NEPHROLOGIE
IMMUNO-INFECTIOLOGIE
MÉDECINE INTERNE
CITADELLE WWW.NEPHRO-LIEGE-CHR.BE

Pharma CITA

CITADELLE
CHATEAU
ROUGE
SAINTE
ROSALIE

VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Ajustement des traitements anticancéreux à l'insuffisance rénale : l'importance d'être précis

Modifiez le style des sous-titres du masque

09 mars 2017

Delhauteur
Blaise

VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Remerciements

09 mars 2017

rrent status, position

Dr Vincent Launay-Vacher is Clinical Pharmacist in the Department of Nephrology at Pitie-Salpetriere Hospital in Paris, France. Since 1999, he is in charge of ICAR, a national medical advisory service on drug management in patients with renal failure (renal tolerance, dosage adjustment, …) dedicated to French physicians.

2. Education Modifiez le style des sous-titres du masque

PharmD, School of Pharmacy, Université René Descartes Paris V, Graduated with honors in 2000.

Specialized in biodynamics and biopharmacy (pharmacokinetics)

3. Research area

Dr Launay-Vacher is the author of a number of publications mainly in international journals (> 100), on drug pharmacokinetics and renal effects. His clinical research activities have focused on the study of drugs' pharmacokinetics and dosage adjutsment in patients with renal insufficiency. He coordinated several National studies, among which the "IRMA" studies (1 and 2) (Renal Insufficiency and Anticancer Medications) on the prevalence of renal insufficiency in French cancer patients, dosage adjustment of anticancer drugs, and impact on survival. These studies included near 5000 patients each and demonstrated the high prevalence of impaired renal

En pratique clinique

09 mars 2017

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Calculer le eDFG avec la formule MDRD ou CKD-EPI :
- **Au diagnostic**
- **Avant chaque cure**

eDFG < 90

NON → Fonction rénale normale
Prise en charge usuelle

OUI

eDFG < 60

eDFG ≥ 60

Une adaptation posologique peut être nécessaire

Patient à risque de toxicité rénale

Pas d'adaptation posologique

Déterminer la juste dose :
- RCP
- Recommandations/Guidelines

- Mesures de prévention
- Surveiller DFG et Créatininémie

EXCEPTION : Carboplatine
Dose ajustée au DFG par la formule de Calvert

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Formules admises

Formule aMDRD :

DFG (ml/min/1,73 m²) = 186,3×(âge)−0,203×(Scr)-1,154 (×1,212 si Afro-Américain et×0,742 si sexe féminin) avec Scr=créatininémie (mg/dL)

(Résultat à normaliser à la SC du patient pour adapter la posologie des médicaments)

Formule de Calvert :

Modifiez le style des sous-titres du masque

Dose de carboplatine (mg) = AUCcible x (DFG + 25)

Formule CKD-EPI

DFG = 141 * min(Scr/κ,1)α * max(Scr/κ, 1)-1.209 * 0.993Age * 1.018 [if female] * 1.159 [if black]

κ = 0.7 si sexe féminin et 0.9 si masculin, α = -0.329 si sexe féminin et -0.411 si masculin, min indicates the minimum of Scr/κ or 1, and max indicates the maximum of Scr/κ or 1.

L'IRC est fréquente en cancérologie

En cancérologie, la prévalence de l'IR de stade 3 ou plus est élevée

- France1,2 : Études IRMA (IRMA-1 and IRMA-2)
  - 4'684 et 4'945 patients (toutes tumeurs solides)
  - DFG<60 : 12.0% et 11.8% (MDRD)
- Belgique3 : Étude B-IRMA
  - 1'218 patients (tous types de tumeurs solides)
  - DFG<60 : 16.1% (MDRD)
- États-Unis4 :
  - 1'114 patients (cancer du rein)
  - DFG<60 : 22,0% (MDRD)
- Japon5 :
  - 231 patients (tous types de tumeurs solides)
  - DFG<60 : 25.0% (MDRD)
- Autriche6 :
  - 1'100 patients (tous types de tumeurs solides)
  - DFG<60 : 14.7% (MDRD) et 16.1% (CKD-EPI)

La prévalence varie de 12 à 25%

Modifiez le style des sous-titres du masque

1Launay-Vacher V et al. Cancer 2007; 2Launay-Vacher V et al. Semin Nephrol 2010;
3Janus N et al. Br J Cancer 2010; 4Canter D et al. Urology. 2011;
5Nakamura Y et al. Nihon Jinzo Gakkai Shi. 2011; 6Königsbrügge O et al. Thromb Res 2014

