



# Thérapies ciblées : SUNITINIB – EVEROLIMUS

## *Mécanismes d'action - indication - toxicités*

**Journée patients-soignants GTE  
06/10/2017 – Hôpital Cochin**

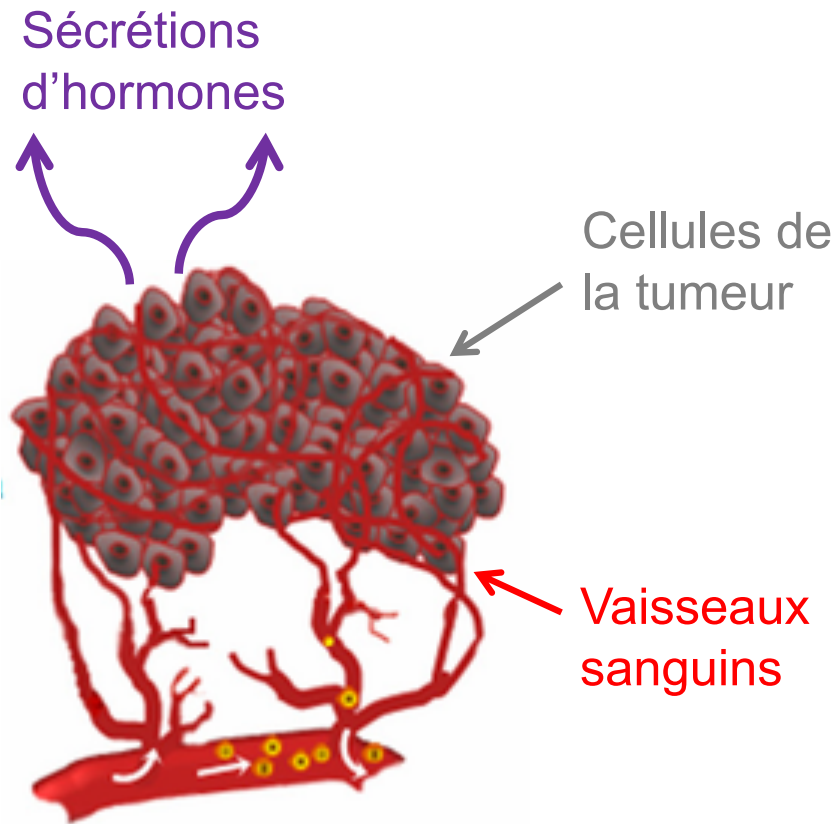
*Dr J.Hadoux & Dr A. Berdelou pour le  
Comité TNE Gustave Roussy*



