



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



Prise en charge des effets 2nd cutanés avec ITK de l'EGFR

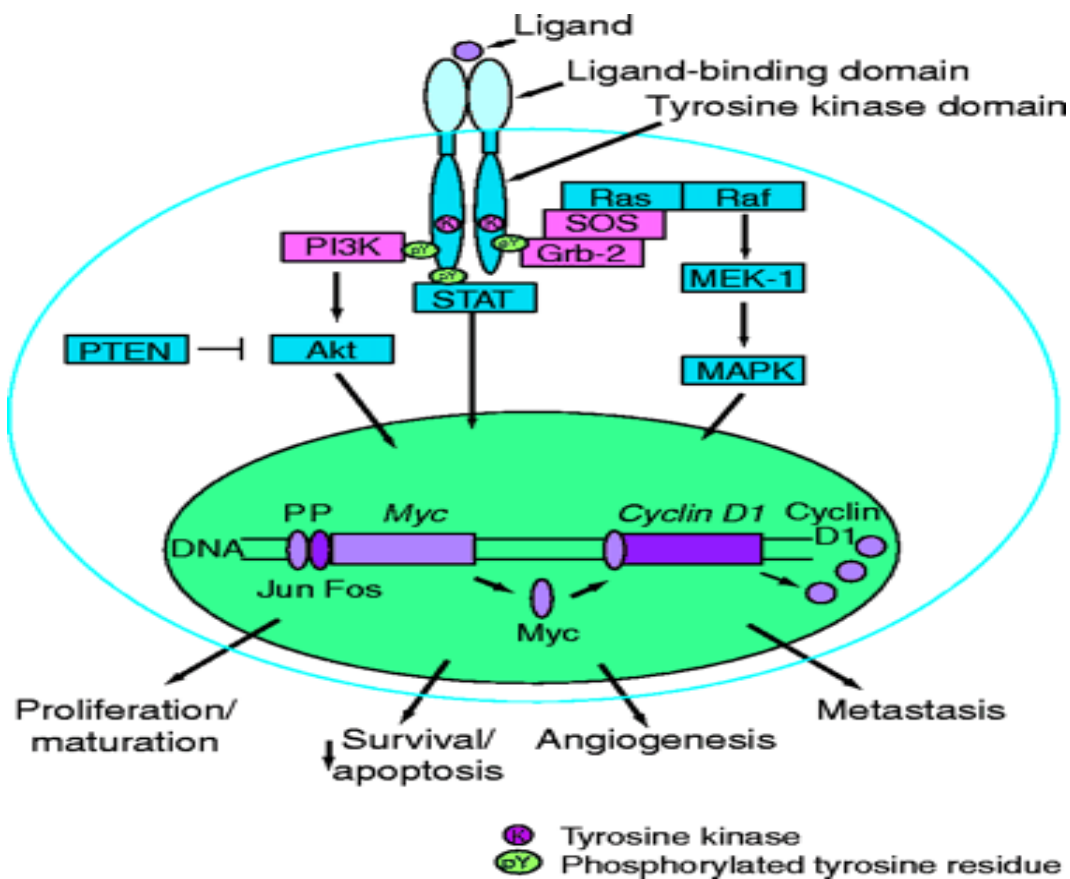
- Présentation inhibiteurs de l'EGFR disponibles au Canada
- Étiologie et pathologie
- Description effets cutanés
- Mesures pharmacologiques
- Conseils au patient
- Conclusion



Présentation inhibiteurs de l'EGFR disponibles au Canada

- EGFR = HER 1 = Erb 1
 - EGFR = glycoprotéine transmembranaire
 - exprimé dans \varnothing normales
 - rôle ds croissance, prolifération et différenciation \varnothing
 - domaine extra- \varnothing (ligand binding), domaine transmembranaire et domaine intra- \varnothing tyrosine kinase (cascade de messages)
- 2 catégories d'inhibiteurs EGFR :
 - mAb (anticorps monoclonaux) : extra- \varnothing
 - inh. tyrosine kinase (TK) : intra- \varnothing

Présentation inhibiteurs de l'EGFR disponibles au Canada





Présentation inhibiteurs de l'EGFR disponibles au Canada

○ Gefitinib (Iressa®)

- Indication au Canada :
monotx, 3^e ligne d'un NSCLC local. avancé ou métast. chez pts porteurs tumeur EGFR + ou de statut inconnu après l'échec docétaxel et platine
- Posologie : 250 mg ID

Au Québec = non remboursé

○ Erlotinib (Tarceva®)

- Indication au Canada :
monotx (2^e ligne) d'un NSCLC local. avancé ou métast. chez pts dont l'expression de l'EGFR + ou statut inconnu et suivant l'échec d'au moins une chimiothérapie
- Posologie : 150 mg ID

Au Québec = Rx exception 2^e ligne (si ø éligible CT) ou 3^e ligne, ø métast. cérébr., ECOG ≤ 3



Présentation inhibiteurs de l'EGFR disponibles au Canada

○ Cétuximab (Erbix®)

- Indication au Canada :
associé avec l'irinotécan tx CCR métast. exprimant l'EGFR chez pts réfractaires à d'autres schémas thérapeutiques à base d'irinotécan ou en monothérapie, si pts intolérants à l'irinotécan
N. B. aussi indiqué tête et cou localement avancé + RT
- Posologie : 400 mg/m² (sem. 1) suivi 250 mg/m² q sem.

Au Québec = refus en juin 2009 mais sera réévalué pour liste octobre 2009...

(N. B. accepté comme Rx exception pour tête et cou (mars 2009))



Présentation inhibiteurs de l'EGFR disponibles au Canada

○ Panitumumab (Vectibix®)

- Indication au Canada :
indiqué en monothx tx CCR métast. exprimant l'EGFR chez pts porteur du gène *KRAS* non muté (type sauvage), après échec CT à base de 5-FU, d'oxaliplatine et d'irinotécan
- Posologie : 6 mg/kg q 2 semaines

Au Québec = refus (octobre 2008)



Présentation inhibiteurs de l'EGFR disponibles au Canada

○ Lapatinib (Tykerb®)

- Indication au Canada :
associé capécitabine tx cancer du sein avancé ou métast. avec surexpression HER2 après échec aux anthracyclines, taxanes, et trastuzumab
- Posologie : 1 250 mg ID en continu
(+ capécitabine 2 000 mg/m²/jour x 14 jrs)

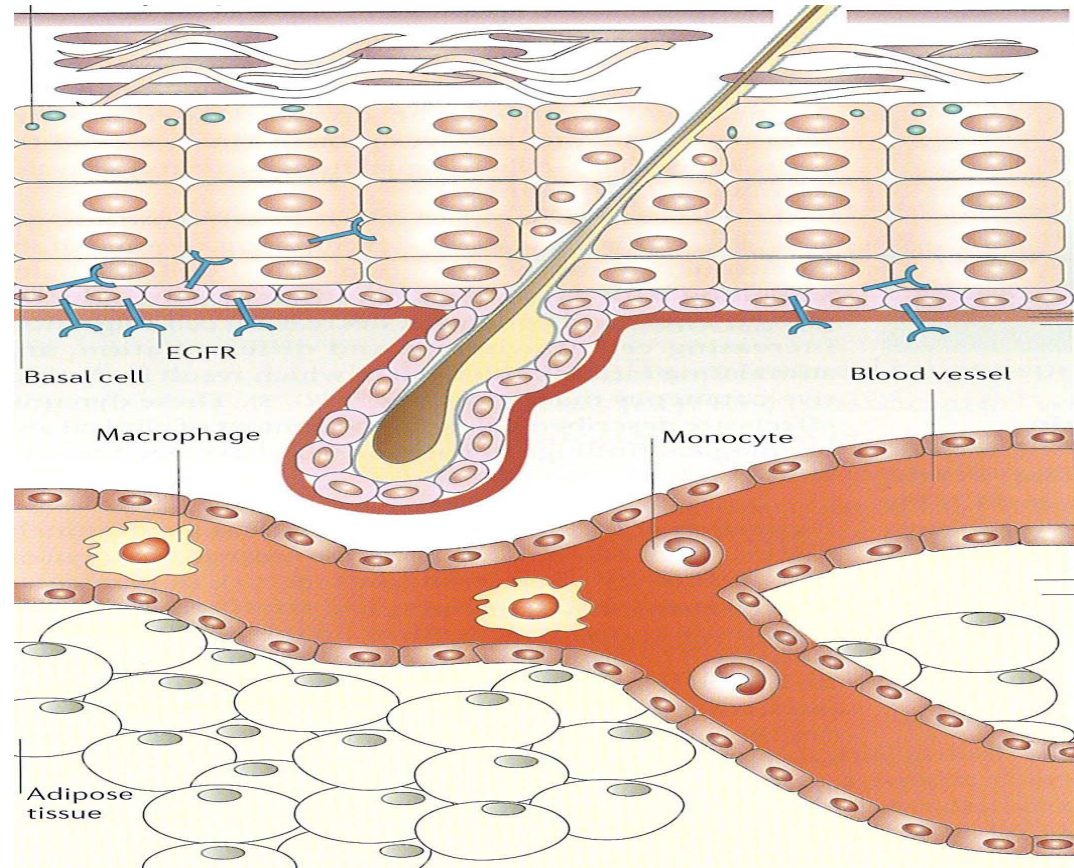
Au Québec = non remboursé



Étiologie et pathologie

- EGFR présent ds kératinocytes, follicules pileux, glandes sébacées
- Responsable prolifération, migration, kératinisation et survie des kératinocytes (intégrité et guérison barrière épidermique)
- Inh. EGFR →
 - déséquilibre entre prolifération et différenciation
 - occlusion et rupture des follicules
 - libération médiateurs inflammatoires (stimule apoptose)
 - ↑ perméabilité vasculaire favorisant croissance bactérienne

Étiologie et pathologie



Étiologie et pathologie

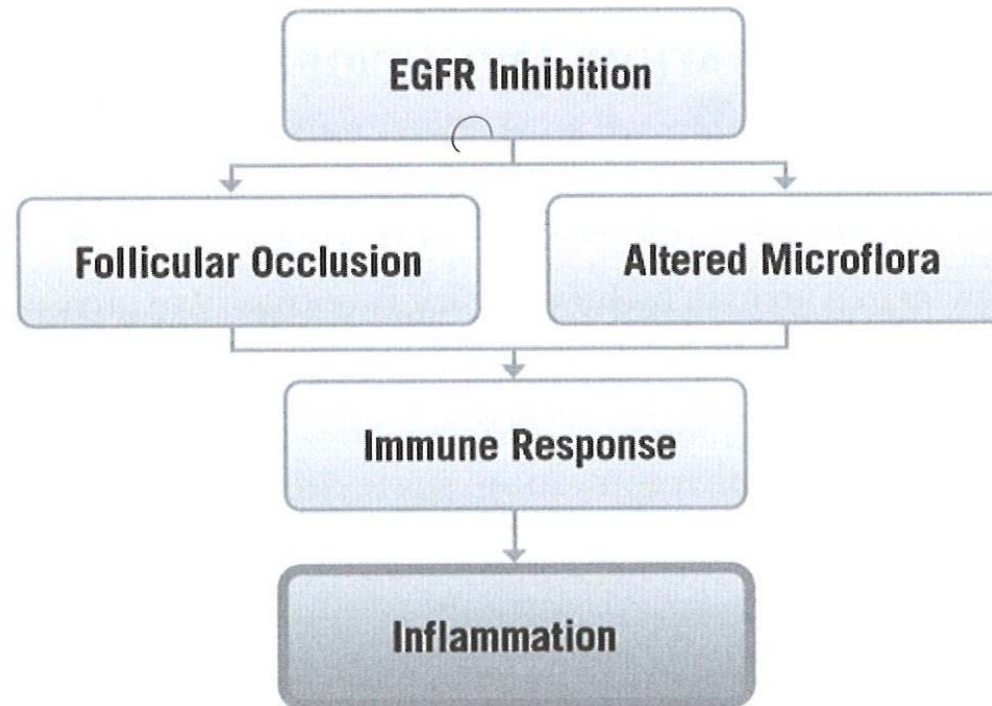


FIGURE 1 Pathophysiology of skin rash mediated by epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibition. (Adapted from Busam et al., 2001¹⁹.)



