

Les traitements anti cancéreux par voie orale : un plus pour les patients?

Rencontre de Pharmaciens hospitaliers en Cancérologie

Jeudi 20 Juin 2013

Docteur F.ROUSSEAU

Institut PAOLI CALMETTES

- La Cancérologie a bénéficié de nombreuses avancées thérapeutiques .
- Augmentation des durées de réponse : maladie chronique .
- Médicaments coûteux avec effets indésirables
- Relation Dose /Efficacité

Les + de la forme orale

- Pas de nécessité de voie d'abord veineuse
- Pas d'hospitalisation nécessaire
- Suivi en consultation
- Moins de transport
- Généralement mieux perçue par le patient âgé
(« banalisation du mal »)

Les - de la forme orale

- Les Inconnues :
 - Biodisponibilité
 - Observance +++
 - Les Interactions médicamenteuses
- Gestion « à distance »

Observance

- Observance : le degré de respect de la part des patients dans la prise de leur traitement vis-à-vis de la prescription du médecin,
- Pour de nombreux traitements médicamenteux de longue durée, des taux d'observance relativement faibles ont été observés, souvent ne dépassant pas 40-50 %

L'Observance

- l'observance est généralement quantifiée par **la dose administrée sur une période déterminée et exprimée en pourcentage de la dose prescrite.** Une valeur seuil arbitrairement fixée entre 70 et 95 % définit le critère de « non-observance ».

L'Observance

- taux d'observance varie de 30 à 70 % en fonction de l'âge et des médicaments prescrits.
- La non-observance est largement sous-estimée par les patients.
- Ziller et al 100 % des patientes se déclaraient être observantes alors que l'observance mesurée n'excédait pas 50 %

Facteurs liés à la mauvaise observance

- multiples et plurifactoriels.
- liés au traitement, au patient lui-même, ou à la relation avec le médecin.
- Les facteurs liés au traitement ont montré qu'une **polymédication**, en particulier lorsque le nombre de médicaments pris simultanément était supérieur à trois, était un facteur de mauvaise observance.
- **la complexité du schéma thérapeutique** : plus de 2 prises par jour augmentent le risque de mauvaise observance

- Mais L'observance peut être améliorée par **l'éducation thérapeutique**
- (Etude Prednisone /Allopurinol Tumeurs hématologiques)

les molécules disponibles

CYTOTOXIQUES

- CAPECITABINE (Xeloda^R)
- VINORELBINE (Navelbine^R)
- Etoposide (Celltop^R)
- Melphalan (Alkeran^R)
- Cyclophosphamide (Endoxan^R)

THERAPEUTIQUES CIBLEES

- Lapatinib (Tyverb^R)
- Sorafenib (Nexavar^R)
- Sunitinib (Sutent^R)
- Everolimus (Affinitor^R)

- Qu'en est il du sujet âgé ?
A tous les facteurs de non observance

- Chez le sujet âgé la voie orale peut et doit être proposée ,
- En concertation avec le Gériatre

- Avant tout traitement anticancéreux par voie orale:

1. Evaluation Gériatrique :

- Co-Médications (+ revue de l'ordonnance)
- Statut Cognitif du patient
- Capacité à avaler les comprimés
- Contexte social (isolement)
- Fonction rénale
- Statut nutritionnel

- 2. A domicile :
 - Suivi IDE de la prise des Comprimés
 - Suivi des effets secondaires
 - Conseils thérapeutiques sur la gestion des effets secondaires .
 - **Lien** avec les équipes soignantes et le médecin référent de ville . **Rapide et efficient** ,

Conclusions

- Traitement anti cancéreux oral est possible pour le sujet âgé .
- Doit être décidée après évaluation Gériatrique
- Doit être **spécifiquement** encadrée au **domicile** .
- Nécessite une véritable **organisation des soins** à domicile et des consultations longues actuellement non valorisées dans le système de tarification actuelle.
- Nécessite une éducation thérapeutique des patients et des soignants

Lectures

Régine Chevrier et al « Évaluation de l'observance des thérapeutiques orales en oncologie : résultats d'une étude pilote »

Journal de Pharmacie Clinique. Volume 30, Numéro 2, 83-93, Juin 2011

Fabien Despas et al « Observance des médicaments anticancéreux »

Bulletin du Cancer. Volume 100, Numéro 5, 473-84, Mai 2013



Lapatinib (Tyverb)

- Inhibe l'activité TKI de HER2
- Indication : Cancer du sein avancé en échappement au Trastuzumab en association à la Capecitabine.
- Voie orale : 5 cp par jour en 1 prise
- Effets secondaires
 - Gastro intestinaux (diarrhées)
 - Cutanés (Syndrome main-Pied)
 - Cardiotoxicité (baisse de la fraction d'éjection)

Toxicite cardiaque des anti HER 2

- Mécanisme d'action : blocage des récepteurs HER2 des myofibrilles essentiels pour la fonction des myofibrilles .
- Toxicité réversible .

TOXICITE CARDIAQUE

- Se manifeste par une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche :
 - Incidence de 7,2 % dans les essais randomisés
- Se manifeste par des décompensations cliniques :
 - Incidence de 1,6 % dans les essais randomisés .
 - Que se passe-t-il en réalité?