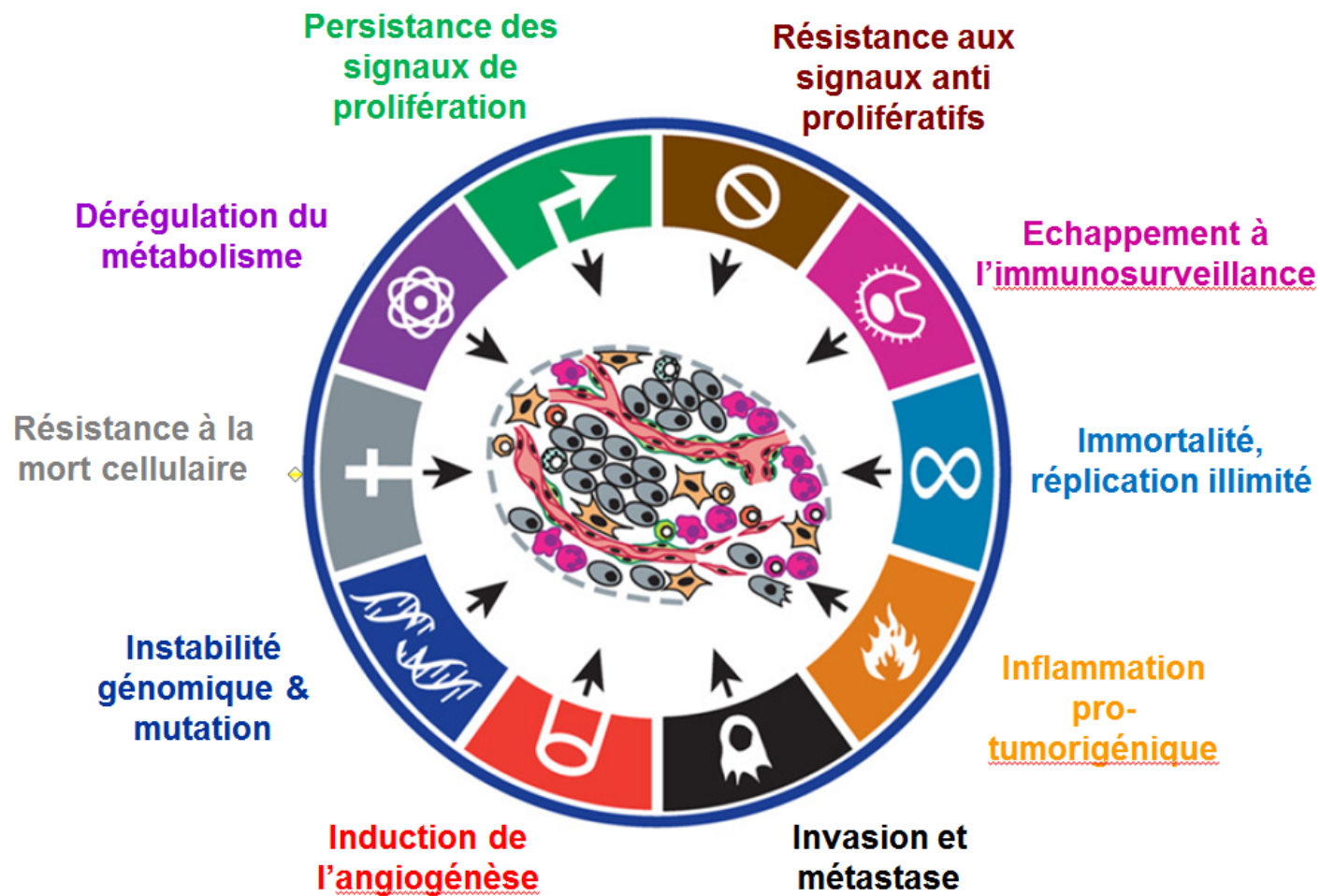
# *Sommaire*

- Thérapie ciblée
- Indications - efficacité
- Toxicités et leur gestion

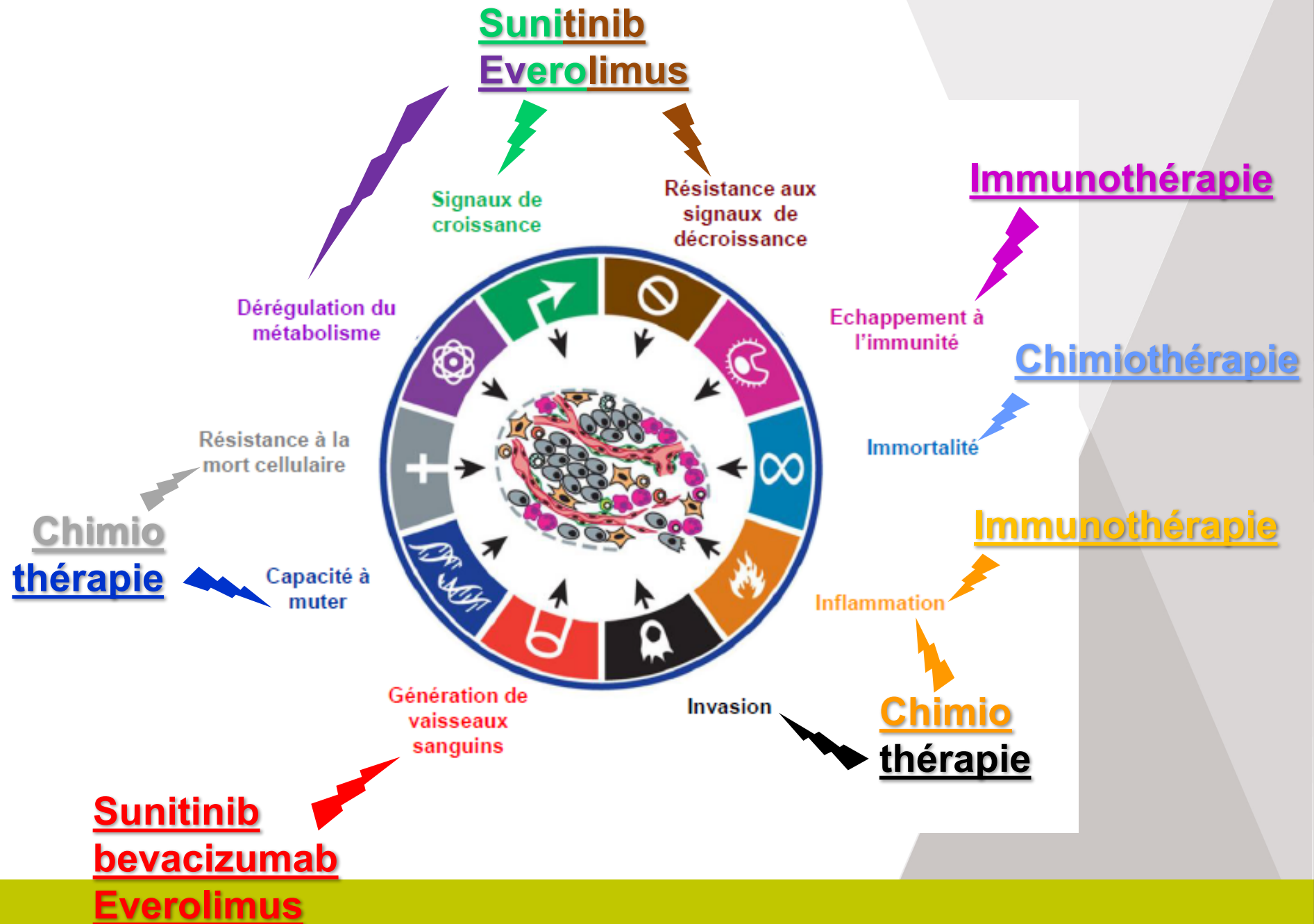
# Anatomie d'une tumeur neuroendocrine



# Mécanismes de cancérogénèse



# Les thérapies ciblées dans les TNE



# Les TNE peuvent survenir dans différents organes

## Fréquence

LARYNX <2%- 4%

THYMUS 2%-7%

**BRONCHES 19%-24%**

Estomac 4%-11%

DUODENUM 2%-8%

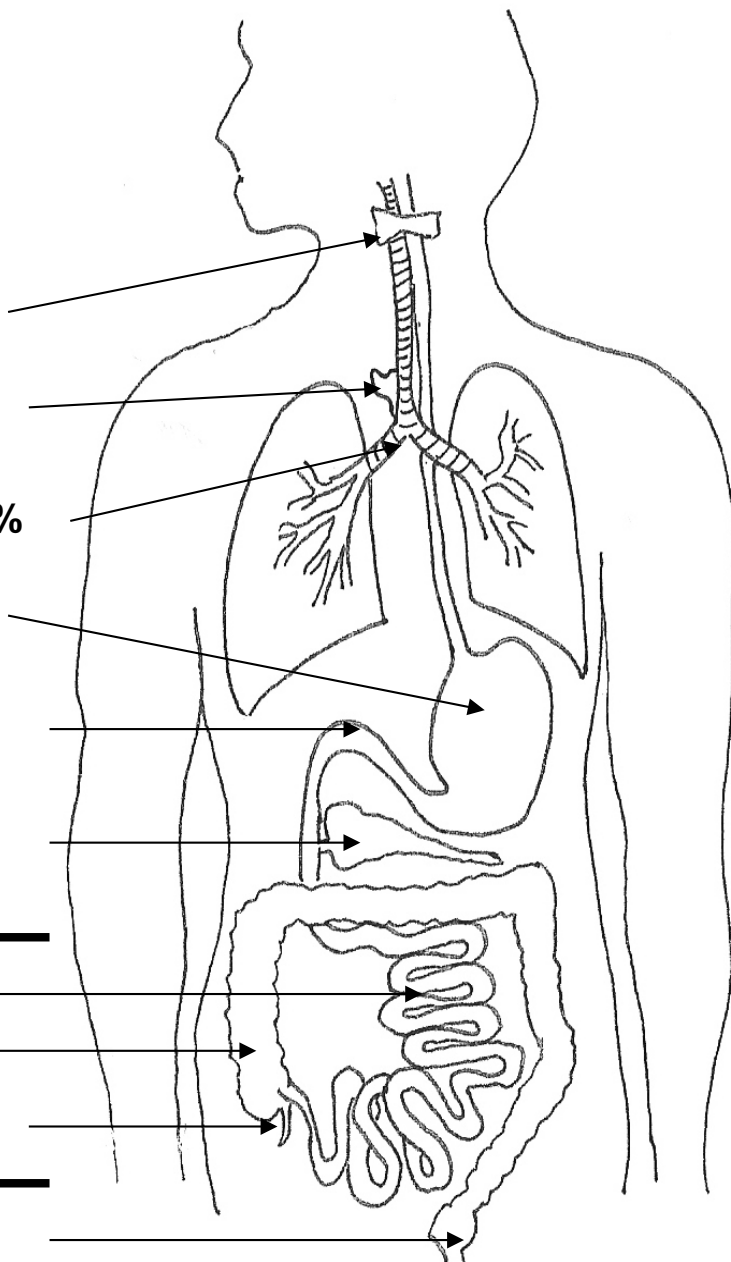
**PANCREAS 1%-5%**

**Intestin grêle 11%-25%**

COLON 3%-7%

APPENDICE 7%-9%

RECTUM 5%- 14%



*« Il n’y a pas une mais  
de nombreuses  
tumeurs  
neuroendocrines  
différentes,  
spécifiques pour  
chaque patient ».*

