



**HAL**  
open science

# Prévalence et impact clinique des interactions médicamenteuses avec deux anticancéreux oraux en hématologie : ibrutinib et idelalisib

Élise Degui

► **To cite this version:**

Élise Degui. Prévalence et impact clinique des interactions médicamenteuses avec deux anticancéreux oraux en hématologie : ibrutinib et idelalisib. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01445341

**HAL Id: dumas-01445341**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01445341>**

Submitted on 24 Jan 2017

**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.

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015-2016

N°135

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE  
HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Tenant lieu de

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par :

Elise DEGUI

Née le 14 janvier 1990 à Clermont-Ferrand

Prévalence et impact clinique des interactions médicamenteuses  
avec deux anticancéreux oraux en hématologie : ibrutinib et idelalisib

Le 12 décembre 2016

Directeur de thèse : Mme le Dr Camille VINSON

Jury

Président: Pr Nicolas SEVENET  
Juges : Pr Jean-Pierre DELORD  
Dr Florent PUISSET  
Pr Loïc YSEBAERT

Université de Bordeaux  
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015-2016

N°135

Mémoire du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES de PHARMACIE  
HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Tenant lieu de

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par :

Elise DEGUI

Née le 14 janvier 1990 à Clermont-Ferrand

Prévalence et impact clinique des interactions médicamenteuses  
avec deux anticancéreux oraux en hématologie : ibrutinib et  
idelalisib

Le 12 décembre 2016

Directeur de thèse : Mme le Dr Camille VINSON

Jury

Président: Pr Nicolas SEVENET

Juges : Pr Jean-Pierre DELORD

Dr Florent PUISSET

Pr Loïc YSEBAERT

## Remerciements

### **A Monsieur le Professeur Nicolas Sevenet,**

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites de présider ce jury, et de venir jusqu'à nous à Toulouse pour l'occasion. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma considération.

### **A Madame le Docteur Camille Vinson,**

aka Madame le directeur, tout un équilibre de calme et d'énergie, un exemple de patience, et de tolérance, et de pédagogie.

Bientôt deux ans que je te suis partout comme un poussin, je crois que ce que nous avons entrepris de belles choses et j'espère qu'elles vont perdurer. Merci de m'avoir permis de réaliser tout ce travail, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, merci d'être toujours disponible et de bonne humeur, d'être stimulante, toujours motivée, et optimiste.

### **A Monsieur le Professeur Loïc Ysebaert,**

Merci de m'avoir intégrée à ce travail, de nous avoir permis de faire tout ça. On croirait presque que l'hématologie est à la portée de tous. Je suis très honorée d'avoir pu travailler à tes côtés.

### **A Monsieur le Professeur Jean Pierre Delord,**

Je suis très honorée que vous ayez accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

### **A Monsieur le Docteur Florent Puisset,**

« Mentor : nom masculin ; (de Mentor, nom propre) Littéraire. Guide attentif et sage, conseiller expérimenté : *Servir de mentor à quelqu'un* » (le petit Larousse)

Merci pour tout.

Aux biostatisticiens, Thomas Filleron, mais surtout Léonor Chaltiel, pour tes conseils, ta patience.

Au Docteur Jean-Marie Canonge,  
Merci pour votre bienveillance et vos conseils avisés

A Sophie, Marie-Noëlle, Audrey,  
Merci de m'avoir maternée,

A tous les pharmaciens, les préparateurs, les cadres, les magasiniers de la pharmacie de l'IUCT,  
Merci de m'avoir accueillie pendant tout ce temps, vous m'avez tous beaucoup appris

Merci à tous les internes et externes qui ont croisé ma route,

Merci à mes parents, pour votre soutien sans faille pendant toutes ces années d'étude, et puis même avant.

A mon frère Jean, parce que c'est grâce à toi que j'ai fait pharmacie

A mon frère Marc, parce que c'est grâce à moi que tu n'as pas fait pharmacie.

Merci aux bonnes fées qui se sont penchées sur mon berceau : mes grands parents, oncles et tantes.

Lucie, merci pour ta mémoire, ta bienveillance, et ton numéro de téléphone immuables,

Marina, merci d'être toujours là,

Gwendoline, bin merci, voilà.

Xavier, merci pour tout ce que tu m'apprends,

Camille, pour ta douceur, merci d'être toujours là,

Caroline & Caroline, lointaines fourmis ou lointaine Bretagne, merci d'être toujours proches,

Anjani, ma bienveillante Jaja, merci de me canaliser parfois, et d'être drôle toujours,

Damien, parce que Sunday is football, merci pour ton humour, merci d'être toujours là pour nous,

Mikel, merci d'être le rayon de soleil des dimanches matins,

Eliza, merci pour ton énergie et notre projet de bergerie commerce équitable,

Solène : *Panem et circenses : Pas des nems, des nids d'hirondelles. Célèbre apostrophe de Mme Sans-Gène au cuisinier vietnamien de Fontainebleau qui lui servait de la viande le vendredi saint 1815.*

Merci à Jean, Patrick, Serri, Karol, Raphaël, tous ceux que j'oublie...

# Table des matières

Remerciements.....	3
Table des matières.....	5
Liste des abréviations.....	7
Table des figures.....	8
Liste des tableaux.....	9
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>

## **PREMIERE PARTIE : Interactions médicamenteuses et thérapies ciblées en cancérologie..... 12**

I. Introduction à la problématique des interactions médicamenteuses.....	12
II. Mécanismes et conséquences des interactions médicamenteuses.....	13
A. Mécanismes des interactions médicamenteuses.....	13
1. Interactions pharmacocinétiques.....	13
2. Interactions pharmacodynamiques.....	17
B. Conséquences des interactions médicamenteuses.....	17
III. Les interactions médicamenteuses en onco-hématologie.....	18
A. Anticancéreux oraux et développement des thérapies ciblées.....	18
B. Prévalence des interactions médicamenteuses en cancérologie.....	19
C. Relations pharmacocinétique-pharmacodynamique des thérapies ciblées et susceptibilité aux interactions.....	20
IV. Ibrutinib et idelalisib : deux nouveaux inhibiteurs de tyrosines kinases dans les lymphopathies malignes.....	21
A. Lymphopoïèse B et BCR.....	21
1. Lymphopoïèse B.....	21
2. Récepteur antigénique des cellules B : physiologie et physiopathologie.....	22
B. Pharmacodynamie et indications d'ibrutinib et idelalisib.....	23
1. Ibrutinib.....	23
2. Idelalisib.....	23
V. Indications thérapeutiques d'ibrutinib et idelalisib.....	24
A. Leucémie Lymphoïde Chronique.....	24
B. Lymphome Folliculaire.....	26
C. Lymphome à cellules du manteau.....	27
D. Maladie de Waldenström.....	28
VI. Ibrutinib et idelalisib : risque d'interactions médicamenteuses.....	30
A. Profil pharmacocinétique.....	30
1. Paramètres.....	30

2. Caractéristiques des enzymes du métabolisme d'ibrutinib et idelalisib.....	31
B. Profil d'effets indésirables .....	32
C. Interactions médicamenteuses avec ibrutinib et idelalisib : état actuel des connaissances .....	34
1. Ibrutinib.....	34
2. Idelalisib .....	35

## **DEUXIEME PARTIE : Prévalence et impact clinique des interactions**

### **médicamenteuses avec ibrutinib et idelalisib..... 36**

I. Hypothèse de travail et objectifs.....	36
II. Patients et méthodes.....	37
A. Patients.....	38
1. Recrutement et période de suivi.....	38
2. Caractéristiques des patients .....	38
B. Suivi du traitement par ibrutinib ou idelalisib .....	39
C. Traitements concomitants.....	39
D. Analyse pharmaceutique des interactions médicamenteuses.....	39
E. Méthodologie statistique.....	41
III. Résultats .....	42
A. Description de la population de patients .....	42
1. Diagnostic .....	42
2. Paramètres clinico-biologiques et comorbidités .....	44
B. Traitement par ibrutinib ou idelalisib, toxicités et efficacité .....	45
1. Ibrutinib.....	45
2. Idelalisib .....	50
C. Description des traitements concomitants .....	55
D. Description des interactions médicamenteuses .....	57
E. Analyses statistiques.....	62
1. Analyse sur la survie globale et survie sans progression.....	62
2. Analyse sur la survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs.....	64
3. Analyse sur la diminution de dose .....	65
IV. Discussion .....	67
1. Données d'efficacité et de toxicité.....	67
2. Traitements associés.....	69
3. Méthodologie d'analyse des interactions.....	70
4. Analyses de corrélations .....	71
V. Perspectives .....	73

### **Bibliographie..... 75**

### **Serment de Galien..... 82**

## Liste des abréviations

AMA	Assistance des Malades Ambulatoires
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOX	Aldéhyde Oxydase
ATP	Adénosine 5 TriPhosphate
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BCR	B Cell Receptor
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BTK	Bruton Tyrosine Kinase
CYP	Cytochrome P
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
Fu	Fraction libre du médicament
Ig	Immunoglobuline
IM	Interaction Médicamenteuse
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
IUCT	Institut Universitaire du Cancer Toulouse
LB	Lymphocyte B
LCM	Lymphome à Cellules du Manteau
LF	Lymphome Folliculaire
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
MO	Moelle Osseuse
MW	Maladie de Waldenström
OAT	Transporteur d'Anion Organique
OCT	Transporteur de Cation Organique
P-gp	P-Glycoprotéine P
PI3K	Phosphoinositide 3 Kinase
PIP2	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PIP3	Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
STP	Suivi thérapeutique Pharmacologique
UGT	Uridine diphosphate- Glucuronosyltransferase
Vd	Volume de distribution

## Table des figures

<i>Figure 1 : schématisation de l'absorption d'un médicament administré par voie orale (10)</i> .....	14
<i>Figure 2 : réactions de phase 1 et 2 – enzymes impliquées (13)</i> .....	14
<i>Figure 3 : répartition des anticancéreux per os disponibles en France en 2015 (21)</i> .....	17
<i>Figure 4 : chronologie de mise à disposition des anticancéreux oraux en France depuis 1995 (21)</i> .....	17
<i>Figure 5 : représentation schématique du BCR</i> .....	20
<i>Figure 6 : représentation schématique de la cascade de signalisation du BCR</i> .....	20
<i>Figure 7 : classification de Binet (45)</i> .....	23
<i>Figure 8 : Classification d'Ann Arbor (50)</i> .....	25
<i>Figure 9 : position du traitement par ibrutinib ou idelalisib</i> .....	41
<i>Figure 10 : répartition des traitements antérieurs à idelalisib ou ibrutinib</i> .....	42
<i>Figure 11 : causes d'arrêt de traitement par ibrutinib</i> .....	44
<i>Figure 12 : évolution de la dose d'ibrutinib au cours du temps</i> .....	47
<i>Figure 13 : effets indésirables observés au cours du traitement par ibrutinib</i> .....	48
<i>Figure 14 groupe ibrutinib : délai d'apparition des toxicités</i> .....	48
<i>Figure 15 : probabilité de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients traités par ibrutinib toutes pathologie confondues</i> .....	49
<i>Figure 16 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients atteints de LLC et traités par ibrutinib</i> .....	49
<i>Figure 17 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients atteints de LCM traités par ibrutinib</i> .....	50
<i>Figure 18 : répartition des causes d'arrêt de traitement par idelalisib</i> .....	50
<i>Figure 19 : évolution de la dose d'idelalisib au cours du temps</i> .....	52
<i>Figure 20 : effets indésirables observés au cours du traitement par idelalisib</i> .....	53
<i>Figure 21 : délai d'apparition des effets indésirables observés avec idelalisib</i> .....	53
<i>Figure 22 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients traités par idelalisib</i> .....	54
<i>Figure 23 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients atteints de LLC traités par idelalisib</i> .....	54
<i>Figure 24 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients atteints de LF traités par idelalisib</i> .....	55
<i>Figure 25 : répartition des classes thérapeutiques les plus fréquemment retrouvées</i> .....	56
<i>Figure 26 : répartition des classes thérapeutiques fréquemment retrouvées chez les patients polymédiqués</i> .....	56
<i>Figure 27 : proportion de patients recevant des inhibiteurs enzymatiques (A : groupe ibrutinib B groupe idelalisib)</i> .....	59

## Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : ibrutinib et idelalisib : principaux paramètres pharmacocinétiques.....</i>	<i>30</i>
<i>Tableau 2 : effets indésirables fréquents causés par ibrutinib et idelalisib .....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 3 : principaux effets indésirables à l'origine d'arrêt définitif de traitement par ibrutinib et idelalisib (d'après 68).....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 4 : caractéristiques épidémiologiques des patients inclus dans l'étude .....</i>	<i>42</i>
<i>Tableau 5 : patients atteints de LLC, paramètres génétiques.....</i>	<i>43</i>
<i>Tableau 6 : comorbidités et antécédents des patients.....</i>	<i>44</i>
<i>Tableau 7 : paramètres biologiques à l'initiation du traitement par ibrutinib ou idelalisib.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 8 : durée de traitement par ibrutinib.....</i>	<i>45</i>
<i>Tableau 9 : répartition dans le temps des arrêts de traitement par ibrutinib .....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 10 : répartition dans le temps des premières concessions de dose chez les patients traités par ibrutinib.....</i>	<i>46</i>
<i>Tableau 11 : grades maximum de toxicité observés au cours du traitement par ibrutinib.....</i>	<i>47</i>
<i>Tableau 12 : durée de traitement par idelalisib.....</i>	<i>50</i>
<i>Tableau 13 : répartition dans le temps des arrêts de traitement par idelalisib .....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 14 : répartition dans le temps des premières concessions de dose d'idelalisib .....</i>	<i>51</i>
<i>Tableau 15 : grades maximum de toxicité observés au cours du traitement par idelalisib .....</i>	<i>52</i>
<i>Tableau 16 : nombre de traitements associés à ibrutinib et idelalisib (tous patients et patients polymédiqués) .....</i>	<i>55</i>
<i>Tableau 17 : taux de risque d'interactions médicamenteuses observé dans les populations ibrutinib et idelalisib.....</i>	<i>57</i>
<i>Tableau 19 : interactions médicamenteuses observées dans le groupe ibrutinib, par mécanisme.....</i>	<i>58</i>
<i>Tableau 20 : interactions médicamenteuses observées dans le groupe idelalisib, par mécanisme .....</i>	<i>58</i>
<i>Tableau 21 : liste des médicaments identifiés comme à risque d'interaction pharmacodynamique avec ibrutinib.....</i>	<i>59</i>
<i>Tableau 22 : liste des médicaments identifiés comme à risque d'interaction avec ibrutinib ou idelalisib par inhibition enzymatique .....</i>	<i>60</i>
<i>Tableau 23 : simulation de modification d'AUC de ibrutinib et idelalisib en présence d'inhibiteurs enzymatiques.....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 24 : simulation de modification d'AUC des traitements associés à l'idelalisib, par inhibition du CYP 3A4 .....</i>	<i>61</i>
<i>Tableau 25 : analyse univariée des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'avoir un effet sur la survie globale des patients traités par ibrutinib.....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 26 : analyse univariée des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'avoir un effet sur la survie sans progression des patient traités par ibrutinib.....</i>	<i>62</i>
<i>Tableau 27 : analyse univariée des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer a survie globale des patients traités par idelalisib .....</i>	<i>63</i>

<i>Tableau 28 : analyse univariée des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survie sans progression des patients traités par idelalisib.....</i>	<i>63</i>
<i>Tableau 29 Analyse des paramètres de dose et d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par ibrutinib : au premier (a), second (b) et troisième mois de traitement (c).....</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 30 : analyse des paramètres de doses et d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par idelalisib au premier mois (a), second (b) et troisième mois de traitement (c).....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 31 : analyse des paramètres d'interactions médicamenteuses sur la survenue de concession posologique lors du traitement par ibrutinib.....</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 32 : analyse de l'influence d'une diminution de dose précoce sur les données de survie globale et de survie sans progression des patients traités par ibrutinib.....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 33 : analyse des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survenue de concession posologique pendant le traitement par idelalisib.....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 34 : analyse de l'influence d'une diminution de dose précoce sur les données de survie globale et de survie sans progression chez les patients traités par idelalisib.....</i>	<i>66</i>

# INTRODUCTION

La compréhension des voies de cancérogenèse a permis le développement de thérapies ciblant les mécanismes moléculaires de prolifération tumorale. L'ère des thérapeutiques ciblées a commencé dans les années 90 avec l'arrivée des anticorps monoclonaux sous forme injectable. Le développement des thérapies orales a suivi avec la mise à disposition en 2001 du premier inhibiteur de tyrosines kinases, l'imatinib.

Si le traitement du cancer par voie orale permet d'éviter les hospitalisations répétées et l'inconfort dus à l'administration par voie injectable du médicament, l'organisation des soins en est profondément modifiée. Dans une prise en charge désormais essentiellement ambulatoire, le patient devient le principal garant de la réussite du traitement.

Or ces thérapies ciblées orales sont souvent à risque d'interactions médicamenteuses, dont l'impact peut être majeur sur le succès de la stratégie thérapeutique. Les interactions médicamenteuses peuvent être responsables d'une accentuation des toxicités pouvant conduire à une interruption de traitement, ou d'une diminution de l'exposition au médicament compromettant son efficacité. L'influence des interactions médicamenteuses prend une dimension essentielle avec ces thérapies anticancéreuses par voie orale, dont les enjeux médico-économiques et de santé publique sont considérables.

Deux nouveaux médicaments inhibiteurs de protéines kinases ont obtenu au dernier trimestre 2014 une Autorisation de Mise sur le Marché au niveau européen : l'ibrutinib (IMBRUVICA®) et l'idelalisib (ZYDELIG®). Ces médicaments sont indiqués dans des hémopathies malignes, tous deux dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), l'ibrutinib dans le Lymphome à Cellules du Manteau (LCM) et la maladie de Waldenström (MW), et l'idelalisib dans le Lymphome Folliculaire (LF).

Ces médicaments ont révolutionné la prise en charge de ces pathologies, et leur utilisation promet d'être exponentielle. Les données de tolérance et d'efficacité en vraie vie s'étoffent depuis leur mise sur le marché précoce. Nous nous proposons d'évaluer l'impact des interactions médicamenteuses sur la tolérance et l'efficacité d'ibrutinib et idelalisib.

# PREMIERE PARTIE : Interactions médicamenteuses et thérapies ciblées en cancérologie

---

## I. Introduction à la problématique des interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est définie par la revue Prescrire® comme « l'administration simultanée de deux médicaments ou plus (conduisant) à potentialiser ou opposer les effets désirés ou indésirables d'au moins un de ces médicaments »(1). Si l'interaction médicamenteuse peut être recherchée (par exemple en oncologie, dans le cas de l'activité du 5-Fluorouracile potentialisée par l'administration concomitante de levofolinate), le terme d'interaction médicamenteuse (IM) sera considéré dans ce travail uniquement dans son sens péjoratif.

L'étude EMIR réalisée en 2007 a estimé que 3,6% des cas d'hospitalisations étaient dus à un évènement iatrogène médicamenteux (2). Les interactions médicamenteuses sont une part non négligeable de cette iatrogenèse, cette étude a estimé que 30% des évènements iatrogènes médicamenteux leur sont imputables. Dans une étude prospective, 16,6% des cas d'hospitalisation pour un effet indésirable médicamenteux étaient directement imputables à une interaction (3). Une méta analyse de 14 études attribue 0,57% des cas d'admissions à l'hôpital à un risque d'interaction, et jusqu'à 4,8% dans la population âgée (4). Ces taux sont considérables au regard des 12 millions d'hospitalisations annuelles en France (5). Les interactions médicamenteuses sont considérées comme évitables, et ont été identifiées comme la deuxième cause d'évènements iatrogènes médicamenteux évitables après les surdosages (6).

Toutefois, l'identification et la prise en compte en pratique d'un risque d'interaction médicamenteuse ne sont pas toujours évidentes (7). Le manque d'information disponible est un premier frein : pour nombre de médicaments disponibles depuis longtemps les informations disponibles dans le Résumé des Caractéristique du Produit (RCP) sont très limitées. Les connaissances des déterminants moléculaires de la pharmacocinétique (enzymes, transporteurs) ont conduit les instances comme la Food and Drug Administration (FDA) ou

l'European Medicines Agency (EMA) à émettre des recommandations pour leur étude lors du développement des médicaments (8)(9). On trouve des informations plus détaillées dans le RCP des médicaments récents, toutefois la lecture et l'interprétation de ces informations est souvent délicate et fastidieuse. Plusieurs ouvrages dits de référence consignent les interactions médicamenteuses décrites, mais de nombreux travaux ont été effectués pour mettre en lumière les divergences entre ces sources (7). D'autre part, si le risque est identifié, la difficulté de l'interprétation clinique de l'interaction persiste. Les études pendant le développement du médicament n'indiquent parfois qu'un potentiel d'interaction médicamenteuse, or la notion d'impact clinique est fondamentale afin d'adapter la conduite à tenir.

Cette problématique s'illustre parfaitement dans le cas des thérapies ciblées anticancéreuses. Leur mise à disposition est récente, et souvent accélérée après des essais cliniques d'envergure modeste. Ceci n'offre pas le recul d'utilisation nécessaire à une notification des interactions rencontrées en pratique courante relayée par la pharmacovigilance. Or les enjeux qui incombent à la réussite du traitement incitent à tenir compte de ce risque.

Nous revenons dans cette partie sur les mécanismes et les conséquences des IM avant d'exposer leur prévalence en onco-hématologie. Enfin ibrutinib et idelalisib sont présentés, afin d'introduire l'impact des IM.

## **II. Mécanismes et conséquences des interactions médicamenteuses**

### **A. Mécanismes des interactions médicamenteuses**

Les interactions médicamenteuses relèvent de mécanismes d'ordre pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques.

#### **1. Interactions pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique est définie comme l'action de l'organisme sur le médicament. Une interaction pharmacocinétique perturbe du devenir du médicament dans l'organisme. Les conséquences peuvent être opposées : diminution de l'exposition au médicament, pouvant conduire à l'échec thérapeutique ; ou augmentation de l'exposition conduisant à la majoration du risque toxique. Une interaction pharmacocinétique peut avoir lieu à chaque étape du séjour du médicament dans l'organisme : absorption, distribution, métabolisation et élimination.

##### **a. Absorption**

L'absorption est mesurée par la biodisponibilité (F), définie comme la fraction de dose de

médicament administré qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

Dans le cas d'un médicament administré par voie orale, la quantité de médicament atteignant la circulation générale est fonction de la quantité absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal, et dépend de mécanismes passifs et actifs.

Pour la diffusion passive, seule la forme non ionisée donc liposoluble peut traverser la membrane des entérocytes.

Les mécanismes dits actifs sont dépendants de transporteurs comme la glycoprotéine P (P-gp), pompe d'efflux, ou les transporteurs d'Anions ou de Cations Organiques (OAT et OCT), pompes d'influx. En plus de l'absorption par les entérocytes, des processus d'élimination pré-systémiques entrent en jeu : dégradation dans la lumière intestinale, métabolisme au niveau des entérocytes par des enzymes notamment du cytochrome p450 que l'on retrouve au niveau hépatique (cf. métabolisme) et enfin effet de premier passage hépatique. Il correspond au captage d'une fraction de la dose au niveau hépatique avant qu'elle n'atteigne la circulation générale.

Figure 2 : schématisation de l'absorption d'un médicament administré par voie orale (10)

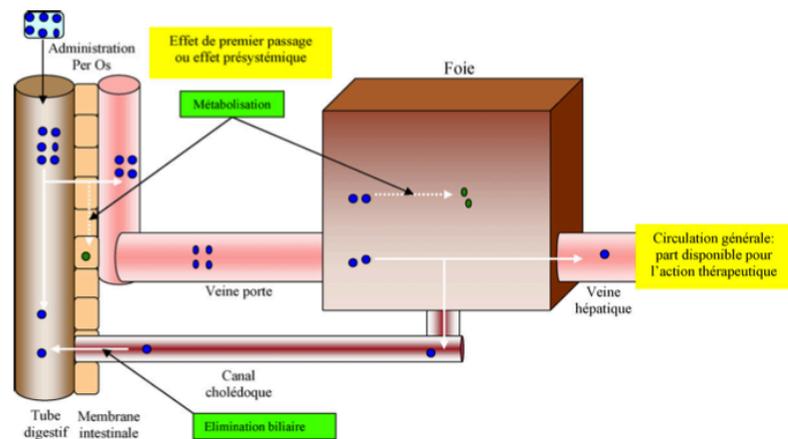


Fig. 1. Phase d'absorption d'un médicament administré par voie orale.

Des facteurs liés au médicament peuvent modifier l'absorption : forme galénique, taille de la molécule, liposolubilité, constante d'acidité. D'autres facteurs de variabilité sont liés au patient : alimentation, pH digestif (qui influence la part de forme non ionisée disponible pour la diffusion passive), vitesse de vidange gastrique et motilité intestinale, âge, pathologies digestives, cardiaques (modifiant le débit sanguin), susceptibilité génétique induisant un polymorphisme enzymatique des transporteurs ou enzymes de métabolisation.

Les mécanismes d'interaction au niveau de l'absorption peuvent perturber :

- la diffusion passive : par la formation de complexes, la modification du pH ou la modification du transit gastro intestinal.
- l'activité des transporteurs ou de l'activité des enzymes de métabolisation, par des phénomènes d'inhibition, induction, compétition. La compétition survient lorsque plusieurs molécules sont prises en charge par le même transporteur, l'inhibition induit

une diminution de l'activité de la protéine. Les conséquences sont identiques : accumulation de la substance d'un côté ou de l'autre de la membrane qu'elle doit traverser (selon si le transporteur est une pompe d'influx ou d'efflux). L'induction correspond à une augmentation d'activité des transporteurs et aura l'effet inverse. (cf. c. métabolisation).

#### b. Distribution

Le médicament est transporté par le sang jusqu'à son site d'action. Pour l'atteindre, le médicament doit être sous forme dite « libre » ou dissoute dans le plasma sanguin. Par opposition le médicament circule également dans le sang sous forme liée aux protéines plasmatiques (albumine,  $\alpha_1$  glycoprotéine acide et lipoprotéines principalement), cette forme n'est pas pharmacologiquement active. Le volume apparent de distribution (Vd) permet de représenter la distribution du médicament. Il est défini à l'état d'équilibre par le rapport :

$Vd = \text{quantité de médicament dans l'organisme} / \text{concentration plasmatique à l'équilibre}$ .

