



Traitements anticancéreux oraux

Dr Isabelle CUMIN – Oncologue

Dr Anne BROUARD - Pharmacienne

Généralités (1)

- Chimiothérapies, hormonothérapies, et thérapies ciblées
- Sur le principe, préférés par les patients, pas forcément par les autres
- Ambulatoire
- Diminution des coûts
- Molécules nécessitant souvent une administration prolongée

Généralités (2)

Pré requis essentiels à l'utilisation *Per Os*

- efficacité identique à voie Injectable
- tolérance digestive acceptable
- observance aisée
- éducation possible du patient ou de son entourage
- volonté du patient convaincu de l'efficacité, d'où schéma plus adapté à la vie quotidienne et amélioration du confort des patients

Généralités (3)

Conseils :

- ▶ Ne **jamais** ouvrir les gélules
- ▶ Ne **jamais** broyer les comprimés
- ▶ Avaler avec un grand verre d'eau
- ▶ Le patient doit avaler le médicament **sans mâcher ni croquer** (contre exemple : pédiatrie)
- ▶ Ramener les unités non utilisées (circuit des déchets spécifique)
- ▶ **Attention aux nombreuses interactions++**

Généralités (4)

Interactions médicamenteuses (ref : afssaps)

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP1-2-3) et sous-familles (CYP1A -2C -2D -3A).

Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les suivants :

CYP1A2

CYP2C8

CYP2D6

CYP3A4

Le métabolisme des médicaments, principalement hépatique, fait intervenir :

Le plus souvent plusieurs CYP

Plus rarement un seul CYP ou un CYP préférentiel : c'est dans ces circonstances que le risque d'interaction est le plus élevé.

Chez l'homme, **le CYP3A4 représente 30 % du contenu hépatique** en CYPet est également présent au niveau intestinal (entérocytes). Environ la moitié des médicaments métabolisés le sont par l'intermédiaire du CYP3A4

Généralités (5)

Interactions médicamenteuses (ref : afssaps)

Augmentation de l'activité des CYP

Elle est le fait de substances inductrices, majorant la synthèse et l'activité des CYP

- Alcool (en prise chronique)
- Tabac
- Millepertuis
- Certains médicaments (anti-infectieux, antiépileptiques)

L'induction est progressive et atteint son maximum en 10 à 15 jours. De la même façon, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

Les inducteurs, en accélérant le métabolisme de certains médicaments, peuvent, par diminution de leurs concentrations plasmatiques, entraîner une réduction notable d'efficacité.

Généralités (6)

Interactions médicamenteuses (ref : afssaps)

Diminution de l'activité des CYP

Elle est le fait de substances inhibitrices, principalement médicamenteuse :

- Antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéases, antagonistes des canaux calciques bradycardisants (cf. tableau)
- Jus de pamplemousse.

L'inhibition, à l'inverse de l'induction, est rapide

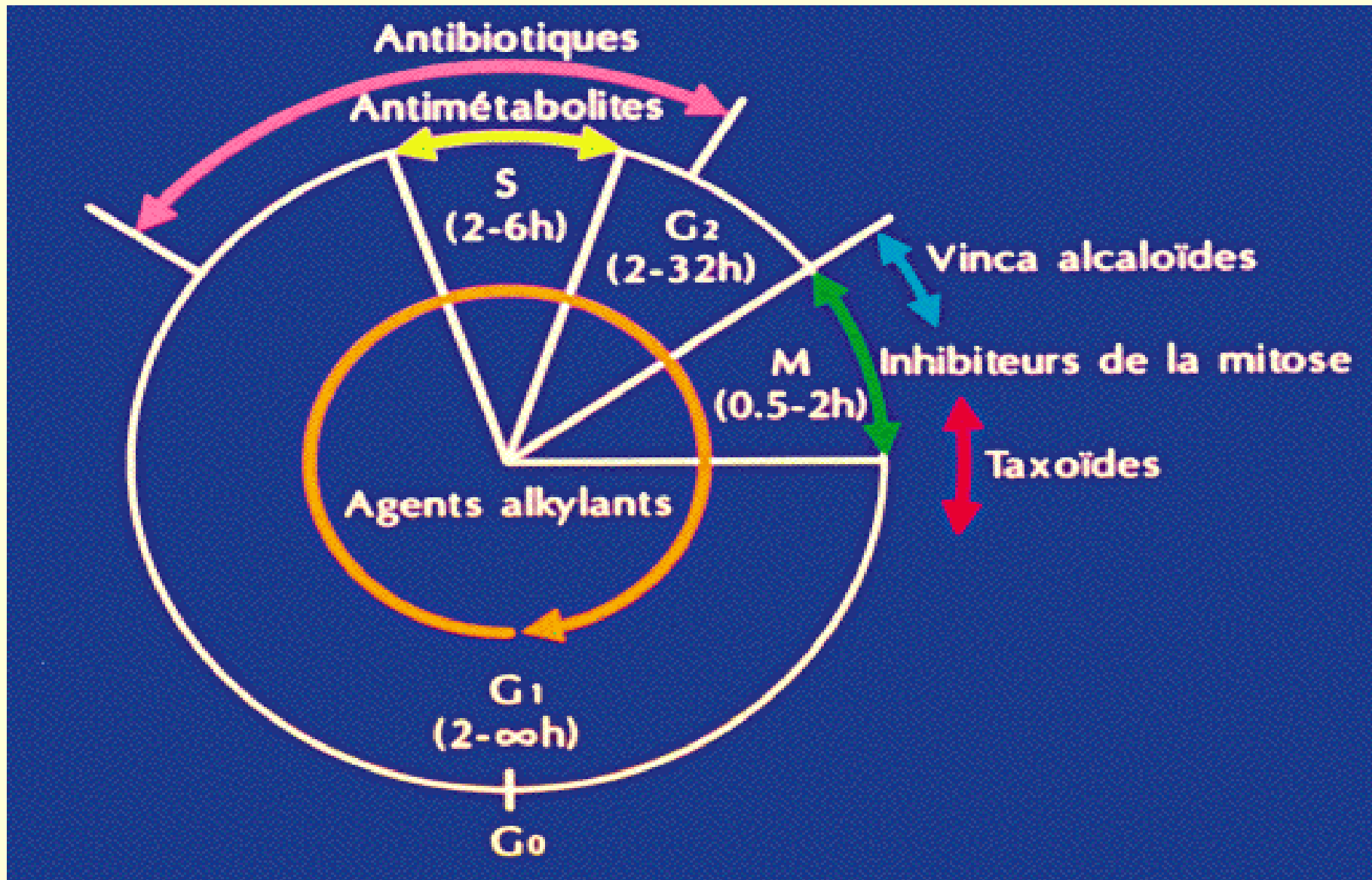
Les inhibiteurs, en ralentissant le métabolisme de certains médicaments peuvent, par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables.

