

Nom générique: Vénétoclax

Synonymes : ABT-199, GDC-0199, RG7601

Noms commerciaux : Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

Type de médicament:

Vénétoclax est une thérapie ciblée, un agent antinéoplasique et un inhibiteur de la protéine anti-apoptotique BCL-2 nom qui vient de l'anglais "B-cell lymphoma 2" (lymphome à cellules B) (une explication plus détaillée de comment fonctionne Vénétoclax est donnée ci-après). Pour en savoir plus sur les traitements ciblés et les inhibiteurs de voie, cliquez sur le lien suivant: https://www.iwmf.com/system/files/FR_TargetedTherapies-PathwayInhibitors.pdf qui vous permet de consulter le guide de l'IWMF sur les options de traitement comprenant également une explication sur l'ibrutinib, un inhibiteur de BTK.

Comment Vénétoclax agit-il et quelles sont les situations traitées par ce médicament? :

Chaque type de thérapie ciblée est un peu différent, mais tous interfèrent avec la capacité de la cellule cancéreuse à croître, se diviser, se réparer, mourir et / ou communiquer avec d'autres cellules. Les chercheurs identifient des caractéristiques spécifiques des cellules cancéreuses qui sont différentes des cellules normales. Cette information est utilisée pour créer une thérapie ciblée qui attaque les cellules cancéreuses sans endommager les cellules normales, entraînant ainsi moins d'effets secondaires. Le vénétoclax est une thérapie ciblée qui restaure et favorise l'apoptose, un moyen courant par lequel les cellules normales meurent. Cette mort cellulaire programmée implique une séquence ordonnée d'événements biochimiques qui entraînent des changements cellulaires (par exemple, rétrécissement cellulaire, fragmentation nucléaire, etc.) conduisant à la mort éventuelle des cellules tumorales chez les patients atteints de la maladie de Waldenström. Le vénétoclax est une petite molécule qui peut pénétrer dans la cellule et se lier aux BCL-2, une protéine anti-apoptotique, rétablissant ainsi l'apoptose (mort) de la cellule cancéreuse. Une autre façon de voir les choses est que le vénétoclax bloque une voie importante favorisant la survie cellulaire dans les cellules tumorales qui surexpriment BCL-2, de sorte que le vénétoclax provoque la mort des cellules tumorales (pro-apoptose).

Plusieurs études ont démontré que BCL-2 est surexprimé dans les lymphocytes B et les plasmocytes chez les patients atteints de la MW par rapport aux patients sains. De plus, cette surexpression du BCL-2 dans des échantillons de patients atteints de la MW se produit indépendamment du statut de mutation MYD88 ou CXCR4, suggérant un mécanisme physiopathologique indépendant. Ce dernier point est étudié grâce au financement de l'IWMF pour la recherche .

Vénétoclax a récemment obtenu l'approbation de la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome à petits lymphocytes (LPL). À la fin de 2018, la FDA a approuvé l'utilisation du médicament chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) en combinaison avec d'autres traitements pour ceux qui venaient d'être diagnostiqués, âgés de 75 ans ou plus, ou qui ont d'autres diagnostics qui empêchent l'utilisation de la chimiothérapie intensive de première ligne. Il convient de noter que si un médicament a été approuvé pour une seule utilisation, les médecins peuvent choisir d'utiliser ce même médicament pour d'autres problèmes s'ils pensent qu'il peut être utile. C'est ce qu'on appelle utiliser un médicament «hors AMM», des essais cliniques sont en cours avec le vénétoclax seul et en association avec l'ibrutinib pour les patients atteints de la MW. Dans une étude portant sur des patients atteints de lymphome non hodgkinien (LNH), trois sur quatre patients MW ont présenté une réponse, y compris une réponse complète chez un patient. Un autre essai clinique en cours sur le vénétoclax chez des patients atteints de la MW en rechute ou réfractaire a jusqu'à présent montré que le traitement est bien toléré et produit des niveaux de réponse élevés chez les patients MW symptomatiques, préalablement traités, y compris chez les patients précédemment exposés à l'ibrutinib. Il existe des preuves en laboratoire que la combinaison d'ibrutinib, un inhibiteur de BTK, et de vénétoclax, un inhibiteur de BCL-2, est synergique, la combinaison tue les cellules d'une manière plus efficace qu'un ou l'autre des deux médicaments seul. Un futur essai clinique administrera l'ibrutinib et le vénétoclax simultanément pendant deux ans, après quoi le traitement sera arrêté pour déterminer la profondeur et la durée de la réponse, ainsi que les effets secondaires à long terme.

Considérations spéciales concernant Vénétoclax :

De nombreux traitements utilisés pour la MW, tels que le rituximab, le bortézomib, le carfilzomib et la bendamustine, n'ont pas l'approbation officielle de la FDA pour la MW. Cependant, l'utilisation de ces thérapies est soutenue par des données prospectives, entièrement vérifiées, publiées dans des revues à comité de lecture et incluses dans le cadre des recommandations du National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) et des directives du comité de consensus

de l'atelier international sur la macroglobulinémie de Waldenström. Le vénétoclax, bien que prometteur, n'a pas encore atteint un tel statut, et des essais avec des patients MW sont en cours.

En 2019, la FDA a émis un avertissement aux professionnels de santé et aux enquêteurs cliniques sur les risques associés à l'utilisation expérimentale du vénétoclax chez des patients atteints de myélome multiple, suite à des essais cliniques l'examen des données a montré un risque accru de décès chez les patients traités par le vénétoclax en association avec le bortézomib. Par ailleurs, dans une étude prospective de phase II multicentrique non publiée sur le vénétoclax en monothérapie chez des patients MW précédemment traités, il a été conclu que le vénétoclax est une option de traitement sûre et efficace pour ce type de patients MW.

Comment Vénétoclax est administré:

Vénétoclax est un comprimé à prendre par voie orale, qui a une concentration maximale 5 à 8 heures après l'ingestion. Ces comprimés doivent être avalés entiers journalièrement avec de l'eau au moment des repas, car la nourriture augmente la biodisponibilité. La dose administrée de vénétoclax est croissante sur quelques semaines pour minimiser les effets secondaires potentiels. Vénétoclax se présente en comprimés de 10 mg, 50 mg et 100 mg. Pour le début et l'augmentation de la dose (montée en puissance), les comprimés de vénétoclax sont disponibles sous forme de pack de départ de 28 jours contenant quatre plaquettes sous blister dans une configuration conforme à la dose. Pour les doses d'entretien, les comprimés de vénétoclax sont fournis sous blisters hebdomadaires, sous blisters en dose unitaire ou en flacons en vrac. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, coupés ou dissous dans l'eau, car cela pourrait réduire la concentration plasmatique du vénétoclax jusqu'à 50%. Ils doivent être conservés à température ambiante. La posologie ne doit pas être modifiée par le patient, ni arrêtée. La dose doit être prise à peu près à la même heure chaque jour. Si une dose est manquée et que cela fait moins de 8 heures, prenez immédiatement la dose oubliée de vénétoclax, puis prenez la dose suivante comme d'habitude. Si une dose de vénétoclax a été oubliée et que cela fait plus de 8 heures, attendez (ne prenez pas vénétoclax) et prenez la prochaine dose de vénétoclax à l'heure habituelle. Ne prenez pas plus d'une dose de vénétoclax à la fois. Appelez votre professionnel de santé immédiatement si vous en avez pris trop à la fois. **Ne buvez pas de jus de pamplemousse, ne mangez pas de pamplemousse, d'oranges de Séville (souvent utilisées dans les marmelades) ou de carambole pendant que vous prenez du vénétoclax. Ces aliments peuvent augmenter la quantité de vénétoclax dans votre sang**

D'autres interactions médicamenteuses comprennent les antifongiques azolés, le conivaptan, la clarithromycine, les inhibiteurs de protéase, l'érythromycine, la ciprofloxacine, le diltiazem, la dronédarone, le vérapamil, l'amiodarone, l'azithromycine, le captopril, le carvedilol, la ciclosporine, la féléodipine, la quercétine, la quinidine, la ranolazine, le ticagrélol, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine, le millepertuis, le bosentan, l'éfavirenz, l'étravirine, le modafinil, la nafcilline, l'évérolimus et le sirolimus. Tous ces médicaments ne doivent pas être pris en même temps que le vénétoclax. Si la warfarine est utilisée en même temps que le vénétoclax, il est recommandé d'augmenter la fréquence de surveillance du rapport international normalisé (RIN ou INR en anglais) d'augmentation des saignements ou d'une autre toxicité due à la warfarine. Si le vénétoclax doit être pris en même temps que la digoxine, la digoxine doit être prise au moins 6 heures avant le vénétoclax.

La quantité de vénétoclax qui est prescrite dépend de nombreux facteurs, dont votre état de santé général, d'autres problèmes de santé, votre nombre absolu de neutrophiles (NAN ou ANC en anglais) ou d'autres médicaments que vous prenez. Votre médecin déterminera votre dose et votre calendrier.

Effets secondaires du Vénétoclax:

Les effets secondaires du vénétoclax et leur gravité dépendent de la quantité administrée. Des doses élevées peuvent produire des effets secondaires plus graves. La plupart des gens ne ressentiront pas tous les effets secondaires énumérés. Les effets secondaires sont souvent prévisibles en termes d'apparition, de durée et de gravité. Ils sont presque toujours réversibles et disparaissent après l'arrêt du traitement. Il n'y a pas de relation entre la présence d'effets secondaires et l'efficacité du médicament.

Les effets indésirables suivants sont courants chez les patients prenant du vénétoclax (plus de 30% des patients) : un faible nombre de globules blancs augmentant le risque d'infection, comme une pneumonie, une infection sanguine (septicémie), la diarrhée et la nausée. Les effets indésirables suivants sont moins fréquents (survenant chez environ 10 à 29% des patients): anémie, faible taux de plaquettes (augmente le risque de saignement), infections des voies respiratoires supérieures (symptômes du rhume), fatigue, taux élevé ou faible de potassium dans le sang, fièvre, vomissements, maux de tête, taux élevé de phosphate dans le sang, constipation, toux, gonflement, maux de dos, pyrexie (élévation de la température corporelle ou fièvre) et pneumonie.

Le syndrome de lyse tumorale est un effet secondaire grave, mais rare, du vénétoclax qui survient généralement dans les 24 à 48 heures suivant le début du traitement et peut survenir en raison du traitement. Avec le traitement, de grandes quantités de cellules cancéreuses sont rapidement tuées. Ces cellules libèrent de l'acide urique, du potassium et du phosphore dans la circulation sanguine et peuvent entraîner une insuffisance rénale. Des précautions doivent être prises pour prévenir le syndrome de lyse tumorale. **Pendant la prise de vénétoclax, buvez au moins deux à trois litres de liquide toutes les 24 heures, en particulier les 48 heures avant la première dose, le jour de la première dose, et à chaque fois que la dose est augmentée, sauf indication contraire de l'équipe soignante. Il est important que le professionnel de la santé sache immédiatement si vous êtes incapable d'uriner ou si vous présentez des symptômes inhabituels.**

Quand contacter votre médecin ou professionnel de santé? : Contactez votre médecin ou professionnel de la santé immédiatement, de jour comme de nuit, si vous présentez l'un des symptômes suivants: fièvre de 38 ° C ou plus ou frissons (les deux sont des signes possibles d'infection).

Contactez votre médecin ou professionnel de santé dans les 24 heures après avoir remarqué l'un des symptômes suivants: nausée (qui interfère avec la capacité de manger et n'est pas soulagée avec les médicaments prescrits), vomissements, diarrhée (4 à 6 épisodes sur une période de 24 heures), incapacité de manger (du à d'autres causes que des nausées) ou boire pendant 24 heures ou avoir des signes de déshydratation: fatigue, soif, bouche sèche, quantité d'urine diminuée et foncée, étourdissements, le blanc des yeux jaune, signes d'infection (toux sans muqueuse, drainage nasal, brûlure en urinant, rougeur ou gonflement, formation de pus sur une blessure ou d'une incision), fatigue qui interfère avec les activités de la vie quotidienne (douche, bain, préparation des repas, etc.), gonflement, tout signe de saignement ou d'ecchymose inhabituel, selles noires, goudroneuses ou sanglantes, sang dans l'urine ou saignements menstruels abondants.

Avant de commencer le traitement par vénétoclax, assurez-vous que votre médecin est au courant de tout autre médicament pris. Ne recevez aucun type d'immunisation ou de vaccination pendant le traitement par vénétoclax sans l'approbation du médecin. La réponse immunitaire aux vaccins peut être diminuée par le vénétoclax. Les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés avant, pendant ou après le traitement jusqu'à ce que la récupération des lymphocytes B se soit produite en raison d'un risque accru

des effets indésirables du vaccin. Les vaccinations peuvent être moins efficaces. Pour les hommes et les femmes: utilisez des contraceptifs et ne concevez pas d'enfant (tombez enceinte) pendant que vous prenez du vénétoclax, car cela peut être nocif pour le fœtus. Des méthodes de contraception barrière, telles que les préservatifs, sont recommandées pendant le traitement et au moins un mois après le traitement. Discutez avec votre médecin pour savoir quand après la thérapie ce sera sans danger d'être enceinte ou de concevoir un enfant. N'allaites pas pendant que vous prenez ce médicament en raison de la sécrétion potentielle dans le lait maternel. Le vénétoclax peut provoquer des problèmes de fertilité chez les hommes. Cela peut affecter la capacité de concevoir un enfant. Parlez à votre professionnel de santé s'il y a des soucis de fertilité. Informez toujours votre professionnel de santé si vous ressentez des symptômes inhabituels.

Conseils d'autosoins lors de la prise de Venetoclax:

Il peut y avoir un risque accru d'infection, alors essayez d'éviter les foules ou les personnes atteintes de rhume et signalez immédiatement la fièvre ou tout autre signe d'infection à votre professionnel de santé. Lavez-vous souvent les mains. Ne touchez pas vos yeux ou l'intérieur de votre nez, sauf si vous venez de vous laver les mains et que vous n'avez touché à rien d'autre entre-temps.

Si la nausée devient un problème, prenez des médicaments antinauséux prescrits par votre équipe soignante et prenez régulièrement de petits repas. Sucrer des pastilles et du chewing-gum peut également aider.

Contactez votre équipe médicale avant de planifier des rendez-vous ou des procédures dentaires.

Utilisez un rasoir électrique pour minimiser les saignements. Évitez les sports de contact ou les activités qui pourraient causer des blessures.

Évitez l'exposition au soleil. Portez un écran solaire FPS 15 (ou supérieur) et des vêtements de protection. Prenez beaucoup de repos et ayez une bonne nutrition. Discutez de tous les symptômes ou effets secondaires avec votre équipe soignante. Elle peut prescrire des médicaments et / ou avoir d'autres suggestions efficaces pour gérer ces problèmes.

Surveillance et test pendant la prise du Vénétoclax:

Pendant la prise du vénétoclax, votre équipe médicale surveillera les effets secondaires et vérifiera la réponse au traitement. Des analyses de sang périodiques seront obtenues pour surveiller la formule sanguine complète (FSC), ainsi que la fonction d'autres organes, tels que les reins et le foie.

Vénétoclax n'est pas approuvé ni par la FDA ni par le panel de consensus NCCN® (National Comprehensive Cancer Network) ou IWWM (International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia) comme une option de traitement pour la MW. Il n'y a pas de données prospectives à l'appui qui soient entièrement vérifiées et publiées dans des revues à comité de lecture, et très peu est connu sur l'efficacité à long terme ou la toxicité du vénétoclax dans la MW. De plus, à l'heure actuelle, il n'y a pas de réponses aux questions qui pourraient se poser sur ces problèmes. Cependant, des résultats positifs récents dans des essais cliniques non publiés avec des patients atteints de MW démontrent le potentiel du vénétoclax de devenir un traitement clé pour les patients atteints de MW.

NOTE: Les informations contenues dans cette fiche d'information sont à vocation utilitaire et pédagogique, mais ne constituent pas une approbation par l'IWMF et ne sont pas destinées à remplacer un avis médical professionnel. L'IWMF remercie le Dr Jorge J. Castillo, du Dana-Farber Cancer Institute, pour sa revue de cette fiche d'information.

Cette fiche d'information sur le Vénétoclax a été possible grâce au financement de la Fondation Internationale sur la Macroglobulinémie de Waldenström à travers les dons de la communauté de patients et de soignants de l'IWMF. Veuillez envisager de faire un don à l'IWMF sur www.iwmf.com

Adaptée du site Web "Chemocare" www.chemocare.com, parrainée par la "Cleveland Clinic", et le "BC Cancer Drug Manual®" www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual.

La traduction française a été effectuée par Patrice Ostermann et Rainer Benda de l'association Waldenström France