

Innovations dans la prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits

Société Française de Pharmacie Oncologique
« Capital sanguin et digestif en cancérologie : comment le préserver ? »
Symposium Vifor France
10 octobre 2019

Dr Bénédicte ETIENNE-MASTROIANNI
Oncologie Thoracique et Soins de Support
Centre Léon Bérard
Lyon, France



Liens d'intérêt

- Recherche clinique : BMS, Roche, Merck, Novartis, Astra Zeneca
- Symposia : Vifor Pharma, BMS, Astra Zeneca, Amgen
- Congrès : Roche, Amgen
- Collaboration ouvrages : Roche
- Liens non financiers : membre de la SPLF, de l'AFSOS, de la SFAP. Membre actif de l'association Courir Pour Elles (comité d'éthique)



Plan

- Introduction
- Facteurs de risque des nausées
- Les anti émétiques – Focus NEPA
- Les types de prise en charge
- Mise en œuvre
- Prophylaxie selon le niveau émétisant des protocoles
- Prise en charge des nausées/vomissements réfractaires

Nausées/vomissements chimio-induits : Introduction (1)

- Un des effets secondaires les plus redoutés par les patients qui débutent une chimiothérapie (CT)-*malgré l'émergence de nouvelles classes thérapeutiques*
- 761 patients (rétrospectif) : ↓ importante à très importante de la qualité de vie pendant les CT - *45,3% des patients avec N/V*

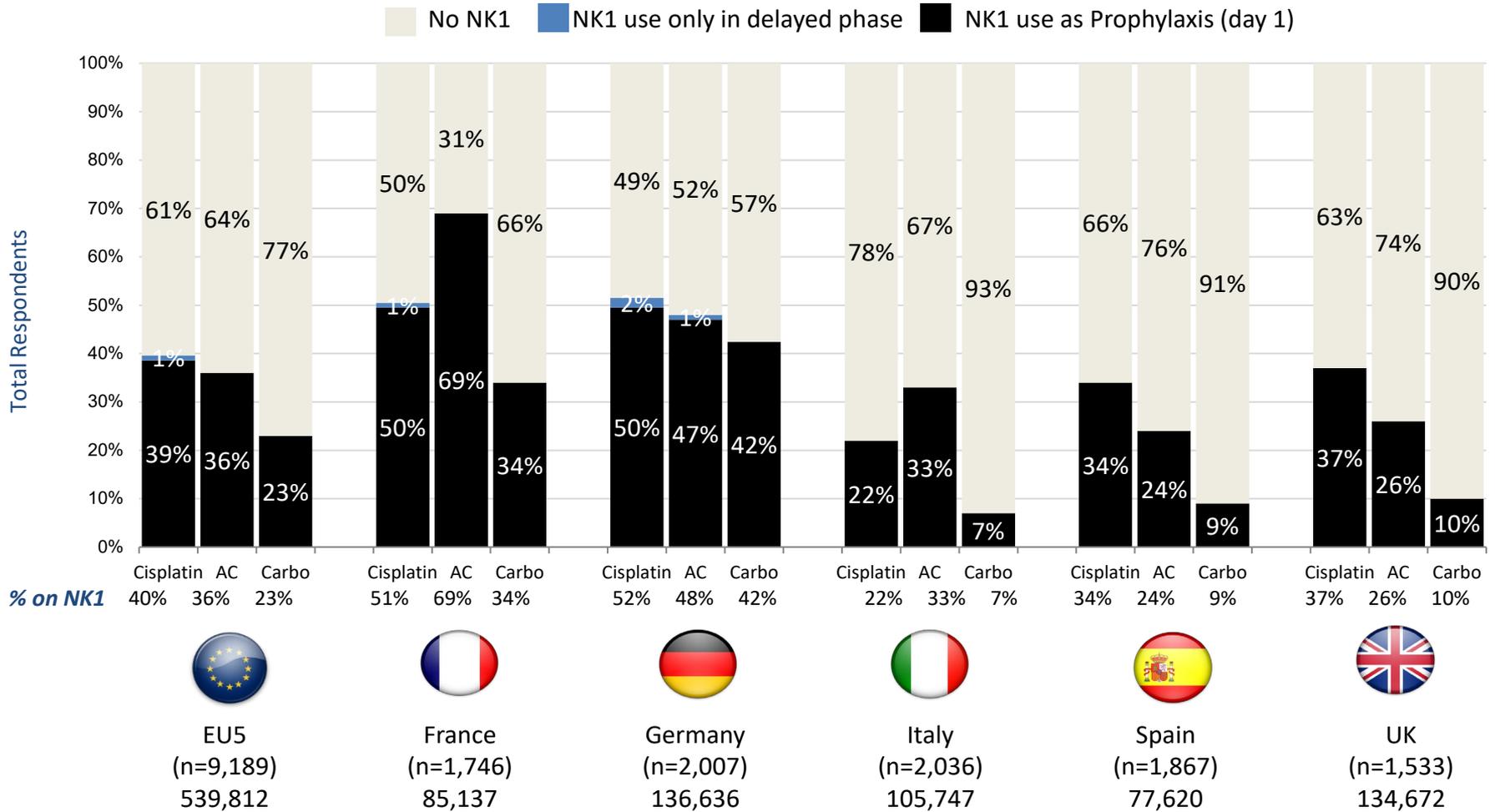
Larusso D, et al. Eur J Cancer Care 2017

