

Adaptation de posologie des médicaments anticancéreux

Etienne CHATELUT
Université Paul-Sabatier et
Institut Claudius-Regaud,
Toulouse

Introduction

- Adaptation de posologie et médicaments anticancéreux: un paradoxe !
- Faible index thérapeutique
- Phase I : effet - dose
- Pratique: surface corporelle
- Adaptation individuelle
 - a priori* (caractéristiques du patients)
 - a posteriori* (« drug monitoring »)

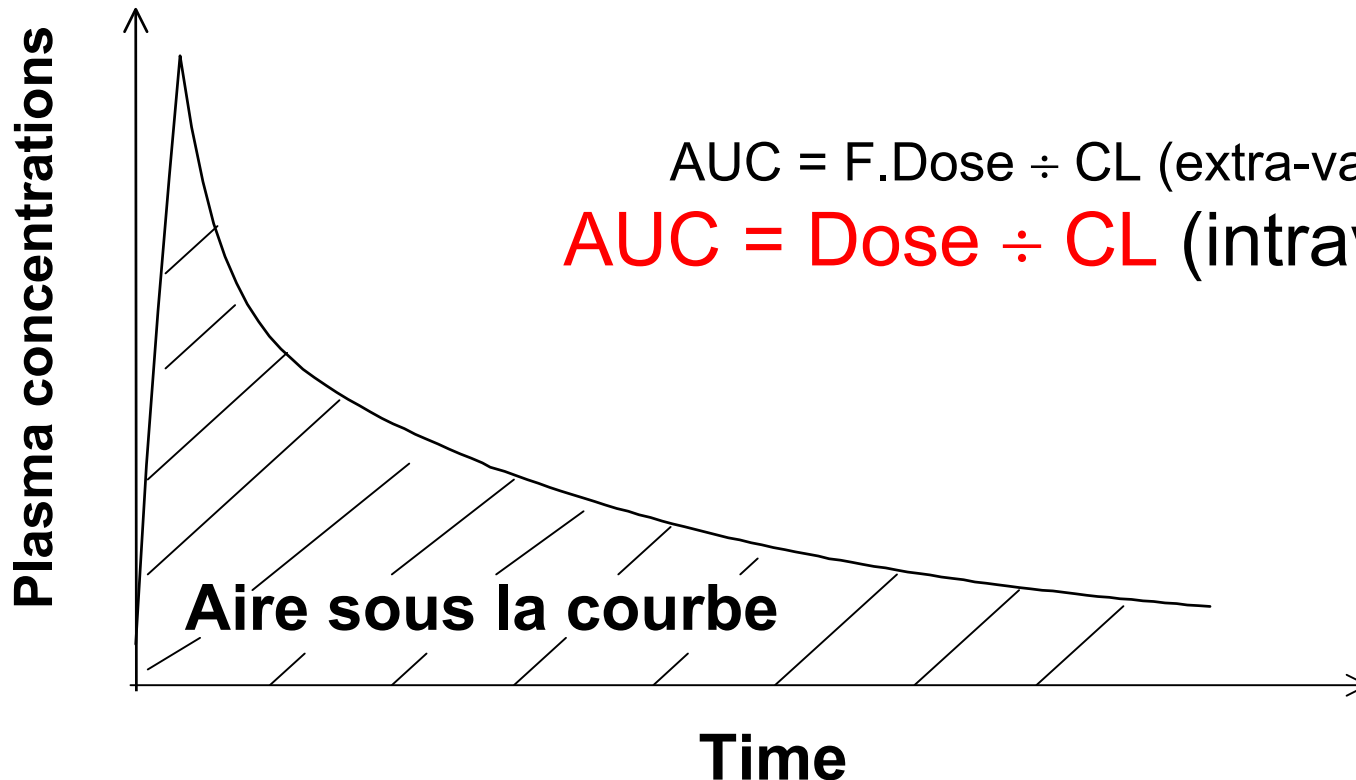
Rappel PK : AUC

CL (clairance d'élimination)

F (biodisponibilité)

$$\text{AUC} = F \cdot \text{Dose} \div \text{CL (extra-vasculaire)}$$

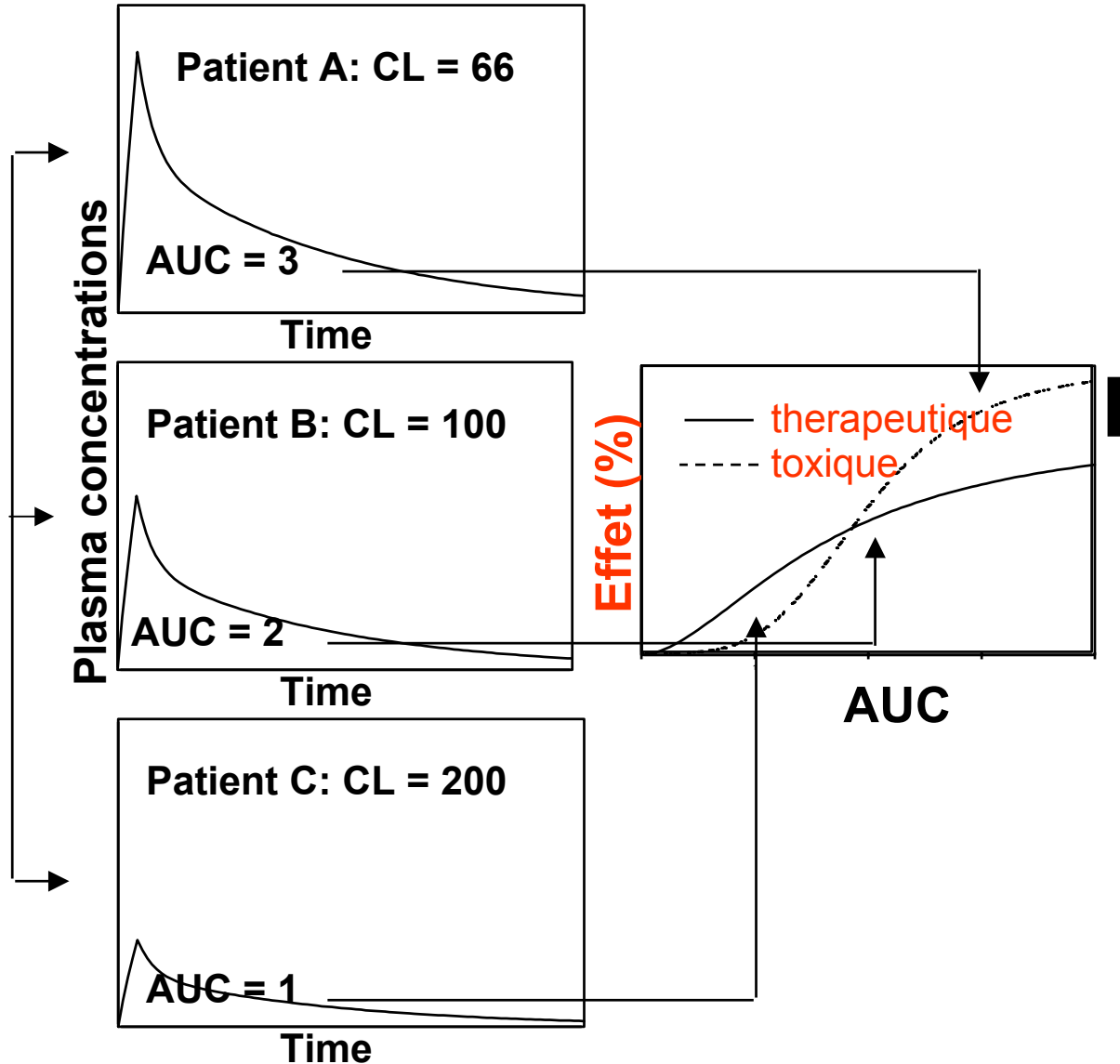
$$\text{AUC} = \text{Dose} \div \text{CL (intraveineuse)}$$



Conséquences de la variabilité inter-individuelle PK: CL

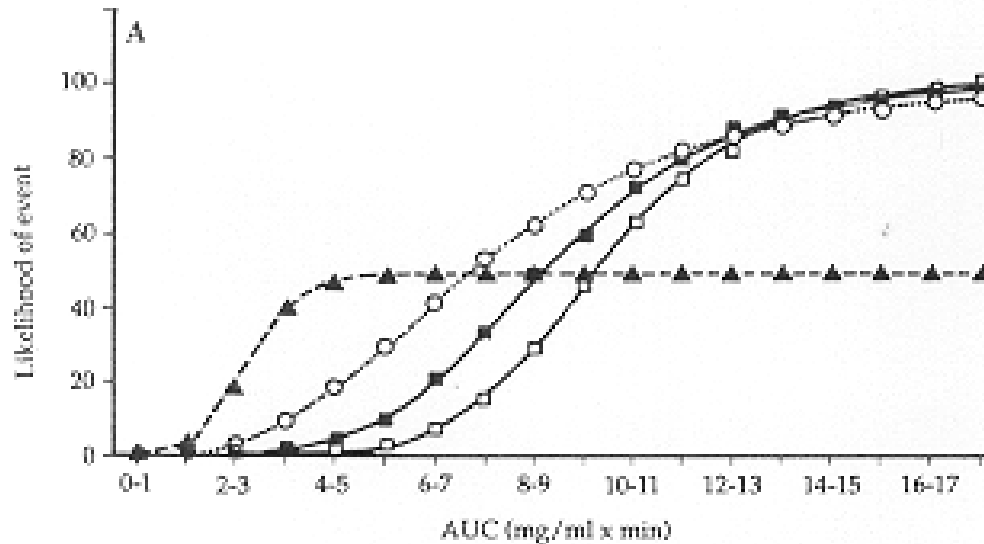
$$\text{AUC} = \text{Dose} \div \text{CL}$$

Dose
identique



Carboplatine et cancer ovarien

[Jodrell et al, J Clin Oncol 1992]



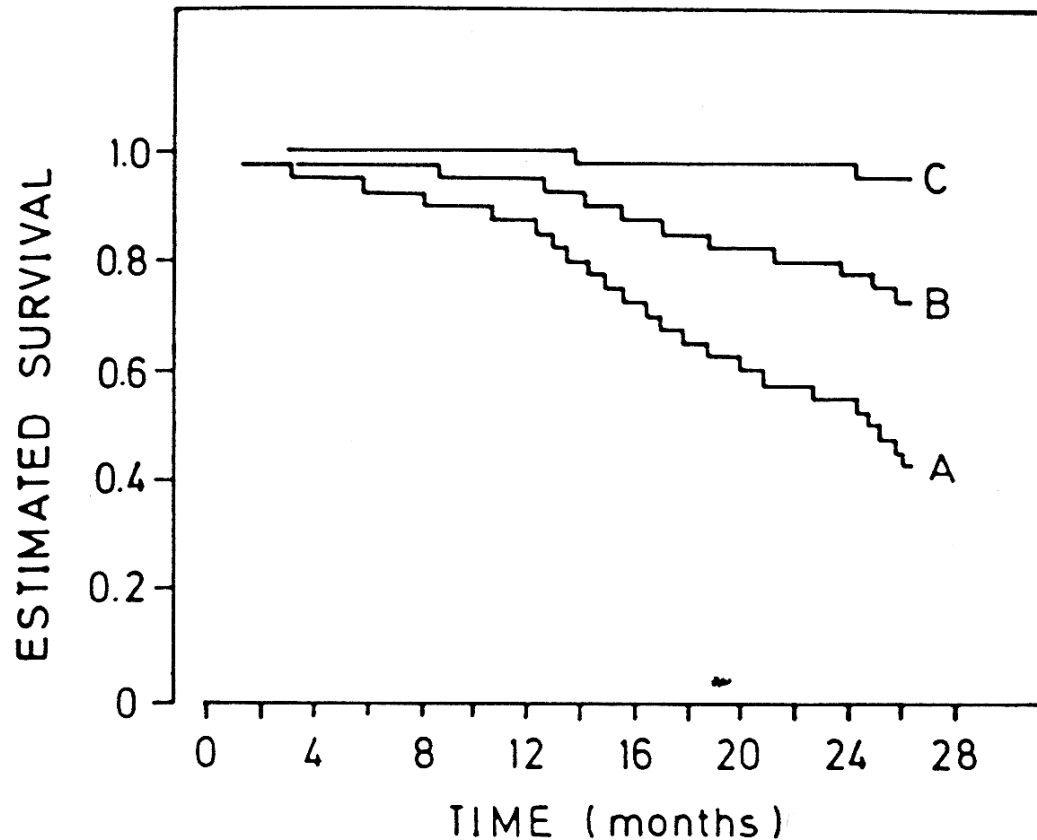
Toxicité: thrombopénie grade ≥ 3 (■)

Efficacité: patients « réponse antitumorale » (◆)

=> Adaptation individuelle des doses de Carboplatine :

$$\text{Dose (mg)} = \text{CL prédite} \times \text{AUC cible}$$

6-Mercaptopurine et Leucémie Aiguë Lymphoblastique: survie et AUC plasmatique



AUC moyenne de 100 (A), 200 (B) et 400 (C) ng de 6-MP/mL/h
[Koren et al, New Engl J Med 1990]

Causes de variabilité PK inter-individuelles

- Pharmacogénétique

DihydroPyrimidineDéshydrogénase et 5-FU,
UGT1A1 et irinotécan, TPMT et 6-mercaptopurine

- Fonctionnelles

Fonctions rénales

Fonctions hépatiques

- Age

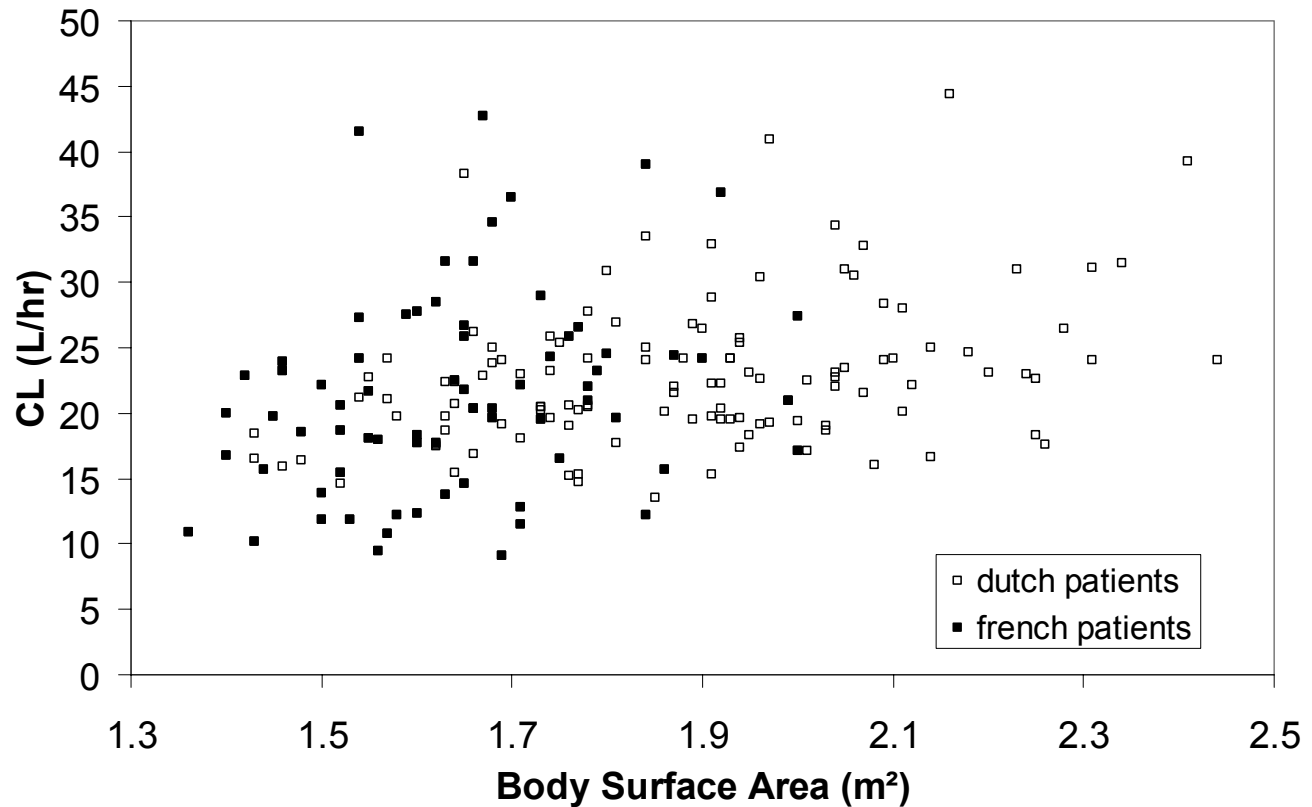
- Interactions médicamenteuses

- Morphologiques ?

Pas de corrélation entre CL and Surface Corporelle pour la plupart des médicaments anticancéreux

ex. Topotecan

Institut Claudius-Regaud - Daniel den Hoed Cancer Center, Br J Cancer 2004

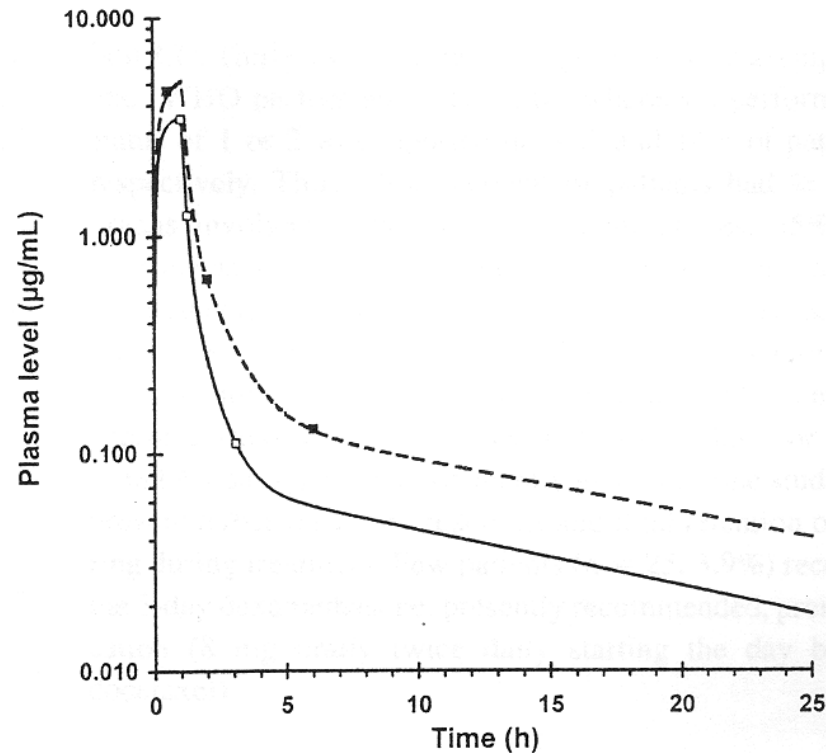


Développement des médicaments et Pharmacocinétique de Population

Exemple du Docétaxel

(éliminé par métabolisation hépatique: CYP3A4)

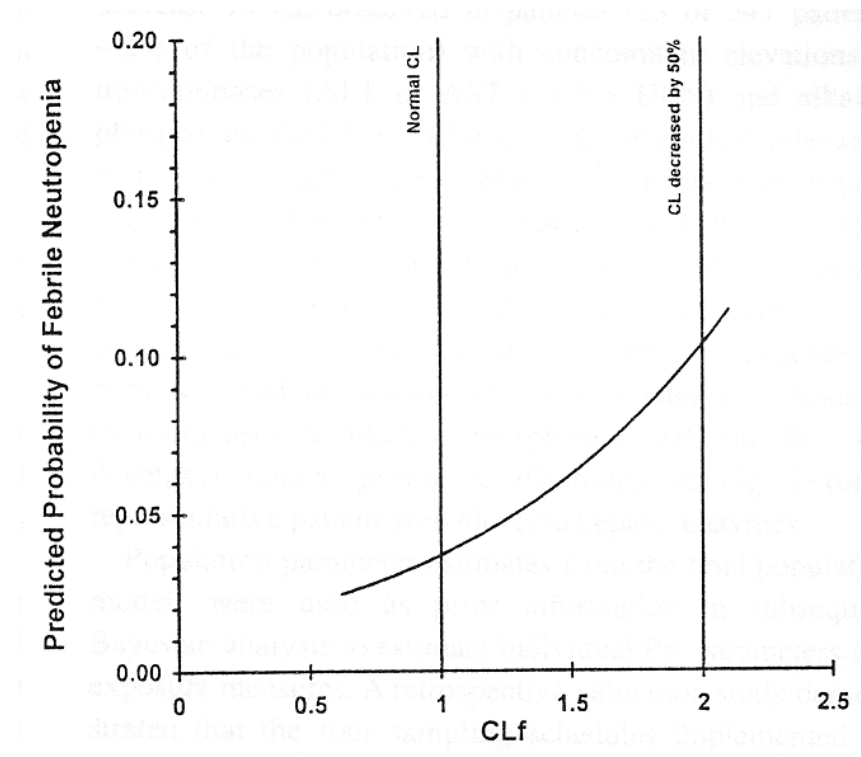
profil PK chez un patient ayant des fonctions hépatiques normales (□) et chez un patient ayant des enzymes hépatiques élevés (--■--)



Bruno et al, JCO 16:187-96,1998

SFPO Cannes 14oct2005

Probabilité de neutropénie fébrile en fonction de CL (CLf = 1 si clairance normale, = 2 si clairance diminuée de 50%)



Docetaxel [Bruno et al, J Pharmacokin Biopharm 1996]

- Relation entre CL docetaxel et caractéristiques:

$$CL = SC \times (\theta_1 - \theta_2 \times AAG - \theta_3 \times AGE)(1 - \theta_4 \times HEP)$$

avec **SC** pour surface corporelle, AAG pour α 1-glycoprotéine acide, and **HEP** pour “enzymes hépatiques élevés”

Âge médian: 57 ans (5% - 95% Quantiles: 39 - 71)

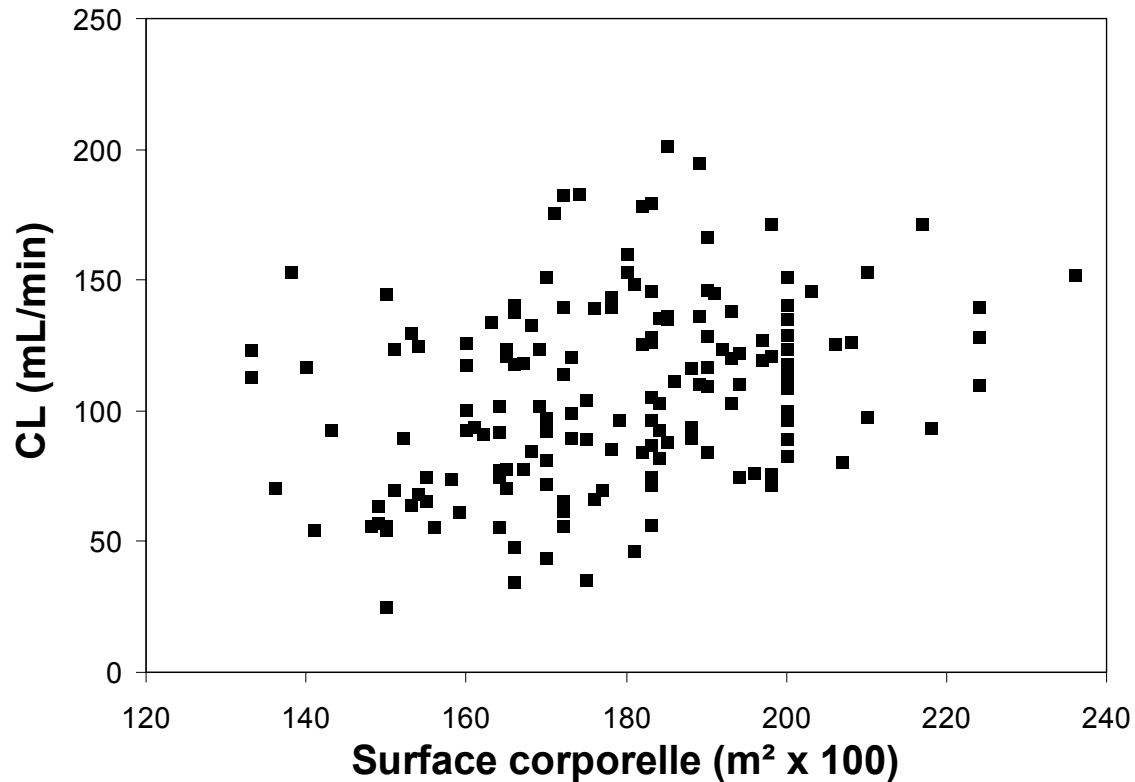
- **RCP** : ajustement de dose en fonction des ALAT et ASAT

si 1.5 - 3.5 x normale : 75 mg/m² (au lieu de 100 mg/m²)

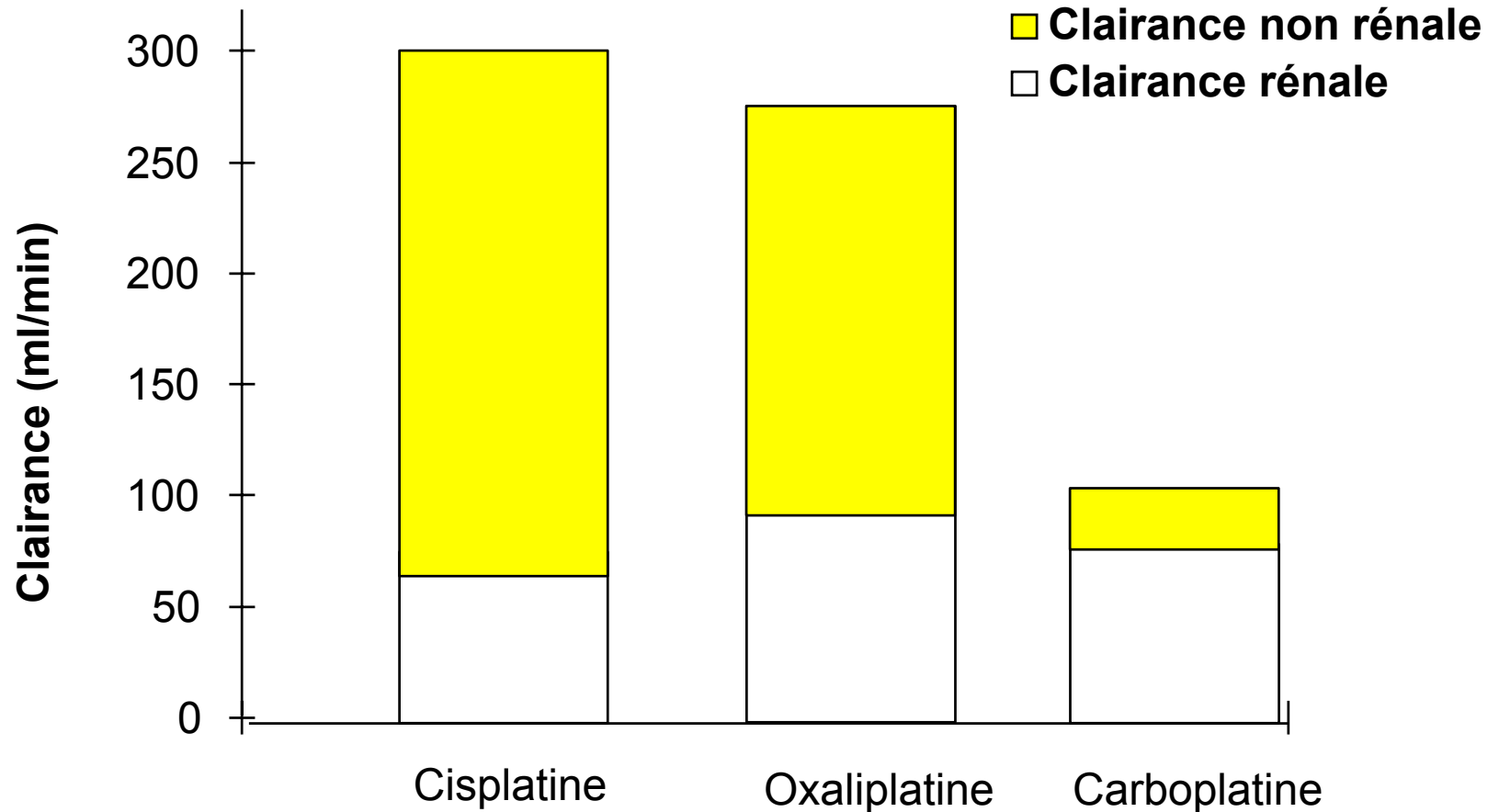
si > 3.5 x normale: contre-indication

Clairance du carboplatine

données Institut Claudius-Regaud: 109 patients



Clairance d'élimination et contribution rénale



Prédiction de la CL du Carboplatine

1) Formule de Calvert [J Clin Oncol 1989] :

$$CL_{\text{carbo}} = \text{DFG} + 25 \text{ mL/min}$$

Avec DFG: clairance plasmatique de l'EDTA

2) Institut Claudius-Regaud [J Natl Cancer Inst 1995]:

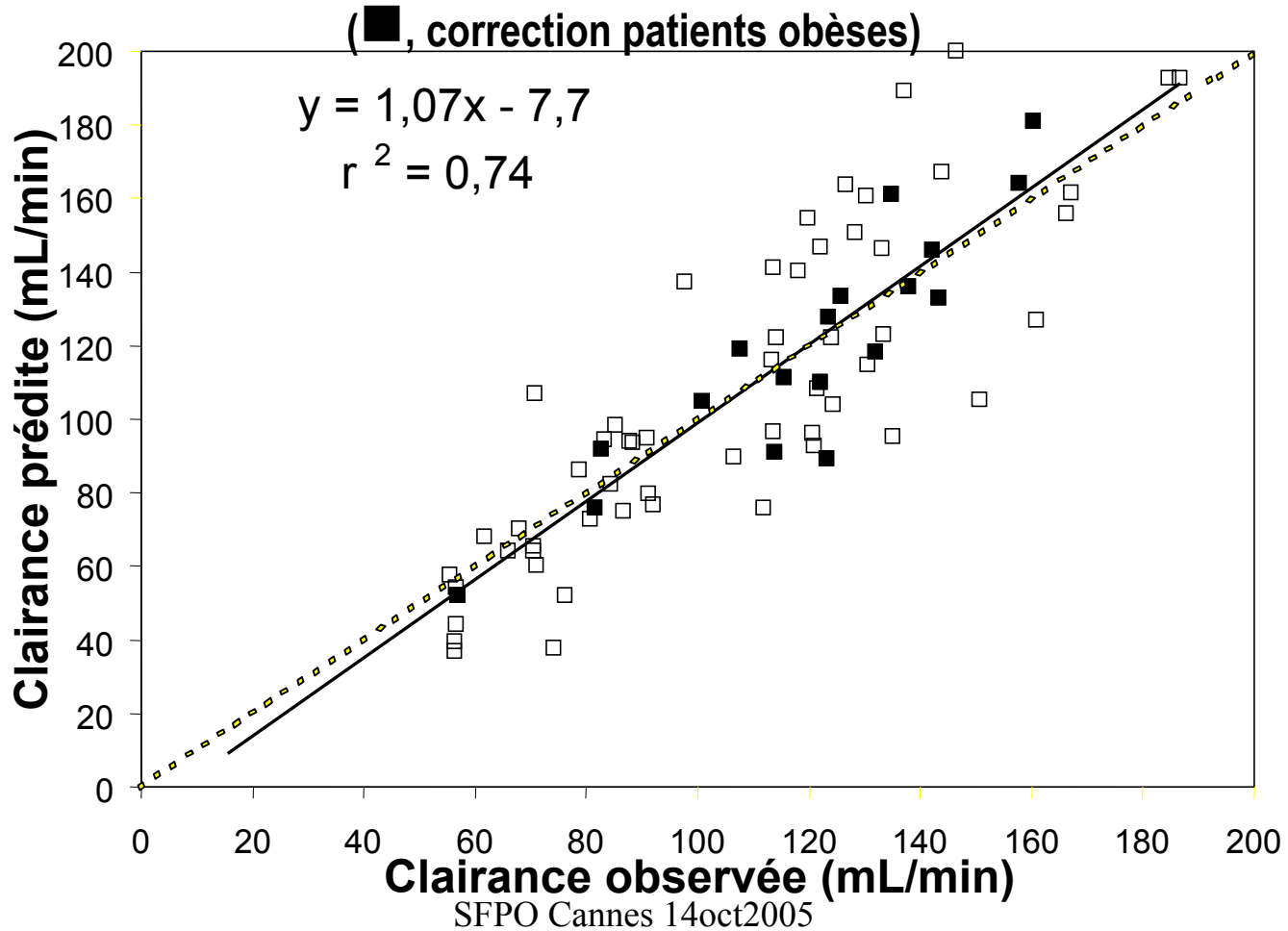
$$CL_{\text{carbo}} = 0,134 \cdot \text{Poids} + \frac{218 \cdot \text{Poids} \cdot (1 - 0,00457 \cdot \text{age}) \cdot (1 - 0,314 \cdot \text{sexe})}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{M})}$$

Avec sexe = 1 si femme, et = 0 si homme

Evaluation prospective de l'équation:

$$CL = 0,134 \times \text{poids} + \frac{218 \times \text{poids} \times (1 - 0,00457 \times \text{âge}) \times (1 - 0,314 \times \text{sexe})}{\text{créatinine sérique}}$$

[patients obèses, *Ann Oncol* 1997,
méthode de dosage créatinine sérique, Eur J Cancer 2002]



Calcul des doses de carboplatine

- Prédiction de CL
- Choix de l'AUC cible (mg/mL x min)
 - monochimiothérapie vs. associations: 7 vs. 5
 - Mdct associé: etoposide vs. paclitaxel: 5 vs. 7
 - Non prétraités vs. patients prétraités: 5 vs. 4
- Calcul de la dose: $Dose = AUC_{cible} \times CL$
- Cycles suivants

Etude prospective

Détermination des AUC optimales en carboplatine

- Etudes multicentriques: traitement standard
- Calcul des doses: $\text{Dose} = \text{CL}_{\text{prédite}} \times \text{AUC}$
- Exploration PK: LSS, 10/14 centres
- Covariables PK: méthode de dosage de créatinine sérique, cystatine C [Clin Pharmacokinet, Clin Cancer Res], ...
- Covariables PD: traitement associé, âge, pharmacogénomie (GSTP1, ERCC1), ...

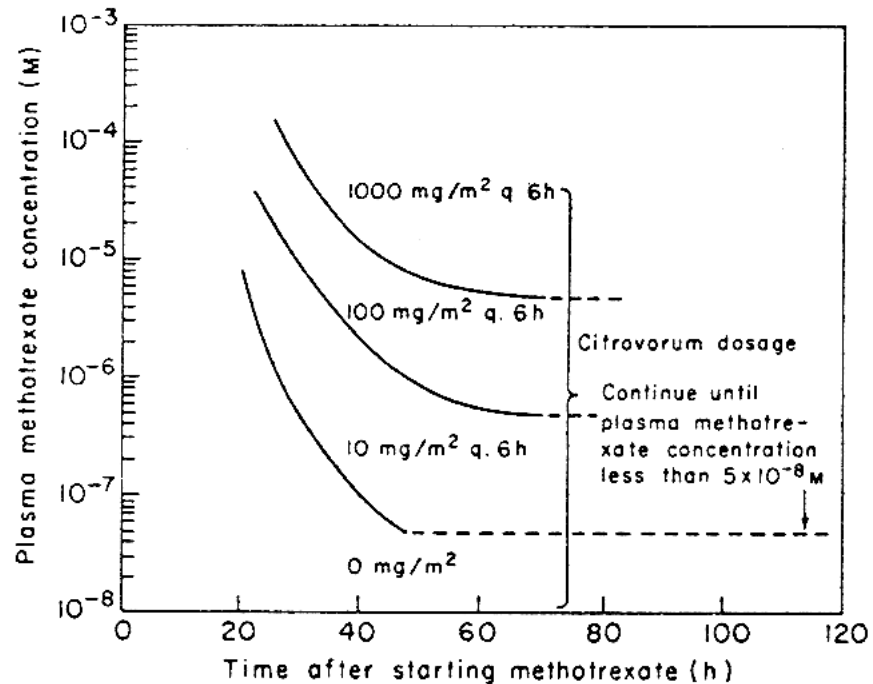
Adaptation *a posteriori*

- TDM: « drug monitoring »
- Limites en Cancérologie
 - Schéma d'administration
 - Nombre de prélèvements
- Principe de l'analyse bayésienne

Méthotrexate

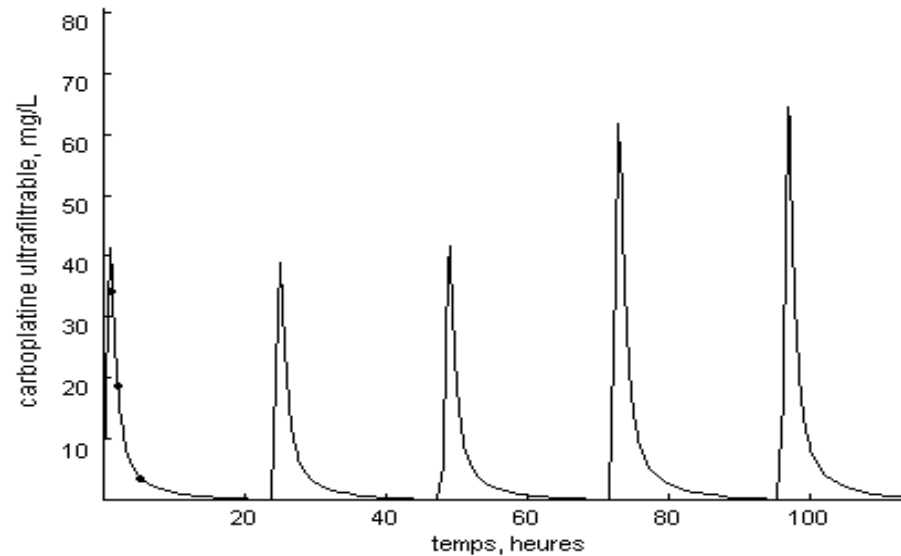
- Hautes doses de MTX (g/m^2)
- Sauvegarde par l'acide folinique
- Adaptation des doses en fonction de la méthotrexatémie
- Dosage automatisé

[Bleyer, Debrick,
Cancer Treat Rep 1997]

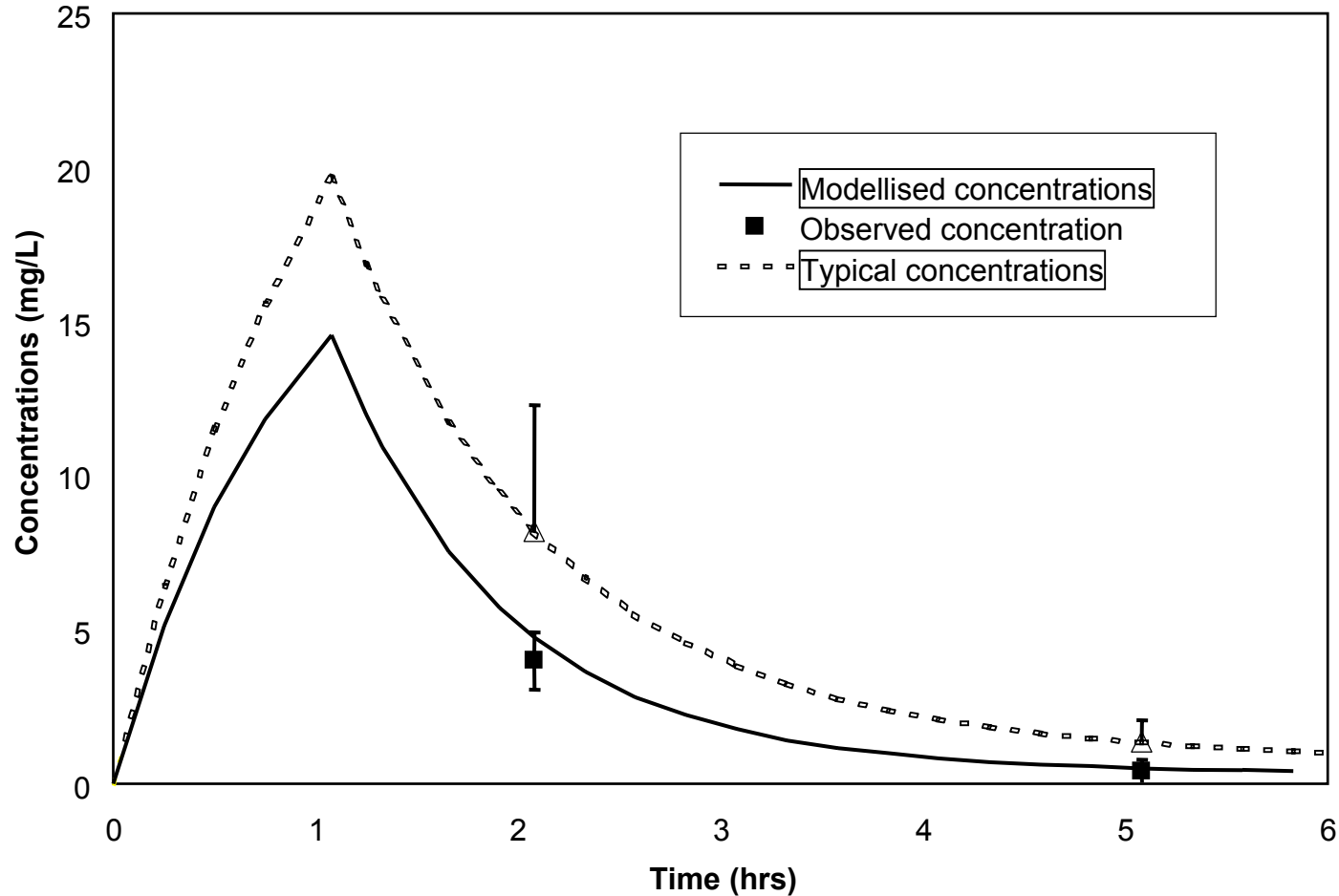


Hautes doses de carboplatine suivies d'une greffe de moelle autologue

AUC totale cible



Analyse Bayésienne en pharmacocinétique



Sequential Dose-Intensive Paclitaxel, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Salvage Therapy for Germ Cell Tumor Patients

By Robert J. Motzer, Madhu Mazumdar, Joel Sheinfeld, Dean F. Bajorin, Homer A. Macapinlac, Manjit Bains, Lilian Reich, Carlos Flombaum, Tania Mariani, William P. Tong, and George J. Bosl

Daily TDM (days 1,2,3)

J Clin Oncol
2000

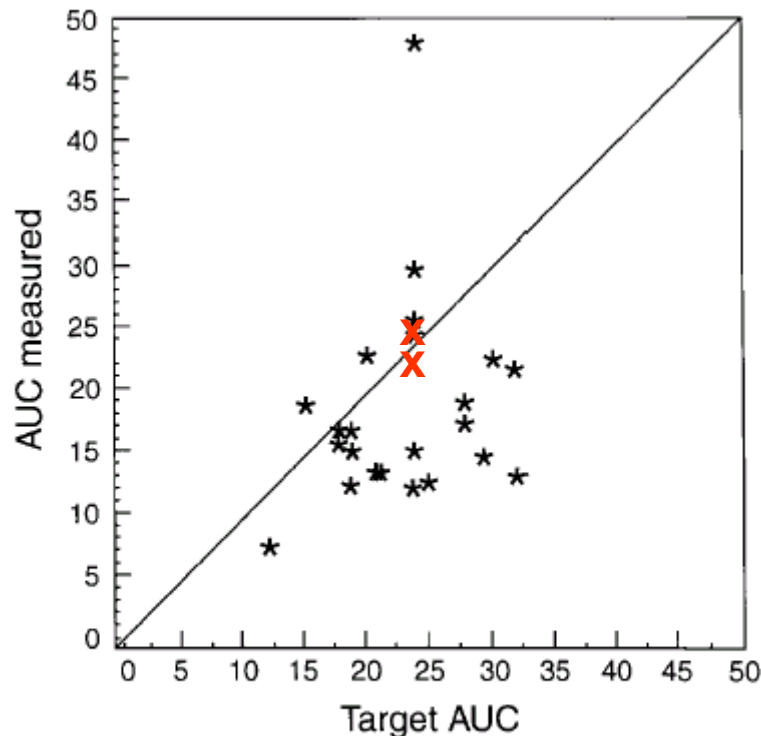


Fig 2. Scatterplot of target AUC with measured AUC in 23 patients treated with high-dose carboplatin administered as 1-hour bolus.

Patient	Previous cisplatin dose (mg/m ²)	Cycle	Target total AUC (mg/mLxmin)	Predicted CL* (mL/min)	Mean observed CL mL/min (CV%)**	Observed total AUC (mg/mLxmin)	Total dose (mg)	Neuro-otic Commun Toxicity Criteria
1	400	1	24	181	150 (6%)	25.0	3750	2
		2	24	162	121 (8%)	26.5	3210	
		3	16	130	111 (NE***)	NE	1805	
2	400	1	24	226	142 (5%)	24.8	3500	NE
		2	24	174	121 (2%)	24.1	2940	
3	400	1	24	126	66 (26%)	24.0	1595	3
		2	24	116	84 (15%)	25.1	2145	
4	700	1	24	188	127 (9%)	25.0	3230	3
		2	24	162	126 (12%)	25.7	3180	
		3	8	179	139	7.1	990	
5	200	1	24	238	191 (3%)	24.2	4620	3
		2	24	255	193 (8%)	24.4	4650	
		3	16	246	174 (3%)	16.0	2780	

Perfusion prolongée: C_{ss}

- Melphalan [Pinguet et al]
- 5-fluoro-uracile [Déporte-Fety, Gamelin, Milano]

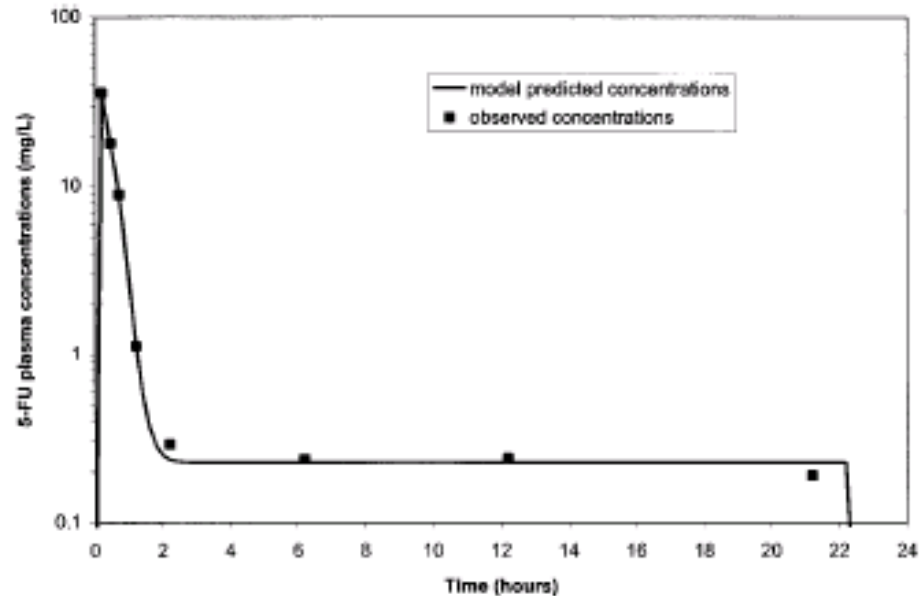
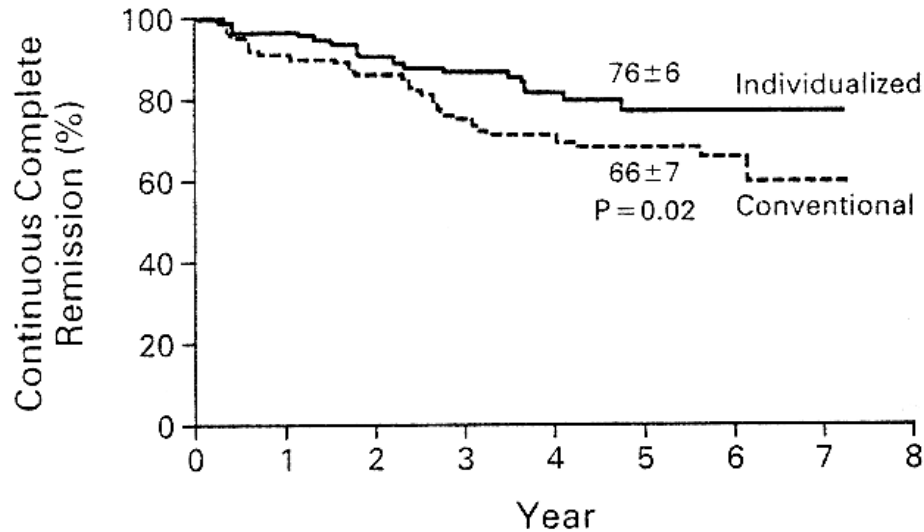


Fig 2. Plasma concentrations of 5-fluorouracil given by 10-minute infusion of 400 mg/m² followed by 22-hour infusion of 600 mg/m² in one patient. Curve corresponding to the two-compartment model with nonlinear elimination from the central compartment is shown.

Etude randomisée: enfants et Leuc. Aiguë Lymph

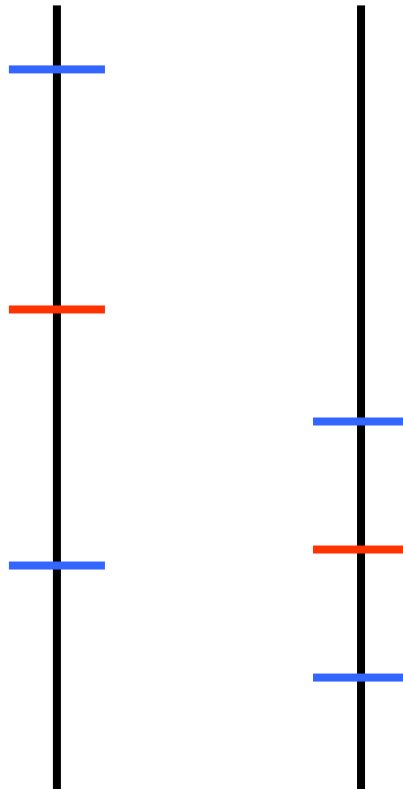


Doses individualisées de méthotrexate, téniposide et cytarabine (traitement d'entretien, prolongé)

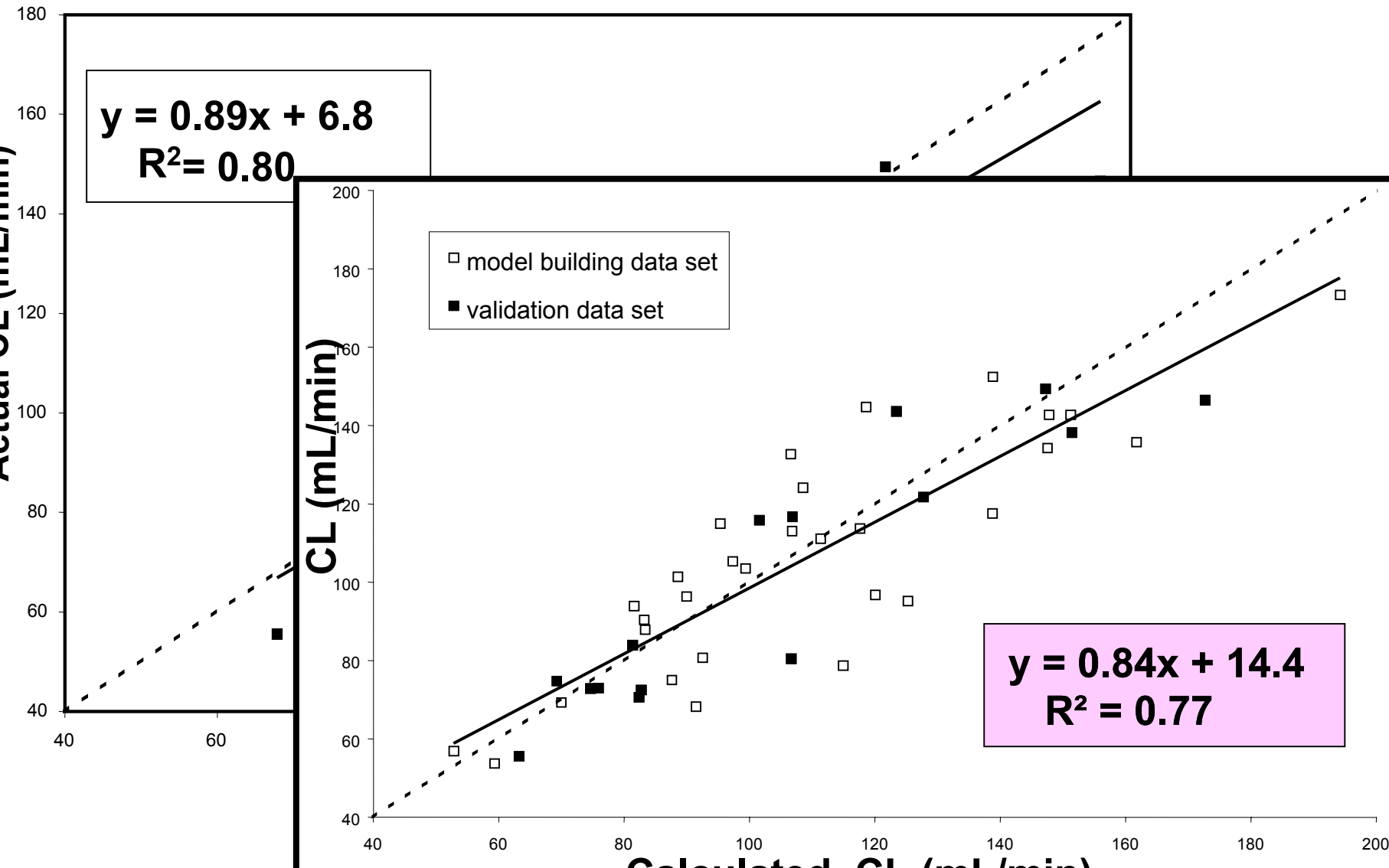
Conclusion

- Drug monitoring: pemetrexed
- Covariables: topotecan (Clairance Créatinine et Perf. Status)
- Améliorer et Homogénéiser les pratiques
- Voie orale: capécitabine
- Thérapeutiques ciblées : imatinib

Dose (facteur 2) et variabilité inter-individuelle (50%)

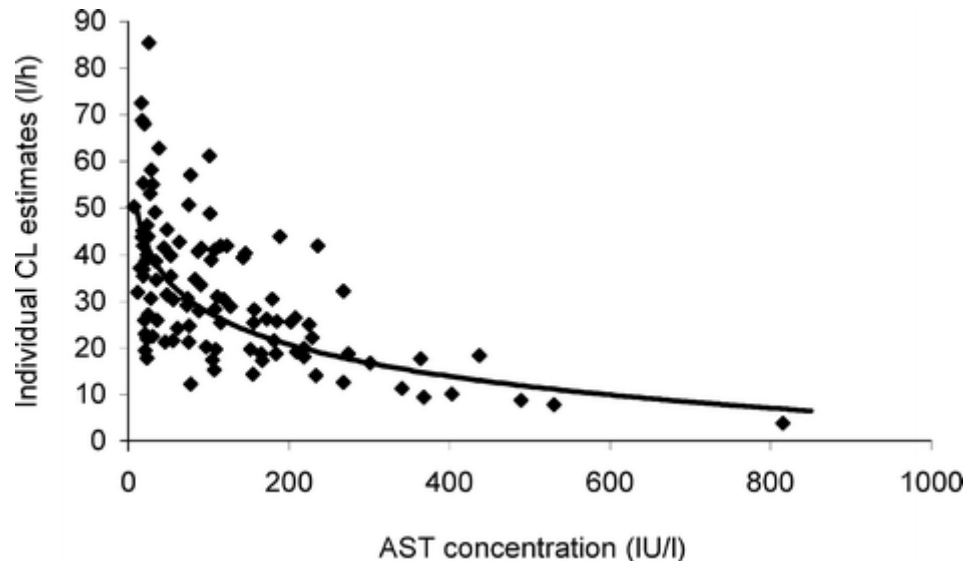


Carboplatin

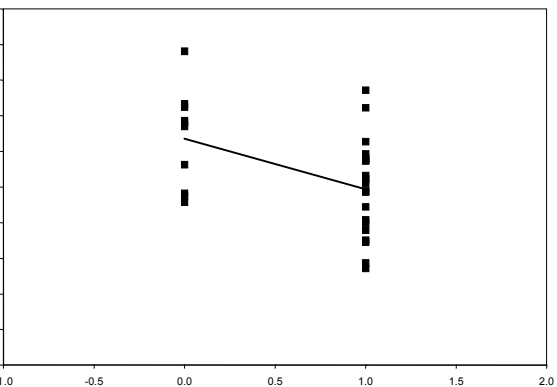


Aspartate aminotransferase level and **epirubicin** CL

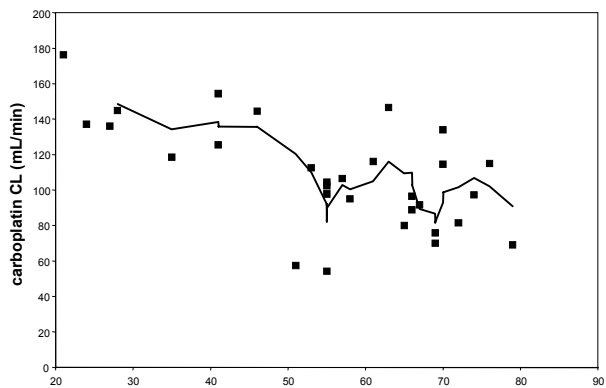
[A population model of epirubicin pharmacokinetics and application to dosage guidelines. Ralph, Thomson et al, Cancer Chemother Pharmacol 2003]



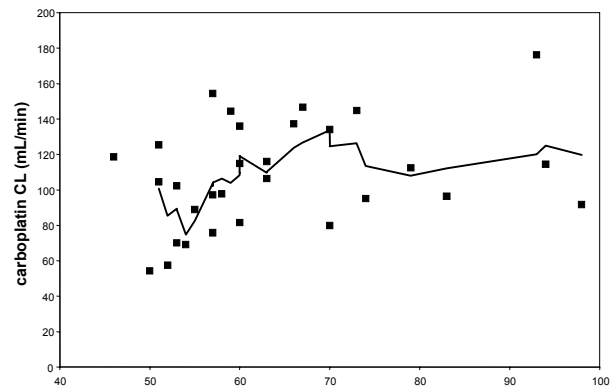
Moreover, a weak **negative** relationship between BSA and CL was observed



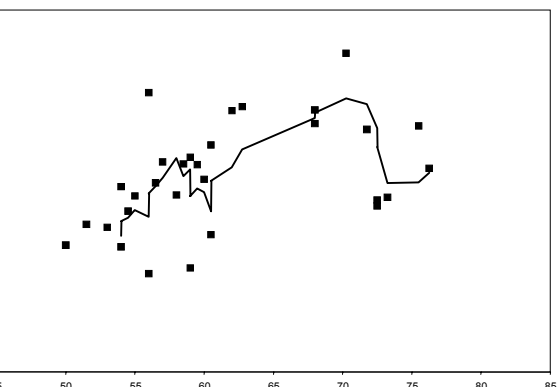
sex (=0 for male, =1 for female)



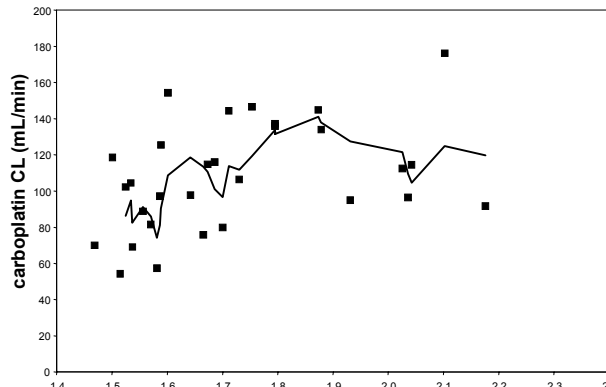
age (yrs)



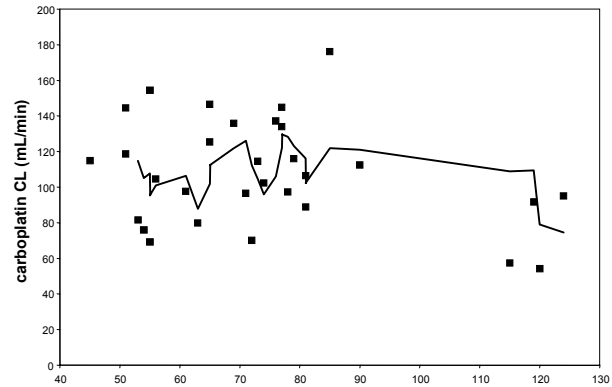
body weight (kg)



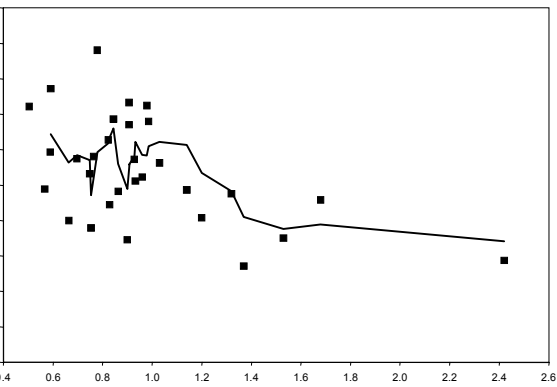
ideal body weight (kg)



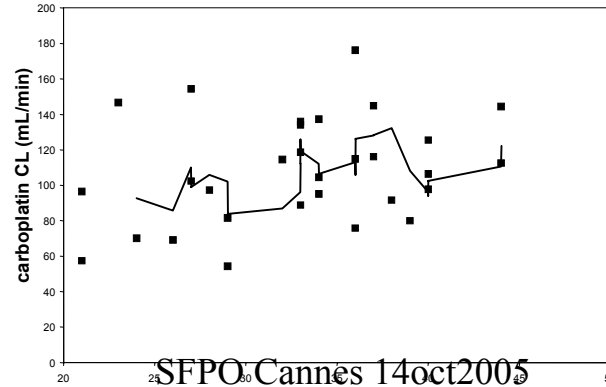
body surface area (m²)



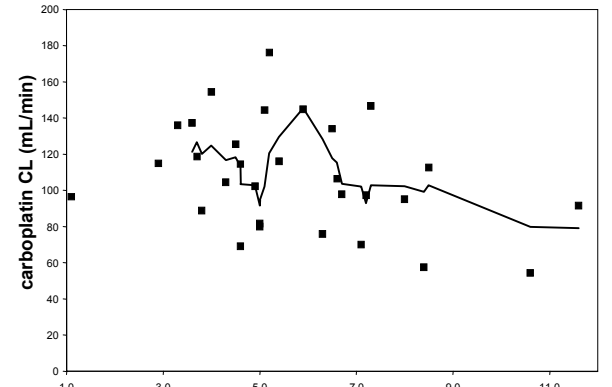
serum creatinine (µmol/L)



serum cystatin C (mg/L)

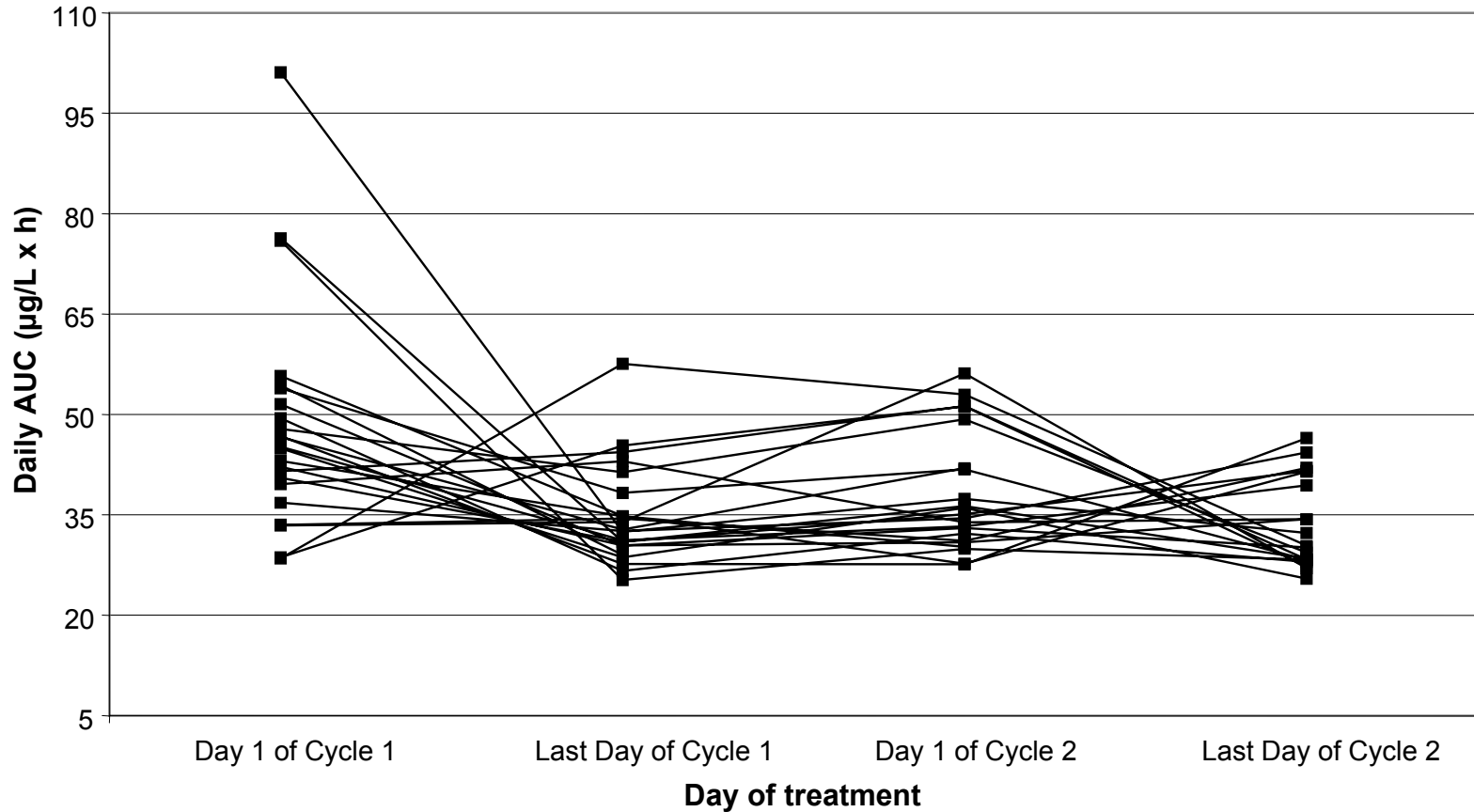


serum albumin (g/L)



serum urea nitrogen (mg/dL)

Phase I topotecan: nombre de jours avec AUCquot = 35



$$CL_p = (12.8 + 2.1 \times CrCl) \times (1 - 0.12 \times PS)$$

AUC moyenne (extrêmes) = 37.1 (23.2 - 59.9) $\mu\text{g/L} \times \text{h}$ (CV = 25%)