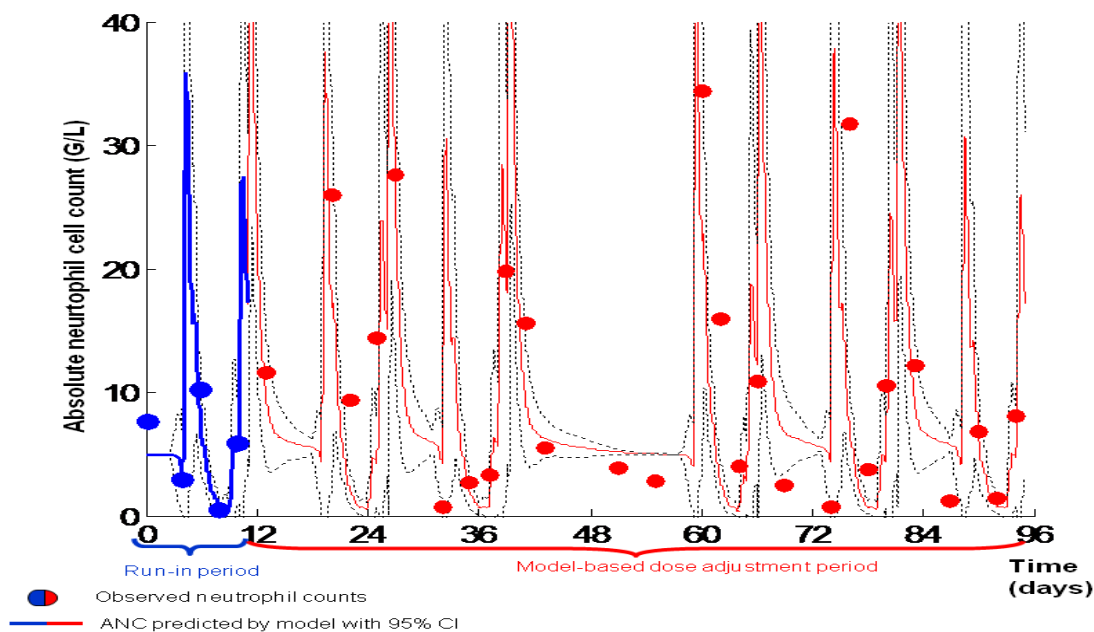


Essai clinique de phase I « modèle I » évaluant une adaptation de la dose de chimiothérapie sur la base d'un modèle PK-PD.

L'association EPIRUBICINE-DOCETAXEL est très efficace dans le traitement du cancer du sein métastatique. Une augmentation de la dose-intensité pourrait augmenter l'efficacité du traitement. Mais cette approche serait limitée par la toxicité hématologique (Viens et al). Iliadis et al. ont développé un modèle mathématique capable de décrire la toxicité hématologique de l'association EPIRUBICINE-DOCETAXEL. Des simulations ont suggéré qu'une administration intensifiée de cette chimiothérapie toutes les 2 semaines, au lieu du schéma standard toutes les 3 semaines, pourrait être possible à condition que les doses de chimiothérapie soient adaptées à chaque cycle en fonction de la toxicité hématologique observée durant le cycle précédent (Iliadis et al., Meille et al.).

Dans un essai clinique de phase Ib, 17 patients atteints de cancer du sein métastatique ont été inclus afin d'évaluer la tolérance et la faisabilité d'un ajustement des doses et du schéma d'administration de l'association EPIRUBICINE-TAXOTERE sur la base des prédictions du modèle mathématique. Durant un premier cycle de traitement, les patients recevaient la chimiothérapie administrée de façon standard et des prélèvements pharmacocinétiques & pharmacodynamiques étaient réalisés. Ces derniers étaient ensuite utilisés pour paramétrer le modèle avec les données individuelles de chaque patient. Cette étude a montré que le modèle pouvait prédire de façon précise l'évolution des globules blancs et guider les doses de chimiothérapie à administrer aux patients. Cette stratégie est donc apparue faisable et a permis d'augmenter la dose-intensité de la chimiothérapie chez des patients sélectionnés sans augmenter la toxicité.

Figure: Observed vs predicted ANC



Viens P, Roché H, Kerbrat P, Fumoleau P, Guastalla JP, Delozier T. Epirubicin--docetaxel combination in first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer: final results of a dose-finding and efficacy study. *Am J Clin Oncol*. 2001 Aug;24(4):328-35.

Iliadis A, Barbolosi D. Optimizing drug regimens in cancer chemotherapy by an efficacy-toxicity mathematical model. *Comput Biomed Res* 2000;33:211-26.

Meille C, Iliadis A, Barbolosi D, Frances N, Freyer G. An interface model for dosage adjustment connects hematotoxicity to pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2008;35:619-33.

You B, Meille C, Barbolosi D, et al. A mechanistic model predicting hematopoiesis and tumor growth to optimize docetaxel + epirubicin (ET) administration in metastatic breast cancer (MBC): Phase I trial.