

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2019

THÈSE 2019 / TOU3 / 2041

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Obtenu après soutenance du Mémoire du
DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE

Présentée et soutenue publiquement par

Félicien LE LOUEDEC

né le 17 juin 1992 à Laval (53)

PHARMACOCINÉTIQUE DU PAZOPANIB
CHEZ LE SUJET ÂGÉ FRAGILE

le 13 septembre 2019

Directeur de thèse : Professeur Étienne CHATELUT

JURY

Président : Professeur Étienne CHATELUT

1er assesseur : Docteur Jean-Baptiste WOILLARD

2ème assesseur : Docteur Jean-Marie CANONGE

3ème assesseur : Docteur Sophie PERRIAT

4ème assesseur : Docteur Loïc MOUREY

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} janvier 2019

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. METSU D.	Pharmacologie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H	Physiologie
---------------	-------------

Table des matières

Liste des figures	3
Liste des tableaux	4
Liste des abréviations	5
Introduction	6
1 Contexte	8
1.1 Cancer et sujet âgé fragile	8
1.2 Angiogenèse et inhibiteurs de l'angiogenèse.....	10
1.3 Pazopanib.....	12
1.3.1 Propriétés physico-chimiques	12
1.3.2 Mécanisme d'action et activité pré-clinique.....	12
1.3.3 Développement clinique.....	13
1.3.4 Propriétés pharmacocinétiques	13
1.3.4.1 Phases ADME	13
1.3.4.2 Non-linéarité et variabilité de la pharmacocinétique.....	14
1.4 Pharmacocinétique de population.....	16
1.4.1 Modèle structurel.....	16
1.4.2 Modèle statistique.....	17
1.4.3 Modèle de covariable	18
1.4.4 Outils d'évaluation et de sélection d'un modèle.....	19
2 Objectifs.....	21
3 Patients, Matériels et Méthodes.....	22
3.1 Étude VOTRAGE.....	22
3.1.1 Descriptif de l'étude	22
3.1.2 Critères d'inclusion	22
3.1.3 Traitements.....	24
3.1.4 Prélèvements	24
3.2 Données pharmacocinétiques	25
3.2.1 Détermination des concentrations plasmatiques de pazopanib	25
3.2.2 Adjonction des données PK des études PACIFIK et PARASOL	25
3.2.2.1 Données issues de l'étude PACIFIK.....	26
3.2.2.2 Données issues de l'étude PARASOL	26
3.2.3 Constitution de la base de données finale	27
3.3 Modélisation pharmacocinétique.....	27
3.3.1 Stratégie générale	27
3.3.2 Modèle simple.....	28
3.3.3 Modèle complexe.....	28
3.3.4 Évaluation et validation du modèle	28
3.3.5 Choix du modèle de base.....	29
3.3.6 Modèle final	29
3.4 Analyse de l'exposition en fonction de l'âge et analyse PK /PD.....	29
3.5 Statistiques et logiciels	30

4	Résultats	31
4.1	Patients	31
4.2	Données pharmacocinétiques	32
4.2.1	Données issues de l'étude PACIFIK.....	32
4.2.2	Données issues de l'étude PARASOL	32
4.2.3	Données de l'étude VOTRAGE.....	32
4.2.4	Fichier de données final.....	32
4.3	Modélisation	35
4.3.1	Modèle simple.....	35
4.3.2	Modèle complexe.....	37
4.3.3	Comparaison des deux modèles.....	43
4.3.4	Recherche de covariable et modèle final.....	43
4.4	Analyses pharmacocinétiques post-hoc.....	48
4.5	Profil de sécurité.....	49
4.5.1	Dose maximale tolérée	49
4.5.2	Relation Pharmacocinétique / Pharmacodynamie.....	49
5	Discussion.....	51
5.1	Comparaison des modèles.....	51
5.2	Influence de l'âge sur la pharmacocinétique du pazopanib	53
5.3	Toxicité et relations pharmacocinétique / pharmacodynamie	54
5.4	Interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons	54
5.5	Stratégies d'optimisation des doses de pazopanib	55
	Conclusion.....	59
	Références bibliographiques.....	60

