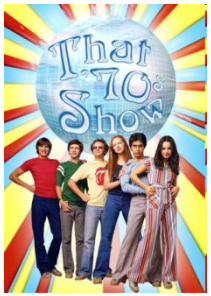
Chimiothérapie anticancéreuse & sujet âgés: particularités pharmaco

Dr Joseph Ciccolini
Laboratoire de Pharmacocinétique
Inserm- U911
CHU Timone
UFR Pharmacie
F-Marseille

- Chimiothérapies & sujets âgés:

✓ C'est quoi un sujet âgé?

70's

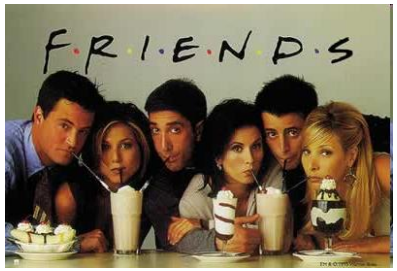


50 ans

80's

60 ans

90's



70 ans

2000's

75-80 ans

✓ C'est quoi une chimiothérapie?

FOLFIRINOX

≠

GEMZAR

- Chimiothérapies & sujets âgés:

✓ Déficit d'essai clinique « onco-gériatrie »!

✓ 3% des essais randomisés, 1.6% méta-analyses concernent sujets âgés!

✓ Patients inclus < 65 ans… ou critères trop stricts!

✓ Outils décisionnels inadaptés

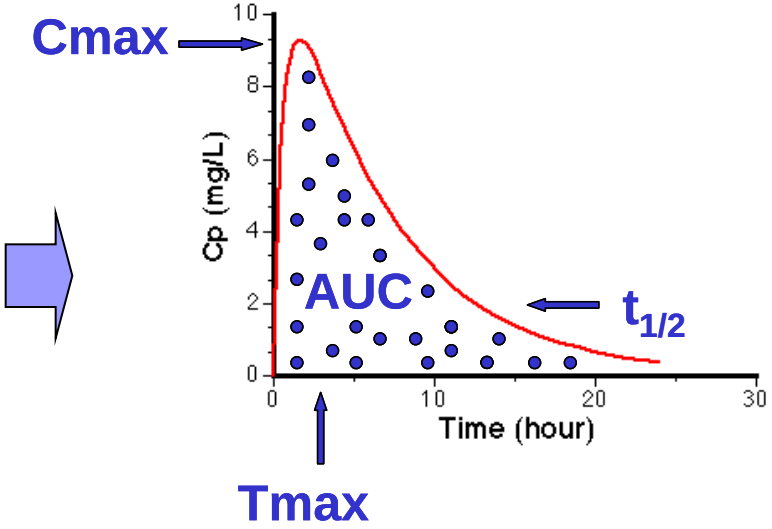
✓ Pas de particularisme sur biomarqueurs (K-Ras, B-Raf, Her-2, etc…)

✓ Particularismes pharmacocinétiques (réponse, survie, toxicité).
Touche l'ensemble des processus A.D.M.E!

✓ Quelques particularismes pharmacodynamiques (réponse, survie).

✓ Plus grande sensibilité à certaines toxicités!

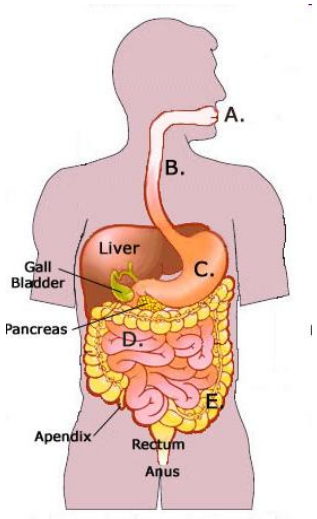
- Particularismes pharmacocinétiques (réponse, survie, toxicité).



- Particularismes pharmacocinétiques (réponse, survie, toxicité).