Description effets cutanés

○ Incidence

- effet 2nd le plus fréquent de cette classe Rx (> 50 %)
- effets multiples
 - toxicité unguéale (paronychie) : 6-12 %
 - Δ syst. pileux (alopécie, cheveux fins, cassants et ondulants, hypertrichose visage, cils long et ondulants) : 5-6 %
 - xérose : 4-35 %
 - hypersensibilité (mAB) : 2-3 %
 - mucosite : 2-36 %
 - rash (papulopustulaire) : **60-90 % !!!**



Description effets cutanés

○ Délai d'apparition

- toxicité unguéale : après 2-4 mois tx
- Δ syst. pileux : très Δ (7-10 sem. ad qq mois)
- xérose : après apparition rash
- hypersensibilité (mAB) : 1^{re} dose
- mucosite : entre tx
- rash (papulopustulaire) : après 1-3 sem. tx (ad 5-6)



Description effets cutanés

- Rash papulopustulaire
 - éruption papulaire et/ou pustulaire, aSx ou prurigineuse, douloureuse
 - zone T visage, cou, rétro-auriculaire, épaules, haut du torse/dos (bas corps plus rare)
 - oedème/inflammation possible
 - après qqs jrs/sem. pustules → croûtes jaunes cireuses puis sèches
 - infection 2nd fréquente

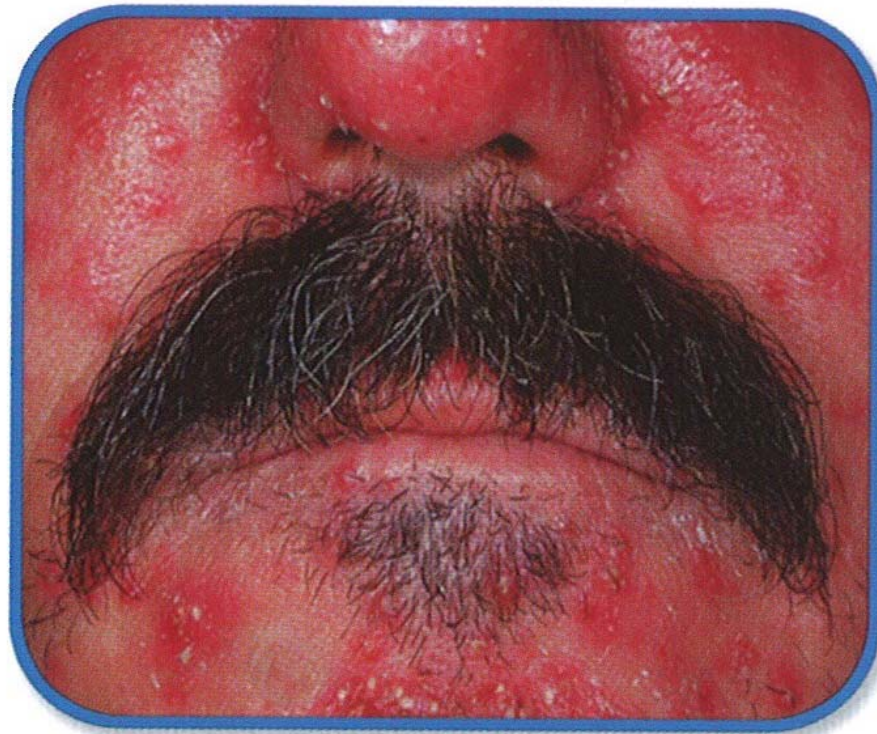
Description effets cutanés



Description effets cutanés



Description effets cutanés





Description effets cutanés

- Rash papulopustulaire
 - xérose 2nd et parfois hyperpigmentation et télangiectasies 2nd
 - rarement : dermatite exfoliative ou ulcéreuse
 - généralement forme bénigne (grade 1 ou 2)
 - forme sévère : grade 3 (10-18 %) vs grade 4 (rare)
 - résolution 4-6 sem. après arrêt ou dernière dose Rx mais amélioration spontanée chez grande majorité pts sous tx



Description effets cutanés

- Rash papulopustulaire
 - ∅ acné même si souvent décrit comme acnéiforme, rosacée → à éviter !!!
 - ≠ acné car liquide stérile et ∅ comédons
 - ressemble davantage folliculite infectieuse
 - ∅ lien atteintes cutanées pré-existantes
 - Δ gradation et terminologie
 - ≠ échelles utilisées ou pas du tout
 - rend comparaison difficile entre ≠ études et Rx



Description effets cutanés

- Rash papulopustulaire
 - dose dépendant
 - lié efficacité tx (sauf lapatinib ?)
 - aggravé au soleil
 - + fréquent et sévère mAb (vs inh. TK)
 - si RT préalable → pas lésions sur zones irradiées
 - si RT concomitante → rash plus intense

Description effets cutanés

Lynch, Kim, Eaby et al.

