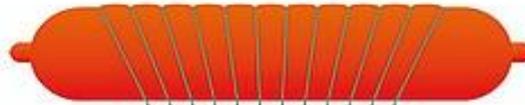


**10^{ÈMES} JOURNÉES
NATIONALES SoFOG**
17,18 & 19 SEPTEMBRE 2014
STRASBOURG SOCIÉTÉ FRANCO-PHONNE
D'ONCO-GÉRIATRIE



Poumon,
Thérapies ciblées
et Onco-Gériatrie
www.sofog.org



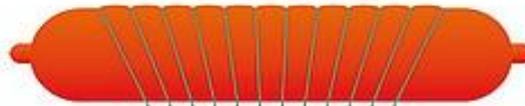
TOXICITE DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

Loïc Mourey
Oncologie Médicale

Liens d'intérêts....

- ▶ Orateur pour un laboratoire pharmaceutique
 - ▶ Janssen, Sanofi, Ipsen, GSK
- ▶ Prise en charge par un laboratoire pharmaceutique de la participation à un congrès national ou international :
 - ▶ Janssen, Novartis, Sanofi , Roche
- ▶ Consultant :
 - ▶ Sanofi, Bayer, Ferring, Novartis
- ▶ Investigateur principal d'un essai de l'industrie pharmaceutique : GSK
- ▶ Parts sociales ou action dans un laboratoire pharmaceutique : Non

**10^{ÈMES} JOURNÉES
NATIONALES SoFOG**
17,18 & 19 SEPTEMBRE 2014
STRASBOURG SOCIÉTÉ FRANCOPHONE
D'ONCO-GÉRIATRIE



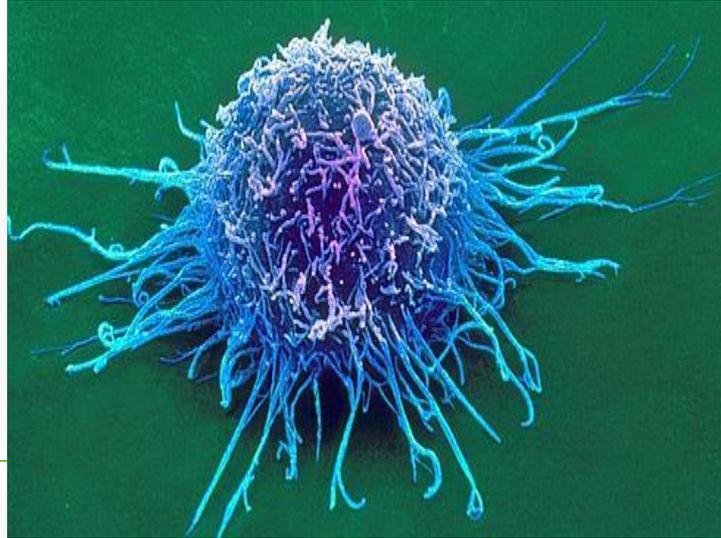
Poumon,
Thérapies ciblées
et Onco-Gériatrie
www.sofog.org



TOXICITE DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE CHEZ LES SUJETS ÂGÉS

Loïc Mourey
Oncologie Médicale

La cellule cancéreuse



- Prolifération anarchique
- Migration
- Invasion

La cellule normale

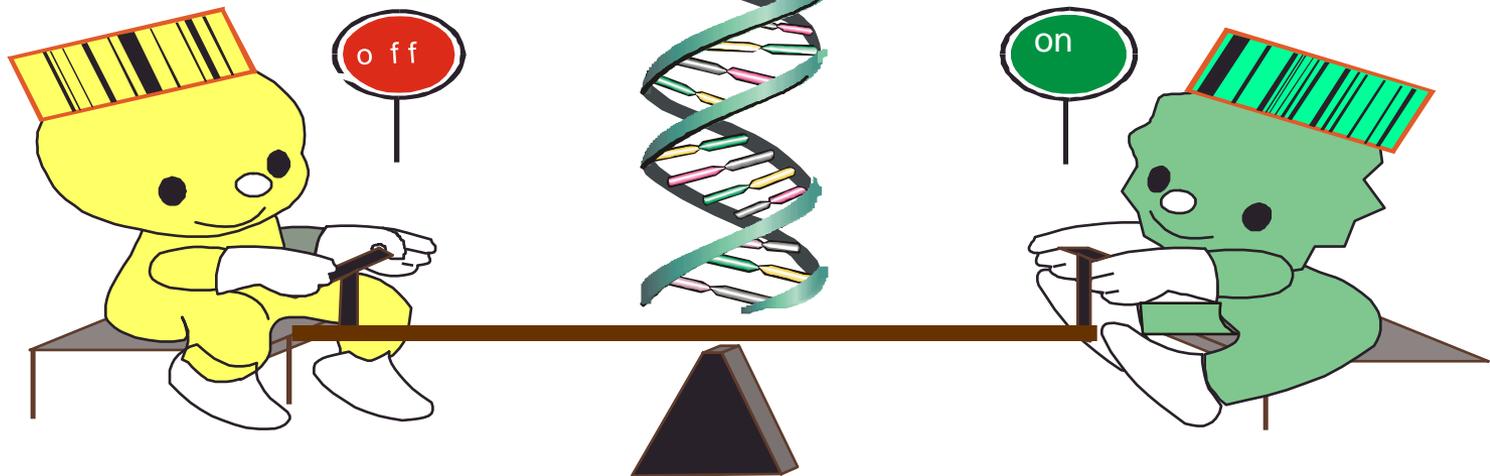
ANTI ONCOGENES

- Inhibition de la division cel
- Activation de la mort cel
- Effectifs dans un cel normale

p53, Rb, WT1...