- ✓ Hypertension,
- ✓ Cholestérol,
- ✓ Insuffisance rénale,
- ✓ Insuffisance hépatique,
- ✓ Diabètes,
- ✓ Pathologies ostéo-articulaires,
- ✓ Malnutrition,
- ✓ Polymédications
- ✓ Confusion mentale
- ✓ **…..**

- Modifications de la biodisponibilité orale:



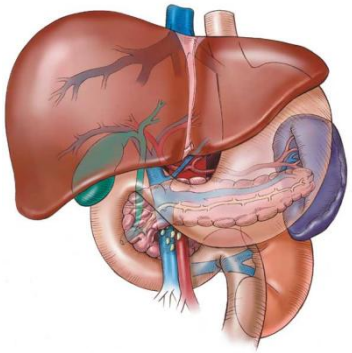
- ✓ Diminution des flux sanguins splanchniques
- ✓ Altération de la motilité intestinale
- ✓ Perte d ’activité des enzymes intestinales

Risque perte efficacité !

Risque majoration des tox !

- Modifications de la distribution:

✓ Diminution de l ’albuminémie, de l ’hémoglobinémie.
✓ Modification balance masse grasse/masse maigre.
✓ Baisse des débits de perfusion.
✓ Diminution des fluides intracellulaires.



- Modifications du métabolisme:

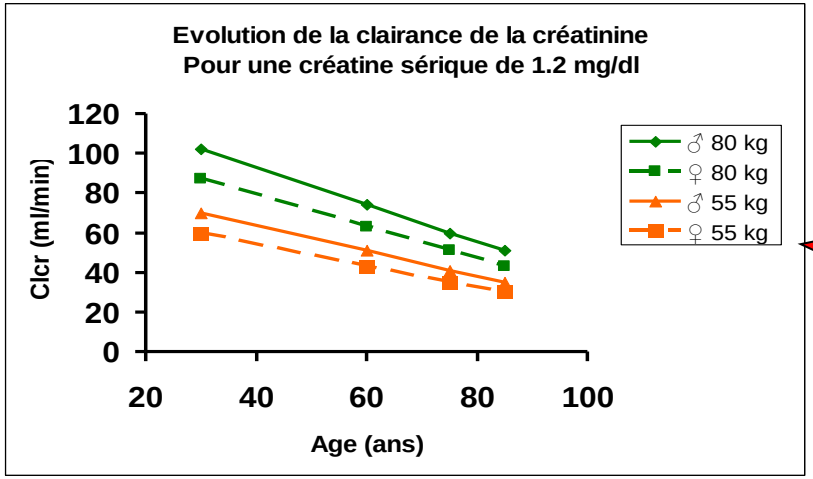
✓ Baisse des débits de perfusion hépatique.
✓ Perte de fonctionnalité enzymatique.
✓ Diminution des capacités de détoxification.
✓ Altération de la fonction biliaire.

Risque majoration des tox !

- Modifications de l ’excrétion:

✓ Baisse du débit de filtration glomérulaire!

✓ Baisse du débit de perfusion rénale.



Risque majoration des tox !

- Baisse de l’excrétion de tous les cytotoxiques majoritairement éliminés par voie urinaire.
- Ex: sels de platine: plus forte survenue de tox chez les patients âgés!

- Chimiothérapies & sujets âgés:

✓ Quand devrait-on adapter les posologies?

- Molécules à index thérapeutique étroit.

