

# Oncologie Médicale

# Thérapie Orale

Une collaboration multimodale entre patients et soignants  
Vers un objectif commun

Dr Adrien MELIS 1/6/23

# Définitions

- **Qu'est ce qu'une thérapie moléculaires ciblées ?**
  - Le tamoxifène cible... les récepteurs hormonaux
  - L'adriamycine cible... la topo isomérase II
  - La radiothérapie cible... l'ADN
  - Le bistouri cible... la tumeur

# Définitions

Agent ciblant les mécanismes de l'oncogenèse

- Avant :

développement pragmatique

*agent* → *activité* → *mécanisme d'action*

- Maintenant :

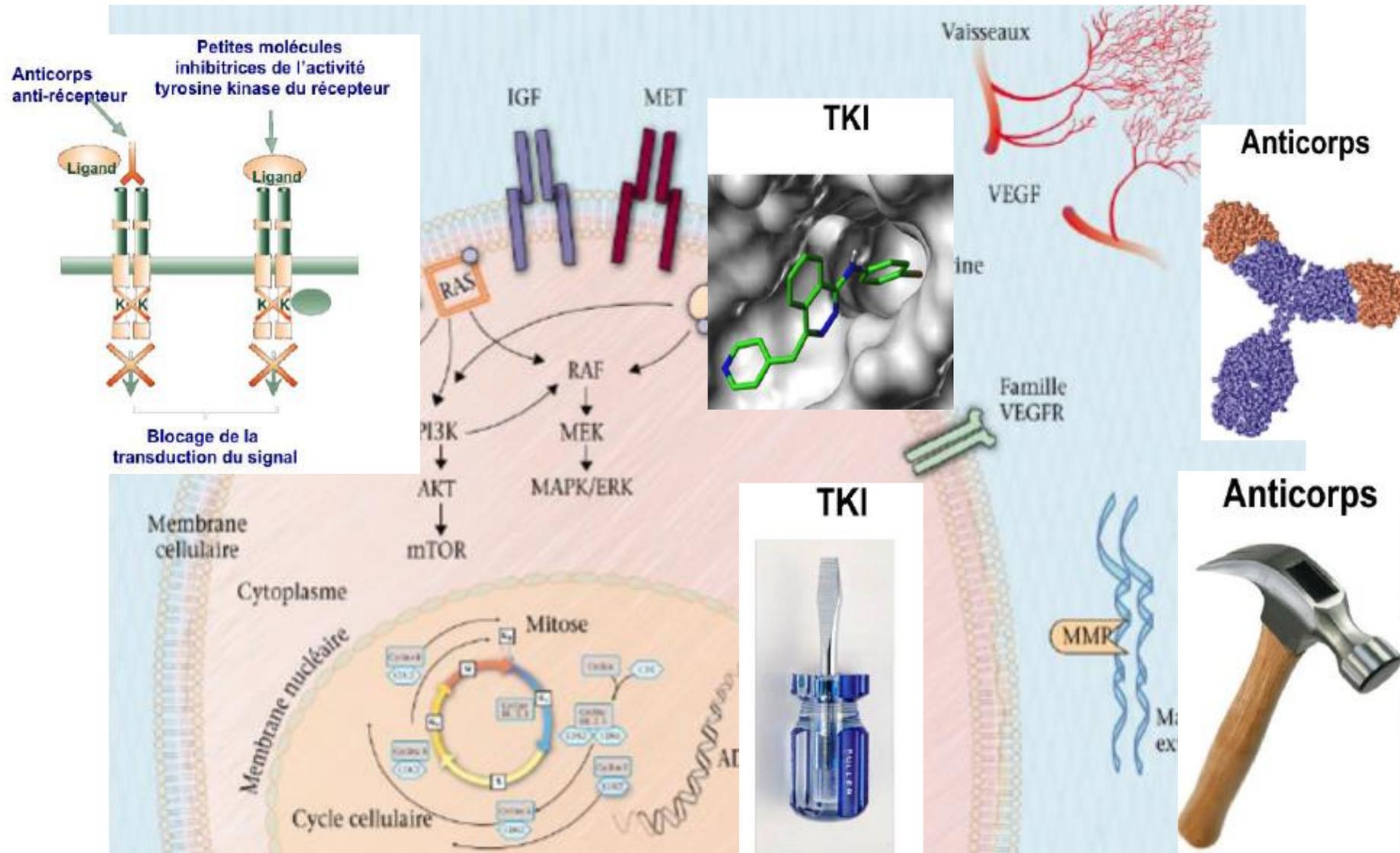
développement rationnel

*anomalie moléculaire* → *agent* → *activité*

# Mécanisme d'action des TMC

- **Sur la cellule**
  - **Inhibition d'une voie signalisation favorisant l'oncogenèse**
    - d'EGFR
    - PI3K/AKT/ mTOR
  - **Inhibition spécifique d'une protéine issue d'un transcrit de fusion oncogène**
    - BCR-ABL / ALK
- **Sur son micro-environnement**
  - **Inhibition angiogèneses: VEGF / PDGF**
  - **Fibroblaste FGF**
  - **Check point inhibiteur (à part)**
    - **Immunothérapie: anti-PD1 /PDL1 /CTLA4**

# Présentation



# Classement

- Mieux les connaître
  - Par Classe: utilisation identique

**Ac :** prescription hospitalière  
risque allergique +/-  