- Mauvais contrôle des nausées/vomissements chimio-induits (NVCi) : impact majeur sur : qualité de vie, activités quotidiennes et professionnelles, vie sociale et relationnelle
- Possibles complications métaboliques graves : insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ou chronique séquellaire, troubles ioniques, perte de poids, dénutrition..
- MAIS : observance totale au traitement anti-émétique : 38% des patients...

Vidall C, et al. Support Cancer Care 2015

Aapro M, et al. Wiley Cancer Reports 2019

NK1 use by country



Drug-based Emetic Risk

ESMO/MASCC Guidelines

NK1 Usage = Emend(OS/IV) + Akynzeo + Varuby

Introduction (2)

- NVCI : 3 phases *Durand JP, et al. Bull Cancer 2009*
 - **Anticipées** : avant l'administration de la CT
 - **Aiguës** : dans les 24h suivant l'administration de la CT
 - **Retardées ++** : après la 24^{ème} heure et sans limite de fin
- NVCI **réfractaires** : NVCI malgré un traitement bien mené
- Progrès thérapeutiques : ↓ vomissements
- Les nausées restent difficiles à prendre en charge → attention spécifique
 - Facteurs liés au traitement : type, dose et mode d'administration de la CT
 - Facteurs liés au patient :
 - Sexe féminin,
 - Age < 55 ans,
 - ATCD personnels de NVCI, de vomissements gravidiques ou de mal des transports,
 - Anxiété,
 - Traitements émétisants concomitants
 - Intoxication alcoolique chronique = facteur protecteur

→ Scores de prédiction du risque de survenue de NV de grade ≥ 2 entre J0 et J5

Dranitasris G, et al. Ann Oncol 2017 – Ahrari S, et al. Ann Pall Med 2017



Les anti-émétiques (1)

- Corticoïdes 1955
- Metoclopramide 1964
- Sétrons 1990
- Aprepitant 2005
- NEPA 2017
- Olanzapine 2017



Les anti-émétiques (2)

- Corticoides : mode d'action reste mal connu
- Antagonistes des Rc à la dopamine 2 (Anti D2) : classe médicamenteuse la plus anciennement utilisée et celle avec index thérapeutique le plus faible.
- Antagonistes des Rc à la sérotonine de type 3 (anti-5-HT3) : sétrons
 - 1^{ère} génération : Ondansétron, Granisétron
 - 2^{ème} génération : Palonosétron
 - céphalées, constipation, ↑ transitoire des transaminases
- Antagonistes des récepteurs aux neurokinines de type 1 (Anti NK1) :
 - aprépitant (Emend®-voie orale), fosaprepitant (voie iv)
 - troubles digestifs, asthénie, anorexie, hoquet
 - interactions médicamenteuses (trabectidine, ifosfamide, corticoides, warfarine..)
- Formes combinées (Anti-NK1 + 5HT3) : NEPA



Akynzeo[®] = Netupitant + Palonosetron

- Association fixe orale
 - Palonosétron 0,5 mg : antagoniste récepteurs 5-HT3
 - Netupitant 300 mg : antagoniste récepteurs NK1 « hautement sélectif »
- Cible 2 voies critiques associées aux NVCI aigus et retardés
 - Voies médiées par la sérotonine
 - Voies médiées par la substance P
- Une dose + corticothérapie (dose recommandée de dexaméthasone orale : - 50%)
 - Prophylaxie conforme aux recommandations
 - 1 gélule 1 heure avant le début de chaque cycle de chimiothérapie (avalée entière, au cours ou en dehors des repas) → Observance ++
 - Pas d'adaptation de la posologie si sujet âgé, insuffisance rénale légère à sévère, insuffisance hépatique légère à modérée

Hesketh et al., Ann Oncol 2014 ; 25 : 1340-6 - Aapro et al., Ann Oncol 2014 ; 25 : 1328-1333

Gralla et al. Ann Oncol 2014 ; 25 : 1333-1339 - Feyer P, Jordan K. Ann Oncol 2011 ; 22(1) : 30-28.

