artérielle

8. Liste de vérification – Éducation des patients

- Mode d'administration du niraparib / de l'olaparib
 - Aviser le patient d'avaler les capsules et les comprimés entiers avec ou sans nourriture⁵⁻⁷ en précisant que l'administration au coucher ou avec des aliments (le cas échéant) peut contribuer à maîtriser les nausées⁷
 - Demander au patient de NE PAS prendre de dose additionnelle en cas de vomissements ou d'omission d'une dose, mais de prendre la dose suivante au moment prévu⁵⁻⁷
 - Demander au patient de répéter le nombre de comprimés/capsules à prendre chaque fois, ainsi que la fréquence d'administration, afin de s'assurer qu'il a bien compris la posologie
- Durée du traitement
 - Avant/pendant le traitement de 1^{re} intention, informer le patient de la durée prévue de celui-ci (si le type de cancer dont il est atteint requiert un traitement ayant une durée déterminée), afin de réduire au minimum l'anxiété qu'il pourrait ressentir en fin de traitement
 - Voir les tableaux 4.1 et 4.2 pour connaître la durée du traitement par chacun des iPARP en fonction de l'indication
 - Conseiller les patients qui terminent leur traitement (envisager de faire appel à un travailleur social) sur les points suivants³⁶ :
 - Comment gérer les attentes
 - En quoi consisteront les soins de suivi et les bilans de santé
 - Comment faire face au stress, à l'anxiété et à d'autres émotions
 - Comment faire face aux changements physiques
 - Comment mener une vie saine, prendre soin de soi et redonner un sens à sa vie après avoir reçu un traitement anticancéreux
- Interactions médicamenteuses
 - Passer en revue avec le patient les interactions avec les aliments courants et les précautions relatives à l'instauration et à l'arrêt des traitements médicamenteux concomitants et les produits de médecine douce/parallèle (se reporter au [tableau 5.2](#))
- Grossesse / santé sexuelle, effets néfastes sur le fœtus
 - Le traitement par un iPARP peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte⁶, et le niraparib peut avoir des effets sur la fertilité^{6,7}
 - Quel que soit l'iPARP utilisé, recommander aux patients des deux sexes aptes à procréer d'employer une méthode contraceptive très efficace (c.-à-d. d'associer deux moyens fiables et complémentaires) pendant le traitement et après l'administration de la dernière dose (voir ci-dessous la durée de la contraception post-thérapeutique)
 - Des tests de grossesse sont recommandés au début du traitement, puis à intervalles réguliers pendant celui-ci et pendant la durée de la contraception après l'administration de la dernière dose [Opinion de cliniciens]

Durée de la contraception		
iPARP	Femmes ♀	Hommes ♂
Niraparib ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 mois après l'administration de la dernière dose 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 mois après l'administration de la dernière dose [Opinion de cliniciens]
Olaparib ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 6 mois après l'administration de la dernière dose • MISE EN GARDE : contraceptifs hormonaux <ul style="list-style-type: none"> – Étant donné que l'olaparib peut interagir avec certains contraceptifs hormonaux et en réduire l'efficacité, il faut envisager d'utiliser d'autres contraceptifs non hormonaux pendant le traitement par l'olaparib – Chez les femmes dont la tumeur est hormonodépendante, il faut envisager deux méthodes contraceptives non hormonales 	<ul style="list-style-type: none"> • 3 mois après l'administration de la dernière dose <ul style="list-style-type: none"> – Les hommes ne doivent pas faire de dons de sperme au cours du traitement ni pendant les 3 mois qui suivent l'administration de la dernière dose

- Allaitement
 - L'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par un iPARP ni pendant ≥ 1 mois après l'administration de la dernière dose de ce traitement⁵⁻⁷
- Vaccins
 - Parler de la vaccination avec le patient en se fondant sur lignes directrices locales

Liste de vérification (suite)

