

MÉDICAMENTS CIBLANT EGFR : ERLOTINIB, GÉFITINIB, AFATINIB

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



Les molécules concernées par ces recommandations sont les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant EGFR : erlotinib, géfitinib et afatinib.

Ces traitements sont utilisés comme traitements des cancers du poumon non à petites cellules avec mutations activatrices de l'EGFR.

L'erlotinib est également utilisé dans le traitement des formes localement avancées ou métastatiques du cancer du poumon non à petites cellules, sans mutation de l'EGFR, après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie.

MODALITÉS D'ADMINISTRATION

Afatinib

- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- À prendre sans nourriture (aucune nourriture ne doit être prise au moins 3 heures avant et au moins 1 heure après la prise de ce médicament).
- Les comprimés peuvent être dispersés dans de l'eau plate.

Si une dose est oubliée, le patient doit la prendre le même jour sauf si la dose suivante est prévue dans les 8 prochaines heures.

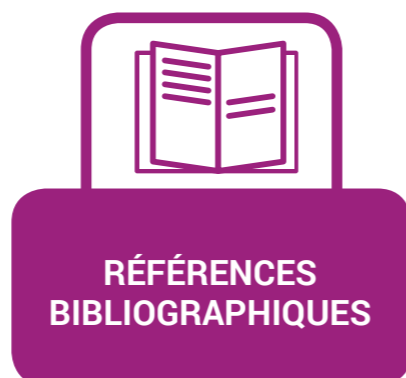
Erlotinib

- Traitement à prendre tous les jours.
- À prendre au moins une heure avant ou deux heures après un repas.

Géfitinib

- Traitement en une prise par jour, tous les jours.
- À prendre avec ou sans aliment approximativement à la même heure.
- Les comprimés peuvent être administrés après dispersion dans l'eau.

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise aussitôt sauf s'il reste moins de 12 heures avant la prise de la prochaine dose.





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 le service 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 prenant en charge le patient pour d'autres pathologies que son cancer (notamment l'ophtalmologiste quelle que soit la molécule reçue et le cardiologue si l'inhibiteur de l'EGFR prescrit est l'afatinib) soient informés que celui-ci reçoit un ITK ciblant EGFR.

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) dermatologique ;
- d'une consultation (ou avis) pneumologique ;
- de soins de pédicurie ;
- de soins dentaires adaptés ;
- 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 ophtalmiques ;
- éruptions cutanées : folliculites surtout, sécheresse cutanée, fissures et prurit ;
- alopecie, hirsutisme, modification des sourcils, paronychies et autres toxicités unguéales ;
- troubles digestifs : diarrhées surtout, dyspepsie, nausées et vomissements ;
- mucites ;
- dysgueusie (notamment avec afatinib) ;
- fatigue.

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

Les patients doivent être informés du risque de sécheresse oculaire et de la nécessité d'hydrater leurs yeux avec des larmes artificielles. Ils doivent également être informés que le port de lentilles de contact est un facteur de risque de survenue d'une kératite.

En cas d'allongement gênant, une coupe des cils est recommandée pour prévenir une irritation oculaire.

Il est préconisé de limiter l'exposition au soleil (pas d'exposition au soleil autour de midi lors des périodes estivales) et d'utiliser une protection solaire (protection vestimentaire et port d'un chapeau, utilisation d'une crème solaire avec indice de protection élevé, SPF 30 ou plus, à appliquer toutes les deux heures).

La peau doit rester propre et doit être protégée. L'utilisation des soins de dermatocologie associant base lavante sans parfum, de pH voisin de la peau (5,5) puis d'un émollient (crème hydratante) est conseillée pour éviter les irritations. Les patients doivent également être informés qu'il faut éviter :

- toute irritation par des facteurs physiques (chaud, froid...) ;
- les traumatismes locaux (chaussures serrées et/ou à talons, vaisselle, bricolage...) ;
- les crèmes grasses.

Les patients doivent garder leurs mains au sec et hors de l'eau si possible. Ils doivent éviter les traumatismes (notamment lors de pédicuries et manucuries personnelles et toutes interventions chirurgicales réalisées en l'absence de pathologie unguéale sous-jacente) ainsi que toutes pressions sur les ongles. Ils doivent être informés de la bonne façon de se couper les ongles (coupe droite, en évitant de couper les ongles trop court).

Les patients doivent être informés de l'importance d'une bonne hygiène dentaire. Des soins dentaires adaptés au patient sont également nécessaires. Il leur est conseillé d'utiliser pour l'hygiène dentaire une brosse à poils doux, du bicarbonate de sodium et des bains de bouche sans alcool.

L'alcool, les aliments épicés et très chauds sont déconseillés.





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 oculaires (tels qu'inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges)	Évaluation ophtalmologique
Dyspnée et œdèmes des membres inférieurs (notamment avec afatinib)	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
Éruption cutanée	Évaluation dermatologique
Symptômes pulmonaires : dyspnée, toux, fièvre (apparition aiguë et/ou aggravation inexpliquée)	Prise en charge spécialisée pour la réalisation d'un examen approfondi afin d'écarter le diagnostic de pneumopathie interstitielle (le traitement par ITK doit être suspendu le temps de l'évaluation)
Diarrhées sévères ou persistantes	Examen clinique à la recherche de signes de déshydratation
Inflammation des muqueuses de la bouche (rougeur, douleur et aphtes)	Examen clinique à la recherche d'une mucite

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 EGFR est non recommandée au moment de la grossesse. Les effets des ITK ciblant EGFR 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 cancérologue ou du spécialiste référent.

- 1** SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES
- 2** SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI
- 3** SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES
- 4** TOXICITÉS OPHTALMIQUES
- 5** TOXICITÉS CARDIAQUES
- 6** TOXICITÉS CUTANÉES
- 7** TOXICITÉS DES PHANÈRES
- 8** TOXICITÉS PULMONAIRES
- 9** TOXICITÉS DIGESTIVES
- 10** STOMATITES
- 11** ANOMALIES DE LA FONCTION HÉPATIQUE ET RÉNALE
- 12** FATIGUE





1 SYNTHÈSE DES MESURES PRÉVENTIVES

Effets indésirables	Mesures préventives
Troubles ophtalmiques	■ coupe des cils en cas d'allongement gênant
Éruptions et troubles cutanés	■ photoprotection (protection vestimentaire et crème solaire SPF 30 ou plus) ■ soins de dermocosmétologie ■ émollient ■ prescription d'une tétracycline (recommandé avec afatinib, à discuter au cas par cas pour géfitinib et erlotinib)
Paronychies et autres anomalies des phanères	■ coupe droite des ongles, en évitant de couper les ongles trop court
Diarrhées	■ prescription d'antidiarrhéique (ralentisseur du transit ou antisécrétoire) à débiter si besoin
Dyspepsies	■ mesures hygiéno-diététiques
Stomatites	■ brosse à dents à poils doux ■ utilisation de bicarbonate de sodium et de bains de bouche sans alcool ■ soins dentaires adaptés





