

OUTILS ET METHODES AUTOUR DES CHIMIOETHERAPIES ORALES

Catherine RIOUFOL
Hospices Civils , GH Sud LYON

Christophe BARDIN
Cochin AP-HP, PARIS

Emilie PETITJEAN
CLCC Paul Strauss, STRASBOURG

Audrey THOMAS-SCHOEMANN
Cochin AP-HP, PARIS

François LEMARE
Gustave Roussy, Villejuif

Congrès SFPO 2017 – Nantes La cité – 11, 12 et 13 octobre 2017

Liens d'intérêt

- ▶ Catherine Rioufol : aucun
- ▶ Christophe Bardin : Merck, Janssen
- ▶ François Lemare : Roche, Fresenius, Sanofi, MSD
- ▶ Audrey Thomas Schoemann : aucun
- ▶ Emilie Petit-Jean : aucun

Objectifs de l'atelier

- ▶ Savoir optimiser les thérapies orales et réduire les risques de problèmes médicamenteux (DRP*)
- ▶ Identifier les points d'impacts du pharmacien hospitalier sur les thérapies orales (TO) en cancérologie dans le parcours patient
- ▶ Identifier l'ensemble des professionnels concernés et faciliter la communication
- ▶ Pour chaque intervention : connaître les outils et méthodes disponibles auprès du patient et vers les professionnels
- ▶ Intégrer une activité de pharmacie clinique sur les anticancéreux oraux au sein des activités de la PUI

* *DRP Drug Related Problem*

Objectifs

Question de fond :

Comment développer et valoriser la place du pharmacien hospitalier autour des thérapies orales en cancérologie ?

Plan de l'atelier

1. **L'environnement des anticancéreux oraux**
2. **Défis liés aux spécificités des thérapies orales pour les pharmaciens hospitaliers**
3. **Quelles interventions pour les pharmaciens ?**
 1. **Initiation d'un traitement par TO**
choix du traitement, évaluation pré-thérapeutique
 2. **L'entretien pharmaceutique en début de traitement et plan de prise**
 3. **Observance des anticancéreux oraux – place des programmes d'ETP**
 4. **Lien ville-hôpital**
 5. **Le patient hospitalisé sous TO**
conciliation médicamenteuse, interactions médicamenteuses, médecines alternatives
4. **Synthèse des interventions pharmaceutiques autour d'un cas clinique**
5. **Restitution - conclusion**

1. L'environnement des anticancéreux oraux

Médicaments anticancéreux

An iceberg floating in the ocean, with a small ship visible on the surface. The visible tip of the iceberg represents the 150 available anticancer drugs, while the much larger submerged part represents the 800 drugs in clinical research.

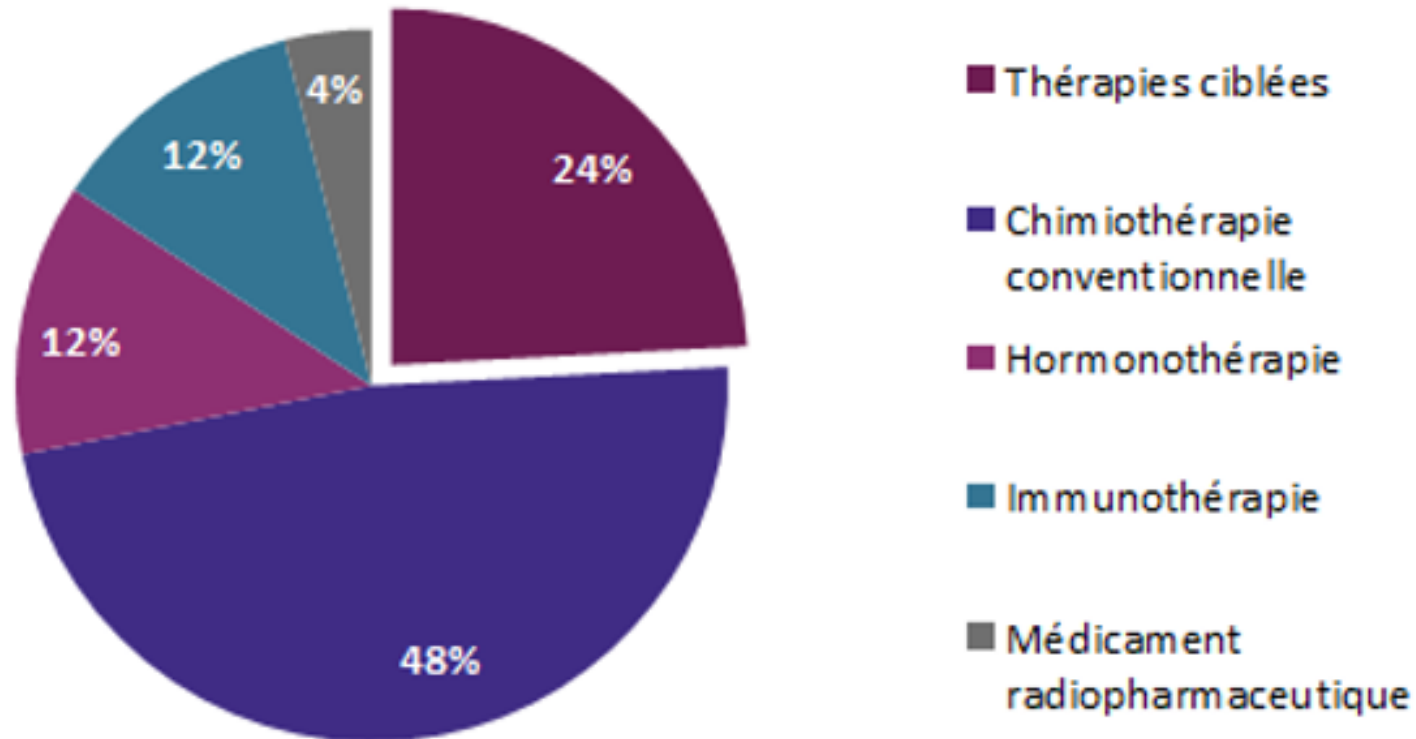
150 médicaments disponibles (AMM)
Dont la ½ cytotoxiques et la ½ thérapies ciblées,
hormonothérapie, immunothérapie

800 médicaments en recherche clinique
dont 500 thérapies ciblées

L'environnement des anticancéreux

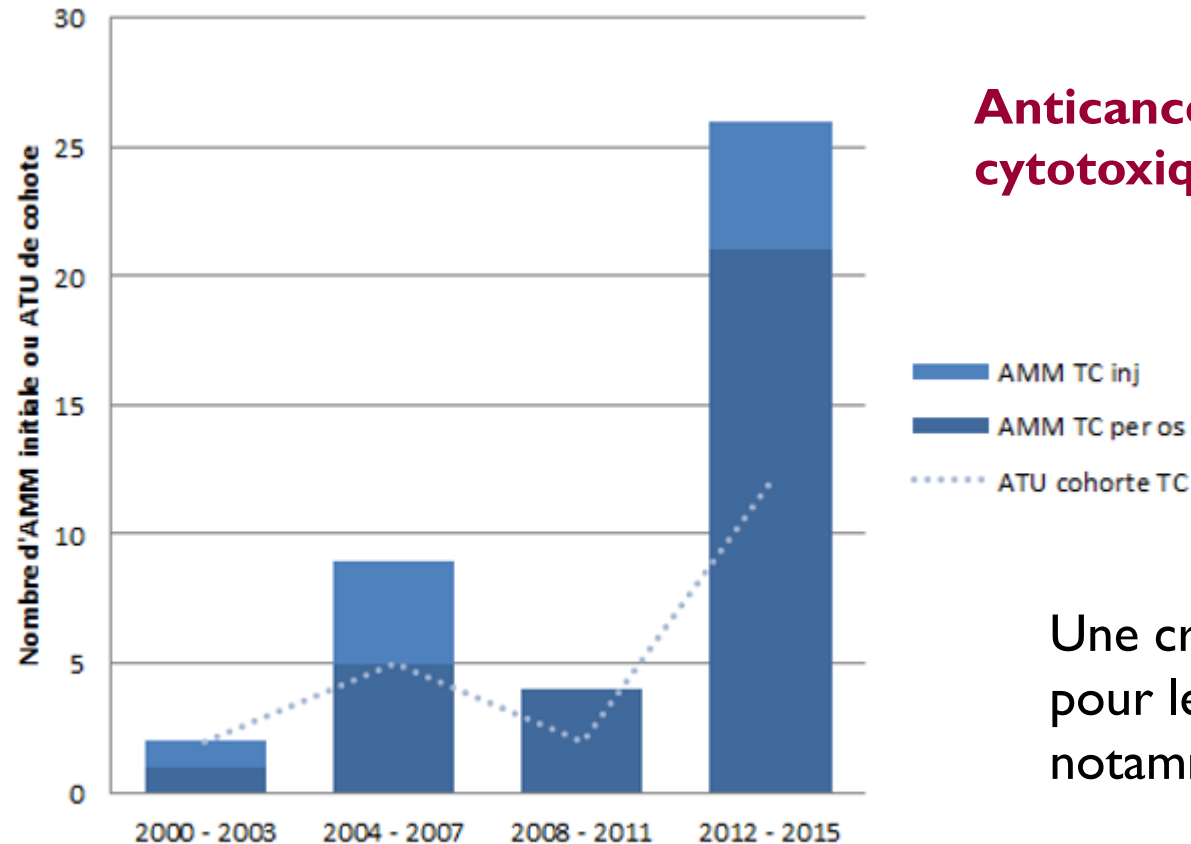
Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer

1 anticancéreux sur 4 est une TC



Source EMA/ANSM / INCA 2015

AMM pour les thérapies ciblées *per os* (TCO)



**Anticancéreux oraux :
cytotoxiques + thérapies ciblées**

Une croissance exponentielle
pour les thérapies orales et
notamment les TCO.

Source EMA/ANSM. Traitement INCa 2015

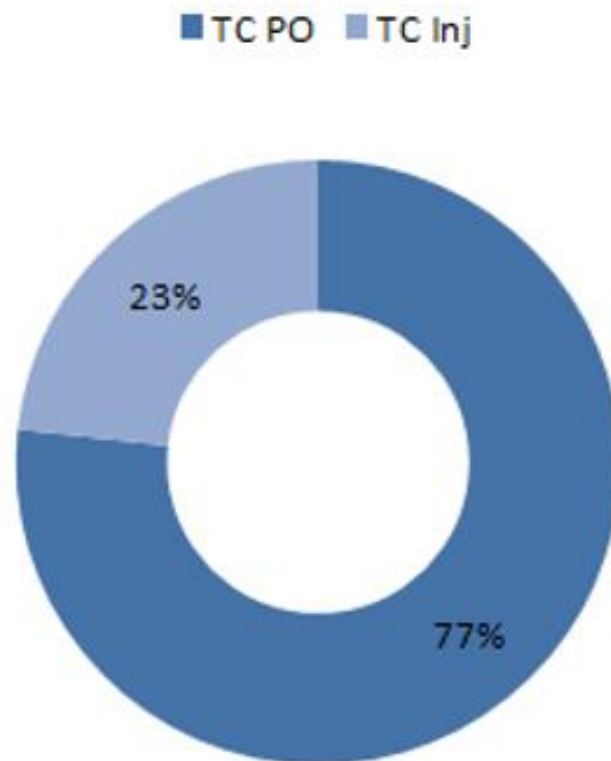
Thérapies orales

- ▶ **Plus de 70 médicaments anticancéreux** par voie orale étaient disponibles début 2015, **dont la majorité** appartient à la classe des thérapies ciblées.
- ▶ Parmi l'ensemble anticancéreux per os disponibles en France, la classe des thérapies ciblées est, en nombre de DCI, prépondérante (40 %) devant la chimiothérapie conventionnelle (37 %) ou l'hormonothérapie (18 %).

40% des anticancéreux per os sont des TC

Thérapies ciblées orales

Voie d'administration des thérapies ciblées dans le traitement du cancer



Thérapies ciblées :
très majoritairement destinées à
une prise par voie orale :
33 thérapies sur 43 (77 %) sont
prises per os

**3 TC sur 4
sont per os**

Source EMA/ANSM / INCA 2015

Défis liés aux spécificités des thérapies orales pour les pharmaciens hospitaliers

Thérapies orales : enjeux pour le pharmacien hospitalier

- ▶ Traitements ambulatoires dans la très grande majorité des cas : initiés en consultation ou plus rarement au décours d'une hospitalisation
- ▶ Durées de traitement longues voire traitements chroniques compte-tenu des indications
 - ▶ Patient de plus en plus autonome vis-à-vis du traitement : observance, auto-médication, recours aux médecines alternatives complémentaires (MAC), erreurs médicamenteuses...

Patient : nouvel « acteur » dans la prise en charge !

Thérapies orales : enjeux pour le pharmacien hospitalier

- ▶ Evolution de la prise en charge : patients de plus en plus âgés, polymédiqués et avec comorbidités

nécessaire polyvalence de compétence

- ▶ Dispensation en très grande majorité en ville (peu de rétrocessions)

- ▶ De nouveaux intervenants de ville : pharmaciens d'officine, médecins ville.....

une nouvelle communication à créer

Thérapies orales : enjeux pour le pharmacien hospitalier

▶ **Spécificités pharmacologiques :**

- ▶ La voie orale ajoute un niveau de complexité supplémentaire lié une variabilité inter-individuelle élevée : interactions médicamenteuses et avec l'alimentation, risque de mauvaise observance....
- ▶ L'automédication, le recours aux thérapies alternatives et aux médecines alternatives (MAC) renforcent ce risque d'interactions
- ▶ Absorption digestive souvent pH-dépendante
- ▶ Métabolisme complexe : nombreuses interactions médicamenteuses, implication de transporteurs d'absorption, polymorphismes génétiques

Thérapies orales : enjeux pour le pharmacien hospitalier

- ▶ Au total un risque élevé de problèmes médicamenteux : *DRP Drug Related Problems*
« tout évènement ou circonstance survenant dans un traitement médicamenteux et interférant ou pouvant interférer avec le résultat clinique recherché »
- ▶ Le patient ambulatoire sous anticancéreux oral réunit de nombreux facteurs favorisant significativement la survenue de DRP :
 - l'âge, les comorbidités, la polymédication, le nombre de prescripteurs, l'automédication
- ▶ Polymédication : le seul dont la significativité est démontrée dans toutes les études en analyse multivariée.

Quelles interventions pour le pharmacien hospitalier ?

Initiation d'un traitement par thérapie orale
critères de choix

Initiation d'un traitement par TO

Des AMM « de plus en plus partagées » pour les TCO

- critères de choix -

- ▶ Initiations de traitements réalisées par les oncologues, à l'hôpital, en consultation le plus souvent.
 - ▶ Contrairement aux cytotoxiques, choix pas toujours discutés en RCP
 - ▶ Situations très variables d'un hôpital à l'autre
- ▶ Différentes générations de TCO pour des indications identiques
 - ▶ **Exemple des TCO anti EGFR dans le Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) :**
 - ▶ **Erlotinib (Tarceva)** en 1^{ère} ligne des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC EGFR+. traitement de switch maintenance des formes localement avancées ou métastatiques et en 2^{ème} ligne
 - ▶ **Gefitinib (Iressa)** : en monothérapie des formes localement avancées ou métastatiques du CBNPC EGFR+.
 - ▶ **Osimertinib (Tagrisso)** : CBNPC localement avancé ou métastatique, avec mutation EGFR T790M

Initiation d'un traitement par TO

Exemple des ITK BCR-ABL dans la LMC

- ▶ Différentes générations avec des AMM quasi-identiques
- ▶ Imatinib, nilotinib, dasatinib,

Modalités d'interventions du pharmacien

Quels critères de choix ?

- Connaissance des AMM, recommandations sociétés savantes, consensus, politique locale ou régionale,
- Critères cliniques: liés au profil d'effets indésirables, risques de mauvaise observance,
- Critères économiques

Quelles interventions pour le pharmacien hospitalier ?

3.1. Initiation d'un traitement d'une thérapie orale Evaluation pré-thérapeutique

Organisation au CHU de Cochin



= évaluation pluridisciplinaire des risques chez les patients vulnérables atteints de cancer
Diminuer la iatrogénie et caractériser les interactions médicamenteuses

**Pr Goldwasser
(Oncologie)**



= centre d'étude et de recours aux inhibiteurs de l'angiogénèse
Adaptation posologique et suivi des patients sous traitements ciblés *per os*

**Pharmacie
clinique**

**UF : dosage de
thérapies ciblées
antitumorales**

➡ Sécuriser la prescription des thérapies antitumorales

La complexité émerge en cancérologie

Sujets âgés

Cloisonnement
des spécialités

Comorbidités



Développement
des médicaments
« one fit all »

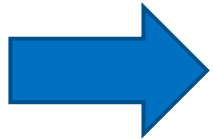
Polymédication



Un outil, la médecine intégrée

= En réponse à la complexité

- ▶ Intervention précoce
- ▶ Systématique
- ▶ Pluridisciplinaire



Individualisation pré-thérapeutique



Evaluation des risques toxiques (ARIANE)

Evaluation gériatrique
Gérialre

**Infirmière
coordinatrice**

Comorbidités
**Cardiologue
Diabétologue**

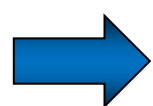
Risque iatrogénique
Pharmacien

Oncologue



Venue spécifique en HDJ

**Diététicienne
Psychologue
Assistante sociale**



**RCP dédiée d'individualisation thérapeutique :
changement dans le traitement dans 66% des cas***

* Congrès ESMO, poster 1558 Amsterdam 2013

Rôles du pharmacien dans l'évaluation des risques

	Pays	Nombre de patients	Age moyen (années)	Nombre moyen de médicaments
Cashman et al	UK	100	73,5	7
Puts et al	Canada	112	74,2	5
Sokol et al	USA	100	78	9,1 (avec automédication)

La polymédication du patient âgé atteint de cancer est un problème reconnu au niveau international

Risque d'interactions médicamenteuses+++

Exemple

MR D, 84 ans

Cancer de prostate Gleason 7 (4+3) ayant bénéficié d'un traitement local il y a 10 ans, puis ayant récidivé.

- La résistance à la castration est survenue après 3 ans d'hormonothérapie.
- Le bilan d'extension retrouve des métastases osseuses.

Il n'a pas d'antécédent particulier en dehors d'une HTA sous amlodipine.
Il décrit un PS à I, il est autonome dans sa vie quotidienne et reste actif.