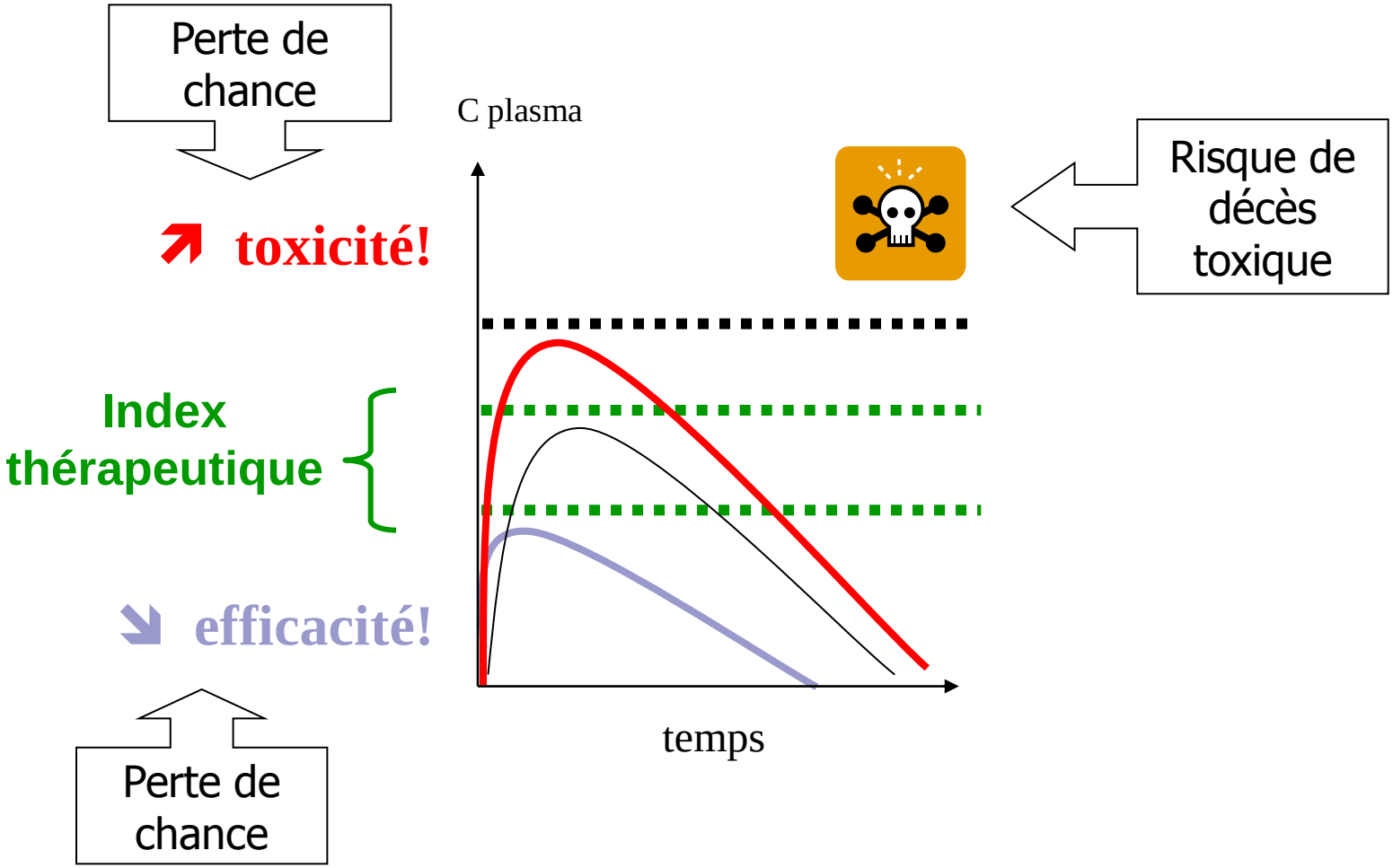
- Molécules à forte variabilité PK.

- Molécules dont associations PK/PD clairement établies.

= tous les cytotoxiques

= thérapies ciblées ???

- Particularismes chimio anticancéreuse: index thérapeutique étroit!



- Relations PK/efficacité:

Médicament	Paramètre PK	Réponse
5FU	AUC	Colorectal
Cyclophosphamide	AUC	Sein
Etoposide	AUC, Css	Poumon
Carboplatine	AUC	Ovaire
Docétaxel	AUC, t>0.8mg/l	Poumon

d'après Tranchand et al. GPCO 2008

- Relations PK/toxicité:

Hématotoxicité	**AUC**	**5-FU, Doxorubicine, VP16, CPT11, Topotécan, L-PAM, Docétaxel, Vinorelbine**
	Cmax, Css	**Doxorubicine, Topotécan**
Cardiotoxicité	**AUC**	**Doxorubicine, Epirubicine, Cyclophosphamide**
	Cmax, Css	**Doxorubicine, Epirubicine, Cyclophosphamide**
Néphrotoxicité	**Cmax**	**CDDP**
Neurotoxicité	**AUC métab**	**Ifosfamide**
GI toxicité	**AUC**	**5-FU, CPT11, Topotécan**

