

Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées Dans les tumeurs solides

Anne-Claire TOFFART

RENCONTRE EVELINE MARKIEWICZ - *18^{ème} ÉDITION*
samedi 21 octobre 2017

Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées

1. Cibles moléculaires et thérapies ciblées
2. Effets secondaires des thérapies ciblées
3. Toxicités graves
 - Cardiaques
 - Pulmonaires
 - Digestives
 - Neurologiques
4. Interactions médicamenteuses

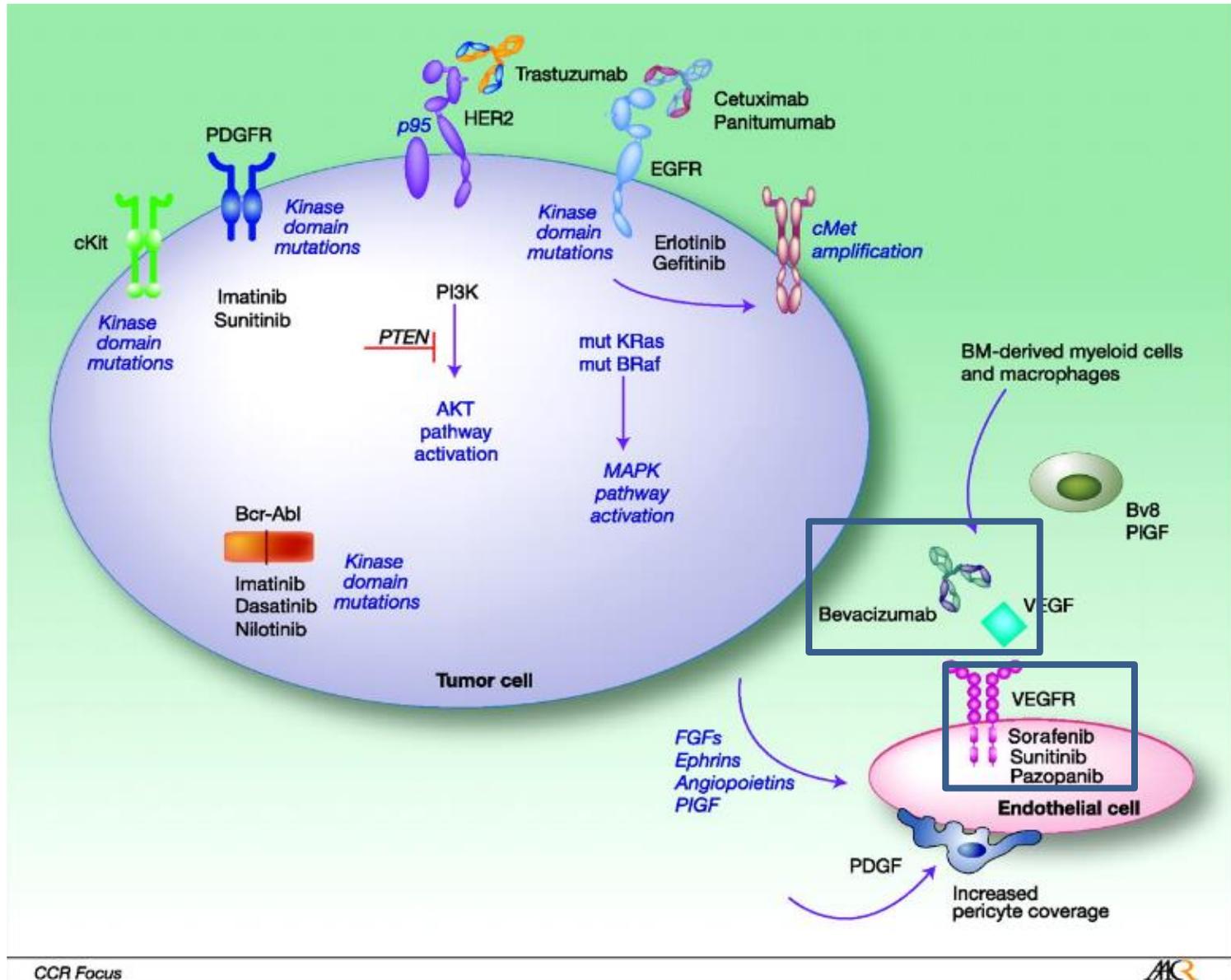
Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées

1. Cibles moléculaires et thérapies ciblées
2. Effets secondaires des thérapies ciblées
3. Toxicités graves
 - Cardiaques
 - Pulmonaires
 - Digestives
 - Neurologiques
4. Interactions médicamenteuses