polymorphismes ?

**IP :** ambulatoire (compliance  
?)  
interactions pharmaco.  
métabolisme

- F

**EGFR**  
toxicité cutanée

**mTOR**  
mucite  
troubles métaboliques  
pneumopathies

**VEGF**  
HTA  
Protéinurie  
Thromboses  
Troubles de la cicatrisation

# Qu'elles sont les conséquences des nouvelles thérapeutique sur la patient

- Image du patient avec thérapeutique ciblée en 2018:
- Patients atteint de cancer bronchique non à petite cellule avec mutation activatrice de L'EGFR



3 mois



12 mois



Osio et al, British J Dermatol

# Anti-angiogéniques

## RCC

- ❖ Sorafenib 400 mg x2/j
- ❖ Sunitinib 50 mg/j 4 sem/6
- ❖ Pazopanib 800 mg x1/j
- ❖ Axitinib 5 mg x2/j

## STS

- ❖ Pazopanib 800 mg x1/j

## Pancreatic NET

- ❖ Sunitinib 50 mg/j 4 sem/6

## MTC

- ❖ Vandetanib 300 mg/j

## CRC

- ❖ Regorafenib 160 mg/j  
21j/28

## NSCLC

- ❖ Nintedanib 200 mg X2/j

## GIST

- ❖ Sunitinib 50 mg/j 4 sem/6

## HCC

- ❖ Sorafenib 400 mg x2/j

# Effets secondaires

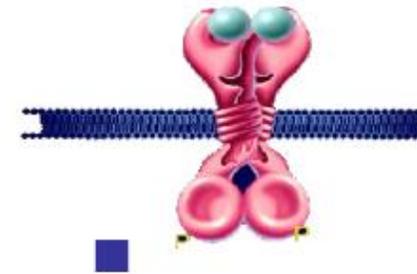
- HTA
- Thrombose artérielle / veineuse
- Saignement
- Necrose
- Microangiopathie
- Diarrhées
- Toxicité sur le système nerveux centrale
- Hématologique
- Cutanéomuqueux
- Dysfonction thyroïdienne

