



Analyse pharmacocinétique de population du Vénétoclax chez les patients atteints de leucémie aigue myéloïde

Nour Chtiba, Jérôme Guitton, Bertrand Favier, Mauricette Michallet, Amine Belhabri, Michael Philippe

TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction
2. Objectifs
3. Méthodes
4. Résultats
5. Discussion
6. Conclusion

REFERENCES

Introduction

VÉNÉTOCLAX

- Un **puissant inhibiteur** sélectif de la protéine anti-apoptotique **BCL-2** (B-cell lymphoma).
- En association avec un agent hypométhylant (azacitidine) , le Vénétoclax (VNX) est indiqué pour le traitement des patients **adultes** atteints d'une **leucémie aiguë myéloïde (LAM)** nouvellement diagnostiquée et **inéligibles à une chimiothérapie intensive.**

Introduction

VÉNÉTOCLAX

- Voie orale
- Effet de la prise la prise alimentaire
- Métabolisme hépatique (CYP3A4)
- Comportement TKI-like?

Variabilité
pharmacocinétique (PK)
+++



Dose fixe

Introduction

15/09/2022 10:31

Abstract #168327



Abstract #168327

Venetoclax Pharmacokinetics in Real World AMI Patients: A Real Candidate for Therapeutic Drug Monitoring

Michael Philippe, PhD, PharmD^{1*}, Jerome Guitton^{2*}, Bertrand Favier, PharmD, PhD^{3*}, Clemence Santana, MD^{4*}, Emmanuelle Nicolas-Virelizier, MD^{5*}, Yann Guillermin, MD^{6*}, Anne-Sophie Michallet, MD, PhD^{7*}, Mauricette Michallet, MD, PhD^{5,8} and Amine Belhabri^{5*}

¹Centre Leon Berard, Lyon, FRA; ²Biochemistry and Pharmacology-Toxicology Laboratory, Lyon Sud Hospital, Pierre Benite, France; ³Department of Pharmacy, Centre Leon Berard, University Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France;

⁴Hematology, Centre Leon Berard, LYON, FRA; ⁵Hematology, Centre Leon Berard, Lyon, France; ⁶Hematology Department, Centre Léon Bérard, Lyon, France;

⁷Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils, LYON, France; ⁸Centre Leon Berard, Centre Léon Bérard, Hematology Department, Lyon, France



[Home](#) > [Medical Oncology](#) > [Article](#)

Original Paper | [Published: 12 October 2022](#)

Utility of therapeutic drug monitoring of venetoclax in acute myeloid leukemia

[Masayuki Kobayashi](#) , [Takeo Yasu](#), [Ken Suzuki](#) & [Nobuharu Kosugi](#)

Medical Oncology **39**, Article number: 259 (2022) | [Cite this article](#)

717 Accesses | 1 Altmetric | [Metrics](#)

Objectifs

1. Modèle pharmacocinétique de population (PKpop) des concentrations plasmatiques du VNX.
2. Étude de relation PK-PD

Méthodes

➤ **Méthode bioanalytique : LC-MS/MS**

➤ **Analyse PKpop :**

Logiciel Monolix (version 2021R2, Lixoft) → Modèles non linéaires à effets mixtes

- Construction du modèle de base
- Analyse des covariables
- Évaluation du modèle final

➤ **Analyse PK-PD**

Régression logistique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du Centre Léon Bérard (MR-004).

Résultats

- **N= 37 patients** (service d'hématologie du CLB)
 - Adultes
 - Leucémie aiguë myéloïde (LAM)
 - inéligibles à une chimiothérapie intensive.

- **Dosage du VNX** (Laboratoire de pharmacologie: GHS)
 - 185 prélèvements plasmatiques
 - J4 ± J7
 - T0, T4 et T8

