

(véne ET oh klax)

Nom générique : Vénétoclax

**Synonymes** : ABT-199, GDC-0199, RG7601

**Nom(s) de marque** : Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

### Type de médicament :

Le vénétoclax est un traitement ciblé, un agent antinéoplasique et un antagoniste de BCL-2 (lymphome à cellules B 2) (pour plus de détails, consulter la rubrique **Comment fonctionne le Vénétoclax ?** ci-dessous). Pour en savoir plus sur les traitements ciblés et sur les inhibiteurs de la voie de signalisation des lymphocytes B, veuillez consulter <https://iwmf.com/publications/> pour accéder au guide des options thérapeutiques de l'IWMF qui comporte des explications de ces médicaments.

### Comment fonctionne le Vénétoclax et quelles maladies traite-t-il ?

Chaque type de traitement ciblé agit un peu différemment des autres, mais ils entravent tous la capacité des cellules cancéreuses à se développer, se diviser, se réparer, mourir et/ou communiquer avec d'autres cellules. Les chercheurs identifient des caractéristiques spécifiques des cellules cancéreuses qui les distinguent des cellules normales. Ces informations servent à créer un traitement ciblé qui attaque les cellules cancéreuses sans endommager ou en endommageant faiblement les cellules normales, ce qui entraîne moins d'effets secondaires.

Les cellules normales vivent pendant une certaine période, puis meurent à la suite d'un processus appelé apoptose. L'apoptose normale garantit que le nombre total de cellules (« la population ») contiendra le nombre approprié de cellules, sans qu'il y ait de cellules en excès. Dans certains cancers, la mort cellulaire (apoptose) est retardée. Si les cellules cancéreuses ne meurent pas au moment approprié, le corps ne parvient pas à les éliminer. Le résultat est un excès de cellules cancéreuses.

La mort cellulaire (apoptose) est un équilibre délicat. Elle ne doit pas être trop importante ni trop faible. Pour réguler l'ampleur de la mort cellulaire de manière optimale, les cellules normales possèdent des protéines régulatrices qui augmentent la mort cellulaire et d'autres protéines régulatrices qui la réduisent. Ces protéines régulatrices doivent être présentes exactement en nombre approprié. L'une des protéines des cellules normales qui réduit la mort cellulaire (apoptose) est la protéine BCL-2. Si BCL-2 est trop abondante, la mort cellulaire est réduite et il y a alors trop de cellules.

Dans certains cancers comme la macroglobulinémie de Waldenström (MW), les cellules cancéreuses contiennent trop de BCL-2. L'excès de BCL-2 provoque une diminution de la mort cellulaire, ce qui se traduit par une population extrêmement abondante de cellules MW. Si l'on parvient à réduire ou inactiver BCL-2, il est possible de restaurer le niveau adéquat de mort cellulaire et la population importante de cellules MW devrait être réduite.

Le vénétoclax est un traitement ciblé par une petite molécule qui est un antagoniste de BCL-2, et de ce fait, restaure et favorise l'apoptose (mort cellulaire) des cellules MW. Le vénétoclax peut pénétrer dans la cellule MW et se fixer à BCL-2, une protéine anti-apoptotique. En bloquant BCL-2, le vénétoclax restaure l'apoptose (mort) normale des cellules cancéreuses.

Plusieurs études ont démontré que BCL-2 est surexprimée à la fois dans les lymphocytes B et les plasmocytes chez les patients MW par rapport aux patients sains. En outre, cette surexpression de BCL-2 chez les patients atteints de MW existe indépendamment du statut de la mutation MYD88 ou CXCR4, ce qui suggère l'existence d'un mécanisme physiopathologique indépendant.

Le vénétoclax a reçu l'approbation de la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), de lymphome à petits lymphocytes (LPL) et de leucémie myéloïde aiguë (LMA). Si un médicament a été approuvé pour une utilisation, les médecins peuvent choisir d'utiliser ce même médicament pour d'autres problèmes s'ils pensent que cela peut être utile. On appelle cela une utilisation « hors indications » et des essais cliniques sont en cours avec le vénétoclax seul et en association avec l'ibrutinib pour les patients atteints de MW.

