

# Rôle du médecin traitant dans la gestion des nouveaux traitements du cancer

Mercredi 15 Juin 2022

Cité du Design – ST ETIENNE

Centre Stéphanois d'Oncologie (CSO) de l'HPL



# INTRODUCTION

- ▶ Présentation de l'équipe du CSO et du parcours patient
  - ▶ Actualisation des connaissances dans les nouveaux traitements du cancer et lien avec la médecine de ville
- 

# Centre Stéphanois d'Oncologie (CSO) de l'HPL

Présentation



# CSO Centre Stéphanois d'Oncologie

- ▶ Une équipe médicale expérimentée, spécialisée et experte dans tous les domaines
  - ▶ de l'Oncologie
  - ▶ de la prise en charge globale des patients et des Soins de Support
- ▶ Une équipe soignante paramédicale complémentaire pendant tout le parcours de soins
- ▶ Un lieu dédié pour la prise en charge des patients atteints de cancer
- ▶ Une facilité d'accès à toutes les spécialités complémentaires au sein de l'établissement
- ▶ Un bureau de recherche clinique pour l'accès aux traitements innovants
- ▶ Un lien historique et privilégié entre les praticiens et le Centre anti cancéreux référent régional: Centre Léon BERARD (CLB) à Lyon.

# CSO Centre Stéphanois d'Oncologie

## ► Oncologie Médicale:

- **Dr Olivier COLLARD** : Sénologie, Tumeurs Gynécologiques, Sarcomes/ GIST, tumeurs rares et cutanées.
- **Dr Aline GUILLOT-BLACHERE** : Tumeurs Urologiques et de la Thyroïde.
- **Dr Jean Philippe JACQUIN** : Sénologie et Tumeurs Gynécologiques.
- **Dr Thierry MURON** : Tumeurs Digestives, Pulmonaires, ORL, Sénologie, Tumeurs gynécologiques et Hématologie.
- **Dr Romain RIVOIRARD** : Tumeurs Thoraciques, ORL, cérébrales, cutanées, Sénologie et Tumeurs Gynécologiques.
- **Dr Lea SABAN-ROCHE** : Tumeurs Digestives et Neuro-Endocrines.
- **Dr Cécile VASSAL** : Tumeurs Urologiques, Sarcomes / GIST.

# CSO Centre Stéphanois d'Oncologie

## ▶ Onco-Pneumologues :

▶ **Dr Claire TISSOT** : Tumeurs Pulmonaires et Thoraciques.

▶ **Dr Antoine LUCHEZ** : Tumeurs Pulmonaires, Endoscopies bronchiques et Pneumologie interventionnelle.

## ▶ Onco-Gastro-Entéro-Hépatologues :

▶ **Dr Emilie GREVE** : Tumeurs digestives et Endoscopies digestives.

▶ **Dr Pascale IBANEZ-MARTIN** : Tumeurs digestives et Endoscopies digestives.

# CSO Centre Stéphanois d'Oncologie

## ▶ Médecins polyvalents/ Hospitalisation / Soins de support :

### ▶ **Dr Emilie FAVIER :**

- ▶ Hospitalisation,
- ▶ Consultations d'Oncogériatrie,
- ▶ Consultations de Douleur et Soins de Support

### ▶ **Dr Geoffroy NICOLAS :**

- ▶ Hospitalisation,
- ▶ Consultations de Douleur et Soins de Support

# CSO Centre Stéphanois d'Oncologie

## ► Equipe de Soins de SUPPORT dédiés aux patients atteints de Cancer:

- Soignants spécialisés Douleur
- Infirmières de coordination, Infirmière du SIS (St Etienne Institut de Sein)
- Diététiciennes.
- Assistantes sociales.
- Psychologues.
- Kinésithérapeutes, Ostéopathes.
- Socio-esthéticienne
- Tabacologue.
- Infirmière stomathérapie (Stomies et pansements complexes)
- Musicothérapie, Hypnothérapie, Relaxation, Sophrologie.
- Education thérapeutique.
- Activité physique adaptée: yoga , marche nordique...

# CSO Centre Stéphanois d'Oncologie

## ▶ Bureau de recherche clinique :

▶ ARC

▶ Tous les praticiens sont concernés

▶ Essais thérapeutiques.

▶ Accès aux traitements innovants.

# Nouveaux traitements médicaux et lien avec la médecine de ville



# Nouveaux traitements du Cancer

▶ Immunothérapies : Dr Claire TISSOT, Dr Romain RIVOIRARD

▶ Thérapies ciblées:

▶ Inhibiteurs de CDK4/6, Inhibiteurs de PARP: Dr Olivier COLLARD

▶ Anticorps conjugués: Dr Jean Philippe JACQUIN

▶ Famille des TKI: Dr Aline GUILLOT-BLACHERE

▶ Anti angiogéniques et anti EGFR: Dr Lea SABAN ROCHE, Dr Thierry MURON

▶ Hormonothérapies : Dr Cécile VASSAL

# IMMUNOTHERAPIES

**Dr Claire TISSOT**  
**Dr Romain RIVOIRARD**

# Immunothérapies en Oncologie Médicale

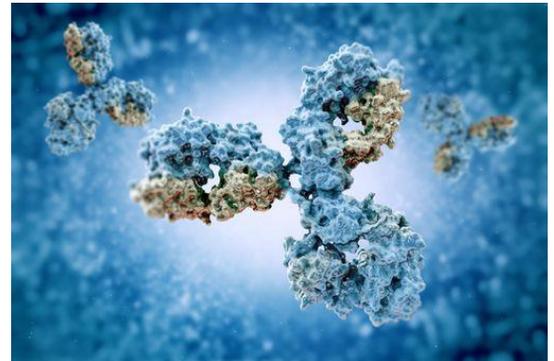
➤ Classe thérapeutique en pleine expansion