Rojas C, Slusher BS. Eur J Pharmacol 2012 ; 684(1-3) :1-7 - Hesketh PJ, et al. Biomed Res Int. 2015 ; 2015 : 651879.

Akynzeo[®] 2 études principales

A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC)

L. Zhang^{1,2,3*}, S. Lu⁴, J. Feng⁵, A. Dechaphunkul⁶, J. Chang⁷, D. Wang⁸, S. Chessari⁹, C. Lanzarotti¹⁰, K. Jordan¹¹ & M. Aapro¹²

A phase III study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy

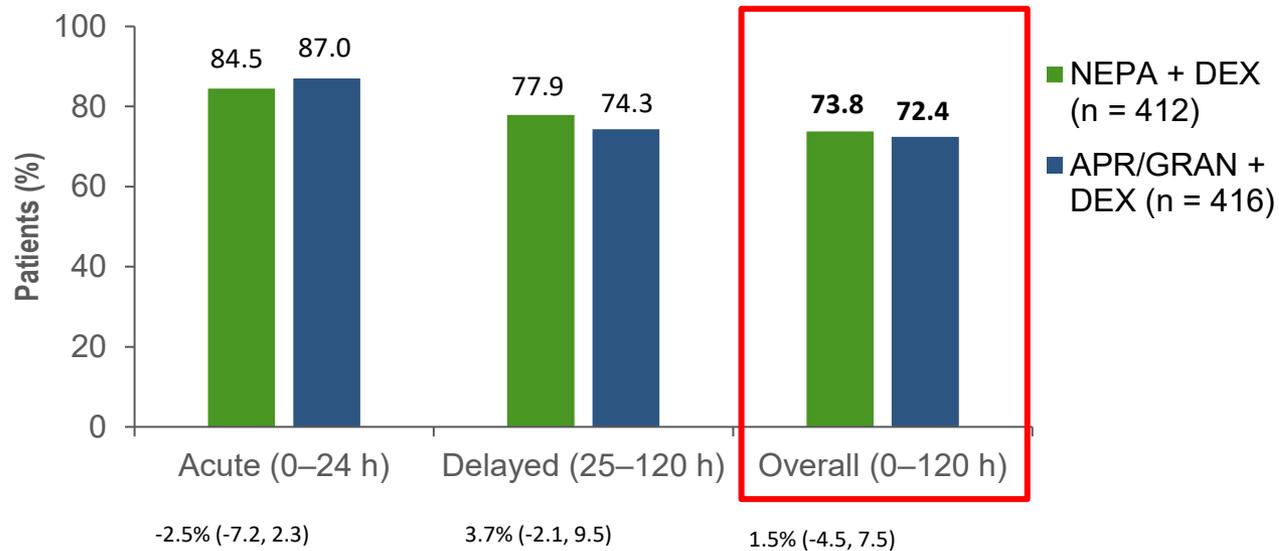
R. J. Gralla^{1*}, S. M. Bosnjak², A. Hontsa³, C. Balser⁴, G. Rizzi⁵, G. Rossi⁶, M. E. Borroni⁶ & K. Jordan⁷

Zhang et al. Ann Oncol 2018

- Phase III multicentrique, randomisée en double aveugle
- Objectif principal
 - Démontrer non-infériorité Akynzeo vs Aprepitant+ Granisetron
 - Taux de RC = ni vomissement ni ttt « de secours »
 - Chimiothérapie hautement émétisante (HEC) à base de cisplatine
- Patients stratifiés selon le sexe