2 SYNTHÈSE DES MODALITÉS DE SUIVI

Effets indésirables	Situations nécessitant une vigilance renforcée	Modalités de détection précoce
Troubles ophtalmiques	<ul style="list-style-type: none"> ■ Allongement des cils associé ■ Antécédent de sécheresse oculaire et kératite ■ Utilisation de lentilles de contact 	
Dysfonction ventriculaire gauche (effet potentiel de l'afatinib)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Âge > 75 ans ■ Maladie cardiovasculaire ■ Facteurs de risque cardiovasculaires 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Suivi cardiologique rapproché chez les patients ayant une cardiopathie sous-jacente : <ul style="list-style-type: none"> - bilan cardiaque et échographie cardiaque à 1 mois - puis tous les 3 mois pendant la 1^{re} année - puis régulièrement Un dosage de troponine (comme marqueur précoce d'une dysfonction ventriculaire gauche) se discute au cas par cas
Éruptions et troubles cutanés	<ul style="list-style-type: none"> ■ 15 premiers jours de traitement 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Un suivi réalisé par un professionnel de santé à 15 jours de l'instauration peut être utile pour détecter ces toxicités de façon précoce
Paronychies et autres anomalies des phanères	<ul style="list-style-type: none"> ■ Onychotillomanie et onychophagie ■ L'ITK reçu est l'afatinib (toxicité unguéale) 	
Pneumopathie interstitielle	<ul style="list-style-type: none"> ■ Atteinte interstitielle préexistante ■ Patient d'origine asiatique et/ou âgé 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Un suivi réalisé par un professionnel de santé à 15 jours de l'instauration peut être utile pour détecter cette toxicité de façon précoce
Diarrhées	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sujet âgé ■ L'ITK reçu est l'afatinib 	
Stomatites	<ul style="list-style-type: none"> ■ Malnutrition sous-jacente ■ Sujet âgé 	
Élévation des enzymes hépatiques	<ul style="list-style-type: none"> ■ Début de traitement ■ Maladie hépatique préexistante 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Dosage régulier des enzymes hépatiques
Fatigue	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sujet âgé 	

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>





4 TOXICITÉS OPHTALMIQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les inhibiteurs de l'EGFR peuvent induire une sécheresse oculaire éventuellement responsable d'irritations conjonctivales ou cornéennes. Des conjonctivites et blépharites surviennent fréquemment chez les patients mais ont en pratique peu de conséquences. Des kératites peuvent aussi être associées à la prise d'un ITK ciblant EGFR.

L'allongement des cils également induit par les inhibiteurs de l'EGFR est aussi à prendre en compte car il est susceptible d'aggraver les conséquences de la sécheresse oculaire.

Le traitement par anti-EGFR doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de sécheresse oculaire sévère, de kératite ou de kératite ulcéreuse. L'utilisation de lentilles de contact est également un facteur de risque de kératite et d'ulcération cornéenne.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés du risque de sécheresse oculaire et de la nécessité d'hydrater leurs yeux avec des larmes artificielles. Ils doivent également être informés que le port de lentilles de contact est un facteur de risque de survenue d'une kératite. En cas d'allongement gênant, une coupe des cils est recommandée pour prévenir une irritation oculaire.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Aucun suivi systématique n'est recommandé, hormis la vigilance du patient lui-même vis-à-vis d'éventuels symptômes.

Les patients doivent être informés de la nécessité de signaler sans délai la survenue rapide ou l'aggravation malgré les mesures préventives de symptômes oculaires (inflammation oculaire, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision floue, douleur oculaire et/ou yeux rouges) afin d'être adressés rapidement à un spécialiste en ophtalmologie.





5 TOXICITÉS CARDIAQUES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Par analogie avec ce qui est établi avec d'autres molécules inhibitrices de la voie HER2, l'afatinib (également inhibiteur de HER2) pourrait être responsable d'une altération de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG). Des facteurs de risque cardiovasculaires ou une cardiopathie préexistante sont des facteurs aggravants de cette potentielle toxicité cardiovasculaire. Chez les patients à haut risque (sujets de plus de 75 ans, patients porteurs d'une maladie cardiovasculaire avérée 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

Il est recommandé que les patients prenant l'afatinib 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 n'est pas recommandé de suivi systématique de la 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 l'afatinib, 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.





6 TOXICITÉS CUTANÉES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des effets indésirables cutanés sont fréquemment associés à la prise d'ITK ciblant EGFR. La fréquence et l'intensité des effets indésirables varient en fonction des molécules.

Des éruptions cutanées (folliculites), une sécheresse cutanée avec fissures et un prurit sont fréquemment associés à la prise d'ITK ciblant EGFR. Les éruptions cutanées surviennent dans les 7 à 10 jours après l'instauration de l'ITK. Les ITK ciblant EGFR ont un potentiel phototoxique ; l'exposition au soleil peut exacerber la toxicité cutanée de ces médicaments.

Des syndromes mains-pieds peuvent survenir. Des éruptions bulleuses incluant la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell) ont été observées chez des patients prenant un ITK ciblant EGFR.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue fréquente d'une folliculite en début de traitement. Il est préconisé de limiter l'exposition au soleil (pas d'exposition au soleil autour de midi lors des périodes estivales) et d'utiliser une protection solaire (protection vestimentaire et port d'un chapeau, utilisation d'une crème solaire avec indice de protection élevé, SPF 30 ou plus, à appliquer toutes les deux heures).

La peau doit rester propre et doit être protégée. L'utilisation des soins de dermatocologie associant base lavante sans parfum, de pH voisin de la peau

(5,5) puis d'un émollient (crème hydratante) à appliquer une ou deux fois par jour est conseillée pour éviter les irritations. Les patients doivent également être informés qu'il faut éviter :

- toute irritation par des facteurs physiques (chaud, froid...);
- les traumatismes locaux (chaussures serrées et/ou à talons, vaisselle, bricolage...);
- les crèmes grasses.

Les corticoïdes et les traitements locaux de l'acné n'ont pas d'intérêt en prévention primaire.

Il est recommandé d'utiliser une tétracycline par voie orale pour prévenir la survenue et l'intensité des rashes induits par l'afatinib ; en l'état actuel des connaissances, l'utilisation d'une tétracycline s'envisage au cas par cas lorsque le patient reçoit un autre ITK ciblant EGFR (géfitinib, erlotinib)².

En l'absence de spécialité à base de tétracycline seule (molécule utilisée dans les essais cliniques), les autres molécules de cette classe (doxycycline, lymécycline et métacycline) peuvent être utilisées dans cette situation (utilisation hors AMM). Le traitement est prescrit en début de traitement et est poursuivi pendant 6 à 8 semaines au maximum avec une réévaluation du bénéfice/risque à la quatrième semaine.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Une plus grande vigilance est recommandée dans les 15 premiers jours de traitement pour détecter la survenue d'une éruption cutanée. Le patient doit pouvoir signaler sans délai la survenue d'une éruption cutanée. Un suivi réalisé par un professionnel de santé à 15 jours de l'instauration peut être utile.



2. Les données d'utilisation des tétracyclines en prévention des rashes induits par les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant EGFR sont disponibles en annexe.





7 TOXICITÉS DES PHANÈRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des paronychies et autres toxicités unguéales peuvent être associées à la prise d'ITK ciblant EGFR, notamment avec l'afatinib. Elles surviennent plutôt tardivement après l'instauration du traitement, par poussées, et peuvent être récurrentes malgré un premier traitement. L'onychotillomanie (grattage du pourtour unguéal) et l'onychophagie sont des facteurs aggravants.

D'autres effets indésirables concernant les phanères sont également observés chez les patients recevant un ITK ciblant EGFR (alopécie, hirsutisme, modifications des sourcils, modifications des cils...).

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent garder les mains au sec et hors de l'eau si possible. Ils doivent éviter les traumatismes (notamment lors de pédicures et manucuries personnelles et toutes interventions chirurgicales réalisées en l'absence de pathologie unguéale sous-jacente) ainsi que toutes pressions sur les ongles. Ils doivent être informés de la bonne façon de se couper les ongles (coupe droite, en évitant de couper les ongles trop court).

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Aucun suivi n'est préconisé, hormis la vigilance du patient lui-même vis-à-vis de la survenue éventuelle de ces effets indésirables.





8 TOXICITÉS PULMONAIRES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

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

Les pneumopathies interstitielles iatrogènes semblent survenir plus fréquemment chez les patients asiatiques (notamment japonais) que chez les patients caucasiens 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 risque³. 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 sans délai à leur cancérologue ou spécialiste référent l'apparition aiguë et/ou l'aggravation inexpliquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre).

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Une plus grande vigilance est recommandée dans les 15 premiers jours de traitement pour détecter la survenue de symptômes évocateurs d'une atteinte pulmonaire interstitielle. Le patient doit pouvoir signaler sans délai la survenue d'un symptôme pulmonaire. Un suivi réalisé par un professionnel de santé à 15 jours de l'instauration peut être utile.



3. [KUDOH2008] ; [SHI2014]





9 TOXICITÉS DIGESTIVES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des diarrhées d'apparition précoce (dans le 1^{er} mois), pouvant persister et avoir un impact sur la qualité de vie des patients, sont fréquemment associées à la prise d'ITK ciblant EGFR. Plusieurs épisodes de diarrhées espacés dans le temps peuvent survenir lors du traitement. L'afatinib est associé à la survenue de diarrhées plus fréquentes et plus sévères qu'un ITK de première génération⁴. Une vigilance est plus particulièrement recommandée chez le sujet âgé, quelle que soit la molécule prescrite.

Des dyspepsies peuvent également survenir chez les patients prenant un ITK ciblant EGFR.

Des dysgueusies sont également rapportées, notamment avec l'afatinib. Des cas de pancréatites et des

perforations gastro-intestinales ont également été décrits chez des patients recevant un ITK ciblant EGFR.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Les patients doivent être informés de la survenue fréquente de diarrhées. Ils doivent être informés de la nécessité de signaler à leur médecin tout épisode de diarrhée sévère ou persistante pouvant entraîner une déshydratation.

Il est recommandé de systématiquement remettre au patient une prescription d'antidiarrhéique ralentisseur du transit ou antisécrétoire à débiter si besoin. La diosmectite, si elle est utilisée, doit être prise par le patient à distance de la prise de l'ITK (intervalle de 2 h minimum).



4. Résultats de l'essai LUX-Lung 8 ayant comparé l'afatinib à l'erlotinib.





10 STOMATITES

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Des stomatites, d'apparition précoce, peuvent être associées à la prise d'ITK ciblant EGFR. Plusieurs épisodes de stomatites espacés dans le temps peuvent survenir lors du traitement.

Une malnutrition sous-jacente (notamment chez le sujet âgé) peut être aggravée par la survenue d'une mucite. Une baisse de la sécrétion salivaire (par exemple, liée à la prise d'un médicament) est un facteur de mauvaise tolérance des mucites.

INFORMATIONS DES PATIENTS ET MESURES PRÉVENTIVES

Un diagnostic précoce des mucites-stomatites est important. Le patient doit être informé des signes d'alerte et de la nécessité de contacter son médecin si une mucite apparaît.

Les patients doivent être informés de l'importance d'une bonne hygiène dentaire. Des soins dentaires adaptés au patient sont également nécessaires. Il leur est conseillé d'utiliser pour l'hygiène dentaire une brosse à poils doux, du bicarbonate de sodium et des bains de bouche sans alcool.

L'alcool, les aliments épicés et très chauds sont déconseillés.





11 ANOMALIES DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE

NATURE DES EFFETS INDÉSIRABLES ET FACTEURS DE RISQUE

Les patients ayant une insuffisance hépatique et recevant le géfitinib et l'erlotinib doivent faire l'objet d'un suivi plus rapproché en raison d'une éventuelle augmentation de leur concentration plasmatique. L'afatinib n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques.

Des élévations des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) peuvent être associées à la prise d'un anti-EGFR. Les facteurs favorisant d'une insuffisance hépatique incluent : une maladie hépatique préexistante et/ou

des comorbidités associées à une progression de la tumeur sous-jacente, une prise concomitante d'un traitement hépatotoxique.

Des anomalies de la fonction rénale peuvent également être associées à la prise d'ITK ciblant EGFR.

SUIVI ET DÉTECTION PRÉCOCE

Une évaluation régulière des enzymes hépatiques est recommandée notamment en début de traitement et de façon prolongée en cas de maladie hépatique préexistante.



12 FATIGUE

Une fatigue est souvent décrite chez les patients, notamment les sujets âgés, recevant un traitement par ITK. La fatigue peut être liée au traitement par ITK ou à la maladie. Dans tous les cas, 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, hypothyroïdie).

Mise à part la prise en charge des autres causes, une activité physique adaptée (APA) peut être préconisée.





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS OPHTALMIQUES

L'interruption de l'ITK par le cancérologue ou spécialiste référent doit être considérée en cas d'effet indésirable oculaire sévère et résistant au traitement symptomatique.

SYNDROME DE L'OEIL SEC

- >>> Utilisation de larmes artificielles en ambulatoire ;
- >>> En cas de non-soulagement, un avis spécialisé peut être nécessaire.

BLÉPHARITE

- >>> Utilisation d'un traitement mouillant et symptomatique ;
- >>> Utilisation de compresses chaudes et nettoyage de la paupière (notamment en cas de chalazion) ;
- >>> En cas de non-soulagement, un avis spécialisé en ophtalmologie peut être nécessaire.

KÉRATITES

- >>> Si une kératite est diagnostiquée, les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par ITK devront être soigneusement évalués ;
- >>> Si un diagnostic de kératite ulcéreuse résistante au traitement est confirmé, le traitement par ITK doit être interrompu provisoirement, voire arrêté définitivement.



TOXICITÉS CARDIAQUES

DYSFONCTION VENTRICULAIRE GAUCHE SOUS AFATINIB

>>> 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). La poursuite ou l'interruption du traitement par afatinib dépend du niveau d'altération de la FEVG :

- si la FEVG > 40 %, le traitement par afatinib peut être poursuivi, et une réévaluation cardiologique à 1 mois est recommandée ;
- si la FEVG ≤ 40 %, l'interruption de l'afatinib 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

Le traitement par afatinib doit être interrompu. Une consultation cardiologique est préconisée, et un traitement de l'insuffisance cardiaque doit être instauré (comprenant un IEC et un bêtabloquant).





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS CUTANÉES

D'une façon générale, un avis dermatologique systématique n'est pas recommandé, sauf en cas de lésion(s) cutanée(s) évolutive(s) associée(s) et/ou antécédents de dermatoses ou pour toutes lésions cutanées importantes ou atypiques persistant plus de 2 semaines. Une surinfection cutanée bactérienne doit être recherchée en cas de formes sévères, résistantes, prolongées ou atypiques.

LÉSIONS BULLEUSES ET EXFOLIATIVES

>>> En cas de lésions bulleuses, phlycténulaires et exfoliatives et en cas de syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), le traitement par anti-EGFR doit être immédiatement interrompu, et le patient orienté en urgence vers une prise en charge hospitalière ; le cancérologue référent doit être informé. Les patients doivent être examinés, à la recherche d'une infection cutanée et traités selon les recommandations en vigueur.

L'arrêt définitif du traitement est recommandé en cas de nécrolyse épidermique toxique ou en cas de lésions bulleuses ou exfoliatives sévères ; la prise ultérieure d'un autre ITK ciblant EGFR est contre-indiquée.

ÉRUPTIONS CUTANÉES (FOLLICULITE)

En pratique, il faut noter que la sévérité des éruptions cutanées est difficile à quantifier (gradation des toxicités).

>>> En cas de papules et/ou pustules s'étendant sur moins de 10 % de la surface corporelle (grade 1) :

- utilisation d'un traitement local par dermocorticoïdes d'activité modérée (classe II) ou antiacnéique local ;
- instauration d'une cycline par voie orale (ou poursuite si déjà prescrite en traitement préventif) et au moins jusqu'à disparition des symptômes ;
- poursuite de l'ITK à la même posologie.

Si les symptômes cutanés ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante, il est préconisé d'intensifier la prise en charge (cf. grade 2).

>>> En cas de papules et/ou pustules s'étendant sur 10 à 30 % de la surface corporelle ou ayant un impact psychosocial ou interférant sur les activités instrumentales de la vie quotidienne (grade 2) :

- utilisation d'un traitement local par dermocorticoïdes d'activité modérée à forte (classe II à III) ;
- instauration d'une cycline par voie orale (si non déjà prescrite en traitement préventif) et au moins jusqu'à disparition des symptômes ; poursuite de l'ITK à la même posologie ;
- arrêt transitoire possible de l'ITK si impact psychosocial majeur et selon l'objectif thérapeutique carcinologique.

Si les symptômes cutanés ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante, il est préconisé d'intensifier la prise en charge (cf. grade 3).

>>> En cas de papules et/ou pustules s'étendant sur plus de 30 % de la surface corporelle (grade 3) ou en cas de grade 2 prolongé :

- utilisation d'un traitement local par dermocorticoïdes d'activité modérée à forte (classe II à III) ou par antibiotique (notamment érythromycine ou métronidazole) ;
- instauration ou poursuite d'une cycline par voie orale à dose augmentée ± prednisone per os ;
- avis du cancérologue ou spécialiste référent pour arrêt transitoire et diminution éventuelle de la dose de l'ITK.

À ce stade, un avis dermatologique est préconisé.

>>> En cas de persistance de la toxicité, interruption de l'anti-EGFR et reprise ultérieure à dose réduite quand la sévérité de la toxicité est \leq grade 1.





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS CUTANÉES (SUITE)

PRURIT

>>> En cas de prurit, la prise en charge de celui-ci repose sur l'utilisation de crème émolliente et de compresses froides. Les antihistaminiques oraux sont également utiles dans cette situation. Les conditions sous-jacentes (éruptions, xérose) doivent aussi être prises en charge.

En cas d'échec des antihistaminiques, une consultation spécialisée est nécessaire.

SÉCHERESSE CUTANÉE, XÉROSE

En l'absence de manifestations inflammatoires patentes, l'utilisation de corticoïdes n'est pas utile.

>>> En cas de sécheresse s'étendant sur moins de 30 % de la surface corporelle (grade 1-2) :

- utilisation d'un émollient ;
- poursuite du traitement par anti-EGFR à la même posologie.

>>> En cas de sécheresse s'étendant sur plus de 30 % de la surface corporelle (grade 3) :

- utilisation d'un émollient ;
- pas de modification du traitement anti-EGFR en première intention ; une modification ou un arrêt transitoire s'envisage si l'atteinte cutanée interfère significativement avec les activités de la vie quotidienne et selon l'objectif thérapeutique carcinologique.

Un avis dermatologique est préconisé en cas d'eczématisation ou de prurit invalidant.

FISSURES

>>> En cas de fissures, la prise en charge de celles-ci est difficile du fait de l'absence de traitements particulièrement efficaces. En pratique, les options suivantes sont utilisées dans cette situation, sans qu'il soit possible de les hiérarchiser entre elles :

- bains antiseptiques ;
- émollients (appliqués seuls ou sous occlusion), cicatrisants ;
- pansement occlusif (hydrocolloïde) ;
- colle cutanée cyanoacrylate ;
- application locale de nitrate d'argent en solution⁵ ;
- crème à base d'oxyde de zinc ;
- antibiotiques oraux (si nécessaire).



5. Ce traitement peut être prescrit en tant que préparation magistrale. Dans ce cas, la mention « Prescription à but thérapeutique en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » doit figurer sur la prescription pour ouvrir droit au remboursement (circulaire CNAMTS 58/2008).





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS DES PHANÈRES

TOXICITÉS UNGUÉALES

>>> En cas de paronychies, la prise en charge de celles-ci s'appuie en premier lieu sur la suppression des facteurs traumatisants (onychotillomanie, onychophagie). Différents traitements peuvent être utilisés dans cette situation :

- antiseptiques locaux ;
- antibiotiques généraux (mais rarement nécessaires en pratique) ;
- corticoïdes locaux (d'activité très forte) ;
- solution aqueuse de nitrate d'argent ;
- chaussures adaptées, semelles orthopédiques modifiant les points d'appui.

Le traitement chirurgical des paronychies est non recommandé, sauf en dernier recours.

>>> En cas d'atteintes inhabituelles (par exemple, granulome pyogénique), il est recommandé d'orienter le patient vers un dermatologue pour avis sur le diagnostic et le traitement.

AUTRES ANOMALIES DES PHANÈRES

>>> En cas d'hirsutisme gênant :

- traitements symptomatiques tels que la décoloration et l'épilation avec des moyens non agressifs (pince, laser, LED, mais pas la cire).

>>> En cas de trichomégalie des cils :

- si l'allongement est gênant, une coupe prudente aux ciseaux est conseillée.

>>> En cas d'alopécie localisée :

- aucun traitement n'est préconisé dans cette situation.



TOXICITÉS PULMONAIRES

SYMPTÔMES PULMONAIRES INEXPLIQUÉS (SUSPICION DE PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE)

Une apparition aiguë et/ou une aggravation inexplicquée de symptômes pulmonaires (dyspnée, toux sèche, fièvre) durant le traitement nécessite l'orientation sans délai du patient vers une prise en charge spécialisée en pneumologie pour la réalisation d'un examen approfondi afin d'écartier le diagnostic d'atteinte pulmonaire interstitielle. 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 ou une embolie pulmonaire) 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 represcrire un ITK ciblant EGFR chez un patient ayant développé une pneumopathie interstitielle induite par un ITK ciblant EGFR, compte tenu de la gravité et du risque théorique de récurrence élevé.





CONDUITES À TENIR

TOXICITÉS DIGESTIVES

DIARRHÉES

En cas de diarrhées, d'autres causes qu'un effet iatrogène de l'ITK doivent aussi être recherchées (notamment une étiologie infectieuse).

- >>> Augmentation du nombre de selles quotidiennes < 4 (grade 1) ou augmentation comprise entre 4 et 6 (grade 2) :
 - traitement par loperamide ou racécadotril à débiter sans délai, associé à des mesures hygiéno-diététiques ;
 - pas d'interruption de l'anti-EGFR ; pas d'adaptation de dose.
- >>> Épisode de grade 2 prolongé ou non toléré ou augmentation du nombre de selles quotidiennes ≥ 7 (grade ≥ 3) :
 - interrompre le traitement par anti-EGFR jusqu'au retour à un grade ≤ 1 . Une réduction de dose peut être nécessaire à la reprise du traitement.

En cas de déshydratation, une réhydratation hydroélectrolytique intraveineuse peut être nécessaire. Les facteurs de déshydratation associés (diurétiques, exposition à la chaleur) doivent être minimisés si possible.

DYSPEPSIE

- >>> En cas de dyspepsie, la prise en charge de celle-ci repose en première intention sur les mesures hygiéno-diététiques (adaptation du régime) et la modification de l'heure de prise de l'ITK.
L'utilisation d'antiacides gastriques n'est pas recommandée en première intention et, si elle est nécessaire, doit tenir compte du risque d'interactions médicamenteuses avec l'ITK.



STOMATITES

La prise en charge des mucites repose sur une hydratation de la muqueuse orale, un traitement local de la douleur et un traitement des éventuelles infections associées. Des bains de bouche thérapeutiques à base de bicarbonate de sodium et sans alcool sont en pratique utilisés.

- >>> Mucite peu symptomatique et régime alimentaire normal (grade 1) :
 - utilisation de bains de bouche thérapeutiques.
- >>> Mucite symptomatique et alimentation possible (grade 2) :
 - utilisation de bains de bouche thérapeutiques ;
 - traitement de la douleur ;
 - utilisation d'un gel anesthésique avant alimentation (en tenant compte du risque de fausses routes).
- >>> Mucite symptomatique et alimentation difficile (grade 3) :
 - orientation du patient vers son oncologue ou spécialiste référent : en fonction du contexte, une interruption de l'ITK ou une adaptation de la dose est à considérer ;
 - traitement de la douleur ;
 - traitement des éventuelles infections associées.



ANOMALIES DES FONCTIONS HÉPATIQUE ET RÉNALE

- >>> 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 des 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.





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 professionnels⁶.

Une information plus exhaustive sur l'ensemble des interactions médicamenteuses est disponible dans le résumé des caractéristiques produit (RCP⁷) des molécules (ITK et traitements coprescrits).

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

6. 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)

7. 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

MÉDICAMENTS À RISQUE D'ULCÈRE GASTRIQUE

Le risque d'ulcère gastrique peut être majoré en cas de prise concomitante d'un autre médicament susceptible de provoquer des ulcères, notamment les AINS et les corticostéroïdes par voie orale.



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'ITK

MÉDICAMENTS DONT
LA PHARMACOCINÉTIQUE
PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'ITK





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

Certains médicaments utilisés en association avec les inhibiteurs de l'EGFR 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.

Certains médicaments utilisés en association avec les inhibiteurs de l'EGFR 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'ITK			
	afatinib	erlotinib	géfitinib
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 h avec la prise de l'ITK) Millepertuis, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, rifabutine	X	X	
Modificateurs du pH gastrique (utilisation possible des hydroxydes d'aluminium et de magnésium en respectant un intervalle de 2 heures avec la prise de l'ITK) IPP, anti-H2, hydroxyde d'aluminium, hydroxyde de magnésium		X	X

MÉDICAMENTS DONT LA PHARMACOCINÉTIQUE PEUT ÊTRE ALTÉRÉE PAR L'ITK

Certains ITK ciblant EGFR 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 de l'ITK			
	afatinib	erlotinib	géfitinib
Warfarine		X	X
Substrat de la BCRP rosuvastatine, pitavastatine, topotécan, sulfasalazine	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



A...

ANNEXE : DONNÉES D'UTILISATION DES TÉTRACYCLINES EN PRÉVENTION DES ÉRUPTIONS CUTANÉES INDUITES PAR LES ITK CIBLANT EGFR

La stratégie de recherche bibliographique et de sélection a permis d'identifier trois essais comparatifs ayant évalué l'utilisation d'une tétracycline en prévention des éruptions cutanées induites par les ITK ciblant EGFR.

Il s'agit des études suivantes :

- ÉTUDE JATOI 2008 : étude ayant évalué l'efficacité de la tétracycline (500 mg 2 fois par jour) utilisée en prévention des rashes cutanés induits par un inhibiteur de l'EGFR par rapport à un placebo (géfitinib ou erlotinib mais aussi anticorps anti-EGFR) chez des patients ayant un cancer (poumon mais aussi digestif ou autre localisation tumorale).
 - À la quatrième semaine, l'incidence des rashes cutanés (tous grades) n'était pas différente dans les deux groupes (analyse principale) : 16 (70 %) versus 22 (76 %) ; $p = 0,61$.
 - Selon une analyse restreinte aux rashes de grade 2 ou plus, l'incidence de ces rashes à la quatrième semaine était moins élevée chez les patients ayant reçu une tétracycline par rapport aux patients ayant reçu un placebo : 4 (17 %) vs 16 (55 %) ; $p = 0,009$.
- ÉTUDE JATOI 2011 : étude confirmatoire de JATOI 2008 ayant évalué l'efficacité de la tétracycline (500 mg 2 fois par jour) utilisée en prévention des

rashes cutanés de grade 2 ou plus induits par un inhibiteur de l'EGFR par rapport à un placebo (géfitinib ou erlotinib mais aussi anticorps anti-EGFR) chez des patients ayant un cancer (poumon mais aussi digestif ou autre localisation tumorale).

- À la quatrième semaine, l'incidence des rashes cutanés de grade 2 ou plus n'était pas différente dans les deux groupes (analyse principale) : 17 (52 %) vs 14 (44 %) ; $p = 0,62$
- ÉTUDE ARRIETA 2015 : étude ayant évalué l'utilisation de la tétracycline (250 mg 2 fois par jour) en prévention des rashes cutanés induits par l'afatinib par rapport à la délivrance de conseils généraux uniquement, chez des patients ayant un cancer du poumon.
 - L'incidence des rashes a été moins élevée chez les patients ayant reçu la tétracycline par rapport au groupe contrôle : 20 (44,5 %) vs 34 (75,5 %) ; $RR = 0,4$ [IC à 95 % : 0,17-0,99] ; $p = 0,046$ (analyse principale).
 - La sévérité des rashes (rashes de grade ≥ 2) était moins importante, de façon significative au plan statistique, dans le groupe tétracycline par rapport au groupe contrôle (analyse en sous-groupe).