**1- Inhibiteurs de point de contrôle (Ac monoclonaux) +++**

2- Anticorps bispécifiques

3- CAR T Cells

4- Vaccination anti-tumorale



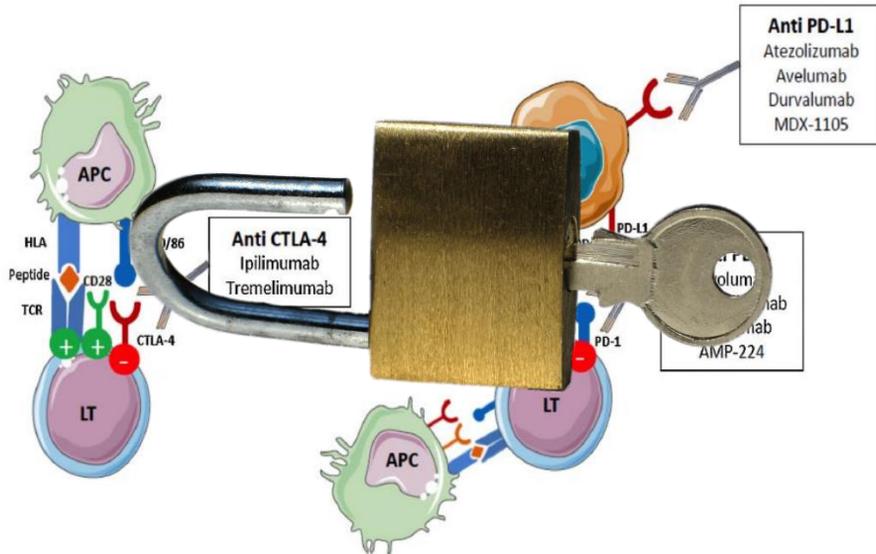
# Prix Nobel de Physiologie ou Médecine Octobre 2018



**James P. Allison**

**Tasuku Honjo**

## Mécanisme d'action des inhibiteurs de points de contrôle (anti CTLA-4, anti PD-1/PD-L1)



Kostine et al. Rev Medecine Interne 2017

# Les immunothérapies utilisées en oncologie médicale

## Anti CTLA-4

Ipilimumab (YERVOY®)  
Tremelimumab

## Anti PD-L1

Atézolizumab (TECENTRIQ®)  
Durvalumab (IMFINZI®)  
Avélumab (BAVENCIO®)

## Anti PD-1

Nivolumab (OPDIVO®)  
Pembrolizumab (KEYTRUDA®)  
Cemiplimab (LIBTAYO®)

# Le développement des inhibiteurs de points de contrôle

## 1. Situation Métastatique, monothérapie

2010 > aujourd'hui

## 2. Situation Localement Avancée, monothérapie puis en combinaison

2018 > aujourd'hui

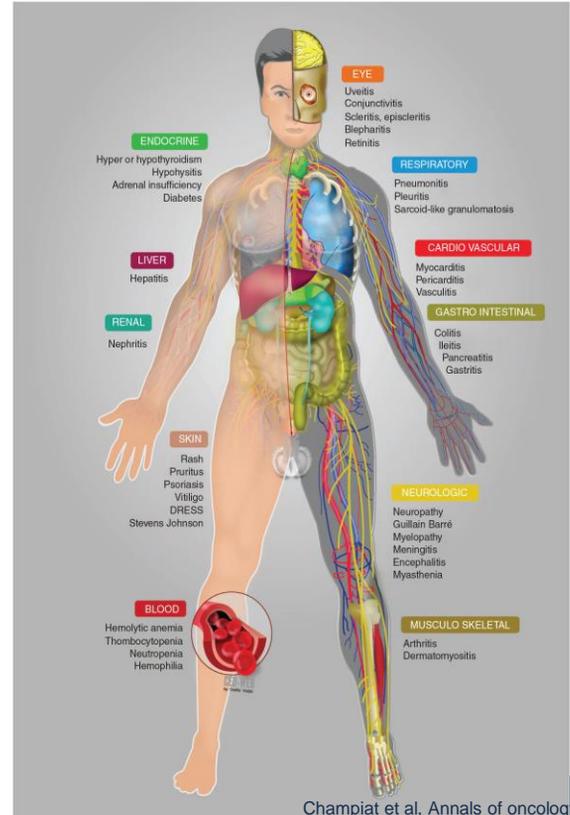
## 3. Situation Métastatique, en combinaison

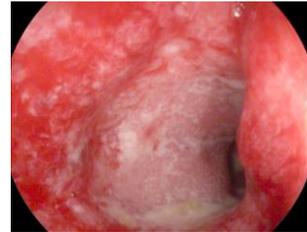
2018 > aujourd'hui

- Cancer bronchique NPC Métastatique L1, avec chimio
- Cancer bronchique PC Métastatique L1, avec chimio
- Cancer des VADS Métastatique L1, avec chimio
- Cancer du rein Métastatique L1, avec TKI
- Cancer du sein triple négatif , Métastatique L1, avec chimio

# Effets indésirables de l'immunothérapie

- Effets secondaires auto immuns ou pathologies inflammatoires
- Multiples
- Potentiellement graves
- Parfois difficiles a détecter
- La majorité de ces effets indésirables sont réversibles
- Parfois corrélés à l'efficacité