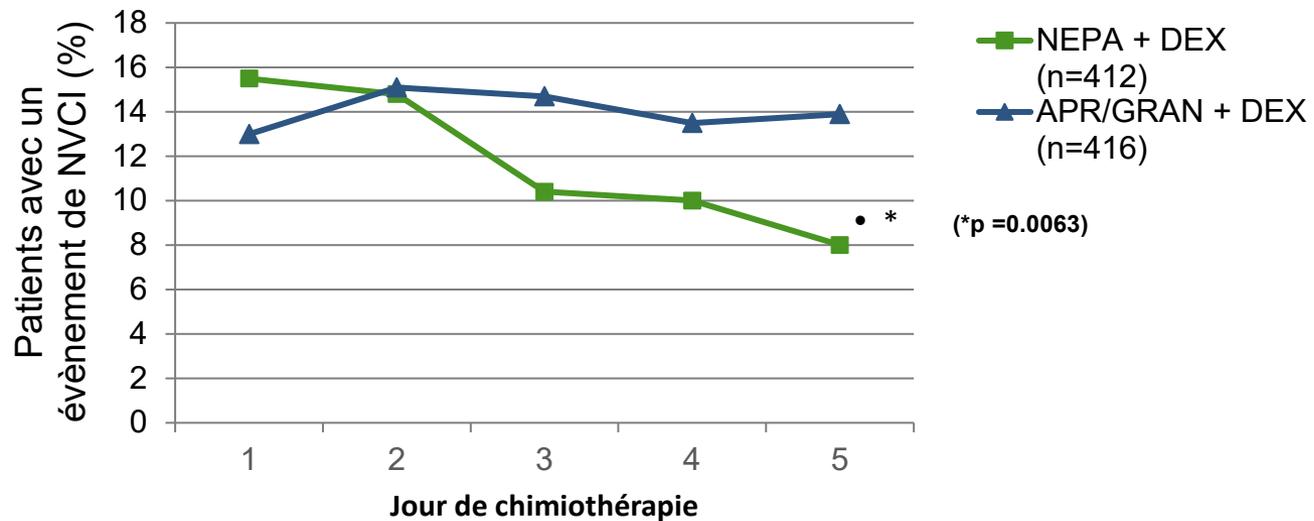
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4
Groupe 1 (n = 417)	NEPA (300 mg netupitant + 0,5 mg palonosétron) + 12 mg dexaméthasone	8 mg dexaméthasone		
Groupe 2 (n = 417)	125 mg aprepitant + 3 mg granisetron IV + 12 mg dexaméthasone	80 mg aprepitant + 8 mg dexaméthasone		8 mg dexaméthasone

Résultats : taux de RC en « phase globale »



Différence de risque
NEPA – APR/GRAN (95% CI):

Résultats « phase retardée »