Principe d'action

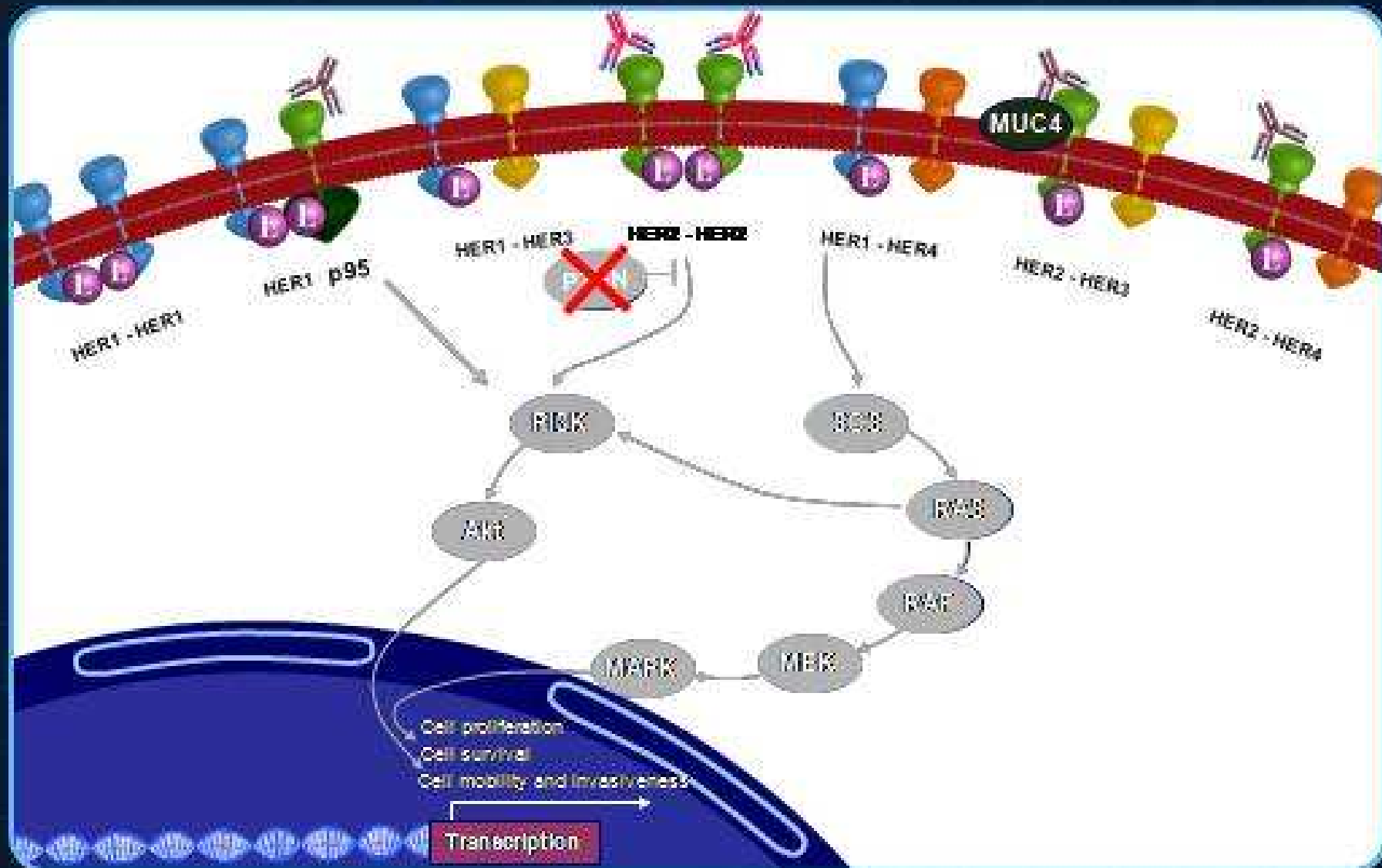
Ils agissent au cœur des cellules :

- Les chimiothérapies sur le cycle cellulaire des cellules cancéreuses
- Les thérapies ciblées sur des récepteurs membranaires pour facteurs de croissances sur les cellules cancéreuses et sur les cellules endothéliales (microenvironnement)

Chimiothérapies



Total Blockade of HER2+ May Provide Greater Anti-tumor Activity and Overcome Resistance



Thérapies ciblées orales

- Gefitinib Iressa®
- Erlotinib Tarcéva®
- Sunitinib Sutent®
- Sorafénib Nexavar®
- Imatinib Glivec®
- Lapatinib Tyverb® (RH)
- Everolimus Afinitor® (RH)
- Thalidomide ® (RH)(ville en cours)
- Lenalidomid Révlimid ® (RH)
- Dasatinib Sprycel ®

Chimiothérapies orales

- **Témozolomide Témodal® (RH)**
- Vinorelbine Navelbine®
- Capécitabine Xéloda®
- UFT ®
- Vépéside Celltop®
- Melphalan Alkéran®
- **Lomustine Bélustine ® (RH)**
- Mercaptopurine Purinethol ®
- Methotrexate, Endoxan ®
- Topotécan Hycamtin®
- Fludarabine Fludara ®
- Chlorambucil chloraminophène ®

Hormonothérapies orales

Anti œstrogènes circulants

- Tamoxifène Nolvadex ® + génériques

Anti œstrogènes anti aromatasés

- Létrozole Fémará ®
- Anastrozole Arimidex ®
- Exémestane Aromasine ®

Anti androgènes

- Cyprotérone Androcur ®

Progestatifs

- Megace uniquement orexigène!

Thérapie ciblée orale : G efitinib Iressa   (1)

- Indication : CNPC 1 re ligne si mutation de EGFR
- Comprimés   250mg
- 2270  /mois
-  tude IPASS : Iressa vs carbo/taxol
stade IIIB ou IV RO 75 % vs 29 % double
la SSP
- Effets secondaires :
 - grave : affections pulmonaires interstitielles (API)
 - Rash, diarrhée

Thérapie ciblée orale : G efitinib Iressa   (2)

- 1cp/j   la même heure avec ou sans aliment
- Avec de l'eau ou   dissoudre dans $\frac{1}{2}$ verre d'eau (dissolution pendant 20mn). Ne pas utiliser d'autre liquide
- Rincer le verre avec de l'eau qui doit être bue
- Sonde gastrique ou sonde naso-gastrique possible
- Métabolisation par cytP3A4

Thérapie ciblée orale : Erlotinib TARCEVA® (1)

- Indication : cancers bronchiques 2^{ème} et 3^{ème} lignes, cancers du pancréas
- Posologie : 150 mg/j (1 cp)
- Prix : 2330 €/mois
- Mode d'administration : orale, 1h avant ou 2h après le repas

