

Nicolas Widmer¹

Suivi thérapeutique des concentrations d'inhibiteurs de tyrosine kinase et d'autres médicaments oncologiques

Les médicaments anticancéreux sont souvent caractérisés par une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle, des relations entre concentration et réponse clinique et une marge thérapeutique étroite. Pourtant, le suivi thérapeutique des concentrations de ces médicaments (TDM) est encore rare en oncologie.

Les bases scientifiques justifiant un TDM des nouvelles thérapies ciblées orales sont encore très hétérogènes. Cependant, d'assez solides évidences existent pour l'imatinib et certaines apparaissent progressivement pour d'autres composés. A côté de cela, le TDM est aussi pratiqué dans des situations spécifiques de traitement par certaines chimiothérapies conventionnelles.

Des efforts considérables restent toutefois à réaliser pour mieux caractériser la pharmacocinétique de ces médicaments, pour préciser leurs relations concentration-effet et pour conduire des études prospectives randomisées évaluant le bénéfice clinique de l'approche TDM en oncologie.

Médecine personnalisée et suivi thérapeutique des médicaments

La médecine personnalisée connaît un essor important ces dernières années, notamment dans le contexte du développement de la génétique [1]. L'oncologie est un domaine particulièrement concerné, avec l'apparition de nouvelles possibilités d'individualisa-

tion thérapeutique (ex: erlotinib en première intention dans le traitement des cancers du poumon non à petite cellules EGFR+) [2]. Une individualisation des doses *a priori* de certains anticancéreux sur la base du profil pharmacogénétique du patient devrait aussi être rendu possible (ex: polymorphisme du gène ABCB1 et métabolisme/distribution de l'irinotecan, ainsi que polymorphisme du CYP2D6 et bioactivation du tamoxifène) [3]. En parallèle, des approches phénotypiques d'individualisation posologique *a posteriori*, telles que le suivi thérapeutique des médicaments (*therapeutic drug monitoring*; TDM) sont de plus en plus promues pour la personnalisation des thérapies oncologiques [4]. De façon générale, le TDM

consiste en la mesure des concentrations d'un médicament afin d'adapter individuellement sa posologie [5, 6]. Diverses situations cliniques peuvent motiver une démarche TDM, comme une réponse insuffisante au traitement, l'apparition d'une toxicité, une suspicion d'interaction médicamenteuse ou un doute sur la compliance. Tous les médicaments mesurables en laboratoire ne possèdent toutefois pas toutes les caractéristiques requises pour un programme de TDM (forte variabilité des concentrations entre patients, relations concentration-effet établies et faible marge thérapeutique, démonstration d'un bénéfice clinique de l'approche à travers d'études prospectives, etc.) [7].

Quel suivi thérapeutique des médicaments en oncologie ?

Les médicaments anticancéreux sont précisément caractérisés par une variabilité pharmacocinétique substantielle, associée à une courbe concentration-réponse assez raide avec faible marge thérapeutique. Il est donc surprenant que le TDM ne soit pas davantage appliqué à cette classe thérapeutique. Plusieurs explications peuvent expliquer ce phénomène, notamment:

1. manque de données de pharmacocinétique de population de ces médicaments et absence fréquente de cible claire de concentration;
2. difficultés analytiques et logistiques (difficulté de mesures des métabolites actifs et des concentrations in-

tratumorales ou libres, processus TDM relativement lent, etc.);

3. schémas d'administration cycliques pour les chimiothérapies conventionnelles.

Le suivi thérapeutique des traitements ciblés

Les thérapies ciblées orales, en particulier les inhibiteurs de tyrosine kinase (*tyrosine kinase inhibitors*; TKI), font l'objet d'un fort intérêt en oncologie à l'heure actuelle. Les bases scientifiques justifiant un TDM de ces nouvelles thérapies sont cependant encore très hétérogènes. Elles représentent pourtant des candidats intéressants pour une optimisation posologique car elles sont administrées de façon chronique rendant aisée des adaptations posologiques [8]. De plus, leur coût élevé motiverait une optimisation et une individualisation rigoureuse de leur posologie [9].

L'imatinib, archétype des TKI, utilisé notamment dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (CMC) et des tumeurs stromales d'origine digestive (GIST), a focalisé beaucoup d'efforts de recherche dans le domaine du TDM. La grande variabilité interindividuelle de sa pharmacocinétique, associée à la mise en évidence de concentrations résiduelles cibles corrélées à une meilleure réponse apportent au TDM de ce médicament des arguments solides [10].

Actuellement, des évidences émergent aussi pour de nouveaux TKI tels que le

Le TDM consiste en la mesure des concentrations d'un médicament afin d'adapter individuellement sa posologie.