## El les plus fréquents

- **Cutanés** (15-30% tous grades confondus)

Rash maculopapuleux, prurit (voire érythrodermies bulleuses)

Vitiligo, éruption psoriasiformes, lichénoïdes

Traitement: émollients, anti histaminiques, dermocorticoïdes

- **Gastro-intestinaux** ( 15-20%)

Diarrhées, colites

Traitement: corticothérapie systémique, anti TNF

- **Dysthyroïdies** (10%)

Hypothyroïdies

Thyroïdites

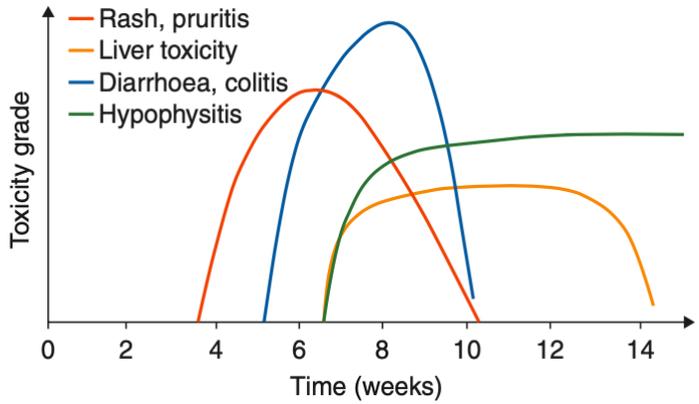
Traitement: Lévothyrox (Hypothyroïdies), hyperthyroïdies (B Bloquant, ATS)

- **Hépatites** (5%)

Cytolyse hépatique, cholangite

Traitement: Corticothérapie, immunosuppresseur

# Chronologie



## El moins fréquents mais graves

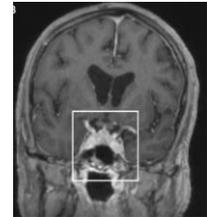
- **Pneumopathies interstitielles (<5%)**



- Endocrinopathies:

**Hypophysite**, Insuffisance surrénalienne, diabète de type 1

- Toxicités rénales: **néphrites**

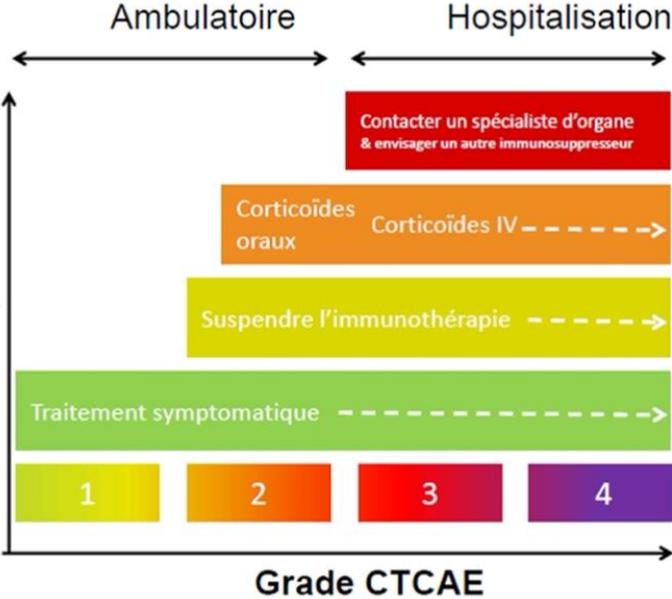


- **Arthrites (PR), myosites**

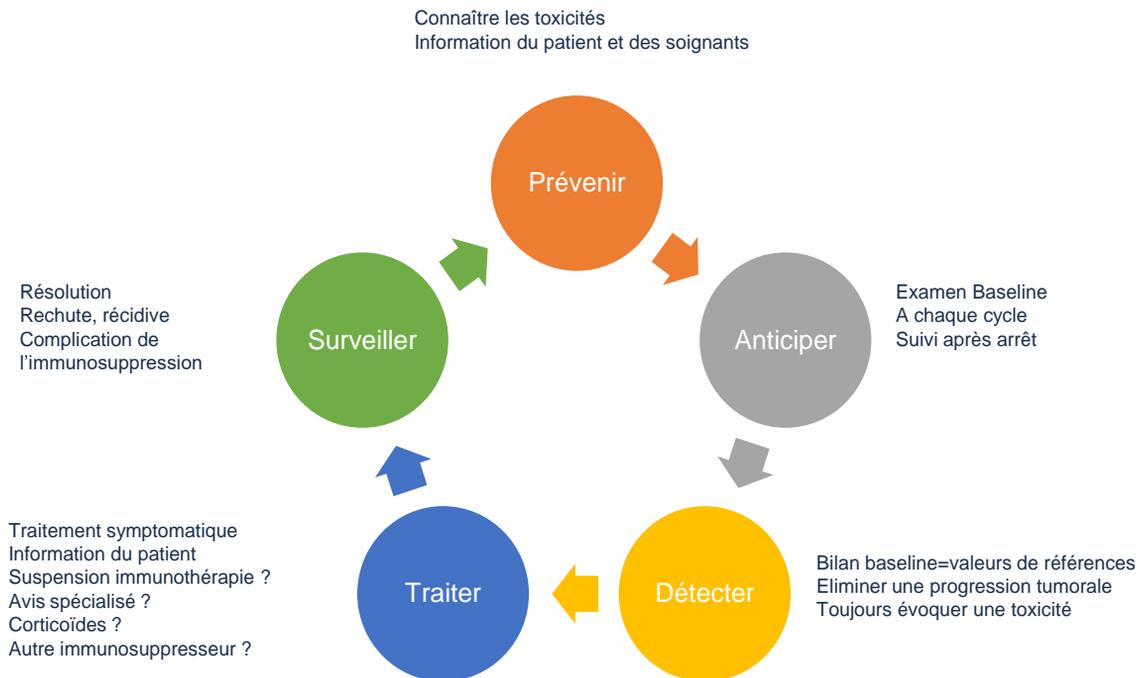
- **Myocardites**

- Toxicités neurologiques: Guillain-barré, encéphalites

# Principes généraux de PEC



# 5 étapes pour la gestion de la toxicité des immunothérapies



# Nouveautés en Séno-Gynéco Oncologie

Dr Olivier COLLARD  
Dr Jean- Philippe JACQUIN

# Inhibiteurs de CDK4/6 (1)

▶ Thérapie ciblée orale:

- ▶ Ribociclib KISQALI 200mg: 3cp/j – 3 sem /4
- ▶ Palbociclib IBRANCE 125 mg: 1 gl/j – 3sem /4
- ▶ Abémaciclib VERZENIOS 150 mg; 2cp x 2/j en continu

▶ + Hormonothérapie :

- ▶ Anti aromatasés orales 1cp/j (Anastrozole, Létrozole ou Exemestane)
- ▶ ou Anti Récepteurs aux oestrogènes IM 2inj 250mg /28j > dose de charge (Fulvestrant/ Faslodex)

▶ Indication: 1<sup>ère</sup> ligne métastatique Kc sein RH+ (sans crise viscérale)

▶ OS + 1an (Ribociclib + hormono vs hormono) (63 vs 51 m - Monaleesa2 )

# Inhibiteurs de CDK4/6 (2)

- ▶ Effets secondaires:
  - ▶ Hématotoxicité: Neutropénie +++ (rarement fébriles)
  - ▶ Hépatotoxicité rare
  - ▶ Alopécie rare
  - ▶ Diarrhées (Abemaciclib)
  
- ▶ Education thérapeutique+++ : observance...
  
- ▶ Lien avec IDE coordination++
  
- ▶ Surveillance biologique:
  - ▶ NF mensuelle
  - ▶ +/- Bilan hépatique
  - ▶ x 6 mois au moins

# Inhibiteurs de PARP (1)

## ► Thérapie ciblée orale en continu:

- Olaparib LYNPARZA 150 mg : 2cp x 2/j
- Niraparib ZEJULA 100 mg: 3gl /j
- Rucaparib RUBRACA 300 mg: 2cp x 2/j
- Talazoparib TALZENNA 1 mg 1 gl /j

## ► Indications:

- Kc **ovaire** 2<sup>e</sup> ligne métastatique > sels de platine (les 3)
- Kc **ovaire** 1<sup>ère</sup> ligne métastatique (Olaparib) + Bevacizumab IV si BRCAm ou HRD+
- Kc **sein** métastatique gBRCA (Olaparib) +/- hormonothérapie
- Kc **sein** adjuvant (haut risque) gBRCAm x 1an (Olaparib) à venir
- Kc **prostate** métastatique gBRCAm > Hormonothérapie (Olaparib) à venir
- Kc **pancréas** métastatique gBRCAm > sels de platine (Olaparib)
- Kc **sein** métastatique gBRCAm Her2- RH + ou – (Talazoparib)

# Inhibiteurs de PARP (2)

## ▶ Effets secondaires:

- ▶ Hématotoxicité: Anémie (Olaparib), Thrombopénie (Niraparib, Rucaparib) surtout les 2 1ers mois
- ▶ Nausées les 1ères semaines
- ▶ Asthénie
- ▶ Diarrhées
- ▶ Rares myélodysplasies

## ▶ Surveillance NFP hebdomadaire x 2 mois

## ▶ Anti nauséeux systématique

## ▶ Education thérapeutique++, Coordination IDE

# Les immunoconjugués en oncologie ( antibody drug conjugates )

Anticorps monoclonaux « armés » de chimiothérapie grâce à une molécule de liaison

## Les étapes

Fixation de l'antigène sur l'anticorps judicieusement choisi

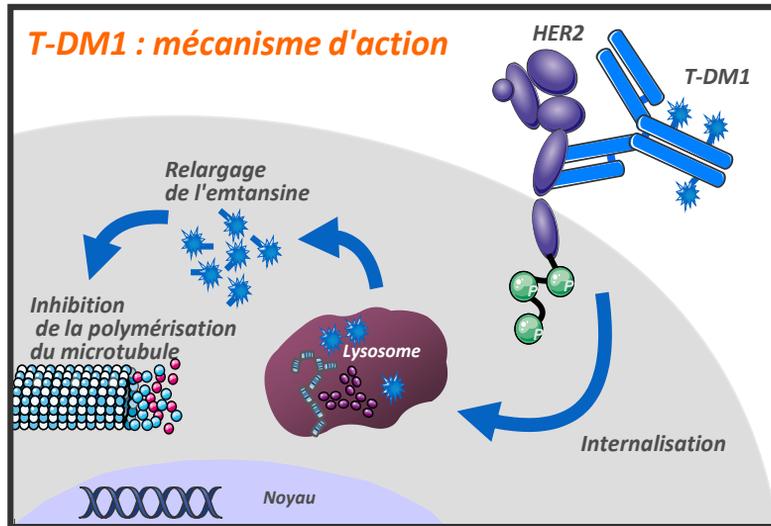
Internalisation de l'immunoconjugué

Lyse de la molécule de liaison et délivrance intracellulaire de la chimiothérapie

