

MÉDICAMENTS CIBLANT ALK : CRIZOTINIB, CÉRITINIB

/Anticancéreux par voie orale : informer,
prévenir et gérer leurs effets indésirables



Les molécules concernées par ces recommandations sont les inhibiteurs de protéine kinase ciblant ALK : **crizotinib** et **céritinib**.

Ces médicaments sont utilisés comme traitements des cancers du poumon non à petites cellules avec anomalies d'ALK.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Céritinib

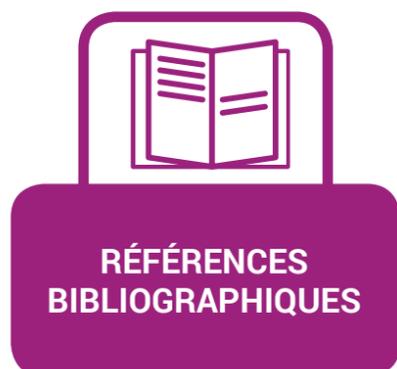
- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- À prendre à jeun ; ne pas consommer de nourriture au minimum pendant les deux heures qui précèdent et les deux heures qui suivent la prise.
- Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau et ne doivent pas être mâchées ou écrasées.

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit rattraper la dose oubliée sauf si la dose suivante est prévue dans moins de 12 heures.

Crizotinib

- Traitement en deux prises par jour, tous les jours.
- À prendre pendant ou en dehors des repas.
- Les gélules doivent être avalées entières, de préférence avec de l'eau, et ne doivent pas être écrasées, dissoutes ou ouvertes.

Si une dose a été oubliée, le patient doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit, sauf si la dose suivante doit être prise dans moins de 6 heures, auquel cas le patient ne doit pas prendre la dose oubliée.





LIAISON VILLE – HÔPITAL



LIAISON AVEC LES PROFESSIONNELS DE PREMIER RECOURS

Il est recommandé qu'à l'instauration du traitement le service de cancérologie référent ou de spécialité prenant en charge des cancers communique au patient et aux professionnels de santé de ville qui le suivent (médecin traitant et pharmacien d'officine) les contacts à joindre (et leurs coordonnées) durant les jours ouvrables et durant les périodes de garde.

Il est recommandé que les résultats des bilans qui ont été réalisés à l'hôpital lors de l'instauration du traitement ainsi que la fréquence des examens à réaliser pour la détection précoce des effets indésirables soient communiqués par le service de cancérologie ou de spécialité référent au patient et à son médecin traitant.

LIAISON AVEC LES AUTRES PROFESSIONNELS

Il est recommandé que les médecins spécialistes prenant en charge le patient pour d'autres pathologies que son cancer (notamment le cardiologue, le diabétologue et l'ophtalmologiste) soient informés que celui-ci reçoit un ITK ciblant ALK.

Compte tenu du profil de tolérance de ces médicaments, il est possible que le patient ait besoin :

- d'une consultation (ou avis) en ophtalmologie ;
- d'une consultation (ou avis) en cardiologie ;
- d'une consultation (ou avis) pneumologique ;
- d'une consultation (ou avis) endocrinologique ;
- de bénéficier d'un programme d'activité physique adaptée (APA).

Il est recommandé que ces besoins soient anticipés.





INFORMATIONS À DONNER AUX PATIENTS



D'une manière générale, les informations à donner aux patients vis-à-vis des effets indésirables sont

d'abord délivrées par l'équipe hospitalière et ensuite relayées par l'ensemble des professionnels de santé.

- 1** INFORMATIONS GÉNÉRALES
- 2** CE QUI PEUT GÊNER LE PATIENT
- 3** CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION
- 4** CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN
- 5** INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉsir DE GROSSESSE





1 INFORMATIONS GÉNÉRALES

Les patients doivent être informés qu'une mauvaise adhésion peut nuire à l'efficacité de leur traitement. Afin de favoriser la compréhension et l'adhésion, des outils tels qu'un « plan de prise » ou un « carnet de suivi » peuvent être remis au patient.

D'une façon générale, il est essentiel de prodiguer des conseils au patient (et à son entourage) quant aux modalités de prises. Pour ces produits, une attention particulière doit aussi être portée et les consignes rappelées quant aux conditions de conservation, aux précautions à prendre pour la manipulation des anticancéreux ainsi que pour l'élimination des médicaments non utilisés.

Du fait des interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée ; l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement (*cf.* Interactions médicamenteuses).

En cas d'effet indésirable, il est nécessaire de réaliser une déclaration auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de compétence géographique. Les patients peuvent déclarer eux-mêmes cet effet indésirable auprès de l'ANSM (ansm.sante.fr ; rubrique « Déclarer un effet indésirable »).





2 CE QUI PEUT GÊNER LES PATIENTS

Les patients doivent être informés de la survenue éventuelle des effets indésirables, parfois graves, pouvant altérer leur qualité de vie et leur quotidien afin qu'ils puissent s'y préparer, notamment :

- troubles visuels (notamment avec le crizotinib) sans gravité ;
- troubles digestifs : nausées et vomissements, diarrhées et dyspepsie ;
- oedèmes ;
- syncopes ;
- fatigue.

3 CE QUE PEUT FAIRE LE PATIENT : AUTO-SURVEILLANCE ET PRÉVENTION

Une prise du crizotinib au cours des repas diminue la fréquence des nausées et vomissements (l'alimentation n'a pas d'effet sur la biodisponibilité). Le céritinib doit par contre être pris obligatoirement à jeun.

Les patients doivent être alertés sur les précautions à prendre pour la conduite automobile (conduite nocturne et tunnel) et l'utilisation de machines en situation de faible luminosité.





4 CE QUE DOIT SIGNALER SANS DÉLAI LE PATIENT À SON MÉDECIN

Les patients doivent être informés que la survenue des symptômes listés dans le tableau ci-après doit être signalée sans délai pour la réalisation d'un examen clinique et d'explorations complémentaires.

| Signes et symptômes | Examen clinique et explorations complémentaires |
|---|--|
| Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée) | Prise en charge spécialisée pour la réalisation d'un examen approfondi afin d'écartier le diagnostic de pneumopathie interstitielle (le traitement par ITK doit être suspendu le temps de l'évaluation) |
| Symptômes évocateurs d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et oedèmes des membres inférieurs) | Examen clinique pour écarter une éventuelle insuffisance cardiaque ; mesure du BNP (NT-proBNP) le cas échéant pour orienter le diagnostic et adresser le patient à un cardiologue pour réalisation d'une échographie cardiaque |
| Diarrhées et/ou vomissements sévères ou persistants | Examen clinique à la recherche de déshydratation et surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée |
| Symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées, vomissements, fièvre, ictère et douleurs abdominales) | Bilan hépatique |
| Suspicion de pancréatite (douleur abdominale inexpliquée) | Dosage du taux sérique de lipase |
| Signes cliniques d'infection | Contrôle de l'hémogramme |
| Syncopes | Réalisation d'un ECG et consultation cardiologique |





5 INFORMATIONS DES PATIENTES VIS-À-VIS D'UN DÉSIR DE GROSSESSE

Les femmes en âge de procréer doivent être informées qu'elles doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au-delà (la durée d'utilisation d'une contraception doit tenir compte des préconisations des AMM des médicaments). En l'absence de données, la prise d'ITK ciblant ALK est non recommandée au moment de la grossesse.

La fécondité masculine ou féminine pourrait être affectée par un traitement par crizotinib. Les hommes et les femmes devraient recevoir des conseils relatifs à la préservation de la fertilité avant le traitement. Les effets du céritinib sur la fertilité masculine et la fécondité ne sont pas connus.