Traitements anti-angiogéniques / VEGF et VEGFR

DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Indications
Bevacizumab	Avastin®	Ac anti VEGF	IV	Rein, sein, CCR, poumon, col utérus, ovaire
Sunitinib	Sutent®	ITK du VEGFR	PO	Rein, tumeurs stromales GI, tumeurs NE pancréas
Sorafénib	Nexavar®	ITK du VEGFR	PO	Rein, foie
Pazopanib	Votrient®	ITK du VEGFR	PO	Rein, sarcome
Axitinib	Inlyta®	ITK sélectif de VEGFR-1, VEGFR-2 et VEGFR-3	PO	Rein
Aflibercept	Zaltrap®	Ac anti-VEGF	IV	CCR
Regorafenib	Stivarga®	ITK de VEGF, KIT, REF, RAF, BRAF, PDGFR, FGFR	PO	CCR
Vandetanib	Caprelsa®	ITK de VEGFR2, EGFR, RET	PO	Cancer médullaire thyroïde

Anti-angiogéniques



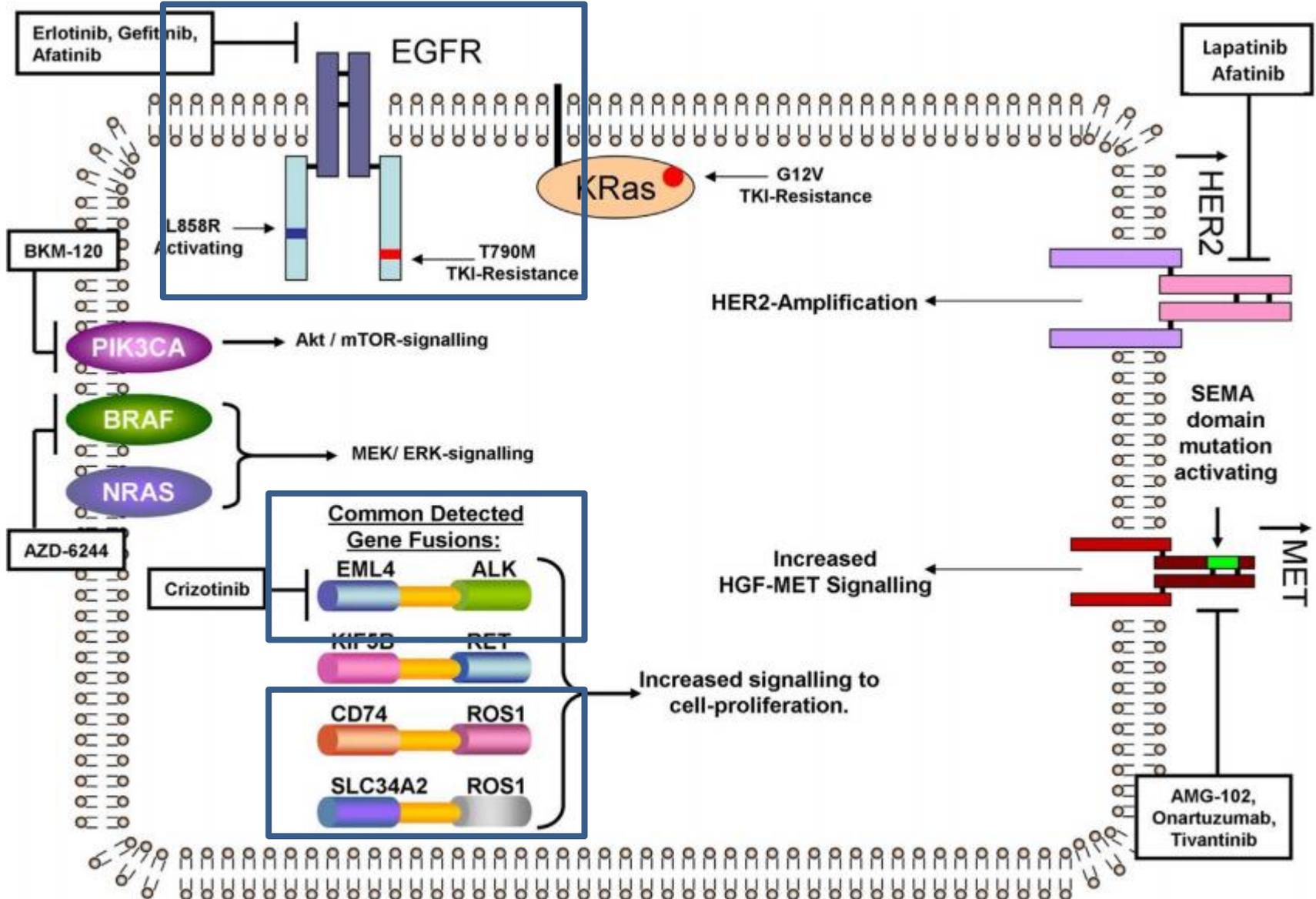
Traitements anti-HER1 / EGFR

DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Indications
Erlotinib	Tarceva®	ITK de l'EGFR	PO	Poumon, pancréas
Gefitinib	Iressa®	ITK de l'EGFR	PO	Poumon
Afatinib	Giotrif®	ITK de l'EGFR	PO	Poumon
Osimertinib	Tagrisso®	ITK de l'EGFR	PO	Poumon
Lapatinib	Tyverb®	ITK des récepteurs HER2 et à l'EGF	PO	Sein
Panitumumab	Vectibix®	AC anti-EGFR	IV	Côlon, rectum
Cetuximab	Erbitux®	AC anti-EGFR	IV	CR et VAD

Traitements anti ALK +/- anti ROS1

DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Indications
Crizotinib	Xalkori®	ITK de ALK	PO	Poumon
Ceritinib	Zykadia®	ITK de ALK	PO	Poumon