Chimiothérapie vectorisée : » magic bullet »

3 Molécules actuellement disponibles dans le cancer du sein

# T-DM1 : Anticorps conjugué



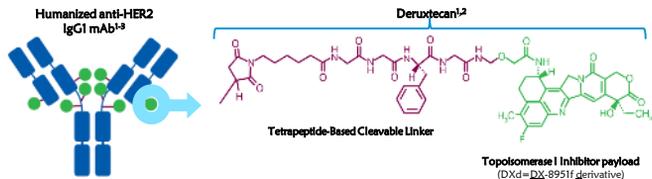
# T-DXd Was Designed With 7 Key Attributes

T-DXd is an ADC composed of 3 components<sup>1,2</sup>:

A humanized anti-HER2 IgG1 mAb with the same amino acid sequence as trastuzumab, covalently linked to

A topoisomerase I inhibitor payload, an exatecan derivative, via

A tetrapeptide-based cleavable linker



- 1 Payload MOA: topoisomerase I inhibitor<sup>1,2,a</sup>
- 2 High potency of payload<sup>1,2,a</sup>
- 3 High drug to antibody ratio  $\approx 8$
- 4 Payload with short systemic half-life<sup>1,2,a</sup>
- 5 Stable linker-payload<sup>1,2,a</sup>
- 6 Tumor-selective cleavable linker<sup>1,2,a</sup>
- 7 Membrane-permeable payload<sup>1,4,a</sup>

<sup>a</sup>The clinical relevance of these features is under investigation.

1. Nakada T, et al. Chem Pharm Bull (Tokyo). 2019;67(3):173-185. 2. Ogitani Y, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(20):5097-5108. 3. Trail PA, et al. Pharmacol Ther. 2018;181:126-142. 4. Ogitani Y, et al. Cancer Sci. 2016;107(7):1039-1046.

Confidential. For internal use only.

# Sacituzumab govitecan un anticorps conjugué (ADC)

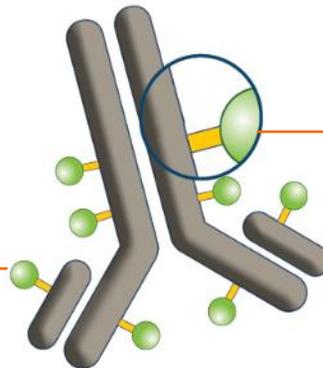
## Un anticorps anti-TROP-2 humanisé

- TROP-2

Un antigène épithélial exprimé par différents cancers incluant les cancers du sein TPN

### Une charge cytotoxique = SN-38

SN-38 composé parent de l'irinotecan plus puissant (delivrance intracellulaire par ADC x 136 par rapport à irinotecan)



### Liaison du SN-38

- Hydrolysable pour relarguer la charge
- Ratio drogue-anticorps élevé (7.5:1)

# Famille des Inhibiteurs de tyrosine kinase

Dr Aline Guillot Blachère

# Mode d'action et Indications des inhibiteurs de kinase

- ▶ Kinase : enzyme de régulation de la croissance cellulaire normale
- ▶ Activation par le biais de récepteurs à la surface des cellules
- ▶ Dans le cancer: l'altération des gènes codant pour les kinases favorise l'oncogénèse
- ▶ Les inhibiteurs de kinase vont bloquer l'action des kinases et de ce fait les voies de signalisation conduisant à la croissance tumorale
- ▶ Petites molécules et voie orale pour la plupart
- ▶ La prescription peut-être soumise à des tests compagnons pour identifier les cibles de ces inhibiteurs de kinase: C KIT, F GFR, E GFR, T 790 M...

## ▶ Indications multiples en 2022

### ▶ *Anti (angiogéniques) VEGF R (R:récepteur)*

- ▶ cancer du rein, CHC et d'autres à venir
- ▶ Ex **CABOMETYX®** (cabometyx)
- ▶ Colon métastatique
- ▶ Ex: **STIVARGA®** (regorafenib)

### ▶ *Anti EGF R ( inhibiteurs tyrosine K)*

- ▶ poumon, colon, sein
- ▶ Ex: **TAGRISO®** (osimertinib)

### ▶ *Inhibiteurs m TOR (sérine/thréo K)*

- ▶ Sein, rein
- ▶ Ex: **AFFINITOR®** (everolimus)

## ▶ **Indications en associations avec**

- ▶ immunothérapie : rein, poumon....
- ▶ Anticorps monoclonal anti VEGF: AVASTIN®

# Toxicités des TKI

## ▶ **Cardiovasculaires**

- ▶ HTA : adaptation traitement
- ▶ risque de thrombose artérielle et veineuse: doppler veineux en cas de doute
- ▶ allongement du QT : ECG si besoin et **attention aux interactions**

## ▶ **Cutanéomuqueuses**

- ▶ Cutanée : syndrome main pied, éruption acnéiforme, traitement par cyclines, hydratation de la peau
- ▶ Diarrhée : traitement symptomatique
- ▶ Traitement des gastralgies attention aux interactions des IPP

## ▶ **Respiratoires:**

- ▶ Pneumopathie interstitielle: RP de principe

## ▶ **Troubles thyroïdiens:**

- ▶ Substitution si symptômes cliniques sinon contrôle
- ▶ Si persistance: substitution

# Interactions médicamenteuses des TKI

- Pamplemousse, millepertuis...
- IPP à éviter: CI parfois formelle sinon prise le plus à distance possible
- ATB, antifongiques, anti HTA, AVK ....
- NOAC ??

