



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Handling targeted therapies in clinical practice – challenges for pharmacists

Dr. Tilman Schöning



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Potential conflicts of interest

- Consultant
 - Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb, Sanofi GmbH
- Speakers´ honorarium
 - Berner International GmbH, Celgene GmbH
 - No other conflicts of interest to declare



Agenda

- What makes targeted therapies different in terms of their handling in clinical practice?
- Which challenges do pharmacists face
 - Access to new therapies
 - Off-label use and reimbursement
 - Finding suitable formulations for administration
 - Pharmaceutical care:
 - Dosage, interactions
 - Patient information and advice

Copyright 2014 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



Targeted therapies

- Innovative approaches with different mechanisms and toxicities
- Mostly oral application
 - Generally high risk for interactions
 - Very different recommendations for administration schedules depending on food intake
 - Patient self-management (adherence, toxicities, supportive care measures) necessary
 - Dose splits and applicable formulations in childhood cancer treatment

Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



Targeted therapies

- Increasingly used long before national market access
- Shift to targets which are key mutations in different tumor entities
 - Off Label Use ↑
- High cost impact
 - Strategies to avoid waste and wrong orders

Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



Access to new therapies

- Compassionate use programs before market access
 - Via pharmaceutical manufacturer
- Bulk substance for individual therapy approaches
 - Contract works
 - Analytical conformity tests
 - Labelling
 - Compounding
 - Efforts and strategies to avoid mix-ups with study drug

Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



Access to new therapies

- Import after market approval in other countries (USA, Japan, Switzerland,...)
 - Search for importer companies which may have access
 - Patient registration programs
 - Management of high amounts of various patient-dedicated drugs
 - Storage space, inventory management, communication with clinical departments
 - Reimbursement issues

Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



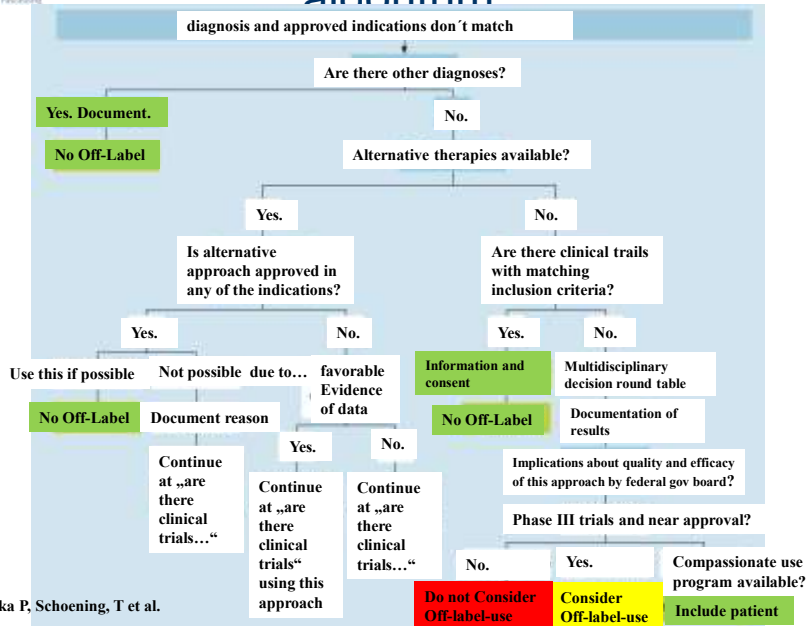
Off-/No-Label-Use

- All drugs which have no national approval or which should be used outside their approved indications
 - Issues which have to be faced before order and treatment
 - Exclusion that other therapy alternatives are available (trials etc)
 - Patient information and consent
 - Reimbursement application at patient's health care insurance or consent of the patient to pay expenses

Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



Off Label – Heidelberg algorithm



INFORM – Individualized Therapy FORelapsed Malignancies in Childhood





INFORM register trial



© Prof. Olaf Witt



INFORM: Approach to practical solutions

| compound name | IND pharmacy | approved 2017/20 | package / size | potential formulation possible | literature | CONCLUSION |
|---------------|----------------|------------------|------------------------------|--|---|---|
| XXXXXXXXXX | can be ordered | USA, EU | tablets 250mg | Stability: 12 months Compatibility: 12 months Manufacture: provides stability data up to 12 months at 30°C Reference available and real → tablets may be quartered and suspended in oral suspension possible dose steps: 62.5mg | | Storage might be achieved by suspension of tablets 62.5 mg steps possible stability data not available for the product |
| XXXXXXXXXX | can be ordered | USA, EU | capsules 100mg + 200mg | SPIC: possible to split capsules and fill with water (in trials) for immediate administration integrity of manufacturer data (trial) is guaranteed at 4 weeks | | suspension has to be developed no data available from literature, clinical and stability not applicable, not data used for solution |
| XXXXXXXXXX | can be ordered | USA, EU | tablets 200mg + 100mg | SPIC: crushing of tablets leads to higher bioavailability and AUC, integrity at 100k, still waiting for outcome | | suspension: different bio-availability, no data available stability: needs further stability data, waiting for outcome of the study |
| XXXXXXXXXX | can be ordered | USA, EU | tablets 200mg | pharmaceutical of xxxxxx, suspension, nanoparticles and parametric for oral administration to H1 Wang YQ, Fan JM, Lu YQ, Zhao D, Jia ZK, Zhang Q, et al. Pharm 2011 Oct 21;19(15): 3123B-46. Epub 2011 Aug 9 | Storage might be achieved by suspension of tablets 60 mg steps possible stability data not available | |
| XXXXXXXXXX | can be ordered | USA, EU | capsules 100mg, 200mg, 300mg | oral suspension stable over 90 days paper filed in the study file | USP pharmacopeia 2008 and USP 950 II, EpA 2008 Jan 24 Stability of xxxxxx in oral suspension Hautz F, Collapsman R, - Winkler P, Stewart C F, Farnsworth, Bester S | can be suspended in water reference available |



Pharmaceutical Care

Patient: 32 y, male

Diagnosis: de novo AML M3 (promyelocytic leukaemia)

Therapy regime:

All-trans-retinoic acid (ATRA) 22,5 mg/m² 1-0-1

Arsenic trioxide 0,15 mg/kg 1-0-0

Clinical issue:

Elevation of liver enzymes. Are dose reductions necessary?



Important informations

- Full medication plan
- Actual laboratory results
- To which extent both drugs cause liver toxicities ?
 - ATO: very common, grade 3: common
 - ATRA: very common
- Pharmakokinetics?
 - ATO**
 - Liver insufficiency likely has no effect on elimination of ATO and metabolites
 - No information about necessity of dose reductions
 - ATRA**
 - About 30% of dose are eliminated biliary
 - Weak database about experiences in kidney or liver insufficiency
 - Metabolism via Cytochrome P 3A4 enzymes

Concomitant medication

Ciprofloxacin 500 1-0-1
 Aciclovir 400 1-0-1
 Posaconazol 1-1-1
 - CYP 3A4 inhibitor

Manufacturers recommendation

ATO: pause, reduce or cancel treatment in case of any grade 3-adverse events

ATRA: Because of limited available information about patients with kidney or liver insufficiency, dose should be reduced by 25%.

- Laboratory results: hyperleucocytosis present
- In clinical trials hyperleucocytosis in 75% present, but sometimes associated with a retinoic acid syndrome (RAS)
- Characteristic RAS symptoms: fever, dyspnea, acute lung infiltrations, pleura and pericardial effusions, hypotension, edema, kidney-, liver-, multiorgan failure

➤ Check on signs

| Parameter | Value | Reference Range |
|------------|-------|-----------------|
| Leucocytes | 180 | 3500 - 10000 |
| Platelets | 100 | 150 - 400 |