Les tableaux d'évidence de ces études sont disponibles ci-après.



JATOI 2008		
Traitement	tétracycline <i>versus</i> placebo	
Objectif	Prévention des rashes cutanés	
MÉTHODOLOGIE		
Type d'étude	Étude contrôlée <i>versus</i> placebo, double aveugle	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ âge ≥ 18 ans ■ initiation d'un inhibiteur de l'EGFR (géfitinib, erlotinib, cétuximab ou 1 autre agent de la classe en cours d'investigation clinique) dans les 7 jours avant ou après l'inclusion ■ créatinine ≤ 2 mg/dL et bilirubine totale ≤ 2 mg/dL ■ patient en capacité de prendre des traitements oraux et de compléter les questionnaires (de façon assistée si besoin) 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ antécédent de réaction allergique aux tétracyclines ■ utilisation de tétracycline dans les 7 jours avant inclusion ■ femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception ■ patient ayant des nausées ou vomissements importants ■ rash au moment de l'inclusion ■ antécédent de problème dermatologique considéré comme à risque d'aggravation sous traitement anticancéreux 	
POPULATION		
	Tétracycline (n = 31)	Placebo (n = 30)
Âge médian (min - max)	71 (40 - 84)	63 (49 - 94)
Chimiothérapie 1 ^{re} ligne	11 (35 %)	11 (37 %)
Inhibiteur EGFR		
■ géfitinib	3 (10 %)	5 (17 %)
■ cétuximab	11 (35 %)	12 (40 %)
■ autre	17 (55 %)	13 (43 %)
Corticothérapie en cours	6 (19 %)	6 (20 %)
Localisation tumorale		
■ poumon	18 (58 %)	13 (43 %)
■ digestif	7 (23 %)	9 (30 %)
■ autre	6 (19 %)	8 (27 %)
Éléments méthodologiques		
<ul style="list-style-type: none"> ■ La puissance de l'essai permettait de détecter une différence d'au moins 40 % (en termes d'incidence de rash) avec une probabilité de 90 %. ■ 8/61 patients ont reçu géfitinib ; le nombre de patients prenant erlotinib est non connu. ■ 15/30 patients sont sortis de l'étude avant les 8 semaines dans le groupe tétracycline ; 17/29 dans le groupe placebo. 		
Notes : essai conduit par le NCCTG (<i>North Central Cancer Treatment Group</i>).		
Traitement : 500 mg 2 fois par jour par VO ou placebo pendant 4 semaines.		
Les autres mesures symptomatiques étaient autorisées.		



JATOI 2008 (SUITE)		
Traitement	tétracycline <i>versus</i> placebo	
Objectif	Prévention des rashes cutanés	
RÉSULTATS		
Incidence rash et sévérité	Évaluation par le clinicien Tétracycline <i>versus</i> placebo	
Semaine 4*	16 (70 %) vs 22 (76 %)	0,61*
Semaine 4 (grade 2 ou > 50 % surface)	4 (17 %) vs 16 (55 %)	0,009
Semaine 8	13 (87 %) vs 16 (84 %)	0,84*
Semaine 8 (grade 2 ou > 50 % surface)	4 (27 %) vs 9 (47 %)	0,3
Incidence rash et sévérité	Évaluation par le patient Tétracycline <i>versus</i> placebo	
Semaine 4*	15 (68 %) vs 20 (80 %)	0,35*
Semaine 4 (grade 2 ou > 50 % surface)	0 vs 1 (4 %)	0,45
Semaine 8	14 (70 %) vs 15 (94 %)	0,07*
Semaine 8 (grade 2 ou > 50 % surface)	0 vs 3 (19 %)	0,04
Autres toxicités	Tétracycline <i>versus</i> placebo	
Anorexie grade 0	26 (96 %) vs 29 (100 %)	
Anorexie grade 2	1 (4 %) vs 0	
Constipation grade 0	27 (100 %) vs 2 (7 %)	
Constipation grade 2	0 vs 27 (93 %)	
Dyspepsie grade 0	26 (96 %) vs 28 (97 %)	
Dyspepsie grade 2	1 (4 %) vs 0	
Dyspepsie grade 3	0 vs 1 (3 %)	
Fatigue grade 0	24 (89 %) vs 28 (97 %)	
Fatigue grade 2	2 (7 %) vs 1 (3 %)	
Fatigue grade 3	1 (4 %) vs 0	
Nausées grade 0	16 (59 %) vs 18 (62 %)	
Nausées grade 1	7 (26 %) vs 7 (24 %)	
Nausées grade 2	4 (15 %) vs 3 (10 %)	
Nausées grade 3	0 vs 1 (3 %)	
Douleurs abdominales grade 0	22 (81 %) vs 20 (69 %)	
Douleurs abdominales grade 1	3 (11 %) vs 7 (24 %)	
Douleurs abdominales grade 2	1 (4 %) vs 1 (3 %)	
Douleurs abdominales grade 3	1 (4 %) vs 1 (3 %)	
Vomissements grade 0	19 (70 %) vs 23 (79 %)	
Vomissements grade 1	4 (15 %) vs 3 (10 %)	
Vomissements grade 2	4 (15 %) vs 2 (7 %)	
Vomissements grade 3	0 vs 1 (3 %)	

* analyse principale.



JATOI 2011		
Traitement	tétracycline <i>versus</i> placebo	
Objectif	Prévention des rashes cutanés	
MÉTHODOLOGIE		
Type d'étude	Étude contrôlée <i>versus</i> placebo, double aveugle	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ âge ≥ 18 ans ■ initiation d'un inhibiteur de l'EGFR (géfitinib, erlotinib, cétuximab ou 1 autre agent de la classe en cours d'investigation clinique) dans les 7 jours avant ou après l'inclusion ■ créatinine ≤ 2 mg/dL et bilirubine totale ≤ 2 mg/dL ■ patient en capacité de prendre des traitements oraux et de compléter les questionnaires (de façon assistée si besoin) 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ antécédent de réaction allergique aux tétracyclines ■ utilisation de tétracycline dans les 7 jours avant inclusion ■ femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception ■ patient ayant des nausées ou vomissements importants ■ rash au moment de l'inclusion ■ antécédent de problème dermatologique considéré comme à risque d'aggravation sous traitement anticancéreux 	
POPULATION		
	Tétracycline (n = 33)	Placebo (n = 32)
Âge médian (min - max)	67 (39 - 82)	61 (43 - 84)
Chimiothérapie 1 ^{re} ligne	15 (46 %)	15 (47 %)
Inhibiteur EGFR		
■ géfitinib	1 (10 %)	0
■ cétuximab	22 (67 %)	20 (63 %)
■ autre	10 (30 %)	12 (38 %)
Corticothérapie en cours	9 (27 %)	9 (28 %)
Localisation tumorale		
■ poumon	8 (24 %)	8 (25 %)
■ digestif	19 (58 %)	20 (63 %)
■ autre	6 (18 %)	4 (13 %)
Éléments méthodologiques		
<ul style="list-style-type: none"> ■ La puissance de l'essai permettait de détecter une différence d'au moins 40 % (en termes d'incidence de rash) avec une probabilité de 90 % ■ 1/65 patients ont reçu gefinib ; le nombre de patients prenant erlotinib est non connu ■ 17/33 patients sont sortis de l'étude avant les 8 semaines dans le groupe tétracycline ; 16/32 dans le groupe placebo. 		
Notes : essai confirmatoire conduit par le NCCTG (<i>North Central Cancer Treatment Group</i>).		
Traitement : 500 mg 2 fois par jour par VO ou placebo pendant 4 semaines.		
Évaluation tous les 14 jours.		

JATOI 2011 (SUITE)		
Traitement	tétracycline <i>versus</i> placebo	
Objectif	Prévention des rashes cutanés	
RÉSULTATS		
Incidence rash et sévérité	Évaluation par le clinicien Tétracycline <i>versus</i> placebo	
Semaine 4	27 (82 %) vs 24 (75 %)	0,56
Semaine 4* (grade 2 ou > 50 % surface)	17 (52 %) vs 14 (44 %)	0,62*
Semaine 8	32 (97 %) vs 30 (94 %)	0,61
Semaine 8 (grade 2 ou > 50 % surface)	26 (79 %) vs 22 (69 %)	0,41
Incidence rash et sévérité	Évaluation par le patient Tétracycline <i>versus</i> placebo	
Semaine 4	30 (91 %) vs 26 (81 %)	0,30
Semaine 4 (grade 2 ou > 50 % surface)*	6 (18 %) vs 8 (25 %)	0,56*
Semaine 8	32 (97 %) vs 28 (88 %)	0,20
Semaine 8 (grade 2 ou > 50 % surface)	16 (48 %) vs 14 (44 %)	0,81
Autres toxicités	Tétracycline <i>versus</i> placebo	
Nausées grade 0	16 (59 %) vs 16 (59 %)	
Nausées grade 1	6 (22 %) vs 8 (30 %)	
Nausées grade 2	5 (19 %) vs 3 (11 %)	
Vomissements grade 0	25 (93 %) vs 22 (81 %)	
Vomissements grade 1	0 vs 5 (19 %)	
Vomissements grade 2	2 (7 %) vs 0	
Diarrhées grade 0	16 (59 %) vs 17 (63 %)	
Diarrhées grade 1	5 (19 %) vs 5 (19 %)	
Diarrhées grade 2	4 (15 %) vs 2 (7 %)	
Diarrhées grade 3	1 (4%) vs 3 (11 %)	
Diarrhées grade 4	1 (4 %) vs 0	
Douleurs abdominales grade 0	24 (89 %) vs 24 (89 %)	
Douleurs abdominales grade 1	2 (7 %) vs 3 (11 %)	
Douleurs abdominales grade 2	1 (4 %) vs 0	

* analyse principale.



ARRIETA 2015		
Traitement	tétracycline <i>versus</i> conseils généraux	
Objectif	Prévention des rashes cutanés	
MÉTHODOLOGIE		
Type d'étude	Étude ouverte randomisée	
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ âge ≥ 18 ans ■ CPNPC stade IIIB/IV ■ initiation d'un traitement par afatinib ■ PS 0-2 	
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> ■ antécédent de réaction allergique aux tétracyclines ■ maladie systémique non stable ■ incapacité à prendre des traitements oraux ■ absorption intestinale amoindrie 	
POPULATION		
	107 patients randomisés (90 évaluable)	
	Tétracycline (n = 45)	Conseils généraux (n = 45)
Âge moyen (± SD)	57,5 ± 14	56,6 ± 14
Sexe		
■ Femme	33 (73,3 %)	33 (73,3 %)
■ Homme	12 (26,7 %)	12 (26,7 %)
ECOG PS		
■ 0-1	39 (86,7 %)	41 (91,1 %)
■ ≥ 2	6 (13,3 %)	4 (8,9 %)
Histoire tabagique		
■ non	33 (73,3 %)	29 (64,4 %)
■ oui	12 (26,7 %)	16 (35,6 %)
Stade		
■ IIIB	5 (11,1 %)	3 (6,7 %)
■ IV	40 (89,9 %)	42 (93,3 %)
Poids moyen (± SD)	59,3 ± 12,3	60,8 ± 12,8
Taille moyenne (± SD)	1,54 ± 0,09	1,56 ± 0,07
IMC moyen (± SD)	24,90 ± 4,70	24,75 ± 4,16
Histologie		
■ Adénocarcinome	43 (95,6 %)	43 (95,6 %)
■ Épidermoïde	0	2 (4,4)
■ Adéno-épidermoïde	2 (4,4 %)	0
Mutation EGFR		
■ oui	31 (68,9 %)	23 (51,1 %)
■ non	14 (31,3 %)	22 (48,9 %)
Éléments méthodologiques		
<ul style="list-style-type: none"> ■ La puissance de l'essai permettait de détecter une différence d'au moins 40 % (en termes d'incidence de rash) avec une probabilité de 90 % 		
<p>Notes : Traitement : 500 mg 2 fois par jour par VO pendant 4 semaines. Suivi à la 2^e et 4^e semaine. Évaluation par un dermatologue.</p>		



ARRIETA 2015 (SUITE)		
Traitement	tétracycline <i>versus</i> conseils généraux	
Objectif	Prévention des rashes cutanés	
RÉSULTATS		
Incidence rash et sévérité	Tétracycline <i>versus</i> placebo	
Rash*	20 (44,5 %) vs 34 (75,5 %) ; RR : 0,4 [0,17-0,99]	0,046
■ grade 1	■ 13 (28,8 %) vs 18 (40 %)	
■ grade 2	■ 6 (13,3 %) vs 12 (26,6 %)	
■ grade 3	■ 1 (2,2 %) vs 4 (8,8 %)	
■ grade 4	■ 0	
Réduction de dose de l'afatinib	53,4 % vs 46,6 %	p = 0,378
Autres toxicités	Tétracycline <i>versus</i> placebo	
Xérose	38 (84,4 %) vs 38 (84,4 %)	
Photosensibilité	5 (11,1 %) vs 5 (11,1 %)	
Prurit	18 (40 %) vs 20 (44,4 %)	
Paronychie	13 (28,8 %) vs 20 (44,4 %)	
Granulome pyogénique	3 (6,6 %) vs 3 (6,6 %)	
Fissure cutanée	11 (24,4 %) vs 11 (24,4 %)	
Trichomégalie	10 (22,2 %) vs 10 (22,2 %)	
Hirsutisme	3 (6,6 %) vs 5 (11,1 %)	
Cheveux bouclés	10 (22,2 %) vs 13 (28,8 %)	
Folliculite	9 (20 %) vs (13,28 %)	
Mucite	18 (40 %) vs 19 (42,2 %)	
Alopécie	4 (8,8 %) vs 5 (11,1 %)	
Diarrhées	39 (86,6 %) vs 43 (95,5 %)	
Nausées	16 (35,5 %) vs 14 (31,1 %)	
Vomissements	10 (22,2 %) vs 10 (22,2 %)	
Fatigue	9 (20 %) vs 8 (17,7 %)	

* analyse principale.





RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES ET SOURCES CONSULTÉES

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES DES MOLÉCULES

- Résumé des caractéristiques du produit IRESSA®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015.
- EU Risk Management Plan, Gefitinib (IRESSA®), laboratoire ASTRAZENECA, version 9.0, document mis à disposition par l'ANSM.
- Résumé des caractéristiques du produit TARCEVA®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015.
- EU Risk Management Plan, Erlotinib (TARCEVA®), laboratoire ROCHE, version 4.1, document mis à disposition par l'ANSM.
- Résumé des caractéristiques du produit GIOTRIF®, <http://www.ema.europa.eu/ema/>, consulté le 3 juin 2015.
- EU Risk Management Plan, Afatinib (GIOTRIF®), laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM, version 2.0, document mis à disposition par l'ANSM.

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 PUBLIÉES DANS LA LITTÉRATURE MÉDICALE

- Arriola E, Reguart N, Artal A, Cobo M, Garcia-Campelo R, Esteban E, et al. Management of the adverse events of afatinib: a consensus of the recommendations of the Spanish expert panel. *Future Oncol* 2015;11(2):267-77.
- Bachmeyer C, Reguiat Z, Peuvrel L, Bachet JB, Bensadoun RJ, Ychou M, et al. Toxicité cutanée des anti-EGFR (epidermal growth factor receptor) : algorithme thérapeutique du groupe français PROCUR. [Cutaneous adverse reactions of EGFR (epidermal growth factor receptor)-inhibitors: therapeutic algorithm of the French PROCUR group]. *Bull Cancer* 2013;100(5):417-26.
- Burtness B, Anadkat M, Basti S, Hughes M, Lacouture ME, McClure JS, et al. NCCN Task Force Report: Management of dermatologic and other toxicities associated with EGFR inhibition in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7 Suppl 1:S5-21.
- Hirsh V, Blais N, Burkes R, Verma S, Croitoru K. Management of diarrhea induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Curr Oncol* 2014;21(6):329-36.
- Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer* 2011;19(8):1079-95.
- Passaro A, Di Maio M, Del Signore E, Gori B, de Marinis F. Management of nonhematologic toxicities associated with different EGFR-TKIs in advanced NSCLC: a comparison analysis. *Clin Lung Cancer* 2014;15(4):307-12.
- Potthoff K, Hofheinz R, Hassel JC, Volkenandt M, Lordick F, Hartmann JT, et al. Interdisciplinary management of EGFR-inhibitor-induced skin reactions: a German expert opinion. *Ann Oncol* 2011;22(3):524-35.
- Thatcher N, Nicolson M, Groves RW, Steele J, Eaby B, Dunlop J, et al. Expert consensus on the management of erlotinib-associated cutaneous toxicity in the u.k. *Oncologist* 2009;14(8):840-7.

AUTRES RECOMMANDATIONS

- 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.
- Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, et al. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014 May 15;120(10):1453-61.

- 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). 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.
- Peterson DE, Bensadoun RJ, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi78-vi84.
- 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.

AUTRES RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Arrieta O, Vega-Gonzalez MT, Lopez-Macias D, Martinez-Hernandez JN, Bacon-Fonseca L, Macedo-Perez EO, et al. Randomized, open-label trial evaluating the preventive effect of tetracycline on afatinib induced-skin toxicities in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015;88(3):282-8.
- Bachet JB, Peuvrel L, Bachmeyer C, Reguiat Z, Gourraud PA, Bouche O, et al. Folliculitis induced by EGFR inhibitors, preventive and curative efficacy of tetracyclines in the management and incidence rates according to the type of EGFR inhibitor administered: a systematic literature review. *Oncologist* 2012;17(4):555-68.
- Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(12):1348-57.
- Grande R, Narducci F, Bianchetti S, Mansueto G, Gemma D, Sperduti I, et al. Pre-emptive skin toxicity treatment for anti-EGFR drugs: evaluation of efficacy of skin moisturizers and lymecycline. A phase II study. *Support Care Cancer* 2013;21(6):1691-5.
- Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, Fidiias P, Rabin MS, Temel J, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(7):760-6.
- Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, Gross HM, Fishkin PA, Kahanic SP, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). *Cancer* 2008;113(4):847-53.
- Jatoi A, Thrower A, Sloan JA, Flynn PJ, Wentworth-Hartung NL, Dakhil SR, et al. Does sunscreen prevent epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash? Results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N05C4). *Oncologist* 2010;15(9):1016-22.
- Jatoi A, Dakhil SR, Sloan JA, Kugler JW, Rowland KM, Jr., Schaefer PL, et al. Prophylactic tetracycline does not diminish the severity of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitor-induced rash: results from the North Central Cancer Treatment Group (Supplementary N03CB). *Support Care Cancer* 2011;19(10):1601-7.
- Nakao M, Muramatsu H, Sone K, Aoki S, Akiko H, Kagawa Y, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors for non-small-cell lung cancer patients aged 80 years or older: A retrospective analysis. *Mol Clin Oncol* 2015;3(2):403-7.
- Shi L, Tang J, Tong L, Liu Z. Risk of interstitial lung disease with gefitinib and erlotinib in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Lung Cancer* 2014;83(2):231-9.
- Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2350-7.



GROUPE DE TRAVAIL ET COORDINATION DU PROJET

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
- **AL FREIJAT Faraj**, oncologue médical, hôpital Nord, Belfort-Montbéliard, Franche-Comté
- **BARBU Céline**, infirmière, institut Gustave-Roussy, Villejuif, Île-de-France
- **BLANCHET Benoit**, pharmacien, hôpital Cochin, Paris, 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
- **DESFEMMES-BALEYTE Tsellina**, pneumologue, CHU de Caen, Caen, Basse-Normandie

- **DEWAS Sylvain**, oncologue médical, cabinet privé, Lille, Nord-Pas-de-Calais
- **DUCHEMANN Boris**, pneumologue, hôpital Avicenne, 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 Pharmaco-Vigilance, 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
- **MARTIN Michel**, pneumologue, CH d'Angoulême, Angoulême, Poitou-Charentes
- **MASTROIANNI Bénédicte**, pneumologue, CHU Louis-Pradel, Lyon, Rhône-Alpes
- **MERLE Patrick**, pneumologue, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand, Auvergne
- **NEVE Isabelle**, infirmière, CH de Béthune, Béthune, Nord-Pas-de-Calais
- **OUSSEDIK Nacima**, pharmacien, Paris, Île-de-France
- **PEUREUX Marc**, oncologue médical, hôpital Jacques-Monod, Le Havre, Haute-Normandie
- **PRÉVOST Alain**, pneumologue, institut Jean-Godinot, institut Jean-Godinot, Reims, Champagne-Ardenne
- **PUIG Laetitia**, interne en dermatovénéréologie, CHU Robert-Debré, 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
- **SIBAUD Vincent**, dermatologue, Institut universitaire du cancer, Toulouse, Midi-Pyrénées
- **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 protéine kinase ciblant EGFR.

Ce document propose des mesures à mettre en œuvre 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 protéine kinase ciblant EGFR.

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 est répertorié 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 médicaments⁸ ou sur le site de l'EMA⁹. Il en est de même s'agissant des médicaments et des règles de bon usage.

8. Base de données publique des médicaments sur le site du ministère de la Santé: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

9. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124