Liste des figures

Figure 1 : Exemple de modèle pharmacocinétique	16
Figure 2 : Concentrations plasmatiques observées de pazopanib en fonction du temps et de la dose.....	34
Figure 3 : Schéma du modèle simple	35
Figure 4 : Schéma du modèle complexe.....	37
Figure 5 : Graphiques diagnostiques des modèles simple (gauche) et complexe (droite)	39
Figure 6 : VPC des modèles simple (haut) et complexe (bas).....	40
Figure 7 : VPC du modèle simple, stratifiés selon l'étude	41
Figure 8 : VPC du modèle complexe, stratifiés selon l'étude	42
Figure 9 : Variabilité inter-individuelle des paramètres du modèle de base en fonction de l'âge	43
Figure 10 : Graphiques diagnostiques (haut) et VPC (bas) du modèle final	46
Figure 11 : VPC du modèle final, stratifiés selon l'étude.....	47
Figure 12 : Clairance orale (CL/rF) en fonction de l'âge, à J0 et J15	48
Figure 13 : AUC en fonction de l'âge à J0 et J15, stratifié selon la dose	48
Figure 14 : Clairance orale (A) et profil des concentrations résiduelles de pazopanib (B) chez les patients avec et sans IPP	49
Figure 15 : Exposition au pazopanib chez les patients avec et sans DLT	50
Figure 16 : pH gastrique théorique en fonction du temps après une prise d'IPP (d'après Van Leeuwen <i>et al.</i>).....	56

Liste des tableaux

Tableau 1 : Évaluation gériatrique approfondie (d'après l'INCa).	9
Tableau 2 : Principaux médicaments anticancéreux d'action anti-angiogénique.....	11
Tableau 3 : Classification de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique	23
Tableau 4 : Fonction d'organe adéquate pour l'inclusion.....	23
Tableau 5 : Définition d'une DLT	24
Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude VOTRAGE à l'inclusion.....	31
Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques du modèle simple	36
Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques du modèle complexe	38
Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques du modèle final.....	45

Liste des abréviations

- ADME** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion
- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- AUC** : Aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (*Area Under Curve*)
- DLT** : Toxicité Limitant la Dose (*Dose-Limiting Toxicity*)
- DV** : Concentration observée (*Dependant Value*)
- HR** : Rapport de Risque (*Hazard Ratio*)
- IC** : Intervalle de Confiance
- IIV** : Variabilité inter-individuelle (*Inter-Individual Variability*)
- INCa** : Institut National du Cancer
- IOV** : Variabilité inter-occasion (*Inter-Occasion Variability*)
- IPP** : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
- IPRED** : Prédiction individuelle (*Individual-predicted concentration*)
- ITK** : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
- IWRES** : Résidus individuels pondérés (*Individual Weighted Residuals*)
- OFV** : Valeur de Fonction Objective (*Objective Function Value*)
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- OS** : Survie Globale (*Overall Survival*)
- PD** : Pharmacodynamie (*Pharmacodynamics*)
- PFS** : Survie sans progression (*Progression-Free Survival*)
- PGP** : Glycoprotéine P (P-glycoprotein)
- PK** : Pharmacocinétique (*Pharmacokinetics*)
- PRED** : Prédiction de population (*Population-predicted concentration*)
- RSE** : Erreur Standard Relative (*Relative Standard Error*)
- SIOG** : Société Internationale d'Oncologie Gériatrique
- STP** : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
- VEGF** : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (*Vascular Endothelial Growth Factor*)
- VEGF-R** : Récepteur du VEGF (*VEGF Receptor*)
- VPC** : *Visual Predictive Checks*

Introduction

Depuis une vingtaine d'année, l'arsenal des thérapeutiques anticancéreuses s'est enrichi de nouveaux médicaments au mécanisme d'action particulier regroupés sous le terme de « thérapie ciblée ». À la différence des molécules cytotoxiques et cytostatiques de chimiothérapie traditionnelle, qui détruisent ou inhibent les cellules en phase de division, les médicaments de thérapie ciblée agissent en inhibant une protéine ou un récepteur impliqué dans le mécanisme de croissance tumorale. Du point de vue de la structure chimique, on distingue les anticorps monoclonaux, généralement administrés par voie intraveineuse, des inhibiteurs de protéine kinase administrés par voie orale. Le chef de file des inhibiteurs de kinase par voie orale est l'imatinib. Autorisé sur le marché européen en 2001 sous le nom de GLIVEC®, cet inhibiteur de Bcr-Abl a amélioré la prise en charge des leucémies myéloïdes chroniques Philadelphie positive. Il faut attendre les années 2010 pour que soient commercialisés des inhibiteurs de protéines kinases dirigés contre de nouvelles cibles moléculaires dans différentes indications cliniques.