Anti-EGFR, ALK et ROS1



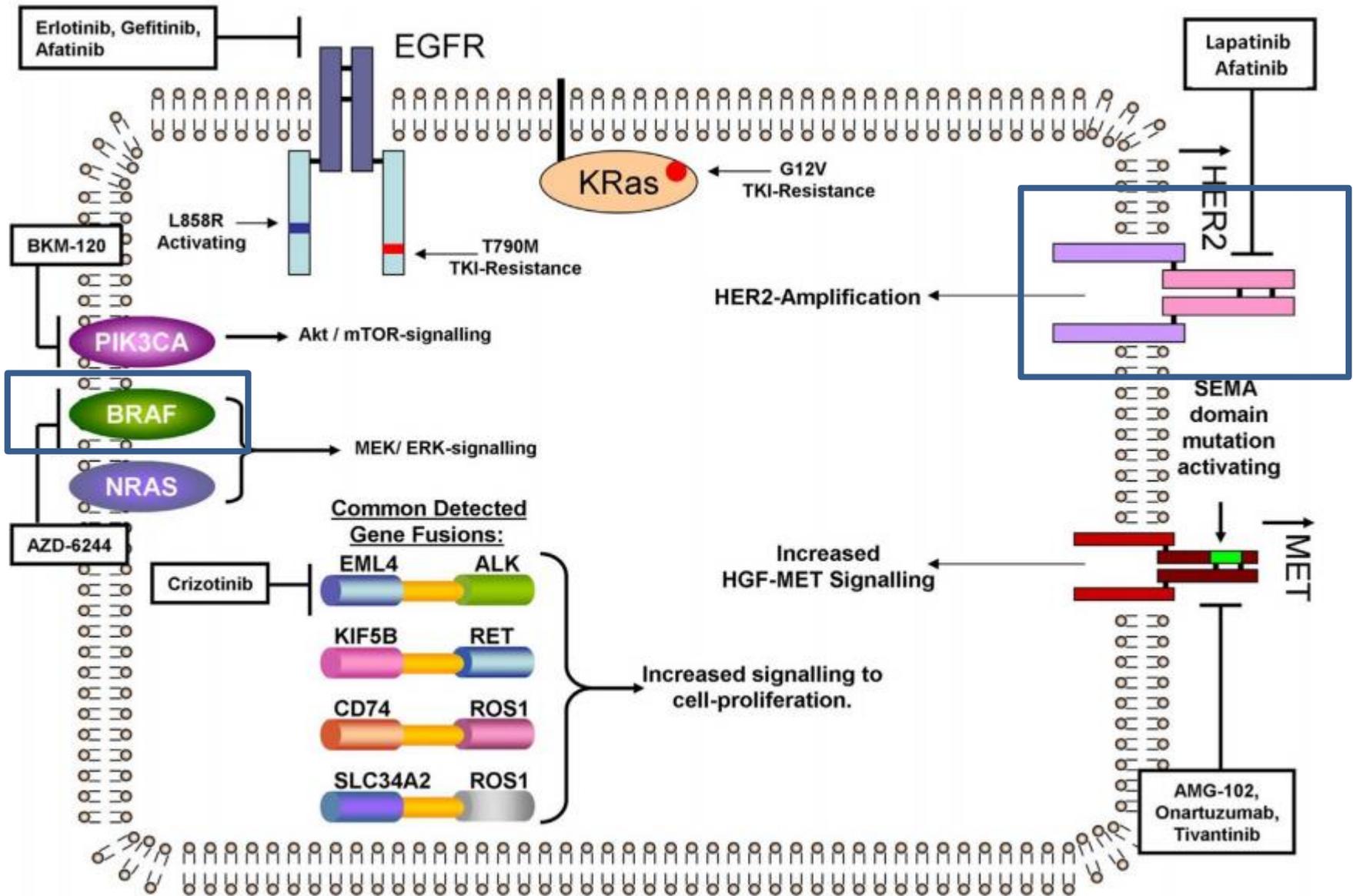
Traitements anti-HER2

DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Indications
Trastuzumab	Herceptin®	Ac anti HER2	IV-SC	Sein, Estomac
Pertuzumab	Perjeta®	Ac anti HER2	IV	Sein
T-DM1 / Trastuzumab Emtansine	Kadcyla®	Ac anti HER2 couplé à l'emtansine	IV	Sein
Lapatinib	Tyverb®	ITK de HER2 et EGFR	PO	Sein

Traitements anti BRAF

DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Indications
Dabrafenib	Tafinlar®	Anti BRAF	PO	Mélanome, poumon
Vemurafenib	Zelboraf®	Anti BRAF	PO	Mélanome
Regorafenib	Stivarga®	ITK VEGFR, KIT, REF, RAF, BRAF, PDGFR, FGFR	PO	Colorectal

