

Quelles sont les particularités du moxétumomab pasudotox dans le traitement de la tricholeucémie?

Christine Hamel¹, B.Pharm., M.Sc.

¹Pharmacienne, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie—Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, Cowansville (Québec) Canada

Reçu le 6 janvier 2022; Accepté après révision le 10 mai 2022

Exposé de la question

La leucémie à tricholeucocytes, ou tricholeucémie, est un cancer hématologique indolent de la lignée lymphoïde à cellules B très rare. Son incidence est de 600 à 800 cas par année aux États-Unis¹.

Le pronostic des patients atteints de cette maladie s'est considérablement amélioré depuis sa découverte dans les années 1950, principalement en raison d'une réponse de longue durée aux analogues des purines, comme la cladribine². Par contre, pour certains patients résistant aux traitements de première intention, les choix de traitement s'amenuisent avec l'évolution de la maladie³.

Le moxétumomab pasudotox est formé par la combinaison d'un anticorps monoclonal contre le CD22 et l'exotoxine 38 de *Pseudomonas*⁴. Il a donné des résultats prometteurs dans plusieurs études cliniques de phase I à III⁵⁻⁹. Il a été approuvé en 2018 par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis comme traitement de troisième intention ou plus de la tricholeucémie⁴. Ce médicament n'est pas encore commercialisé au Canada, mais il est possible de se le procurer par le Programme d'accès spécial. Il a été approuvé par l'Union européenne, puis retiré de la liste des médicaments utilisés¹⁰. En raison des effets indésirables particuliers du moxétumomab, la prise en charge et le suivi des patients le recevant sont particuliers et complexes. Le pharmacien a ainsi un rôle primordial à jouer^{4,11}.

Réponse à la question

Définition et tableau clinique de la tricholeucémie

En 1958, Bouroncle et coll. ont été les premiers à décrire la tricholeucémie². La tricholeucémie est un cancer hématologique indolent de la lignée lymphoïde à cellules B, dont le cytoplasme comporte des projections « poilues », d'où le nom de « hairy cell leukemia » en anglais¹². Il est à noter qu'il existe une variante de la tricholeucémie complètement différente qui ne sera pas traitée dans le présent article¹².

Au moment du diagnostic, la plupart des patients présentent de la faiblesse, de la fatigue, des infections récurrentes, une

splénomégalie, une hépatomégalie, ainsi qu'une monocytopenie caractéristique de la maladie¹²⁻¹⁴. Il n'existe actuellement aucun système de classification de la gravité de la tricholeucémie reconnu internationalement³.

Incidence et facteurs de risque

La tricholeucémie représente environ 2 % de tous les cas de leucémie¹. Son incidence est de trois à neuf fois plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et trois fois plus chez les personnes blanches¹⁵. Dans une revue de 2856 nouveaux cas de tricholeucémie entre 1978 et 2004, l'âge médian au moment du diagnostic était de 58 ans, et l'âge des patients variait de 20 à 102 ans¹⁵. L'exposition professionnelle à certains agents, comme le charbon, le diesel, les gaz d'échappement ainsi que certains solvants organiques, herbicides et insecticides pourrait augmenter le risque de tricholeucémie^{3,16}.

Étiologie et diagnostic

L'étiologie de la tricholeucémie n'est pas encore complètement élucidée¹⁶. Il est à noter que les cellules tricholeucémiques sont la plupart du temps positives pour CD19, CD20, CD22, CD11c, CD25, CD103 et CD200^{3,9,13,17}. Certaines mutations génétiques pourraient être impliquées, par exemple la mutation BRAF V600E, qui est présente chez 100 % des patients¹⁸. Par ailleurs, la mutation des gènes codant pour les régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (*immunoglobulin heavy chain variable region genes* ou IGHV) a une influence majeure sur le pronostic des patients¹⁹. De fait, les patients ayant un IGHV non muté présentent davantage de résistance aux analogues des purines¹⁹. Il est à noter que l'IGHV est muté chez 80 % à 90 % des patients¹³.

L'évaluation initiale pour établir un diagnostic de tricholeucémie doit inclure un examen physique exhaustif ainsi qu'une formule sanguine complète avec décompte différentiel^{13,17}. L'établissement du profil immunophénotypique est également crucial. Il est par ailleurs très important d'effectuer une biopsie de moelle osseuse pour déterminer l'étendue de l'infiltration de la moelle¹⁷.