La fraction libre ( $F_u$ ) du médicament peut être modifiée par un état physiopathologique modifiant les concentrations des protéines plasmatiques (par exemple l'hypoalbuminémie chez la personne âgée, l'augmentation de l'  $\alpha_1$  glycoprotéine dans les états inflammatoires).

Un mécanisme de déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques par compétition, augmentant ou diminuant  $F_u$ , peut être à l'origine d'une interaction médicamenteuse. Toutefois ce mécanisme d'interaction est d'une part souvent compensé par une augmentation du métabolisme ou de l'élimination, et d'autre part difficile à évaluer (11,12).

#### c. Métabolisation

La métabolisation d'un médicament par les systèmes enzymatiques participe en général à son élimination : il s'agit d'une transformation chimique de la forme pharmacologiquement active en une forme inactive ou d'une activité plus faible. Certains médicaments qualifiés de prodrogues doivent en revanche être métabolisés pour être actifs. Les hépatocytes sont les acteurs principaux de la métabolisation des médicaments, mais elle peut exister dans d'autres sites comme le tube digestif, les reins, les poumons.

Les réactions de métabolisation sont divisées en 2 catégories : réactions de phase 1 ou de fonctionnalisation (oxydation, réduction, hydrolyse) qui impliquent essentiellement les enzymes de la super famille des cytochromes, et réactions de phase 2 ou de conjugaison (sulfo- ou glucuroconjugaison) (cf. Figure 2 (13)).

Le système enzymatique le mieux décrit est celui du cytochrome P450 (CYP450) qui catalyse des réactions d'oxydation. On connaît de nombreuses isoformes de ces enzymes parmi lesquelles le CYP 3A4 qui est responsable d'environ 50% et le CYP 2D6 de 30% du métabolisme des médicaments. D'autres isoformes (CYP2C9, 1A2, 2B6, 2C19 et 2E1) jouent un rôle significatif

pour certaines classes thérapeutiques (14). Pour certaines isoenzymes, mais également pour des protéines de transport comme la P-gp, des polymorphismes génétiques sont à l'origine d'importantes variations de la susceptibilité aux médicaments (15).

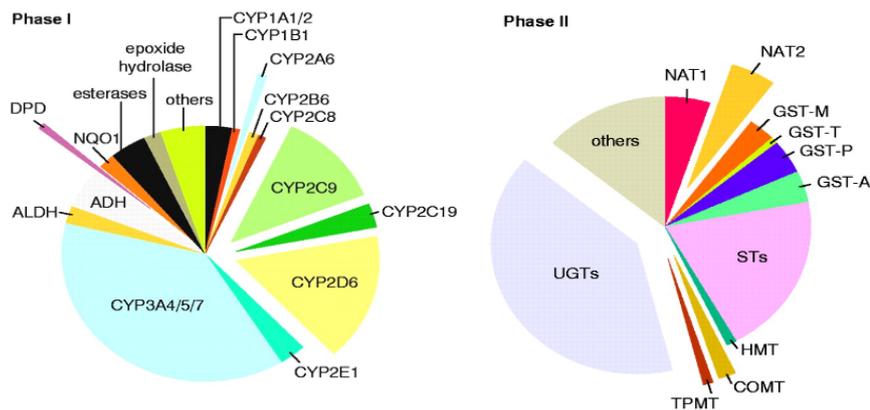


Figure 2 : réactions de phase 1 et 2 – enzymes impliquées (13)

Les trois mécanismes d'interaction évoqués avec les transporteurs sont les mêmes avec les systèmes enzymatiques : compétition, inhibition et induction.

Compétition et inhibition ont les mêmes conséquences : la diminution du métabolisme du médicament et donc une augmentation de ses effets. Dans les cas des prodrogues, cela entraîne une diminution des concentrations de la forme active. Une compétition survient lorsque deux substrats sont pris en charge par le même système enzymatique. Le médicament ayant la plus forte affinité pour l'enzyme occupe la majorité des sites de fixation, et diminue ainsi la métabolisation de l'autre substance.

L'inhibition enzymatique est due à la liaison d'un inhibiteur à l'enzyme. Il peut empêcher un substrat de se fixer au niveau du site actif de l'enzyme et/ou l'enzyme de catalyser sa réaction. Cette inhibition peut être réversible ou irréversible. Les inhibiteurs irréversibles réagissent généralement avec l'enzyme et la modifient chimiquement, et se fixent de manière covalente. Le retour de l'activité dépend alors de la synthèse de nouvelles enzymes. Les inhibiteurs réversibles se lient de façon non covalente (16).

L'induction enzymatique accélère la métabolisation du médicament et en diminue les effets, sauf dans le cas des prodrogues, dont l'activité se trouve majorée par l'augmentation de forme active. Le mécanisme d'induction enzymatique est dû à l'augmentation de la synthèse d'enzymes, via l'activation des récepteurs nucléaires PXR et CAR, induisant une transcription accrue des gènes codant pour les enzymes. Le plus souvent ce phénomène d'origine transcriptionnelle n'est pas spécifique d'une isoenzyme (16).

Inhibiteur et inducteur peuvent être classés par leur puissance, selon la modification d'AUC d'un médicament de référence qu'ils provoquent (par exemple le midazolam pour le CYP3A4). Inhibiteurs puissant, modéré et faible augmentent respectivement de 5 fois, 2,5 fois ou entre

1,25 et 2 fois l'AUC du médicament victime. Inducteurs puissant, modéré et faible diminuent respectivement de plus de 80%, entre 80 et 50% ou moins de 50% l'AUC (8).

#### d. Elimination

Outre la voie hépatique, la voie rénale est la principale voie d'élimination des médicaments. D'autres voies existent mais sont généralement minoritaires (salivaire, pulmonaire). La capacité d'élimination d'un organe est définie par la clairance (volume de plasma épuré par unité de temps).

La clairance hépatique fait intervenir la métabolisation (cf. c. métabolisation) et l'élimination biliaire. L'élimination biliaire est un phénomène de sécrétion active mettant en jeu les transporteurs évoqués lors de la phase d'absorption (P-gp, OAT, OCT) qui peuvent subir un mécanisme de compétition, d'induction ou d'inhibition.

La clairance rénale fait intervenir les mêmes mécanismes que l'absorption : diffusion passive et mécanismes actifs avec ces transporteurs. Les facteurs de variabilité de l'élimination rénale sont donc similaires : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, âge, modification du pH, modification de la fraction libre. Les causes d'interactions peuvent impliquer des médicaments directement à l'origine d'une insuffisance rénale, ou modifiant l'activité des transporteurs.

## 2. Interactions pharmacodynamiques

La pharmacodynamie est définie comme l'action du médicament sur l'organisme.

Une interaction pharmacodynamique résulte de l'accumulation des effets pharmacologiques de plusieurs substances. Ces effets peuvent être semblables (accumulation d'effets indésirables ou d'effets thérapeutiques) ou opposés (antagonisme d'effet). Ce type d'interaction est prévisible si l'on connaît les effets des médicaments associés. On peut citer comme exemple l'augmentation du risque hémorragique en cas d'association d'anti-vitamine K et d'anti inflammatoires non stéroïdiens.

## **B. Conséquences des interactions médicamenteuses**

Deux types de conséquences découlent des mécanismes d'interactions décrits précédemment. Premièrement, l'inefficacité du traitement est principalement le fait d'un mécanisme d'interaction pharmacocinétique, induisant une diminution d'exposition au médicament et compromet l'efficacité thérapeutique. Une interaction pharmacodynamique par antagonisme d'effet peut exister mais les exemples sont rares. Deuxièmement, la majoration des effets indésirables peut être induite par un mécanisme pharmacocinétique augmentant l'exposition au médicament, ou pharmacodynamique par cumul d'effets pharmacologiques.

Il est important de noter que les interactions peuvent avoir une répercussion sur l'observance

du patient. La majoration d'effets secondaires, mais également l'inefficacité du traitement (constatée par le patient par une absence d'effet sur les symptômes ou les paramètres clinico-biologiques de sa pathologie) sont deux raisons pouvant conduire le patient à interrompre son traitement. L'observance est un paramètre d'une importance capitale notamment dans le cadre des traitements anticancéreux administrés par voie orale. Dans le cas de la leucémie myéloïde chronique par exemple, une étude a montré qu'une observance inférieure à 80% à l'imatinib ne permettait pas l'obtention d'une réponse moléculaire complète (17).

Certaines situations sont identifiées comme plus à risque d'interactions médicamenteuses. Elles sont inhérentes d'abord aux caractéristiques du médicament. Certaines classes thérapeutiques sont plus à risque du fait d'une marge thérapeutique étroite. La marge thérapeutique est définie par l'intervalle entre concentration minimale pour obtenir une efficacité du traitement et concentration maximale pour limiter les toxicités. On peut citer comme exemples les anticonvulsivants, ou les immunosuppresseurs et le risque de rejet de transplant.

Ensuite la polymédication, qui est le plus souvent définie comme l'administration concomitante de 5 médicaments ou plus, est un facteur de risque d'évènement iatrogène médicamenteux (18) et la prévalence des interactions augmente avec le nombre de médicament administrés (19).

Enfin les caractéristiques physiopathologiques du patient peuvent majorer le risque d'IM: insuffisance rénale ou hépatique notamment qui entraînent une modification des capacités d'élimination, et donc une susceptibilité à l'accumulation de médicaments.

Une attention particulière est à apporter aux patients âgés, qui cumulent généralement dégradation des fonctions hépatiques et rénale, déclin de l'activité enzymatique et polymédication (18) (20).

### **III. Les interactions médicamenteuses en onco-hématologie**

#### **A. Anticancéreux oraux et développement des thérapies ciblées**

La prise en charge du cancer reposant sur des médicaments administrés par voie orale n'est pas nouvelle : en onco-hématologie notamment, des molécules comme le méthotrexate, le chloraminofène, la tretinoïne ou la mercaptopurine sont disponibles depuis de nombreuses années en formes orales. Cependant le mode d'action de ces molécules n'est pas spécifique aux cellules cancéreuses, elles sont dites cytotoxiques. Ceci s'oppose aux médicaments qualifiés de thérapies ciblées, qui agissent de façon spécifique sur les mécanismes de prolifération des cellules cancéreuses. Les thérapies ciblées administrées per os sont de petites molécules, la

plupart sont des inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK).

Le premier ITK mis à disposition est l'imatinib, commercialisé sous le nom de Glivec®, dont l'AMM européenne date de 2001. Depuis, l'amélioration très rapide de la connaissance des voies moléculaires de cancérogenèse a permis un développement exponentiel de ces thérapies.

Fin 2014 l'INCA identifiait 73 molécules anticancéreuses disponibles par voie orale en France, dont 28 appartiennent à la classe des thérapies ciblées (cf. figure 3). Ce nombre est passé de 10 à 73 entre 1995 et 2015 (21). Les cytotoxiques ont laissé la place au développement exponentiel des thérapies ciblées (cf. figure 4).

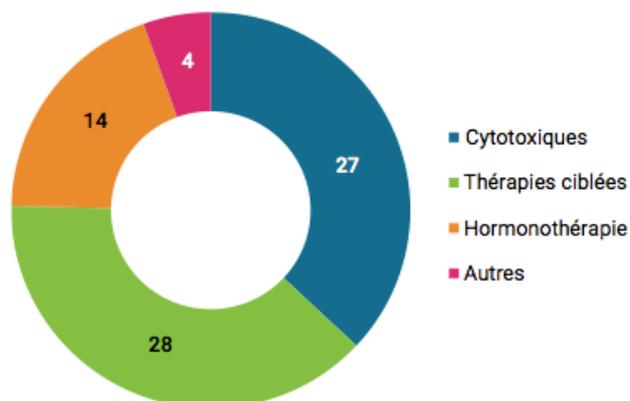


Figure 3 : répartition des anticancéreux per os disponibles en France en 2015 (21)

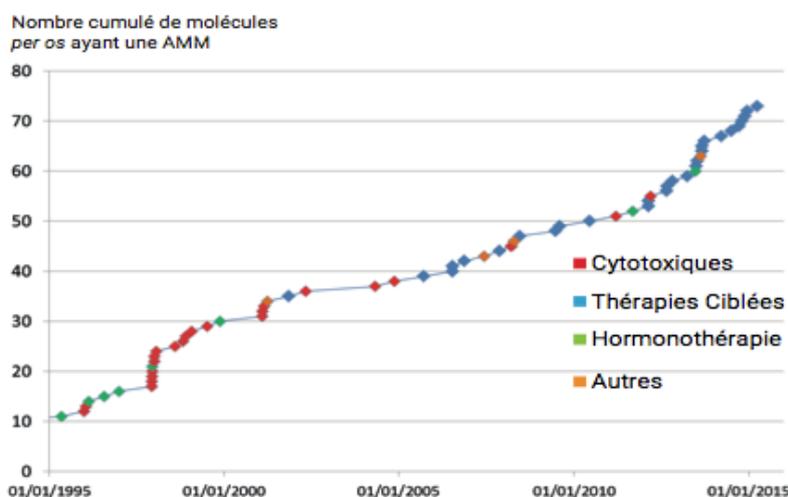


Figure 4 : chronologie de mise à disposition des anticancéreux oraux en France depuis 1995 (21)

## B. Prévalence des interactions médicamenteuses en cancérologie

Les patients atteints de cancer sont à risque d'interaction pour plusieurs raisons. Il s'agit d'une population une population âgée, 60% des patients atteints de cancer ont plus de 65 ans, et parmi eux 80% ont des comorbidités (20). C'est ainsi une population polymédiquée : les chiffres varient selon la définition utilisée, mais chez les patients âgés atteints de cancer jusqu'à 67% des patients sont polymédiqués (22). L'usage de thérapeutiques dites « alternatives » (phytothérapie, compléments alimentaires, etc.) est fréquent chez ces patients, il semblerait que

la moitié des patients y aient recours et le risque d'IM avec ces thérapeutiques est souvent important (23).

Les études de prévalence d'interactions chez les patients traités par chimiothérapie sont nombreuses, des taux variant de 19 à 72% des patients sont rapportés (24). Dans une analyse rétrospective des causes de 300 cas d'hospitalisations de patients atteints de cancer, 2% étaient imputables directement à une IM (25).

Considérant l'administration d'anticancéreux oraux uniquement, dans une étude rétrospective chez 898 patients hospitalisés recevant une chimiothérapie orale, 46% présentaient un risque d'IM, principalement d'ordre pharmacodynamique. Le risque était majeur dans 15% des cas et modéré dans 83%, et l'anticancéreux était directement impliqué dans l'interaction dans 16% des cas. (26).

Enfin si l'on s'intéresse aux inhibiteurs de tyrosine kinase, plusieurs études ont identifié clairement le risque d'interaction compte tenu de leur métabolisme (27-29). Une étude française a noté un risque d'interaction impliquant directement l'imatinib chez 40% des patients traités par cet ITK (30).

### **C. Relations pharmacocinétique-pharmacodynamique des thérapies ciblées et susceptibilité aux interactions**

Les thérapies ciblées ont un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique dont l'équilibre met en jeu l'efficacité du traitement (31). Il existe une relation concentration résiduelle-effet, en comparaison à la relation AUC-effet comme les cytotoxiques. Si la concentration-seuil est corrélée à l'effet, ceci implique qu'une imprégnation continue au traitement est nécessaire pour obtenir une efficacité du traitement. Ainsi les ITK sont administrés au long cours, ne laissant pas la possibilité de réaliser des fenêtres thérapeutiques, contrairement aux cytotoxiques utilisés par cycles entrecoupés de pauses.

De la même façon qu'il existe un seuil d'efficacité, il existe un risque d'augmentation des toxicités avec l'augmentation des concentrations. Les variations de la pharmacocinétique induites par les IM décrites précédemment peuvent donc mettre en jeu de façon certaine cet équilibre.

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) est développé pour de nombreux ITK. Le STP repose sur la mesure de la concentration sanguine du médicament administré, dans le but d'adapter individuellement la posologie. Cette approche repose sur le principe de la relation concentration-effet. Dans le cas de l'imatinib, la corrélation entre concentration et réponse moléculaire complète a été démontrée depuis longtemps (32). Le STP permet également d'anticiper les toxicités ou d'expliquer des toxicités inattendues ou graves. Ainsi on peut citer le risque de pleurésie corrélé à la concentration de dasatinib, le syndrome main-pied et la toxicité cutanée corrélés à la concentration de sorafenib, etc. (31).

Le STP permet d'adapter la prise en charge en tenant compte de la variabilité pharmacocinétique interindividuelle, mais aussi de révéler une inobservance ou de mesurer l'impact des IM pharmacocinétiques, dans le but d'expliquer une réponse suboptimale ou des toxicités importantes.

#### **IV. Ibrutinib et idelalisib : deux nouveaux inhibiteurs de tyrosines kinases dans les lymphopathies malignes**

Ibrutinib (IMBRUVICA®) et idelalisib (ZYDELIG®) sont deux des inhibiteurs de protéines kinases les plus récemment développés. Ils ont été mis à disposition de façon parallèle, pendant une période d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte à partir d'avril 2014 pour ibrutinib et juin 2014 pour idelalisib, avant leur approbation simultanée fin juillet 2014 par l'EMA.

Leurs utilisations sont également similaires : ils ont en commun une indication pour la LLC, et sont indiqués chacun dans un lymphome (folliculaire pour idelalisib, lymphome du manteau pour ibrutinib). Ibrutinib a de plus été approuvé pour la MW depuis mai 2015.

Ils sont tous deux utilisés dans les lymphopathies malignes B, car les cibles de chacun de ces médicaments jouent un rôle majeur dans la cascade d'activation des lymphocytes B.

##### **A. Lymphopoïèse B et BCR**

###### **1. Lymphopoïèse B**

Les lymphocytes sont responsables de l'immunité spécifique dépendante d'antigènes, par opposition à l'immunité innée, qui fait intervenir polynucléaires, monocytes, macrophages. Les lymphocytes T sont responsables de l'immunité cellulaire via une action cytotoxique directe et la production de cytokines. Les Lymphocytes B (LB) sont le support de l'immunité dite humorale, dont les effecteurs terminaux sont les immunoglobulines.

La lymphopoïèse B débute dans la moelle osseuse (MO) par un réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines (Ig), permettant aux LB d'exprimer à leur surface une Ig de type M qui servira de récepteur à l'antigène (Récepteur antigénique des Cellules B ou BCR). Ces LB constituent une population de LB naïfs, n'ayant jamais rencontré d'antigène, et polyclonaux, chacun synthétisant une Ig de surface différente. La rencontre du LB avec un antigène marque le début d'un processus de sélection et de différenciation dans les organes lymphoïdes secondaires. Les LB prolifèrent intensément, subissent un processus d'hypermutation des chaînes des Ig permettant la modification du BCR. Les LB sont sélectionnés par leur affinité pour l'antigène et prolifèrent ensuite de façon clonale. Certains de ces LB deviennent des plasmocytes sécrétant

des Ig, une autre part s'intègre à la population de lymphocytes B mémoire.

## 2. Récepteur antigénique des cellules B : physiologie et physiopathologie

Le Récepteur antigénique des Cellules B ou BCR est une molécule de reconnaissance de l'antigène. Le BCR du LB naïf est composé d'une immunoglobuline transmembranaire de type IgM (33) (cf. figure 5). Le BCR est lié à un réseau de kinases et de phosphatases qui contrôlent la maturation, la survie et l'activité des cellules lymphocytaires de la lignée B. C'est la mécanique de réarrangement des gènes codant pour les parties variables des Ig qui permet la genèse d'un répertoire de BCR en renouvellement permanent.

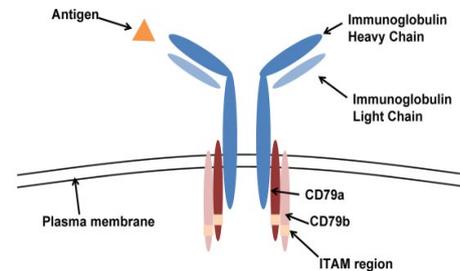


Figure 5 : représentation schématique du BCR

La fixation de l'antigène au BCR déclenche le signal d'activation du lymphocyte. Un changement de conformation du BCR, l'agrégation de plusieurs BCR, et le recrutement d'un signalosome intracytoplasmique, composé de nombreuses molécules de costimulation et de protéines kinases parmi lesquelles la Bruton tyrosine kinase (BTK), cible de l'ibrutinib.

La PI3Kinase, cible de l'idelalisib, permet quant à elle la production de phosphatidylinositol-3,4,5-phosphate (PIP3) au niveau de la membrane cellulaire, qui sert de site d'accrochage pour le recrutement d'autres BTK, permettant l'amplification du signal. L'activation du BCR conduit à l'activation de multiples effecteurs de survie cellulaire en aval.

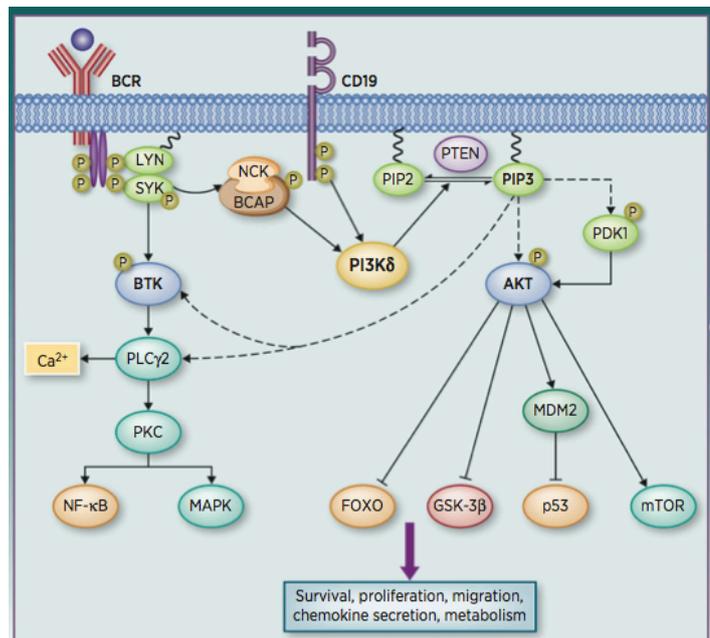


Figure 6 : représentation schématique de la cascade de signalisation du BCR

L'implication de BTK et PI3K, cibles respectives d'ibrutinib et idelalisib, dans la pathogenèse des lymphopathies

a été démontrée. On retrouve dans les cellules lymphoïdes une forme constitutivement active du BCR, indépendamment de la liaison à un antigène (34). Une phosphorylation constitutive de la BTK a été retrouvée conduisant à une activation permanente de son activité, et donc à l'amplification du signal à l'initiation de la cascade du BCR (35). Une activation aberrante de la PI3K a également été démontrée, jouant un rôle majeur dans de multiples voies de signalisation

à l'origine de la prolifération, la survie, la migration et la rétention des cellules tumorales dans les tissus lymphoïdes et la moelle osseuse (33)(36).

## **B. Pharmacodynamie et indications d'ibrutinib et idelalisib**

### **1. Ibrutinib**

#### *Mécanisme d'action*

Ibrutinib est un inhibiteur irréversible de la Tyrosine Kinase de Bruton. Une fixation covalente de l'ibrutinib à la BTK empêche son autophosphorylation, et entraîne une inhibition prolongée de son activité enzymatique (37). Il en résulte un blocage des signaux de survie cellulaires induits par le BCR, entraînant une action cytotoxique directe sur les cellules malignes B, mais aussi indirecte par une action sur le microenvironnement tumoral en diminuant la production de cytokines par les lymphocytes T (35).

#### *Posologies*

Ibrutinib est commercialisé sous le nom d'Imbruvica® par le laboratoire Janssen. Il est disponible sous forme de gélules dosées à 140mg.

La posologie pour le traitement des LLC ou MW est de 420 mg soit 3 gélules par jour en une prise. Dans le cas des lymphomes du manteau, la dose est de 560mg soit 4 gélules par jour en une prise. Le traitement est indiqué jusqu'à progression de la maladie ou toxicité. Le RCP du médicament prévoit des paliers d'adaptation posologique en cas d'apparition de toxicité.

### **2. Idelalisib**

#### *Mécanisme d'action*

Idelalisib est un inhibiteur réversible de la phosphatidylinositol 3-kinase p110 delta (PI3K $\delta$ ). L'idelalisib agit sélectivement sur l'isoforme  $\delta$  de la PI3k (38), restreinte aux cellules hématopoïétiques.

Idelalisib inhibe la fixation de l'adénosine-5'triphosphate (ATP) sur la sous unité catalytique de la PI3K 110 $\delta$  et empêche la phosphorylation du PIP2 en PIP3 (39). Ceci conduit à l'inhibition de la prolifération et à l'induction de l'apoptose des lignées cellulaires issues des lymphocytes B tumoraux. Par ailleurs, idelalisib inhibe la migration et la rétention des lymphocytes B tumoraux au sein du micro environnement tumoral, en inhibant la signalisation des chimiokines CXCL12 et CXCL13 via leurs récepteurs respectifs CXCR4 et CXCR5 (40).

#### *Posologies*

Idelalisib est commercialisé sous de nom de Zydelig® par le laboratoire Gilead. Il est disponible en comprimés à 100 ou 150mg.

Il est indiqué à la dose de 150 mg 2 fois par jour, en association avec un anticorps monoclonal

anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) pour le traitement des LLC, et en monothérapie dans le cas du lymphome folliculaire.

Le traitement est poursuivi jusqu'à progression ou intolérance et des paliers d'adaptations posologiques sont définis en cas de toxicité.

## **V. Indications thérapeutiques d'ibrutinib et idelalisib**

La lymphopoïèse est caractérisée par des processus accrus de réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines. Cette mécanique est propice à l'émergence d'altérations moléculaires à l'origine d'hémopathies lymphoïdes.

Ibrutinib et/ou idelalisib sont indiqués dans quatre lymphopathies à cellules B : Leucémie Lymphoïde Chronique, Lymphome Folliculaire, Lymphome à Cellules du Manteau et Macroglobulinémie de Waldenström.

### **A. Leucémie Lymphoïde Chronique**

#### *Epidémiologie*

La LLC est la leucémie la plus fréquente de l'adulte. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 4,4 cas pour 100 000 chez l'homme et de 2,2/100 000 chez la femme (sex ratio : 2). En France, en 2012, 4000 nouveaux cas ont été signalés. L'âge médian des patients au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme (41).