# Anti-EGFR



**Cetuximab**

**Panitumumab**



**Erlotinib**

**Gefitinib**

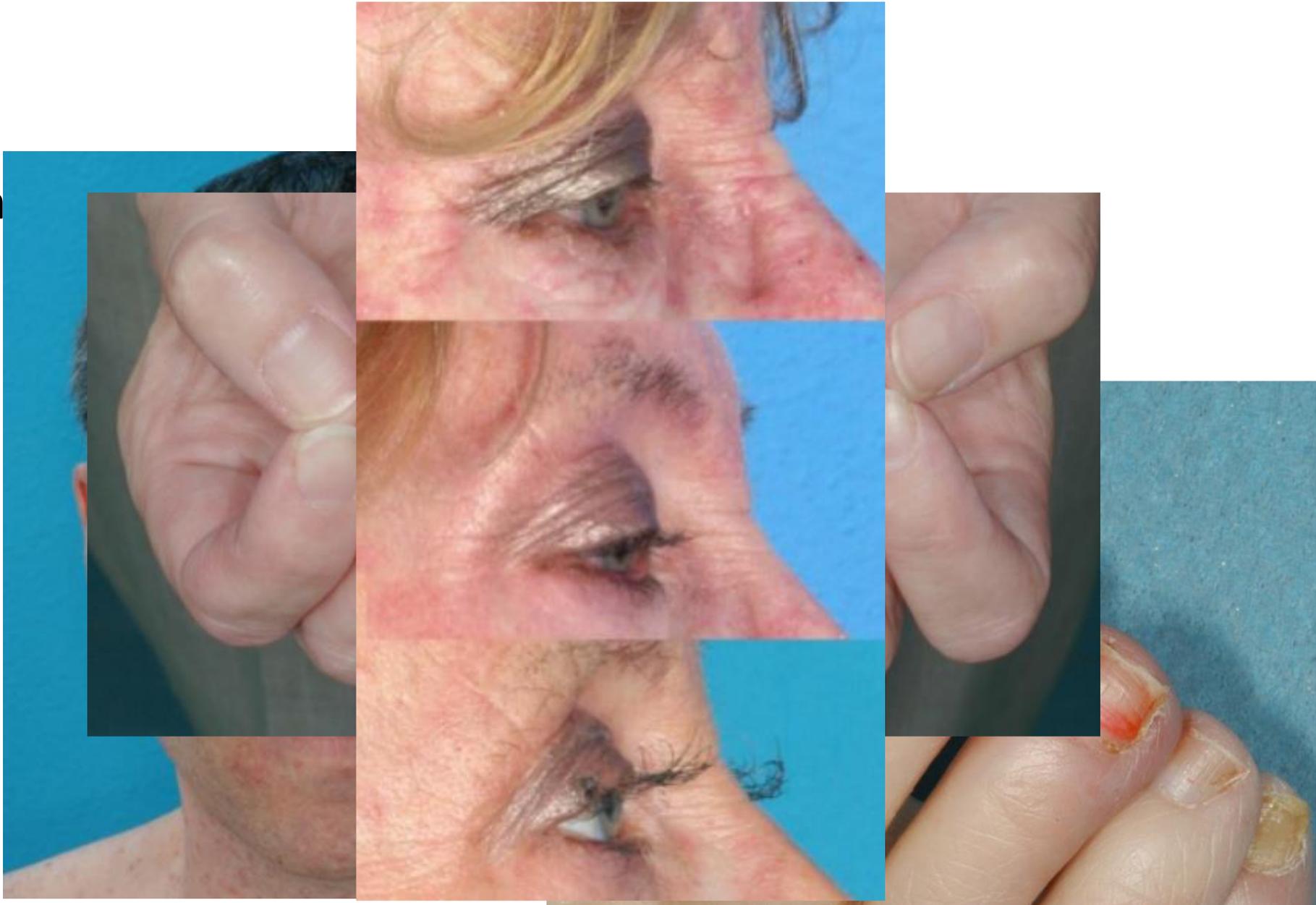
# Effets secondaires

- Cutanés +++++

- Digestifs (diarrhées)