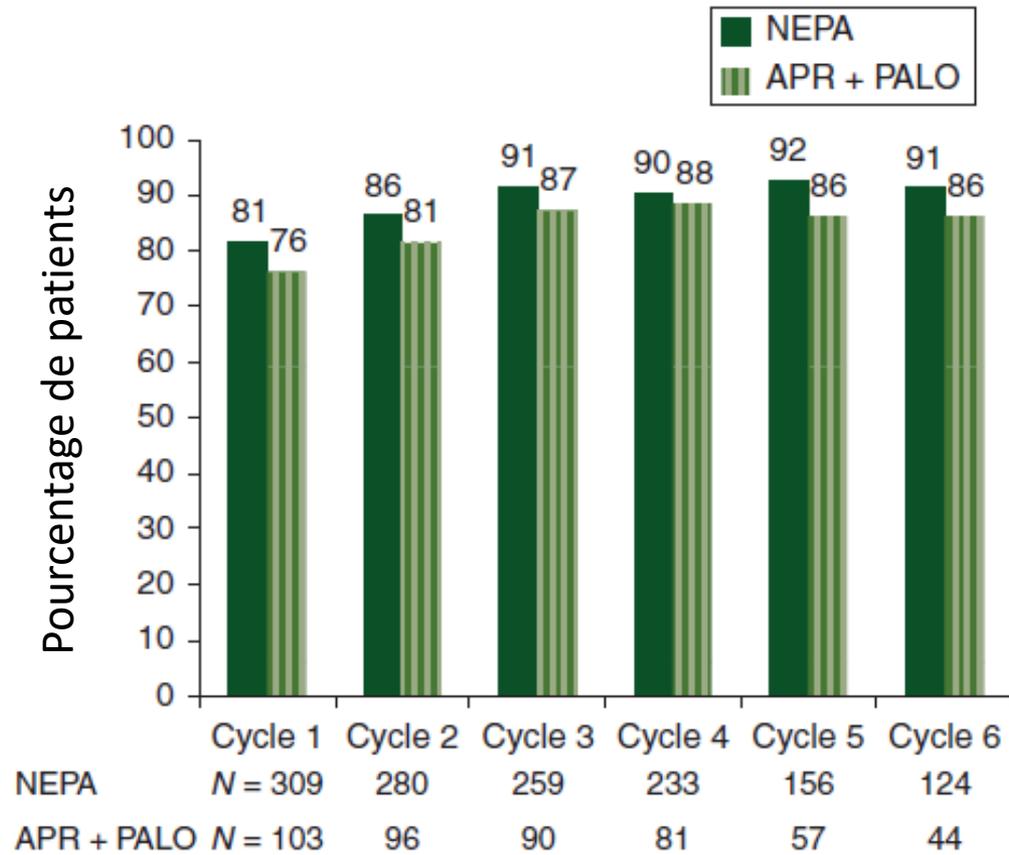


Gralla et al. Ann Oncol 2018

- Objectif principal
 - Comparer tolérance (et efficacité à titre exploratoire)
 - Akynzeo vs APR + PALO
- Phase III internationale multicentrique randomisée en double aveugle
- 413 patients randomisés (3:1) : NEPA 300 mg / 0,5 mg ou APR/PALO
- Stratification par sexe et par type de chimiothérapie (MEC ou HEC)

Traitements			
	Groupe	Jour 1	Jours 2-3
n= 413 Randomisés 3:1 (NEPA versus APR + PALO)	NEPA 300 (n= 309)	PALO 0,5 mg + NETU 300 mg	
	APR + PALO (n=104)	APR 125 mg + PALO 0,5 mg	APR 80 mg

Efficacité



Les anti-émétiques (3)

- Olanzapine (Zyprexa®)
 - Antipsychotique « atypique »
 - Prévention et traitement des NVCI aiguës et retardées
 - 2016 : phase III (contre placebo) : olanzapine + traitement anti-nauséux conventionnel : ↓ significative de la fréquence des NVCI si CT hautement émétisante en phase aigue (74% vs. 45%, P=0.002) et retardée (<3j : 42% vs. 25%, P=0.002)
 - 5 mg/jour ↔ 10 mg/j avec moins de somnolence, lyophilisat, faible coût
 - Nouvelles recommandations de l'ASCO : olanzapine associée systématiquement de J1 à J4 dans la prévention des NVCI si CT hautement émétisante
 - Recommandations MASCC/ESMO : option
- Benzodiazépines (de préférence à ½ vie courte): adjuvant utile mais ne doivent pas être utilisées seules (NVCI anticipées avec trts comportementaux)

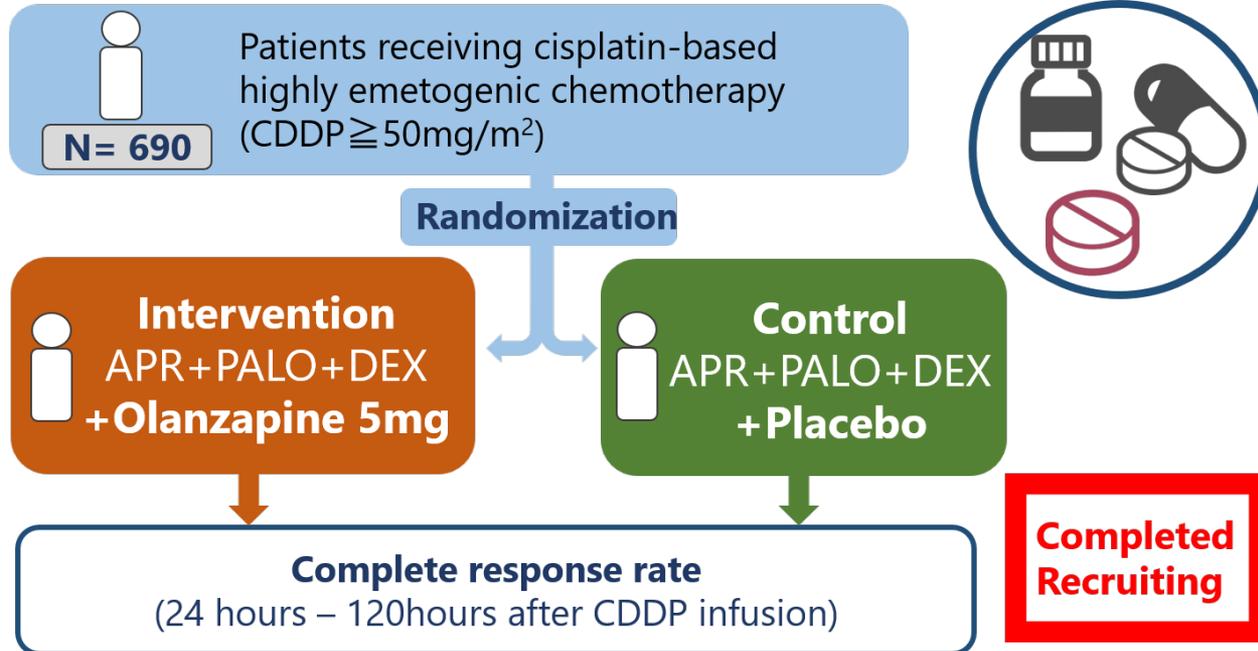
Navari RM, et al. *N Engl J Med* 2016 - Yanai T, et al. 2017 *Int J Clin Oncol*. Wang W, et al. *Medicine* 2018
Hesketh PJ, et al. *J Clin Oncol* 2017 - Herrstedt J, et al. *Support Care Cancer* 2017