#### *Physiopathologie, présentation clinique, diagnostic*

La LLC est due à la prolifération clonale et l'accumulation de lymphocytes B matures et de morphologie normale dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes.

Elle est considérée comme une pathologie indolente : initialement asymptomatique, les symptômes apparaissent avec l'évolution tumorale. Une infiltration lymphoïde est responsable d'adénopathies ganglionnaires, ou extra-ganglionnaires (pulmonaires, digestives, hépatiques).

Un syndrome dysimmunitaire entraîne un déficit immunitaire avec infections fréquentes, des manifestations auto-immunes (anémie hémolytique, thrombopénies immunologiques).

La LLC évolue progressivement vers une insuffisance médullaire. Cette pathologie reste incurable, sa progression se caractérise par l'alternance de phases de réponse et de rechute.

#### *Diagnostic*

##### *Immunophénotypage*

L'immunophénotypage par cytométrie en flux est l'examen essentiel pour confirmer le diagnostic de LLC. Il permet en fonction des marqueurs retrouvés de calculer le score de Matutes,

qui affirme le diagnostic de LLC et élimine les autres causes d'hyperlymphocytose (42,43) (44).

#### *Anomalies génétiques*

Deux anomalies chromosomiques sont parmi les facteurs pronostiques les plus prédictifs d'une progression rapide et d'un pronostic péjoratif :

- La délétion 17p, associée à une survie très courte, la prédiction d'un état réfractaire aux agents alkylants et aux analogues des purines (45).
- La délétion 11p, associée à une rapide progression de la maladie (46).

Ces anomalies peuvent être acquises au cours de l'évolution de la maladie.

Le profil mutationnel des gènes des immunoglobulines a un également impact pronostique majeur, les formes non mutées sont plus graves (médiane de survie dans le stade A respectivement de 95 et 293 mois) (47).

#### *Classification de Binet*

La classification de Binet permet de discriminer trois groupes pronostiques, dont la médiane de survie varie de 2 à >20 ans (48). Au moment du diagnostic, 70% des patients sont au stade A, environ 20% au stade B, et moins de 10% au stade C.

STADE	Aires lymphoïdes palpables*	Hémoglobine < 10 g/100 ml ou plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup>
A	< 3	Non
B	≥ 3	Non
C	Quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes palpables	Oui

Figure 7 : classification de Binet (45)

#### *Traitements actuels*

Le choix de l'attitude thérapeutique est basé sur la classification de Binet. Au stade A asymptomatique, l'abstention thérapeutique avec surveillance est la seule prise en charge. Le stade C est à lui seul un critère de traitement. Aux stades A symptomatique et B, les critères d'initiation dépendent l'évolutivité et de certains symptômes (signes cliniques généraux, lymphocytose ou syndrome ganglionnaire d'évolution rapide, hémolyse, splénomégalie importante, ou syndrome tumoral compressif).

Le traitement de référence en première ligne pour les patients de moins de 65 ans est l'association rituximab, fludarabine, cyclophosphamide. Chez les plus de 70 ans, c'est souvent l'association rituximab-bendamustine qui est privilégiée. D'autres protocoles associent rituximab-fludarabine, rituximab fludarabine dexaméthasone et rituximab chlorambucil. L'ofatumumab peut remplacer le rituximab en association avec le chlorambucil ou la bendamustine. En cas de rechute, les mêmes protocoles sont utilisés, sauf en cas d'apparition d'une délétion 17p. L'allogreffe est envisageable pour des patients jeunes réfractaires à plusieurs traitements.

#### *Position d'ibrutinib et idelalisib*

Dans la stratégie thérapeutique de la LLC, ibrutinib est indiqué :

- en première ligne, en monothérapie
- en cas de rechute, en monothérapie ou en association à la bendamustine et au rituximab

Idelalisib, en association à un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab ou ofatumumab) est positionné :

- en première ligne, en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement
- en cas de rechute.

## **B. Lymphome Folliculaire**

### ***Epidémiologie***

Le LF est le deuxième type de lymphome le plus fréquent (après le Lymphome B diffus à grandes cellules LBDGC), représentant 20 à 25% des cas incidents de lymphomes. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 2,5/100 000 chez l'homme et de 2,1/100 000 chez la femme (sex ratio 1,2). L'âge médian au diagnostic est de 64 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme. Le survie globale à 5 ans est estimée à 80% en France (41).

### ***Physiopathologie, présentation clinique, diagnostic***

Le LF est une forme de Lymphome Non-Hodgkinien (LNH) caractérisée par une prolifération de cellules lymphoïdes B provenant du centre germinatif du follicule.

Dans 85% des cas la prolifération clonale est due à une translocation chromosomique t(14;18)(q32;q21), au moment des réarrangements des gènes codant pour les Ig. En parallèle, une translocation sur le chromosome 18 induit la surexpression d'une protéine, Bcl2, qui confère aux cellules lymphomateuses un avantage de survie dans le centre germinatif. (49)

Le LF se manifeste par un syndrome tumoral (avec adénopathies et splénomégalie), une dissémination médullaire, sanguine et dans divers organes dès le diagnostic.

Le LF évolue habituellement lentement, mais dans 30 à 40% des cas, peut progresser vers un LBDGC. Cette pathologie reste incurable, et se caractérise par l'alternance de phases de réponse aux traitements et de phases de rechute.

### ***Diagnostic***

Le diagnostic de LF repose sur l'analyse morphologique d'une biopsie ganglionnaire. Les cellules tumorales sont histologiquement différenciées. Leur phénotype est apparenté à celui des cellules de type B du centre germinatif. On retrouve à leur surface des marqueurs spécifiques de la lignée B, tels que le CD19, le CD20, et le CD79a, et des marqueurs spécifiques du centre germinatif : la centerine, BCL6, CD10 et CD38. L'OMS classe le LF en 3 grades différents selon l'apparence des cellules, les grades 1 et 2 sont souvent d'évolution lente, les grades 3 sont évoluent rapidement et sont parfois traités comme un lymphome de haut grade.

Initialement utilisée pour les maladies de Hodgkin, la Classification d'Ann Arbor est aussi utilisée pour le LF. Elle tient compte des aires ganglionnaires atteintes. (Cf. Figure 8, (50))

<b>stade I</b>	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous-diaphragmatique
<b>stade II</b>	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
<b>stade III</b>	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
<b>stade IV</b>	Atteinte viscérale à distance d'un groupe ganglionnaire (médullaire, hépatique, pulmonaire...)

Figure 8 : Classification d'Ann Arbor (50)

### **Traitements actuels**

Les choix thérapeutiques dépendent de l'évolutivité de la maladie et de la masse tumorale, et de l'âge et l'état général du patient. Pour les diagnostics aux stades précoces, la radiothérapie constitue le traitement de référence. Pour les patients asymptomatiques, l'abstention thérapeutique est préconisée. Pour les patients symptomatiques, présentant une forte masse tumorale ou de localisation menaçante, le standard est le protocole R-CHOP associant rituximab, cyclophosphamide, vincristine et prednisone. Le rituximab est ensuite utilisé en traitement d'entretien pendant 2 ans. Pour les sujets de plus de 70 ans ou fragiles, l'etoposide remplace la vincristine du R-CHOP, à doses adaptées, ou l'association R bendamustine est utilisée hors AMM. En cas de rechute, pour les patients de moins de 65 ans, la stratégie privilégiée est l'autogreffe. Les protocoles R-bendamustine, rituximab-gemcitabine-oxaliplatine, ou la bendamustine en monothérapie peuvent être utilisés.

### **Position d'idelalisib**

Seul l'idelalisib est indiqué dans le LF : il est positionné dans les pathologies réfractaires à deux lignes de traitements antérieures.

## **C. Lymphome à cellules du manteau**

### **Epidémiologie**

Les Lymphomes à Cellules du Manteau (LCM) représentent 3 à 10% des LNH. Les taux d'incidence standardisés sur la population mondiale sont de 0,8/100 000 personnes chez l'homme et de 0,2/100 000 chez la femme (sex ratio : 4). L'âge médian des patients est de 74 ans, chez l'homme et chez la femme (41).

### **Physiopathologie, présentation clinique et diagnostic**

Le LCM est une prolifération de la lignée B portant la translocation t(11;14)(q13;q32) (51). Ce remaniement provoque une transcription exagérée du gène Bcl-1 et un emballement de la mitose. Les cellules dérivent de lymphocytes B matures exprimant des gènes normalement détectés dans les cellules naïves. Elles colonisent la zone du manteau des follicules lymphoïdes.

Sa présentation clinique est souvent identique à la LLC (polyadénopathies, splénomégalie, envahissement médullaire avec troubles de l'immunité et hyperlymphocytose croissante), mais

son pronostic est plus mauvais et l'évolution agressive. Cette pathologie reste incurable, sa progression se caractérise par l'alternance de phases de réponse et de rechute. Il est considéré comme une des néoplasies lymphoïdes les plus agressives et de plus mauvais pronostic avec une médiane de survie de 3-4 ans (51).

### ***Diagnostic***

L'analyse cytologique qui permet le diagnostic retrouve des cellules exprimant fortement des Ig de surface (IgM ou IgD), des marqueurs B : CD19, CD20, CD79a, CD79b, et la cycline D1 au niveau nucléaire, normalement absente des lymphocytes B normaux (52). Trois formes de LCM sont décrites à partir de l'analyse cytologique, la forme classique représente 80 à 90% des cas, les deux autres formes sont d'évolution plus agressive (blastoïde, environ 10% des cas, et pléomorphe, plus rare). La classification d'Ann Arbor décrite pour le LF est aussi utilisée dans le LCM.

### ***Traitements actuels***

Le LCM est caractérisé par une faible sensibilité aux traitements par chimiothérapie. Chez les patients de moins de 65 ans, une induction par aracytine haute dose suivie d'une autogreffe est le traitement de référence. Cette modalité thérapeutique agressive n'est pas toujours réalisable chez les patients de plus de 65 ans qui représentent plus de la moitié des patients. Les protocoles R-CHOP, R Bendamustine sont utilisés, et pour les patients de plus de 80 ans, les protocoles R-CLB, R-CHOP à doses adaptées sont préconisés. Pour les rechutes, en plus des protocoles de première ligne peuvent être indiqués le protocole R-DHA, l'association bortezomib-dexaméthasone, voire l'allogreffe pour les patients jeunes.

### ***Position de l'ibrutinib***

Seul l'ibrutinib est indiqué dans le LCM: il est positionné dans les pathologies en rechute ou réfractaires.

## **D. Maladie de Waldenström**

### ***Epidémiologie***

La maladie ou macroglobulinémie de Waldenström est une pathologie rare avec une incidence standardisée sur la population mondiale estimée à 1,3 / 100 000 chez l'homme et de 0,6/100 000 chez la femme (sex ratio : 2,2). C'est une pathologie du sujet âgé, l'âge médian au diagnostic est de 73 ans pour l'homme et de 74 ans chez la femme. (41)

### ***Physiopathologie et présentation clinique***

La MW est due à une prolifération de lymphocytes et de plasmocytes produisant une

immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM, ainsi qu'une infiltration lymphoplasmocytaire clonale de la moelle osseuse.

La MW est caractérisée par une faible fréquence du syndrome tumoral clinique (adénopathies, splénomégalie). On redoute les complications dues à la présence de l'immunoglobuline monoclonale, parfois révélatrices de la maladie. Un syndrome d'hyperviscosité peut causer des céphalées, une diminution de l'acuité visuelle, des troubles de la conscience, une insuffisance cardiaque. Une toxicité de l'immunoglobuline monoclonale pour la gaine de myéline est à l'origine de neuropathies sensitivomotrices. Enfin des complications rénales sont secondaires à une activité cryoglobulinémique de l'IgM, une amylose avec atteinte glomérulaire et syndrome néphrotique. La maladie est incurable, mais d'évolution lente.

### ***Diagnostic***

Le diagnostic de MW repose sur la présence d'une IgM monoclonale sérique, et une infiltration de la moelle osseuse d'au moins 10%. Cette infiltration est constituée d'éléments polymorphes : lymphocytes, plasmocytes et cellules intermédiaires, appartenant au même clone B. L'infiltration peut être parfois purement lymphocytaire comme dans la LLC. Le diagnostic différentiel est alors fait par immunophénotypage : on retrouve une population de cellules avec expression des marqueurs CD19 et CD20, mais absence des CD5, CD10 et CD23 (53).

### ***Traitements actuels***

L'abstention thérapeutique est la règle pour les formes asymptomatiques. L'indication de traitement est posée dans le cas d'une forte masse tumorale, un syndrome d'hyperviscosité, une insuffisance médullaire, une neuropathie périphérique, une cryoglobulinémie, des signes généraux ou une augmentation régulière du taux de l'IgM monoclonale.

Il n'y a pas de réel consensus sur le standard de traitement de la MW (54). Le choix du traitement dépend de l'âge et de l'état général du patient. Le syndrome d'hyperviscosité peut parfois nécessiter la mise en place d'un traitement en urgence. Les échanges plasmatiques sont un premier traitement symptomatique pour diminuer le taux d'IgM circulante.

Chez les patients jeunes les protocoles R-CD, R-bortezomib-dexaméthasone sont recommandés en première ligne. Le protocole R-bendamustine est privilégié en cas de masse tumorale importante. Pour les patients âgés, la fludarabine orale ou le chlorambucil sont utilisés en monothérapie. En cas de rechute en plus de ces protocoles, pour les patients jeunes l'intensification thérapeutique avec autogreffe est possible, le protocole R CHOP, le thalidomide, des anticorps monoclonaux (ofatumumab, alemtuzumab), ou l'everolimus peuvent être utilisés.

### ***Position de l'ibrutinib***

Seul l'ibrutinib est indiqué dans la MW: il est positionné en première intention si l'immunochimiothérapie n'est pas appropriée, ou en deuxième ligne.

## VI. Ibrutinib et idelalisib : risque d'interactions médicamenteuses

### A. Profil pharmacocinétique

#### 1. Paramètres

Les caractéristiques de la pharmacocinétique d'ibrutinib et idelalisib sont présentées dans le tableau ci-dessous. Les informations sont issues des RCP des médicaments, des études de phase I et II pour ibrutinib (55,56) comme pour idelalisib(57,58).

paramètre PK	ibrutinib	idelalisib
<i>biodisponibilité</i>	2,90%	74%
<i>Tmax</i>	1-2h	2-4h
<i>liaison aux protéines plasmatiques</i>	97,3%	93-94%
<i>volume de distribution apparent</i>	10 000 L	96L
<i>clairance apparente</i>	1000 L/h	14,9L/h
<i>transport</i>	Métabolite substrat P-gp	substrat P-gp
<i>voie de métabolisation principale</i>	CYP 3A4	AOX
<i>voie de métabolisation secondaire</i>	CYP 2D6	CYP3A4, UGT1A4
<i>métabolite principal</i>	PCI-45227 15 fois moins actif	GS-563117 inactif
<i>Demi-vie</i>	4-6h	8,2h
<i>Elimination urinaire</i>	10%	15%

Tableau 1 : ibrutinib et idelalisib : principaux paramètres pharmacocinétiques

La solubilité de l'ibrutinib est pH-dépendante. Il est important de noter également que la biodisponibilité orale de l'ibrutinib est influencée par l'alimentation, mais le médicament n'a pas fait l'objet de recommandations quant à son administration avec ou sans alimentation (59).

Ibrutinib et idelalisib ont en commun une forte métabolisation hépatique. L'impact d'une altération de la fonction hépatique est important pour l'ibrutinib, aussi des recommandations d'adaptation posologique sont exposées dans le RCP, en fonction de la gravité de l'insuffisance hépatique selon l'échelle Child-Pugh. En revanche pour l'idelalisib, un impact considéré comme minime n'a pas induit de recommandations d'adaptation posologique particulière.

L'altération de la fonction rénale ne semble pas avoir d'impact sur la pharmacocinétique de l'un ou l'autre des deux médicaments.

Les paramètres de variabilité pharmacocinétique, et notamment la pharmacogénétique, sont en cours d'évaluation dans le cadre de l'étude « PKE3i » à Toulouse depuis avril 2016. Cette étude a pour objectif l'évaluation en vie réelle de l'association entre survenue d'effets indésirables et augmentation des concentrations plasmatiques d'ibrutinib et idelalisib (60).

## 2. Caractéristiques des enzymes du métabolisme d'ibrutinib et idelalisib

Nous exposons ici les caractéristiques de la glycoprotéine P, de l'Aldéhyde oxydase et de l'UDP-glucuronyl transférase, 3 des enzymes de la pharmacocinétique d'ibrutinib et/ou idelalisib. Leurs propriétés et leur implication dans les IM, souvent moins bien connues que celle du CYP450, doivent être prises en compte pour l'analyse des interactions médicamenteuses.

### a. P Glycoprotéine P

La glycoprotéine P (P-gp) est une protéine de transport présente dans la membrane cellulaire. Aussi connue sous le nom de Multidrug-Resistance Protein 1, elle agit comme une pompe d'efflux expulsant son substrat hors de la cellule. La P-gp a donc un rôle de protection contre les substances toxiques, et présente une large spécificité de substrat (61).

Elle est exprimée, entre autres, dans les organes influençant l'absorption (cellules intestinales), la distribution (barrière hémato-méningée et leucocytes) et l'élimination (cellules hépatiques et rénales) des médicaments. Elle s'oppose donc à l'absorption intestinale, à la diffusion dans le système nerveux central et accélère l'élimination hépatique et rénale (61). Le mécanisme d'action de la P-gp est saturable (62). En conséquence, la modification de l'activité de la P-gp peut influencer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de ses substrats.

De nombreux médicaments sont substrats, inhibiteurs ou inducteurs de la P-GP. Ils est important de noter que ceux-ci sont fréquemment également substrats du CYP450 notamment du CYP 3A4. De nombreuses interactions cliniquement significatives dont la cause est attribuée au CYP 450 uniquement, voire non expliquée, seraient dues à l'implication de la P-gp, associée ou non à celle du CYP450 (62) (63).

La P-gp intervient dans le transport de l'ibrutinib comme de l'idelalisib.

### b. Aldéhyde oxydase

Les aldéhydes oxydases (AOX) sont présentes dans le cytosol des hépatocytes. Cette famille d'enzymes catalyse l'oxydation de nombreux composés exogènes ou endogènes, avec une large spécificité de substrats (64)(65). Les AOX sont, avec les isoenzymes du CYP450, les enzymes principalement impliquées dans le métabolisme hépatique de nombreux médicaments. Les actions de ces 2 systèmes enzymatiques sont souvent complémentaires, l'AOX prenant en charge les produits métabolisés par le CYP450 (66).

Encore peu d'informations sont disponibles sur les médicaments inhibiteurs ou inducteurs

d'aldéhyde oxydase, les résultats disponibles sont généralement issus d'études in vitro (65). Cependant les efforts effectués pour minimiser l'implication du CYP450 dans le métabolisme des composés synthétisés fait émerger de nombreux composés pris en charge par l'AOX (64,66), incitant à la vigilance concernant les possibles interactions impliquant cette enzyme.

L'AOX est l'enzyme principalement impliquée dans le métabolisme d'idelalisib.

#### c. Glucuroconjugaison

La glucuroconjugaison est une réaction de phase 2, qui implique la fixation d'un acide glucuronique sur le médicament. Elle fait intervenir l'UDP-glucuronyltransférase (UGT), dont de nombreuses isoformes existent, 19 ont été identifiées à ce jour (67). La réaction aboutit en général à un métabolite pharmacologiquement inactif, des exceptions existent comme la morphine, dont le métabolite glucuroconjugué est responsable de l'activité analgésique. La glucuroconjugaison a lieu essentiellement dans le foie et joue un rôle majeur dans l'effet de premier passage hépatique.

La glucuroconjugaison d'un médicament peut être ralentie par un inhibiteur de l'UGT, ou par un autre substrat entrant en compétition au niveau de l'UGT. Mais la portée clinique des interactions médicamenteuses impliquant l'étape de glucuroconjugaison est mal connue (68). Seule l'isoforme 1A4 entre en jeu dans le métabolisme de l'idelalisib.

## **B. Profil d'effets indésirables**

Comme défini précédemment, l'une des conséquences des interactions médicamenteuses est l'augmentation des effets indésirables. Nous détaillons ici les données de toxicité d'ibrutinib et idelalisib.

Pour ibrutinib, dans une étude de phase III regroupant 195 patients (LLC ou LCM), 57% des patients ont présenté au moins un effet indésirable de grade 3 ou 4 avec les neutropénies au premier plan (16%), 3% des patients ont présenté une fibrillation auriculaire, 4% des patients ont arrêté leur traitement et 4% ont eu une posologie réduite pour toxicités (69).

Pour idelalisib, dans une étude de phase 3 regroupant 110 patients atteints de LLC, 44% des patients ont présenté au moins un effet indésirable sévère, les plus fréquents sont des neutropénies (34%), thrombopénies (10%), augmentation des transaminases (5%), et 8% des patients ont arrêté leur traitement pour toxicité, pour des diarrhées ou des rash cutanés (70). Dans une étude de phase 2 avec 72 patients atteints de LF, un chiffre similaire de 46% de patients présentant une toxicité sévère est rapporté avec principalement des neutropénies (27%), augmentation des transaminases (13%) et diarrhées (13%) (71).

Lors de la période d'ATU, les profils d'effet indésirables ont été différents de ceux observés dans les essais cliniques (72).

Les données issues des RCP des médicaments ont été établies sur un nombre de patients similaire : 981 pour ibrutinib, 904 pour idelalisib. Les effets indésirables qui y sont identifiés comme très fréquents, (à partir d'un patient sur 10) sont présentés dans le tableau suivant :

<b><i>ibrutinib</i></b>	<b><i>idelalisib</i></b>
Infections (dont pneumopathies 16%)	Infections (dont pneumopathies 8,2%)
Neutropénie (26%)	Neutropénie (27,3%)
Thrombopénie (10%)	Diarrhées – colites (19,1%)
Céphalées (13%)	Eruption cutanée (28,3%)
Saignement (ecchymoses (20%) - hémorragie (30%))	Augmentation des transaminases (>10%)
Diarrhées (41%)	Fièvre (34,5%)
Nausées (27%) – vomissements (14%)	Augmentation des triglycérides (>10%)
Rash cutané (22%)	
Crampes (14%) – arthralgies (12%) – douleurs musculosquelettiques (28%)	

*Tableau 2 : effets indésirables fréquents causés par ibrutinib et idelalisib*

L'ibrutinib a la particularité de causer un effet indésirable cardiaque important : la fibrillation auriculaire, qui est identifiée comme fréquente (entre 1 patient sur 10 et 1 patient sur 100). Le risque de saignement augmenté par l'ibrutinib est due à une modification de l'activité d'agrégation plaquettaire (73).

En mars 2016, l'EMA a émis une alerte concernant l'idelalisib et une augmentation du risque de pneumopathie infectieuse, ayant causé des décès dans des essais cliniques (74). Une augmentation de l'incidence des évènements indésirables graves et du risque de décès a été observée chez des patients traités par idelalisib dans 3 essais cliniques de phase 3 dans la LLC, le LL et le LNH indolent. Le pourcentage combiné de décès pour ces 3 essais était de 7,4% *versus* 3,5% dans le bras placebo.

Suite à ces observations le RCP a été actualisé avec des mesures de réduction du risque d'infection.

Enfin une étude publiée en 2016 place les toxicités comme responsables de plus de la moitié des arrêts définitifs de traitement par ibrutinib et idelalisib (75). Les toxicités les plus fréquemment à l'origine d'un arrêt de traitement sont renseignées dans le tableau 3, du plus fréquent au moins fréquent.

<b>ibrutinib</b>	<b>idelalisib</b>
fibrillation atriale (20%)	Pneumocystoses (33%)
Infections (12%)	Colites (28%)
Cytopénies (9%)	rash cutané (17%)

*Tableau 3 : principaux effets indésirables à l'origine d'arrêt définitif de traitement par ibrutinib et idelalisib (d'après 68)*

## **C. Interactions médicamenteuses avec ibrutinib et idelalisib : état actuel des connaissances**

### **1. Ibrutinib**

Dans les études cliniques chez le volontaire sain, l'administration concomitante de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté l'exposition à l'ibrutinib : 29 fois la concentration maximale et 24 fois l'aire sous la courbe (76). Ce chiffre en fait à ce jour l'anticancéreux le plus sensible à l'inhibition métabolique (10). Un cas d'interaction avec le verapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4, conduisant à une admission en urgence pour diarrhées et troubles de la conscience a été décrit, nécessitant une hospitalisation de plusieurs jours et un arrêt temporaire du traitement par ibrutinib (77). L'administration avec la rifampicine, puissant inducteur du CYP3A4 a diminué par 10 l'exposition à l'ibrutinib (76). Des adaptations de dose sont préconisées en cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur du CYP3A4 (78), et sont inscrites dans le RCP du médicament. La posologie doit être diminuée à 140 mg si l'inhibiteur est identifié comme modéré, et s'il est puissant la dose doit être également diminuée à 140 mg ou le traitement doit être interrompu jusqu'à 7 jours.

L'influence des interactions médicamenteuses faisant intervenir le CYP2D6 n'est pas décrite dans la littérature. La part métabolisée par cette enzyme est faible par rapport au CYP3A4 et l'étude de l'impact d'une modification d'activité du CYP2D6 n'a pas été conduite.

Seuls les métabolites de l'ibrutinib sont substrat de la P-gp, l'étude de l'impact d'une modification d'activité de cette enzyme n'a pas été réalisée.

Du fait de sa solubilité pH dépendante l'administration concomitante de médicaments antiacides retarde l'absorption intestinale d'ibrutinib et peut diminuer sa biodisponibilité (55).

Enfin concernant les interactions pharmacodynamiques, c'est principalement le risque de saignement qui est à prendre en compte (79) (80).

Une seule étude des interactions avec ibrutinib utilisé en conditions de vie réelle a été publiée, en novembre 2016. Elle étudiait de façon prospective le risque d'interaction à l'initiation du traitement par ibrutinib et démontre que 64% des patients présentaient un risque potentiel d'interaction, avec une inhibition ou induction du CYP3A4 ou une augmentation du risque de saignement (80).

Enfin, ibrutinib peut également être la cause d'interaction médicamenteuses puisqu'il a été identifié comme étant inhibiteur *in vitro* de la P-gp et de la BCRP, inhibiteur faible réversible du CYP3A4 au niveau intestinal, inducteur faible des CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1.