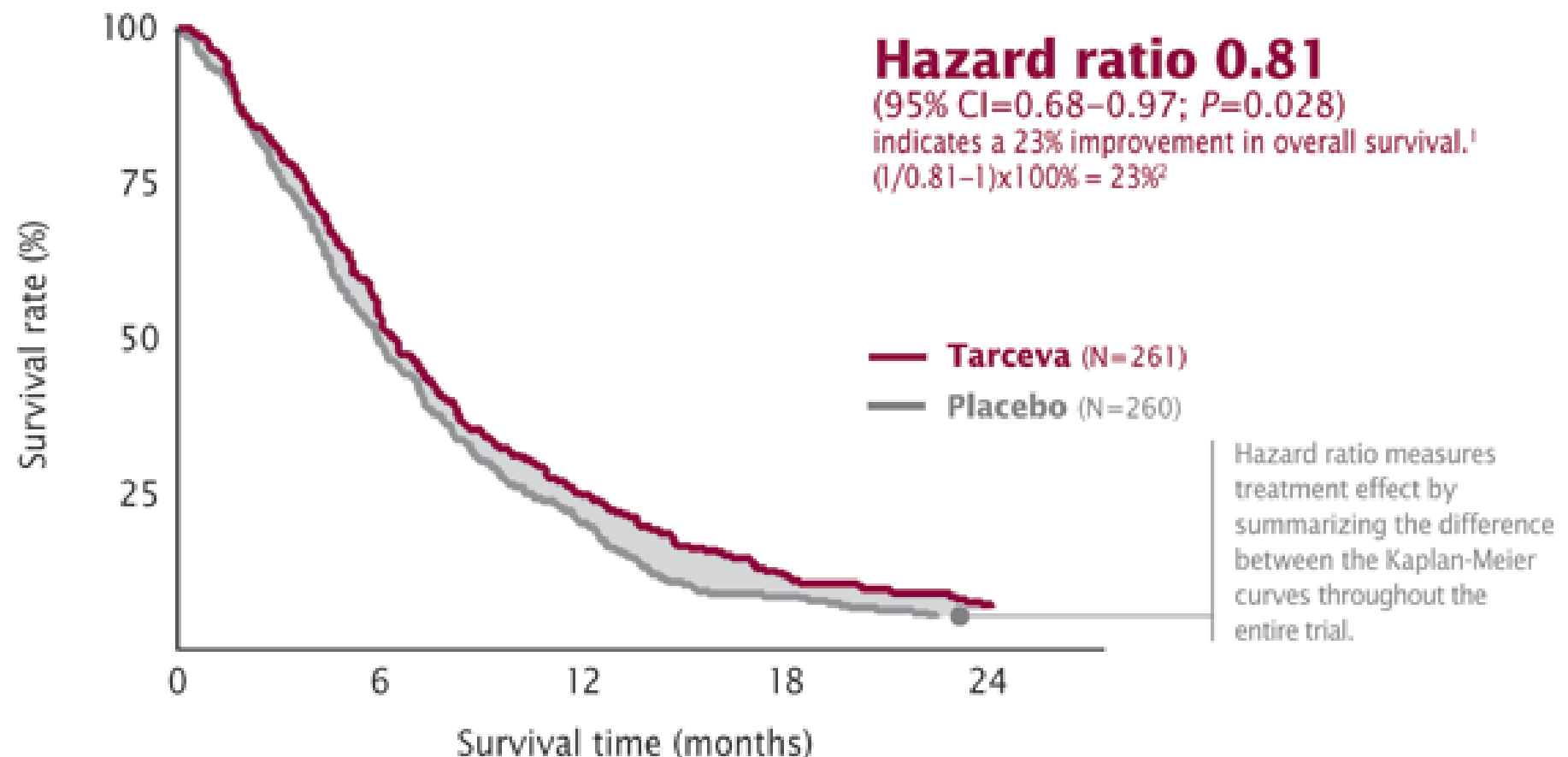
Thérapie ciblée orale : Erlotinib TARCEVA ® (2)

- interagit par le cytochrome P450
- éruption, diarrhées, anorexie, nausées
- Affections oculaires :
 - sécheresse
 - conjonctivite
 - blépharite

Thérapie ciblée orale : Erlotinib TARCEVA® (3)

4 semaines de différence

Tarceva plus gemcitabine prolonged overall survival¹



Thérapie ciblée orale : Erlotinib TARCEVA® (4)

éruption



conjonctivite blépharite



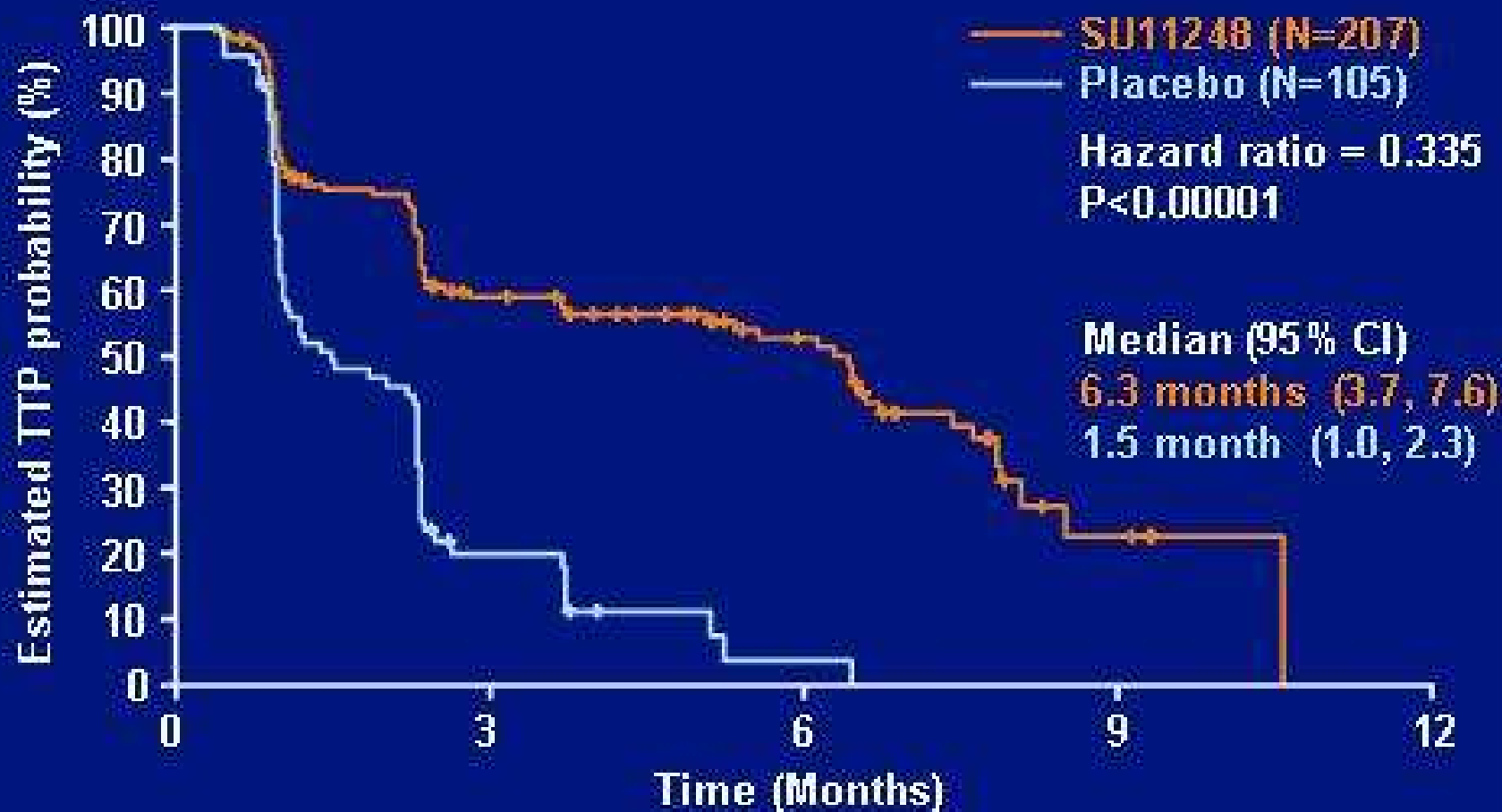
Thérapie ciblée orale : Sunitinib SUTENT® (1)