	SUNITINIB SORAFENIB SUNITINIB	INH EGFR ( GEFITINIB ERLOTINIB )	LAPATINIB	INH m TOR ( EVEROLIMUS TEMSIROLIMUS )
<b>Inhibiteurs CYP 3A4 et glycoprotéine P</b> (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse, amiodarone, ciclosporine)	Augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			
<b>Inducteurs CYP 3A4 et glycoprotéine P</b> (rifampicine, phénytoïne, carmabazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis)	Diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée			
<b>Médicaments substrat de la glycoprotéine P</b> (digoxine, ciclosporine, colchicine)	—	Augmentation de la concentration plasmatique du médicament substrat de la glycoprotéine P		
<b>Médicaments induisant des torsades de pointes</b> (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, domperidone, antifongiques azolés)	Augmentation du risque de torsade de pointe	—	Augmentation du risque de torsade de pointe	—
<b>traitements anti-vitamine K</b>	Surveillance fréquente de l'INR			
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antagonistes des récepteurs H2 (anti- H2)</b>	Diminution de l'absorption de la thérapie ciblée. Si nécessaire, prendre la thérapie ciblée 2 h avant ou 10 h après l'IPP ou l'anti-H2. La cimétidine est déconseillée car elle inhibe le CYP3A4.			—

# Comment faire équipe ?

▶ Patients informés des toxicités attendues et possibles



▶ Voir le patient en consultation le plus rapidement possible lorsqu'il vous contacte

▶ Liste des précautions à prendre en données en consultation



▶ Pb cardiovasculaires: adaptation HTA, doppler si clinique évocatrice de thrombose, avoir l'avis cardio facile (souvent déjà connu: bilan pré ttt)

▶ Ordonnances des traitements préventifs et curatifs données avec la prescription du TKI



▶ Traitements symptomatiques possibles mais attention aux INTERACTIONS

▶ Remise fiche patients pour le produit et éducation sur les tox possibles et quand donner l'alerte

▶ Informer l'oncologue

▶ IDE de coordination du HPL pour le suivi des traitements



▶ Si tox sévère **ARRET DU TRAITEMENT** en attendant de joindre l'oncologue ( tox réversible à l'arrêt la plupart du temps)

▶ Soins de confort: diét, psy

▶ ***Oncologue disponible !!***

# Nouveautés en Oncologie digestive

**Dr Lea SABAN ROCHE**

**Dr Thierry MURON**

▶ Avancées thérapeutiques marquées par l'arrivée de l'**immunothérapie** dans les cancers colorectaux métastatiques MSI , et dans les cancers de l'œsophage et de l'estomac métastatiques et en adjuvant

▶ Thérapies ciblées Cancers colorectaux : Anti-angiogéniques et Anti-EGFR

\* **BEVACIZUMAB ( AVASTIN)**: AC monoclonal ciblant le VEGF circulant

\* IV, en association à la chimiothérapie

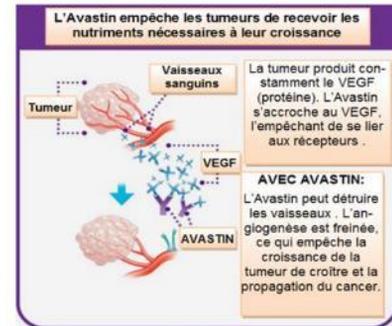
\* Effets secondaires :

- **HTA** : surveillance à chaque perfusion et auto-mesures

- Risque **Thromboembolique** artériel et veineux

- **Protéinurie** : BU a chaque perfusion

- troubles de **cicatrisation**: délai chirurgie lourde 4 à 6 semaines



Mécanisme d'action du bêvacizumab

# LONSURF : TRIFLURIDINE/TIPIRACIL = TAS102

- Cytotoxique oral , Antimétabolites
  - AMM : cancers colorectaux métastatiques au-delà de la deuxième ligne de traitement, ADK gastrique avancé au-delà deuxième ligne
  - Prescription hospitalière, délivrance officine de ville
  - Prise orale , matin et soir, après les repas, monothérapie  
5 jours / semaine pendant 2 semaines consécutives, suivi de 2 semaines de repos, 1 cycle tous les 28 jours
  - Effets secondaires :
    - Nausées
    - Neutropénie** (38% neutropénie grade 3/4) et **neutropénie fébrile** (4%)
- Surveillance **fièvre** en intercure
- Prescription facteurs de croissance granulocytaires ++

# ANTI- EGFR en oncologie digestive

**CETUXIMAB (ERBITUX) et PANITUMUMAB (VECTIBIX):** en général associé à une CT

Toxicité cutanée +++: rash acnéiforme, paronychie, hyperkératose, mucite

Prévention systématique: crèmes hydratantes (DEXERYL), éviter exposition solaire

## Traitements symptomatiques:

- + cycline orale si éruption étendue (DOXY 100 mg/j)
- + corticoïdes locaux si formes inflammatoires (DIPROSONE)
- + soins du cuir chevelu (SEBILOX)
- + antiseptiques (HEXOMEDINE) et corticoïdes pour paronychie (DERMOVAL)
- + bains de bouche bicarbonate + corticoïdes si mucite, Xylocaïne