(79). Aucune donnée clinique n'est disponible concernant ces interactions potentielles, le RCP recommande une utilisation prudente des médicaments substrats de toutes ces protéines.

## 2. Idelalisib

Peu de données sont disponibles concernant les interactions avec idelalisib.

Chez des sujets sains, l'administration concomitante de kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, a augmenté de 26% la C<sub>max</sub> et de 79% l' AUC (57). Avec la rifampicine, puissant inducteur du CYP3A4, C<sub>max</sub> et AUC ont été diminuées respectivement de 58 et 75% (57).

Le RCP du Zydelig® ne recommande pas d'adaptation de posologie mais une surveillance renforcée des effets indésirables en cas d'association avec un inhibiteur du CYP3A4, et d'éviter l'association aux inducteurs du CYP3A4.

Si l'impact de l'association avec un inhibiteur de P-gp semblait mineur dans les études de pharmacocinétique, le RCP mentionne également une surveillance renforcée.

Aucune étude d'impact des modifications d'activité de l'AOX ou de l'UGT n'a été conduite pendant le développement du médicament, ni d'interactions pharmacodynamiques.

Idelalisib peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Le métabolite de l'idelalisib, le GS-563117 est un inhibiteur modéré du CYP3A4. Un cas d'hospitalisation pour détresse respiratoire et trouble de la conscience résultant d'une augmentation d'exposition au diazépam, substrat du CYP3A4, causée par l'idelalisib a été décrit (81). Le RCP du médicament présente une série de recommandations quant à l'association d'idelalisib à des médicaments substrats du CYP3A4, allant de la surveillance clinique à la contre-indication selon les cas. En revanche il ne semble pas exister de conséquence cliniquement significative d'une auto inhibition de la métabolisation de l'idelalisib par son métabolite (57).

Enfin idelalisib est un inhibiteur modéré de la P-gp et de l'OATP1B1, et idelalisib et GS-563117 sont inhibiteurs modérés de l'OATP1B3. Ces éléments n'ont pas modifié de façon significative la pharmacocinétique des médicaments associés chez les 24 patients sains de l'étude (82).

Ibrutinib et idelalisib présentent ainsi un risque important d'interaction médicamenteuse. Nous avons souhaité évaluer la prévalence de ces IM dans notre cohorte de patients traités, et leur impact sur la tolérance et l'efficacité du traitement.

# DEUXIEME PARTIE : Prévalence et impact clinique des interactions médicamenteuses avec ibrutinib et idelalisib

---

## I. Hypothèse de travail et objectifs

Si ibrutinib et idelalisib ont révolutionné la prise en charge de plusieurs hémopathies malignes, nous avons aujourd'hui peu de recul sur leur utilisation en conditions de vie réelle.

Leur mise à disposition a été rapide, les essais cliniques ayant permis l'obtention de l'AMM étaient pour la plupart des phases précoces, incluant un nombre restreint de patients. Pour ibrutinib, les études cliniques ont concerné 246 patients pour la LLC (essai multicentrique de phase 3(83)), 111 patients pour le LCM (essai multicentrique de phase 1b-2 (84)) et 63 patients pour la MW (essai multicentrique de phase 2 (85)). Pour idelalisib, les essais ont inclus 220 patients atteints de LLC (essai multicentrique de phase 3 (70)) et 72 atteints de LF (étude monocentrique de phase 2 (71)).

Concernant leurs profils de tolérance, les données de fréquence et de sévérité d'effets indésirables recueillies lors de la mise à disposition sous ATU montrent des différences avec les données issues des essais cliniques (72). Enfin le 23 août 2016, l'AMM de l'idelalisib a été modifiée suite à l'analyse par l'EMA de résultats intermédiaires d'essais cliniques montrant une augmentation du nombre de décès dus à des pneumopathies infectieuses. Les recommandations pour la prophylaxie infectieuse ont été renforcées, et son utilisation en première ligne est désormais autorisée uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique (74).

Par ailleurs, l'analyse des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques laisse suspecter une vulnérabilité de ces traitements aux interactions médicamenteuses. Les études cliniques ont notamment exclu pour l'ibrutinib les patients ayant dans leur traitement un inhibiteur du CYP3A4 et ceux ayant des anticoagulants.

Les indications d'ibrutinib et idelalisib sont des pathologies du sujet âgé. Or la consommation de médicaments est importante dans cette population du fait principalement des comorbidités liées à l'âge. Elle était estimée à 3,9 médicaments différents par jour en France en 2001 (86). Et il est

démontré que le risque d'interaction augmente avec le nombre de médicaments pris par le patient (19).

Tenant compte de ces analyses, nous avons formulé l'hypothèse que le risque d'interactions médicamenteuses peut influencer les variations de survenue d'effets indésirables et d'efficacité des traitements par ibrutinib ou idelalisib.

Notre étude poursuivait deux objectifs principaux :

- Etudier la prévalence du risque d'interaction médicamenteuses dans nos cohortes de patients.
- Evaluer la corrélation entre la présence d'un risque d'interactions médicamenteuses et :
  - Les données de survie (Survie Globale (SG) et Survie Sans Progression (SSP))
  - la survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs
  - la diminution précoce de la dose de traitement.

Les objectifs secondaires ont été de :

- Recueillir des données d'utilisation des médicaments en situation de vie réelle (caractéristiques des patients, doses et durées de traitement, effets indésirables) ;
- Evaluer la répartition des médicaments associés au traitement anticancéreux ;
- Evaluer l'association entre une diminution de dose précoce et les analyses de survie (SG, SSP).

## **II. Patients et méthodes**

Nous avons effectué une étude rétrospective et monocentrique dans la population de patients traités par ibrutinib ou idelalisib suivis à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse (IUCT), sur une période de 30 mois pour l'ibrutinib, 39 mois pour l'idelalisib.

Toutes les données de suivi et de traitement des patients ont été recueillies via la lecture des comptes rendus médicaux dans le dossier patient informatisé et les comptes rendus de suivi infirmier dans le cadre du dispositif de télémédecine AMA (Assistance des Malades Ambulatoires), reposant sur l'appel hebdomadaire du patient par une infirmière coordinatrice spécialisée en cancérologie (87).

## A. Patients

### 1. Recrutement et période de suivi

Tous les patients suivis à l'IUCT, traités par ibrutinib à partir de mars 2014 (date de mise à disposition dans le cadre de l'ATU), ou idelalisib à partir de juin 2013 (date de mise à disposition dans le cadre du protocole Gilead (88)) ont été inclus dans l'étude. Le recrutement des patients s'est arrêté en mars 2016, date de la première inclusion dans l'étude PKE3i (60).

Pour chaque patient, les observations ont été réalisées sur les 6 premiers mois de traitement : à l'initiation du traitement (notée M0), le premier deuxième troisième mois (M1 M2 M3) et le sixième mois (M6). Cette chronologie suit le rythme classique des consultations avec l'hématologue. La date de fin de suivi a été fixée au 30 septembre 2016, afin d'atteindre six mois de suivi pour le dernier patient inclus.

### 2. Caractéristiques des patients

#### a. Pathologie et traitement antérieur

La pathologie et la date de diagnostic ont été recueillies. Nous avons relevé pour les patients atteints de LLC le stade de la maladie selon la classification de Binet, la présence d'un caryotype complexe, d'une del17p, dél11q et d'un statut IgVH muté, et pour les patient atteints de LF ou LCM le stade selon la classification d'Ann Arbor. Nous avons précisé la ligne de traitement par ibrutinib ou idelalisib dans le schéma thérapeutique et les traitements antérieurs. Ils ont été classés en différentes catégories décrites ci-dessous :

- R-Alkylant: association du rituximab à un ou des agent(s) alkylant(s) (bendamustine, cyclophosphamide, chloraminofène, protocole CHOP, DHAP),
- R-purines : association du rituximab à un analogue des purines (fludarabine (RF) ou fludarabine + cyclophosphamide (RFC)),
- Anticorps monoclonal : ofatumumab, alemtuzumab ou anti-CD37,
- Autogreffe,
- Autres inhibiteurs de PI3K et inhibiteurs de BTK,
- Méthylprednisolone haute dose.

#### b. Paramètres clinico-biologiques et comorbidités

A l'initiation du traitement, les paramètres biologiques recueillis étaient : valeurs de l'hémogramme, transaminases, albuminémie, score OMS, surface corporelle. Les antécédents médicaux recueillis étaient : troubles cardiovasculaires (hypertension artérielle ; artérite, cardiopathie ou infarctus du myocarde ; troubles du rythme), diabète, Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), insuffisance rénale, antécédents d'infection grave (grade 3 ou 4 (89)), d'hépatite virale, de cancer.

## **B. Suivi du traitement par ibrutinib ou idelalisib**

A chaque visite nous avons relevé les posologies, les causes de modification de dose, les durées et les causes d'arrêts temporaires de traitement. Nous avons relevé la date et le motif d'arrêt définitif du traitement. Pour les poursuites de traitement au-delà du M6, nous avons relevé les modifications de posologie, la chronologie et les raisons de ces modifications, jusqu'à la fin de la période de suivi ou le cas échéant jusqu'à la fin du traitement.

Pour chaque patient, la dose prescrite a été convertie en pourcentage de dose théorique pour l'analyse de données. Nous avons précisé si idelalisib était associé à un anticorps monoclonal (rituximab ou ofatumumab).

Les toxicités ont été recueillies aux M1, M2 M3 et M6 ainsi que leur grade selon la classification CTCAE (89).

Nous avons relevé les dates de dernières nouvelles et de progression, la situation du patient à la date de dernières nouvelles (maladie en réponse, maladie progressive, patient décédé, en cours de traitement pour une progression) et la cause de décès pour calculer la survie sans progression et la survie globale.

## **C. Traitements concomitants**

Le recueil des traitements concomitants à ibrutinib ou idelalisib a été effectué à l'initiation du traitement (M0), puis à chaque visite M1, M2, M3 et M6. Outre le recueil dans le dossier patient informatisé, à partir de juillet 2015, les patients initiant leur traitement ont bénéficié d'une consultation pharmaceutique. Celle-ci a permis un recueil à M0 des traitements concomitants par interrogatoire du patient et des professionnels de santé de premier recours (pharmacien d'officine et médecin généraliste).

Tous les traitements intercurrents ont été relevés (antibiothérapie par exemple), exceptés les traitements administrés sur une durée inférieure à 5 jours. Les médicaments administrés par voie cutanée ayant un passage systémique limité ont été exclus du recueil. Le code ATC a été précisé pour chaque médicament. Pour les médicaments ou produit sans code ATC (type phytothérapie) un code a été attribué pour permettre le traitement de données.

## **D. Analyse pharmaceutique des interactions médicamenteuses**

### ***Recueil de données***

Concernant les interactions pharmacocinétiques, nous avons recherché :

- Les médicaments pouvant influencer la pharmacocinétique d'ibrutinib :
  - Les substrats, inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, du CYP2D6, de la P-GP,
  - Les médicaments modifiant le pH gastrique.

- Les médicaments pouvant influencer la pharmacocinétique d'idelalisib :
  - o Les substrats, inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4, de l'aldéhyde oxydase (AOX), de l'UGT1A4, de la P-GP
- Les médicaments dont la pharmacocinétique peut être influencée par idelalisib : les substrats du CYP3A4.

Concernant le risque d'interaction pharmacodynamique, nous avons pris en compte les médicaments augmentant le risque de saignement pour les patients traités par ibrutinib.

Nous avons évalué le risque d'interaction globale en comptabilisant :

- Pour l'ibrutinib, les inhibiteurs et inducteurs des CYP3A4, 2D6 et P-gp, et les médicaments induisant un risque de saignement.
- Pour l'idelalisib, les inhibiteurs et inducteurs des CYP3A4, P-gp, AOX et UGT.

#### **Sources de données**

Les sources de données pour identifier les médicaments à risque d'interaction ont été multiples, et les informations ont été recueillies qu'elles soient issues d'étude *in vivo* ou *in vitro* :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de chaque médicament, disponible dans le dictionnaire Vidal®
- Le thésaurus des interactions de l'ANSM, mis à jour le 23 septembre 2016 (90)
- Le guide de recommandations pour les études d'interactions médicamenteuses de la Food and Drug Administration (FDA)(8)
- Les données de l'université d'Indiana(91),
- Le guide interactions médicamenteuses 2016 de la revue Prescrire (1),
- Des recherches bibliographiques (92) (62) (65)(64)(68)
- Le modèle mis à disposition sur le site ddi-predictor.org (93)

#### **Corrélation avec l'efficacité du traitement et les effets indésirables**

L'analyse statistique a concerné le risque d'interaction par inhibition enzymatique. Nous avons effectué à chaque fois une analyse en tenant compte du risque quelque soit l'enzyme impactée, puis des sous-analyses par type d'enzyme inhibée par les traitements associés :

- o pour ibrutinib CYP3A4, puis CYP 2D6, puis P-gp
  - o pour idelalisib CYP 3A4, P-gp , AOX et UGT.
- Nous avons recherché la corrélation avec le risque d'IM à l'initiation du traitement et les données de SG et SSP.
- Les données de SSP et SG ont été confrontées à d'autres paramètres : âge, pathologie, déterminants de la maladie pour les patients atteints de LLC (caryotype complexe, stade

Binet, del17p, dél11q, IGVH muté), ligne de traitement par ibrutinib et idelalisib, apparition de toxicité à M1 (grade 2 cliniquement significatif ou supérieur)

- Nous avons recherché la corrélation avec le risque d'IM au mois n et la survenue d'EI cliniquement significatif au mois n+1. Nous avons également confronté la survenue d'EI avec le pourcentage de dose à l'initiation du traitement.
- Enfin nous avons analysé la corrélation entre le risque d'IM à l'initiation du traitement et les concessions posologiques précoces (baisse de dose à M0 ou M1 *versus* autres patients).

## E. Méthodologie statistique

Les données ont été décrites par les statistiques usuelles : fréquences, pourcentages et nombre de données manquantes de chaque modalité pour les variables qualitatives et médianes, minimum, maximum et nombre de données manquantes pour les variables quantitatives.

Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide du test du  $\chi^2$  ou du test exact de Fisher pour les variables qualitatives et du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Pour les analyses de survie, la date de référence est la date de début du traitement. La survie globale (SG) est définie par le délai entre la date de référence et la date de décès ou la date de dernières nouvelles (données censurées). La survie sans progression (SSP) est définie par le délai entre la date de référence et la date de rechute ou décès. Les patients en vie à la date de dernières nouvelles sont censurés à cette date. Les données de survie sont estimées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et présentées avec leur intervalle de confiance à 95%. Les analyses univariées sont réalisées à l'aide du test du logrank pour les variables qualitatives et avec le modèle à risques proportionnels de Cox pour les variables quantitatives.

Le seuil de significativité est fixé à 5%. Toutes les statistiques ont été réalisées sous le logiciel STATA version 13 (Stata Corporation, College Station, TX, USA)

Les analyses ont été répétées de façon indépendante pour ibrutinib et idelalisib.

### III. Résultats

Au total 133 patients ont été inclus dans l'étude, 76 traités par ibrutinib 57 par idelalisib. Cependant parmi les patients traités par ibrutinib, 2 avaient initié le traitement à 1/3 de dose (140mg/j) pour anticiper un risque identifié d'interaction médicamenteuse (association avec l'amiodarone). Afin d'éviter un biais dans nos analyses de corrélation avec le risque d'interaction, ils ont été exclus des analyses.

#### A. Description de la population de patients

##### 1. Diagnostic

Les données de 131 patients ont été analysées, 74 patients étaient traités par ibrutinib et 57 par idelalisib. Les caractéristiques épidémiologiques des patients sont résumées dans le tableau 4.

	population totale (n=131)	Ibrutinib (n=74)	Idelalisib (n=57)
Age au diagnostic (années)	61.0 (25.0 ; 85.0)	57.0 (26.0; 81.0)	65.0 (25.0; 85.0)
Age au début du traitement (années)			
Médiane	71.0	68.5	74.0
(extrêmes)	(30.0; 92.0)	(30.0; 88.0)	32.0; 92.0)
Sexe			
Homme	83 (63.4%)	46 (62.2%)	37 (64.9%)
Femme	48 (36.6%)	28 (37.8%)	20 (35.1%)
sex ratio (H/F)	1,73	1,64	1,85
Pathologie			
<b>LLC</b>	100 (76.3%)	57 (77.0%)	43 (75.4%)
<b>LCM</b>	13 (9.9%)	13 (17.6%)	-
<b>MW</b>	3 (2.3%)	3 (4.1%)	-
<b>LF</b>	11 (8.4%)	-	11 (19.3%)
Autres	4 (3,1%)	1(1,4%) MGUS	3 (5,3%) lymphome zone marginale

Tableau 4 : caractéristiques épidémiologiques des patients inclus dans l'étude

Les effectifs de patients atteints de MW étant faibles, nous n'avons pas détaillé cette cohorte.

A l'initiation du traitement, tous les patients atteints de LF ou LCM étaient en stade 3 ou 4 selon la classification d'Ann Arbor, sauf 1 patient en stade 1 dans le groupe ibrutinib.

Chez les patients atteints de LLC, la majorité des patients étaient au stade C de la classification de Binet : 62.5% pour la cohorte ibrutinib (n=35), 65.8% pour la cohorte idelalisib (n=25). Les stades A et B représentaient respectivement 35,7% et 1,8% des patients sous ibrutinib, 28,9% et 5,3% sous idelalisib.

Les caractéristiques génétiques des patients atteints de LLC sont présentées dans le tableau 5.

	population totale (n=100)	ibrutinib (n=57)	idelalisib (n=43)
<b>Caryotype complexe</b>			
Oui	28 (40.6%)	16 (37.2%)	12 (46.2%)
Non connu	31	14	17
<b>Del17p</b>			
Oui	24 (30.8%)	12 (24.0%)	12 (42.9%)
Non connu	22	7	15
<b>Del11q</b>			
Oui	29 (40.8%)	21 (44.7%)	8 (33.3%)
Non connu	29	10	19
<b>IGVH muté</b>			
Oui	22 (32.4%)	13 (31.0%)	9 (34.6%)
Non connu	32	15	17

Tableau 5 : patients atteints de LLC, paramètres génétiques

#### Traitements antérieurs

Dans les 2 cohortes, la position médiane du traitement par ITK était la 3ème ligne (mini-maxi : ibrutinib (2-8), idelalisib (1-9)). La répartition des patients en fonction de la ligne de traitement par l'ITK est présentée dans la figure 9. Les traitements antérieurs à la mise en place de l'ITK sont représentés dans la figure 10.

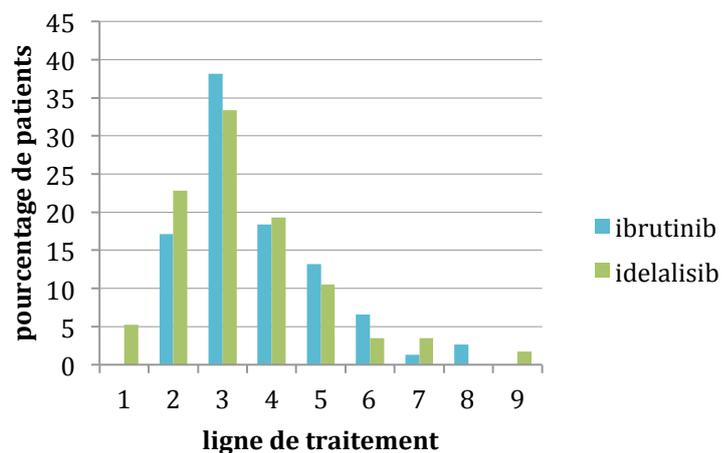


Figure 9 : position du traitement par ibrutinib ou idelalisib

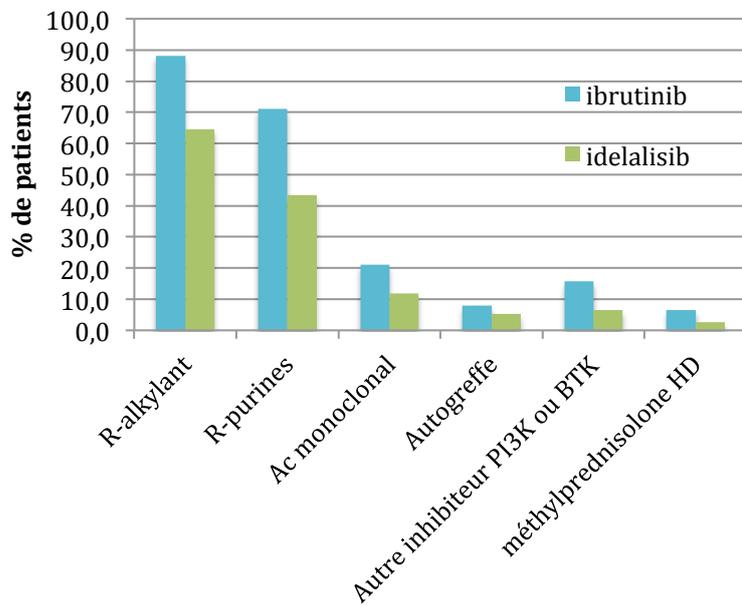


Figure 10 : répartition des traitements antérieurs à idelalisib ou ibrutinib

## 2. Paramètres clinico-biologiques et comorbidités

Les antécédents et comorbidités des patients sont détaillés dans le tableau 6.

	population totale (n=131)	ibrutinib (n=74)	idelalisib (n=57)
Antécédent d'infection grave	41 (42.3%)	28 (37.8%)	13 (56.5%)
Artérite, IDM, cardiopathie	35 (35.4%)	20 (27.0%)	15 (60.0%)
HTA	30 (29.7%)	14 (18.9%)	16 (59.3%)
Insuffisance rénale	30 (24.8%)	17 (23.0%)	13 (27.7%)
Antécédent de cancer	29 (22.1%)	20 (27,0%)	9 (15,5%)
Diabète	22 (18.6%)	10 (14.3%)	12 (25.0%)
<i>Non insulinodépendant</i>	13 (11.0%)	7 (10.0%)	6 (12.5%)
<i>Insulinodépendant</i>	9 (7.6%)	3 (4.3%)	6 (12.5%)
Troubles du rythme	16 (16.5%)	6 (8.1%)	10 (43.5%)
BPCO	12 (9.9%)	9 (12.2%)	3 (6.4%)
Antécédent d'hépatite virale	6 (11.5%)	5 (14.3%)	1 (5.9%)

Tableau 6 : comorbidités et antécédents des patients

Parmi les 29 patients ayant des antécédents de cancer on note 12 cancers de la prostate, 9 mélanomes, 4 cancers du colon.

Les numérations de formule sanguine recueillies à l'initiation du traitement sont présentées dans le tableau 7.

	<b>population totale (n=131)</b>	<b>ibrutinib (n=74)</b>	<b>Idelalisib (n=57)</b>
Leucocytes (G/L)	40.0	11,1	71,5
(extrêmes)	(1,5:312,0)	(2,3:23.4)	(1.5:312.0)
Neutrophiles (G/L)	3.5	3.6	3.1
(extrêmes)	(0.2:21.9)	(0.4:21.9)	(0.2:13.6)
Lymphocytes (G/L)	37.1	24.0	67.6
(extrêmes)	(0.3:313.3)	(0.3:313.3)	(0.8:309.0)
Plaquettes (G/L)	124.5	135.5	113.0
(extrêmes)	(17.0:413.0)	(33.0:314.0)	(17.0:410.0)
Hémoglobine (g/dl)	11.2	11.3	10.8
(extrêmes)	(4.9: 19.2)	(5.0: 19.2)	(4.9: 14.4)

Tableau 7 : paramètres biologiques à l'initiation du traitement par ibrutinib ou idelalisib

Les paramètres hépatiques n'ont pu être relevés que pour 47 patients au total soit 36% de la population. On a pu noter 5 cas de transaminases augmentées (3 patients idelalisib, 2 ibrutinib), 3 hypoalbumémies (2 patients ibrutinib, 1 idelalisib).

Le score OMS à l'initiation du traitement n'a pu être recueilli que pour 59 patients soit 45% de la population (26 patients groupe ibrutinib, 33 patients groupe idelalisib. La médiane était à 1 (0 : 3) dans les deux groupes idelalisib et ibrutinib.

La valeur médiane de surface corporelle dans toute la population était 1.80 (1.40 : 2.33), similaire dans les 2 groupes (1.79 groupe ibrutinib, 1.82 groupe idelalisib)

## B. Traitement par ibrutinib ou idelalisib, toxicités et efficacité

Les résultats sont présentés successivement pour ibrutinib puis pour idelalisib.

### 1. Ibrutinib

#### *Durée de traitement*

A la fin de la période de suivi, 43 patients (58,1%) étaient toujours traités par ibrutinib.

La durée médiane de traitement était de 13,2 mois chez les patients atteints de LLC, et 10,7 mois atteints de LCM. (cf. tableau 8).

<b>Toutes pathologies</b>	n=74
Médiane (mois)	<b>12.8</b>
(extrêmes)	(1.0: 32.7)
<b>LLC</b>	n=57
Médiane (mois)	<b>13.2</b>
(extrêmes)	(1.0:32.7)
<b>LCM</b>	n=13
Médiane (mois)	<b>10.7</b>
(extrêmes)	(2.0: 26.9)

Tableau 8 : durée de traitement par ibrutinib

### Arrêt de traitement

Pour les 31 patients concernés par un arrêt de traitement, les toxicités représentent la 2<sup>ème</sup> cause d'arrêt (35%), après la progression de la maladie pour 42% des patients. La répartition des causes d'arrêt est représentée dans la figure 11. La date médiane d'arrêt de traitement se situe au 6<sup>ème</sup> mois (1 :22). La répartition dans le temps des arrêts définitifs de traitement est décrite dans le tableau 9.

