



Canadian Association of Nurses in Oncology
Association canadienne des infirmières en oncologie



Canadian Association
of Pharmacy in Oncology
Association canadienne
de pharmacie en oncologie



Ce programme satisfait aux lignes directrices de l'Association canadienne des infirmières en oncologie (ACIO) et approfondit les connaissances des infirmières concernant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 contre le cancer du sein RH+, HER2-. L'ACIO donne son aval pour une période qui se terminera en septembre 2027.

Ce programme répond aux normes de l'Association canadienne de pharmacie en oncologie (ACPhO) et vise à soutenir les pharmaciens praticiens en oncologie dans leur compréhension du traitement par inhibiteurs de CDK4/6 dans le cancer du sein RH+, HER2-. L'approbation de l'ACPhO est valide pour une durée de deux ans, et expirera le 1^{er} octobre 2027.

Ressource clinique : traitement par inhibiteurs de CDK4/6 contre le cancer du sein RH+, HER2-

DATE D'ANALYSE DOCUMENTAIRE : FÉVRIER 2025. MONOGRAPHIES DE PRODUITS ACTUELLES JUSQU'EN : MAI 2025*.

* Des mises à jour des monographies de produits pour l'abémaciclib, le palbociclib et le ribociclib ont été effectuées depuis mai 2025; une mise à jour de cette ressource est prévue.

FACULTÉ DE RESSOURCES : Glenn Myers, B. Sc. Pharm., ACPR, pharmacien autorisé (Dre Sheldon H Rubin Oncology Clinic, NB), Erica Patocskai, M.D., FRCSC (CHUM, QC), Christine Peragine, Ph. D., Pharm. D., B. Sc. Pharm., B. Sc. (avec distinction), pharmacienne autorisée (Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, ON), Cindy Railton, infirmière autorisée, maître en soins infirmiers, infirmière praticienne, infirmière praticienne en soins de courte durée (Arthur J. E. Child Comprehensive Cancer Centre, Calgary, AB), Christine Simmons, M.D., M. Sc., FRCPC (BC Cancer - Vancouver, BC)

OBJECTIFS : Soutenir le personnel infirmier et les pharmaciens en oncologie dans la prise en charge clinique des patients commençant ou recevant un traitement par inhibiteurs de CDK4/6 contre le cancer du sein RH+, HER2- précoce et avancé.

Avis de non-responsabilité : les renseignements fournis dans le présent document sont fournis à des fins éducatives uniquement. Bien que les renseignements proviennent de publications médicales, l'exactitude, l'exhaustivité ou les devises ne peuvent être garanties. Les professionnels de santé doivent faire preuve de discernement clinique et suivre les directives hospitalières ainsi que les monographies de Santé Canada concernant les soins aux patients. Le corps professoral et l'agence de rédaction médicale qui le soutient ne peuvent être tenus responsables des dommages directs ou indirects résultant de ces informations.

Lorsqu'elles ont donné leur aval, l'ACIO et l'ACPhO ont 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 les Associations ne donnent aucune garantie ni l'assument 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 ou l'Association canadienne de pharmacie en oncologie, que cette dernière le recommande ni lui accorde une quelconque préférence.

1. Introduction	2
2. Indications de Santé Canada	3
3. Posologie et durée du traitement	4
Abémaciclib	4
Palbociclib	5
Ribociclib	6
4. Évaluation de référence	7
Vérification des interactions médicamenteuses	8
5. Recommandations en matière de surveillance	11
Surveillance des patients traités par abémaciclib	11
Surveillance des patients traités par palbociclib	11
Surveillance des patients traités par ribociclib	12
6. Prise en charge proactive et réactive de certains effets toxiques	12
Neutropénie	12
Diarrhée	14
Nausées	15
Fatigue	16
Toxicités dermatologiques	17
7. Modifications de la dose si autres toxicités	19
Allongement de l'intervalle QT	19
MPI/pneumonite	19
Événements thromboemboliques	20
Hépatotoxicité	21
Classification des événements indésirables et modification de la dose en cas de toxicité sans directives particulières	21
8. Liste de vérification pour la formation du patient	22
9. Remerciements et publications	24
10. Acronymes et abréviations	24
11. Annexe	25
12. Références	25

1. Introduction

- Le cancer du sein est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes canadiennes¹. Le cancer du sein (CS) à récepteurs hormonaux positifs et à récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain négatif (RH+/HER2-) représente 70 % des nouveaux cas de cancer du sein chez la femme².
- Les inhibiteurs de CDK4/6 (iCDK4/6) sont une classe de médicaments anticancéreux oraux qui se sont révélés efficaces dans le traitement de première ou deuxième intention du cancer du sein RH+/HER2- avancé ou métastatique et, plus récemment, dans le traitement précoce du CS RH+/HER2- à haut risque³⁻⁵.
- Au moment de cette revue de littérature, trois iCDK4/6 (abémaciclib, palbociclib et ribociclib) ont reçu l'autorisation de Santé Canada pour le traitement du cancer du sein avancé/métastatique. Abémaciclib est également indiqué pour le cancer du sein précoce⁶. Pour connaître les indications de Santé Canada, voir la [Section 2](#). [En raison de la date de l'approbation (juin 2025), les détails concernant la nouvelle indication du ribociclib pour le traitement du cancer du sein précoce ne figurent pas dans la présente ressource]⁷.

MODE D'ACTION DES INHIBITEURS DE CDK4/6

- Les iCDK4/6 induisent l'arrêt du cycle cellulaire en ciblant une nouvelle voie de signalisation, distincte des agents chimiothérapeutiques traditionnels³.
- Les iCDK4/6 bloquent l'activité des kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6, qui sont des régulateurs clés de la progression du cycle cellulaire⁸.
- Dans le cadre du cancer du sein RH+, la signalisation du récepteur des œstrogènes favorise l'expression de la cycline D, qui active les CDK4/6⁹. Le complexe CDK4/6-cycline D phosphoryle la protéine du rétinoblastome (Rb), l'inactive et permet à la cellule de passer de la phase G1 à la phase S^{8,9}.
- Les iCDK4/6 empêchent la phosphorylation du Rb, ce qui le maintient dans son état actif, hypophosphorylé. La protéine Rb active inhibe la transcription médiée par E2F, ce qui entraîne l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ([figure 1](#))⁸.
- La prolifération du cancer du sein RH+ reposant souvent sur cette voie, l'inhibition des CDK4/6 est une stratégie thérapeutique efficace, en particulier lorsqu'elle est associée à un traitement endocrinien^{8,9}.

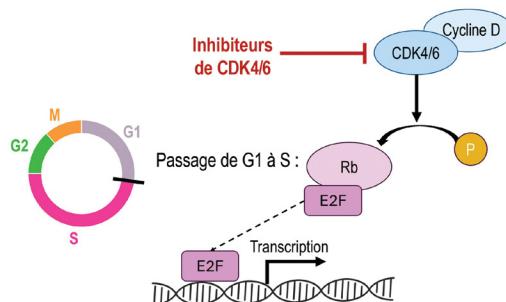


Figure 1 : Mode d'action des inhibiteurs de CDK4/6¹⁰

Cette image illustre le rôle des CDK4/6 et de la cycline D dans la progression du cycle cellulaire. Le complexe CDK4/6/cycline D phosphoryle la protéine Rb, libérant le facteur de transcription E2F et permettant au cycle cellulaire de passer de la phase G1 à la phase S. Les inhibiteurs de CDK4/6 bloquent l'activité des CDK4/6, empêchant la phosphorylation de Rb en aval et entraînant l'arrêt du cycle cellulaire.

- Les iCDK4/6 possède une haute sélectivité, mais une puissance relative différente contre CDK4 et CDK6 ([tableau 1.1](#))⁹.
- Les iCDK4/6 ont des profils de toxicité différents malgré leur mode d'action commun¹¹. Les profils de toxicité uniques peuvent être liés aux rapports d'inhibition de CDK4 par rapport à CDK6 et d'effets non ciblés.
 - La CDK6 est impliquée dans la différenciation des cellules souches sanguines, c'est pourquoi la neutropénie et la leucopénie sont des toxicités clés associées aux inhibiteurs de CDK4/6¹². L'abémaciclib, qui présente une sélectivité élevée de CDK4, est associé à des taux plus faibles de neutropénie de tous types comparés au palbociclib et au ribociclib¹².
 - Une toxicité gastro-intestinale associée à l'abémaciclib peut être due à l'inhibition de la CDK9³.

Tableau 1.1 : Activité des inhibiteurs de CDK4/6 contre les kinases dépendantes aux cyclines

AGENT	PUISSEANCE RELATIVE DES CDK4/6 ⁹	AFFINITÉ POUR LES KINASES CIBLÉES ¹³			
		CDK4	CDK6	CDK9	AUTRES KINASES ^a
Abémaciclib	CDK4 >> CDK6	★★★	★	★★	★
Palbociclib	CDK4 ≈ CDK6	★★	★★	-	-
Ribociclib	CDK4 > CDK6	★★★	★★	-	-

Légende : - = absence d'affinité; ★ = présence d'affinité; ★★ = grande affinité; ★★★ = très grande affinité.

^a L'abémaciclib inhibe d'autres kinases impliquées dans la prolifération cellulaire, l'inflammation et l'oncogenèse¹³.

2. Indications de Santé Canada

- Les indications de Santé Canada figurant dans le [tableau 2.1](#) sont exactes au moment de la publication.

Tableau 2.1 : Indications d'utilisation de Santé Canada

iCDK4/6 Essai connexe	INDICATIONS D'UTILISATION DE SANTÉ CANADA	PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DU PATIENT ET DE LA MALADIE
Abémaciclib (VERZENIO®)⁶ monarchE (NCT03155997)	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué dans le traitement du <u>cancer du sein RH+/HER2- précoce</u> avec atteinte ganglionnaire et à risque élevé de récidive selon les caractéristiques cliniques et pathologiques <ul style="list-style-type: none"> – Chez les patients adultes comme <u>traitement adjuvant</u>. – En association avec un <u>traitement endocrinien (TE)</u>. 	<ul style="list-style-type: none"> Cancer du sein RH+/HER2- précoce Avec atteinte ganglionnaire Risque élevé de récidive Traitement adjuvant
MONARCH 3 (NCT02246621) MONARCH 2 (NCT02107703) MONARCH 1 (NCT02102490)	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué dans le traitement du <u>cancer du sein RH+/HER2- avancé (CSA) ou métastatique (CSM)</u> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les femmes ménopausées comme <u>traitement endocrinien initial</u>. – En association avec un <u>inhibiteur de l'aromatase</u>^a. Indiqué dans le traitement du <u>CSA RH+/HER2- ou CSM</u> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les femmes présentant <u>une progression de la maladie après un TE</u>. – En association avec le <u>fulvestrant</u>. – Les femmes pré ou pérимénopausées doivent également être traitées par un agoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH). Indiqué dans le traitement du <u>CSA RH+/HER2- ou CSM</u> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les femmes présentant <u>une progression de la maladie après un TE et au moins 2 schémas chimiothérapeutiques antérieurs</u> dont un dans le traitement du cancer métastatique et au moins un contenant des taxanes. – En <u>monothérapie</u>. 	<ul style="list-style-type: none"> CS RH+/HER2- Maladie au stade avancé ou métastatique Polythérapie : dans le cadre d'un TE initial ou après une progression de la maladie sous TE Monothérapie : progression après TE et ≥ 2 schémas de chimiothérapie antérieurs
Palbociclib (IBRANCE® + génériques)¹⁴ PALOMA 2 (NCT01740427) PALOMA 3 (NCT01942135)	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué dans le traitement du <u>cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique (CSLA/CSM)</u> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les femmes pré/pérимénopausées ou ménopausées, ou chez les hommes, en tant que <u>traitement endocrinien initial</u>. – En association avec un <u>inhibiteur de l'aromatase</u>^b. – Les hommes et les femmes pré/pérимénopausées doivent également être traitées par un agoniste de la GnRH. Indiqué dans le traitement du <u>CSLA/CSM RH+/HER2-</u> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les femmes pré/pérимénopausées ou ménopausées, ou les hommes, <u>présentant une progression de la maladie après un TE antérieur</u>. – En association avec le <u>fulvestrant</u>. – Les hommes et les femmes pré/pérимénopausées doivent également être traitées par un agoniste de la GnRH. 	<ul style="list-style-type: none"> CS RH+/HER2- Maladie localement avancée ou métastatique Polythérapie : dans le cadre d'un TE initial ou après une progression de la maladie sous TE
INAVO120 (NCT04191499) ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué dans le traitement du <u>CS RH+/HER2- localement avancé ou métastatique</u> présentant une mutation de <i>PIK3CA</i> et une <u>résistance endocrinienne</u> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les patients adultes après une récidive <u>pendant ou après un TE adjuvant</u>. – En association avec le <u>fulvestrant ET l'inavolilisib</u>^c. 	
Ribociclib (KISQALI®)⁷ NATALEE (NCT03701334)	<ul style="list-style-type: none"> [<i>Nouvelle indication (juin 2025) pour le traitement du cancer du sein précoce RH+/HER2- stade II et III à haut risque de récidive. Consulter la monographie du produit pour obtenir de plus amples renseignements.</i>] 	
MONALEESA 2 (NCT01958021) MONALEESA 7 (NCT02278120) MONALEESA 3 (NCT02422615)	<ul style="list-style-type: none"> Indiqué dans le traitement du <u>CSA RH+/HER2- ou CSM</u> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les femmes pré/pérимénopausées ou ménopausées, ou chez les hommes, en tant que <u>traitement endocrinien initial</u>. – En association avec un <u>inhibiteur de l'aromatase</u>. – Les femmes pré/pérимénopausées et les hommes sous TE doivent également être traités par un agoniste de la GnRH. Indiqué dans le traitement du <u>CSA RH+/HER2- ou CSM</u> <ul style="list-style-type: none"> – Chez les femmes ménopausées comme <u>traitement endocrinien initial ou après une progression de la maladie sous TE</u>. En association avec le <u>fulvestrant</u>. 	<ul style="list-style-type: none"> CS RH+/HER2- Maladie au stade avancé ou métastatique Polythérapie : dans le cadre d'un TE initial ou après une progression de la maladie sous TE

^a L'efficacité clinique de l'abémaciclib en association avec le létrazole ou l'anastrozole chez les femmes ménopausées a été démontrée. ^b L'efficacité clinique du palbociclib en association avec le létrazole chez les femmes ménopausées a été démontrée. ^c Depuis août 2025, l'inavolilisib est en cours d'examen par l'Agence canadienne des médicaments en vue d'un remboursement public¹⁶.

REMARQUE : Le ribociclib dans le traitement du cancer du sein précoce

- L'indication du ribociclib dans le traitement du cancer du sein précoce a été évaluée dans le cadre de l'essai clinique NATALEE⁷. Cette indication a reçu l'approbation de Santé Canada en juin 2025, mais l'Agence des médicaments du Canada n'avait pas publié une ébauche de recommandation de remboursement en date d'août 2025^{7,17}.
- En raison du moment de l'approbation, cette ressource ne fournit pas de plus amples renseignements concernant l'utilisation clinique du ribociclib dans le traitement du cancer du sein précoce.

3. Posologie et durée du traitement

- Les instructions posologiques relatives aux traitements endocriniens administrés en concomitance avec les iCDK4/6 dépassent le cadre de cette ressource. Pour en savoir plus, consultez les monographies de produits respectives.
- Comme indiqué dans les tableaux qui suivent, les calendriers d'administration des iCDK4/6 diffèrent.
- Des réductions de dose peuvent être nécessaires en raison de toxicités liées au traitement. Les analyses des essais cliniques confirment le bénéfice thérapeutique durable des inhibiteurs de CDK4/6 à des doses réduites¹⁸⁻²¹.

