

TOP 10

Questions posées au Pharmacien Régional

Hélène Bernier, pharmacienne

20 octobre 2017

Quoi faire lors de l'oubli d'une ou plusieurs doses de dexaméthasone avant le docétaxel?

Pourquoi donner la dexaméthasone?

Réaction d'hypersensibilité

- Le polysorbate 80, le **surfactant** contenu dans la fiole de docétaxel est possiblement en cause.
- Réaction **non immunologique** (non-IgE puisque la plupart des réactions surviennent lors des deux premiers traitements)
- Reprise de la perfusion à **débit moindre**: succès.
- **Dexaméthasone** utilisée pour son effet **anti-inflammatoire**

Rétention liquidienne /Œdème périphérique

- Chez plus de 50% des patients avec **dose cumulative** ≥ 400 mg/m²
- Syndrome de « **fuite capillaire** » avec diminution de la pression oncotique
- Mécanisme d'action de la dexaméthasone en prévention: **inconnu**

8 mg bid X 6 doses: ça vient d'où?

Monographie du produit

- Déterminé à partir d'une étude publiée en **1997** (Riva et al.) sous forme de **résumé** seulement.
- **Schéma posologique** encore controversé.
 - 2 ou 3 doses AVANT le Docétaxel?
- Doses **Pré** Docétaxel: prévenir la réaction d'**hypersensibilité**
- Doses **Post** Docétaxel: prévenir l'**œdème** périphérique

Chouhan JD, et al. (2010). Journal of Oncology Pharmacy Practice, 17(3):155-159.

Ardavanis A, et al. (2004). Anti-Cancer Drugs, 15(6):581-5

Oubli d'une ou plusieurs doses avant le docétaxel

Recommandations

GEOQ/BCCA

- Dexaméthasone 10 mg IV
- Diphenhydramine 50 mg IV
- Dexaméthasone 8 mg po bid X 3 doses ensuite

« Ce schéma posologique ne procurerait **pas le même bénéfice** pour diminuer le risque de réactions d'**hypersensibilité** et de **rétention liquidienne** »

Articles sur le sujet

Riva et al. (1997) N:361	Chouhan et al. (2010) N:90	Aukland (Poster) 2014 N: 134	Montoya et al. 2007 N:64
Dexa 8 mg PO BID X 6	Dexa 20 mg IV Pré	Dexa 20 mg IV Pré	Dexa 8 à 20 mg IV Pré
Hypersensibilité (N/D)	Hypersensibilité 7,8%	Hypersensibilité 6,2%	Hypersensibilité 4,3%
Rétention liquidienne 64% Sévère: 6,5%	Rétention liquidienne 12,2%	Rétention liquidienne 11%	Rétention liquidienne 10,9%

Mais ↑ Syndrome Main-Pied?

Roy, MJ et al. CHU de Québec 2015 (Projet de résidence)

« *Evaluation of the incidence of Palmar-Plantar Erythrodysesthesia following the administration of docetaxel adjuvant therapy for breast cancer* »

À Rimouski

On suit la recommandation du **GEOQ** et du **BCCA**

À quelle fréquence doser la **TSH**
avec le **Nivolumab** ou le
Pembrolizumab?

TSH et immunothérapie

Monographie – CCO – BCCA – Lexi Drugs

Périodiquement

GEOQ

Nivolumab: Doser la **TSH avant chaque cycle** de Nivolumab

Études en cours à l'HRR

CA209817 (Ipi/Nivo): TSH **jour 1** seulement

CA209227 (Ipi/Nivo): TSH **q 6 sem**

ESMO (European Society of Medical Oncology)

Ipilimumab ± Nivolumab : **TSH – T4 – T3 à tous les cycles** et **4 à 6 semaines après** dernier (4e) cycle

Nivolumab ou Pembrolizumab: **TSH – T4 – T3 à tous les cycles X 3 mois** et à **tous les 2 cycles** ensuite

ASCO et NCCN

Recommandations en cours de rédaction

TSH et immunothérapie

Rimouski

- **TSH** de base (parfois T4)
- Aux **6 semaines** ensuite
- En attente des recommandations de l'**ASCO** et **NCCN**

- **D'autres centres** font une TSH à tous les cycles par peur de l'oublier.

Comment traiter ou prévenir les
douleurs osseuses associées au
filgrastim?

Filgrastim et douleurs osseuses

La plupart des études ou rapport de cas sont avec le **PEGfilgrastim** (Neulasta)

Mécanismes d'action

Processus inflammatoire

La prolifération des cellules myéloïdes entraîne le recrutement de **cellules inflammatoires** comme les **monocytes** et les **macrophages**.

Sécrétions de **cytokines inflammatoires** (interleukines, endothéline, facteur nécrose tissulaire)

Expansion de la moelle osseuse et activation de la **résorption osseuse** via les ostéoclastes

Relargage d'histamine

Augmentation de la **production** d'histamine à l'intérieur de la moelle osseuse provoquant de l'œdème.

Stimulation des nerfs afférents

Facteurs de croissance granulocytaires (CSF) sur les **fibres nerveuses**. La stimulation par le PEGfilgrastim peut produire de la douleur.

Filgrastim et douleurs osseuses

Incidence

De **20 à 70 %** selon les références

Facteurs de risque (controversés)

Âge < 45 ans ou < 59 ans

Histoire de **douleurs osseuses**

Ostéoporose ou ostéopénie

Chimio à base de **taxane**: controversé

Filgrastim et douleurs osseuses

Prévention et traitement

Naproxen

Démontre une **certaine efficacité**

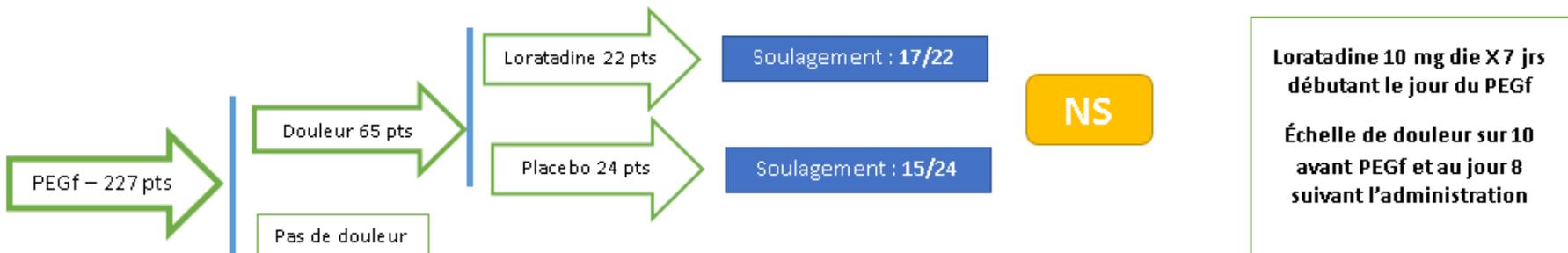
Posologie: 500 mg po bid X 5 à 8 jours en débutant le jour de l'administration du PEGfilgrastim

Effets indésirables à considérer (plaquettes, douleur gastrique)

Antihistaminiques

Plusieurs **rapports de cas surprenants** où la loratadine a été efficace en traitement.

Étude prospective non concluante



Filgrastim et douleurs osseuses

Prévention et traitement

Antihistaminiques (suite)

- Étude **rétrospective** avec Filgrastim et PEGfilgrastim
62 patients avec **douleur osseuse**
Loratadine 10 mg + **Famotidine** 20 mg 30 min avant l'injection
17 patients évalués (échelle de douleur 1 à 10) pré et post
Diminution significatives de **1,21 points** sur l'échelle (P = 0,019)
- Étude **ouverte**
600 patients
Naproxen 500 bid x 5 j vs **Loratadine** 10 die x 5 j vs **pas de prophylaxie**
Douleur: **59%** Naproxen, **61%** Loratadine, **63%** pas de prophylaxie ⇒ **Non significatif**
Plus **d'effets indésirables** dans le groupe **Naproxen**.

Filgrastim et douleurs osseuses

Prévention et traitement

Opioides

Ne semble **pas très efficace**

Réservé en **3^e ligne** lorsque douleurs réfractaires

Réduction de dose de PEGfilgrastim

- Les douleurs semblent être **dose-dépendantes**
- Étude rétrospective de 25 patients ⇒ réduction de dose = **arrêt** complet des **douleurs** sans perte d'efficacité
- Étude rétrospective ⇒ réduction de dose = effet **médiocre** pour diminuer **douleur** et augmentation des **neutropénies fébriles**

Filgrastim et douleurs osseuses

Rimouski

- Pas de recette standard
- Atasol ou Ibuprofen (si pas de CI) à privilégier
- **Loratadine 10 mg** die à débiter 24 heures avant ou la journée de la première dose de PEGfilgrastim ou filgrastim.
- Cesser **24 heures après** la dernière dose de **filgrastim**
- Traitement d'environ **7 jours** chez les patientes avec **PEGfilgrastim**
- **Changer** filgrastim pour PEGfilgrastim lorsque possible
- Réduction de la dose: en **dernier recours**

Quel est le **moment idéal** pour **vacciner** un patient qui reçoit de la chimiothérapie?