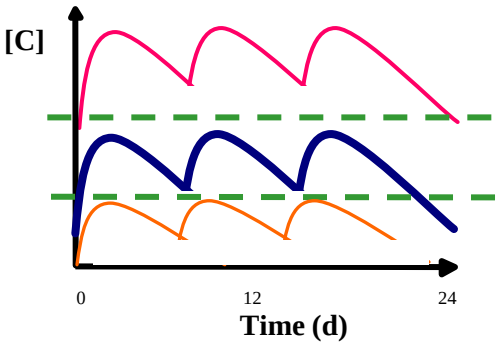
d'après Tranchand et al. GPCO 2008

- Thérapies ciblées per os

- Relation exposition/tox exposition/réponse avec l ’ensemble des cytotoxiques!

- Relation exposition/efficacité?

- Taux résiduels à atteindre pour garantir réponse?

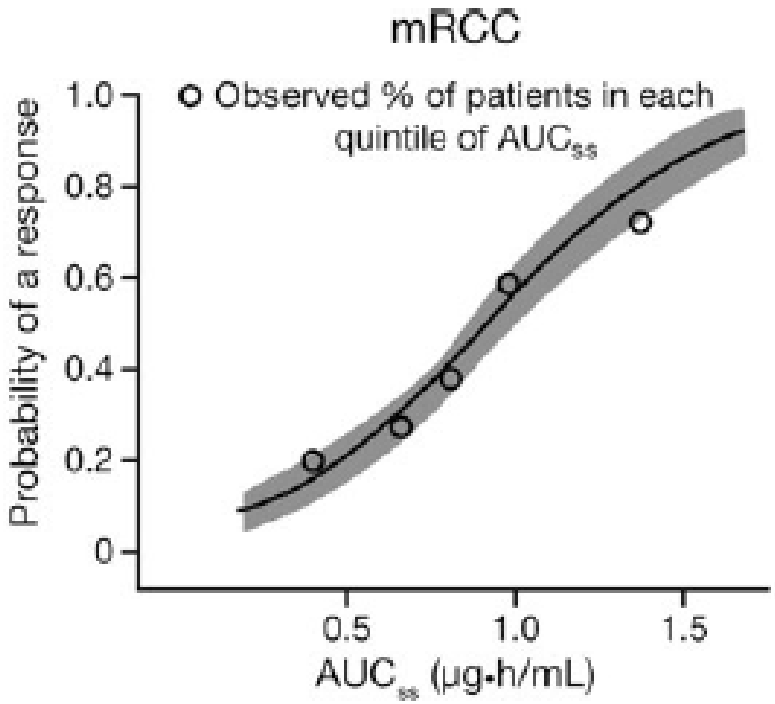


- « Jurisprudence imatinib »: 5 ans d’attente entre A.M.M. et établissement d’un seuil d ’efficacité à 1 000 ng/ml pour réponse moléculaire majeure!

- Relations exposition/efficacité avec
  - pazopanib
  - éverolimus
  - sunitinib

- Relations PK/efficacité:

Fig. 3 Probability of a partial or complete response (by RECIST criteria) versus average daily exposure (mean daily AUC at steady state, AUC_{ss}) to sunitinib. *Lines* represent model prediction and *shaded area* represents 95% confidence interval. Modeling results only displayed for relationships displaying statistical significance



Sunitinib (Sutent)

- Relations PK/efficacité:

Hot Topic Cancer Treatment Reviews

Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors

Heinz-Josef Klümpen [a,*,1], Caroline F. Samer [b,c,1], Ron H.J. Mathijssen [d], Jan H.M. Schellens [e]
Howard Gurney [g]

Table 4
Pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations.

Drug	Correlation	PK parameter	Outcome	Reference
Erlotinib	Yes	AUC and C_{max}	Rash	53
	No	AUC and C_{max}	Diarrhea	53
	Yes	AUC_{24}	Cutaneous toxicity	52
	Yes	Css_{min}	Time to progression (and ↓ p-EGFR)	139
	Yes	C_{ss} and C_{min}	Survival	140,141
Gefitinib	Yes	Unbound gefitinib AUC	Diarrhea	74
	No	Unbound gefitinib AUC	Rash	
	Yes	Unbound gefitinib AUC	↓ pMAPK	
Imatinib	Yes	Plasma C_{min}	Response	13
	No	Serum levels	Tissue levels in tumor	142
	Yes	Higher dose (800 mg *vs.* 400 mg)	Progression-free survival (GIST with *KIT* exon 9 mutants)	143
	Yes	AUC	Neutropenia	144
	Yes	Higher dose (800 mg *vs.* 400 mg)	Cytogenetic and earlier molecular responses (CML)	145
	Yes	Free AUC	Response (GIST)	28
Lapatinib	Yes	C_{min}	Response	112
Sorafenib	No	C_{ss}	DCE-MRI response	146
Sunitinib	Yes	AUC	Response	147
Vatalanib	Yes	C_{min}, AUC and C_{max} (day 2)	Outcome	49–51

AUC: area under the curve, Cmax: maximal concentration, Cmin: minimal concentration, CML: chronic myeloid leukemia, Css: concentration at steady state, CV coefficient of variation, DEC-MRI: dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, GIST: gastroinestinal stromal tumor.

- Anticorps Monoclonaux!

Cancer Therapy: Clinical

Clinical Cancer Research

Cetuximab Pharmacokinetics Influences Progression-Free Survival of Metastatic Colorectal Cancer Patients

Nicolas Azzopardi[1,2], Thierry Lecomte[1,2,3], David Ternant[1,2,4], Michelle Boisdron-Celle[6], Friedrich Piller[7], Alain Morel[6], Valérie Gouilleux-Gruart[1,2,5], Céline Vignault-Desvignes[1,2,4], Hervé Watier[1,2,5], Erick Gamelin[6], and Gilles Paintaud[1,2,4]

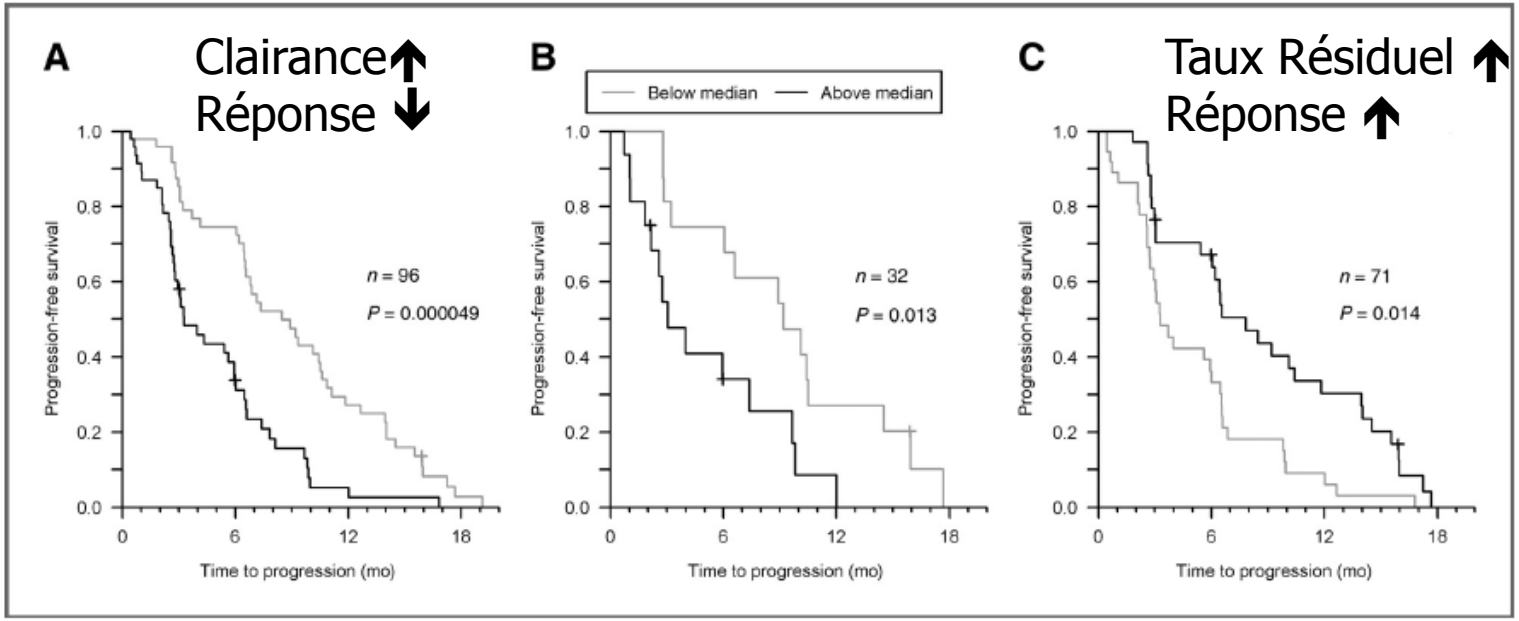


Figure 2. Kaplan–Meier curves of PFS according to (A) cetuximab global clearance in all patients, (B) cetuximab global clearance in patients with wild-type *KRAS* tumor, and (C) cetuximab residual concentration on day 14. Patients with values above and below the median value are displayed as black and gray lines, respectively.

- Anticorps Monoclonaux!

Variable	Strata	Median Time to Progression (days)	p-value
AUC_{inf}	**> 4050 µg/mL.day**	**293**	**0.0059**
	≤ 4050 µg/mL.day	**84**	
CL	> 2.56 mL/kg/day	92	0.0018
	≤ 2.56 mL/kg/day	219	
C_{max}	> 270 µg/mL	233	0.1721
	≤ 270 µg/mL	171	
k_{10}	> 0.0629 / day	152	0.2804
	≤ 0.0629 / day	207	
Vol	> 39.3 mL/kg	171	0.0459
	≤ 39.3 mL/kg	213	

Approval package, *FDA* 2004

- Particularité liée à l'efficacité?

✓ Fréquence accrue de certaines mutations (Bcl2, p53….), plus grande fréquence d'instabilité micro-satellitaire (MSI).

✓ Pas de modification des biomarqueurs prédictifs de réponse aux thérapies ciblées anti-EGFR!

✓ Accumulation de PgP, anoxie cellulaire…..

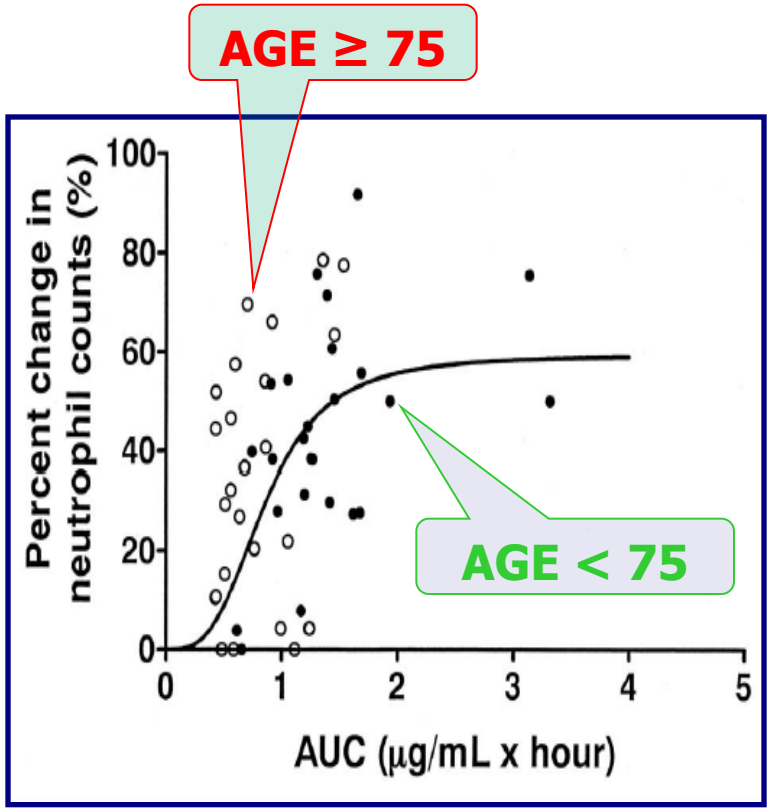
✓ **Chimiosensibilité moindre chez le patient âgé?**

✓ **Il est généralement admis que les chimiothérapies sont aussi efficaces chez le patient âgé que chez le patient adulte.**

✓ Ex: lymphome non-hodgkinien, LLC, colorectal, poumons: taux de réponses identiques en gériatrie…… **lorsque les protocoles <u>standards</u> sont utilisés!**

- **Plus grande sensibilité à certaines toxicités!**

  - Ex: Tox Hematologique/docetaxel



Minami et al. J Clin Oncol 2004

à AUC <u>équivalente</u>, les patients >75 ans développent plus de tox hématologique.

- Plus grande sensibilité à certaines toxicités!

  - Ex: Tox Hematologique/docetaxel

  - Ex: Tox Cardiaque / Anthracyclines

    Diminution de l'index cardiaque et de la fraction d'éjection ventriculaire gauche.

- Plus grande sensibilité à certaines toxicités!

  - Ex: anti-EGFR (panitumumab, cetuximab)

Colorectal: majoration du risque de toxicité cutanée et digestive chez les patients > 65 ans (cf. essais PETAC-8, PRIME).

Mécanisme encore inconnu – probablement pharmacocinétique!

- Plus grande sensibilité à certaines toxicités!

  - Ex: anti-EGFR (panitumumab, cetuximab)

  - Ex: bévacizumab en gériatrie: peu de recul, mais risque d'HTA lié à inhibition du VEGF ou action au niveau glomérulaire!

  - Ex: sunitinib en gériatrie: peu de recul, mais risque accru d'HTA!

  - Ex: sorafenib en gériatrie: peu de recul, mais risque accru d'HTA!

L'âge ne constitue pas une contre-indication!

- Que faire au lit du patient?

✓ Maintien d'une qualité de soin optimale:

Limiter le risque de toxicités chimio-induites!

Amener une réponse thérapeutique.

✓ **Réduire unilatéralement les doses ou utiliser des molécules moins agressives n'est plus la bonne solution!**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MAY 14, 2009 VOL. 360 NO. 20

Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer

Hyman B. Muss, M.D., Donald A. Berry, Ph.D., Constance T. Cirrincione, M.S., Maria Theodoulou, M.D., Ann M. Mauer, M.D., Alice B. Kornblith, Ph.D., Ann H. Partridge, M.D., M.P.H., Lynn G. Dressler, Ph.D., Harvey J. Cohen, M.D., Heather P. Becker, Patricia A. Kartcheske, B.S., Judith D. Wheeler, M.P.H., Edith A. Perez, M.D., Antonio C. Wolff, M.D., Julie R. Gralow, M.D., Harold J. Burstein, M.D., Ph.D., Ahmad A. Mahmood, M.D., Gustav Magrinat, M.D., Barbara A. Parker, M.D., Ronald D. Hart, M.D., Debjani Grenier, M.D., Larry Norton, M.D., Clifford A. Hudis, M.D., and Eric P. Winer, M.D., for the CALGB Investigators*

- Capecitabine *VS.* CMF <u>ou</u> cyclophosphamide + doxo
- Décès / récidive dans le bras capécitabine: H.R. 2.09, p<0.001
- DFS à trois ans: 65 (capécitabine) VS. 86% (CMF)!