Pharmacocinétique

Table 1 General properties of anticancer drugs (adapted from [28]; supplemented with [31–36])

Drug class	Route of elimination	Dose-limiting toxicity
Antimetabolites	Renal excretion	Myelosuppression mucositis
Alkylating agents	Hepatic metabolism and renal excretion of metabolites	Myelosuppression, cardiac, renal, CNS
Platinum analogs	Renal excretion	Renal, neurotoxicity, myelosuppression
Anthracyclines	Hepatic metabolism and biliary excretion	Cardiac toxicity
Vinca alkaloids	Hepatic metabolism and biliary excretion	Peripheral neurotoxicity
Taxanes	Hepatic metabolism and biliary excretion	Neutropenia and neurotoxicity
Camptothecins	Chemical conversion and renal or biliary excretion	Diarrhea
Tyrosine kinase inhibitors (TKI)	Hepatic metabolism and biliary excretion	Hypertension
Aromatase inhibitors (AI)	Hepatic metabolism and biliary excretion	n/a
Selective estrogen receptor Modulators (SERM)	Hepatic metabolism and biliary excretion	n/a
Steroid 5α-reductase inhibitors (SRI)	Hepatic metabolism (CYP3A, glucuronidation) and biliary excretion	n/a

Patricia W. Slattum and Jürgen Venitz. Clinical Pharmacology in the Older Adult 2014

09 mars 2017

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Thérapies Moléculaires Ciblées

Anticorps Monoclonaux

- Bévacizumab
- Dénosumab
- Cétuximab
- Panitumumab
- Pertuzumab
- Trastuzumab

Inhibiteurs Tyrosine Kinase

- Axitinib
- Erlotinib
- Lapatinib
- Sorafenib
- Sunitinib
- Vandetanib

Anticorps Monoclonaux

- Dégradés en acides aminés et peptides
- Réutilisés pour

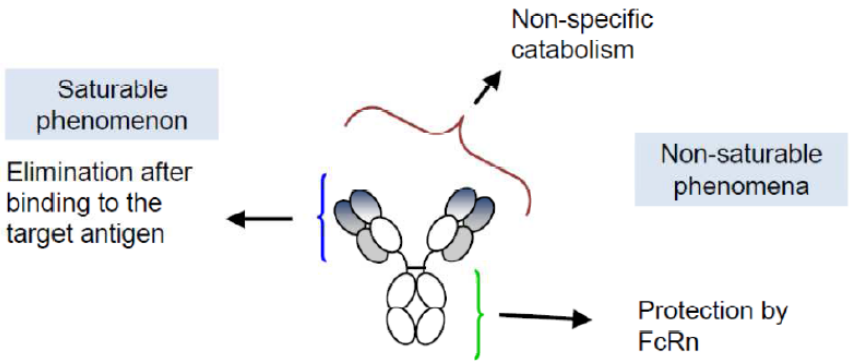
Modifiez le style des sous-titres du masque

09 mars 2017

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Anticorps Monoclonaux

- Mécanisme d'élimination des mAb



- Catabolisme endothéliale

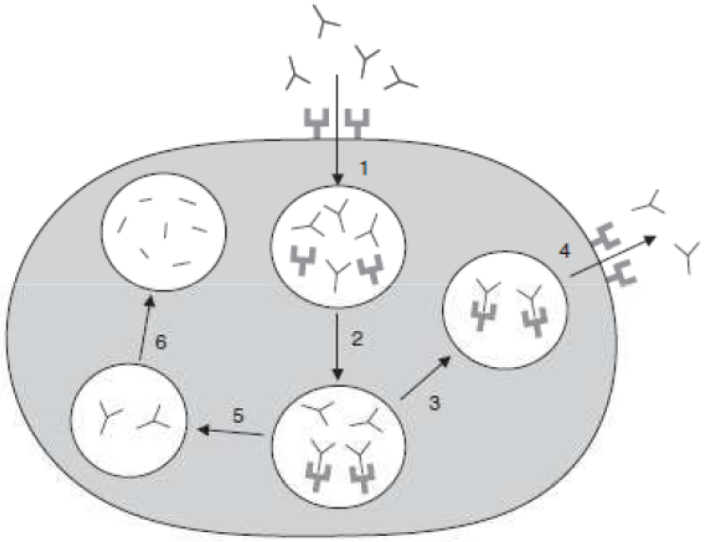


Fig. 2. Mechanism of protection from degradation of IgG by the neonatal Fc receptor (FcRn). **1** Uptake in (endothelial) cells by endocytosis. **2** pH-dependent binding of IgG to the FcRn. **3** Transport of bounded IgG back to the plasma membrane. **4** IgG released to the extracellular matrix at a physiological pH. **5** Unbound IgG transported to lysosomes. **6** Degradation of IgG in lysosomes.