- Classe : TKI, anti PDGFR, anti VEGFR,
- Indications : cancers du rein, GIST 2^{ème} ligne,
- Posologie : 50 mg/j 4 sem/6 sem, ou 37,5 mg/j
- Prix : 4314 €/mois

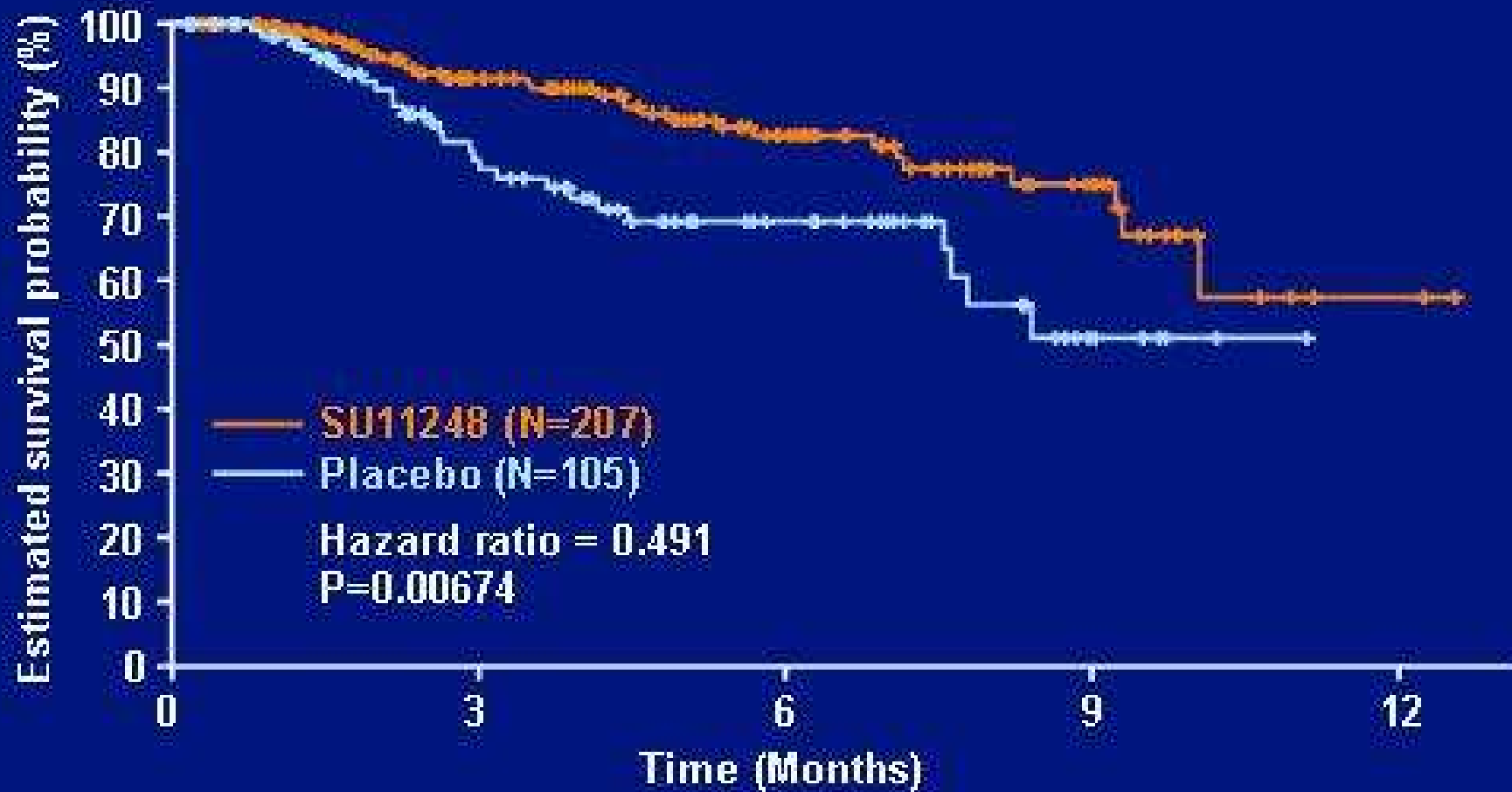
Thérapie ciblée orale : Sunitinib SUTENT® (2)

- Mode d'administration : orale, à jeun ou non
 - Interagit par le cytochrome P450
 - Coloration jaune cutanée,
 - Syndrome main-pied, nausées,
 - Dysgueusie, diarrhées,
 - Hémorragies, HTA,
 - Neutropénies,
 - Fatigue

Time to Tumor Progression



Overall Survival



Thérapie ciblée orale : Sorafenib NEXAVAR® (1)

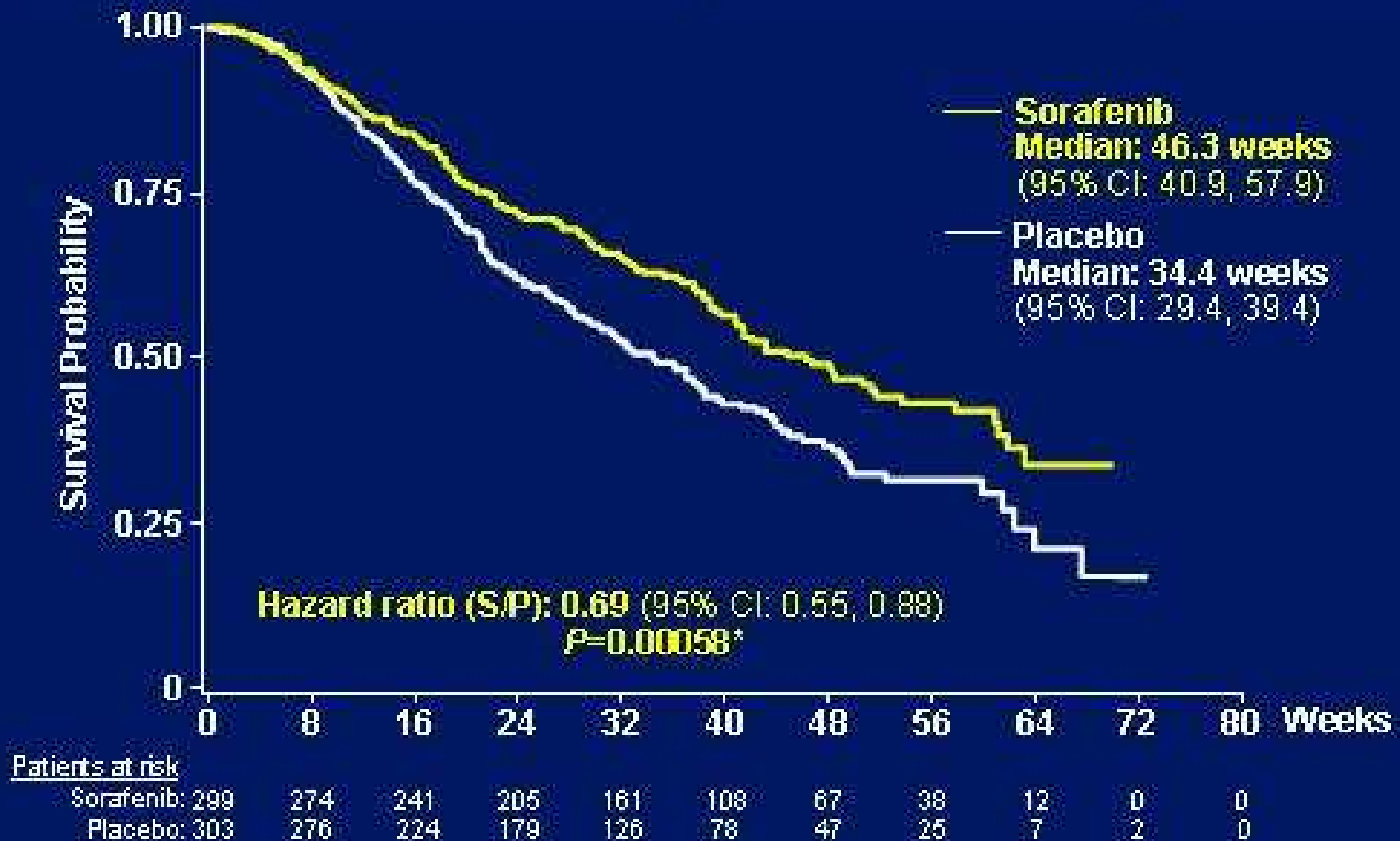
- Classe : TKI, anti prolifératif et anti angiogénique
- Indications : cancer du rein, cancer du foie
- Posologie : 2 cp matin et soir
- Prix : 4245 €/30j