**Certains traitements sont communs à toutes les TNE  
d’autres sont spécifiques à certains sous-types.**

Analogues

Thérapies  
Ciblées

Chimio

Immuno

Wait  
&  
See

**TNE**

**Volume tumoral – Evolutivité  
grade - stade - sécrétion**

Radiothérapie  
Métabolique

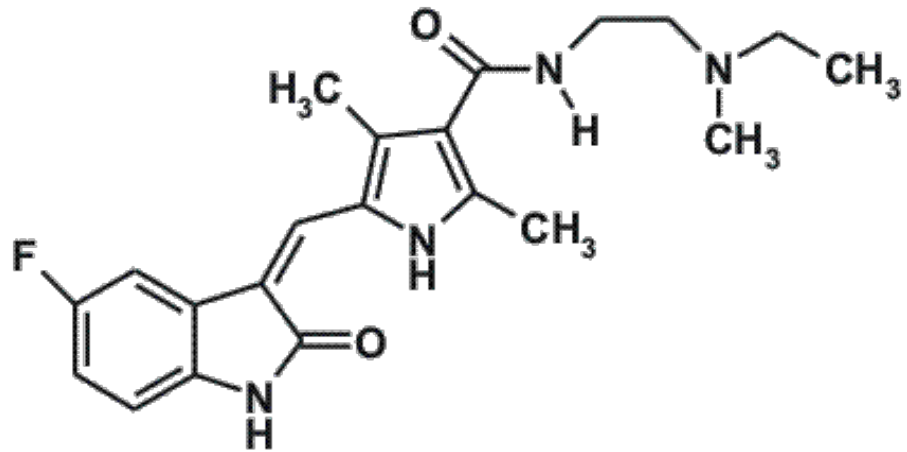
Chirurgie

R. I.

SBRT  
IMRT  
RTE

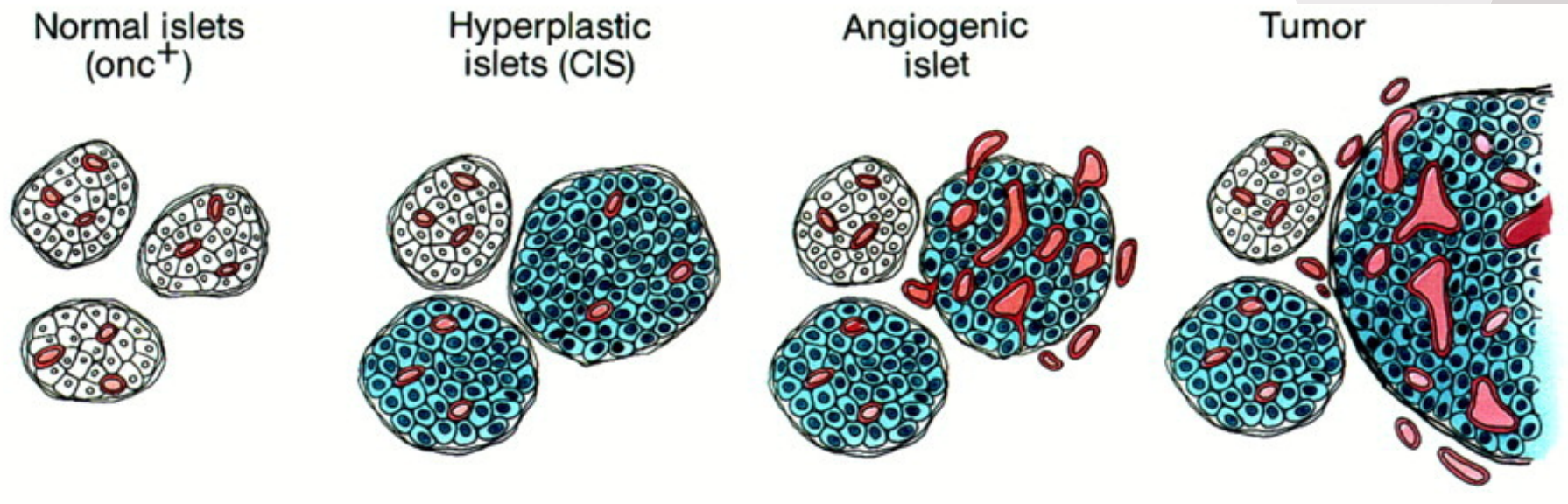


# SUNITINIB ( Sutent)

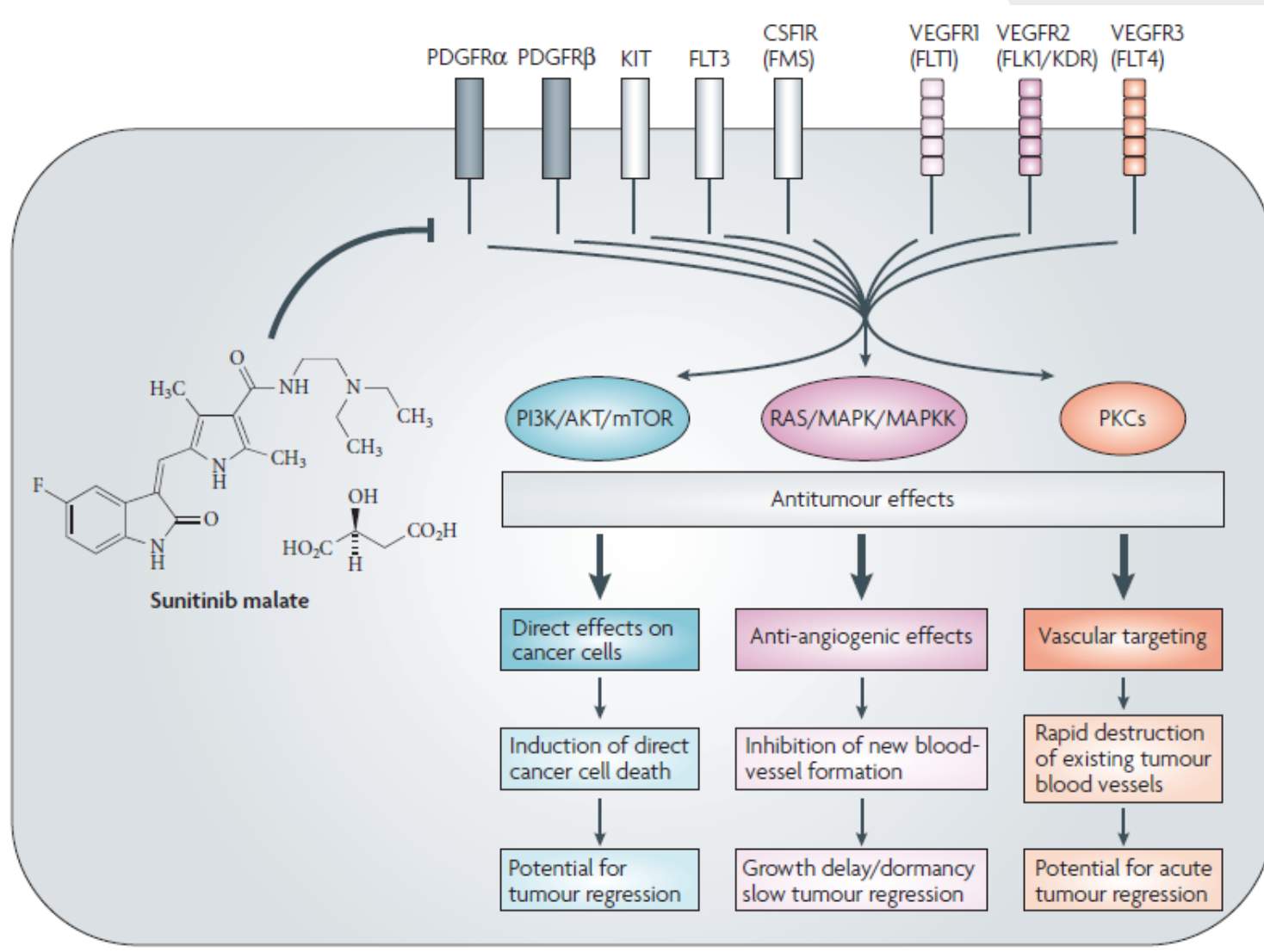




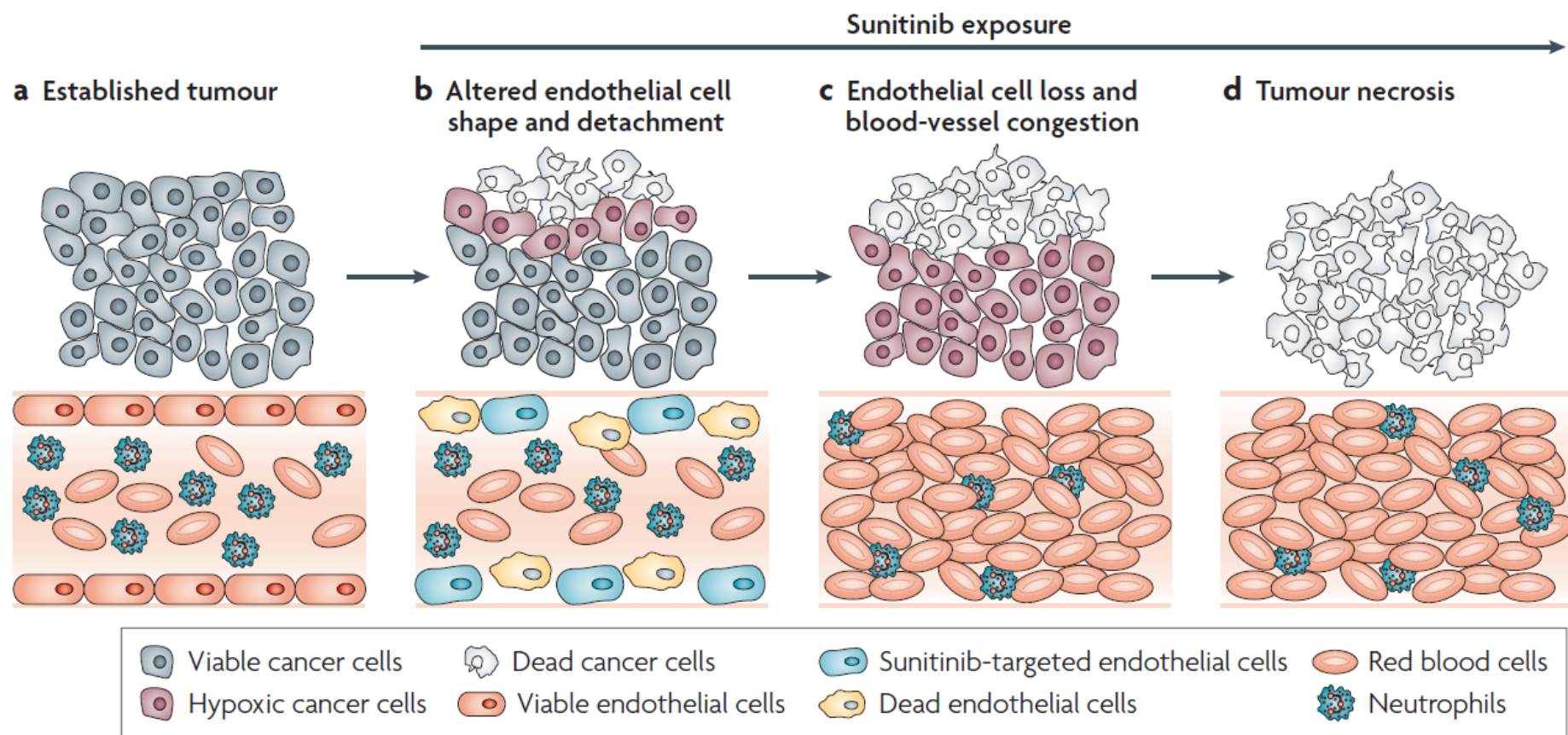
# Développement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques et switch angiogénique



# Mécanisme d'action du sunitinib: cibles



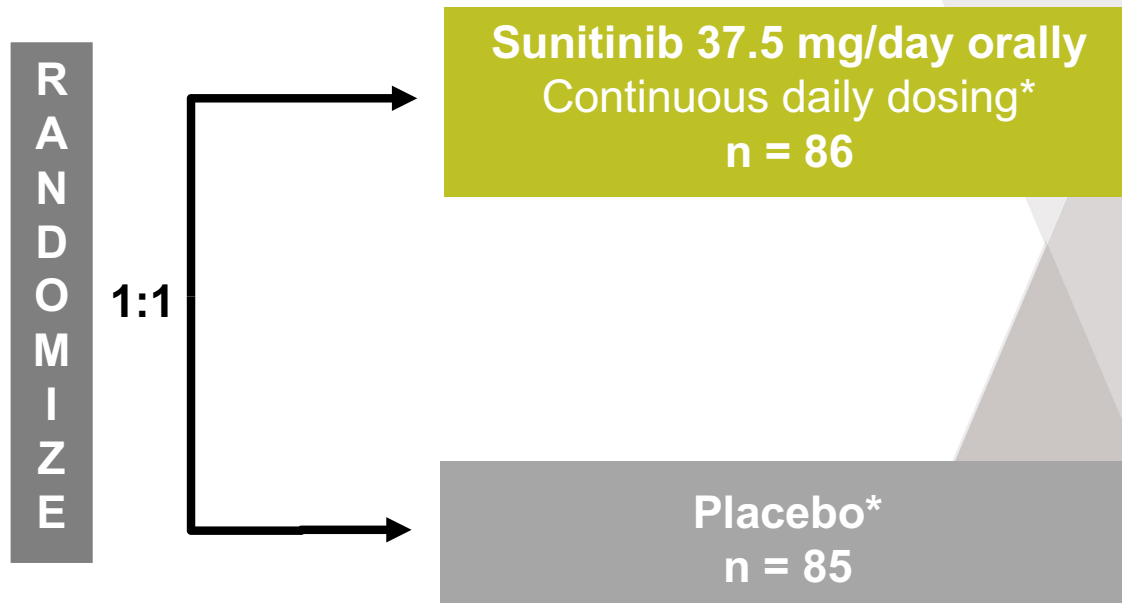
# Mécanisme d'action du sunitinib



# Phase III Sunitinib dans les TNE pancréas

- Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind trial
- Trial stopped after early unplanned analysis showed efficacy and safety benefit