Anti-HER2 et BRAF



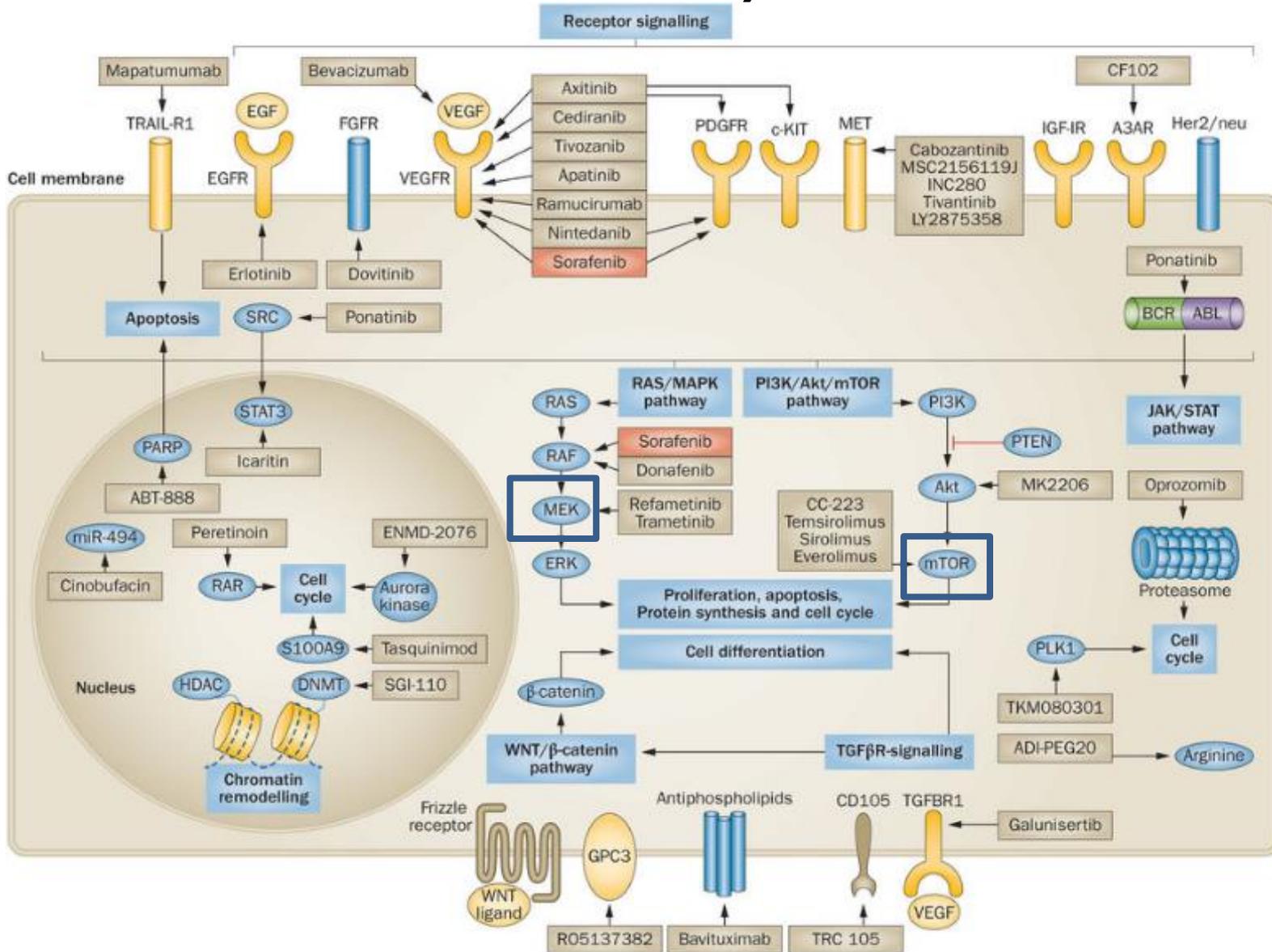
Traitements anti MEK

DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Indications
Cobimetinib	Cotellic®	Inhibiteur sélectif de MEK 1/2	PO	Mélanome, en association au Vemurafenib
Trametinib	MEKINIST®	Inhibiteur sélectif de MEK 1/2	PO	Mélanome et poumon en association au Dabrafenib

Inhibiteurs de mTOR

DCI	Nom commercial	Mode d'action	Modalités d'administration	Indications
Temsirolimus	Torisel®	Inhibiteur sélectif de mTOR	IV	Rein, lymphome du manteau
Évérolimus	Afinitor®	Inhibiteur sélectif de mTOR	PO	Rein, tumeurs neuroendocrines

Anti-MEK, mTOR



Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées

1. Cibles moléculaires et thérapies ciblées
2. Effets secondaires des thérapies ciblées
3. Toxicités graves
 - Cardiaques
 - Pulmonaires
 - Digestives
 - Neurologiques
4. Interactions médicamenteuses

THECITOX



Guide pratique du groupe de travail Bas Normand

pour la prise en charge des effets secondaires
des thérapies ciblées

Avril 2016

Fatigue

Troubles métaboliques

Dysthyroïdie

Hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie

Hyperglycémie

LIVER

Cytolyse

RENAL

Protéinurie

Sd néphrotique

SKIN

Réaction allergique

Folliculite

Sd main-pied

Inflammation péri-unguéale

Éruption maculo-papuleuse

BLOOD

Leucopénie

Thrombopénie

Polyglobulie

EYE

Conjonctivite, kératite, hyposécrétion lacrymale, BAV, uvéite

RESPIRATORY

PNP interstitielles, pleurésie, pneumothorax, bronchospasme, hémoptysie

CARDIO VASCULAR

HTA, ICardiaque, allongement QT, bradycardie risque TE

GASTRO INTESTINAL

Nausées / vomissements

Diarrhées / colites sévères

Perforation GI / fistule digestive,

Hémorragie digestive

Pancréatite