MODALITÉS DE PRÉVENTION, DE SUIVI ET DE GESTION DES EFFETS INDÉSIRABLES



Il est rappelé que, face à un événement indésirable survenant chez un patient recevant un ITK, les autres étiologies qu'un effet de l'ITK ainsi que l'imputabilité des autres traitements pris par le patient sont aussi à considérer. En cas d'événement indésirable sévère (grave) qui pourrait être imputé au traitement anti-

cancéreux, le traitement peut être suspendu, et l'arrêt transitoire doit être confirmé par le cancérologue dans les 24 heures. D'une façon générale, l'interruption provisoire ou définitive d'un traitement anticancéreux ainsi que les modifications de dose relèvent du médecin cancérologue.

- 1** SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES
- 2** SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI
- 3** SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
- 4** TOXICITÉS OPHTALMIQUES
- 5** TOXICITÉS CARDIAQUES
- 6** TOXICITÉS PULMONAIRES
- 7** TOXICITÉS DIGESTIVES
- 8** ANOMALIES DE LA FONCTION HÉPATIQUE, PANCRÉATIQUE ET RÉNALE
- 9** TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES
- 10** EFFETS ENDOCRINIENS
- 11** OEDÈMES
- 12** KYSTES RÉNAUX
- 13** FATIGUE





1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

| Effets indésirables | Mesures préventives et modalités de détection précoce |
|------------------------------------|--|
| Troubles visuels | <ul style="list-style-type: none">■ prudence vis-à-vis de la conduite automobile et l'utilisation de machines en situation de faible luminosité |
| Nausées et vomissements | <ul style="list-style-type: none">■ prise de l'ITK (crizotinib uniquement) au cours d'un repas■ mesures hygiéno-diététiques |
| Diarrhées | <ul style="list-style-type: none">■ prescription d'antidiarrhéique antisécrétoire « si besoin »■ mesures hygiéno-diététiques |
| Dyspepsie et troubles oesophagiens | <ul style="list-style-type: none">■ mesures hygiéno-diététiques |
| Oedèmes | Chez les patients à risque (présence de facteurs favorisants, dont hypo-albuminémie) : <ul style="list-style-type: none">■ port de bas de contention■ régime hyposodé |





2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

| Effets indésirables | Situations nécessitant une vigilance renforcée | Modalités de détection précoce |
|---|---|---|
| Troubles visuels | ■ l'ITK reçu est le crizotinib | - |
| Allongement de l'intervalle QTc | ■ troubles ioniques (vomissements, nausées, diurétiques) ■ prescription concomitante d'un médicament allongeant le QTc | ■ ECG de référence (avant l'instauration et contrôlé dans les 15 premiers jours) puis : - ECG en cas de complications cardiaques ou ajustements de dose de l'ITK ; - ECG mensuel en cas de coprescription d'un médicament allongeant le QT ; - surveillance trimestrielle de la kaliémie et de la calcémie corrigée ou en cas de facteur favorisant une hypokaliémie |
| Bradycardie | ■ prescription concomitante d'un médicament bradycardisant | ■ Mesure de la pression artérielle et contrôle régulier de la fréquence cardiaque |
| Dysfonction ventriculaire gauche | ■ âge > 75 ans ■ maladie cardiovasculaire ■ facteurs de risque cardiovasculaires | ■ Consultation dans les 15 premiers jours après l'instauration ■ Suivi cardiologique rapproché chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente : - bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois ; - puis tous les 3 mois pendant la 1 ^{re} année ; - puis régulièrement |
| Pneumopathie interstitielle | ■ atteinte interstitielle préexistante | ■ Auscultation pulmonaire dans les 15 premiers jours de traitement à la recherche d'un éventuel point d'appel |
| Atteintes hépatiques | - | ■ Dosage des transaminases et de la bilirubine : - à l'instauration du traitement ; - puis toutes les semaines pendant les 2 premiers mois du traitement ; - puis tous les mois |
| Pancréatite | - | ■ Dosage de la lipasémie si cliniquement justifié |
| Troubles électrolytiques | - | ■ Ionogramme sanguin trimestriel (notamment kaliémie et calcémie corrigée) |
| Anémies, neutropénies, leucopénies | - | ■ Hémogramme réalisé conjointement aux autres bilans biologiques, dans les premiers mois de traitement |
| Hypogonadisme (Effet potentiel du crizotinib) | - | ■ Dosage matinal de la testostéronémie à envisager en cas de fatigue, baisse de la libido, voire en cas de dépression |
| Hyperglycémie (Effet du cértinib) | ■ le patient est diabétique et/ou sous corticothérapie | ■ Mesure périodique de la glycémie à jeun ou lorsque cela est cliniquement justifié |
| Oedèmes | ■ le patient est une femme ■ présence de facteurs favorisants (dont hypo-albuminémie) | ■ Mesures préventives chez les patients à risque : - port de bas de contention ; - régime hyposodé |

Dans le cadre du suivi partagé des patients, il est proposé une liste d'effets indésirables devant faire l'objet d'une vigilance particulière ; ces effets indésirables ont été sélectionnés dans la mesure où ils nécessitent une prise en charge spécifique ou en raison de leur gravité potentielle.

En plus du suivi clinique, des examens complémentaires sont utiles au suivi des patients. La fréquence de réalisation des examens de détection précoce des

effets indésirables est précisée par le cancérologue référent et doit être adaptée au patient et à la situation. Le rythme de surveillance est transmis au patient et à son médecin traitant. En l'absence de recommandation particulière du médecin spécialiste ou en l'absence de résultats disponibles (défaut de transmission, mauvaise compliance), il est proposé à titre indicatif et au minimum les fréquences de réalisation qui sont listées ci-dessus, dans le cadre du suivi partagé des patients.



3 SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Il est rappelé que le code de la santé publique prévoit que les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (article L.5121-25). Le signalement des effets indésirables se fait auprès du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont le professionnel de santé dépend¹.

Le CRPV a pour mission d'évaluer l'imputabilité du médicament dans la survenue de cet effet indésirable. Il enregistre le signalement dans la base nationale de pharmacovigilance.

L'aide du CRPV peut être sollicitée pour rechercher une autre cause médicamenteuse que l'ITK face à la survenue d'un événement indésirable (par exemple, en cas d'éruptions cutanées ou d'anomalies du bilan biologique).

1. Les coordonnées et territoires géographiques d'intervention des CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/\(offset\)/4#paragraph_2037](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/4#paragraph_2037)





4 TOXICITÉS OPHTALMIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des troubles visuels apparaissent fréquemment chez les patients prenant un inhibiteur d'ALK (notamment le crizotinib), à type de persistance rétinienne au niveau du champ visuel périphérique, de stries lumineuses, ou de flashes visuels sans rapport avec une source de lumière réelle, dans un contexte de faible luminosité. En règle générale, ces troubles visuels surviennent aux extrêmes du nyctémère, durent moins d'une minute, et l'examen ophtalmologique des patients affectés est normal. Ces troubles visuels surviendraient moins fréquemment avec le temps.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue éventuelle de troubles visuels et rassurés sur l'absence de gravité de ces effets. Ils doivent cependant être alertés sur les précautions à prendre pour la conduite automobile en situation de faible luminosité (conduite nocturne et tunnel) et l'utilisation de machines.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

En l'absence de symptômes visuels sous traitement, aucun suivi ophtalmologique spécifique n'est préconisé.





5 TOXICITÉS CARDIAQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les ITK ciblant ALK peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, à l'origine d'un risque de torsades de pointes et mort subite. Bien que ce risque soit relativement faible, il est favorisé par l'association de facteurs de risque : notamment survenue de troubles ioniques (pouvant apparaître en cas de vomissements ou de diarrhées, prise de diurétiques...), prescription concomitante de médicaments allongeant le QTc, âge élevé du patient et/ou pathologie cardiaque sous-jacente.

Une bradycardie peut également survenir sous ITK ciblant ALK. Elle est de plus susceptible de majorer l'allongement du QTc.