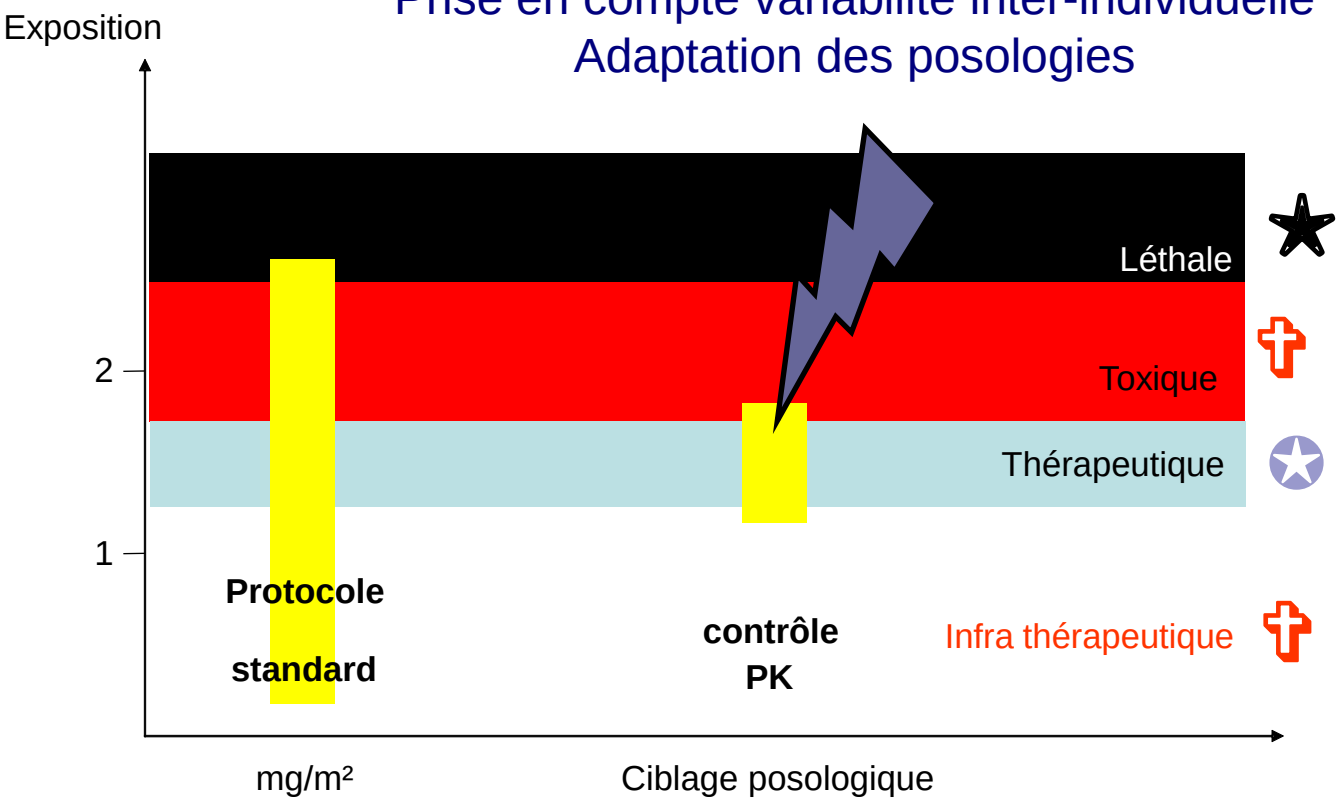
CONCLUSIONS

Standard adjuvant chemotherapy is superior to capecitabine in patients with early-stage breast cancer who are 65 years of age or older. (ClinicalTrials.gov number, NCT00024102.)

- Que faire au lit du patient?

✓ Maintien d'une qualité de soin optimale:

Prise en compte variabilité inter-individuelle
Adaptation des posologies

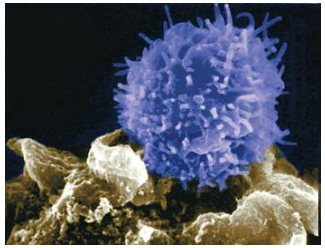


- Que faire au lit du patient?

- ✓ Traquer les interactions médicamenteuses.
- ✓ Patients polymédiqués.
- ✓ Patients automédiqués.
- ✓ Phytothérapie.
- ✓ Identifier les causes génétiques de surtoxicités / échappement (pharmacogénétique).
- ✓ Identifier les co-morbidités modifiant la PK.

- Que faire au lit du patient?

Un patient unique



Une tumeur unique

Un traitement unique

….

Avec individualisation des doses!

Merci de votre attention !