Anticorps Monoclonaux

Anticorps	Adaptation posologique chez l'IR
Bévacizumab	Pas nécessaire = Posologie usuelle
Dénosumab	
Cétuximab	
Panitumumab	
Pertuzumab	
Trastuzumab	

Probablement idem pour les immunothérapies, même si l'on manque de données :

09 mars 2017

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Thérapies Moléculaires Ciblées

Modifiez le style des sous-titres du

Anticorps Monoclonaux

- Bévacizumab
- Dénosumab
- Cétuximab
- Panitumumab
- Pertuzumab
- Trastuzumab

Inhibiteurs Tyrosine Kinase

- Axitinib
- Erlotinib
- Lapatinib
- Sorafenib
- Sunitinib
- Vandetanib

Inhibiteurs Tyrosine Kinase

- Métabolisés dans le foie
  - Cytochrome P450 (3A4 et 3A5 majoritairement)
  - Excrétion urinaire très faible

  => Pas d'adaptation posologique nécessaire chez le patient insuffisant rénal ?

Modifiez le style des sous-titres du masque

Métabolisme hépatique = Pas d'adaptation chez l'IR

RACCOURCI TROMPEUR !

Van Erp NP, et al. Cancer Treatment Reviews 2009

Pharmacocinétique du vandetanib

- Vandetanib :
  - ITK oral
  - Cible VEGFR-2, EGFR, et RET
  - L'excrétion rénale représente moins de 25% de la dose administrée
    - Le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire sont les principales voies d'élimination

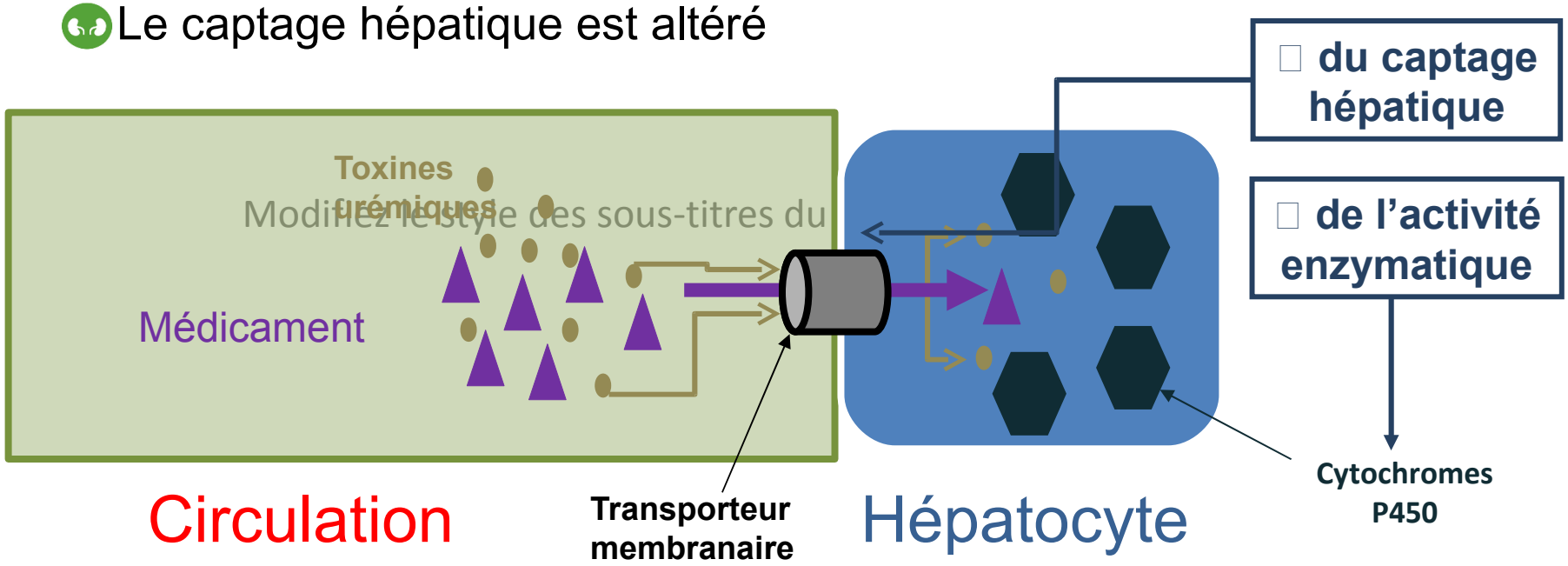
    Modifiez le style des sous-titres du masque
  - La pharmacocinétique du vandetanib est altérée chez l'IR :
    - Clairance réduite de 30% et AUC augmentée de 40%1,2
    - AUC est multipliée par 1,5 à 2 en cas d'IRC modérée à sévère2
    - Une adaptation posologique est nécessaire2