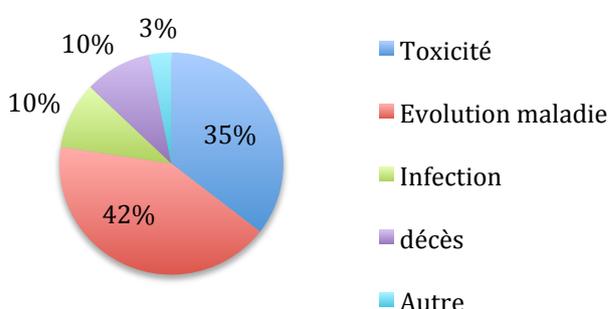


Figure 11 : causes d'arrêt de traitement par ibrutinib

Mois d'arrêt de traitement	Nombre de patients arrêtant le traitement n=31
≤1	2 (6.5%)
2	4 (12.9%)
3	4 (12.9%)
4 à 6	8 (25.8%)
> 6	13 (41.9%)

Tableau 9 : répartition dans le temps des arrêts de traitement par ibrutinib

### Concession posologique

Pour 62.2% de patients (n=46) la dose d'ibrutinib a été diminuée au cours du traitement. Les concessions posologiques ont toutes été effectuées pour des toxicités.

La date médiane de première baisse de dose se situe au 3<sup>ème</sup> mois de traitement (étendues (0 ; 23). Trois patients ont initié leur traitement avec une concession posologique, tous pour une altération de l'état général, doublée d'une hypoalbuminémie pour 2 des 3 patients. La répartition dans le temps des premières diminutions de doses est décrite dans le tableau 10.

Mois de la première concession posologique	ibrutinib (n=46)
0	3 (6.5%)
1	12 (26.1%)
2	4 (8.7%)
3	10 (21.7%)
> 3	17 (37.0%)

Tableau 10 : répartition dans le temps des premières concessions de dose chez les patients traités par ibrutinib

La dose des patients a été convertie en pourcentage de dose théorique. Pour les patients traités pour une LLC et MW la dose théorique est de 420 mg/jour, pour les LCM de 560 mg/jour. La figure 12 représente l'évolution de la dose prescrite au cours du temps. On constate qu'à M6 25 patients sont encore traités à 100% de dose, soit 45% des patients encore traités à cette date (n=55).

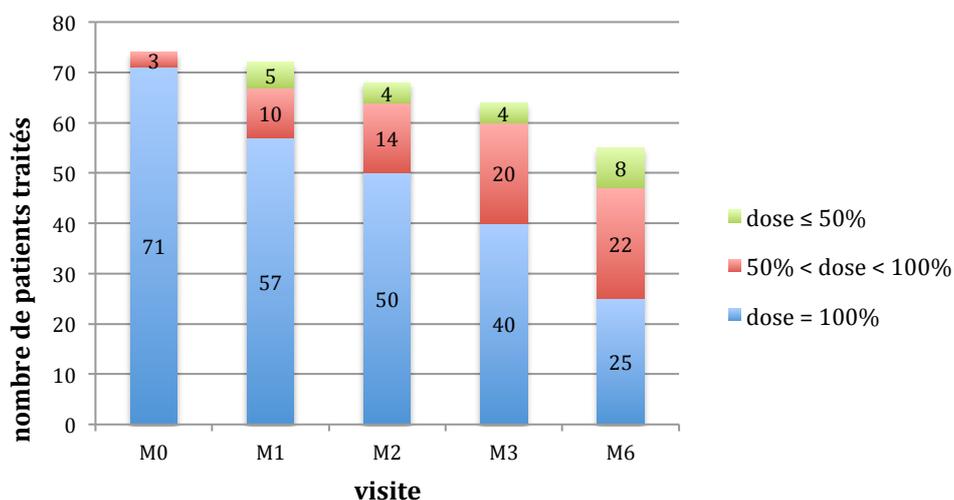


Figure 12 : évolution de la dose d'ibrutinib au cours du temps

### Concessions temporelles

Pour 21 (28,4%) patients le traitement a été arrêté de façon temporaire, 15 pour toxicité, 2 pour infections et 4 pour d'autres raisons, comme une chirurgie par exemple, entre 4 et 28 jours en cumulé (médiane à 7 jours).

### Toxicité

Pour rappel les effets indésirables sont dits sévères s'ils sont de grade 2 cliniquement significatifs ou ayant entraîné une baisse de dose (notés 2CS dans les tableaux et figures) ou d'un grade supérieur à 2 (grades 3 ; 4 et 5).

Seuls 2 patients du groupe n'ont présenté aucune toxicité sur les 6 mois de recueil.

Au total sur les 6 mois, la 66,2% des patients ont présenté au moins un effet indésirable sévère.

La répartition des grades maximum de toxicité recueillis sur les 6 mois est représentée dans le tableau 11, toutes toxicités confondues.

Grade de toxicité	ibrutinib (n=74)
<b>0</b>	<b>2 (2.7%)</b>
<b>1 - 2</b>	<b>23 (31.1%)</b>
<b>&gt;2CS</b>	<b>49 (66.2%)</b>
1	6 (8.1%)
2	17 (23.0%)
2CS	21 (28.4%)
3	18 (24.3%)
4	10 (13.5%)
5	-

Tableau 11 : grades maximum de toxicité observés au cours du traitement par ibrutinib

Les effets indésirables recueillis au cours de la période sont représentés dans la figure 13, par type de toxicité. Les effets indésirables sévères relevés chez plus de 10% des patients sont dans l'ordre les crampes et arthralgies (26,3%), les infections (18,4%), la toxicité cutanéomuqueuse (13,2%) et les neutropénies (10,5%).

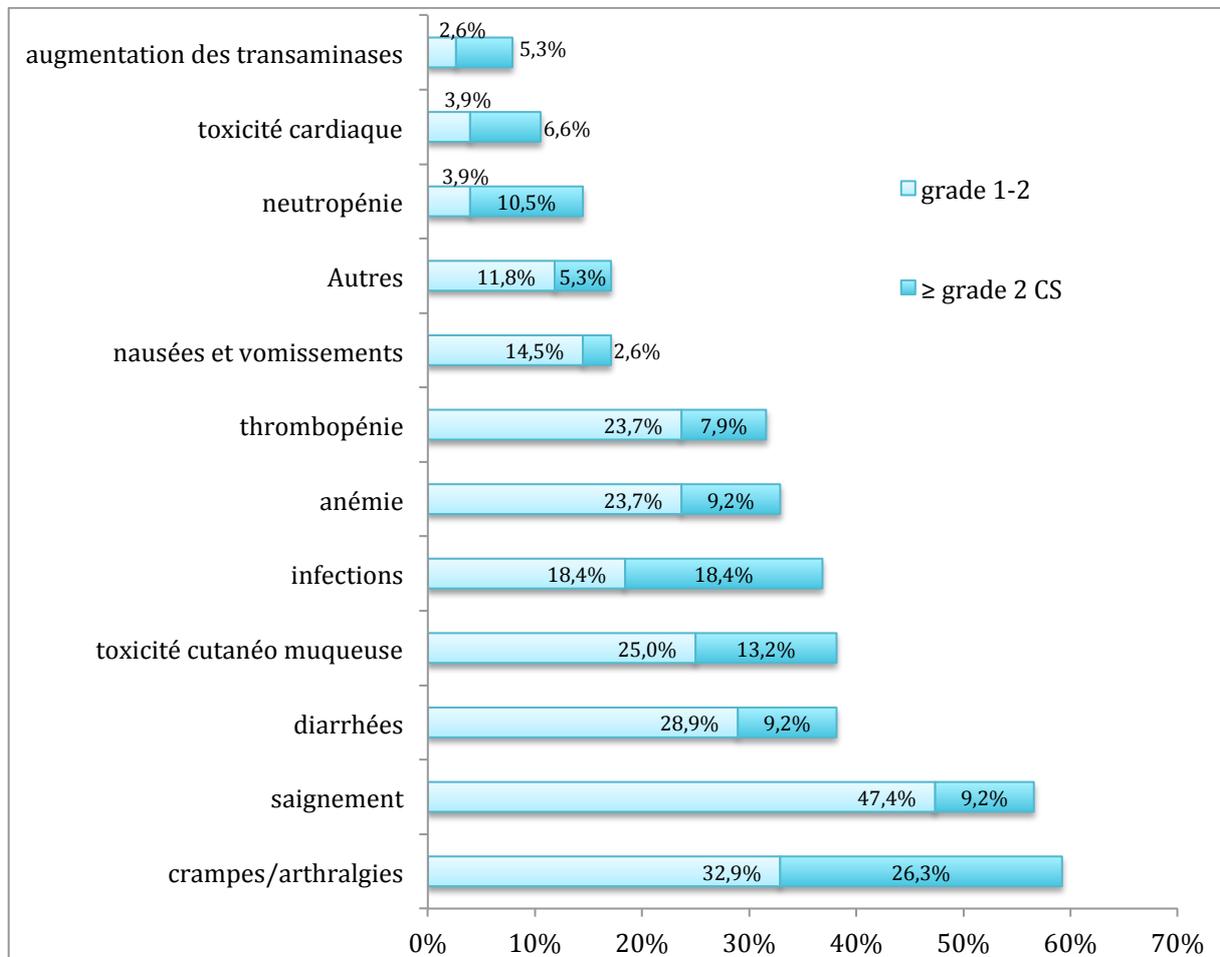


Figure 13 : effets indésirables observés au cours du traitement par ibrutinib

Nous avons représenté le délai d'apparition des toxicités en utilisant la méthode de Kaplan Meier (cf. figure 14).

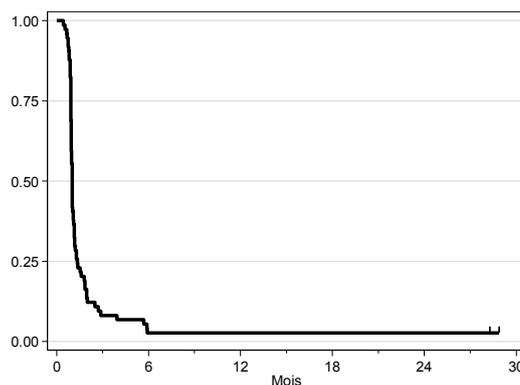


Figure 14 groupe ibrutinib : délai d'apparition des toxicités

## Effacité

Le suivi médian des patients du groupe ibrutinib est de 17.4 mois (IC<sub>95%</sub> [13.1 ; 21.3]).

A la date de dernières nouvelles, 81,1% des patients sous ibrutinib (n=60) étaient encore en vie. Parmi ces patients, 53 sous ibrutinib étaient en réponse. Les 7 autres patients ont tous reçu un autre traitement pour une progression de leur maladie hématologique.

Parmi les causes de décès (n=14), on retrouve une progression de la maladie chez 76,9% des patients (n=11) puis les infections pour 23,1% des patients (n=3).

## Analyses de survie

**Pour la population totale :** la survie globale à 15 mois est de 85.06% [IC<sub>95%</sub> : 73.87 ; 91.71]. La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte. A 15 mois 69.65% des patients n'avaient pas progressé [IC<sub>95%</sub> : 56.48 ; 79.53].

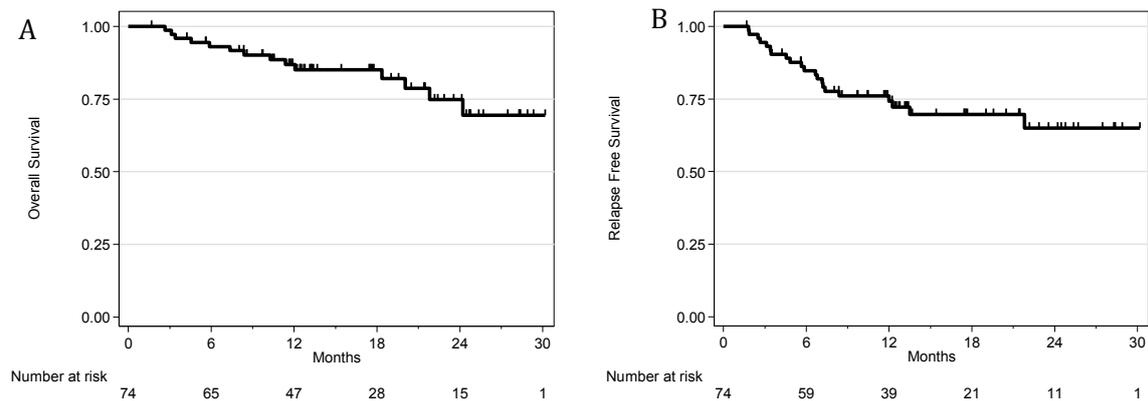


Figure 15 : probabilité de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients traités par ibrutinib toutes pathologie confondues

**Pour les patients atteints de LLC (n=57) :** la survie globale à 15 mois est de 85.09% [IC<sub>95%</sub> : 72.33 ; 92.27]. La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte. A 15 mois, 70,59% des patients n'avaient pas progressé [IC<sub>95%</sub> : 55.44 ; 81.41].

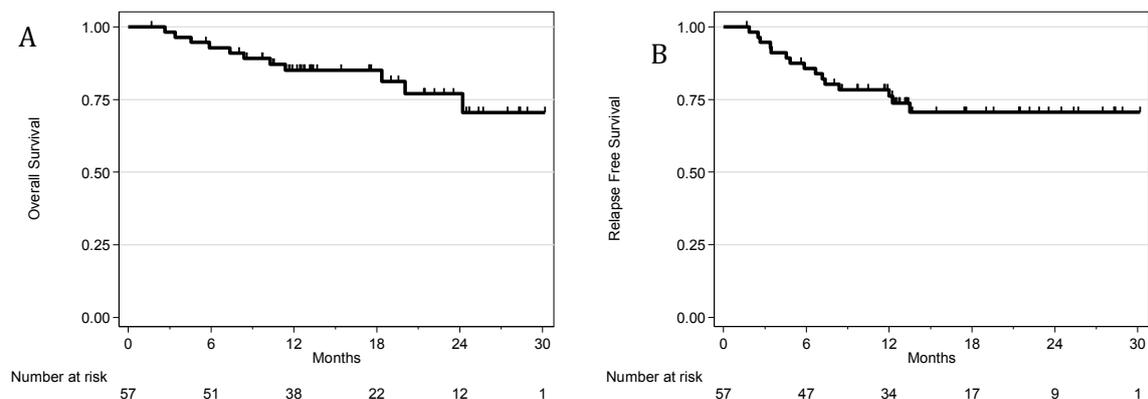


Figure 16 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients atteints de LLC et traités par ibrutinib

**Pour les patients atteints de LCM (n=13) :** la survie globale à 15 mois est de 82.05% [IC<sub>95%</sub> 44.42 ; 95.29]. La médiane de survie sans progression a été estimée à 21.8 mois (IC<sub>95%</sub> [5.7 ; .]). A 15 mois, 61.54% des patients n'avaient pas progressé [IC<sub>95%</sub> : 30.83 ; 81.84].

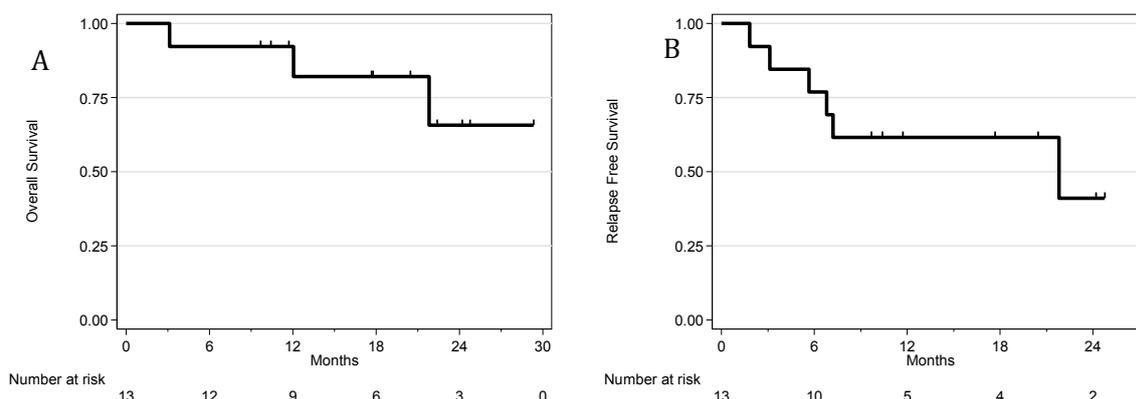


Figure 17 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients atteints de LCM traités par ibrutinib

Les effectifs de patients atteints de MW n'étaient pas assez nombreux pour effectuer des analyses de survie pertinentes.

## 2. Idelalisib

### Durée de traitement

A la fin de la période de suivi, 15 patients (26,3%) étaient toujours traités par idelalisib (cf. tableau 12). L'idelalisib était utilisé en association avec un anticorps monoclonal (rituximab ou ofatumumab) chez les 43 patients traités pour une LLC.

<b>Toutes pathologies</b>	n=57
Médiane (mois)	<b>8.1</b>
(extrêmes)	( 0.5: 25.1)
<b>LLC</b>	n=43
Médiane (mois)	<b>8.1</b>
(extrêmes)	( 0.9: 25.1)
<b>LCM</b>	n=11
Médiane (mois)	<b>8.4</b>
(extrêmes)	( 0.5: 23.4)

Tableau 12 : durée de traitement par idelalisib

### Arrêt de traitement

Le principal motif d'arrêt de traitement est la toxicité. La répartition des causes d'arrêt est représentée dans la figure 18. La date médiane d'arrêt est au 6<sup>ème</sup> mois de traitement (1 :22). La répartition des arrêts de traitement dans le temps est représentée dans le tableau 13.

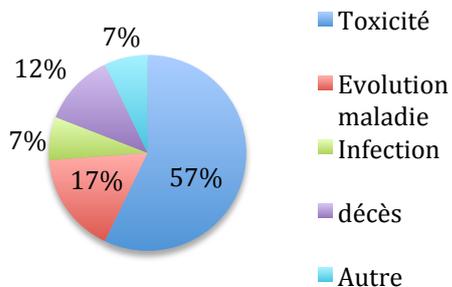


Figure 18 : répartition des causes d'arrêt de traitement par idelalisib

Mois d'arrêt de traitement	idelalisib n=42
≤1	3 (7.1%)
2	3 (7.1%)
3	7 (16.7%)
4 à 6	10 (23.8%)
> 6	19 (45.2%)

Tableau 13 : répartition dans le temps des arrêts de traitement par idelalisib

### Concessions posologiques

Pour 70.2% (n=40) des patients la dose d'idelalisib a été diminuée au cours du traitement. Les diminutions de dose ont toutes été réalisées pour cause de toxicité.

La première diminution de dose a lieu au 3<sup>ème</sup> mois de traitement (0 ; 19). Sept patients ont initié leur traitement avec une concession posologique, tous pour une altération de l'état général.

La répartition dans le temps des premières diminutions de doses est décrite dans le tableau 14.

Mois de première concession posologique	idelalisib (n=40)
0	7 (17.5%)
1	4 (10.0%)
2	4 (10.0%)
3	13 (32.5%)
> 3	12 (30.0%)

Tableau 14 : répartition dans le temps des premières concessions de dose d'idelalisib

La figure 19 représente l'évolution du pourcentage de dose de traitement. La dose totale définie comme 100% est à 300 mg/jour pour tous les patients.

On constate qu'à 6 mois de traitement, 10 patients sont encore traités à 100% de la dose, soit 29% des patients encore traités à cette date (n=34).

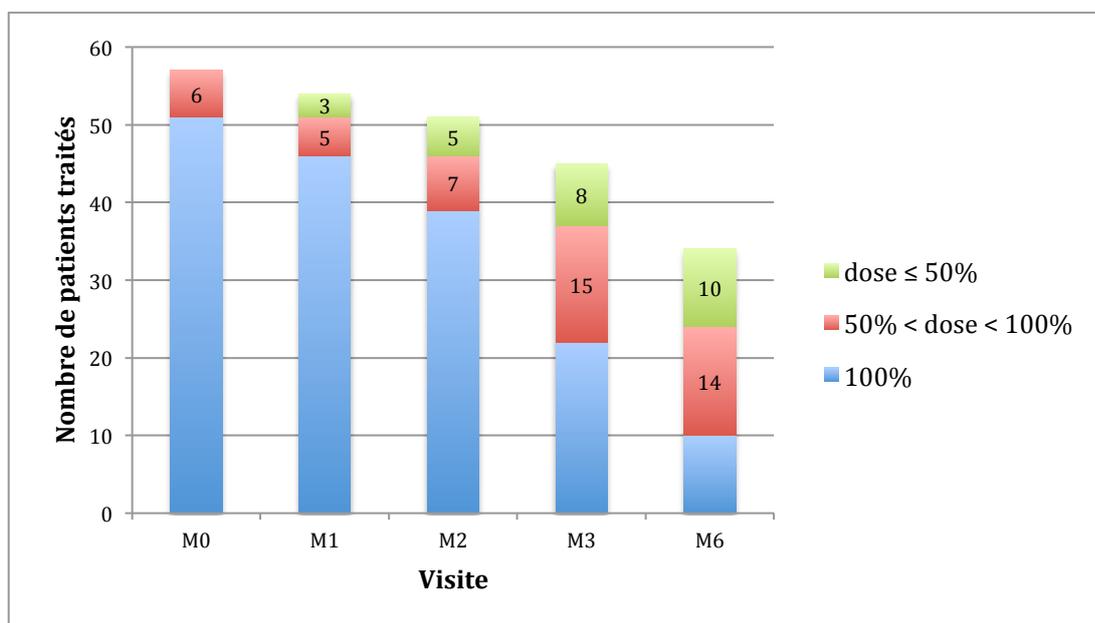


Figure 19 : évolution de la dose d'idelalisib au cours du temps

### Concessions temporelles

Pour 22 patients (39,3%) patients le traitement a été arrêté de façon temporaire : 9 pour toxicité, 2 pour infection, 1 pour une autre cause, entre 2 et 45 jours en cumulé (médiane à 11 jours).

### Toxicité

Pour rappel les effets indésirables sont dits sévères s'ils sont de grade 2 cliniquement significatifs ou ayant entraîné une baisse de dose (notés **2CS** dans les tableaux et figures) ou d'un grade supérieur à 2 (grades 3 ; 4 et 5).

Seuls 3 patients du groupe n'ont présenté aucune toxicité sur les 6 mois de recueil. Au total sur les 6 mois, 84,2% des patients ont présenté au moins un effet indésirable sévère.

La répartition des grades maximum de toxicité recueillis sur les 6 mois est représentée dans le tableau 15, toutes toxicités confondues.

Grade de toxicité	idelalisib (n=57)
<b>0</b>	<b>3 (5,3%)</b>
<b>1 - 2</b>	<b>6 (10,5%)</b>
<b>&gt;2CS</b>	<b>48 (84,2%)</b>
0	3 (5.3%)
1	2 (3.5%)
2	4 (7.0%)
2CS	7 (12.3%)
3	14 (24.6%)
4	26 (45.6%)
5	1 (1.8%)

Tableau 15 : grades maximum de toxicité observés au cours du traitement par idelalisib

Les effets indésirables recueillis au cours de la période sont représentés dans la figure 20, par type de toxicité.

Les effets indésirables sévères relevés chez plus de 10% des patients sont dans l'ordre les neutropénies (43,9% des patients), les diarrhées (24,6%), les infections (21,1%), la toxicité cutanéomuqueuse (14,0%) et l'augmentation des transaminases (12,3%).

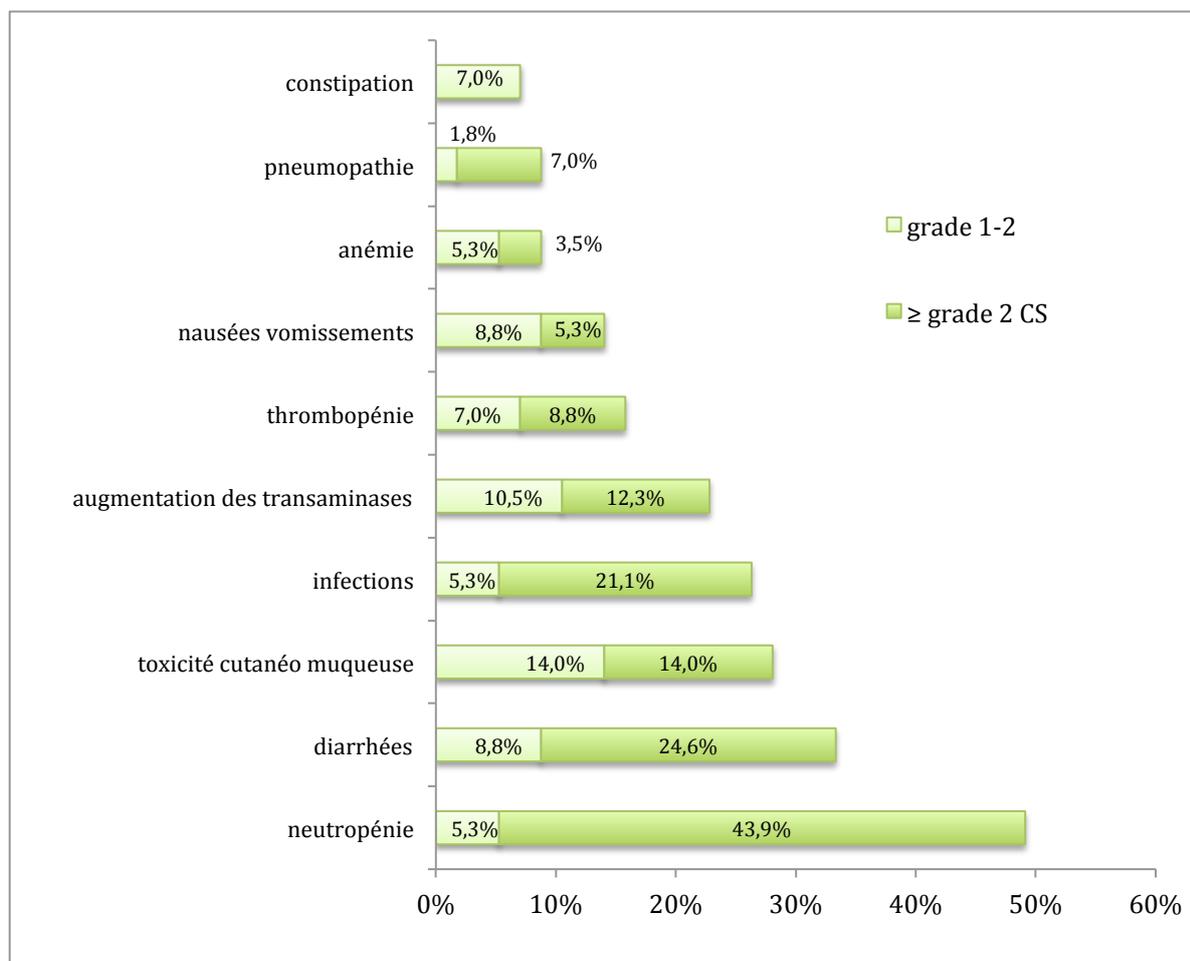


Figure 20 : effets indésirables observés au cours du traitement par idelalisib

Le délai d'apparition toutes toxicités confondues est présenté dans la figure 21.

