

Scott Edwards :

Bonjour! Bienvenue à la séance de formation sur les stratégies de prise en charge des patients recevant des ITK de MET. Je m'appelle Scott Edwards, je viens de St. John's, à Terre-Neuve et je suis pharmacien en oncologie. Voici ma diapositive de divulgation.

Dans la présentation d'aujourd'hui, nous allons passer en revue le profil d'innocuité des inhibiteurs de la tyrosine kinase de MET, ou ITK de MET. Nous formulerons des recommandations détaillées pour la prise en charge de l'œdème périphérique, un effet secondaire très courant des ITK de MET. Nous passerons également en revue les autres toxicités de ces agents, ainsi que les conséquences concrètes de l'utilisation des ITK de MET.

Tout d'abord, voyons le profil d'innocuité des ITK de MET. Historiquement, on traitait les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules métastatique au moyen d'une chimiothérapie systémique. Lorsqu'on a commencé à mieux comprendre les voies moléculaires causant la malignité dans ce type de cancer du poumon, des produits ciblant certaines voies moléculaires précises ont vu le jour.

Comme le montre ce diagramme circulaire, on a identifié plusieurs altérations moléculaires ciblées dans le cancer du poumon non à petites cellules, notamment des altérations du récepteur MET. Les mutations avec saut de l'exon 14 de MET représentent environ 3 % des cas de cancer du poumon non à petites cellules. Au Canada, il existe deux traitements approuvés pour la mutation avec saut de l'exon 14 de MET, le tépotinib et le capmatinib, tous deux des inhibiteurs de MET de type 1b, hautement sélectifs et compétitifs de l'ATP, administrés par voie orale. Ces agents inhibent la tyrosine kinase du récepteur au facteur de croissance hépatocytaire (HGF). Ces agents bloquent la voie MET, ce qui entraîne une diminution de la prolifération, de la survie et des métastases cellulaires.

Les patients présentant des mutations avec saut de l'exon 14 de MET ont tendance à être plus âgés que ceux présentant d'autres facteurs oncogéniques. En tant que cliniciens, nous devons donc tenir compte des besoins plus complexes de ces patients en matière de prise en charge.

Cette diapositive présente les toxicités des ITK de MET. Vous pouvez constater que ces deux agents ont un profil de toxicité très similaire.

Ils peuvent déclencher des toxicités potentiellement graves, comme une pneumopathie interstitielle, une pneumonie et une hépatotoxicité. Ces médicaments peuvent aussi causer une toxicité pour le fœtus et l'embryon, c'est pourquoi nous devons déterminer s'il y a grossesse ou non chez les patientes en âge de procréer.

Cette diapositive indique les effets secondaires les plus fréquents, notamment l'œdème périphérique, les toxicités gastro-intestinales, la dyspnée, l'augmentation du taux de créatinine et la fatigue.

Les taux d'arrêt définitif du traitement sont de 16 % pour le capmatinib et de 20 % pour le tépotinib.

Nous allons maintenant examiner plus en détail les cinq toxicités associées aux ITK de MET suivantes. Nous évaluerons la fréquence, la surveillance et la prise en charge de chacune de ces toxicités.

L'œdème périphérique étant la toxicité la plus fréquente, nous allons l'évaluer en premier.

L'œdème périphérique léger à modéré est un effet de classe courant des ITK de MET. Comme le montre cette diapositive, tous stades confondus, un œdème périphérique survient chez environ 50 % des personnes traitées par le capmatinib et 63 % chez celles traitées par le tépotinib. Les œdèmes de stade 3 ou plus surviennent chez 11 % des personnes traitées par le capmatinib et chez 3,7 % de celles traitées par le tépotinib. Il s'agit donc d'une toxicité assez courante avec ces médicaments.

Comme vous pouvez l'imaginer, un œdème périphérique a un impact négatif sur la qualité de vie du patient. Les symptômes peuvent inclure des douleurs, un gonflement des membres, une sensation de lourdeur et une détérioration générale du bien-être. La photo de droite montre un œdème bilatéral des mains de stade 2 chez un patient recevant du tépotinib. Cette image représente bien le type de symptômes observés chez les patients souffrant d'un œdème périphérique causé par les ITK de MET.

En tant que cliniciens en oncologie, il est très important de bien gérer les œdèmes périphériques chez les patients traités par ITK de MET. Cette diapositive présente les étapes à suivre pour la prise en charge : la prévention, la détection précoce et l'intervention rapide. Nous passerons en revue chacune de ces étapes.

Contrairement à la plupart des effets indésirables liés au traitement, un œdème semble être une toxicité cumulative ayant une apparition tardive. Le délai d'apparition est d'environ 8 semaines avec le tépotinib et de 3,5 à 5 mois avec le capmatinib. Il est toutefois important de souligner aux patients l'importance d'être proactif dès le début du traitement.

Les techniques de prévention telles que l'élévation des extrémités et l'activité physique doivent être encouragées. La détection précoce est également un élément clé de la prise en charge de l'œdème périphérique. Une surveillance précoce et vigilante est recommandée, telle que la mesure du poids corporel et de la circonférence des membres, ainsi qu'une inspection régulière de la peau pour surveiller l'apparition de gonflements ou de lésions, de manière à réduire les complications potentielles liées à cet œdème périphérique.

Lorsqu'un patient développe un œdème périphérique suite à l'administration d'un ITK de MET, il faut intervenir rapidement. De courtes pauses thérapeutiques semblent être la meilleure option pour la prise en charge de cet œdème. Il y a d'autres mesures conservatrices telles que les bas de compression, les massages lymphatiques (certains massothérapeutes sont spécialisés dans ce domaine), l'élévation des extrémités et l'exercice physique. Lorsque les patients commencent ces traitements, il faut les encourager à poursuivre leurs activités quotidiennes habituelles, mais lorsqu'un œdème apparaît, on doit leur conseiller de bouger davantage ou même de faire des exercices spécialisés.

Il faut également encourager des changements alimentaires, tels qu'une réduction du sel et une alimentation équilibrée. Un diurétique peut également être envisagé si l'œdème périphérique perturbe la qualité de vie des patients.

Dans la dernière section, nous passerons en revue les quatre autres toxicités des ITK de MET, puis nous terminerons par quelques aspects pratiques liés à l'utilisation des ITK de MET.

Nous allons maintenant discuter de l'incidence, de la surveillance et de la prise en charge des quatre autres toxicités sur cette diapositive. La première toxicité que nous évaluerons est celle des effets indésirables gastro-intestinaux. Les toxicités gastro-intestinales légères sont assez courantes, mais heureusement, les stades plus graves ont une incidence assez faible. Il s'agit de

l'une des premières toxicités signalée par les patients, mais elle a tendance à disparaître avec la poursuite du traitement.

En termes de surveillance de ces toxicités, elle sera similaire à ce que nous faisons habituellement pour toute toxicité gastro-intestinale, par exemple assurer une bonne hydratation en cas de diarrhées ou de vomissements importants. Le tépotinib doit être pris avec de la nourriture, tandis que le capmatinib peut être pris avec ou sans nourriture. Toutefois, si un patient présente une toxicité gastro-intestinale, il peut essayer de prendre le capmatinib avec de la nourriture. Il est rare que les troubles gastro-intestinaux nécessitent une réduction ou une interruption de la dose de l'ITK de MET. Cependant, cela peut être envisagé pour les patients qui présentent une toxicité de stade 3 ou plus.

La prochaine toxicité dont nous allons parler est l'augmentation du taux de créatinine causée par les ITK de MET. Cet effet est fréquent avec les ITK de MET, mais l'augmentation est le plus souvent légère ou modérée, et réversible. L'incidence de hausse grave du taux de créatinine est très faible. La hausse du taux de créatinine est généralement associée à une insuffisance rénale, mais on sait que les ITK de MET inhibent les transporteurs de créatinine, ce qui entraîne une augmentation de la créatinine d'environ 25 %.

La créatinine augmente généralement au cours des premières semaines de traitement, puis se stabilise avant de revenir à son niveau de base après l'arrêt du médicament. On peut s'attendre à des augmentations non cliniquement pertinentes et à un plateau des taux de créatinine avec l'utilisation des inhibiteurs de MET.

En tant que professionnels de l'oncologie, il est très important de surveiller étroitement la fonction rénale, en particulier au cours des premiers mois du traitement, afin de décider si une réduction de dose ou une interruption s'impose. Il faut également envisager d'autres méthodes que le DFG basé sur la créatinine pour évaluer la fonction rénale et orienter le traitement. Pour les événements de stade 3, il faut évaluer si le patient a besoin d'une interruption du traitement ou d'une réduction de la dose.

La prochaine toxicité que nous examinerons est l'augmentation du taux de transaminases. Une augmentation des taux d'ALT et d'AST a été rapportée chez des patients traités par ITK de MET. Il est très important de surveiller les paramètres de la fonction hépatique. Toutefois, comme vous pouvez le constater, la plupart des événements sont légers et sont réversibles lors de l'arrêt du traitement.

Il est également très important de suivre de très près les analyses de la fonction hépatique. Nous devons donc contrôler les analyses de la fonction hépatique au début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement, puis une fois par mois ou selon les indications cliniques. Nous devons surveiller ces fonctions hépatiques de plus près si les transaminases ou la bilirubine sont élevées.

Il n'est généralement pas nécessaire d'interrompre la dose en cas de toxicité de stade 1 ou 2, sauf si le patient est symptomatique. Comme les autres toxicités, en présence d'un stade 3 ou plus, nous devons évaluer si le patient nécessite une interruption ou une réduction de la dose.

La dernière toxicité que nous allons examiner est la pneumopathie interstitielle. La pneumopathie interstitielle est rare avec ces agents, mais certains cas ont été signalés, comme vous pouvez le constater sur cette diapositive. L'apparition est généralement rapide, habituellement dans les trois premiers mois, mais des présentations tardives peuvent survenir

jusqu'à deux ans après, c'est pourquoi il est vraiment important de surveiller l'apparition de ces toxicités chez ces patients.

La pneumopathie interstitielle pouvant mettre en jeu le pronostic vital, les patients doivent être surveillés durant le traitement pour détecter tout signe de problème pulmonaire. Les monographies du tépotinib et du capmatinib indiquent clairement qu'il faut interrompre immédiatement le traitement lorsque les patients présentent des symptômes de pneumopathie interstitielle. Il est également important d'exclure, si possible, d'autres causes potentielles de pneumopathie interstitielle et de consulter un pneumologue en cas de suspicion de pneumopathie interstitielle d'origine médicamenteuse.

Sur cette dernière diapositive, nous allons examiner les aspects pratiques de l'utilisation des inhibiteurs ITK de MET. Comme vous le voyez, le tépotinib a une demi-vie de 32 heures, tandis que celle du capmatinib est beaucoup plus courte à 6,5 heures. Une demi-vie plus courte peut être avantageuse s'il devient nécessaire d'interrompre le traitement en raison d'une toxicité.

Le tépotinib doit être pris avec de la nourriture, tandis que le capmatinib peut être pris avec ou sans nourriture, mais comme nous l'avons dit, si un patient présente une toxicité gastro-intestinale, il peut être préférable de le prendre avec de la nourriture. Le tépotinib est administré une fois par jour et le capmatinib deux fois par jour.

Pour ce qui est des interactions médicamenteuses, si on regarde l'impact des autres médicaments pris par le patient sur les ITK de MET, on constate que le tépotinib est un substrat de 3A4 et de protéines de transport, mais de façon mineure. Le capmatinib est un substrat majeur de 3A4, et un substrat mineur des protéines de transport. Nous devons être prudents lorsque nous utilisons le capmatinib avec de forts inducteurs ou inhibiteurs de 3A4. En ce qui concerne les effets des ITK de MET sur les autres médicaments pris par les patients, on constate que ces deux médicaments inhibent les protéines de transport et que le capmatinib inhibe également le CYP1A2.

Enfin, le tépotinib n'a pas d'interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la pompe à protons, mais l'association du capmatinib à un inhibiteur de la pompe à protons produit une diminution de 25 % de l'aire sous la courbe.

En résumé, les ITK de MET sont généralement bien tolérés, la plupart des toxicités sont légères à modérées et normalement gérables au moyen de soins de soutien ou de modifications posologiques. Toutefois, il est très important, en tant que cliniciens en oncologie, que nous surveillions nos patients de près pour détecter les toxicités liées au traitement. La prévention, la détection précoce et l'intervention rapide sont essentielles pour réussir la prise en charge de ces toxicités liées aux ITK de MET.

<Fin de l'enregistrement>