Thérapie ciblée orale : Sorafenib NEXAVAR® (2)

- Mode d'administration : orale, au cours d'un repas pauvre en graisses
- Effets secondaires/surveillance :
 - Interagit par le cytochrome P450
 - Absorption diminuée avec anti acides
 - Syndrome main-pied, rash, HTA, hémorragies, ischémies

Phase III SHARP Trial

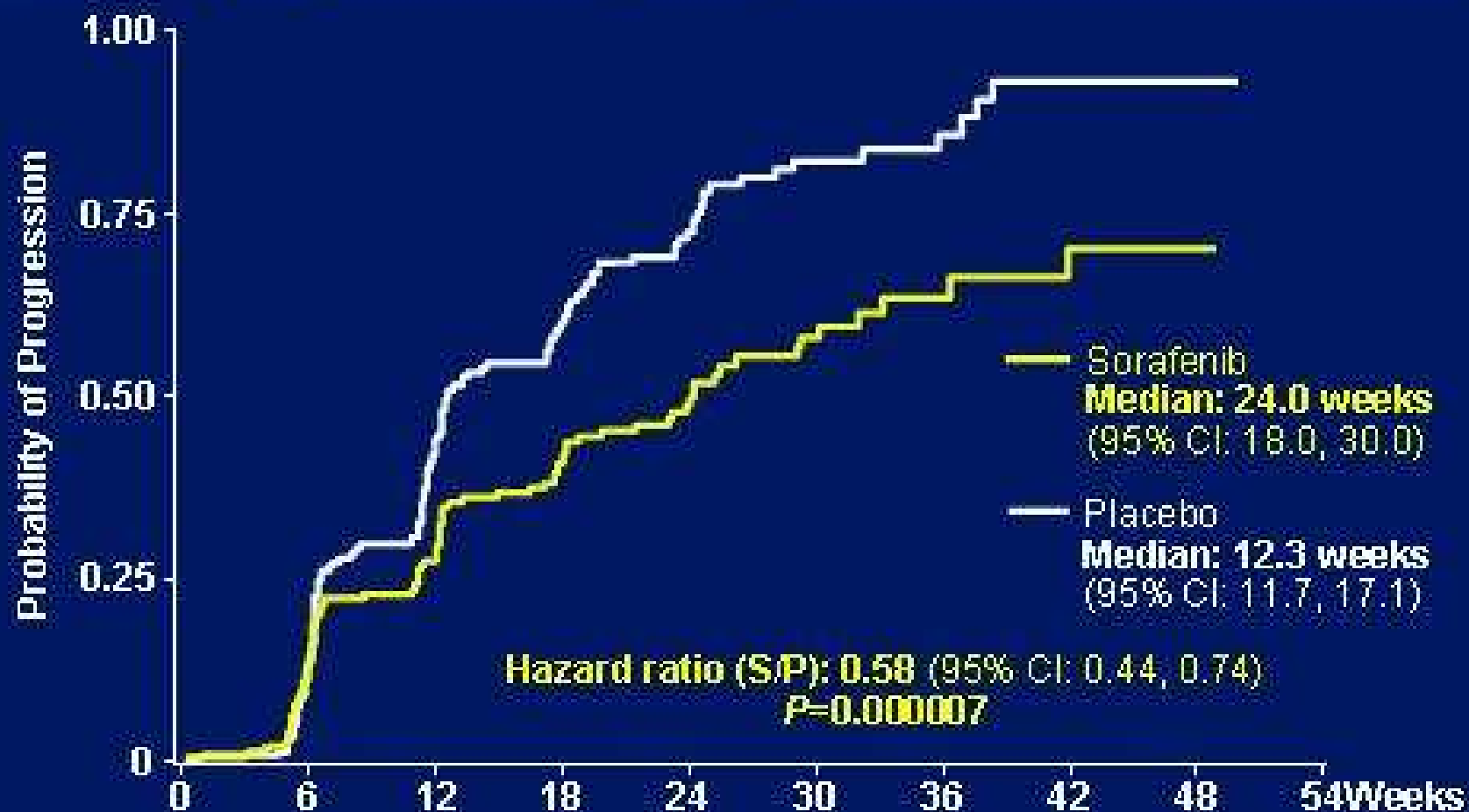
Overall survival (Intention-to-treat)



*O'Brien-Fleming threshold for statistical significance was P=0.0077.