OU

Il a un diabète de type 2, une cardiopathie ischémique stentée et rythmique, une HTA, une dyslipidémie, un SAS appareillé, et une insuffisance rénale chronique.
Il prend 9 médicaments différents.
Il dit être autonome mais ne sort plus de chez lui du fait d'une asthénie, ses enfants doivent se relayer pour faire les courses et entretenir le domicile.



TAKE HOME MESSAGE



- ▶ Avant l'initiation d'une thérapie orale
 - ▶ Evaluation pré-thérapeutique des risques
 - ▶ Pluridisciplinaire
 - ▶ **Centrée sur la complexité de la personne et non sur le cancer**
- => individualisation du traitement antitumoral

Quelles interventions pour le pharmacien hospitalier ?

3.2. L'entretien pharmaceutique en début de traitement, plan de prise

L'histoire de Madame S.

▶ Madame S.



- ▶ 58 ans
- ▶ divorcée, 2 enfants

▶ Antécédents médicaux

- ▶ Hypertension artérielle (2009)
- ▶ Infarctus du myocarde (2011)
- ▶ Cancer du sein HER2+ métastatique diagnostiqué en 2016
 - ▶ 2nde ligne

▶ Prescriptions en cours



Prescription
du cardiologue

Prescription
du médecin
traitant

Prescription
de l'oncologue
médical

Le Bilan Médicamenteux Optimisé BMO

Les 10 commandements HAS, Evalor, projet MED'REC, initiative des High 5s 2010

1	Etre proactif
2	Interroger le patient à propos des traitements non prescrits (OTC) qu'il prend
3	Interroger le patient sur les médicaments qu'il prend par voie d'abord
4	Ne pas croire que le patient prend ses médicaments conformément aux prescriptions
5	Poser des questions ouvertes en fin d'entretien
6	Prendre en compte les symptômes cliniques comme un signal d'alerte pour reconsidérer le caractère approprié ou non du médicament
7	Prendre en compte l'observance thérapeutique du patient
8	Vérifier l'exactitude de l'information
9	Obtenir des informations via le pharmacien d'officine
10	Utiliser un guide d'entretien pour établir le BMO

Plan de prise

Nom des médicaments	Observations et conseils	Horaire de prise						Influence repas		Durée du traitement
<i>Traitements de chimiothérapie</i>										
Capécitabine 500mg	30 minutes après le repas									arrêt 1 semaine par mois de J15 à J22
Capecitabine 150mg										
Lapatinib 150 mg	1 heure avant ou 1 heure après le repas									
<i>Traitements habituels</i>										
Enalapril 20mg										
Kardégic 75mg										
Aténolol 50mg										
Atorvastatine 40mg										
Bromazépam 6 mg										
Paracétamol 500mg	Si douleurs, max 8/j									
Tramadol 50mg	1 gélule toutes les 4h si persistance des douleurs									
Lopéramide 2mg	Si diarrhées, max 8/j									
Dompéridone 10mg	Si nausées									
Autres conseils :	Eviter l'automédication						Contact pharmacien et date : Catherine Rioufol, 12 octobre 2017			
<i>Ceci n'est pas une ordonnance</i>										



**SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE
ONCOLOGIQUE**
présente
ONCOLIEN

<http://oncolien.sfpo.com/>

DCI - Spécialité	Classe thérapeutique	Fiches	Vidéos
Abiratérone (acétate) ZYTIGA®	Antagonistes hormonaux et agents apparentés		
Anastrozole ARIMIDEX®	Hormonothérapie		
Axitinib INLYTA®	Inhibiteur des tyrosines kinases		
Bicalutamide - CASODEX®	Anti-androgène		
Capécitabine XELODA®	Antagoniste pyrimidique		
Crizotinib XALKORI®	Inhibiteur des tyrosines kinases		
Cyclophosphamide ENDOXAN®	Agent Alkylant		

Les
PHARMACIENS HOSPITALIERS
s'adressent aux
PHARMACIENS D'OFFICINES



Retrouvez
toutes les vidéos **ONCOTUTOS®**
et les fiches téléchargeables sur

SFPO.COM



Avec le soutien institutionnel d'AstraZeneca

Plan de prise

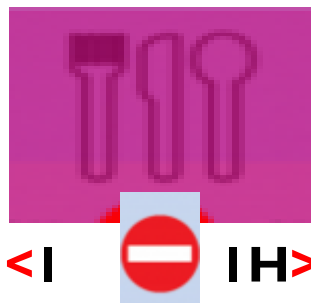
⇒ schéma d'administration de l'anticancéreux oral

■ capecitabine



- avaler sans écraser ni dissoudre
- en cas d'oubli : attendre la prise suivante

■ lapatinib



Plan de prise : ce qu'il nous apprend

Nom des médicaments	Observations et conseils	Horaire de prise						Influence repas		Durée du traitement
<i>Traitements de chimiothérapie</i>										
Capécitabine 500mg	30 minutes après le repas									arrêt 1 semaine par mois de J15 à J22
Capécitabine 150mg										
Lapatinib 150 mg		1 heure avant ou 1 heure après le repas								
<i>Traitements habituels</i>										
Enalapril 20mg										
Kardégic 75mg										
Aténolol 50mg										
Atorvastatine 40mg										
Bromazépam 6 mg										
Paracétamol 500mg	Si douleurs, max 8/j									
Tramadol 50mg	1 gélule toutes les 4h si persistance des douleurs									
Lopéramide 2mg	Si diarrhées, max 8/j									
Dompéridone 10mg	Si nausées									
Autres conseils :	Eviter l'automédication						Contact pharmacien et date : Catherine Rioufol, 12 octobre 2017			
<i>Ceci n'est pas une ordonnance</i>										

■ omissions de prise
⇒ non observance

■ poly-médication

- 12 médicaments
- 20 à 35 comprimés

■ durée du traitement

■ effets indésirables

■ 2 anticancéreux oraux

- taille des comprimés
- à distance des repas
- rythme séquentiel

Plan de prise ⇒ médicaments associés

Huon JF et al. Evaluation des représentations relatives aux médicaments chez les patients atteints de myélome multiple. *Educ Ther Patient* 2017, 9 (1) : 2013, 22:151-9



■ Quels sont les médicaments les plus importants pour Madame S. ?



- connaître l'indication
- comprendre l'importance perçue

Questionnaire d'automédication

Roulet L et al. A questionnaire to document self-medication history in adult patients visiting emergency departments. *PharmacoEpidemiology and Drug Safety* 2013, 22:151-9

1. En dehors du traitement prescrit par votre médecin, vous arrive-t-il de prendre autre chose pour vous soigner :	
✓ pour les rhumes ?	Oui / Non
✓ pour les douleurs (mal de tête, mal de dos, rhumatismes...), par exemple un médicament contenant du paracétamol, du tramadol, de la codéine ou un anti-inflammatoire (y compris en crème ou pommade) ?	Oui / Non
✓ pour la migraine ?	Oui / Non
✓ pour la toux ?	Oui / Non
✓ pour faire un régime ?	Oui / Non
✓ pour la fatigue ?	Oui / Non
✓ pour la déprime ?	Oui / Non
✓ pour le sommeil ?	Oui / Non
✓ pour l'anxiété ?	Oui / Non
✓ pour les nausées ou les vomissements ?	Oui / Non
✓ pour les brûlures d'estomac ?	Oui / Non
✓ pour la constipation ?	Oui / Non
✓ pour les troubles digestifs (diarrhée, ballonnements) ?	Oui / Non
✓ pour les problèmes de peau ?	Oui / Non
✓ pour les infections urinaires ?	Oui / Non
✓ pour arrêter de fumer ?	Oui / Non
2. En dehors du traitement prescrit par votre médecin, vous arrive-t-il de prendre des produits :	
✓ à base de plantes (tisanes, gélules) ?	Oui* / Non
✓ à base d'huiles essentielles ?	Oui* / Non
✓ d'homéopathie ?	Oui* / Non
*Si oui, dans quelle indication ?	

Questionnaire d'automédication de Madame S.



■ à base de plantes ?



■ Echinacea purpurea

- pour stimuler l'immunité
- **inducteur du CYP450 3A4**
- ⇒ risque de ↘ l'efficacité des médicaments substrats du 3A4

■ brûlures d'estomac ?



■ Hydroxyde d'aluminium et magnésium

- pour remontées acides
- **antiacide**
- ⇒ risque de ↘ l'absorption des médicaments pris simultanément

Questionnaire d'automédication de Madame S.



■ à base de plantes ?



■ Echinacea purpurea



- ⇒ faire un point « immunité »
- ⇒ expliquer les risques (automédication et certaines plantes)
- ⇒ conseiller d'arrêter

■ brûlures d'estomac ?



■ Hydroxyde d'aluminium et magnésium



- ⇒ expliquer les risques (⚠ efficacité)
- ⇒ délai d'au moins 2 heures avec les autres médicaments

Plan de prise ⇒ médicaments symptomatiques des effets indésirables



■ douleurs

■ nausées

■ Effets indésirables

■ fréquents et potentiellement graves

■ impact sur : survie, qualité de vie, consommation de soins

■ surtout au cours des premiers mois de traitement

■ intervenir dès l'initiation du traitement

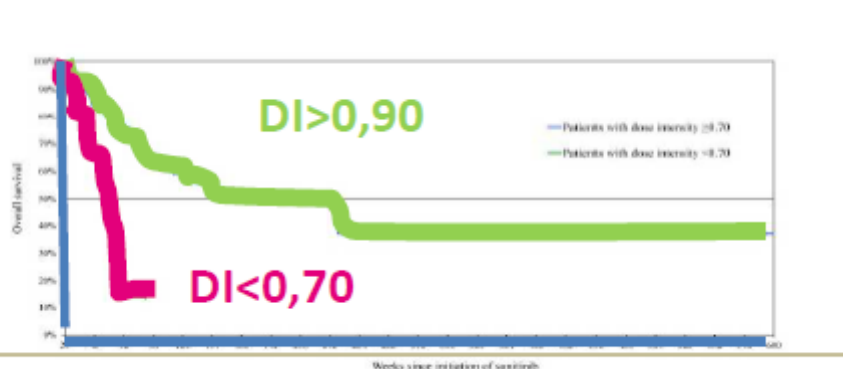
■ identifiables par le patient

■ identifier, prévenir, gérer ... et alerter

■ potentialisés par les interactions

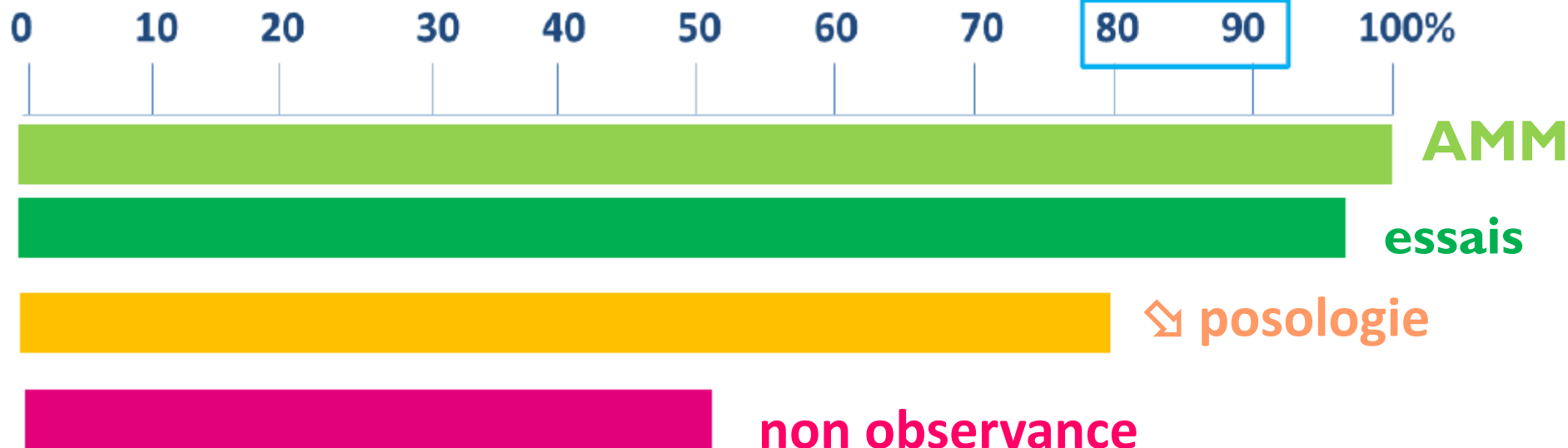
■ 1^{ère} cause de non observance et de ↘ de la dose intensité

Plan de prise et ↗ dose-intensité relative ?



■ Relation dose-efficacité

Porta C et al. EJC 2011 - Calfano R et al. Drugs 2015



Plan de prise à l'initiation du traitement et Patient Related Outcomes

Cancer Medicine

Open Access

ORIGINAL RESEARCH

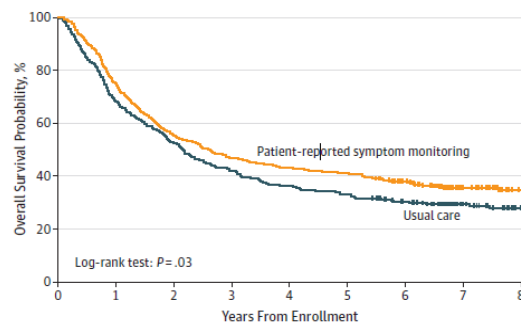
Automated home monitoring and management of patient-reported symptoms during chemotherapy: results of the symptom care at home RCT

Kathi H. Mooney , Susan L. Beck, Bob Wong, William Dunson, Debra Wujcik, Meagan Whisenant &



Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment

Symptom Monitoring During Routine Chemotherapy vs Usual Care



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8
Patient-reported symptom monitoring	441	331	244	207	190	181	148	65	33
Usual care	325	223	171	137	118	107	89	50	27



Plan de prise et effets indésirables : apports de la santé numérique

"Drugs don't work in patients who don't take them"



Dispositifs connectés d'aide à la prise et à l'observance



Plan de prise

Outil du 1^{er} entretien pharmaceutique avec le patient

■ Non observance

- facteurs de risques
- causes

■ Effets indésirables

- médicaments symptomatiques ?

■ Interactions

médicamenteuses

- autres médicaments
- alimentation
- MAC

■ Schéma de prise

- rythme, conduite en cas d'oubli

Nom des médicaments	Observations et conseils	Horaire de prise			Influence repas		Durée du traitement
<i>Traitements de chimiothérapie</i>							
Capécitabine 500mg							arrêt 1 semaine par mois de J15 à J22
Capécitabine 150mg	30 minutes après le repas						
Lapatinib 150 mg	1 heure avant ou 1 heure après le repas						tous les jours en continu
<i>Traitements habituels</i>							
Enalapril 20mg							
Kardégic 75mg							
Aténolol 50mg							
Atorvastatine 40mg							
Bromazépam 6 mg							
Paracétamol 500mg	Si douleurs, max 8j						
Tramadol 50mg	1 gélule toutes les 4h si persistance des douleurs						
Lopéramide 2mg	Si diarrhées, max 8j						
Dompéridone 10mg	Si nausées						
Autres conseils :	Eviter l'automédication			Contact pharmacien et date : Catherine Rioufol, 12 octobre 2017			
Ceci n'est pas une ordonnance							

■ Médicaments associés

- importance de poursuivre tous les traitements prescrits

Quelles interventions pour le pharmacien hospitalier ?

3.3. Observance aux anticancéreux oraux Place des programmes d'ETP

Contexte

Ref,	Traitements	N	Mesures	% non obs, (< 80%)
Jacobs 2017	CT orale	90	Nb de comprimés	25% (< 90%)
Muluneh 2016	CT orale	93	Auto-questionnaire	30% oubli parfois
Font 2017	Capécitabine néo-adjuvant	119	Nb de prescription (MPR) Auto-questionnaire	32,1% 16,8%
Douphars 2013 (France)	Imatinib	46	Nb de prescription (MPR)	25,6% (< 90%)
Gebbia 2012 (Italie)	Erlotinib	150	Auto-questionnaire	28%

Interventions du pharmacien hospitalier

- Evaluation et suivi des FDR : initiation et suivi
- Evaluation de l'adhésion : suivi
- Interventions pour l'améliorer : suivi

Evaluer les FDR (initiation et suivi)

▶ BMQ : Belief on Medicine Questionnaire

	Pas du tout d'accord	Plutôt pas d'accord	Ni en désaccord ni d'accord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1) Mes médicaments me permettent de ne pas aller plus mal					
2) Tout de suite, ma santé dépend de mes médicaments					
3) Dans l'avenir, ma santé dépend de mes médicaments					
4) Sans mes médicaments, je serai très malade					
5) Ma vie serait impossible sans mes médicaments					
6) Je m'inquiète quelques fois des effets à long terme de mes médicaments					
7) Mes médicaments sont un mystère pour moi					
8) Je m'inquiète quelques fois d'être devenu trop dépendant à mes médicaments		x			
9) Je m'inquiète d'avoir à prendre des médicaments				x	
10) Mes médicaments perturbent ma vie		x			
11) Les docteurs utilisent trop de médicaments				x	
12) Si les docteurs passaient plus de temps avec les patients, ils prescriraient moins de médicaments					
13) Les docteurs placent trop de confiance dans les médicaments					
14) Les remèdes naturels sont plus sûrs que les médicaments					
15) La plupart des médicaments sont addictifs					
16) Les personnes qui prennent des médicaments devraient arrêter leur traitement de temps en temps					
17) Les médicaments font plus de mal que de bien					
18) Tous les médicaments sont des poisons			x		
			x		

BMQ spécifique
Représentations /
→ nécessité traitements prescrits
→ aux EI et dépendance