ABÉMACICLIB

- L'abémaciclib est disponible en comprimés ovales de 50 mg (beige), 100 mg (blanc), 150 mg (jaune) ou 200 mg (beige)⁶.
- Les femmes pré/péménopausées et les hommes traités par abémaciclib en association avec un inhibiteur de l'aromatase doivent également être traités par un agoniste de la GnRH, conformément à la pratique clinique locale⁶.

Tableau 3.1 : Posologie et durée du traitement par ABÉMACICLIB

Cancer du sein précoce	
Instauration du traitement	<ul style="list-style-type: none">Début du traitement :<ul style="list-style-type: none">- Dans les 16 mois suivant l'ablation chirurgicale définitive de la tumeur primaire du sein²².- 12 semaines après l'instauration d'une hormonothérapie⁶.
Dose recommandée	<ul style="list-style-type: none">En association avec un TE : comprimé de 150 mg par voie orale, 2 f.p.j. en continu (c.-à-d. aucun jour d'arrêt dans un cycle de 28 jours, sauf indication clinique)⁶.<ul style="list-style-type: none">- Dans l'essai monarchE, le traitement endocrinien standard comprenait un <u>inhibiteur de l'aromatase (IA)</u> ou le <u>tamoxifène</u>⁶.
Durée	<ul style="list-style-type: none">Poursuivre jusqu'à la fin du traitement de deux ans <u>OU</u> jusqu'à la récidive de la maladie ou une toxicité inacceptable⁶.
Cancer du sein avancé ou métastatique	
Dose recommandée	<ul style="list-style-type: none">En association avec un TE : comprimé de 150 mg par voie orale, 2 f.p.j. en continu⁶.<ul style="list-style-type: none">- Administré en association avec un <u>IA</u> ou le <u>fulvestrant</u>. Pour connaître les indications d'utilisation, consultez le tableau 2.1.Monothérapie : comprimé de 200 mg par voie orale, 2 f.p.j. en continu⁶.
Durée	<ul style="list-style-type: none">Poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable⁶.
Instructions pour le patient	
Comment prendre l'abémaciclib?	<ul style="list-style-type: none">Avaler les comprimés entiers avec ou sans nourriture. Ne pas ingérer de comprimés qui ne sont pas intacts⁶.Prendre les doses à peu près à la même heure chaque jour⁶.<u>NE PAS</u> prendre de dose supplémentaire si vous vomissez ou si vous oubliez de prendre une dose. Prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle⁶.Conserver les comprimés à température ambiante (entre 15 et 30 °C)⁶.
Précautions et modifications posologiques liées au dysfonctionnement d'un organe	
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none">Insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr ≥ 30 ml/min)^a : aucune modification de la dose⁶.Insuffisance rénale grave (ClCr < 30 ml/min)^a; IRT : aucune donnée disponible²³.
Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none">Insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B selon score de Child-Pugh)^b : aucune modification de la dose²³.Insuffisance hépatique grave (classe C du score de Child-Pugh) : réduire la fréquence d'administration à une fois par jour⁶.Pour en savoir plus sur la modification de la dose et la prise en charge de l'hépatotoxicité, consultez le tableau 7.4.

Suite du tableau.

Modifications posologiques en cas d'effets secondaires ⁶			
	Première réduction de dose	Deuxième réduction de dose	Troisième réduction de dose
Association de doses avec un traitement endocrinien	• 100 mg 2 f.p.j.	• 50 mg 2 f.p.j.	• Arrêter l'abémaciclib
Dose pour monothérapie	• 150 mg 2 f.p.j.	• 100 mg 2 f.p.j.	• 50 mg 2 f.p.j.

^aDans la pratique, la plupart des valeurs de la clairance de la créatinine sont susceptibles d'être estimées. ^b Le score de Child-Pugh est la somme des valeurs (entre 1 et 3) attribuées à cinq domaines : encéphalopathie hépatique, ascite, bilirubine, albumine et taux de prothrombine (TP). Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site <https://www.rxcirrhose.ca/child-pugh?hl=fr>²⁴.

2 f.p.j. : deux fois par jour; CICr : clairance de la créatinine; IA : inhibiteur de l'aromatase; IRT : insuffisance rénale terminale; TE : traitement endocrinien.

PALBOCICLIB

- Le palbociclib (générique et de marque) est disponible en comprimés de 75 mg (ronds, violet clair), 100 mg (ovales, verts) ou 125 mg (ovales, violet clair)^{14,25,26}.
- Les femmes pré/pérимénopausées traitées par palbociclib + fulvestrant ou palbociclib + un inhibiteur de l'aromatase, ainsi que les hommes traités par palbociclib + un inhibiteur de l'aromatase, doivent également être traités par un agoniste de la GnRH, conformément à la pratique clinique locale¹⁴.

Tableau 3.2 : Posologie et durée du traitement par **PALBOCICLIB**

Cancer du sein avancé ou métastatique		
Dose recommandée	<ul style="list-style-type: none"> Palbociclib : comprimé de 125 mg par voie orale une fois par jour, 21 jours sous traitement, 7 jours sans traitement (cycles de 28 jours)¹⁴. Administré en association avec un <u>IA</u> ou le <u>fulvestrant</u>¹⁴. <ul style="list-style-type: none"> Pour connaître les directives posologiques, consultez les monographies de produits correspondantes. 	
Durée	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement tant que le patient tire des bienfaits cliniques du traitement ou jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable¹⁴. 	
Instructions pour le patient		
Comment prendre le palbociclib?	<ul style="list-style-type: none"> Avaler les comprimés entiers avec ou sans nourriture. Ne pas ingérer les comprimés brisés, craquelés ou qui ne sont pas intacts¹⁴. Prendre la dose à peu près à la même heure chaque jour¹⁴. <u>NE PAS</u> prendre de dose supplémentaire si vous vomissez ou si vous oubliez de prendre une dose. Prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle¹⁴. Conserver les comprimés à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans leur emballage d'origine²⁷. 	
Précautions et modifications posologiques liées au dysfonctionnement d'un organe		
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale légère, modérée ou grave (CICr ≥ 15 ml/min)^a : aucune modification de la dose¹⁴. Patients nécessitant une hémodialyse : aucune donnée disponible¹⁴. 	
Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance hépatique légère à modérée (classe A ou B selon score de Child-Pugh) : aucune modification de la dose¹⁴. Insuffisance hépatique grave (classe C selon score de Child-Pugh) : réduire la dose initiale à 75 mg une fois par jour. Surveiller les patients pour déceler toute toxicité²⁷. 	
Modifications posologiques en cas d'effets secondaires ¹⁴		
<ul style="list-style-type: none"> Des interruptions/retards temporaires de dose ou des réductions de dose, ou l'arrêt du traitement, peuvent être nécessaires pour gérer certains effets indésirables. 		
Première réduction de dose	Deuxième réduction de dose	Troisième réduction de dose
• 100 mg une fois par jour	• 75 mg une fois par jour	• Arrêter le palbociclib

^aDans la pratique, la plupart des valeurs de la clairance de la créatinine sont susceptibles d'être estimées.
CICr : clairance de la créatinine; IA : inhibiteur de l'aromatase.

RIBOCICLIB

- Le ribociclib est disponible sous forme de comprimés pelliculés ronds violet grisâtre de 200 mg²⁸.
- Les femmes pré/pérимénopausées ou les hommes traités par ribociclib en polythérapie doivent également être traités par un agoniste de la GnRH, conformément aux normes de pratique clinique locale²⁸.
- Le ribociclib NE doit PAS être utilisé en association avec le tamoxifène en raison de problèmes d'innocuité liés à l'allongement de l'intervalle QT¹³.

Tableau 3.3 : Posologie et durée du traitement par **RIBOCICLIB**

Cancer du sein avancé ou métastatique ^a		
Dose recommandée	<ul style="list-style-type: none"> Ribociclib 600 mg (3 comprimés pelliculés de 200 mg) par voie orale une fois par jour, 21 jours sous traitement, 7 jours sans traitement (cycles de 28 jours)²⁸. Administré en association avec un IA ou le fulvestrant²⁸. <ul style="list-style-type: none"> Pour connaître les directives posologiques, consultez la monographie de produit correspondante. 	
Durée	<ul style="list-style-type: none"> Conformément aux protocoles des essais cliniques, poursuivre jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable²⁸. 	
Instructions pour le patient		
Comment prendre le ribociclib?	<ul style="list-style-type: none"> Avaler les comprimés entiers avec ou sans nourriture. Ne pas ingérer les comprimés brisés, craquelés ou qui ne sont pas intacts²⁸. Prendre la dose à peu près à la même heure chaque jour²⁸. <ul style="list-style-type: none"> Si possible, prendre le ribociclib le matin^{28,b}. <u>NE PAS</u> prendre de dose supplémentaire si vous vomissez ou si vous oubliez de prendre une dose. Prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle²⁸. Conserver les comprimés à température ambiante (inférieure à 30 °C) dans leur emballage d'origine pour les protéger de l'humidité²⁹. 	
Précautions et modifications posologiques liées au dysfonctionnement d'un organe		
Insuffisance rénale	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance rénale légère ou modérée : aucune modification de la dose²⁸. Insuffisance rénale grave (ClCr entre 15 et < 30 ml/min)^c : dose initiale recommandée de 200 mg chaque jour²⁹. <ul style="list-style-type: none"> Faire preuve de prudence et surveiller étroitement les patients pour déceler tout signe de toxicité²⁸. Instaurer le traitement par ribociclib seulement lorsque le bénéfice perçu est supérieur au risque potentiel²⁸. ClCr < 15 ml/min^c : aucune donnée disponible²⁹. 	
Insuffisance hépatique ^c	<ul style="list-style-type: none"> Insuffisance hépatique légère (classe A selon score de Child-Pugh) : aucune modification de la dose²⁸. Insuffisance hépatique modérée à grave (classe B ou C selon score de Child-Pugh) : dose initiale recommandée de 400 mg une fois par jour²⁸. <ul style="list-style-type: none"> Instaurer le traitement par ribociclib seulement lorsque le bénéfice perçu est supérieur au risque potentiel²⁸. 	
Modifications posologiques en cas d'effets secondaires (cancer du sein avancé) ^{28,a}		
<ul style="list-style-type: none"> Des interruptions, des réductions de dose ou l'arrêt du traitement peuvent être nécessaires pour gérer des effets indésirables graves ou intolérables du médicament. 		
Première réduction de dose	Deuxième réduction de dose	Troisième réduction de dose
• 400 mg par jour (2 comprimés de 200 mg)	• 200 mg par jour (1 comprimés de 200 mg)	• Arrêter le ribociclib

^a Les instructions relatives à la posologie et aux modifications posologiques du ribociclib dans le traitement du cancer du sein précoce diffèrent de celles applicables au traitement de la maladie à un stade avancé. Veuillez consulter la version actuelle de la monographie de produit du ribociclib pour connaître les directives concernant son utilisation dans le traitement du cancer du sein précoce. ^b La prise le soir peut augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QT, car la fréquence cardiaque ralentit naturellement pendant le sommeil³⁰. ^c Dans la pratique, la plupart des valeurs de la clairance de la créatinine sont susceptibles d'être estimées.
ClCr : clairance de la créatinine; IA : inhibiteur de l'aromatase.

4. Évaluation de référence

- L'abémaciclib et le ribociclib peuvent nuire au fœtus et il est possible que le palbociclib nuise au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes^{6,14,28}.
- Le ribociclib est contre-indiqué chez les patients présentant²⁸ :
 - un syndrome congénital du QT long non traité;
 - un intervalle QTcF initial ≥ 450 ms;
 - un risque significatif d'allongement de l'intervalle QTc.
 - Par exemple : patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, de bradyarythmie, d'angor instable et de maladies cardiaques importantes ou non contrôlées (y compris un infarctus du myocarde récent)²⁹.
- Éviter le traitement par ribociclib chez les patients présentant une hypokaliémie non corrigée, une hypomagnésémie ou une hypocalcémie²⁸.
 - Corriger l'hypokaliémie, l'hypomagnésémie et l'hypocalcémie avant d'instaurer ou de poursuivre le traitement par ribociclib²⁸.

ÉVALUATIONS DE RÉFÉRENCE

- Pour connaître les précautions et les modifications posologiques recommandées en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, consultez les [tableaux 3.1, 3.2, et 3.3](#).
- Pour connaître les modifications posologiques en cas d'interaction médicamenteuse avec l'abémaciclib et le ribociclib, consultez les [tableaux 4.2 et 4.4](#).

Tableau 4.1 : Évaluations de référence recommandées avant l'initiation d'un inhibiteur de CDK4/6

	Abémaciclib ^{6,23}	Palbociclib ^{14,27}	Ribociclib ^{28,29}
Formule sanguine complète	✓	✓	✓
Tests de la fonction hépatique (ALT, AST, bilirubine totale) ⁴	✓	✓	✓
Tests de la fonction rénale	✓	✓	✓
Électrocardiogramme (ECG)			✓
Électrolytes sériques ^a	✓ ^b		✓
Test de grossesse ^c	✓	✓ ^d	✓

^aPotassium, calcium, phosphore et magnésium inclus. ^b Les électrolytes sont un paramètre suggéré pour la surveillance clinique avant l'instauration d'un traitement par l'abémaciclib²³. ^c Pour les patientes aptes à procréer. ^d Opinion clinique (mars 2025).

ALT : alanine aminotransférase; AST : aspartate aminotransférase.

CALCUL DE L'INTERVALLE QT (AVEC LE RIBOCICLIB)

- L'intervalle QT correspond à la durée entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T sur un électrocardiogramme³¹.
 - La fin de l'onde T est définie comme le point où la tangente de la pente descendante de l'onde T croise la ligne de base³¹.
- L'intervalle QT est régulièrement transformé en intervalle QT corrigé (QTc), qui corrige l'influence de la fréquence cardiaque³².
 - Différentes formules existent pour calculer l'intervalle QTc. Pour plus de détails, consultez l'[Annexe 1](#).
- Scanner les codes QR pour accéder à des outils en ligne gratuits permettant de calculer l'intervalle QTc.
- Une surveillance par ECG à domicile peut être envisagée via l'utilisation d'un ECG personnel approuvé par Santé Canada (KardiaMobile®) qui enregistre les données du rythme cardiaque sur un téléphone mobile^{33,34}.
- Le ribociclib est contre-indiqué chez les patients dont l'intervalle QTcF initial est ≥ 450 ms²⁸.



VÉRIFICATION DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- Consulter un pharmacien ou toute autre ressource complète sur les interactions entre médicaments. Scannez le code QR pour accéder à une ressource sur les interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de CDK4/6.
- Il est important de connaître les antécédents détaillés du patient en ce qui concerne les médicaments concomitants (y compris les médicaments en vente libre et sur ordonnance, les suppléments, les vitamines et les produits à base de plantes) afin de minimiser les effets indésirables³⁵.
- Conseillez aux patients de consulter leur équipe de soins oncologiques avant d'entamer tout nouveau médicament alors qu'ils sont traités par iCDK4/6³⁵.