Phase III SHARP Trial

Time to progression (Independent central review)



Patients at risk

Sorafenib: 299	196	126	80	50	28	14	8	2	0
Placebo: 303	192	101	57	31	12	8	2	1	0

Thérapie ciblée orale : Imatinib GLIVEC® (1)

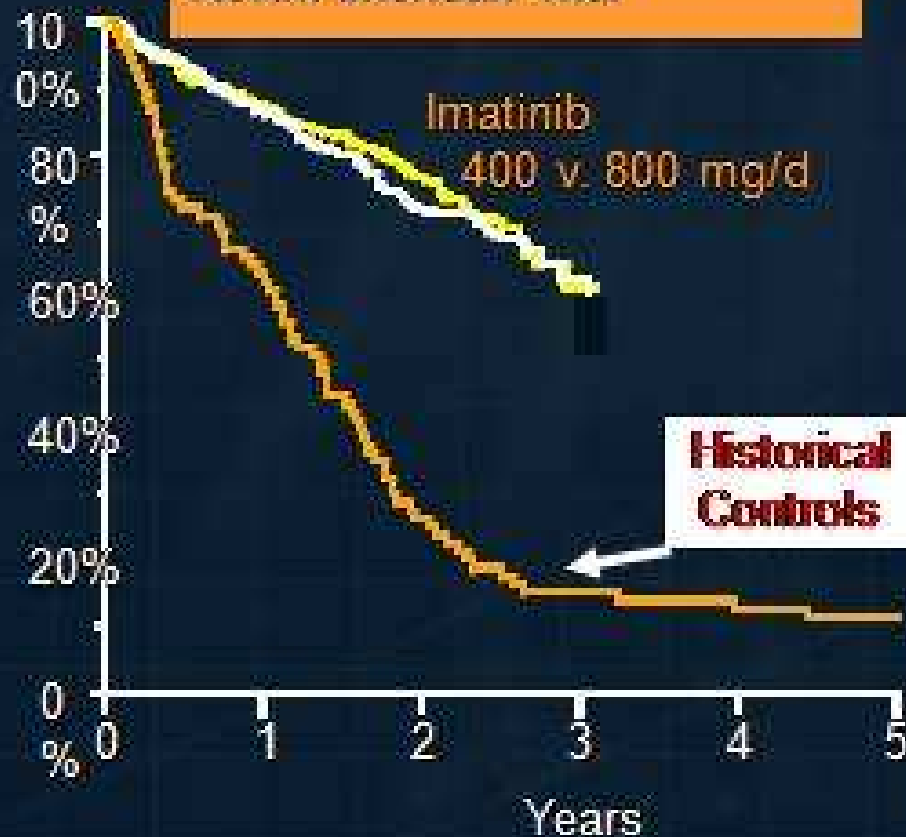
- Classe : TKI Bcr-Abl, anti prolifératif
- Indications : GIST, LMC
- Posologie : 400 à 800 mg/j
- Prix : 2557 à 5115 €/30j

Thérapie ciblée orale : Imatinib GLIVEC® (2)

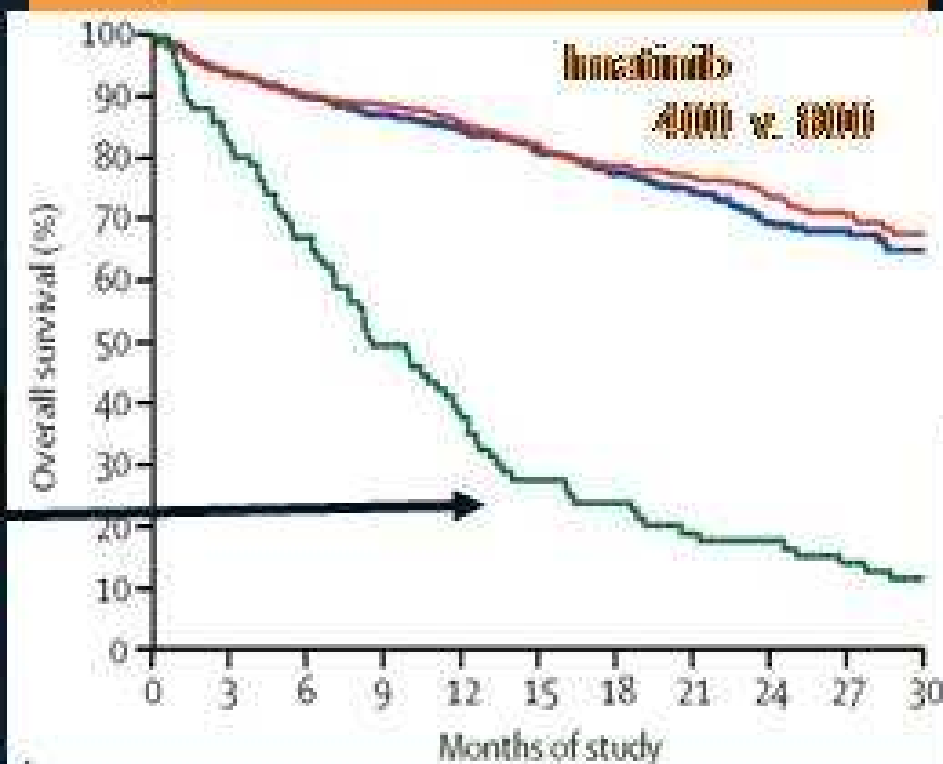
- Mode d'administration : orale, au cours d'un repas avec un verre d'eau ou de jus de pommes (+/- dissous)
- Effets secondaires/surveillance :
 - interagit par le cytochrome P450
 - Épanchements, œdèmes, tox hémato, nausées, fatigue, myalgies, douleur abdo, rash

Clinical Validation: Imatinib Triples Overall Survival in Patients with Advanced Metastatic GIST

North American Trial



European-Australasian Trial



Thérapie ciblée orale : Imatinib GLIVEC® (3)

Coloration de la peau



Thérapie ciblée orale : Imatinib GLIVEC ® (3)

En cas de résistance au Glivec ®, nouvelle thérapeutique

Dasatinib Sprycel ® ds LMC

Sunitinib Sutent ® ds GIST

Thérapie ciblée orale : Lapatinib TYVERB® (1)