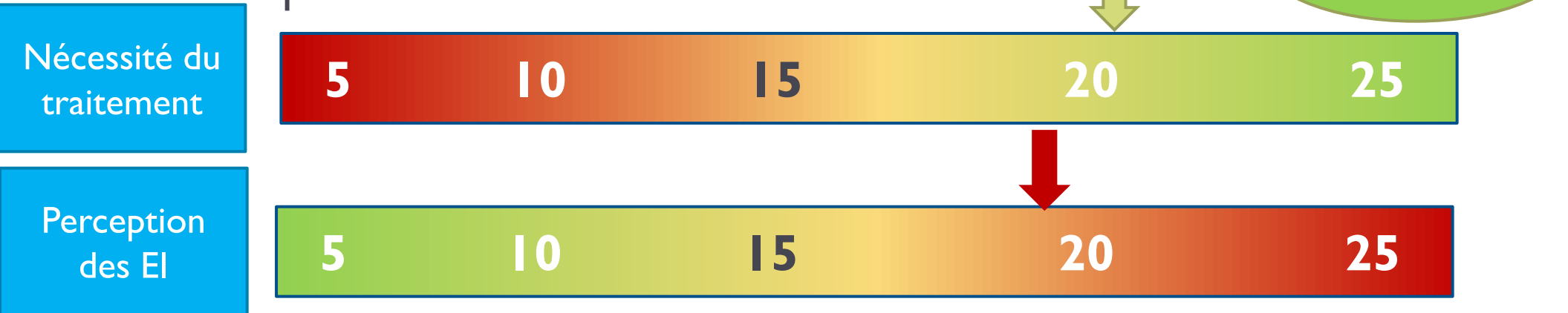
BMQ général
Croyance sur
→ Sur-prescription
→ Sécurité de la prise en charge
médicamenteuse

(8) Tous les médicaments sont des poisons
Horne et al. The beliefs about medicines questionnaire. Psychology and Health; 1999)

Initiation et suivi : évaluer les FDR

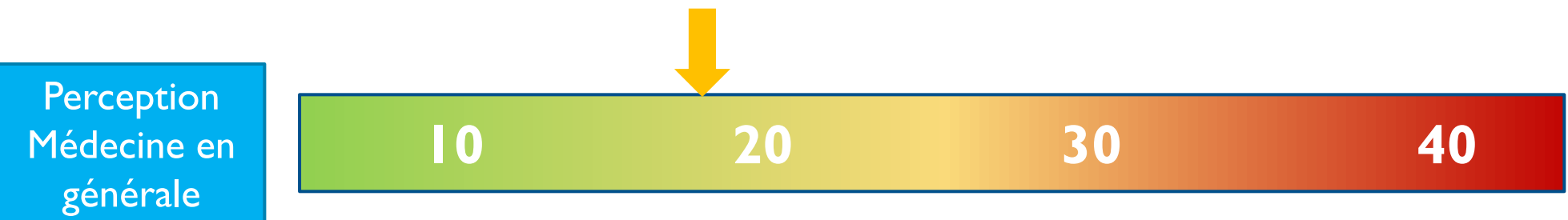
▶ BMQ spécifique (10 questions)

- ▶ Chaque item coté de 1 à 5



▶ BMQ général (8 questions)

- ▶ Chaque item coté de 1 à 5



Initiation et suivi évaluer les FDR

Entretien patient :

- ▶ Identifier **freins et leviers** à l'adhésion
- ▶ Identifier : **sur-adhésion, non-adhésion intentionnelle vs non intentionnelle**
- ▶ Prendre en compte les **différents facteurs** de l'adhésion :
 - Ses traitements
 - Le patient et son environnement
 - Sa motivation
 - Son parcours de soins

Suivi : évaluer

- ▶ **Echelles auto-évaluation**
 - ▶ Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)
 - ▶ Test de l'Evaluation de l'Observance (Girerd)
 - ▶ Medication Adherence Self-Reported Inventory (MASRI)
- ▶ **Recherches de prises décalées / heures habituelles**
- ▶ **Carnet de suivi**
- ▶ **Medication possession Ratio**
 - ▶ Historique des dispensations

Morisky Green (8 items)

Score adhésion

> 2 : faible

1 ou 2 : moyenne

0 : bonne

1. Oubliez-vous parfois de prendre vos médicaments ?

Oui Non

2. Parfois on ne prend pas ses médicaments pour d'autres raisons que l'oubli. Pensez aux 2 semaines précédentes, y a-t-il des jours où vous n'avez pas pris vos médicaments ?

Oui Non

3. Avez-vous déjà arrêté de prendre vos médicaments sans le signaler à votre médecin parce que vous sentiez votre état empirer quand vous les preniez ?

Oui Non

4. Lorsque vous sortez ou voyagez, oubliez-vous parfois d'emporter vos médicaments ?

Oui Non

5. Avez-vous pris tous vos médicaments hier ?

Oui Non

6. Quand vos symptômes sont bien contrôlés, arrêtez-vous parfois votre traitement ?

Oui Non

7. Prendre des médicaments chaque jour est un réel inconvénient pour certaines personnes. En avez-vous assez de devoir suivre un plan de traitement ?

Oui Non

8. À quelle fréquence avez-vous des difficultés à vous rappeler de prendre vos médicaments ?

Jamais/Rarement (A) Fréquemment (D) Parfois (C)
De temps à autre (B) Tout le temps (E)

Medication Possession Ratio (MPR)

Ratio observance

< 80 % : mauvaise

> 80% : bonne

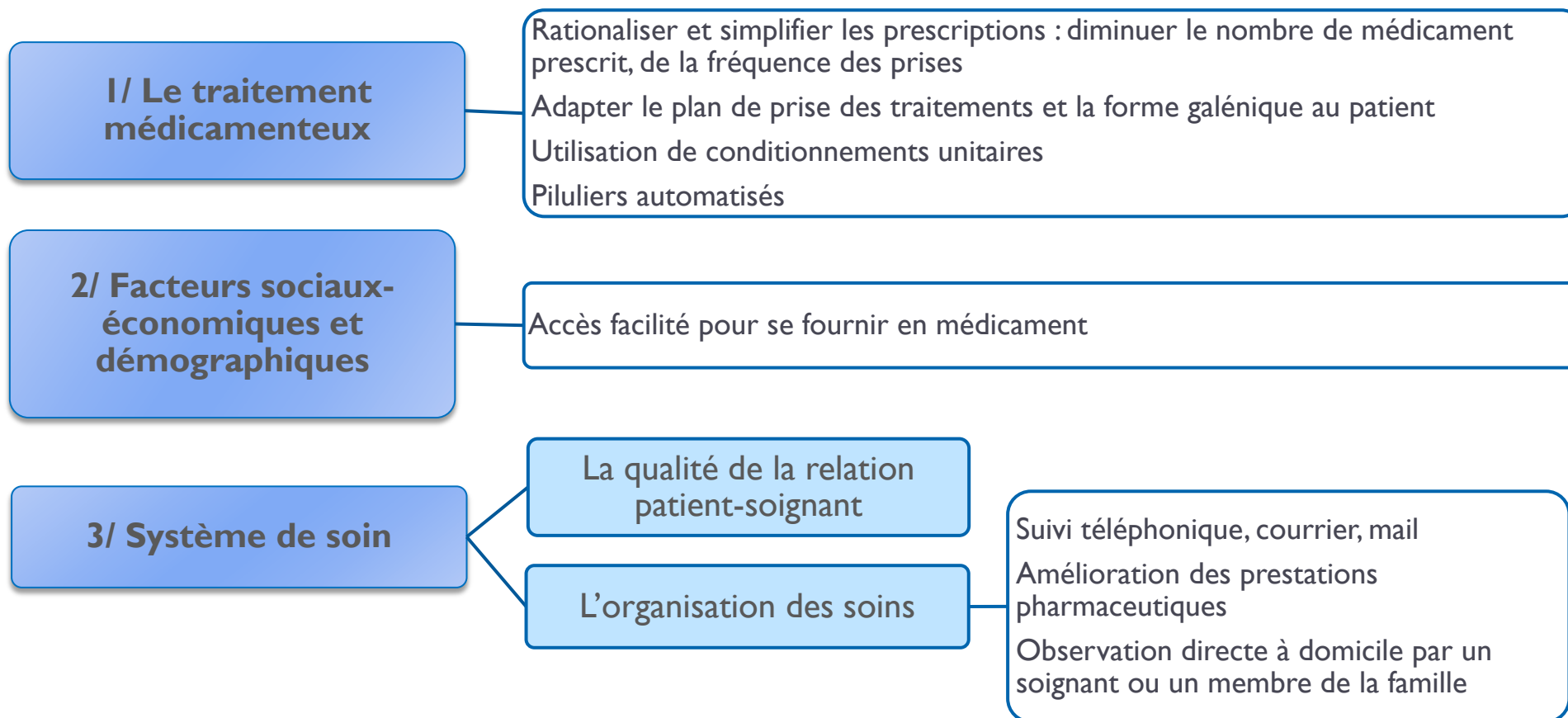
	Date de la dernière délivrance à l'officine	Nombre d'unités de traitement délivrées
Mois 1	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 2	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 3	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 4	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 5	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _
Mois 6	Cliquez ici pour entrer une date.	_ _ _

Suivi : intervenir

Différentes situations:

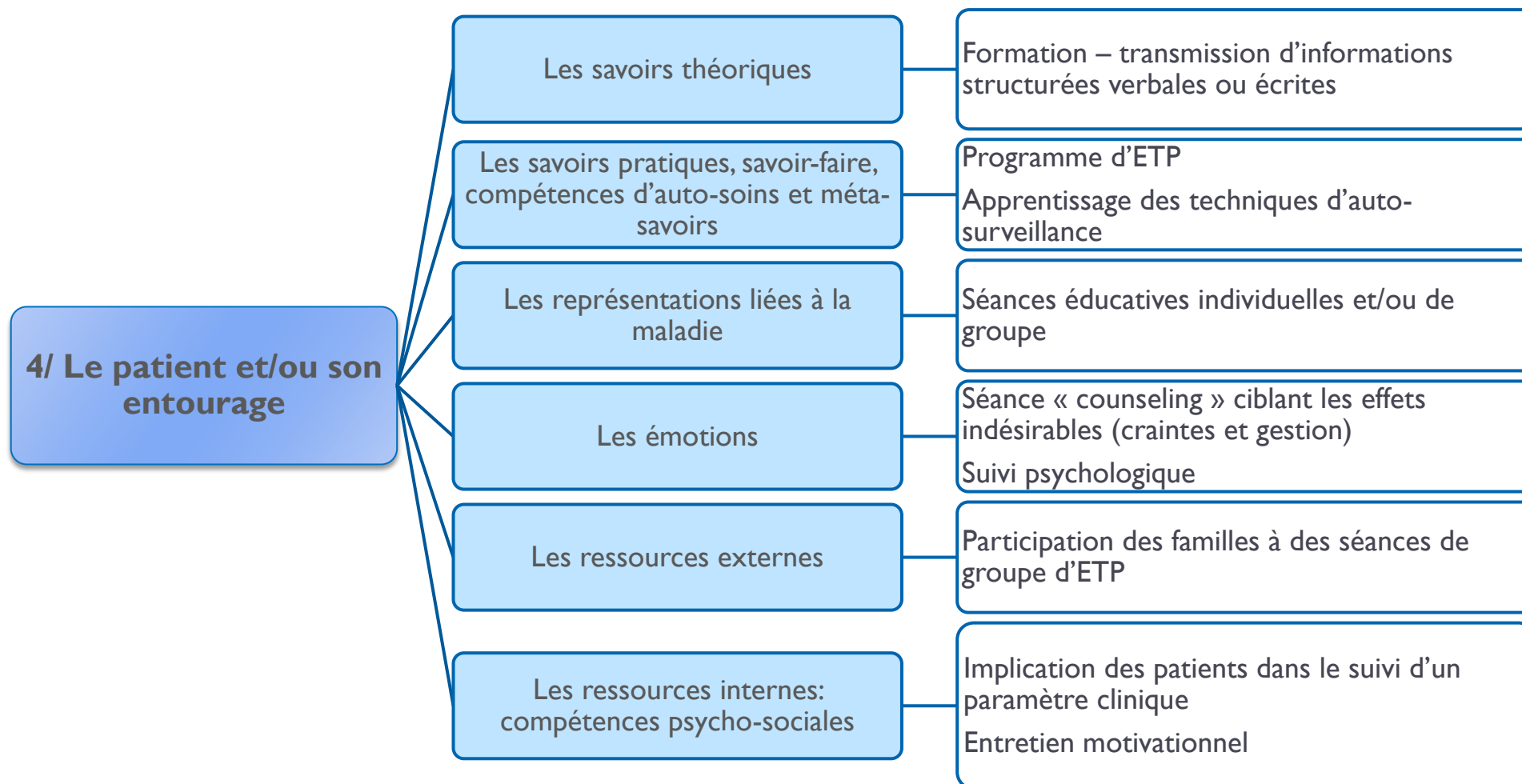
- ▶ **Oublis : non intentionnels**
 - ▶ Gestion planning, prise en compte des contraintes du patient
- ▶ **Arrêts intentionnels**
 - ▶ Entretien motivationnel, travail sur les représentations
- ▶ **Sur-adhésion**
 - ▶ Travail sur les représentations, apprentissage auto-surveillance

Interventions sur l'adhésion



Différents types d'intervention ciblant les déterminants de l'adhésion du patient au traitement médicamenteux, d'après la thèse de M. Baudrant; 2009

Interventions sur l'adhésion



Exemple d'ateliers éducatifs : 'adhérer à mon traitement'

Pour moi, les effets secondaires, c'était la preuve que j'étais réceptive au traitement

Je finis la boîte et j'arrête. J'en peux plus j'ai tous les effets secondaires

Compétence : adhérer à mon traitement

Objectifs pour le patients :

- ▶ Parler de ses traitements
 - ▶ Exprimer ses sentiments, ses croyances, ses interrogations, ses craintes vis-à-vis de ses traitements
 - ▶ Gérer ses émotions liées à son traitement (prise en charge)
- ▶ Renforcer la confiance du patient envers son traitement
 - ▶ Identifier les freins et leviers de la prise du traitement

Référentiel alsacien d'Education Thérapeutique du Patient en cancérologie : <http://www.etp-alsace.com/>

Objectifs formulés pour le patient	Description de la séance	Outils / Support
1/ Identifier les freins et leviers de la prise du traitement	1/ Dessiner 2 colonnes → + : avantages → - : inconvénients 2/ Disposer les cartes "Photolangage®" Poser la question : <i>«Quels sont les avantages et inconvénients à prendre votre traitement?»</i>	Photolangage® Paper Board
2/ Exprimer ses sentiments, ses croyances, ses interrogations, ses craintes vis-à-vis de ses traitements. Identifier les effets indésirables liés à son traitement	3/ Présenter les cartes symptômes →« <i>Parmi les effets indésirables dont on vous a parlé ou que vous connaissez, quels sont ceux qui vous inquiètent ?</i> » →« <i>Pourquoi vous inquiètent-ils ?</i> » →« <i>Lesquels, selon vous, sont dus à votre traitement actuel ?</i> »	Cartes « symptômes/signe biologique d'effet indésirable »

Sur-adhésion

Comment s'est déroulée la cure ?

Bien déroulé à part que ai eu là, tout irrité, - la gorge, je ne pouvais plus rien boire, plus rien mettre dans la bouche. Pas grave, ça n'a pas duré longtemps : 4 jours – non, 10 jours, mangé un jour sur deux mais c'est pas grave.

Regnier Denois V, Poirson J, Nourissat A, Jacquin J-P, Guastalla JP, Chauvin F. Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists. Eur J Cancer Care (Engl). juill 2011;20(4):520-527.

Exemple d'atelier éducatif : 'prévenir, surveiller, gérer, adapter'

Compétence : prendre en charge les effets indésirables de mes traitements

Prévenir et surveiller

- ▶ Expliquer et adopter des comportements de prévention de la survenue des EI
- ▶ Connaître les médicaments prescrits en prévention
- ▶ Connaître les surveillances liées aux traitements anticancéreux, les mettre en lien avec les effets indésirables
- ▶ Réaliser des surveillances cliniques et biologiques recommandées

Gérer et adapter

- ▶ Reconnaître les signes d'alerte
- ▶ Interpréter les résultats de la surveillance
- ▶ Adapter son comportement en fonction du résultat
- ▶ Connaître les médicaments prescrits pour traiter/gérer les effets indésirables
- ▶ Identifier et contacter les personnes ressources, en fonction des situations et recourir au système de santé si nécessaire

Référentiel alsacien d'Education Thérapeutique du Patient en cancérologie : <http://www.etp-alsace.com/>

Exemple de JEPETO®*

▶ **Matériel : Cartes avec 6 mises en situation**

- ▶ La toilette
- ▶ Un départ en week-end ou en vacances
- ▶ Alimentation, troubles du goût et mucie
- ▶ Alimentation et transit perturbé
- ▶ La gestion de la fatigue au quotidien
- ▶ Une hypertension artérielle au quotidien

* Outil créé par les équipes pluridisciplinaires d'Oncologie des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer de Caen et de Rennes (oncologues, infirmières, dermatologue, pharmacien, psychologue, diététicienne)

Exemple de JEPETO®*

▶ **Déroulement :**

Chaque carte pose le problème au recto et donne la solution au verso.

Chaque carte pose des situations et permet l'échange entre soignant et soigné

Chaque thème a des objectifs précis :

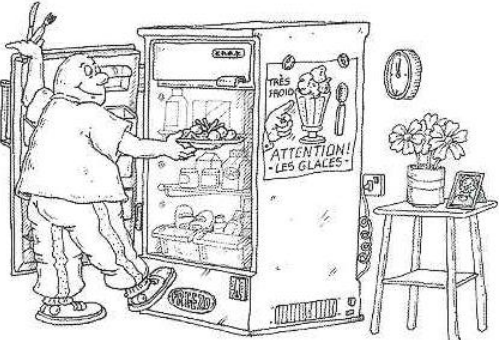
▶ Exemple « *alimentation, trouble du goût, mucite* »

* Outil créé par les équipes pluridisciplinaires d'Oncologie des Centres Régionaux de Lutte Contre le Cancer de Caen et de Rennes (oncologues, infirmières, dermatologue, pharmacien, psychologue, diététicienne)

Exemple de cartes JEPETO®

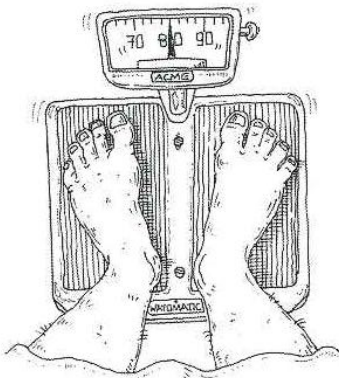
JEPETO Jeu Éducatif sur la Prévention des effets indésirables des Thérapies ciblées Orales

Je consomme un repas froid voire des glaces.

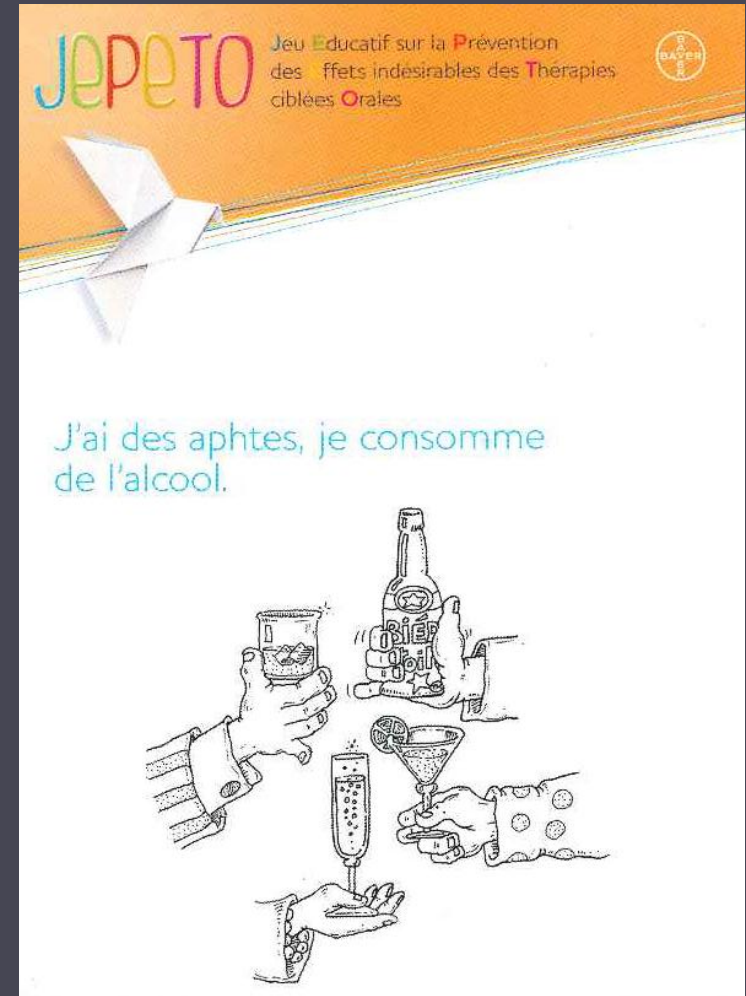
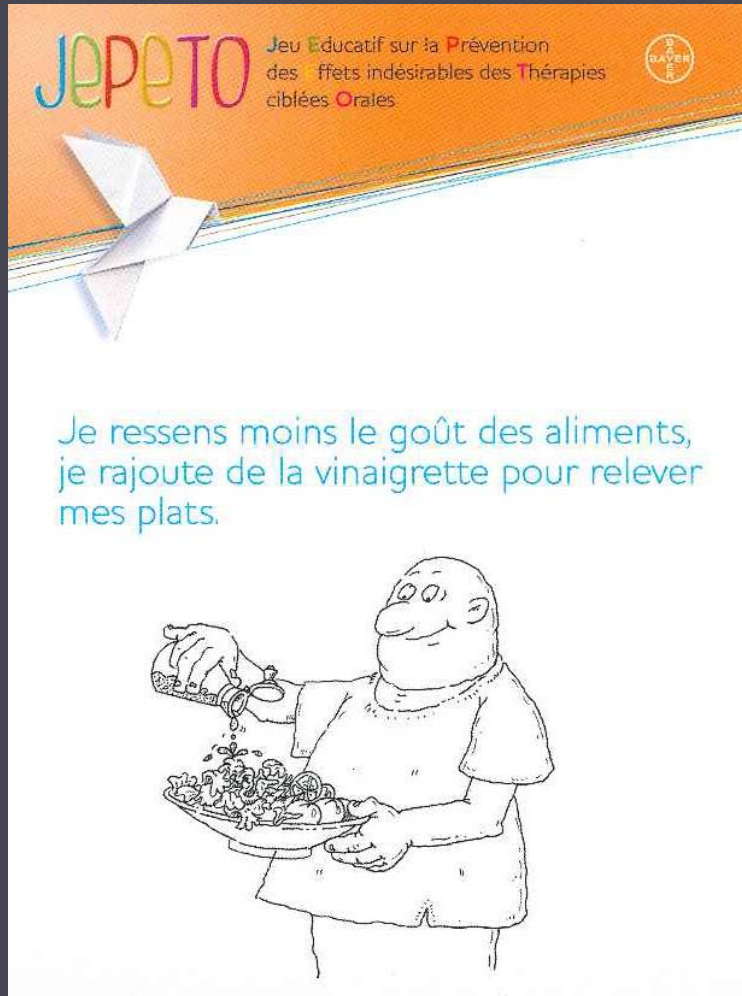


JEPETO Jeu Éducatif sur la Prévention des effets indésirables des Thérapies ciblées Orales

Je surveille mon appétit et mon poids.




Exemple de cartes JEPETO®



Exemple de cartes JEPETO®

JEPETO Jeu Educatif sur la Prévention des effets indésirables des Thérapies ciblées Orales



Le vinaigre peut piquer les muqueuses irritées. Il est plutôt conseillé d'utiliser des herbes aromatiques pour relever le goût des plats. Il est recommandé de se nettoyer les dents et faire un bain de bouche après chaque repas.




Il est important que vous conserviez un poids stable pendant votre traitement. Le surveiller une fois par semaine fait partie de la prévention.

JEPETO Jeu Educatif sur la Prévention des effets indésirables des Thérapies ciblées Orales



Il est déconseillé de manger des aliments trop chauds. Le froid peut soulager certains symptômes d'irritation et d'échauffement des muqueuses buccales. Cependant, attention, les aliments trop froids peuvent aggraver les diarrhées.

JEPETO Jeu Educatif sur la Prévention des effets indésirables des Thérapies ciblées Orales



La consommation d'alcool doit être limitée. Chaque situation est différente et nécessite une discussion avec votre équipe soignante.

Biblio ETP : légiférée par la loi HPST

- ▶ Loi HPST 2009: articles L1161-1 à 6
- ▶ Compétences nécessaires pour faire ETP :
 - ▶ Décret n° 2013-449 du 31 mai 2013 et Arrêté du 31 mai 2013 relatif aux compétences requises pour dispenser ou coordonner l'éducation thérapeutique du patient
- ▶ Conforme à un cahier des charges :
 - ▶ Arrêté du 14 janvier 2015 relatif au cahier des charges des programmes d'éducation thérapeutique du patient et à la composition du dossier de demande de leur autorisation et de leur renouvellement
- ▶ Autorisation ARS pour une durée limitée à 4 ans
- ▶ Consentement écrit du patient
- ▶ Pas de contact direct avec industrie pharmaceutique et patient
- ▶ Modalités d'application :
 - ▶ Décret n° 2010-904 du 2 août 2010 relatif aux conditions d'autorisation des programmes d'éducation thérapeutique du patient
- ▶ Mention spéciale pour les pharmaciens d'officine ([article 38](#))

Biblio ETP : légiférée par la loi HPST

- ▶ Conditions d'autorisation (décret n° 2010-904)
 - ▶ Coordination par un professionnel de santé, ou représentant d'une association de patients agréée
 - ▶ Mise en œuvre par au moins 2 professionnels de santé différents dont 1 médecin
 - ▶ Compétences des intervenants définies par décret (n° 2013-449) et arrêté
 - ▶ Dossier conforme à un cahier des charges défini par arrêté avec:
 - ▶ Objectifs du programme et modalités d'organisation
 - ▶ Effectifs et qualification du coordonnateur et des professionnels intervenants
 - ▶ Population concernée par le programme – maladie chronique
 - ▶ Outils pédagogiques
 - ▶ Evaluation : critères de jugement
 - ▶ Sources prévisionnels de financement
- ▶ Consentement écrit du patient

Biblio : Recommandations de la HAS

- ▶ **Mise en œuvre de l'ETP :**
 - ▶ Education thérapeutique du patient. Définitions, finalités et organisation
 - ▶ Education thérapeutique du patient. Comment le proposer et le réaliser?
 - ▶ Education thérapeutique du patient. Principales rubriques du dossier patient
 - ▶ Adaptation de l'ETP chez les personnes âgées en risque de perte d'autonomie
- ▶ **Documents méthodologiques pour élaborer des programmes d'ETP**
 - ▶ Structuration d'un programme d'ETP dans le champ de la maladie chronique
 - ▶ Education thérapeutique du patient. Comment élaborer un programme spécifique d'une maladie chronique
- ▶ **Documents méthodologiques pour évaluer les programmes d'ETP et les améliorer**
 - ▶ ETP: grille d'aide à l'évaluation de la demande d'autorisation par l'ARS
 - ▶ Auto-évaluation annuelle d'un programme d'ETP
 - ▶ Evaluation quadriennale d'un programme d'ETP : une démarche d'auto-évaluation
 - ▶ Les évaluations d'un programme d'ETP : synthèse
 - ▶ Indicateurs dans le champ de l'éducation thérapeutique du patient

Autres sources d'information ETP

- ▶ **INPES** : institut national de prévention et d'éducation pour la santé
 - ▶ Mise à disposition d'outils éducatifs
 - ▶ Foucaud J., Bury J.A., Balcou-Debussche M., Eymard C., dir. Éducation thérapeutique du patient. Modèles, pratiques et évaluation. Saint-Denis : Inpes, coll. Santé en action, 2010 : 412 p
- ▶ **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
 - ▶ Education thérapeutique du patient. Programme de formation continue pour professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques. OMS 1998.
- ▶ **IPCEM** :
 - ▶ <http://www.ipcem.org/etp/index.php>
- ▶ **Plateforme ETP Alsace** :
 - ▶ Référentiel alsacien d'Education Thérapeutique du Patient en cancérologie : <http://www.etp-alsace.com/>
- ▶ **Livres**
 - ▶ J-F d'Ivernois et R. Gagnayre. Apprendre à éduquer le patient. Approche pédagogique. Paris : Ed. Maloine, 2011.
 - ▶ A. Lacroix et J-P. Assal. L'éducation thérapeutisue des patients. Accompagner les patients avec une maladie chronique: nouvelles approches. Paris : Ed. Maloine, 2013.

Quelles interventions pour le pharmacien hospitalier ?

3.4 Lien ville-hôpital en cancérologie communiquer avec les professionnels de ville

Quelles interventions ?

Créer un lien avec le pharmacien d'officine autour du patient :

- ▶ transfert d'informations pour la dispensation, soutien à la formation sur une thérapie orale, échanges d'informations utiles pour le patient
 - ▶ **Pré-requis** : identifier le pharmacien d'officine !
info à recueillir systématiquement auprès du patient, à noter dans le dossier médical
- ▶ Mise à disposition d'outils d'information et de formation ciblés sur le traitement du patient, disponibles facilement et rapidement :
- ▶ Supports régionaux, nationaux, laboratoires pharmaceutiques
- ▶ Comment sélectionner une information adaptée ?



Quelles interventions ?

- ▶ En amont: **anticiper la venue du patient** à l'officine
- ▶ Elaboration d'un **courrier de liaison**
 - ▶ Contexte clinique, traitement de sortie : qu'a-t-on dit au patient ?
 - ▶ Message homogène pour tous les professionnels
 - ▶ Analyse préalable d'interactions, explication plan de prise, auto-médication
 - ▶ Supports de formation ou d'information associés
- ▶ L'étape ultime : **le retour d'information**, de l'officine vers l'hôpital
 - ▶ Pré-requis logistique: coordonnées disponibles des référents hospitaliers du patient (tel, mails) , médecins, IDE, pharmaciens cliniciens ou rétrocession

« Qu'attendre » du pharmacien ?



3 messages clés

- ✓ Faciliter l'observance, élaborer ou expliquer un plan de prise
 - ✓ Prévenir les interactions médicamenteuses notamment liées à l'automédication
 - ✓ Prévenir, gérer, traiter les effets indésirables et savoir orienter vers l'hôpital quand il le faut



Lien Ville - Hôpital

Les supports d'information et de formation

Supports d'information : quels outils ?

Rendre l'information efficace



Source Nationale (SFPO) : Oncolien

- ▶ Fiches professionnelles destinées aux pharmaciens d'officine
- ▶ Fiches avec volet interactions médicamenteuses et phytothérapeutiques développé
- ▶ Messages indispensables sous forme de tutoriels qui informent et préparent le Pharmacien d'officine
 - ▶ Ponctuellement et précisément sur le médicament concerné
 - ▶ Avant l'arrivée du patient


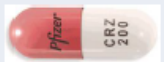




crizotinib XALKORI®



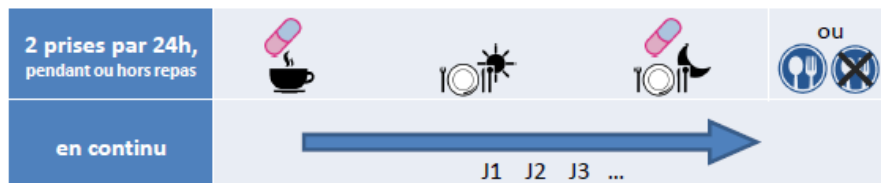
Présentation

Classification Médicamenteuse	Dosage	Photographies
Inhibiteurs des protéines kinases	200 mg 250 mg	 

Indications AMM

- cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) avancé, anaplastic lymphoma kinase (ALK) – positif, ayant reçu au moins un traitement antérieur

Mode d'administration



- Posologie : 500 mg / jour réparti en 2 prises par jour espacées de 12h
- Gélules à prendre 2 fois par jour, à la même heure, pas d'influence des repas
- Gélules à avaler entières avec un verre d'eau, sans être ouvertes, cassées ni mâchées
- Adaptation de dose possible à 200mg x 2/j ou 250mg x 1/j selon la tolérance ou l'insuffisance rénale
- En cas d'oubli d'une dose ($t_{1/2}=42h$) :
 - Délais avant prise suivante > 6h : prendre la gélule oubliée
 - Délais avant prise suivante < 6h : ne pas prendre la gélule oubliée et attendre la prise suivante, signaler sur le carnet de suivi
- En cas de vomissement : ne pas prendre de dose supplémentaire, ne pas doubler la dose suivante, signaler sur le carnet de suivi

Conditions de prescription et délivrance

- Prescription hospitalière et nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie
- Disponible en pharmacie de ville



crizotinib XALKORI®

Effets indésirables

Toxicité	Importance	Conseils
Gastro-intestinal <ul style="list-style-type: none"> Diarrhée Nausée, vomissement Constipation 	Très fréquent Grade 1 à 4	Fragmenter les repas en plusieurs prises légères, privilégier les aliments liquides et froids et éviter les aliments gras, frits et épicés. Prescription possible de traitements antiémétiques Diarrhée : Alimentation pauvre en fibre avec féculents, carotte, banane et éviter fruit et légumes crus, laitage, café et alcool. Hydratation abondante. Prescription possible de traitements anti-diarrhéiques Constipation : Alimentation adaptée riche en fibres et hydratation abondante. Exercice physique régulier. Prescription possible de traitements laxatifs
Hématologique : anémie, leucoopénie, thrombopénie	Très fréquent Grade 1 à 4	Surveillance NFS régulière Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible : <ul style="list-style-type: none"> Toxicité grade 3 : interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 puis reprise même posologie Toxicité grade 4 : interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 2 puis reprise posologie 200 mg x2/j, arrêt si nouvelle épisode
Cardiaque <ul style="list-style-type: none"> Allongement de l'intervalle QTc Bradycardie 	Grade 3 à 4	Surveillance ECG et ionogramme sanguin Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible : <ul style="list-style-type: none"> QT/Toxicité grade 3 : interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 puis reprise à posologie adaptée 200 mg x2/j QT/Toxicité grade 4 : arrêt définitif Bradycardie/toxicité grade 2-3 : arrêt ou diminution posologie jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 ou FC > 60 bpm puis reprise à même posologie. Si arrêt ou adaptation co-médication bradycardisante, reprise à posologie identique sinon adaptation posologique possible Bradycardie/toxicité grade 4 : arrêt. Si arrêt ou adaptation co-médication bradycardisante, reprise possible à posologie adaptée de 250mg x 1/j et surveillance fréquente
Hépatique : augmentation ALAT, ASAT et bilirubine totale	Grade 1 à 4	Surveillance bilan hépatique régulière (1/semaine les 2 premiers mois puis 1/mois) Adaptation posologique ou arrêt de traitement possible : interrompre jusqu'à résolution à un grade ≤ 1 puis reprise à posologie adaptée de 250mg x 1/j puis augmenter à 200mg x 2/j si bonne tolérance. Arrêt définitif si élévation concomitante ALAT/ASAT et bilirubine totale (grade 2 à 4)
Organes sensoriels : troubles de la vision (éclairs, vision floue ou trouble)	Très fréquent	Contacter médecin et examen ophtalmologique si nécessaire Adaptation posologique possible
Pulmonaire : Pneumopathies interstitielles	Grade 1 à 4	Arrêt possible du traitement

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

crizotinib XALKORI®

Profil des patients et Recommandations

- **Insuffisance hépatique** : utiliser avec précautions si insuffisance hépatique légère à modérée, contre-indiqué si insuffisance hépatique sévère
- **Insuffisance rénale** : en cas d'insuffisance rénale sévère, adaptation posologique à 250 mg x1/j puis augmentation possible à 200 mg x 2/j après 4 semaines de traitement si bonne tolérance
- **Patients âgés** : aucune adaptation posologique nécessaire
- **Intolérance** : adaptation posologique selon les toxicités et leur grade (voir Effets indésirables)



Surveillance NFS régulière



Contraception obligatoire chez les femmes et les hommes durant le traitement et 3 mois après
Allaitement contre-indiqué

Métabolisme hépatique

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	P-gp
Substrat									
Inducteur									
Inhibiteur									

Voie métabolique majeure / inhibiteur-inducteur puissant
Voie métabolique mineure / inhibiteur-inducteur modéré



Interactions médicamenteuses majeures

- **Avec les inhibiteur puissant du CYP 3A4** :

→ Augmentation des concentrations plasmatiques du crizotinib pouvant majorer les effets indésirables

Antihypertenseurs et antiarythmiques : amiodarone, diltiazem, verapamil

Antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, kétonazole, posaconazole, voriconazole

Antibiotiques macrolides : clarithromycine, tétracycline, erythromycine (sauf spiramycine)

Antirétroviraux inhibiteurs de protéase : ritonavir, lopinavir, darunavir, atazanavir, fosamprenavir

Conseils :
Association déconseillée,
Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association,
Diminution posologique ou interruption temporaire parfois nécessaire

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE

crizotinib XALKORI®

- **Avec les inducteurs puissants du CYP 3A4** :

→ Diminution des concentrations plasmatiques pouvant amener à un risque d'échec thérapeutique

Antiépileptiques : carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, primidone

Antibiotiques : rifampicine, rifabutine
Dexaméthasone

Conseils :
Association déconseillée,
Suivi clinique et pharmacologique recommandé en cas d'association,
Augmentation posologique parfois nécessaire

- **Avec les anti-acides (absorption digestive du crizotinib nécessitant un milieu acide)** :

Anti-H2 : cimétidine, ranitidine

IPP : es/omeprazole, pantoprazole, lansoprazole

Pansements gastro-intestinaux

Conseils :
Protecteur gastrique 2h avant ou après la prise de l'ITK, IPP ou anti-H2 10h avant ou 2h après la prise d'ITK

- **Interaction avec les autres médicaments** :

→ Attention avec les médicaments à marge thérapeutique étroite

- Substrats de la P-gp (*crizotinib inhibiteur de la P-gp*) :

Cardiovasculaires : digoxine, rivaroxaban, dabigatran

Antirétroviraux : saquinavir, maraviroc

Immunodépresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus

Conseils :
Traitements à prendre au moins 6 heures avant ou après le crizotinib

- Médicaments métabolisés par CYP3A4/5 et 2B6, UGT1A1 et 2B7, OCT1 et 2 (*crizotinib inhibiteur modéré*) :

AVK (CYP3A4) : warfarine, fluindione, acenocoumarol

Immunosuppresseurs (CYP3A4) : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, éverolimus

(CYP2B6) efavirenz, bupropion
(UGT1A1) irinotecan, raltégravir
(UGT2B7) morphine, naloxone
(OCT1 et 2) metformine

Conseils : surveillance régulière de l'INR, surveillance des signes de surdosage et de toxicité

Interactions avec la phytothérapie

→ Interaction possible, il est préférable d'éviter de consommer ces produits pendant la durée du traitement

Inhibiteur du CYP 3A4 : jus de pamplemousse, jus d'orange amère (orange de Séville), Ginseng, Ginkgo Biloba, Curcuma, Chardon Marie

Inducteur du CYP 3A4 : Millepertuis, Echinacée, Kava kava, Ail

Oncolien - <http://www.oncolien.sfpo.com>



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE
ONCOLIEN



ONCOLIEN

Consultez les fiches d'aide à la dispensation de chimiothérapies orales rédigées par des professionnels membres de la Société Française de Pharmacie Oncologique.

[CONSULTER LES FICHES](#)




ONCOTUTO

Consultez les tutoriaux vidéo d'aide à la dispensation des chimiothérapies orales.

[VOIR LES VIDEOS](#)

crédits - Mentions légales



http://oncolien.sfpo.com/

SFPO - Société Française de... x

oncolien.sfpo.com

Rechercher

SFPO SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHARMACIE ONCOLOGIQUE ONCOLIEN®

Fiches et vidéos d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux

La SFPO vous propose de consulter:

- des fiches d'aide au bon usage des traitements anticancéreux oraux destinées aux professionnels de santé
- des modules vidéos (Oncotutos®) avec les messages essentiels

Pour chaque type de molécule, les pharmaciens experts de la SFPO ont rédigé une note explicative, des conseils de dispensation et des avertissements. Ces fiches sont consultables en ligne et téléchargeables au format PDF.

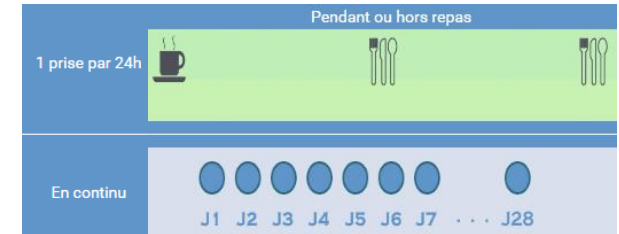
DCI - Spécialité	Classe thérapeutique	Fiches	Vidéos
Abiratérone (acétate) ZYTIGA®	Antagonistes hormonaux et agents apparentés		
Anastrozole ARIMIDEX®	Hormonothérapie		
Axitinib INLYTA®	Inhibiteur des tyrosines kinases		
Capécitabine XELODA®	Antagoniste pyrimidique		
Crizotinib XALKORI®	Inhibiteur des tyrosines kinases		
Cyclophosphamide ENDOXAN®	Agent Alkylant		
Enzalutamide XTANDI®	Inhibiteur puissant de la voie de signalisation des Rc aux androgènes		

19:29 10/03/2017

Oncolien®

Chaque **FICHE** contient :

- Présentation *avec photo*
- Indication AMM
- Posologie *avec mode d'administration et conseils*
- Conditions de prescription *hôpital/office*
- Effets indésirables *fréquence, gravité, conseils surveillance & prévention*
- Populations particulières et recommandations
- Métabolisme et transporteur
- Interactions médicamenteuses...et conseils
- Interactions avec la phytothérapie



AUTRES SUPPORTS COMPLEMENTAIRES

- ▶ Le PPS : Plan Personnalisé de Soins
- ▶ DP, DCC (*accès avec carte CPS ou compte dédié*) / lien DMP
- ▶ Recueil de données soins de support
- ▶ Messagerie sécurisée
- ▶ FICHE MEDICAMENT (voir slide suivant / ONCOLIEN)
- ▶ Carnet de suivi
- ▶ Carte de coordination de soins
- ▶ Brochure généraliste ou ciblée par besoins, livres dédiés
- ▶ Echantillons
- ▶ Programme ETP (selon les régions)...

...en version papier / ou numérique / envoi mail patient / tell/sms



Exemple d'outil pour une évaluation simple de l'observance

Medication Possession Ratio : MPR

5 boîtes de 28 comprimés (posologie 1 cp / jour) = 140 jours

Nombre de jours fournis au patient

= MPR

0,94

Nombre de jours entre 1^{er} et dernier renouvellement

+

Nombre de jours fournis avec dernier renouvellement

120 jours entre la 1^{ère} et la dernière dispensation

= 8 jours sans traitement sur la période

28 jours fournis à la dernière dispensation

Quelles interventions pour le pharmacien hospitalier ?

3.5 Le patient hospitalisé sous thérapie orale conciliation médicamenteuse, interactions...

Le patient hospitalisé ss thérapie orale

un épiphénomène ?

2 cas de figure :

- ▶ **Initiation d'une thérapie orale** en hospitalisation : contexte spécifique chez des patients fragilisés
- ▶ **Hospitalisation d'un patient sous thérapie orale** pour la prise en charge d'une complication, réévaluation...

Evolution des profils de patients en cancérologie

- ▶ Prise en charge ambulatoire ou HDJ dans la grande majorité, **MAIS**
 - ▶ Patients de plus en plus âgés
 - ▶ De plus en plus de patients avec des **comorbidités et polymédiqués**
 - ▶ ces patients recourent à de fréquentes hospitalisations



Des patients à risque élevé.....



Le patient hospitalisé ss thérapie orale

Quelles difficultés, quels atouts pour le pharmacien ?

- ▶ **Aspects logistiques** : dispose t'on de toutes les TO ? Assurer la continuité de traitement, éviter les délais excessifs
- ▶ **Mobilité des patients**, « mobilité des traitements »
 - ▶ Prise en charge des **comorbidités** : l'hôpital ne doit pas générer des déséquilibres de traitement chez des patients polymédiqués, des erreurs médicamenteuses
 - ▶ Ne pas générer **d'interactions médicamenteuses** chez un patient sous TO avec un traitement associé non approprié
 - ▶ **Etapes de transition** (ville – hôpital) : **étapes à risque**

Par ailleurs :

- ▶ Détecter l'auto-médication, la prise de compléments alimentaires et médecines alternatives

Contexte

erreurs médicamenteuses



- Des erreurs médicamenteuses peuvent-être associées à un arrêt non intentionnel de traitement, une poursuite de traitement non appropriée et au total une incapacité à détecter ces erreurs.
- **Près d'1/4 des erreurs de prescription sont attribuables à un historique médicamenteux inexact ou incomplet lors de l'admission à l'hôpital.** L'oubli d'un médicament est l'erreur la plus fréquente.

**Conciliation
médicamenteuse**



Le patient hospitalisé sous thérapie orale

Quelles interventions pour le pharmacien ?

- ▶ Admission – Sortie :
conciliation médicamenteuse
- ▶ **Analyse pharmaceutique** de prescription
- ▶ Détection, gestion des **interactions médicamenteuses**
- ▶ Entretien pharmaceutique de sortie

Contexte

Conciliation médicamenteuse : intervention majeure pour limiter les divergences médicamenteuses et le risque aux **étapes de transition**

Les **divergences médicamenteuses non intentionnelles** sont responsables de plus de la moitié des erreurs médicamenteuses aux étapes de transitions.

Plus de 30% de ces erreurs peuvent générer un impact clinique défavorable

Vira T et al. Reconciliable differences: correcting medication errors at hospital admission and discharge. Qual Saf Healthcare 2006

Cornish PL et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. Arch Intern Med 2005



Contexte de la conciliation

errors 

L'incidence des divergences médicamenteuses aux étapes de transition est fréquente



Liées à un mauvais recueil d'information sur le traitement médicamenteux, une mauvaise communication entre la ville et l'hôpital, entre les professionnels de santé et les patients

Une prise en charge optimale nécessite la connaissance et la prise en compte de tous les médicaments pris régulièrement par le patient afin d'éviter **des oublis, des redondances, des erreurs de posologie**, et d'éventuelles interactions avec les nouveaux médicaments prescrits à l'admission

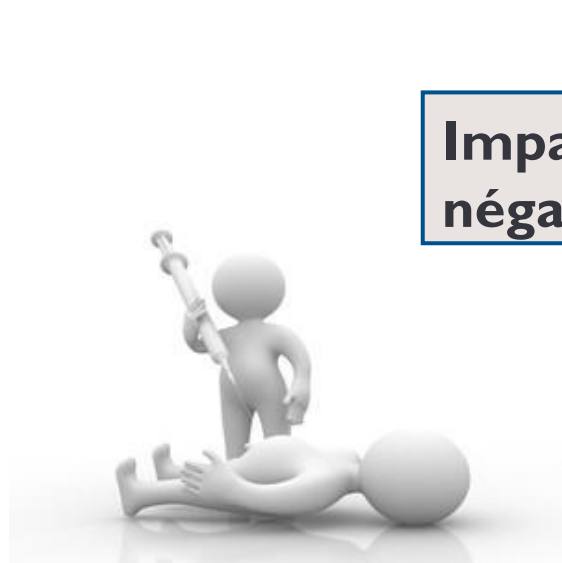


Cornish P et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. Arch Intern Med. 2005

Wong JD et al. Medication reconciliation at hospital discharge: evaluating discrepancies. Ann Pharmacother. 2008

Contexte de la conciliation

De nombreuses prescriptions ne tiennent pas compte du traitement couramment utilisé par le patient



**Impacts
négatifs**

- usage inapproprié
- effet indésirable
- traitement suboptimal
- hospitalisation prolongée
- Re-hospitalisation
- risque vital
- Surcoûts induits

La plupart des divergences médicamenteuses n'ont pas d'impact clinique et n'induisent pas d'effets chez les patients mais génèrent cependant un risque accru



Processus de conciliation médicamenteuse

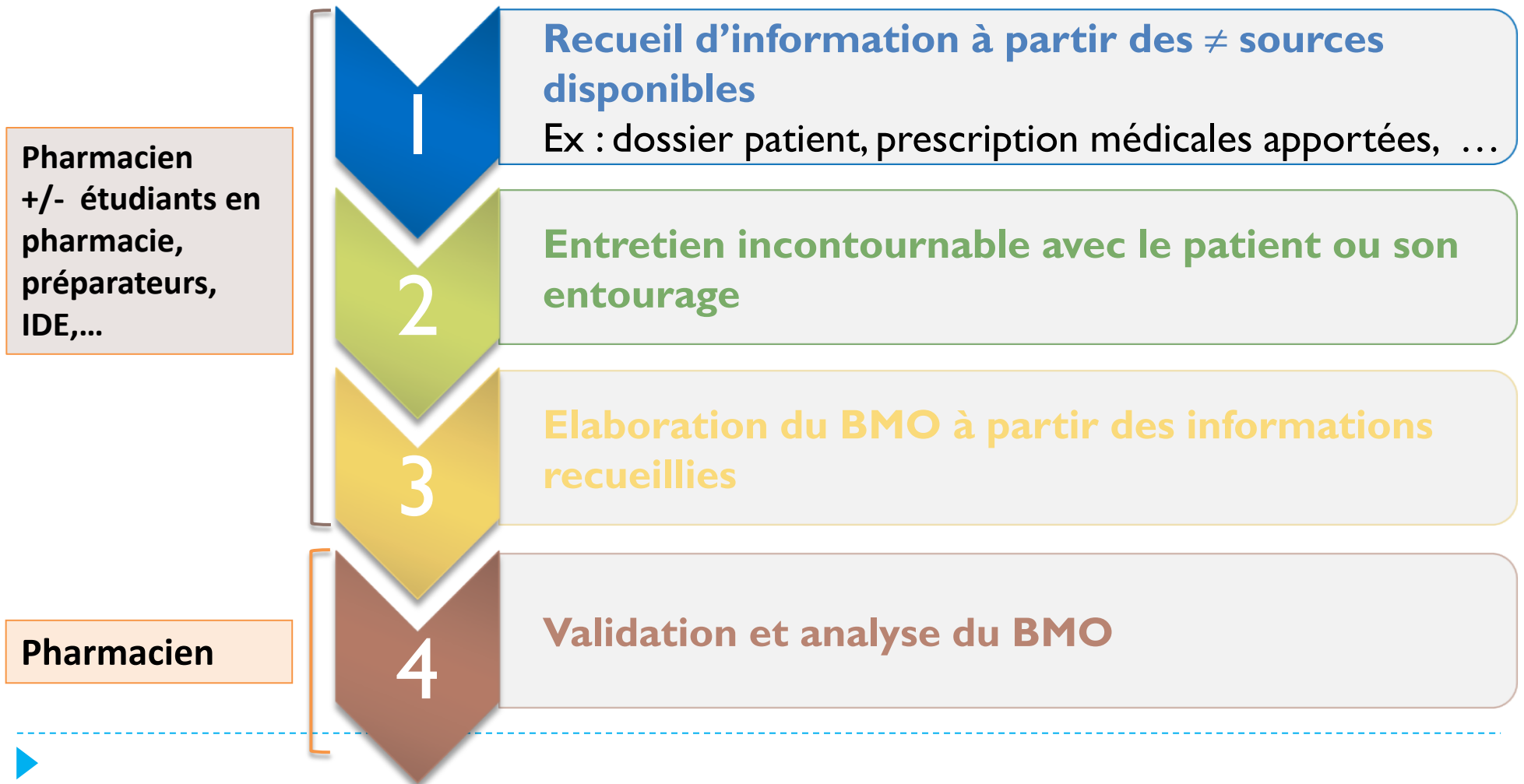
Bilan Médicamenteux Optimisé BMO

- **Admission:** comparaison des prescriptions à l'admission avec l'historique médicamenteux BMO
- **Sortie :** comparaison de l'ordonnance de sortie avec les traitements administrés durant l'hospitalisation et avec l'historique médicamenteux avant l'admission



LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À L'ADMISSION

1ère étape : Réalisation du Bilan Médicamenteux Optimisé (BMO)



LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À L'ADMISSION



Etape I : BMO : Bilan Médicamenteux Optimisé

Liste la plus exhaustive et la plus complète des traitements pris par le patient

Pierre angulaire du process de conciliation médicamenteuse

Quand ?

Idéalement dans les 24h suivant l'admission ou le transfert ou avant selon contexte clinique

NICE Guideline March2015 - Medicines optimisation: the safe and effective use of medicines to

enable the best possible outcomes

LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À L'ADMISSION

Quels médicaments ?

Le BMO

Tous les médicaments y compris l'auto-médication mais également la phytothérapie, les compléments alimentaires,

L'objectif du BMO et de la conciliation n'est pas forcément de prescrire le traitement actuel du patient (divergences intentionnelles) mais il est indispensable d'en avoir connaissance



**Analyse pharmaceutique,
optimisation thérapeutique**



LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À L'ADMISSION

Spécificités en oncologie

Compléments alimentaires : très fréquemment utilisés chez les patients en onco-hématologie (jusque 60% des patients...)

Etude française de prévalence :

42% des patients utilisent des compléments alimentaires : essentiellement des anti-oxydants AO (24%). Parmi ces patients, **66% indiquent que leur médecin n'est pas informé** et 47% pensent que les compléments sont sûrs.....



Thomas-Schoemann, 2011. Use of antioxidant and other complementary medicine by patients treated by antitumor chemotherapy: a prospective study

LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À L'ADMISSION

Quelles sources ?

Savoir hiérarchiser et optimiser son temps : la conciliation est un process chronophage.....

- ▶ Le patient, ou ses proches (interview structuré)
- ▶ Vérification de l'information avec au moins 1 ou 2 autres sources d'information :
 - pharmacie d'officine (ordonnances), ordonnances patient, médecin ville, dossier pharmaceutique DP, dossier patient (electronique) à l'hôpital, les boites de médicament en possession du patient

▶ *Gleason KM, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. J Gen Intern Med. 2010*

Processus de conciliation médicamenteuse

Etape 2

Créer et concilier le BMO avec la prescription d'entrée

- ▶ Les divergences sont identifiées et discutées avec le prescripteur
- ▶ Les modifications de prescription sont documentées

Types de divergences

- **divergences intentionnelles non documentées** – choix « volontaire » du prescripteur d'ajouter, modifier ou arrêter un traitement en cours
- **divergences non intentionnelles** – oublis et « erreurs » du prescripteur



Conciliation médicamenteuse à la sortie

- Comparaison de l'ordonnance de sortie avec les traitements administrés durant l'hospitalisation et avec l'historique médicamenteux avant l'admission BMO
- Le pharmacien devrait réaliser un entretien avec le patient avant sa sortie, évaluer la pertinence de la prescription de sortie, et réaliser une conciliation de sortie

Conciliation médicamenteuse de sortie

Etape 4 – fournir une information adaptée au patient

- ▶ Information du patient sur la prescription de sortie: expliquer les arrêts, modifications, nouveaux médicaments prescrits **notamment si TCO....**
- ▶ Conseils de bon usage, **incluant une information écrite**, et s'assurer de la compréhension du patient

Etape très importante pour le pharmacien clinicien en oncologie

■ **Information patient** : soins de support, TCO, objectifs de traitement

Prévenir les interactions médicamenteuses et médicament /repas, anticiper les problèmes de l'observance (TCO)

■ **Etablir un lien optimal entre l'hôpital et la pharmacie de ville**

LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À L'ADMISSION

Quels patients ?

- **Tous les patients** sont éligibles à l'activité de conciliation

- Conciliation = activité chronophage →

Cibler les patients

- Littérature →

Facteurs de risques identifiés

Âge [7,8]

Nombre de médicaments [7,8]

Hospitalisation programmée ou non [9]

Mode de vie à domicile (seul, aide à domicile, maison de retraite) [7]

Parcours de soins à risque

Ex : High 5's patient > 65 ans en service de court séjour après passage aux urgences

[7] Cimente-Martí M, et al. Potential risk of medication discrepancies and reconciliation errors at admission and discharge from an inpatient medical service. *Annals of Pharmacotherapy*. 2010

[8] Hellström L, et al. Error in medication history at hospital admission: prevalence and predicting factors. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2012

[9] Pourrat X, et al. Communication between community and hospital pharmacists: impact on medication reconciliation at admission. *Int J Clin Pharm*. 2013

LA CONCILIATION MÉDICAMENTEUSE À L'ADMISSION

Eligibilité des patients en Oncologie

- Des critères communs aux autres spécialités

Âge (> 65 ans), comorbidités (critères objectifs),

Polymédication (> 4 médicaments en trt chronique)

Patient sous TCO

Et surtout association de ces critères

- Des critères pragmatiques plus spécifiques

Evaluer le bénéfice / « contrainte » pour certains patients

- Rechercher la fenêtre idéale d'entretien : psychologique, logistique...

- Contexte psychologique et objectif palliatif pour certains patients : **savoir privilégier la qualité de vie**
-



Conciliation médicamenteuse en oncologie ?

Très peu d'études

Plupart des études : patients ambulatoires avec des cohortes très limitées

- ▶ Ashjian E et al. Evaluation of outpatient medication reconciliation involving student pharmacists at a comprehensive cancer center. 2015, Journal of the American Pharmacists Association
- ▶ Tenti E et al. Medication reconciliation in cancer day hospital. ASCO 2015
- ▶ Weingart et al. Medication Reconciliation in Ambulatory Oncology. 2007, The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety
- ▶ Lydon S, Medication reconciliation in oncology & haematology inpatients. 2008. Communication

Conciliation : méthodologie Générale

- ▶ **SFPC Fiche mémo Préconisations pour la pratique de conciliation des traitements médicamenteux Décembre 2015**
<http://www.sdpm56.com/medias/files/sfpc-memo-conciliation.pdf>
- ▶ **HAS: Conciliation médicamenteuse – Prévenir et intercepter les erreurs**
https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2735359/fr/conciliation-medicamenteuse-prevenir-et-intercepter-les-erreurs
- ▶ Guide d'entretien pour l'obtention d'un BMO (annexe 2) HAS 2010



De la conciliation à l'optimisation thérapeutique

- ▶ La conciliation médicamenteuse peut-être efficacement et de manière efficiente réalisée par les pharmaciens ou d'autres professionnels de santé formés à l'aide d'une méthodologie bien standardisée et validée,
- ▶ Opportunité pour les étudiants en pharmacie clinique **dans un programme global**
- ▶ Le niveau de preuve en termes de sécurité et réduction de la iatrogénie médicamenteuse doit être mieux établi
- ▶ **La conciliation médicamenteuse doit être intégrée à un continuum de pharmacie clinique**

Composante de la prise en charge thérapeutique globale



3.5 Le patient hospitalisé sous thérapie orale conciliation médicamenteuse, interactions...

Interactions médicamenteuses IM

IM – contexte en cancérologie

- ▶ La prise en charge médicamenteuse des patients atteints de cancer est généralement associée à nombreux EI
- ▶ **IM : susceptibles d'induire ou d'intensifier ces EI**
- ▶ De manière générale :
IM : 20 à 30% des EI, dont 70% requièrent une prise en charge et 1 à 2% sont associés à une mortalité

Kohler et al. interactions in medical patients: effects of in-hospital treatment and relation to multiple drug use. Int J Clin Pharmacol Ther 2000.



IM – contexte en cancérologie

Patients atteints de cancer : **facteur de risque d'IM**

- ▶ Souvent **polymédiqués** avec comorbidités : traitement de la tumeur, soins de support, prise en charge des comorbidités.....
- ▶ **De plus en plus âgés** et traités par anticancéreux notamment TCO :
 - ▶ Pharmacocinétique des anticancéreux souvent altérée chez le sujet âgé atteint de cancer : malabsorption, dénutrition, altération fonction hépatique ou rénale
 - ▶ Ces modification PK : **risque accru d'interactions PK** avec modification de l'exposition de la TCO
- ▶ **Automédication++**, recours aux médecines alternatives (MAC)
- ▶ TCO : nombreuses IM avec nourriture, y compris chez le patient hospitalisé !



IM – contexte en cancérologie

Patients hospitalisés

Riechelmann et al. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients . Cancer Chemother Pharmacol 2005 ; 56 : 286 – 90

- **63% of patients étaient exposés à une interaction (indépendamment d'une chimiothérapie)**
 - Interactions : sévères **18 %** , modérées 57% , mineures 25%
 - Analyse multivariée : prescription > 8 médicaments, hospitalisation > 6 jours : facteurs de risque



IM – contexte en cancérologie

Patients ambulatoires (n = 407)

Riechelmann R, J Natl Cancer Inst 2007;99:592 – 600

- ▶ **276 IM identifiées chez 109 patients (27%):**
 - ▶ majeures 9%, modérées 77 %
 - ▶ La plupart des IM (87%) concernaient un agent non anti-cancéreux comme la warfarine, des anti HTA, des corticoïdes et des anti-convulsivants , 36 % concernaient un anti-cancéreux

Warfarine : un des médicaments les plus impliqués dans les IM



Interactions pharmacodynamiques

- exemples -

Effets synergiques ou additifs

- ▶ **Diarrhées +++**

Ex : lapatinib/capecitabine • capecitabine/vinorelbine

- ▶ **Constipation**

Ex : vinorelbine et opioïdes ou setrons

- ▶ **Augmentation de l'espace QT**

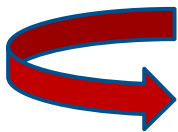
ex : nilotinib , pazopanib :

précaution si co-administration avec d'autres médicaments augmentant le QT :
antiarythmiques, hydroxysine, chloroquine, halofantrine, clarithromycine,
haloperidol, methadone, moxifloxacine...



IM pharmacocinétiques et TCO

- ▶ Modification d'une étape pharmacocinétique : absorption, métabolisme, élimination
- ▶ Majorité des IM PK résultent d'une inhibition ou induction des **CYP 450 hépatique ou intestinaux** . De très nombreux ITK sont métabolisés par ce mécanisme
- **Modification de l'absorption digestive** : nombreux ITK avec une absorption pH-dépendante
- IM PK indirectes : néphrotoxicité d'un médicament induisant une modification de l'élimination urinaire d'une thérapie orale



Modification de l'exposition à l'ITK avec modification possible de la réponse ou de la toxicité



IM pharmacocinétiques et TCO

- modification de l'absorption et biodisponibilité -

Principales causes

- ▶ Modificateurs pH gastriques (IPP, anti H₂,.....)

Ex : bosutinib, crizotinib, dafrafenib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib, and pazopanib is substantially altered by concomitant use of acid suppressive treatment.

À éviter avec modificateurs de pH

- ▶ Inhibition de la Pgp et du CYP 3A4 entérocytaire
- ▶ **Influence de la nourriture**
 - ▶ graisses apportées par le repas : augmentation de l'absorption intestinal des molécules lipophiles



IM pharmacocinétiques et TCO

- influence of de la nourriture et modificateurs de pH -

Effect of food and acid regulation drugs on smTKI absorption and administration advices.

Drug	Food		Antacids		Reference(s)
	Exposure (AUC)	Advice	Exposure	Advice	
Afatinib	-39%	WO	↔	-	
Axitinib	+19%	WO/F	↔	-	[193]
Bosutinib	+70%	F	↓	A	[194]
Cabozantinib	+57%	WO	(↓) ¹	-	
Crizotinib	-14%	WO/F	(↓)	-	
Dabrafenib	-31%	WO	(↓)	-	
Dasatinib	+14%	WO/F	↓	A	[195]
Erlotinib	+109%	WO	↓	A	
Gefitinib	-14 to +37%	WO/F	(↓)	A	
Imatinib	?	F ²	↔	-	[196,197]
Lapatinib	+80-161%	³	↓	A	[146]
Nilotinib	+29-82%	WO	↓	A	
Pazopanib	+100%	WO	↓	A	[198]
Ponatinib	-3 to +9%	WO/F	(↓)	A	[199]
Regorafenib	+36-48%	F	(↔)	-	
Ruxolitinib	?	WO/F	↔	-	
Sorafenib	-29 to +14%	WO	(↓)	A	
Sunitinib	+12%	WO/F	↔	-	[200]
Vandetanib	?	WO/F	(↓)	-	
Vemurafenib	+200%	WO/F ⁴	?	? ⁴	[147]

↑, Increased exposure; ↓, lowered exposure; ↔, no effect; ?, unknown effect; (↑)(↓) (↔), possible effect; -, no avoidance needed; A, avoidance needed. WO, without food; F, with food. Source: EPARs and FDA label texts, additional sources indicated where appropriate.

¹ No formal studies done.

² Food serves as gastrointestinal protection.

³ 1 h before or after meal (see text).

⁴ Advice not (yet) given.

From Herbrink, Cancer Treatment Reviews, 2015

Lapatinib and food

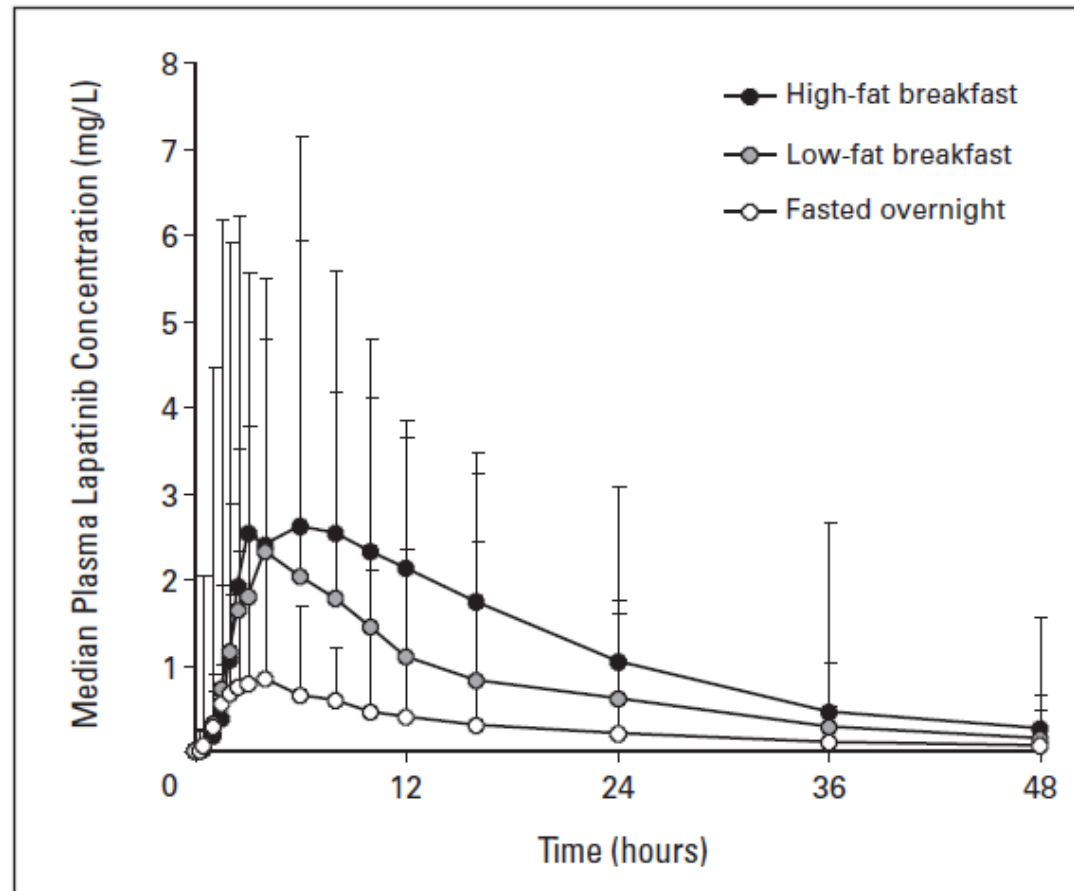
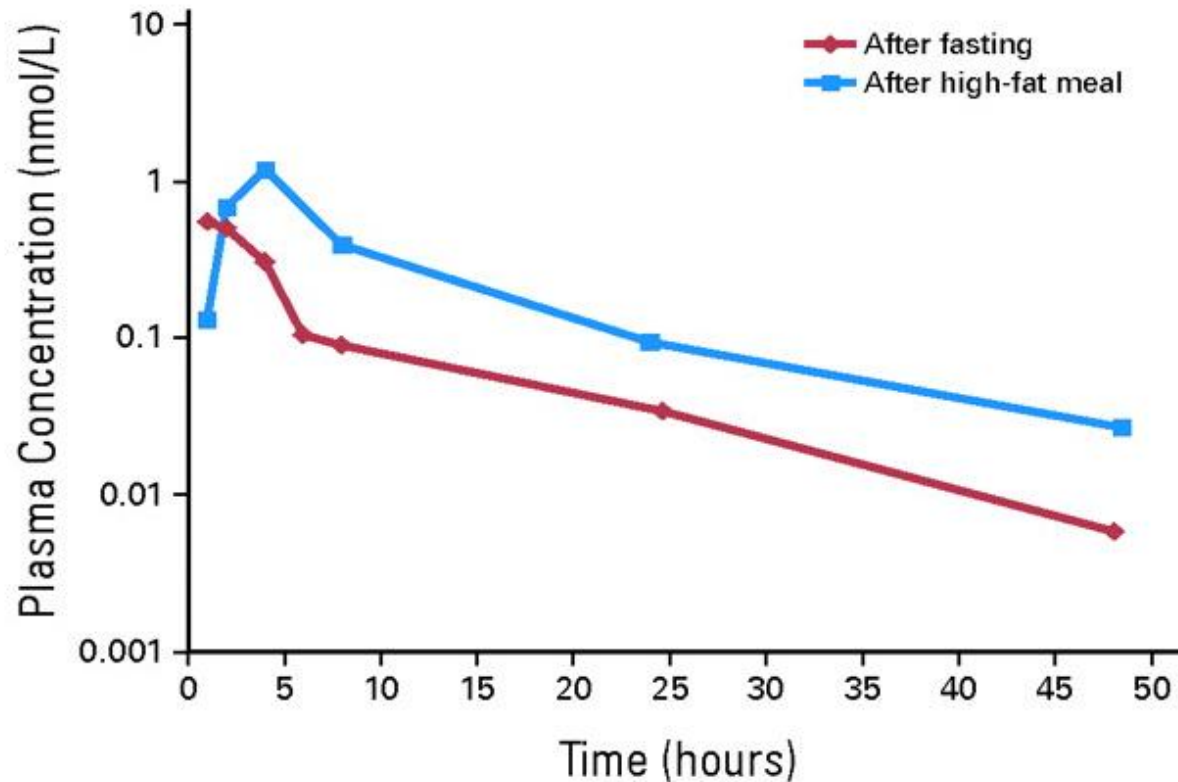


Fig 1. Median and upper ranges of plasma lapatinib concentrations versus time following a 1,500-mg dose administered after fasting overnight, after a low-fat breakfast, and after a high-fat breakfast.

Abiraterone and food



Extrait du RCP de l'abirétarone

ZYTIGA **ne doit pas être administré avec de la nourriture**, celle-ci augmentant l'exposition systémique à l'abirétarone.

Plus précisément, ZYTIGA doit être pris au moins 2 heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins 1 heure après la prise des comprimés.

Pharmacokinetics of abiraterone (1g) after fasting and high fat meal après

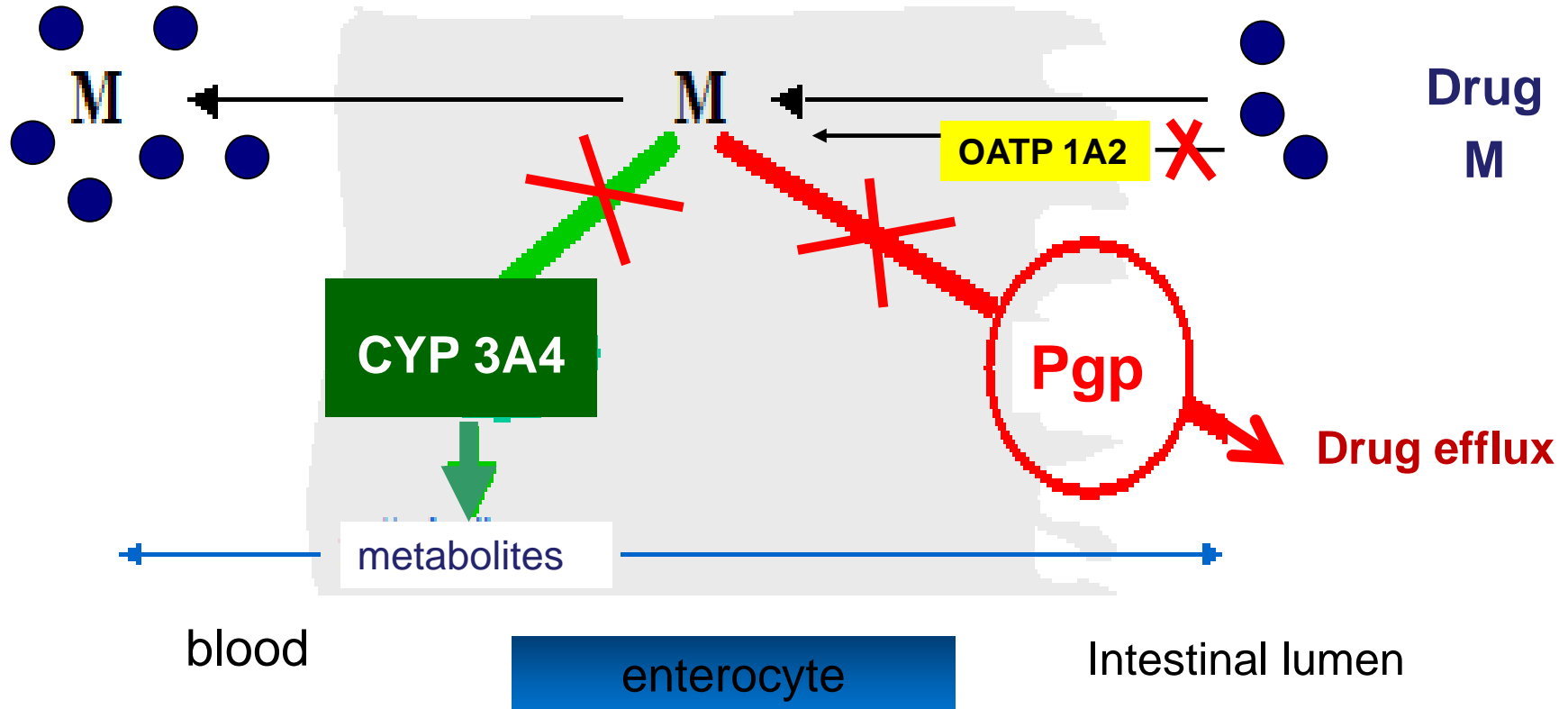
Attard G. JCO, 2008

Jus de pamplemousse et TCO des relations dangereuses ...

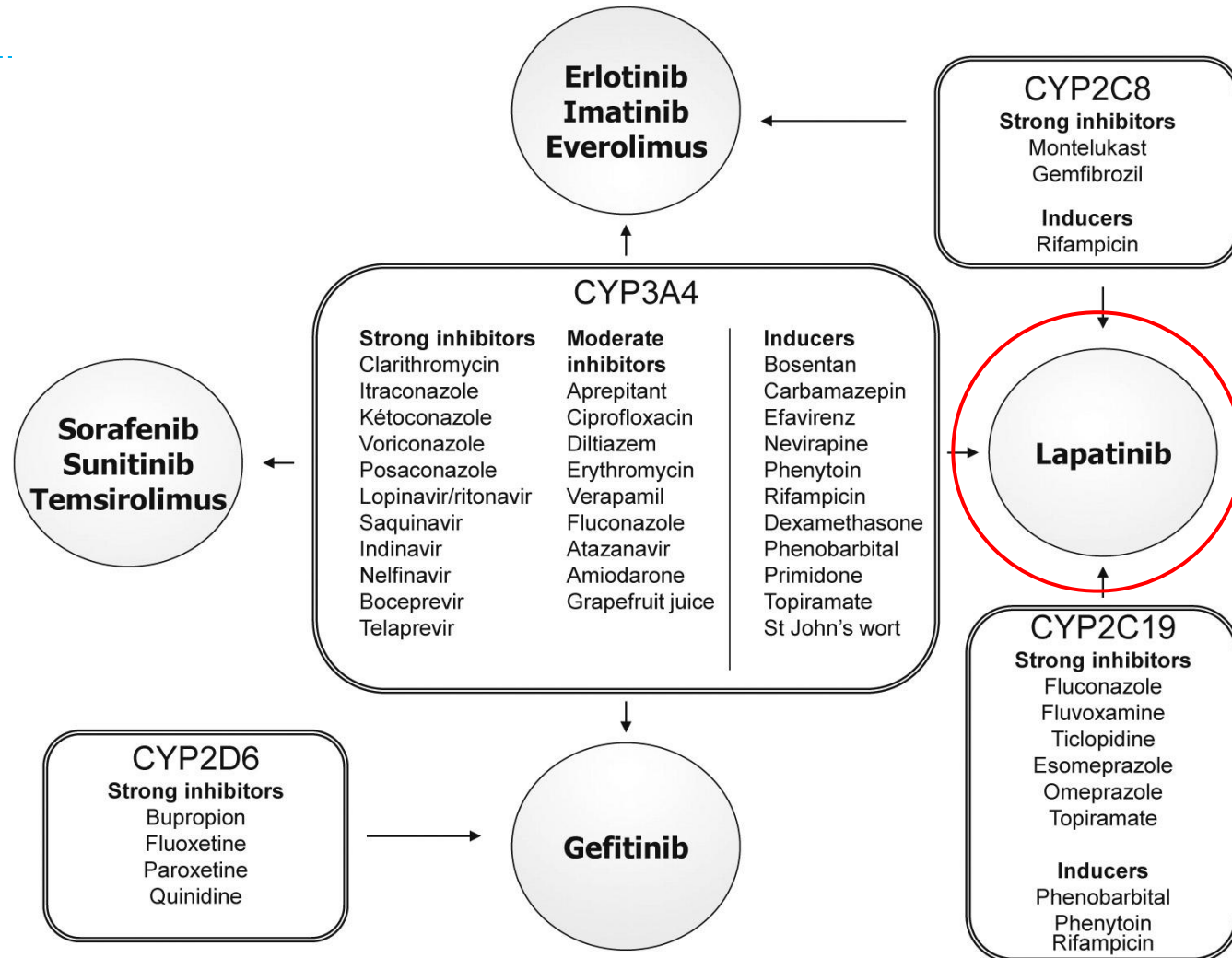


Effet du jus de pamplemousse X

Inhibition CYP 3A4, Pgp, OATP

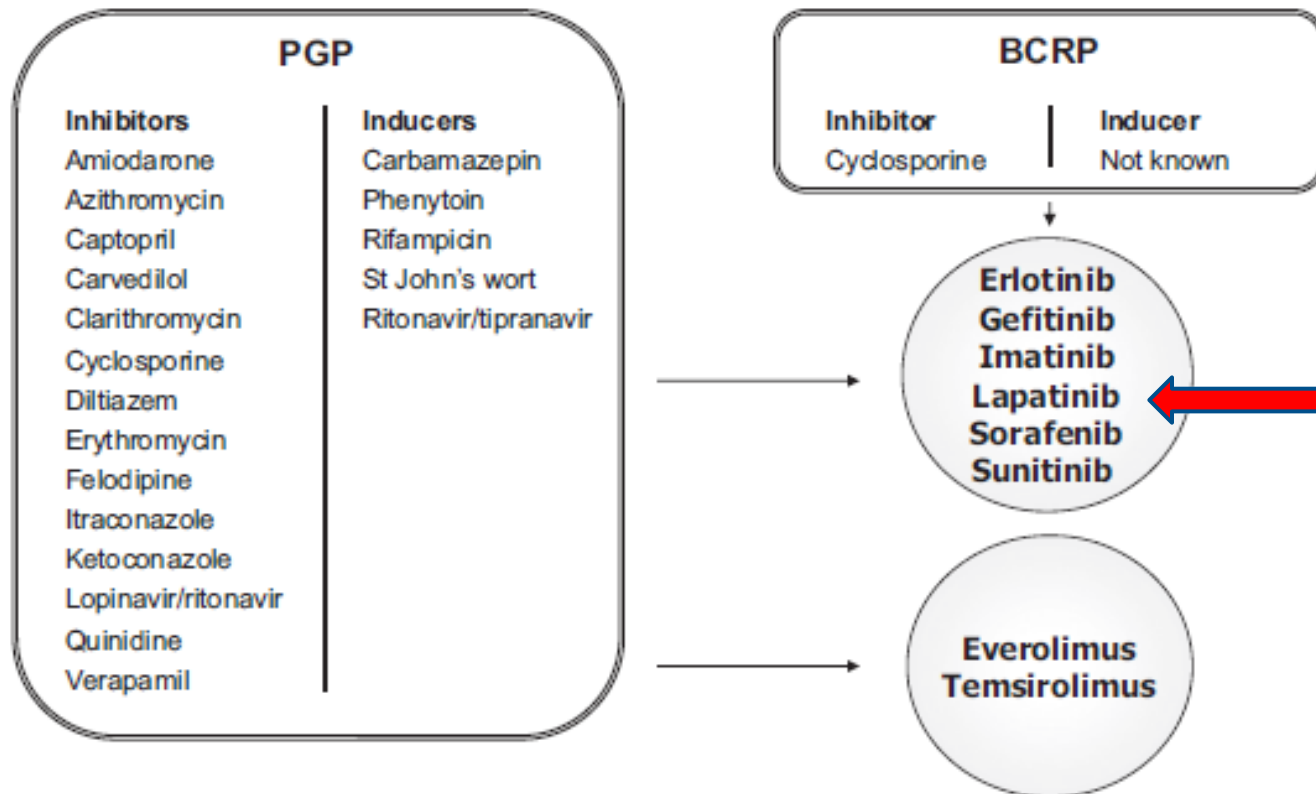


IM pharmacocinétiques - CYP



Potential pharmacokinetic interactions involving modulators of CYP enzymes and cancer-targeted therapies. CYP implicated in the metabolism of cancer-targeted therapies and their major inducers and inhibitors were illustrated. This figure illustrates potential pharmacokinetic interactions that were not studied specifically but that can be deduced from previous data and/or from *in vitro* data.

IM pharmacocinétiques - Transporteurs



Multitude des voies métaboliques impliquées

Support de synthèse : substrats des CYP or P-gp, induction ou inhibition

	Target	Absolute bioavailability	Protein binding	CYPs major	CYPs minor and others	Inhibits	Inducer	P-glycoprotein
Axitinib	VEGFR 1,2,3	58%	>99%	CYP3A4	CYP1A2, CYP2C19, UGT	CYP1A2, CYP2C8
Crizotinib	HGFR; ALK	43%	91%	CYP3A4	CYP2D6, CYP2C19	CYP3A4	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, UGT	Substrate, Inhibitor
Dasatinib	PDGFRβ; c-KIT; SRC; BCR-ABL; EPH	Unknown	96%	CYP3A4	CYP2C8, FMO and UGT	CYP3A4
Erlotinib	HER1-(EGFR)	60%	95%	CYP3A4	CYP1A2, CYP2C8, CYP1A1, CYP2D6	CYP3A4, CYP2C8, CYP1A1	..	Substrate
Gefitinib	HER1-(EGFR)	60%	90%	CYP3A4, CYP2D6	CYP1A1	CYP2D6, CYP2C19
Imatinib	PDGFRβ; c-KIT; FLT-3; BCR-ABL	98%	95%	CYP3A4	CYP2D6, CYP2C9	CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9
Lapatinib	HER1-(EGFR); HER2, AKT	Unknown	>99%	CYP3A4	CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6	CYP3A4, CYP2C8	..	Substrate, Inhibitor
Nilotinib	PDGFRβ; c-KIT; BCR-ABL	31%	98%	CYP3A4	CYP2C8, CYP2C9, CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6	CYP3A4	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9	..
Pazopanib	VEGFR 1,2,3; PDGFRβ; c-KIT	14-39%	99%	CYP3A4	CYP1A2, CYP2C8	CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1	..	Inhibitor
Regorafenib	VEGFR; PDGFRβ; KIT; BRAF	69-83%	>99%	CYP3A4	UGT	CYP2C9; CYP2B6; CYP3A4; CYP2C8	..	Substrate, Inhibitor
Ruxolitinib	JAK 1,2	Unknown	97%	CYP3A4, CYP2C9	..	CYP3A4
Sorafenib	VEGFR 2,3; PDGFRβ; c-KIT; FLT3; BRAF; CRAF	Unknown	99%	CYP3A4	..	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4
Sunitinib	VEGFR 1,2,3; PDGFRβ; c-KIT; FLT3; SRC	Unknown	90-95%	CYP3A4	CYP1A2	Inhibitor
Vandetanib	VEGFR 2; HER1-(EGFR); SRC	Unknown	90-94%	CYP3A4	FMO-1,3	CYP2D6	CYP3A4, CYP2C9, CYP1A2	..
Vemurafenib	BRAF	Unknown	>99%	CYP3A4*	..	CYP1A2, CYP2D6	CYP3A4, CYP2B6	Substrate, Inhibitor

This table is constructed from regulatory documents.⁴⁵ *Only minor contribution of CYP3A4 (about 5%).

	Erlotinib	Gefitinib	Temsirolimus	Everolimus	Sorafenib	Sunitinib	Lapatinib	Imatinib
Aprepitant	*		*					
Azithromycin				*				
Carbamazepin								
Ciprofloxacin								
Cyclosporine								
Diltiazem								
EIAEDs								
Erlotinib								
Erythromycin								
Felodipine								
Fenofibrate	*							
Itraconazole				*				
Ketoconazole								
Levothyroxine								*
Metoprolol								♦
Mitotane								
Nelfinavir			*					
Neomycin								
Omeprazole								
Pantoprazole	*							
phenytoin								*
Ranitidine								
Rifampicin								
Ritonavir								
Simvastatin								♦
Sorafenib								
St John's wort								
Verapamil				*				
Voriconazole			*	*				

case report or retrospective study

	undetermined
	Moderate decrease in targeted therapy AUC (20% < 50%)
	Strong decrease in targeted therapy AUC (>50%)
	Moderate increase in targeted therapy AUC (20% < 50%)
	Strong increase in targeted therapy AUC (>50%)
	No pharmacokinetic interaction
♦	Modification of the AUC of the concomitant drug >50%

IM pharmacocinétiques avec les ITK

savoir évaluer l'impact de l'IM avec les supports publiés

Quels outils pour la détection des IM ?

Accès une prescription exhaustive

- ▶ Patient hospitalisé : **supports électroniques de prescription** à privilégier
- ▶ Patients ambulatoires : différentes sources (cf conciliation)
Sans oublier l'entretien patient (auto-médication), DP,

Bases de données pour la détection des IM

Privilégier les bases électroniques :

- ▶ **Bases internationales**, validées, à haut niveau de preuve
iFacts (Drug Interaction Facts), Micromedex... (accès payant)
Drugs.com
- ▶ **Bases nationales** « réglementaires » : Vidal, ANSM, Theriaque
(assez proches des RCP)

Objectif: détecter de manière exhaustive mais ne pas tomber dans une surabondance d'IM sans impact clinique



Quels outils pour la détection des IM ?

- ▶ **Aucune base n'est idéale**
- ▶ **Pour une analyse optimale: associer plusieurs bases**
Ex : base nationale + internationale (Drugs.com)
- ▶ Autres critères de choix : l'adjonction de références bibliographiques (Drugs.com, Theriaque)
- ▶ **Bases spécialisées : DDI Predictor**
 - ▶ Permet une simulation de l'impact PK : modification d'exposition
 - ▶ Ne concerne qu'un nombre limité de molécules
A utiliser systématiquement
- ▶ **Bases en support fixe** (*Tables Hôpitaux de Genève HUG*)
- ▶ **Limites à toutes les bases de données : évaluation limitée de l'impact clinique**

Quels outils pour la détection des IM ?

Interactions : quelle intervention pharmaceutique ?

- ▶ Apport indispensable de **l'expertise humaine**
- ▶ L'attitude pourra être différente pour une même IM entre un patient hospitalisé et un patient ambulatoire.
 - ▶ Certaines IM peuvent être « maintenues » et gérées en hospitalisation sous réserve d'une surveillance clinique et suivi biologique intensif (ex : ECG réguliers, ionogrammes, surveillance sédation
- ▶ Gestion des IM pharmacocinétiques avec les ITK :
 - ▶ intérêt du **suivi thérapeutique pharmacologique** avec dosages plasmatiques pour évaluer l'exposition de l'ITK

CYP substrates

From Hôpitaux Universitaires de Geneve

Isoenzyme CYP	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
Antinéoplasiques							
5-fluorouracile							
Anastrozole							
Bevacizumab							
Capécitabine							
Carboplatine							
Cisplatine							
Cyclophosphamide			■	■			■
Dexrazoxane							
Docétaxel							■
Doxorubicine					■		
Epirubicine					■		
Exemestane							■
Fulvestrant							■
Gemcitabine							■
Lapatinib							■
Letrozole							■
Méthotrexate							■
Mitoxantrone							■
Paclitaxel							■
Tamoxifène		■	■		■	■	■
Trastuzumab							■
Vincristine							■
Vinorelbine						■	■
Antiémétiques							
Aprépitant		■		■			■
Dompéridone							■
Granisétron							■
Métoclopramide		■			■		■
Ondansétron		■	■				■
Palonosétron		■					■
Tropisétron					■		■
Corticoïdes							
Dexaméthasone							■
Méthylprednisolone							■
Prednisolone							■
Prednisone							■
Antalgiques							
Buprénorphine							■
Codéine						■	■
Fentanyl							■
Hydromorphone							■
Morphine						■	■
Oxycodone						■	■

Isoenzyme CYP	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
Paracétamol							
Sufentanil							■
Tramadol						■	■
Anticoagulants							
Acénocoumarol		■			■		
Warfarine		■			■		
Antiulcéreux							
Cimétidine							
Esoméprazole					■		■
Lansoprazole			■				■
Omeprazole					■		■
Pantoprazole				■	■		
Ranitidine		■			■		
Médicaments du SNC							
Acide valproïque				■			
Alprazolam				■			■
Carbamazépine			■				
Chlorpromazine		■				■	
Clonazépam		■					■
Diazépam				■			■
Flunitrazépam				■			■
Fluoxétine			■	■	■		■
Fluvoxamine		■					■
Gabapentine							■
Halopéridol		■					■
Midazolam		■					■
Paroxétine							■
Phénobarbital				■			■
Phénytoïne				■			■
Sertraline		■	■				■
Zolpidem		■					■
Zopiclone		■					■
Alimentation et plantes							
Choux, brocolis							
Ethanol							
Jus de pamplemousse							
Millepertuis							
Sauge							
Tabac							
THC							■

Voie métabolique majeure ■
Voie métabolique mineure ■

CYP inhibitors

From Hôpitaux Universitaires de Geneve

Isoenzyme CYP	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
Antinéoplasiques							
5-fluorouracile							
Anastrozole							
Bevacizumab							
Capécitabine							
Carboplatine							
Cisplatine							
Cyclophosphamide							
Dexrazoxane							
Docétaxel							
Doxorubicine							
Epirubicine							
Exemestane							
Fulvestrant							
Gemcitabine							
Lapatinib							
Letrozole							
Méthotrexate							
Mitoxantrone							
Paclitaxel							
Tamoxifène							
Trastuzumab							
Vincristine							
Vinorelbine							
Antiémétiques							
Aprépitant							
Dompéridone							
Granisétron							
Métoclopramide							
Ondansétron							
Palonosétron							
Tropisétron							
Corticoïdes							
Dexaméthasone							
Méthyprednisolone							
Prednisolone							
Prednisone							
Antalgiques							
Buprénorphine							
Codéine							
Fentanyl							
Hydromorphone							
Morphine							
Oxycodone							

Isoenzyme CYP	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
Paracétamol							
Sufentanil							
Tramadol							
Anticoagulants							
Acénocoumarol							
Warfarine							
Antiulcéreux							
Cimétidine							
Esoméprazole							
Lansoprazole							
Omeprazole							
Pantoprazole							
Ranitidine							
Médicaments du SNC							
Acide valproïque							
Alprazolam							
Carbamazépine							
Chlorpromazine							
Clonazépan							
Diazépam							
Flunitrazépam							
Fluoxétine							
Fluvoxamine							
Gabapentine							
Halopéridol							
Midazolam							
Paroxétine							
Phénobarbital							
Phénytoïne							
Sertraline							
Zolpidem							
Zopiclone							
Alimentation et plantes							
Choux, brocolis							
Ethanol							
Jus de pamplemousse							
Millepertuis							
Sauge							
Tabac							
THC							

Inhibiteur puissant

Inhibiteur modéré



Madame S.



▶ Antécédents médicaux

- ▶ Hypertension artérielle (2009)
- ▶ Infarctus du myocarde (2011)
- ▶ Cancer du sein HER2+ métastatique diagnostiqué en 2016
 - ▶ 2nde ligne

▶ Prescriptions en cours

Prescription
du cardiologue

Prescription
du médecin
traitant

Prescription
de l'oncologue
médical

- ▶ Altération de l'état général, amaigrissement, fatigue.
- ▶ Décision d'hospitalisation par son oncologue
- ▶ Critères positifs d'éligibilité pour une **conciliation médicamenteuse** d'entrée
 - Entretien avec patiente et collecte DP et ordonnances de la patiente

Madame S.

► Elaboration du BMO

Nom des médicaments	Observations et conseils
<i>Traitements de chimiothérapie</i>	
Capécitabine 500mg	
Capecitabine 150mg	30 minutes après le repas
Lapatinib 150 mg	1 heure avant ou 1 heure après le repas
<i>Traitements habituels</i>	
Enalapril 20mg	
Kardégic 75mg	
Aténolol 50mg	
Atorvastatine 40mg	
Bromazépam 6 mg	
Paracétamol 500mg	Si douleurs, max 8/j
Tramadol 50mg	1 gélule toutes les 4h si persistance des douleurs
Lopéramide 2mg	Si diarrhées, max 8/j
Dompéridone 10mg	Si nausées

Au décours de l'entretien patiente

Mme S indique qu'elle prend depuis 1 semaine de la clarithromycine (500mg/j) car sinusite (traitement de son mari). Elle n'a voulu aller voir son généraliste.....

+ prescription lanzor 30 mg depuis 2 mois

Madame S.

Caractéristiques PK clarithromycine :

- ▶ **Comme d'autres macrolides : inhibiteur puissant du CYP 3A4**
- ▶ **Risque de surexposition au lapatinib**
- ▶ RCP « à éviter » sans précision pour la clarithromycine

 **arrêt**

Lansoprazole (IPP):

- ▶ solubilité lapatinib pH-dépendante. Diminution de l'exposition mais impact potentiellement faible (diminution de l'exposition de 27%)

maintien possible si nécessaire

Analyse quantitative par DDI Predictor

SUBSTRATE LAPATINIB	Fraction metabolized by each CYP				
	3A4	2D6	2C9	2C19	1A2
	0.73	0	0	0	0

INHIBITOR CLARITHROMYCIN 500-1000 MG/D	Inhibition potency with respect to each CYP				
	3A4	2D6	2C9	2C19	1A2
	-0.88	0	0	-0.5	0

AUC*/AUC 2.8

IM en oncologie : références bibliographiques

Van Leeuwen. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. Br J Cancer. 2013 ;108(5):1071-8

Bulsink A. Characteristics of potential drug-related problems among oncology patients. Int J Clin Pharm (2013) 35:401–407

Riechelmann. Drug interactions in oncology: how common are they? Ann Oncol. 2009;20(12):1907-12

Bayraktar-Ekincioglu. Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic : a retrospective descriptive study. European Journal of Hospital Pharmacy 2014; 21:216-221.

Gay. Pharmacokinetic drug-drug interactions of TKI :A focus on cytochrome P450, transporters, and acid suppression therapy. Hematol Oncol 2017 Sep;35(3):259-280.

Teo YL. Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with TKI: current understanding, challenges and recommendations. Br J Clinical Pharmacol 2015 Feb;79(2):241-53.

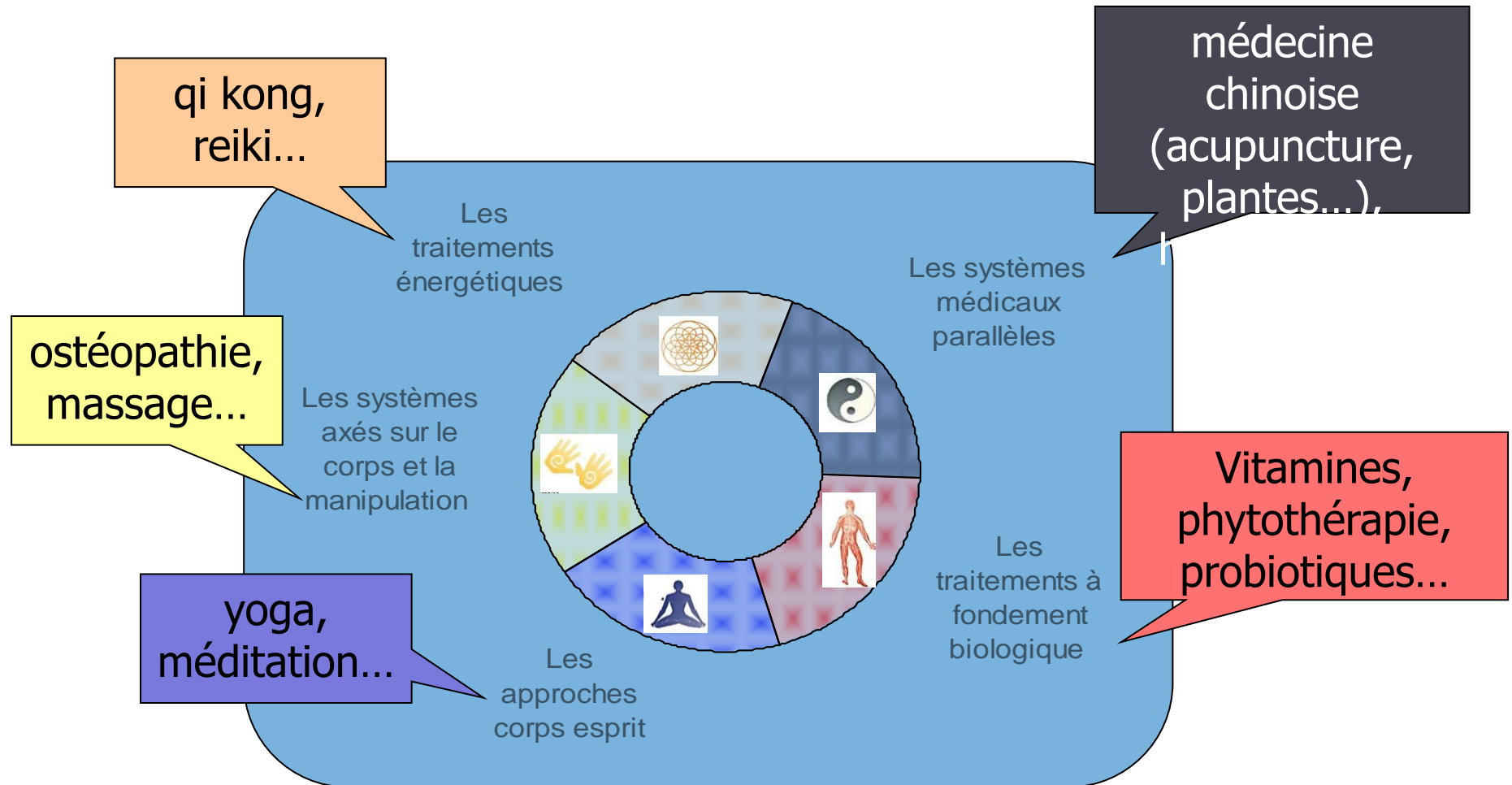
Tian. CYP3A4-mediated pharmacokinetic interactions in cancer therapy. Curr Drug Metabol 2014;15(8):808-17.

Les médecines alternatives ou complémentaires (MAC)

- ▶ **Les « médecines parallèles » :**
= groupe de pratiques médicales, soins, produits, qui ne sont pas considérés comme faisant partie des médecines conventionnelles.
- ▶ Médecines alternatives
- ▶ Médecines complémentaires
- ▶ Médecine intégrée



Classification des médecines complémentaires



Recours aux médecines complémentaires en cancérologie

- ▶ Environ 40% des patients (10 - 95% dans le monde)¹
- ▶ 20-70% des patients ne le disent pas à leurs médecins ¹
- ▶ Objectifs
 - ▶ Diminuer les effets indésirables
 - ▶ Renforcer l'immunité
 - ▶ Traiter le cancer

1. Davis EL et al. Cancer patient disclosure and patient-doctor communication of complementary and alternative medicine use: a systematic review. *Oncologist* 2012

Risques avec les médecines complémentaires*

- ▶ Toxicité (*Kava*)
- ▶ Contaminations (*PC-SPES*)
- ▶ Interactions (Pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques)

« *Primum non nocere* »

* Ben Arye E et al. Potential risks associated with traditional herbal medicine use in cancer care: a study of middle eastern oncology healthcare Professionals. *Cancer* 2016

Interactions pharmacocinétiques avec les médecines complémentaires

- ▶ Interactions pharmacocinétiques*
 - ▶ Ginkgo Biloba: inhibition CYP3A4
 - ▶ Ginseng: inhibition CYP3A4 (imatinib)**
 - ▶ Echinacea: Induction CYP3A4
 - ▶ Kava Kava: :induction CYP3A4
 - ▶ **Millepertuis**: Inducteur ++



⇒ Interactions potentielles avec les thérapies orales

* R. Collado-Borrell. Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food : an issue to take into account. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016

** Bilgi N. Imatinib and panax ginseng: a potential interaction resultating in liver toxicity. *Ann Pharmacother* 2010



Interactions pharmacodynamiques avec les médecines complémentaires

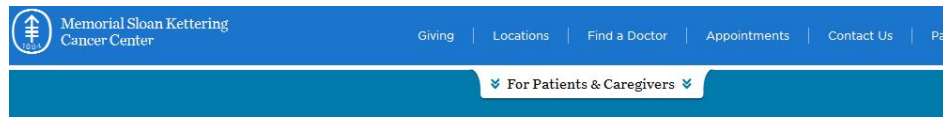
- ▶ **Antioxydants**
 - ▶ Vitamine C, E
 - ▶ Sélénium,
 - ▶ Thé vert
 - ▶ Zinc
 - ▶ Beta-carotène
- ⇒ **à déconseiller***

**[Lawenda BD](#) et al - Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy?
, J Natl Cancer Inst. 2008 Jun 4;100(11):773-83.*



Outils disponibles pour les médecines complémentaires

► MSKCC About herbs, NCCIH, Hedrine



INTEGRATIVE MEDICINE / ABOUT HERBS, BOTANICALS & OTHER PRODUCTS / SEARCH ABOUT HERBS

Green Tea

Integrative Medicine

Our Approach

Therapies, Classes & Workshops +

About Herbs, Botanicals & Other Products -

Overview

Search About Herbs

Herbs, Botanicals & Other Products: FAQs



Common Names

- Chinese tea
- green tea extract
- green tea polyphenols
- epigallocatechin gallate

Jump to: [For Patients & Caregivers](#) | [For Healthcare Professionals](#)



National Center for
Complementary and
Integrative Health

NIH...Turning Discovery Into Health

Home

Health Info

Research

Grants & Funding



H E D R I N E
H E R B & D R U G I N T E R A C T I O N D A T A B A S E

HEDRINE recense les études cliniques et cas rapportés (case reports) d'interactions entre des plantes médicinales et des médicaments allopathiques. Figurent également des interactions potentielles via des mécanismes pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques.

Hedrine est toujours en cours de développement. Merci de votre patience.

Sources

Littérature scientifique, articles parus dans des revues internationales avec comité de lecture ou professionnelles (monographies du Vidal®, ...)

Accès

Site hébergé par l'Université Joseph Fourier - Grenoble (UJF).
Accès limité aux professionnels de santé.

Demande d'accès - Renseignements : [hedrine \[a\] ujf-grenoble.fr](mailto:hedrine [a] ujf-grenoble.fr)

Contrôles et validation

Site réalisé et maintenu par F. Souard (Maitre de Conférences en Pharmacognosie - UJF) et A. Fortuné (Ingénieur Pharmacie - UJF).
Les données sont périodiquement validées par C. Villier (Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble).

Entrer



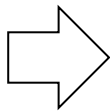
159 586 3734 1165

Mme Se signale qu'elle prend du resveratrol (extrait de *Vitis vinifera*)

▶ MSKCC About Herbs:

Contraindications

Patients with hormone-sensitive cancers should use caution, as resveratrol exhibits estrogen-like properties and activates transcription by both estrogen and androgen receptors that lead to the stimulation of cancer cell proliferation ⁽¹⁸⁾.



Contre indiquée en cas de cancers hormono-dépendants

▶ Hedrine

CYP3A4 (PC)

inhibiteur faible

Démonstré in vivo par étude clinique sur 42 sujets recevant 2x500mg 1 fois/jour pdt 28 jours (comprimé contenant 500mg de resvératrol et des excipients inertes). Augmentation de 33% (p=0.01) de l'AUC de la Buspirone. Inhibition du CYP3A4.

[2010, Cancer Prev Res \(Phila\) ; 3](#)

[\(9\):1168-75](#)
[2012, Planta Med; 78\(13\): 1428-57](#)



TAKE HOME MESSAGE



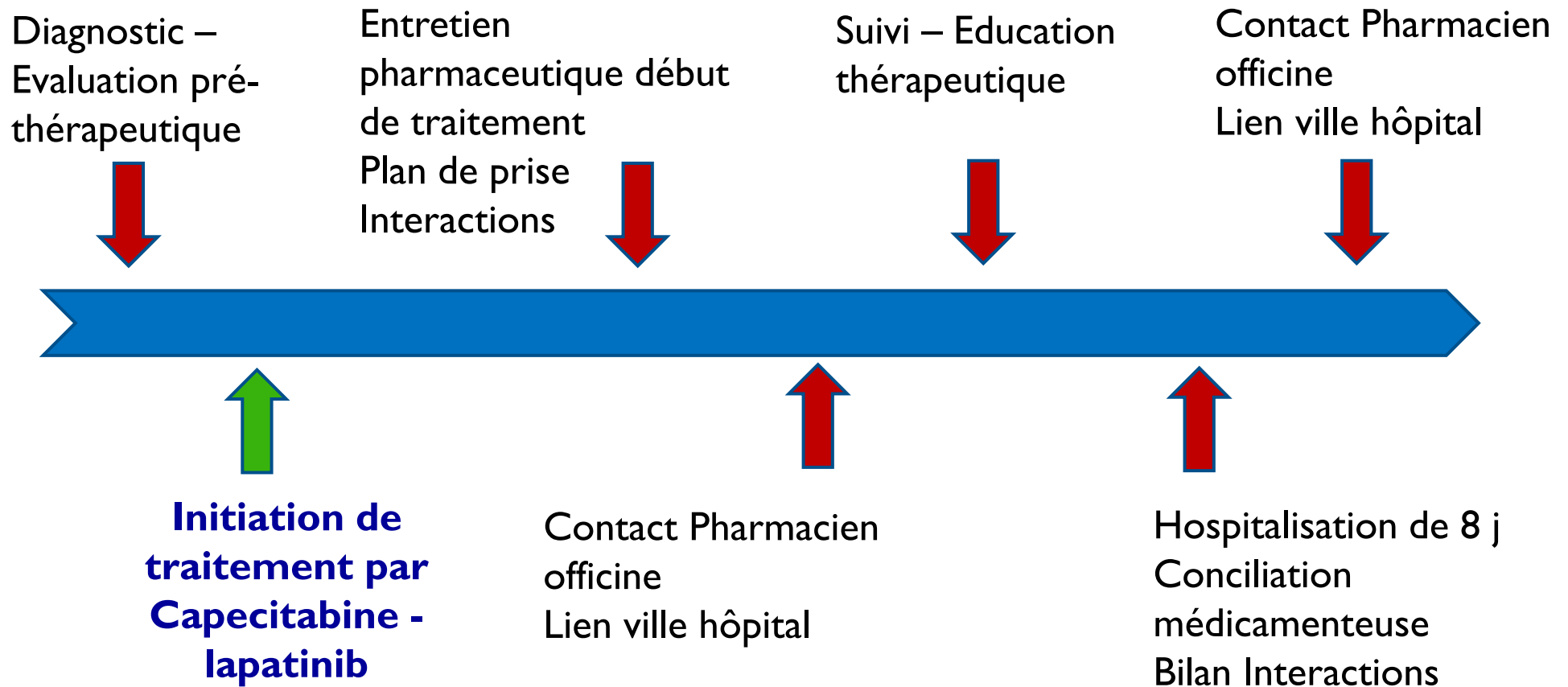
- ▶ Prévalence élevée du recours aux médecines complémentaires chez les patients cancéreux
- ▶ Nombreuses interactions potentielles thérapies orales - phytothérapie
- ▶ Discussion indispensable avec le patient des médecines complémentaires
- ▶ D'abord ne pas nuire!



**Synthèse des interventions pharmaceutiques
autour d'un cas clinique
Restitution**

Interventions pharmaceutiques et parcours de Mme SE....

Cancer du sein métastatique diagnostiqué en 2013



Interventions pharmaceutiques et parcours de Mme SE....

- ▶ **Restitution des messages clés par chaque intervenant pour chacune des interventions pharmaceutiques autour du cas clinique**
- ▶ **Questions – réponses avec participants**