Résultats

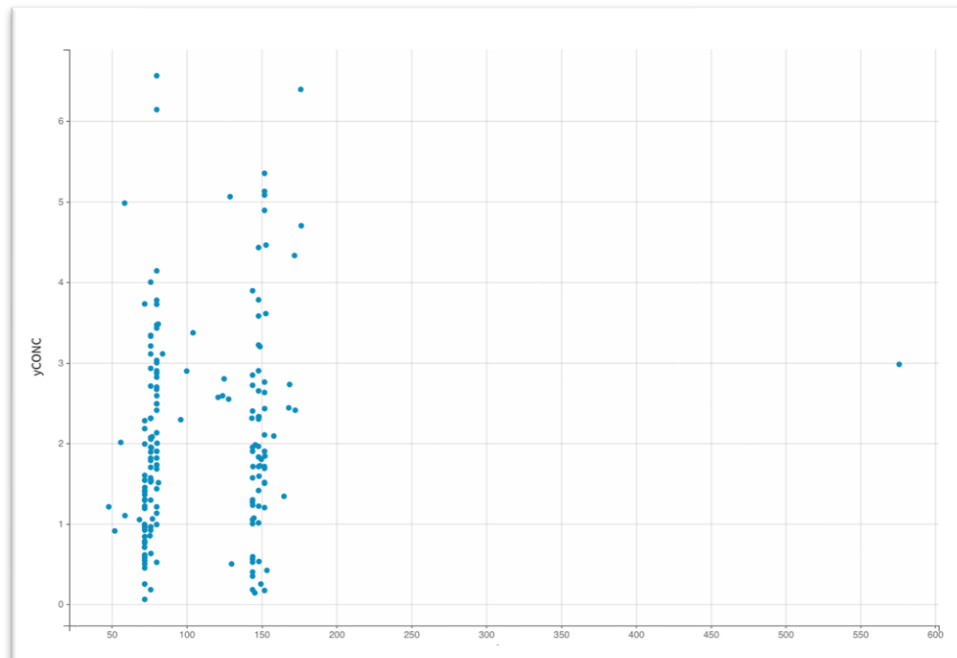


Figure 1. Distribution des concentrations du VNX (n=185) en fonction du temps after administration

Résultats

➤ **Modèle de base**

1. Administration: **voie orale**
2. Absorption: **1^{er} ordre**
3. Distribution: **1 compartiment**
4. Elimination: **linéaire**

➤ **Sélection des covariables**

- Prise concomitante d'antifongiques (inhibiteurs puissants du CYP3A4) → **Clairance**

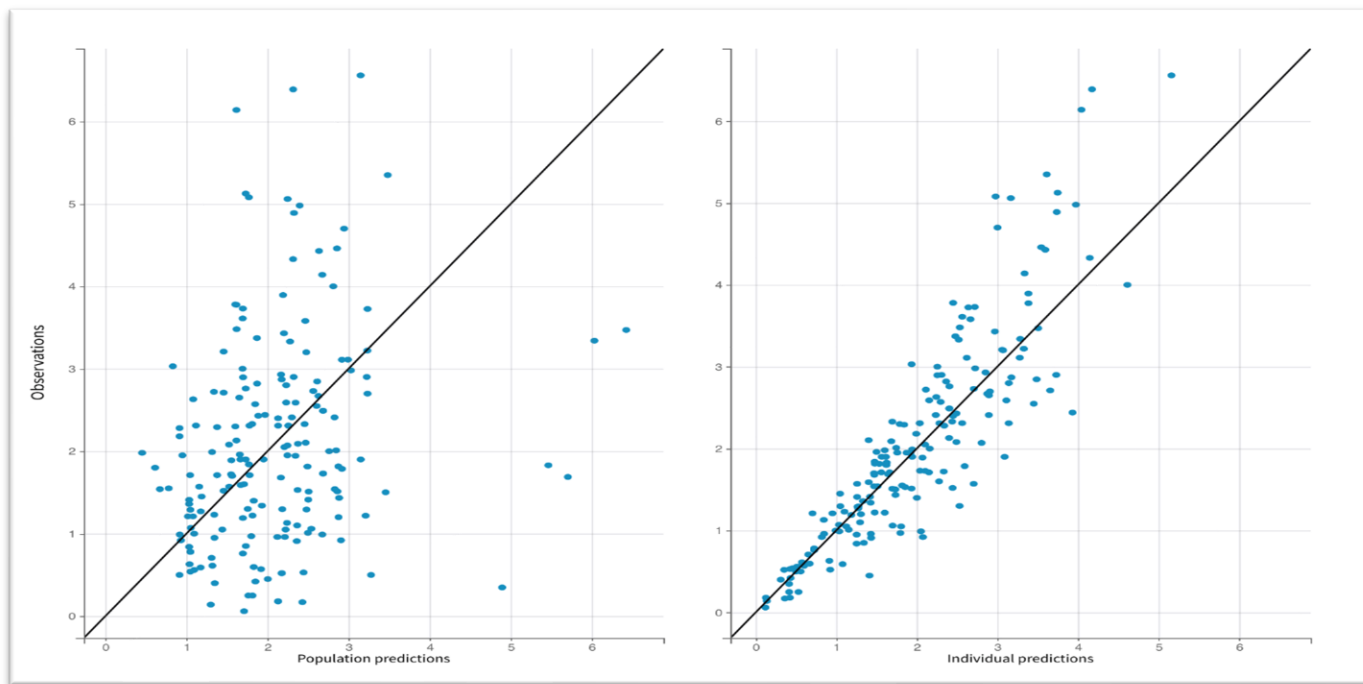
➤ **Modèle d'erreur résiduelle : Combiné**

Résultats

Table 2. Estimations des paramètres de population du modèle de base et du modèle final

	Modèle de base Valeur (RSE %)	Modèle final Valeur (RSE %)
Objective Function Value	469.37	453.24
Fixed effects		
Ka_{pop} (h ⁻¹)	0.10 (28.6)	0.12 (28.4)
V/F_{pop} (l)	179.54 (27.8)	197.94 (24.6)
Cl/F_{pop} (l. h ⁻¹)	8.28 (16.3)	11.09 (14.0)
$\beta_{Cl}(\log(L. h^{-1})- ATF)$		-1.54 (25.9)
Standard deviation of the random effects		
ωKa	0.32	0.32
ωV	0.79 (18.7)	0.71 (18.5)
ωCl	0.94 (12.4)	0.74 (13.1)
Error model parameters		
a (additive) (ng/mL)	0.05	0.05
b (proportional)	0.32 (6.77)	0.31 (6.7)

Résultats



*Figure 3. Concentrations de population prédites du VNX vs concentrations observées (à gauche)
Concentrations individuelles prédites du VNX vs concentrations observées (à droite)*

Résultats

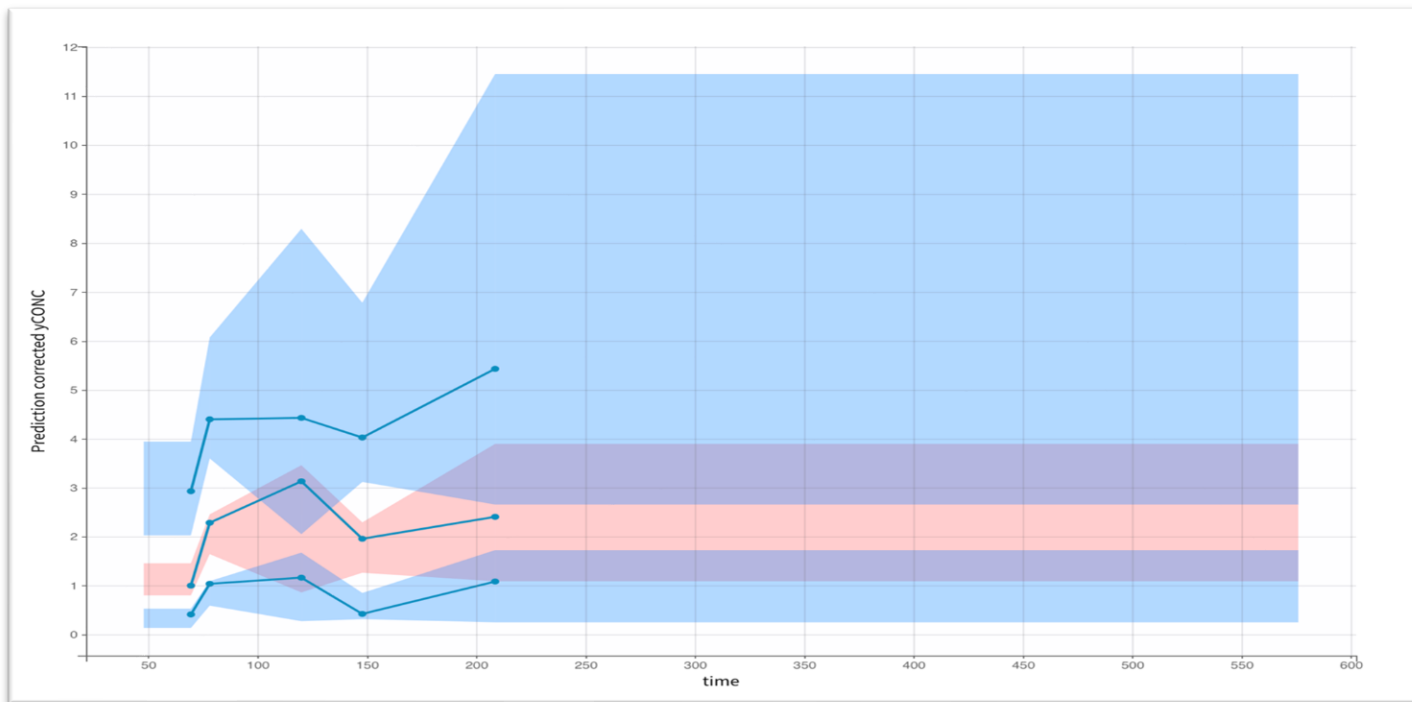


Figure 2. Prediction-corrected visual predictive checks (pcVPC) of VNX (ng.mL). Les concentrations observées du VNX correspondent aux points bleus. Les 10e, 50e et 90e percentiles des valeurs observées sont représentés par des lignes bleues continues. Les intervalles de prédiction avec un niveau de 90 % sont représentés par les zones ombrées.

Résultats

➤ Régression logistique

-Une neutropénie est survenue chez tous les patients après le premier cycle.

-n = 24 (65 %) ont développé une neutropénie de grade 3-4.

Ni l'ASC ni le Cmin ne se sont avérés être des prédicteurs statistiquement significatifs de l'apparition de la neutropénie.

Discussion

Comparaison avec le modèle de Brackman

	Modèle final	Le modèle de Brackman
Données	<ul style="list-style-type: none">• Patients de la vie réelle• Population limitée (185 échantillons)	<ul style="list-style-type: none">• Etudes cliniques• Données PK riches (7483 échantillons)
Nombre de compartiments	1	2
Absorption	1er ordre	1er ordre
Eimination	Linéaire	Linéaire
Covariable significative	CYP 3A4 inhibitor (posaconazole)	Inhibiteur du CYP 3A4

Discussion

Limitations:

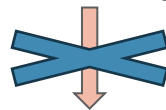
- Étude rétrospective:
 - Conditions de prise de VNX (avec ou sans nourriture)
 - Plan d'échantillonnage
- Petit nombre de patients inclus

Conclusion

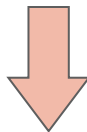
- Première étude complète décrivant la popPK de VNX chez des patients de vrai-vie atteints de LAM.
- Modèle à 1 compartiment
- Absorption de premier ordre
- Élimination linéaire
- Effet significatif d'un traitement antifongique concomitant.

Conclusion

Pas de cible d'exposition plasmatique optimale



Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du VNX : **Individualisation de la dose**



Études multicentriques

REFERENCES

1. Résumé des caractéristiques du produit du VENETOCLAX https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_fr.pdf
2. Philippe et al. Venetoclax Pharmacokinetics in Real World AML Patients: A Real Candidate for Therapeutic Drug Monitoring? 64th ASH congress annual meeting, December 11, 2022. <https://ash.confex.com/ash/2022/webprogram/Paper168327.html>
3. Kobayashi, M., Yasu, T., Suzaki, K. et al. Utility of therapeutic drug monitoring of venetoclax in acute myeloid leukemia. *Med Oncol* 39, 259 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01865-y>
4. Brackman D, Eckert D, Menon R, Salem AH, Potluri J, Smith BD, et al. Venetoclax exposure-efficacy and exposure-safety relationships in patients with treatment-naïve acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy. *Hematol Oncol.* 2022;40(2):269–79.

Merci

Question(s)

Remarque(s)

Recommandation(s)

Discussion

Comparaison avec le modèle de Brackman

	Modèle final	Modèle de Brackman
$Ka_{pop} \text{ (h}^{-1}\text{)}$	0.12	0.15
$V/F_{pop} \text{ (l)}$	197.94	<ul style="list-style-type: none">• $V/F_{pop} = 118$• $V/F_{pop} = 119$
$Cl/F_{pop} \text{ (l. h}^{-1}\text{)}$	11.09	19

Discussion

Modèle à 1 compartiment

→ Pas assez de points → Difficulté à modéliser l'absorption

Discussion

- **Pertinence clinique de l'influence de la covariable retenue**

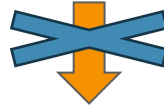
→ Métabolisme hépatique (CYP3A4)

- Administration concomitante d'inhibiteur de puissant du CYP3A4 i
→ Baisse de la CL

Discussion

PK-PD analyses

VNX exposure (AUC and C_{trough})



Treatment-emergent Grade ≥ 3 neutropenia