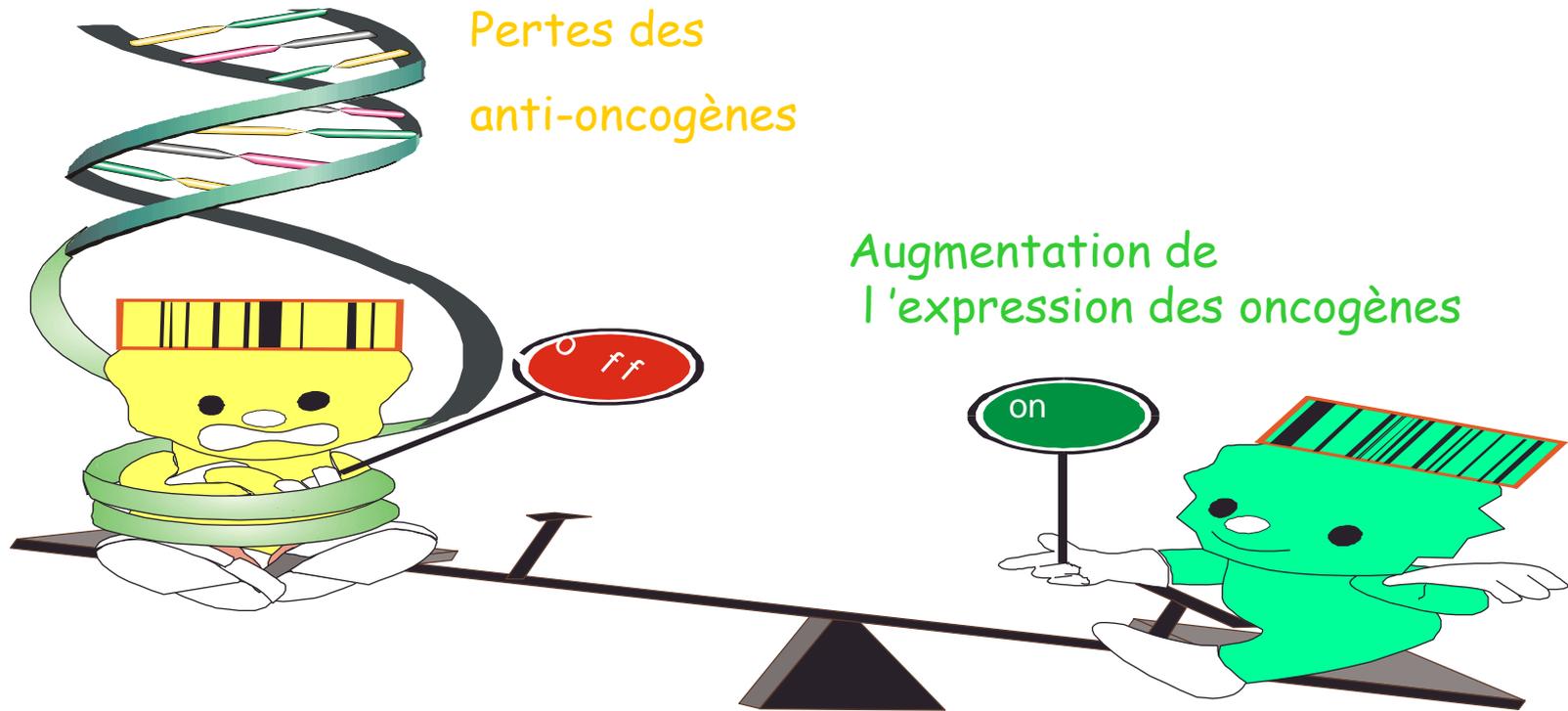
ONCOGENES

- Activation de la division cel
 - Inhibition de la mort cel
 - Expression rare dans cel normale
- c-erb-B2, ras, Bcl2, c-myc...

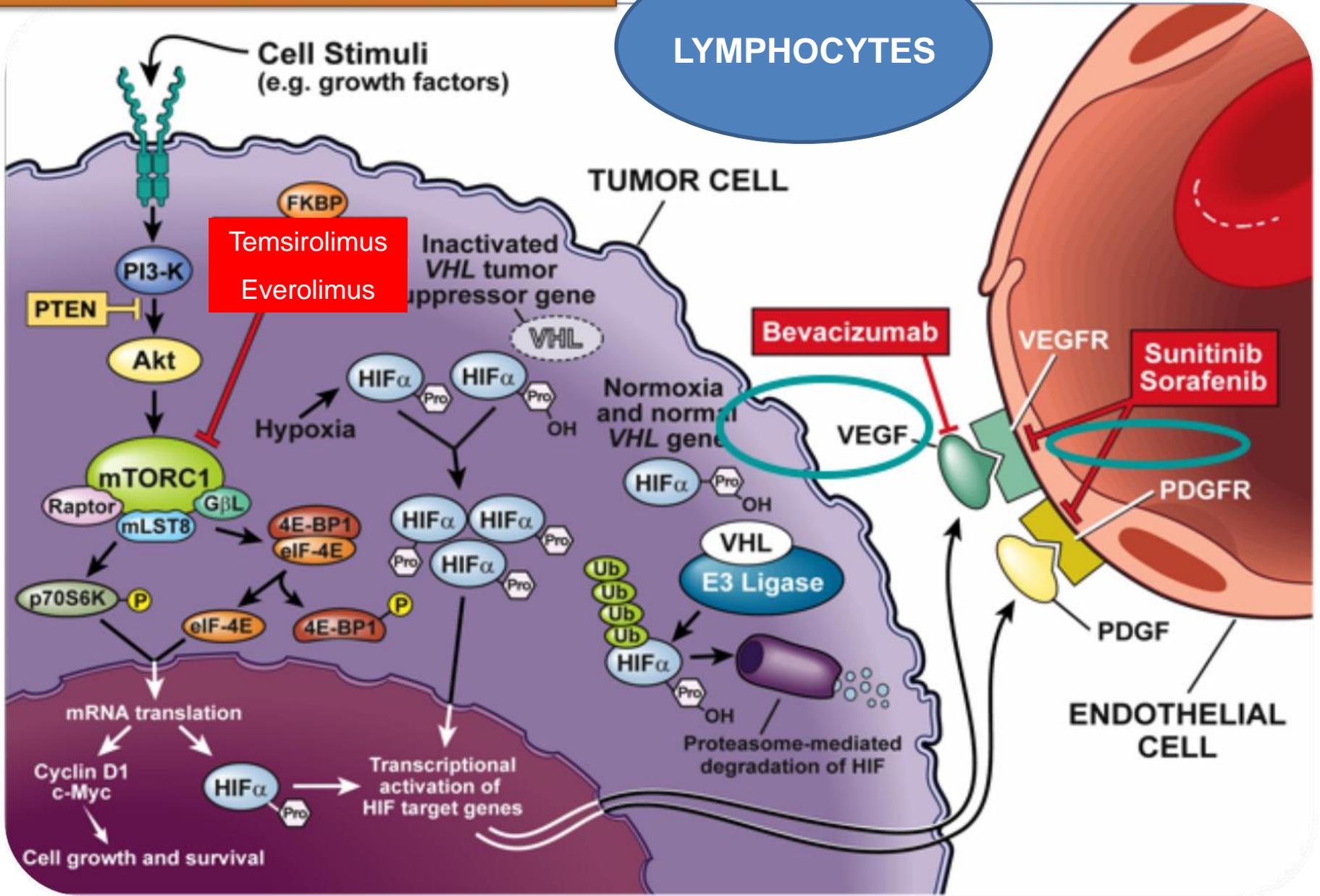


La division cellulaire est contrôlée positivement et négativement par de nombreux gènes