Pour toute correspondance : Christine Hamel, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie—Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Hôpital Brome-Missisquoi-Perkins, 950, rue Principale, Cowansville (Québec) J2K 2K3, Canada; Téléphone : 450 266-4342 poste 35539, Courriel : christine.hamel.ciussse-chus@sss.gouv.qc.ca

Traitement

La plupart des patients atteints de tricholeucémie (environ 90 %) auront besoin d'un traitement au moment du diagnostic^{3,13,17}. Les critères habituels pour considérer un traitement sont une hémoglobine inférieure à 100 à 110 g/L, des neutrophiles inférieurs à $1,0 \times 10^9/L$, des plaquettes inférieures à $100 \times 10^9/L$, une splénomégalie massive symptomatique, des symptômes généraux, ainsi que la survenue d'infections récurrentes ou la progression des adénopathies^{3,13,14,17}. Étant donné que les traitements utilisés peuvent entraîner une diminution des neutrophiles avant d'avoir un effet sur la maladie, il importe de ne pas trop attendre avant de commencer le traitement¹⁷.

Il n'existe pas de critères universellement reconnus en ce qui a trait à l'évaluation de la réponse au traitement de la tricholeucémie, mais les paramètres les plus utilisés dans la littérature sont présentés dans le tableau I¹⁷.

Traitement de première intention

Les analogues des purines constituent le traitement de première intention de la tricholeucémie^{3,13,17}. La cladribine est l'agent le plus employé pour cette indication. Diverses doses, diverses voies et divers schémas d'administration ont été étudiés et se sont révélés efficaces^{3,17}. Le taux de réponse complète obtenu avec la cladribine oscille entre 80 et 91 %, avec une survie sans progression médiane d'environ 52 mois³. Par contre, environ 50 % des patients rechuteront et auront besoin d'un traitement de deuxième intention³. Les effets indésirables les plus fréquents de la cladribine sont les infections graves, la neutropénie fébrile et les cytopénies³.

Tricholeucémie récurrente ou réfractaire

Lors d'une rechute ou d'une maladie réfractaire, plusieurs avenues thérapeutiques sont envisageables^{3,13,17}. Si la rechute a lieu plus de 24 mois après la fin du traitement initial, il est possible d'avoir recours au même agent^{3,13}. Par contre, la capacité d'obtenir une réponse et la durée de la rémission diminuent avec chaque traitement subséquent³. Si la rechute survient moins de 24 mois après la fin du traitement initial, il est recommandé de choisir un autre traitement, notamment la participation du patient à des protocoles de recherche¹⁷. Les traitements de deuxième et de troisième intention recommandés pour la tricholeucémie incluent le rituximab (en monothérapie ou en combinaison avec un analogue des purines, la fludarabine ou la bendamustine) et le vémurafénib^{3,14,17,20-23}. Le dabrafénib et l'ibrutinib représentent des options de dernier recours^{3,14,17,20-23}. Une

série de cas et une revue systématique récentes semblent indiquer que le vémurafénib en association avec le rituximab améliore le pronostic des patients atteints de tricholeucémie réfractaire à de multiples lignes de traitement²⁴. La greffe de cellules souches allogéniques est également une avenue thérapeutique possible^{3,13,17}. Enfin, pour les patients ayant reçu deux lignes de traitement ou plus, le moxétumomab pasudotox peut être considéré¹⁴.

Moxétumomab pasudotox

Le moxétumomab pasudotox a été approuvé en 2018 par la FDA pour le traitement de la tricholeucémie, en troisième intention ou plus, chez les patients ayant reçu au moins un traitement par un analogue des purines⁴.

Mécanisme d'action

Le moxétumomab pasudotox est une immunotoxine créée en associant l'exotoxine 38 de *Pseudomonas* (PE38) et le domain Fv d'un anticorps ciblant le récepteur CD22 exprimé sur les cellules B⁴. La portion anticorps monoclonal de la molécule permet de cibler de préférence les cellules B tumorales et d'y introduire la toxine, en limitant les dommages aux cellules saines¹¹. Une fois la molécule présente dans les cellules tumorales, la PE38 entraîne l'arrêt de la synthèse protéique et l'apoptose des cellules¹¹.

