

CRÉATION D'UNE BASE DE DONNÉES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES SUR LES THÉRAPIES CIBLÉES

Réunion COPOB
17/03/2015

Julie MARCEL

Pharmacien assistant spécialiste, Hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes

Introduction

2

- Évolution des stratégies anticancéreuses : thérapies ciblées *per os* en ambulatoire
- Projet de mise en place de la conciliation médicamenteuse

- But de l'étude :
évaluer la **nature** et la **fréquence** des IM des patients traités par ITK en ambulatoire

Matériels et méthodes

3

- Extraction de données
 - ▣ **CRAM-Bretagne (SNIIRAM)**
 - ▣ Patients bénéficiaires du régime général sur la région bretagne et traités par inhibiteur de protéines kinases (10^{aine})
 - ▣ Période de 16 mois (08/2012 à 11/2013)
 - ▣ Seule la première délivrance sur la période était retenue
 - ▣ **Co-traitements prescrits dans les 4 mois** qui suivent la 1^{ère} délivrance de l'anticancéreux

	Nombre de lignes	Nombre de bénéficiaires distincts
ABIRATERONE	6 364	213
DASATINIB	761	45
ERLOTINIB	8 143	292
EVEROLIMUS	3 793	111
GEFITINIB	1 526	63
IMATINIB	4 959	268
LAPATINIB	1 454	48
NILOTINIB	821	40
RUXOLITINIB	491	15
SORAFENIB	4 035	143
SUNITINIB	4 716	162
VEMURAFENIB	647	28

Extrait de l'extraction de données de la CRAM-Bretagne

B	C	D	G	I	J	K	M	N	O
Bénéficiaires			Médicament anticancéreux		Autres médicaments remboursés				
N° anonyme du	Sexe du bénéfici	Age du bénéfici	Date de délivrance	Nom ATC	Spécialité/établissement du prescripteur	Date de délivrance	Nom CIP	Code ATC	Nom ATC
11229	1	69	29/01/2013	DASATINIB	CH	14/02/2013	PARACETAMOL MYL 1G CPR 8	N02BE01	PARACETAMOL
11229	1	69	29/01/2013	DASATINIB	CH	15/02/2013	MYLERAN 2MG CPR 25	L01AB01	BUSULFAN
11229	1	69	29/01/2013	DASATINIB	CH	15/02/2013	ALLOPURINOL ARW 300MG CPR 28	M04AA01	ALLOPURINOL
11229	1	69	29/01/2013	DASATINIB	CH	15/02/2013	ORACILLINE 1MUI CPR 12	J01CE02	PHENOXYMETHYLPE
11229	1	69	29/01/2013	DASATINIB	CH	18/02/2013	TIORFAN 100MG GELULE 20	A07XA04	RACECADOTRIL
11229	1	69	29/01/2013	DASATINIB	CH	18/02/2013	ESOMEPRAZOLE ARW 20MG GELULE 28	A02BC05	ESOMEPRAZOLE
11229	1	69	29/01/2013	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	03/03/2013	DOLIPRANE 1G CPR 8	N02BE01	PARACETAMOL
12477	1	68	04/10/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	30/10/2012	PREVISCAN 20MG CPR 30	B01AA	ANTIVITAMINES K
12477	1	68	04/10/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	30/10/2012	FUROSEMIDE MYL 20MG CPR 30	C03CA01	FUROSEMIDE
12477	1	68	04/10/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	06/12/2012	FUROSEMIDE MYL 20MG CPR 30	C03CA01	FUROSEMIDE
12477	1	68	04/10/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	06/12/2012	PREVISCAN 20MG CPR 30	B01AA	ANTIVITAMINES K
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	30/08/2012	LOPERAMIDE MYL 2MG GELULE 20	A07DA03	LOPERAMIDE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	30/08/2012	RAMIPRIL MYL 5MG CPR 30	C09AA05	RAMIPRIL
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	30/08/2012	GLICLAZIDE MYL LM 30MG CPR 60	A10BB09	GLICLAZIDE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	30/08/2012	METFORMINE NOR 1000MG CPR 90	A10BA02	METFORMINE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	30/08/2012	RILMENIDINE MYL 1MG CPR 30	C02AC06	RILMENIDINE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	30/08/2012	INDAPAMIDE MYL LP 1,5MG CPR 30	C03BA11	INDAPAMIDE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	29/09/2012	LOPERAMIDE MYL 2MG GELULE 20	A07DA03	LOPERAMIDE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	29/09/2012	GLICLAZIDE MYL LM 30MG CPR 60	A10BB09	GLICLAZIDE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	29/09/2012	RAMIPRIL MYL 5MG CPR 30	C09AA05	RAMIPRIL
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	29/09/2012	METFORMINE MYP 1000MG CPR 30	A10BA02	METFORMINE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	29/09/2012	INDAPAMIDE MYL LP 1,5MG CPR 30	C03BA11	INDAPAMIDE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	29/09/2012	RILMENIDINE MYL 1MG CPR 30	C02AC06	RILMENIDINE
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	31/10/2012	RAMIPRIL BGA 5MG CPR 30	C09AA05	RAMIPRIL
13583	1	67	30/08/2012	DASATINIB	MEDECINE GENERALE	31/10/2012	METFORMINE MYP 1000MG CPR 90	A10BA02	METFORMINE

Matériels et méthodes

6

- Analyse rétrospective des IM de patients traités par **3 ITK utilisés en hématologie**
 - Imatinib, GLIVEC[®]
 - Nilotinib, TASIGNA[®]
 - Dasatinib, SPRYCEL[®]

- Elaboration d'un **outil répertoriant les IM** décrites dans les RCP et le thésaurus de l'ANSM, pour chaque ITK

Matériels et méthodes

7

Extrait de l'outil répertoriant les IM avec l'imatinib

DCI	Nom commercial	Classe pharmacothérapeutique	Code ATC	Action enzymatique	Niveau d'interaction	Nature du risque (Mécanisme/Conséquence)	Conduite à tenir
alginate de sodium + bicarbonate de sodium	Gaviscon®	antiacide	A02A	/	précaution d'emploi	Risque de diminution de la biodisponibilité de l'ITK, en raison de son absorption pH-dépendante	administration des antiacides au moins 2 h avant ou 2 h après la prise de Glivec
posaconazole	Noxafil®	antifongique azolé	J02AC	inhibiteur puissant du CYP3A4	précaution d'emploi	Risque de majoration des effets indésirables de l'ITK par diminution de son métabolisme	surveillance clinique
rifampicine	Rifadine® Rifater® (asso) Rifinah® (asso) Rimactan®	antituberculeux	J04AB J04AM	inducteur puissant du CYP3A4	association déconseillée	Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'ITK, par augmentation de son métabolisme par l'inducteur	
lévothyroxine	Levothyrox® L-Thyroxine®	hormone thyroïdienne	H03AA	/	à prendre en compte	risque de baisse de l'efficacité des hormones thyroïdiennes (mécanisme inconnu)	La prudence est recommandée. Les taux de TSH devront être étroitement surveillés chez ces patients. (RCP)
warfarine	Coumadine®	dérivé de la coumarine	B01AA	/	association déconseillée	risques connus d'augmentation des saignements associés à l'utilisation de l'imatinib	RCP : les patients nécessitant un traitement anticoagulant devront recevoir de l'héparine standard ou de bas poids moléculaire au lieu de dérivés de la coumarine tels que la warfarine

□ Références utilisées :

- ▣ ANSM/RCP : niveau d'IM (contre indication, association déconseillée, précaution d'emploi et association à prendre en compte)
- ▣ FDA et ANSM : substrats à marge thérapeutique étroite des CYP pouvant interagir avec les ITK
- ▣ FDA: intensité de l'induction et de l'inhibition des CYP

Résultats et discussion (1/5)

8

352 patients

	Nilotinib, TASIGNA®	Dasatinib, SPRYCEL®	Imatinib, GLIVEC®
Nombre de patients	41	45	266
Moyenne d'âge (ans)	60 [17 ; 85]	59 [24 ; 84]	61 [10 ; 90]
Traitements associés			
- Nb total	298	345	2041
- Nb moyen par patient	7 [1 ; 23]	8 [1 ; 18]	8 [1 ; 31]
Taux d'IM	10 %	8 %	5 %

**51 %, 38 % et 31 % des patients
respectivement sous
nilotinib, dasatinib et imatinib
présentaient au moins 1 IM**

Résultats et discussion (2/5)

9

352 patients

	Nilotinib, TASIGNA®	Dasatinib, SPRYCEL®	Imatinib, GLIVEC®
Nombre de patients	41	45	266
Moyenne d'âge (ans)	60 [17 ; 85]	59 [24 ; 84]	61 [10 ; 90]
Traitements associés			
- Nb total	298	345	2041
- Nb moyen par patient	7 [1 ; 23]	8 [1 ; 18]	8 [1 ; 31]
Taux d'IM	10 %	8 %	5 %
Niveaux d'IM			
- Contre indication	0 %	0 %	0 %
- Association déconseillée	0 %	0 %	6 %
- Précaution d'emploi	17 %	27 %	40 %
- À prendre en compte	83 %	73 %	54 %

Résultats et discussion (3/5)

10

	Nilotinib, TASIGNA®	Dasatinib, SPRYCEL®	Imatinib, GLIVEC®
Nombre de patients	41	45	266
Moyenne d'âge (ans)	60 [17 ; 85]	59 [24 ; 84]	61 [10 ; 90]
Traitements associés			
- Nb total	298	345	5
- Nb moyen par patient	7 [1 ; 23]	8 [1 ; 18]	1
Taux d'IM	10 %	8 %	5 %
Niveaux d'IM			
- Contre indication	0 %	0 %	0 %
- Association déconseillée	0 %	0 %	6 %
- Précaution d'emploi	17 %	27 %	40 %
- À prendre en compte	83 %	73 %	54 %

AVK dérivé de la coumarine

Résultats et discussion (4/5)

	Nilotinib, TASIGNA®	Dasatinib, SPRYCEL®	Imatinib, GLIVEC®
Niveaux d'IM			
- Contre indication	0		
- Association déconseillée	0 %	0 %	0 %
- Précaution d'emploi	17 %	27 %	40 %
- À prendre en compte	83 %	73 %	54 %

- Antiacide/résine chélatrice/topique GI/adsorbant = 40 %
- Inhib puissant du CYP3A4 = 20 %
- Inhib modéré du CYP3A4 = 20 %
- Risque ↗ de l'intervalle QT = 20 %

- Antiacide/résine chélatrice/topique GI/adsorbant = 57 %
- Inhib puissant du CYP3A4 = 43 %

- Inhib modéré du CYP3A4 = 49 %
- Antiacide/résine chélatrice/topique GI/adsorbant = 41 %
- Inhib puissant du CYP3A4 = 10 %

Résultats et discussion (5/5)

12

	Nilotinib, TASIGNA®	Dasatinib, SPRYCEL®	Imatinib, GLIVEC®
Nombre de patients	41	45	266
Moyenne d'âge (ans)	60 [17 ; 85]	59 [24 ; 84]	61 [10 ; 90]
Traitements	29	31	200
• IPP = 75 %			
• Substrat du CYP3A4 = 25 %			
- Nb moyen par patient	7 [1 ; 23]	1 ; 18]	8 [1 ; 31]
Taux d'IM	10 %		
Niveaux d'IM			
- Contre indication	0 %		
- Association déconseillée	0 %	0 %	
- Précaution d'emploi	17 %	27 %	40 %
- À prendre en compte	83 %	73 %	54 %

- Substrat du CYP3A4 = 53 %
- Anti-H2/IPP = 47 %

- Hormone thyroïdienne = 51 %
- Substrat du CYP3A4 = 43 %
- Substrat du CYP2D6 = 6 %

Niveau de contrainte ANSM	Définition
Contre-indication	La contre-indication revêt un caractère absolu . Elle ne doit pas être transgressée.
Association déconseillée	L'association déconseillée doit être le plus souvent évitée , sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Elle impose une surveillance étroite du patient.
Précaution d'emploi	C'est le cas le plus fréquent. L'association est possible dès lors que sont respectées, notamment en début de traitement. Les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation posologique, renforcement de la surveillance clinique, biologique, ECG, etc...).
A prendre en compte	Le risque d'IM existe. Il correspond le plus souvent à une addition d'EI. Aucune recommandation pratique ne peut être proposée (car il signale surtout une addition d'effets indésirables que seul le recours à d'autres thérapeutiques pourra permettre d'éviter). Il revient au médecin d'évaluer l'opportunité de l'association.

Conclusion

14

- Pourcentages significatifs d'IM

- Intérêt :
 - d'un lien prescripteurs/pharmaciens
 - d'un lien pharmacien hospitalier/pharmacien d'officine
 - d'une analyse pharmaceutique de la prescription lors de l'initiation des ITK
(dossier pharmaceutique, conciliation traitements médicamenteux)

Maintenant...

15

- Analyse des données des autres inhibiteurs de protéines kinase

- Agrémentation et amélioration de la base de données d'IM
 - ▣ IM supplémentaires ?
 - ▣ Compléter les CAT
 - ▣ Faire le même outil pour les autres molécules

Maintenant...

16

- Liste récapitulative :
 - Inhibiteurs/inducteurs CYP et P-gp
 - Substrats des CYP et P-gp
- Sources pas toujours identiques
 - FDA
 - ANSM
 - Prescrire
 - HUG
 - Liverpool university
 - ...

En pratique

17

- Mise en place de la conciliation médicamenteuse des patients LMC suivi au CHU
- Travail rétrospectif
 - ▣ Listing des patients
 - ▣ Information des patients par courrier
 - ▣ Appel au patient
 - ▣ Prendre contact auprès de son officine
 - ▣ Récupérer les ttt dispensés (en cours ou récemment arrêtés)
 - ▣ Analyse d'ordonnance → Compte rendu (lien ville/hôpital)

CRÉATION D'UNE BASE DE DONNÉES D'INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES SUR LES THÉRAPIES CIBLÉES

Réunion COPOB
17/03/2015

Julie MARCEL

Pharmacien assistant spécialiste, Hôpital Pontchaillou, CHU de Rennes