L'un d'entre eux, le pazopanib (VOTRIENT®), est un inhibiteur de tyrosine kinase anti-angiogénèse, dirigé principalement contre les récepteurs au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Il est indiqué dans le cancer rénal métastatique et dans certains sous-types de sarcomes des tissus mous.

Le pazopanib est le médicament d'étude de l'essai clinique VOTRAGE. Cet essai de phase I propose d'évaluer la sécurité du pazopanib chez les sujets de plus de 75 ans et appartenant au groupe 2 (dits « vulnérable ») de la classification de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG). Cette classification permet de différencier les patients de plus de 75 ans selon leur niveau de fragilité. Le groupe 2 correspond aux sujets âgés fragiles qui pourraient bénéficier d'un traitement anticancéreux mais à dose adaptée. L'objectif principal de l'essai est d'identifier une nouvelle dose maximale tolérée de pazopanib pour ces sujets âgés fragiles. Une exploration pharmacocinétique, nécessaire pour interpréter de façon complète les éventuelles particularités en termes de tolérance, est également prévue par le protocole.

Différentes études ont montré un lien étroit entre les concentrations plasmatiques de pazopanib et l'efficacité du traitement ainsi que le risque d'apparition d'effets indésirables, ce qui justifie l'intérêt d'étudier la pharmacocinétique du pazopanib. Celle-ci est particulièrement complexe, notamment du fait d'une biodisponibilité faible, non-linéaire, et

fortement influencée par les interactions médicamenteuses et la prise de nourriture. Cette phase d'absorption critique après administration orale entraîne une grande variabilité inter- et intra-individuelle des concentrations de pazopanib.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer les particularités pharmacocinétiques du pazopanib chez le sujet âgé fragile. Après avoir déterminé les concentrations de pazopanib au niveau des prélèvements plasmatiques, nous avons utilisé l'approche de pharmacocinétique de population pour analyser les concentrations en fonction du temps et rechercher l'influence de l'âge.

1 Contexte

1.1 Cancer et sujet âgé fragile

Le cancer est une maladie du sujet âgé. Selon l'Institut National du Cancer (INCa), en 2017, 62% des cas de cancers étaient présents chez des sujets de plus de 65 ans, et chaque année plus de 45000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués au-delà de 85 ans [1]. L'incidence du cancer chez les sujets âgés va continuer à croître du fait du vieillissement de la population. Néanmoins, on manque de données issues d'études cliniques concernant ces patients. Les patients âgés inclus dans les essais en oncologie sont généralement peu nombreux et en bonne condition physique, et ne sont pas représentatifs de la majorité des sujets âgés pour ce qui est de la fragilité [2]. Dans le domaine de la gériatrie, un patient fragile peut être défini comme un patient chez qui les réserves et la résistance au stress sont diminuées du fait du déclin des fonctions physiologiques au cours du vieillissement [3]. De ce fait, plus un patient est fragile, plus il est susceptible d'être exposé aux effets indésirables d'un médicament, de subir de complications durant l'hospitalisation et nécessiter un temps plus long pour se rétablir [3].

Au sein d'une même tranche d'âge, tous les patients n'ont pas le même niveau de fragilité. Quel que soit le seuil utilisé pour définir un patient âgé (âge supérieur à 65, 70, 75 ans ou plus), il persiste une grande hétérogénéité au sein de cette population ce qui empêche une prise en charge spécifique qui serait uniquement basée sur l'âge [4]. Cette hétérogénéité se traduit en termes de fonction cognitive, d'autonomie, de dépendance, de comorbidités et d'état nutritionnel, psychologique et socio-économique. Du point de vue pharmacocinétique, l'avancée en âge peut se traduire par une diminution des fonctions d'excrétion rénale, de métabolisme hépatique ou un changement de volumes de distributions. Considérer l'ensemble de ces paramètres est nécessaire dans le cadre d'une approche individualisée de la prise en charge anticancéreuse, et peut s'exercer par une évaluation gériatrique approfondie. Celle-ci se compose de plusieurs scores qui vont renseigner sur les différents états médicaux et fonctionnels du patient. Un exemple d'évaluation gériatrique approfondie est proposé par l'INCa et reporté dans le Tableau 1 [5].