Posologie

La monographie américaine recommande une dose de 0,04 mg/kg les jours 1, 3 et 5 de cycles de 28 jours jusqu'à progression ou jusqu'à une toxicité inacceptable ou encore pour un maximum de six cycles⁴. Il est à noter qu'il s'agit également de la posologie étudiée dans l'étude de phase III⁸. Il est suggéré de modifier la dose uniquement si une variation de plus de 10 % du poids corporel du patient est observé. Les changements de dose en raison du poids devraient être effectués au jour 1 des cycles plutôt qu'en cours de cycle⁴. Le poids devrait être mesuré régulièrement, étant donné le gain de poids possible en cours de traitement.

Aucun ajustement de dose n'est recommandé quand la clairance de la créatinine dépasse 30 mL/min⁴. Par contre, il n'existe aucune donnée concernant la pharmacocinétique de cet agent chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 29 mL/min⁴. Son utilisation est donc déconseillée dans ce dernier groupe⁴. Il est par ailleurs à noter que le moxétumomab peut causer une augmentation de la créatinine sérique²⁵. Une hausse de grade 2 (augmentation de 1,5 fois comparativement au niveau de base

Tableau I. Définition des paramètres pour l'évaluation de la réponse aux traitements de la tricholeucémie^{a,b}

Réponse complète	Absence de tricholeucocytes dans le sang périphérique et la moelle, normalisation des organomégalies (splénomégalie et hépatomégalie), normalisation des cytopénies (hémoglobine plus de 110 g/L (sans transfusion), plaquettes plus de $100 \times 10^9/L$, neutrophiles plus de $1,5 \times 10^9/L$)
Réponse partielle	Moins de 50 % de réduction des tricholeucocytes dans la moelle, moins de 50 % de réduction des organomégalies, moins de 5 % de « cellules poilues » circulantes, normalisation ou quasi-normalisation des cytopénies
Maladie stable	Absence de réponse complète ou partielle, mais sans progression de la maladie
Progression	Augmentation des symptômes, diminution de 25 % de l'hémoglobine, des plaquettes et/ou des neutrophiles, augmentation de 25 % des organomégalies (en comparaison avec la mesure faite au nadir)

^a Les paramètres utilisés pour l'évaluation de la réponse aux traitements de la tricholeucémie ne sont pas uniformes selon les études. Les paramètres présentés dans ce tableau représentent les plus courants et ceux qui sont recommandés dans les lignes directrices^{3,13,14,17}

^b Une attention particulière doit être portée à l'évaluation de la réponse afin de ne pas confondre les effets myélosuppressifs de la chimiothérapie et une progression de la maladie

ou à la limite supérieure de la normale [LSN]) ou de grade 3 ou plus (augmentation de trois fois ou plus comparativement au niveau de base ou à la LSN) de la créatinine sérique nécessite une suspension du traitement²⁵. Le moxétumomab peut être repris lorsque la créatinine est de retour à un grade 1 (valeur de 1 à 1,5 fois le niveau de base ou entre la LSN et 1,5 fois la LSN) ou au niveau de base du patient²⁵. En cas d'élévation importante de la créatinine, un syndrome hémolytique et urémique (SHU) devrait être exclu.

Prémédicaments, hydratation et thromboprophylaxie

Il est recommandé d'administrer une association d'antihistaminique (diphenhydramine ou hydroxyzine), d'acétaminophène et d'antagoniste des récepteurs H₂ (ranitidine ou famotidine) de 30 à 90 minutes avant chaque dose de moxétumomab ainsi qu'une solution isotonique (dextrose ou chlorure de sodium [NaCl] à 0,9 %) par voie intraveineuse (à raison de 500 mL pour les patients de moins de 50 kg ou de 1000 mL pour les patients de 50 kg ou plus, administré en deux à quatre heures avant et après chaque dose de moxétumomab⁴. Le moxétumomab pasudotox a été classé parmi les molécules ayant un niveau émétique faible selon l'American Association of Clinical Oncology²⁶. Il n'est donc pas nécessaire de donner un antiémétique avant son administration. Enfin, une thromboprophylaxie à base d'acide acétylsalicylique à faible dose (80 mg) une fois par jour est recommandée des jours 1 à 8 du cycle⁴.

