

Rôle du Pharmacien dans la prise en charge thérapeutique et le suivi des patients atteints d'une LLC

Dr P. THOMARE PharmD, PhD

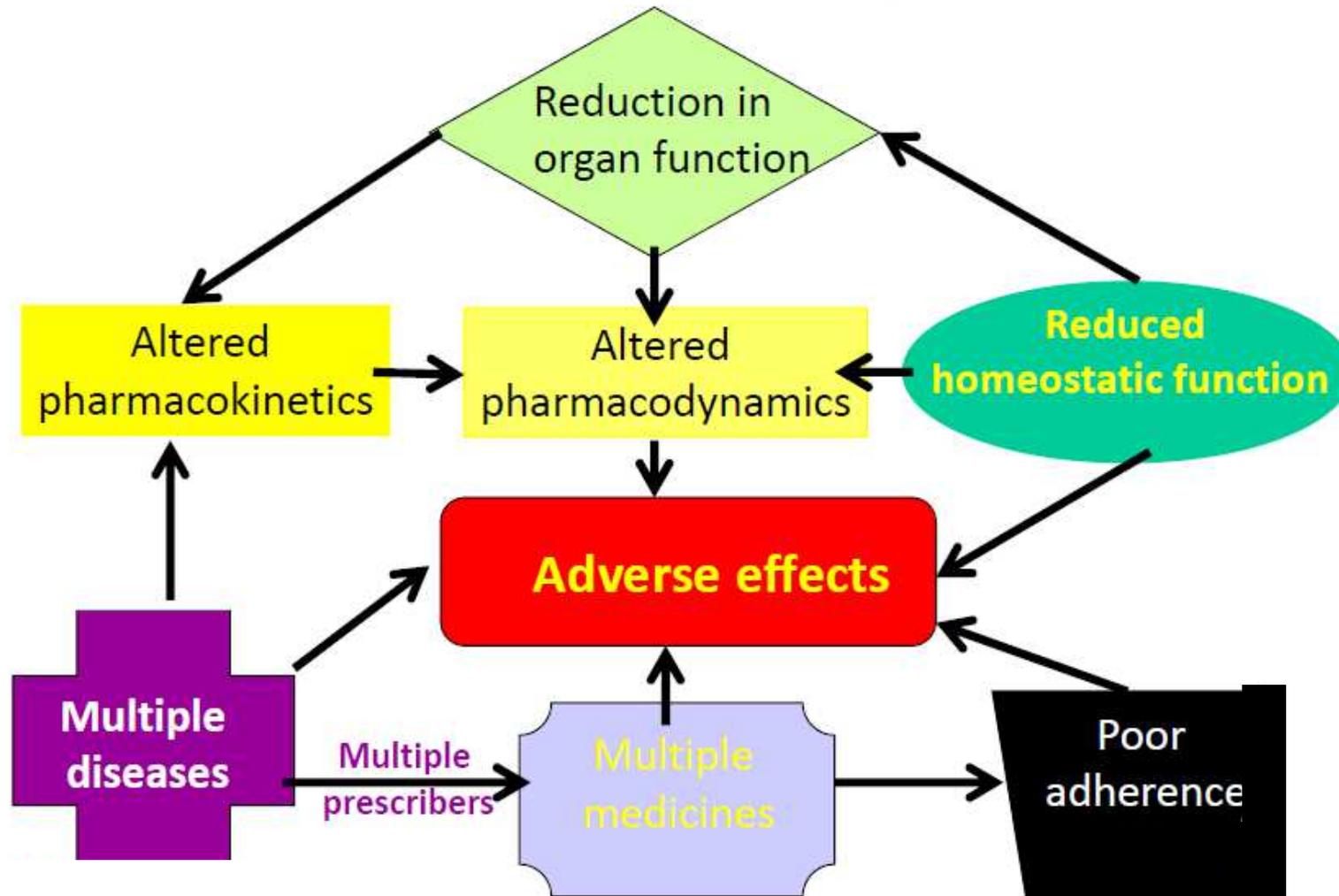
Unité de Pharmacie clinique oncologie PHU11, PTMC Hôtel-Dieu

Service Pharmacologie- PK Département 5, Elaboration, Evaluation du médicament

LLC : Une hémopathie maligne fréquente chez le sujet âgé

- ✓ La plus fréquente des leucémies de l'adulte (30 %)
- ✓ FDR +++ : existence d'une histoire familiale de LLC retrouvée chez 8-10% des patients (2 X plus vs K sein ou du côlon !)
- ✓ Incidence ↗ avec âge
- ✓ Age médian au diagnostic : 70 ans (H) et 72 ans (F)
- ✓ Complications :
 - ♦ Infectieuses (pneumocoque +++, VZV), immunodépression favorisée par CT et corticoïdes
 - ♦ Anémie, thrombopénie avec parfois caractère auto-immun
 - ♦ Transformation en LNH et ↗ Incidence de tumeurs solides

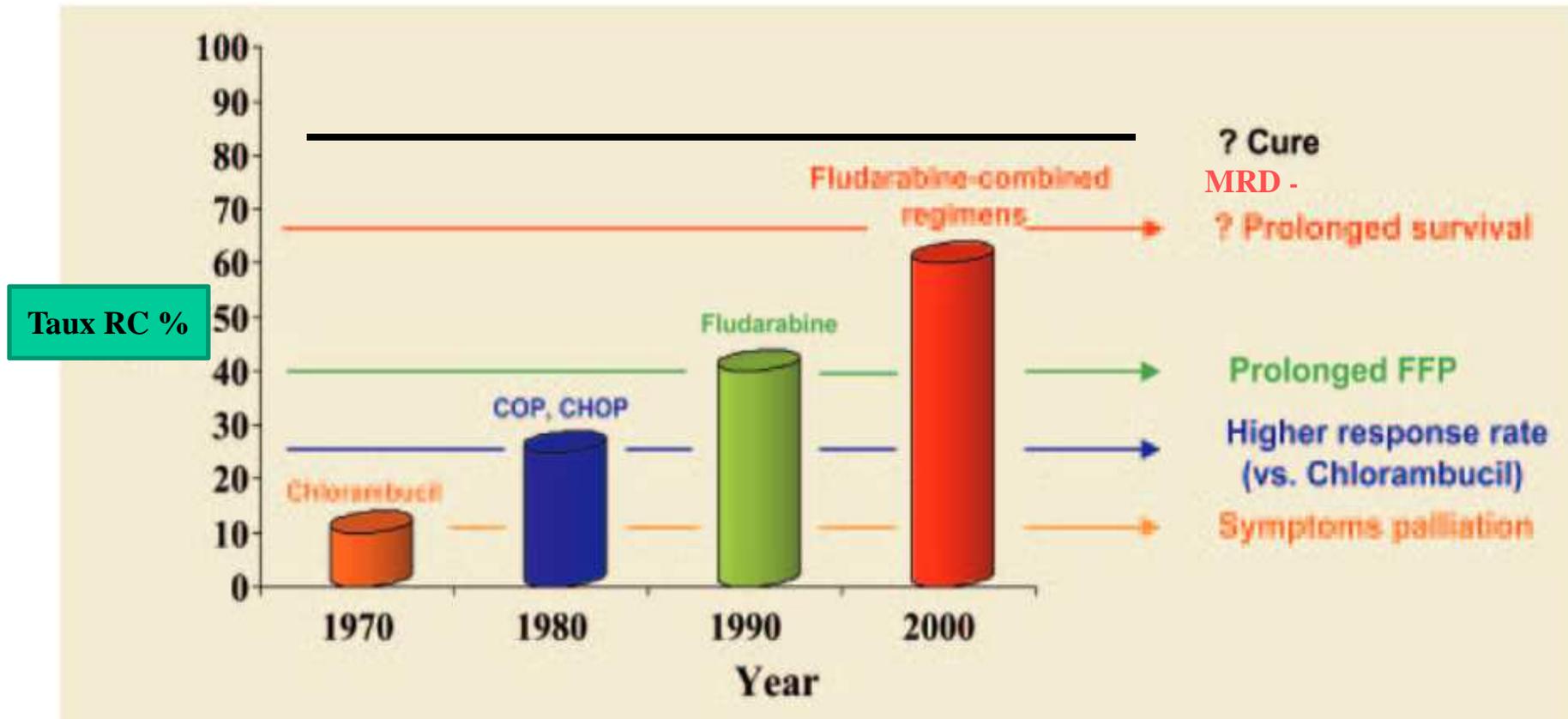
Causes et Critères de gravité des EIM chez le Sujet âgé fragile ?