Tableau 1 : Évaluation gériatrique approfondie (d'après l'INCa).

Paramètre évalué	Score
État fonctionnel	Échelle de performance de l'OMS
	ADL : <i>Activities of Daily Living</i> (manger, se lever, s'habiller...)
	IADL : <i>Instrumental Activities of Daily Living</i> (téléphoner, faire ses courses, utiliser les transports en commun...)
	<i>Timed Get up and Go</i> : Test de marche
Comorbidités	Nombre de comorbidités et leur sévérité
Médicaments	Nombre de médicaments au long cours, indications et risques d'interactions éventuels
État nutritionnel	Poids, Indice de Masse Corporel
	<i>Mini-Nutritional Assessment</i> (MNA)
État cognitif	<i>Mini Mental State</i> (MMS)
État psychologique	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS)
Syndromes gériatriques	Troubles visuels ou auditifs, incontinence urinaire ou fécale, chutes, dépression, démence, fracture spontanée
Statut socio-économique	Condition de vie, entourage, auxiliaire de vie

Les résultats d'une telle évaluation permettent de classer les patients en fonction de leur étape dans le processus de vieillissement. Ainsi, la classification de la SIOG propose de reconnaître plusieurs niveaux de fragilité [6] :

- D'un côté, les sujets dit « sains » ou « *fit* », c'est-à-dire sans dépendance fonctionnelle ni comorbidités, et qui sont à même d'être pris en charge de manière équivalente aux patients cancéreux plus jeunes.
- De l'autre, les sujets dits « fragiles » ou « *frail* », avec de multiples comorbidités et un syndrome gériatrique, et chez qui la trop grande précarité de l'état de santé contre-indique la mise en place d'une chimiothérapie : on proposera alors un traitement à visée palliative.
- Entre ces deux extrêmes, une classe de sujets avec une dépendance fonctionnelle légère et peu de comorbidités. Ces sujets dits « vulnérable », « *intermediate* » ou

« *vulnerable* » sont aptes à recevoir un traitement anticancéreux mais adapté eu égard à leur état de fragilité sous-jacent.

La standardisation de la détection de ces sujets fragiles nécessitant un traitement adapté a pour but de faciliter leur inclusion dans les études cliniques en cancérologie. La pratique d'une évaluation gériatrique approfondie doit également permettre d'utiliser ces scores gériatriques comme critère d'évaluation.

1.2 Angiogenèse et inhibiteurs de l'angiogenèse

Les cellules tumorales ont la capacité d'induire la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux existant afin de subvenir à leurs besoins en nutriments et oxygène. Ce mécanisme, appelé angiogenèse, est une des capacités distinctives des cancers, tout comme le maintien des signaux de proliférations ou l'échappement à la mort cellulaire [7]. Lors du « switch angiogénique », une des étapes-clés du développement tumoral, les cellules malignes vont sécréter des facteurs de croissances, notamment le VEGF (*Vascular endothelial growth factor*). Le VEGF va alors se fixer sur des récepteurs, notamment VEGFR-2 (*VEGF receptor type 2*), situés à la surface des cellules endothéliales entraînant leur prolifération et la formation de nouveaux vaisseaux en direction de la tumeur. VEGFR-2 induit plusieurs voies de signalisation responsables de la prolifération, la survie, la migration, l'invasion et la perméabilité vasculaire [8].

Le concept de thérapie anti-angiogénique a été introduit il y a un demi-siècle [9]. En bloquant l'angiogenèse, on limite l'apport de nutriment et d'oxygène au niveau de la tumeur, ce qui empêche son développement. Le blocage des voies de signalisation impliquant le VEGF est un mécanisme commun à plusieurs médicaments de thérapie ciblée anticancéreuse [10]. Le Tableau 2 résume les principaux médicaments anti-angiogéniques ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en cancérologie, qu'il s'agisse d'anticorps monoclonaux, de récepteurs solubles, ou d'inhibiteurs de protéine kinase [11–22]. On remarque que la majorité des inhibiteurs de protéine kinase sont des antagonistes de VEGFR, mais également d'autres récepteurs impliqués dans l'angiogenèse, comme par PDGFR (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*), Kit ou MET.

