

Influence du degré d'observance sur la variabilité de l'exposition aux anticancéreux oraux : exemple du sorafénib

DR LAURENT BOURGUIGNON, MCU-PH, HOSPICES CIVILS
DE LYON, UMR 5558 CNRS LBBE, UNIVERSITÉ LYON 1

VINCENT LECLERC (PRÉSENTATEUR), INTERNE EN
PHARMACIE HOSPITALIÈRE, HOSPICES CIVILS DE LYON,
EA 3738 CTO, UNIVERSITÉ LYON 1



Introduction

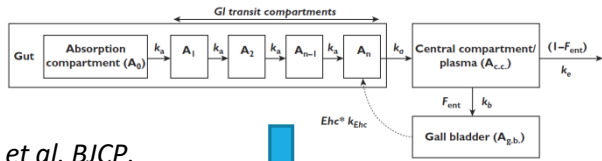
- Augmentation du nombre de chimiothérapies orales
- Observance médicamenteuse relativement faible :
 - Risque de sous-exposition (inefficacité)
 - Risque de variabilité de l'exposition
 - Améliorable via programme d'éducation thérapeutique du patient
- Dans le même temps : standardisation des doses, on néglige la variabilité interindividuelle
- Objectif : comparer la variabilité de l'exposition liée au degré d'observance, et la variabilité interindividuelle d'origine pharmacocinétique (PK)
 - Exemple du Sorafenib

Matériel et Méthode

- **Modèle PK publié (Jain et al, BJCP 2011) :**
 - Système de 6 équations différentielles ordinaires (EDO), distribution des paramètres PK
 - Par simulations de Monte Carlo : génération de 1000 combinaisons de paramètres PK (« patients virtuels »)
- **Modélisation de l'observance :**
 - Processus de Markov à 3 états (oubli de prise, prise normale, double prise)
 - Trois profils d'observance (faible, bonne, excellente) créés avec une matrice de transition (probabilité de passer d'un état à un autre)
- **Résolution du système d'EDO, calcul de l'aire sous la courbe (AUC) :**
 - Variabilité intra-individuelle de l'exposition sur 10 jours
 - Variabilité interindividuelle de l'exposition au dernier jour

Représentation schématique

Modèle pharmacocinétique

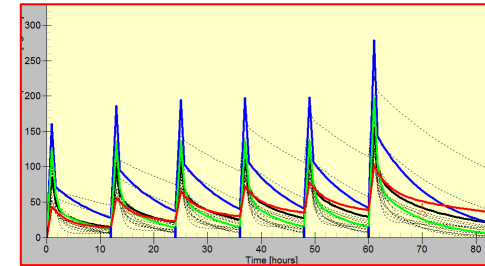


Jain et al, BJCP, 2011

Paramètres pharmacocinétiques

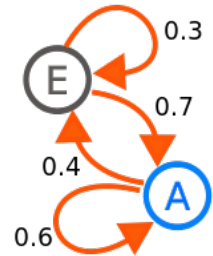
Parameter	Typical estimate
CL/F (l h ⁻¹)	8.13
V/F (l)	213
Mean absorption transit time‡ (h)	1.98
k _{trc} (h ⁻¹)	0.857
F _{ent} ‡	0.498
t* (h)¶	6.13
Proportional residual error (%CV)	51.4
Additive residual error (x 10 ⁻²) (mg l ⁻¹)	1.0003
IIV CL/F (%CV)	18.0
IIV V/F (%CV)	68.7
IIV k _a (%CV)	61.9
IOV CL/F (%CV)	47.7
Correlation CL/F-V/F	0.778

Système d'équations différentielles ordinaires



Simulations de Monte Carlo : génération de 1000 patients virtuels

Processus de Markov : génération de profils d'observance



Résultats

Variabilité intra-individuelle

Profil d'observance	Proportion de doses incorrectes	Coefficient de variation intraindividuelle de l'AUC
Faible	11,34%	10,21%
Bonne	6,28%	7,55%
Excellente	2,77%	5,52%



Effet d'un programme d'amélioration de l'observance

Variabilité inter-individuelle

Pharmacocinétique			Exposition	
Clairance	Volume de distribution	Constante d'absorption	AUC	Cmax
16%	43%	46%	22%	21%

Résultats

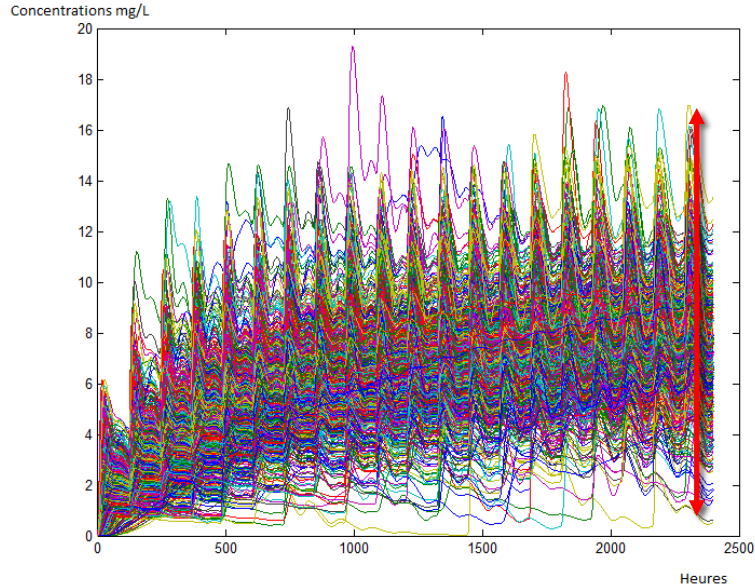


Figure 1: Variabilité des concentrations en fonction du temps pour 1000 patients

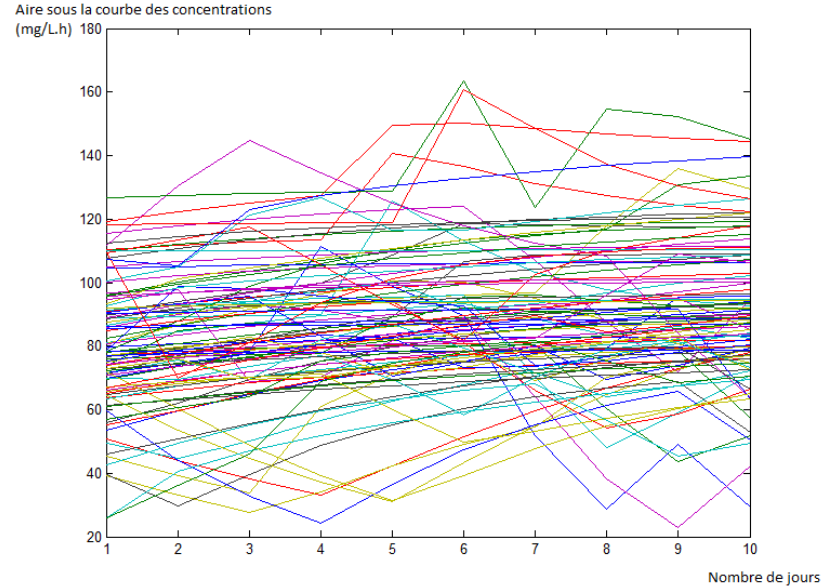


Figure 2: Variabilité de l'exposition (AUC) pour 100 patients

Discussion - Conclusion

- Limites : étude *in silico*, autres sources de variabilité PK, variabilité pharmacodynamique
- Améliorer l'observance :
 - Réduction de la variabilité intra-individuelle de l'exposition
 - Reconnaissance et gestion des effets indésirables...
- Variabilité interindividuelle pharmacocinétique importante, non prise en compte dans le cadre d'une dose fixe

Merci pour votre attention

vincent.leclerc@chu-lyon.fr

laurent.bourguignon@chu-lyon.fr

Poster n° 539