De nombreux traitements utilisés pour la MW tels que le rituximab, le bortézomib, le carfilzomib et la bendamustine, n'ont pas reçu d'approbation officielle de la FDA pour la MW. Cependant, l'utilisation de ces traitements est étayée par des données prospectives, méticuleusement vérifiées, publiées dans des journaux à comité de lecture, et incluse dans les directives des National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) et les directives du groupe d'experts internationaux chargés d'établir un consensus pour la macroglobulinémie de Waldenström. Bien qu'il ne soit pas classé comme un schéma thérapeutique privilégié dans les directives du NCCN®, le vénétoclax est répertorié comme l'un des autres schémas thérapeutiques recommandés pour les patients atteints au préalable de MW (Directives du NCCN®, version 2.2022, 7 décembre 2021).

Le vénétoclax a été étudié dans un essai prospectif, multicentrique de phase 2 portant sur la MW récidivante/réfractaire, où il a montré des résultats prometteurs, avec un taux de réponse globale de 84 % et un taux de réponse majeure de 81 % ainsi qu'un très bon taux de réponse partielle de 19 %. Le taux de réponse majeure était plus faible pour la maladie réfractaire que pour la maladie récidivante (50 % contre 95 %). Le suivi médian était de 33 mois et la survie sans progression, de 30 mois. (Pour connaître les définitions de ces catégories de réponse, veuillez consulter <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12102>). Remarquablement, les mutations CXCR4 — qui peuvent réduire la réponse à l'ibrutinib — n'affectaient pas la réponse au traitement ou la survie sans progression. Le seul effet secondaire indésirable et sévère récurrent était la neutropénie, la présence d'un nombre de neutrophiles inférieur à la normale (45 %). Un neutrophile est un type de globule blanc qui combat les infections bactériennes. Cet effet secondaire comprenait un épisode de neutropénie fébrile, caractérisé par de la fièvre associée à la neutropénie. Aucun décès n'a été rapporté parmi les 32 patients au cours de l'étude. Au milieu de cet essai clinique, on a démontré que le vénétoclax était un traitement actif et tolérable pour les patients atteints d'une MW traitée au préalable, indépendamment d'une exposition antérieure aux inhibiteurs de BTK tels que l'ibrutinib, l'acalabrutinib

ou le zanubrutinib. Il n'y a pas eu d'épisode de syndrome de lyse tumorale clinique (voir l'explication ci-dessous dans la rubrique **Effets secondaires du Vénétoclax**), de flambée d'immunoglobulines M, de neuropathie, de cancers secondaires ou d'arythmies cardiaques (une maladie dans laquelle le cœur bat à un rythme irrégulier ou anormal) associés au traitement par vénétoclax.

Sur la base des résultats prometteurs obtenus avec l'association de l'ibrutinib et du vénétoclax chez les patients atteints de LLC, une étude de phase 2 utilisant cette association chez des patients MW naïfs de traitement ayant une mutation MYD88 a été lancée. Les deux médicaments sont administrés pendant une période fixe de deux ans, avec quatre ans de suivi. L'issue espérée est que cette combinaison éliminera la majorité des cellules malignes dans la moelle osseuse et donnera une réponse au traitement qui pourrait permettre aux patients de bénéficier d'une interruption de traitement prolongée. Des inhibiteurs de BCL-2 de deuxième génération sont en cours de développement.