Les facteurs de risque d'EIM par tranche d'âge

- Age en lui même ? NON !!!
- Poly-pathologies et l'intrication de pathologies chroniques/aiguës
- Poly-médication ++++ ($M > 5$) \Rightarrow Majoration du risque d'IAM +++
- Automédication
- Défauts d'observance, pratiques d'administration inappropriées
- ATCD d'effets indésirables médicamenteux
- Petit poids corporel
- Manque d'essais thérapeutiques
- Modifications Pharmacodynamiques et Pharmacocinétiques

LLC : Une hémopathie maligne curable ?

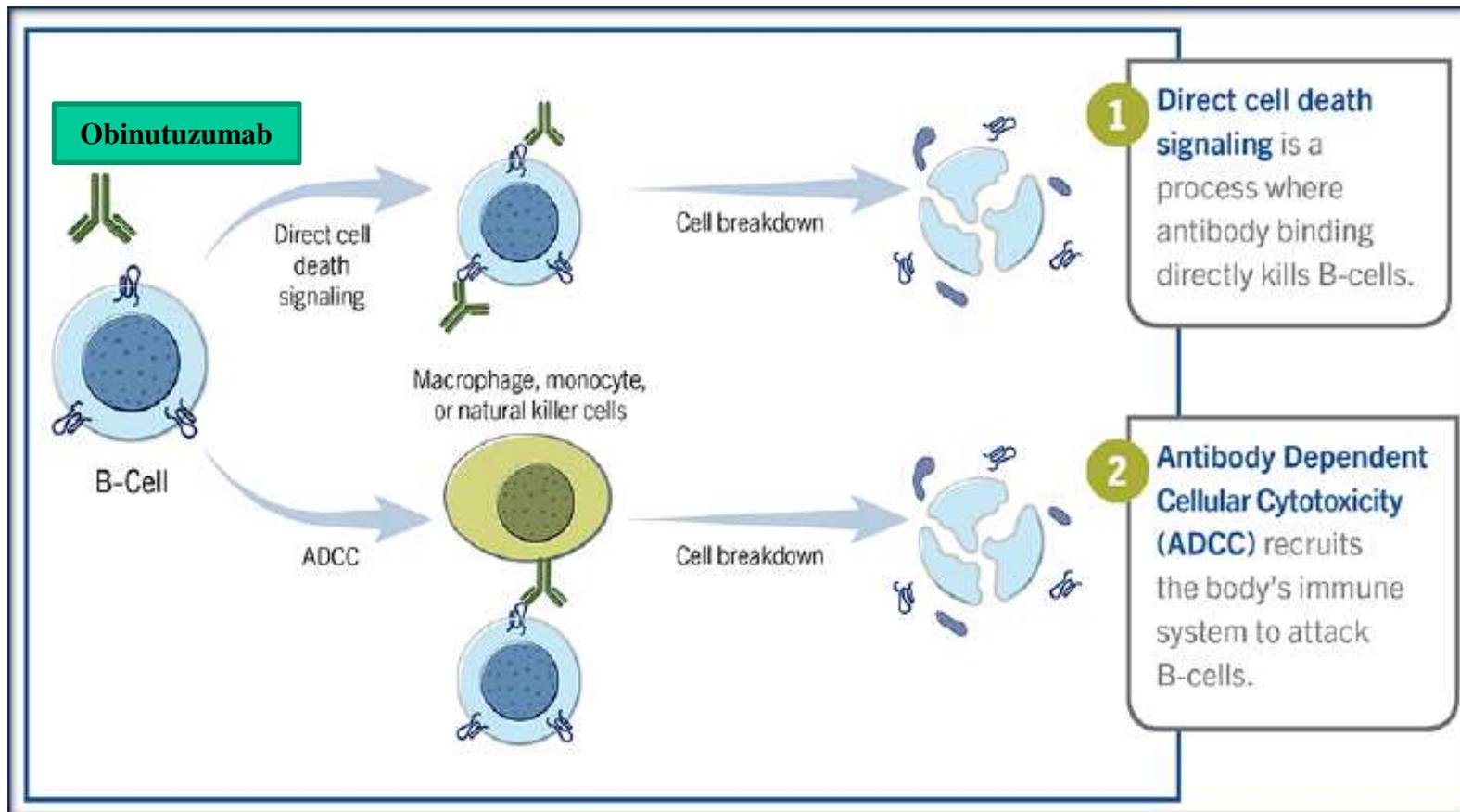


Chronic lymphocytic leukemia: response rate and treatment goals over the years

Adapted from Montserrat E. Blood 2005

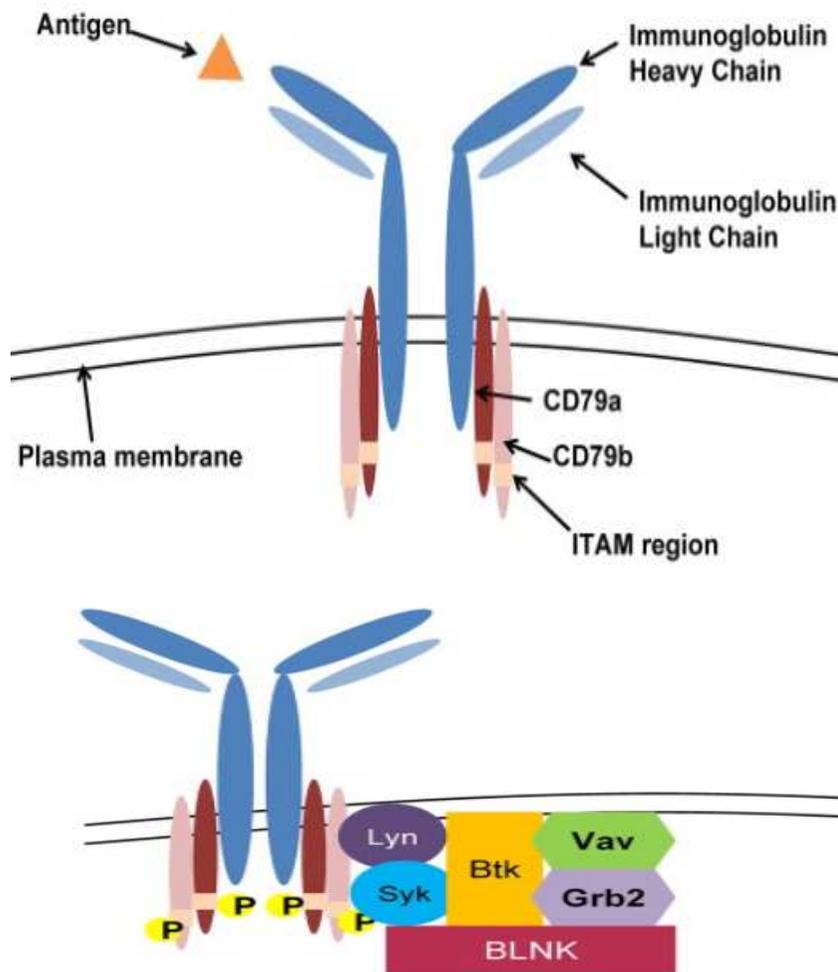
Anticorps monoclonaux de 2^{ème} G

- Ofatumumab (Arzerra®) : Intérêt ???
- Obinutuzumab (Gazyvaro®) : mécanisme d'action original



Thérapies ciblées orales (1)

- Voie de signalisation BCR

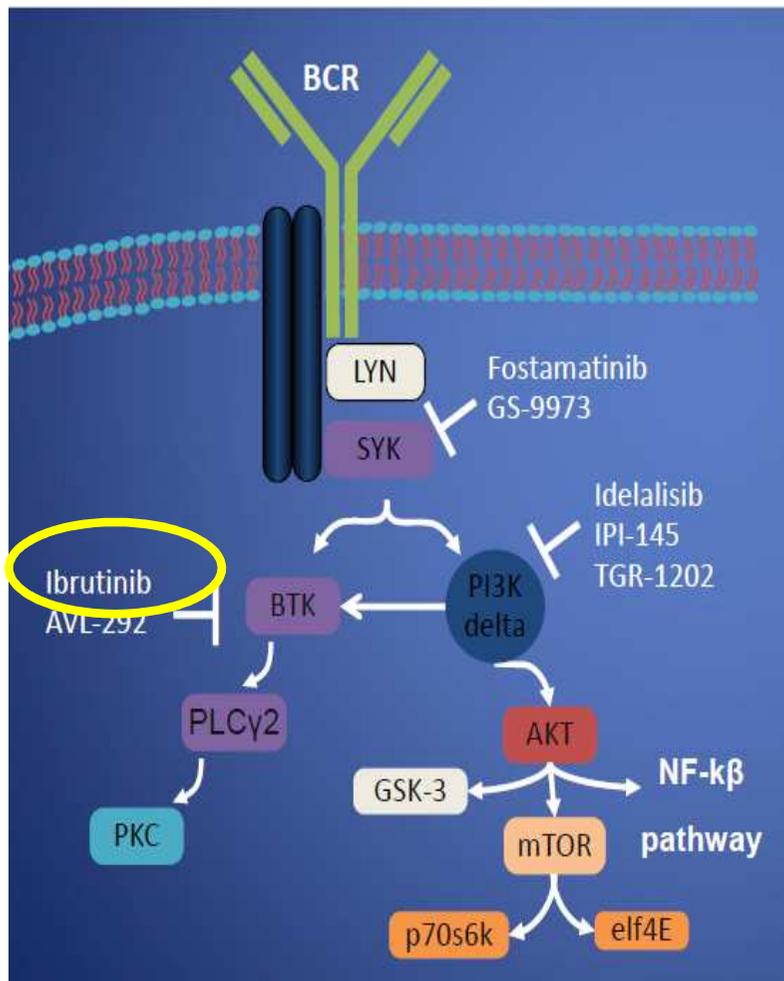


Woyach A. Blood 2012

- ♦ Le « signaling » BCR est nécessaire à l'expansion et à la prolifération cellulaire B
- ♦ L'expression BCR subit une « up regulation » dans les lymphopathies B
- ♦ Complexe BCR = IgM liée à hétérodimère CD79a/CD79b
- ♦ L'activation antigénique \Rightarrow recrutement des tyrosines Syk et Lyn via la phosphorylation de la région ITAM des CD79a et b
- ♦ Phosphorylation d'ITAM \Rightarrow Activation du signalosome et de nombreuses kinases par 3 voies principales : Btk, PLC- γ 2 et PI3K

Thérapies ciblées orales (2)

- Médicaments ciblant la voie de signalisation BCR



♦ Inhibiteur irréversible BTK : **Ibrutinib**

(Imbruvica® gel 140mg) sortie RH 08/17, PVR

Antagonisme activité ADCC du Rituximab ?

F ↗ par prise d'un repas ou co-administration Méd.

Anti-acides ⇒ ↗ Vd et Tmax Impactes cliniques ???

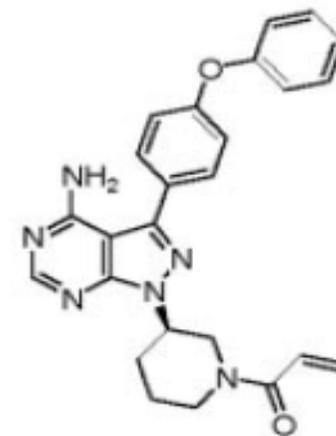
Métabolisme H⁺⁺⁺ via Cyp3A4

→ PCI-45227 Métabolite actif

Pas de différence PK entre

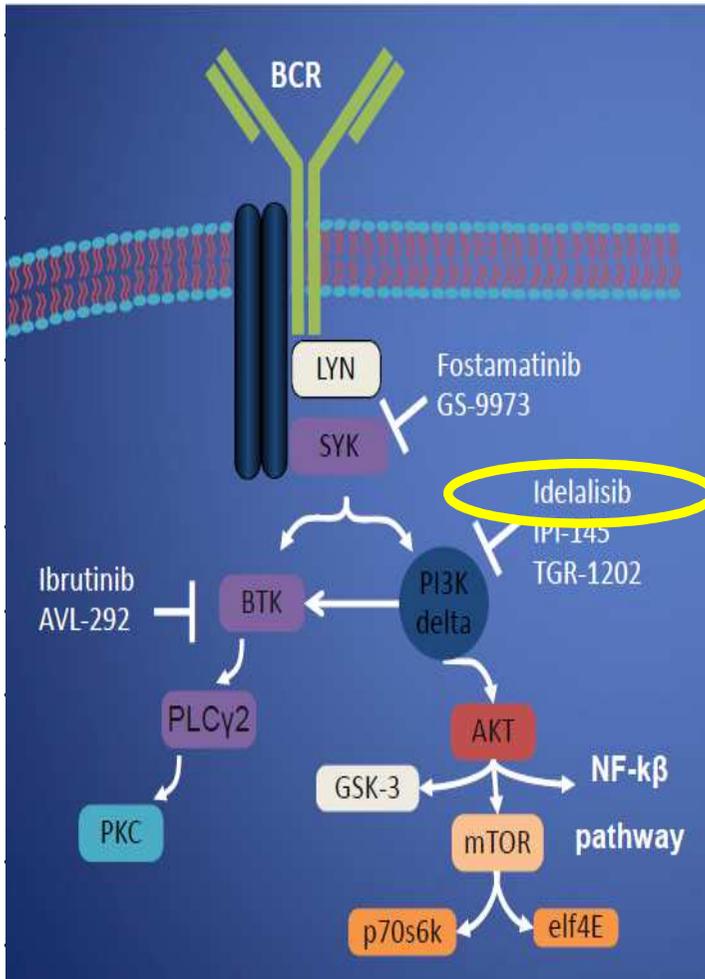
PM/EM Cyp2D6

Faible activité inhibitrice 3A4



Thérapies ciblées orales (3)

- Médicaments ciblant la voie de signalisation BCR



♦ Inhibiteur sélectif réversible PI3K δ : **Idélalisib**

(Zydélig® cps pelliculés 100 et 150mg), RH rétro, PVR

Antagonisme activité ADCC des anti-CD20 ?

PK non linéaire : F saturable (plateau : 150mg 2x/J)

NS modifiée par prise d'un repas

Métabolisme H⁺⁺⁺ via Cyp3A4 → GS-563117

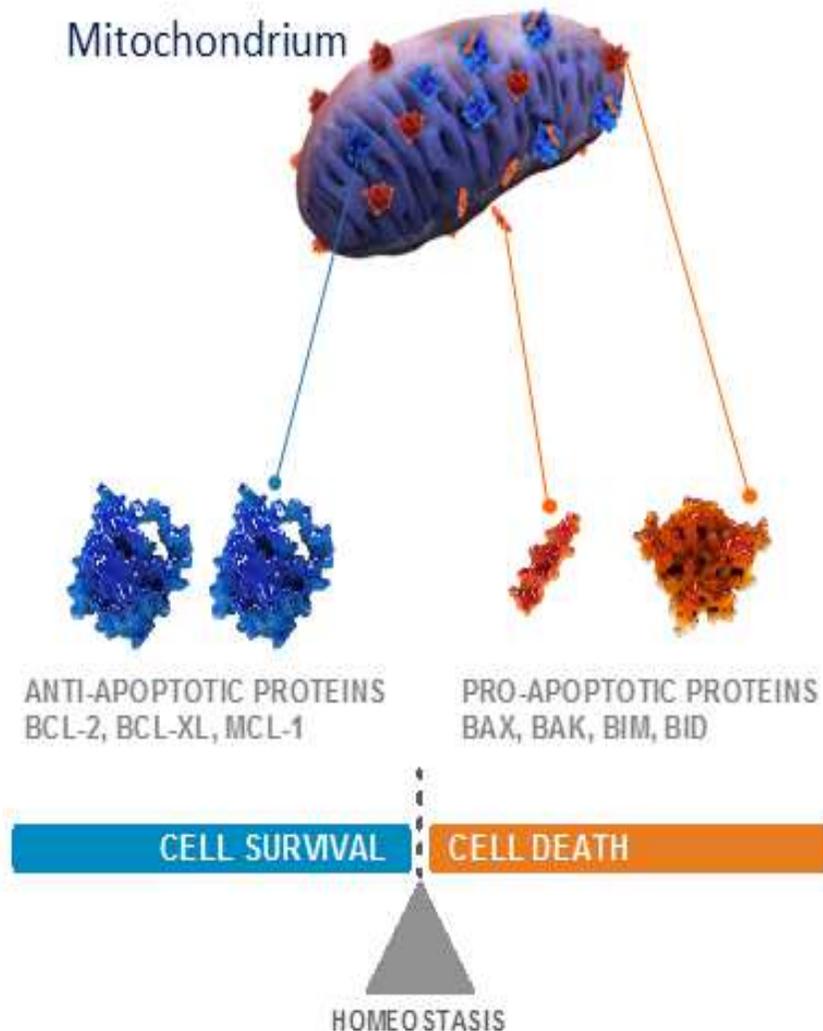
Métabolite inactif mais inhibiteur Cyp3A4

MM : Inhibitrice P-gp et OATP



Thérapies ciblées orales (4)

- Médicaments ciblant la voie de signalisation BCL-2



- ♦ Famille de protéines mitochondriales
 - ⇒ dans la régulation de l'apoptose
- ♦ Surexpression de BCL2 dans LLC, LNH-B associée à une résistance à différents agents cytotoxiques
- ♦ Bcl-XL est impliquée dans la survie plaquettaire
 - ⇒ Importance de la sélectivité du blocage de Bcl2 +++
 - ⇒ **Risque de thrombopénie dose-limitante**

Deng J. Cancer Cell 2007
O'Brien S. JCO 2007

Thérapies ciblées orales (5)

- Médicaments ciblant la voie de signalisation Bcl-2

- ◆ Inhibiteur sélectif de Bcl2

Vénétoclax (Venclyxto® cps pelliculés 10,50,100mg)

Dispositif post-ATU (Article 48)

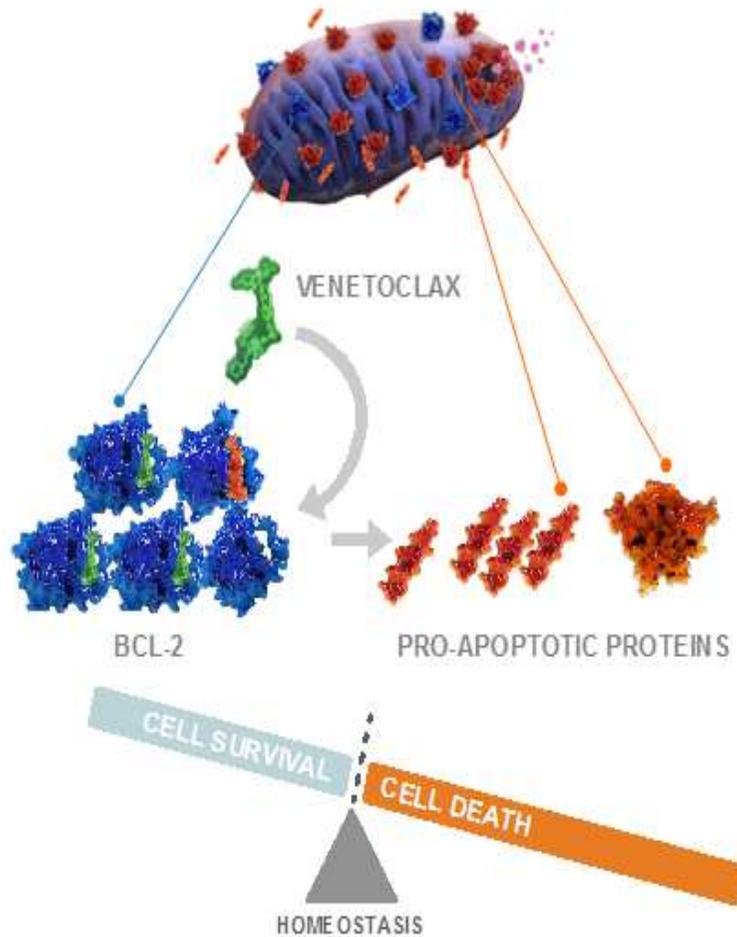
Titration /5S : 20 → cible = 400mg/J 1 prise matinale

PK linéaire (150-800mg), F_T ↑ repas riches graisses

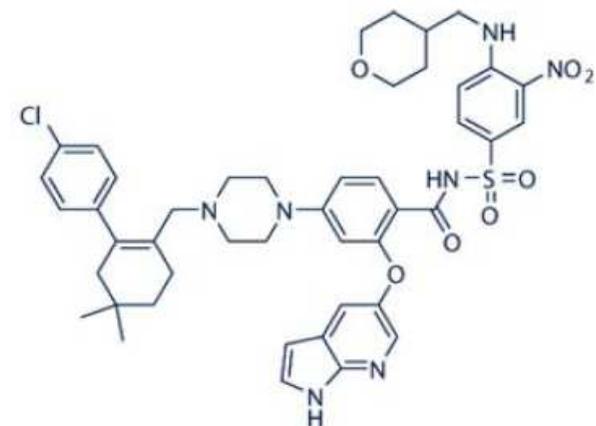
Métab. H⁺⁺⁺ via Cyp3A4 → M27 très peu actif

Inhibiteur modéré Cyp3A4, 2C19, P-gp et BCRP

OATP1B1, OATP1B3



Cory S. Oncogene 2003
O'Brien S. JCO 2007



Pourquoi l'ETP des patients sous thérapies ciblées orales est-elle une nécessité chez les patients atteints d'une LLC ?

- ✓ **Profil patients** : SA, polymédiqués +/- co-morbidités, à risque de complications
- ✓ **Patients souvent hyper-sélectionnés dans les EC**
 - ◆ Patients sous AVK et/ou atteints de pathologies cardiaques sévères : exclus des phases II/III évaluant l'Ibrutinib alors qu'une phase II a montré \nearrow QT !!!!
- ✓ **Procédure d'enregistrement** souvent accélérée « Fast-track FDA » après bref passage par le statut ATU
- ✓ **Traitements oraux chroniques** à administrer jusqu'à progression ou intolérance
- ✓ **Profil PK/PD très particulier** :
 - ◆ **Nombreux risques d'IAM** : effet pH, via Cyp450, transporteurs membranaires,
 - ◆ Existence de **polymorphismes génétiques** \Rightarrow Variabilité de la réponse thérapeutique
 - ◆ Profil d'**EIG particulièrement délétère**

Etude DDI Règlementation internationale


EUROPEAN MEDICINES AGENCY
 SCIENCE · MEDICINES · HEALTH

21 June 2012
 CPMP/EWP/560/95/Rev. 1
 Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Guideline on the Investigation of Drug Interactions

Final

Discussion in the Efficacy Working Party (EWP)	June/October 1996 February 1997
Transmission to the CPMP	March 1997
Transmission to interested parties	March 1997
Deadline for comments	September 1997
Re-submission to the EWP	December 1997
Approval by the CPMP	December 1997
Date for coming into operation	June 1998
Draft Rev. 1 Agreed by the EWP	April 2010
Adoption Rev. 1 by CHMP for release for consultation	22 April 2010
End of consultation Rev. 1 (deadline for comments)	31 October 2010
Agreed by Pharmacokinetics Working Party	February 2012
Adopted by CHMP	21 June 2012
Date for coming into effect	1 January 2013

This guideline replaces guideline CPMP/EWP/560/95.

Keywords	<i>Interaction, guideline, metabolism, inhibition, induction, transport, enzyme, transport protein, transporter, absorption, food, distribution, PBPK, herbal, SmPC</i>
-----------------	---

7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom
 Telephone +44 (0)20 7418 8400 Facsimile +44 (0)20 7418 8416
 E-mail info@ema.europa.eu Website www.ema.europa.eu


 An agency of the European Union

© European Medicines Agency, 2012. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

 **U.S. Food and Drug Administration**

A-Z Index Search

Home | Site Map | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco

Products

Drugs

Home > Drugs > Development & Approval Process (Drugs) > Development Resources

Email this page Print this page Change Font Size

Google

Drug Development and Drug Interactions

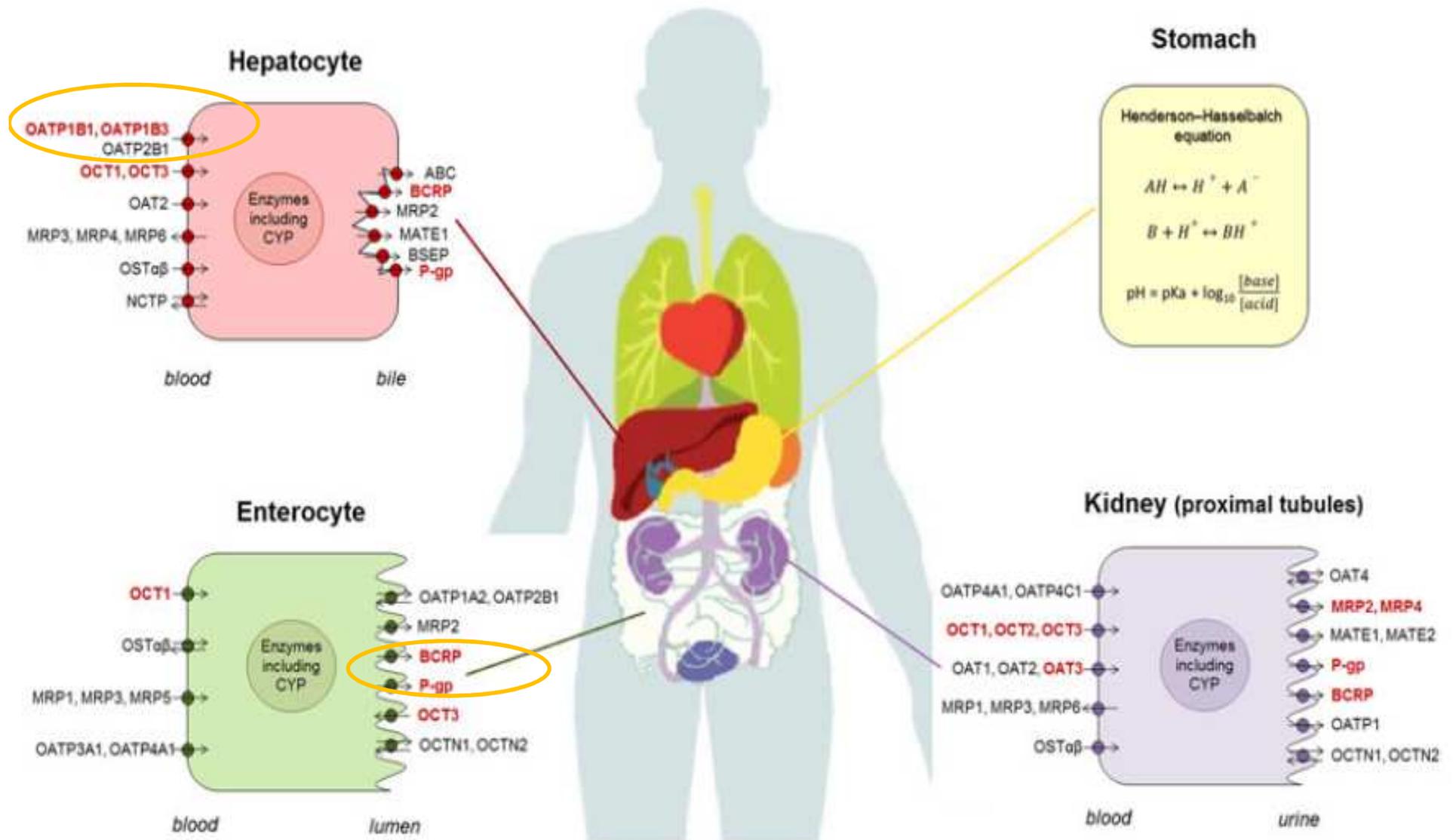
Development & Approval Process (Drugs)	<ul style="list-style-type: none"> Overview Background Information Tables of Substrates, Inhibitors and Inducers <ul style="list-style-type: none"> CYP Enzymes <ul style="list-style-type: none"> In vitro In vivo <ul style="list-style-type: none"> Examples of in Vivo Substrate, Inhibitor, and Inducer for Specific CYP Enzymes Classification of Inhibitors Classification of Substrates P-gp Transporters Major Human Transporters Possible Models for Decision-Making <ul style="list-style-type: none"> CYP-Based Drug-Drug Interaction Studies P-gp-Based Drug-Drug Interaction Studies (updated 9/25/2006)
Development Resources	
Drug Interactions & Labeling	
▶ Drug Development and Drug Interactions	
Drug Development and Drug Interactions: Possible Models for Decision-Making	
Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers	
Drug Development and Drug Interactions: Advisory Committee Meetings	
Drug Development and Drug Interactions: Meetings	
Drug Development and Drug Interactions: Meetings	

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>

3
3

Données animales (métabolisme, transport) : Aucune valeur prédictive chez l'homme !!!

DDI-Transporteurs



from Gay C. Hematol. Oncol. 2017

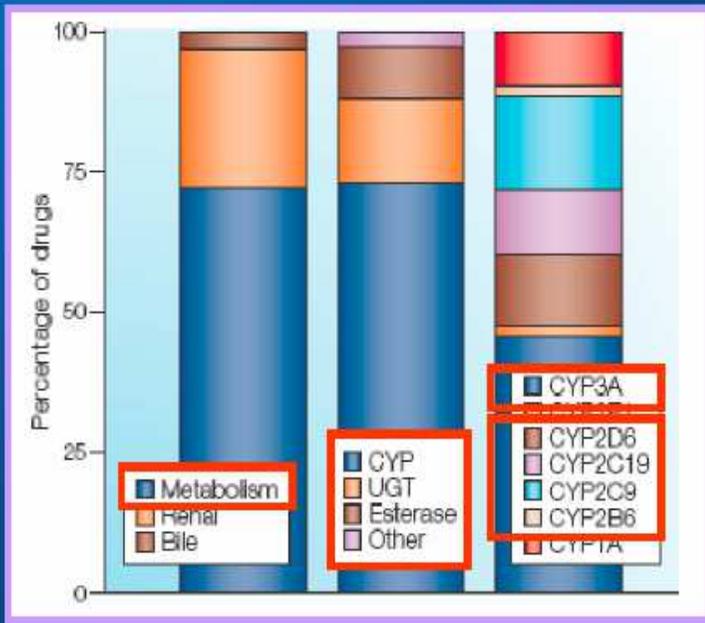
Médicaments substrats, inhibiteurs ou inducteurs de la P-gp

Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
<p><u>Médicaments cardiovasculaires</u> Digitaliques : digoxine</p> <p>Autres : rivaroxaban, apixaban, dabigatran, ticagrélor, ranolazine, aliskirène</p> <p><u>Autres médicaments</u></p> <p>Alpha bloquant : silodosine Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc</p> <p>Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus</p> <p>Hypoglycémiants : sitagliptine, saxagliptine</p> <p>Anti-H1 : fexofenadine</p> <p>Antifongique : posaconazole</p> <p>5HT4 + : prucalopride</p> <p>Antigoutteux : colchicine</p> <p>Anticancéreux: (anthracyclines, taxanes, Étoposide),lapatinib erlotinib, vémurafénib, Vénétoclax</p> <p>Opioïde : lopéramide</p>	<p><u>Médicaments cardiovasculaires</u></p> <p>Verapamil, diltiazem, nicardipine, bépridil,</p> <p>Quinidine, hydroquinidine, Amiodarone, propafénone,</p> <p><u>Anti-infectieux</u></p> <p>Erythromycine, clarithromycine, ketoconazole, itraconazole ritonavir, saquinavir</p> <p>Anti cancéreux : lapatinib, vémurafénib, vandétanib, éribuline, ibrutinib, Idélalisib, Vénétoclax</p> <p>Statine : atorvastatine</p> <p>Immunosuppresseur : ciclosporine</p>	<p><u>Médicaments antituberculeux :</u> Rifampicine, rifabutine</p> <p>Autres : carbamazépine, ritonavir, tipranavir</p> <p>Millepertuis</p>

Adapted from Éviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses. Comprendre et décider . Prescrire Le Guide 2015

Cytochromes P450 : Polymorphisme , Inhibition (MBI)

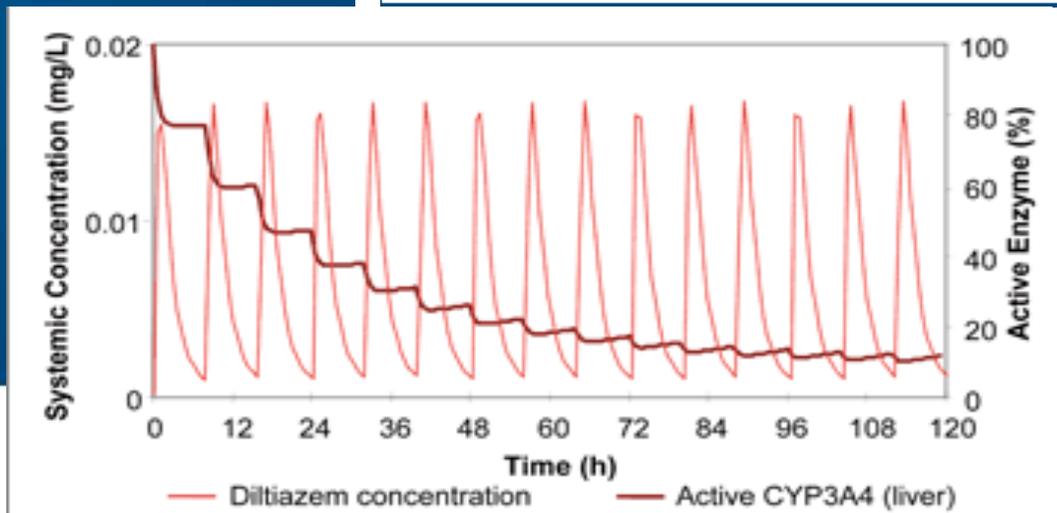
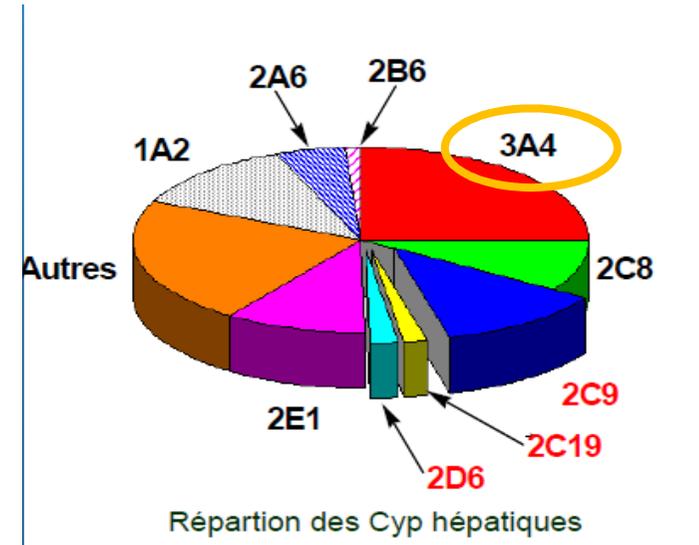
3A4+++, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2, 2B6 = CYP les + impliqués dans le métabolisme des Médicaments



Wienkers et al. 2008

Mécanismes d'élimination des 200 médicaments les plus prescrits aux U.S.A.

Polymorphisme génétique



Isoformes du CypP450 et médicaments impliqués dans des phénomènes d'inhibition/ induction enzymatiques

Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	<ul style="list-style-type: none"> clozapine théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> énoxacine fluvoxamine 	<ul style="list-style-type: none"> alcool (en prise chronique) tabac
2C8	<ul style="list-style-type: none"> répaglinide rosiglitazone 	<ul style="list-style-type: none"> gemfibrozil 	<ul style="list-style-type: none"> millepertuis anticonvulsivants : <ul style="list-style-type: none"> carbamazépine phénobarbital, phénytoïne anti-infectieux : <ul style="list-style-type: none"> rifampicine
2D6	<ul style="list-style-type: none"> flécaïnide, propafénone métoprolol 	<ul style="list-style-type: none"> fluoxétine, paroxétine quinidine thioridazine 	<ul style="list-style-type: none"> rifabutine éfavirenz névirapine griséofulvine
3A4	<ul style="list-style-type: none"> ergotamine dihydroergotamine amiodarone, disopyramide midazolam, triazolam, zolpidem cisapride ifosfamide ciclosporine, tacrolimus, sirolimus alfentanil, fentanyl, méthadone pimozide sildénafil, tadalafil, vardénafil simvastatine, atorvastatine inhibiteurs de la tyrosine-kinase alcaloïdes de l'ergot vasoconstricteurs 	<ul style="list-style-type: none"> jus de pamplemousse amiodarone diltiazem, vérapamil kétoconazole, itraconazole voriconazole, posaconazole fluconazole, miconazole ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir... érythromycine, clarithromycine, josamycine telithromycine 	

Source ANSM, janvier 2016

Quelles recommandations d'usage formuler pour limiter l'iatrogénie dans la LLC ?

- Ibrutinib :

- ☠ Proscrire les associations avec les inhibiteurs (AUC x/20-30) et les inducteurs puissants (AUC/10) du Cyp3A4 ainsi que les AVK (Risque hémorragique +++)
- ☠ Proscrire en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)
- ☠ Ne pas consommer de jus de pamplemousse, d'orange de Séville (amères) ou de millepertuis
- ☀ L'association avec les inhibiteurs modérés du Cyp3A4 nécessite une **adaptation posologique : 420mg → 140mg/j**
- ☀ Pas d'automédication avec aspirine, AINS, compléments à base d'huile de poisson, graines de lin, vit E ⇒ Majoration du risque hémorragique +++
- 😊 Prise unique quotidienne à heure régulière avec un grand verre d'eau mais indifféremment par rapport aux repas
- ✋ **Surveillance EI+++ : cardiaque (ECG), fièvre +/- neutropénie (pneumopathie), hépatique, N/V arthralgies, diarrhées, leucostase, STL, cancer cutané**

Quelles recommandations d'usage formuler pour limiter l'iatrogénie dans la LLC ?

- Idélalisib :

- 💣 Eviter l'administration conjointe d'inducteurs puissants du Cyp3A4 ⇒ Perte de chances
- 💣 Eviter l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du Cyp3A4
⇒ Dans tous les cas : surveillance renforcée d'apparition d'EI +++
- 💣 Prudence en cas d'association à des substrats du Cyp3A4 à index thérapeutique étroit (amiodarone, tacrolimus, sirolimus, ifosfamide, alfentanil, fentanyl etc.)
- 💣 Prudence cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (données insuffisantes)
- 💣 Pas d'automédication par millepertuis et tisanes ou préparations de phytothérapie
- 😊 Prise quotidienne matin et soir à heures régulières avec un grand verre d'eau mais indifféremment par rapport aux repas
- 👉 Surveillance EI +++ : neutropénies ,infections à CMV, respiratoires (prophylaxie à PPJ), colites , diarrhées (précoces ou tardives), fièvre, thrombopénie, BH, rash
⇒ Adaptations posologiques (100mg 2x/J) voire arrêt du traitement

Quelles recommandations d'usage formuler pour limiter l'iatrogénie dans la LLC ?

- Vénétoclax :

- ☠ Proscrire les associations avec les inhibiteurs puissants du Cyp3A4 en début de traitement et en phase de titration ⇒ Risque de SLT+++
 - ☠ Ensuite, éviter l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés
 - ☠ Renforcer la surveillance de l'INR (patients sous warfarine) et survenue de myalgies (patients sous statine : substrat OATP)
 - ☠ Administration concomitante de médicaments substrats de la P-gp ou de BCRP à marge thérapeutique étroite déconseillée (digoxine, dabigatran, évérolimus etc)
 - ☠ Prudence cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (pas d'évaluation dans les essais cliniques)
 - ☠ Eviter la consommation de produits à base de pamplemousse, d'orange de Séville (amères) et de carambole. Pas d'automédication par millepertuis et tisanes ou préparations de phytothérapie
 - ☠ Eviter les chélateurs des acides biliaires ⇒ ↓ absorption digestive et les inhibiteurs P-gp et BCRP
 - 👉 Surveillance EI ++ : NFS-P (neutropénie ,thrombopénie, anémie), SLT (prophylaxie, hydratation), TRC (hypocalcémie, hyperK+, hyperphosphorémie), infection, diarrhée
- ⇒ Adaptations posologiques fonction de la nature et de la sévérité (grades 3-4)

QUELS OUTILS A DISPOSITION ?

The screenshot shows the website for the 'Observatoire Dédié au Cancer' in Brittany and Pays de la Loire. On the left, a navigation menu includes 'Travaux régionaux', 'Observatoire des Antibiotiques', 'Observatoire du Cancer', 'Outils et fiches médicaments' (highlighted with a red circle), 'Suivis semestriels', 'Evaluations et enquêtes', 'Newsletters et communications', 'Recommandations et rapports nationaux', 'Centre de ressources en conciliation médicamenteuse', and 'Dispositifs Médicaux'. The main content area features a header with 'OMEDIT Bretagne' and 'OMEDIT Pays de la Loire', a title 'Observatoire Dédié au Cancer Bretagne - Pays de la Loire', and a list of coordinators: medical (Dr H. Bourgeois, Dr JP Metges, Dr M. Pracht), pharmacovigilance (Dr D. Carlhant), pharmacists (Drs R. Bessard, F. Grudé, AM Vidal), and project leaders (D. Déniel Lagadec and F. Marhuenda). A sidebar on the right contains an 'Agenda' section with dates for October 5, 2017, and a 'Newsletter' sign-up form. At the bottom, logos for 'onco Pays de la Loire', 'Observatoire Dédié au Cancer', and 'Onco Bretagne' are displayed.

Guide de bonnes pratiques

Voies orales anticancéreuses

<http://www.omedit-paysdelaloire.fr>

QUELS OUTILS A DISPOSITION ?

Carnet de suivi des voies orales anticancéreuses
Groupe VOCC B PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne / Pays de la Loire

version V2 / Mars 2016

CARNET DE SUIVI Voies orales anticancéreuses



A APPORTER :

- lors de toute consultation médicale relative à votre anticancéreux oral
 - tout renouvellement d'ordonnance de votre anticancéreux oral
- Si vous souhaitez que votre pharmacien vous aide dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.



Conseils pratiques pour gérer votre traitement anticancéreux oral à domicile

Comme pour tout médicament, le suivi de la prescription médicale est nécessaire à son efficacité. Voici quelques conseils pour vous aider à gérer votre traitement anticancéreux pris par voie orale.

Avant de commencer...



Il est préférable de vous faire délivrer vos médicaments dans la même pharmacie.



En cas de changement ou d'arrêt de traitement, pensez à ramener les boîtes restantes (même entamées) à votre pharmacien.



Évitez de stocker les boîtes de médicaments inutilisées chez vous. Les garder hors de portée des personnes non concernées.



Évitez de prendre des médicaments non prescrits. Indiquez à votre oncologue, pharmacien ou médecin traitant tous les médicaments que vous prenez régulièrement ou souhaitez prendre même sans ordonnance.

Pour bien prendre votre traitement...



Soyez vigilant sur le mode de conservation de vos médicaments (température de stockage, à l'abri de la chaleur, lumière et humidité).



Si vous préparez vous-même votre traitement :

- Les emballages s'ouvrent à la main au moment des prises.



- Conservez de préférence votre traitement dans son emballage d'origine. Vous pouvez prévoir un pilulier uniquement pour votre traitement contre le cancer, sans le mélanger avec les autres médicaments.



- Nécrosez pas, ne coupez pas et ne croquez pas vos comprimés. N'ouvrez pas et ne mâchez pas vos gélules.



- En cas de doute, n'hésitez pas à contacter votre pharmacien pour vérifier la bonne compréhension de la prescription. Un infirmier libéral peut également se déplacer à votre domicile pour vous aider à bien suivre votre traitement (sur prescription médicale).



Conseils de prise :

- Le traitement se prend en position assise.
- Prenez vos médicaments les uns après les autres.
- Respectez rigoureusement les jours et les horaires de prise de votre traitement indiqués par votre spécialiste.

QUELS OUTILS A DISPOSITION ?

Tableau de suivi : semaine

Médicament		• Jour 1		• Jour 2		• Jour 3		• Jour 4		• Jour 5		• Jour 6		• Jour 7	
		Prise	Effets												
	MATIN	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MIDI	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	SOIR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MATIN	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	MIDI	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
	SOIR	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*

B: je me sens bien PB: je ne me sens pas bien SMP: syndrome main-pied D: diarrhée N: nausée V: vomissement F: fièvre C: constipation E: éruption cutanée
 I: irritation, ulcération de la bouche X: autres RAS: rien à signaler O: oubli d'une prise A: arrêt du traitement

PLAN D'ADMINISTRATION Date: / / Rempli par :

Ce schéma d'administration reprend tous les traitements habituels prescrits par votre médecin. Il est à remplir par votre médecin ou votre pharmacien. Il vous indique, à quel moment de la journée, vous devez prendre vos traitements anticancéreux et vos traitements habituels.

A jeun, ... minutes avant le petit-déjeuner:



Petit-déjeuner :

... minutes après le petit-déjeuner:

... minutes avant le déjeuner :



Déjeuner :

... minutes après le déjeuner:

... minutes avant le dîner:



Dîner :

Au coucher:

REPLI PAR :

6

QUELS OUTILS A DISPOSITION ?

Fiche VENCLYXTO[®] professionnels de santé
Groupe VOCC & PL : Voies Orales Contre le Cancer Bretagne (Pays de la Loire)
Actu :

Version V1-0 / octobre 2017
Contact F. Grudé Obs Cancer
francoise.grude@co.unicancer.fr

VENCLYXTO[®] vénétoclax

INDICATION AMM	
	<p>Le vénétoclax est un agent antinéoplasique, puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (B-cell lymphoma 2). Venclyxto[®] en monothérapie est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :</p> <ul style="list-style-type: none"> en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
<p>Médicament soumis à prescription hospitalière (LISTE I). Prescription réservée aux spécialistes en hématologie, ou aux médecins compétents en maladie du sang. Il est disponible dans les pharmacies hospitalières.</p> <p>Pris en charge par les Collectivités et rétrocédable par prolongation des conditions d'inscription au titre d'ATU de cohorte, selon les conditions définies à l'article L.162-16-5-2 du code de la Sécurité sociale.</p>

PRESENTATIONS ET CARACTERISTIQUES						
<p>Trois présentations sont disponibles, sous forme de plaquettes thermoformées de comprimés pelliculés :</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>rond biconvexe de couleur jaune clair dosé à 10 mg</td> <td></td> <td>ovale biconvexe de couleur beige dosé à 50 mg</td> <td></td> <td>ovale biconvexe de couleur jaune clair dosé à 100 mg</td> </tr> </table> <p>A conserver à une température inférieure à 25°C. Conserver hors de la portée des enfants.</p>		rond biconvexe de couleur jaune clair dosé à 10 mg		ovale biconvexe de couleur beige dosé à 50 mg		ovale biconvexe de couleur jaune clair dosé à 100 mg
	rond biconvexe de couleur jaune clair dosé à 10 mg		ovale biconvexe de couleur beige dosé à 50 mg		ovale biconvexe de couleur jaune clair dosé à 100 mg	

POSOLOGIE
<p>La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines (phase de titration) jusqu'à la dose quotidienne recommandée de 400 mg. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient.</p>

INTERACTIONS	
<p>En raison de son métabolisme hépatique via le CYP3A4, les inhibiteurs ou inducteurs de ce CYT 3A4 modifient la concentration du vénétoclax. Liste ci-dessous :</p>	
<p>INHIBITEUR 8 CYP 3A4 = Toxicité accrue</p> <p>Pamplemousse (jus et pulpe) oranges amères, carambole Amiodarone Diltiazem, Vérapamil Antifongiques azolés Antiviraux inhibiteurs de protéases Macrolides</p>	<p>INDUCTEUR 8 CYP 3A4 = Efficacité moindre</p> <p>Anticonvulsivants : Carbamazépine, Phénobarbital, Phénytoïne Anti-infectieux : Rifampicine, Rifabutine, Efavirenz, Névirapine, Griséofulvine Alcool (en prise chronique) Tabac Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) Corticoides à fortes doses</p>
<p>L'administration concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A est contre indiquée en début de traitement et pendant la phase de titration (risque de Syndrome de Lyse Tumorale &LT). La liste complète des médicaments pris par le patient, même les médicaments vendus sans ordonnance devra être fournie. Il est recommandé de surveiller étroitement l'INR chez les patients traités par la warfarine. Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés pendant le traitement et ce jusqu'à la reconstitution de la population lymphocytaire B. L'administration concomitante de chélateurs des acides biliaires avec vénétoclax n'est pas recommandée car elle pourrait réduire l'absorption du vénétoclax. L'administration concomitante de substrats de la P-gp ou de la BCRP à marge thérapeutique étroite (par exemple, digoxine, dabigatran, évérolimus, sirolimus) avec vénétoclax est déconseillée. Les inhibiteurs de la P-gp ou de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) sont à éviter.</p>	

Fiche VENCLYXTO[®] patients
Groupe VOCC Bretagne / Pays de la Loire

Version V1-0 / octobre 2017

VENCLYXTO[®] vénétoclax

PRESCRIPTION ET DELIVRANCE	
	<p>Ce médicament est prescrit et renouvelé par votre médecin hospitalier spécialiste compétent en maladie du sang.</p>
	<p>Il est disponible uniquement dans les pharmacies hospitalières.</p>
	<p>Ne jetez pas les boîtes entamées ni les comprimés restants dans votre poubelle. Merci de les rapporter à votre pharmacien. Votre pharmacien peut vous aider dans la prise de votre traitement, veuillez lui rapporter vos boîtes et comprimés non utilisés lors du renouvellement suivant.</p>

PRESENTATIONS ET CONSERVATION	
	<p>Trois présentations sont disponibles sous la forme de boîte de comprimés pelliculés :</p> <ul style="list-style-type: none"> rond biconvexe de couleur jaune clair dosé à 10 mg ovale biconvexe de couleur beige dosé à 50 mg ovale biconvexe de couleur jaune clair dosé à 100 mg <p>Conservez ce médicament à une température inférieure à 25°C. Gardez-le hors de la vue et de la portée des enfants.</p>

MODE D'EMPLOI	
	<p>La dose est strictement personnelle et peut être modifiée au cours du traitement par votre médecin spécialiste. La dose habituelle est de : 400 mg/j après une dose initiale puis une augmentation progressive sur 5 semaines.</p>
	<p>Le bon suivi du mode d'emploi est nécessaire à l'efficacité de votre traitement. Les comprimés de VENCLYXTO[®] sont à avaler, le matin, avec un grand verre d'eau en une prise par jour au cours d'un repas. Essayez de les prendre chaque jour à la même heure. Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.</p>
	<p>Les comprimés ne doivent ni être écrasés, ni coupés ou croqués.</p>
	<p>Le pamplemousse (jus, pulpe), les oranges amères et la carambole doit être évité pendant votre traitement par VENCLYXTO[®].</p>

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	
	<p>Ce médicament peut interagir avec d'autres médicaments, plantes ou tisanes. Par exemple, il faut éviter la prise du millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) sous toutes ses formes (gélule, résine, tisane, gouttes...) N'hésitez pas à préciser à votre médecin, les médicaments, plantes ou tisanes (avec ou sans ordonnance) que vous prenez ou que vous souhaitez prendre. En cas de doute, demandez conseil à votre pharmacien.</p>

Ne soyez pas inquiet à la lecture de ces effets, il est possible que vous n'en éprouviez aucun.

EFFETS INDESIRABLES	PREVENTION	CONDUITE A TENIR
Modification du	Un bilan sanguin doit être effectué	Prenez votre température en cas de doute. En cas de signes infectieux (fièvre, toux) ou

PROJET : Optimisation du PPS en hématologie

Objectifs :

- Limiter l'iatrogénie en proposant un accompagnement individualisé des patients
- Mieux évaluer le rapport bénéfice/risques et le bon usage des médicaments innovants dans la « vraie vie »
- Développer un partenariat Ville-Hôpital impliquant collègues Officinaux

Méthode :

- Revue de thérapeutique,
- Consultation pharmaceutique hospitalière avec CR,
- Ciblage de la cohorte bénéficiant de consultations de suivi,
- Transmission données ville (DCC ?),
- Evaluation et valorisation.

CONCLUSION

- ✓ LLC : leucémie fréquente dans la population âgée fragile
- ✓ Progrès thérapeutiques :
 - Fludarabine, Rituximab (FCR)
 - Ac Monoclonaux 2^{ème} G : Ofatumumab, Obinutuzumab
 - Thérapies ciblées orales : **Ibrutinib, Idélalisib, Vénétoclax**
- ⇒ ↗ significative PFS, Qualité de vie patients
- ✓ Rapport bénéfice-risques pas encore clairement établi dans un contexte de thérapies personnalisées encore émergent
 - ⇒ **Intérêt des modèles prédictifs d'IAM PBPK** (De Zwart L. CPT 2016)
- ✓ Au-delà des critères de bon usage, leur prescription et leur suivi doit s'intégrer dans des **programmes d'ETP** s'appuyant sur des **équipes pluridisciplinaires intégrant pharmaciens hospitaliers et officinaux** du fait de leur **iatrogénie élevée**