



Capsules Pharmaco-Onco

Journée scientifique en oncologie
CSSS de Rimouski-Neigette
Nancy Martin, pharmacienne
18 septembre 2009



Capsules Pharmaco-Onco

⇒ $\text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} + \text{L-OHP} = \text{-NPS ?}$

- Prise en charge des effets 2nd cutanés des inhibiteurs de l'EGFR
- Calcul 101



Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺ + L-OHP = - NPS ?

- Décrire neurotoxicité Oxaliplatine
- Mécanismes développement de neurotoxicité
- Moyen pour ↓ neurotoxicité
- Données probantes vs Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺
- Protocole CSSS de Rimouski-Neigette

NPS : neurotoxicité périphérique sensitive



Description neurotoxicité Oxali

○ Aiguë

- dès 1^{er} cycle
- apparition rapide (per-perfusion ou ad 1-2 jrs post tx)
- exacerbée par le froid
- ↑ avec dose et perfusion rapide
- auto-résolutive entre tx
- réapparition tx ultérieurs



Description neurotoxicité Oxali

○ Sx

- paresthésies, hypo(dys)esthésies : mains/pieds mais aussi bouche/gorge
- aussi : crampes, spasmes musculaires, sensation bizarre mâchoire, dlr oculaire, paralysie cordes vocales, blépharoptose, raideurs mains/pieds (incapacité de lâcher prise)



Description neurotoxicité Oxali

- Chronique
 - évolution lente
 - dose cumulative ($> 540-850 \text{ mg/m}^2$)
 - peut persister entre tx
 - invalidante (ad arrêt tx)
 - habituellement réversible...



Description neurotoxicité Oxali

○ Sx

- paresthésies, hypo(dys)esthésies mains et pieds, Δ proprioception
- affecte AVQ : touche la coordination motrice fine (écriture, habillage, capacité tenir objets, etc.)



Description neurotoxicité Oxali

- DLP (dysesthésie laryngo-pharyngée)
 - rare : 1-2 %
 - **sensation** aiguë de dysphagie, dyspnée, suffocation, raucité de voie
 - ∅ broncho ou laryngospasme
 - stressant pour pt
 - aviser pt
 - éviter liquide froid
 - prolonger la perfusion ad 6 h
- N. B. ≠ réaction hypersensibilité



Description neurotoxicité Oxali

- Incidence

- Aiguë : 60-80 % ad 85-95 %
- Chronique : 15-20 %



Description neurotoxicité Oxali

- Sévérité

- nombreuses échelles toxicité

- NCI

- OMS

- gradation 0-4

- ne tiennent pas compte durée effet

- échelle spécifique oxali (OSN)

- gradation 0-3

- tient compte durée effet

- échelles « maison »

- ⇒ NCI et OSN sont les + utilisées

Description neurotoxicité Oxali

Grade	NCI-CTC 3.0 ¹	Échelle spécifique à l'oxaliplatine ²
I	Asymptomatique : perte des réflexes tendineux profonds ou paresthésie, (incluant des picotements), mais non associée à une gêne fonctionnelle	Symptômes sensoriels de courte durée
II	Altération sensorielle ou paresthésie (incluant des picotements), associée à une gêne fonctionnelle, mais ne nuisant pas aux activités de la vie quotidienne	Symptômes sensoriels persistant entre les cycles
III	Altération sensorielle ou paresthésie nuisant aux activités de la vie quotidienne	Symptômes sensoriels causant une gêne fonctionnelle
IV	Invalidante	—

NCI-CTC = National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

1. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE),2006.

2. André T, et al. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343-2351.



Description neurotoxicité Oxali

- Incidence et Sévérité
Étude MOSAIC (adjuvant)

92 % tous grades

13 % grade 3

temps médian pour grade 3 = 9 cycles



Description neurotoxicité Oxali

○ Étude MOSAIC

- 28 jrs post fin tx
 - 60 % tous grades
 - 40 % grade 1
 - 16 % grade 2
 - 5 % grade 3
- 18 mois post fin tx
 - 21 % tous grades
 - 17 % grade 1
 - 3 % grade 2
 - 1 % grade 3

- 48 mois post fin tx
 - 62 % grade 0
 - 9 % grade 1
 - 2 % grade 2
 - 0,5 % grade 3
 - 26 % non évaluable

**Réversibilité...
mais partielle !**



Description neurotoxicité Oxali

- Incidence et Sévérité

- Étude DeGramont (métastatique)

- 68 % tous grades

- 18 % grade 3

- Après 9 cycles : 18 % grade 3

- Après 12 cycles : 25 % grade 3

- Après 14 cycles : 50 % grade 3

Réversibilité chez 75 % pts en moyenne après 13 sem.



Description neurotoxicité Oxali

- Incidence et Sévérité

Méta-analyse (628 pts ds 9 études)

Risque NPS grade ≥ 3 :

après 6 cycles = 10 %

après 9 cycles = 50 %

Réversibilité évaluée ds 78 % des 9 études :

régression chez 82 % après 3-4 mois

disparition chez 41 % après 6-8 mois



Mécanismes de développement de neurotoxicité

- Médié par dichloro métabolite de l'oxaliplatine

Oxali = noyau platine lié à deux ligands

-ligand DACH (transporteur)

-ligand Oxalate (solubilité molécule)

Activation in vivo par perte oxalate et liaison 2 ions Cl = dach-dichloro-platine



Mécanismes de développement de neurotoxicité

- Plusieurs hypothèses
 - probablement plusieurs mécanismes ...
 - toxicité type métaux lourds
 - déséquilibre balance apoptose-cycle cellulaire
 - action a/n microtubules axonaux

**Action probante = Interférence
avec canaux ioniques !!
(channelopathy)**



Mécanismes de développement de neurotoxicité

- Interférence avec ouverture des canaux Na^+ voltage-dépendants sensibles au Ca^{++}
 - canaux impliqués dans la transmission du potentiel d'action des cellules excitables lors de la dépolarisation cellulaire
 - hyperexcitabilité des nerfs périphériques
 - détérioration transitoire canaux

Oxalate = chélateur du $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$



Mécanismes de développement de neurotoxicité

- Mécanisme idem toxicité aiguë vs chronique ??
 - chronique conséquence aiguë ou indépendante ?
 - oxalate semble en lien avec les 2

Hypothèse

Interférence prolongée canaux Na^+ :

- atteinte d'abord fonctionnelle
- atteinte structurale par la suite (Δ morphologique des neurones)



Moyens pour ↓ NPS

- Modifications du mode d'administration
 - ↓ dose
 - différents protocoles (voir monographie)
 - moins intéressants en adjuvant
 - perfusion chronomodulée
 - « stop and go » (Optimox)
 - métastatique seulement

Moyens pour ↓ NPS

Tableau 12 – Échelle de neurotoxicité servant à l'ajustement de la dose d'oxaliplatine

Toxicity (Grade)	Durée de la toxicité		Persistance ^a entre les cycles
	1 - 7 jours	> 7 jours	
Paresthésie/dysesthésie ^b sans gêne fonctionnelle (grade 1)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	Aucun ajustement
Paresthésie/dysesthésie ^b associée à une gêne fonctionnelle, mais ne nuisant pas aux activités quotidiennes (grade 2)	Aucun ajustement	Aucun ajustement	65 mg/m ²
Paresthésie/dysesthésie ^b s'accompagnant de douleur ou associée à une gêne fonctionnelle nuisant aux activités quotidiennes (grade 3)	Aucun ajustement	65 mg/m ²	Arrêt du traitement
Paresthésie/dysesthésie persistante invalidante ou menaçant le pronostic vital (grade 4)	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement	Arrêt du traitement
Dysesthésie pharyngolaryngée aiguë ^b (pendant ou après la perfusion de 2 heures)	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c	↑ durée de la prochaine perfusion à 6 heures ^c

^a Non normalisée avant le début du prochain cycle.

^b Susceptible d'avoir été déclenchée par le froid.

^c Peut aussi avoir été traitée préalablement par une benzodiazépine.



Moyens pour ↓ NPS

- Analogues oxali sans oxalate
- Agents de détoxification
 - glutathion, amifostine, acide lipoïque, vit.E
- Neuroprotecteurs généraux
 - glutamine
- Facteurs neurotrophiques
 - xaliproden
- Substances Δ canaux ioniques
 - Carbamazépine, gabapentine, Ca^{++} et Mg^{++}



Moyens pour ↓ NPS

- Carbamazépine et Gabapentine
 - peu patients
 - effets contradictoires (carba)
 - effets secondaires rapportés
 - administration quotidienne
 - dosages requis (carba)
 - gaba meilleure option des 2...
 - options délaissées ... Ca^{++} et Mg^{++} ?



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Rapport de cas en 1998
 - 4 pts; mx colorect. métast; FUFOX
 - 6 épisodes NPS aiguës
 - pts traités avec $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 1g IV stat
 - injection # 1 à 8 d'oxali
 - dose cumulative Δ 220 à 1 550mg
 - effets : paresthésies mains/pieds, atteinte laryngée avec diff. resp.
- Conclusion** : amélioration marquée Sx



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Étude rétrospective Gamelin et al.
 - 161 pts; mx métast.; 5Fu-L + oxali (85-100 mg/m²/2 sem. ou 130 mg/m²/3 sem.)
 - dossiers provenant base données pts sous étude pk 5-FU
 - 96/161 : $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 1g IV avant/après oxali
 - ∅ toxicité observée $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$
 - – NPS aiguë et – sévère si $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ (ss)
 - ∅ DLP si $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ vs 9 % sans (ss)
- N. B. toxicité évaluée échelle NCI + OSN



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Étude Gamelin et al. (suite)

$\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{+}$

- arrêt tx = 4 % (ss)
(NPS tout grade)
- arrêt tx = 0 (ss)
(NPS Gr3 chronique)
- NPS Gr3 = 7 % (ss)
- Gr3 fin tx = 8 % (ss)
- réponse à 3 mois tx = 45 % (ns)
(groupe 130 mg/m²)

- Étude Gamelin et al. (suite)

Ø $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{+}$

- arrêt tx = 31 %
(NPS tout grade)
- arrêt tx = 12 %
(NPS Gr3 chronique)
- NPS Gr3 = 26 %
- Gr3 fin tx = 20 %
- réponse à 3 mois tx = 35 %
(groupe 130 mg/m²)



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Étude rétrospective Gamelin et al.
 - récupération plus rapide si \geq NPS Gr2 si $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ (ss pour groupe 85mg/m²)
 - dose cumulative moyenne et durée tx IDEM ds 2 groupes
 - – asthénie et $>$ stabilité du poids à 3 mois ds groupe $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ (ss)

Conclusion = ↓ incidence et intensité NPS aiguë et ↓ possible ou délai NPS cumulative



Données probantes vs Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺

- Étude prospective Otsuji et al.
 - 39 pts; mx colorect. métast.; FOLFOX
 - Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ 1g IV avant/après oxali
 - NPS évaluée (échelle DEB-NTC)
 - ∅ toxicité aiguë grade 3
 - toxicité cumulative fin tx = 90 %
 - Gr1 31,6 %; Gr2 50,7 %; Gr3 7,7 %
 - 31,6 % arrêt tx pour neurotoxicité

Conclusion = ↓ incidence et intensité NPS aiguë mais pas de la toxicité cumulative



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Étude phase II Caspar et al.
 - 31 pts; tx adj et métast.; mx colorect. et gastrique; FOLFOX-4 +/- Avastin ou XÉLOX x 12 cycles
 - $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 1 g IV avant oxali suivi par Glutathion 1,5 g IV
 - NPS évaluée par examen physique, histoire pt, questionnaire
 - Obj. primaire = déterminer # cycle avant NPS dose limitante



Données probantes vs Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺

- Étude phase II Caspar et al. (suite)
 - bonne tolérance Ca⁺⁺/Mg⁺⁺/GSH
 - 22/31 pts (71%) reçu tous les tx
 - NPS ø dose limitante (vs 15-20 % rapportée habituellement)
 - 1/31 pt (0,03 %) NPS grade 3
 - RR comparable aux taux attendus

Conclusion = prémédication sécuritaire et
↓ NPS précoce et tardive



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Étude rétrospective Jacob et al.
 - 16 pts; oxali $>510\text{mg}/\text{m}^2$ sur un an
 - obj. primaire = $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 1g IV avant/ après oxali retarde NPS ?
 - 9/16 pts → out par manque données
 - 7/16 pts → temps moyen NPS :
 - 27.2 sem. avec $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$
 - 13.3 sem. sans $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$
- ** collecte en cours ****



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Étude prospective de Pederiva et al.

- 11 pts avec NPS aiguë oxali
- $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 1g IV prophylactique
- moyenne 10 cycles (3-18) $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$
- ↓ importante NPS induite par froid
- Ø effets 2nd ni Δ électrolytiques
- ré-introduction oxali 1 pt suite arrêt pour NPS (ad 18 cycles)

Conclusion = tx prophylactique NPS aiguë est sécuritaire, peu \$, efficace



Données probantes vs Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺

- Étude Grothey et al. (CONcePT)
(étude prospective, randomisée, double-insu vs placebo)
 - 140pts; mx métast.; FOLFOX+B q 2 sem. ad progression (CO) vs FOLFOX-B q 2 sem. x 8 cycles en alt. avec 5FU-L+B (IO) x 8 cycles, etc.
 - randomisation à Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ 1 g ou placebo IV avant/après oxali
 - évalue TTF (CO vs IO) avec ou sans Ca⁺⁺/Mg⁺⁺
 - SCAN q 8 sem. + examen physique et questionnaire pour NPS



Données probantes vs Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺

- Étude Grothey et al. (suite)
 - arrêt précoce juin 2007 sur recommandation IDMC
 - analyse extensive non planifiée chez 174 pts : ↓ RR et TTF groupe tx vs placebo
 - étude fermée
 - vérification des données par comité aveugle



Données probantes vs Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺

- Étude Grothey et al. (suite)
 - abstract ASCO 2008 données finales :
 - effets 2nd cause principale arrêt tx (35 %)
 - progression cause arrêt 22 %
 - TTF = 25 sem. IO
 - TTF = 18 sem. CO
 - ∅ différence Ca⁺⁺/Mg⁺⁺

Conclusion = malgré arrêt précoce : IO ↑
temps de tx vs CO

(données finales RR, PFS et sécurité à venir ...)



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

○ Étude Nikcevich et al.

(étude prospective, randomisée, double-insu vs placebo)

- 102 pts; tx adj.; FOLFOX 4-6
- randomisation à $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ 1g ou placebo IV avant/après oxali
- obj. primaire = % pts NPS grade 2 en tout temps pendant/après oxali
- NPS évaluée échelle NCI, OSN et questionnaire pt.



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Étude Nikceovich et al. (suite)
 - ↓ ↓ crampes muscul. avec $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$
 - pas ≠ vs NPS aiguë les jours 1-4, peu importe le cycle (questionnaire pt.)
 - ↓ significative NPS cumulative vs crampes muscul./picotements doigts/ capacité de boutonner chemise

Conclusion = $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ recommandés comme neuroprotecteurs contre NPS cumulative qui est le principal effet dose-limitant de l'oxali



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

○ Étude Gamelin et al

(étude prospective, randomisée, double-insu vs placebo)

- 144 pts; tx adj./mét.; FOLFOX 4
- randomisation à $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ (1 g/1,5 g) ou placebo IV avant/après oxali
- obj. primaire = taux NPS aiguës
- analyse intérimaire après 52 pts : évaluer efficacité tx (révision indépendante)



Données probantes vs Ca^{++} + Mg^{++}

- Étude Gamelin et al (suite)

52 pts:

- Ø différence significative pour : OS, PFS, RR
- moins NPS à la fin du tx ds groupe $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ (ss)
- suivi et collecte en cours ...



Protocole CSSS de Rimouski-Neigette

- Ca^{++} et Mg^{++} d'emblée pré-oxali
 - gluconate Calcium 1 g + sulfate Magnésium 1 g dans 250ml NaCl 0,9 % IV en 15 minutes immédiatement avant et après oxali
 - (si restriction liquidienne : ds 50 ml séparément)
 - études : 100 à 250 ml en 15 à 30 minutes...
 - ø données de compatibilité mentionnées !!



Protocole CSSS de Rimouski-Neigette

- Centre d'information médicale Royal Victoria :
 - formation microppts invisibles œil nu (sulfate Ca^{++})
 - OK pour NPT car solution diluée ++
 - étude de compatibilité avec 5 et 6 mg/mL en Mg^{++} sulfate et Ca^{++} gluconate dans NS ou D5 %.
 - Pas ppt ou microppt à 24 h T pièce
 - Si plus [] → incompatibilité...



Conclusion

- NPS = toxicité importante
 - Incidence
 - Sévérité
 - Réversibilité
- Probablement sous-estimée
 - la rechercher (questionner pt) et la documenter !
- Recherche ++ en cours
 - mécanismes exacts
 - moyens de les contourner



Conclusion

- À l'heure actuelle :
 - $\text{Ca}^{++} + \text{Mg}^{++} =$ bonne option pour prévenir et possiblement traiter NTS à l'oxaliplatine...