NEUROLOGIC

Leucoencéphalopathie postérieure réversible

Méningite aseptique

Neuropathie périphérique

MUSCULO SKELETAL

douleurs

Échelle CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

1. Léger
 2. Modéré
 3. Sévère
 4. Mise en jeu du pronostic vital ou invalidant
 5. Décès
- CTCAE version 4.0:
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
- Toxicité grave= CTCAE grade ≥ 3

Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées

1. Cibles moléculaires et thérapies ciblées
2. Effets secondaires des thérapies ciblées
- 3. Toxicités graves**
 - Cardiaques
 - Pulmonaires
 - Digestives
 - Neurologiques
4. Interactions médicamenteuses

Toxicités cardiaques

- Insuffisance cardiaque
 - ITK
 - toxicité cardiaque grave
 - possiblement tardive
 - Trastuzumab
 - symptomatique chez 20% des patients
 - Surtout si associé aux anthracyclines
 - Réversible dans les 2-4 mois après arrêt
 - Sunitinib
 - 11% ischémie myocardique ou insuffisance cardiaque symptomatique
 - Dès les 1^{ères} semaines de traitement

Mr G, 74 ans (1)

- 04/2017, hospitalisé pour dyspnée, AEG
 - ATCD:
 - Carcinome vésiculaire de la thyroïde d'emblée métastatique osseux, sous lenvatinib (ITK) depuis 01/2016
 - Hypothyroïdie
 - Examen:
 - Clinique: Détresse respiratoire (tachypnée, tirage)
 - GDSA: pH 7,43, pCO₂ 18 mmHg, bicar 11 mmol/L
 - Épanchement pleural bilatéral
 - FEVG 15-20%
- Transfert en USIC

Mr G, 74 ans (2)

- Prise en charge en cardiologie
 - Dobutamine, IEC, bbloquant, diurétique
 - Sevrage dobutamine à J6
 - J7 FEVG 25-30%
 - J8, FEVG 35%
 - Transfert en rééducation à J20
 - M1, FEVG 50%
- Coronarographie
 - Athérome sans sténose
- IRM cardiaque
 - Cardiopathie dilatée, FE 32% en faveur cardiopathie toxique

