



Rupture d'approvisionnement de vandetanib 100 mg

Auteurs : COPIL TUTHYREF et services de pharmacie et pharmacologie de Gustave Roussy.

Chers collègues,

Nous avons été informés d'un risque élevé de rupture imminent d'approvisionnement en comprimé de Caprelsa 100 mg, sur la période prévisible, à l'heure actuelle, de mi-juillet à octobre 2022.

Il n'y a pas de rupture d'approvisionnement annoncée pour le vandetanib 300 mg.

Afin de faire face à cette situation le COPIL du réseau ENDOCAN-TUTHYREF s'est réuni, après avis des services de pharmacie et pharmacologie de Gustave Roussy, pour vous proposer la conduite à tenir ci-après et vous permettre de prendre les devants. Nous souhaitons pouvoir recueillir les données cliniques et biologiques des patients qui seront concernés par cette adaptation contrainte du traitement afin de tirer des enseignements de cette situation.

Une information à destination des professionnels de santé va également être délivrée par Sanofi, en accord avec l'ANSM.

Nous ne manquerons pas de vous tenir au courant au fur et à mesure des informations qui nous parviendront à ce sujet.

Confraternellement

Julien Hadoux,
pour le COPIL ENDOCAN-TUTHYREF

Proposition de conduite à tenir :

Rupture d'approvisionnement de vandetanib 100 mg

SCHÉMA D'ADAPTATION DE DOSE EN L'ABSENCE DE VANDETANIB 100 mg

- 1) Pour les patients adultes qui sont sous Vandetanib 300 mg par jour : pas de changement à envisager.
- 2) Pour les patients pédiatriques qui sont sous dose adaptée, le stock de vandetanib 100 mg est normalement sanctuarisé.
- 3) Pour les patients qui sont sous Vandetanib à dose adaptée ou qui nécessitent une adaptation posologique, en l'absence de disponibilité du vandetanib 100 mg :

Nous proposons un **schéma d'administration intermittente**.

Compte-tenu de la $\frac{1}{2}$ vie longue, de l'état d'équilibre plasmatique obtenu en 2 mois, des adaptations déjà observées chez l'adulte et des schémas d'adaptation posologique proposés chez les enfants, le schéma intermittent apparaît envisageable.

Les schémas d'administration intermittents proposés sont les suivants :

- **Pour une dose cible de 100 mg/j → switch par 1 comprimé 300 mg, 1 jour sur 3 (OUI/NON/NON)**
- **Pour une dose cible de 150 mg/j → switch par 1 comprimé 300 mg 1 jour sur 2 (OUI/NON)**
- **Pour une dose cible de 200 mg/j → switch par 1 comprimé 300 mg 2 jours sur 3 (OUI/OUI/NON)**

Nous proposons d'indiquer sur l'ordonnance une information à destination des pharmaciens d'officine :

« Adaptation posologique proposée en raison d'une rupture d'approvisionnement du vandetanib 100 mg. Administration intermittente permise par la longue demi-vie du médicament et validée par le réseau national ENDOCAN-TUTHYREF. Merci d'assister et de conseiller le patient dans la planification des prises intermittentes du médicament. »

PROPOSITION DE SUIVI CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Afin d'accompagner et de surveiller au mieux nos patients au cours de cette période d'adaptation posologique contrainte, nous vous proposons le schéma de surveillance clinico-biologique ci-après. Nous souhaiterions pouvoir recueillir les données cliniques et biologiques de tolérance au cours de cette période d'adaptation posologique. Nous vous proposons une fiche de consultation avec les items minimaux qui nous semblent importants à recueillir (Annexe 1).

Nous vous invitons à transmettre ces fiches de consultation ou vos compte-rendu de consultation durant cette période, à Lydia Corberon qui va centraliser les informations via l'email sécurisé en indiquant dans l'objet du mail « adaptation Vandetanib » :
ENDOCRINOLOGIE@gustaveroussy.mssante.fr

1) Consultation baseline

Pour explications au patient, évaluation clinique, recueil et grading des effets secondaires en cours et remplissage de la fiche de consultation baseline (Annexe 1)

Contrôle ECG/QTc, bandelette urinaire et bilan biologique standard.

Dosage sanguin de vandetanib baseline, à réaliser avant la prise du médicament. Le dosage peut être réalisé en local si disponible ou il peut être envoyé à Gustave Roussy (modalités pratiques en Annexe 2), une fiche de demande est à joindre (Annexe 3). Il faut bien renseigner la date et l'heure de dernière prise du médicament.

2) Consultation de suivi mensuelle

Evaluation clinique et recueil / grading des effets secondaires en cours, remplissage de la fiche de consultation baseline (Annexe 1)

Contrôle ECG/QTc, bandelette urinaire et bilan biologique standard

Dosage sanguin de vandetanib, à réaliser 1 fois par mois avant la prise du médicament ou lors d'un jour de pause. Le dosage est à réaliser en local ou il peut être envoyé à Gustave Roussy (modalités pratiques en Annexe 2), une fiche de demande est à joindre (Annexe 3). Il faut bien renseigner la date et heure de dernière prise du médicament.

3) Adaptations posologiques

Durant la période de non-disponibilité du vandetanib 100 mg, les adaptation posologiques pourront être réalisées à la hausse ou à la baisse en fonction des données cliniques et biologiques de tolérance et/ou du dosage sanguin selon le schéma intermittent proposé ci-dessus.

Annexe 1 : Fiche de consultation

Etiquette Patient
Identité

Date de la consultation :

Consultation (baseline/M1/M2/M3/M4) :

Médecin consultant :

Centre :

<p>ECOG <input type="checkbox"/>0 <input type="checkbox"/>1 <input type="checkbox"/>2 <input type="checkbox"/>3 <input type="checkbox"/>4</p> <p><u>Examen clinique</u></p> <p>Poids : _____ kg ; Pouls : _____ bpm</p> <p>Température : _____ °C, TA : ___ / ___ mmHg</p>	<p>ECG – QTc :</p> <p>Bandelette urinaire (anomalies):</p>
---	--

Traitement(s) concomitant(s) :

Evolution des évènements indésirables depuis la dernière consultation :

Amélioration Stabilisation Aggravation

<u>Évènements indésirables</u>	<u>Grade</u>	<u>Date apparition</u>	<u>Date résolution</u>	<u>Relié au vandetanib</u>
	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>			oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

Anomalies biologiques (valeur ou grade) :

ACE (ng/ml):

Calcitonine (pg/ml):

Si évaluation tumorale par imagerie :

Evaluation Baseline

Réponse complète Réponse partielle Stabilisation Progression

Note(s) :

Annexe 2 : procédure de recueil et d'envoi du dosage plasmatique de vandetanib à Gustave Roussy

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX LABORATOIRES DE BIOLOGIE MEDICALE

DOSAGE PLASMATIQUE DU VANDETANIB (CAPRELSA®) – Code NABM 1657 – B140

Modalités de recueil

- Prélèvement à faire avant la prise du jour
- 1 tube héparinate de lithium SANS gel – 5 mL
- Remplir le bon de demande spécifique* avec en particulier les informations suivantes
 - o Date début de traitement
 - o Posologie actuelle du traitement
 - o Date et heure de la dernière prise
 - o Heure de prélèvement

Modalités pré-analytiques

- Centrifugation : 2000g, 10min, 20°C
- Aliquotage en tube secondaire (Volume minimum = 500 µL)

Modalités de conservation avant envoi

- Conservation à -20°C

Modalités d'envoi

- En congelé (-20°C ou plus froid)
- Avec le bon de demande
- Exemple de transporteur : Biologistics

Laboratoires réalisant l'analyse

- **Institut Gustave Roussy – Villejuif**
 - o Adresse
 - Institut Gustave Roussy
 - Département de Biologie et Pathologie Médicale (niveau -1)
 - Réception des prélèvements
 - 114 rue Edouard Vaillant 94805 Villejuif
 - o Horaires d'ouverture du laboratoire
 - Semaine de 8h à 17h
 - Ne pas envoyer de prélèvement le vendredi
 - o Contacts en pharmacologie

- Dr Sophie Broutin 01.42.11.40.57
- Dr David Combarel 01.42.11.61.92
- Laboratoire 01.42.11.40.44
- Catalogue des analyses : <https://gustaveroussy.manuelprelevement.fr>

2- PHARMACOCINETIQUES & MODELISATIONS

• **Busulfan** (BUSILVEX®) Dose monitorée : 1 9 13 | Autre : _____

PLASMA (tube hépariné Li - 5 mL - SANS gel - bouchon vert)

Poids (kg) : _____

SC (m²) : _____

Quantité administrée (mg) : _____

Volume perfusé (mL) : _____

Débit (mL/h) : _____

Heure de début de perfusion : _____

Heure de fin de perfusion : _____

Prélèvements	Temps	Modalités	Heure théorique	Heure réelle	Initiales
<input type="checkbox"/> T0 Avant perfusion	Pré dose	KT			
<input type="checkbox"/> T2h30 +2h et 30min après début	30min après arrêt perfusion	KT (purge +++)			
<input type="checkbox"/> T6h +6h après début perfusion	Avant perfusion suivante	KT			

ENVOYER LES PRELEVEMENTS AU FUR ET A MESURE

• **Melphalan** (ALKERAN®) | Dose Test (10' - Pousse seringue) Dose pleine

PLASMA (tube hépariné Li - 5 mL - SANS gel - bouchon vert)

Poids (kg) : _____

SC (m²) : _____

Quantité administrée (mg) : _____

Volume perfusé (mL) : _____

Débit (mL/h) : _____

Heure de début de perfusion : _____

Heure de fin de perfusion : _____

Prélèvements	Temps	Heure théorique	Heure réelle	Initiales
<input type="checkbox"/> T 0 (P1)	Avant le début de la perfusion			
<input type="checkbox"/> T 5 min (P 2)	5 min après fin perfusion			
<input type="checkbox"/> T 23 min (P 3)	23 min après fin perfusion			
<input type="checkbox"/> T 90 min (P 4)	90 min après fin perfusion			
<input type="checkbox"/> T 120 min (P 5)	120 min après fin perfusion			
<input type="checkbox"/> T 240 min* (P 6)	240 min après fin perfusion*			

ENVOYER LES PRELEVEMENTS AU FUR ET A MESURE et DANS LA GLACE

* T180min si dose test

3- BIOMARQUEURS

• **2-HGA (D & L)** Mutation IDH _____ Traitement en cours _____
(2-HydroxyGlutarate, 2HG)

SERUM (tube sec - 5 mL - SANS gel - bouchon rouge)

• **Succinate-Fumarate** Mutation SDH _____ Traitement en cours _____

SERUM (tube sec - 5 mL - SANS gel - bouchon rouge)

Autres demandes / Remarque :

Signature du prescripteur :

EN CAS DE PRÉLEVEMENTS PRÉVUS HORS DES PLAGES D'OUVERTURE DU LABORATOIRE
NOUS CONTACTER AU PRÉALABLE

Coordonnées du Service de Pharmacologie

Pr A. Paci

Tel : 01.42.11.47.30

Dr J. Delahousse & Dr Combarel

Tel : 01.42.11.61.92

Dr S. Broutin

Tel : 01.42.11.40.57

Laboratoire de pharmacologie

Tel : 01.42.11.40.44

Fax: 01.42.11.44.01

<https://gustaveroussy.manuelprelevement.fr/>

Service de Pharmacologie – Département de Biologie et Pathologie Médicales
Institut de cancérologie Gustave Roussy
114 rue E Vaillant 94805 Villejuif Cedex

Demandes extérieures : après centrifugation, envoyer le sérum ou le plasma aliquoté et congelé à -20°C

Version du mars 2022