ASCO 2019

Pour un changement des pratiques européennes....

**J-SUPPORT
1604
J-FORCE Study**

A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial evaluating **olanzapine 5mg combined with standard antiemetic therapy** for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy



J-FORCE Résultats

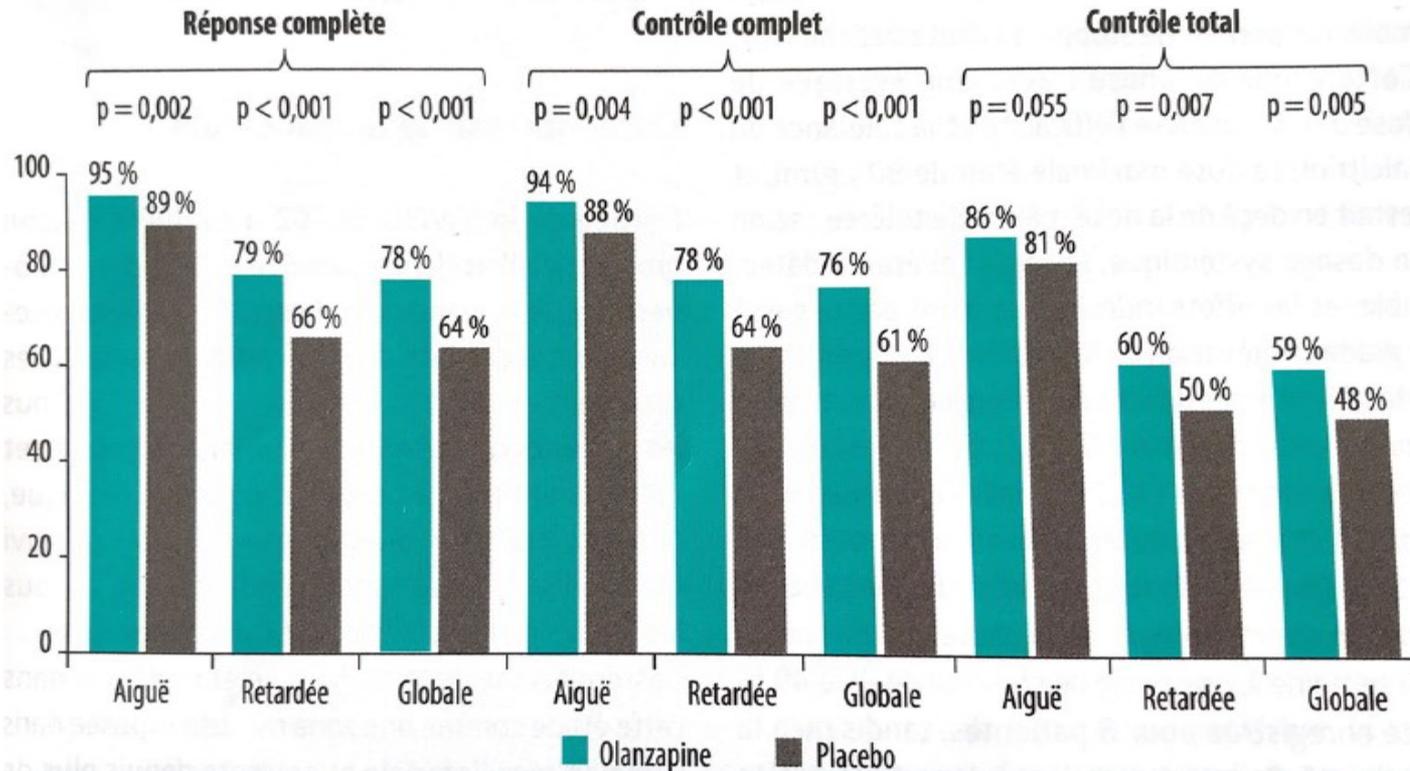


Figure 2. J-FORCE : évaluation des taux de réponses selon le protocole antiémétique. Le taux de réponse complète en phase retardée (79 versus 66 % ; $p < 0,001$) est en faveur de l'olanzapine.