Tableau 2 : Principaux médicaments anticancéreux d'action anti-angiogénique

Médicament	Principales cibles	Indications
Anticorps monoclonaux :		
Bevacizumab AVASTIN®	VEGF	CCRm, Sein métastatique, CBNPCm, RCCm, ovaire avancé, col de l'utérus avancé
Ramucirumab CYRAMZA®	VEGFR-2	Estomac en rechute, CCRm, CBNPCm
Récepteur soluble :		
Aflibercept ZALTRAP®	VEGF-A, VEGF-B, PIGF	CCRm
Inhibiteurs de protéines kinases :		
Axitinib INLYTA®	VEGFR-(1-3)	RCCm
Cabozantinib CABOMETYX®	MET, VEGFR-(1-3), GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYR03, MER, KIT, TRKB, FLT-3, TIE-2	RCCm, CHC
Lenvatanib LENVIMA®	VEGFR-(1-3), FGFR-(1-4), PDGFR- α , KIT, RET	Thyroïde avancé, CHC avancé
Pazopanib VOTRIENT®	VEGFR-(1-3), PDGFR-(α - β), c-KIT	RCCm, STSm
Regorafenib STIVARGA®	VEGFR-(1-3), TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR, CSF1R	CCRm, GISTm, CHC
Sorafenib NEXAVAR®	CRAF, BRAF, c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β	CHC, CCRm, Thyroïde avancé
Sunitinib SUTENT®	PDGFR-(α - β), VEGFR-(1-3), KIT, FLT3, CSF-1R, RET	GISTm, RCCm, pNETm
Tivozanib FOTIVDA®	VEGFR-(1-3)	RCCm
Vandetanib CAPRELSA®	VEGFR-2, VEGFR-3	Thyroïde avancé

CCR, cancer colorectal ; CBNPC, cancer bronchique non à petites cellules ; RCC, cancer rénal, CHC, carcinome hépato-cellulaire ; STS, sarcome des tissus mous ; GIST, tumeur stromale gastro-intestinale ; pNET, tumeur neuroendocrine du pancréas ; m, stade métastatique et/ou avancé.

1.3 Pazopanib

Le pazopanib, est commercialisé sous le nom de spécialité VOTRIENT®. Il se présente sous la forme de comprimés de 200 mg ou 400 mg. La posologie est de 800 mg par jour, en une seule prise à jeun, c'est-à-dire une heure avant ou deux heures après un repas [17].

1.3.1 Propriétés physico-chimiques

Le pazopanib est commercialisé sous forme chlorhydrate de pazopanib. C'est une molécule de synthèse de formule chimique $5-\{4-[(2,3\text{-diméthyl-2H-indazol-6-yl})(\text{methylamino})\text{pyrimidin-2-yl}]\text{amino}\}-2\text{-methylbenzenesulfonamide}$ issue de screening à haut débit. Les optimisations de structures chimiques réalisées lors de son développement lui ont conféré des propriétés hydrophobes permettant d'accroître les propriétés anti-VEGFR *in vitro* [23], au détriment d'une faible solubilité en milieu aqueux. Avec des valeurs de pKa égales à 2,1 ; 6,4 et 10,2 le pazopanib est légèrement soluble en milieu acide mais insoluble quand le pH est supérieur à 4 [24].

1.3.2 Mécanisme d'action et activité pré-clinique

Le pazopanib est un inhibiteur de tyrosine kinase à activité anti-angiogénique. C'est un inhibiteur sélectif des récepteurs au facteur de croissance endothélial vasculaire VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3, des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire PDGFR- α et PDGFR- β ainsi que du récepteur du facteur de cellule souche c-Kit [17]. Les valeurs de concentration inhibitrices médianes mesurées *in vitro* étaient de 10, 30 et 47 nM pour VEGFR-1, -2 et -3 respectivement, et de 71, 81 et 74 nM pour PDGFR- α , PDGFR- β et c-Kit, respectivement [25]. Après avoir traversé la membrane plasmique des cellules, le pazopanib se lie de manière réversible et compétitive de l'ATP au site de liaison du domaine kinase des récepteurs-cibles. En empêchant leur activation, le pazopanib bloque la transduction du signal qui conduit au processus d'angiogenèse, limitant le développement de la tumeur et sa dissémination dans l'organisme. *In vivo*, le pazopanib a une action antitumorale chez des souris xéno greffées avec des cellules de cancer rénal, de cancer du côlon et de cancer bronchique. L'inhibition de la phosphorylation de VEGFR2 *in vivo* était optimale pour des doses auxquelles étaient associées des concentrations plasmatiques de 40 μM , soit 17,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [25].