→ Contre-indication à vie du lenvatinib

Toxicités cardiaques

- Thrombose artérielle
 - Sorafenib (3%)
 - Bevacizumab (0.6%)
 - Microangiopathie thrombotique, rare avec Bevacizumab, Sunitinib
- HTA sévère
 - Surtout Bevacizumab (1.7%)
 - ITK: Sorafenib (jusqu'à 30%), Sunitinib (jusqu'à 17%)
- Réaction anaphylactique ou anaphylactoïde grave parfois compliquée d'un choc
 - Anticorps monoclonaux dont Cetuximab

ITK anti ALK

- Épanchement péricardique, rarement grave
 - Troubles du rythme
 - Bradycardie
 - Allongement du QT
 - Torsades de pointe
- **ATTENTION** aux interactions médicamenteuses

Lorlatinib, actuellement en ATU

Treatment Emergent AEs ≥ 20% (All Grades, %)

Ceritinib ¹	Alectinib ²	Brigatinib ³	Lorlatinib ^{4*}
Diarrhea (86)		Diarrhea (38)	Hypercholesterolemia[‡] 39 (72)
Nausea (83)		Nausea (40)	Hypertriglyceridemia[‡] 21 (39)
Vomiting (61)		Vomiting (23)	Peripheral neuropathy[‡] 21 (39)
Fatigue (43)	Fatigue (26)	Fatigue (27)	Flu-like illness[‡] 21 (39)
Dyspnea (25)			Constipation[‡] 13 (24)
Constipation (30)			Headache[‡] 10 (19)
Cough (29)			Alanine aminotransferase increased[‡] 9 (17)
Loss of Appetite (38)	Asthenia (18)	Hypertension (21)	Weight increased 9 (17)
Abdominal Pain (38)	Edema (25)	Headache (27)	
	Myalgia (23)		†

→ risque de syndrome coronarien aigu

*AEs ≥ 15% (all grades)

1. Kim, Lancet Oncol, 2016; 2. Ou, JCO 2016; 3. Kim, ASCO 2016; 4. Felip, WCLC 2016

Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées

1. Cibles moléculaires et thérapies ciblées
2. Effets secondaires des thérapies ciblées
- 3. Toxicités graves**
 - Cardiaques
 - Pulmonaires**
 - Colites
 - Pancréatites
 - Neurologiques
4. Interactions médicamenteuses

Toxicités pulmonaires

Molécules	Parenchyme pulmonaire	Plèvre		Bronches		Ganglions médiastinaux
		<i>Pleurésie</i>	<i>Pneumothorax</i>	<i>Hémoptysie</i>	<i>Bronchospasme</i>	
TKI EGFR	+++		+			
Anticorps anti EGFR	+				+++	
TKI VEGFR	+		+	+		
Anticorps anti VEGF			+	++		
TKI C kit		++				
TKI et anticorps anti HER2	++					
Anticorps anti HER2	+				+	
TKI mTOR	+++	+		++		
TKI ALK	+++					
Anti PD1	+			+		

Fréquent > 1 % : +++ / Peu fréquent 0 1 à 1 % : ++ / Rare < 0 1 % : + / www.pneumotox.com / RCP

Gestion de la toxicité pulmonaire

- Devant pneumopathie interstitielle chez un patient sous ITK:
 - Origine infectieuse?
 - Toxicité de la thérapie ciblée?
 - Progression tumorale?

Patient at risk for pneumonitis..

- lymphoproliferative disease
- long-term corticoid therapy
- treatment with PI3K or checkpoint inhibitor
- recipient of allogeneic stem cell transplantation
- CD4 lymphopenia <200/ μ L

..presenting with:

- dysnea *and/or*
- dry cough *and/or*
- fever *and/or*
- hypoxaemia
- elevation of LDH

.. in patients on checkpoint inhibitors:

- further symptoms of IRAE (skin, GI tract, liver, endocrine dysfunction)

Pulmonary Imaging

- *Chest radiograph:*
perihilar interstitial/alveolar infiltrates
- *High-resolution CT scan:*
ground-glass pattern \pm infiltrates

Risk stratification

	Mild	Moderate-to-severe
dyspnoea	occasional on exertion	on minimal exertion or at rest
PaO ₂	>11 kPa >82.5 mmHg	\leq 11 kPa \leq 82.5 mmHg
SaO ₂	>96%	\leq 96%
X-ray/CT findings	minor	diffuse

consider

normal care

Intensive care

Bronchoalveolar lavage

- for detection of causative microbes (pneumocystis/viruses)
- microscopy
 - Immunofluorescence
 - PCR