# Effets secondaires

- Cutané



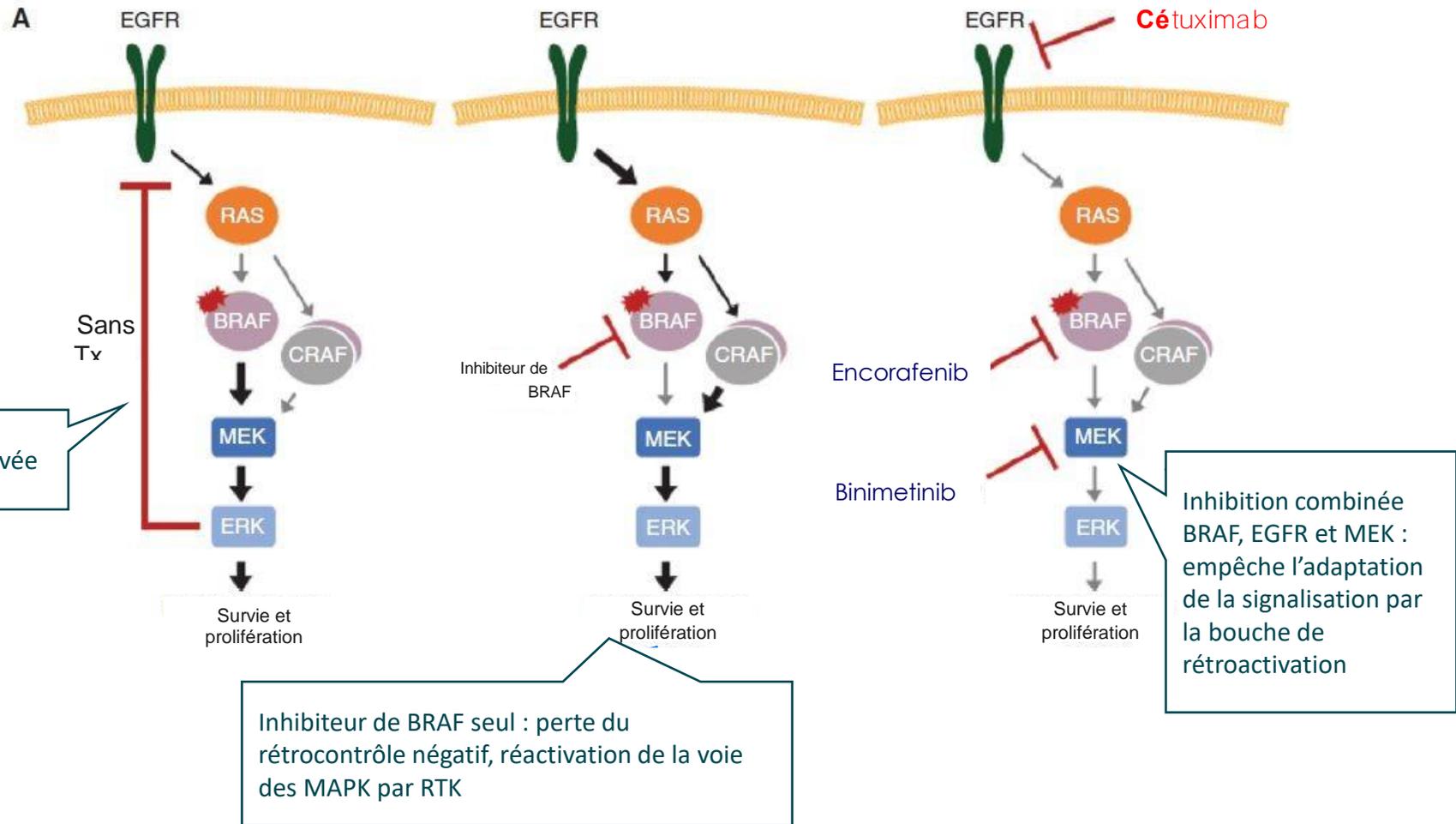
# exemple complexe

- Etude Beacon
- Associant un anti BRAF orale / et Un Anti EGFR IV
- Les résultats
- Les toxicités
- Comment les Prévenir

# Inhibiteurs de BRAF

- ▶ Pas d'efficacité en monothérapie de vémurafénib ou dabrafénib dans le CCR
- ▶ Stratégie de blocage double ou triple (BRAF et EGFR ± MEK)