Et aussi ++++

- **Conseils aux patients ++ (AFSOS)**
 - Favoriser l'hydratation
 - Fractionner l'alimentation, l'enrichir, compléments alimentaires selon les goûts
 - Petits repas froids mangés lentement, éviter aliments gras/frits/épicés
 - Boissons au gout du patient entre les repas (eau, infusion, jus de pomme, coca), si besoin avec une tasse fermée et une paille (odeurs)
 - Maintenir une position assise 30 minutes après les repas (à défaut, en décubitus latéral droit)
- **Traitements complémentaires non médicamenteux**
 - **Acupuncture :**
 - En complément d'une prophylaxie médicamenteuse bien conduite
 - Nausées aiguës (efficacité grade B)
 - Efficacité validée depuis 1997
 - Aucune donnée sur les événements retardés.
 - Séance d'acupuncture : la veille de la CT et quelques heures après la CT
 - **Cannabinoïdes (marijuana à usage médical) :** niveau d'efficacité qui ne permet pas de les recommander comme traitement préventif. Intérêt est néanmoins croissant. En cours d'autorisation en France.
- Et le reste.....Attention aux Interactions Médicamenteuses !



Types de prise en charge

- Prophylaxie primaire : traitement préventif systématique optimal dès le 1^{er} cycle de CT, contre les NVCI à la phase aiguë et à la phase retardée
- Prophylaxie secondaire : traitement préventif réévalué et adapté à la suite de NVCI lors du précédent cycle de CT
- Traitement de secours : si NVCI malgré une prophylaxie bien conduite

Mise en œuvre

- Définir le niveau émettant des molécules et du protocole : 4 catégories en fonction du risque émetogène : hautement, moyennement, faiblement et minimal

Grunberg SM, et al. Support Care Cancer 2011

- Pour chacun de ces risques, protocole de prévention et de traitement précis recommandé
- Dans les protocoles utilisant plusieurs drogues, tenir compte du niveau de la drogue la plus émettante
- Les niveaux émettants ne s'ajoutent pas : si 2 molécules moyennement émettantes alors protocole moyennement émettant
- Protocole sur plusieurs jours : chaque jour considéré comme un J1
- Adaptation d'emblée du protocole en fonction des facteurs de risque éventuels du patient : « **prophylaxie surclassée** » si besoin dès la 1ère cure.

Connaitre le niveau émétisant des molécules injectables/orales

Niveau émétisant (incidence)	
Hautement (>90%)	Cisplatine
	Cyclophosphamide (> 1,5 g/m ²)
	Carmustine
	Dacarbazine
	Mechlorethamine
	Streptozotocine
Niveau émétisant (incidence)	
Hautement (> 90%)	Hexamethylmalamine
	Procarbazine

Hautement émétisant

AFSOS 2017

Prophylaxie Primaire	Prophylaxie Secondaire
Phase aiguë Aprepitant Corticoïde Sétron (Classique ou palonosétron*)	Phase aiguë Aprepitant Corticoïde Sétron (Classique ou palonosétron*) + BZD 1 heure avant Et/ou + ANTI-D2 pdt CT +/- Olanzapine**
Phase retardée Aprepitant : j2-j3 Corticoïde : j2-j4	Phase retardée Aprepitant : j2-j3 Corticoïde : j2-j4 + Anti-D2 + BZD matin et soir : J2-j4 +/- olanzapine**

ASCO 2017

“Adult patients who are treated with **cisplatin** and other **high-emetic-risk single agents** or with an **anthracycline combined with cyclophosphamide** should be offered a four drug combination of : a neurokinin 1 (NK1) receptor antagonist, a serotonin (5-HT3) receptor antagonist, dexamethasone, and olanzapine”

NVIC : Recommandations

Référentiel AURA 2019

<http://oncologik.fr/referentiels/aura/soins-de-support-et-nutrition-referentiel-aura-2019>