Préparation et conservation

Le moxétumomab est fourni en fiole unidose contenant 1 mg du produit en poudre. Il faut reconstituer la solution avec 1,1 mL d'eau stérile pour injection, pour obtenir une concentration de 1 mg/mL. La solution reconstituée ne se conserve pas et doit donc être utilisée immédiatement. Il faut préparer au préalable le sac de NaCl à 0,9 % destiné à recevoir la dose de moxétumomab. Ainsi, il faut ajouter 1 mL de l'agent stabilisant fourni à 50 mL de NaCl à 0,9 %, peu importe la dose de moxétumomab à administrer. Il faut ensuite retourner délicatement le sac pour mélanger la solution, mais sans l'agiter. Le moxétumomab peut par la suite être injecté dans le sac⁴. Cette préparation est stable quatre heures à la température ambiante ou 24 heures lorsqu'elle est réfrigérée entre 2 et 8 °C⁴.

Interactions médicamenteuses

Le moxétumomab est éliminé par dégradation protéolytique²⁵. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été signalée jusqu'à maintenant²⁵.

Efficacité

Plusieurs études de phase I et II ont évalué l'efficacité du moxétumomab⁵⁻⁹. L'étude de plus grande envergure est une étude multicentrique de phase III regroupant 80 patients⁶. Lors de celle-ci, un taux de réponse complète de 41 %, un taux de réponse complète durable (plus de 180 jours) de 30 % et un taux de réponse objective (partielle et complète) de 75 % ont été obtenus⁶. Fait intéressant à noter, parmi les patients ayant obtenu une réponse complète, 27 sur 33 présentaient une absence de maladie minimale résiduelle (évaluée par immunohistochimie)⁶. Le délai avant d'atteindre une réponse complète variait entre 4 et 110 semaines dans

les études⁷. Les auteurs d'une série de cas publiée en 2021 suggéraient qu'une nouvelle exposition au moxétumomab de 3 à 12 ans après la première administration pourrait être sûre et offrir une certaine efficacité²⁷. Enfin, dans une étude portant sur le suivi à plus long terme de patients atteints de tricholeucémie récurrente ou réfractaire traitée par le moxétumomab, le taux de réponse complète persistant après 60 mois était de 61 %, tandis que la survie sans progression ni perte de rémission hématologique était de 71,7 mois²⁸.

Immunogénicité

Une inquiétude importante concernant le moxétumomab est le développement d'une immunogénicité^{7,9,14}. Plusieurs études ont révélé la présence d'anticorps neutralisants chez une majorité de patients (de 65 à 84 %), une étude révélant même la présence de ces anticorps chez 59 % des patients avant le début du traitement^{7,9,14}. Bien qu'il semble assez clair que l'apparition d'anticorps contre le moxétumomab n'augmente pas sa toxicité, il existe une controverse quant à l'effet de ces anticorps sur l'efficacité du traitement^{7,9,14}. Alors que certaines études ne montraient pas de perte d'efficacité même avec des taux élevés d'anticorps, d'autres ont mis en évidence une diminution de l'efficacité du moxétumomab^{7,9,14}. Il est à noter que certains patients possèdent de fortes concentrations d'anticorps contre le moxétumomab avant le début du traitement, ce qui pourrait réduire la concentration maximale et l'aire sous la courbe de moxétumomab obtenues²⁹. Une analyse exposition/efficacité semblait indiquer que les patients dont ces deux paramètres étaient plus élevés obtenaient de meilleurs taux de réponse que ceux ayant eu une exposition moindre au moxétumomab²⁹.

Toxicité

Les effets indésirables les plus fréquents du moxétumomab dans les études cliniques incluaient les nausées (27,5 à 33 %), le développement d'œdème périphérique (26 à 43 %), les céphalées (21 à 37 %) et l'hyperthermie (20 à 43 %)^{8,14}. Contrairement aux analogues des purines, le moxétumomab ne semble pas associé à une immunosuppression prolongée^{14,25}. Par contre, il est lié à deux effets indésirables potentiellement graves, soit le syndrome hémolytique et urémique (5 à 8,8 %) et le syndrome de fuite capillaire (2,5 à 16 %)^{6,8,14}. Ce sont les deux effets qui entraînent le plus souvent l'arrêt définitif du moxétumomab¹⁴. Le syndrome de fuite capillaire se manifeste cliniquement par une hypoalbuminémie, une protéinurie, de l'œdème, de l'hypotension et un gain de poids¹⁴. Le syndrome hémolytique et urémique se présente quant à lui par une insuffisance rénale aiguë, une thrombocytopénie et une anémie hémolytique microangiopathique³⁰.

