

CASE REPORT

PLACE DU SUIVITHERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE L'EVEROLIMUS EN ONCOLOGIE

Orphem 2017

M Riboulet, M Duluc, C Solas, J Ciccolini, B Lacarrelle, E Manos-Sampol

CHU Timone-Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie

ETAT DE LA LITTERATURE

Therapeutic Drug monitoring of Everolimus: A Consensus Report

Maria Shipkova et al. Volume 38, Number 2, April 2016

- Transplantation et Sclérose tubéreuse de Bourneville: STP de l'évérolimus réglementaire
- Oncologie (AFINITOR®): STP **non réglementaire**
- **Zone thérapeutique**
 - ✓ **Transplantation** : 3 à 8 ng/mL
 - ✓ **Neurologie** : 5 à 15 ng/mL
 - ✓ **Oncologie** : non définie à ce jour (posologie minimale efficace de 5 mg/j)

EVEROLIMUS

Propriétés pharmacologiques

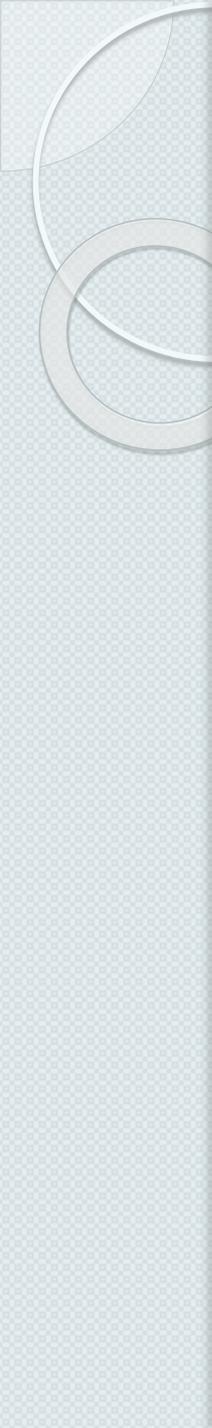
- ✓ **Inhibiteur sélectif de mTOR**
- ✓ Antiangiogénique
- ✓ **Inhibition de l'expansion clonale des lymphocytes T**
- ✓ Influencer l'excitabilité neuronale et l'épileptogénèse.

Effets indésirables

- ✓ Oedèmes périphériques, hématotoxicité, hypercholestérolémie, hypertriglycémie
- ✓ Infections et de cancers

Pharmacocinétique

- ✓ **Substrat du CYP450 3A4 et la glycoprotéine P**
 - ✓ **Inhibiteur modéré de la glycoprotéine P**
 - ✓ Élimination essentiellement biliaire
- } **Interactions médicamenteuses**



OBJECTIF

Intérêt du STP de l'évérolimus en oncologie

A propos d'un cas

CONTEXTE CLINIQUE

- Homme de 58 ans présentant une **tumeur neuro endocrine** du grêle avec métastase synchrone hépatique traité initialement par une résection de la tumeur primitive ainsi qu'une chimio embolisation hépatique.
- **VIH +** traité par **EVIPLERA®** (emtricitabine, rilpivirine , tenofovir disiproxil fumarate) depuis novembre 2013 .
- Co-infecté VHB.
- Traité par **AFINITOR®** depuis le 01/03/17.
- Traité par Somatuline 120 mg tous les 28j.

RILPIVIRINE

Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

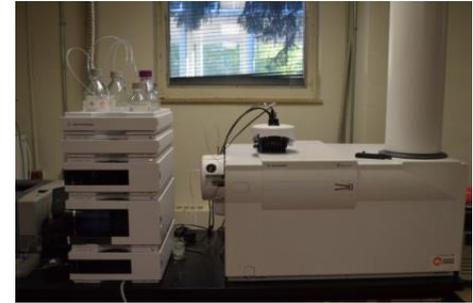
Pharmacocinétique

- ✓ Substrat des **CYP450 3A4**
- ✓ **Inhibition** de la **glycoprotéine P** in vitro

Effets indésirables

- ✓ Céphalées, insomnies, vertiges, **hypercholestérolémie**
- ✓ Asthénie, anorexie, somnolence, anémie, **leucopénie**, thrombopénie

METHODE



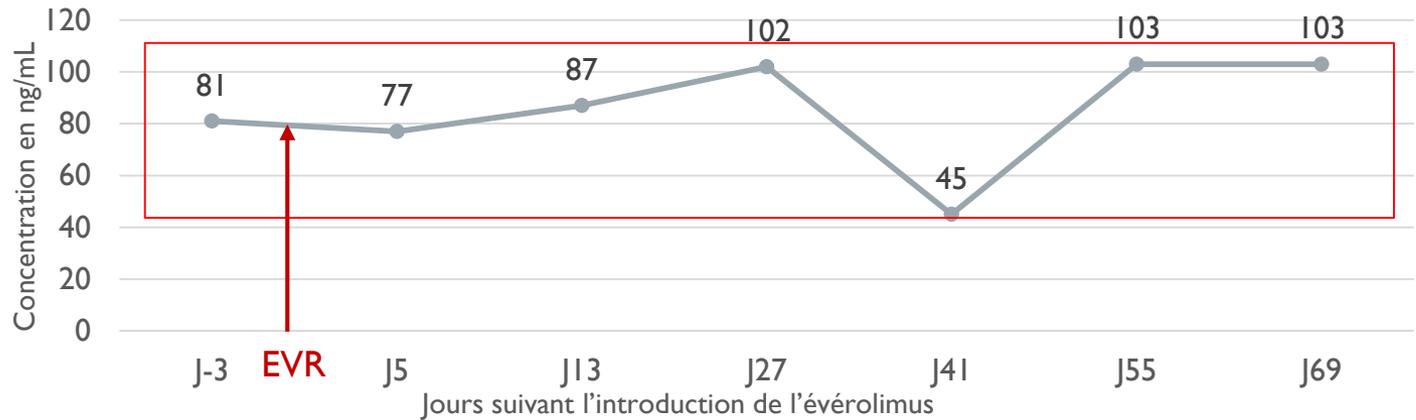
Détermination des concentrations résiduelles tous les 15j

LCMSMS: technique de référence

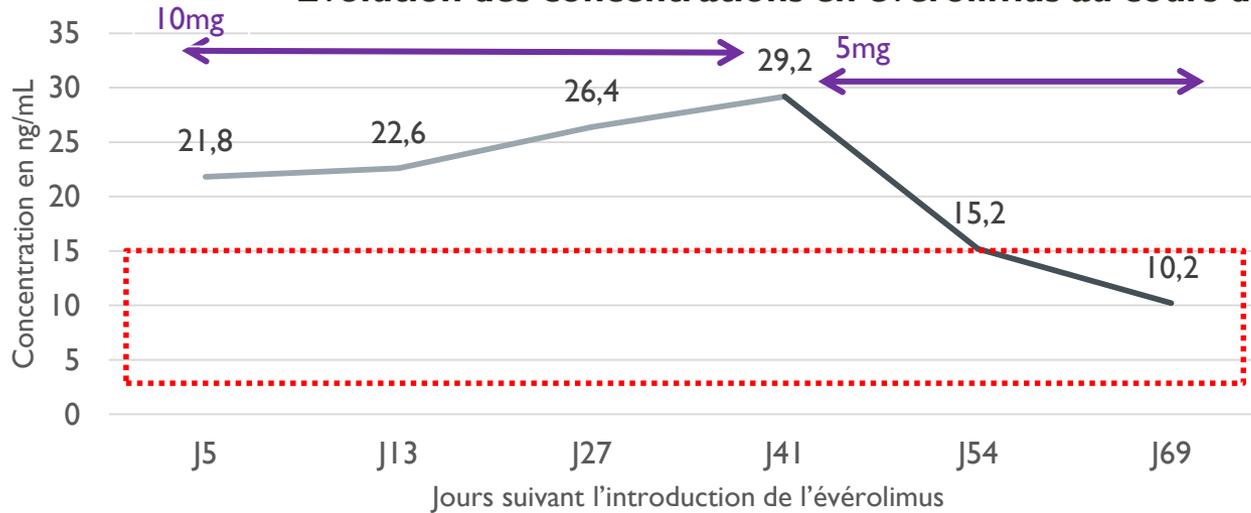
- Everolimus: XEVO kit Chromsystem
 - ✓ Gamme de concentration: 2,31-43,6 ng/mL
 - ✓ Limite de quantification: 2,31 ng/mL
- Rilpivirine : TQD solutions « maison »
 - ✓ Gamme de concentration : 10-5000 ng/mL
 - ✓ Limite de quantification: 10 ng/mL
 - ✓ **Zone thérapeutique: 43-117 ng/mL**

RESULTAT: STP EVEROLIMUS et RILPIVIRINE

Concentrations en rilpivirine après introduction de l'évérolimus



Evolution des concentrations en évérolimus au cours du temps



RESULTATS: BIOLOGIQUES, CLINIQUES

Biologique

- Fonction rénale correcte
- Fonction hépatique altérée → **Cholestase**
- Hémogramme: lymphopénie et thrombopénie présente avant et après introduction de l'AFINITOR®.
- Charge virale VIH et VHB indétectable.

Clinique

- Patient stable apyrétique et non algique
- Douleurs abdominales intermittentes avec diarrhée persistante

Imagerie

- Bilan à 3 mois: absence de nouvelles lésions au scanner
- Stabilité clinique selon les critères RECIST

DISCUSSION

- Concentrations sanguines résiduelles en évérolimus: subthérapeutiques

Hypothèses

- ✓ Action inhibitrice de la Rilpivirine sur la PgP pour une $CI_{50} = 3370\text{ng/ml}$
 - ✓ Compétition au niveau des CYP 450 3A4
 - ✓ Cholestase
-
- **Pas d'impact sur le contrôle virologique du VIH et VHB**

CONCLUSION / PERSPECTIVES

- Optimisation de la prise en charge des patients en équilibrant la balance bénéfique/risque.
 - Adaptation posologique de l'AFINITOR®
- En attente des prochains prélèvements et résultats d'imagerie à 6 mois pour juger de l'efficacité de l'évérolimus
- Mise en place d'une démarche systématique du STP de l'évérolimus en oncologie
 - **Optimiser une zone thérapeutique efficace et bien tolérée en oncologie**