**Patients with advanced pancreatic NET, Progressive disease within 12 months  
N = 171/340 patients enrolled**

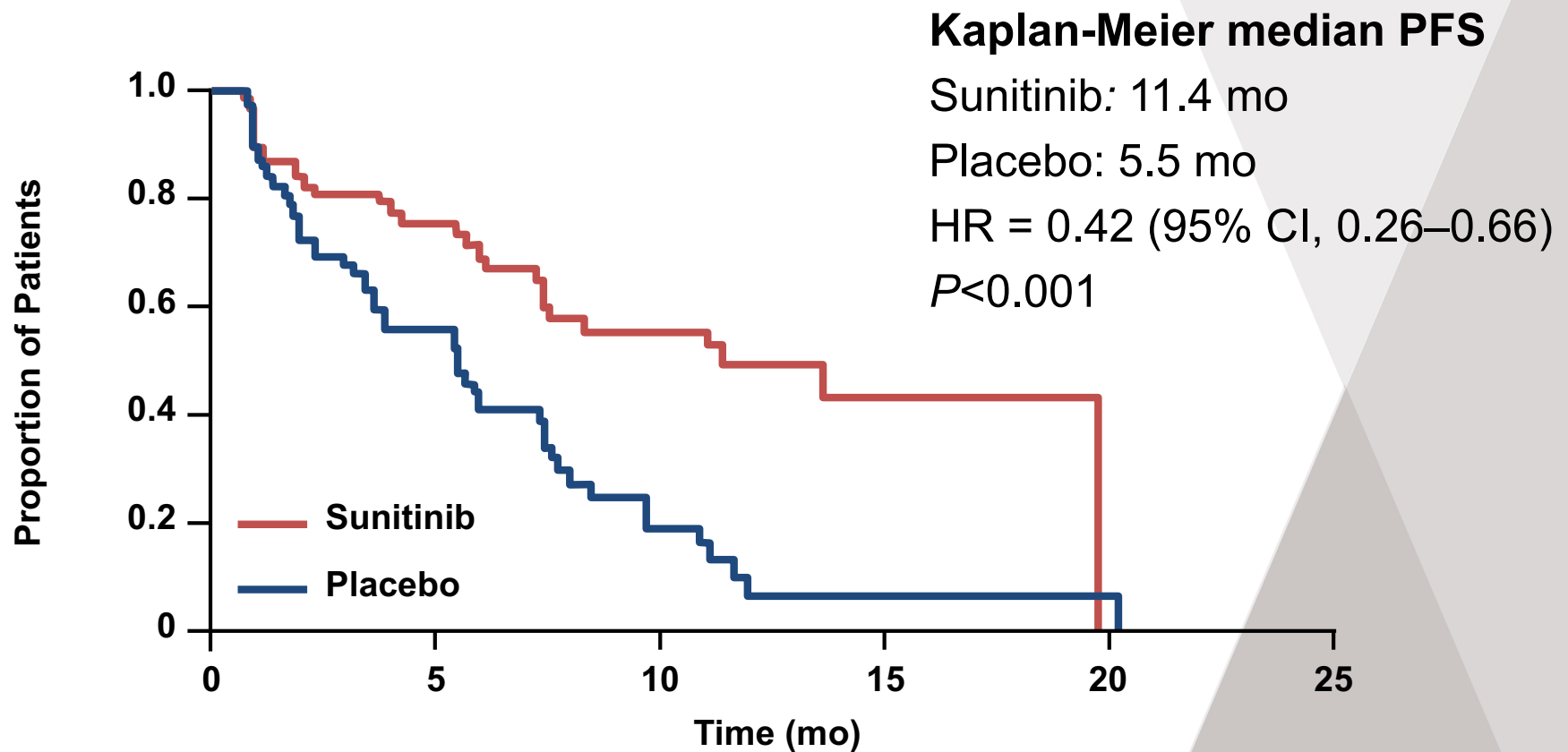


\*With best supportive care  
Somatostatin analogues were permitted

**Primary Endpoint: PFS**

**Secondary Endpoints: OS, ORR, TTR, duration of response, safety, and patient-reported outcomes**

# Sunitinib: avantage en survie sans progression



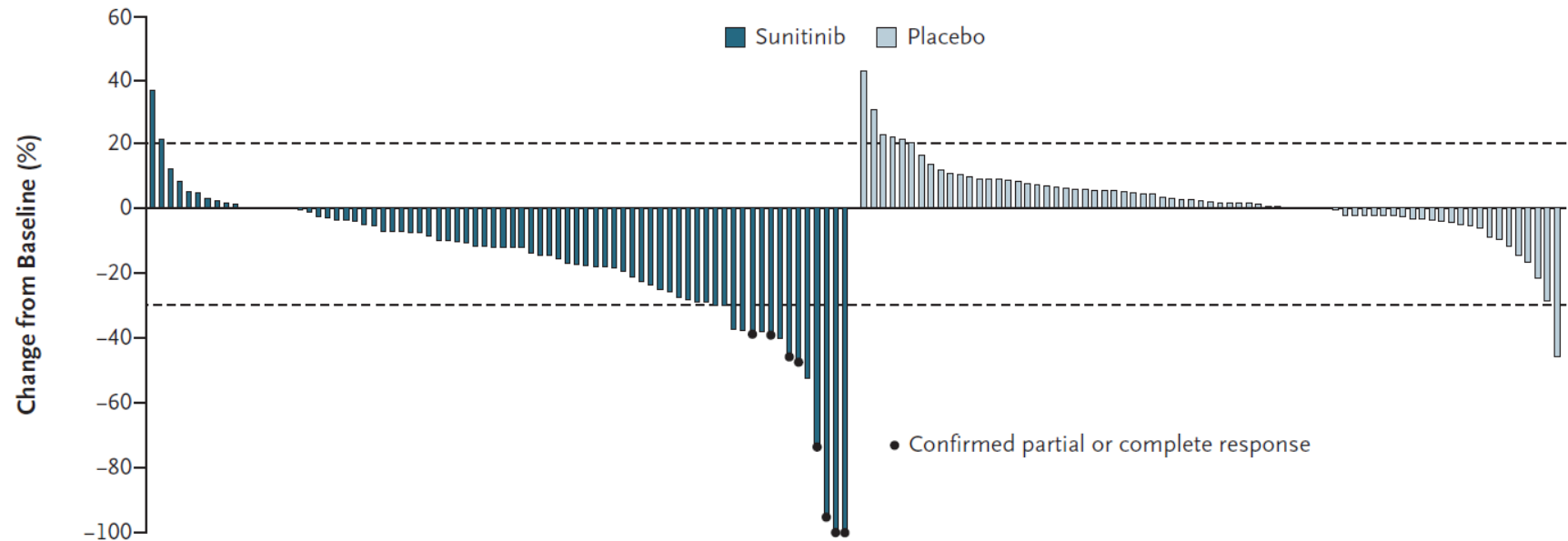
## Number at risk

Sunitinib	86	39	19	4	0	0
Placebo	85	28	7	2	1	0

\* Local review

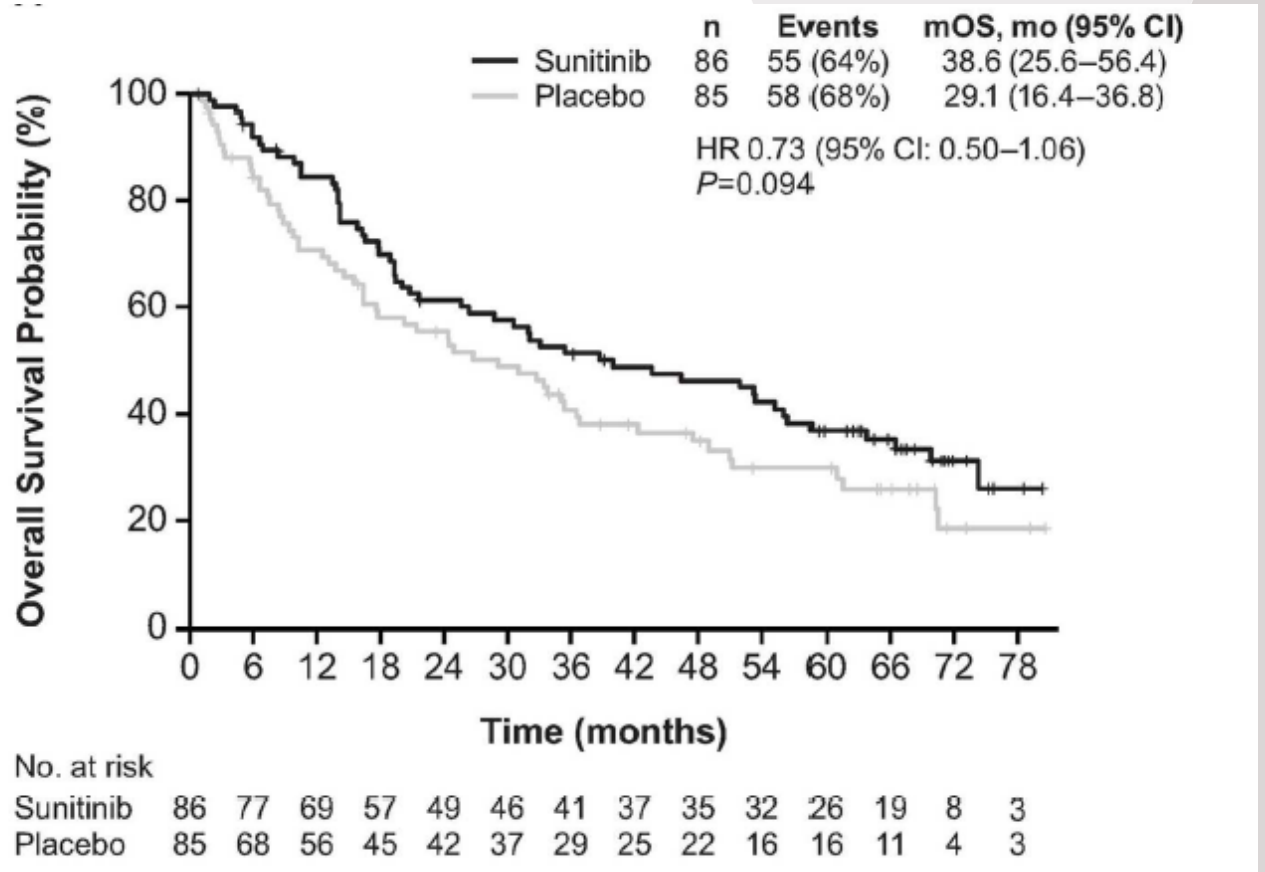
# Sunitinib: taux de réponse

Maximum Percent Change from Baseline in the Sum of the Longest Diameters of Target Lesions



9,3% des patients ont eu une diminution de leur tumeur > 30%

# Phase III sunitinib: actualisation survie globale



## Mise à jour Survie globale:

- 64% DC sunitinib, 68% DC placebo
- 69% de cross over placebo → sunitinib
- 38,6 mois vs 29,1 mois, HR 0,73 (0,5-1,06) p= 0,094

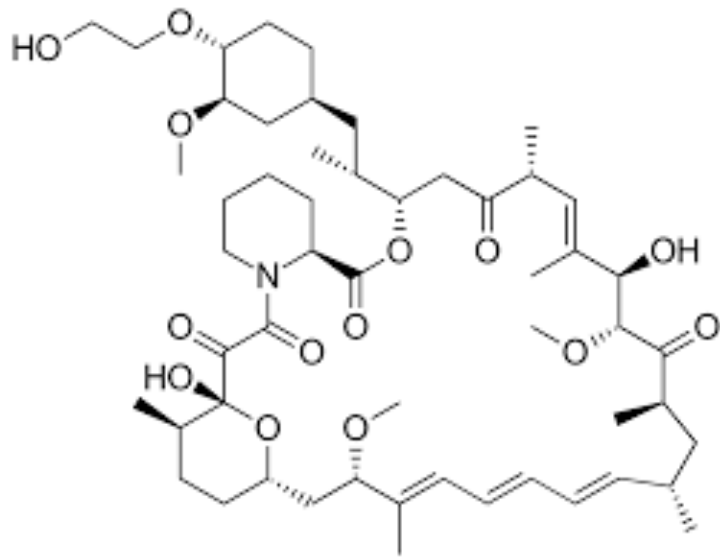
# Sunitinib (Sutent®)

**Indication:** SUTENT est indiqué dans le traitement des **tumeurs neuroendocrines du pancréas (pNET) non résécables ou métastatiques, bien différenciées, avec progression** de la maladie chez l'adulte.

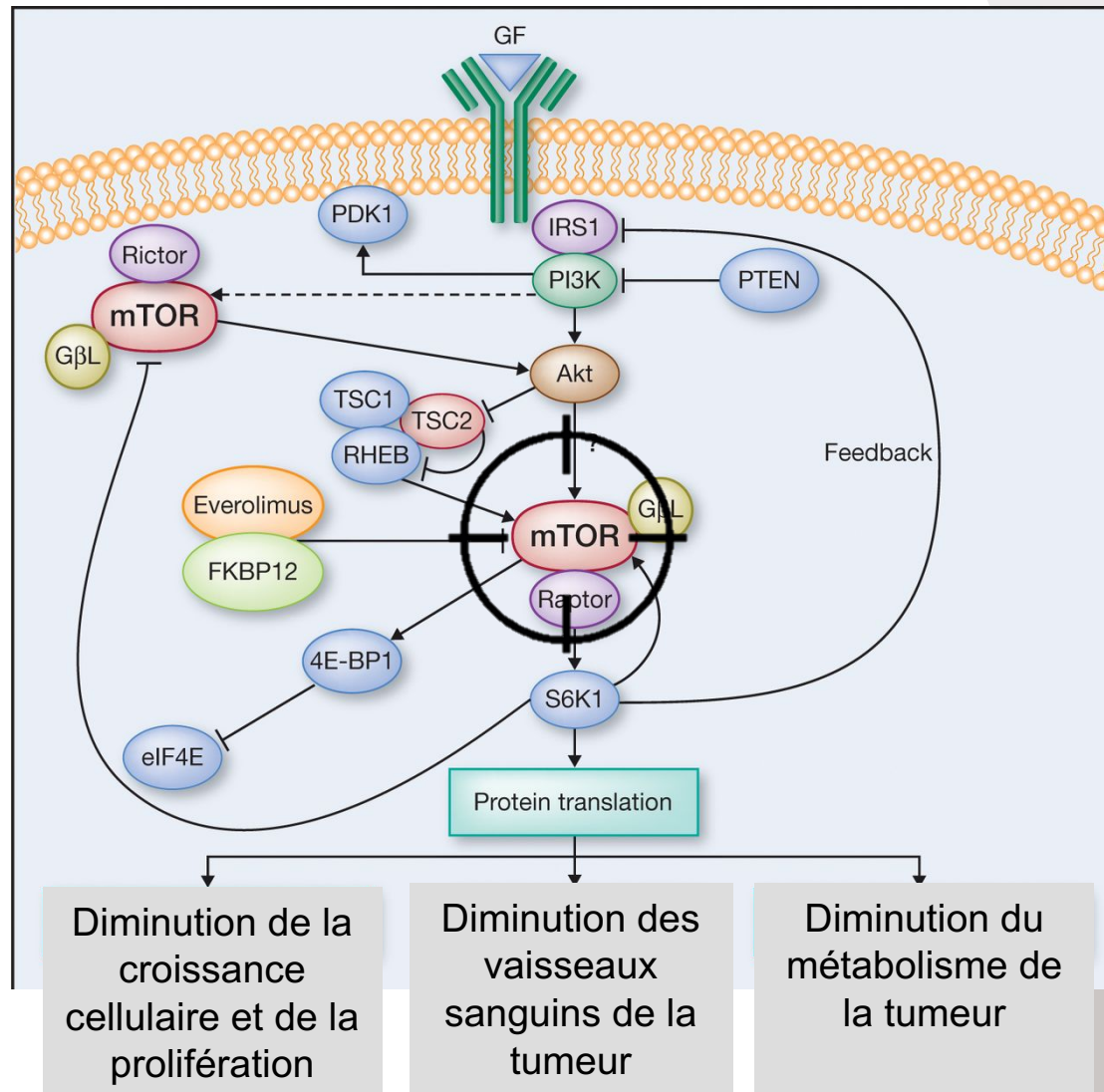
- Dose: 37,5 mg par jour en continu
- Gélules de 37,5 , 25 et 12,5 mg
- À prendre 1 fois par jour pendant ou en dehors des repas.



# EVEROLIMUS (Afinitor®)



# Cibles de l'afinitor



# RADIANT-3: TNE pancréas Design

Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial

Patients with  
advanced  
pancreatic NET

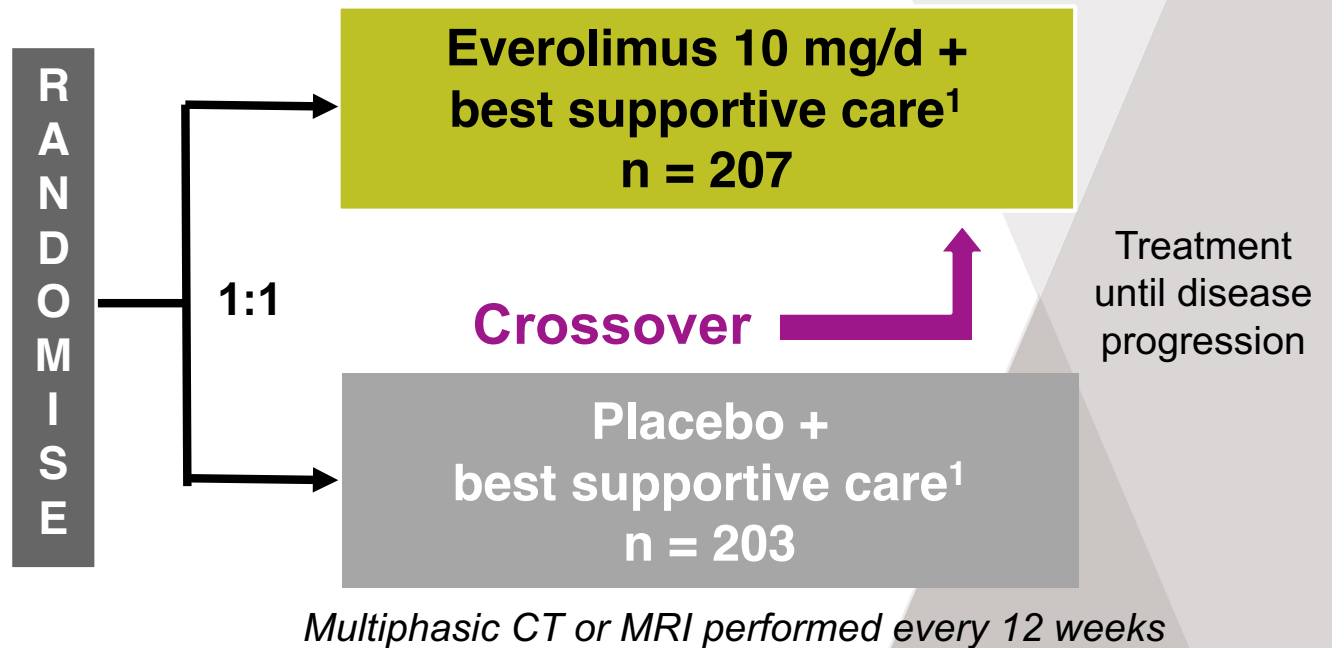
Progressive disease  
within 12 months

N = 410

15% grade 2

Stratified by:

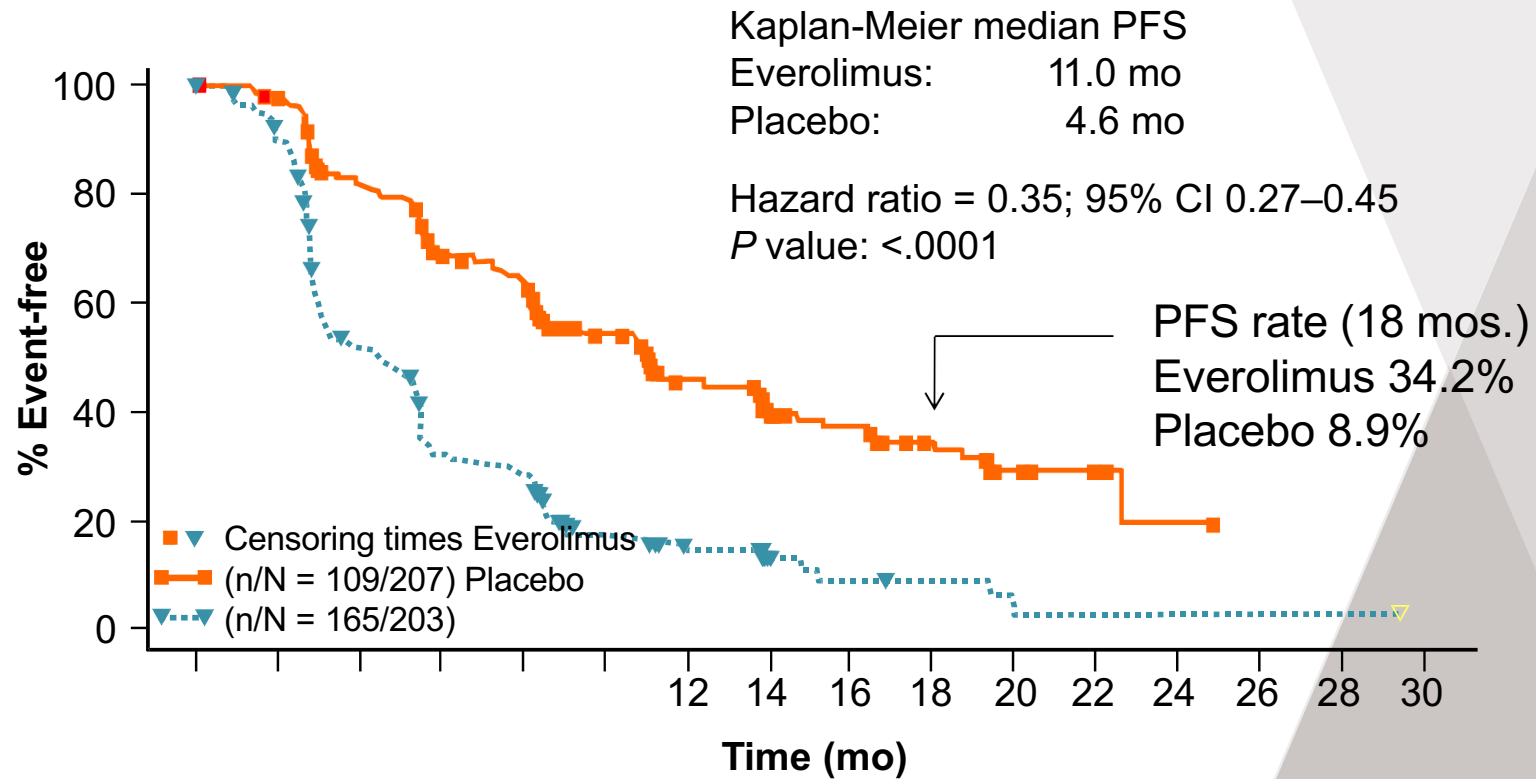
- WHO PS
- Prior chemotherapy



**Primary Endpoint: PFS**

**Secondary Endpoints:** OS, ORR, biomarkers, safety, pharmacokinetics (PK)

# RADIANT-3: amélioration de la survie sans progression



# RADIANT-4: toutes TNE non fonctionnelles sauf pancréas - Design

**Patients with well-differentiated (G1/G2), advanced, progressive, nonfunctional NET of lung or GI origin (N=302)**

- Absence of active or any history of carcinoid syndrome
- Pathologically confirmed advanced disease
- Radiologic disease progression in  $\leq$  6 months
- 35% de grade 2

R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
E

2:1

Everolimus 10 mg/day  
N=205

Placebo  
N=97

Treated until PD,  
intolerable AE, or  
consent withdrawal

## Endpoints:

- **Primary:** PFS (central)
- **Key Secondary:** OS
- **Secondary:** ORR, DCR, safety, HRQoL (FACT-G), WHO PS, NSE/CgA, PK

## Stratified by:

- Prior SSA treatment (yes vs. no)
- Tumor origin (stratum A vs. B)\*
- WHO PS (0 vs. 1)

**Stratum A (better prognosis)** – appendix, caecum, jejunum, ileum, duodenum, and NET of unknown primary.

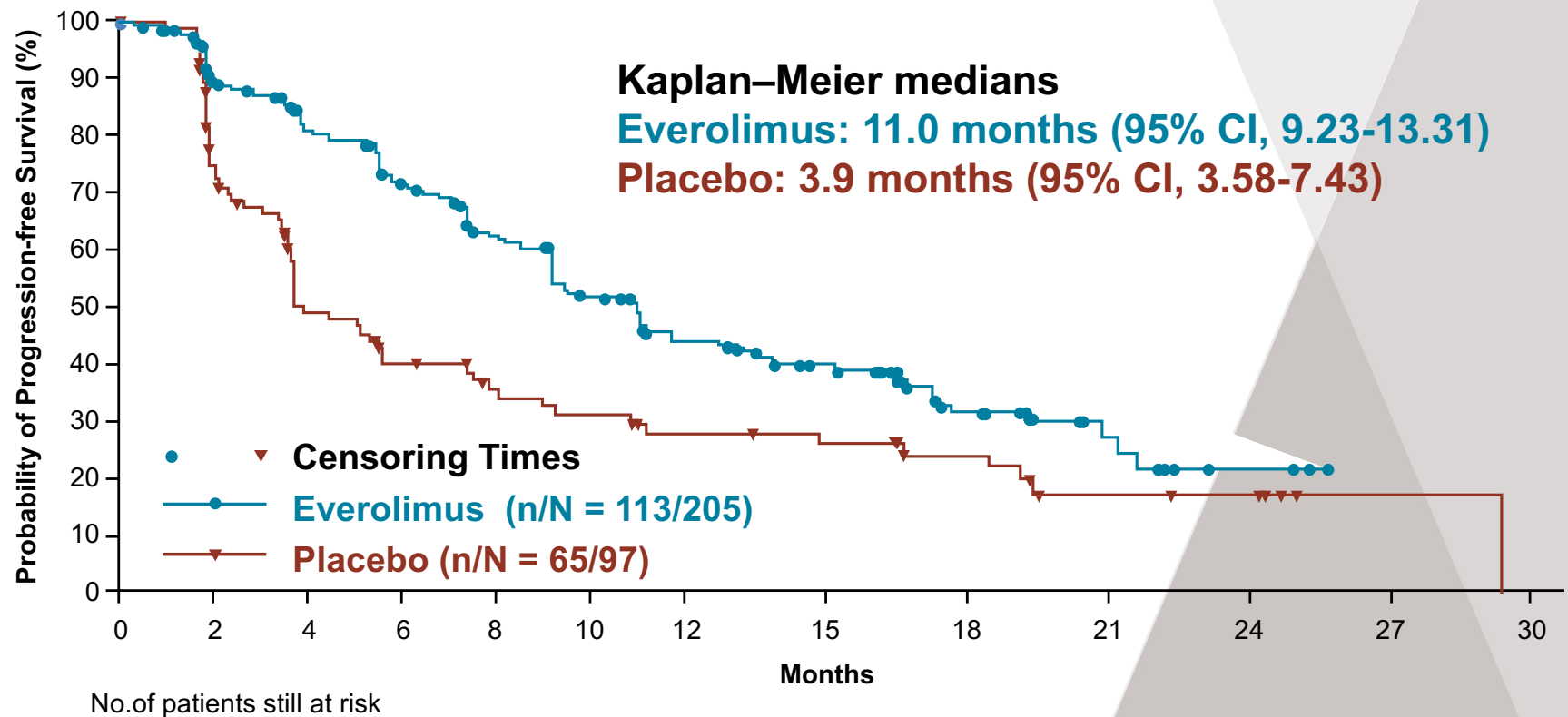
**Stratum B (worst prognosis)** – lung, stomach, rectum, and colon except caecum.

Crossover to open-label everolimus after progression in the placebo arm was not allowed prior to the primary analysis.

# RADIANT-4: avantage en survie sans progression

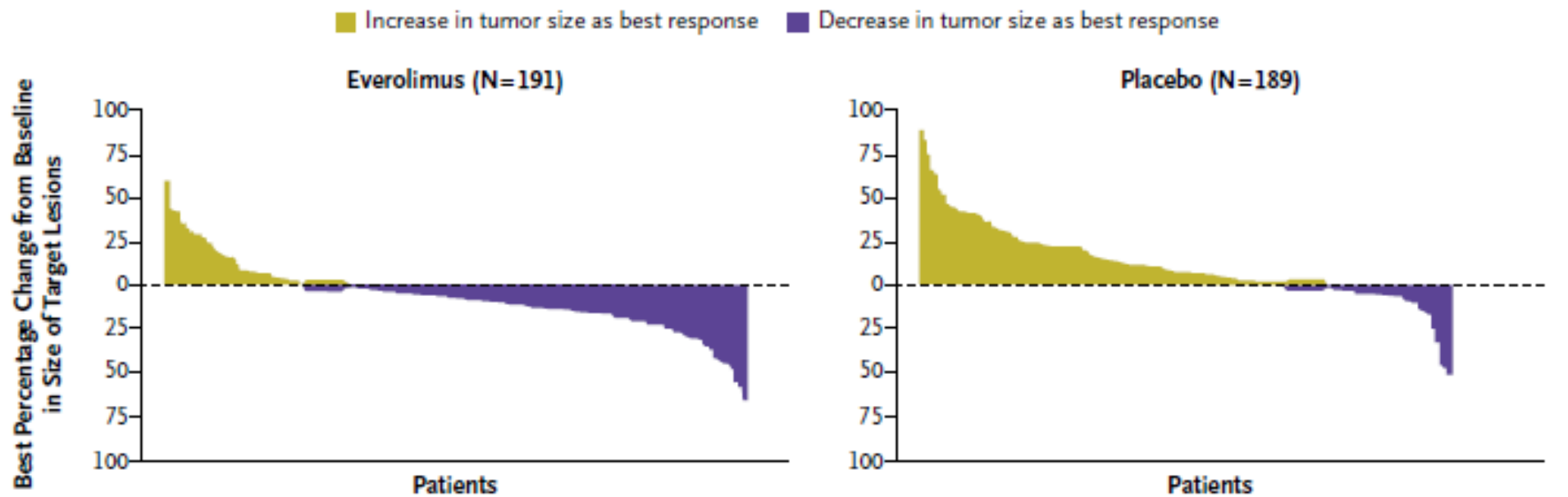
52% reduction in the relative risk of progression or death with everolimus vs placebo

HR = 0.48 (95% CI, 0.35-0.67);  $P < 0.00001$



Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

# RADIANT-3: peu de réponse partielle



ORR: 5% vs 2%

Diminution taille: 64,4% (evero) vs 20,6% (Placebo)

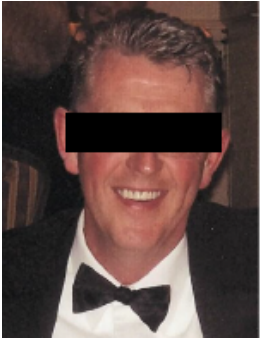
# Everolimus (Afinitor®)

***Indication: pour les patients atteints de tumeur neuroendocrine non opérable ou métastatique avec progression de la maladie, avec ou sans sécrétion et quelle que soit la localisation.***

- Comprimés de 10 mg
- À prendre 1 fois par jour pendant ou en dehors des repas.
- Diminution de dose à 5 ou 7,5 mg en cas d'effet secondaire
- Effets secondaires : aphtes, boutons/éruptions cutanées, fatigue, diarrhées, infections, nausées, diminution de l'appétit, anémie, perte de goût, pneumopathie, œdèmes, hyperglycémie, hypercholestérolémie.



# Toxicités des thérapies ciblées et leur gestion



# Prévention des toxicités : quels objectifs ?

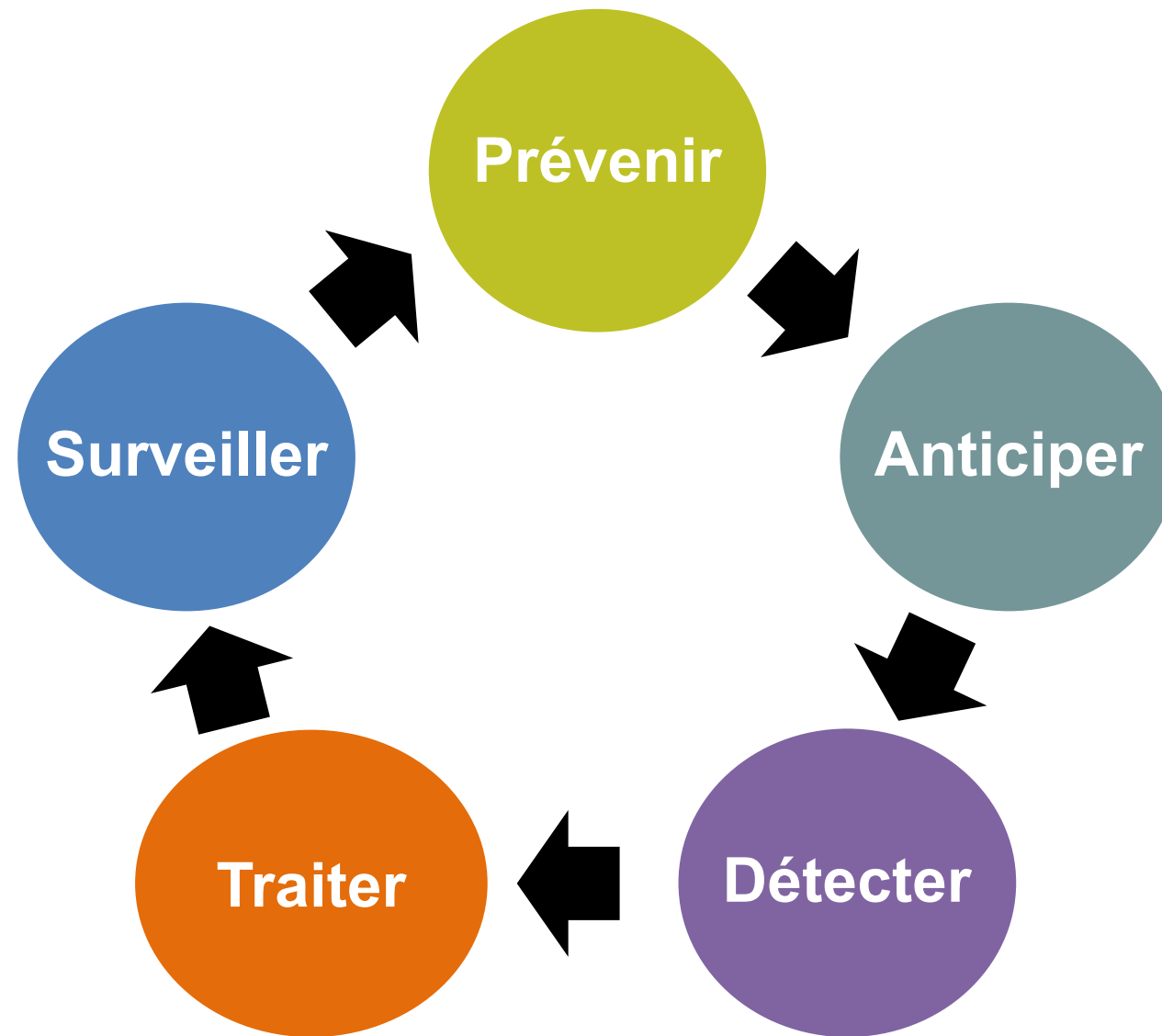


Contexte spécifique :

- Maladie chronique car survie prolongée
- Observance diminue avec la durée du traitement

**→ Importance de la prise en compte la qualité de vie**

# Le cercle vertueux de la gestion des toxicités



## Prévenir

Nous avons des médicaments contre les effets secondaires du traitement...

## Anticiper

... et d'autres médicaments pour les effets secondaires des médicaments dirigés contre les effets secondaires du traitement...





Prévenir

# Information

- Importance de la consultation d'annonce : possible collaboration oncologue/infirmier(e)
- Utilisation d'outils d'information
- Référents – contacts
- Que faire en cas d'urgence ?

Prévenir

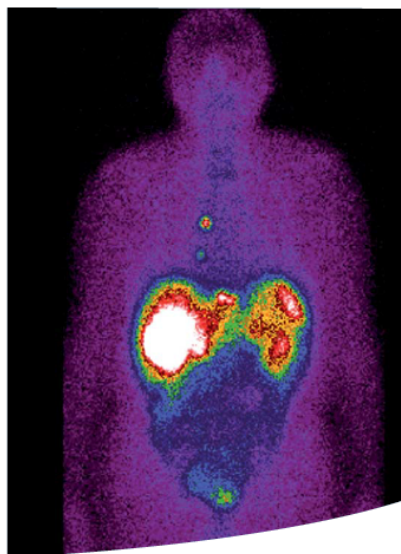
# Livrets patients – Carnets de suivi

Infos patients



La médecine à l'Institut Gustave Roussy

Les tumeurs neuro-endocrines



Institut de cancérologie  
**GUSTAVE ROUSSY**  
VILLERJUIF - www.igrr.fr

DOCUMENT S'INSCRIVANT DANS LE CADRE D'UN PLAN DE GESTION DE RISQUE

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne semblerait pas lié à la notice d'information. Vous pouvez également signaler les effets indésirables directement via le système national de surveillance : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

mieux comprendre...

SUTENT® (Sunitinib)  
dans le traitement  
des Tumeurs  
endocrines du pancréas



• SUTENT® (Sunitinib) est indiqué dans le traitement des tumeurs neuroendocrines pancréatiques bien différenciées en progression, non résecables ou métastatiques chez l'adulte. L'expérience en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement est limitée.

Pfizer Oncologie

Carnet de suivi

Afinitor® est un médicament exclusivement disponible sur prescription

**AFINITOR**®  
(everolimus) Comprimés  
2,5 mg, 5 mg, 10 mg

Prévenir

# Contacts

En cas de problème,  
vous pouvez contacter le service qui assure votre traitement :

/ En semaine, de 8 h à 18 h

- Si vous êtes traité à l'Hôpital de jour  
L'infirmière intercure : Tél. : **01 42 11 48 51**

- Si vous êtes traité en hospitalisation

Le médecin : .....