- Approche préventive visant à réduire au minimum les effets secondaires courants (voir la [section 7](#))
 - Baisse du nombre de cellules sanguines⁵⁻⁷
 - Importance d'effectuer régulièrement des analyses de laboratoire et de surveiller certains signes et symptômes (p. ex. ecchymoses, saignement, fièvre, etc.)
 - Fatigue et asthénie (niraparib et olaparib), et insomnie (niraparib)
 - Pratique régulière d'activités physiques, nécessité de se ménager; information sur la fatigue liée au cancer
 - Nausées, vomissements, constipation et diarrhée
 - Moment de l'administration des doses
 - Se préparer à l'utilisation éventuelle d'antiémétiques, de laxatifs, d'agents anti-motilité; hygiène buccale; augmentation de la consommation de liquides; manger de plus petits repas plus fréquents
 - Soins de la peau, notamment application généreuse d'hydratants au début du traitement et utilisation d'un écran solaire^{1,37}
- Surveillance de la tension artérielle à domicile pour les patients qui commencent un traitement par le niraparib
 - Fréquence optimale des mesures : 3 x par semaine le 1^{er} mois, 2 x par semaine le 2^e mois, 2 x par mois du 3^e au 12^e mois, puis 1 x par mois après la 1^{re} année [Opinion de cliniciens]
 - Technique optimale et moment idéal (mesure de la TA avant le déjeuner et 2 h après le souper, avant l'administration des médicaments)³³
 - Surveillance des signes et symptômes de l'urgence hypertensive absolue et ceux de l'urgence hypertensive
- Nécessité d'informer rapidement l'équipe d'oncologie au moindre effet secondaire
- Possibilité d'interruption du traitement et/ou de réduction de la dose pour la prise en charge des effets secondaires
 - Des données récentes sur les interruptions du traitement par olaparib et les réductions de la dose suggèrent qu'il n'y a aucun effet sur la survie chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire sensible aux sels de platine³⁸
- Risque de manifestations indésirables graves et exigences en matière de surveillance (notamment la fréquence des examens)
 - Niraparib : hypertension; syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (p. ex. crises convulsives, céphalées, troubles visuels)⁷; perforation intestinale (p. ex., douleur abdominale intense) [Opinion de cliniciens]
 - Olaparib : pneumonite (p. ex. apparition/aggravation d'une toux, d'une dyspnée, d'une fièvre)⁵; manifestations thromboemboliques veineuses (p. ex. essoufflement, douleur thoracique, enflure de la jambe / douleur à la jambe)⁵
- Nécessité de rappeler aux patients de surveiller les symptômes évolutifs qui peuvent nécessiter une TDM afin d'écartier la possibilité d'une récurrence
 - Étant donné que les symptômes évolutifs peuvent être pris pour des effets secondaires, il faut écartier la possibilité d'une récurrence lors de la prise en charge de ces symptômes, en particulier si le patient avait toléré le traitement par l'iPARP pendant plusieurs mois auparavant

RESSOURCES ÉDUCATIVES DESTINÉES AUX PATIENTS

- Liens
 - Action Cancer Ontario (ACO) : <https://www.cancercareontario.ca/fr/drugformulary/drugs>
 - BC Cancer (traitement à action générale) : <http://www.bccancer.bc.ca/our-services/patient-guide/systemic-therapy-teaching>
 - Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) : <https://www.geog.info/fr/pub/accueil>
 - Société canadienne du cancer (La vie après un traitement contre le cancer) : https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/life-after-cancer/32060-life-after-cancer-treatment-fr.pdf?rev=4aae43c80e5246a7a0348b2a885ceb68&hash=945205A2AAD2E56E1A7345326D6894F2&_gl=1*qpjdhi*_gcl_au*MTA4MTlyNjI4OS4xNzA0OTc5OTE4
- Vidéo sur l'utilisation des iPARP dans le traitement du **cancer de l'ovaire**
 - Balayer le code QR ou cliquer sur le lien pour y accéder : <https://precare.ca/fr/guides-de-soins/parp/>



9. Remerciements et divulgation des conflits d'intérêts

DIVULGATION DES CONFLITS D'INTÉRÊTS DU GROUPE D'EXPERTS : Liette Connor : Abbvie, Astellas, Janssen, McKesson, TerSera, Tolmar (PF/H); Glenn Myers : Apobiologix (PF/H), AstraZeneca (PF/H, CC/RC/MC), Eisai (PF/H), Eli Lilly Canada (PF/H, CC/RC/MC), EMD (PF/H), Ipsen (PF/H, CC/RC/MC), Merck (PF/H), Novartis (PF/H), Pfizer (PF/H), Serono (PF/H); Cindy Railton : Alberta Cancer Foundation (SR), AstraZeneca (PF/H), Pfizer (PF/H); Christa Slatnik : AstraZeneca (PF/H, CC/RC/MC), GSK (PF/H, CC/RC/MC), Merck (PF/H, CC/RC/MC), Cancer de l'ovaire Canada (PF/H, CC/RC/MC)