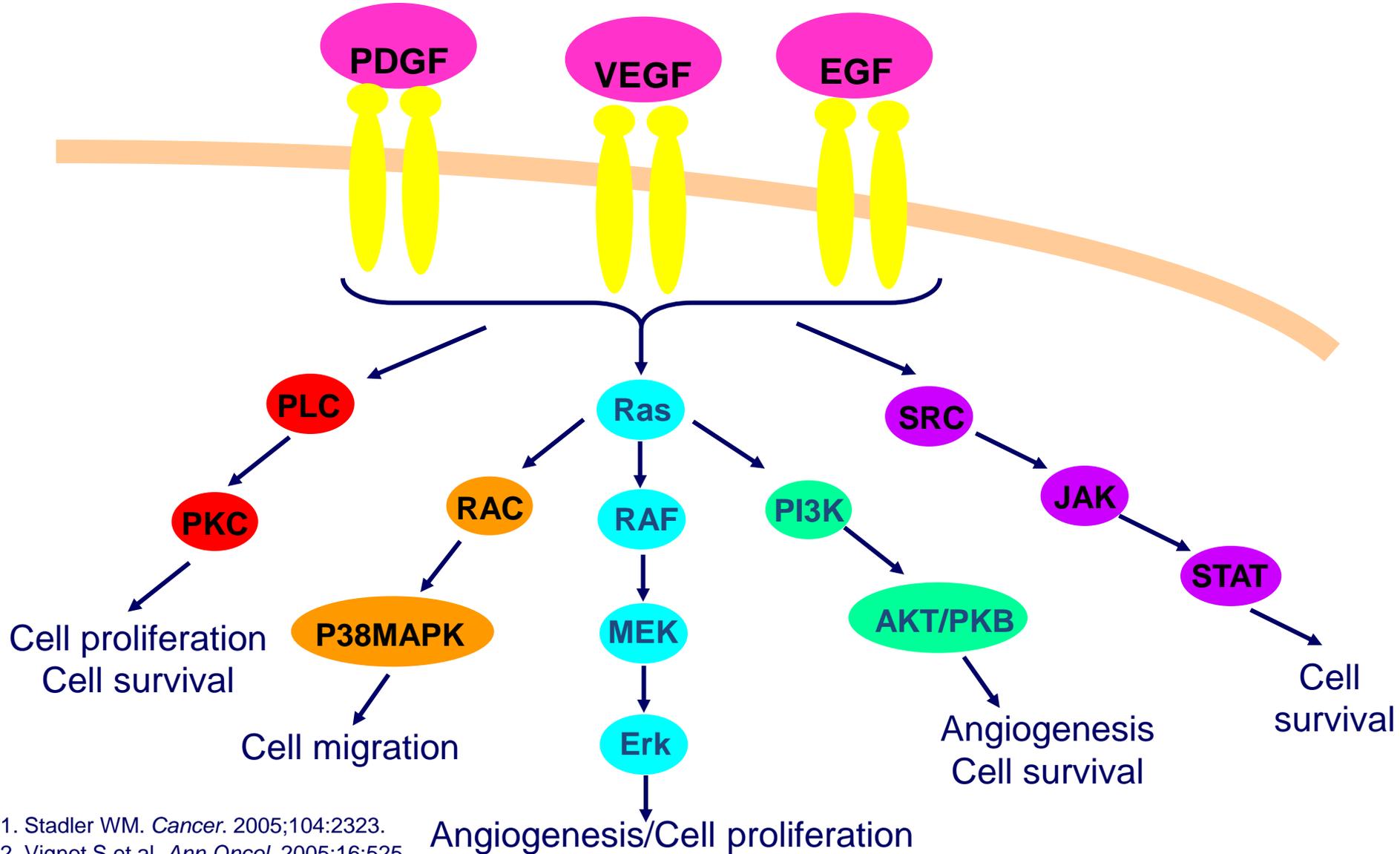
La cellule cancéreuse



LYMPHOCYTES



Cancer du rein



1. Stadler WM. *Cancer*. 2005;104:2323.

2. Vignot S et al. *Ann Oncol*. 2005;16:525.

Inhibiteurs de Tyrosine Kinase aujourd'hui

VOLUME 32 · NUMBER 24 · AUGUST 20 2014

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

Targeted Therapy in Older Patients With Solid Tumors

Ciara M. Kelly, Derek G. Power, and Stuart M. Lichtman

Principales toxicités

Générale: Fatigue

Cardio vasculaire: insuffisance cardiaque, hypertension artérielle

Cutanée: Sd main pied, sécheresse, anomalies unguéales, tumeurs cutanées

Rénale: Protéinurie, insuffisance rénale

Endocrinienne: dysthyroïdie, diabète, dyslipidémie

Digestive: diarrhée, mucite, dysgueusie,

Biologiques: hématologique, hépatique, rénale

Dans les cancers digestifs

DCI	NOM	INDICATION	CIBLE(S)	Tox
Imatinib	GLIVEC*	GIST	Kit,PDGFR, BCR-ABL	Hémato, oedèmes diarrhées rash
Regorafenib	STIVARGA*	Colon M+	Multi KI	Sd MP hep
Sorafenib	NEXAVAR	CHC	VEGFR, PDGFR,RAF	Sd MP diarrhées

Dans les cancers bronchiques

DCI	NOM	INDICATION	CIBLE(S)	Tox
Gefitinib	IRESSA*	1ere et 2 ^e ligne	EGFR	Rash diarhée
Erlotinib	TARCEVA*	1ere et 2 ^e ligne	EGFR	Rash, stomatite, déshydratation, anorexie fatigue
Crizotinib		≥2 ^e ligne ALK+	ALK	Tb visuels, diarhée, N/V, oedeme

Dans les cancers du rein

DCI	NOM	INDICATION	CIBLE(S)	Tox
Sunitinib	SUTENT*	1 ^{ère} ligne	Multi KI	HTA, fatigue, Dig, Sd MP, Thyroïde
Pazopanib	VOTRIENT*	1 ^{ère} ligne	Multi KI	HTA, B Hep
Sorafenib	NEXAVAR*	2 ^{ème} ligne	Multi KI	Sd MP dig
Axitinib	INLYTA*	2 ^{ème} ligne	Multi KI	HTA, dig
Everolimus	AFINITOR*	2 ^{ème} ligne	mTOR	Mucite, resh, fatigue, tb métaboliques PNP interstitielle
Temsirolimus	TORISEL*	1 ^{ère} ligne	mTOR	Id +oedemes

Dans les mélanomes

DCI	NOM	Cibles	Tox
Vémurafénib	ZELBORAF*	B Raf V600E	Cut Fatigue arthralgies
Dabrafenib	TAFINLAR*	B Raf V600E	id

Conséquences de ces toxicités

Dans La population générale

- Diminution de la compliance à ces traitements essentiellement oraux
- Modifications / Interruption de doses
- Diminution possible de l'efficacité
- Altération de la qualité de vie +++

Dans la population âgée

- Difficulté de prévoir l'intensité de la toxicité
- Et surtout son impact sur autonomie et qualité de vie dans cette population

Généralités sur leurs prise en charge

- Maintenir la compliance au traitement avec une dose optimale
- Maintenir un niveau de qualité de vie le meilleur possible

Antécédents, comorbidités
Histoire médicale
Traitement en cours +++

ANTICIPATION DES
RISQUES

Information et éducation de patient
de l'entourage du médecin traitant
Mise en place de traitements
d'accompagnement

PREVENTION

Modifications de dose ou de rythme
du traitement anticancéreux
Modifications du traitement
d'accompagnement
Utilité PK???

ADAPTATION

Toxicité cutanée

- Sécheresse cutanée
- Eruptions
- Prurit
- Anomalie de la cicatrisation
- Photosensibilisation
- Modification du teint
- Modification des cheveux (modification de coloration, de texture)
- Efflorescence de naevi
- Apparition de tumeurs cutanées (Kératoacanthomes, C épidermoïdes)
- Syndrome Main-Pied

- Liés à la présence des cibles moléculaires de ces traitements dans l'épiderme sain
- Inhibition de la prolifération des kératinocytes
- Dérégulation de leur maturation
- inflammation
- Maturation incomplète de la barrière épidermique



Sibaud V et al. HFS 14: a specific quality of life scale for patients suffering from hand-foot syndrome. *The Oncologist* 2011; 16: 1469-78.



HFS 14

A SPECIFIC QUALITY OF LIFE SCALE FOR PATIENTS WITH HAND-FOOT SKIN REACTION

V. Sibaud ¹, F. Dalenc ², C. Chevreau ²,
JP. Delord ², H. Roché ², JL. Lacaze ², C. Taïeb ³

BRAF inhibitor – Vemurafenib

Keratoacanthomas - squamous cell carcinomas (18-31%)



© V. Sibaud

Sosman JA. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366: 707-714.

Chapman PB. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-2515.

Flaherty KT. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 809-19.

Paronychies induites par les inhibiteurs de mTOR en oncologie

Sibaud V (1), Dalenc L (2), Mourey L (2), Chevreau C (2)

(1) Dermatologie, (2) Oncologie médicale - Centre de Lutte contre le Cancer, Institut CLAUDIUS REGAUD, Toulouse.