Degré (fréquence)	Molécules	NVCI aiguës		NVCI retardées	
		J1	J2	J3	J4
Hautement émétisantes (>90%)	Cisplatine Cyclophosphamide \geq 1500 mg/m ²	Aprépitant 125 Sétron ¹ Corticoïde ² (Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 Corticoïde ³ (Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 Corticoïde ³ (Olanzapine ⁴)	Corticoïde ³ (Olanzapine ⁴)
	Cisplatine	NEPA Corticoïde ²	Corticoïde ³	Corticoïde ³	Corticoïde ³
	Cyclophosphamide + Anthracycline	Aprépitant 125 Sétron ¹ Corticoïde ² (Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 (Olanzapine ⁴)	Aprépitant 80 (Olanzapine ⁴)	(Olanzapine ⁴)
Moyennement émétisantes (30-90%)	Carboplatine (AUC \geq 4)	Aprépitant 125 Sétron ¹ Corticoïde ⁴	Aprépitant 80	Aprépitant 80	
	Cyclophosphamide < 1500 mg/m ² Carboplatine AUC<4 Doxorubicine Irinotecan Vinorelbine orale	Sétron ¹ Corticoïde ⁵	(Corticoïde ^{6#})	(Corticoïde ^{6#})	



Modérément/faiblement émétisant

Modérément

Carboplatine (AUC≥4)	Aprépitant 125 Sétron ¹ Corticoïde ⁴	Aprépitant 80	Aprépitant 80	
Cyclophosphamide < 1500 mg/m ² Carboplatine AUC<4 Doxorubicine Irinotecan Vinorelbine orale	Sétron ¹ Corticoïde ⁵	(Corticoïde ^{6#})	(Corticoïde ^{6#})	

Faiblement

Prophylaxie Primaire	Prophylaxie Secondaire
Phase aiguë	Phase aiguë
Corticoïde seul	Corticoïde + Sétron
Ou	Ou
Anti D2	Anti D2 + Corticoïdes +/- olanzapine*
Phase retardée	
RIEN	

Connaitre le niveau émétisant des nouvelles molécules : immunothérapies et thérapies ciblées

- Immunothérapie
 - Atezolizumab et ipilimumab : faiblement émétisant (10 à 30%)
 - Nivolumab et pembrolizumab : très faiblement émétisant (< 10%)
- Thérapies ciblées
 - Brigatinib, dabrafenib+ trametinib, ceritinib, crizotinib, imatinib, cabozantinib, lenvatinib, TAS-102 : moyennement émétisant : antiD2 systématiquement associés sur l'ordonnance ; à prendre en cas de besoin
 - Afatinib , alectinib, dabrafenib, trametinib, osimertinib, nilotinib, sunitinib, regorafenib, olaparib, palbociclib: faiblement émétisant
 - Gefitinib, Erlotinib, Sorafenib, Vemurafenib, Vismodegib : risque minimal

Prise en charge des NVCI réfractaires

- S'assurer que la prophylaxie adaptée au risque de CT a bien été prescrite et observée ++++ **Intérêts de simplifier les traitements (→ Akynzeo*) pour améliorer l'observance !**
- Olanzapine : option thérapeutique de choix pour les patients qui n'en ont pas reçu en prophylaxie (ASCO et l'ESMO/MASCC) .

Modalité	Molécule	Nom commercial	Posologie
Introduction d'une nouvelle molécule (Option préférée MASCC/ESMO-ASCO)	Olanzapine	Zyprexa®	5 mg/j durant 5 jours
	Métopimazine Alizapride	Vogalène® Lyoc / Gé Plitican® IV/IM Plitican® po*	Dose max 15-30 mg / j 2 à 20mg/kg/j IV/IM 100-200mg/j po*
	Sétron	-	Nouvelle molécule 12h après la première
	Halopéridol	Haldol®	0,5 à 2 mg po ou IV/4-6h
	Lorazepam Alprazolam		
Intensification du traitement	Métoclopramide	Primpéran®	20 mg x 3 /j
	Aprépitant	Emend®	Nouvelle cure : 80 mg deux à trois jours supplémentaires
	Sétron		Nouvelle injection 12h après la précédente



Conclusions

- 80 à 85% contrôle complet (vomissements)
- Nausées...
- Observance ++
- *Patient related outcomes*
- Place des thérapies complémentaires → médecine intégrative



Merci de votre attention !

“Supportive care makes excellent cancer care possible”

Dorothy M.K. Keefe