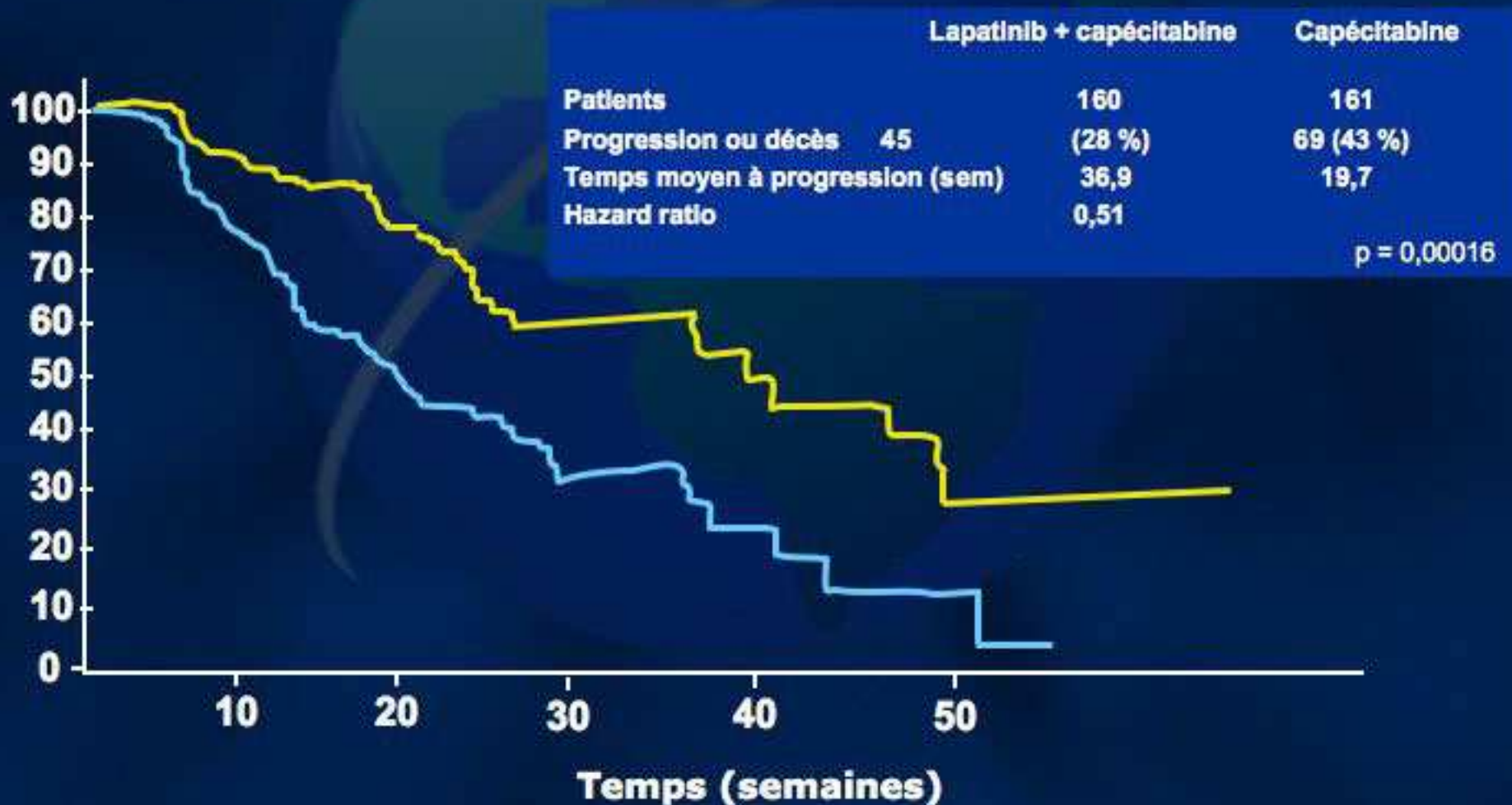
- Classe : TKI ErbB1 (EGFR) et ErbB2 (Her2), anti prolifératif
- Indications : cancer du sein M+, c-erb2+ après Herceptine
- Posologie : 5 cp/j
- Prix : 2720 €/30j

Thérapie ciblée orale : Lapatinib TYVERB® (2)

- Mode d'administration : orale, en 1 prise, 1h avant ou 1h après le repas, associé à la Capécitabine
- Effets secondaires/surveillance :
 - Interagit par le cytochrome P450
 - Diarrhées, rash, anorexie, asthénie, sd main-pied, douleurs, mucites, insomnies, céphalées, hépatotox

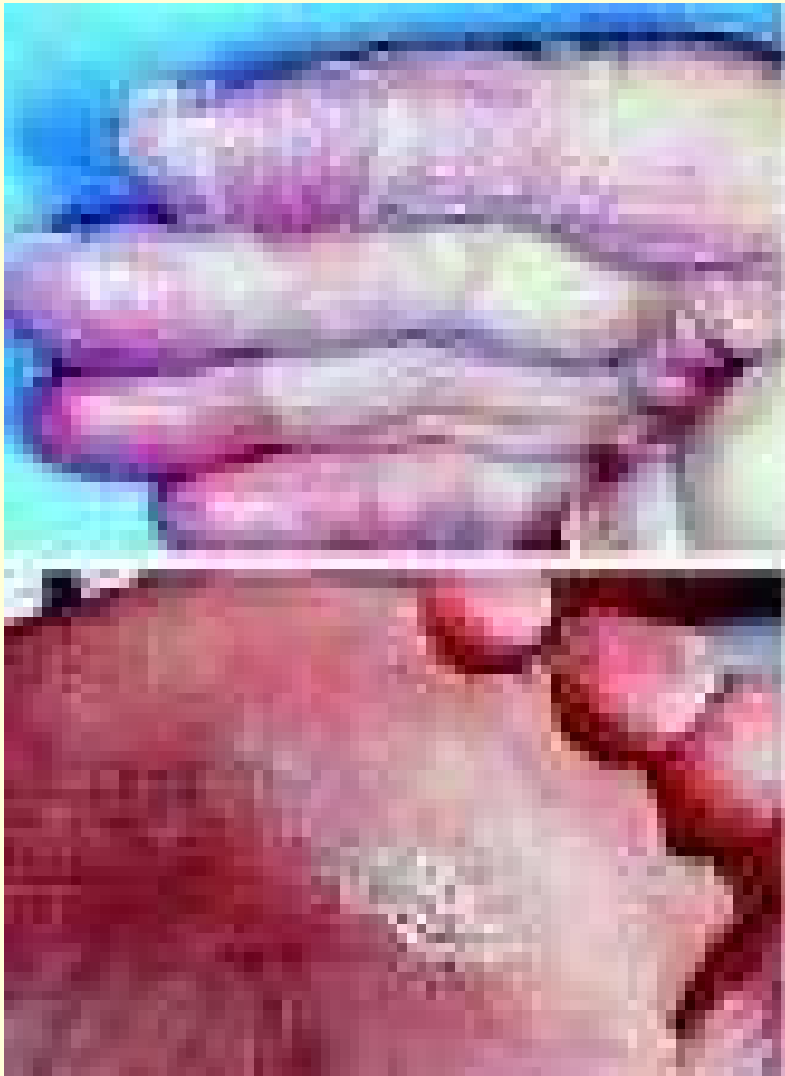
Cancer du sein avancé réfractaire - Lapatinib et capécitabine versus capécitabine (phase II - EGF 100151)

Résultats - en intention de traiter



Thérapie ciblée orale : Lapatinib TYVERB® (3)

Syndrome main pied



Thérapie ciblée orale : Evérolimus AFINITOR® (1)

- Inhibiteur m-tor (antiproliférant, antiangiogène)
- K rénal , chez des patients ayant progressé sous ou après un anti VEGF
- 1cp (10 mg)/j (existe aussi en 5 mg)
- SSP à six mois : 9 % vs 36 %

Thérapie ciblée orale : Evérolimus AFINITOR® (2)

- Mucites
- Diarrhées
- Pneumopathie non infectieuse
- Asthénie
- Rash
- Hyperglycémie
- Hyperlipidémie

Thérapie ciblée orale : Thalidomide clg ®(1)

- En association avec melphalan et prednisone, myélome multiple (+ LED, crohn, lymphome...18 indications)
- 50 à 200 mg/j
- Réservé usage hospitalier : fiche initiale de recueil, carnet de suivi, accord de soin, +/- test de grossesse

Thérapie ciblée orale : Thalidomide clg ®(2)

Toxicité :

- Constipation
- Somnolence
- Neuropathie(EMG)
- Tératogène

Chimiothérapie orale : Lenalidomid REVLIMID ®(1)

- Myélome multiple en association avec dexaméthasone
- Risque thromboembolique
- Neutropénie, thrombopénie
- Asthénie, constipation, éruption cutanée...
- Tératogène
- Adaptation dose si IR