Considérations cliniques et pratiques

Afin de prévenir des effets indésirables potentiellement graves comme le syndrome de fuite capillaire et le syndrome hémolytique et urémique, un suivi étroit des patients est nécessaire. Il est ainsi essentiel de mesurer régulièrement la pression artérielle et le poids du patient et de demander plusieurs analyses de laboratoire (albumine, créatinine, formule sanguine complète) en cours de traitement. Certains auteurs recommandent d'éviter d'administrer plus d'un litre de soluté par voie intraveineuse avant l'administration de chaque dose de moxétumomab⁸. Ils proposent plutôt

d'encourager le patient à boire 250 mL de liquide toutes les heures et de ne pas passer plus de deux à trois heures sans boire la nuit⁸. Le patient doit tenir un registre d'hydratation que le clinicien doit vérifier (appel téléphonique ou courriel). Les examens de laboratoire suivants devraient être obtenus avant l'administration de moxétumomab aux jours 1, 3 et 5, ainsi qu'au jour 8 du cycle : formule sanguine complète, haptoglobine, créatinine, bilirubine et lactate déshydrogénase⁸. Il est également essentiel de peser le patient et de prendre sa pression artérielle avant chaque dose. Enfin, les auteurs préconisent l'administration de dexaméthasone (4 mg par voie orale, deux fois par jour) dès les premiers signes de déshydratation. Dans une étude récente, ces mesures ont permis de diminuer la survenue du syndrome hémolytique et urémique qui est passée de 33 % d'épisodes de grade 3 à 6 % d'épisodes de grade 1⁸.

Si un syndrome hémolytique et urémique survient, il faut éviter la plasmaphérèse ou l'administration d'une plus grande quantité de soluté, ce dernier pouvant augmenter le risque de surcharge liquidienne¹⁴. Un traitement par des doses élevées de corticostéroïdes est plutôt de mise¹¹. Le syndrome hémolytique et urémique se résout en temps normal de 12 à 16 jours après le début des symptômes. Le

syndrome de fuite capillaire est également habituellement réversible avec l'arrêt du moxétumomab et l'administration de corticostéroïdes¹¹.

Conclusion

Le moxétumomab constitue une avenue prometteuse pour le traitement de la tricholeucémie chez les patients réfractaires à de multiples lignes de traitement. Il pourrait être considéré après utilisation d'un analogue des purines, du rituximab et du vémurafénib. Étant donné la survenue possible du syndrome de fuite capillaire et du syndrome hémolytique et urémique, un suivi étroit de la pression artérielle, du poids et de plusieurs analyses de laboratoire (albumine, créatinine, formule sanguine complète) est nécessaire. Le pharmacien en oncologie est un intervenant indispensable dans la prise en charge des patients recevant le moxétumomab.

Conflits d'intérêts

L'auteur a soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Christine Hamel est rédactrice en chef de *Pharmactuel* et n'a déclaré aucun autre conflit d'intérêts lié à cet article.