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été décrits chez des patients traités par un inhibiteur d'ALK, avec ou sans affection cardiaque préexistante. Des facteurs de risque cardiovasculaires ou une cardiopathie préexistante sont des facteurs aggravants. Chez les patients à haut risque (sujets de plus de 75 ans, patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avé-

rée ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou ayant des antécédents cardiovasculaires, patients avec un ECG initial anormal, patients ayant déjà reçu des molécules potentiellement cardiotoxiques), il est préconisé d'orienter le patient vers un cardiologue pour réaliser un bilan cardiologique de référence comprenant un examen clinique et une mesure de la pression artérielle, un ECG ainsi qu'une échographie cardiaque. Un dosage de la troponine comme marqueur pronostique de l'insuffisance cardiaque peut se discuter au cas par cas.

INFORMATIONS DES PATIENTS
ET MESURES PRÉVENTIVES

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE





INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée, à la recherche d'une interaction susceptible de majorer ces effets indésirables au moment de la première prescription de l'ITK, puis en cas de nouvelles coprescriptions. L'utilisation des ITK ciblant ALK en association à d'autres agents ayant un potentiel d'allongement du QTc ou bradycardisants doit être évitée dans la mesure du possible. Une information spécifique s'adressant au médecin traitant du patient est recommandée. Si une interaction est détectée, elle doit être signalée au cancérologue ou spécialiste référent.

Il est recommandé que les patients prenant un ITK ciblant ALK soient informés des principaux signes d'alerte d'une insuffisance cardiaque (dyspnée et oedèmes des membres inférieurs) et de la nécessité de consulter leur médecin traitant ou leur cancérologue ou spécialiste référent en cas de survenue de ces signes.





SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Il est recommandé de revoir systématiquement les patients recevant un ITK ciblant ALK dans les 15 jours après l'instauration du traitement, compte tenu des effets cardiovasculaires potentiellement associés à ces médicaments et du profil des patients recevant ces traitements.

Il est préconisé de faire un contrôle de l'équilibre hydroélectrolytique par un ionogramme sanguin (notamment dosage de la kaliémie et de la calcémie corrigée, éventuellement de la magnésémie) ainsi qu'un ECG de référence (réalisé avant l'instauration du traitement et contrôlé à la première consultation de suivi). L'avis d'un cardiologue est requis en cas de doute sur l'interprétation ou en cas d'anomalies sur l'ECG. Le suivi des patients nécessite ensuite :

- de surveiller mensuellement (lors de l'évaluation oncologique) l'intervalle QTc en cas de prescription concomitante d'un autre traitement susceptible d'allonger le QTc si celle-ci n'a pas pu être évitée ;
- de surveiller trimestriellement la kaliémie au cours du traitement, et de façon plus rapprochée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements, prescription concomitante d'un diurétique hypokaliémiant...), ainsi que la calcémie corrigée ;
- de réaliser un ECG lors de complications cardiaques ou en cas d'ajustements de la dose de l'ITK.

Il n'est pas recommandé de suivi systématique de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) chez les patients ne présentant pas de facteurs de risque cardiovasculaires, hormis une vigilance vis-à-vis de la survenue de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque.

Chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente (FEVG < 50%) et recevant un ITK ciblant ALK, il est recommandé que la fréquence du suivi qui leur est habituellement proposé par leur cardiologue soit plus rapprochée en début de traitement (risque plus élevé d'altération de la FEVG à ce moment). Il est recommandé de réaliser un bilan cardiaque et une échographie cardiaque 1 mois après l'instauration puis tous les 3 mois pendant la première année. Au-delà de la première année, un suivi cardiologique moins fréquent peut être discuté.

Un dosage de la troponine à visée de détection précoce d'une dysfonction systolique du ventricule gauche se discute au cas par cas. Une troponine élevée nécessite qu'une évaluation cardiologique soit réalisée sans délai.

Il est recommandé de surveiller périodiquement la fréquence cardiaque et la pression artérielle des patients.





6 TOXICITÉS PULMONAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des atteintes pulmonaires interstitielles peuvent être associées à la prise d'un ITK ciblant ALK. Elles sont rares mais graves et surviennent en général précocement après l'instauration de l'ITK (dans les 15 jours) et peuvent dans ce cas être fatales¹.

Par analogie aux facteurs de risque identifiés pour les ITK ciblant EGFR, les pneumopathies interstitielles iatrogènes semblent survenir plus fréquemment chez les patients asiatiques (notamment japonais) et chez les sujets âgés.

Les patients avec une atteinte interstitielle de base, liée par exemple aux différents traitements du cancer (chimiothérapie, radiothérapie), sont également plus à risque. La présence de signes interstitiels, même petits, justifie un avis pneumologique.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler à leur cancérologue ou spécialiste référent l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexplicquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Les patients doivent systématiquement être surveillés vis-à-vis de ce risque en début de traitement, notamment lors de la consultation prévue dans les 15 jours suivant l'instauration (cf. Toxicités cardiaques)



1. CREQUIT2015





7 TOXICITÉS DIGESTIVES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des événements gastro-intestinaux peuvent survenir chez les patients recevant un ITK ciblant ALK.

Des nausées et vomissements ainsi que des diarrhées ou une constipation sont fréquemment rapportés. En règle générale, les nausées et vomissements surviennent plus fréquemment le matin et lors du premier mois de traitement.

Une dyspepsie peut également survenir. Des cas de perforations gastro-intestinales ont été observés chez des patients recevant un inhibiteur d'ALK.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue des effets digestifs. Ils doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin tout épisode digestif (diarrhées et/ou vomissements) sévère ou persistant pouvant entraîner une déshydratation ou des troubles ioniques (cf. Toxicités cardiaques).

Une prise du crizotinib au cours des repas diminue la fréquence des nausées et vomissements (l'alimentation a peu d'effet sur la biodisponibilité). Le céritinib doit en revanche être nécessairement pris à jeun (au minimum 2 heures avant ou 2 heures après un repas).

Il est recommandé de systématiquement remettre au patient une prescription d'antidiarrhéique antisécrétoire à débiter si besoin (il est proposé que les ralentisseurs du transit tel que le loperamide soient évités du fait d'un risque de perforation gastro-intestinale associé à l'ITK). La diosmectite, si elle est utilisée, doit être prise par le patient à distance de la prise de l'ITK (intervalle de 2 heures minimum).

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Il est important de prendre en compte ces troubles dès les premières semaines pour qu'ils ne conduisent pas à une mauvaise adhésion du patient à son traitement.





8 ANOMALIES DES FONCTIONS HÉPATIQUE, PANCRÉATIQUE ET RÉNALE

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des élévations des enzymes hépatiques sont fréquemment associées à la prise d'un ITK ciblant ALK. Il faut noter que les ITK ciblant ALK sont principalement éliminés par métabolisme hépatique ; une augmentation de leur concentration plasmatique est possible en cas d'insuffisance hépatique.

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par inhibiteur d'ALK.

Une hypophosphatémie est fréquemment associée à la prise d'un ITK ciblant ALK. D'autres troubles électrolytiques peuvent survenir : hypokaliémie, hypomagnésémie, hyponatrémie et déshydratation. Une élévation de la créatininémie peut survenir chez les patients recevant un ITK ciblant ALK.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients devraient être informés des symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (nausées, vomissements, fièvre, ictère et douleurs abdominales) et pancréatique.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

En pratique, la surveillance du bilan hépatique, comportant un dosage des transaminases et de la bilirubine, est nécessaire. Le rythme de cette surveillance est adapté par le cancérologue en fonction du contexte thérapeutique. Il est proposé, à titre indicatif, un contrôle :

- à l'instauration du traitement ;
- puis toutes les semaines pendant les 2 premiers mois du traitement ;
- puis tous les mois.

Il est recommandé de surveiller trimestriellement la kaliémie au cours du traitement, et de façon plus rapprochée en cas de facteur favorisant une hypokaliémie (diarrhées, vomissements, prescription concomitante d'un diurétique hypokaliémiant...) ainsi que la calcémie corrigée (cf. Toxicités cardiaques). En pratique, les autres électrolytes sont surveillés en même temps.





