

# Les thérapies orales anticancéreuses chez le sujet âgé

---

Jeudi 26 janvier 2023

Journées annuelles d'oncocentre

Bérengère Narciso, CHU Bretonneau, Tours

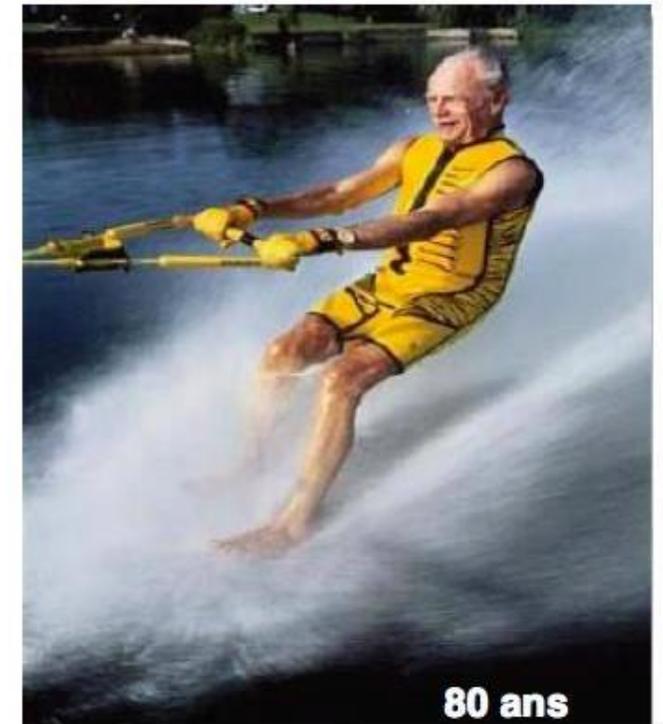
# Conflits d'intérêt

- Participation à des boards scientifiques : Sanofi, BMS, Janssen, Ipsen, Novartis, Astra-Zeneca, Pfizer
- Le contenu et/ou les opinions exprimés lors de cette présentation, notamment celui ou celles(s) relatifs à la stratégie thérapeutique ont été réalisés en toute indépendance et sous ma responsabilité.
- La prescription des produits en France doit se faire dans le cadre de l'AMM et des RCP et être conforme à la stratégie thérapeutique émise par l'HAS (Avis de la commission de transparence)



# Une population hétérogène

---



# Traitements des cancers du sujet âgé

---

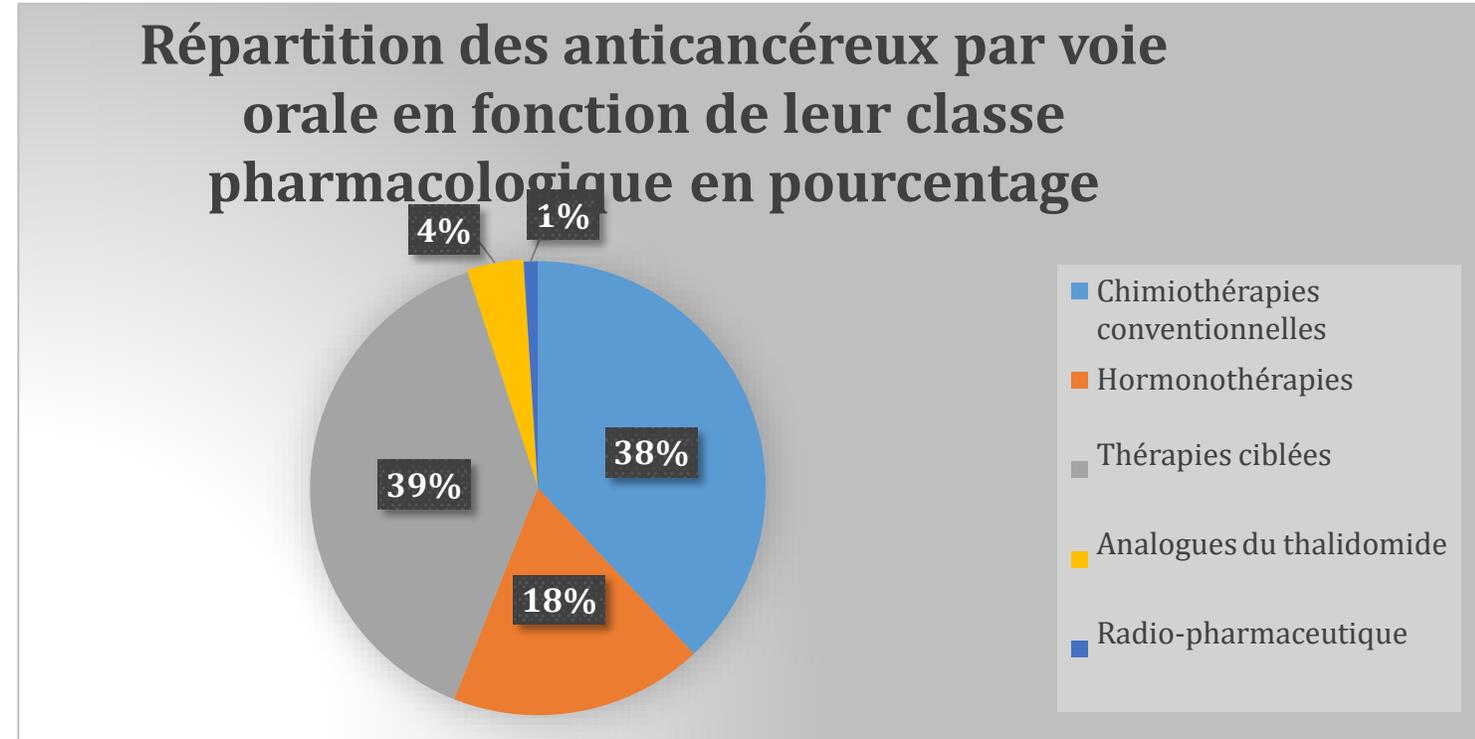
- Rappel épidémiologique
  - Incidence : 1 malade sur 3 >de 75 ans
  - Mortalité : première cause de mortalité après 75 ans
  - Diagnostic : souvent plus tardif, formes plus évoluées
  - Dépistage : arrêt du dépistage de masse après 74 ans

# Les thérapies orales

- ◆ Thérapies orales du cancer anciennes (années 50)
- ◆ Une explosion actuelle des autorisations de mise sur le marché (50% des nouveaux anticancéreux) :
  - Chronicisation des prises en charge
  - Préférence des patients
  - Enjeu médico-économique : impact économique global plus faible que la forme IV (frais d'hospitalisation...)
- ◆ De multiples difficultés :
  - Transfert de responsabilité du soin de l'hôpital à l'ambulatoire (patient, aidant, médecin généraliste)
  - Population de plus en plus âgée et poly-pathologique

# Thérapies orales

- Chimiothérapies orales
  - Palliative
  - Adjuvante
- Thérapies ciblées
- Hormonothérapies



Actuellement, **plus de 120 anticancéreux oraux disposent d'une AMM**

Evolution attendue :

Thérapies orales = 50 % des prescriptions d'anticancéreux en 2020 (source INCa 2016)

*=> Maladie chronique*

# Souhait du patient

Liu, J Clin Oncol 1997

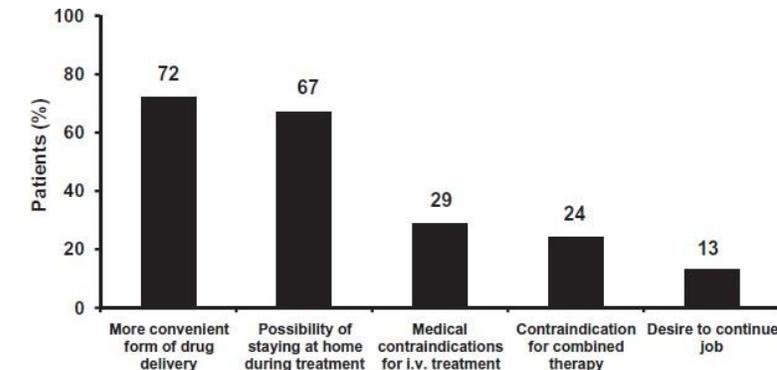
103 patients devant bénéficier d'une chimiothérapie palliative

- Préférence pour voie orale : 89%, pas de différence sur l'âge
- Motivations : facilité, appréhension de la voie IV, environnement plus sécurisant

MAIS pas à n'importe quel prix

- Indépendamment de la préférence initiale,
  - 70% des patients n'étaient pas disposés à accepter un taux de réponse plus faible
  - 74% n'étaient pas disposés à accepter une durée de réponse plus courte
- Qui doit décider au final ?
  - le médecin 39%
  - Eux même 38%
  - décision partagé 22%

Résultats superposable dans d'autres études en particulier dans le sein  
100% des femmes



# Généralités : les spécificités des thérapeutiques orales du cancer

Quelles spécificités ?

- ◆ Importance de l'observance
- ◆ Spécificités pharmacologiques
- ◆ Gestion ambulatoire des traitements
- ◆ Information et éducation thérapeutique

# Observance

« *Drugs don't work in patients who don't take them.* » (C Everett Koop)

= les traitements ne fonctionnent pas lorsqu'ils ne sont pas pris...

## ◆ L'observance

- **N'est pas** un acte d'obéissance aveugle du patient **mais** la conséquence de l'adhésion du patient au projet thérapeutique
- **Est** une démarche **active** (en anglais *adherence* ≈ **adhérence**) et non **passive** (*compliance* ≈ **compliance**) du malade, **prolongée dans le temps** (= **persistance**)
- **Est** rarement prise en compte dans les pratiques
- **Est** souvent surévaluée dans les essais thérapeutiques
- Dépend de **multiples covariables .../...**

# Observance en gériatrie



## ◆ En gériatrie :

- Patients âgés considérés généralement comme non observants
  - Tts cardiotropes, anti-diabétiques

- Rôle de la galénique (solide > liquide), du goût,

*Leger, J Pharmacie Clin 2002*

- Adhésion / Compréhension / place des troubles cognitifs

*Guillaumeau, Presse Med 2004*

- Nombre de médicaments prescrits

- Fonction symbolique du médicament, rapport au système de santé

*Collin, Gérontologie et société 2002*

=> Plutôt « auto-régulation de la médication » que « inobservance involontaire »

*Myers & Midence 1998*

# Risques de mauvaise adhésion



# Risques de mauvaise adhésion chez le patient âgé



# Conséquences du manque d'observance

- ◆ perte d'efficacité thérapeutique
- ◆ coûts de santé plus importants
  - examens diagnostiques inutiles voire parfois invasifs
  - hospitalisations non programmées ou prolongées
  - augmentation du taux de consultations médicales,
- ◆ modifications de doses ou de régime thérapeutique
- ◆ une diminution de la survie

Bonadonna G et al. N Engl J Med. 1981 Jan 1;304(1):10–5.  
J Natl Cancer Inst. 1996 Nov 6;88(21):1543–9.  
Srokowski TP et al. Cancer. 2008 Jul 1;113(1):22–9.  
Ibrahim AR et al. Blood. 2011 Apr 7;117(14):3733–6.  
Allemani C et al. Eur J Cancer Oxf Engl 1990. 2010 Jun;46(9):1528–36.

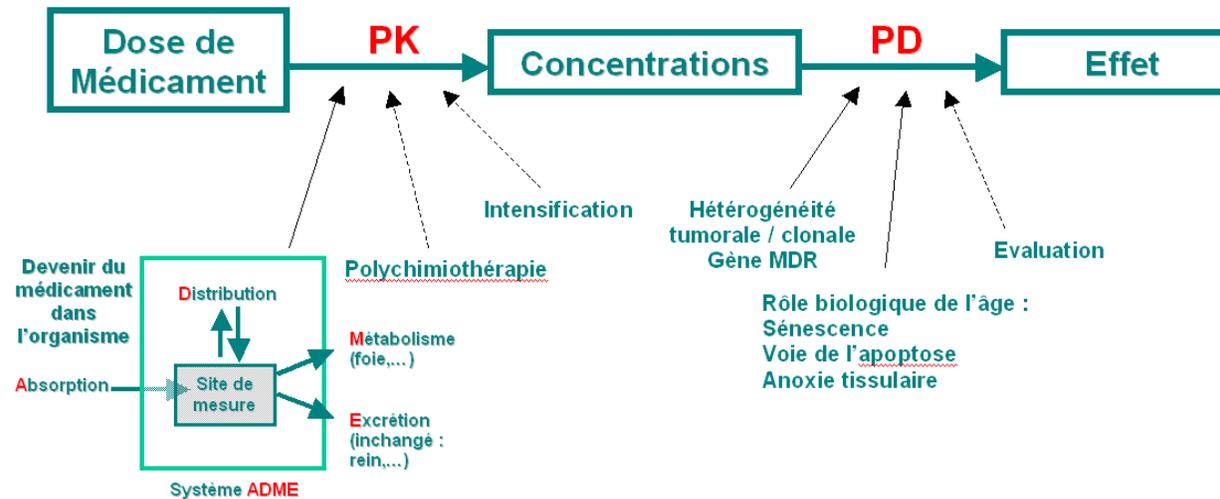
Darkow T et al. Pharmacoeconomics. 2007;25(6):481–96.  
Col N et al. Arch Intern Med. 1990 Apr;150(4):841–5.  
Ganesan P et al. Am J Hematol. 2011 Jun;86(6):471–4.  
Mazzeo F et al. Anticancer Res. 2011 Apr;31(4):1407–9.  
Hershman DL et al. Breast Cancer Res Treat. 2011 Apr;126(2):529–37.  
McCowan C et al. Br J Cancer. 2008 Dec 2;99(11):1763–8.