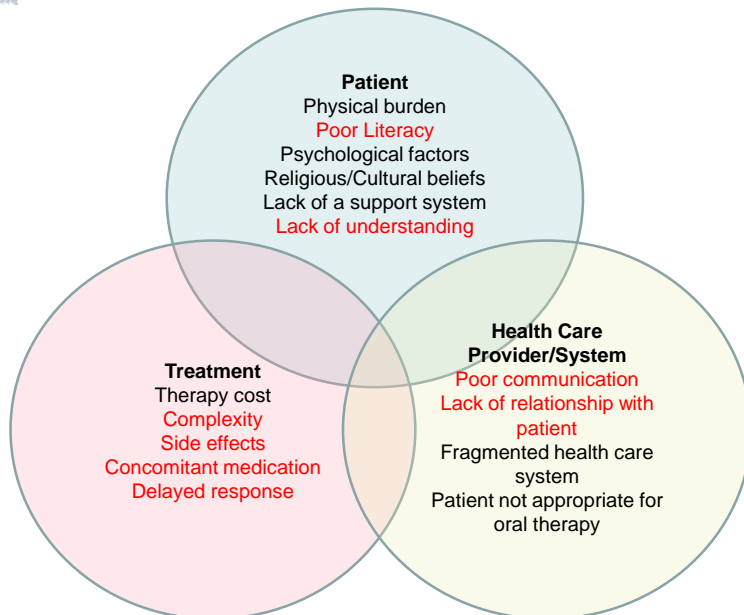
Solution

- CYP3A4 interactions present ? **yes**
- Is hyperleucocytosis associated with typical symptoms of an upcoming RAS-syndrome?
no, at this stage hyperleucocytosis normal sign of differentiation

Recommendation:
Drug-associated adverse event. Pause therapy and start again after normalization of laboratory results in reduced dose. Stop posaconazole!



Reasons for Nonadherence



Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg

McCue et al. Pharmacotherapy 2014; 34: 481-494



Adherence management

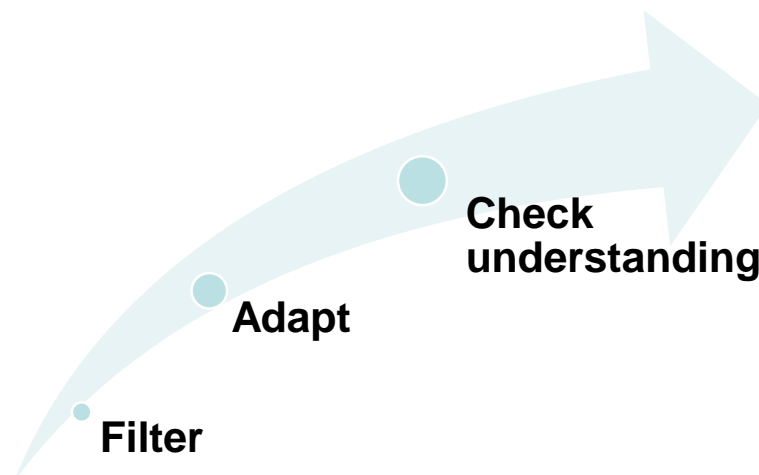
- A single intervention is not likely to be successful
- It is recommended to follow a bundle of interventions
 - trustful relationship between patient and HCP
 - Transparent communication skills
 - Information should be adapted to patient's background and personality
 - Keep medication regimes as simple as possible
 - Relatives should be present

Possidente CJ et al. Am J Health Syst Pharm 2005; 62: 1311-4
Touchette DR et al. J Manag Care Pharm 2008; 14 (suppl):S2-10

Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



Patient advice: Handling informations

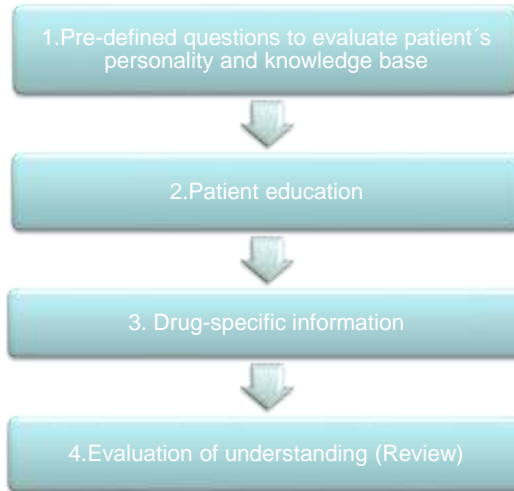


Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



MOATT®

MASCC Oral Agent Teaching Tool



Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg

Rittenberg CN. *European Oncology & Haematology*, 2012;8(2):97-100

Patient information leaflet

Capecitabine

Capecitabine

General information

Sehr geehrte Patienten, sehr geehrter Patient!

Bitte beachten Sie die nachfolgenden Hinweise zum Umgang und zur Einnahme Ihrer Medikamente. Die aufgeführten Medikamentengaben sollen möglichst genau eingehalten werden, um mögliche Nebenwirkungen zu vermeiden. Sie erhalten außerdem Medikamente, die Sie nur bei auftretenden Beschwerden einnehmen sollen. Bitte beachten Sie diese Bedarfserkennung nach den unten aufgeführten Hinweisen.

Bitte informieren Sie uns, wenn Sie mit den Vorgaben nicht zu Recht kommen oder eine ausreichende Beschwerdefreiheit nicht erreicht wird.

Bitte bringen Sie diese Patientenerkennung an allen Behandlungstagen mit zur Behandlung.

Administration plan

Verschiedene Dosierung:

Zyklus: _____

Tag 1 _____ bis Tag _____

morgens je _____ Tablette 150mg + _____ Tablette 500mg
jeweils 30 Minuten nach einer Mahlzeit

abends je _____ Tablette 150mg + _____ Tablette 500mg
jeweils 30 Minuten nach einer Mahlzeit

Application advice

Einnahmehinweise:

Bitte nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit einem großen Glas Wasser ein.

Falls Sie nach der Einnahme Ihrer _____ Tabletten erbrechen sollten, nehmen auf keinen Fall eine zusätzliche Dosis ein.

Interactions

Vorsicht bei Kombination mit folgenden Arzneimitteln:

Wenn Sie zusätzlich eines der Medikamente mit den folgenden Wirkstoffen einnehmen, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, da die Möglichkeit einer Wechselwirkung besteht:

Allopurinol, Ethacryn, Folsäure, Folsäure, Imatinib, Phenytoin, Warfarin.

Nehmen Sie keine Medikamente, bevor Sie diese nicht mit Ihrem Arzt oder Apotheker besprochen haben.

Important behavioural advice

Wichtige Hinweise!

Nehmen Sie auf keinen Fall Alkohol, Drogen, Fikative oder Potate zu sich, wie zum Beispiel in Folgenden aufgeführten Vitaminpräparaten.

Pflegen Sie Ihre Hände und Füße regelmäßig mit einer handelsüblichen Flüssigseife wie z.B. Basalcare®, Softseife oder Beipolux® antibakteriell Körperbalsam.

Bei Schenkel-, Hüft- oder Schienbeinfrakturen an den Händen oder Füßen == nehmen Sie bitte unmittelbare Kontakt mit Ihrem Arzt auf.

Bedarfmittelgabe bei Durchfall:

Falls Sie einen Anstieg auf 4 oder mehr Stuhlgänge täglich oder deutlich mehr im Vergleich zu Ihren üblichen Stuhlgängen haben oder Durchfall während der Nacht bekommen == nehmen Sie bitte unmittelbare Kontakt mit Ihrem Arzt auf.

Bei starken Durchfällen können Sie zu Beginn zwei Kapselformen bzw. Tabletten Loperamid 2mg und danach bei jedem ungewohnten Stuhl jeweils eine Kapselform bzw. Tablette einnehmen.

Bedarfmittelgabe bei Übelkeit:

Metoclopramid oder als Pflanzlichkeitsmittel, z.B. AC-Pflanzlichkeitsmittel 30mg Metoclopramid je z.B. 7-10 oder Bedarfmittel in Tablettenform z.B. Plavixin® Tropfen.

Nehmen Sie direkt 30 Tropfen sowie danach die gleiche Dosis alle 5 Stunden wieder ein, solange bis Sie 2 Tage lang keine Übelkeit mehr haben.

Falls dies nicht ausreicht, können Sie ggf. antidotale Gaben z.B. Folinsäure zu z.B. 7-10 Tag 1 einnehmen.

Falls Sie sich mehr als einmal innerhalb von 24 Stunden übergeben müssen == nehmen Sie bitte unmittelbare Kontakt mit Ihrem Arzt auf.

Supportive care medication

Sonstige Bedarfsmittel:

Copyright 2015 Dr. Tilman Schöning, Apotheke Universitätsklinikum Heidelberg



Conclusion

- The pharmacist faces multiple challenges in handling targeted therapies
- Traditional responsibilities (e.g. logistics) are added by financial and clinical as well as patient safety aspects
- Clinical studies will increasingly demand pharmaceutical know-how
- Targeted therapies demand intensive co-operation between HCPs