# Nouveautés en CANCER de PROSTATE: HORMONOTHERAPIES

Dr Cécile VASSAL



# Hormonothérapie de nouvelle génération HTNG (1)

► Hormonothérapie **ORALE**, toujours associée à la suppression androgénique

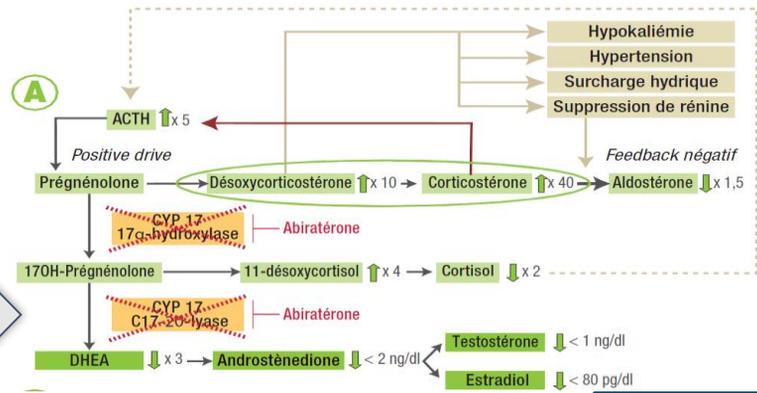
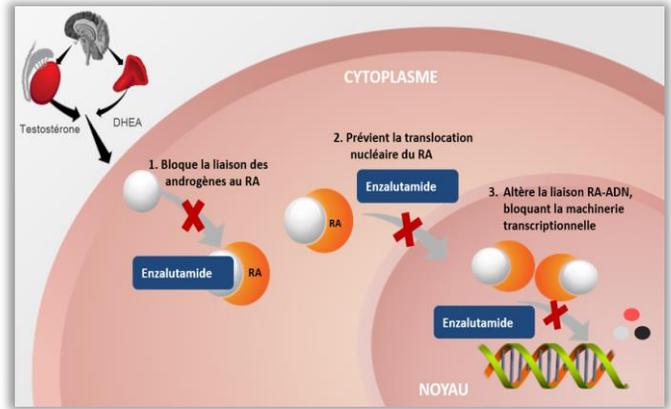
► 2 modes d'action DIFFERENTS

► Inhibiteur du récepteur aux androgènes :

- enzalutamide XTANDI,
- apalutamide ERLEADA,
- darolutamide NUBEQA

► ou Inhibiteur de la synthèse des androgènes :

- abiratéronne ZYTIGA



# Les traitements médicamenteux dans les cancers de la prostate avancés (Avril 2022)

mHSPC		CPRCnm	CPRCm		
<b>M+ d'emblée à haut risque</b>	<b>M+ de novo</b>	<b>CPRCnm à haut risque</b>	<b>1L</b>	<b>2L</b>	<b>3L</b>
<b>ABIRATERONE</b> <sup>1</sup> <i>LATITUDE/STAMPEDE</i>	<b>ABIRATERONE + DOCETAXEL</b> <i>PEACE-1</i>	<b>APALUTAMIDE</b> <sup>4</sup> <i>SPARTAN</i>	<b>ENZALUTAMIDE</b> <sup>3</sup> <i>PREVAIL</i>	<b>ENZALUTAMIDE</b> <sup>3</sup> <i>AFFIRM</i>	<b>RADIUM 223</b> <sup>8</sup> <i>ALSYMPCA</i>
<b>Ensemble de la population :</b> M+ d'emblée/récidive et haut volume/faible volume		<b>ENZALUTAMIDE</b> <sup>3</sup> <i>PROSPER</i>	<b>ABIRATERONE</b> <sup>1</sup> <i>COU AA 302</i>	<b>ABIRATERONE</b> <sup>1</sup> <i>COU AA 301</i>	Inscription liste en sus Expérimentation dans 5 centres
<b>DOCETAXEL</b> <sup>2</sup> <i>STAMPEDE/GETUG 15/CHAARTED</i>		<b>DAROLUTAMIDE</b> <sup>5</sup> <i>ARAMIS</i>	<b>DOCETAXEL</b> <sup>2</sup> <i>TAX-327</i>		
<b>ENZALUTAMIDE</b> <sup>3</sup> <i>ARCHES/ENZAMET</i>			<b>CABAZITAXEL</b> <sup>6</sup> <i>(post-docétaxel) TROPIC</i>		
<b>APALUTAMIDE</b> <sup>4</sup> <i>TITAN</i>			<b>OLAPARIB</b> <sup>7</sup> <i>(post HTNG) PROFOUND</i>		
<b>DAROLUTAMIDE</b> <i>ARASENS</i>	<b>DAROLUTAMIDE</b> <i>ARANOTE</i>		<b>OLAPARIB + ABIRATERONE</b> <i>PROPEL</i>		<b>Lu-PSMA</b> <i>(post DOCE et post HTNG) VISION</i>
			<b>NIRAPARIB + ABIRATERONE</b> <i>MAGNITUDE</i>		

AMM remboursé	AMM Agréé aux collectivités	AMM Non remboursé	Résultats études Pas d'AMM	Etude en cours
---------------	-----------------------------	-------------------	----------------------------	----------------

mHSPC : cancer de la prostate hormonosensible métastatique ; CPRCnm : cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique ; CPRCm : cancer de la prostate résistant à la castration métastatique ; AMM : autorisation de mise sur le marché ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; 1L : 1ère ligne ; 2L : 2ème ligne ; 3L : 3ème ligne ; M+ : métastatique