# Effets secondaires des thérapies ciblées chez la personne âgée

- Souvent exclus des essais
- Possible perte du bénéfice observé chez le patient âgé par rapport au patient jeune
- Un effet secondaire de grade I/II : tolérable chez un patient jeune et pas chez un patient âgé
- Nécessite souvent une adaptation de dose

# Les spécificités pharmacologiques

- ◆ Pharmacologie dépendante du système A-D-M-E (Absorption – Diffusion – Métabolisme – Excrétion)



**Absorption :** ↘ due à ↘ flux sanguins

↘ sécrétion des enzymes digestifs  
altération des membranes

**Distribution :** ↘ poids ou ↗ masse grasse (15% à 30% du poids), ↘ fluide intracellulaire, ↘ alb

**Métabolisme:** ↘ flux sanguin hépatique , ↘ CYP P450 (20-30% F<H), ↘ fct hépatocytaire

**Excrétion :** ↘ GFR avec âge

**Interactions :** ↗ nb des polymédications associées avec ↗ nb de comorbidités

# Spécificités pharmacocinétiques de la personne âgée



## ABSORPTION

- ↘ la vidange gastrique
- ↗ pH gastrique
- ↘ motilité gastro-intestinale
- ↘ flux sanguin splanchnique
- Atrophie de la muqueuse intestinale

## DISTRIBUTION

- ↗ matière grasse augmente
- 15% à 30% du poids corporel
- ↘ compartiment hydrique 42% à 33%
- ↘ masse maigre musculaire
- Albumine

## METABOLISME

- ↘ Métabolisme hépatique
- ↘ Masse hépatique
- ↘ débit sanguin hépatique

## EXCRETION

- ↘ Flux sanguin rénal
- ↘ Filtration glomérulaire
- ↘ Sécrétion tubulaire
- ↘ Réabsorption tubulaire

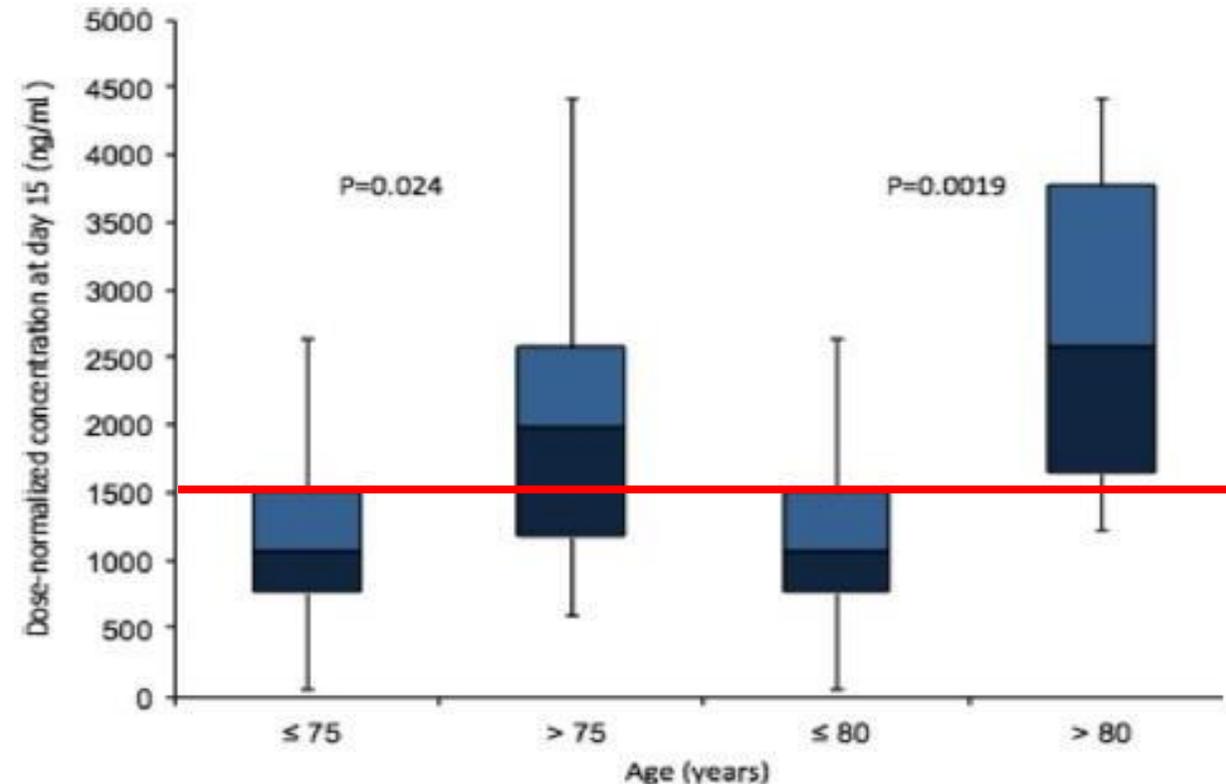
# ERLOTINIB pharmacokinetics : a critical parameter influencing acute toxicity in elderly patients over 75 years old

Cancer du poumon stade IIIb et IV  
 53 patients exploités 150 mg/j sauf 4 patients  
 ES à 15 jours et dosage médicamenteux

Table 1 Adverse events at day 15

Adverse event	All grade adverse events - day 15		
	Age ≤ 75	Age > 75	p
All adverse event	23 (61 %)	15 (100 %)	0.003
Rash	14 (37 %)	7 (47 %)	0.35
Diarhea	9 (24 %)	8 (53 %)	0.18
Asthenia	8 (21 %)	6 (40 %)	0.18
Other	6 (16 %)	6 (40 %)	0.07