Références

1. Teras LR, De Santis C, Cerhan JR, Morton LM, Jemal A, Flowers CR. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organisation subtypes. *CA Cancer J Clin* 2016;66:443-59.
2. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958;13:609-30.
3. Robak T, Matutes E, Catovsky D, Zinzani PL, Buske C, ESMO Guidelines Committee. Hairy cell leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(suppl. 5):v100-7.
4. Astra Zeneca. Monographie du moxétumomab. Wilmington, DE, 2018.
5. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, Coutre S, Wilson WH, Stetler-Stevenson M et coll. Phase I trial of anti-CD22 recombinant immunotoxin moxetumomab pasudotox (CAT-8015 or HA22) in patients with hairy cell leukemia. *J Clin Oncol* 2012;30:1822-8.
6. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, Delgado J, Karlin L, Robak T et coll. Moxetumomab pasudotox in relapsed/refractory hairy cell leukemia. *Leukemia* 2018;32:1768-77.
7. Kreitman RJ, Tallman MS, Robak T, Wilson WH, Stetler-Stevenson M, Fitzgerald DJ et coll. Minimal residual hairy cell leukemia eradication with moxetumomab pasudotox: phase 1 results and long-term follow-up. *Blood* 2018;131:2331-4.
8. Kreitman RJ, Dearden CE, Zinzani PL, Delgado J, Robak T, le Coutre PD et coll. Moxetumomab pasudotox-tdfk in heavily pretreated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal phase 3 trial. *Blood* 2019;134(suppl. 1):2808.
9. Short NJ, Kantarjan H, Jabbour E, Cortes JE, Thomas DA, Rytting ME et coll. A phase I study of moxetumomab pasudotox in adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2018;182:442-4.
10. European Medicines Agency. Moxetumomab pasudotox (11 novembre 2021). [en ligne] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lumoxiti> (site visité le 11 mars 2022).
11. Lien YH, Boxer M. Collateral damages by magic bullets: hemolytic uremic and capillary leak syndromes after moxetumomab pasudotox therapy. *Am J Med* 2019;132:e846-7.
12. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics. [en ligne] <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/82152208> (site visité le 11 mars 2022).
13. National Comprehensive Cancer Network. Hairy cell leukemia, Version 21.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. [en ligne] <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1lid=1481> (site visité le 11 mars 2022).
14. Kreitman RJ, Pastan I. Contextualizing the use of moxetumomab pasudotox in the treatment of relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Oncologist* 2020;25:e170-7.
15. Dores GM, Matsuno RK, Weisenburger DD, Rosenberg PS, Anderson WF. Hairy cell leukemia: a heterogeneous disease? *Br J Haematol* 2008;142:45-51.
16. Nordstrom M, Hardell L, Magnuson A, Hagberg H, Rask-Andersen A. Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukemia evaluated in a case control study. *Br J Cancer* 1998;77:2048-52.
17. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, Banerji V, Barrientos J, Blachly JS et coll. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood* 2017;129:553-60.
18. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP et coll. BRAF mutations in hairy cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-15.
19. Forconi F, Sozzi E, Cencini E, Zaja F, Intermesoli T, Stelitano C et coll. Hairy cell leukemias with unmutated IGHV genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. *Blood* 2009;114:4696-702.
20. Else M, Osuji N, Forconi F, Dearden C, Del Giudice I, Matutes E et coll. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. *Cancer* 2007;110:2240-7.
21. Tiacci E, Carolis LD, Simonetti E, Zaja F, Capponi M, Ambrosetti A et coll. The BRAF inhibitor vemurafenib plus rituximab produces a high rate of deep and durable responses in relapsed/refractory hairy cell leukemia: Updated results of a phase-2 trial. *Hematol Oncol* 2019;37:110-1.
22. Vergote V, Dierickx D, Janssens A, Verhoef G, Tousseyn T, Vandenberghe P et coll. Rapid and complete hematological response of refractory hairy cell leukemia to the BRAF inhibitor dabrafenib. *Ann Hematol* 2014;93:2087-9.
23. Jones J, Andritsos L, Kreitman RJ, Ravandi F, Schiffer C, Call TG et coll. Efficacy and safety of Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in patients with hairy cell leukemia: stage 1 results of a phase 2 study. *Blood* 2016;128:1215.
24. Siddiqui R, Sardar M, Shahzad M, Jose J, Selene I, Shah Z et coll. Management of relapsed hairy cell leukemia: a systematic review of novel agents and targeted therapies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2021;21:659-66.
25. Micromedex Healthcare series. Monographie du moxetumomab pasudotox (6 janvier 2022). Thomson Micromedex, 1974-2022. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 6 janvier 2022).
26. American Society of Clinical Oncology. Emetic risk of single intravenous antineoplastic agents in adults. 2020. [en ligne] <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/advocacy-and-policy/documents/2020-Emetic-Risk-Charts.pdf> (site visité le 11 mars 2022).
27. Yurkiewicz IR, Coutre S, Ghesquieres H, Pastan I, Kreitman RJ. Moxetumomab pasudotox as retreatment for heavily-pretreated relapsed hairy cell leukemia. *Leuk lymphoma* 2021;62:2812-4.
28. Kreitman RJ, Dearden C, Zinzani PL, Delgado J, Robak T, le Coutre PD et coll. Moxetumomab pasudotox in heavily pre-treated patients with relapsed/refractory hairy cell leukemia (HCL): long-term follow-up from the pivotal trial. *J Hematol Oncol* 2021;14:35.
29. Kuruvilla D, Chia YL, Balic K, Yao NS, Kreitman RJ, Pastan I et coll. Population pharmacokinetics, efficacy and safety of moxetumomab pasudotox in patients with relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Br J Clin Pharmacol* 2020;86:1367-76.
30. Nobre CF, Newman MJ, DeLisa A, Newman P. Moxetumomab pasudotox-tdfk for relapsed/refractory hairy cell leukemia: a review of clinical considerations. *Cancer Chemother Pharmacol* 2019;84:255-63.