Sans traitement, voie MAPK activée

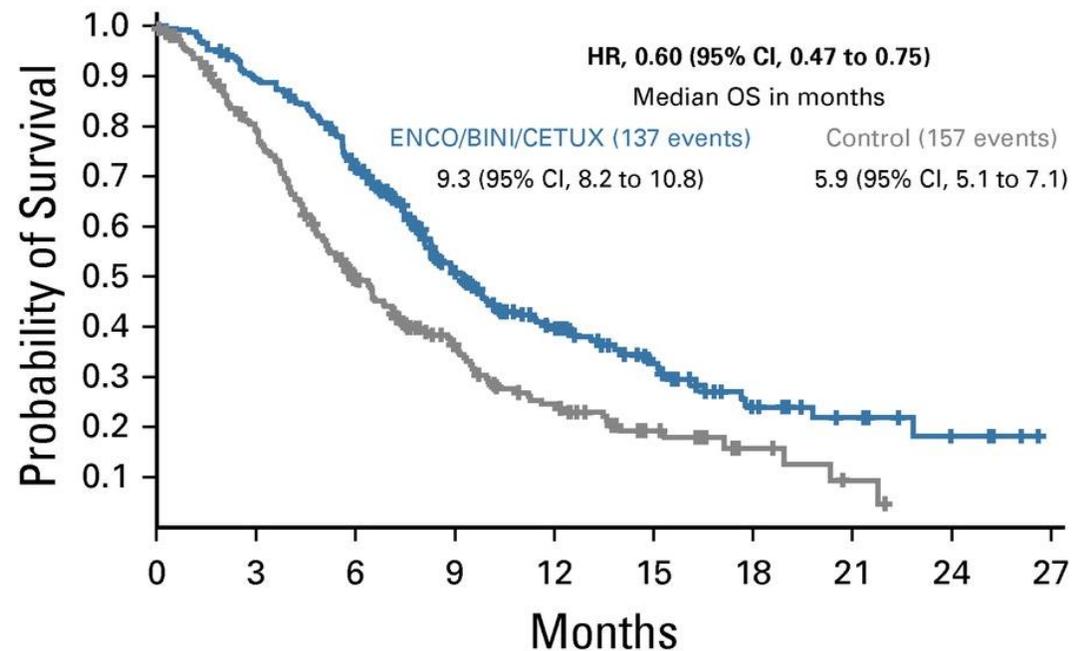


# ÉTUDE BEACON

## Résultats - Survie globale <sup>1</sup>

### Survie globale - Trithérapie\* vs contrôle

= critère principal



Number of patients at risk

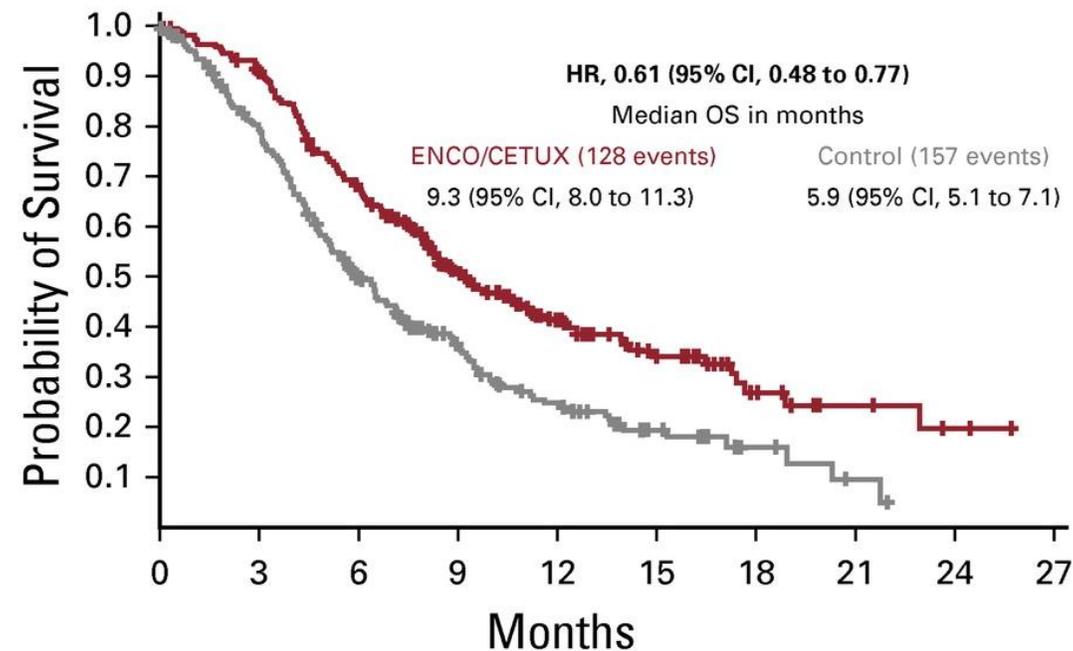
ENCO/BINI/CETUX	224	198	157	89	56	33	15	9	4	0
Control	221	166	98	54	33	15	6	2	0	0