9 TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Une anémie, des neutropénies, des leucopénies peuvent être associées à la prise d'un ITK ciblant ALK. Ces effets sont rares et surviennent en général durant le premier trimestre.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Un hémogramme peut être réalisé de façon conjointe aux autres bilans biologiques prescrits, notamment en début de traitement.

Au-delà, la surveillance systématique de l'hémogramme n'est pas recommandée en l'absence de signes évocateurs d'une cytopénie.



10 EFFETS ENDOCRINIENS

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Des troubles endocriniens peuvent survenir chez les patients prenant un inhibiteur d'ALK : le crizotinib pourrait induire une chute du taux de testostérone dans les 15 jours après l'instauration (risque potentiel) ; le céritinib peut induire des hyperglycémies, notamment chez les patients diabétiques et/ou sous corticothérapie.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Chez les patients recevant le céritinib, la glycémie à jeun doit être mesurée de manière périodique (par exemple à l'occasion des consultations de suivi) ou lorsque cela est cliniquement justifié.





11 OEDÈMES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des oedèmes périphériques peuvent survenir notamment chez les femmes et en cas de facteurs favorisants associés (dont une hypoalbuminémie).

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Chez les patients à risque, le port de bas de contention et les conseils hygiéno-diététiques (régime hyposodé) peuvent être recommandés.

12 KYSTES RÉNAUX

Des kystes rénaux peuvent être découverts à l'occasion du bilan d'évaluation de la maladie tumorale (scanner abdominal et pelvien) sous crizotinib (potentiellement lié à un effet anti-MET du crizotinib).

La croissance ou la multiplication de ces kystes ne doit pas être confondue avec une progression tumorale. En l'absence d'hématurie ou de protéinurie lors d'un test par bandelette urinaire, il n'est pas préconisé de réaliser un bilan étiologique spécifique.



13 FATIGUE

Une fatigue est souvent décrite chez les patients recevant un traitement par ITK. La fatigue peut être liée au traitement par ITK ou à la maladie.





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS OPHTALMIQUES

- >>> En cas de troubles de la vision persistant ou s'aggravant, une autre cause qu'un effet de l'ITK doit être envisagée : une mesure de l'acuité visuelle et un examen du champ visuel complété par un examen ophtalmologique (par exemple, examen du fond de l'oeil et examen à la lampe à fente) doivent être envisagés.



TOXICITÉS CARDIOVASCULAIRES

SYNCOPE

- >>> En cas de syncope : une consultation cardiologique est préconisée pour en rechercher la cause. Dans l'attente de cette consultation spécialisée, il est recommandé de réaliser rapidement un ECG et, en l'absence d'anomalie, de ne pas interrompre l'ITK.

ALLONGEMENT DE L'INTERVALLE QTc

- >>> Allongement de la durée de l'intervalle QTc > 500 ms sur au moins 2 tracés électrocardiographiques (grade 3) :
 - interrompre l'ITK jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 (QTc ≤ 450 ms) ou à la valeur de base, puis reprendre au palier de dose inférieur ;
 - en cas de réapparition, le traitement doit être interrompu jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 , puis repris au palier de dose inférieur ;
 - arrêter définitivement en cas de troisième apparition d'une toxicité de grade 3 ou 4.
- >>> Allongement de la durée de l'intervalle QTc > 500 ms et allongement de plus de 60 ms par rapport à l'ECG de base et torsades de pointes ou tachycardie ventriculaire, ou arythmie sévère (grade 4) :
 - arrêter définitivement l'ITK ;
 - compte tenu de la gravité de cet événement d'une part et de l'apport thérapeutique des inhibiteurs d'ALK d'autre part, l'utilisation d'un autre inhibiteur d'ALK ne doit être envisagée qu'avec prudence en l'absence de données disponibles.

BRADYCARDIE

- >>> En cas de bradycardie asymptomatique
Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- >>> En cas de bradycardie symptomatique : un avis cardiologique est requis
 - Le diagnostic d'une bradycardie doit être confirmé, par exemple par la réalisation d'un holter-ECG, et l'ITK doit être interrompu.
 - Une analyse des médicaments concomitants doit être réalisée afin d'identifier ceux pouvant entraîner une bradycardie, ainsi que les médicaments antihypertenseurs :
 - si un de ces médicaments concomitants est identifié et arrêté, ou si sa posologie est ajustée, l'ITK est repris à la posologie précédente jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou à une fréquence cardiaque ≥ 60 batt/min ;
 - dans les autres cas, l'attitude thérapeutique est décidée au cas par cas, de façon concertée entre le cardiologue et le cancérologue, en fonction du contexte thérapeutique et de la sévérité de la bradycardie.

DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE

- >>> En cas d'apparition de signes évocateurs d'une insuffisance cardiaque
Il est recommandé de mesurer le BNP (ou NT-proBNP) pour orienter le diagnostic et d'adresser le patient à un cardiologue lorsque celui-ci est élevé par rapport aux valeurs normales pour la réalisation d'une échographie cardiaque.
- >>> En cas d'altération asymptomatique de la FEVG
En cas d'altération de la FEVG à l'échographie cardiaque, celle-ci doit être confirmée par une seconde échographie après un délai de 2 à 3 semaines.
Si l'altération de la FEVG est confirmée, une consultation cardiologique est préconisée, et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant un IEC et un bêtabloquant ; l'instauration d'un bêtabloquant majeure cependant le risque de bradycardie). La poursuite ou l'interruption du traitement anticancéreux dépend du niveau d'altération de la FEVG :
 - si la FEVG > 40%, le traitement par ITK ciblant ALK peut être poursuivi et une réévaluation cardiologique à 1 mois est recommandée ;
 - si la FEVG $\leq 40\%$, l'interruption de l'ITK ciblant ALK doit être envisagée jusqu'à rétablissement de la FEVG et/ou disparition des symptômes, de façon concertée entre le cancérologue référent et le cardiologue.
- >>> En cas d'altération symptomatique de la FEVG
L'inhibiteur d'ALK doit être interrompu. Une consultation cardiologique est préconisée, et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant un IEC et un bêtabloquant ; l'instauration d'un bêtabloquant majeure cependant le risque de bradycardie).





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS PULMONAIRES

SYMPTÔMES PULMONAIRES INEXPLIQUÉS (SUSPICION DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE)

>>> Une apparition aiguë et/ou une aggravation inexplicée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre) durant le traitement nécessite l'orientation sans délai du patient vers une prise en charge spécialisée pour la réalisation d'un examen approfondi afin d'écarter le diagnostic d'atteinte pulmonaire interstitielle (API). Le traitement doit être interrompu pendant l'exploration de ces symptômes. La démarche diagnostique est complexe et les autres causes qu'un effet iatrogène (par exemple, une infection) doivent être écartées.

PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE DIAGNOSTIQUÉE

>>> Si une pneumopathie interstitielle iatrogène est diagnostiquée (en l'absence d'une autre cause évidente qu'un effet iatrogène), l'ITK doit être arrêté, et un traitement approprié sera initié si nécessaire. Il est recommandé de ne pas prescrire un ITK ciblant ALK chez un patient ayant développé une pneumopathie interstitielle induite par un ITK ciblant ALK, compte tenu de la gravité et du risque théorique de récurrence élevé.



TOXICITÉS DIGESTIVES

NAUSEES ET VOMISSEMENTS

>>> En cas de nausées et vomissements, un traitement symptomatique, en plus des mesures hygiéno-diététiques, est préconisé et doit reposer sur l'administration de médicaments antiémétiques. Il est conseillé de prescrire, en première intention, des agents tels que le métopimazine ou la métoclopramide. Des interactions médicamenteuses peuvent exister entre les inhibiteurs d'ALK et les autres antiémétiques et doivent être prises en compte (la dompéridone, les sétrons et l'aprépitant sont à éviter compte tenu du risque d'allongement du QTc ; les corticoïdes sont également à éviter compte tenu du risque d'hypokaliémie).

Une surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée est à considérer en cas de vomissements (cf. Risque d'allongement du QTc).