Fig. 2 Boxplot of dose-normalized erlotinib concentration in elderly and younger patients groups



Pas de différence significative tabac actif, comédication et IPP  
 Différence pour la masse maigre

# Absorption des thérapies orales

## ABSORPTION

- ↘ la vidange gastrique
- ↗ pH gastrique
- ↘ motilité gastro-intestinale
- ↘ flux sanguin splanchnique
- Atrophie de la muqueuse intestinale

### ➤ Alimentation

le bol alimentaire impacte la vidange gastrique et la sécrétion biliaire surtout si le bol alimentaire est riche en calories et en graisse

⇒ Ralentir l'absorption intestinale

### ➤ pH

IPP et antiacides dans la population gériatrique environ 15%

La solubilité des -inib est pH dépendante et est freinée si  $\text{pH} > 5$

⇒ diminution de la biodisponibilité

# Recommandations par rapport au repas

## Pendant les repas

- Capecitabine
- vinorelbine
- vemurafenib
- imatinib

## En dehors du repas

- erlotinib
- nilotinib
- sorafenib
- lapatinib
- Temozolomide
- cyclophosphamide
- Pazopamib
- Chlorambucil
- Idaburicine
- Tegafur/uracil

## Indifférents

- Sunitinib
- danatinib
- gefitinib
- évérolimus
- procarbazine
- vandetanib
- crizotinib
- axitinib
- ruxolitinib



La personne âgée ne fait souvent qu'un seul vrai repas et plutôt le midi

# Les IPP et pansement gastrique

Drug (dose)	Acid-reducing agent	Mean change		Subjects
		AUC	C <sub>max</sub>	
Dasatinib (50 mg)	Famotidine (40 mg) 10 hours prior to dasatinib Famotidine (40 mg) 2 hours after dasatinib	↓ 61%	↓ 63%	Healthy subjects
		↔	↔	
Dasatinib (50 mg)	Maalox 30 ml 2 hours prior to dasatinib Maalox 30 ml coadministered with dasatinib	↔	↑ 26%	Healthy subjects
		↓ 55%	↓ 58%	
Dasatinib (100 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 5 days and on day 5 with dasatinib	↓ 43%	↓ 42%	Healthy subjects
Erlotinib (150 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 7 days	↓ 46%	↓ 61%	Healthy subjects
		↓ 58% <sup>a</sup>	↓ 69% <sup>a</sup>	
Erlotinib (150 mg)	Ranitidine 300 mg daily for 5 days and erlotinib 150 mg single dose 2 hours after ranitidine dose on third day	↓ 33%	↓ 54%	Healthy subjects
Erlotinib (150 mg)	Ranitidine 150 mg b.i.d. for 5 days and erlotinib 150 mg single dose 2 hours before and 10 hours after ranitidine on third day	↓ 15%	↓ 17%	Healthy subjects
Gefitinib (250 mg)	Two oral doses of 450 mg ranitidine (13 hours and 1 hour before 250 mg of gefitinib) followed by sodium bicarbonate to maintain gastric pH above 5 for 8 hours	↓ 44%	↓ 70%	Healthy subjects
Imatinib (400 mg)	Omeprazole (40 mg) daily for 5 days and on day 5 with imatinib	↔	↔	Healthy subjects
Imatinib (400 mg)	Maalox Max (20 ml) 15 minutes before imatinib	↔	↔	Healthy subjects
Lapatinib (1,250 mg)	Esomeprazole (40 mg) daily for 7 days at bedtime	↓ 26%	NA	Cancer patients
Nilotinib (400 mg)	Esomeprazole (40 mg) daily for 6 days and on day 6 with nilotinib	↓ 34%	↓ 27%	Healthy subjects
Axitinib (5 mg)	Rabeprazole (20 mg) q.d.	↓ 15%	↓ 40%	Cancer patients

AUC, area under the curve; C<sub>max</sub>, peak plasma concentration; NA, not applicable.