Amélioration significative de la SG de **+3,4 mois**

Réduction du risque de décès de **40%**

### Survie globale - Bithérapie vs contrôle

= critère secondaire hiérarchisé



Number of patients at risk

ENCO/CETUX	220	197	143	83	47	28	13	7	2	0
Control	221	166	98	54	33	15	6	2	0	0

Amélioration significative de la SG de **+3,4 mois**

Réduction du risque de décès de **39%**

# ÉTUDE BEACON Tolérance <sup>1</sup>

	BRAFTOVI® + cétuximab (n=216)		FOLFIRI + cétuximab ou irinotécan + cétuximab (n=193)		BRAFTOVI® + binimétinib + cétuximab (n=222)	
	Tous grades	Grade ≥3 <sup>b</sup>	Tous grades	Grade ≥3 <sup>b</sup>	Tous grades	Grade <3 <sup>b</sup>
<b>Evènement indésirable, % (n)</b>						
Tous évènements confondus	98% (212)	50% (108)	97% (188)	61% (117)	98% (217)	58% (128)
◆ Nausée	<b>34% (74)</b>	<1% (1)	41% (80)	1% (2)	45% (100)	5% (10)
◆ Diarrhée	<b>33% (72)</b>	2% (4)	48% (93)	10% (19)	62% (137)	10% (22)
Fatigue	30% (65)	4% (9)	27% (53)	4% (8)	33% (73)	2% (5)
◆ Dermatite acnéiforme	<b>29% (63)</b>	<1% (1)	39% (76)	3% (5)	49% (108)	2% (5)
Perte d'appétit	<b>27% (58)</b>	1% (3)	27% (52)	3% (6)	28% (63)	2% (4)
◆ Douleurs abdominales	23% (49)	2% (5)	25% (48)	5% (9)	29% (65)	6% (13)
Asthénie	21% (46)	3% (7)	25% (49)	5% (9)	25% (55)	3% (7)
◆ Vomissements	21% (46)	1% (3)	29% (56)	3% (5)	38% (85)	4% (9)
Maux de tête	19% (42)	0%	3% (5)	0%	7% (16)	0%
Arthralgie	19% (41)	1% (2)	1% (1)	0%	10% (23)	0%
Pyrexie	16% (35)	1% (2)	14% (27)	1% (1)	20% (45)	2% (4)

◆ Cutanés

◆ Gastro-intestinaux

**Bon profil de tolérance de l'association**

# Médicament disponible en ville



## Extension AMM

### Extension indication

02/06/2020

### Avis CT : 16/12/2020

- ▶ ASMR : Modéré III
- ▶ SMR : Important



## Indication

**Extension** : En association au cétuximab dans le traitement du CCR métastatique porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>, ayant reçu un traitement systémique antérieur

*Initiale* : En association au binimétinib dans le traitement du mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF<sup>V600E</sup>