Figures 1 :

paronychies induites



Figures 2 :

Granulomes pyogeniques sous temsirolimu

Prise en charge de la toxicité cutanée

- Avis dermatolo
- Ablation des lésions suspectes
- Utilisation de crème hydratantes
- Adaptation des chaussures, des activités
- Protection solaire
- Antalgiques dermocorticoïdes
- Pédicure Podologue (sensibilisé)

Toxicité cardiovasculaire

- Hypertension artérielle
 - Très fréquente
 - Apparaît en général dans les 4 premières semaines
 - À Traiter selon les guidelines habituelles
 - But Maintenir < 140/90
- Maladie Thrombo embolique
 - Dans une méta analyse de + de 10 000 pts 1,4% (x3 par rapport au contrôle)
- Insuffisance cardiaque
 - Sunitinib dans une méta analyse de près de 7000 pts 4,1% (x1,8 fois le groupe contrôle)

Bamias Eur J Cancer 2011; 1660-8
Choueri J Clin Oncol 2010; 28 2280-5
Richards J clin Oncol 2011; 29 3450-6

Etude comparz

Key Eligibility Criteria

- Advanced/metastatic RCC
- Clear-cell histology
- No prior systemic therapy
- Measurable disease (RECIST 1.0)
- KPS \geq 70
- Adequate organ function

Stratification Factors

- KPS 70/80 vs 90/100
- Prior nephrectomy
- Baseline LDH >1.5 vs $\leq 1.5 \times$ ULN

**Randomized
1:1**

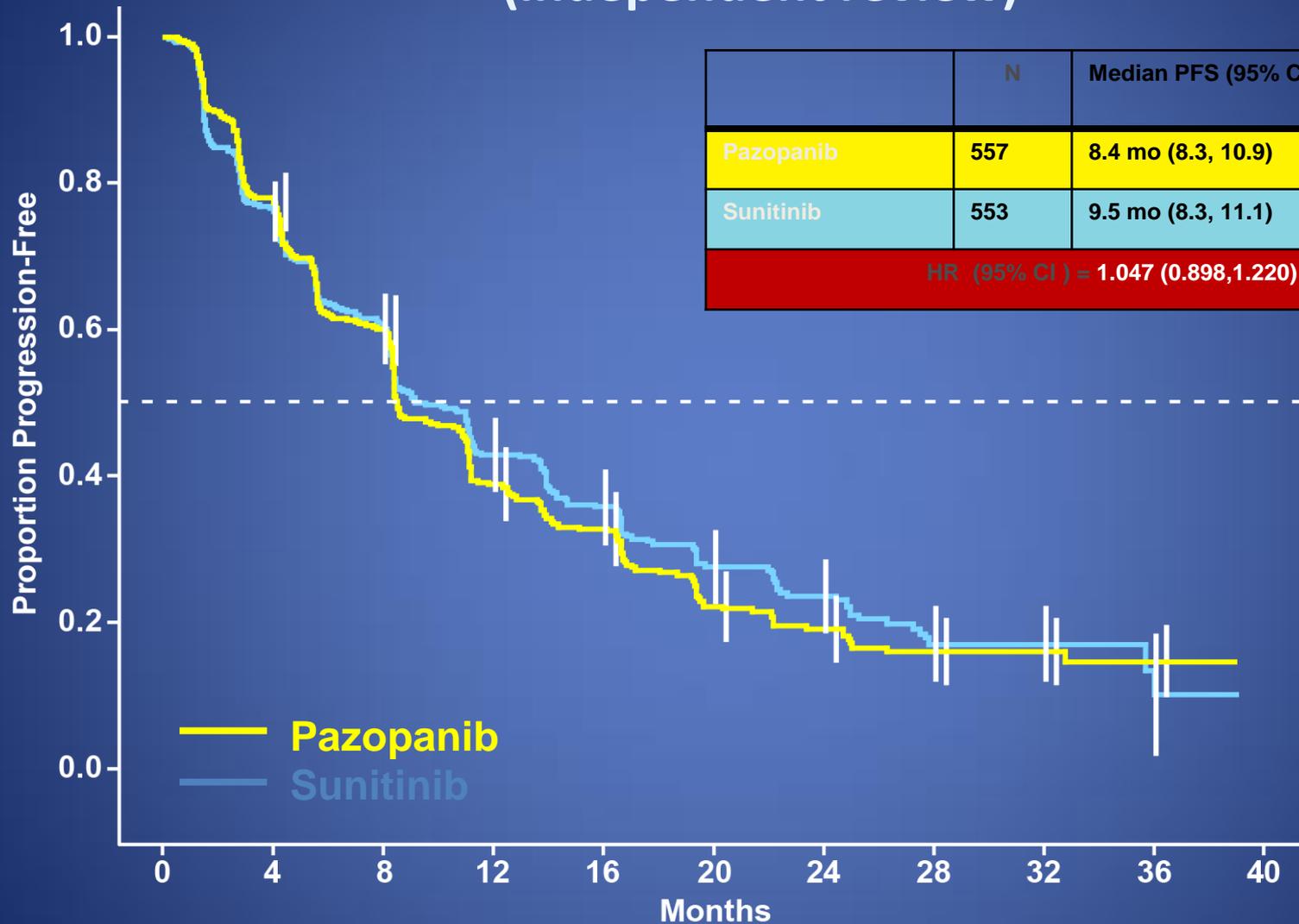
**Pazopanib
800 mg qd
continuous dosing**

Dose reductions to
600 mg or 400 mg

**Sunitinib
50 mg qd
4 wk on/2 wk off**

Dose reductions to
37.5 mg or 25 mg

Primary Endpoint: Progression-free Survival (independent review)