Ce qu'en dit le PIQ :

- Mettre à jour la **vaccination de base** et administrer les vaccins additionnels indiqués pour les conditions d'immunosuppression **avant de commencer** la thérapie immunosuppressive
- Les **vaccins inactivés** seront idéalement administrés **au moins 14 jours avant** le début des traitements
- Les **vaccins vivants atténués au moins 28 jours avant** le début du traitement. Ils sont contre-indiqués durant la période d'immunosuppression.

Vaccination systématique de la Clientele en oncologie: pourquoi et comment?

Lorraine Brault, pharmacienne CISSS MC **Roxanne Trahan**, conseillère soins infirmiers, CICM/RCM

Présentation aux membres du comité provincial des pharmaciens de la DGC 31 mai 2017

Traitements immunosuppresseurs Cycliques

- Administrer les **vaccins inactivés**, au **moment jugé opportun** pour induire la meilleure réponse immunitaire possible. (PIQ, 2017)
- Idéalement au moment **où se termine l'immunosuppression** soit à la sortie du nadir (J Oncol Pharm Practice , 2006)

Vaccination systématique de la Clientele en oncologie: pourquoi et comment?

Lorraine Brault, pharmacienne CISSS MC **Roxanne Trahan**, conseillère soins infirmiers, CICM/RCM

Présentation aux membres du comité provincial des pharmaciens de la DGC 31 mai 2017

Vaccins recommandés : pour la clientèle oncologique

- **Prevnar + Pneumovax** (8 sem post Prevnar ou selon histoire vaccinale antérieure)
- Vaccin **antigrippal** inactivé (en saison)
- **Act-HIB** (Haemophilus influenzae B)
- **Gardasil** (VPH), clientèle adulte 26 ans

Vaccination systématique de la Clientele en oncologie: pourquoi et comment?

Lorraine Brault, pharmacienne CISSS MC **Roxanne Trahan**, conseillère soins infirmiers, CICM/RCM

Présentation aux membres du comité provincial des pharmaciens de la DGC 31 mai 2017

À quelle fréquence suivre la **DLCO**
chez les patients qui reçoivent de la
Bléomycine?

Toxicité pulmonaire induite par la bléomycine

Facteurs de risque

- Âge supérieur à **40 ans**
- **Dose cumulative** vs incidence
 - 270 UI ou moins = 0 à 2%
 - 360 UI et plus = 6 à 18%
 - 400 UI ou plus = à éviter
- Insuffisance **rénale**
- Cisplatine ou gemcitabine en association
- **RT** thoracique pré ou per
- Oxygène
- Cigarette (controversée)
- Filgrastim (controversée)

TESTS de la fonction pulmonaire

DLCO: diffusion libre du CO₂

Norme: 75 à 125%

DLCO corr: corrigé selon Hb

Sévérité: légère: 61-74%
modérée: 40-60%
sévère: < 40%

Recommandations

Recommandations selon les organismes

Fréquence du Monitoring

CCO

DLCO de routine si patient avec condition pulmonaire préexistante, RT pulmonaire, > 70 ans, dose cumulative > 400 U.

BCCA

DLCO si indiqué. À répéter en cas de suspicion de toxicité.

GEOQ

Surveillance étroite de la fonction pulmonaire.

NCCN

Considérer DLCO de base et répéter si cliniquement indiqué.

FDA

Tous les mois

UpToDate

DLCO de base. PEB: avant chaque cycle. ABVD chez patients âgés: à chaque 2 à 4 cycles.

Recommandations

Recommandations selon les organismes

Quand
arrêter la
bléomycine?

CCO

Pas de recommandations

BCCA

Pas de recommandations

GEOQ

Pas de recommandations

NCCN

Pas de recommandations

FDA

↓ **30 à 35%** de la valeur de base: arrêter la bléomycine

UpToDate

↓ **25%** de la valeur de base: arrêter la bléomycine¹

1.Lauritsen J et al. Pulmonary function in patients with germ cell cancer treated with bleomycin, etoposide, and cisplatin. J Clin Oncol 2016;34:1492.

Recommandations

Rimouski

Pas de consensus sur la fréquence mais habituellement nous demandons une **DLCO** avant **chaque cycle** de PEB et avant **chaque J1** d'ABVD.

↓ 25 à 35%: cesser la bléomycine

Être à l'écoute des symptômes du patient

Quelle dose de chimiothérapie
donner aux **patients obèses**?

Obese Patient Population

- National Guidelines

- ASCO Guideline full weight-based cytotoxic chemotherapy doses be used (especially for curative chemotherapy)
 - Myelosuppression appears to be same as non-obese population
 - Risk of undertreatment is high
 - No evidence for short or long-term toxicity
- NCCN Guidelines for Disease States—actual body weight/BSA be used (especially for curative chemotherapy)
- Guide du CEPO 2012 (Comité d'évolution des pratiques en oncologie)

Griggs J, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30:1553-61.



HOPA
Hematology/Oncology
Pharmacy Association

Quand doit-on redonner une **dose de charge de trastuzumab** après un arrêt?

Trastuzumab – Monographie

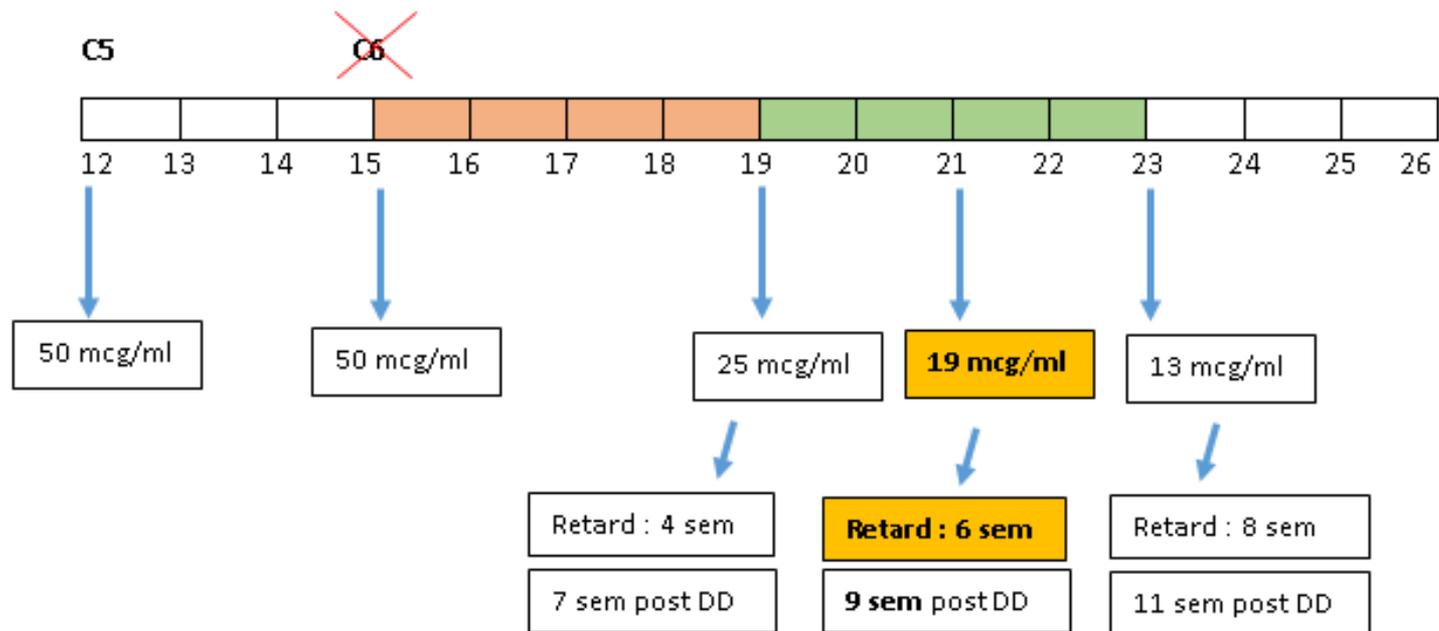
- Redonner une dose de charge après un **retard d'une ou deux semaines.**
- Basé sur des études de pharmacocinétique avec **l'administration aux semaines.**

Trastuzumab – Pharmacocinétique

$T_{1/2}$ (q 3 sem) = 18 à 27 jours

[] creux équilibre = 50 mcg/ml

[] minimale = 10 – 20 mcg/ml



Trastuzumab – Rimouski

Pour le trastuzumab **aux 3 semaines**:

- On redonne une dose de charge à **partir de la 6^e semaine de délai** soit 9 semaines post dernière dose.
- La patiente doit avoir reçu **5 doses consécutives (état d'équilibre)** sans interruption avant l'omission de la dose pour que cela puisse s'appliquer.