Tableau 4.2 : Interactions médicamenteuses et considérations cliniques relatives à L'ABÉMACICLIB

AGENT	EXAMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Inhibiteurs/Inducteurs du CYP3A		
Puissants inducteurs du CYP3A	• Millepertuis, rifampin, carbamazépine, phénytoïne ⁶	• Une exposition peut diminuer les concentrations d'abémaciclib ⁶ . • Éviter l'utilisation concomitante; envisager d'autres agents ⁶ .
Inhibiteurs puissants du CYP3A	• Voriconazole, itraconazole, kéroconazole, clarithromycine ⁶	• Une exposition peut augmenter les concentrations d'abémaciclib ⁶ . • Éviter l'utilisation concomitante ⁶ . • Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A ne peut être évitée, réduire la dose d'abémaciclib (voir ci-dessous) ⁶ .
Inhibiteurs modérés du CYP3A	• Ciprofloxacine, diltiazem, vérapamil ⁶	• Une exposition peut augmenter les concentrations d'abémaciclib ⁶ . • Faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs modérés ou faibles du CYP3A ⁶ .
Inhibiteurs faibles du CYP3A	• Ranitidine ⁶	• Si l'administration concomitante d'un inhibiteur modéré du CYP3A ne peut être évitée, réduire la dose d'abémaciclib (voir ci-dessous) ⁶ .
Substrats du transporteur		
Substrats OCT2, MATE1, MATE2	• Metformine ⁶	• L'abémaciclib réduit la clairance rénale de la metformine ⁶ . • Faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de substrats OCT2, MATE1 et MATE2 pertinents sur le plan clinique ⁶ . • Surveiller la glycémie et déceler toute toxicité liée à la metformine (p. ex., douleurs abdominales, diarrhées, nausées/vomissements, ballonnements) ³⁶ .
Glycoprotéine P et substrats de BCRP ^a	• Digoxine ⁶	• Des interactions entre l'abémaciclib et les substrats de transporteur avec un index thérapeutique étroit peuvent se produire ⁶ .
Interactions médicaments-aliments		
Pamplemousse, produits contenant de l'extrait de pamplemousse, jus de pamplemousse		• Une exposition peut augmenter les concentrations d'abémaciclib ⁶ . • Les patients doivent éviter ces aliments pendant le traitement par abémaciclib ⁶ .
Précautions et modifications posologiques en cas d'interactions médicamenteuses^b		
Administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A ⁶	Si l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A ne peut être évitée, réduire la dose d'abémaciclib comme suit :	
	Inhibiteur puissant du CYP3A	• Ajuster la dose d'abémaciclib à 50 mg 2 f.p.j. • Avec le kéroconazole, réduire la dose d'abémaciclib à 50 mg une fois par jour. • Avec la clarithromycine, réduire la dose d'abémaciclib à 100 mg 2 f.p.j.
	Inhibiteur modéré du CYP3A	• Ajuster la dose d'abémaciclib à 50 mg 2 f.p.j. • Avec le diltiazem ou le vérapamil, réduire la dose d'abémaciclib à 100 mg 2 f.p.j.
	Inhibiteur faible du CYP3A	• Ajuster la dose d'abémaciclib à 100 mg 2 f.p.j.
		• Après 3 à 5 demi-vies suivant l'arrêt de l'inhibiteur du CYP3A, augmenter la dose d'abémaciclib à celle utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP3A. • Éviter de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse ou des produits à base de pamplemousse.

^a Veuillez consulter la version actuelle de la monographie de produit de l'abémaciclib pour connaître les directives concernant l'association de l'abémaciclib avec des statines.

^b Surveiller étroitement les patients pendant la durée d'administration des médicaments concomitants pour lesquels une réduction de la dose ou une mise en garde est recommandée⁶.

Tableau 4.3 : Interactions médicamenteuses et considérations cliniques relatives au PALBOCICLIB

AGENT	EXAMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Inhibiteurs/Inducteurs du CYP3A		
Puissants <u>inducteurs</u> du CYP3A	• Millepertuis, rifampin, carbamazépine, phénytoïne ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> Une exposition peut diminuer les concentrations de palbociclib¹⁴. Éviter l'utilisation concomitante¹⁴.
Inducteurs modérés du CYP3A	• Éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline, bosentan ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> Une exposition peut diminuer les concentrations de palbociclib¹⁴. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose si l'utilisation concomitante du palbociclib avec des inducteurs <u>modérés</u> du CYP3A est inévitable¹⁴.
Inhibiteurs puissants du CYP3A	• Voriconazole, itraconazole, kéroconazole, clarithromycine ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> Une exposition peut augmenter les concentrations de palbociclib¹⁴. Éviter l'utilisation concomitante¹⁴.
Substrats de CYP3A		
Substrats sensibles du CYP3A avec un index thérapeutique étroit	• Évérolimus, sirolimus, tacrolimus, midazolam, fentanyl, cyclosporine, pimozide, quinidine, dihydroergotamine, ergotamine ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> Une exposition au substrat peut être augmentée par le palbociclib¹⁴. Réduire la dose de substrat sensible du CYP3A si nécessaire¹⁴.
Statines^a	• Simvastatine, atorvastatine ³⁷	<ul style="list-style-type: none"> Une exposition au substrat peut être augmentée par le palbociclib¹⁴. Des cas de rhabdomyolyse sévère ont été signalés lors de l'utilisation concomitante de palbociclib et de simvastatine (40 ou 80 mg/jour) ou d'atorvastatine (40 mg/jour)³⁸. Réduire la dose de substrat sensible du CYP3A si nécessaire¹⁴.
Interactions médicaments-aliments		
Pamplemousse, produits contenant de l'extrait de pamplemousse, jus de pamplemousse		<ul style="list-style-type: none"> Une exposition peut augmenter les concentrations de palbociclib¹⁴. Les patients doivent éviter ces aliments pendant le traitement par le palbociclib¹⁴.

^a Veuillez consulter la version actuelle de la monographie de produit du palbociclib pour connaître les directives concernant l'association du palbociclib avec des statines.

Tableau 4.4 : Interactions médicamenteuses et considérations cliniques relatives au RIBOCICLIB

AGENT	EXAMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Inhibiteurs/Inducteurs du CYP3A		
Puissants <u>inducteurs</u> du CYP3A	• Millepertuis, rifampin, carbamazépine, phénytoïne ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> Une exposition peut diminuer les concentrations de ribociclib²⁸. Éviter l'utilisation concomitante; envisager d'autres agents²⁸.
Inhibiteurs puissants du CYP3A	• Voriconazole, itraconazole, kéroconazole, clarithromycine ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> Une exposition peut augmenter les concentrations de ribociclib²⁸. Éviter l'utilisation concomitante; envisager d'autres agents²⁸. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, réduire la dose de ribociclib (voir ci-dessous). Surveiller les patients pour déceler les effets indésirables du médicament²⁸.
Substrats du CYP3A4		
Substrats du CYP3A4 avec un index thérapeutique étroit	• Évérolimus, sirolimus, tacrolimus, midazolam, fentanyl, cyclosporine, pimozide, quinidine, dihydroergotamine, ergotamine ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante de ribociclib avec des substrats du CYP3A4 peut augmenter la concentration de substrat du CYP3A4²⁸. Éviter l'utilisation concomitante²⁸. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il peut être nécessaire de réduire la dose de substrat sensible du CYP3A4²⁹.
Statines	• Simvastatine, atorvastatine ³⁷	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante de ribociclib avec des substrats du CYP3A4 peut augmenter la concentration de substrat du CYP3A4²⁸. Des cas de rhabdomyolyse sévère ont été signalés lors de l'utilisation concomitante de ribociclib et simvastatine (40 mg/jour)^{38,39}. Éviter l'utilisation concomitante²⁸. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il peut être nécessaire de réduire la dose de substrat sensible du CYP3A4²⁹.
Anticoagulants oraux directs (AOD) – substrats du CYP3A4 et de la glycoprotéine P⁴⁰	• Apixaban, rivaroxaban ³⁷	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante du ribociclib et de l'apixaban ou du rivaroxaban peut augmenter la concentration d'AOD⁴¹. Faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'AOD et de ribociclib; peut augmenter le risque d'hémorragie³⁵.

Suite du tableau.

AGENT	EXAMPLES	CONSIDÉRATIONS CLINIQUES
Substrats du transporteur		
BCRP, OCT2, MATE1, BSEP	<ul style="list-style-type: none"> Metformine¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> Le ribociclib peut augmenter les effets secondaires des substrats de ces transporteurs; surveiller étroitement les patients pendant l'administration concomitante^{28,37}. Surveiller la glycémie et déceler toute toxicité liée à la metformine (p. ex., douleurs abdominales, diarrhées, nausées/vomissements, ballonnements)³⁶.
Agents prolongeant l'intervalle QTc <i>Éviter l'utilisation concomitante du ribociclib et d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou induire une torsade de pointes²⁸.</i>		
Agents prolongeant l'intervalle QTc	<ul style="list-style-type: none"> Tamoxifène²⁸ Antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine)²⁸ Antiarythmiques de classe III (p. ex., sotalol)²⁸ Antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide)²⁸ Opioides (p. ex., méthadone)²⁸ Antibiotiques/Analogues des macrolides (p. ex., érythromycine, clarithromycine)²⁸ Antibiotiques quinolones (p. ex., ciprofloxacine)²⁸ Dompéridone²⁸ Antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., ondansétron)²⁸ Agonistes des récepteurs bêta-2 (p. ex., salmétérol)²⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> Risque accru d'allongement de l'intervalle QT²⁹. Éviter l'utilisation concomitante²⁸. Interrompre le traitement par d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc pendant le traitement par ribociclib. Opter pour des médicaments concomitants alternatifs qui n'allongent pas l'intervalle QTc²⁸. S'il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante d'agents allongeant l'intervalle QTc²⁸. <ul style="list-style-type: none"> Mesurer les électrolytes et procéder à un ECG avant le traitement et après l'instauration de tout médicament allongeant l'intervalle QTc. Surveiller périodiquement l'ECG et les électrolytes (selon les indications cliniques).
Autres		
Médicaments qui réduisent la fréquence cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> Béta-bloquants, inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques, glycosides digitaliques, inhibiteurs de la cholinestérase, alpha2-agonistes des récepteurs adrénériques, modulateurs des récepteurs de la sphingosine 1-phosphate et inhibiteurs If²⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du risque d'arythmie²⁹. Si impossible à éviter, faire preuve de prudence lors d'une utilisation concomitante²⁸.
Médicaments agissant sur les électrolytes	<ul style="list-style-type: none"> Diurétiques, laxatifs, lavements, corticostéroïdes à forte dose, amphotéricine B, inhibiteurs de la pompe à protons²⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> Un déséquilibre électrolytique sérique peut survenir²⁹. Éviter dans la mesure du possible²⁸.
Interactions médicaments-aliments		
Pamplemousse, jus de pamplemousse, produits contenant du pamplemousse		<ul style="list-style-type: none"> Une exposition peut augmenter les concentrations de ribociclib²⁸. Les patients doivent éviter ces aliments pendant le traitement par ribociclib²⁸.
Précautions et modifications posologiques en cas d'interactions médicamenteuses (cancer du sein avancé)		
Administration concomitante d'inhibiteurs du CYP3A ^{28,a}	<ul style="list-style-type: none"> Si l'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A ne peut être évitée, ajuster la dose de ribociclib comme suit : 	
	Inhibiteur puissant du CYP3A	<ul style="list-style-type: none"> Réduire la dose de ribociclib à 400 mg une fois par jour.
	<ul style="list-style-type: none"> Après au moins 5 demi-vies d'élimination suivant l'arrêt du traitement par inhibiteur puissant du CYP3A, ajuster la dose de ribociclib à celle utilisée avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur puissant du CYP3A. 	

^a Veuillez consulter la version actuelle de la monographie de produit du ribociclib pour connaître les directives concernant les modifications posologiques dans le traitement du cancer du sein précoce.

5. Recommandations en matière de surveillance

SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITÉS PAR ABÉMACICLIB

- Élévation du taux de créatinine sérique :** une élévation stable du taux de créatinine sérique est fréquente pendant le traitement par abémaciclib²³.
 - Cet effet est réversible après l'arrêt du traitement et n'est pas associé à une altération de la fonction glomérulaire^{23,42}.
 - Envisager d'évaluer la fonction rénale avec d'autres marqueurs non basés sur la créatinine, comme l'azote uréique sanguin²³.

Tableau 5.1 : Surveillance de routine suggérée pendant le traitement par ABÉMACICLIB^{4,6}

[Cycle de 28 jours]	Référence	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Par la suite									
Jour		1	15	1	15	1	15	1	15										
Hémogramme complet ^a	✓		✓	✓	✓	✓		✓		Selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin.									
Tests de la fonction hépatique ^b	✓		✓	✓	✓	✓		✓		Selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin.									
Créatinine ± urée ^{43,44}	✓			✓		✓				Selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin.									
Électrolytes ^{23,c}	✓	Selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin.																	
Cholestérol et triglycérides sériques ^{43,44,d}	✓	Selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin.																	
Autres évaluations de la toxicité clinique ²³	Évaluer les signes et les symptômes des effets gastro-intestinaux, dermatologiques et de la fatigue à chaque visite. Demander au patient sa fréquence d'utilisation du lopéramide [OC].																		
Infection/myélosuppression	Surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection (p. ex., frissons, fièvre, essoufflements).																		
Surveillance des toxicités moins fréquentes, mais graves																			
MPI/pneumonite	Surveiller les symptômes pulmonaires indiquant une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite (p. ex., dyspnée, hypoxie, toux).																		
Thromboembolie veineuse	Surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'événements thromboemboliques veineux, y compris une embolie pulmonaire (p. ex., douleurs thoraciques, essoufflements, douleurs, enflure et rougeurs d'un bras ou d'une jambe).																		

^a Surveiller l'hémogramme avant le début du traitement par l'abémaciclib, toutes les deux (2) semaines pendant les deux premiers mois, une (1) fois par mois le troisième et quatrième mois, puis selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin⁶. ^b Surveiller l'ALT, l'AST et la bilirubine sérique avant le début du traitement par l'abémaciclib, toutes les deux (2) semaines pendant les deux premiers mois, une (1) fois par mois le troisième et quatrième mois, puis selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin⁶. ^c Les électrolytes (y compris le calcium) sont suggérés pour la surveillance clinique²³. ^d Cholestérol et triglycérides sériques au départ si cela est indiqué sur le plan clinique^{43,44}.

SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITÉS PAR PALBOCICLIB

Tableau 5.2 : Surveillance de routine suggérée pendant le traitement par PALBOCICLIB^{4,14}

[Cycle de 28 jours]	Référence	Cycle 1		Cycle 2		Cycles 3 à 6		Par la suite														
Jour		1	15	1	15	1	15															
Hémogramme complet ^{14,45,46,a}	✓		✓	✓	✓	✓		Si NAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l durant les cycles 1 à 6 : hémogramme et créatinine avant chaque 3 ^e cycle.														
Créatinine ^{45,46}	✓			✓		✓		Si NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l durant les cycles 1 à 6 : hémogramme et créatinine avant chaque cycle.														
Tests de la fonction hépatique ²⁷	✓	Selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin.																				
Autres évaluations de la toxicité clinique ²⁷	Évaluer les saignements, les éruptions cutanées, les maux de tête, la mucosité, la fatigue et les effets gastro-intestinaux à chaque visite.																					
Infection/myélosuppression	Surveiller l'apparition de signes et de symptômes de myélosuppression et d'infection (p. ex., frissons, fièvre, essoufflements).																					
Surveillance des toxicités moins fréquentes, mais graves																						
MPI/pneumonite	Surveiller les symptômes pulmonaires indiquant une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite (p. ex., dyspnée, hypoxie, toux).																					
Thromboembolie veineuse	Surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'événements thromboemboliques veineux, y compris une embolie pulmonaire (p. ex., douleurs thoraciques, essoufflements, douleurs, enflure et rougeurs d'un bras ou d'une jambe).																					

^a Surveiller l'hémogramme avant le début du traitement par palbociclib, au début de chaque cycle, le 15^e jour des deux premiers cycles, puis selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin. Une surveillance plus étroite est recommandée chez les patients présentant une neutropénie. Consultez les directives du tableau 6.2¹⁴.