## Prix

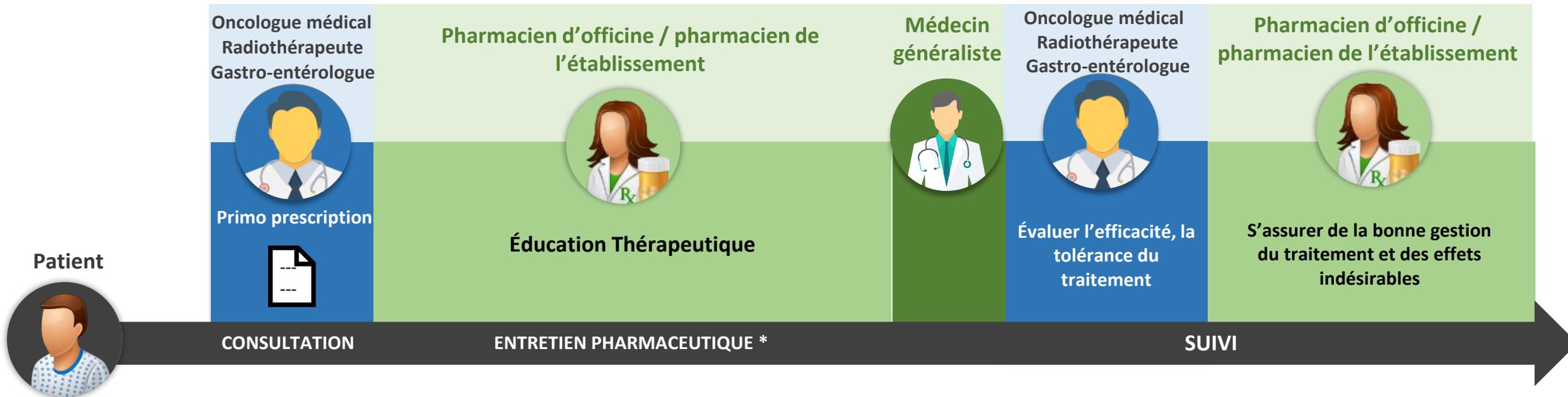
Publication  
J.O du  
08/03/22

Prix boîte 42 gélules 75mg :  
**1642,56€ TTC** le 15/03/2022

Prix boîte 28 gélules 50mg :  
**615,73€ TTC** le 01/02/2021

# Le rôle du pharmacien d'officine

Parcours pharmaceutique du patient traité par thérapie ciblée orale **disponible en ville**



## ► Des enjeux pour les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine

- Complexité des traitements
- Lien ville-établissement de santé
- PHARMACIE CLINIQUE ++

### Posologie

- ▶ Dose recommandée de **300 mg** (4 gélules de 75 mg)



- ▶ **Une fois par jour**, en association au cétuximab



- ▶ Demi-vie encorafénib  $\approx$  **6,3h**

#### Adaptation posologique

Dose - 1 : 225mg/jour (3 gélules)

Dose - 2 : 150mg/jour (2 gélules)

Dose - 3 : arrêt définitif

### Nourriture

Peut être pris pendant ou en dehors des repas

A prendre avec un grand verre d'eau

### Oubli d'une dose

Ne pas reprendre si il reste moins de 12 heures avant la prise suivante

### Précautions d'emploi \*

Surveillance dermatologique (risque d'apparition de tumeurs cutanées)

Surveillance biologique (bilan hépatique)

Surveillance fonction rénale

# BRAFTOVI® (encorafénib)

Les principales interactions médicamenteuses <sup>1,2,3</sup>



Importance interrogatoire, interactions à évaluer en considérant la **liste complète** des traitement associés



Quels sont les autres traitements ?

Auto médication ? Phytothérapie ?

(cf. Base Hédrine [http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_phyto.php](http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_phyto.php))

	CYP3A4	UGT1A1	OAT1/3	OCT2	OATP1B1/3	OCT1	BCRP	P-gp	
Inhibiteur	Voie métabolique majeure	Voie métabolique mineure							
Inducteur	Voie métabolique majeure	Voie métabolique mineure							

Voie métabolique majeure  
Voie métabolique mineure

# BRAFTOVI® (encorafénib)

Les principales interactions médicamenteuses <sup>1,2,3</sup>

	CYP3A4	UGT1A1	OAT1/3	OCT2	OATP1B1/3	OCT1	BCRP	P-gp
Inhibiteur								
Inducteur								

Niveau	Substances	Commentaires
<b>Association déconseillée</b>	<b>Inhibiteurs puissants du CYP3A4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, vérapamil</li> <li>• Antifongiques azolés : fluconazole, kétoconazole, voriconazole ...</li> <li>• Antibiotiques macrolides : clarithromycine, télithromycine ... (sauf spiramycine)</li> <li>• Antidouleur : cannabidiol</li> <li>• Autre : cimétidine</li> <li>• Phytothérapie : pamplemousse, orange de Séville, réglisse, citron vert, chardon marie, passiflore ...</li> </ul>	↗ [encorafénib] = <b>TOXICITÉ</b>
	<b>Inducteurs du CYP3A4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiépileptiques : carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne ...</li> <li>• Antibiotiques : rifampicine, rifabutine</li> <li>• Autres : bosentan, dexaméthasone</li> <li>• Phytothérapie : millepertuis, ail, aubépine, menthe verte, sauge ...</li> </ul>	↘ [encorafénib] = <b>INEFFICACITÉ</b>
<b>Précaution d'emploi</b>	<b>Inhibiteurs modérés du CYP3A4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• amiodarone, érythromycine, fluconazole, diltiazem, amprénavir</li> </ul>	↗ [encorafénib] = <b>TOXICITÉ</b>
	<b>Substrat CYP3A4</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En particulier les contraceptifs hormonaux</li> </ul>	Risque ↗ [substrat] ou ↘ [substrat] → <i>vigilance sur le risque de perte d'efficacité des contraceptifs hormonaux</i>
	<b>Substrat UGT1A1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• raltégravir, atorvastatine, dolutégravir</li> </ul>	Risque ↗ [substrat]
	<b>Substrat des autres transporteurs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OAT1/3 et OCT2 : furosémide, pénicilline</li> <li>• OATP1B1/3 et OCT1 : atorvastatine, bosentan</li> <li>• BCRP : méthotrexate, rosuvastatine</li> <li>• P-gp : posaconazole ...</li> </ul>	Risque ↗ [substrat]

