



**HAL**  
open science

## Médicaments de la cancérologie. Cancer drugs

Jacques Buxeraud, Sébastien Faure

► **To cite this version:**

Jacques Buxeraud, Sébastien Faure. Médicaments de la cancérologie. Cancer drugs. Actualités Pharmaceutiques, 2019, 58, pp.18 - 29. 10.1016/j.actpha.2019.04.005 . hal-03486086

**HAL Id: hal-03486086**

**<https://hal.science/hal-03486086>**

Submitted on 20 Dec 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## Dochead dossier

### Sous-dochead L'essentiel sur les nouveaux médicaments à l'officine

## Médicaments de la cancérologie

Jacques Buxeraud<sup>a,\*</sup>

Professeur émérite des Universités

Sébastien Faure<sup>b</sup>

Professeur des Universités

<sup>a</sup>Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

<sup>b</sup>UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

*\*Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : [jacques.buxeraud@unilim.fr](mailto:jacques.buxeraud@unilim.fr) (J. Buxeraud).

## Résumé

En oncologie, plusieurs médicaments ont récemment obtenu une autorisation de mise sur le marché, notamment des thérapeutiques antinéoplasiques ciblées. Ces spécialités, qui s'administrent par voie orale, ont la particularité de posséder des indications dans certains types précis de cancers et de présenter une meilleure tolérance qu'une chimiothérapie cytotoxique. Leur coût reste cependant élevé.

© 2019

**Mots clés** – antinéoplasique ; inhibiteur de tyrosine kinase ; thérapie ciblée

**Summary à venir**

© 2019

**Keywords à venir**

De nombreuses spécialités indiquées en cancérologie ont été mises à la disposition des professionnels de santé en 2018 : l'alectinib (Alecensa®), un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) pour le cancer bronchique ; le cabozantinib (Cabométyx®), un inhibiteur de protéine kinase (IPK) pour le cancer rénal ; l'olaparib (Lynparza®), un antinéoplasique bloquant les enzymes poly (ADP-ribose) polymérase (PARP) indiqué dans le cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif ; le sonidégib (Odomzo®), un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog pour le carcinome basocellulaire (CBC) ; le palpociclib (Ibrance®), un IPK pour le cancer du sein ; l'ixazomib (Ninlaro®), un inhibiteur de protéasome pour le myélome multiple ; le vénétoclax (Venclyxto®), un antinéoplasique pour la leucémie lymphoïde chronique. Quant au rolapitant (Varuby®), c'est un nouvel antiémétique indiqué dans les nausées et vomissements induits par la chimiothérapie.

## T1 Un ITK pour le cancer bronchique

**TEG1 Spécialité** : Alecensa® (alectinib), laboratoire Roche [1,2].

**TEG1 Présentation** : gélule à 150 mg (boîte de 224).

**TEG1 Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

**TEG1 Remboursement Sécurité sociale** à 100 %. Collectivités.

**TEG1 Amélioration du service médical rendu (ASMR)** : IV.

**TEG1 Alecensa® est indiqué en monothérapie chez l'adulte ayant un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), avancé, avec un réarrangement du gène *anaplastic lymphoma kinase* (ALK-positif) soit en première ligne de traitement, soit chez les patients adultes préalablement traités par crizotinib (Xalkori®).**

**TEG1 Le statut ALK-positif du CBNPC** doit donc être établi avant l'instauration du traitement. Cette mutation serait observée chez 3 à 5 % des patients atteints de CBNPC en France, selon les dernières données de l'Institut national du cancer (INCa) [3].

**TEG1 L'alectinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ALK et RET<sup>1</sup>** hautement sélectif et puissant. Il a démontré une activité contre les formes mutantes de l'enzyme ALK, dont les mutations responsables de la résistance au crizotinib. Le principal métabolite de l'alectinib (M4) possède également une activité et une puissance *in vitro* similaires.

## T2 Posologie

**TEG1** La posologie recommandée est de **600 mg**, soit quatre gélules de 150 mg deux fois par jour au cours d'un repas. La posologie quotidienne totale est donc de 1 200 mg.

**TEG1** Des réductions de dose s'avèrent parfois nécessaires :

- chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la posologie initiale recommandée est de 450 mg deux fois par jour au cours d'un repas (posologie quotidienne totale de 900 mg) ;
- en cas d'effets indésirables importants, la posologie doit être réduite par palier de 150 mg deux fois par jour en fonction de la tolérance. Le traitement par Alecensa® doit être définitivement arrêté en cas d'intolérance à la dose de 300 mg deux fois par jour.

## **T2** Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'apparaisse une toxicité inacceptable.

## **T2** Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique la prise de Alecensa®. Par ailleurs, ce médicament contient 33,7 mg de lactose et 6 mg de sodium (laurylsulfate de sodium) par gélule.

## **T2** Effets indésirables

Au cours des études cliniques, des effets indésirables ont été fréquemment rapportés ( $\geq 20\%$ ) : anémie, troubles digestifs (constipation, nausées, diarrhées, vomissements), perturbations biologiques (augmentation de la bilirubinémie, des taux d'aspartate aminotransférase [ASAT] et alanine aminotransférase [ALAT], de la phosphatase alcaline, de la créatine phosphokinase [CPK]), éruption cutanée, myalgies, œdèmes (localisé, généralisé, palpébral, péri-orbital, facial) et augmentation de poids.

## **T2** Précautions et surveillance du traitement

**TEG1** La surveillance pulmonaire permet de déceler tout symptôme évocateur d'une pneumopathie. Alecensa® doit être immédiatement interrompu en cas de diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse/pneumopathie inflammatoire et être définitivement arrêté si nécessaire.

**TEG1** La surveillance hépatique repose sur le dosage des ALAT, ASAT et de la bilirubine totale à l'initiation du traitement, puis toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois. Par la suite,

elle doit être périodique. En fonction de la sévérité des effets indésirables, Alecensa® devra être interrompu, puis repris au palier de dose inférieur, ou arrêté définitivement.

**TEG1 Toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée** doivent être déclarées par les patients. Le taux de CPK est évalué toutes les deux semaines durant le premier mois de traitement et lorsqu'il est cliniquement indiqué chez des personnes déclarant des symptômes. Selon la sévérité de son augmentation, Alecensa® doit être interrompu, puis repris à la même dose ou à une dose inférieure.

**TEG1 La fréquence cardiaque et la pression artérielle** doivent être surveillées en cas d'indication clinique. La survenue de bradycardies symptomatiques, antérieurement rapportée, ne rend pas nécessaire une adaptation de la posologie. Si les patients présentent un tel trouble ou des événements menaçant le pronostic vital, l'utilisation de traitements concomitants favorisant la bradycardie, d'une part, et antihypertenseurs, d'autre part, doit être évaluée. Le traitement par Alecensa® peut aussi être adapté.

**TEG1 Ce médicament contenant du lactose**, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

## **T2 Interactions médicamenteuses**

Une surveillance appropriée est recommandée chez les sujets prenant :

- des inducteurs ou des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A (CYP3A) ;
- des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) ou de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).

Enfin, l'efficacité d'une administration concomitante de contraceptifs oraux peut être réduite.

## **Encadré**

### **Alecensa®, femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement**

**TEG1 Les femmes en âge de procréer** doivent utiliser des méthodes contraceptives hautement efficaces durant le traitement par Alecensa® et pendant au moins trois mois après son arrêt. En effet, ce médicament peut entraîner des malformations fœtales lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

**TEG1 Les femmes enceintes au cours du traitement ou durant les trois mois suivant son arrêt** doivent contacter leur médecin car il existe un risque potentiel pour le fœtus.

**TEG1 L'allaitement** est proscrit.

**Respecter cet emplacement pour l'encadré / sur 1 colonne + marge ou 1 colonne**

## **T1 Un IPK pour le cancer rénal**

**TEG1 Spécialité** : Cabometyx® (cabozantinib), laboratoire Ipsen Pharma.

**TEG1 Présentation** : comprimé pelliculé à 20, 40 et 60 mg (flacons de 30).

**TEG1 Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

**TEG1 Remboursement Sécurité sociale** à 100 %. Collectivités.

**TEG1 ASMR** : III par rapport à évérolimus.

**TEG1 Cabometyx® est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé** chez les patients adultes :

- à risque intermédiaire ou élevé et non traité antérieurement ;
- après une thérapie ciblée des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

**TEG1 Le cabozantinib inhibe plusieurs récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK)** impliqués dans la croissance et l'angiogenèse tumorale, le remodelage osseux pathologique, la résistance aux médicaments et la progression métastatique du cancer : facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique (MET) et facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF). De plus, il inhibe diverses autres tyrosines kinase. En conséquence, ce médicament freine la croissance tumorale et provoque une régression tumorale et/ou une inhibition de la formation de métastases (tests réalisés sur un large éventail de modèles précliniques de tumeurs) [4-6].

## **T2 Posologie**

**TEG1 La dose recommandée est de 60 mg** une fois par jour. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être écrasés. Il convient d'informer les patients qu'ils ne doivent rien manger au moins deux heures avant et jusqu'à une heure après la prise de Cabometyx®.

**TEG1 Des réductions de posologie** peuvent être nécessaires en cas de survenue d'effets indésirables suspectés d'être liés au traitement et qui, s'ils persistent, sont susceptibles de devenir graves ou intolérables. Il convient de les réaliser par palier de 40 mg, puis 20 mg par jour.

**TEG1 Une interruption du traitement** est recommandée en cas de toxicité de grade  $\geq 3$  ou de grade 2 intolérable.

## T2 Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé pour le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

## T2 Contre-indications

L'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients constitue une contre-indication à la prise de cabozantinib.

Cabometyx® n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévères.

Ce médicament contient du lactose.

## T2 Effets indésirables

**TEG1 Certains effets indésirables surviennent généralement précocement** : hypocalcémie, hypokaliémie, thrombocytopénie, hypertension artérielle (HTA), syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire ou syndrome mains-pieds (SEPP), protéinurie et effets gastro-intestinaux (douleur abdominale, inflammation des muqueuses, constipation, diarrhées et vomissements).

**TEG1 Les effets le plus fréquemment rapportés** sont les suivants : HTA, diarrhées, constipation, nausées, vomissements, dyspepsie, dysgueusie, appétit diminué, diminution de poids, stomatite, SEPP, embolie pulmonaire, fatigue et hypomagnésémie, élévation des ASAT et des ALAT, numération plaquettaire diminuée et anémie.

## T2 Précautions et surveillance du traitement

**TEG1 La plupart des effets indésirables survenant au début du traitement**, le patient doit être surveillé de façon rapprochée pendant les huit premières semaines afin de déterminer si une adaptation de la dose est nécessaire.

**TEG1 Au niveau digestif**, les symptômes éventuels de perforations et de fistules, y compris d'abcès et de septicémie, doivent être détectés, particulièrement chez les sujets qui souffrent de maladies inflammatoires de l'intestin, de tumeurs du tractus digestif ou qui présentent des complications d'une chirurgie digestive antérieure. La surveillance doit être rapprochée. Une diarrhée persistante ou récurrente sous cabozantinib peut constituer un facteur de risque de fistule anale. Le traitement doit être interrompu chez les patients présentant une perforation gastro-intestinale ou une fistule ne pouvant être prises en charge de façon appropriée.

**TEG1 Un suivi cardiovasculaire** doit être mis en place.

- la surveillance tensionnelle doit être systématique, la dose devant être réduite si l'HTA persiste malgré un traitement antihypertenseur alors qu'en cas d'HTA sévère et persistante, le médicament doit être arrêté ;
- le cabozantinib doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un antécédent d'allongement de l'intervalle QT, prenant des médicaments antiarythmiques ou présentant des maladies cardiaques préexistantes, une bradycardie ou une anomalie électrolytique ; pendant le traitement, une surveillance régulière de l'électrocardiogramme (ECG) et des électrolytes (calcium, potassium, magnésium) est nécessaire ;
- la prescription requiert également des précautions chez les sujets présentant un risque ou des antécédents d'événements thromboemboliques, le traitement devant être arrêté chez ceux qui développent un infarctus aigu du myocarde ou toute autre complication thromboembolique artérielle cliniquement significative ;
- le cabozantinib ne doit pas être administré aux patients qui présentent ou sont à risque de présenter une hémorragie sévère.

**TEG1 Pour prévenir toute difficulté de cicatrisation**, l'administration doit être arrêtée au moins 28 jours avant une opération chirurgicale programmée, y compris une chirurgie dentaire. Après l'intervention, il peut être repris si le clinicien le juge possible.

**TEG1 Dans les cas de SEPP sévères**, il faut envisager l'arrêt du traitement. Ce dernier pourra être repris à une dose plus faible après résolution du SEPP à un grade  $\leq 1$ .

**TEG1 Le taux de protéines dans les urines** doit être surveillé régulièrement pendant le traitement, qui doit être stoppé chez les patients qui développent un syndrome néphrotique.

**TEG1 Une leuco-encéphalopathie postérieure réversible (LEPR)**, également connu sous le nom de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), doit être envisagée chez toute personne présentant des symptômes tels que convulsions, maux de tête, troubles visuels, confusion ou altération des fonctions mentales. Le traitement par cabozantinib doit être arrêté en cas de LEPR.

## **T2 Interactions médicamenteuses**

**TEG1 Les inhibiteurs puissants du CYP3A4** (ritonavir, itraconazole, érythromycine, clarithromycine et jus de pamplemousse) doivent être utilisés avec prudence et l'administration régulière de médicaments inducteurs puissants de CYP3A4 doit être évitée (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou préparations à base de plantes contenant du millepertuis).

**TEG1 Il convient de mettre en garde les patients quant à la prise de substrats de la P-gp** (par exemple, fexofénadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran étexilate, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan).

**TEG1** La prudence est également requise lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la MRP2 (ciclosporine, éfavirenz et emtricitabine).

**TEG1** Divers autres médicaments appellent des précautions : contraceptifs, colestyramine et warfarine.

### Encadré

#### **Cabometyx<sup>®</sup>, femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement**

**TEG1** Les femmes et hommes en âge de procréer, ainsi que par leurs partenaires, doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces (contraception orale et mécanique) pendant toute la durée du traitement par cabozantinib et au moins quatre mois après son arrêt.

**TEG1** Les femmes enceintes au cours du traitement ou durant les quatre mois suivant son arrêt doivent contacter leur médecin car il existe un risque potentiel pour le fœtus. Le cabozantinib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que la situation clinique ne justifie le traitement.

**TEG1** L'allaitement est proscrit pendant le traitement et pendant au moins quatre mois après son arrêt.

**Respecter cet emplacement pour l'encadré / sur 1 colonne + marge ou 1 colonne**

### **T1 Un antinéoplasique pour traiter trois cancers**

**TEG1 Spécialité** : Lynparza<sup>®</sup> (olaparib), laboratoire Astra Zeneca.

**TEG1 Présentation** : gélule à 50 mg (boîte de 448, quatre flacons de 112), comprimé pelliculé à 100 mg (boîte de 112, deux boîtes de 56), comprimé pelliculé à 150 mg (boîte de 112, deux boîtes de 56).

**TEG1 Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

**TEG1 Remboursement Sécurité sociale** à 100 %. Collectivités.

**TEG1 ASMR** : IV.

**TEG1** Lynparza<sup>®</sup> est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif. Ce cancer doit être récidivant, sensible à une chimiothérapie à base de platine et avec une mutation du gène *BRCA* germinale et/ou somatique (mutation qui perturbe le fonctionnement normal du gène) [7-10].

**TEG1 L'olaparib bloque les enzymes PARP** qui ont pour mission de réparer les cassures simples brin de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Lorsque ces enzymes sont inhibées, après un certain nombre de cycles de réplication, ce blocage entraîne la mort des cellules cancéreuses, étant donné que les cellules cancéreuses ont une quantité élevée d'ADN endommagé par rapport aux cellules normales. L'utilisation de ce médicament est limitée aux patientes présentant une mutation délétère du gène du cancer du sein (*Breast Cancer [BRCA]*, **encadré 1**), c'est-à-dire perturbant son fonctionnement normal. Lorsque les PARP sont bloquées par l'olaparib, les cassures de l'ADN ne sont pas réparées par la voie BRCA dans les cellules avec protéine BRCA déficiente, mais la réparation est possible, par cette même voie, au niveau des cellules normales.

#### **Encadré 1. Mutations d'un gène BRCA et risque de cancer du sein**

Les femmes porteuses d'anomalies héréditaires spécifiques, y compris les mutations d'un gène *Breast Cancer (BRCA)*, présentent un risque accru de développer un cancer du sein (entre 40 et 85 % en cas de mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2*) et ceci, plus souvent avant la ménopause. De plus, il est courant que d'autres membres de leur famille soient ou aient été atteints par cette maladie.

Si ce marqueur génétique indique un surrisque, il offre aussi désormais la possibilité de proposer un traitement ciblé aux femmes chez qui un cancer du sein avec mutation germinale d'un gène *BRCA* a déjà été diagnostiqué.

#### **Sur 1 colonne près de son appel**

## **T2 Posologie**

**TEG1 La posologie recommandée est de 400 mg** (huit gélules) deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg. Le traitement doit être commencé au plus tard huit semaines après la fin du schéma posologique à base de platine. Les gélules s'administrent impérativement au moins une heure après la prise de nourriture et il convient de s'abstenir de manger pendant au moins les deux heures suivantes.

**TEG1 Des diminutions de dose** sont nécessaires dans certaines situations. La posologie sera de :

- 200 ou 100 mg deux fois par jour en cas de survenue d'effets indésirables (nausées, vomissements, diarrhées et anémie) ;
- 200 ou 150 mg deux fois par jour lors d'une co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A ;
- 300 mg deux fois par jour en présence d'une insuffisance rénale modérée.

## **T2 Durée du traitement**

Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente.  
Il n'existe pas de données concernant la prescription d'un nouveau traitement par Lynparza® après une nouvelle rechute.

## **T2 Contre-indications**

Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique la prise d'olaparib.

L'allaitement est proscrit pendant le traitement et jusqu'à un mois après la dernière prise.

## **T2 Effets indésirables**

**TEG1 Certains effets indésirables ont été fréquemment observés ( $\geq 10\%$ )** au cours des essais cliniques chez les patientes recevant Lynparza® en monothérapie : nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, fatigue, céphalées, dysgueusie, diminution de l'appétit, sensations vertigineuses et anémie.

**TEG1 D'autres effets ont été rapportés** tels que pneumopathie, syndromes myélodysplasiques ou leucémies aigües myéloïdes.

## **T2 Précautions et surveillance du traitement**

**TEG1 Compte tenu de la toxicité hématologique du traitement**, la détermination initiale de la numération-formule sanguine complète, suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des douze premiers mois, puis périodiquement. L'objectif est de détecter des changements cliniquement significatifs de ces paramètres qui pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire.

**TEG1 En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires**, tels que dyspnée, toux et fièvre, ou de détection d'une anomalie à la radiographie thoracique, l'administration de Lynparza® doit être interrompue et des examens être rapidement initiés. Si la pneumopathie est confirmée, le traitement doit être arrêté et la patiente prise en charge de manière appropriée.

## **T2 Interactions médicamenteuses**

**TEG1 L'efficacité de certains contraceptifs hormonaux** peut être réduite sous olaparib.

**TEG1 La prise de Lynparza® et d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A** n'est pas recommandée. En cas de co-administration, la dose d'olaparib sera réduite.

**TEG1 De même, l'administration concomitante avec des inducteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas conseillée.** Si elle s'avère nécessaire, le prescripteur doit prendre en compte le fait que l'efficacité de Lynparza® peut être considérablement réduite.

**TEG1 De nombreuses autres interactions sont mentionnées :** avec les substrats de la P-gp (par exemple, statines<sup>2</sup>, digoxine, dabigatran et colchicine), de la BCRP (méthotrexate, rosuvastatine et sulfasalazine notamment), de l'OATP1B1 (tels que bosentan, glibenclamide, répaglinide, statines et valsartan), de l'OTC1 (comme la metformine) et de l'OTC2 (la créatinine sérique, par exemple).

### Encadré

#### Lynparza®, femmes en âge de procréer, grossesse et allaitement

**TEG1 Chez les femmes en âge de procréer,** un test de grossesse est effectué en amont de la prescription. Une contraception doit être utilisée durant le traitement et pendant un mois après son arrêt. L'efficacité de certains contraceptifs hormonaux peut être réduite par l'olaparib. Par conséquent, l'ajout d'une méthode non hormonale et des tests de grossesse réguliers doivent être envisagés.

**TEG1 Lynparza® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse** ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace au cours du traitement et pendant un mois après la dernière prise.

**TEG1 L'allaitement** est contre-indiqué pendant le traitement et un mois après son arrêt.

**Respecter cet emplacement pour l'encadré / sur 1 colonne + marge ou 1 colonne**

### T1 Un antinéoplasique pour le CBC

**TEG1 Spécialité :** Odomzo® (sonidégib), laboratoire Sun Pharma France/RPG.

**TEG1 Présentation :** gélule à 200 mg (boîte de 30).

**TEG1 Prescription et délivrance :** médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie<sup>3</sup>. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

**TEG1 Remboursement Sécurité sociale** à 100 %. Collectivités.

**TEG1 ASMR :** IV.

**TEG1 Odomzo® est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant un CBC localement avancé** qui ne relève pas d'une chirurgie curative ou d'une radiothérapie.

**TEG1** Le sonidégib est un inhibiteur de la voie de signalisation Hedgehog (Hh) ; une signalisation aberrante de cette voie est liée à la pathogenèse de plusieurs types de cancer, dont le CBC. Ce médicament, en se liant à la molécule Smo, inhibe la signalisation Hh, ce qui bloque la transduction du signal [11-13].

## T2 Posologie

**TEG1** La dose recommandée est de 200 mg, une fois par jour, au moins deux heures après un repas et une heure avant le suivant, en respectant le même horaire chaque jour.

**TEG1** La survenue d'effets indésirables importants, l'élévation des taux de CPK ou l'apparition de troubles musculaires imposent une adaptation de posologie (200 mg tous les deux jours) ou une interruption du traitement. En raison de la longue demi-vie du sonidégib (28 jours) le plein effet d'une interruption de traitement ou d'un ajustement de la posologie ne survient généralement qu'après quelques semaines.

## T2 Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi aussi longtemps qu'un bénéfice clinique est observé ou jusqu'à ce qu'il entraîne une toxicité non acceptable.

## T2 Contre-indications

La prise de sonidégib est contre-indiquée dans certaines situations :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- grossesse et allaitement ;
- femmes en âge d'avoir des enfants qui ne respectent pas le programme de prévention de la grossesse ;
- patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares), en raison de la présence de lactose.

## T2 Effets indésirables

**TEG1** Des effets indésirables ont été fréquemment observés (au moins 10 % des patients) au cours des études cliniques : spasmes musculaires<sup>4</sup>, alopecie, dysgueusie, fatigue, nausées, douleur

musculosquelettique, diarrhées, perte de poids, diminution de l'appétit, myalgie, douleur abdominale, maux de tête, douleur, vomissements et prurit.

**TEG1** Les effets de grade 3 ou 4 le plus souvent rapportés (au moins 2 % des patients) ont été la fatigue, la perte de poids et les spasmes musculaires.

## T2 Précautions et surveillance du traitement

**TEG1** Le taux de CPK doit être contrôlé avant le début du traitement, mais aussi lorsque le contexte clinique le justifie, par exemple en cas de symptômes musculaires. Une élévation cliniquement importante rend nécessaire l'évaluation de la fonction rénale. L'apparition de tout signe musculaire doit être étroitement surveillée chez les sujets qui utilisent Odomzo® en association avec certains médicaments pouvant augmenter ce risque de toxicité.

**TEG1** Une surveillance cutanée systématique des patients atteints d'un CBC avancé est nécessaire car ils présentent un risque accru de développer un cancer épidermoïde cutané (CEC). Les CEC doivent être traités conformément au traitement de référence.

## T2 Interactions médicamenteuses

**TEG1** L'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A4 peut augmenter ou diminuer les concentrations de Odomzo® de manière significative.

**TEG1** Le sonidégib est un inhibiteur de la protéine BCRP, les patients utilisant de façon concomitante des substrats du transporteur BCRP doivent donc faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout effet indésirable. Les substrats du BCRP ayant une marge thérapeutique étroite (par exemple, méthotrexate, mitoxantrone, irinotécan et topotécan) doivent être évités.

**TEG1** Les patients traités par Odomzo® qui prennent également des médicaments connus pour accroître le risque de toxicité musculaire (inhibiteurs du CYP3A4, chloroquine, hydroxychloroquine, fibrates, pénicillamine, zidovudine, niacine et inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA [HMG-CoA] réductase) peuvent être exposés à un risque d'événements indésirables d'ordre musculaire. Une étroite surveillance de tous les patients est requise et, le cas échéant, des adaptations posologiques doivent être envisagées.

## Encadré

**Odomzo®, femmes en âge de procréer, grossesse, allaitement et hommes [14]**

**TEG1** Les femmes en âge de procréer sont appelées à respecter le programme de prévention de la grossesse d'Odomzo®. Elles doivent utiliser deux méthodes de contraception pendant toute la durée

du traitement, à moins qu'elles s'engagent à ne pas avoir de rapports sexuels (abstinence). Dans cette population, la prescription est limitée à un mois.

**TEG1 La grossesse** contre-indique la prise de sonidégib. Un test doit être réalisé dans les sept jours précédant l'initiation, puis tous les mois durant le traitement, même en cas d'aménorrhée. La prescription et la délivrance doivent avoir lieu dans les sept jours qui suivent un résultat négatif. Les femmes ne doivent pas commencer une grossesse pendant les 20 mois qui succèdent à la fin du traitement.

**TEG1 L'allaitement** est proscrit sous Odomzo® et pendant les 20 mois qui suivent la dernière prise.

**TEG1 Le sonidégib pouvant passer dans le sperme**, les patients de sexe masculin doivent toujours utiliser un préservatif (avec spermicide, si possible) lors des rapports sexuels et ce, pendant toute la durée de leur traitement et durant les six mois qui suivent son arrêt. Pendant cette période, ils ne doivent pas faire don de leur sperme.

**Respecter cet emplacement pour l'encadré / sur 1 colonne + marge ou 1 colonne**

### **T1 Un IPK pour le cancer du sein**

**TEG1 Spécialité** : Ibrance® (palpociclib), laboratoire Pfizer.

**TEG1 Présentation** : gélule à 75, 100 et 125 mg (boîte de 3 plaquettes de 7).

**TEG1 Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

**TEG1 Remboursement Sécurité sociale** à 100 %. Collectivités.

**TEG1 ASMR** : V par rapport par rapport au létrozole ou au fulvestrant dans la prise en charge du cancer du sein RH+/HER2- au stade avancé chez les femmes ménopausées.

**Ibrance® est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique**, ce dernier devant être positif aux récepteurs hormonaux (RH) et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2 (HER2 négatif)<sup>5</sup>.

**TEG1 Le palpociclib est utilisé en association avec :**

- un inhibiteur de l'aromatase ;
- le fulvestrant chez les patientes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

**TEG1 Chez les femmes en pré- ou périménopause**, l'hormonothérapie doit être associée à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (*luteinizing hormone-releasing hormone* [LH-RH]). Lorsqu'elles reçoivent Ibrance® en association avec un inhibiteur de l'aromatase,

une ablation ou une suppression ovarienne avec un agoniste de la LH-RH est requise en raison du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'aromatase.

**TEG1** Le palbociclib est un inhibiteur des kinases 4 et 6 dépendantes des cyclines (*cyclin-dependent kinases 4 and 6* [CDK]) hautement sélectif et réversible. La cycline D1 et les CDK4/6 se situent en aval de multiples voies de signalisation conduisant à une prolifération cellulaire. En inhibant les CDK4/6, le palbociclib réduit la prolifération cellulaire cancéreuse [15-17].

**Buxe\_illus2**

## T2 Posologie

**TEG1** La dose quotidienne recommandée est de 125 mg pendant 21 jours consécutifs, suivis par sept jours sans traitement (schéma qualifié de 3/1), constituant un cycle complet de 28 jours.

**TEG1** L'administration doit se faire avec de la nourriture, de préférence au cours d'un repas, et approximativement à la même heure chaque jour. Les gélules doivent être avalées entières (ne pas les mâcher, les broyer ni les ouvrir), aucune ne doit être ingérée si elle est brisée, fissurée ou endommagée d'une autre manière. Le palbociclib ne peut être administré avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse.

**TEG1** La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter des interruptions temporaires/reports de dose et/ou des réductions posologiques ou des interruptions définitives de traitement,

**TEG1** Chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, la dose recommandée est de 75 mg une fois par jour suivant le schéma 3/1.

**TEG1** Le palbociclib est administré en association avec :

- le létrozole à la dose de 2,5 mg par voie orale, une fois par jour, et de façon continue au cours du cycle de 28 jours ;
- le fulvestrant (Fulvestrant®) à raison de 500 mg par voie intramusculaire les jours 1, 15, 29, puis une fois par mois par la suite.

## T2 Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant qu'un bénéfice clinique est observé chez le patient ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

## T2 Contre-indications

Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique la prise de palpociclib.

Par ailleurs, l'utilisation concomitante de préparations à base de millepertuis est proscrite.

Enfin, Ibrance® contenant du lactose, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

## T2 Effets indésirables

**TEG1 Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %)**, tous grades confondus, ont été : neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, stomatite, anémie, alopecie et diarrhées.

**TEG1 Des effets de grade ≥ 3 liés au traitement ont également été souvent rapportés (≥ 2 %) :** neutropénie, leucopénie, anémie, fatigue et infections.

**TEG1 Des réductions posologiques ou l'arrêt du traitement** sont parfois nécessaires.

## T2 Précautions et surveillance du traitement

**TEG1 Chez les patients développant une neutropénie de grade 3 ou 4**, il est recommandé d'interrompre l'administration, de réduire la posologie ou de différer le début des cycles de traitement. Une surveillance adaptée doit être mise en place.

**TEG1 Ibrance® peut prédisposer à des infections**, dans la mesure où il présente des propriétés myélosuppressives. Les patients doivent être étroitement suivis et recevoir, le cas échéant, un traitement médical approprié. Tout épisode de fièvre doit être immédiatement signalé.

**TEG1 Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale**, une surveillance étroite vis-à-vis de tout signe de toxicité doit être mise en place. Il en est de même en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère.

## T2 Interactions médicamenteuses

**TEG1 Les inhibiteurs puissants du CYP3A** (clarithromycine, télithromycine, itraconazole, posaconazole, kétoconazole, voriconazole, lopinavir/ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, télaprévir, néfazodone et pamplemousse ou jus de pamplemousse) doivent être évités car ils peuvent induire une augmentation de la toxicité. Si la co-administration ne peut être évitée, la dose d'Ibrance® doit être réduite à 75 mg une fois par jour.

**TEG1 Les inducteurs puissants du CYP3A4** (carbamazépine, enzalutamide, phénytoïne, rifampicine et millepertuis) sont également proscrits car ils peuvent diminuer l'efficacité du palbociclib.

**TEG1 La dose des substrats du CYP3A avec un indice thérapeutique étroit** (par exemple, alfentanil, ciclosporine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus) peut devoir être réduite.

**TEG1 Les substrats de la P-gp** (tels digoxine, dabigatran et colchicine) ou de la BCRP (pravastatine, rosuvastatine et sulfasalazine, par exemple) peuvent voir leur action thérapeutique ainsi que leurs effets indésirables être augmentés.

### Encadré

**Ibrance<sup>®</sup>, femmes en âge de procréer, grossesse, allaitement et hommes**

**TEG1 Les femmes en âge de procréer recevant ce médicament et leurs partenaires de sexe masculin** doivent utiliser des méthodes contraceptives appropriées, telle une contraception à double barrière, au cours du traitement et pendant au moins trois ou 14 semaines après son arrêt.

**TEG1 Ibrance<sup>®</sup> n'est pas recommandé pendant la grossesse** et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

**TEG1 L'allaitement** est proscrit.

**TEG1 La fertilité masculine** peut être altérée sous palbociclib. Les hommes peuvent envisager une conservation de sperme en amont.

**Respecter cet emplacement pour l'encadré / sur 1 colonne + marge ou 1 colonne**

### T1 Un inhibiteur de protéasome pour le myélome multiple

**TEG1 Spécialité** : Ninlaro<sup>®</sup> (ixazomib), laboratoire Takeda France.

**TEG1 Présentation** : gélules à 2,3 mg, 3 mg et 4 mg (boîte de 3).

**TEG1 Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, aux médecins compétents en cancérologie ou en maladie du sang. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

**TEG1 Remboursement Sécurité sociale** à 65 %. Collectivités.

**TEG1 ASMR** : V.

**TEG1 Ninlaro® est indiqué, en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone,** dans le traitement du myélome multiple chez les patients adultes qui ont reçu au moins un traitement antérieur [18-20].

**TEG1 L'ixazomib est un inhibiteur du protéasome oral,** hautement sélectif et réversible (*encadré 2*) [21]. Il se lie de façon préférentielle et inhibe l'activité chymotrypsique de la sous-unité bêta 5 du protéasome 20S.

#### **Encadré 2. Les protéasomes**

Pour qu'une cellule fonctionne normalement, une élimination régulière des molécules altérées par oxydation est assurée par des systèmes enzymatiques, au premier rang desquels figure le protéasome, complexe macromoléculaire réunissant un grand nombre d'activités de dégradation de protéines endommagées.

Les protéasomes sont essentiels à de nombreux processus cellulaires tels que le cycle cellulaire, la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), l'apoptose, la transduction des signaux, la réponse immunitaire, le développement embryonnaire et le contrôle de la qualité des protéines.

#### **Sur 1 colonne près de son appel**

#### **T2 Posologie**

**TEG1 La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par semaine,** les jours 1, 8 et 15 d'un cycle de traitement de 28 jours.

**TEG1 Les posologies pour les deux produits associés sont de :**

- 25 mg de lénalidomide, une fois par jour, du jour 1 au jour 21 d'un cycle de traitement de 28 jours ;
- 40 mg de dexaméthasone les jours 1, 8, 15 et 22 d'un cycle de traitement de 28 jours.

**TEG1 Des adaptations de posologies sont parfois nécessaires** en cas d'effets indésirables, en particulier hématologiques et cutanées, mais aussi d'insuffisance hépatique modérée ou sévère et d'insuffisance rénale grave.

**TEG1 Avant d'initier un nouveau cycle de traitement,** il faut s'assurer que :

- le nombre absolu de neutrophiles soit  $\geq 1\,000/\text{mm}^3$  ;
- la numération plaquettaire soit  $\geq 75\,000/\text{mm}^3$  ;
- les toxicités non-hématologiques correspondent à nouveau à l'état basal du patient ou être  $\leq$  grade 1, selon l'avis du médecin.

## T2 Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable ou tant que la maladie ne progresse pas. La prise d'ixazomib en association avec le lénalidomide et la dexaméthasone pendant plus de 24 cycles doit s'appuyer sur une évaluation individuelle du bénéfice-risque car les données de tolérance et de toxicité au-delà de 24 cycles sont limitées.

## T2 Contre-indications

Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique l'utilisation de Ninlaro®.

## T2 Effets indésirables

**TEG1 Les effets le plus fréquemment rapportés** au cours des études cliniques ont été : diarrhées, thrombocytopénie, neutropénie, constipation, neuropathie périphérique, nausées, œdème périphérique, vomissements et infections des voies respiratoires supérieures.

**TEG1 Des événements indésirables graves** ( $\geq 2\%$  des patients) sont survenus : thrombocytopénie<sup>5</sup> et diarrhées.

**TEG1 Des affections oculaires** ont également été observées : vision trouble, sécheresse oculaire, conjonctivite et cataracte.

## T2 Précautions et surveillance du traitement

**TEG1 Une prophylaxie antivirale** doit être envisagée afin de diminuer le risque de réactivation du virus varicelle-zona.

**TEG1 La thromboprophylaxie** doit s'appuyer sur l'évaluation des risques sous-jacents et l'état clinique du patient.

**TEG1 Les numérations plaquettaires** doivent être évaluées au moins une fois par mois.

Une surveillance plus fréquente doit être envisagée durant les trois premiers cycles, conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP) du lénalidomide. La thrombocytopénie peut être traitée par des modifications posologiques et des transfusions de plaquettes.

**TEG1 Les troubles digestifs** sont susceptibles de nécessiter une prise en charge médicamenteuse (antiémétiques, anti-diarrhéiques, soins de support...) ou une adaptation des doses. En cas

d'événements gastro-intestinaux sévères, une surveillance du taux de potassium sérique est recommandée.

**TEG1 Afin de détecter d'éventuels symptômes de neuropathie périphérique**, le patient doit être surveillé. Ces troubles peuvent conduire à une modification de la dose.

**TEG1 Des cas d'œdème périphérique** ont été rapportés avec l'ixazomib. Le patient doit être examiné afin de déterminer les causes sous-jacentes et prodiguer les soins d'accompagnement si nécessaire.

**TEG1 Des réactions cutanées** nécessitant des soins d'accompagnement ou une modification de la dose peuvent survenir.

**TEG1 En prévention d'une hépatotoxicité**, les enzymes hépatiques doivent être surveillées régulièrement.

**TEG1 La confirmation d'un SEPR**, un syndrome neurologique rare et réversible qui peut se traduire par des convulsions, une HTA, des céphalées, une perte de connaissance et des troubles visuels, par imagerie cérébrale doit conduire à interrompre le traitement.

## T2 Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A (carbamazépine, phénytoïne, rifampicine, millepertuis) et d'ixazomib n'est pas recommandée.

### Encadré

#### Ninlaro®, femmes en âge de procréer, grossesse, allaitement et hommes

**TEG1 Les hommes et les femmes en âge de procréer** doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement et jusqu'à 90 jours après son arrêt. L'ixazomib étant administré en association avec la dexaméthasone, médicament connu pour être un inducteur faible à modéré du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ainsi que d'autres enzymes et transporteurs, l'efficacité des contraceptifs oraux peut être réduite. Par conséquent, une méthode barrière doit y être associée.

**TEG1 La grossesse** est proscrite sous ixazomib. Ce médicament est administré en association avec du lénalidomide, proche de la thalidomide, une substance active tératogène qui provoque des malformations néonatales graves et potentiellement mortelles. Les conditions du programme de prévention des grossesses du lénalidomide doivent être respectées par toutes les patientes, sauf si des données fiables confirment qu'elles ne peuvent pas tomber enceintes.

**TEG1 L'allaitement** doit être interrompu en raison de l'administration du lénalidomide.

**Respecter cet emplacement pour l'encadré / sur 1 colonne + marge ou 1 colonne**

## T1 Un antinéoplasique pour la LLC

**TEG1 Spécialité** : Venclyxto® (vénétoclax), laboratoire AbbVie.

**TEG1 Présentation** : comprimé pelliculé à 10 mg (boîte de 14), 50 mg (boîte de 7), 100 mg (boîtes de 7, 14 et 112).

**TEG1 Prescription et délivrance** : médicament en liste I, soumis à une prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladie du sang. Nécessite une surveillance particulière pendant le traitement.

**TEG1 Remboursement Sécurité sociale** à 100 %. Collectivités.

**TEG1 ASMR** : V.

**TEG1 Venclyxto® est indiqué pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

- 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 (**encadré 3**).

**TEG1 Une surexpression de *B-cell lymphoma 2* (BCL-2)** a été mise en évidence dans les cellules leucémiques de la LLC. Cette protéine agit en tant que médiateur de la survie tumorale et a été associée à la résistance à la chimiothérapie. Le vénétoclax est un puissant inhibiteur sélectif de cette protéine anti-apoptotique. En s'y liant, il permet de restaurer, de façon indirecte en libérant les protéines pro-apoptotiques, une activité d'apoptose qui déclenche la mort de la cellule tumorale surexprimant BCL-2 [22-25].

### Encadré 3. La leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie maligne qui se caractérise par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rates) de petits lymphocytes monoclonaux de type B, de morphologie mature mais d'immuno-phénotype caractéristique.

**Sur 1 colonne près de son appel**

## T2 Posologie

**TEG1** La posologie initiale est de 20 mg une fois par jour pendant sept jours. Elle doit être augmentée progressivement sur une période de cinq semaines jusqu'à la dose quotidienne recommandée de 400 mg (**tableau 1**). Ce schéma de titration est conçu pour faire régresser progressivement la masse tumorale, donc le risque de syndrome de lyse tumorale.

**TEG1** Des diminutions de posologie ou des arrêts de traitement sont parfois nécessaires en cas de survenue d'effets indésirables importants ou d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A.

**Tableau 1. Schéma de titration de dose de vénétoclax.**

Semaine	Dose quotidienne
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
À partir de la semaine 5	400 mg

**Sur 1 colonne + marge près de son appel**

## **T2** Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à ce que la maladie progresse ou qu'une intolérance survienne.

## **T2** Contre-indications

Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients contre-indique la prise de vénétoclax.

L'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose, ainsi qu'avec des préparations à base de millepertuis est déconseillée.

En outre, le vénétoclax ne doit être administré chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère que si les bénéfices du traitement l'emportent sur le risque encouru. En cas d'insuffisance hépatique sévère, sa prise n'est pas recommandée.

## T2 Effets indésirables

**TEG1 Certains effets indésirables fréquents ( $\geq 20\%$ )** sont survenus au cours des études cliniques : neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, diarrhées, nausées, anémie, infection des voies respiratoires supérieures, fatigue, hyperphosphatémie, vomissements et constipation.

**TEG1 Les effets graves le plus souvent rapportés ( $\geq 2\%$ )** ont été : pneumonie, neutropénie fébrile et syndrome de lyse tumorale (SLT).

## T2 Précautions et surveillance du traitement

**TEG1 Le vénétoclax peut provoquer une réduction tumorale rapide à risque de SLT** pendant la phase de titration initiale de cinq semaines. Des modifications des électrolytes, évocatrices d'un SLT nécessitant une prise en charge urgente, peuvent survenir rapidement, six à huit heures suivant la première prise, et lors de chaque augmentation de dose. Avant l'instauration du traitement, une évaluation de la masse tumorale et des paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) doit être réalisée.

**TEG1 Une bonne hydratation** (1,5 à 2,0 L d'eau par jour), deux jours avant la première dose et deux jours avant chaque augmentation de dose, est requise.

**TEG1 Les hypo-uricémiants** doivent être administrés deux à trois jours avant le début du traitement par vénétoclax chez les patients ayant un taux d'acide urique élevé ou présentant un risque de SLT. Leur administration peut être poursuivie pendant la phase de titration de dose.

**TEG1 Les paramètres biochimiques sanguins** doivent être mesurés avant la première prise pour évaluer la fonction rénale, puis avant chaque augmentation de dose pendant la phase de titration. Chez les patients à risque de SLT, ils doivent être contrôlés six à huit heures, et 24 heures après la première administration.

**TEG1 En cas de neutropénie sévère**, des interruptions de traitement ou des réductions de dose sont recommandées. Il convient de surveiller l'hémogramme pendant toute la durée du traitement. Des mesures symptomatiques incluant une prise en charge antimicrobienne en cas de signes d'infection doivent être envisagées.

**TEG1 Les vaccins vivants** ne doivent pas être administrés et ce, jusqu'à la reconstitution de la population lymphocytaire B.

## T2 Interactions médicamenteuses

Des associations doivent être évitées avec :

- les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A, en raison d'un risque d'augmentation de l'exposition au vénétoclax et de majoration du risque de SLT en début de traitement et pendant la phase de titration de dose ;
- les statines, substrats de l'OATP (une surveillance étroite de la toxicité liée aux statines est recommandée) ;
- les inhibiteurs de la P-gp ou de la BCRP (par exemple, digoxine, dabigatran, évérolimus et sirolimus) ;
- les inducteurs du CYP3A puissants (carbamazépine, phénytoïne et rifampicine, par exemple) ou modérés (bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil et nafcilline notamment) ;
- le millepertuis ;
- les chélateurs des acides biliaires ;
- la warfarine (surveiller étroitement l'*international normalized ratio* [INR]).

### **Encadré**

#### **Venclyxto<sup>®</sup>, femmes en âge de procréer, grossesse, allaitement et hommes**

**TEG1 Les femmes en âge de procréer** doivent utiliser une contraception hormonale associée à une méthode mécanique.

**TEG1 La grossesse** doit être évitée pendant le traitement par Venclyxto<sup>®</sup> et pendant au moins 30 jours après son arrêt.

**TEG1 L'allaitement** est proscrit.

**TEG1 L'administration de vénétoclax pouvant altérer la fertilité masculine**, un avis spécialisé sur la possibilité de conservation du sperme doit être proposé à certains patients avant le début du traitement.

**Respecter cet emplacement pour l'encadré / sur 1 colonne + marge ou 1 colonne**

#### **T1 Un antiémétique pour les nausées et vomissements chimio-induits**

**TEG1 Spécialité** : Varuby<sup>®</sup> (rolapitant), laboratoire CSP.

**TEG1 Présentation** : comprimé pelliculé à 90 mg (boîte de 2).

**TEG1 Prescription et délivrance** : liste 1. Médicament d'exception.

**TEG1 Remboursement Sécurité sociale** à 100 %. Collectivités.

**TEG1 ASMR** : V.

**TEG1 Varuby®** est indiqué dans la prévention des nausées et des vomissements retardés associés à une chimiothérapie anticancéreuse hautement et modérément émétisante chez les adultes, dans le cadre d'un traitement d'association [26-28].

**TEG1 Le rolapitant est un antagoniste sélectif** des récepteurs de la substance P humaine/neurokinine 1 (NK<sub>1</sub>).

## T2 Posologie

**TEG1 La posologie est de 180 mg** (deux comprimés) par voie orale dans les deux heures précédant le début de chaque cycle de chimiothérapie, mais à des intervalles d'au moins deux semaines entre chaque prise. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

**TEG1 Varuby® doit être administré dans le cadre d'un schéma thérapeutique** comportant de la dexaméthasone et un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>3</sub>. Il n'existe pas d'interaction médicamenteuse entre le rolapitant et la dexaméthasone ; aucun ajustement posologique n'est par conséquent requis concernant cette dernière.

## T2 Contre-indications

Le rolapitant est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) ou à l'un des excipients ou d'association avec du millepertuis.

Varuby® doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale sévères.

En raison de la présence de lactose, les patients souffrant de troubles héréditaires rares, comme une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

## T2 Effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques ont été la fatigue (1,9 %) et les céphalées (1,5 %).

## Encadré

### Varuby®, grossesse et allaitement

**TEG1 Le rolapitant ne doit pas être utilisé pendant la grossesse**, sauf en cas de nécessité absolue.

**TEG1** L'allaitement est déconseillé.

**Respecter cet emplacement pour l'encadré / sur 1 colonne**

## **T2 Interactions médicamenteuses**

**TEG1** Le traitement par Varuby® est déconseillé chez les patients nécessitant une administration chronique d'inducteurs enzymatiques puissants (comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, l'enzalutamide et la phénytoïne) ou modérés (tels l'éfavirenz et la rifabutine). De même, le millepertuis est contre-indiqué avec le rolapitant, du fait de son effet inducteur puissant.

**TEG1** Lorsque le rolapitant est associé à un médicament métabolisé par le CYP2D6 (propafénone, tamoxifène, métoprolol utilisé dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, thioridazine et pimozide), ayant notamment une marge thérapeutique étroite, il convient de faire preuve de prudence.

**TEG1** Des concentrations plasmatiques accrues de substrats de la BCRP (méthotrexate, irinotécan, topotécan, mitoxantrone, rosuvastatine, sulfasalazine, doxorubicine et bendamustine) seraient susceptibles d'entraîner des effets indésirables potentiels. Or, le rolapitant est un inhibiteur de la BCRP.

**TEG1** L'utilisation concomitante de rolapitant et de digoxine ou d'autres substrats de la P-gp (dabigatran et colchicine notamment), en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale, doit conduire à effectuer une surveillance clinique et, si possible, biologique des effets indésirables.

**TEG1** Il convient de faire preuve de prudence lors de l'association de rolapitant et d'un substrat de l'OATP1B3 (statines, bosentan et fexofénadine, par exemple).

## **Notes**

<sup>1</sup> Le gène *RET* code pour un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase.

<sup>2</sup> Lorsque l'olaparib est administré en association avec une statine, des précautions sont nécessaires.

<sup>3</sup> La prescription nécessite la signature de l'accord de soins.

<sup>4</sup> La toxicité musculaire est l'effet indésirable le plus cliniquement significatif ayant été rapporté chez les patients traités par sonidégib et serait un effet de classe des inhibiteurs de la voie de signalisation Hedgehog (Hh).

<sup>5</sup> HER2 signifie *human epidermal growth factor receptor*.

<sup>6</sup> Les nadirs plaquettaires surviennent généralement entre le jour 14 et le jour 21 de chaque cycle de 28 jours, avec un retour à l'état basal au début du cycle suivant.

## Références

[1] Paitraud D. Alecensa® (alectinib) : nouvelle option thérapeutique dans le CBNPC, disponible en ville et à l'hôpital. Actualités Vidal, 18 septembre 2018.  
[www.vidal.fr/actualites/22850/alecensa\\_alectinib\\_nouvelle\\_option\\_therapeutique\\_dans\\_le\\_cbnpc\\_disponible\\_en\\_ville\\_et\\_a\\_l\\_hopital/](http://www.vidal.fr/actualites/22850/alecensa_alectinib_nouvelle_option_therapeutique_dans_le_cbnpc_disponible_en_ville_et_a_l_hopital/)

[2] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 13 décembre 2017. Alectinib. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16118\\_ALECENSA\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16118.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16118_ALECENSA_PIC_INS_Avis2_CT16118.pdf)

[3] Institut national du cancer (INCa). Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer du poumon en 2017. <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Prise-en-charge/Plateformes/Activite-detaillee-de-genetique-somatique-dans-le-cancer-du-poumon-en-2017#donnees>

[4] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Cabometyx® (cabozantinib), inhibiteur de tyrosine kinase. Janvier 2017. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/cabometyx\\_synthese\\_ct15738.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/cabometyx_synthese_ct15738.pdf)

[5] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 11 janvier 2017. Cabozantinib. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15738\\_CABOMETYX\\_PIC\\_INS\\_AvisPostObs\\_CT15738.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15738_CABOMETYX_PIC_INS_AvisPostObs_CT15738.pdf)

[] Carcinome rénal avancé : Cabometyx (cabozantinib), nouvel inhibiteur de tyrosine kinase désormais disponible en ville.  
[www.vidal.fr/actualites/22613/carcinome\\_renal\\_avance\\_cabometyx\\_cabozantinib\\_nouvel\\_inhibiteur\\_de\\_tyrosine\\_kinase\\_desormais\\_disponible\\_en\\_ville/](http://www.vidal.fr/actualites/22613/carcinome_renal_avance_cabometyx_cabozantinib_nouvel_inhibiteur_de_tyrosine_kinase_desormais_disponible_en_ville/)[7] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Lynparza (olaparib), inhibiteur de l'enzyme PARP. Juin 2015. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/lynparza\\_sapub2\\_ct14098.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-01/lynparza_sapub2_ct14098.pdf)

[8] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 3 juin 2015. Lynparza 50 mg, gélule.

[] Lynparza 50 mg gélule (olaparib) : nouveau principe actif dans la prise en charge du cancer de l'ovaire.  
[www.vidal.fr/actualites/15201/lynparza\\_50\\_mg\\_gelule\\_olaparib\\_nouveau\\_principe\\_actif\\_dans\\_la\\_prise\\_en\\_charge\\_du\\_cancer\\_de\\_l\\_ovaire/](http://www.vidal.fr/actualites/15201/lynparza_50_mg_gelule_olaparib_nouveau_principe_actif_dans_la_prise_en_charge_du_cancer_de_l_ovaire/)[10] Paitraud D. Cancer de l'ovaire : Lynparza 50 mg gélule (olaparib) désormais disponible en ville. Actualités Vidal, 5 février 2018.  
[www.vidal.fr/actualites/22555/cancer\\_de\\_l\\_ovaire\\_lynparza\\_50\\_mg\\_gelule\\_olaparib\\_desormais\\_disponible\\_en\\_ville/](http://www.vidal.fr/actualites/22555/cancer_de_l_ovaire_lynparza_50_mg_gelule_olaparib_desormais_disponible_en_ville/)

- [11] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Odomzo (sonidegib), inhibiteur de Hedgehog. Juin 2016. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir105/odomzo\\_synthese\\_ct14814.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir105/odomzo_synthese_ct14814.pdf)
- [12] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 8 juin 2016. Sonidegib.
- [13] Paitraud D. Carcinome basocellulaire localement avancé : Odomzo (sonidégib), nouvel antinéoplasique inhibiteur de Hedgehog. Actualités Vidal, 15 mars 2018. [www.vidal.fr/actualites/22595/carcinome\\_basocellulaire\\_localement\\_avance\\_odomzo\\_sonidegib\\_nouvel\\_antineoplasique\\_inhibiteur\\_de\\_hedgehog/](http://www.vidal.fr/actualites/22595/carcinome_basocellulaire_localement_avance_odomzo_sonidegib_nouvel_antineoplasique_inhibiteur_de_hedgehog/)
- [14] Carte aide-mémoire Odomzo® (sonidégib) gélules pour les professionnels de santé. [http://news.utip.fr/newsletter/2018/28\\_05/odomzo\\_aide\\_m%C3%A9moire.pdf](http://news.utip.fr/newsletter/2018/28_05/odomzo_aide_m%C3%A9moire.pdf)
- [15] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Ibrance (palbociclib), inhibiteur de protéine kinase. Mai 2017. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-04/ibrance\\_synthese\\_ct15873.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-04/ibrance_synthese_ct15873.pdf)
- [16] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 3 mai 2017. Palpociclib. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15873\\_IBRANCE\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15873.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15873_IBRANCE_PIC_INS_Avis3_CT15873.pdf)
- [17] Paitraud D. Cancer du sein : Ibrance gélule (palbociclib) désormais disponible en ville. Actualités Vidal, 28 mars 2018. [www.vidal.fr/actualites/21251/cancer\\_du\\_sein\\_ibrance\\_gelule\\_palbociclib\\_desormais\\_disponible\\_en\\_ville/](http://www.vidal.fr/actualites/21251/cancer_du_sein_ibrance_gelule_palbociclib_desormais_disponible_en_ville/)
- [18] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Ninlaro (ixazomib), antinéoplasique. Juillet 2017. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/ninlaro\\_synthese\\_ct16714.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-09/ninlaro_synthese_ct16714.pdf)
- [19] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 5 juillet 2017. Ixazomib. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15988\\_NINLARO\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT15988.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15988_NINLARO_PIC_INS_Avis3_CT15988.pdf)
- [20] Paitraud D. Ninlaro gélule (ixazomib) : nouvel antinéoplasique dans le traitement de seconde ligne du myélome multiple. Actualités Vidal, 22 novembre 2018. [www.vidal.fr/actualites/22963/ninlaro\\_gelule\\_ixazomib\\_nouvel\\_antineoplasique\\_dans\\_le\\_traitement\\_de\\_seconde\\_ligne\\_du\\_myelome\\_multiple/](http://www.vidal.fr/actualites/22963/ninlaro_gelule_ixazomib_nouvel_antineoplasique_dans_le_traitement_de_seconde_ligne_du_myelome_multiple/)
- [21] Tanaka K. The proteasome: overview of structure and functions. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2009;85(1):12-36.
- [22] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Venclxyto (vénetoclax), inhibiteur de BCL-2. Juillet 2017. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/venclxyto\\_synthese\\_ct15932.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/venclxyto_synthese_ct15932.pdf)
- [23] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 5 juillet 2017. Vénetoclax. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15932\\_VENCLYXTO\\_PIC\\_INS\\_avispostAUD\\_CT15932\\_.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15932_VENCLYXTO_PIC_INS_avispostAUD_CT15932_.pdf)

[24] Haute Autorité de santé (HAS). Avis d'efficacité. Venclyxto® (vénétoclax). 13 juin 2017. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/venclyxto\\_20170613\\_avis\\_efficience.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-12/venclyxto_20170613_avis_efficience.pdf)

[25] Paitraud D. Leucémie lymphoïde chronique : passage en ville du premier inhibiteur de BCL-2, Venclyxto (vénétoclax). Actualités Vidal, 14 juin 2018. [www.vidal.fr/actualites/22738/leucemie\\_lymphoide\\_chronique\\_passage\\_en\\_ville\\_du\\_premier\\_inhibiteur\\_de\\_bcl\\_2\\_venclyxto\\_venetoclax/](http://www.vidal.fr/actualites/22738/leucemie_lymphoide_chronique_passage_en_ville_du_premier_inhibiteur_de_bcl_2_venclyxto_venetoclax/)

[26] Haute Autorité de santé (HAS). Synthèse d'avis de la Commission de la transparence. Varuby (rolapitant), antiémétique antagoniste des récepteurs NK1. Septembre 2017. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/varuby\\_summary\\_ct16219.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-01/varuby_summary_ct16219.pdf)

[27] Haute Autorité de santé (HAS). Commission de la transparence. Avis du 25 octobre 2017. Rolapitant. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16219\\_VARUBY\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT16219.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16219_VARUBY_PIC_INS_Avis3_CT16219.pdf)

[28] Paitraud D. Nausées et vomissement chimio-induits retardés : Varuby (rolapitant), nouvel antagoniste des récepteurs NK1. 25 janvier 2018. [www.vidal.fr/actualites/22549/nausees\\_et\\_vomissement\\_chimio\\_induits\\_retardes\\_varuby\\_rolapitant\\_nouvel\\_antagoniste\\_des\\_recepteurs\\_nk1/](http://www.vidal.fr/actualites/22549/nausees_et_vomissement_chimio_induits_retardes_varuby_rolapitant_nouvel_antagoniste_des_recepteurs_nk1/)

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Illustration

### Buxe\_illus1

© peshkov/stock.adobe.com

Légende :

Alecensa® est indiqué en monothérapie chez l'adulte ayant un cancer bronchique non à petites cellules, avancé, avec un réarrangement du gène *anaplastic lymphoma kinase*.

**Sur 1 colonne en première page**

### Buxe\_illus2

© tonaquatic/stock.adobe.com

Légende :

Ibrance® est indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique lorsqu'il est positif aux récepteurs hormonaux et négatif au récepteur du facteur de croissance épidermique humain-2.

**Sur 1 colonne près de son appel**