SURVEILLANCE DES PATIENTS TRAITÉS PAR RIBOCICLIB

Tableau 5.3 : Surveillance de routine suggérée pendant le traitement par RIBOCICLIB^{4,28}

[Cycle de 28 jours]	Référence	Cycle 1		Cycle 2		Cycles 3 à 6		Par la suite							
Jour		1	15	1	15	1	15								
Hémogramme complet ^{28,47,48,a}	✓		✓	✓	✓	✓		Si NAN ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l durant les cycles 1 à 6 : hémogramme et créatinine avant chaque 3 ^e cycle. Si NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l durant les cycles 1 à 6 : hémogramme et créatinine avant chaque cycle ou tous les deux cycles.							
Créatinine ^{29,47,48}	✓		✓	✓		✓									
Tests de la fonction hépatique ^b	✓		✓	✓	✓			Selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin.							
ECG ^{7,c}	✓		✓	Selon les indications cliniques lors de chaque visite chez le médecin en fonction des facteurs de risque de chaque patient.											
Électrolytes sériques ^{7,c,d}	✓	✓		✓		✓		Selon les indications cliniques lors de chaque visite chez le médecin en fonction des facteurs de risque de chaque patient.							
Autres évaluations de la toxicité clinique		Évaluer les saignements, les effets gastro-intestinaux et cutanés, et la fatigue à chaque visite ²⁹ . Évaluer les signes de syncope et les palpitations [OC].													
Infection/myélosuppression	Surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'infection (p. ex., frissons, fièvre, essoufflements, miction douloureuse).														
Surveillance des toxicités moins fréquentes, mais graves															
MPI/pneumonite	Surveiller les symptômes pulmonaires indiquant une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite (p. ex., dyspnée, hypoxie, toux).														
Thromboembolie veineuse	Surveiller de près les patients à risque afin de déceler des signes et des symptômes d'événements thromboemboliques veineux, y compris une embolie pulmonaire (p. ex., douleurs thoraciques, essoufflements, douleurs, enflure et rougeurs d'un bras ou d'une jambe).														

^a Surveiller l'hémogramme avant le début du traitement par ribociclib, deux (2) fois par semaine les deux premiers cycles, au début des quatre cycles suivants, puis selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin²⁸. ^b Effectuer des tests de la fonction hépatique avant le début du traitement par ribociclib. Surveiller deux (2) fois par semaine les deux premiers cycles, au début des quatre cycles suivants, puis selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin. Augmenter la fréquence de surveillance si des anomalies de la fonction hépatique sont observées. Consultez les directives du tableau 7,4²⁸. ^c La fréquence de la surveillance est conforme aux directives mises à jour dans la version de juin 2025 de la monographie de produit du ribociclib⁷. ^d Les électrolytes sériques comprennent le potassium, le phosphore, le magnésium et le calcium²⁸.

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

- Remarque : les définitions des grades CTCAE v4/4.03 figurant dans les tableaux de la section 6 cadrent avec les versions des CTCAE utilisées dans les essais MONARCH, PALOMA et MONALEESA, ainsi que les conseils de prise en charge de la toxicité figurant dans les monographies de produits.

NEUTROPÉNIE

Tableau 6.1 : Fréquence des neutropénies pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

CONTEXTE PATHOLOGIQUE	ESSAIS	NEUTROPÉNIE		NEUTROPÉNIE FÉBRILE
		Tout grade	Grade ≥ 3 ^a	Tout grade confondu
ABÉMACICLIB⁶				
Cancer du sein précoce	monarchE	46 %	< 20 %	NS
Cancer du sein métastatique	MONARCH 1,2,3	37–46 % ^b	24–27 % ^b	≤ 1 % ^c
PALBOCICLIB¹⁴				
Cancer du sein métastatique	PALOMA 2,3	79–80 % ^{d,e}	62–66 % ^{d,e}	1.8 % ^c
RIBOCICLIB²⁸				
Cancer du sein métastatique	MONALEESA 2,3,7	72–80 % ^b	58–69 % ^b	1.7 % ^c

^a Effets indésirables de grade 3 et 4 ou effets indésirables des médicaments. ^b L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 3 essais.

^c Fréquence dans tous les essais cliniques mentionnés. ^d L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 2 essais. ^e La neutropénie comprend la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles. NS, non signalé dans la monographie de produit.

Grade CTCAE ⁴⁹	1	2	3	4
Diminution 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
Neutropénie fébrile	–	–	NAN < 1,0 x 10 ⁹ /l ^a avec une température unique > 38,3 °C ou une température ≥ 38 °C soutenue pendant plus d'une heure	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée

^a Valeur convertie en unités SI.

Tableau 6.2 : Prise en charge de la neutropénie pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

FORMATION DU PATIENT		
Tous les iCDK4/6		<ul style="list-style-type: none"> Les iCDK4/6 peuvent réduire le nombre de globules blancs et provoquer des infections graves, voire mortelles^{6,14,28}. La pause d'une semaine dans le dosage du ribociclib et du palbociclib laisse le temps à la numération des cellules sanguines de se rétablir⁵⁰. Conseiller aux patients de signaler immédiatement les signes et symptômes d'infection à leur professionnel de santé : <ul style="list-style-type: none"> fièvre, frissons, infection, symptômes grippaux, fatigue, courbatures et douleurs, étourdissements, faiblesse, essoufflements^{6,14}. Souligner l'importance d'éviter tout contact avec des personnes infectieuses afin de minimiser le risque d'infection¹².
MESURES PROACTIVES		
		<ul style="list-style-type: none"> Une myélosuppression au départ augmente le risque de neutropénie⁵⁰. Surveiller l'hémogramme aux intervalles recommandés et selon les indications cliniques (voir section 5)⁵¹.
GESTION DE LA TOXICITÉ		
		<ul style="list-style-type: none"> La neutropénie survient généralement au cours des deux premiers cycles de traitement et peu fréquemment par la suite (abémaciclib), ou 15 jours après la première dose (palbociclib et ribociclib). La toxicité ne semble pas cumulative : la neutropénie diminue souvent au fur et à mesure des cycles de traitement¹². Des soins de soutien standard et des modifications posologiques peuvent être utilisés pour gérer les anomalies hématologiques⁵¹. Le G-CSF (facteur de croissance) n'est généralement pas nécessaire pour gérer la neutropénie associée aux inhibiteurs de CDK4/6³⁵. <ul style="list-style-type: none"> Les iCDK4/6 induisent un arrêt du cycle cellulaire sans causer de dommages à l'ADN ni d'apoptose des cellules précurseurs des neutrophiles. Par conséquent, les neutrophiles reprennent leur prolifération et leur nombre doit se rétablir rapidement après l'interruption ou la réduction de la dose d'inhibiteurs de CDK4/6⁵². Si le patient présente une neutropénie fébrile, suspendre le traitement et évaluer les signes et symptômes d'infection⁴.
SURVEILLANCE ET MODIFICATION DE DOSE		
Tous les iCDK4/6	Grade 1 ou 2 (< LIN-1,0 x 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification de la dose^{6,14,28,53}.
Abémaciclib⁶	Grade	Mesure à prendre
	Grade 3 (< 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration jusqu'à atteindre un seuil ≤ grade 2 (< 1,5–1,0 x 10⁹/l); aucune réduction de dose requise^{6,53}.
	À la deuxième occurrence, neutropénie fébrile ou grade 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /l)	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration jusqu'à atteindre un seuil ≤ grade 2 (< 1,5–1,0 x 10⁹/l)^{6,53}. Reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.1)^{6,53}.
Palbociclib^{14,a}	Grade	Mesure à prendre
	Grade 1 ou 2 au cours des 6 premiers cycles de traitement	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller l'hémogramme les cycles suivants, avant le début de chaque troisième cycle, puis selon les indications cliniques à chaque visite chez le médecin.
	Grade 3 (NAN < 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l)	<p>Cycle 1, Jour 1 :</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement et reconstruire l'hémogramme au bout d'une semaine. Commencer le cycle suivant à la <u>même</u> dose si rétablissement à un grade ≤ 2 (< 1,5–1,0 x 10⁹/l). <ul style="list-style-type: none"> La durée du traitement (nombre de jours par cycle) peut être réduite si le patient reçoit déjà la dose la plus faible (p. ex., 75 mg pendant 2 semaines, puis 2 semaines sans traitement) [OC]. Une étude de phase II a montré qu'un dosage alternatif du palbociclib (5 jours de traitement/ 2 jours sans traitement) associé au letrozole ou au fulvestrant réduisait la fréquence des neutropénies de ≥ grade 3 à 40,7 % sur l'ensemble des cycles de traitement⁵⁴. <p>Jour 15 (2 premiers cycles) :</p> <ul style="list-style-type: none"> Si grade 3 au jour 15 : poursuivre le traitement avec la dose en cours jusqu'à la fin du cycle; reconstruire l'hémogramme le jour 22. Si grade 4 (< 0,5 x 10⁹/l) le jour 22 → voir la ligne ci-dessous. <p>Envisager une réduction de la dose en cas de rétablissement prolongé (> 1 semaine) d'une neutropénie de grade 3 ou d'une neutropénie récurrente de grade 3 au jour 1 des cycles suivants.</p>
	Neutropénie de grade 3 (NAN < 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l) avec fièvre ≥ 38,5 °C et/ou infection, ou grade 4 (NAN < 0,5 x 10 ⁹ /l)	<p>À tout moment :</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2. Reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.2).
	Grade	Mesure à prendre
Ribociclib	Grade 3 (NAN < 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l)	<p>Cycle 1, Jour 1^{28,47,48}:</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2. Reprendre à la <u>même</u> dose. Si la neutropénie retourne au grade 3, suspendre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2, puis reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.3).

Suite du tableau.

		Jour 15 du cycle (2 premiers cycles)^{47,48} : <ul style="list-style-type: none"> Poursuivre avec la <u>même</u> dose jusqu'à la fin du cycle. Évaluer le NAN au jour 22. Si NAN $\geq 0,5 \times 10^9/l$ en J22 : poursuivre avec la <u>même</u> dose le cycle suivant, lorsque NAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Si NAN $< 0,5 \times 10^9/l$ en J22 : reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante, lorsque NAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$.
	Neutropénie fébrile de grade 3 (NAN $< 1,0 \times 10^9/l$ avec T $> 38,3^\circ C$ ou T $\geq 38^\circ C$ soutenue pdt > 1 heure) ou grade 4 (NAN $< 0,5 \times 10^9/l$)	Cycle 1, Jour 1^{28,47,48} : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à rétablissement à un grade ≤ 2. Reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.3). Jour 15 du cycle (2 premiers cycles)^{47,48} : <ul style="list-style-type: none"> Omettre le reste du cycle. Reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante lorsque le NAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$.

^a Grade selon CTCAE v4.0.

DIARRHÉE

Tableau 6.3 : Fréquence des diarrhées pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

CONTEXTE PATHOLOGIQUE	ESSAIS	DIARRHÉE	
		Tout grade	Grade $\geq 3^a$
ABÉMACICLIB⁶			
Cancer du sein précoce	monarchE	84 % ^b	8 %
Cancer du sein métastatique	MONARCH 1,2,3 ^c	82–90 %	10–20 %
PALBOCICLIB¹⁴			
Cancer du sein métastatique	PALOMA 2,3 ^d	19–26 %	0–1 %
RIBOCICLIB²⁸			
Cancer du sein métastatique	MONALEESA 2,3,7 ^e	23–41 %	1–2 %

^a Effets indésirables de grade 3 et 4 ou effets indésirables des médicaments. ^b Un événement de grade 5 rapporté dans le groupe abémaciclib + TE lors de l'essai monarchE.

^c L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 3 essais. ^d L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 2 essais.

Grade CTCAE ⁴⁹	1	2	3	4
Diarrhée	Augmentation de < 4 selles par jour par rapport au départ; légère augmentation du débit de stomie par rapport au départ	Augmentation de 4 à 6 selles par jour par rapport au départ; augmentation modérée du débit de stomie par rapport au départ	Augmentation de ≥ 7 selles par jour par rapport au départ; incontinence; hospitalisation indiquée; augmentation grave du débit de stomie par rapport au départ; limitation des AVQ liées aux soins personnels	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée

AVQ : activités de la vie quotidienne.

Tableau 6.4 : Prise en charge générale de la diarrhée

FORMATION DU PATIENT	
<ul style="list-style-type: none"> Demander aux patients de^{55–57} : <ul style="list-style-type: none"> Boire beaucoup. Manger et boire souvent, en petites quantités. Éviter les aliments à teneur élevée en fibres. Conseils sur l'hydratation⁵⁸ : <ul style="list-style-type: none"> Boire 6 à 8 verres de liquide par jour, sauf indication contraire de l'équipe soignante. Boire un verre de liquide supplémentaire pour chaque selle aqueuse. Choisir des boissons contenant des électrolytes sans caféine et sans alcool. Siroter de petites quantités de liquide entre les repas. 	
<ul style="list-style-type: none"> Modification du régime alimentaire : <ul style="list-style-type: none"> Régime BRAT (bananes, riz, compote de pommes, thé et pain grillé) Manger de petits repas/en-cas⁵⁸. Manger lentement et bien mâcher⁵⁸. Limiter les aliments riches en matières grasses, épicés ou qui indisposent l'estomac⁵⁸. Retirer les pelures, les graines, la peau et les membranes des légumes et des fruits⁵⁸. 	
GESTION DE LA TOXICITÉ	
<ul style="list-style-type: none"> Surveiller attentivement les patients; les patients peuvent présenter une faiblesse due à des altérations électrolytiques et à une déshydratation¹². Possibilité de réduire la dose ou d'utiliser des agents antidiarrhéiques pour traiter la diarrhée associée aux inhibiteurs de CDK4/6 (en l'absence de signes d'infection)^{50,51}. <ul style="list-style-type: none"> Les traitements non pharmacologiques comprennent l'hydratation et la modification du régime alimentaire⁵¹. Pour les modifications de la dose et la prise en charge de la diarrhée associée au palbociclib et au ribociclib, suivre les conseils généraux de modification de la dose figurant dans le tableau 7.6. 	

Tableau 6.5 : Prise en charge de la diarrhée pendant le traitement par ABÉMACICLIB

FORMATION DU PATIENT		
<ul style="list-style-type: none"> L'abémaciclib peut causer des diarrhées, qui peuvent être graves. Les diarrhées apparaissent généralement au cours du premier mois de traitement⁶. Les comprimés d'abémaciclib contiennent du lactose. Le lactose contenu dans le comprimé peut provoquer une diarrhée chez les patients souffrant normalement de diarrhée due au lactose contenu dans le lait. Conseiller à ces patients de prendre des comprimés de Lactaid® avant leur dose d'abémaciclib⁵⁵. Conseiller aux patients de prendre du lopéramide ou d'autres agents antidiarrhéiques disponibles⁵⁵. Conseiller au patient d'informer son médecin s'il a des selles molles ou liquides, en particulier si elles persistent après 24 heures d'utilisation d'un agent antidiarrhéique approprié^{6,55}. 		
MESURES PROACTIVES		
<ul style="list-style-type: none"> Les patients présentant des comorbidités gastro-intestinales préexistantes peuvent être plus susceptibles de souffrir de diarrhée sévère pendant le traitement par abémaciclib⁵⁰. Les patients doivent avoir à portée de main du lopéramide ou un autre agent antidiarrhéique⁵⁵. Fournir aux patients des instructions sur l'administration de lopéramide (voir ci-dessous). 		
GESTION DE LA TOXICITÉ		
<ul style="list-style-type: none"> La diarrhée a été la raison la plus fréquente de réduction de la dose due à un effet indésirable chez les patients traités par abémaciclib lors des essais cliniques⁶. Dès les premiers signes de selles molles, augmenter la consommation de liquide par voie orale et commencer le traitement antidiarrhéique (p. ex., lopéramide)^{6,59}. INSTRUCTIONS POUR LE PATIENT : <ul style="list-style-type: none"> Prendre deux comprimés de lopéramide 2 mg (soit 4 mg) dès les premiers signes de selles molles ou plus fréquentes⁵⁵. Prendre un comprimé de lopéramide 2 mg à chaque selle molle (maximum de 8 comprimés/jour) jusqu'à ce que la diarrhée ait cessé depuis au moins 12 heures⁵⁵. Les patients sont tenus de contacter leur équipe soignante si la diarrhée ne s'améliore pas dans les 24 heures suivant la prise de lopéramide ou si elle dure plus de 48 heures⁵⁵. Les interruptions et réductions de la dose sont décrites ci-dessous. 		
Modification de la dose et prise en charge de la diarrhée	Grade ⁴⁹	Mesure à prendre ^{4,6}
	Grade 1 Augmentation de < 4 selles par jour par rapport au départ; légère augmentation du débit de stomie par rapport au départ	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification posologique n'est requise, mais elle peut être appropriée si le patient ne tolère pas la diarrhée chronique de grade 1.
	Grade 2 Augmentation de 4 à 6 selles par jour par rapport au départ, augmentation modérée du débit de stomie par rapport au départ	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à résolution si la toxicité ne revient pas à un niveau ≤ grade 1 dans les 24 heures suivant la prise d'un agent antidiarrhéique approprié. Aucune modification de dose requise.
	Grade 2 (persiste/réapparaît après la même dose avec des mesures de soutien maximales)	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à réduction de la toxicité ≤ grade 1. Reprendre à la dose inférieure précédente (tableau 3.1).
	Grade 3, grade 4 ou hospitalisation requise	

NAUSÉES

Tableau 6.6 : Fréquence des nausées et des vomissements pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

CONTEXTE PATHOLOGIQUE	ESSAIS	NAUSÉES		VOMISSEMENTS	
		Tout grade	Grade ≥ 3 ^a	Tout grade	Grade ≥ 3 ^a
ABÉMACICLIB⁶					
Cancer du sein précoce	monarchE	30 %	< 1 %	18 %	< 1 %
Cancer du sein métastatique	MONARCH 1,2,3 ^b	41–64 %	1–5 %	26–35 %	< 1–2 %
PALBOCICLIB¹⁴					
Cancer du sein métastatique	PALOMA 2,3 ^c	29–35 %	< 1 %	15–16 %	≤ 1 %
RIBOCICLIB²⁸					
Cancer du sein métastatique	MONALEESA 2,3,7 ^d	34–55 %	0–3 %	29–35 %	2–4 %

^a Effets indésirables de grade 3 et 4 ou effets indésirables du médicament. ^b L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 3 essais.