# Association encorafénib + cétuximab

Principaux effets indésirables

- ▶ Toxicité digestive : diarrhée
- ▶ Toxicités cutanées :
  - ▶ Tumeurs cutanées (bénignes pour la plupart)
  - ▶ Hyperkératose, sécheresse cutanée
  - ▶ Rash, prurit, hyperpigmentation cutanée
  - ▶ Dermatite acnéiforme
  - ▶ Erythrodysesthésie palmoplantaire (syndrome main pied)

Dermatite acnéiforme



Inciter le patient à recontacter le service prescripteur en cas d'apparition de toxicités

# Association encorafénib + cétuximab

Principaux effets indésirables

- ▶ **Gravité variable → tableaux de gradation**
  - ▶ Peut nécessiter une diminution de dose/arrêt de traitement
  - ▶ Parfois témoin de l'efficacité du traitement antitumoral
- ▶ **Les patients doivent en être prévenus**
  - ▶ Pour prendre des précautions, reconnaître les symptômes
  - ▶ Prévenir rapidement leur médecin pour une meilleure prise en charge

**Inciter le patient à recontacter le service hospitalier en cas d'apparition de toxicités**

# Conclusion

**Mutation BRAF V600E :**  
**8-10% des CCR métastatiques, associée à un mauvais pronostic**

## **Stade localisé :**

Pas d'impact sur la stratégie thérapeutique (traitement adjuvant)

## **Stade métastatique (sauf MSI) :**

Toujours discuter la résécabilité des métastases

- 1<sup>e</sup> ligne : bi/trichimiothérapie ± bévacizumab
- 2<sup>e</sup> ligne : encorafénib + cétuximab

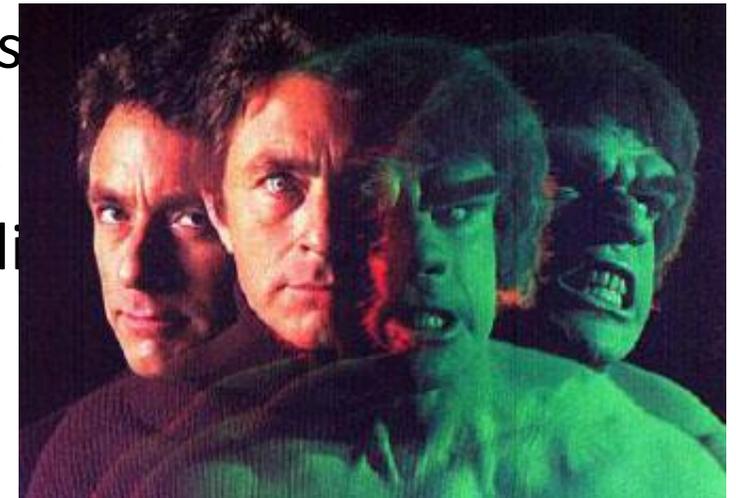
# Quels sont les moyens à mettre en face de ce nouveau mode de prise en charge

- Les moyens Médicaux:
  - Suivi réguliers des patients
  - Formation / information et diffusion de l'information aux professionnels de santé
    - Relation médecine de ville et hospitalière
    - Relation médecine de spécialité ↔ Médecine générale
    - Pharmaciens
    - Infirmiers

« Le patient atteint cancer métastatique sort des établissements

« Le patient se complique, sa prise en charge également

« le cancérologue se généralise. Le généraliste se spécialise



# Les freins

- Les moyens humains et la nécessaire coordination de la prise en charge
  - Le temps médicale dédié insuffisant.
  - Mise en place d'un parcours patient et de la transmission d'information
- S'entourer d'une équipe et de partenaire volontaire au plus près du patient.
- Avoir un « plateau » d'intervenant complet pour répondre aux différentes problématiques spécifique à chaque situation.
- Les couts financiers
  - Des traitements et des moyens humains