Une population sous représentée dans les essais

Essai	Age des patientes	% de patientes âgées	Auteurs
AVADO	≥ 65	17 %	Pivot et al (2009)
MO 19391	≥ 70	8 %	Pivot et al (2009)
HERA	≥ 60	16 %	Piccart-Gebbart et al (2005)
NSABP-B31	≥ 60	15 %	Romond et al (2005)
ECOG 2100	65-85	22 %	Miller et al (2007)

Europe : 1 patiente / 2,3 a plus de 65 ans .

USA : 1 patiente / 3 a plus de 65 ans .

Chen et al : Heart Failure or Cardiomyopathy after trastuzumab therapy for breast cancer. JACC2012

- Data Base Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)
- 2000 -2007 45537 patientes atteintes de cancer du sein non métastatique.
- Age : 67-94 ans .
- Age médian : 76 ans.

Chen et al : Heart Failure or Cardiomyopathy after trastuzumab therapy for breast cancer. JACC2012

- 437 patientes (1 %) ont reçu du Trastuzumab.
- 431 patientes ont reçu Anthracyclines puis Trastuzumab
- 5257 patientes (11%) ont reçu Anthracyclines
- 2712 patientes (5,9%) ont reçu une chimiothérapie sans Anthracyclines.
- 36700 patientes (80,6%) n'ont pas reçu de traitement complémentaire .

Chen et al : Heart Failure or Cardiomyopathy after trastuzumab therapy for breast cancer. JACC2012

Incidence cumulative de Décompensation ou de Cardiomyopathie	Anthracycline + Trastuzumab N= 431	Anthracycline seule N=5257	Trastuzumab N= 437	Pas de traitement complémentaire N=36700
1 an	16.4	7.7	15.7	6.8
2 an	23.8	11.9	20.7	12.1
3 an	28.2	15.3	26.7	16.9

- Cardiotoxicité : a une incidence supérieure chez les patientes âgées .
- Indications des Anthracyclines à bien évaluer .
- Consultation cardiologique avec mesure de la fraction d'éjection ventriculaire **Avant** tout traitement.
- Suivi échographique tous les 3mois.
- Arrêt si \searrow de 15% par rapport à la valeur de base.

Bevacizumab (Avastin ^R)

- Se fixe sur le VEGF et empêche sa fixation sur son récepteur empêchant son effet pro angiogénique.
- Indication : 1^{ère} ligne métastatique en association avec Paclitaxel.
- Augmentation des survies sans progression et des taux de réponse.

Bevacizumab (Avastin^R)

- Toxicité principale : événement artériel (angor , AVC) HTA.
- Incidence de 3% chez les plus de 65 ans (1% dans la population générale).

Effets secondaires du Bevacizumab chez les patientes âgées

Essai	Traitement	Effets secondaires	Recommandation	Auteurs
MO19391	Bevacizumab	↗ risque HTA grade 3 (7% vs 3%)	Co- morbidités Et facteurs de risque associé	Pivot et al (2009)
E2100	Bevacizumab + Paclitaxel	Grade 3-4 HTA (14.8%) Infection (9.3%)	À prendre en compte	Gray et al (2009) Miller et al (2007)

EVEROLIMUS (Affinitor[®])

- Inhibiteur mTor
- Indication : avec Exemestane (Aromasine[®]) en situation métastatique en échec d'hormonothérapie chez les patientes hormonosensibles.
- Voie orale : 10 mg/ jour en association à l'Exemestane

EVEROLIMUS (Affinitor^R)

Effets secondaires les plus fréquents (> 10%) :

- Digestifs :
 - Mucite , Nausées, Vomissements , Diarrhées .
- Cutanées :
 - Eruption, Rash.
- Respiratoires :
 - Toux , douleurs thoraciques, pneumopathie interstitielle.
- Fièvre fatigue œdèmes périphériques
- Insuffisance rénale.

EVEROLIMUS (Affinitor^R)

- Interactions médicamenteuses :
- Inhibiteurs puissants du CYP34A (vont augmenter l'exposition à l'Everolimus) :
 - Kétoconazole ,Clarithromycine ..
- Inhibiteurs modérés du CYP34A
 - Erythromycine, Verapamil, Jus de Pamplemousse

EVEROLIMUS (Affinitor^R)

- Inducteurs du CYP3A4 (vont diminuer l'exposition à l'Everolimus) :
 - Rifampicine
 - Corticostéroïdes
 - Carbamazépine , phénobarbital
 - Millepertuis

Conclusions

- Une avancée thérapeutique : oui pour tous
- Mais population âgée reste une population à part différente de celle des essais.
- Prescription d'une thérapeutique ciblée surtout en situation adjuvante doit être associée à une bonne connaissance des comorbidités.

- Beaucoup de thérapeutiques ciblées sont orales
- Attention à la compliance .
- Risque d'interactions médicamenteuses élevées.
- Suivi nécessite une bonne connaissance **partagée** des effets secondaires des molécules utilisées .
- Cardio toxicité : Intérêt de développer des biomarqueurs cardiaques prédictifs des complications cardiaques .