DIARRHÉES ET CONSTIPATION

La prise en charge des diarrhées et de la constipation repose sur les mesures hygiéno-diététiques et l'instauration d'un traitement symptomatique.

>>> En cas de diarrhées, d'autres causes qu'un effet iatrogène de l'ITK doivent aussi être recherchées (notamment une étiologie infectieuse). Il est préconisé de prescrire un antidiarrhéique de type antisécrétoire. Une surveillance de la kaliémie et de la calcémie corrigée est à considérer (cf. Risque d'allongement du QTc).

>>> En cas de constipation, il est préconisé de prescrire un laxatif n'induisant pas d'hypokaliémie (utilisation de PEG/macrogol en 1re intention).

DYSPEPSIE ET TROUBLES OESOPHAGIENS

>>> En cas de dyspepsie, la prise en charge de celle-ci repose en première intention sur les mesures hygiéno-diététiques (adaptation du régime).

L'utilisation d'un antiacide gastrique n'est pas recommandée en première intention. Si celle-ci est nécessaire, elle doit tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec l'ITK.

DOULEURS ABDOMINALES

Les douleurs abdominales peuvent être le signe d'une pancréatite (cf. Anomalies des fonctions hépatique, pancréatique et rénale).





CONDUITES À TENIR

ANOMALIES DES FONCTIONS HÉPATIQUE, PANCRÉATIQUE ET RÉNALE

ATTEINTE HÉPATIQUE

- >>> En cas de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique (par exemple, nausées, vomissements, fièvre, ictère et douleurs abdominales), un bilan hépatique est recommandé.
- >>> En cas d'élévation isolée des enzymes hépatiques, les attitudes suivantes sont proposées :
 - en cas d'élévation des ASAT et/ou ALAT inférieure à 5 fois les LSN : il est préconisé de réaliser une surveillance plus rapprochée ;
 - en cas d'élévation ASAT et/ou ALAT supérieure ou égale à 5 fois les LSN : il est recommandé d'interrompre sans délai le traitement par ITK, de façon transitoire, et de prendre l'avis du cancérologue référent.
- >>> En cas d'élévation concomitante des enzymes hépatiques et de la bilirubine, une interruption provisoire ou un arrêt définitif de l'ITK seront à envisager par le cancérologue ou le spécialiste référent en fonction du contexte et en suivant les préconisations du RCP de l'ITK.

PANCRÉATITE

- >>> En cas de douleurs abdominales (suspicion de pancréatite), un dosage de la lipasémie est recommandé.

TROUBLES ÉLECTROLYTIQUES

La cause de ces anomalies biologiques doit être recherchée ; en pratique, elles sont souvent liées à des épisodes de diarrhées.

Il faut noter que l'hypokaliémie est un facteur de risque de torsades de pointes à prendre en compte du fait de la capacité des ITK ciblant ALK à allonger le QTc (cf. Effets cardiovasculaires).



TOXICITÉS HÉMATOLOGIQUES

- >>> En cas de signes hémorragiques même mineurs ou en cas de fièvre ou de signes cliniques d'infection chez un patient recevant un ITK, il est recommandé de contrôler l'héogramme en urgence.
- >>> En cas de cytopénie (anémie, neutropénie, thrombopénie) constatée chez un patient recevant un ITK, il est recommandé de prendre l'avis du cancérologue ou du spécialiste référent et de suspendre sans délai le traitement par ITK, lorsque les résultats de l'héogramme sont en deçà des seuils suivants :
 - PNN \leq 1,0 giga/L (1 000 par mm³) ;
 - hémoglobine \leq 8 g/dL ;
 - plaquettes \leq 50 giga/L (50 000 par mm³) ; il faut cependant noter qu'à ce jour la thrombopénie n'est pas un risque associé à la prise d'un ITK ciblant ALK.

Une interruption provisoire ou un arrêt définitif de l'ITK seront à envisager par le cancérologue en fonction du contexte et en suivant les préconisations de l'AMM de l'ITK.



EFFETS ENDOCRINIENS

HYPOGONADISME (RISQUE POTENTIEL DU CRIZOTINIB)

- >>> En cas de fatigue, de baisse de la libido, voire en cas de dépression, un hypogonadisme doit être évoqué ; un dosage matinal de la testostéronémie peut être réalisé pour identifier les patients devant recevoir une supplémentation.
- >>> En cas de baisse de la testostéronémie avérée, une adaptation de la posologie du crizotinib n'est pas recommandée. Le traitement repose sur la testostérone retard (classiquement 250 mg toutes les 3 semaines en intramusculaire). Des présentations de testostérone sous forme de gel à appliquer quotidiennement, sous forme d'injection trimestrielle ou sous forme orale sont également disponibles.

HYPERGLYCÉMIE (CÉRITINIB)

Un traitement antihyperglycémique doit être instauré ou optimisé si cliniquement indiqué.

- >>> En cas d'hyperglycémie persistante supérieure à 250 mg/dL malgré un traitement antihyperglycémique optimal, une interruption provisoire ou un arrêt définitif de l'ITK seront à envisager par le cancérologue en fonction du contexte et en suivant les préconisations de l'AMM de l'ITK.



OEDÈMES

- >>> En cas d'oedèmes, il est nécessaire d'éliminer une origine cardiaque (cf. Insuffisance cardiaque). La prise en charge repose ensuite sur les mesures hygiéno-diététiques. Les diurétiques ne sont pas recommandés en première intention en raison du risque associé de troubles ioniques et d'allongement du QTc.



FATIGUE

- >>> Quelle que soit l'origine de la fatigue (traitement ou maladie), il est recommandé de poursuivre le traitement par ITK à la même dose et de rechercher une autre cause qu'un effet iatrogène (par exemple anémie, chute de la testostéronémie). Mise à part la prise en charge des autres causes, une activité physique adaptée (APA) peut être préconisée.





INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES



Une analyse de l'ensemble des traitements pris par le patient doit être réalisée au moment de la première prescription de l'ITK, puis en cas de nouvelles coprescriptions. Du fait des nombreuses interactions médicamenteuses potentielles, l'automédication n'est pas recommandée, et un avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement.

Un thésaurus des interactions médicamenteuses est mis à la disposition des professionnels¹. Une information plus exhaustive sur l'ensemble des interactions médicamenteuses est disponible dans le résumé des caractéristiques produit (RCP²) des molécules (ITK et traitements coprescrits).

- 1 INTERACTIONS PAR ADDITION ET/OU POTENTIALISATION D'UN EFFET INDÉSIRABLE**
- 2 INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES**

1. L'ANSM met à la disposition des professionnels de santé l'ensemble des interactions médicamenteuses identifiées par le Groupe de travail ad hoc et regroupées dans un thésaurus. Ce thésaurus apporte aux professionnels de santé une information de référence, à la fois fiable et pragmatique, avec des libellés volontairement simples utilisant des mots clés. Il doit être utilisé comme un guide pharmacothérapeutique d'aide à la prescription. Il est disponible sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)
2. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>



1 INTERACTIONS PAR ADDITION ET/OU POTENTIALISATION D'UN EFFET INDÉSIRABLE

MAJORATION DES EFFETS CARDIAQUES : ALLONGEMENT DU QTc, RISQUE DE TORSADES DE POINTES ET BRADYCARDIE

Les ITK ciblant ALK peuvent être associés à un allongement de l'intervalle QTc sur l'ECG, à l'origine d'un risque de mort subite. Bien que ce risque soit relativement faible, il est favorisé par l'association de facteurs de risque dont certaines interactions médicamenteuses, notamment lorsque l'ITK est utilisé de façon concomitante :

- à un médicament lui-même torsadogène ou susceptible d'allonger le QTc ;
- à un médicament bradycardisant (y compris les bêtabloquants en collyre) ;
- à un médicament hypokaliémiant.

Par ailleurs, la coadministration d'un inhibiteur d'ALK avec un médicament bradycardisant majore le risque de bradycardie. De ce fait, il est recommandé d'utiliser avec précaution ces molécules.