PF/H : paiement financier / honoraires; CC/RC/MC : conseil consultatif, réunion de consultation, mandat de conférencier; SR : subvention de recherche

REMERCIEMENTS : FUSE Health a assuré la gestion du projet et un soutien à la rédaction médicale pour l'élaboration de cette ressource. Cette ressource a été financée par AstraZeneca Canada Inc. Cette ressource est une extension de la « Ressource de pratique clinique : Traitement par inhibiteur de PARP (olaparib et niraparib) chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire » précédemment élaborée et approuvée par la Société de gynéco-oncologie du Canada (GOC) en 2022, accessible à <https://goc.org.sharepoint.com/Shared%20Documents/Forms/AllItems.aspx?id=%2FShared%20Documents%2FEducation%2FNursing%20Resources%2FRessource%2Dinhibiteur%5Fde%5FPARP%2Dcancer%5Fde%5Fovaire%5F20Mai2022%2Epdf&parent=%2FShared%20Documents%2FEducation%2FNursing%20Resources&p=true&q=1>

Lorsqu'elle a donné son aval, l'ACIO a fourni tous les efforts possibles pour s'assurer de l'exactitude de l'information présentée dans le cadre de ce programme. L'information fournie ne doit pas remplacer les conseils ou la direction d'un professionnel de la santé, et l'Association ne donne aucune garantie ni n'assume quelque responsabilité que ce soit concernant l'exactitude, et/ou l'état complet de cette information ni concernant quelque dommage que ce soit subi, directement ou indirectement, du fait de l'utilisation de cette information. La mention d'un produit particulier n'implique pas qu'il a reçu l'aval de l'Association canadienne des infirmières en oncologie, que cette dernière le recommande ni lui accorde une quelconque préférence.

10. Acronymes et abréviations

ACIO : Association canadienne des infirmières en oncologie
AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien
ARA : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
ASAT : aspartate aminotransférase
AVQ : activités de la vie quotidienne
BCRP : *Breast Cancer Resistance Protein* (protéine de résistance au traitement du cancer du sein)
BRPR : bananes, riz, pommes, rôties
ClCr : clairance de la créatinine
CPRCm : cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique
CS : cancer du sein
CSm : cancer du sein métastatique
CSTN : cancer du sein triple négatif
CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (critères communs de terminologie pour les manifestations indésirables)

CV : cardiovasculaire
DRH : déficience de la recombinaison homologue
ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine
f.p.j. : fois par jour
FC : fréquence cardiaque
Hb : hémoglobine
HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2 (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain)
IC : inhibiteur calcique
IF-ECOG : Indice fonctionnel de l'Eastern Cooperative Oncology Group
iPARP : inhibiteur des poly(ADP-ribose) polymérase humaines
IRM : imagerie par résonance magnétique

LIN : limite inférieure de la normale
LMA : leucémie myéloïde aiguë
LSN : limite supérieure de la normale
mATM : mutation du gène *ATM*
mBRCA : mutation d'un gène *BRCA*
mgBRCA : mutation germinale d'un gène *BRCA*
MI : manifestation indésirable
mm Hg : millimètre de mercure
MP : monographie du produit
msBRCA : mutation somatique d'un gène *BRCA*
mtBRCA : mutation tumorale d'un gène *BRCA*
NAN : nombre absolu de neutrophiles
NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*
NS : non signalé
OC : opinion de cliniciens

PARP : poly(adénosine diphosphate-ribose) polymérase
PS : professionnel de la santé
RH+ : présence de récepteurs hormonaux
RRH : réparation par recombinaison homologue
S. O. : sans objet
SEPR : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
SMD : syndrome myélodysplasique
TA : tension artérielle
TDM : tomodesitométrie
TFG : taux de filtration glomérulaire
TFGe : taux de filtration glomérulaire estimé

11. Références

1. Madariaga A, Bowering V, Ahrari S, Oza AM, Lheureux S. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(7):903-915. doi:10.1136/ijgc-2020-001288
2. Sonnenblick A, de Azambuja E, Azim HA, Piccart M. An update on PARP inhibitors—moving to the adjuvant setting. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015;12(1):27-41. doi:10.1038/nrclinonc.2014.163
3. Stewart MD, Merino Vega D, Arend RC, et al. Homologous Recombination Deficiency: Concepts, Definitions, and Assays. *Oncologist*. 2022;27(3):167-174. doi:10.1093/oncolo/oyab053
4. Tinker AV, Altman AD, Bernardini MQ, et al. A Pan-Canadian Consensus Statement on First-Line PARP Inhibitor Maintenance for Advanced, High-Grade Serous and Endometrioid Tubal, Ovarian, and Primary Peritoneal Cancers. *Current Oncology*. 2022;29(6):4354-4369. doi:10.3390/curroncol29060348
5. AstraZeneca Canada Inc. Monographie de LYNPARZA (olaparib). Publiée en ligne le 12 décembre 2023. Disponible au https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00073774.PDF
6. Pfizer Canada ULC. Monographie de TALZENNA (talazoparib). Publiée en ligne le 2 février 2022. Disponible au https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00064613.PDF
7. GlaxoSmithKline Inc. Monographie de ZEJULA (niraparib). Publiée en ligne le 17 août 2023. Disponible au https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00072135.PDF
8. Janssen Inc. Monographie de AKEEGA (niraparib and abiraterone acetate). Publiée en ligne le 7 juin, 2023. Consultée le 14 août 2023. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00071216.PDF
9. Gouvernement du Canada. Santé Canada. ZEJULA (niraparib) - Mise à jour sur le traitement d'entretien de deuxième intention ou ultérieur des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, d'un cancer des trompes de Fallope ou d'un cancer péritonéal primaire récidivant. Publié le 16 février 2023. Consulté le 17 mars 2024. <https://recalls-rappels.canada.ca/fr/avis-rappel/zejula-niraparib-mise-jour-sur-traitement-entretien-deuxieme-intention-ou-ulterieur>.
10. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer Version 2.2023. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)*. Publié en ligne le 2 juin 2023. Disponible au https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf. Consulté le 5 juin 2023.
11. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(25):2391-2402. doi:10.1056/NEJMoa1910962
12. GlaxoSmithKline. Renseignements thérapeutiques de ZEJULA (capsules de niraparib). Publiés en ligne en avril 2023.
13. Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(26):2495-2505. doi:10.1056/NEJMoa1810858
14. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(4):317-327. doi:10.1056/NEJMoa1903387
15. Child-Pugh score. RxCirrhosis. Disponible au <https://www.rxcirrhose.ca/child-pugh>. Consulté le 11 octobre 2023.
16. UpToDate. Lexicomp® Drug Interactions. Disponible au https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document. Consulté le 31 juillet 2023.
17. Action Cancer Ontario. Formulaire de médicaments : niraparib Action Cancer Ontario. Publié en juin 2022. Disponible au <https://www.cancercareontario.ca/fr/drugformulary/drugs/monograph/69561>. Consulté le 8 juin 2023.
18. Société canadienne du cancer. Perforation intestinale. Société canadienne du cancer. Publié en juin 2022. Disponible au <https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/bowel-perforation>. Consulté le 5 juin 2023.
19. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. Publié en ligne le 14 juin 2010. Disponible au https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.
20. DiSilvestro P, Banerjee S, Colombo N, et al. Overall Survival With Maintenance Olaparib at a 7-Year Follow-Up in Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation: The SOLO1/GOG 3004 Trial. *JCO*. 2022;41(3):609-617. doi:10.1200/JCO.22.01549
21. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1274-1284. doi:10.1016/S1470-2045(17)30469-2
22. BC Cancer. Olaparib Patient Handout. Publié le 1er juin 2022. Disponible au <http://www.bccancer.bc.ca/search?q=olaparib>. Consulté le 6 juin 2023.
23. Moore KN, Monk BJ. Patient Counseling and Management of Symptoms During Olaparib Therapy for Recurrent Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2016;21(8):954-963. doi:10.1634/theoncologist.2015-0268
24. BC Cancer. Symptom Management Guidelines: Sleep-Wake Disturbances. Disponible au <http://www.bccancer.bc.ca/search?q=sleepwake>. Consulté le 6 juin 2023.

-
25. BC Cancer. Managing Fatigue (Tiredness). Publié en février 2020. Disponible au [http://www.bccancer.bc.ca/health-info/coping-with-cancer/managing-symptoms-side-effects/fatigue-\(tiredness\)](http://www.bccancer.bc.ca/health-info/coping-with-cancer/managing-symptoms-side-effects/fatigue-(tiredness)). Consulté le 6 juin 2023.
 26. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(12):1250-1268. doi:10.1016/j.annonc.2022.09.159
 27. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(22):2091-2102. doi:10.1056/NEJMoa1911440
 28. LaFargue CJ, Dal Molin GZ, Sood AK, Coleman RL. Exploring and comparing adverse events between PARP inhibitors. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):e15-e28. doi:10.1016/S1470-2045(18)30786-1
 29. Pfizer Canada SRI. Monographie de LOMOTIL (chlorhydrate de diphénoxylate et de sulfate d'atropine). Publié en ligne le 17 avril 2019.
 30. Bruin MAC, Korse CM, van Wijnen B, et al. A real or apparent decrease in glomerular filtration rate in patients using olaparib? *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(2):179-188. doi:10.1007/s00228-020-03070-0
 31. Zibetti Dal Molin GZD, Westin SN, Msaouel P, Gomes LM, Dickens A, Coleman RL. Discrepancy in calculated and measured glomerular filtration rates in patients treated with PARP inhibitors. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2020;30(1). doi:10.1136/ijgc-2019-000714
 32. American Heart Association. Monitoring Your Blood Pressure at Home. www.heart.org. Disponible au <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings/monitoring-your-blood-pressure-at-home>. Consulté le 3 août 2023.
 33. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(5):596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.086
 34. American Heart Association. Hypertensive Crisis: When You Should Call 911 for High Blood Pressure. www.heart.org. Disponible au <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure/understanding-blood-pressure-readings/hypertensive-crisis-when-you-should-call-911-for-high-blood-pressure>. Consulté le 8 juin 2023.
 35. Moore KN, Mirza MR, Matulonis UA. The poly (ADP ribose) polymerase inhibitor niraparib: Management of toxicities. *Gynecol Oncol*. 2018;149(1):214-220. doi:10.1016/j.ygyno.2018.01.011
 36. Société canadienne du cancer. La vie après un traitement contre le cancer. Publié en ligne 2018. Disponible au https://cdn.cancer.ca/-/media/files/cancer-information/resources/publications/life-after-cancer/32060-life-after-cancer-treatment-fr.pdf?rev=4aae43c80e5246a7a0348b2a885ceb68&hash=945205A2AAD2E56E1A7345326D6894F2&_gl=1*gngqm0*_gcl_au*MTA4MTIyNj40S4xNzA0OTc5OTE4. Consulté le 18 juillet 2023.
 37. Friedlander M, Lee YC, Tew WP. Managing Adverse Effects Associated With Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibitors in Ovarian Cancer: A Synthesis of Clinical Trial and Real-World Data. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2023;(43):e390876. doi:10.1200/EDBK_390876
 38. Francis KE, Kim SI, Friedlander M, et al. The impact of olaparib dose reduction and treatment interruption on treatment outcome in the SOLO2/ENGOT-ov21 platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2022;33(6):593-601. doi:10.1016/j.annonc.2022.02.222

12. Annexe – Guide de référence rapide | Traitement par un iPARP : surveillance et prise en charge des MI (2 pages)

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES COURANTES	ÉDUCATION ET SURVEILLANCE DES PATIENTS	PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES (Remarque : Les recommandations ci-dessous sont tirées de sources portant essentiellement sur l'expérience de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.)
<p>Effets toxiques hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie, anémie)</p> <p>Grade 1¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutrophiles < LIN – 1,5 x 10⁹/L Hb < LIN – 100 g/L Plaquettes < LIN – 75 x 10⁹/L <p>Grade 3¹</p> <ul style="list-style-type: none"> Neutrophiles < 1,0 – 0,5 x 10⁹/L Hb < 80 g/L; transfusion indiquée Plaquettes < 50 – 25 x 10⁹/L 	<ul style="list-style-type: none"> Attendre que le patient se soit rétabli des effets toxiques hématologiques (≤ grade 1) du Tx précédent avant l'instauration du Tx par un iPARP^{2,3} <p>Éducation</p> <ul style="list-style-type: none"> Parler d'une éventuelle baisse du nombre de cellules sanguines et du risque de SMD/LMA, en particulier en cas de Tx pour un cancer de l'ovaire [OC] Demander au patient de signaler tout ce qui suit : fièvre, symptômes semblables à ceux de la grippe, infection, essoufflement, ecchymoses, saignement, présence de sang dans l'urine ou les selles² <p>Niraparib (remarque : poids et numération plaquettaire pour établir la dose)³</p> <ul style="list-style-type: none"> Effectuer un hémogramme toutes les semaines le 1^{er} mois, tous les mois jusqu'au 24^e mois, puis lors des visites de routine (tous les 3 à 4 mois); poursuivre la surveillance après l'arrêt du Tx⁴ <p>Olaparib²</p> <ul style="list-style-type: none"> Effectuer un hémogramme tous les mois jusqu'au 24^e mois, puis lors des visites de routine (tous les 3 à 4 mois); poursuivre la surveillance après l'arrêt du Tx⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Écarter les autres causes d'anémie (p. ex. carences en fer, en folate ou en vitamine B₁₂ et hypothyroïdie)⁵ Si un SMD ou une LMA est soupçonné, orienter le patient vers un hématologue³; si les paramètres sanguins sont toujours cliniquement anormaux après > 4 semaines, effectuer une analyse de la moelle osseuse et/ou une analyse cytogénétique du sang² <p>Niraparib³</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrompre le Tx par le niraparib en cas d'anémie ou de neutropénie de grade ≥ 3 ou de taux de plaquettes < 100 Si les numérations/taux redeviennent acceptables dans les 28 jours, le Tx peut être repris (à une dose plus faible si le niraparib a été interrompu en raison d'une anémie, d'une neutropénie ou d'un 2^e épisode de thrombocytopénie); arrêter le Tx si l'effet toxique persiste > 28 jours <p>Olaparib²</p> <ul style="list-style-type: none"> Interrompre le Tx et envisager une réduction de la dose, le cas échéant
<p>Fatigue et insomnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> La fatigue est fréquente avec ces deux iPARP, alors que l'insomnie est surtout signalée avec le niraparib <p>Éducation</p> <ul style="list-style-type: none"> Préciser que la fatigue s'atténue au fil du temps⁵ Encourager le patient à pratiquer régulièrement une activité physique (p. ex. 20 min d'activité soutenue), à adopter un régime alimentaire sain et une bonne hygiène de sommeil, à employer des méthodes de réduction de l'anxiété et du stress, et à se ménager⁶ Fournir au patient de l'information sur la fatigue liée au cancer 	<ul style="list-style-type: none"> Écarter les autres causes de fatigue : hypothyroïdie, déshydratation, nausées, anémie, douleur non maîtrisée, dépression/anxiété, etc.⁷ Traiter les carences nutritionnelles et les troubles du sommeil⁵ Recommander au patient la massothérapie, des interventions psychosociales⁵ Envisager l'interruption du Tx et des réductions de la dose En cas d'insomnie, informer le patient sur l'hygiène du sommeil⁸ et envisager des méthodes pharmacologiques en cas d'insomnie réfractaire⁵
<p>Nausées et vomissements</p>	<ul style="list-style-type: none"> Manifestations courantes généralement de faible grade <p>Éducation</p> <ul style="list-style-type: none"> Manger 30 à 60 min avant l'administration de l'iPARP⁵; administrer le niraparib au coucher³ Manger de plus petits repas, mais plus souvent, ↑ la consommation de liquides, éviter l'alcool^{5,9} Expliquer au patient comment utiliser les antiémétiques (p. ex. prise 30 min avant la dose d'iPARP) Préciser que ces manifestations s'atténuent au fil du temps² 	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le Tx et envisager une réduction de la dose, s'il y a lieu^{2,3} Stéroïdes, dompéridone, olanzapine, halopéridol, métoclopramide [OC] ou prochlorpérazine [OC]⁵; éviter l'utilisation prolongée de stéroïdes (l'utilisation prolongée de la dexaméthasone peut induire le CYP3A4 et interagir avec l'olaparib)⁵ L'olanzapine peut être une option efficace en cas de nausées réfractaires non maîtrisées [OC] Opter pour le diménhydrinate et l'halopéridol en cas de nausées/vomissements réfractaires [OC]
<p>Diarrhée et constipation</p>	<p>Éducation</p> <ul style="list-style-type: none"> Informer le patient du risque de diarrhée et de constipation Manger de plus petits repas, plus souvent, consommer des fibres solubles, ↑ la consommation de liquides, suivre un régime non irritant⁶ Éviter le sorbitol (p. ex. fruits secs, gomme, boissons diète, bonbons sans sucre)⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre le Tx et envisager une réduction de la dose, s'il y a lieu^{2,3} <p>Diarrhée</p> <ul style="list-style-type: none"> Écarter les autres causes (p. ex. infections, aliments, médicaments, insuffisance pancréatique)⁶ Utiliser le lopéramide comme solution de rechange à Lomotil (association diphénoxylate/atropine) [OC] <p>Constipation</p> <ul style="list-style-type: none"> Opter par exemple pour le séné 2 f.p.j. ou le polyéthylène glycol 3350¹⁰ Utiliser des antiémétiques autres que les antagonistes des récepteurs 5-HT₃⁵

MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES COURANTES	ÉDUCATION ET SURVEILLANCE DES PATIENTS		PRISE EN CHARGE DES EFFETS TOXIQUES (Remarque : Les recommandations ci-dessous sont tirées de sources portant essentiellement sur l'expérience de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.)
Hausse du taux de créatinine	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller ce taux lors des visites de suivi [OC] Rappeler aux patients l'importance d'une hydratation adéquate afin de prévenir une hausse de la créatinine due à la déshydratation [OC] 		<ul style="list-style-type: none"> Le taux de créatinine sérique peut ↑ en l'absence d'une atteinte rénale; les iPARP peuvent agir sur les transporteurs rénaux qui sécrètent la créatinine dans l'urine¹¹ Envisager d'autres marqueurs rénaux (cystatine C¹¹, azote uréique sanguin ou urée [OC], scintigraphie rénale)⁵ pour éviter les interruptions de Tx / réductions de la dose inutiles¹⁰ Envisager d'interrompre le Tx / réduire la dose en cas de diminution réelle du TFG
Hypertension (arrêt cardiaque, crise hypertensive : manifestations graves, mais rares)	Niraparib³ <ul style="list-style-type: none"> S'assurer que l'hypertension préexistante est maîtrisée avant l'instauration d'un Tx par le niraparib Surveiller de près les patients atteints d'un trouble touché plus tard on te set something up Mesurer la TA/FC au moins 1 x par semaine x 2 mois, au moins 1 x par mois x 10 mois, puis périodiquement après 12 mois^a <ul style="list-style-type: none"> Mesurer plus souvent en cas d'hypertension limite [OC] Éduquer les patients sur l'autosurveillance de la TA et de la FC Continuer à surveiller la TA après l'arrêt du Tx par le niraparib et ajuster le Tx antihypertenseur s'il y a lieu [OC] 		Niraparib <ul style="list-style-type: none"> Recommandations de prise en charge de Moore, <i>et al.</i>¹² (voir le document complet) <ul style="list-style-type: none"> Chez les patients âgés de < 60 ans, envisager d'utiliser un antihypertenseur si la TA est > 140/90 mm Hg Chez les patients âgés de ≥ 60 ans, envisager d'utiliser un antihypertenseur si la TA est > 150/90 mm Hg Urgence hypertensive absolue : TA ≥ 180/120 mm Hg en présence de symptômes de lésions aux organes cibles (douleur thoracique, essoufflement, dorsalgie, engourdissement/faiblesse, changements de la vue ou difficulté à parler) ► Demander au patient de composer le 911¹³ Urgence hypertensive : TA ≥ 180/120 mm Hg selon 2 mesures effectuées à 5 min d'intervalle, en l'absence de symptômes de lésions aux organes cibles ► Demander au patient de communiquer immédiatement avec un PS pour une prise en charge immédiate¹³
MANIFESTATIONS INDÉSIRABLES GRAVES, MAIS RARES			
Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)³	Niraparib	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'apparition de crises convulsives, de céphalées, d'une altération de l'état mental, d'une perte de la parole, de troubles visuels ± d'une hypertension³ Suspendre le Tx par le niraparib, confirmer la présence d'un SEPR à l'imagerie cérébrale (de préférence IRM); traiter les symptômes, maîtriser l'hypertension³ 	
Perforation intestinale [OC]	Niraparib	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer les symptômes liés à cette manifestation (douleur abdominale intense et soudaine, distension abdominale / ballonnements)¹⁴ 	