Specific pharmacotherapy

- infectious etiology
PCP: cotrimoxazole (or pentamidine)
CMV: ganciclovir or foscarnet
 \pm corticosteroids
- drug-induced event
corticosteroids

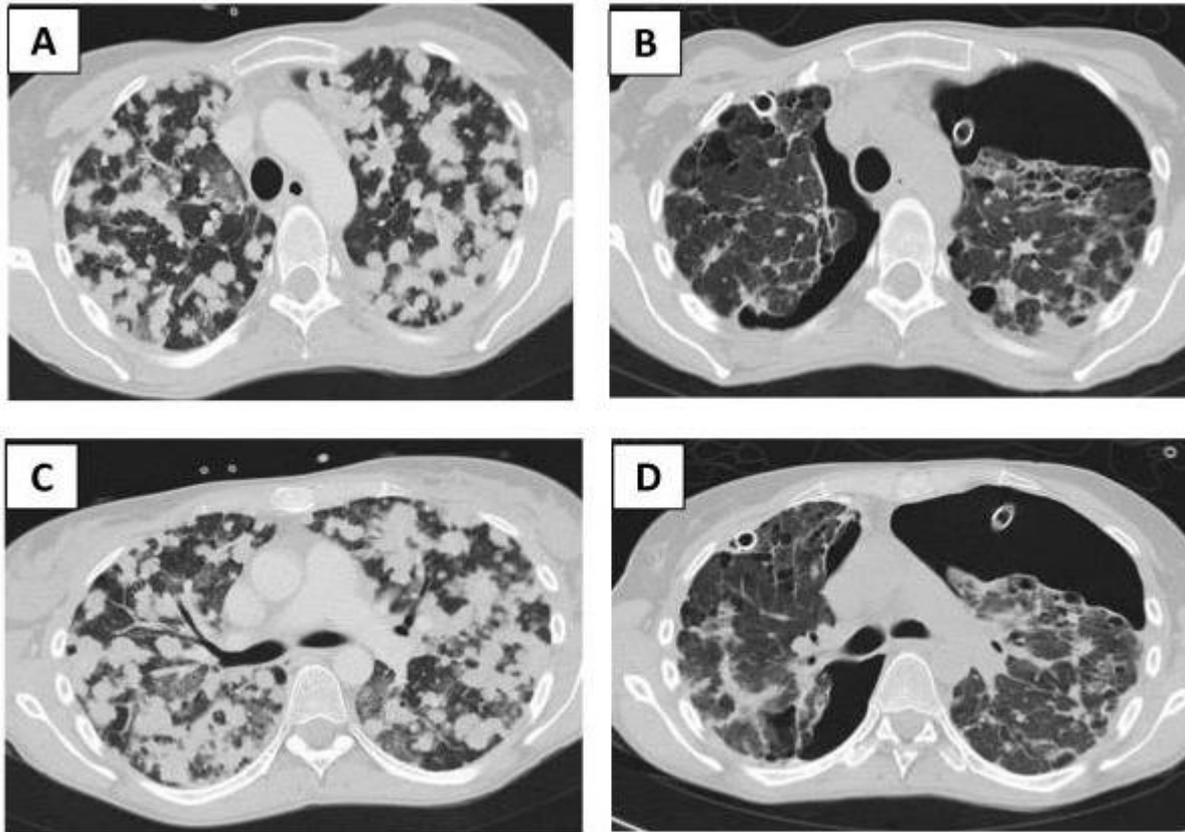
Mme C, 35 ans, ADK métastatique, EGFRm

- Métastases pulmonaires multiples, hépatiques, osseuse (C2), cérébrales
- Après 4 semaines de traitement par Erlotinib, détresse respiratoire aiguë fébrile
- Admission en réanimation: Infectieux? Progression? Toxique?
- Retenu: infection pulmonaire
- Sortie de réanimation 1 mois plus tard
- TDM à 2 mois, évolution favorable



Mme C, 35 ans, ADK métastatique, EGFRm

- Après 3 mois de traitement par erlotinib, nouvelle détresse respiratoire



- A 6 mois de la prise en charge initiale, skiait

Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées

1. Cibles moléculaires et thérapies ciblées
2. Effets secondaires des thérapies ciblées
- 3. Toxicités graves**
 - Cardiaques
 - Pulmonaires
 - Digestives**
 - Neurologiques
4. Interactions médicamenteuses