Tableau : liste des médicaments à risque de torsades de pointes (extraction de Crediblemeds : QT drug list, actualisée en juillet 2015 : www.qtdrugs.org) et bradycardisants (ANSM, index des classes pharmaco-thérapeutiques, juin 2015)

| Classe | Liste des molécules |
|---|---|
| Molécules « torsadogènes » | Amiodarone, amisulpride, arsénieux, arténimol, chloroquine, chlorpromazine, citalopram, cyamémazine, diphémanil, disopyramide, dofétilide, dolasétron, dompéridone, dronédarone, dropéridol, érythromycine, escitalopram, flupentixol, fluphénazine, halofantrine, halopéridol, hydroquinidine, ibutilide, lévofloxacine, lévomépromazine, luméfántrine, méquitazine, méthadone, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, pimozide, pipampérone, pipéraquline, pipotiazine, prucalopride, quinidine, sotalol, spiramycine, sulpiride, sultopride, tiapride, torémifène, vandétanib, vincamine, zuclopenthixol |
| Autres molécules susceptibles d'allonger le QTc | Alfuzosine, anagrélide, apomorphine, aripiprazole, astémizole, atazanavir, azithromycine, bédaquiline, bépridil, bortézomib, bosutinib, ciprofloxacine, cisapride, clarithromycine, clozapine, cocaïne, céritinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, dexmédétomidine, dihydroartémisinine + pipéraquline, éribuline, famotidine, felbamate, fingolimod, flécaïnide, fluconazole, foscarnet, gatifloxacine, gémifloxacine, granisétron, grépafloracine, ilopéridone, isradipine, lapatinib, lévométhadyl, lithium, mésoridazine, mifépristone, mirabégron, mirtazapine, moexipril/hctz, nicardipine, nilotinib, norfloxacine, ofloxacine, olanzapine, ondansétron, oxytocine, palipéridone, pasiréotide, pazopanib, perflutrène lipides microsphères, probucol, procainamide, prométhazine, propofol, quétiapine, ranolazine, rilpivirine, rispéridone, roxithromycine, saquinavir, sertindole, sévoflurane, sorafénib, sparfloxacine, sunitinib, tacrolimus, tamoxifène, télavancine, télithromycine, terfénadine, tétrabénazine, thioridazine, tizanidine, toltérodine, vardénafil, vémurafénib, venlafaxine, vorinostat, ziprasidone |
| Molécules potentiellement à risque de torsade de pointes* | Amantadine, amitriptyline, hydrate de chloral, diphénhydramine, doxépine, fluoxétine, furosémide, galantamine, hydroxychloroquine, hydroxyzine, indapamide, itraconazole, ivabradine, kétoconazole, métoprolamide, métronidazole, nelfinavir, pantoprazole, paroxétine, posaconazole, sulfate de quinine, ritonavir, sertraline, solifénacine, télaprèvir, trazodone, voriconazole |

* sous certaines conditions, dont l'association à une molécule torsadogène.



2 INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Certains médicaments sont susceptibles de modifier l'exposition thérapeutique de l'ITK. La coprescription de ces molécules doit être évitée dans la mesure du possible, et les alternatives thérapeutiques, si elles existent, doivent être préférées.

MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES
DE MODIFIER L'EXPOSITION
THÉRAPEUTIQUE À L'IPK

MÉDICAMENTS DONT
LA PHARMACOCINÉTIQUE
PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'IPK





MÉDICAMENTS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER L'EXPOSITION THÉRAPEUTIQUE À L'IPK

Certains médicaments utilisés en association avec les inhibiteurs d'ALK sont susceptibles d'augmenter l'exposition à l'ITK, et ainsi d'augmenter l'incidence et/ou la sévérité des toxicités induites par l'ITK, notamment pour les effets dose-dépendants.

| Augmentation possible de la concentration plasmatique de l'IPK | | |
|--|------------|-----------|
| | crizotinib | céritinib |
| Inhibiteurs puissants CYP3A4 Jus de pamplemousse, amiodarone, inhibiteurs calciques, antifongiques azolés, inhibiteurs de protéase, érythromycine, clarithromycine, josamycine, télichromycine | x | x |
| Inhibiteurs puissants P-GP Clarithromycine, érythromycine, azithromycine, amiodarone, vérapamil, ciclosporine, tacrolimus | | x |

Certains médicaments utilisés en association avec les inhibiteurs d'ALK sont susceptibles de diminuer l'exposition à l'ITK, et ainsi de diminuer l'efficacité clinique de l'ITK. Le retentissement clinique d'une interaction validée au plan pharmacocinétique n'est pas certain en l'absence d'une démonstration formelle.

| Diminution possible de la concentration plasmatique de l'IPK | | |
|--|------------|-----------|
| | crizotinib | céritinib |
| Inducteurs puissants CYP P450 Alcool (en prise chronique), tabac, millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine, éfavirenz, évirapine, griséofulvine | x | x |
| Inducteurs puissants P-GP (utilisation possible en respectant un intervalle de 6 ou 12 heures avec la prise de l'ITK) Millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine | | x |
| Antiacides Les agents réduisant l'acidité gastrique (par exemple : inhibiteurs de la pompe à protons, anti-H2, antiacides) peuvent altérer la solubilité de l'ITK et réduire sa biodisponibilité. | x | x |

MÉDICAMENTS DONT LA PHARMACOCINÉTIQUE PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'IPK

Certains ITK ciblant ALK sont susceptibles d'influencer la pharmacocinétique des composés associés lors de coadministration. Chez les patients recevant un médicament à marge thérapeutique étroite, il est recommandé de prendre en compte ce risque.

| Augmentation possible de la concentration plasmatique du substrat par l'ITK | | |
|---|------------|-----------|
| | crizotinib | céritinib |
| Substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite Ergotamine, dihydroergotamine, amiodarone, disopyramide, midazolam, triazolam, zolpidem, cisapride, ifosfamide, ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, alfentanil, fentanyl, méthadone, pimozide, sildénafil, tadalafil, vardénafil, simvastatine, atorvastatine, alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs | x | x |
| Substrats du CYP2C9 à marge thérapeutique étroite AVK, phénytoïne | | x |
| Substrats des UGT 1A1 et 2B7 à marge thérapeutique étroite Raltégravir, irinotécan, morphine, naloxone | x | |

| Diminution possible de la concentration plasmatique du substrat par l'ITK | | |
|---|------------|-----------|
| | crizotinib | céritinib |
| Substrats P-GP intestinale Digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine | x | |





ABRÉVIATIONS

- **ALAT** : Alanine aminotransférase
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- **APA** : Activité physique adaptée
- **ASAT** : Aspartate aminotransférase
- **BNP** : Brain natriuretic peptide
- **CRPV** : Centre régional de pharmacovigilance
- **FEVG** : Fraction d'éjection ventriculaire gauche
- **IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
- **ITK** : Inhibiteur de tyrosine kinase
- **LSN** : Limites supérieures à la normale
- **NT-proBNP** : N-terminal pro-brain natriuretic peptide
- **RCP** : Résumé des caractéristiques du produit





RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES



DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit XALKORI®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015.
- XALKORI (crizotinib) gélules à 200 et 250 mg pour voie orale : ajout d'une nouvelle mise en garde concernant l'insuffisance cardiaque, lettre aux professionnels de santé, information transmise sous l'autorité de l'ANSM, consulté le 6 octobre 2015.
- EU Risk Management Plan, Crizotinib (XALKORI®), laboratoire PFIZER, version 5.2, document mis à disposition par l'ANSM.
- Résumé des caractéristiques du produit ZYKADIA®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015 (document mis à disposition par l'ANSM avant sa publication).