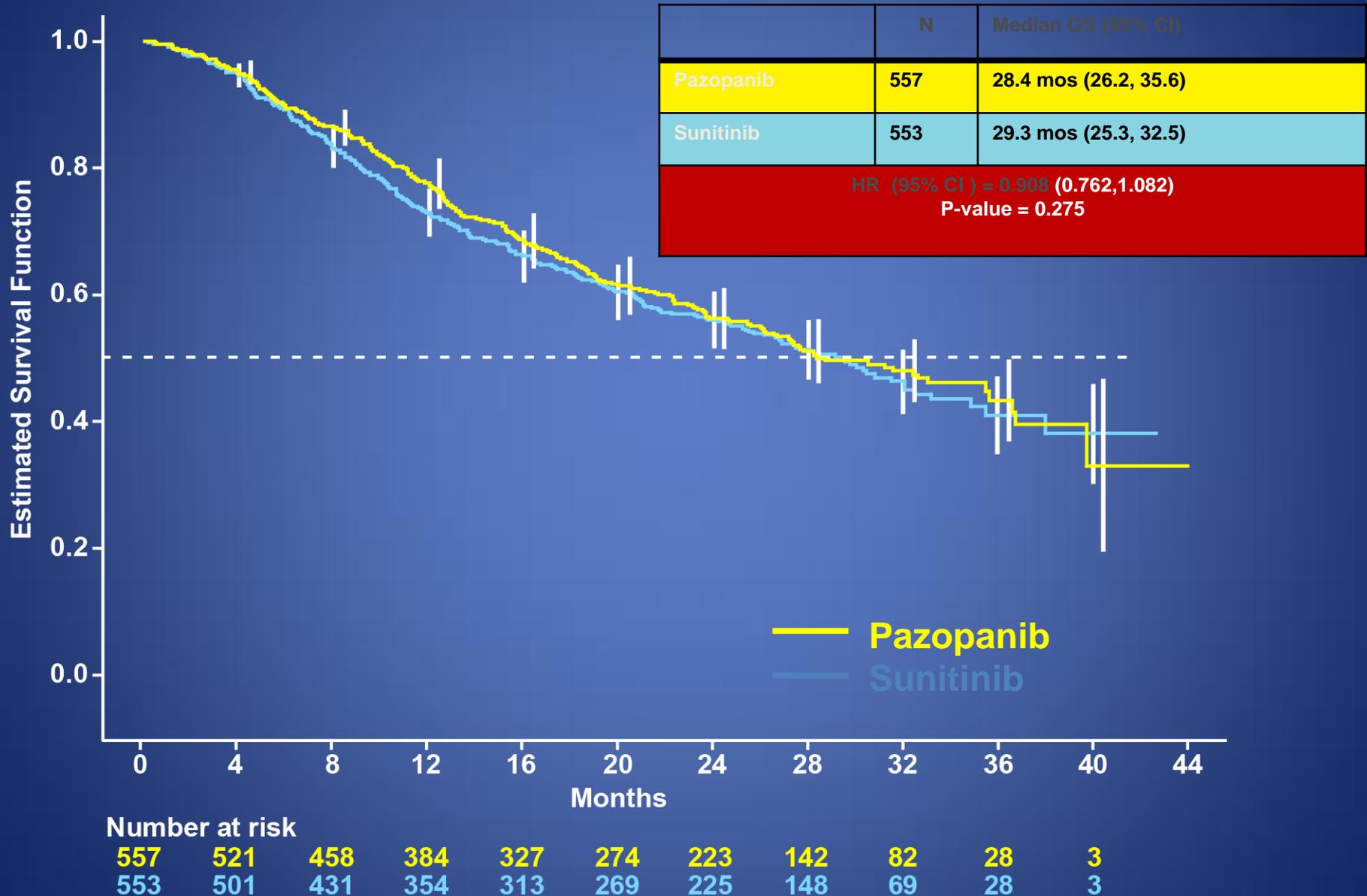


	N	Median PFS (95% CI)
Pazopanib	557	8.4 mo (8.3, 10.9)
Sunitinib	553	9.5 mo (8.3, 11.1)
HR (95% CI) = 1.047 (0.898, 1.220)		

Number at risk

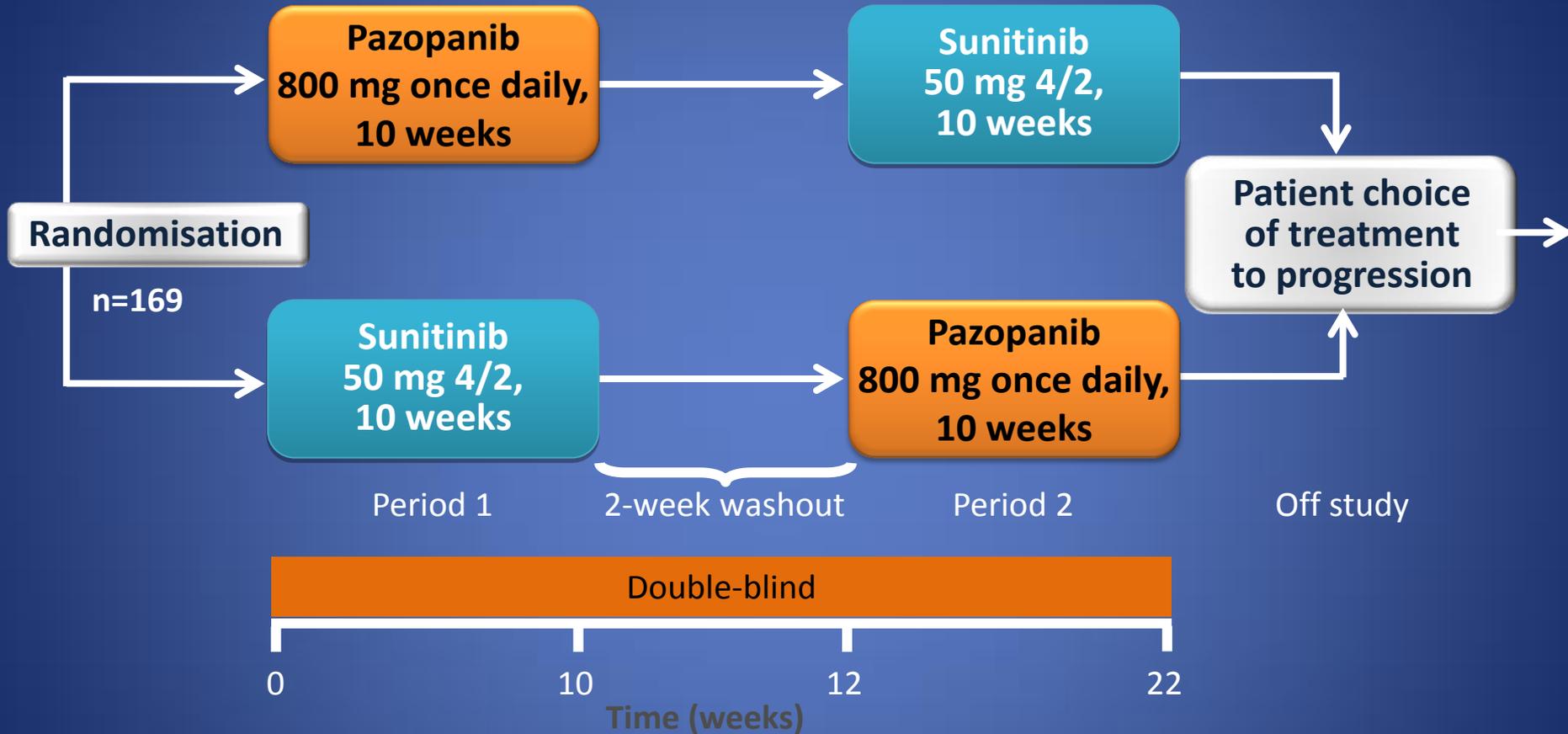
557	361	245	136	105	61	46	19	13	1
553	351	249	147	111	69	48	18	10	3