Pneumonite²	Olaparib	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'apparition/aggravation de symptômes respiratoires et/ou toute anomalie à la radiographie thoracique² Suspendre le Tx par l'olaparib et évaluer le patient; si la pneumonite est confirmée, arrêter le Tx et la traiter de manière appropriée² 	
Thromboembolie veineuse²	Olaparib (cancer de la prostate)	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les signes et symptômes de thrombose veineuse (enflure et douleur dans une partie du corps) et d'embolie pulmonaire (essoufflement, douleur thoracique, respiration plus rapide, battements cardiaques rapides et crachats de sang) 	
SMD/LMA	Niraparib et olaparib	<ul style="list-style-type: none"> Le risque persiste après l'arrêt du Tx; respecter les recommandations de surveillance hématologique (page 1/2 de l'annexe) Si un SMD ou une LMA est soupçonné, orienter le patient vers un hématologue³; si les paramètres sanguins sont toujours cliniquement anormaux après > 4 semaines, effectuer une analyse de la moelle osseuse et/ou une analyse de sang² 	
<ul style="list-style-type: none"> Rappeler au patient d'utiliser un écran solaire (FPS ≥ 30) Patients/partenaires aptes à procréer : passer en revue les risques et les recommandations en matière de contraception 			
^a Fréquence optimale des mesures : 3 x par semaine le 1 ^{er} mois, 2 x par semaine le 2 ^e mois, 2 x par mois du 3 ^e au 12 ^e mois, puis tous les mois après le 12 ^e mois [OC]			
CV : cardiovasculaire; FC : fréquence cardiaque; f.p.j. : fois par jour; Hb : hémoglobine; iPARP : inhibiteur de la PARP; LIN : limite inférieure de la normale; LMA : leucémie myéloïde aiguë; MI : manifestations indésirables; OC : opinion de cliniciens; PARP : poly(ADP-ribose) polymérase humaine; PS : professionnel de la santé; SEPR : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible; SMD : syndrome myélodysplasique; TA : tension artérielle; TFG : taux de filtration glomérulaire			
Annexe de Ressource clinique sur les inhibiteurs des PARP : cancers du sein, de l'ovaire, du pancréas et de la prostate. Version 02.2024			
RÉFÉRENCES : [1] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. [2] Monographie de LYNPARZA (olaparib). 12 déc. 2023. [3] Monographie de ZEJULA (niraparib). 17 août 2023. [4] Tinker AV, <i>et al. Curr Oncol.</i> 2022;29(6):4354-69. [5] Madariaga A, <i>et al. Int J Gynecol Cancer.</i> 2020;30(7):903-15. [6] Moore KN, Monk BJ. <i>Oncologist.</i> 2016;21(8):954-963. [7] BC Cancer. Managing Fatigue (Tiredness). Publié en février 2020. Consulté le 6 juin 2023. [8] BC Cancer. Symptom Management Guidelines: Sleep-Wake Disturbances. Consulté le 6 juin 2023. [9] BC Cancer. Olaparib Patient Handout. Publié le 1 ^{er} juin 2022. Consulté le 6 juin 2023. [10] LaFargue CJ, <i>et al. Lancet Oncol.</i> 2019;20(1):e15-e28. [11] Bruin M, <i>et al. A real or apparent decrease in glomerular filtration rate in patients using olaparib? Eur J Clin Pharmacol.</i> 2021;77(2):179-188. [12] Moore KN, <i>et al. Gynecol Oncol.</i> 2018;149(1):214-220. [13] Rabi DM, <i>et al. Canadian Journal of Cardiology.</i> 2020;36(5):596-624. [14] Société canadienne du cancer. Perforation intestinale. Publié en juin 2022. Disponible au https://cancer.ca/fr/treatments/side-effects/bowel-perforation . Consulté le 5 juin 2023.			