1. RCP Zytiga 2. RCP docétaxel 3. RCP Xtandi 4. RCP Erleada 5. RCP Nubeqa 6. RCP Jevtana 7. RCP Lynparza 8. RCP Xofigo



DÉVELOPPEMENT DES INDICATIONS POUR UNE MÊME MOLÉCULE

# TOXICITES

## ZYTIGA

### Effets indésirables (EI) les plus fréquents

- > **Œdèmes périphériques :**  
23 % pour le bras Zytiga® vs 17 % pour le bras placebo  
Dont **grade 3 et 4 :** respectivement 1 % vs 1 %
- > **Hypokaliémie :**  
18 % pour le bras Zytiga® vs 8 % pour le bras placebo  
Dont **grade 3 et 4 :** respectivement 6 % vs 1 %
- > **Hypertension artérielle :**  
22 % pour le bras Zytiga® vs 16 % pour le bras placebo  
Dont **grade 3 et 4 :** respectivement 7 % vs 5 %

Conséquences pharmacodynamiques attendues du mécanisme d'action de Zytiga®  
-EI minéralocorticoïdes (Zytiga® vs placebo)

L'administration concomitante d'un corticoïde réduit l'incidence et la gravité des effets indésirables minéralocorticoïdes (œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle).

L'hypertension et l'hypokaliémie ont été observées à une incidence plus élevée dans la population hormonosensible.

- > Infection du tractus urinaire
- > Diarrhées
- > Hépatotoxicité (dont augmentation des ALAT et ASAT, anomalies de la fonction hépatique)

### Autres effets indésirables importants et/ou fréquents

Affections cardiaques, (insuffisance cardiaque\*, angine de poitrine, fibrillation auriculaire, tachycardie, infarctus du myocarde et allongement de l'intervalle QT), fractures\*\*, hypertriglycéridémie, dyspepsie, rash, hématurie, alvéolite allergique (rare), sepsis, hépatite fulminante (rare) et insuffisance hépatique aiguë (rare).

Des adaptations posologiques ou des interruptions de traitement sont à envisager en fonction de la tolérance individuelle.

## FAMILLE “-AMIDE”

Effets indésirables (fréquence décroissante)	Conduite à tenir (par le professionnel de santé)	Fréquence des grades 3 et 4
ASTHENIE	- Bonne hygiène de vie - Exercices physiques adaptés	
INAPPETENCE, ANOREXIE	- Fractionner les repas - Compléments nutritionnels	0%
MUSCULO-SQUELETTIQUES Fractures, Arthralgie, chutes	- Exercices physiques adaptés - Aménagement du domicile - Chaussures adaptées, canne	12% fractures 16% chutes
CUTANES Eruptions cutanées, Prurit	- Photoprotection - Utilisation quotidienne d'un syndet et d'une crème émoullente (par ex: Glycérine/Vaseline/Paraffine) - Antihistaminiques et/ou corticothérapie locale	5%
CONVULSIONS	- Vérifier absence de prise concomitante de médicaments abaissant le seuil épileptogène - Contacter l'oncologue pour réévaluation du traitement	
HYPOHYROÏDIE	- Réaliser un bilan thyroïdien en cas de symptômes évocateurs - Hormonothérapie thyroïdienne de substitution à mettre en place si nécessaire	0%
TROUBLES DU METABOLISME	- Risque d'hypercholestérolémie - Risque d'hypertriglycéridémie	
EFFETS CARDIAQUES	Allongement du QTc : risque de torsade de pointe et de mort subite	

# HTNG (3)

## ▶ ATTENTION AUX INTERACTIONS

### INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET ALIMENTAIRES

#### Apalutamide = inducteur puissant

#### **Substrats CYP3A4, CYP2C19 et CYP2B6**

: darunavir, fêloldipine, midazolam, simvastatine, diazépam, oméprazole, warfarine, phénytoïne, lévothyroxine, acide valproïque, efavirenz,...

#### **Substrats P-gp et BRCP** : fêxofénadine,

rosuvastatine, colchicine, dabigatran, digoxine, lapatinib, méthotrexate, rosuvastatine, répaglinide

-> **Substituer si possible**

-> **Sinon évaluer la perte d'efficacité de ces médicaments et adapter la dose** en tenant compte de la cinétique de l'effet inducteur

#### Médicaments inhibiteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8 : risque d'augmentation des concentrations d'apalutamide

Gemfibrozil, clopidogrel, amiodarone, diltiazem, vérapamil, antifongiques azolés (kétoconazole, ...), macrolides (clarithromycine, ...), antirétroviraux inhibiteurs de protéase (ritonavir, ...), cimétidine, **pamplemousse**, **réglisse**

-> **pas d'ajustement de la dose initiale**

-> **si nécessaire, réduction de la dose d'apalutamide en fonction de la tolérance**

Apalutamide allonge l'espace QT : Attention aux médicaments allongeant l'intervalle QT ou induisant des torsades de pointe : Quinidine, disopyramide, amiodarone, sotalol (antiarythmiques).

## ▶ FICHES EDUCATIVES

site e-cancer (INCA)

<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Medicaments/Prevention-suivi-et-gestion-des-effets-indesirables>

site oncora (réseau AURA)

<https://ressources-aura.fr/repertoire/repertoire-therapeutiques-anticancereuses-traitements-anticancereux/>

site Société Française de Pharmacie Oncologique SFPO oncolien

<https://oncolien.sfpo.com/>

# Questions?

Merci de votre présence  
et de votre attention