BASES DE DONNÉES CONSULTÉES

- Base européenne de pharmacovigilance EUDRAVigilance (interrogation par l'ANSM).
- CredibleMeds : <https://www.crediblemeds.org/>
- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) : <http://www.lecrat.org/>
- Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0#med](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0#med)

RECOMMANDATIONS ET AVIS D'EXPERTS PUBLIÉS DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

- Cappuzzo F, Moro-Sibilot D, Gautschi O, Boleti E, Felip E, Groen HJ, *et al.* Management of crizotinib therapy for ALK-rearranged non-small cell lung carcinoma : an expert consensus. *Lung Cancer* 2015 ;87(2) :89-95.
- Girard N, Audigier-Valette C, Cortot AB, Mennecier B, Debievre D, Planchard D, *et al.* ALK-rearranged non-small cell lung cancers : how best to optimize the safety of crizotinib in clinical practice? *Expert Rev Anticancer Ther* 2015 ;15(2) :225-33.
- Rothenstein JM, Letarte N. Managing treatment-related adverse events associated with Alk inhibitors. *Curr Oncol* 2014 ;21(1) :19-26.
- Tartarone A, Gallucci G, Lazzari C, Lerosé R, Lombardi L, Aieta M. Crizotinib-induced cardiotoxicity : the importance of a proactive monitoring and management. *Future Oncol* 2015 ;11(14) :2043-8.

AUTRES RECOMMANDATIONS

- Basch E, Hesketh PJ, Kris MG, Prestrud AA, Temin S, Lyman GH. Antiemetics : american society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract* 2011 ;7(6) :395-8.
- Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, *et al.* Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer : an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014 ;32(17) :1840-50.

- Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de AE, Sandri MT, *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012 ;23 Suppl 7 :vii155-vii166.
- Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, *et al.* Fertility preservation for patients with cancer : American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013 ;31(19) :2500-10.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis V1.2015 [online]. 01/04/2015. Disponible : URL : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-Related Fatigue V2.2015 [online]. 22/01/2015. Disponible : URL : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
- Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, *et al.* Cancer, pregnancy and fertility : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013 ;24 Suppl 6 :vi160-vi170.
- Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, *et al.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy : a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014 ;15(10) :1063-93.
- Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Einhorn LH, Ballatori E, *et al.* Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting : results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010 ;21 Suppl 5 :v232-v243.

AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Créquit P, Wislez M, Fleury FJ, Rozensztajn N, Jabot L, Friard S, *et al.* Crizotinib Associated with Ground-Glass Opacity Predominant Pattern Interstitial Lung Disease : A Retrospective Observational Cohort Study with a Systematic Literature Review. *J Thorac Oncol* 2015 ;10(8) :1148-55.
- Ou SH, Tong WP, Azada M, Siwak-Tapp C, Dy J, Stiber JA. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer* 2013 ;119(11) :1969-75.
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, *et al.* Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014 ;370(13) :1189-97.
- Weickhardt AJ, Doebele RC, Purcell WT, Bunn PA, Oton AB, Rothman MS, *et al.* Symptomatic reduction in free testosterone levels secondary to crizotinib use in male cancer patients. *Cancer* 2013 ;119(13) :2383-90.



COORDINATION DU PROJET POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- FINZI Jonathan, responsable de projet, Recommandations et Bon Usage du Médicament
- MOREL Daphné, interne en pharmacie, Recommandations et Bon Usage du Médicament

GROUPE DE TRAVAIL

Le groupe de travail pluridisciplinaire a été constitué par l'INCa pour élaborer les recommandations sur la prévention et la gestion des toxicités des inhibiteurs de BRAF/MEK, des inhibiteurs de la voie Hedgehog, des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant EGFR et des inhibiteurs d'ALK.

- **BOUDOU-ROUQUETTE Pascaline**, oncologue médical, hôpital Cochin, Paris
- **CAUTELA Jennifer**, cardiologue, hôpital Nord, Marseille
- **CLAIRAZ-MAHION Béatrice**, pharmacien officinal, Châtenay-Malabry
- **CLÉMENT-DUCHÊNE Christelle**, pneumologue cancérologue, Institut de cancérologie de Lorraine, Nancy
- **DELUBAC Hugo**, médecin généraliste, Arles
- **DRENO Brigitte**, dermatologue cancérologue, CHU, Nantes
- **DUBOIS Elianne**, infirmière, centre Georges-François-Leclerc, Dijon
- **DUTRIAUX Caroline**, dermatologue cancérologue, CHU, Bordeaux
- **GIRARD Nicolas**, pneumologue cancérologue, hôpital Louis-Pradel, Lyon
- **JEUDY Géraldine**, dermatologue cancérologue, CHU, Dijon
- **LABROSSE Hélène**, pharmacien, réseau Espace Santé-Cancer, Lyon
- **LAGRANGE Aurélie**, médecin généraliste, centre Georges-François-Leclerc, Dijon

- **MASSIANI Marie-Ange**, pneumologue cancérologue, hôpital Curie, Saint-Cloud
- **MONZAT Doreya**, pharmacien, OMEDIT Haute-Normandie, Rouen
- **PAQUES Michel**, ophtalmologiste, hôpital des Quinze-Vingts, Paris
- **QUILLET Alexandre**, médecin pharmacovigilant, CHU, Poitiers
- **THOMAS Luc**, dermatologue cancérologue, Hospices civils de Lyon, Lyon
- **TOURNAMILLE Jean-François**, pharmacien hospitalier, CHU, Tours

REPRÉSENTANTS INSTITUTIONNELS

- **BRUNEL Liora**, évaluateur pharmacovigilance, ANSM
- **GROSJEAN Ghislain**, évaluateur publicité ANSM
- **GAZIN Vincent**, chef de pôle oncologie solide, ANSM

AUTRES CONTRIBUTEURS POUR L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

- **SCEMAMA Olivier**, responsable de département, Recommandations et Bon Usage du Médicament
- **BELORGEY Chantal**, directrice, Direction Recommandations, Médicament et Qualité de l'Expertise
- **DE PERETTI Camille**, documentaliste, Recommandations et Bon Usage du Médicament