Le cadre de santé : .....

La secrétaire : .....

Les infirmières : .....

- **Après 18h, le week-end et jours fériés**

Appelez le standard, accessible 24h/24

Tél. : **01 42 11 42 11**

qui vous mettra en relation avec le médecin de garde.

## SERVICE D'ACCUEIL MEDICAL NON PROGRAMME

- Ce service est réservé aux patients pris en charge à Gustave Roussy. Il ne traite que les symptômes urgents liés à votre pathologie oncologique. **Il est ouvert 24h/24h, 7 jours/7.** Il est constitué d'une unité de consultations (6 salles) et d'une unité d'hospitalisation (6 lits de courte durée).

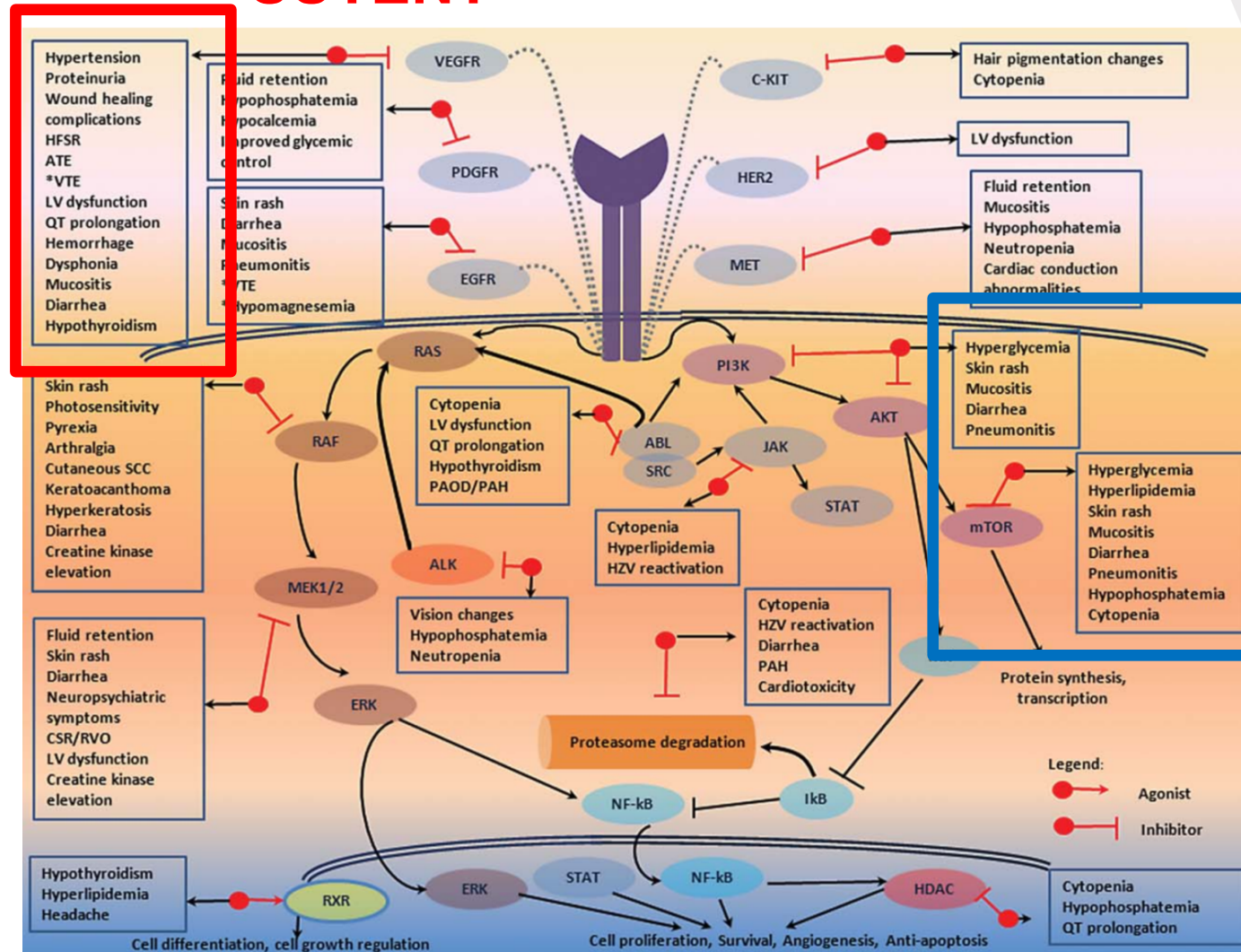
- En cas de problème, contactez votre médecin traitant ou le secrétariat de votre médecin référent à Gustave Roussy, qui pourront éventuellement décider de vous orienter vers ce service.

- Vous devez systématiquement appeler au **01 42 11 50 00**, avant votre venue.

Anticiper

# Toxicité attendue en fonction des cibles du médicament

SUTENT



EVEROLIMUS



Anticiper

## Toxicité attendue des thérapies ciblées dans les TNE

### SUTENT

- Diarrhée: 59%
- Nausées: 45%
- Fatigue: 34%
- Cheveux blancs 29%
- Neutropénie: 29%
- Hypertension 26%
- Syndrome mains-pieds: 23%
- Anorexie 22%
- Mucite 22% (18% G1-2)
- Epistaxis 20%
- Perte de poids 16%

### EVEROLIMUS

- Mucite: 63%
- Diarrhée: 31%
- Fatigue: 31%
- Rash: 27%
- Nausée: 17%
- Anémie: 16%
- Perte d'appétit: 16%
- Pneumopathie: 16%
- Dysgueusie 15%
- Toux 13%
- Hyperglycémie: 10%

Anticiper

## Toxicité attendue des thérapies ciblées dans les TNE

### SUTENT

- **Diarrhée: 59%**
- Nausées: 45%
- Fatigue: 34%
- **Cheveux blancs 29%**
- Neutropénie: 29%
- **Hypertension 26%**
- **Syndrome mains-pieds: 23%**
- Anorexie 22%
- Mucite 22% (18% G1-2)
- Epistaxis 20%
- **Perte de poids 16%**

### EVEROLIMUS

- **Mucite: 63%**
- **Diarrhée: 31%**
- Fatigue: 31%
- **Rash: 27%**
- Nausée: 17%
- Anémie: 16%
- Perte d'appétit: 16%
- **Pneumopathie: 16%**
- Dysgueusie 15%
- Toux 13%
- **Hyperglycémie: 10%**

Détecter

# Évaluation de la sévérité des EI: l'échelle NCI CTCAE V4.0

*Le grade se réfère à la sévérité de l'effet secondaire*

- |                |  |
|----------------|--|
| <b>Grade 1</b> | <b>EI asymptomatique ou léger;</b><br>observation clinique uniquement, pas de traitement<br>nécessaire   |
| <b>Grade 2</b> | <b>EI modéré;</b> nécessite un traitement symptomatique<br>ou local non invasif.   |
| <b>Grade 3</b> | <b>EI Sévère</b> ou médicalement significatif mais ne<br>menaçant pas le pronostic vital, un traitement<br>important/une hospitalisation est<br>nécessaire |
| <b>Grade 4</b> | <b>EI menaçant le pronostic vital;</b> une prise en charge<br>médicale urgente est nécessaire  |
| <b>Grade 5</b> | <b>Décès</b> relié à l'effet indésirable.  |

Détecter

# Adaptation du traitement en fonction de la sévérité des EI

Traiter

## **Grade 1-2 :**

Traitement symptomatique ou étiologique, **pas de réduction de dose, poursuite du traitement**

## **Grade 3 ou grade 2 non supportable:**

**1<sup>ère</sup> fois:** traitement symptomatique ou étiologique, arrêt du médicament puis reprise quand grade  $\leq 1$  au 1<sup>er</sup> palier de dose inférieur

**2<sup>ème</sup> fois :** traitement symptomatique ou étiologique, arrêt du médicament puis reprise quand grade  $\leq 1$  au 2<sup>ème</sup> palier de dose inférieur

## **Grade 4:**

**1<sup>ère</sup> fois:** traitement symptomatique ou étiologique, arrêt du médicament puis reprise quand grade  $\leq 1$  au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> palier de dose inférieur

**2<sup>ème</sup> fois :** Arrêt définitif du traitement

**Anticiper**

# Hypertension

- Survient pour tous les médicaments ciblant l'angiogénèse
- Le pourcentage et la sévérité varie en fonction des molécules: 20 à 30% des patients
- Dans l'étude TNE pancréas: 27% des patients, 17% peu sévère et 10% sévère
- Survient le plus souvent dans le premier mois du traitement
- Il est nécessaire de contrôler la tension artérielle AVANT de débuter le traitement

Anticiper

## Anticiper l'hypertension

Traiter

- **Avant de commencer le sunitnib**
  - Vérifier l'échographie cardiaque
  - Vérifier la tension artérielle
  - Vérifier la fonction rénale et rechercher une protéinurie
- **Automesure ++++**
  - <http://www.hy-result.com/>
- **Prescrire des anti HTA d'emblée si TA > 14/9**

# Anticiper

## Anticiper l'hypertension

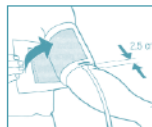


### AUTOMESURE DE LA TENSION ARTÉRIELLE : mesurer, calculer, communiquer, comprendre



#### 1/ Mesurer

- Lisez le mode d'emploi de votre tensiomètre.
- Installez l'appareil sur une table.
- Asseyez-vous, remontez votre manche.
- Reposez-vous 5 minutes environ.
- Enfilez le brassard au niveau de votre bras, et ajustez-le à la bonne hauteur dans le sens indiqué par le fabricant.
- Placez votre bras sur la table à la hauteur de votre cœur (au niveau de votre poitrine à la hauteur de votre sein). Il doit être fléchi comme sur le dessin.
- Déclenchez l'appareil pour gonfler le brassard (pendant le gonflage et le dégonflage ne bougez pas et restez détendu).



Pour vous familiariser avec votre appareil, faites plusieurs essais sans tenir compte des premiers résultats, puis :



#### Mesurez votre tension, matin et soir, pendant 3 à 5 jours de suite :

- Le matin, avant le petit-déjeuner, avant de prendre vos médicaments.
- Le soir, avant de vous coucher.
- Le matin et le soir, répétez la manœuvre 3 fois de suite, à 1 ou 2 minutes d'intervalle.