¹ Dr Nicolas Widmer, Division de Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et Université de Lausanne

Therapeutisches Drug-Monitoring der Konzentration von Tyrosinkinase-Inhibitoren und anderen Onkologika

Zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzte Arzneimittel sind oft durch eine erhebliche interindividuelle pharmakokinetische Variabilität, eine konzentrationsabhängige klinische Wirkung und eine geringe therapeutische Breite gekennzeichnet. Dessen ungeachtet wird therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) in der Onkologie noch selten durchgeführt. Die wissenschaftlichen Grundlagen für TDM im Rahmen gezielter Therapien mit neueren oralen Arzneistoffen sind noch relativ unvollständig. Im Fall von Imatinib liegen allerdings einigermaßen sichere Daten vor, auch für andere Wirkstoffe stehen immer mehr Werte zur Verfügung. Darüber hinaus wird TDM in bestimmten Fällen auch im Rahmen einer konventionellen Chemotherapie eingesetzt. Dennoch bleibt noch viel zu tun, um die Pharmakokinetik dieser Medikamente besser zu bestimmen, die Beziehungen zwischen Konzentration und Wirkungen zu präzisieren und den klinischen Nutzen des TDM in der Onkologie durch randomisierte Prospektivstudien nachzuweisen.

nilotinib, le dasatinib, l'erlotinib, le sunitinib, le sorafenib, mais aussi pour les inhibiteurs de mTOR utilisés en oncologie (ex. évérolimus) ou pour certaines thérapies hormonales (ex: tamoxifène et son métabolite actif l'endoxifène) [11]. Par contre, il y a moins d'éléments pour soutenir l'utilisation du TDM des anticorps monoclonaux (-mab). Globalement, une augmentation du niveau de preuve en faveur du TDM pour toutes ces nouvelles molécules,

ne pourra cependant se faire que sur la base des résultats d'études prospectives randomisées, évaluant formellement le bénéfice clinique de cette approche [9].

Et les autres anticancéreux ?

Avant l'engouement pour les thérapies ciblées, les décennies précédentes ont également vu le développement d'approches TDM pour des chimiothérapies anticancéreuses classiques [12]. En effet, de nombreux cytotoxiques présentent aussi les caractéristiques des médicaments optimisables par TDM: large variabilité interindividuelle et relations entre exposition (surtout aire sous la courbe; AUC) et réponse (surtout toxicité).

La difficulté principale réside toutefois dans l'administration cyclique de ces traitements. Une fois l'exposition mesurée, une adaptation de dose n'est plus possible pour le cycle en cours. Une approche TDM permettrait toutefois une adaptation pour le prochain cycle. Malgré tout, la plupart du temps, les adaptations sont réalisées sur la base de l'observation de la toxicité (hématologique, etc.).

Quelques situations font exception et le TDM est pratiqué pour les traitements de méthotrexate (pilotage du traitement de sauvetage à l'acide folinique), 5-Fu (bénéfice clinique démontré par des études randomisées), carboplatine (diminution de la toxicité) et busulfan (minimisation de la toxicité et du risque de rejet lors de transplantation hématopoïétique) [12].

A l'avenir

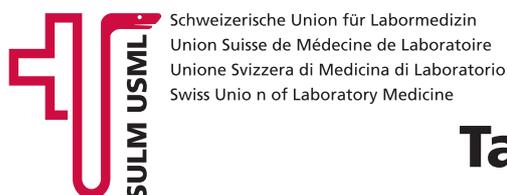
Malgré l'utilisation du TDM en oncologie évoqué dans ces lignes, des efforts considérables restent encore à réaliser pour mieux caractériser la pharmacocinétique de ces médicaments et

pour établir strictement leurs relations concentration-effet en clinique. Globalement, les développements attendus de nouveaux outils TDM au chevet du patient (biosenseurs, assistance informatique) participeront probablement aussi au développement du TDM en oncologie. Toutefois, la conduite d'études prospectives randomisées évaluant le réel bénéfice clinique de l'approche TDM est primordiale avant de promouvoir son utilisation large chez les patients cancéreux.

Correspondance:
Nicolas.Widmer@chuv.ch

Références

- 1 Mooser V. Le rôle du laboratoire dans la médecine individualisée. *Pipette – Swiss Laboratory Medicine* 2013; 10(1): 6–7.
- 2 Mirnezami R, Nicholson J, et al. Preparing for precision medicine. *N Engl J Med* 2012; 366(6): 489–91.
- 3 Houtsma D, Guchelaar HJ, et al. Pharmacogenetics in oncology: a promising field. *Curr Pharm Des* 2010; 16(2): 155–63.
- 4 Beumer JH. Without therapeutic drug monitoring, there is no personalized cancer care. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93(3): 228–30.
- 5 Buclin T, Gotta V, et al. Monitoring drug therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73(6): 917–23.
- 6 Widmer N, Csajka C, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (I): Les principes. *Rev Med Suisse* 2008; 4(165): 1644–8.
- 7 Widmer N, Werner D, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) La pratique clinique. *Rev Med Suisse* 2008; 4(165): 1649–50, 52–60.
- 8 Drenberg CD, Baker SD, et al. Integrating clinical pharmacology concepts in individualized therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93(3): 215–9.
- 9 Buclin T, Widmer N, et al. Who is in charge of assessing therapeutic drug monitoring? The case of imatinib. *Lancet Oncol* 2011; 12(1): 9–11.
- 10 Gotta V, Buclin T, et al. Systematic review of population pharmacokinetic analyses of imatinib and relationships with treatment outcomes. *Ther Drug Monit* 2013; 35(2): 150–67.
- 11 Gao B, Yeap S, et al. Evidence for therapeutic drug monitoring of targeted anticancer therapies. *J Clin Oncol* 2012; 30(32): 4017–25.
- 12 Saleem M, Dimeski G, et al. Target concentration intervention in oncology: where are we at? *Ther Drug Monit* 2012; 34(3): 257–65.



Tagung – Neue Labortarife 2013

Für Mitglieder der Verbände der SULM, Interessierte an der Labormedizin, Gesundheitsfachleute, PolitikerInnen und Medienschaffende.

Donnerstag, 13. Juni 2013, 09.15–12.30 Uhr, Hotel Schweizerhof, Bern
Anmeldung: www.sulm.ch