Chimiothérapie orale : Lenalidomid REVLIMID ®(2)

- 25 mg de J1 à J21 à la même heure pendant ou en dehors des repas
- Existe en 5, 10, 15, et 25 mg
- Coût 4200 €/mois

Chimiothérapies orales

- Témazolomide Témodal® (RH)
- Vinorelbine Navelbine®
- Capécitabine Xéloda®
- UFT
- Vépéside Celltop®
- Melphalan Alkéran®
- Lomustine Bélustine® (RH)
- Mercaptopurine Purinethol®
- Methotrexate, Endoxan®
- Topotécan Hycamtin®
- Fludarabine Fludara®
- Chlorambucil chloraminophène®

Chimiothérapies orales

- Toxicité commune hématologique
- Surveillance numération
 - PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$
 - Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$

Avant de débiter, et régulièrement
sous traitement

Double antibiothérapie si fièvre
(Augmentin + Ofloxacine)

Chimiothérapies orales

- Critères de prise écrits sur l'ordonnance
- Prise supervisée par le réseau Onc'Oriant si besoin
- Appel réseau ou médecin référent au moindre doute



02.97.64.99.47

Secrétariat radiothérapie : 02.97.64.91.93

Chimiothérapie orale : Témazolomide TEMODAL ®(1)

- Indications : tumeurs cérébrales, métas cérébrales +/- RTE

- Posologies :

Schéma J1 J42 : 75 mg/m²

Schéma J1 à J5, J1 = J28, 150 à 200 mg/m²

Schéma J1 à J21, J1 = J28, 75 mg/m²

Chimiothérapie orale : Témozolomide TEMODAL ®(2)

- Administration : à jeûn, 1 heure avant le dîner
- Si RTE, 1h avant
- Toxicités : Nausées (sétrons), tox hémato, hépatites
- Coût : 1875 €/30j en cure, 5000 € en concomitant

Chimiothérapie orale : Vinorelbine NAVELBINE ®(1)

- Indications : cancers du sein, du poumon, de l'oesophage
- Posologies :
 - Schéma J1 J8, J1 = J21 60 mg/m² /j
 - Schéma J1 J8 J15, J1 = J28, 60 mg/m² /j
 - Augmenter à 80 mg/m² /j si la tolérance est bonne

Chimiothérapie orale : Vinorelbine NAVELBINE ®(2)

- Administration : non à jeûn,
- Toxicités : Nausées ,toxicité hémato, diarrhée ou constipation, paresthésies
- Coût : environ 1000 €/mois

Chimiothérapie orale : Capecitabine XELODA ®(1)

- Indications : cancers du sein, digestifs (à la place du 5FU continu)
- Posologies :
Schéma J1 à J14, J1 = J21 $1250 \text{ mg/m}^2 / 2 \text{ fois/j}$
Schéma continu ou associations, $650 \text{ mg/m}^2 \times 2/\text{j}$

Chimiothérapie orale : Capecitabine XELODA ®(1)

Administration : non à jeûn,

Toxicités : Nausées modérées, tox hémato
(sf en continu), diarrhée, sd main-pied

Coût : 840 €/mois

NB : Tégafur-Uracile UFT®

Chimiothérapie orale : Vépéside CELLTOP ®

- Indications : cancers du sein, sarcomes
- Posologies :
 - Schéma J1 à J5, J1 = J21, 80 mg/m^2
 - Schéma continu, 50 mg/m^2 en 3 prises/j
- Administration : non à jeûn,
- Toxicités : tox hémato, mucite, alopecie
- Coût : 200 à 400 € mois
- Interactions : anticoagulants oraux

Chimiothérapie orale : Melphalan ALKERAN ®

- Indications : cancers du sein, ovaires, myélome
- Posologies :
Schéma J1 à J5, J1 = J28, 9 mg/m²
- Administration : 15 à 20 min avant repas
- Toxicités : tox hémato, mucite
- Coût : 9 €/mois

Chimiothérapie orale : DIVERS..... ®

RUH

BELUSTINE (lomustine) : tumeur cérébrale...

HEXASTAT (altrétamine) : ovaire, CBP...

Ville :

FLUDARA (fludarabine) : LLC

PURINETHOL (mercaptopurine) : leucémie

METHOTREXATE : PAR, leucémie...

ENDOXAN (cyclophosphamide) : sein, ovaire,
poumons...

CHLORAMINOPHENE : lymphome

Hormonothérapies orales

Anti œstrogènes circulants

- Tamoxifène

Anti œstrogènes anti aromatasases

- Létrozole
- Anastrozole
- Exémestane

Anti androgènes

- Androcur

Hormonothérapie : TAMOXIFENE ®

- Indications : cancers du sein,
- Posologies : adjuvant : 1 cp, 20 mg/j, 5 ans ; M+ : 1cp/j, jusqu'à progression
- Administration : non à jeûn,
- Toxicités : thrombose, cancer utérus, sg ménopause
- Coût : 17 €/mois
- Interactions : cyt P450, CYP3A4
Paroxétine, Fluoxétine

Hormonothérapie : Létrozole FEMARA ®
Anastrozole ARIMIDEX ®

- Indications : cancers du sein,
- Posologies : adjuvant : 1 cp, 5 ans; M+ : 1cp/j, jusqu'à progression
- Administration : non à jeûn,
- Toxicités : sg ménopause, démin^o osseuse, douleurs articulaires, asthénie
- Coût : 136 €/30j
- Interactions : rien de particulier

Hormonothérapie : Exemestane AROMASINE

- Indications : cancers du sein,
- Posologies : M+ : 1 cp/j, jusqu'à progression ;
adjuvant : 1cp/j, 2 à 3 ans
- Administration : non à jeûn
- Toxicités : sg ménopause, démin^o osseuse,
douleurs articulaires, asthénie
- Coût : 144 €/30j
- Interactions : rien de particulier

Hormonothérapie : Cyproterone ANDROCUR ®

- Indications : cancers de prostate,
- Posologies : M+ : 2 cp/j, jusqu'à progression ;
adjuvant : 1 cp/j, 2 à 3 ans
- Administration : non à jeûn
- Toxicités : sg ménopause, démin^o osseuse,
douleurs articulaires, asthénie
- Coût : 112 €/mois
- Interactions : antidiabétiques



Conclusion (1)

Désengorger les hôpitaux de jour :

Fludara en J2 et J3 per os, navelbine per os...

Essais thérapeutiques en cours avec des formes orales dans ovaires.....

Anti PARP cancer du sein : forme orale et IV



Conclusion (2)

Les voies orales représentent 10% des médicaments anti-cancéreux à ce jour pour atteindre vraisemblablement 30% en 2015.

L'observance de la prescription est un réel problème. Le médicament est souvent mal pris (sous ou sur dosage), seulement 1 patient sur 6 suit correctement la prescription (dose, horaires, prise/aliments...) et 1 patient sur 3 oublie son traitement occasionnellement.

Il est prévu dans le cadre SOINS du Plan Cancer d'améliorer le lien ville/hôpital, de renforcer le rôle du médecin traitant, du pharmacien, de l'infirmière etc...

(réf OMIT observatoire des médicaments et des innovations thérapeutiques. AG 28 janvier 2010)