1Weil A, et al. Clin Pharmacokinet 2010 ; 2Caprelsa®. Summary of product characteristics. EMA, 2012

Métabolisme hépatique chez le patient IR

- L'activité des enzymes du CYP est altérée :
  - Réduction de l'expression des enzymes
  - Réduction de l'activité des enzymes

- Le captage hépatique est altéré

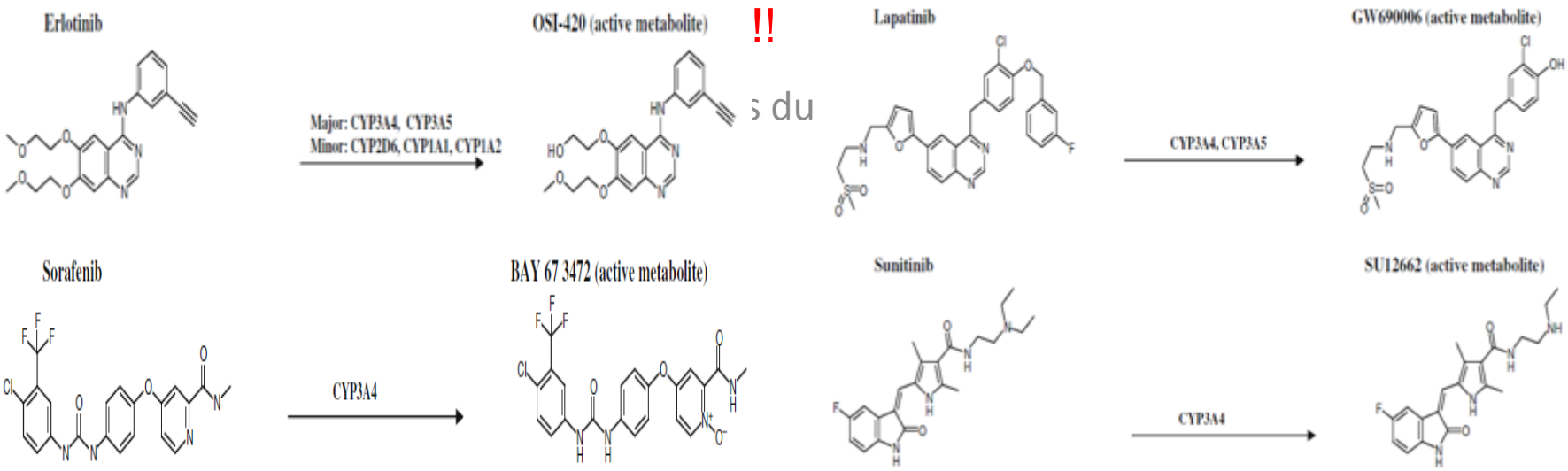


Vanholder R et al. Kidney Int 2003; Dowling TC et al. Clin Pharmacol Ther 2003; Leblond FA et al. J Am Soc Nephrol 2001 & 2002; Launay-Vacher V et al. Presse Med 2001

Métabolisme hépatique chez le patient IR

- L'activité des enzymes du CYP est altérée :
  - Réduction de l'expression des enzymes
  - Réduction de l'activité des enzymes

- Le captage hépatique est altéré



Vanholder R et al. Kidney Int 2003; Dowling TC et al. Clin Pharmacol Ther 2003;
Leblond FA et al. J Am Soc Nephrol 2001 & 2002; Launay-Vacher V et al. Presse Med 2001

09 mars 2017

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Inhibiteurs Tyrosine Kinase

ITK	Modifications PK chez l'IRC ?	Risque	Adaptation posologique en cas d'IRC
Axitinib	Pas de données	?	?
Erlotinib	Aucune	-	Pas de réduction de dose => posologie usuelle
Lapatinib	Pas de données	?	?
Sorafénib	Aucune	MAIS une ☐ de la toxicité a été rapportée	?
Sunitinib	OUI : ☐ de l'exposition	Sous-Dosage	Théoriquement oui, en pratique : ?
Vandetanib	OUI : ☐ de l'exposition	Sur-Dosage	200 mg chez l'IR modéré Non recommandé si IR sévère

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Thérapies impliquées

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC
Altrétamine	Pas de données
Axitinib	Pas de données
Azacitidine	Pas de données
Bendamustine	PolyCT : **90-30 :** pas d'adaptation **<30 :** 60 mg/m² à J1 et J2 MonoCT : **90-30** : pas d'adaptation <**30** : Pas de données
Bévacizumab	Pas d'adaptation posologique
Bléomycine	**60-15 :** 7,5 à 15 mg/m² **<15 et HD** : 5 à 10 mg/m²
Bortézomib	Pas d'adaptation posologique
Busulfan	Pas d'adaptation posologique

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Thérapies impliquées

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC
Capécitabine	**60-30 : 937,5 mg/m² toutes les 12h** **<30 :** Pas données suffisantes
Carboplatine	Calvert
Carmustine	Peu de données
Cétuximab	Pas d'adaptation posologique
Chlorambucil	**60-15 :** 1,5 à 9 mg/jour en tt continu **<15 et HD** : 1 à 6 mg/jour en tt continu
Cisplatine	**60-15** : 25 à 50 mg/m² tts les 3-6 semaines **<15 et HD :** 25 mg/m²
Cladribine	**50-10 : 0,1 mg/kg par jour pendant 5 jours** **<10 :** Pas de données
Clofarabine	Pas de données

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Thérapies impliquées

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC
Cyclophophamide	**<15 et HD** : 375 à 3000 mg/m² en IV
Cytarabine	Faibles doses : Pas d'adaptation posologique Fortes doses : **60-30 :** 1 à 2 g/m² toutes les 12h Fortes doses : **<30** : 1 g/m² toutes les 12h
Daunorubicine	Pas d'adaptation posologique
Dénosumab	Pas d'adaptation posologique
Docétaxel	MonoCT : **90-15 :** Pas d'adaptation **<15 et HD** : Pas de données PolyCT : **90-15 :** Pas d'adaptation **<15 et HD** : 65 mg/m²
Doxorubicine	Pas d'adaptation posologique
Epirubicine	Pas d'adaptation posologique
Eribuline	**60-30 :** 1,1 mg/m² à J1 et J8 **<30 :** Pas de données disponibles
Erlotinib	Pas d'adaptation posologique

Thérapies impliquées

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC
Etoposide	**60-15** : 37,5-112,5 mg/m²/j pdt 1-3 jours **<15 et HD** : 25-75 mg/m²/j pdt 1-3 jours
Everolimus	Pas d'adaptation posologique
Fludarabine	Per Os : Pas de données IV : **60-30 :** 20 mg/m²/jour IV : **<30 :** 15 mg/m²/jour
Fluorouracile	Pas d'adaptation posologique
Gemcitabine	Pas d'adaptation posologique
Hydrocarbamide	LMC (Posologie d'entretien) : **60-15 : 7,5 à 15 mg/kg/jour** **<15 et HD** : 3 à 6 mg/kg/jour
Ibandronate	Hypercalcémie maligne : **60-30 :** 2 à 4 mg **30-15 :** 0,6 à 1,3 mg **<15 et HD :** 0,6 à 1,3 mg Autres indications en oncologie : **60-30 :** 6 mg toutes les 3-4 semaines **30-15 :** 2 mg toutes les 3-4 semaines **<15 et HD :** 2 mg toutes les 3-4 semaines

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Thérapies impliquées

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC
Idarubicine	**60-15** : 9 mg/m²/j (J1,J3) ou 6 mg/m²/j (J1,J5) **<15 et HD** : 6 mg/m²/j (J1,J3) ou 4 mg/m²/j (J1,J5)
Ifosfamide	**<15 et HD** : 3,75 à 6 g/m²/jour en tt continu
Irinotécan	Pas de données
Lapatinib	Pas de données
Lénalidomide	**30-60 :** 10 mg/jour **15-30 :** 15 mg/48h **<15 et HD** : 15 mg/48h
Melphalan	**60-15 :** 0,15 mg/kg/j pendant 5 j **<15 et HD** : 0,1 mg/kg/j pendant 5 j
Méthotrexate	**60-30 :** 25-40 mg/m² (tumeurs solides) **30-15 :** 15-25 mg/m² (tumeurs solides) **<15 :** Contre indiqué
Mitomycine	**<15 et HD** : 7,5 à 11,25 mg/m² tt les 4 à 8 sem (IV) **<15 et HD** : pas d'adaptation (V. endovésicales)
Mitoxantrone	Pas d'adaptation posologique

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Thérapies impliquées

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC
Oxaliplatine	**90-15 : Pas d'adaptation** **<15 et HD** : Contre-indiqué
Paclitaxel	Pas d'adaptation posologique
Pamidronate	**60-30 :** - Hypercalcémie maligne : 15 à 90 mg/cure - Autre indications en Oncologie : 60-90 mg toutes les 3 à 4 semaines **<30 :** - Hypercalcémie maligne : 15 à 60 mg/cure - Autre indications en Oncologie : 60 mg toutes les 3 à 4 semaines
Panitumumab	Pas d'adaptation posologique
Pémétrexed	60-45 : Pas d'adaptation <45 : Contre indiqué
Procarbazine	Pas de données
Rituximab	Pas d'adaptation posologique

Thérapies impliquées

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC
Sorafénib	Pas de données
Streptozocine	Pas de données
Sunitinib	Adaptation posologique en théorie
Tégafur	Pas d'adaptation posologique
Témozolomide	Pas de données
Temsirolimus	Pas d'adaptation posologique
Thalidomide	<60 : 100 mg/j
Tioguanine	Pas d'adaptation posologique
Topotécan	60-15 : 0,38 à 0,75 mg/m²/j <15 et HD : 0,19 à 0,38 mg/m²/j
Trastuzumab	Pas d'adaptation posologique

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Thérapies impliquées

Médicaments	Adaptation posologique chez le patient IRC
Vandétanib	**60-30 : 200 mg/jour** **<30 :** Pas recommandé
Vinblastine	Pas d'adaptation posologique
Vincristine	Pas d'adaptation posologique
Vinorelbine	**<15 et HD** : 20 mg/m² (IV)
Zolédronate	Hypercalcémie maligne : **60-50 : 3,5 mg** **50-40 : 3,3 mg** **40-30 : 3,0 mg** **<30 :** Pas recommandé Autre indication en Oncologie : **60-50** : 3,5 mg toutes les 3-4 semaines **50-40** : 3,3 mg toutes les 3-4 semaines **40-30** : 3,0 mg toutes les 3-4 semaines **<30 :** Pas recommandé

CITADELLE CHATEAU ROUGE SAINTE ROSALIE
VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER

Conclusions

- Beaucoup de thérapies ne sont pas soumises à une excrétion rénale
- Il est possible de travailler par classes
- Les –MABs sont catabolisés
- Attention aux inhobiteurs des tyrosines kinases pour lesquels il y a peu de données
- Ne pas oublier les métabolites
- La fonction rénale peut influencer la fonction hépatique
- Utiliser les nombreux outils mis à disposition

Modifiez le style des sous-titres du masque

YOUR IP ADRESS IS
87.67.224.22
RENADAPTOR
Welcome - Bienvenue - Willkommen - Welcom
DRUG DOSING GUIDELINES IN RENAL FAILURE
AND BLOOD PURIFICATION TECHNIQUES
PHARMAZEUTISCHE ANPASSUNGEN AN DIE NIERENINSUFFIZIENZ
UND DIE DIALYSETECHNIKEN
ADAPTATIONS PHARMACOLOGIQUES À L'INSUFFISANCE
RÉNALE ET AUX TECHNIQUES D'ÉPURATION EXTRA-RÉNALES
PHARMACOLOGISCHE AANPASSING AAN HET NIERFALEN
EN DE DIALYSE TECHNIEKEN
> ENTER

Mo

VOTRE SANTÉ, NOTRE MÉTIER