Interim Analysis of Overall Survival



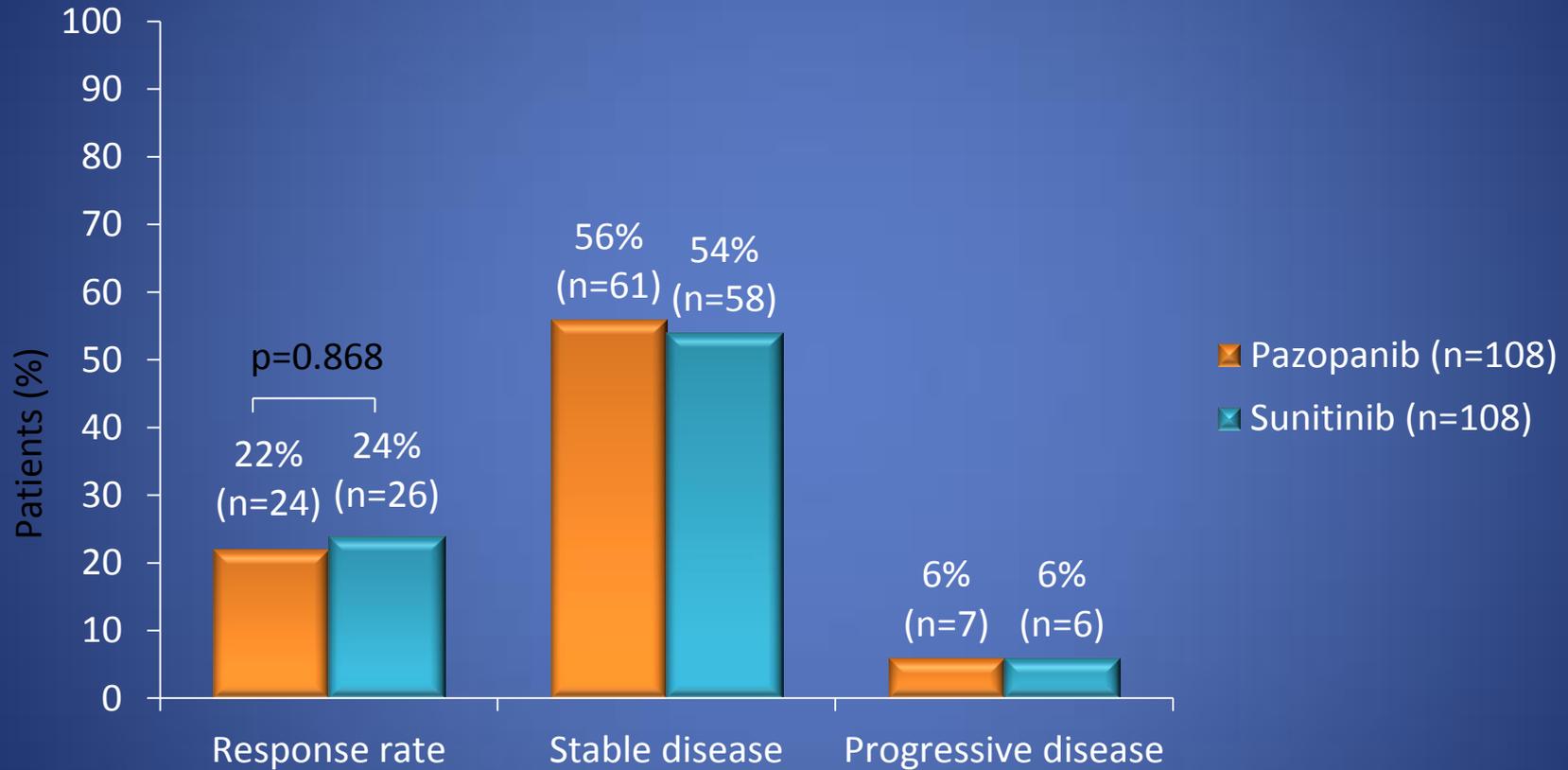
Etude PISCES

Objectif principal:
Préférence patient

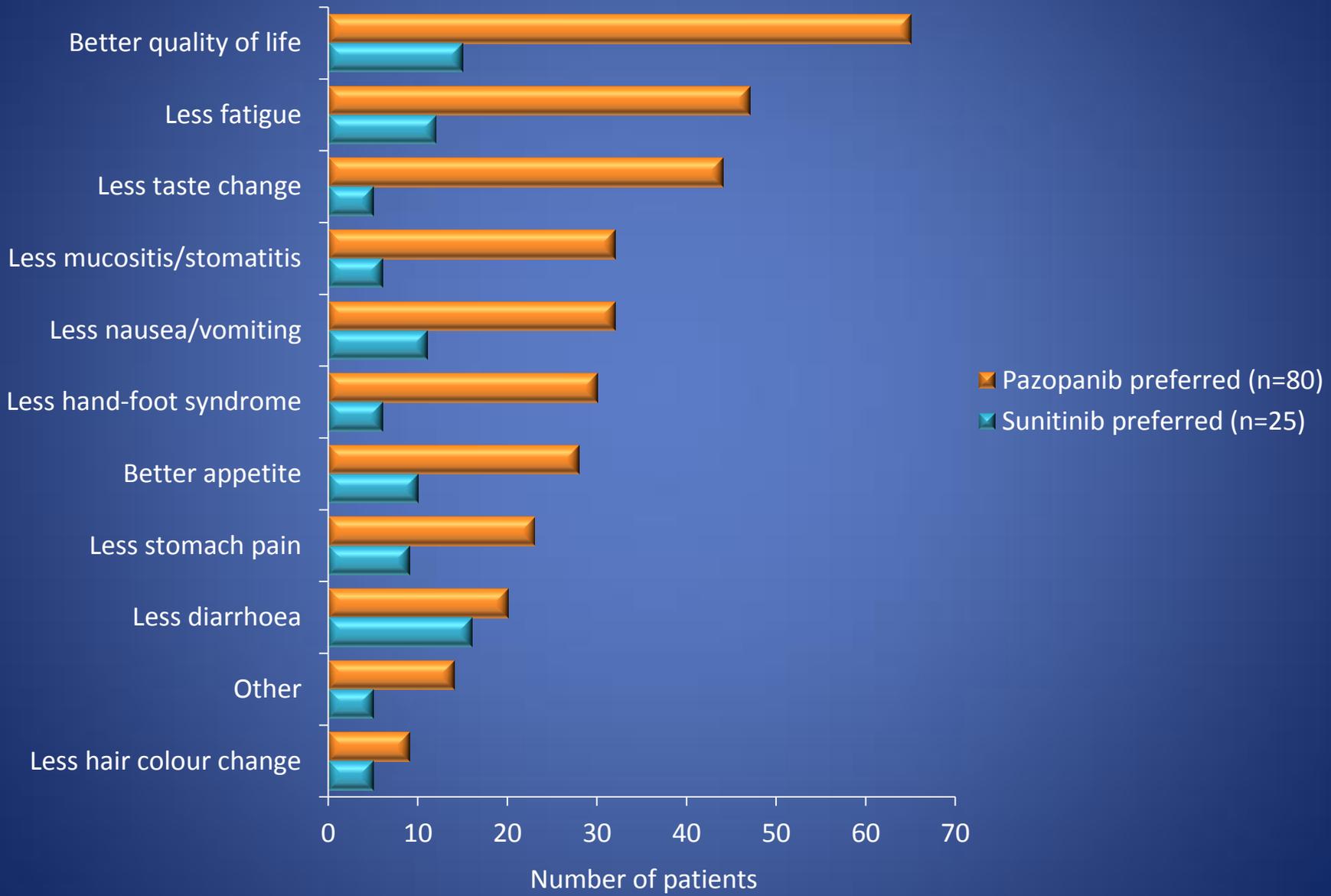


- 1:1 randomisation
- Both drugs were over-encapsulated
- Patients on sunitinib received placebo during 2-week 'off-period'