^c L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 2 essais. ^d La fréquence des vomissements dans l'essai MONALEESA-7 n'est pas mentionnée dans la monographie du ribociclib.

Grade CTCAE ⁴⁹	1	2	3	4
Nausées	Perte d'appétit sans altération des habitudes alimentaires	Diminution de l'apport oral sans perte de poids significative, déshydratation ou malnutrition	Apport calorique ou hydrique par voie orale insuffisant; alimentation par sonde, NPT ou hospitalisation indiquée	-
Vomissements	1 à 2 épisodes (séparés de 5 minutes) en 24 heures	3 à 5 épisodes (séparés de 5 minutes) en 24 heures	≥ 6 épisodes (séparés de 5 minutes) en 24 heures; alimentation par sonde, NPT ou hospitalisation indiquée	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée

NPT : nutrition parentérale totale.

Tableau 6.7 : Prise en charge des nausées et des vomissements pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

FORMATION DU PATIENT	
<ul style="list-style-type: none"> Demander aux patients de : <ul style="list-style-type: none"> boire beaucoup⁵⁵⁻⁵⁷; manger et boire souvent, en petites quantités⁵⁵⁻⁵⁷; limiter les aliments riches en matières grasses, épicés, très sucrés/salés, ou qui ont une forte odeur⁶⁰. Considérations posologiques : <ul style="list-style-type: none"> Prendre le médicament avec de la nourriture, le cas échéant^{6,14,28}. L'administration le soir ou au coucher est une alternative à l'administration le matin pour les médicaments à prendre une fois par jour (p. ex., palbociclib; avec le ribociclib, tenir compte de l'allongement de l'intervalle QT lors de l'administration le soir)³⁰. Fournir aux patients des instructions sur la manière de prendre les antiémétiques et sur le moment de contacter leur médecin si les symptômes s'aggravent ou ne s'améliorent pas⁶⁰. Recommander aux patients d'informer leur médecin si leurs nausées/vomissements ne sont pas contrôlés par des médicaments antinauséeux ou si les nausées contribuent à une perte d'appétit/anorexie^{55,61}. 	
MESURES PROACTIVES	
<ul style="list-style-type: none"> L'abémaciclib et le ribociclib présentent un potentiel émétogène modéré à élevé. Le palbociclib présente un potentiel émétogène faible à minimal⁶². 	
GESTION DE LA TOXICITÉ	
Pharmacothérapie <ul style="list-style-type: none"> Utiliser les antiémétiques habituels si nécessaire pour gérer les nausées et les vomissements après avoir évalué les interactions médicamenteuses; les antiémétiques suggérés sont le métoclopramide, la prochlörpérazine, les antagonistes des récepteurs 5-HT₃ (p. ex., l'ondansétron)^{51,63} et l'olanzapine (en cas de nausées réfractaires) [OC]^a. Certains antiémétiques peuvent augmenter le risque d'allongement de l'intervalle QTc (p. ex., l'ondansétron, l'olanzapine, la dompéridone, l'halopéridol)^{37,63}. Mesures non pharmacologiques <ul style="list-style-type: none"> Favoriser une bonne hygiène buccale (se brosser les dents ≥ 2 fois par jour)⁶⁴. Les soins buccodentaires doivent comprendre un bain de bouche avant/après le repas (1/2 c. à thé de sel et de bicarbonate de soude dans 500 ml d'eau)⁶⁰. Si les patients vomissent, ils doivent limiter leur consommation d'aliments et de boissons jusqu'à ce que les vomissements cessent, puis attendre 30 à 60 minutes avant de recommencer à boire⁶⁰. Suggérer aux patients d'ajouter des aliments secs et riches en amidon (tels que des toasts secs, des crackers ou des bretzels) lorsqu'ils peuvent tolérer des liquides clairs⁶⁰. Suspension ou réduction de la dose en cas de toxicité non hématologique autre : voir tableau 7.6. 	

^a Dans certains établissements, l'olanzapine est parfois ajoutée à un traitement antiémétique de première intention.

FATIGUE

Tableau 6.8 : Fréquence de fatigue pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

CONTEXTE PATHOLOGIQUE	ESSAIS	FATIGUE	
		Tout grade	Grade ≥ 3 ^a
ABÉMACICLIB⁶			
Cancer du sein précoce	monarchE	41 %	3 %
Cancer du sein métastatique	MONARCH 1,2,3 ^b	40–65 %	2–3 %
PALBOCICLIB¹⁴			
Cancer du sein métastatique	PALOMA 2,3 ^c	37–38 %	2 %
RIBOCICLIB²⁸			
Cancer du sein métastatique	MONALEESA 2 ^d	43 %	< 4 %

^a Effets indésirables de grade 3 et 4 ou effets indésirables du médicament. ^b L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 3 essais.

^c L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 2 essais. ^d La fréquence de fatigue dans les essais MONALEESA-3 et -7 n'est pas mentionnée dans la monographie du ribociclib.

Grade CTCAE ⁴⁹	1	2	3	4
Fatigue	Fatigue soulagée par le repos	Fatigue non soulagée par le repos; limitant les AVQ instrumentales	Fatigue non soulagée par le repos; limitant les AVQ de soins personnels	-

AVQ : activités de la vie quotidienne.

Tableau 6.9 : Gestion de la fatigue pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

FORMATION DU PATIENT	
<ul style="list-style-type: none"> Informier les patients que les effets secondaires des iCDK4/6 peuvent inclure la fatigue, l'épuisement ou la faiblesse^{6,14,28}. Il est déconseillé aux patients de conduire ou utiliser de machines s'ils se sentent fatigués⁵⁵⁻⁵⁷. Conseiller les patients sur les techniques d'adaptation à la fatigue et sur la manière de modifier leur niveau d'activité physique⁶⁵. Expliquer aux patients de signaler les signes/symptômes d'une aggravation de la fatigue (p. ex., fatigue non soulagée par le repos qui a des répercussions négatives sur les activités instrumentales de la vie quotidienne (AVQ) ou les activités de la vie quotidienne (AVQ))^{49,65}. La fatigue est multifactorielle et peut être liée au cancer, aux médicaments (contre le cancer ou d'autres maladies), aux comorbidités (p. ex., dépression), à l'hygiène du sommeil, aux carences nutritionnelles, au manque d'exercice, etc.⁶⁶⁻⁶⁸ 	
MESURES PROACTIVES	
<ul style="list-style-type: none"> Traiter tout symptôme qui, selon le patient, pourrait contribuer à sa fatigue, comme le sommeil, la douleur, la dépression ou la nutrition⁶⁵. Établir les niveaux de fatigue de base du patient et discuter des échelles de gravité⁶⁸. Éliminer les facteurs éventuels pouvant contribuer à la fatigue, notamment l'hypothyroïdie, l'anémie, la détresse émotionnelle, le déconditionnement, les carences nutritionnelles et les troubles des cycles de veille/sommeil⁶⁸. Encourager les patients à pratiquer des activités relaxantes, à se donner une cadence et à faire de l'exercice (p. ex., une activité d'endurance ou un entraînement à la résistance, le cas échéant)⁶⁸. Les patients présentant un NAN faible et une durée de sommeil plus longue au départ (> 9 heures par semaine en moyenne, par rapport à une durée normale (7 à 9 heures) ou courte (< 7 heures)) peuvent être plus susceptibles de ressentir de la fatigue pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6, comme le montre la cohorte de patients atteints d'un CSM prenant le palbociclib⁶⁹. 	
GESTION DE LA TOXICITÉ	
<ul style="list-style-type: none"> Les interventions pharmacologiques ne sont pas recommandées pour le traitement de la fatigue liée au cancer⁶⁵. Donner des conseils pour améliorer le sommeil nocturne, par exemple⁶⁶ : <ul style="list-style-type: none"> Limiter les siestes à 20 minutes pendant la journée. Éviter de passer du temps devant un écran avant d'aller au lit. Éviter les activités intenses (p. ex., l'exercice) avant d'aller au lit. Limiter l'utilisation d'autres médicaments contribuant à la fatigue et à la somnolence (p. ex., l'olanzapine pour les nausées)^{66,70}. Élaborer des plans d'activité physique en fonction du traitement du cancer et des niveaux d'énergie du patient⁶⁵. <ul style="list-style-type: none"> Par exemple, une activité physique modérée telle que la marche, le vélo, la natation, l'entraînement à la résistance, 30 minutes par jour 5 jours par semaine, selon la tolérance du patient. Les objectifs en matière d'alimentation saine comprennent l'hydratation (avec des liquides sans caféine, comme l'eau, les jus) et l'augmentation de l'apport en nutriments et en protéines afin d'améliorer les niveaux d'énergie. Envisager de faire appel à un diététicien⁶⁵. Encouragez les patients à se reposer pendant de courtes périodes s'ils ressentent une fatigue intense⁶⁵. Suspension ou réduction de la dose en cas de toxicité non hématologique autre : voir tableau 7.6. 	

TOXICITÉS DERMATOLOGIQUES

Tableau 6.10 : Fréquence des toxicités dermatologiques pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

CONTEXTE PATHOLOGIQUE	ESSAIS	ÉRUPTIONS CUTANÉES		SÉCHERESSE CUTANÉE		PRURIT	
		Tout grade	Grade ≥ 3 ^a	Tout grade	Grade ≥ 3 ^a	Tout grade	Grade ≥ 3 ^a
ABÉMACICLIB^b							
Cancer du sein précoce	monarchE	11 %	< 1 %	NS	NS	NS	NS
Cancer du sein métastatique	MONARCH 1,2,3 ^b	8–15 %	< 1–2 %	9–10 %	0 %	8–14 %	< 1 %
PALBOCICLIB¹⁴							
Cancer du sein métastatique	PALOMA 2,3 ^{c,d}	14–18 %	≤ 1 %	4,9–12 %	0 % ^e	NS	NS
RIBOCICLIB²⁸							
Cancer du sein métastatique	MONALEESA 2,3,7 ^{b,f}	20–26 %	≤ 1 %	9–10 % ^g	0 % ^h	12–22 %	≤ 1 %

^a Effets indésirables de grade 3 et 4 ou effets indésirables du médicament. ^b L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 3 essais.

^c L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée rapportée dans 2 essais. ^d Les éruptions cutanées comprennent : éruption, éruption maculopapulaire,

éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, éruption papulaire, dermatite, dermatite acnéiforme et éruption cutanée toxique. ^e Fréquence rapportée lors de l'essai PALOMA-2; la fréquence de grade ≥ 3 dans l'essai PALOMA-3 n'est pas rapportée dans la monographie du palbociclib. ^f Les éruptions comprennent : éruption, éruption maculopapulaire, éruption prurigineuse. ^g L'intervalle représente la fréquence la plus faible et la plus élevée signalée lors des essais MONALEESA-2 et -7; la fréquence de la peau sèche lors de l'essai MONALEESA-3 n'est pas signalée dans la monographie du ribociclib. ^h Fréquence signalée lors de l'essai MONALEESA-2 uniquement; la fréquence des sécheresses cutanées lors des essais MONALEESA-3 et -7 n'est pas signalée dans la monographie du ribociclib. NS : non signalé dans la monographie du produit.

CTCAE Grade ⁴⁹	1	2	3	4
Sécheresse cutanée	Couvrant moins de 10 % de la surface du corps (SC) et non associée à un érythème ou un prurit	Couvrant 10 à 30 % de la SC et associée à un érythème ou un prurit, limitant l'AVQ instrumentale	Couvrant plus de 30 % de la SC et associée à un prurit, limitant l'AVQ des soins d'hygiène personnelle	–
Éruption maculopapulaire	Macules/papules couvrant < 10 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes (p. ex., prurit, sensation de brûlure, tiraillement)	Macules/papules couvrant 10 à 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes (p. ex., prurit, sensation de brûlure, tiraillement); limitant les AVQ	Macules/papules couvrant > 30 % de la surface corporelle avec ou sans symptômes connexes; limitant les AVQ liées aux soins personnels	–
Prurit	Léger ou localisé; intervention topique indiquée	Intense ou généralisé; intermittent; modifications cutanées dues au grattement (p. ex., œdème, papulation, excoriations, lichenification, suintement/croûtes); intervention orale indiquée; limitation des AVQ	Intense ou généralisé; constant; limitant les AVQ en matière de soins personnels ou le sommeil; corticostéroïde oral ou traitement immunosupresseur indiqué	–

AVQ : activités de la vie quotidienne; SC : surface corporelle.

Tableau 6.11 : Gestion des toxicités dermatologiques pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

FORMATION DU PATIENT				
<ul style="list-style-type: none"> Informier les patients que des éruptions cutanées peuvent survenir pendant le traitement^{56,57}. <ul style="list-style-type: none"> Conseiller aux patients d'appeler leur équipe d'oncologie en cas de démangeaisons très irritantes ou qui influent sur la qualité du sommeil, qui entraînent des changements cutanés (p. ex., des croûtes), etc. Sinon, mentionner les symptômes lors de leur prochaine visite^{56,57}. Éduquer les patients sur les symptômes d'éruption cutanée (p. ex., douleur cutanée, formation de cloques, desquamation de la peau, fièvre/malaise avec éruption cutanée, atteinte simultanée des muqueuses)⁷¹. Symptômes de l'érythème polymorphe⁷² : <ul style="list-style-type: none"> Lésions cibles (lésions arrondies mesurant < 3 cm avec un bord clair et 3 cercles concentriques), qui apparaissent sur les pieds, les paumes et le dos des mains, les surfaces extensibles des membres; Lésions de la muqueuse, qui commencent par des cloques et se présentent le plus souvent au niveau de la bouche; Symptômes prodromiques, p. ex., malaise, fatigue, infection des voies respiratoires supérieures; ils peuvent être légers, non spécifiques ou absents. 				
MESURES PROACTIVES				
<ul style="list-style-type: none"> Les toxicités dermatologiques semblent être un effet de classe, mais sont moins fréquentes avec l'abémaciclib (comparativement au palbociclib et au ribociclib)⁷³. <ul style="list-style-type: none"> Un syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied) peut survenir avec l'abémaciclib et le palbociclib^{6,14}; une nécrose épidermique toxique (NET) a été signalée avec le ribociclib²⁸. Les symptômes de réactions médicamenteuses d'origine immunitaire rares, mais graves comprennent la fièvre, le signe de Nikolsky, le phlyctène et le décollement de la peau, les lésions des muqueuses et une éruption cutanée étendue⁷³. Évaluer les effets dermatologiques chez les patients à chaque visite^{23,27,29}. 				
GESTION DE LA TOXICITÉ				
<ul style="list-style-type: none"> Arrêter immédiatement et définitivement le ribociclib en cas de signes ou symptômes de réactions cutanées graves²⁸. <ul style="list-style-type: none"> Les signes et symptômes peuvent inclure une éruption cutanée progressive et généralisée, souvent accompagnée de lésions des muqueuses ou de vésicules. Suspension ou réduction de la dose en cas de toxicité non hématologique autre : voir tableau 7.6. 				
Prurit	Grade	Prise en charge possible des symptômes		
	Tout grade	<ul style="list-style-type: none"> Les antihistaminiques H1 de deuxième génération (p. ex., cétirizine, fexofénadine, loratadine) peuvent soulager les démangeaisons (tous grades confondus)^{37,74}. Les antihistaminiques H1 de première génération peuvent être utilisés au coucher pour traiter les symptômes nocturnes (p. ex., diphenhydramine, hydroxyzine)⁷⁵. 		
	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> Antihistaminiques oraux⁷⁶. Hydratants topiques sans parfum⁷⁶. 		
	Grade ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Optimiser les antihistaminiques oraux, les émollients et les stéroïdes topiques selon les besoins cliniques [OC]. Envisager des stéroïdes topiques puissants (p. ex., crème triamcinolone à 0,1 % 2 f.p.j. au niveau des zones prurigineuses)⁷⁶. Envisager d'utiliser des analogues de GABA à la place des antihistaminiques (p. ex., gabapentine 100 à 300 mg 3 f.p.j. ou pré gabapentine 50 à 100 mg 3 f.p.j.)⁷⁶. Envisager l'administration de corticostéroïdes à action générale (p. ex., prednisone de 0,5 à 1 mg/kg de poids corporel/jour; diminution graduelle sur 14 jours) et d'analogues de GABA⁷⁶. 		
Lésions maculopapuleuses ⁷⁶	Grade	Prise en charge possible des symptômes		
	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> Stéroïde topique de faible puissance (p. ex., crème d'hydrocortisone à 0,5–1,0 %) [OC]. 		
	Grade ≥ 2	<ul style="list-style-type: none"> Envisager un stéroïde topique de puissance modérée à élevée (p. ex., dipropionate de bétaméthasone à 0,05 %, crème triamcinolone à 0,1 %, 2 f.p.j.) [OC]. Envisager les corticostéroïdes oraux (p. ex., prednisone de 0,5 à 1 mg/kg/jour ou équivalent; augmentation de la dose jusqu'à 2 mg/kg/jour en l'absence d'amélioration). 		

7. Modifications de la dose si autres toxicités

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QT

- Une mise en garde grave concernant l'allongement de l'intervalle QT est indiquée dans la monographie du ribociclib; l'existence ou le risque d'un allongement de l'intervalle QT figure parmi les contre-indications²⁸.
- Augmenter la fréquence de surveillance par ECG selon les indications cliniques. Par exemple²⁸ :
 - En cas d'allongement de l'intervalle QTc pendant le traitement par ribociclib²⁸.
 - Si le patient présente des facteurs de risque sous-jacents de torsades de pointes²⁸.
 - P. ex., sexe féminin, âge \geq 68 ans, utilisation de diurétiques de l'anse, potassium sérique \leq 3,5 mEq/l⁷⁷.
 - Si le patient reçoit des médicaments concomitants qui prolongent l'intervalle QTc et qui ne peuvent pas être arrêtés²⁸.
 - Ressource supplémentaire : [CredibleMeds®](#)
- Répéter les ECG en cas de déséquilibres électrolytiques ou de symptômes pouvant être liés à l'allongement de l'intervalle QT (p. ex., palpitations, syncope)²⁸.

[Remarque : d'après les monographies respectives, l'abémaciclib et le palbociclib n'ont pas d'effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc^{6,14}.]

Tableau 7.1 : Modification de la dose en cas d'allongement de l'intervalle QT pendant le traitement par RIBOCICLIB^{7,a}

RÉSULTATS D'ECG OU SYMPTÔMES	MODIFICATIONS DE DOSE
Intervalle QTcF > 480 ms et \leq 500 ms	<ul style="list-style-type: none">Suspendre la dose de ribociclib et attendre que l'intervalle QTcF repasse à \leq 480 ms.Si l'allongement de l'intervalle QTcF repasse à \leq 480 ms, reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.3)^b.Si un intervalle QTcF > 480 ms survient à nouveau :<ul style="list-style-type: none">- Suspendre la dose de ribociclib jusqu'à ce que l'intervalle QTcF repasse à \leq 480 ms.- Reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.3).
Intervalle QTcF > 500 ms	<ul style="list-style-type: none">Suspendre le ribociclib jusqu'à ce que l'intervalle QTcF repasse à \leq 480 ms.Reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.3).Si un intervalle QTcF > 500 ms survient à nouveau : arrêter le ribociclib.
Augmentation de l'intervalle QTcF > 500 ms <u>OU</u> > 60 ms par rapport au début de l'étude <u>ET</u> torsades de pointes, tachycardie ventriculaire polymorphe, syncope inexplicable ou signes/symptômes d'arythmie grave	<ul style="list-style-type: none">Arrêter définitivement le ribociclib.

^a D'après les directives mises à jour figurant dans la version de juin 2025 de la monographie de produit du ribociclib⁷. ^b Veuillez consulter la version actuelle de la monographie de produit du ribociclib pour connaître les directives concernant les modifications posologiques dans le traitement du cancer du sein précoce.

MPI/PNEUMONITE

Grade CTCAE ⁴⁹	1	2	3	4
Pneumonite	Asymptomatique; observations cliniques ou diagnostiques uniquement; intervention non indiquée	Symptomatique; intervention médicale indiquée; limitant les AIVQ	Symptômes sévères; limitant les AVQ de soins personnels; mise sous oxygène indiquée	Détresse respiratoire mettant en jeu le pronostic vital; intervention urgente indiquée (p. ex., trachéotomie ou intubation)

AIVQ : activités de la vie quotidienne.

Tableau 7.2 : Modification de la dose en cas de MPI/pneumonite pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6

Grade CTCAE	MODIFICATION DE LA DOSE ET PRISE EN CHARGE		
	Abémaciclib ⁶	Ribociclib ²⁸	Palbociclib ¹⁴
Grade 1	• Aucune modification de dose requise.	• Aucune modification de dose requise ^a .	• Si les patients présentent des symptômes respiratoires nouveaux ou qui s'aggravent, et si l'on soupçonne une pneumopathie interstitielle ou une pneumonite, suspendre immédiatement le traitement par le palbociclib et évaluer le patient.
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicité persistante/récurrente de grade 2 pour laquelle des mesures de soutien maximales ne permettent pas de retrouver une valeur de référence ou un grade 1 en ≤ 7 jours : <ul style="list-style-type: none"> - Suspendre la dose jusqu'à retrouver la valeur de référence avant la toxicité ou jusqu'à un grade ≤ 1. - Reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.1)^b. • En cas de symptômes persistants, envisager l'administration de prednisone à raison de 0,5 à 1 mg/kg par jour, avec une diminution progressive lente sur 5 à 6 semaines⁷⁸. 	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre le ribociclib jusqu'à rétablissement ≤ grade 1. • Reprendre à la dose <u>inférieure</u> suivante (tableau 3.3)^b. 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le traitement par le palbociclib chez les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumonite grave liée au médicament.
Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement l'abémaciclib. • Méthylprednisolone à raison de 1 à 2 mg/kg par jour avec une diminution progressive lente sur 5 à 6 semaines⁷⁸. • Envisager une consultation pulmonaire⁷⁸. • Autres mesures (au cas par cas) : complément d'oxygène, antibiotiques, consultation en cas de maladie infectieuse⁷⁸. 	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement le ribociclib. 	<ul style="list-style-type: none"> • Comme ci-dessus.

^a Instaurer un traitement médical approprié; surveiller le patient (selon les indications cliniques). ^b Procéder à une évaluation individualisée des bénéfices et risques avant de reprendre le ribociclib.

ÉVÉNEMENTS THROMBOEMBOLIQUES

- La monographie de l'abémaciclib fait état d'une mise en garde sérieuse concernant la thromboembolie veineuse et fournit des conseils sur la modification de la dose⁶.
 - Examiner les risques/bénéfices de la poursuite de l'abémaciclib chez les patients présentant un événement thromboembolique artériel sévère⁶.
- Des mises en garde concernant les événements thromboemboliques figurent également dans les monographies du palbociclib et du ribociclib; des conseils généraux sur la modification de la dose sont fournis^{14,28} (voir le [tableau 7.6](#)).

Grade CTCAE ⁴⁹	1	2	3	4
Événement thromboembolique	Thrombose veineuse (p. ex., thrombose superficielle)	Thrombose veineuse (p. ex., thrombose veineuse profonde sans complication); intervention médicale indiquée	Thrombose (p. ex., embolie pulmonaire [veineuse] non compliquée, thrombus cardiaque mural [artériel] non embolique); intervention médicale indiquée	Menace vitale (p. ex., embolie pulmonaire, accident vasculaire cérébral, insuffisance artérielle); instabilité hémodynamique ou neurologique; intervention urgente indiquée

Tableau 7.3 : Modification de la dose en cas d'événement thromboembolique veineux (ETV)

Grade CTCAE	MODIFICATION DE LA DOSE ET PRISE EN CHARGE BASÉES SUR ABÉMACICLIB	
	Cancer du sein précoce	Cancer du sein avancé ou métastatique
Grade 1 ou 2	<ul style="list-style-type: none"> • ETV de tout grade⁶ : <ul style="list-style-type: none"> - Suspendre la dose; traiter selon indications cliniques. • Reprendre le traitement lorsque le patient est cliniquement stable. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aucune modification de dose requise⁶.
Grade 3 ou 4		<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la dose; traiter selon indications cliniques⁶. <ul style="list-style-type: none"> - Durant l'essai MONARCH 2/3, les ETV ont été traités par anticoagulants (généralement des héparines de bas poids moléculaire; choix laissé à l'appréciation des cliniciens)²⁰. <ul style="list-style-type: none"> - Un traitement anticoagulant a été <u>poursuivi</u> pendant toute la durée de la participation à l'étude²⁰. • Reprendre le traitement lorsque le patient est cliniquement stable⁶.

HÉPATOTOXICITÉ

- Une mise en garde sérieuse concernant l'hépatotoxicité figure dans la monographie du ribociclib²⁸; une mise en garde est également formulée pour l'abémaciclib^b.
- Avec le ribociclib, accroître la surveillance par LFT (p. ex., deux fois par semaine) en cas d'anomalies de grade ≥ 2. Par exemple, répéter le dosage des enzymes hépatiques et de la bilirubine sérique deux fois par semaine en cas d'augmentation des enzymes hépatiques ou de la bilirubine nécessitant une interruption de la dose²⁸.

Tableau 7.4 : Modification de la dose en cas d'hépatotoxicité pendant le traitement par ABÉMACICLIB ou RIBOCICLIB

Grade CTCAE en cas d'AST et d'ALT accrues	MODIFICATION DE LA DOSE ET PRISE EN CHARGE	
	Abémaciclib ^b	Ribociclib ^{28,a}
Grade 1 (AST ou ALT > LSN-3,0 x LSN sans ↑ bilirubine totale > 2 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification de dose requise. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification de dose requise.
Grade 2 (AST ou ALT > 3,0–5,0 x LSN sans ↑ bilirubine totale > 2 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification de dose requise. Grade 2 persistant/récurrent : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'abémaciclib jusqu'à retrouver la valeur de référence avant la toxicité ou jusqu'à un grade ≤ 1. Reprendre à la dose inférieure suivante (tableau 3.1). 	<ul style="list-style-type: none"> Si valeur de référence < grade 2 : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le ribociclib jusqu'à rétablissement d'un grade ≤ à la valeur de référence. Reprendre le traitement par ribociclib à la même dose (tableau 3.3). En cas de réapparition du grade 2, reprendre à la dose inférieure suivante (tableau 3.3). Si valeur de référence = grade 2 : aucune interruption de la dose.
Grade 3 (AST ou ALT > 5,0–20,0 x LSN sans ↑ bilirubine totale > 2 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'abémaciclib jusqu'à retrouver la valeur de référence avant la toxicité ou jusqu'à un grade ≤ 1. Reprendre à la dose inférieure suivante (tableau 3.1). 	<ul style="list-style-type: none"> Suspendre le ribociclib jusqu'à rétablissement d'un grade ≤ à la valeur de référence. Reprendre à la dose inférieure suivante (tableau 3.3). En cas de réapparition du grade 3, arrêter le ribociclib.
Grade 4 (AST ou ALT > 20,0 x LSN)	<ul style="list-style-type: none"> <u>Arrêter</u> l'abémaciclib. 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Arrêter</u> le ribociclib.
AST ou ALT > 3 x LSN avec bilirubine totale (> 2 x LSN); aucune cholestase	<ul style="list-style-type: none"> <u>Arrêter</u> l'abémaciclib. 	<ul style="list-style-type: none"> <u>Arrêter</u> le ribociclib.

^a Selon la monographie du ribociclib, la classification (en grades) réfère à des élévations de l'AST ou de l'ALT par rapport à la valeur de référence (avant le début du traitement) sans augmentation de la bilirubine totale > 2 x LSN.

CLASSIFICATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES ET MODIFICATION DE LA DOSE EN CAS DE TOXICITÉ SANS DIRECTIVES PARTICULIÈRES

Tableau 7.5 : Directives générales de classification des événements indésirables selon les CTCAE⁷⁹

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Léger; asymptomatique ou symptômes légers; observations cliniques ou diagnostiques uniquement; intervention non indiquée.	Modéré; intervention minimale, locale ou non invasive indiquée; limitant les AIVQ selon l'âge ^a	Grave ou significatif sur le plan médical, mais ne menaçant pas immédiatement le pronostic vital; hospitalisation ou prolongation de l'hospitalisation indiquée; invalidant; limitant les AVQ liées aux soins personnels ^b	Conséquences mettant la vie en danger; intervention urgente indiquée

Un point-virgule signifie « ou » dans la description de la note. Un tiret simple (-) indique que le grade n'est pas disponible.

^a Les AIVQ correspondent à la préparation des repas, aux courses ou à l'achat de vêtements, à l'utilisation du téléphone, à la gestion de l'argent, etc. ^b Les AVQ de soins personnels correspondent au bain, à l'habillage et au déshabillage, à l'alimentation, à l'utilisation des toilettes, à la prise de médicaments et au fait de ne pas être alité. AVQ : activités de la vie quotidienne.