Diarrhées jusqu'à la colite

- Molécules:
 - Surtout les ITK
 - Quasiment toutes les thérapies ciblées
 - Graves dans 5% des cas
 - Délai de 5-8 semaines
- CAT
- Arrêt du traitement incriminé
 - Recto-sigmoidoscopie ou coloscopie avec biopsie
 - Corticothérapie

Pancréatites

- ITK:
 - Anti VEGF
 - Anti EGFR
 - Inhibiteur d'ALK
 - Inhibiteur de BRAF
- Dans 1% des cas dans les 1^{ers} jours de traitement
- Penser à doser la lipase en cas de douleurs abdominales

Toxicités digestives autres

- Fistule digestive / hémorragie digestive
 - Avec les anti-VEGF ou anti-VEGFR
 - Au cours des trois 1^{ers} mois de traitement
 - Rare <1%
 - Les rectorragies peuvent être aussi le symptôme d'une colite grave
- Délai entre thérapie ciblée et chirurgie: 2 ½ vies
 - Bevacizumab:
 - 6-8 semaines pour une chirurgie programmée
 - Si chirurgie urgente, surveillance accrue des complications
 - Sunitinib 4 jours, Sorafenib, 2 jours

Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées

1. Cibles moléculaires et thérapies ciblées
2. Effets secondaires des thérapies ciblées
- 3. Toxicités graves**
 - Cardiaques
 - Pulmonaires
 - Digestives
 - Neurologiques
4. Interactions médicamenteuses

Leucoencéphalopathie postérieure réversible

- Anti-VEGF et VEGFR
- Description: Rare
 - Liée à l'apparition d'un oedème vasogénique de la substance blanche et prédominant au niveau des régions postérieures pariéto-occipitales
 - Cortège de symptômes (céphalées, troubles de la vue, malaise...)
 - Souvent associée à une HTA
 - Généralement réversible à l'arrêt du traitement
- Diagnostic par IRM cérébrale
- Diagnostics différentiels nombreux
 - Encéphalites dont à Herpès Virus
 - Infections focales (toxoplasmose)
 - Hémorragie ou ischémie cérébrale

Nouvelles toxicités graves des thérapies ciblées

1. Cibles moléculaires et thérapies ciblées
2. Effets secondaires des thérapies ciblées
3. Toxicités graves
 - Cardiaques
 - Pulmonaires
 - Digestives
 - Neurologiques
4. Interactions médicamenteuses

Thécitox

Liste des interactions médicamenteuses (1)



	Sunitinib, sorafenib, pazopanib, vemurafenib, axitinib, cobimetinib	Gefitinib, erlotinib, dabrafenib, regorafenib	Lapatinib	Temsirolimus, évérolimus	Crizotinib, ceritinib
Inhibiteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (antifongiques azolés, inhibiteurs calciques, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse, amiodarone, ciclosporine)	Augmentation des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée				
Inducteur CYP 3A4 et glycoprotéine P (rifampicine, phénytoïne, carmabazépine, phénobarbital, dexaméthasone, millepertuis)	Diminution des concentrations plasmatiques de la thérapie ciblée				
Médicaments substrat de la glycoprotéine P (digoxine, ciclosporine, colchicine)	-	Modification (augmentation ou diminution) de la concentration plasmatique du médicament substrat de la glycoprotéine P			
Médicaments induisant des torsades de pointes (amiodarone, fluoroquinolones, macrolides, dompéridone, antifongiques azolés)	Augmentation du risque de torsade de pointe	-	Augmentation du risque de torsade de pointe	-	Augmentation du risque de torsade de pointe
Traitements anti-vitamine K	Surveillance fréquente de l'INR			-	
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antagonistes des récepteurs H2 (anti H2)	-	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.			-
Associations particulières		Risque de diminution de l'efficacité en cas de tabagisme (erlotinib)	-	-	-

Conclusion

- Augmentation croissante du nombre de thérapies ciblées et de patients en bénéficiant
- Grande variété d'effets secondaires
- Mais peu de toxicités graves:
 - Cardiaques et pulmonaires
- CAT:
 - Endoscopie si toxicité pulmonaire ou digestive
 - Intérêt de la corticothérapie
 - Notification pharmacovigilance

«Impact and outcome of patients admitted to ICU with cancer treated with targeted therapy»

RETRO-TARGETICU

- Coordonateur: AP Meert
- Étude rétrospective
- Inclusion:
 - Tumeur solide sous thérapie ciblées en réanimation
 - Admission en réanimation en 2015 et 2016
- Critère de jugement principal: Description de l'incidence et de la sévérité des effets secondaires
- Secondaires:
 - Description de la survie des patients sous thérapie ciblée admis en réanimation
 - Traitements en réanimation et après