61

Table 5. NCI-CTCAE classification system (version 3)^a: categories relevant to EGFRi-associated dermatologic toxicity [50]

Adverse event	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Dry skin	Asymptomatic	Symptomatic, not interfering with ADL	Interfering with ADL	–	–
Nail changes	Discoloration, ridging, pitting	Partial or complete loss of nails, pain in nailbed(s)	Interfering with ADL	–	–
Pruritus/itching	Mild or localized	Intense or widespread	Intense or widespread and interfering with ADL	–	–
Rash/desquamation	Macular or papular eruption or erythema without associated symptoms	Macular or papular eruption or erythema with pruritus or other associated symptoms, localized desquamation or other lesions covering <50% BSA	Severe, generalized erythroderma or macular, papular, or vesicular eruption; desquamation covering >50% BSA	Generalized exfoliative, ulcerative, or bullous dermatitis	Death
Rash: acne/acneiform	Intervention not indicated	Intervention indicated	Associated with pain, disfigurement, ulceration, or desquamation	–	Death
Dermatology/skin–other	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening, disabling	Death

^aVersion 2 of the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria was used in trials prior to 2006 [40]. Abbreviations: ADL, activities of daily life; BSA, body surface area; EGFRi, epidermal growth factor receptor inhibitor; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.



Mesures pharmacologiques

- Rash papulopustulaire
 - tx symptomatique et selon gravité et inconfort pt
 - rash léger
 - ∅ tx
 - cortico et/ou atb topique
(HC 1 %, clindamycine, métronidazole ?)
 - ∅ ajustement dose
 - rash modéré
 - IDEM mais ↑ cortico (HC 2,5 %)
 - ajout ATB systémique
(minocycline/doxycycline 100 mg BID x 2-4 sem.)
 - N. B. certains protocoles intègrent crème pimécrolimus (Élidel®)



Mesures pharmacologiques

- Rash papulopustulaire

- rash sévère

- ↓ dose ad effet modéré si inh TK

- suspendre tx ad effet modéré si mAb

- tx IDEM au stade modéré + ajout cortico systémique

- (ex. : prednisone 25 mg ID x 48 h suivi 10 mg x 10 jrs)



Mesures pharmacologiques

- Rash papulopustulaire
 - prurit
 - anti-H1 (Bénadryl®/Atarax®)
 - bains Aveeno
 - douleur
 - analgésiques (Atasol®, AINS)
 - lésions ulcératives
 - sulfadiazine ou référer en dermato



Mesures pharmacologiques

Autres Sx cutanés

- toxicité unguéale : ATB si paronychie, fissure = hydratation
- Δ syst. pileux : tx standard vs nil
- xérose : émollients/hydratation
- hypersensibilité (mAB) : tx standard
- mucosite : tx standard



Conseils au patient

- cosmétiques hypoallergènes
- démaquillant doux (Neutrogéna®, Cétaphil®)
- crème hydratante, émolliente DIE-BID
- éviter tout ce qui assèche peau (lotion alcoolisée, parfum, eau chaude, ne pas frotter mais éponger peau)
- éviter exposition soleil + crème FPS
- hydratation (boire de l'eau)
- ∅ Rx anti-acné ! (ex. : p. benzoyle, rétinoïdes)
- suivi fréquent début tx (ex. : q 2 sem.)



Conclusion

- Effets 2nd cutanés sont importants avec inh. EGFR
- Standardiser gradation et terminologie des effets
- Aviser pt. et tenter prévenir et tx effets pour optimiser bénéfices du tx (éviter ↓ dose ou arrêt)
- Études en cours :
 - bien comprendre mécanismes physiopathologiques
 - ratio dose/efficacité
 - méthodes efficaces tx
 - méthodes efficaces prévention
- Importance suivi/support pt. (exemple CHUM programme ÉPIDERM)