Efficacité

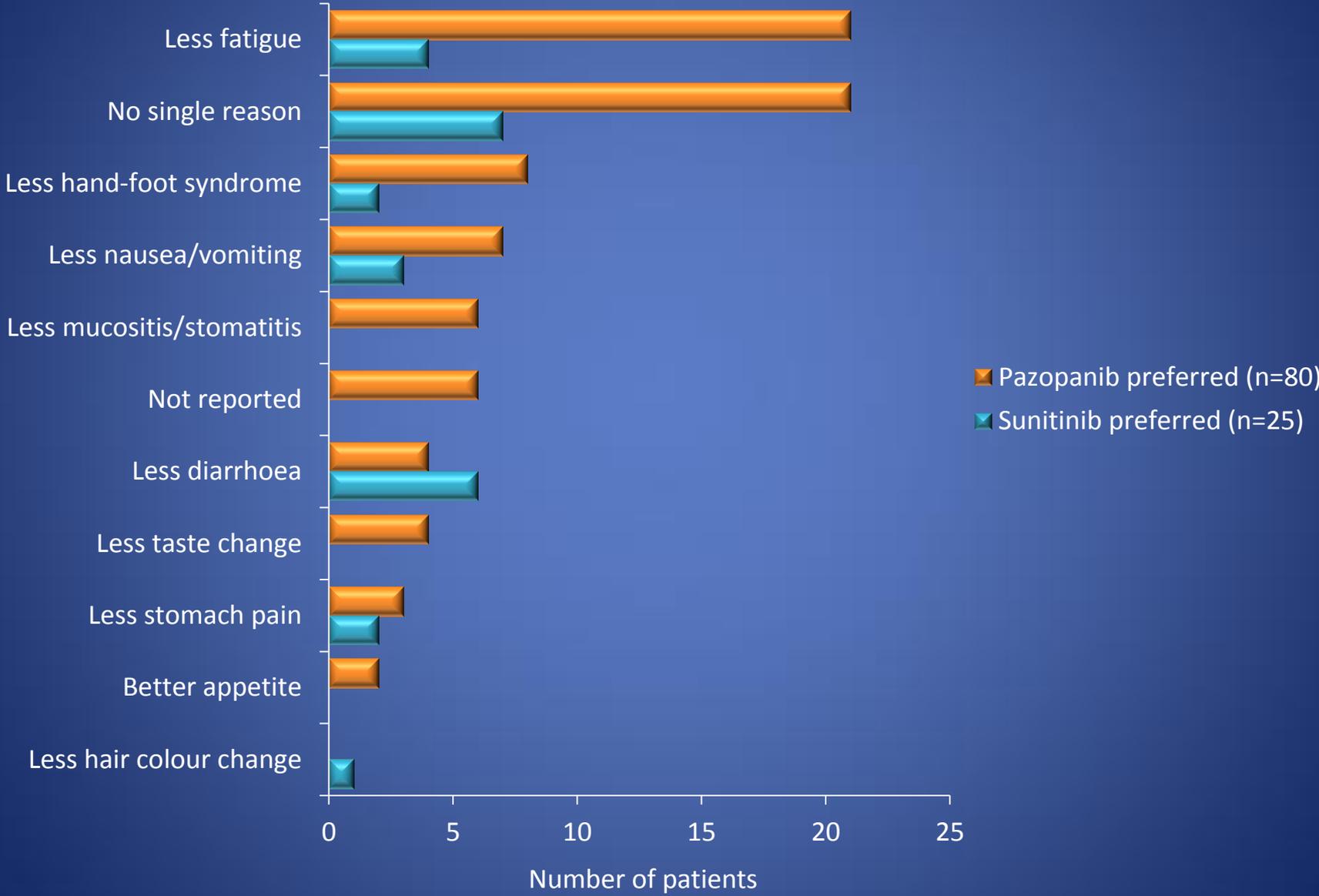


Préférence patient par effet secondaire

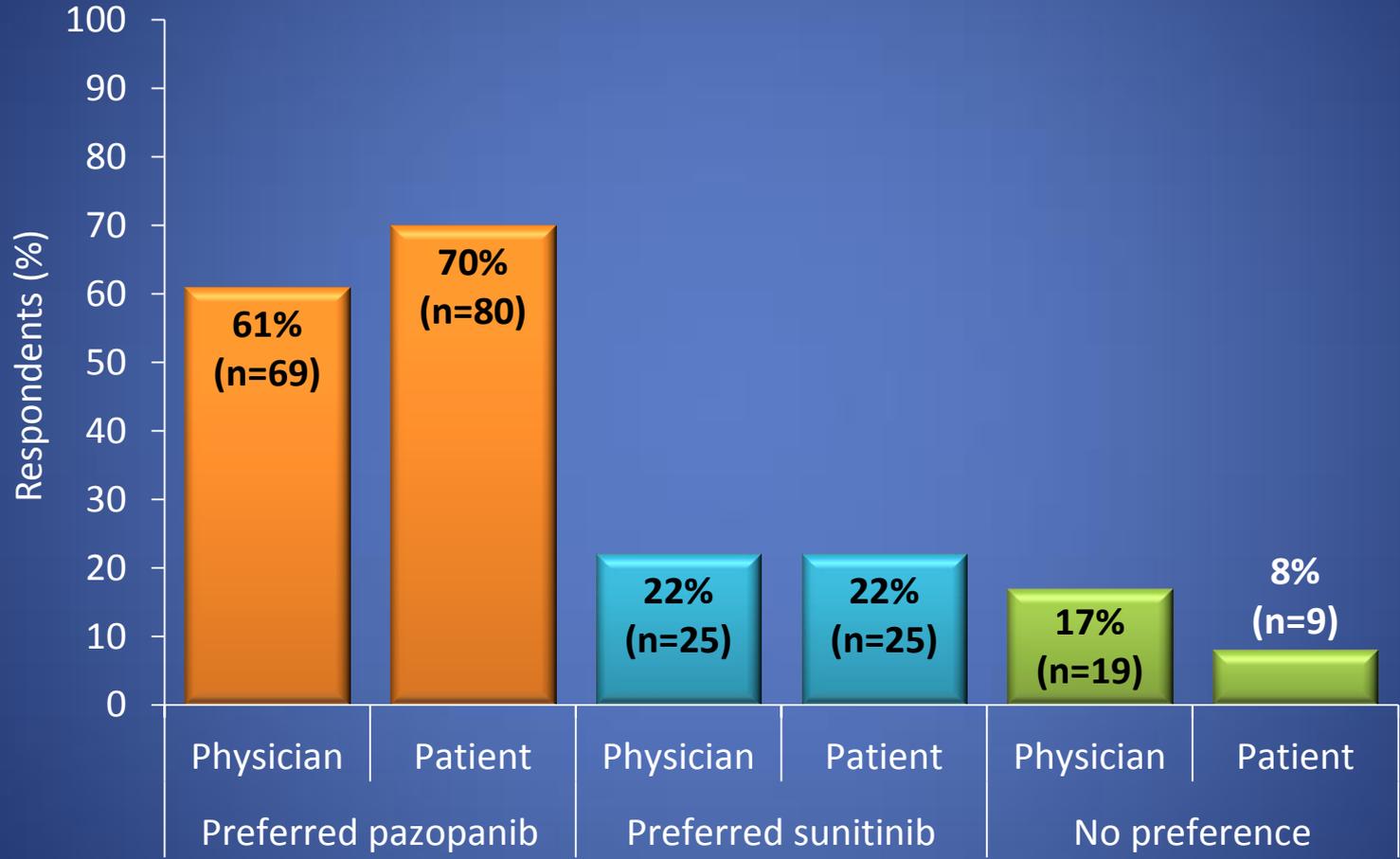


1. Escudier B, et al. ASCO 2012 oral presentation; abstract 4502.

Raison la plus important dans le choix



Préférence Médecin/Patient



- Physician preference is important, as it takes into account asymptomatic adverse events, which would otherwise, be undetected by the patient

1. Escudier B, et al. ASCO 2012 oral presentation; abstract 4502.

Population âgée

- Peu de données spécifiques
- Dans des populations sélectionnées non représentatives de l'activité quotidienne
- Hétérogénéité de ce groupe de patients
- Difficulté de prévoir l'intensité des toxicité et surtout leur impact sur la qualité de vie et l'autonomie



Données des phases III et des phases d'extension

● Population de ces études

- Age médian 60
- Pas d'âge limite >
- 1/3 >65 ans
- Sélectionnée

● Pas de différence significative en terme d'efficacité ou de toxicité avec un cut off à 65 ans



- **Pas de données après 85 ans**

- **Rôle +++ des comorbidités**

- Type
- Gravité+++
- Hypertension artérielle, comorbidités cardiovasculaires, diabète, dysthyroïdie

- **L'impact de toxicités même peu sévères peut être très important sur les sujets âgés**

- **L'évaluation au cas par cas reste incontournable**

- Indication d'un traitement
- Choix du traitement

**PREDICTION
ANTICIPATION**
et **REDUCTION** de L'IMPACT des
TOXICITE DES INHIBITEURS DE TYROSINE KINASE
CHEZ LES SUJETS ÂGES
En **PRATIQUE QUOTODIENNE**

Phase I OG VOTR-AGE

UNICANCER



OBJECTIF PRINCIPAL

Objectif	Evaluation
Déterminer la dose maximale tolérée (DMT) du Pazopanib dans une population de patients âgés fragiles porteurs de différents types de tumeurs solides.	Incidence de la DLT dans chaque cohorte



PATIENT INCLUABLE

- **Homme ou femme âgé de 75 ans et plus, porteur d'un cancer métastatique**
 - ⦿ du rein
 - ⦿ du poumon (non à petites cellules)
 - ⦿ du pancréas (neuroendocrine)
 - ⦿ de l'ovaire
 - ⦿ de la thyroïde
 - ⦿ de la vessie
 - ⦿ du sein
 - ⦿ d'un sarcome
- **Patient vulnérable après EGS**

DLT : DEFINITION

La DLT sera évaluée au cours du Cycle 1 (28 jours).