## Comment administre-t-on le Vénétoclax ?

Le vénétoclax en monothérapie (un seul médicament) est administré à des doses croissantes, qui peuvent atteindre 800 mg une fois par jour pour les patients atteints de MW ayant déjà reçu un traitement. Il s'agit d'un comprimé que l'on avale, dont la concentration maximale est atteinte 5 à 8 heures après l'ingestion. Ces comprimés doivent être avalés avec de l'eau une fois par jour au cours des repas, car les aliments améliorent la biodisponibilité. Le vénétoclax est administré à des doses de plus en plus élevées en plusieurs semaines afin de minimiser les effets secondaires potentiels. Le vénétoclax est fourni sous la forme de comprimés de 10 mg, 50 mg et 100 mg. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, coupés ou dissous dans de l'eau, car cela peut réduire la concentration plasmatique du vénétoclax au maximum de 50 %. Les comprimés doivent être conservés à température ambiante. La posologie ne doit pas être modifiée et le traitement ne doit pas être interrompu par le patient sans avis médical. La dose doit être absorbée environ à la même heure chaque jour. Si vous vous apercevez que vous avez oublié de prendre votre comprimé moins de huit heures après l'heure prévue, prenez la dose de vénétoclax oubliée immédiatement, puis prenez la dose suivante comme d'habitude. Si vous avez oublié une dose de vénétoclax et que vous vous en apercevez plus de huit heures après l'heure prévue, attendez (ne prenez pas le vénétoclax) et prenez la dose suivante de vénétoclax à l'heure habituelle. Ne prenez jamais plusieurs doses de vénétoclax au cours de la même journée. Appelez immédiatement le professionnel de santé qui vous suit, un centre antipoison ou les urgences si vous avez pris une dose trop élevée en une seule fois. **Ne buvez pas de jus de pamplemousse, ne mangez pas de pamplemousse ni d'orange amère (souvent utilisée dans les confitures) ou de carambole lorsque vous prenez du vénétoclax. Ces aliments pourraient augmenter la quantité de vénétoclax dans votre sang.** Les autres interactions médicamenteuses comprennent les antifongiques azolés, le conivaptan, la clarithromycine, les inhibiteurs de protéases, l'érythromycine, la ciprofloxacine, le diltiazem, le dronédarone, le vérapamil, l'amiodarone, l'azithromycine, le captopril, le carvedilol, la cyclosporine, la félodipine, la quercétine, la quinidine, la ranolazine, le ticagrélor, la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis, le bosentan, l'éfavirenz, l'étravirine, le modafinil, la nafcilline, l'évérolimus et le sirolimus. Il ne faut pas prendre ces médicaments en même temps que le vénétoclax. Si de la warfarine est utilisée en même temps que le vénétoclax, il est alors recommandé d'augmenter la fréquence de la surveillance du rapport international normalisé (RNI) pour contrôler l'augmentation des saignements ou d'autres toxicités dues

à la warfarine. Si le vénétoclax doit être pris en même temps que de la digoxine, il faut alors prendre la digoxine au moins six heures avant le vénétoclax.

La quantité de vénétoclax prescrite dépend de nombreux facteurs, notamment votre état de santé général, d'autres problèmes de santé, votre numération absolue des neutrophiles (NAN) ou des autres médicaments que vous prenez. Votre médecin déterminera la dose à prendre et le calendrier posologique.

### **Effets secondaires du Vénétoclax :**

Les effets secondaires du vénétoclax et leur gravité dépendent de la quantité de médicament administrée. Des doses élevées peuvent entraîner des effets secondaires plus sévères. La plupart des patients ne subissent pas tous les effets secondaires cités. Le moment de l'apparition des effets secondaires, leur durée et leur gravité sont souvent prévisibles. Ils sont presque toujours réversibles et disparaissent une fois le traitement interrompu. Il n'existe aucune relation entre la présence d'effets secondaires et l'efficacité du médicament.

Les effets secondaires suivants sont fréquents (surviennent chez plus de 30 % des patients) chez les patients traités par vénétoclax : faible numération des globules blancs qui augmente le risque d'infection comme la pneumonie, l'infection du sang (sepsis), les diarrhées et les nausées.

Les effets secondaires suivants sont moins fréquents (surviennent chez 10 à 29 % des patients environ) : anémie, numération plaquettaire faible (augmente le risque de saignements), infection des voies respiratoires supérieures (symptômes de rhume), fatigue, concentration élevée ou faible de potassium dans le sang, fièvre, vomissements, maux de tête, concentration élevée de phosphate dans le sang, constipation, toux, œdème, douleurs dorsales, pyrexie (augmentation de la température corporelle ou fièvre) et pneumonie.