		Mesure 1		Mesure 2		Mesure 3	
		SYS	DIA	SYS	DIA	SYS	DIA
Jour 1	Matin						
	Soir						
Jour 2	Matin						
	Soir						
Jour 3	Matin						
	Soir						
Jour 4	Matin						
	Soir						
Jour 5	Matin						
	Soir						

Moyenne globale :

Anticiper

## MUCITE

- La mucite sous everolimus diffère de la mucite liée à la chimiothérapie – étiologie différente
- Ressemble à la stomatite aphteuse
- Possibilité de symptômes (douleurs dans la bouche, dysphagie) en l'absence de lésions





Anticiper

## MUCITE

Traiter

- Bains de bouche au bicarbonate systématiques, en particulier après les repas
- Dès sensation de gêne: ajouter des corticoïdes en bains de bouche: Mucite grade 2: Solumedrol 80 mg dans 500 ml bicarbonate + 20 ml de xylocaïne 20%, à garder au réfrigérateur 48h, x4/j
- En cas d'aphtes douloureux, ajouter des antalgiques +/- ajouter des bdB Ulcar (2 sachets)/bicar (3x/j).
- Penser au support nutritionnel en cas de difficulté ou d'impossibilité d'avaler
- Arrêter l'afinitor dès qu'il y a une gêne à l'alimentation et reprendre au palier de dose inférieur

Anticiper

## Syndrome mains-pieds

- Réaction inflammatoire des paumes et/ou des plantes
- habituellement douloureuse
- Évolution quasi constante vers
  - ✓ une hyperkératose
  - ✓ circonscrite par un halo inflammatoire
  - ✓ sur des points de pression ou de frictions.
- Synonyme: syndrome érythrodysesthésie palmoplantaire

Anticiper

## Syndrome mains-pieds



**SUTENT**

**Prévenir**

## **Syndrome mains-pieds: informer le patient**

- Port de chaussures larges, ni synthétique, ni en plastique
- Port de semelles absorbantes à base de gel ou de mousse
- Chaussettes en coton
- Eviter station debout et marche prolongées
- Eviter activités engendrant une friction ou une pression sur la peau
- (comme tenir des outils ou jouer d'un instrument de musique)
- Signes devant amener à consulter (rougeur, chaleur, gêne, douleur)

Anticiper

## Syndrome mains-pieds: Prise en charge

Traiter

### **TRAITEMENT PREVENTIF:**

- Soins de pédicure pour éliminer l'hyperkératose
- Crème à base d'urée en cas d'hyperkératose (xerial 30)
- Crème émoliente en l'absence d'hyperkératose

### **TRAITEMENT CURATIF:**

- Dermocorticoïdes: DIPROSONE Pommade voir DERMOVAL  
1 à 2x/j sur zone érythémateuse puis décroissance lente
- Associer crème cicatrisante: AVIBON ou CICAPLAST Baume
- Bains de pieds tièdes
- Répartition des points de pression/friction: semelles

**SUTENT**

Prévenir

## Cheveux blancs, Rash



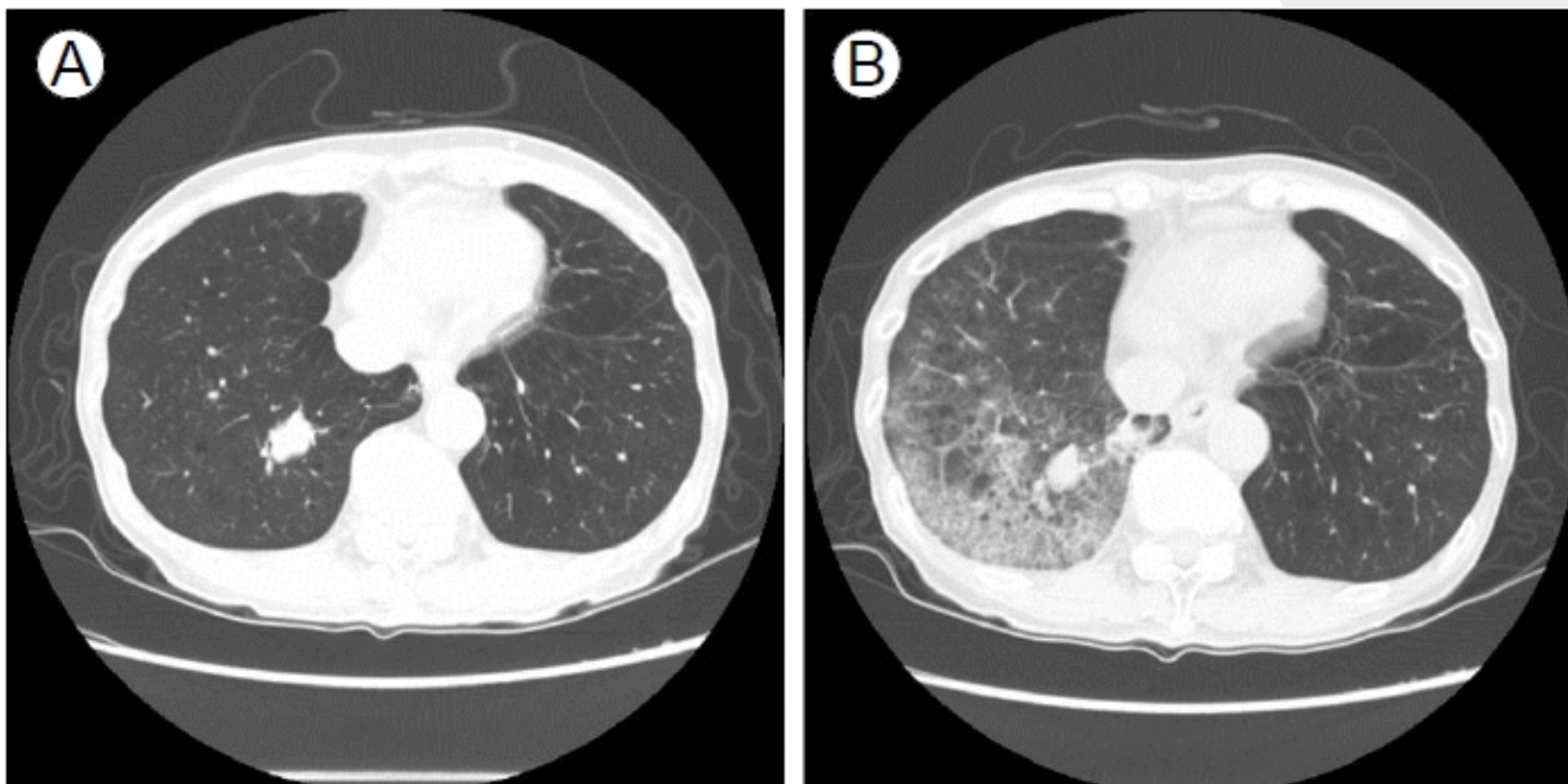
- Éruption en général modérée.
- Anti histaminiques si besoin
- Dermocorticoïdes faibles +/- doxycycline si rash acnéiforme persistant



Prévenir

## Pneumopathie interstitielle

Traiter



Prévenir le patient de ce risque rare mais potentiellement grave

**EVEROLIMUS**

Détecter

## Pneumopathie interstitielle

Traiter

- Rechercher une toux, essoufflement récent
- Saturation en air ambiant
- Auscultation pulmonaire
- Au moindre doute: radio de thorax voir scanner thoracique
  
- Eliminer une autre cause +++ → éliminer infection
- Envisager fibroscopie avec LBA pour faire le diagnostic
- Arrête de l'évérolimus + traitement par corticoïdes.
- Possibilité de reprendre évérolimus à dose diminuée si bénéfique clinique

**EVEROLIMUS**



**Anticiper**

## **Perte de poids, fatigue, anorexie**

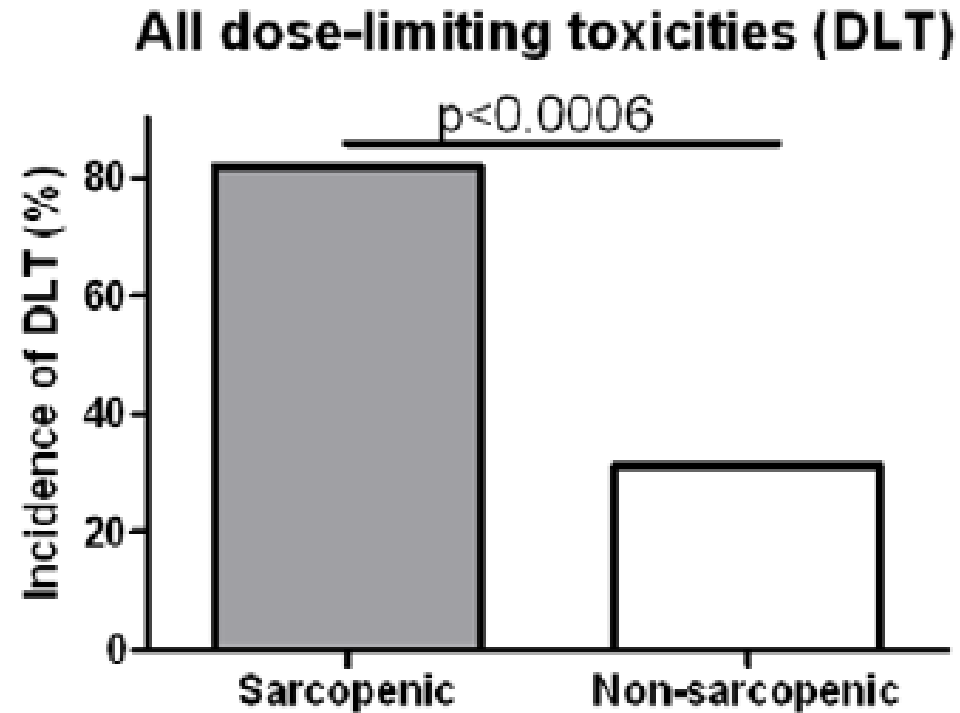
**Traiter**

- Exercices réguliers en alternance avec repos
- Repas fractionnés
- Compléments alimentaires
- Surveiller la TSH → hypothyroïdies sous stent
- Avis nutritionniste si perte de poids > 10%
- Prescription d'antinauséux si nécessaire: primperan ou Vogalène

## Anticiper

# Lien entre toxicité et perte de poids

- n=40
- Dose limiting toxicity = 45%



Anticiper

# Diarrhée

Traiter

- Chercher une autre cause → syndrome carcinoïde?
- Recommandations:
  - Éviter les fibres, les céréales, le pain complet
  - Préférer : riz, pâtes, féculents, pommes de terre...
  - Éviter café, lait, alcool, épices
  - Hydratation régulière nécessaire
- Traitement symptomatique:
  - Anti diarrhéique : **Loperamide**, Racecadotril, pancreatine
  - Anti douleur: phloroglucinol, Trimebutine, **codeine**

# Traitement par sunitinib & everolimus: *Multidisciplinarité de la surveillance et gestion des toxicités*

- **Médicaments au long cours**
- **Consultation d'oncologie : tolérance, efficacité**
- **Consultations / suivi téléphonique (infirmier(e)) : évaluation de la tolérance**
- **Education thérapeutique (modèle des maladies chroniques)**
- **Collaboration**
  - **Inter-spécialistes : prise en charge des effets indésirables**
  - **ville - hôpital :**
    - **médecin généraliste : relai pour la gestion des toxicités**
    - **Pharmacien : précautions sur les interactions médicamenteuses**
    - **Infirmier(e)s : surveillance à domicile**



# Journée patients-soignants

Vendredi 6 octobre 2017

**Hôpital COCHIN**

Rez-de-jardin - Bâtiment Jean Dausset  
27, rue du Faubourg Saint Jacques - Paris 14<sup>ème</sup>

## Merci de votre attention

[Julien.hadoux@gustaveroussy.fr](mailto:Julien.hadoux@gustaveroussy.fr)