Tableau 7.6 : Réduction de dose en cas de toxicités non hématologiques ou autres induites par les inhibiteurs de CDK4/6

iCDK4/6	MODIFICATION DE DOSE
Abémaciclib⁶ <i>Voir les directives spécifiques en matière d'hépatotoxicité, de MPI/pneumonite, d'ETV, de diarrhée et de toxicité hématologique</i>	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification de dose requise pour les toxicités de grade 1 ou 2. En cas de toxicité persistante ou récurrente de grade 2 (pour laquelle des mesures de soutien maximales ne permettent pas de retrouver une valeur de référence ou un grade 1 en ≤ 7 jours); grade 3 ou grade 4 : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre le traitement jusqu'à retrouver la valeur de référence avant la toxicité ou jusqu'à un grade ≤ 1. Reprendre à la dose inférieure suivante (tableau 3.1).
Palbociclib¹⁴ <i>Voir les directives spécifiques relatives aux toxicités hématologiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification de dose requise pour les toxicités de grade 1 ou 2. Si une toxicité non hématologique \geq grade 3 persiste malgré un traitement médical : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre l'administration jusqu'à ce que les symptômes disparaissent à \leq grade 1; \leq grade 2 si aucun risque pour la sécurité du patient. Reprendre à la dose inférieure suivante (tableau 3.2).
Ribociclib²⁸ <i>Voir les directives relatives à la toxicité hépatobiliaire, l'allongement de l'intervalle QT, la MPI/pneumonite et la neutropénie</i>	<ul style="list-style-type: none"> Aucune modification de dose requise pour les toxicités de grade 1 ou 2. <ul style="list-style-type: none"> Instaurer un traitement médical approprié; surveiller le patient (selon les indications cliniques). En cas de toxicité de grade 3 : <ul style="list-style-type: none"> Suspendre la dose de ribociclib jusqu'au rétablissement à un grade ≤ 1. Reprendre à la même dose (tableau 3.3). En cas de réapparition d'une toxicité de grade 3, reprendre à la dose inférieure suivante (tableau 3.3). En cas de toxicité de grade 4, arrêter le ribociclib.

8. Liste de vérification pour la formation du patient

- Note : le non-respect de la prise (autonome) de médicaments anticancéreux oraux est préoccupant⁸⁰. L'observance du traitement est essentielle pour optimiser les résultats du traitement des patients atteints d'un cancer du sein⁴.

Comment prendre les iCDK4/6?

- Demander aux patients d'avaler les comprimés entiers avec ou sans nourriture. Les patients ne doivent pas ingérer les comprimés brisés, craquelés ou qui ne sont pas intacts^{6,14,28}.
- Demander aux patients de prendre leur dose à la même heure tous les jours^{6,14,28}.
 - Le ribociclib en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant doit être pris de préférence le matin²⁸.
- Si un patient oublie une dose ou vomit, il NE doit PAS prendre une dose supplémentaire. Demander au patient de prendre la prochaine dose prescrite à l'heure habituelle^{6,14,28}.

Interactions médicamenteuses

- Passer en revue les interactions avec les aliments courants et les précautions concernant l'instauration et l'arrêt d'autres traitements et des médicaments de substitution/complémentaires (voir les [tableaux 4.2, 4.3](#) et [4.4](#)).

Grossesse/santé sexuelle, danger pour le fœtus

- L'abémaciclib et le ribociclib peuvent nuire au fœtus et il est possible que le palbociclib nuise au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes^{6,14,28}.
- Le traitement par inhibiteurs de CDK4/6 peut affecter la fertilité masculine^{23,27,29}.
- La durée de contraception pendant ou après le traitement par iCDK4/6 et d'autres mises en garde sur la santé reproductive sont décrites ci-dessous.

AVERTISSEMENTS CONCERNANT LA SANTÉ GÉNÉSIQUE		
iCDK4/6	Patients de sexe féminin	Patients de sexe masculin
Abémaciclib	<ul style="list-style-type: none"> Test de grossesse avant le traitement⁶ Les patients et leurs partenaires devront utiliser une méthode de contraception adéquate²³ : <ul style="list-style-type: none"> Pendant le traitement Pendant ≥ 3 semaines après la dernière dose 	
Palbociclib	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser une méthode de contraception adéquate²⁷ : <ul style="list-style-type: none"> Pendant le traitement Pendant ≥ 3 semaines après la dernière dose 	<ul style="list-style-type: none"> Envisager la conservation du sperme (avant le traitement)¹⁴ Les hommes dont les partenaires féminines sont aptes à procréer devront utiliser une méthode de contraception adéquate¹⁴ : <ul style="list-style-type: none"> Pendant le traitement Pendant ≥ 97 jours après la dernière dose
Ribociclib	<ul style="list-style-type: none"> Test de grossesse avant le traitement²⁸ Utiliser une méthode de contraception efficace²⁸ : <ul style="list-style-type: none"> Pendant le traitement Pendant ≥ 3 semaines après la dernière dose 	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser une méthode de contraception adéquate²⁹ : <ul style="list-style-type: none"> Pendant le traitement Pendant ≥ 6 mois après la dernière dose

- Allaitement
 - L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par inhibiteurs de CDK4/6, et pendant ≥ 3 semaines après la dernière dose d'abémaciclib ou de ribociclib^{6,23,27-29}.
- Vaccinations
 - Discuter des vaccins conformément aux directives locales
- Approche proactive pour limiter les effets secondaires courants (voir [section 6](#))
 - Informer les patients au début et tout au long du traitement que le **bénéfice thérapeutique** des iCDK4/6 **subsiste à des doses réduites**, y compris dans le cadre d'un traitement adjuvant¹⁸⁻²¹. Une réduction de dose le temps de traiter les toxicités peut être effectuée sans crainte de réduire l'efficacité.

EFFET SECONDAIRE	POINTS CLÉS
Hémogramme complet	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Insister sur l'importance des analyses de laboratoire régulières et de la surveillance des signes et symptômes d'une numération sanguine basse (p. ex., fièvre, frissons, infection, symptômes grippaux, courbatures, essoufflements, fatigue, faiblesse)^{6,14,28}.
Diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demander aux patients de signaler les épisodes de selles molles⁶. ▪ Importance de l'hydratation, modification du régime alimentaire⁵⁵⁻⁵⁷. ▪ Garder du lopéramide à portée de main (en particulier avec l'abémaciclib) et bien respecter la posologie appropriée⁵⁵.
Nausées	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fournir des conseils sur les stratégies alimentaires et une bonne hygiène bucco-dentaire^{55-57,60}. ▪ Donner des conseils sur la façon de prendre des antiémétiques et savoir quand communiquer avec leur professionnel de santé⁶⁰.
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conseiller les patients sur les techniques d'adaptation à la fatigue et sur la manière de modifier leur niveau d'activité physique⁶⁵. ▪ Établir le niveau de fatigue initial du patient et discuter de l'échelle de gravité⁶⁸.
Éruption cutanée, sécheresse cutanée, démangeaisons	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Conseiller au patient de signaler les changements cutanés et les démangeaisons^{56,57}. ▪ Suggérer l'utilisation d'émollients et d'une crème hydratante régulière pour les affections légères⁷⁴.

- Demander aux patients d'aviser immédiatement l'équipe d'oncologie en cas d'effets secondaires ou de symptômes pouvant être graves, incommodants ou suffisamment graves pour nuire aux activités quotidiennes, y compris des symptômes ou effets secondaires non mentionnés ici.

EFFET SECONDAIRE	POINTS CLÉS	Abémaciclib ⁶	Palbociclib ¹⁴	Ribociclib ²⁸
Problèmes hépatiques (hépatotoxicité)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Importance des analyses de laboratoire régulières et surveillance de la perte d'appétit, des douleurs du côté droit de l'abdomen 	✓		✓*
Infections	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Signaler les symptômes de type frissons, toux, fièvre, mal de gorge, essoufflements ▪ Signaler les mictions douloureuses et fréquentes, l'urine trouble 	✓	✓	✓*
Problèmes pulmonaires (pneumonite)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Difficulté à respirer, essoufflements, toux, douleurs thoraciques 	✓	✓	✓*
Caillots sanguins (thromboembolie veineuse)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Signaler les symptômes de type douleurs thoraciques, essoufflements, respiration et fréquence cardiaque rapides; douleurs, gonflement et rougeurs des jambes ou des bras 	✓	✓*	✓*
Problèmes cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Signaler les symptômes de type douleurs thoraciques, rythme cardiaque irrégulier, étourdissements, évanouissement, gonflement des jambes 	✓		✓*

* Comme indiqué dans la monographie du produit, arrêter de prendre le médicament et demander une aide médicale immédiate.

RESSOURCES DESTINÉES A LA FORMATION DU PATIENT

- Liens :
 - Action Cancer Ontario (ACO) : <https://www.cancercareontario.ca/fr/drugformulary/drugs>
 - BC cancer (traitement systémique) : <http://www.bccancer.bc.ca/our-services/patient-guide/systemic-therapy-teaching>
 - Groupe d'étude en oncologie du Québec (GEOQ) : <https://www.geoq.info/fr/pub/essais-cliniques-institution-0-site-19-page-1>
 - 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-en.pdf?rev=ad4b66e5184e460ead7d78e8e6875116&hash=8DC741A1D8B6F08AC362B524BAC96367>
 - Hôpital d'Ottawa : [Comment prendre en charge les nausées et les vomissements pendant le traitement contre le cancer](#)
 - Hôpital d'Ottawa : [Diarrhée](#)
 - Fondation du cancer d'Ottawa : <https://ottawacancer.ca/fr/calendar/>
 - Traitements du cancer au Centre de Cancérologie Princess Margaret : https://wwwuhn.ca/PrincessMargaret/search/Pages/cancer_answers.aspx
 - Fiches d'information eviQ pour les patients : <https://www.eviq.org.au/patients-and-carers/patient-information-sheets>
 - Formation sur la chimiothérapie par voie orale : <https://oralchemoodsheets.com/>
- Liens spécifiques au cancer du sein :
 - Action Cancer Ontario : [Cancer du sein](#)
 - Réseau canadien du cancer du sein (RCCS) :
 - Vidéos éducatives pour les patients : <https://cbcnc.ca/fr/webinars>
 - Communauté et soutien : https://cbcnc.ca/fr/mbc_community
 - Prise en charge des effets secondaires : <https://cbcnc.ca/fr/side-effects>
 - Les inhibiteurs de CDK4/6 dans le cancer du sein (vidéo de 2 min) : <https://youtu.be/UNxSJN7Twh4>

9. Remerciements et publications

PUBLICATIONS DES CONFÉRENCIERS : **Glenn Myers** : Apobiologix (PF/H), Astellas (CC), AstraZeneca/Daiichi Sankyo (CC, PF/H), AstraZeneca/Merck Alliance (PF/H), Beigene (CC), CPD Network (PF/H), Eli Lilly (PF/H), Gilead (PF/H), Ipsen Pharmaceuticals (PF/H), Knight Therapeutics (PF/H), Merck (PF/H), Novartis (CC, PF/H), Pfizer Oncology (PF/H), Roche (CC). **Erica Patocska** : Eli Lilly (CC/BC), Merck (BC), Novartis (CC/BC); **Christine Peragine** : Apobiologix (CC), Astellas (CC/PC), AstraZeneca (CC/PC/BC), Bayer (S/EC), BeiGene (CC), ACPhO (CC), Eisai (CC), Eli Lilly (CC), Ipsen (CC), Merck (CC), Novartis (CC), Organon (CC/PC), Pfizer (CC/PC/BC), Sandoz (CC/PC), Seagen (CC), Taro (CC/PC); **Cindy Railton** : AstraZeneca (CC/PC/BC), Eli Lilly (CC/PC/BC), EMD Serono (CC/PC/BC), Novartis (CC/PC/BC), OneBall (membre du conseil d'administration), Pfizer (CC/PC/BC); **Christine Simmons** : AstraZeneca (CC/PC/BC), Gilead (CC/PC/BC), Novartis (CC/PC/BC), Pfizer (CC/PC/BC), Roche (CC/PC/BC). [CC : membre d'un comité consultatif; PC : membre d'un panel de consultants; BC : membre d'un bureau de conférenciers; PF/H : paiement financier/honoraires; S/EC : subventions financées ou essais cliniques].

REMERCIEMENTS : FUSE Health a procuré des services de gestion de projet et le support médical écrit pour le développement de ce matériel. Cette ressource a été rendue possible grâce au soutien et au parrainage de Lilly Canada par l'entremise d'une subvention indépendante. Divulgation des conflits d'intérêts de FUSE Health: Alexion, Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, Gilead, Merck, Regeneron, Roche.

10. Acronymes et abréviations

2 f.p.j. : deux fois par jour	FSC : hémogramme complet	N.-B. : Nouveau-Brunswick
5-HT ₃ : 5-Hydroxytryptamine type 3	GABA : acide gamma-aminobutyrique	NPT : nutrition parentérale totale
AB : Alberta	G-CSF : facteur de stimulation des colonies de granulocytes	NS : non signalé
AIQ : activités instrumentales de la vie quotidienne	GnRH : hormone de libération des gonadotrophines	OC : opinion clinique
ALT : alanine aminotransférase	HER2- : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain négatif	OCT2 : transporteur de cations organiques 2
AOD : anticoagulant oral direct	RH+ : récepteurs hormonaux positifs	ON : Ontario
AST : aspartate aminotransférase	IA : inhibiteur de l'aromatase	Protéine Rb : protéine suppressive de tumeur du rétinoblastome
AVQ : activités de la vie quotidienne	iCDK4/6 : inhibiteurs des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines	PS : professionnel de la santé
BCRP : protéine de résistance au cancer du sein	IM : intramusculaire	QC : Québec
BPM : battements par minute	IRT : insuffisance rénale terminale	QTa : mesure de l'intervalle QT absolu
BSEP : pompe d'exportation des sels biliaires	LA : localement avancé	QTc : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque
C.-B. : Colombie-Britannique	LFT : tests de la fonction hépatique	QTcF : intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque selon la formule de Fridericia
CDK : kinase dépendante des cyclines	LIN : limite inférieure de la normale	RR : intervalle R-R sur l'électrocardiogramme
CICr : clairance de la créatinine	LSN : limite supérieure de la normale	SC : surface corporelle
CS : cancer du sein	MATE-1/2 : protéine d'extrusion multidrogue et toxine 1/2	T*S : toutes les * semaines
CSA : cancer du sein avancé	MPI : maladie pulmonaire interstitielle	TE : traitement endocrinien
CTCAE : common terminology criteria for adverse events (critères de terminologie courants des événements indésirables)	mg : milligramme	VO : voie orale
CSM : cancer du sein métastatique	ms : milliseconde	
DPP-4 : dipeptidyl peptidase-4	NAN : nombre absolu de neutrophiles	
ECG : électrocardiogramme		
ETV : événement thromboembolique veineux		

11. Annexe

- **Ressources destinées aux prestataires de santé :** OnTarget : <https://ontargetonco.com/fr>
- **Comment mesurer manuellement l'intervalle QTc³¹ :**
 1. Déterminer la valeur de référence (ligne TP).
 2. Tracer deux lignes perpendiculaires à la ligne TP : l'une au niveau de l'onde Q et l'autre au niveau du pic de l'onde T.
 3. Tracer une tangente à la pente maximale de l'onde T; croisant le pic de l'onde T et la ligne TP. Il s'agit de la mesure de l'intervalle QT absolu (QTa).
 4. Calculer l'intervalle QTc (en millisecondes) à l'aide d'une formule de correction.

Tableau 11.1 : Formules de correction pour le calcul de l'intervalle QTc⁸¹

Bazett	Fridericia	Framingham	Hodges
QT/RR ^{1/2}	QT/RR ^{1/3}	QT+0,154 (1-RR)	QT+1,75 ([60/RR]-60)

- La formule de Bazett est la plus utilisée dans la pratique clinique canadienne. Il s'agit de la formule la plus précise lorsque la fréquence cardiaque est comprise entre 60 et 100 BPM³¹.
 - La formule de Bazett surestime l'intervalle QTc lorsque la fréquence cardiaque est élevée et sous-estime l'intervalle QTc lorsque la fréquence cardiaque est faible⁸¹.
- La formule de Fridericia offre une précision accrue pour les fréquences cardiaques élevées³¹.
 - Cette formule est couramment utilisée dans les essais cliniques sur le cancer³⁷.
- À des fréquences cardiaques élevées, la formule de Framingham surcorrige légèrement l'intervalle QTc chez les hommes et souscorrige l'intervalle QTc chez les femmes⁸¹.

12. Références

1. Canadian Cancer Statistics Advisory Committee in collaboration with the Canadian Cancer Society, Statistics Canada and the Public Health Agency of Canada. Canadian Cancer Statistics 2023. Published online November 2023. Accessed March 7, 2025. <http://cancer.ca/Canadian-Cancer-Statistics-2023-EN>
2. Female Breast Cancer Subtypes - Cancer Stat Facts. SEER. Accessed March 7, 2025. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
3. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317-331. doi:10.1007/s40265-020-01461-2
4. Jerzak KJ, Bouganim N, Brezden-Masley C, et al. HR+/HER2- Advanced Breast Cancer Treatment in the First-Line Setting: Expert Review. *Curr Oncol*. 2023;30(6):5425-5447. doi:10.3390/curroncol30060411
5. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol*. 2020;38(34):3987-3998. doi:10.1200/JCO.20.02514
6. Eli Lilly Canada Inc. Abemaciclib (VERZENIO) Product Monograph. Published online December 1, 2023. Accessed January 21, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00073683.PDF
7. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Ribociclib (KISQALI) Product Monograph. Published online June 12, 2025. Accessed July 17, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00080806.PDF
8. Watt AC, Goel S. Cellular mechanisms underlying response and resistance to CDK4/6 inhibitors in the treatment of hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2022;24(1):17. doi:10.1186/s13058-022-01510-6
9. Wander SA, O'Brien N, Litchfield LM, et al. Targeting CDK4 and 6 in Cancer Therapy: Emerging Preclinical Insights Related to Abemaciclib. *Oncologist*. 2022;27(10):811-821. doi:10.1093/oncolo/oyac138
10. Groenland SL, Martínez-Chávez A, van Dongen MGJ, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(12):1501-1520. doi:10.1007/s40262-020-00930-x
11. George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganeshan S. Clinical and Pharmacologic Differences of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Front Oncol*. 2021;11:693104. doi:10.3389/fonc.2021.693104
12. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10:1758835918793326. doi:10.1177/1758835918793326
13. Roncato R, Angelini J, Pani A, et al. CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer Treatment: Potential Interactions with Drug, Gene, and Pathophysiological Conditions. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6350. doi:10.3390/ijms21176350
14. Pfizer Canada ULC. Palbociclib (IBRANCE) Product Monograph. Published online March 24, 2025. Accessed March 31, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00080011.PDF
15. Hoffmann-La Roche Limited. Inavolisib (TOVEBI) Product Monograph. Published online February 14, 2025. Accessed February 19, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00078611.PDF
16. Inavolisib | CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Accessed August 27, 2025. <https://www.cda-amc.ca/inavolisib>
17. Ribociclib | CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Accessed August 26, 2025. <https://www.cda-amc.ca/ribociclib>
18. Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in Combination With Fulvestrant in Women With Hormone Receptor-Positive/HER2-Negative Advanced Metastatic Breast Cancer: Detailed Safety Analysis From a Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21(10):1165-1175. doi:10.1634/theoncologist.2016-0097
19. Goetz MP, Cicin I, Testa L, et al. Impact of dose reductions on adjuvant abemaciclib efficacy for patients with high-risk early breast cancer: analyses from the monarchE study. *NPJ Breast Cancer*. 2024;10(1):34. doi:10.1038/s41523-024-00639-1

20. Rugo HS, Huober J, García-Sáenz JA, et al. Management of Abemaciclib-Associated Adverse Events in Patients with Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Safety Analysis of MONARCH 2 and MONARCH 3. *Oncologist*. 2021;26(1):e53-e65. doi:10.1002/onco.13531
21. Burris HA, Chan A, Bardia A, et al. Safety and impact of dose reductions on efficacy in the randomised MONALEESA-2, -3 and -7 trials in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Br J Cancer*. 2021;125(5):679-686. doi:10.1038/s41416-021-01415-9
22. Abemaciclib | CDA-AMC. Canada's Drug Agency. Accessed February 19, 2025. <https://www.cda-amc.ca/abemaciclib-0>
23. Cancer Care Ontario. Drug Formulary: Abemaciclib. Published online February 2025. Accessed March 31, 2025. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/62406>
24. Child-Pugh score. RxCirrhosis. Accessed February 7, 2025. <https://www.rxcirrhose.ca/child-pugh>
25. Pharmascience Inc. Palbociclib (pms-PALBOCICLIB) Product Monograph. Published online March 21, 2025. Accessed April 8, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00080016.PDF
26. Taro Pharmaceuticals Inc. Palbociclib (TARO-PALBOCICLIB) Product Monograph. Published online May 2, 2025. Accessed May 21, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00078824.PDF
27. Cancer Care Ontario. Drug Formulary: Palbociclib. Published online April 2021. Accessed February 6, 2025. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44456>
28. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Ribociclib (KISQALI) Product Monograph. Published online May 31, 2024. Accessed January 21, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00075798.PDF
29. Cancer Care Ontario. Drug Formulary: Ribociclib. Published online April 2021. Accessed February 6, 2025. <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/54136>
30. BC Cancer Agency. Drug Index: Ribociclib Monograph. Published online September 1, 2022. Accessed February 6, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Ribociclib_monograph.pdf
31. Davies RA, Ladouceur VB, Green MS, et al. The 2023 Canadian Cardiovascular Society Clinical Practice Update on Management of the Patient With a Prolonged QT Interval. *Can J Cardiol*. 2023;39(10):1285-1301. doi:10.1016/j.cjca.2023.06.011
32. Health Canada. Guide for the Analysis and Review of QT/QTc Interval Data. Published online March 31, 2010. Accessed February 26, 2025. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/interval-prolongation/guide-analysis-review-interval-data.html>
33. Health Canada. KardiaMobile Licence. Active device name search results. Accessed February 28, 2025. <https://health-products.canada.ca/mdall-limh/information?deviceID=1020416&deviceName=KARDIAMOBILE%206L&licenceID=99486&type=active&lang=eng>
34. KardiaMobile. Kardia by AliveCor. Accessed February 28, 2025. <https://kardiamobile.ca/products/kardiamobile>
35. Teomete M, Cabuk D, Korkmaz T, et al. Recommendations for cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor treatments in the context of co-morbidity and drug interactions (Review). *Oncol Lett*. 2024;27(4):145. doi:10.3892/ol.2024.14278
36. Angita Pharma Inc. Metformin (AG-METFORMIN) Product Monograph. Published online November 28, 2019. Accessed May 19, 2025. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00054160.PDF
37. Bellet M, Ahmad F, Villanueva R, et al. Palbociclib and ribociclib in breast cancer: consensus workshop on the management of concomitant medication. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919833867. doi:10.1177/1758835919833867
38. Poumeaud F, Fontanier A, Dion J, et al. Severe toxic rhabdomyolysis under combined palbociclib and simvastatin treatment: A case report. *Front Oncol*. 2022;12:1026434. doi:10.3389/fonc.2022.1026434
39. Badran O, Abu Amna M, Turgeman I, Bar-Sela G. Rhabdomyolysis Induced by the Interaction Between Ribociclib and Statins- Case Report and Literature Review. *Breast Cancer Targets Ther*. 2023;15:47-50. doi:10.2147/BCTT.S380485
40. Sikorska S, Uprichard J. Direct Oral Anticoagulants: A Quick Guide. *Eur Cardiol Rev*. 2017;12(1):40-45. doi:10.15420/ecr.2017.11:2
41. Lexidrug™ Drug Interactions. UpToDate. Accessed March 13, 2025. https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-document
42. Chappell JC, Turner PK, Pak YA, et al. Abemaciclib Inhibits Renal Tubular Secretion Without Changing Glomerular Filtration Rate. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1187-1195. doi:10.1002/cpt.1296
43. BC Cancer. UBRAJABEI_Protocol: BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Adjuvant Breast Cancer using Abemaciclib and Aromatase Inhibitor With or Without LHRH Agonist. Published online April 1, 2025. Accessed April 8, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Breast/UBRAJABEI_Protocol.pdf
44. BC Cancer. UBRAJABET_Protocol: BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Adjuvant Breast Cancer using Abemaciclib and Tamoxifen With or Without LHRH Agonist. Published online April 1, 2025. Accessed April 8, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Breast/UBRAJABET_Protocol.pdf
45. BC Cancer. BRAVPALAI_Protocol: BC Cancer Protocol Summary for Therapy of Advanced Breast Cancer using Palbociclib and Aromatase Inhibitor With or Without LHRH Agonist. Published online January 1, 2025. Accessed April 8, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Breast/BRAVPALAI_Protocol.pdf
46. BC Cancer. BRAVPBFLV_Protocol: BC Cancer Protocol Summary for Therapy of Advanced Breast Cancer using Palbociclib and Fulvestrant With or Without LHRH Agonist. Published online January 1, 2025. Accessed April 8, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Breast/BRAVPBFLV_Protocol.pdf
47. BC Cancer. BRAVRIBAI_Protocol: BC Cancer Protocol Summary for Therapy of Advanced Breast Cancer using Ribociclib and Aromatase Inhibitor With or Without LHRH Agonist. Published online January 1, 2025. Accessed April 3, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Breast/BRAVRIBAI_Protocol.pdf
48. BC Cancer. BRAVRBFLV_Protocol: BC Cancer Protocol Summary for Therapy of Advanced Breast Cancer using Ribociclib and Fulvestrant With or Without LHRH Agonist. Published online January 1, 2025. Accessed April 3, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Breast/BRAVRBFLV_Protocol.pdf
49. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03. Published online June 14, 2010. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
50. Wekking D, Lambertini M, Dessi M, et al. CDK4/6 inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer: Focus on toxicity and safety. *Semin Oncol*. 2023;50(6):131-139. doi:10.1053/j.seminoncol.2024.01.002

51. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017;22(9):1039-1048. doi:10.1634/theoncologist.2017-0142
52. Link H. Current state and future opportunities in granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Support Care Cancer*. 2022;30(9):7067-7077. doi:10.1007/s00520-022-07103-5
53. Frinzi Byers K. Management of Neutropenic Toxicity From CDK4/6 Inhibitors. *Oncology*. 2019;33(1). Accessed April 8, 2025. <https://www.cancernetwork.com/view/management-neutropenic-toxicity-cdk46-inhibitors>
54. Krishnamurthy J, Luo J, Suresh R, et al. A phase II trial of an alternative schedule of palbociclib and embedded serum TK1 analysis. *NPJ Breast Cancer*. 2022;8(1):35. doi:10.1038/s41523-022-00399-w
55. BC Cancer. Abemaciclib Patient Handout. Published online December 1, 2023. Accessed February 12, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Abemaciclib_handout.pdf
56. BC Cancer. Ribociclib Patient Handout. Published online October 1, 2019. Accessed February 12, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Ribociclib_handout.pdf
57. BC Cancer. Palbociclib Patient Handout Tablet. Published online September 1, 2020. Accessed February 12, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Palbociclib_tablet%20handout.pdf
58. Cancer Care Ontario. How to Manage Diarrhea: For People With Cancer. Published online March 2024. Accessed February 13, 2025. <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3151>
59. Lin W, Zeng Y, Weng L, Yang J, Zhuang W. Comparative analysis of adverse events associated with CDK4/6 inhibitors based on FDA's adverse event reporting system: a case control pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2024;25(1):47. doi:10.1186/s40360-024-00770-6
60. Cancer Care Ontario. Symptom Management Algorithm: Nausea and Vomiting and Adults with Cancer. Published online May 2019. Accessed February 28, 2025. <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3131>
61. Cancer Care Ontario. How to Manage Nausea and Vomiting. Published online February 2021. Accessed February 19, 2025. <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3131>
62. Jordan K, Chan A, Gralla RJ, et al. Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents—updated MASCC/ESMO consensus recommendation. *Support Care Cancer*. 2023;32(1):53. doi:10.1007/s00520-023-08220-5
63. Cazzaniga ME, Danesi R, Girmenia C, Invernizzi P, Elvevi A, Uggioni M. Management of toxicities associated with targeted therapies for HR-positive metastatic breast cancer: a multidisciplinary approach is the key to success. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176(3):483-494. doi:10.1007/s10549-019-05261-5
64. BC Cancer. Nausea and Vomiting. Published online February 2020. Accessed February 28, 2025. <http://www.bccancer.bc.ca/managing-symptoms-site/Documents/Nausea-And-Vomiting.pdf>
65. Cancer Care Ontario. Symptom Management Algorithm: Fatigue in Adults with Cancer. Published online January 2023. Accessed February 28, 2025. <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3991>
66. BC Cancer. Managing Fatigue (Tiredness). Published online February 2020. Accessed February 25, 2025. <http://www.bccancer.bc.ca/managing-symptoms-site/Documents/Fatigue.pdf>
67. Cancer Care Ontario. Managing Your Fatigue: For People with Cancer. Published online November 2023. Accessed February 13, 2025. <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3991>
68. BC Cancer Agency. Symptom Management Guidelines: Cancer-Related Fatigue and Anemia. Published online October 2013. Accessed September 5, 2025. <http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/Symptom%20Management%20Guidelines/5FatigueandAnemia.pdf>
69. Rahman SA, Poort H, Schrag D, et al. Incidence of patient-reported fatigue developing on palbociclib and endocrine therapy for advanced HR+ HER2- breast cancer. *Oncologist*. 2025;30(8):oyae316. doi:10.1093/oncolo/oyae316
70. BC Cancer. Symptom Management Guidelines: Nausea and Vomiting. Published online August 2018. Accessed February 20, 2025. http://www.bccancer.bc.ca/nursing-site/Documents/Nausea_and_Vomiting_Final_and_Algoirthm.pdf
71. American Academy of Dermatology Association. Rash 101 in adults: When to seek medical treatment. January 22, 2024. Accessed April 4, 2025. <https://www.aad.org/public/everyday-care/itchy-skin/rash/rash-101>
72. Hafsi W, Badri T. Erythema Multiforme. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Accessed April 4, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470259/>
73. Sibaud V, Sollena P. Dermatologic toxicities to inhibitors of cyclin-dependent kinases CDK 4 and 6: An updated review for clinical practice. *Ann Dermatol Venereol*. 2023;150(3):208-212. doi:10.1016/j.annder.2022.11.013
74. Borroni RG, Bartolini M, Gaudio M, et al. Ribociclib-Induced Cutaneous Adverse Events in Metastatic HR+/HER2- Breast Cancer: Incidence, Multidisciplinary Management, and Prognostic Implication. *Oncologist*. 2024;29(6):484-492. doi:10.1093/oncolo/oyae004
75. Lavery MJ, Stull C, Kinney MO, Yosipovitch G. Nocturnal Pruritus: The Battle for a Peaceful Night's Sleep. *Int J Mol Sci*. 2016;17(3):425. doi:10.3390/ijms17030425
76. Sollena P, Vasiliki N, Kotteas E, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors and Dermatologic Adverse Events: Results from the EADV Task Force "Dermatology for Cancer Patients" International Study. *Cancers (Basel)*. 2023;15(14):3658. doi:10.3390/cancers15143658
77. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479-487. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152
78. Schlam I, Giordano A, Tolane SM. Interstitial lung disease and CDK4/6 inhibitors in the treatment of breast cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2023;22(12):1149-1156. doi:10.1080/14740338.2023.2288147
79. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published online November 27, 2017. Accessed March 14, 2025.
80. Price GL, Sudharshan L, Ryan P, et al. Real world incidence and management of adverse events in patients with HR+, HER2- metastatic breast cancer receiving CDK4 and 6 inhibitors in a United States community setting. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(8):1319-1331. doi:10.1080/03007995.2022.2073122
81. Vandenbergk B, Vandael E, Robyns T, et al. Which QT Correction Formulae to Use for QT Monitoring? [Corrected Article] *J Am Heart Assoc*. 2016;5(6):e003264. doi:10.1161/JAHA.116.003264.