➤ Critère gériatrique

- **Diminution** de 2 points ou plus de l'ADL (activities of daily living).

➤ Critères hématologiques

- Neutropénie de Grade 4 > 5 jours ou neutropénie fébrile > 24h.
- Thrombocytopénie de Grade 4 ou de Grade 3 avec saignements

➤ Critères non gériatriques/non hématologiques

- Hypertension de Grade 4
- Arrêt du traitement (2 semaines) dû à des effets secondaires
- Hypophosphatémie de Grade 4
- Lipase (> 2N) de Grade 3
- Tout effet secondaire non hématologique de Grade 3 ou plus à l'exception de :
 - Nausées de Grade 3 sans traitement symptomatique
 - Diarrhées de Grade 3 sans traitement symptomatique
 - élévation asymptomatique, réversible sous 7 jours, des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, ALP) de Grade 3 pour les patients n'ayant pas de problème hépatique ou de Grade 4 pour les patients atteints d'une maladie hépatique.

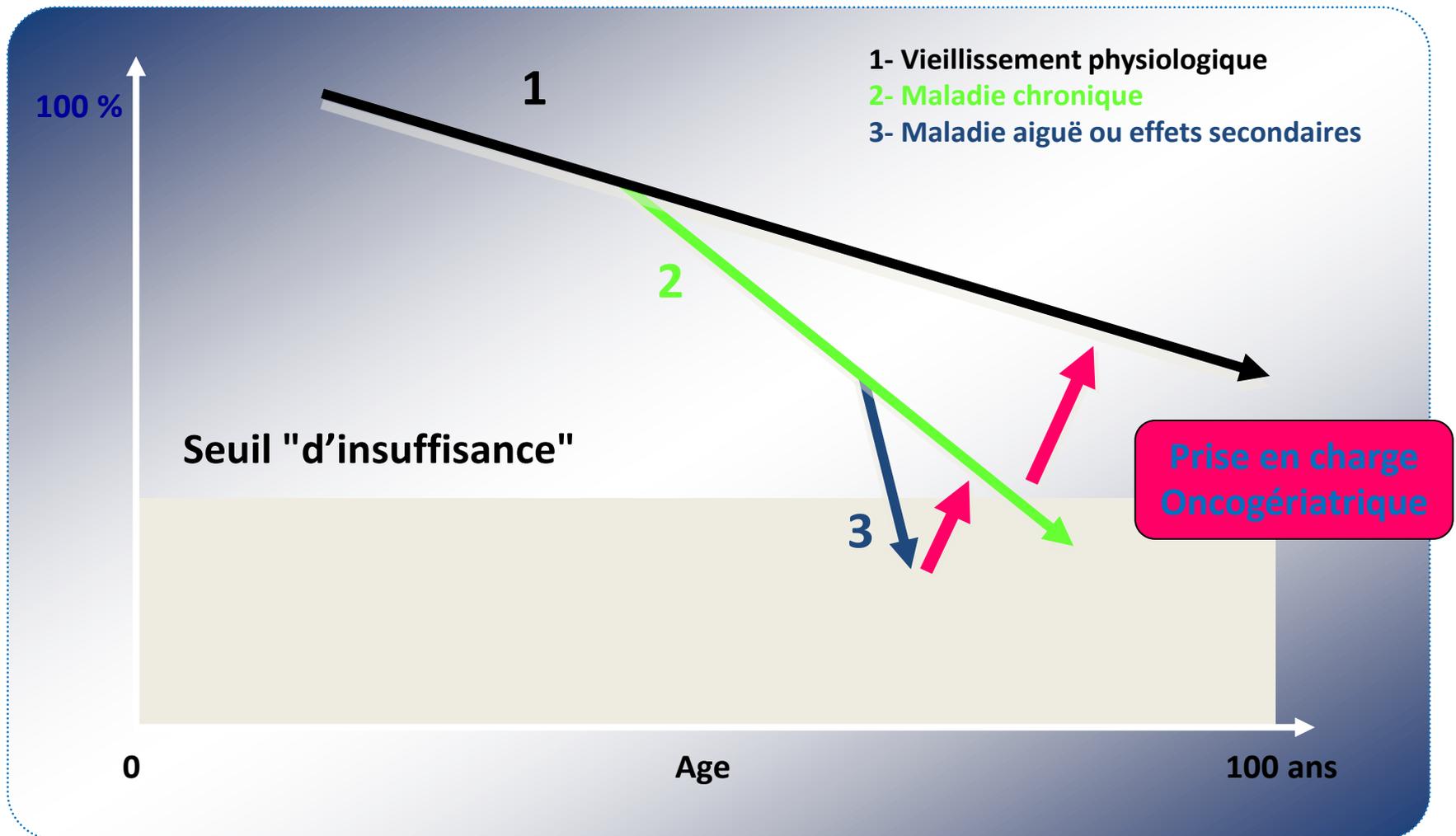
Une DLT entraînera systématiquement une sortie d'étude du patient (arrêt du traitement à l'étude)

ESSAI « VOTR AGE »

TRAITEMENTS INTERDITS

- **antifongiques** : itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole.
- **antibiotiques** : telithromycine, troléandomycine, rifabutine, rifampicine, clarithromycine, érythromycine, sparflouxacine.
- **antiviraux** : indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir.
- **antiparasitaires** : chloroquine, halofantrine, pentamidine.
- **antipsychotiques** : chlorpromazine, halopéridol, pimozide.
- **antiépileptiques** : phénytoïne.
- **fluidifiants du sang** : héparines non fractionnées, daltéparine, enoxaparine, tinzaparine, nadroparine, danaparoïde, warfarine, acénocoumarol, fluidione, hirudines recombinantes, fondaparinux, rivaroxaban, dabigatran.
- **antiarythmiques et β -bloquants** : amiodarone, disopyramide, ibutilide, flecaïnide, quinidine, propafénone, solalol.
- **inhibiteurs calciques** : bépridil.
- **antihistaminiques** : cisapride, cimétidine.
- **antiémétiques** : domperidone.
- **antidouleurs** : lidocaïne.
- **traitements de la dépendance aux opiacés** : méthadone.
- **traitements des os de la classe des biphosphonates** : alendronate, risédronate, acide ibandronique, tiludronate, acide zolédronique, pamidronate, clodronate, étidronate, sauf si ces traitements ont été commencés plus de 28 jours avant le début de votre inclusion dans l'étude.
- **corticoïdes par voie orale au dessus d'une certaine dose** : cortisone (>50 mg), hydrocortisone (>40 mg), prednisone (>10 mg), méthylprednisolone (>8 mg), dexaméthasone (>1.5 mg).
- **certains médicaments pour traiter le diabète** : répaglinide.
- **dérivés de l'ergot de seigle** : dihydroergotamine, ergotamine.
- **certains médicaments pour le système immunitaires** : cyclosporine, tacrolimus, sirolimus.
- **anti-asthmatiques** : la théophylline.
- Le **pamplemousse et son jus, certains suppléments phytothérapeutiques contenant du millepertuis.**

Effets d'une maladie aiguë sur une maladie chronique



Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole