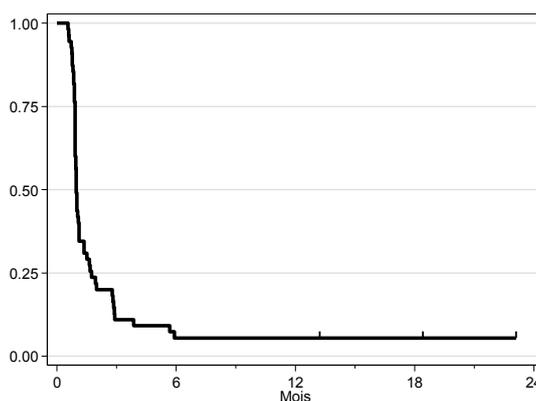


Figure 21 : délai d'apparition des effets indésirables observés avec idelalisib

## Efficacité

Le suivi médian des patients du groupe idelalisib de 15.9 mois (95% CI [13.2 ; 21.5]).

A la date de dernières nouvelles, 71,9% des patients (n=41) étaient encore en vie. Parmi ces patients, 21 étaient en réponse. Les 19 autres patients ont tous reçu un autre traitement pour une progression de leur maladie hématologique.

Parmi les causes de décès, on retrouve une progression de la maladie chez 46,7% des patients (n=7), les infections également pour 7 patients 46,7%), un patient est décédé d'une autre cause. (oedème de Quincke).

## Analyses de survie

**Dans toute la population**, la survie globale à 15 mois 72.05% [IC<sub>95%</sub>: 55.99 ; 83.09]. La médiane de survie sans progression a été estimée à 14.2 mois (IC<sub>95%</sub>: 10.3 ; 18.5).

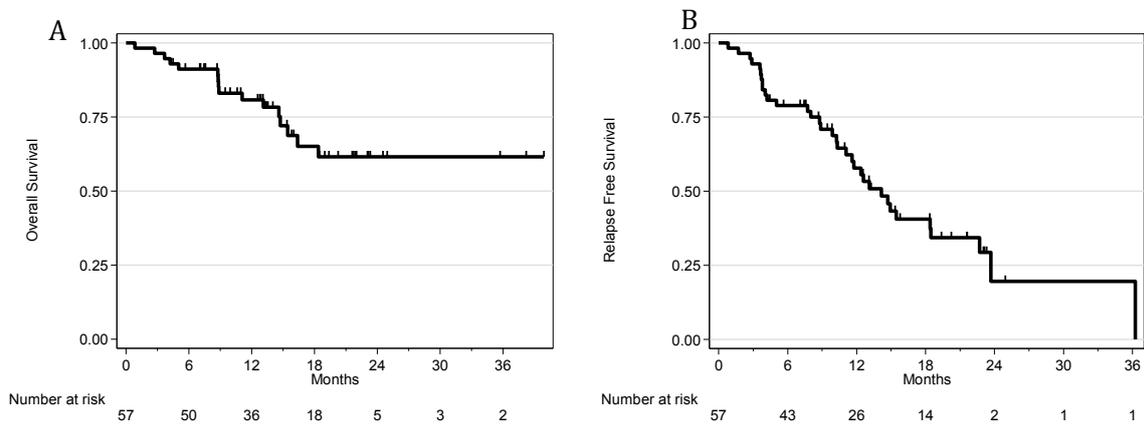


Figure 22 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients traités par idelalisib

**Chez les patients atteints de LLC (n=43)** la survie globale à 15 mois est de 68.59% [IC<sub>95%</sub>: 49.50 ; 81.70]. La médiane de SSP a été estimée à 14.7 mois [IC<sub>95%</sub>: 11.6 ; 22.7].

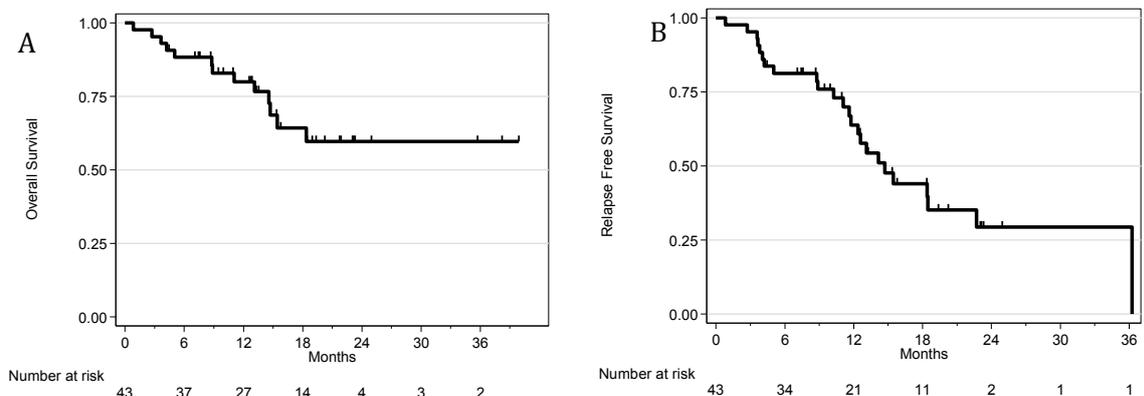


Figure 23 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients atteints de LLC traités par idelalisib

**Chez les patients atteints de LF (n=11)** la survie globale à 9 mois est de 77.78% [36.48 ; 93.93]. La médiane de SSP a été estimée à 9.9 mois (95%IC [2.9 ; 14.9]).

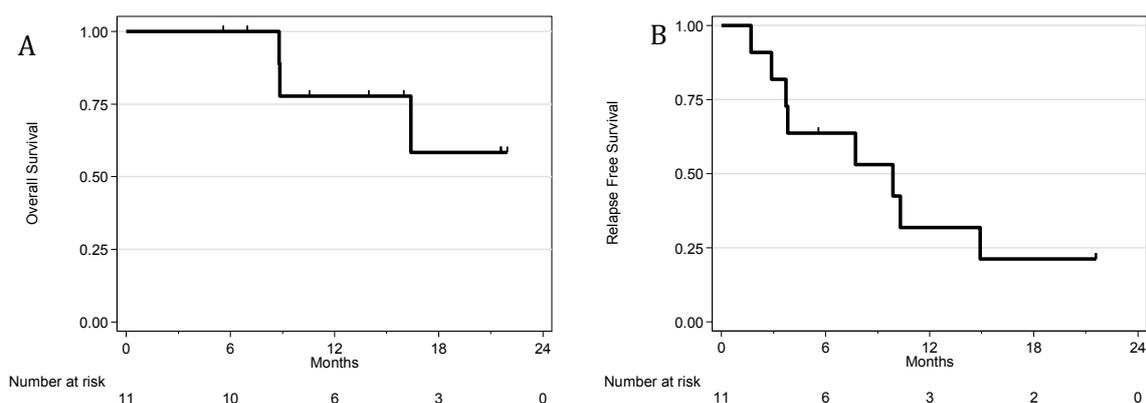


Figure 24 : probabilités de survie globale (A) et de survie sans progression (B) chez les patients atteints de LF traités par idelalisib

### C. Description des traitements concomitants

Le nombre médian de traitements administrés de façon concomitante à l'anticancéreux sur les 3 premiers mois de traitement est de 4,5 dans toute la population (4 dans le groupe ibrutinib, 5 dans le groupe idelalisib) avec un minimum à 0 et un maximum à 15 médicaments associés.

La polymédication est définie ici comme la présence simultanée de 5 médicaments ou plus. Il est à noter que le traitement par ibrutinib ou idelalisib n'a pas été pris en compte dans ce calcul.

La moitié des patients sont polymédiqués, et chez ces patients on retrouvait un nombre médian de 7 traitements associés (cf. tableau 16).

	population totale (n=131)	ibrutinib (n=74)	idelalisib (n=57)
<b>Nombre de médicaments associés</b>			
Médiane	4.5	4.0	5.0
(mini-maxi)	(0.0: 15.0)	(0.0: 13.0)	( 0.0: 15.0)
<b>polymédication</b>			
patients polymédiqués	66 (50.4%)	37 (50.0%)	29 (50.9%)
<b>Nombre de médicaments associés</b>			
Médiane	7.0	7.0	7.0
(mini-maxi)	( 5.0: 15.0)	(5.0: 13.0)	( 5.0: 15.0)

Tableau 16 : nombre de traitements associés à ibrutinib et idelalisib (tous patients et patients polymédiqués)

Nous avons étudié la répartition des classes thérapeutiques parmi les traitements recensés chez les patients, grâce à la codification ATC. La description des traitements recueillis est présentée

sur l'ensemble de la population. Les classes les plus fréquemment retrouvées sont représentées dans la figure 25.

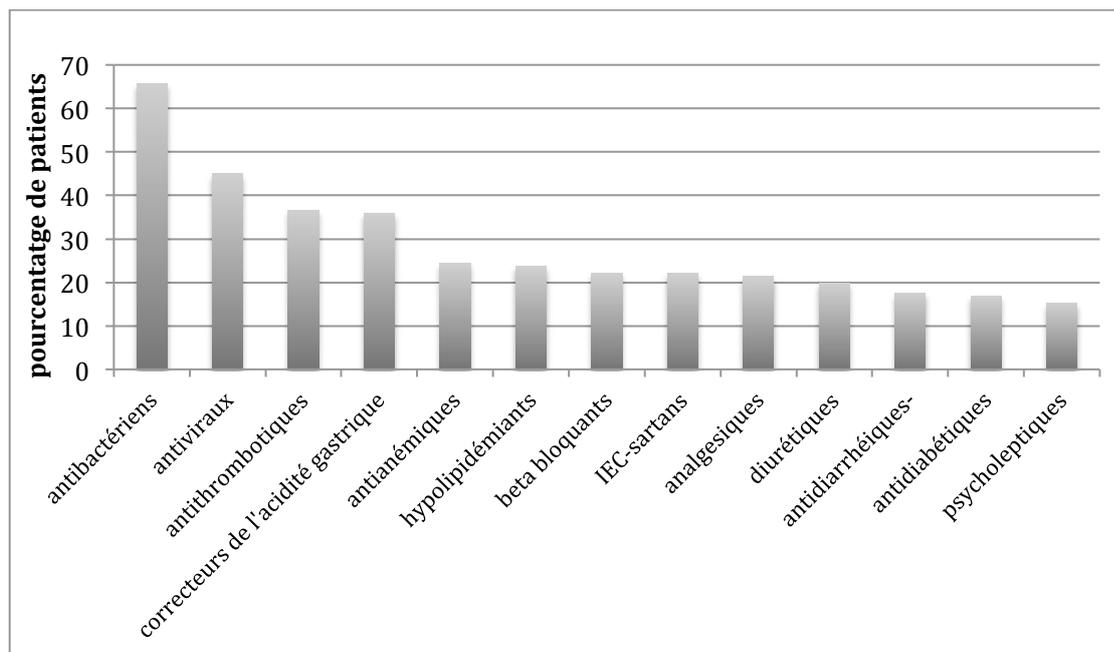


Figure 25 : répartition des classes thérapeutiques les plus fréquemment retrouvées

Chez les 68 patients polymédiqués les mêmes classes sont retrouvées. Les classes retrouvées chez plus de 50% des patients polymédiqués sont les antibactériens, antiviraux, antithrombotiques et correcteurs de l'acidité gastrique. La figure 26 représente la répartition des classes thérapeutiques retrouvées chez les patients polymédiqués.

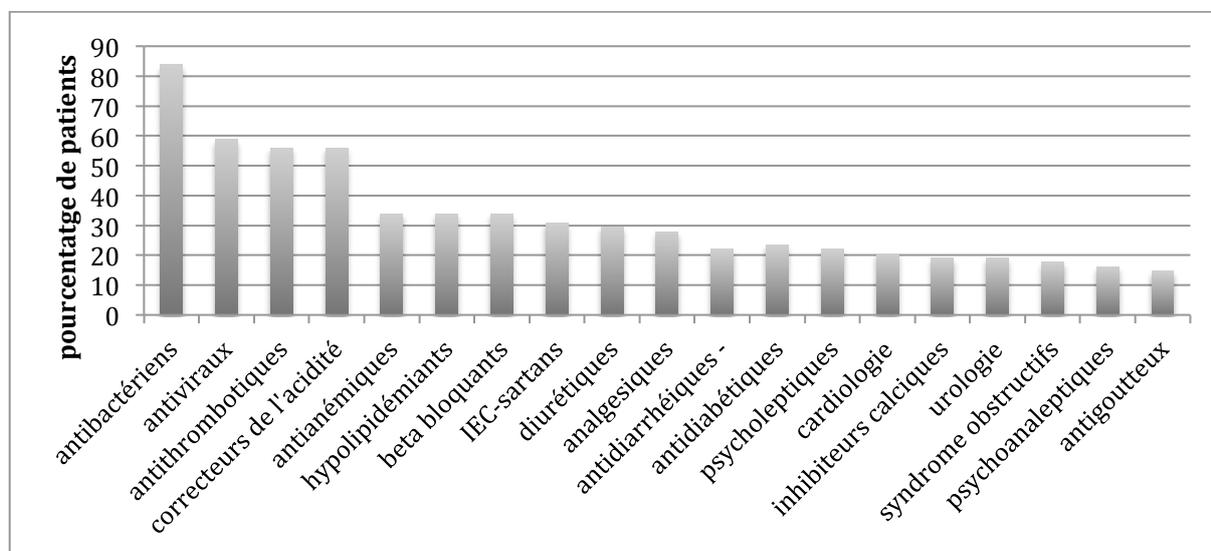


Figure 26 : répartition des classes thérapeutiques fréquemment retrouvées chez les patients polymédiqués

La consommation de phytothérapie ou thérapeutiques dites alternatives n'a été retrouvée que chez 6 patients dans toute la population.

#### D. Description des interactions médicamenteuses

L'analyse du risque d'interaction médicamenteuse global (impact des traitements associés sur l'anticancéreux) a été effectuée dans chaque cohorte pour tous les patients, puis pour la population de patients polymédiqués (ibrutinib n=37 soit 50,0% des patients, idelalisib n=29 soit (50,9% des patients).

Pour rappel pour évaluer le risque d'interaction global sont comptabilisés :

- Pour l'ibrutinib, les inhibiteurs et inducteurs des CYP3A4, 2D6 et P-gp, et les médicaments induisant un risque de saignement.
- Pour l'idelalisib, les inhibiteurs et inducteurs des CYP3A4, P-gp, AOX et UGT.

#### Taux de risque d'IM global

	Population Totale	Ibrutinib	Idelalisib
Tous patients	n=131	n=74	n=57
Non	73 (55,8%)	41 (55,4%)	32 (56,1%)
Oui	58 (44,2%)	33 (44,6%)	25 (43,9%)
Patients polymédiqués	n=66	n=37	n=29
Non	19 (28,8%)	7 (18,9%)	19 (41,4%)
Oui	47 (71,2%)	30(81,1%)	17 (58,6%)

Tableau 17 : taux de risque d'interactions médicamenteuses observé dans les populations ibrutinib et idelalisib

Dans la population de patients polymédiqués, 81.1% des patients traités par ibrutinib (n=30) et 58,6% des patients traités par idelalisib (n=17) étaient concernés.

Pour tous les patients le risque d'interaction était présent à l'initiation du traitement.

#### Mécanisme des interactions

Nous présentons dans les tableaux 19 et 20 les répartitions des patients par mécanisme d'interaction. Rappelons qu'un patient peut être comptabilisé dans plusieurs catégories.

Les substrats sont indiqués à titre informatif, compte tenu du risque d'interaction par compétition, mais n'ont pas été pris en compte dans notre analyse du risque d'interaction global.

Chez les patients traités par **ibrutinib** :

mécanisme impliqué dans l'interaction		ibrutinib (n=74)	ibrutinib, patients polymédiqués (n=33)
<b>CYP 3A4</b>	<i>substrat</i>	40 (54.1%)	27 (81.8%)
	<i>inhibiteur</i>	21 (28.4%)	17 (51.5%)
	<i>inducteur</i>	-	-
<b>CYP 2D6</b>	<i>substrat</i>	16 (21.6%)	8 (24.2%)
	<i>inhibiteur</i>	11 (14.9%)	7 (21.2%)
	<i>inducteur</i>	-	-
<b>P-gp</b>	<i>substrat</i>	7 (9.5%)	4 (12.1%)
	<i>inhibiteur</i>	26 (35.1%)	18 (54.5%)
	<i>inducteur</i>	-	-
<b>modification du pH gastrique</b>		21 (28.4%)	17 (51.5%)
<b>augmentation du risque de saignement</b>		24 (32.4%)	19 (57.6%)

Tableau 18 : interactions médicamenteuses observées dans le groupe ibrutinib, par mécanisme

Chez les patients traités par **idelalisib** :

mécanisme impliqué dans l'interaction		idelalisib (n=57)	idelalisib patients polymédiqués (n=29)
<b>CYP 3A4</b>	<i>substrat</i>	37 (64.9%)	28 (96.5%)
	<i>inhibiteur</i>	16 (28,1%)	12 (41.3%)
	<i>inducteur</i>	1 (1.8%)	-
<b>P-gp</b>	<i>substrat</i>	4 (7.0%)	3 (10.0%)
	<i>inhibiteur</i>	24 (42.1%)	17 (58,6.0%)
	<i>inducteur</i>	-	-
<b>AOX</b>	<i>substrat</i>	-	-
	<i>inhibiteur</i>	5 (8.8%)	4 (13.8%)
	<i>inducteur</i>	-	-
<b>UGT</b>	<i>substrat</i>	42 (73.7%)	29 (100%)
	<i>inhibiteur</i>	-	1 (3.4%)
	<i>inducteur</i>	-	-

Tableau 19 : interactions médicamenteuses observées dans le groupe idelalisib, par mécanisme

### Focus sur l'inhibition enzymatique

Nous avons représenté graphiquement le taux d'interaction impliquant les inhibiteurs sur les graphiques de la figure 27.

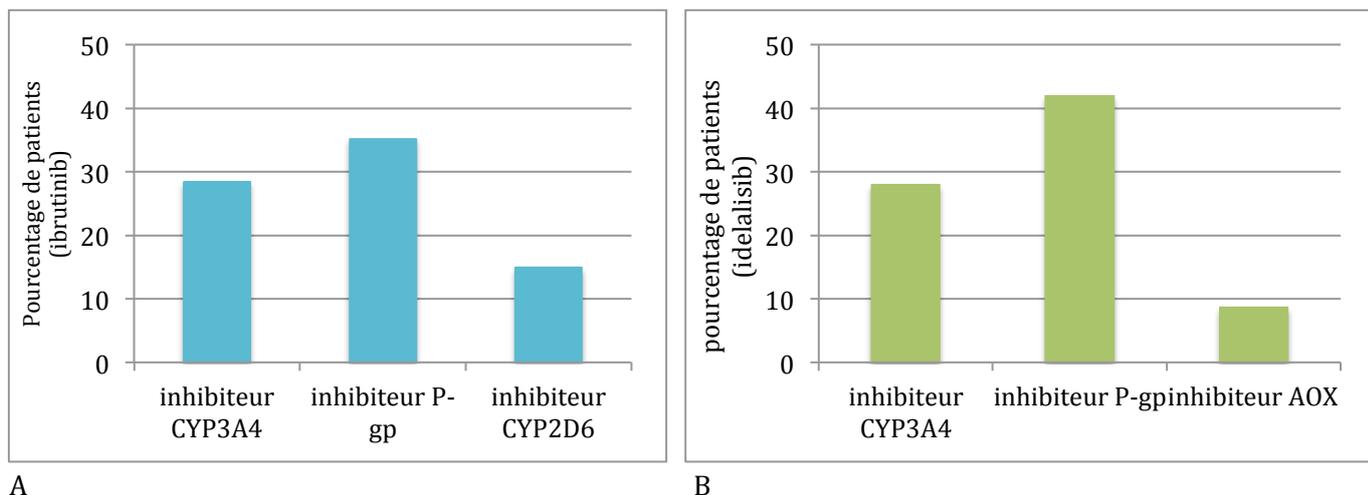


Figure 27 : proportion de patients recevant des inhibiteurs enzymatiques (A : groupe ibrutinib B groupe idelalisib)

Un même patient peut être comptabilisé dans plusieurs sous-groupes (par exemple inhibiteur CYP 3A4 et P-gp).

### Médicaments impliqués dans les IM

Les médicaments à risque d'interaction pharmacodynamique avec ibrutinib, par augmentation du temps de saignement, sont présentés dans le tableau 21.

Tableau 20 : liste des médicaments identifiés comme à risque d'interaction pharmacodynamique avec ibrutinib

augmentation du risque de saignement (avec ibrutinib)
WARFARINE
FLUINDIONE
ENOXAPARINE
TINZAPARINE
TIOTROPIUM
CLOPIDOGREL
ACIDE ACETYLSALICYLIQUE
RIVAROXABAN
FONDAPARINUX
FLURBIPROFENE
PAROXETINE
SERTRALINE
ESCITALOPRAM

Les médicaments identifiés chez les patients de notre étude comme étant à risque d'IM **par inhibition d'un système enzymatique** sont listés ci-dessous. Certains médicaments sont inhibiteurs de plusieurs enzymes.

<b>interaction pharmacocinétique</b>			
<i>inhibiteurs CYP3A4 (risque avec ibrutinib et idelalisib)</i>	<i>inhibiteurs P-gp (risque avec ibrutinib et idelalisib)</i>	<i>inhibiteurs CYP2D6 (risque avec ibrutinib)</i>	<i>inhibiteurs AOX (risque avec idelalisib)</i>
LANSOPRAZOLE	OMEPRAZOLE	AMIODARONE	DOMPERIDONE
AMIODARONE	LANSOPRAZOLE	DILTIAZEM	LOPERAMIDE
AMLODIPINE	AMIODARONE	FEBUXOSTAT	AMLODIPINE
FELODIPINE	CARVEDILOL	PAROXETINE	FELODIPINE
DILTIAZEM	FELODIPINE	SERTRALINE	FENOFIBRATE
ATORVASTATINE	ISRADIPINE	ESCITALOPRAM	ESTRADIOL
AZITHROMYCINE	NICARDIPINE	VENLAFAXINE	AMITRIPTYLINE
FLUCONAZOLE	DILTIAZEM	HYDROXYZINE	SALMETEROL
VORICONAZOLE	LOSARTAN		
POSACONAZOLE	TELMISARTAN		
	ATORVASTATINE		
	AZITHROMYCINE		
	FLUCONAZOLE		
	MARAVIROC		
	SERTRALINE		

Tableau 21 : liste des médicaments identifiés comme à risque d'interaction avec ibrutinib ou idelalisib par inhibition enzymatique

### Simulation de la modification d'AUC

Les résultats de la simulation de modification de l'AUC cible des anticancéreux effectué avec le modèle du site [ddipredictor.org](http://ddipredictor.org) sont présentés dans les tableaux suivants.

<b>Modification de l'AUC d'ibrutinib</b>			<b>Modification de l'AUC d'idelalisib</b>		
DCI	Rapport AUC*/AUC	Cytochrome(s) ciblé(s) par l'inhibition	DCI	Rapport AUC*/AUC	Cytochrome(s) ciblé(s) par l'inhibition
PAROXETINE	1	CYP 2D6	AZITHROMYCINE	1.05	CYP 3A4
SERTRALINE	1	CYP 2D6	AMLODIPINE	1,23	CYP 3A4
AZITHROMYCINE	1,12	CYP 3A4	AMIODARONE	1,23	CYP 3A4
AMLODIPINE	1,67	CYP 3A4	DILTIAZEM	1,37	CYP 3A4
AMIODARONE	1,7	CYP 3A4, 2D6	FLUCONAZOLE	1,49 - 1,62**	CYP 3A4
DILTIAZEM	2,43 - 4,63**	CYP 3A4, 2D6	POSACONAZOLE	1.50 - 1,63**	CYP 3A4
FLUCONAZOLE	3,51 - 5,99**	CYP 3A4	VORICONAZOLE	1.79	CYP 3A4
POSACONAZOLE	3,64 - 6,36**	CYP 3A4			
VORICONAZOLE	25,25	CYP 3A4			

\*\* l'impact de l'inhibition varie selon la posologie du médicament inhibiteur

Tableau 22 : simulation de modification d'AUC de ibrutinib et idelalisib en présence d'inhibiteurs enzymatiques

Les modifications les plus franches sont dues aux antifongiques azolés (fluconazole, posaconazole et voriconazole).

Le modèle ddi-predictor a également été utilisé pour évaluer l'impact de l'inhibition du CYP 3A4 par l'idelalisib. Les résultats sont synthétisés dans le tableau 24.

On remarque que L'AUC de l'atorvastatine est par exemple multipliée par 2,5 en présence d'idelalisib, celle de la simvastatine par 7,3.

Tableau 23 : simulation de modification d'AUC des traitements associés à l'idelalisib, par inhibition du CYP 3A4

DCI	Rapport AUC*/AUC
PANTOPRAZOLE	1
SERTRALINE	1
ESCITALOPRAM	1
VENLAFAXINE	1
OMEPRAZOLE	1,11
LANSOPRAZOLE	1,32
VORICONAZOLE	1,38
RIVAROXABAN	1,45
ZOLPIDEM	1,55
ZOPICLONE	1,64
OXYCODONE	1,93
ATORVASTATINE	2,53
COLCHICINE	2,72
DOMPERIDONE	3,01
MARAVIROC	3,70
MIRTAZAPINE	3,83
FELODIPINE	4,43
SIMVASTATINE	7,32

## E. Analyses statistiques

Pour rappel, les analyses de corrélation n'ont concerné que le risque d'interaction par inhibition enzymatique.

Les inhibiteurs d'enzymes pris en compte ont été :

- Dans le groupe ibrutinib, les inhibiteurs du CYP3A4 et/ou du CYP 2D6 et/ou de la P-gp.
- Dans le groupe idelalisib, les inhibiteurs du CYP3A4 et/ou de l'AOX, et/ou de la P-gp (aucun inhibiteur de l'UGT retrouvé).

### 1. Analyse sur la survie globale et survie sans progression

#### a. Groupe ibrutinib

Les résultats des corrélations avec la SG à 12 mois dans le groupe ibrutinib sont présentés dans le tableau suivant :

	Présence d'inhibiteur	Absence d'inhibiteur	p
Inhibiteurs (tous)	86.56% [63.35; 95.54]	86.87% [73.07; 93.88]	0.5083
inhibiteur CYP3A4	88.82% [62.07; 97.09]	86.47% [73.65; 93.32]	0.7912
Inhibiteur CYP2D6	83.33% [27.31; 97.47]	87.06% [75.76; 93.32]	0.6062
inhibiteur P-gp	83.97% [57.46; 94.64]	87.88% [74.97; 94.37]	0.3012

Tableau 24 : analyse univariée des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'avoir un effet sur la survie globale des patients traités par ibrutinib

Parmi les autres paramètres testés, seule la délétion 17p est significativement corrélée à la survie globale, qui est meilleure chez les patients sans délétion 17p (SG à 12 mois à 91.57% [76.09; 97.20]) que chez les patients mutés (SG à 12 mois à 66.67% [33.70; 85.97] ( $p < 0.0001$ )).

Dans notre cohorte de patients la SG n'a pas été corrélée aux éléments suivants : pathologie ( $p=0.8285$ ), caryotype complexe ( $p=0.5902$ ), Binet (0.5742), délétion 11q (0.4124), IGVH muté ( $p=0.3277$ ), apparition d'une toxicité à M1 ( $p=0.3277$ ), ligne de traitement ( $p=0.567$ ).

	présence d'inhibiteur	absence d'inhibiteur	p
Inhibiteurs (tous)	80.07% [58.49; 91.20]	71.08% [55.32; 82.13]	0.8396
inhibiteur CYP3A4	77.62% [50.69; 90.99]	73.00% [58.57; 83.09]	0.8064
Inhibiteur CYP2D6	88.89% [43.30; 98.36]	72.40% [59.30; 81.90]	0.7744
inhibiteur P-gp	76.26% [51.93; 89.39]	73.31% [58.35; 83.61]	0.6960

Tableau 25 : analyse univariée des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'avoir un effet sur la survie sans progression des patient traités par ibrutinib

La survie sans progression à 12 mois est meilleure chez les patients sans délétion 17p à 86.03% [69.58; 93.95], que chez les patients avec délétion 17p, à 50.00% [20.85; 73.61] ( $p = 0,0014$ ).

Aucun autre paramètre n'est apparu corrélé à la SSP des patients traités par ibrutinib

(Pathologie,  $p=0.1364$  ; caryotype complexe  $p=0.7659$  ; binet  $p = 0.4405$  ; IGVH muté  $p = 0,8512$  ; toxicité précoce  $p= 0.5695$ , ligne de traitement  $p=0.653$ ).

#### b. Groupe idelalisib

	<i>présence d'inhibiteur</i>	<i>absence d'inhibiteur</i>	<i>p</i>
Inhibiteurs (tous)	82.50% [59.75 ;93,07]	79.91% [60.45; 90,49]	0.2562
inhibiteur CYP3A4	83.92% [49.40 ;95.73]	80.07% [63.92 ;89.55]	0.2283
inhibiteur P-gp	81.34% [57.57 ; 92.57]	80.80% [61.94 ;90.95]	0.1396

Tableau 26 : analyse univariée des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survie globale des patients traités par idelalisib

Aucun des paramètres testés n'est apparu corrélé à la SG des patients traités par idelalisib (pathologie  $p=0.5447$  ; caryotype complexe  $p=0.5219$  ; Binet  $p=0.3613$  ; délétion 17p  $p=0.9916$  ; délétion11q  $p=0.6873$  ; IGVH muté  $p=0.6780$ ; toxicité précoce  $p=0.1900$  ; Ligne de traitement  $p=0.111$ ).

	<i>présence d'inhibiteur</i>	<i>absence d'inhibiteur</i>	<i>p</i>
Inhibiteurs (tous)	49.24%[26.56;68.48]	63.94%[44.17;78.29]	0.1508
inhibiteur CYP3A4	36.35%[ 9.73;64.43]	63.22%[46.35;76.08]	<b>0.0868</b>
inhibiteur P-gp	45.82%[23.14;65.95]	65.52%[46.15;79.36]	<b>0.0472</b>

Tableau 27 : analyse univariée des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survie sans progression des patients traités par idelalisib

Une tendance vers une SSP à 12 mois plus courte chez les patients ayant des inhibiteurs du CYP 3A4 (36.35% [9.73; 64.43]) que ceux qui n'en ont pas (63.22% [46.35; 76.08]) est observée ( $p=0.0868$ ). La semblait plus courte chez les patients ayant des inhibiteurs de P-gp (45.82% [23.14; 65.95]) que ceux qui n'en ont pas (65.52% [46.15; 79.36]) ( $p=0.0472$ ).

La ligne de traitement est apparu un facteur influençant la SSP, avec un Hazard Ratio à 1,27 [1.03;1.56] et  $p=0,028$ .

Aucun autre des paramètres testés n'est apparu corrélé à la SSG des patients traités par idelalisib (pathologie  $p=0.2088$  ; caryotype complexe  $p=0.3175$ ; Binet  $p=0.1564$ ; délétion 17p  $p=0.6900$ ; délétion11q  $p=0.9054$ ; IGVH muté  $p=0.4789$ ; toxicité précoce  $p= 0.8082$ ).

## 2. Analyse sur la survenue d'effets indésirables cliniquement significatifs

### a. Groupe ibrutinib

a

paramètres à M0	El grade 0/1/2 à M1 (n=51)	El grade >2CS à M1 (n=21)	p
Tout inhibiteur	19 ( 37.3%)	6 ( 28.6%)	p = 0.4818
inhibiteur 3A4	14 ( 27.5%)	4 ( 19.0%)	p = 0.4542
inhibiteur 2D6	5 ( 9.8%)	4 ( 19.0%)	p = 0.4329
inhibiteur P-gp	18 ( 35.3%)	3 ( 14.3%)	<b>p = 0.0746</b>
< 100% de la dose théorique	49 (96,1%)	20 (95.2)	p = 1.0000

b

paramètres à M1	El grade 0/1/2 à M2 (n=55)	El grade >2CS à M2 (n=15)	p
Tout inhibiteur	18 ( 32.7%)	6 ( 40.0%)	p = 0.5989
inhibiteur 3A4	11 ( 20.0%)	5 ( 33.3%)	p = 0.3080
inhibiteur 2D6	5 ( 9.1%)	2 ( 13.3%)	p = 0.6373
inhibiteur P-gp	14 ( 25.5%)	6 ( 40.0%)	p = 0.3366
< 100% de la dose théorique	44 ( 80.0%)	11 ( 73.3%)	p = 0.7233

c

paramètres à M2	El grade 0/1/2 à M3 (n=44)	El grade >2CS à M3 (n=18)	p
Tout inhibiteur	12 ( 27.3%)	8 ( 44.4%)	p = 0.1892
inhibiteur 3A4	8 ( 18.2%)	7 ( 38.9%)	p = 0.1076
inhibiteur 2D6	3 ( 6.8%)	3 ( 16.7%)	p = 0.3442
inhibiteur P-gp	10 ( 22.7%)	6 ( 33.3%)	p = 0,5235
< 100% de la dose théorique	34 ( 77.3%)	12 ( 66.7%)	p = 0,5235

*Tableau 28 Analyse des paramètres de dose et d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par ibrutinib : au premier (a), second (b) et troisième mois de traitement (c)*

Aucun paramètre de dose ni d'IM ne semble corrélé à la survenue un mois plus tard d'effets indésirables cliniquement significatifs chez les patients traités par ibrutinib.

### b. Groupe idelalisib

a

paramètres à M0	El grade 0/1/2 à M1 (n=36)	El grade >2CS à M1 (n=21)	p
Tout inhibiteur	13 ( 36.1%)	11 ( 52.4%)	p = 0.6204
inhibiteur 3A4	7 ( 19.4%)	6 ( 28.6%)	p = 0.5184
inhibiteur AOX	2 ( 5.6%)	2 ( 9.5%)	p = 0.2301
inhibiteur P-gp	12 ( 33.3%)	10 ( 47.6%)	p = 0.2852
< 100% de la dose théorique	34 ( 94.4%)	17 ( 81.0%)	p = 0.1793

**b**

paramètres à M1	El grade 0/1/2 à M2 (n=34)	El grade >2CS à M2 (n=21)	p
Tout inhibiteur	16 ( 47.1%)	7 ( 33.3%)	p = 0.3161
inhibiteur 3A4	7 ( 20.6%)	6 ( 28.6%)	p = 0.5291
inhibiteur AOX	3 ( 8.8%)	1 ( 4.8%)	p = 1.0000
inhibiteur P-gp	15 ( 44.1%)	6 ( 28.6%)	p = 0.2489
< 100% de la dose théorique	31 ( 91.2%)	15 ( 71.4%)	p = 0.0707

**c**

paramètres à M2	El grade 0/1/2 à M3 (n=23)	El grade >2CS à M3 (n=29)	p
Tout inhibiteur	8 ( 34.8%)	13 ( 44.8%)	p = 0.4634
inhibiteur 3A4	6 ( 26.1%)	6 ( 20.7%)	p = 0.6464
inhibiteur AOX	1 ( 4.3%)	3 ( 10.3%)	p = 0.6206
inhibiteur P-gp	7 ( 30.4%)	12 ( 41.4%)	p = 0.4156
< 100% de la dose théorique	19 ( 82.6%)	20 ( 69.0%)	p = 0.1793

Tableau 29 : analyse des paramètres de doses et d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survenue d'effets indésirables chez les patients traités par idelalisib au premier mois (a), second (b) et troisième mois de traitement (c)

Aucun paramètre de dose ni d'IM ne semble corrélé à la survenue un mois plus tard d'effets indésirables cliniquement significatifs chez les patients traités par idelalisib.

### 3. Analyse sur la diminution de dose

Pour rappel l'analyse des facteurs associés aux concessions posologiques a été effectuée en divisant les cohortes en 2 groupes, dans le premier ceux pour qui la concession était présente dès l'initiation du traitement ou dès le M1, versus les autres patients (concession après le M1 ou aucune concession).

#### a. Groupe ibrutinib

paramètre	diminution de dose à M0 ou M1 (n=17)	diminution de dose après M1 ou aucune baisse de dose (n=57)	p
Tout inhibiteur	4 ( 23.5%)	18 ( 31.6%)	p = 0.5239
inhibiteurs 3A4	3 ( 17.6%)	14 ( 24.6%)	p = 0.7461
inhibiteurs 2D6	3 ( 17.6%)	3 ( 5.3%)	p = 0.1299
inhibiteurs P-gp	2 ( 11.8%)	16 ( 28.1%)	p = 0.2126

Tableau 30 : analyse des paramètres d'interactions médicamenteuses sur la survenue de concession posologique lors du traitement par ibrutinib

Les paramètres d'IM n'ont pas d'influence sur la survenue de concession posologique précoce.

	diminution de dose à M0 ou M1 (n=17)	diminution de dose après M1 ou aucune baisse de dose (n=57)	p
SG à 12 mois	80.67% [51.12;93.36]	88.72% [76.54;94.78]	0.7366
SSP à 12 mois	74.66% [45.51;89.72]	74.16% [60.18;83.86]	0.7870

Tableau 31 : analyse de l'influence d'une diminution de dose précoce sur les données de survie globale et de survie sans progression des patients traités par ibrutinib

La diminution de dose précoce à M1 ne semble pas avoir d'influence sur les données de SG et de SSP chez les patients traités par idelalisib.

#### b. Groupe idelalisib

paramètre	diminution de dose à M0 ou M1 (n=17)	diminution de dose après M1 ou aucune baisse de dose (n=57)	p
Tout inhibiteur	6 ( 46.2%)	14 ( 31.8%)	p = 0.5093
inhibiteurs 3A4	5 ( 38.5%)	5 ( 11.4%)	<b>p = 0.0383</b>
inhibiteurs AOX	2 ( 15.4%)	1 ( 2.3%)	p = 0.1271
inhibiteurs P-gp	5 ( 38.5%)	13 ( 29.5%)	p = 0.7351

Tableau 32 : analyse des paramètres d'interactions médicamenteuses susceptibles d'influencer la survenue de concession posologique pendant le traitement par idelalisib

La présence d'inhibiteur de CYP 3A4 semble associée à la survenue de concession posologique précoce : (p=0.0383) chez les patients traités par idelalisib.

	diminution de dose à M0 ou M1 (n=17)	diminution de dose après M1 ou aucune baisse de dose (n=57)	p
SG à 12 mois	92.31% [56.64;98.88]	77.30% [60.72;87.56]	p = 0.7203
SSP à 12 mois	58.61% [26.72;80.55]	57.48% [40.46;71.26]	p = 0.4965

Tableau 33 : analyse de l'influence d'une diminution de dose précoce sur les données de survie globale et de survie sans progression chez les patients traités par idelalisib

La diminution de dose précoce à M1 ne semble pas avoir d'influence sur les données de SG et de SSP chez les patients traités par idelalisib.

## IV. Discussion

Cette étude a été menée sur une cohorte de patient importante, notamment pour la population LLC, au regard des effectifs des essais cliniques. Nous retrouvons une population âgée qui correspond aux caractéristiques épidémiologiques des pathologies considérées (âge médian 71 ans).

### 1. Données d'efficacité et de toxicité

#### *Dose et durée de traitement*

Nous devons considérer les résultats au regard du positionnement d'ibrutinib et idelalisib dans la stratégie thérapeutique. Les 2 ITK sont instaurés en médiane en 3<sup>e</sup> ligne de traitement, ce qui est comparable aux données des essais cliniques (70,71,83,84). La majorité des patients ont auparavant reçu un agent alkylant (88% pour les patients ibrutinib et 63% pour les patients idelalisib), traitement standard dans ces hémopathies. Nous pouvons remarquer qu'un nombre non négligeable de patients a déjà reçu un inhibiteur de PI3K ou BTK auparavant (16% des patients ibrutinib et 9% des patients idelalisib), témoignant d'une dynamique de substitution d'un ITK par un autre.

A la fin de la période de suivi, 58.1% des patients sous ibrutinib sont toujours en cours de traitement, seulement 26.3% des patients sous idelalisib le sont. Ces données sont en cohérence avec les durées médianes de traitement observées, plus courtes dans la cohorte idelalisib (12.8 mois ibrutinib *versus* 8.1 mois pour idelalisib).

Concernant les motifs d'arrêt de traitement, nous retrouvons majoritairement les toxicités (35% pour la cohorte ibrutinib et 57% pour la cohorte idelalisib). Ces données sont supérieures aux données des essais cliniques : dans la LLC, 8% des patients traités par idelalisib sont concernés par un arrêt de traitement pour toxicité et jusqu'à 12% des patients traités par ibrutinib (70,83). Cependant, la première cause d'arrêt pour la cohorte ibrutinib reste la progression de la maladie (42% des arrêts), laissant supposer que le traitement par ibrutinib serait mieux toléré.

Dès le 1<sup>er</sup> mois de traitement 20% des patients de la cohorte ibrutinib sont concernés par une diminution de posologie. A partir du 3<sup>e</sup> mois de traitement, 62.5% des patients traités reçoivent toujours la pleine dose, puis à M6 ils ne sont que 45.4%. Ces concessions de dose sont toutes dues aux toxicités. Par ailleurs, ces toxicités ont également mené à des concessions temporelles puisque 28.4% des patients ont stoppé leur traitement de façon temporaire.

Dans le groupe de patients idelalisib, nous retrouvons la même proportion de patients concernés par une diminution de dose dès M1 (19%). Cependant, la proportion de patients initiant le traitement à dose réduite d'emblée est largement supérieure dans ce groupe idelalisib (17.5% *versus* 6.5% dans le groupe ibrutinib). Rappelons que ces diminutions de doses d'emblée sont toutes liées à une altération de l'état général. Enfin dans le groupe idelalisib, seuls 29.4% des

patients traités (soit 10 patients) sont encore à pleine dose à M6.

Au final, les patients traités par ibrutinib sont plus longtemps traités et plus longtemps à pleine dose, que les patients idelalisib. Il faut toutefois être prudent avec la comparaison de ces données, et tenir compte des caractéristiques de chaque pathologie ainsi que des cohortes de patients. Seule une étude randomisée permettrait de confirmer ces résultats.

### ***Tolérance***

Globalement, la tolérance des 2 ITK est médiocre, une grande majorité des patients a présenté au moins une toxicité de grade 3 sur les 6 mois de recueil (66.2% dans le groupe ibrutinib et 84.2% dans le groupe idelalisib).

Dans le groupe de patients ibrutinib, les données de tolérance sont similaires aux données du RCP concernant les diarrhées (38.1% versus 41% dans le RCP), les saignements (56.6% versus 50%), les crampes et arthralgies (59.2% versus 54%), ainsi que les toxicités cardiaques (10.5% versus <10%). Nous avons relevé plus de thrombopénies (31.6% versus 10%) plus de rash cutanés (38.2% versus 22%), moins de nausées et vomissements (17.1% versus 41%) et moins de neutropénie (14.4% versus 26.6%). Cependant la majorité des neutropénies que nous avons observées sont sévères (> grade 2 CS). Nous n'avons pas retrouvé dans le RCP la proportion d'infections totales, dans notre cohorte 36.8% des patients ont été concernés.

Dans le groupe de patients idelalisib, nous observons une proportion comparable de pneumopathies infectieuses (8.8% versus 8.2% dans le RCP) et de toxicité cutanéomuqueuse (28% vs 28.3%). En revanche nous avons relevé plus d'augmentation des transaminases (22.5% vs <10%), plus de neutropénies (49.2% vs 27.31%) dont la majorité était sévères, et plus de diarrhées (33.4% vs 19.1%) dont la majorité était sévères également. A noter que les nausées et vomissements non identifiés comme fréquents dans les RCP sont retrouvés chez 14% de nos patients.

Ces données de tolérance divergentes confirment la nécessité du suivi de ces thérapeutiques récentes en vie réelle. Toutes ces toxicités sont précoces et apparaissent pour la grande majorité dans les 3 premiers mois de traitement pour les 2 médicaments.

### ***Données de survie***

Avec ibrutinib, pour la LLC les données d'efficacité montrent une SG comparable avec les essais (85.09% à 15 mois versus 86% dans les essais), mais des données de SSP inférieures (70.59% à 15 mois versus 80 % dans les essais)(83). Pour le LCM, les données de SG et de SSP avec ibrutinib sont supérieures dans notre étude (SG : 82.05% à 15mois versus 60% dans les essais ; SSP : 61.54% à 15mois versus 48% dans les essais (84)).

Avec idelalisib, les données de SG et de SSP pour la LLC sont inférieures dans notre étude (SG : 68.59% à 15 mois versus 90% dans les essais ; SSP : 47.62% à 15 mois versus 60% (70)). Dans le LF, la SG est comparable (77.78% à 9 mois versus 80%), mais les données de SSP sont

inférieures dans notre étude : médiane de 9.9% versus 12.5 mois dans les essais(71).

Comme observé pour les toxicités, ces résultats divergents, confirment la nécessité du suivi de ces thérapeutiques récentes en vie réelle.

## 2. Traitements associés

La population de patients observée dans notre étude est fortement médicamentée. Plus de la moitié des patients sont polymédiqués (51.9%). Rappelons que nous avons pris dans ce travail ce terme au sens de « 5 médicaments ou plus simultanément administrés ». Qui plus est dans notre mesure de la polymédication, nous n'avons pas comptabilisé l'ajout d'ibrutinib ou d'idelalisib à l'ordonnance du patient.

Les classes thérapeutiques majoritairement retrouvées sont en cohérence avec les comorbidités relevées pour cette population âgée (antithrombotique, hypolipémiants, anti-hypertenseur, etc.). Les antiinfectieux sont largement représentés du fait de leur association en prophylaxie de ces thérapies.

Une faible proportion de consommation de thérapeutiques alternatives est constatée, au regard des chiffres de l'ordre de 50% décrits dans la littérature (23). Seuls 6 patients de la population en consommaient. Pour tous ces patients, l'information a été obtenue suite à la consultation pharmaceutique (entretien pharmacien-patient ou contact téléphonique avec les médecins et pharmacien du patient). Cette information corrobore les descriptions de la littérature qui indiquent que les patients informent peu les médecins de leur consommation de ces thérapeutiques (23). Il est alors raisonnable de supposer que parmi les patients qui n'ont pas bénéficié de la consultation pharmaceutique, cette consommation a pu être sous-évaluée.

De façon générale le recueil des traitements associés de façon rétrospective introduit très certainement un biais entre les traitements réellement pris par les patients et ce que nous avons pu analyser.

A ce propos, les patients vus en consultation pharmaceutique n'ont pas fait l'objet d'une analyse à part. Nous n'avons pas détaillé les éventuelles divergences d'information concernant le recueil des traitements associés entre l'entretien avec le patient, l'appel au pharmacien d'officine et l'appel au pharmacien hospitalier.

Nous n'avons pas fait le détail des interventions pharmaceutiques réalisées. Dans le cas de la détection d'un risque d'IM à l'initiation du traitement, compte tenu de l'absence d'éléments cliniques probants pour une adaptation posologique d'emblée, l'attitude adoptée a été une surveillance renforcée de l'apparition de toxicités chez ces patients. L'intervention du pharmacien consistait à informer l'hématologue du risque d'IM, puis d'alerter sur ce point les professionnels de premiers recours contactés par la suite. Par ailleurs, les 2 patients pour qui le risque d'IM à l'initiation du traitement a induit une concession posologique n'ont pas été pris en compte dans nos analyses.

### 3. Méthodologie d'analyse des interactions

#### **Prévalence**

A propos de la prévalence des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques dans nos cohortes de patients, nous avons uniquement comptabilisé les inducteurs et inhibiteurs de protéines. En effet, la prise en compte du risque d'interaction par compétition entre substrats d'une même protéine dépend de l'affinité des médicaments pour la protéine, et ces données, si elles sont disponibles, n'ont pas été recueillies.

Le risque d'interaction global est proche dans les deux cohortes (44.6% pour ibrutinib *versus* 43,9% pour idelalisib). Il est à noter que nous avons tenu compte dans la cohorte ibrutinib du risque d'augmentation de saignement qui concerne 32.4% des patients.

Si l'on ne s'intéresse qu'aux enzymes majoritairement impliquées dans le métabolisme des ITK étudiés, on retrouve dans le groupe ibrutinib 28,4% de patients ayant au moins un inhibiteur du CYP3A4. En revanche dans le groupe idelalisib, nous n'avons détecté que 8,8% de patients ayant un inhibiteur de l'AOX. Toutefois, rappelons que l'AOX fait rarement partie des enzymes pour lesquelles les analyses de pharmacocinétiques sont effectuées, peu de données sont disponibles quant à d'éventuelles modifications de son activité par d'autres substances (66). Il en est de même pour l'UGT.

Le risque d'IM majoré chez les patients polymédiqués est illustré dans la population de patients étudiée, il est notamment multiplié par 2 dans la cohorte ibrutinib.

Au final le risque d'interaction médicamenteuse par inhibition est essentiellement lié aux inhibiteurs 3A4 et P-gp dans les 2 cohortes. Ce résultat est attendu du fait du rôle prépondérant du CYP3A4 dans la métabolisation des médicaments (>50%) et du fait que les inhibiteurs du CYP3A4 sont souvent aussi inhibiteurs de la P-gp (1).

#### **Sens des interactions**

Il est important de noter que seules les interactions mettant en jeu l'anticancéreux ont été prises en compte. Dans le groupe ibrutinib nous nous sommes tenus à observer les interactions uniquement dans le sens où ibrutinib est la « victime » de l'interaction. Dans le groupe idelalisib nous avons en plus exposé le risque où les substrats du CYP3A4 sont les « victimes » de l'effet inhibiteur de l'idelalisib, sans toutefois tenter d'en mesurer les éventuelles conséquences.

Or d'autres risques ont été identifiés *in vitro* pour ibrutinib : il a été identifié comme étant inhibiteur *in vitro* de la P-gp, inhibiteur faible réversible du CYP3A4 au niveau intestinal, et inducteur faible des CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1.(79). Nous n'avons pas évalué ce risque.

Enfin, les éventuelles interactions entre traitements associés n'ont pas été recherchées. Or l'augmentation de la toxicité ou la diminution d'efficacité des traitements associés a son importance également. Ce d'autant plus que l'équilibre au sein des traitements associés peut

être perturbé par l'introduction de l'anticancéreux.

#### ***Comparaison avec les données de la littérature***

Les données de la littérature nous permettent une comparaison pour le groupe ibrutinib seulement (80). Dans une cohorte de 118 patients, le risque d'interaction qui était évalué à l'initiation du traitement, existait chez 64% des patients et tenait compte des inhibiteurs et inducteurs du CYP 3A4, et du risque d'augmentation de saignement. Le nombre médian de traitements associés était le même, soit 3. Les résultats montraient la présence d'un inhibiteur du CYP 3A4 chez 16% des patients et d'un risque d'augmentation du risque de saignement chez 45% des patients. Nous avons détecté 2 fois plus de patients avec un inhibiteur de CYP3A4 (28.4%), et 32.4% de risque de saignement. Les auteurs de l'étude ont utilisé 2 sources de données pour détecter les médicaments à risque d'IM : la FDA (8) et les tables de l'université d'Indiana (86). Nous avons lors de notre travail utilisé les mêmes mais également d'autres sources (ANSM, recherches bibliographiques, revue Prescrire®) ce qui nous a peut être conduits à détecter d'autres médicaments inhibiteurs de CYP3A4.

Toute la difficulté de la comparaison des études de prévalence d'interactions médicamenteuses réside dans l'absence de source exhaustive et la variabilité dans la méthodologie. L'analyse des IM doit donc être discutée au regard de la méthodologie utilisée pour identifier les médicaments à risque. Concernant les interactions médicamenteuses, aucune source de données de référence n'est identifiée. Par ailleurs, l'accès à certaines bases de données est soumis à licence. Au final, nous sommes confrontés en pratique quotidienne à différentes difficultés ne serait-ce que le choix des sources utilisées et les divergences entre celles-ci. Cette problématique est largement décrite dans la littérature (7). Des travaux ont mis en évidence des divergences entre niveau de risques ainsi que des données manquantes dans diverses bases de données. Ainsi l'identification d'un risque d'interaction médicamenteuse demande un travail considérable et chronophage.

#### **4. Analyses de corrélations**

Nos analyses n'ont pas permis de dégager un impact clinique du risque d'IM. Certes, pour le groupe idelalisib, la présence d'inhibiteurs de CYP3A4 et de P-gp est associée à une diminution de la SSP, et la présence d'inhibiteurs du CYP3A4 est associée à des concessions posologiques précoces. Mais il semble peu approprié d'en tirer des conclusions strictes au regard des autres résultats de l'analyse univariée. Le risque d'IM n'a pas été corrélé avec la survenue de toxicité pour les cohortes ibrutinib et idelalisib. Ces résultats sont à interpréter avec prudence en tenant compte de plusieurs éléments.

La fréquence des concessions posologiques peut minimiser l'impact des interactions médicamenteuses notamment pharmacocinétiques, par une diminution de l'exposition au

médicament. La majorité des toxicités survenant dans 2 premiers mois de traitement, les concessions posologiques induites précocement peuvent « lisser » l'impact des IM.

En ce sens nous n'avons d'ailleurs pas mis en évidence de différence statistiquement significative sur la SG et SSP des patients dans le cas d'une diminution précoce de dose. On peut considérer ces patients comme surexposés au premier mois de traitement, que ce soit dû à un risque d'IM ou du fait de facteurs de variabilité pharmacocinétiques, ce qui entraîne une toxicité précoce. Un ajustement de dose précoce au premier mois permet d'équilibrer l'exposition au traitement et n'est pas péjoratif sur les données de survie. Cette observation a déjà été réalisée pour des patients traités par ibrutinib, pour qui le risque d'IM à l'initiation du traitement a induit une baisse de dose mais n'a pas influencé les données de survie (80).

Nous avons fait le choix de ne prendre en compte que les patients pour qui le risque d'interaction était présent à M0. Mais la question se pose quant à la durée du risque d'IM sur la période considérée. Si la molécule « incriminée » dans les traitements associés change d'un mois sur l'autre, le risque d'IM n'est pas nécessairement identique et nous n'avons tenu compte de ce paramètre. Dans le cas de l'analyse de corrélation aux toxicités, le délai choisi d'un mois (corrélation des IM à mois n avec les toxicités à mois n+1) peut être insuffisant pour observer l'impact d'une interaction.

Le recueil rétrospectif représente un biais certain du fait premièrement de l'interprétation des toxicités tracées dans les dossiers des patients. Il en est de même pour les traitements associés, dont une liste exhaustive est rarement disponible.

Nous avons pris en compte l'implication du CYP2D6 bien qu'elle soit mineure dans la métabolisation de l'ibrutinib (l'influence du CYP 3A4 est évaluée à 96% dans le RCP).

Les notions d'études *in vitro* ou *in vivo* n'ont pas été prises en compte. Toutes les sources de données d'IM ont été utilisées, que les données soient issues d'études *in vitro* ou *in vivo*. La question de tenir compte uniquement des données décrites *in vivo* peut se poser.

Concernant les inhibiteurs et inducteurs, la notion de puissance n'a pas été prise en compte. L'analyse pourrait être répétée en ne tenant compte que des inhibiteurs pour lesquels la simulation de modification d'AUC est significative. Mais cette notion est en pratique à mettre en relation avec les doses de chacun des médicaments concernés dans l'interaction. C'est un paramètre de variabilité supplémentaire qui oriente vers une analyse au cas par cas.

Enfin nous n'avons pas évalué la puissance de notre étude pour valider nos résultats. La difficulté de prévoir les conséquences cliniques des IM pose des difficultés méthodologiques évidentes.

## V. Perspectives

Considérant l'enjeu majeur de la réussite du traitement des thérapies ciblées anticancéreuses, un suivi rapproché des paramètres influençant leur tolérance et leur efficacité est nécessaire.

Si l'objectif de démontrer un éventuel impact des IM avec ibrutinib et idelalisib en clinique n'a pas été atteint, il est justifié de maintenir l'hypothèse valable, eu égard à la multiplicité des facteurs entrant en jeu : variations dans les traitements associés, leurs posologies et le risque d'IM qui leur incombe, variations d'observance, comorbidités, variabilité interindividuelle de l'activité enzymatique etc.

La recherche des IM présente l'intérêt majeur de permettre l'identification de patients à risque d'effets indésirables, d'inefficacité, de non observance. L'implication du pharmacien clinicien dans cette démarche apparaît essentielle, l'analyse du risque d'IM se devant d'être adaptée à chaque cas. La première étape est l'obtention d'une liste exhaustive des médicaments pris par le patient, incluant médicaments prescrits, médicaments vendus sans ordonnance, phytothérapie et thérapeutiques alternatives. L'analyse passe par la recherche d'informations dans les bases de données existantes, et nécessite souvent l'examen des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques propres aux médicaments. Or nous avons constaté qu'en pratique clinique, la difficulté réside principalement dans la multiplicité et la non exhaustivité des sources d'information. L'analyse d'IM nécessite pourtant la définition d'un algorithme décisionnel clair et reproductible pour déterminer le risque d'IM.

Il est important positionner nos réflexions dans le nouveau paradigme du traitement du cancer par les thérapies ciblées orales, qui implique désormais en première ligne le patient, mais aussi les professionnels de santé ambulatoires.

La sémantique a changé de la « compliance » du patient au traitement par voie injectable maîtrisé par les soignants, à l'« adhésion » du patient à un traitement dont il a désormais l'entière responsabilité d'administration. L'inobservance met avant tout en péril l'efficacité du traitement, mais a également un coût économique à considérer (94-96).

Par ailleurs le cancer peut être considéré comme une maladie chronique traitée au long cours, nécessitant la maîtrise sur le long terme des toxicités, du risque d'IM, de l'observance. Ce suivi incombe principalement aux professionnels de santé ambulatoires, au plus près des patients. La voie orale ne doit pas banaliser ces médicaments qui restent à considérer comme à risque.

Or le développement exponentiel et très rapide de ces thérapeutiques rend difficile l'expertise pour chacun de ces médicaments. De plus le recul d'utilisation en vie réel de ces thérapeutiques est limité. Une veille assurée par tous les professionnels de santé doit permettre de mettre en évidence des toxicités, des interactions et leur impact clinique, des interactions non identifiées

lors du développement du médicament. Le IM si elles peuvent être prévisibles ne sont pas toujours évitables, et nécessitent la surveillance en routine des effets indésirables potentiellement amplifiés par l'interaction. Aussi nos pratiques doivent s'adapter à l'accompagnement du patient et de son entourage de professionnels de santé.

Les enjeux de santé publique liés aux thérapies ciblées anticancéreuses, par leur mode d'action révolutionnant le pronostic vital de nombreux cancers, mais aussi les enjeux économiques liés au coût de l'innovation, justifient de maximiser la mise en oeuvre d'actions pour améliorer au maximum l'efficacité du traitement.

Le STP permet de mesurer l'exposition au traitement et permet d'évaluer l'observance, d'analyser l'impact des IM pharmacocinétiques et d'apprécier la variabilité pharmacocinétique individuelle. L'analyse des paramètres pharmacogénétiques permet d'expliquer cette variabilité individuelle et d'en anticiper les conséquences.

Ainsi, la prise en charge des patients avec le suivi des concentrations plasmatiques et l'analyse des paramètres pharmacogénétiques par le pharmacologue, par une analyse du risque d'IM et une consultation avec le pharmacien relayant les informations auprès des professionnels ambulatoires, semble être le socle idéal d'un encadrement au plus près des paramètres de variabilité d'efficacité et de toxicité de ces thérapeutiques.

# Bibliographie

1. Prescrire® Guide interaction 2016
2. Etude Emir - Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale [cité 23 nov 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>
3. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 3 juill 2004;329(7456):15-9.
4. Becker ML, Kallewaard M, Caspers PW, Visser LE, Leufkens HG, Stricker BHC. Hospitalisations and emergency department visits due to drug–drug interactions: a literature review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. juin 2007;16(6):641-51.
5. ATIH, chiffres clés 2015 [Internet]. [cité 24 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2554/atih\\_chiffres\\_cles\\_mco\\_2015\\_1.pdf](http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2554/atih_chiffres_cles_mco_2015_1.pdf)
6. Ducharme MM, Boothby LA. Analysis of adverse drug reactions for preventability: Analysis of adverse drug reactions. *Int J Clin Pract*. 8 janv 2007;61(1):157-61.
7. Charpiat B, Allenet B, Roubille R, Escofier L, Bedouch P, Juste M, et al. Facteurs à prendre en considération pour la gestion des interactions médicamenteuses en pratique clinique. *Presse Médicale*. avr 2008;37(4):654-64.
8. FDA, Drug Development and Drug Interactions [cité 24 nov 2016], disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>
9. Guideline on the investigation of drug interactions - [cité 24 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/07/WC500129606.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf)
10. Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Médecine Interne*. févr 2010;31(2):170-9.
11. Benet L. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. mars 2002;71(3):115-21.
12. Heuberger J, Schmidt S, Derendorf H. When is Protein Binding Important?. *J Pharm Sci*. sept 2013;102(9):3458-67.
13. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 15 oct 1999;286(5439):487-91.

14. Interactions médicamenteuses et cytochromes P450 [cité 30 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/documents/2002\\_29\\_4.pdf](http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/2002_29_4.pdf)
15. Allorge D., la pharmacogénétique ou la promesse d'une médecine personnalisée , Ann Biol Clin 2004, 62 : 499-511
16. Lin JH, Lu AYH. Inhibition and Induction of Cytochrome P450 and the Clinical Implications: Clin Pharmacokinet. 1998;35(5):361-90.
17. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence Is the Critical Factor for Achieving Molecular Responses in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Who Achieve Complete Cytogenetic Responses on Imatinib. J Clin Oncol. 10 mai 2010;28(14):2381-8.
18. La polymédication : définitions, mesures et enjeux - [cité 19 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.irdes.fr/recherche/questions-d-economie-de-la-sante/204-la-polymedication-definitions-mesures-et-enjeux.pdf>
19. Karas S. The potential for drug interactions. Ann Emerg Med. 1981;10(12):627–630.
20. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug–drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? Crit Rev Oncol Hematol. août 2005;55(2):117-42.
21. La\_chimiothérapie\_orale\_du\_cancer\_en\_2014(1).pdf.
22. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in geriatric oncology - [Internet]. [cité 24 nov 2016]. Disponible sur: [http://ac.els-cdn.com/sicd.clermont-universite.fr/S1879406816300996/1-s2.0-S1879406816300996-main.pdf?\\_tid=03ec36be-b285-11e6-a756-0000aacb361&acdnat=1480019684\\_7a95ff872ec8b6b8fc305b23a98c6fa6](http://ac.els-cdn.com/sicd.clermont-universite.fr/S1879406816300996/1-s2.0-S1879406816300996-main.pdf?_tid=03ec36be-b285-11e6-a756-0000aacb361&acdnat=1480019684_7a95ff872ec8b6b8fc305b23a98c6fa6)
23. Werneke U, Earl J, Seydel C, Horn O, Crichton P, Fannon D. Potential health risks of complementary alternative medicines in cancer patients. Br J Cancer. 26 janv 2004;90(2):408-13.
24. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? Ann Oncol. 1 déc 2009;20(12):1907-12.
25. Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, et al. Adverse Drug Reactions and Drug Interactions as Causes of Hospital Admission in Oncology. J Pain Symptom Manage. sept 2011;42(3):342-53.
26. van Leeuwen RWF, Brundel DHS, Neef C, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Burger DM, et al. Prevalence of potential drug–drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. Br J Cancer. 19 mars 2013;108(5):1071-8.
27. van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman FG. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. Lancet Oncol. 2014;15(8):e315–e326.
28. Shao J, Markowitz JS, Bei D, An G. Enzyme-Transporter-Mediated Drug Interactions with Small Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors. J Pharm Sci. déc 2014;103(12):3810-33.

29. Liewer S, Huddleston AN. Oral targeted therapies: managing drug interactions, enhancing adherence and optimizing medication safety in lymphoma patients. *Expert Rev Anticancer Ther.* 3 avr 2015;15(4):453-64.
30. Récoché I, Rousseau V, Bourrel R, Lapeyre-Mestre M, Chebane L, Despas F, et al. Drug-drug interactions with imatinib: An observational study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. oct 2016 [cité 25 nov 2016];95(40).
31. Widmer N, Bardin C, Chatelut E, Paci A, Beijnen J, Levêque D, et al. Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies. *Eur J Cancer.* août 2014;50(12):2020-36.
32. Picard S, Titier K, Etienne G, Teillet E, Ducint D, Bernard M-A, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood.* 15 avr 2007;109(8):3496-9.
33. Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood.* 9 août 2012;120(6):1175-84.
34. Davis RE, Ngo VN, Lenz G, Tolar P, Young RM, Romesser PB, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature.* 7 janv 2010;463(7277):88-92.
35. Herman SEM, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood.* 9 juin 2011;117(23):6287-96.
36. Okkenhaug K, Vanhaesebroeck B. PI3K in lymphocyte development, differentiation and activation. *Nat Rev Immunol.* avr 2003;3(4):317-30.
37. Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, Verner E, Loury D, Chang B, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc Natl Acad Sci.* 20 juill 2010;107(29):13075-80.
38. Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, Wierda WG, Kantarjian H, Keating MJ, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 29 sept 2011;118(13):3603-12.
39. Somoza JR, Koditek D, Villaseñor AG, Novikov N, Wong MH, Liclican A, et al. Structural, Biochemical, and Biophysical Characterization of Idelalisib Binding to Phosphoinositide 3-Kinase  $\delta$ . *J Biol Chem.* 27 mars 2015;290(13):8439-46.
40. Yang Q, Modi P, Newcomb T, Queva C, Gandhi V. Idelalisib: First-in-Class PI3K Delta Inhibitor for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Leukemia, and Follicular Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 1 avr 2015;21(7):1537-42.
41. Estimation de l'incidence des cancers en France métropolitaine entre 1980 et 2012 - [Internet]. [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr>
42. Matutes E, Morilla R, Owusu-Ankomah K, Houlihan A, Catovsky D. The immunophenotype of splenic lymphoma with villous lymphocytes and its relevance to the

- differential diagnosis with other B-cell disorders. *Blood*. 1994;83(6):1558–1562.
43. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*. 1997;108(4):378–382.
44. Guide ALD LLC [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald\\_30\\_gm\\_llc\\_web\\_2vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30_gm_llc_web_2vf.pdf)
45. Zenz T, Kröber A, Scherer K, Häbe S, Bühler A, Benner A, et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia: results from a detailed genetic characterization with long-term follow-up. *Blood*. 2008;112(8):3322–3329.
46. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910–1916.
47. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840–1847.
48. Binet J.L., New Prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from a Multivariate Survival Analysis, *Cancer* 48:198-206, 1981.
49. López-Guillermo A, Cabanillas F, McDonnell TI, McLaughlin P, Smith T, Pugh W, et al. Correlation of bcl-2 rearrangement with clinical characteristics and outcome in indolent follicular lymphoma. *Blood*. 1999;93(9):3081–3087.
50. Guide ALD LNH [Internet]. [cité 28 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald\\_30\\_guide\\_lnh\\_final\\_web\\_2012-06-11\\_13-25-17\\_16.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/ald_30_guide_lnh_final_web_2012-06-11_13-25-17_16.pdf)
51. Bertoni F, Ponzoni M. The cellular origin of mantle cell lymphoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(10):1747-53.
52. Dreyling M, Network Md behalf of the EM. Mantle Cell Lymphoma: Biology, Clinical Presentation, and Therapeutic Approaches. *J Clin Oncol*
53. Gertz MA. Waldenström macroglobulinemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification, and management: Update on Waldenström macroglobulinemia. *Am J Hematol*. avr 2015;90(4):346-54.
54. Dimopoulos MA, Kastritis E, Ghobrial IM. Waldenström's macroglobulinemia: a clinical perspective in the era of novel therapeutics. *Ann Oncol*. févr 2016;27(2):233-40.
55. Marostica E, Sukbuntherng J, Loury D, de Jong J, de Trixhe XW, Vermeulen A, et al. Population pharmacokinetic model of ibrutinib, a Bruton tyrosine kinase inhibitor, in patients with B cell malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*. janv 2015;75(1):111-21.
56. Cameron F, Sanford M. Ibrutinib: First Global Approval. *Drugs*. févr 2014;74(2):263-71.
57. Ramanathan S, Jin F, Sharma S, Kearney BP. Clinical Pharmacokinetic and

- Pharmacodynamic Profile of Idelalisib. *Clin Pharmacokinet.* janv 2016;55(1):33-45.
58. Jin F, Gao Y, Zhou H, Fang L, Li X, Ramanathan S. Population pharmacokinetic modeling of idelalisib, a novel PI3K $\delta$  inhibitor, in healthy subjects and patients with hematologic malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol.* janv 2016;77(1):89-98.
59. de Jong J, Sukbuntherng J, Skee D, Murphy J, O'Brien S, Byrd JC, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of oral ibrutinib in healthy participants and patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* mai 2015;75(5):907-16.
60. Association Between Side Effects Occurrence and Concentrations of Ibrutinib and Idelalisib - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 16 nov 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02824159?term=idelalisib+and+ysebaert&rank=1>
61. Matheny CJ, Lamb MW, Brouwer KL, Pollack GM. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Implications of P-glycoprotein Modulation. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2001;21(7):778-796.
62. Fenner K, Troutman M, Kempshall S, Cook J, Ware J, Smith D, et al. Drug-Drug Interactions Mediated Through P-Glycoprotein: Clinical Relevance and In Vitro-In Vivo Correlation Using Digoxin as a Probe Drug. *Clin Pharmacol Ther.* févr 2009;85(2):173-81.
63. al WV et. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity i... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 18 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7619215>
64. Garattini E, Terao M. The role of aldehyde oxidase in drug metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* avr 2012;8(4):487-503.
65. Obach RS, Huynh P, Allen MC, Beedham C. Human Liver Aldehyde Oxidase: Inhibition by 239 Drugs. *J Clin Pharmacol.* janv 2004;44(1):7-19.
66. Pryde DC, Dalvie D, Hu Q, Jones P, Obach RS, Tran T-D. Aldehyde Oxidase: An Enzyme of Emerging Importance in Drug Discovery. *J Med Chem.* 23 déc 2010;53(24):8441-60.
67. Lee SJ, Park JB, Kim D, Bae SH, Chin Y-W, Oh E, et al. In vitro selective inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by finasteride, and prediction of in vivo drug-drug interactions. *Toxicol Lett.* janv 2015;232(2):458-65.
68. Kiang T, Ensom M, Chang T. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther.* avr 2005;106(1):97-132.
69. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med.* 17 juill 2014;371(3):213-23.
70. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 13 mars 2014;370(11):997-1007.
71. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak WJ, et al. PI3K $\delta$

- Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med*. 13 mars 2014;370(11):1008-18.
72. Ysebaert et al., congrès de la Société Française d'Hématologie, 2015.
73. Levade M, David E, Garcia C, Laurent P-A, Cadot S, Michallet A-S, et al. Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood*. 18 déc 2014;124(26):3991-5.
74. EMA recommends new safety measures for Zydelig . [cité 25 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail\\_002490.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002490.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
75. Mato AR, Nabhan C, Barr PM, Ujjani CS, Hill BT, Lamanna N, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience. *Blood*. 2016;blood-2016.
76. de Jong J, Skee D, Murphy J, Sukbuntherng J, Hellemans P, Smit J, et al. Effect of CYP3A perpetrators on ibrutinib exposure in healthy participants. *Pharmacol Res Perspect*. août 2015;3(4):e00156.
77. Lambert Kuhn E, Levêque D, Lioure B, Gourieux B, Bilbault P. Adverse event potentially due to an interaction between ibrutinib and verapamil: a case report. *J Clin Pharm Ther*. févr 2016;41(1):104-5.
78. de Zwart L, Snoeys J, De Jong J, Sukbuntherng J, Mannaert E, Monshouwer M. Ibrutinib Dosing Strategies Based on Interaction Potential of CYP3A4 Perpetrators Using Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling. *Clin Pharmacol Ther*. nov 2016;100(5):548-57.
79. Imbruvica, highlights of prescribing information, Revised: 06/2016, FDA.
80. Finnes HD, Chaffee KG, Call TG, Ding W, Kenderian SS, Bowen DA, et al. Pharmacovigilance during ibrutinib therapy for chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL) in routine clinical practice. *Leuk Lymphoma*. 8 nov 2016;1-8.
81. Bossaer JB, Chakraborty K. Drug interaction between idelalisib and diazepam resulting in altered mental status and respiratory failure. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 26 mai 2016 [cité 18 oct 2016]; Disponible sur: <http://opp.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1078155216653705>
82. clinical Drug Interaction Profile of Idelalisib in Healthy Subjects.
83. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 4 juill 2013;369(1):32-42.
84. Wang ML, Rule S, Martin P, Goy A, Auer R, Kahl BS, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 8 août 2013;369(6):507-16.
85. Treon SP, Tripsas CK, Meid K, Warren D, Varma G, Green R, et al. Ibrutinib in Previously Treated Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*. 9 avr 2015;372(15):1430-40.
86. PMSA. [cité 19 nov 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_\\_16\\_44\\_51\\_580.p](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.p)

df

87. Compaci G, Ysebaert L, Obéric L, Derumeaux H, Laurent G. Effectiveness of telephone support during chemotherapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: The Ambulatory Medical Assistance (AMA) experience. *Int J Nurs Stud.* 1 août 2011;48(8):926-32.
88. Study to Investigate Idelalisib in Combination With Chemotherapeutic Agents, Immunomodulatory Agents and Anti-CD20 Monoclonal Antibody (mAb) in Subjects With Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 16 nov 2016]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01088048?term=gilead+and+idelalisib+and+ofatumumab&rank=4>
89. Critères de toxicité CTCAE, version 4.0, traduction de la fédération française de cancérologie digestive, disponible sur [www.ffcd.fr](http://www.ffcd.fr).
90. Interactions médicamenteuses - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 26 nov 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0)
91. Drug Interactions Indiana University, [Internet]. [cité 26 nov 2016]. Disponible sur: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>
92. Cascorbi I. Drug Interactions—Principles, Examples and Clinical Consequences. *Dtsch Ärztebl Int.* août 2012;109(33-34):546-56.
93. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 26 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>
94. Wu EQ, Guerin A, Yu AP, Bollu VK, Guo A, Griffin JD. Retrospective real-world comparison of medical visits, costs, and adherence between nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin.* déc 2010;26(12):2861-9.
95. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi J-F, Goldberg GA, et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *PharmacoEconomics.* 2007;25(6):481-96.
96. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to Imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* juin 2011;86(6):471-4.

## Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

---

## TITRE et RESUME en anglais

Prevalence and clinical impact of drug-drug interactions with two oral anticancer agents in haematologica malignancies: ibrutinib and idelalisib.

Understanding of carcinogenesis has led to the development of therapies working on mechanism of tumor proliferation. Since 2001, orally administered targeted therapies development is exponential. Those therapies are involved with drug-drug interactions and may have a major impact on efficiency of the treatment: toxicity increase with associated non-compliance risks, or decrease of exposition to the drug. However recent and often accelerated availability of those drugs has not the necessary objectivity of the evaluation of potential interactions' clinical impact. Success of treatment is at stake, both regarding public health issues and medico-economic matter, in order to take care of all variability factors part of the well completion of the treatment.

Ibrutinib and idelalisib are two tyrosine kinase inhibitors available at the same time in 2014, with similar use profiles for four B cell based malignancies: chronic lymphocytic leukemia, follicular lymphoma, mantle cell lymphoma and Waldenström illness. If those drugs have radically change the treatment of those pathologies, their pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles could have potential drug-drug interactions. Through retrospective study involving 131 patients over 3 years, we have studied prevalence of risk of drug-drug interactions in real life. The challenge was to evaluate toxicity impact and treatment efficiency. Prevalence of risk of drug-drug interaction was estimated at 44.6% for ibrutinib patients against 43,9% for idelalisib patients. Multiplicity of factors at stakes do not to highlight a significant clinical impact and encourage to go on the analysis and face them with pharmacokinetics and pharmacodynamics data.

---

## RESUME en français :

La compréhension des voies de cancérogenèse a permis le développement de thérapies ciblant les mécanismes de prolifération tumorale. Depuis 2001 le développement des thérapies ciblées administrées par voie orale est exponentiel. Ces thérapies sont sujettes aux interactions médicamenteuses, qui peuvent avoir un impact majeur sur l'efficacité : accentuation des toxicités avec risque d'inobservance, ou diminution de l'exposition au médicament. Or la mise à disposition récente et souvent accélérée de ces thérapeutiques n'offre pas le recul nécessaire à une notification et une évaluation de l'impact clinique des interactions. Les enjeux qui incombent à la réussite du traitement, tant de santé publique que médico-économiques incitent à tenir compte de tous les facteurs de variabilité influençant la bonne conduite du traitement.

Ibrutinib et idelalisib sont deux inhibiteurs de tyrosines kinases mis à disposition en parallèle en 2014, dont les profils d'utilisation sont similaires dans quatre lymphopathies malignes B : leucémie lymphoïde chronique, lymphome folliculaire, lymphome du manteau et maladie de Waldenström. Si ces médicaments ont révolutionné la prise en charge de ces pathologies, leurs profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en font des cibles potentielles d'interactions médicamenteuses. A travers une étude rétrospective concernant 131 patients sur une période de plus de 3 ans, nous avons étudié la prévalence des interactions médicamenteuses dans la population traitée en conditions de vie réelle par ces médicaments. L'objectif était d'en évaluer l'impact sur les toxicités et l'efficacité du traitement. La prévalence du risque d'interactions a été évaluée à 44,6% pour les patients ibrutinib et 43,9% pour les patients idelalisib. La multiplicité des facteurs entrant en jeu ne nous a pas permis de dégager un impact cliniquement significatif et incite à poursuivre les analyses en les confrontant aux données de pharmacocinétique et de pharmacogénétique.

---

DISCIPLINE : ONCOHEMATOLOGIE – PHARMACOLOGIE

---

## MOTS-CLES :

Interactions médicamenteuses, anticancéreux oral, inhibiteurs de tyrosines kinases, pharmacovigilance, étude de vraie vie.

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :

Université de Bordeaux - U.F.R. des sciences pharmaceutiques, 146 rue Léo Saignat  
33076 BORDEAUX cedex