

ETUDE DE PHASE 1 PHARMACOCINÉTIQUE ET DE RECHERCHE DE DOSE TOXIQUE DE L'HOMOHARRINGTONINE (HHT) CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE MYÉLOIDE AIGUE

C. Bardin¹, S. Sentenac¹, V. Lévy², A. Vekhoff³, F. Chast¹



(1) Service de Pharmacie-Pharmacologie-Toxicologie

Hôtel-Dieu - AP-HP

(2) CIC Hôpital St-Louis

(3) Département d'Héмато-Oncologie – Hôtel-Dieu



2005

L'homoharringtonine

- Alcaloïde cytotoxique (*Cephalotaxus harringtonia*)
- Mise à disposition d'une forme purifiée hémisynthétique
- Intérêt clinique dans les hémopathies malignes myéloïdes
- Métabolisme hépatique +++, demi-vie d'élimination = 9 h
- Premières études: iv bolus
 - ➔ myélosuppression, et **hypotension dose-dépendante**
- Etudes en perfusion continue iv [5 mg/m²/j]:
 - ➔ myélosuppression, hypoglycémies, pas d'hypotension
- Optimisation du rapport bénéfice/risque :
 - ➔ optimisation des modalités d'administration

Objectifs de l'étude

- **Intérêt de la voie sous-cutanée:**

- Perfusion continue iv sur plusieurs jours: contraignante dans la prise en charge ambulatoire
- Intérêt potentiel de la voie sous-cutanée (confort de vie)

Objectifs de l'étude :

- **Principal :**

détermination de la dose maximale tolérée (DMT) d'HHT dans le traitement des hémopathies myéloïdes en phase avancée

- **Objectifs secondaires:**

- ✓ **pharmacocinétique de l'HHT par voie sous-cutanée**
- ✓ Evaluation du taux de rémission et survie patients
- ✓ Etude des mécanismes de résistances et modifications d'expression des protéines du cycle cellulaire

Matériels et méthodes

- **Critères d'inclusion:**

- Patients atteints de LMC résistante ou réfractaire à l'IFN α
- LMC en phase d'accélération ou d'acutisation
- LAM

- **Méthodologie:**

- Détermination de la DMT : méthode séquentielle bayésienne en partant de 0,6 mg/m².

- **Volet pharmacocinétique :**

- Prélèvements sanguins : 14 pvts par malade
J3 – J5 (état d'équilibre) – J9 (dernière injection)

- Méthode dosage:

CLHP avec détection spectrofluorimétrique (limite de quantification: 0,5 mg/m²).

- Paramètres pharmacocinétiques calculés:

T_{\max} , C_{\max} , C_{\min} , ASC, Clairance Cl_T , V_d , $T_{1/2}$

Résultats

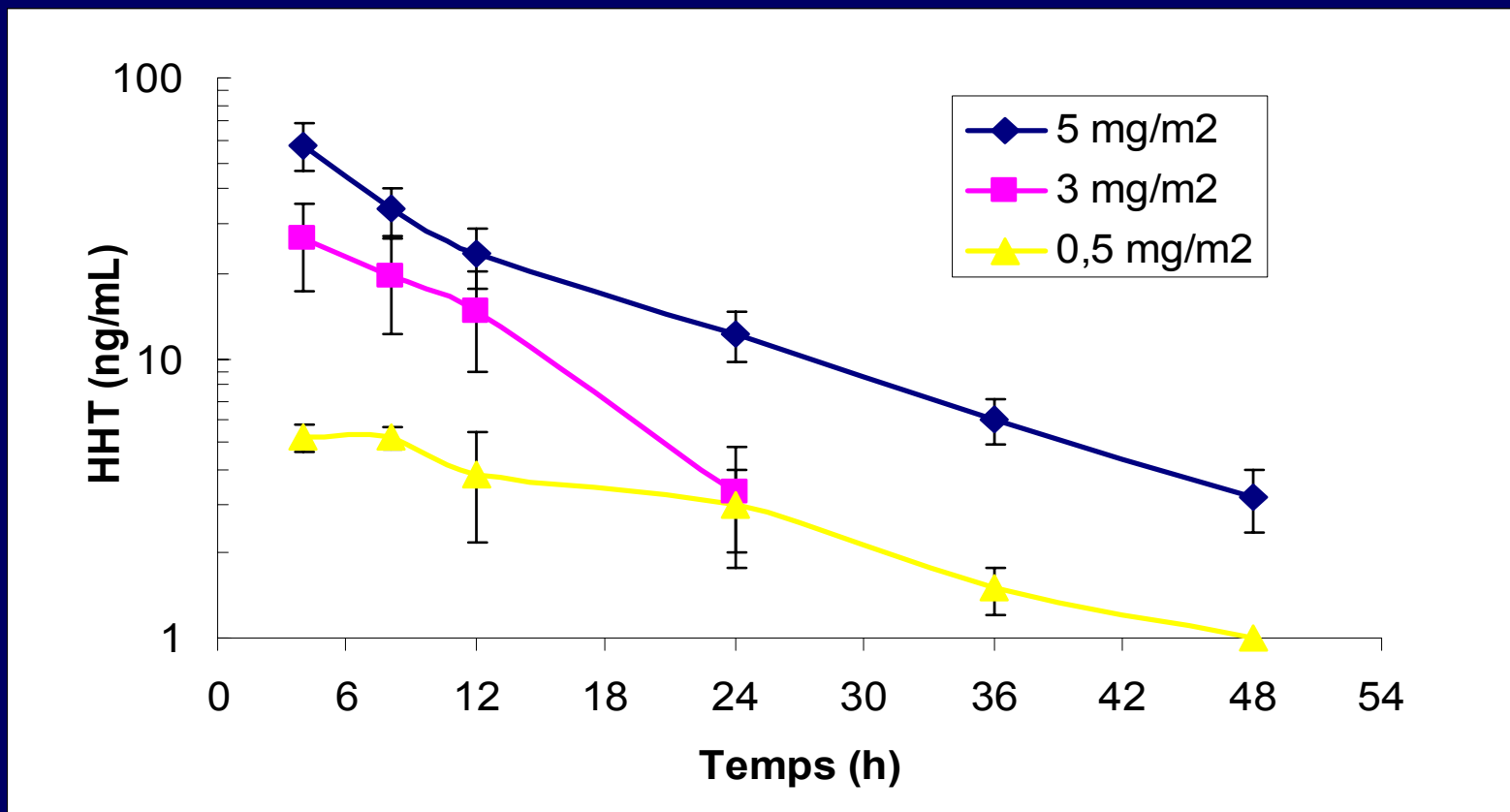
- 19 patients inclus (*âge moyen = 57ans*)
- Dose maximale tolérée (DMT) :
5mg/m²/j pendant 9 jours (probabilité de toxicité de 36%)
avec des toxicités dose limitantes non hématologiques
- Pharmacocinétique:
Elimination de l'HHT de type mono-compartimentale avec
une **demi-vie moyenne de 11,01 h ± 3,4h (n=17)**

Résultats

Dose mg/m ²	Nbre de Patients	C _{max} J5 (ng/mL)		T _{max} J5 (h)		C _{min} J5 (ng/mL)		AUC J9 (ng.h/mL)		V _d /F (L/kg)		CL/F (L/h)		T _{1/2} (h)	
		moy.	SD	moy.	SD	moy.	SD	moy.	SD	moy.	SD	moy.	SD	moy.	SD
0.5	3	10,5	8,8	1,0	0,12	3,4	0,9	169	38	1,52	0,39	5,9	1,60	13,4	3,8
3	2	78,0	18,2	0,6	0,53	27,4	27,9	441	291	2,54	0,75	14,2	8,77	8,9	3,7
5	12	96,1	20,3	0,6	0,43	31,3	16,7	909	550	2,02	1,43	11,6	10,4	10,8	3,2

- Faible variabilité des paramètres pharmacocinétiques
- Paramètres très proches de ceux décrits pour la perfusion continue iv
Savaraj et al (Cancer Treat Rep, 1986):
V_d = 2,4 ± 0,4 L/kg **CL_T = 12,4 ± 1,9 L/h** **T_{1/2} = 9,3 ± 1,4h**
- Aux doses de 3 et 5 mg/m²: C max > conc inhibitrices lignée HL-60

Résultats



Concentrations plasmatiques d'HHT à J9 en fonction du temps
(moyenne \pm SEM)

Conclusion

- Par voie sous-cutanée, la dose recommandée d'HHT est de 5mg/m²/j en 2 administrations :
 - dose sélectionnée pour les essais de phase 2/3
 - meilleur index thérapeutique
 - faible variabilité pharmacocinétique
- Absence d'accumulation
- Pas de caractère rédibitoire de la pharmacocinétique de l'HHT par voie sous-cutanée