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est un effet secondaire grave, mais rare du vénétoclax qui se produit généralement dans les 24 à 48 heures qui suivent l'instauration du traitement et peut être provoqué par celui-ci. Le traitement permet de tuer rapidement de grandes quantités de cellules cancéreuses. Ces cellules libèrent de l'acide urique, du potassium et du phosphore dans la circulation sanguine, ce qui peut entraîner une insuffisance rénale. Il faut veiller à éviter le syndrome de lyse tumorale. **Lorsque vous prenez du vénétoclax, buvez au moins deux à trois litres de liquide toutes les 24 heures, en particulier les 48 heures précédant la première dose, le jour de la première dose et lors de toute augmentation de la dose, sauf indication contraire par l'équipe médicale. Il est important d'avertir immédiatement le prestataire de santé si vous ne parvenez pas à uriner ou si vous avez des symptômes habituels.**

### **De quoi dois-je parler à mon prestataire de santé avant de prendre ce médicament ?**

Avant de commencer un traitement par vénétoclax, Il faut absolument indiquer à vos prestataires de santé tous les médicaments que vous prenez. Ils doivent savoir si vous souffrez de l'une des pathologies suivantes : goutte, concentration élevée d'acide urique dans le sang, maladie du rein, maladie du foie, concentration faible ou élevée de potassium, de phosphore ou de calcium dans le sang, réaction inhabituelle ou allergique au vénétoclax, à d'autres médicaments, à des aliments, des

colorants ou des conservateurs. Pendant votre traitement sous vénétoclax, ne recevez aucune immunisation ni vaccination sans l'approbation de votre médecin. La réponse immunitaire aux vaccins peut être réduite par le vénétoclax. Les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés avant, pendant ou après un traitement, avant la normalisation des lymphocytes B, en raison d'un risque d'augmentation des effets indésirables du vaccin.

Pour l'homme et la femme : utilisez un moyen de contraception et ne concevez pas (grossesse) pendant votre traitement par vénétoclax, car cela peut être dangereux pour le fœtus. Les méthodes contraceptives barrières, comme le préservatif, sont recommandées pendant le traitement et au moins un mois après le traitement. Parlez avec votre médecin pour savoir à quel moment vous pourrez être enceinte ou concevoir un enfant après le traitement. N'allaitez pas pendant que vous prenez ce médicament en raison d'une sécrétion potentielle de celui-ci dans le lait maternel. Le vénétoclax peut provoquer des problèmes de fertilité chez les hommes. Cela peut affecter la possibilité de concevoir un enfant. Parlez avec votre prestataire de santé, si vous êtes préoccupé(e) par votre fertilité. Si vous ressentez des symptômes inhabituels, informez-en toujours votre prestataire de santé.

### **Quand contacter votre médecin ou prestataire de santé ?**

Contactez immédiatement le médecin ou le prestataire de santé, de jour comme de nuit, en cas d'apparition de l'un des symptômes suivants : fièvre supérieure ou égale à 38 °C (100,5 °F) ou frissons (deux signes possibles d'infection).

Contactez votre prestataire de santé moins de 24 heures après avoir remarqué n'importe lequel des symptômes suivants : nausées (interfèrent avec la capacité à manger et non soulagées par les médicaments prescrits), vomissements, diarrhées (4 à 6 épisodes au cours d'une période de 24 heures), incapacité à manger (pour d'autres raisons que les nausées) ou à boire pendant 24 heures ou signes de déshydratation (fatigue, soif, bouche sèche, quantité d'urine réduite et urine sombre), vertiges, jaunissement du blanc de vos yeux, signes d'infection (toux sans mucosités, écoulement nasal, brûlures pendant la miction, rougeurs ou œdème, formation de pus au niveau du site d'une blessure ou d'une incision), fatigue qui interfère avec les activités de la vie quotidienne (douche, bain, préparation des repas, etc.), œdème, tout signe de saignements ou d'hématomes inhabituels, selles noires, goudroneuses ou contenant du sang, sang dans vos urines ou saignements menstruels importants.

### **Conseils d'hygiène personnelle lors d'un traitement par Vénétoclax :**

Il peut y avoir un risque accru d'infection. De ce fait, essayez d'éviter les foules ou les personnes enrhumées et prévenez immédiatement votre prestataire de santé en cas d'apparition de fièvre ou d'autres signes d'infection. 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 rien touché entre-temps.

Si les nausées sont problématiques, prenez des antiémétiques selon la prescription de votre équipe médicale, et prenez des repas fréquents et en petites quantités. Sucrer des pastilles et mâcher des chewing-gums peut également vous aider.

Contactez votre équipe médicale avant de programmer un rendez-vous ou une intervention dentaire.

Utilisez un rasoir électrique pour réduire le risque de saignement. Évitez les sports de contact ou les activités susceptibles d'entraîner des blessures.

Évitez l'exposition au soleil. Utilisez une crème solaire affichant un indice SPF 15 (ou plus) et portez des vêtements protecteurs. Reposez-vous bien et ayez une alimentation équilibrée. Parlez de tous vos symptômes ou de tous les effets secondaires avec votre équipe médicale. Celle-ci pourra prescrire des médicaments et/ou suggérer d'autres solutions face à ces problèmes.

### **Surveillance et examens pendant l'utilisation du Vénétoclax :**

Pendant votre traitement par vénétoclax, votre équipe médicale surveillera les effets secondaires et vérifiera votre réponse au traitement. Des analyses sanguines sont réalisées régulièrement afin de surveiller la numération formule sanguine (NFS) ainsi que la fonction des autres organes, comme les reins et le foie.

### **Remerciements**

L'IWMF remercie les International Workshops on Waldenstrom's Macroglobulinemia (IWWW [groupes de travail internationaux sur la macroglobulinémie de Waldenström]) et le National Comprehensive Cancer Network (NCCN® [réseau national de lutte contre le cancer]) pour leurs publications ; ils ont apporté une contribution importante aux directives thérapeutiques évoquées ici. L'IWMF remercie le Dr. Jorge J. Castillo du Dana-Farber Cancer Institute, pour son travail de révision de cette fiche d'information.

### **À propos de l'IWMF**

La Fondation internationale sur la macroglobulinémie de Waldenström (IWMF - International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation) est une organisation à but non lucratif (statut 501(c)(3) aux États-Unis) fondée par des patients, dirigée par des bénévoles et investie d'une mission importante : favoriser « Un monde sans MW » et « Soutenir et informer toutes les personnes atteintes de la MW, tout en appuyant la recherche d'un traitement curatif ».

Pour obtenir de plus amples informations sur la macroglobulinémie de Waldenström, ainsi que sur les services et le soutien fournis par l'IWMF et ses filiales, rendez-vous sur notre site Internet [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com).

L'IWMF dépend de dons pour poursuivre sa mission ; votre soutien sera le bienvenu. La Fondation possède un bureau administratif en Floride, à l'adresse suivante : 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238, États-Unis. Le bureau peut être contacté par téléphone au +1 941-927-4963, par fax au +1 941-927-4467, ou par e-mail à l'adresse [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com).

Les renseignements présentés ici sont fournis à titre d'information uniquement. Ils ne peuvent en aucun cas se substituer à l'avis d'un professionnel de santé. Les patients doivent utiliser les informations fournies en concertation avec, et sous la supervision de, leur médecin spécialiste ayant une expérience dans le traitement de la MW. Nous déconseillons aux patients d'utiliser les informations contenues ici sans en parler à leur médecin spécialiste.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Janvier 2022

Adapté du site Internet de Chemocare [www.chemocare.com](http://www.chemocare.com), financé par la Cleveland Clinic et le BC Cancer Drug Manual® [www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual](http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual).