

ACOPHRA 7 Octobre 2010

Tolérance des nouveaux anti cancéreux oraux

JF Latour. Pharmacien CLB

Cel N



I-Accumulation
d'altérations génétiques

Inhibiteurs de la
transformation cellulaire

Cel T



Inhibiteurs de la prolifération
- molécules cytotoxiques et nouveaux
agents adjuvants
- inhibiteurs de la transduction du signal

Tumeur
primitive

II-Prolifération

Prolifération



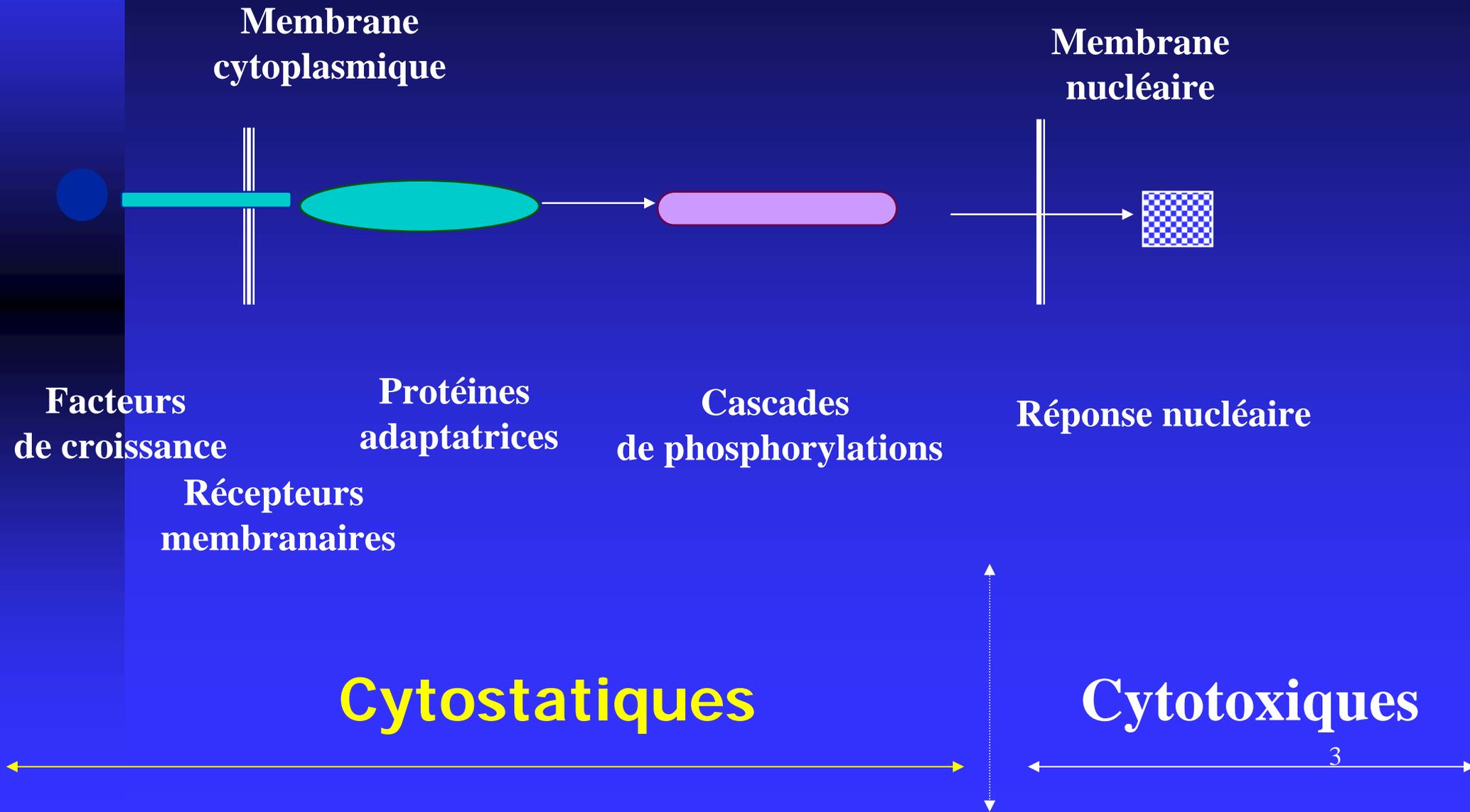
III-Invasion

III-Néoangiogénèse

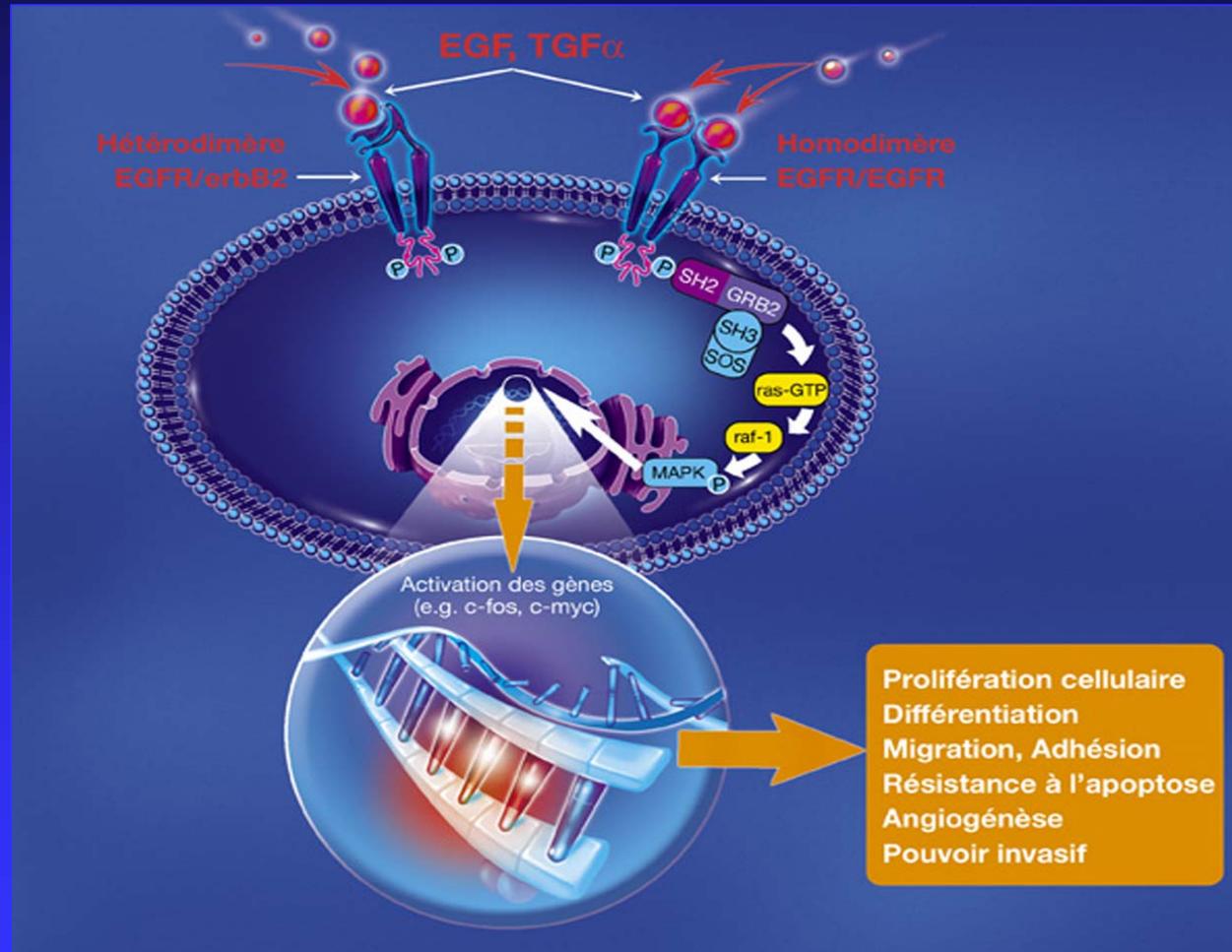
Métastase

Inhibiteurs de l'invasion et de la néo-angiogénèse :
modifier l'histoire naturelle des cancers

Schéma général de la transduction du signal

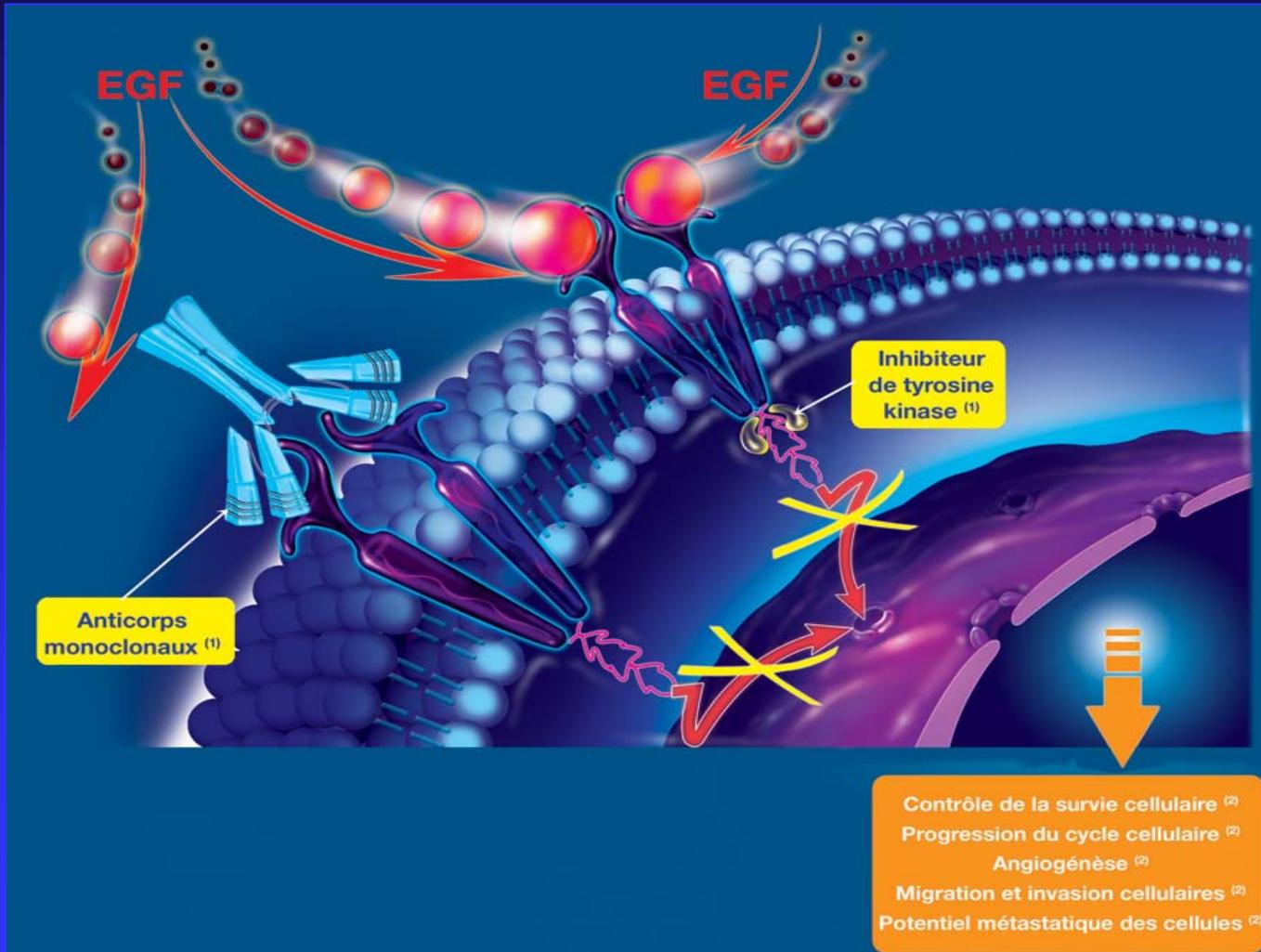


LA VOIE DE L'EGFR : SIGNALISATION ET CONSÉQUENCES DE SON ACTIVATION



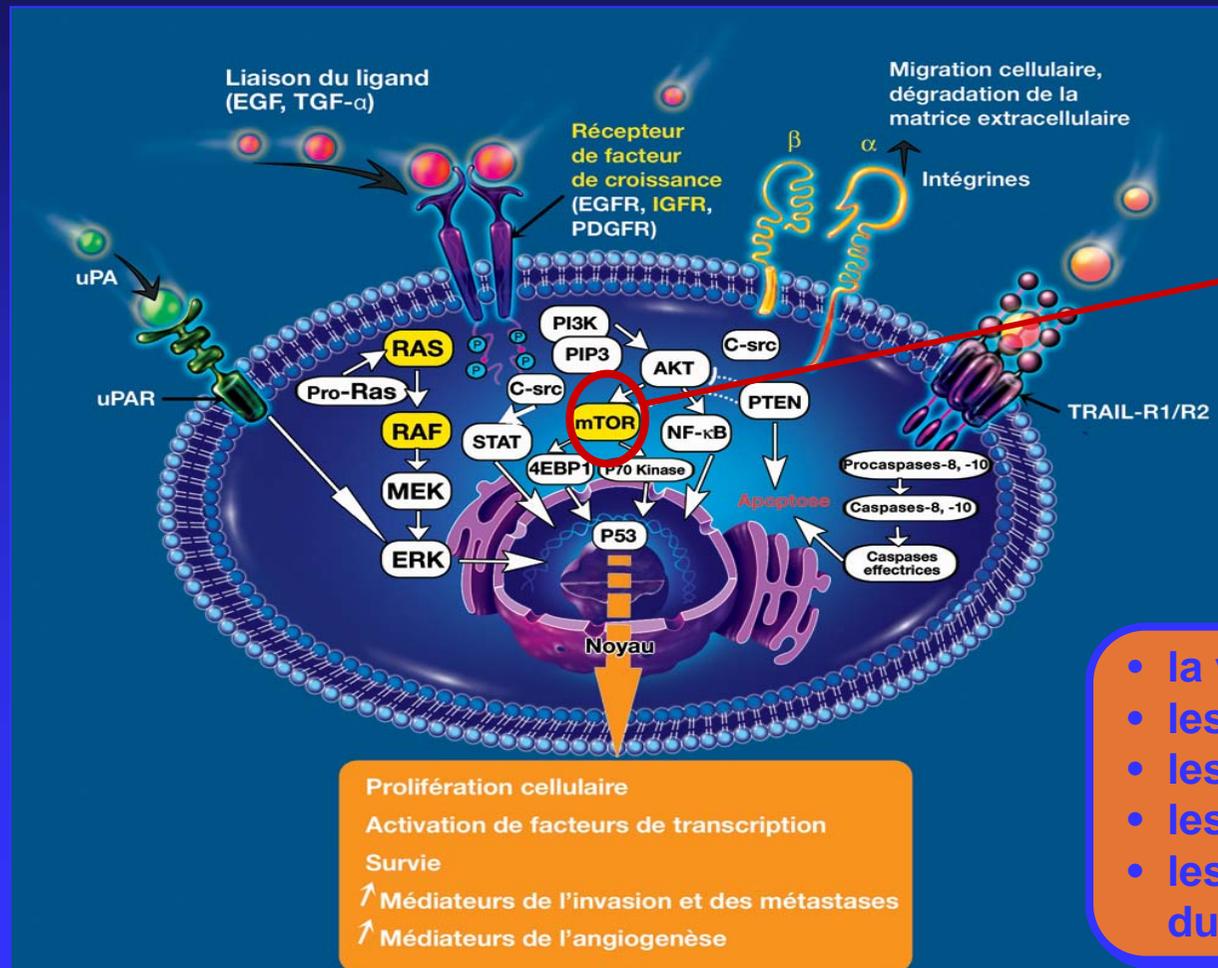
BLOCAGE DE L'EGFR : 2 VOIES POSSIBLES

Conséquences moléculaires du ciblage de l'EGFR



RECHERCHE DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES : Voie « TOR »

Récepteurs membranaires, voies de signalisation et impact sur la physiologie cellulaire



TORISEL (AMM 2008) IV
Rein, Lymphome du manteau

AFINTOR (AMM 2009)
ORAL
Rein

- la voie de l'IGF-1R
- les inhibiteurs de RAS
- les inhibiteurs de RAF
- les inhibiteurs de mTOR
- les inhibiteurs du protéasome

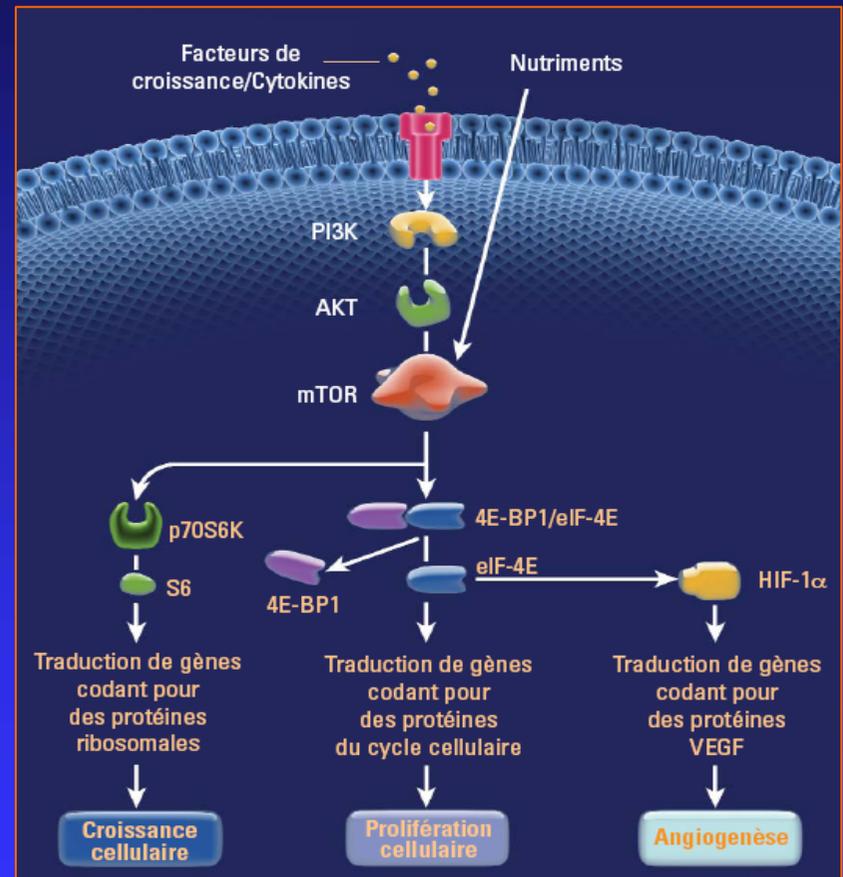
La voie PI3K-Akt-mTOR, une nouvelle approche thérapeutique (1-5)

■ La voie PI3K-Akt-mTOR

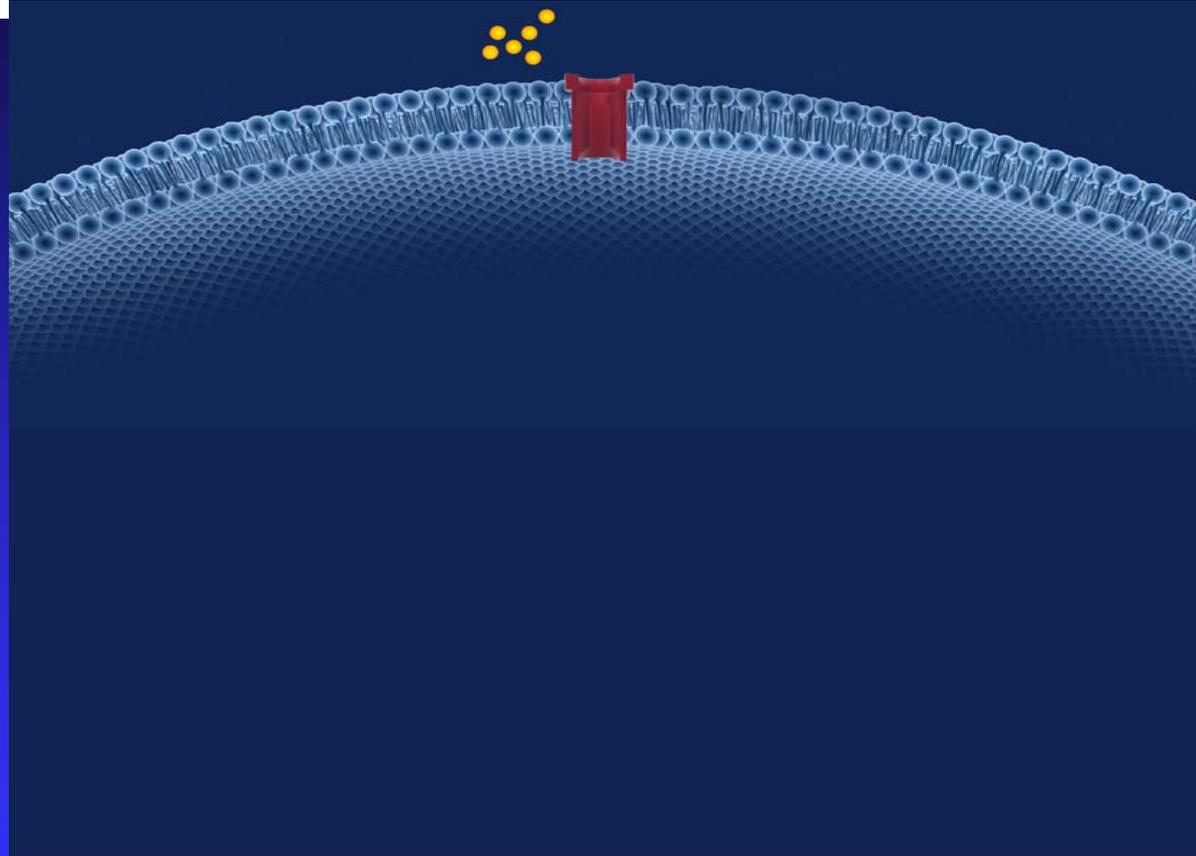
= voie essentielle dans la transduction du signal au sein de la cellule cancéreuse (1)

■ mTOR

= régulateur central des signaux de croissance et de prolifération cellulaires (2)



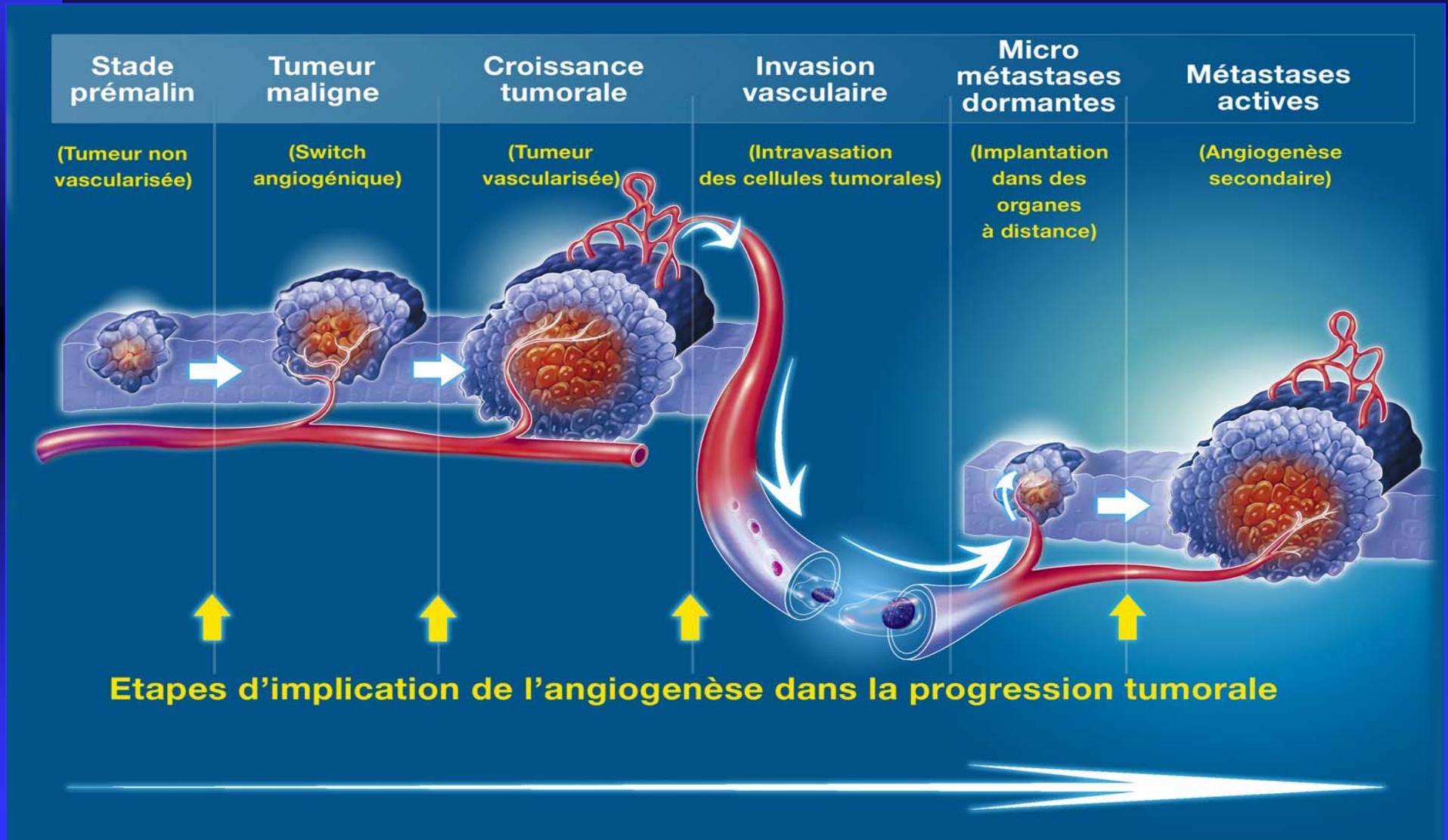
Un mode d'action unique ⁽¹⁻⁵⁾



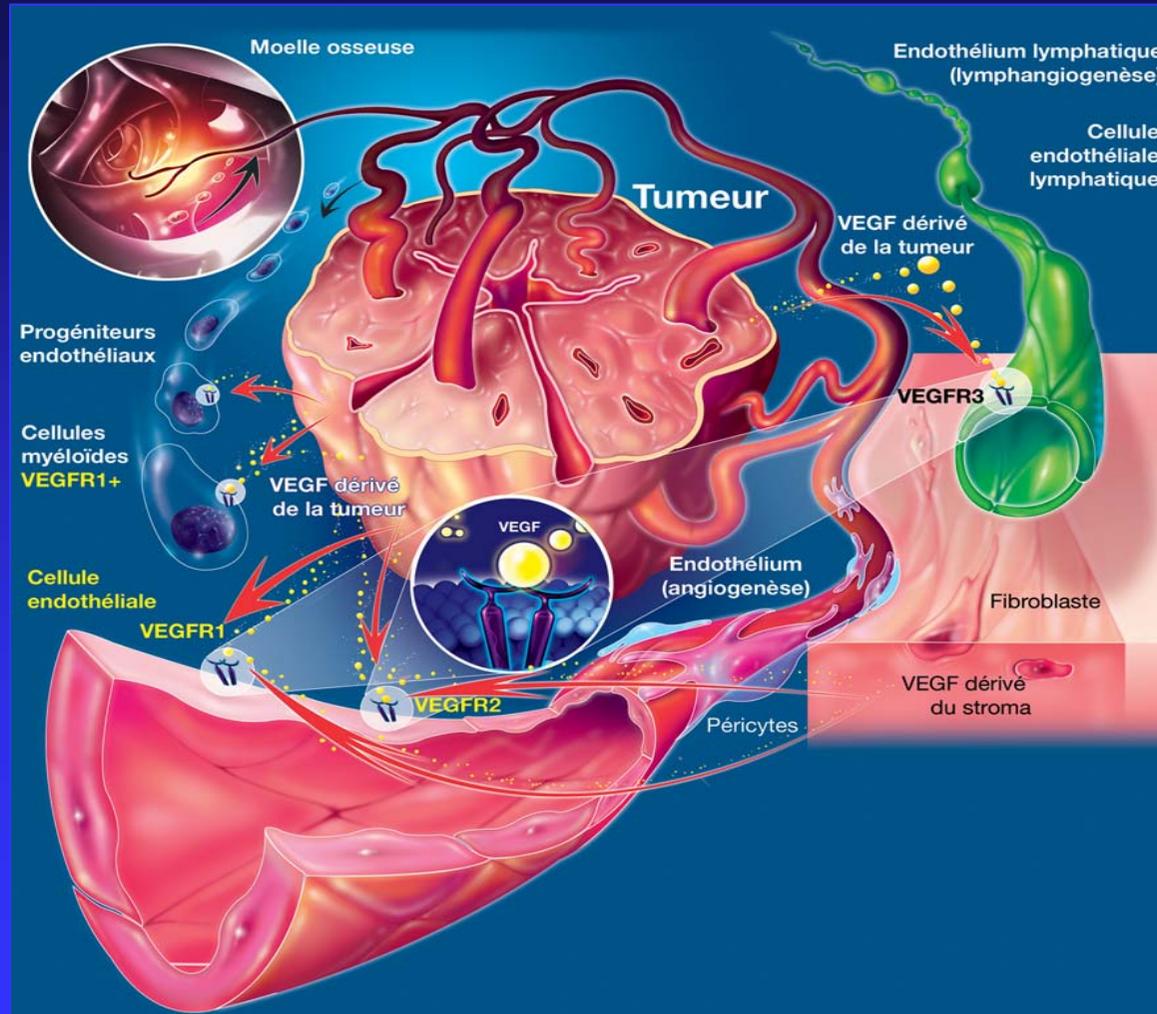
2 actions directes sur la
cellule tumorale ⁽²⁻³⁾

1 action inhibitrice de
l'angiogenèse ⁽²⁾

RÔLE DE L'ANGIOGÈNESE DANS LE DÉVELOPPEMENT TUMORAL



LA VOIE DU VEGF : RÔLE DANS L'ANGIOGÈNESE TUMORALE



Médicaments d 'aujourd'hui et demain

Approche cytostatique

Approche cytotoxique

- Traitement chronique de longue durée
- Administration **orale** requise
- Excellente tolérance requise
- Critères d 'activité : stabilisation?
- Retard à la progression?
- Coût ? (Qui paie?)

- Traitements séquentiels
- Administration intraveineuse majoritaire
- Toxicité « acceptable »
- Critères d 'activité : régression complète ou partielle

ANTICANCEREUX

Antiprolifératifs

A/ Cytotoxiques "vrais"

B/ Cytostatiques

Xeloda[®] : syndrome main-pied

Interruption immédiate de Xeloda[®] jusqu'à résolution voire régression au grade 1

Grade 1



**Engourdissements,
dysesthésies,
œdèmes - érythèmes**



N'entravent pas les activités
quotidiennes

Grade 2



**Engourdissements,
dysesthésies,
œdèmes-érythèmes
et douleurs**



Gênent dans les activités quotidiennes

Grade 3



**Desquamations
ulcérations
bulles douleurs**



Empêchent le patient de travailler
ou d'effectuer ses activités
quotidiennes

**Vérifier que le patient a bien compris qu'il faut en parler
dès les premiers signes**

ANTICANCEREUX

Antiprolifératifs

A/ Cytotoxiques "vrais"

B/ Cytostatiques

Inhibiteurs de TRK disponibles

■ EGFR :

◆ Molécules « chimiques » (.inib) :

☞ **HER 1: Tarceva** ® (2005) Poumon

☞ **HER 1 / HER 2: Tyverb** ® (2007) Sein

☞ **BCR / ABL: Glivec** ® (2001) LMCet GIST, **Tasigna** ® (2009) LMC,
Sprycel ® (2008) LMC

◆ Anticorps monoclonaux chimériques (.imab, umab):

☞ **Erbitux** ® (2004) Colorectal

☞ **Herceptin** ® (2000) Sein

☞ **Mabthera** ® (1999) Lymphomes, Polyarthrite rhumatoïde

☞ **Vectibix** ® 2008 Colorectal

STI 571 = *Imatinib* = Glivec®

Cibles moléculaires: c-abl, bcr-abl, PDGFR, c-kit



LMC (AMM)

« GIST » (AMM)

Tumeurs stromales
gastro-intestinales

Tarceva ® (erlotinib)

HER1/EGFR
ligand - Domaine extracellulaire

HER1/EGFR TK



Erlotinib Inhibiteur réversible de la phosphorylation HER1/EGFR-TK

- Voie Orale
- Mécanisme d'action et profil de tolérance différent de celui des agents de chimiothérapies classiques
- Compétition avec ATP en se liant avec le site catalytique TK dans le domaine intracellulaire de HER1/EGFR
- Inhibe l'autophosphorylation tyrosine et la cascade de signal intracellulaire

Inhibiteurs de TRK disponibles

■ VEGFR prépondérant:

◆ Molécules « chimiques » :

☞ **Sutent** ® AMM 2006 Rein (Ville)

☞ **Nexavar** ® AMM 2006 Rein (Ville)

◆ Anticorps :

☞ **Avastin** ® (2005) : rein poumon, sein, colorectal)

Toxicités fréquentes

- Hématologique: +
- Fatigue, anorexie: +++
- Cutanée: +++
- Syndrome main pied ++
- HTA: ++
- Cardiaque: +
- Respiratoire: +
- Digestive (diarrhées, vomissements): +

Interactions médicamenteuses

- **Inducteurs du CYP3A4** (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, millepertuis)
- **Inhibiteurs puissants du CYP3A4** (antifongiques azolés, érythrocyne, pamplemousse, orange amère, carambole...)
- Autres cytochromes: 2D9, 2C6, ...

Patients ambulatoires traités par anti-cancéreux oraux. Information et prise en charge dans le réseau SOURCE

Nouveau patient sous chimiothérapie / thérapie ciblée orale (prescription par l'oncologue médical):

1. Appel du réseau SOURCE pour inclusion
2. Le réseau réalise l'information du patient et des libéraux (médecin + pharmacien)
3. Suivi en fonction de la décision du prescripteur: soit lors de la première cure, soit après plusieurs cures.
 - Modalités du suivi: visite au domicile ou simple appel téléphonique.
 - Feux verts de « faisabilité » des cures donnés par médecin traitant.
 - Fiches gérées par le réseau, disponibles au niveau des consultations.

Médicaments concernés

- Fiches validées :

- **Afinitor®**
- **Hycamtin®**
- **Navelbine®**
- **Nexavar®**
- **Sutent®**
- **Tarceva®**
- **Tyverb® + Xeloda®**
- **Xeloda®**



Xeloda®

Effets indésirables

Réseau Territorial de
Cancérologie

28 Rue Laennec
69373 Lyon Cedex 08

Pour la surveillance de votre
traitement, contactez nous au :

Téléphone : 04 78 78 51 16

Fax : 04 78 78 29 56

Email: reseausource@lyonfnclcc.fr

Site Internet : www.reseausource.fr





Xeloda®

Effets indésirables

Réseau Territorial de
Cancérologie

28 Rue Laennec
69373 Lyon Cedex 08

Téléphone : 04 78 78 51 16

Fax : 04 78 78 29 56

Email : reseausource@lyonfnclcc.fr

Site Internet :
www.reseausource.fr



Autres traitements

Il est important d'informer votre pharmacien et votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, qu'ils soient sur ordonnance ou non.

En cas d'oubli :

Ne pas rattraper l'oubli, ne pas doubler la prise suivante.
Notez l'oubli.

Ce traitement est un médicament de chimiothérapie administré par voie orale.

Comment prendre votre traitement ?

Reportez-vous au **planning des prises** qui vous a été donné pour connaître les modalités de prise précises de votre traitement.



Avaler les comprimés avec de l'eau
Ne pas couper les comprimés



Effets indésirables fréquents :

Dans tous les cas, il est important de signaler au plus tôt à votre médecin généraliste ou à votre oncologue tous les effets indésirables, pour éviter qu'ils ne s'aggravent



Les symptômes en caractères bleus imposent que vous appeliez votre médecin traitant ou votre oncologue immédiatement et que vous arrêtiez de prendre votre traitement.

- **Diarrhées (plus de 4 selles/jour ou diarrhée nocturne)**

- **Syndrome main-pied (douleurs, rougeurs, œdème, gonflement, gêne importante)**

- Vomissements (plus d'une fois/jour)

- Plaies douloureuses dans la bouche (**présence de rougeurs ou gonflements dans la bouche**)

- **Fièvre, infections (température supérieure ou égale à 38°)**



- **Perte d'appétit, nausées importantes**



- Douleurs abdominales

- Eruption, sécheresse ou démangeaisons de la peau

- Fatigue, maux de tête, vertiges



- **Douleur thoracique, en particulier survenant pendant un exercice**

Cure n°.....		Date :			
Prise du matin		Prise du soir			
... comprimés de 150 mg	... comprimés de 500 mg	... comprimés de 150 mg	... comprimés de 500 mg	Observations	
J1					
J2					
J3					
J4					
J5					
J6					
J7					
J8					
J9					
J10					
J11					
J12					
J13					
J14					
Pause thérapeutique : ne pas prendre Xeloda® de J15 à J21					

Cure n°.....		Date :			
Prise du matin		Prise du soir			
... comprimés de 150 mg	... comprimés de 500 mg	... comprimés de 150 mg	... comprimés de 500 mg	Observations	
J1					
J2					
J3					
J4					
J5					
J6					
J7					
J8					
J9					
J10					
J11					
J12					
J13					
J14					
Pause thérapeutique : ne pas prendre Xeloda® de J15 à J21					



Information à l'attention des médecins et des pharmaciens

Xeloda® Capécitabine

2 dosages : 150 mg et 500 mg

Réseau Territorial de Cancérologie

28 Rue Laennec
69373 Lyon Cedex 08

**Pour plus d'informations, contactez
nous au :**

Téléphone : 04 78 78 51 16

Fax : 04 78 78 29 56

Email: reseausource@lyonfnclcc.fr

Site Internet : www.reseausource.fr