# PAZOPANIB

Absorption est pH dépendante

La concentration < 20,5 µg/ml dans le cancer du rein et sarcome diminuent la PFS

338 patients

Dont 35,3% traité par antiacides

17% pendant au moins 80% du tps

de tt

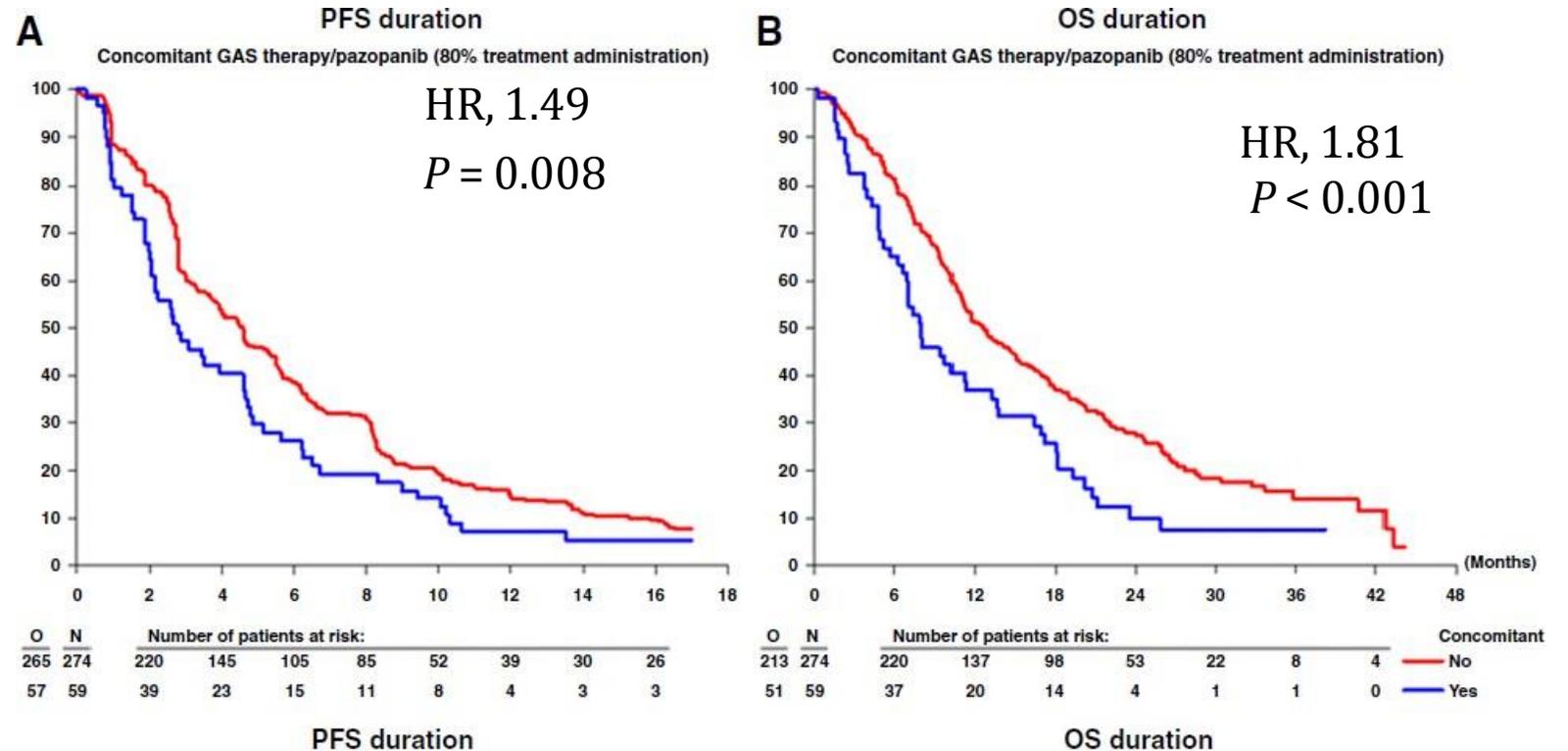
Baisse de la toxicité

HTA

Toxicité cutanée

Dysfonction thyroïde

=> Pas assez d'événements



# Le volume de distribution Vd

## DISTRIBUTION

- ↗ matière grasse augmente  
15% à 30% du poids corporel
- ↘ compartiment hydrique 42% à 33%
- ↘ masse maigre musculaire
- ↘ Albumine

↗ du Vd pour les médicaments liposoluble  
Risque d'accumulation

↘ Vd pour les médicaments hydrosoluble

Temozolomide  
Methotrexate  
Fluorouracil

Cyclophosphamide

La masse musculaire

✓ Age :

> 50 ans ↘ 1 à 2%/an

La masse grasse augmente de 30 à 50%

✓ **Cancer :**

↘ **chez 80% des patients**

Mesure par la coupe scanner en L3

# Relation entre sarcopénie et toxicité des chimiothérapies et thérapies ciblées

Risque multiplié entre 2 et 16 fois

Etude	Cancer	Traitement	N	Age Median	Mesure de toxicité	Evaluation CC	Association sarcopénie et toxicité	Association masse grasse avec toxicité
Prado et al 2009	Sein métastatique	Capecitabine	55	54,8+/- 10,4	Grade 2 ou +	TDM	<b>OUI</b> HR 4,1 p 0,04	ND
Antoun et al 2010	Rein métastatique	Sorafebub	55	59 38-76	Grade 2 ou +	TDM	<b>OUI</b> 37% vs 5% P= 0,005	ND
Mir et al 2012	CHC	Sorafenib	40	62,5 32-79	Grade 3-4	TDM	<b>OUI</b> 81% vs 31% P= 0,005	ND
Massicotte et al 2013	Médullaire de la Thyroïde	Vandetanib	33	51 27-69	Toute toxicité	TDM	<b>OUI</b> DLT	OUI Faible masse grasse viscérale et sous cutané
Huillard et al 2013	Rein métastatique	Sunitinib	61	60 21-83	Toute toxicité	TDM	<b>OUI</b> DLT	NB
Cushen et al 2014	Rein métastatique	Sunitinib	55	66 58-80	Toute toxicité	TDM	<b>OUI</b> DLT	NON

# Métabolisme

## METABOLISME

- ↳ Métabolisme hépatique
- ↳ Masse hépatique
- ↳ débit sanguin hépatique

Le Foie : principal voie métabolique des médicaments

- les enzymes du Cytochrome P450 interviennent dans le métabolisme de nombreux médicaments pour permettre la transformation en métabolite actif
- Selon ANSM : 50% des médicaments sont métabolisés par **CYP3A4**
- Mais aussi : CYP 1A2, CYP 2C9, CYP2D6

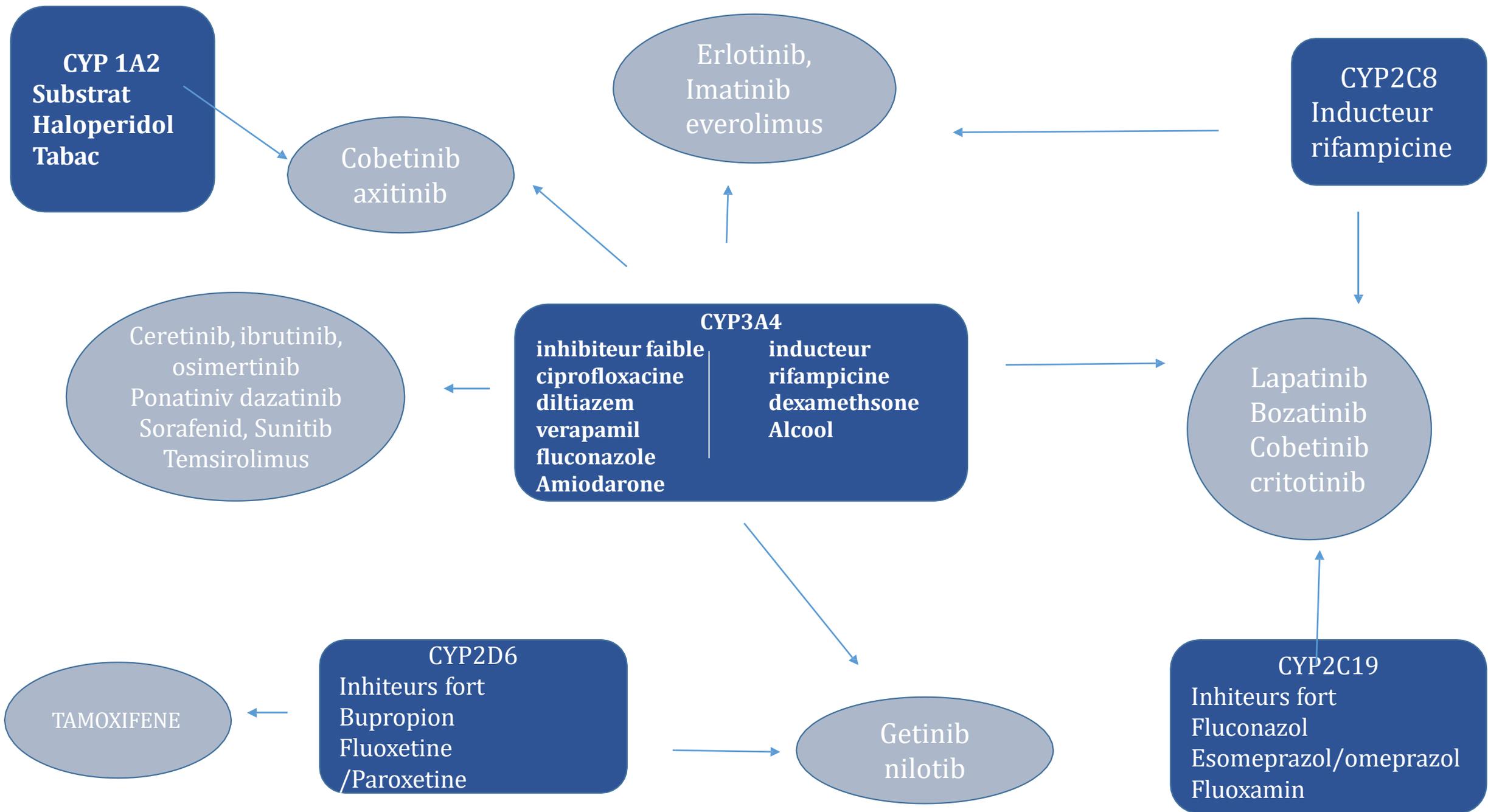
### INDUCTEUR OU INHIBITEUR

RISQUE DE SOUS DOSAGE  
ECHEC THERAPEUTIQUE

PROGRESSIVE 10/15 JOURS

RISQUE DE SURDOSAGE  
TOXICITE

IMMEDIAT



# Médecines complémentaires ou phytothérapie

exceptionnellement Titré à +,  
avonol, excellent pour Augr  
, Renforcer l'organisme, le  
concentration et la mémoire.



- 30 à 70% des patients que ce soit pour le cancer ou effets secondaires du traitement ou autres pathologies
- 57% des patients ne l'ont pas dit à leur médecin ....  
car personne ne leur a posé la question !!
- Interaction au niveau des CYP 3A4
- Inhibition Ginkgo biloba ( CYP2C19) et gingembre
- Induction Echinacea , Kava kava  
toxicité hépatique
- Millepertuis inductions de nombreux cyp => CONTRE INDICATION



# Spécificité pharmacocinétique de la personne âgée



## EXCRETION

- ↘ Flux sanguin rénal
- ↘ Filtration glomérulaire
- ↘ Sécrétion tubulaire
- ↘ Réabsorption tubulaire

Adaptation des doses de médicaments en fonction  
De la clairance de la créatinémie

METHOTREXATE  
CAPECITABINE  
FLUDARABINE

## LE BON USAGE CLINIQUE DU MÉDICAMENT

INSCRIPTION GRATUITE

29 mai 2019

Analyse Croisée



REIN



INTERACTIONS



GROSSESSE

### LE MODULE DIANE EST EN LIGNE

Nouveau module d'analyse d'interactions médicamenteuses sur GPR !

Découvrez notre nouveau module DIANE en cliquant sur « Lire la suite »



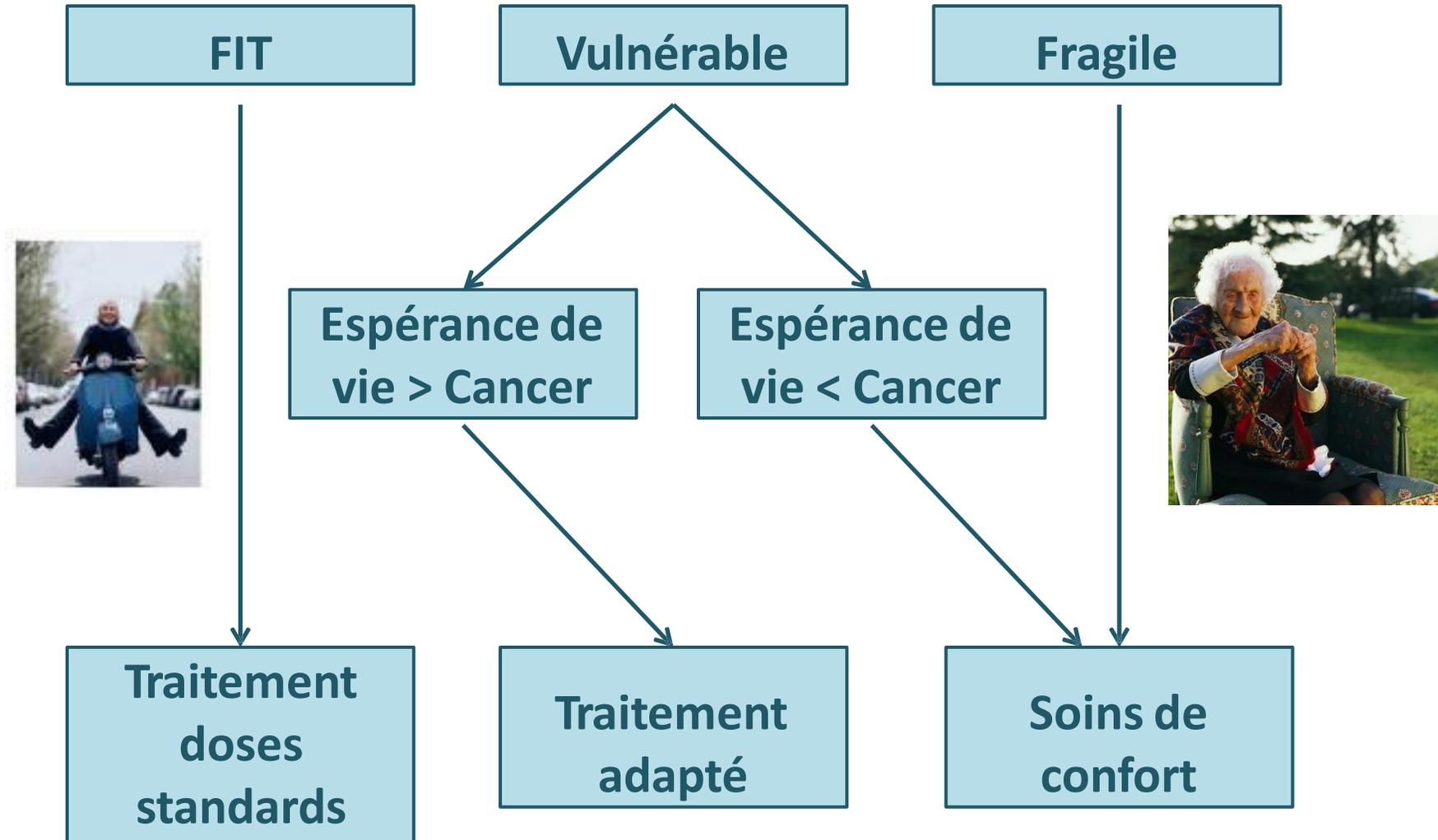
Lire la suite >

# La Classification de Balducci



	Type 1	Type 2	Type 3
Âge	> 75	> 75	>85
ADL	6/6	normal	Anormal
IADL	8/8	□ de 1 pt	□ Au moins 2 pts
Comorbidités	0	Un légère	≥ 2 sévères
Syndrome G	0	0	≥ 1
Mortalité	8-12%	16-25%	> 40%

# Arbre décisionnel



## Respiratoire

## SENSORIEL

Presby acousie  
Presbytie

## METABOLISME

Insulino-resistance



# Vieillesse usuel

## CŒUR

- réduction remplissage ventriculaire par défaut de relaxation
- Déconditionnement cardiaque à l'effort

## OS

- masse osseuse basse
- altération microarchitecture tissu osseux
- fragilité osseuse

## Médullaire

Baisse des réserves hématopoïetique

## CEREBRAL

- Augmentation des temps de réaction
- Réduction modérée des performances mnésiques en particulier les informations nouvelles.

## Respiratoire

BPCO 16,9%

## Cancer

20,2%

## METABOLISME

DNID +/- compliqué  
15,1%  
Dysthyroïdie

## CŒUR

HTA 46,4%(75%)  
Insuffisance cardiaque  
7,7% (diastolique)  
Cardiopathie ischémique  
ou angine de poitrine  
28,4%  
FA 12%

## SENSORIEL

DMLA  
Cataracte

Population générale  
80% des patients => >ou = 1



# Vieillesse vulnérable

## OS et articulaire 2,3%

Ostéoporose  
Fracture sur os  
ostéoporotique

## Médullaire

Myélodysplasie

## CEREBRAL

Démence 4,2%  
(6,9-29%)  
AVC 7,9%  
Troubles  
psychiatrique 4%

Baisse des capacités fonctionnelles

ADL/IADL

Baisse des capacités d'adaptation au stress



# Vieillesse pathologique

## OS et muscle

Hormonothérapie

## CEREBRAL

Hormonothérapie

## METABOLISME

Everolimus

## CŒUR

### ➤ Traitement Bradycardisant

Inhibiteurs ALK :  
alectinib brigatinib  
ceztinib crizotinib  
BCR ABL

### ➤ Allongement du QT

➤ ALK : ceztinib  
crizotinib  
➤ BCR abl : bosutinib  
➤ EGFR ; lapatinib  
vandetinib

## CŒUR

### ➤ Troubles cardiovasculaire

Ponatinib  
Lapatinib  
Cyclophosphamide  
Capecitabine  
Hormonothérapies +  
TAM (+ TE)  
Lenalidomide et  
pomalidomide (TE)

## OS et muscle

Chute  
Fracture  
Troubles de la marche

## CEREBRAL

Confusion  
Dépendance ADL et IADL  
Diminution observance  
Mises en place d'aides

## METABOLISME

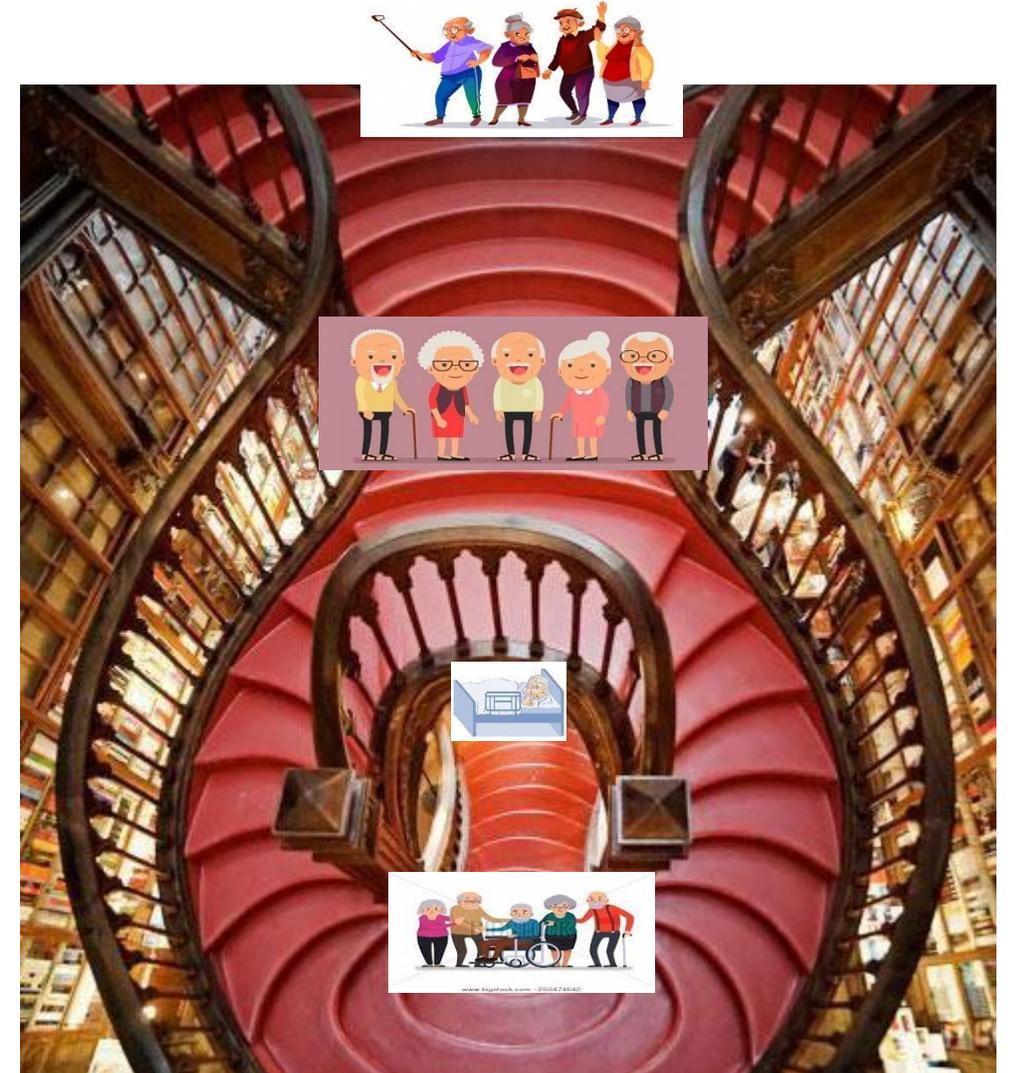
Hospitalisation  
Insulinothérapie

## CŒUR 50%

Décompensation  
Hospitalisation



ARRET DU TRAITEMENT  
DEPENDANCE  
INSTITUTIONALISATION  
DECES



# Chez la personne âgée



## Avantages

### Moins de contraintes

- Moins de visites médicales
- Flexibilités dans le temps et dans l'espace

### Améliore l'autonomie du patient

- Améliore le sentiment d'être un acteur de la maladie
- Moins de temps à l'hôpital

### Exposition prolongé au traitement

### Non invasif

- Evite les complications à long terme de l'accès IV et la chambre implantable

### Réduction des soins de santé autour du traitement



## Inconvénients

### Majoration du risque de polypharmacie et interactions

### Problème de biodisponibilité

- Efficacité peut être compromise par modification de l'absorption gastrique

### Modalité de prise compliqué surtout en cas d'altération cognitive ou environnement inadéquate

### Difficultés d'observance

- Non adhérences : diminution efficacité, échec et arrêt précoce du traitement
- Sur adhérence augmente risque de toxicité et intolérance au traitement

### Moins de soutien

- Sentiment d'isolement

### Moins de surveillance médicale

- Augmentation du risque d'erreur
- Moins bonne surveillance des toxicités

# conclusion

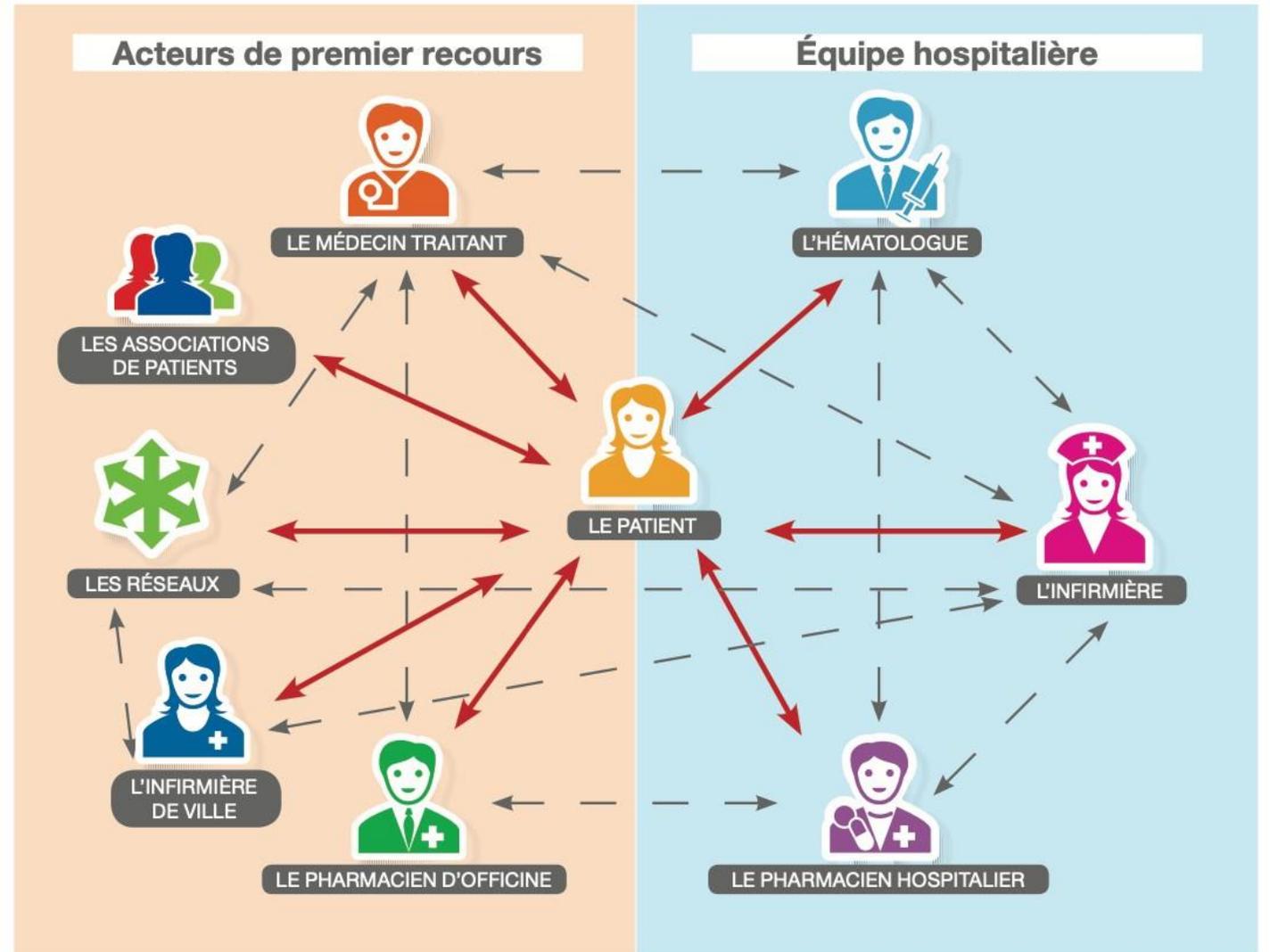
---

- Les thérapies orales sont vécues comme un progrès en raison de leurs efficacités et de leur profil de tolérance, mais nécessitent un encadrement strict
- **MAIS** il faut se souvenir
- Parcours complexe et pluridisciplinaire, d'autant plus chez la personne âgée
- Effets indésirables touchent quand même 7 à 10% des patients
- Interactions touchent 25 à 75% des patients
- Observance
  - 1 patient sur 6 prend correctement son traitement et
  - 1/3 oubli occasionnellement
- Coordination ville-hôpital primordiale

# Il faut le BON...



# Conclusion



MERCI DE  
VOTRE  
ATTENTION

---