PANEL DE RELECTEURS

- **BARBU Céline**, infirmière, institut Gustave-Roussy, Villejuif, Île-de-France
- **BOISSERIE Thomas**, oncologue médical, pôle santé Léonard-de-Vinci, Chambray-lès-Tours, Centre-Val de Loire
- **CARMIER Delphine**, pneumologue, CHU Bretonneau, Tours, Centre-Val de Loire
- **CARPENTIER Isabelle**, pharmacien, Omedit Nord-Pas-de-Calais, Lille, Nord-Pas-de-Calais
- **CHAHINE Bachar**, oncologue médical, clinique Du Cèdre, Rouen, Haute-Normandie
- **CHARRA Clément**, médecin généraliste, Ladoix-Serrigny, Bourgogne
- **DEBIEUVRE Didier**, pneumologue, hôpital Émile-Muller, Mulhouse, Alsace
- **DEFEMMES-BALEYTE Tsellina**, pneumologue, CHU de Caen, Caen, Basse-Normandie
- **DEWAS Sylvain**, oncologue médical, cabinet privé, Lille, Nord-Pas-de-Calais
- **DUCHEMANN Boris**, pneumologue, hôpital Avienne, Bobigny, Île-de-France
- **DUTILH Julien**, pneumologue, CHU Poitiers, Poitiers, Poitou-Charentes
- **ETIENNE Nelly**, pharmacien, centre Paul-Strauss, Strasbourg, Alsace
- **FABRE Elizabeth**, oncologue médical, Hôpital européen Georges-Pompidou, Paris, Île-de-France
- **FAURE Cyril**, médecin généraliste, CHI de Haute-Saône, Vesoul, Franche-Comté
- **FILLOUX Claire**, pharmacien, centre régional de pharmacovigilance, Limoges, Limousin
- **FOUCHER Pascal**, pneumologue, CHU Dijon, Dijon, Bourgogne
- **FRIARD Sylvie**, oncologue médical, hôpital Foch, Suresnes, Île-de-France
- **GHESTEM Florence**, infirmière, centre Oscar-Lambret, Lille, Nord-Pas-de-Calais
- **GIRARD Philippe**, oncologue médical, Institut mutualiste Montsouris, Paris, Île-de-France
- **GODBERT Benoit**, pneumologue, Hôpitaux privés de Metz, hôpital Robert-Schuman, Metz, Lorraine
- **GOFTI-LAROCHE Leila**, pharmacien, CHU de Grenoble, Grenoble, Rhône-Alpes
- **GONZALEZ Gilles**, oncologue médical, CH Sens, Sens, Bourgogne
- **HAUSS Pierre-Alexandre**, pneumologue, CHI Elbeuf, Elbeuf, Haute-Normandie
- **ISAMBERT Nicolas**, oncologue médical, centre Georges-François-Leclerc, Dijon, Bourgogne
- **LAGARDE Aline**, pharmacien, CHU Dupuytren, Limoges, Limousin
- **LAMOUR Corinne**, pneumologue, CHU Poitiers, Poitiers, Poitou-Charentes
- **LEVRAT Virginie**, pneumologue, GH La Rochelle-Ré-Aunis, La Rochelle, Poitou-Charentes
- **MASTROIANNI Bénédicte**, pneumologue, CHU Louis-Pradel, Lyon, Rhône-Alpes
- **MERLE Patrick**, pneumologue, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, Auvergne
- **OUSSEDIK Nacima**, pharmacien, Paris, Île-de-France
- **PREVOST Alain**, pneumologue, institut Jean-Godinot, Reims, Champagne-Ardenne
- **RAMIREZ David**, infirmier libéral, Marseille, Provence-Côte d'Azur
- **REMY Élise**, pharmacien, CHI Elbeuf-Louviers, Elbeuf, Haute-Normandie
- **RHLIOUCH Hassan**, oncologue radiothérapeute, centre Marie-Curie, hôpital privé Arras-Les Bonnettes, Arras, Nord-Pas-de-Calais
- **STACH Bruno**, pneumologue, clinique Teissier, Valenciennes, Nord-Pas-de-Calais
- **TAVIOT Bruno**, oncologue médical, GH mutualiste Les Portes du Sud, Lyon, Rhône-Alpes
- **TESSERAU Jean-Yves**, pharmacien, institut de cancérologie de l'Ouest-centre René-Gauducheau, Saint-Herblain, Pays de la Loire
- **THUNY Franck**, cardiologue, hôpital Nord, Marseille, Provence-Côte d'Azur
- **TILLON-STROZYK Julie**, pneumologue, CHU de Rouen, Bois-Guillaume, Haute-Normandie
- **VERGNENÈGRE Alain**, oncologue médical, CHU Limoges, Limoges, Limousin
- **VIGNOT Stéphane**, oncologue médical, Hôpitaux de Chartres, Chartres, Centre-Val de Loire



PRÉSENTATION GÉNÉRALE DES RECOMMANDATIONS

La méthode d'élaboration des recommandations ainsi que la doctrine pour l'analyse des liens d'intérêts des experts sont disponibles sur le site de l'INCa (www.e-cancer.fr).

Le nombre de patients ayant un cancer et recevant un anticancéreux administré par voie orale a augmenté de façon importante ces dernières années. Ce phénomène s'explique d'abord par un nombre croissant de molécules per os disponibles. Par ailleurs, la majorité des molécules per os qui sont arrivées sur le marché depuis 2001 appartiennent à la classe des thérapies ciblées. Ces thérapies ciblées se distinguent souvent des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. La population prévalente des patients recevant un anticancéreux par voie orale augmente en conséquence, les patients pouvant rester sous traitement plusieurs années.

Les anticancéreux par voie orale ne sont pas une simple alternative à la voie injectable. Mis à part le cas des quelques molécules cytotoxiques, il n'y a le plus souvent pas d'équivalent injectable.

Au-delà d'une modalité d'administration différente, les anticancéreux per os sont le plus souvent des innovations thérapeutiques ayant démontré un gain d'efficacité soit chez des patients en situation d'échec thérapeutique soit en première ligne de traitement. Certaines sont devenues le traitement de référence dans l'indication qu'elles traitent.

Pour autant, la fréquence des effets indésirables associés aux anticancéreux per os et leurs niveaux de gravité restent élevés. Les équipes hospitalières sont d'ailleurs fortement sollicitées par les patients pour faire face à ces toxicités qui apparaissent le plus souvent en ville. Les professionnels de santé de ville (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) sont également concernés par la prise en charge de ces patients.

La diffusion de recommandations à tous les professionnels de santé susceptibles de rencontrer ces patients a pour objectifs de permettre de gérer plus efficacement les toxicités les moins graves, d'éviter le recours à certaines hospitalisations et d'orienter rapidement les patients nécessitant une prise en charge spécialisée en cas de toxicités plus importantes (notamment lorsqu'un arrêt de traitement ou une adaptation de la posologie peuvent être requis).

L'amélioration de la tolérance devrait également être associée à une meilleure observance du traitement et de ce fait à une plus grande efficacité.

En outre, ces recommandations devraient permettre d'homogénéiser la prise en charge sur le territoire.

Ce document s'adresse aux professionnels de santé, oncologues médicaux, spécialistes d'organes, médecins généralistes, pharmaciens et infirmiers notamment ; il constitue un outil d'aide à la pratique pour le suivi partagé des patients recevant un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant ALK.

Ce document propose des mesures à mettre en oeuvre pour prévenir certains effets indésirables, les modalités de leur détection précoce et les conduites à tenir en cas de toxicité avérée.

Ces recommandations ont été élaborées par un groupe pluridisciplinaire d'experts (professionnels de santé ou représentants de patients) coordonné par l'Institut national du cancer.

Les recommandations élaborées ne sont pas strictement superposables aux RCP des molécules. Elles reposent sur les documents réglementaires en vigueur des molécules concernées (résumés des caractéristiques produit et plan de gestion de risque fournis par l'ANSM) mais aussi sur une revue des recommandations publiées dans la littérature médicale et des données de pharmacovigilance.

Elles ont le plus souvent été formulées en l'absence de données robustes (par exemple issues d'essais cliniques comparant plusieurs conduites à tenir pour la prévention ou la gestion des effets indésirables) mais en s'appuyant sur l'expérience et l'avis du groupe de travail. Des contributions extérieures au groupe de travail et l'avis d'un panel de relecteurs ont également été collectés.

Les représentants de patients ont également été consultés sur les modalités de leur suivi et sur leur perception des effets indésirables.

La fréquence et la nature des effets indésirables sont susceptibles de varier en fonction des molécules. Des incertitudes demeurent sur ces différences en l'absence de données comparatives directes et en raison de données d'exposition hétérogènes entre toutes ces molécules (liées à des reculs d'utilisation et à des tailles de populations exposées différents). Par ailleurs, les données de sécurité sont en grande partie issues des essais cliniques qui ne sont pas complètement représentatifs de la pratique quotidienne, en termes de caractéristiques de patients et de surveillance.

Dans ce contexte, il a été retenu une présentation par classe d'effets indésirables considérant qu'une vigilance était nécessaire vis-à-vis de tous les effets indésirables associés à la classe des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant ALK.

Le niveau de cette vigilance est à moduler en fonction de la molécule reçue et du contexte thérapeutique (notamment des facteurs de risque du patient).

Le choix a été fait de ne retenir dans le cadre de ce travail que les effets indésirables qui peuvent être prévenus ou pour lesquels une prise en charge spécifique peut être proposée. La fréquence et le niveau de gravité ont également été pris en compte dans le choix des effets indésirables abordés.

En outre, de nouvelles connaissances sur la tolérance des molécules peuvent être acquises par le biais de la pharmacovigilance après l'octroi d'AMM.

L'ensemble des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques ou en post-AMM sont répertoriés dans le résumé des caractéristiques produit (RCP) des molécules, et les professionnels de santé doivent s'y référer pour obtenir une information exhaustive sur leur tolérance. Ces documents sont disponibles sur la base de données publique des médicaments¹ ou sur le site de l'EMA². Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

1. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère de la Santé : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
2. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