1.3.3 Développement clinique

L'étude de première administration chez l'homme a été réalisée chez 63 patients atteints de tous types de cancer [26]. Plusieurs paliers de dose ont été explorés, allant de 100 mg trois fois par semaine, à 2000 mg par jour. Un plateau d'exposition a été mesurée à partir de 800 mg/j avec une concentration moyenne résiduelle à l'équilibre de 15 µg/mL, soit une valeur proche de 17,5 µg/mL identifié dans les études précliniques. C'est donc cette dose qui a été retenue dans la suite du développement clinique.

Le pazopanib possède deux indications chez l'adulte, la première « en traitement de première ligne des cancers du rein avancés et chez les patients préalablement traités par cytokines à un stade avancé de leur maladie » [17]. Dans une étude de phase III randomisée en double aveugle, les patients atteints d'un cancer rénal métastatique ou avancé traités par pazopanib ont obtenu une survie sans progression (PFS) médiane de 9,2 mois, contre 4,2 mois dans le bras placebo (rapport de risque HR 0,46 ; $p < 0,0001$) [27]. Néanmoins, le pazopanib n'a pas amélioré la survie globale (OS) en intention de traiter (22,9 vs 20,5 mois ; HR 0,91 ; $p = 0,224$) [28]. Toujours chez les patients atteints de cancer rénal métastatique, l'étude de phase III COMPARZ a montré que le pazopanib était non-inférieur au sunitinib en termes de PFS et d'OS, mais était supérieur en ce qui concerne le profil de sécurité et la préservation de la qualité de vie [29].

La seconde indication du pazopanib est « le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de Sarcomes des Tissus Mous avancé, qui ont été préalablement traités par une chimiothérapie ou qui ont progressé dans les 12 mois suivant un traitement (néo-) adjuvant » [17]. Le pazopanib a en effet montré une amélioration de la PFS versus placebo (4,6 vs. 1,6 mois ; HR 0,31 ; $p < 0,0001$), mais pas de l'OS (12,5 vs 10,7 mois ; HR 0,86 ; $p = 0,25$) [30].

1.3.4 Propriétés pharmacocinétiques

1.3.4.1 Phases ADME

L'absorption du pazopanib a lieu principalement au niveau de l'estomac, c'est-à-dire dans un milieu suffisamment acide pour permettre la dissolution de ce médicament particulièrement insoluble au-delà d'un $pH > 4$ [24]. Le pazopanib franchit la barrière digestive

par diffusion passive. La biodisponibilité absolue est de l'ordre de 21 % [31]. C'est la médiocre solubilité du pazopanib en milieu alcalin qui explique cette faible biodisponibilité, ainsi que la saturation de l'absorption à partir d'un certain niveau de dose [26].

Le pazopanib est lié de manière très importante aux protéines plasmatiques (> 99%) [17], majoritairement à l'albumine et dans une moindre mesure à l'alpha-1-glycoprotéine acide. La fraction libre a été estimée à 0,011 % (\pm 0,0013 %) [32].

Le métabolisme du pazopanib se fait majoritairement au niveau du CYP3A4, et de manière minoritaire au niveau du CYP1A2 et du CYP2C8 [17]. Sept métabolites du pazopanib ont été identifiés (M1-M7) [31]. Parmi les principaux métabolites circulants, deux sont des produits d'hydroxylation (M1 et M2), l'un est un métabolite N-déméthylé (M3). Quantitativement, leur concentration est faible, la molécule-mère représentant environ 90% de la radioactivité plasmatique dans les études de bilan massique [31]. Les métabolites sont inactifs à l'exception de M2 [33].

Le pazopanib est éliminé avec un temps de demi-vie autour de 30 heures [17], et est principalement retrouvé dans les fèces. L'élimination rénale est négligeable (< 3%) [31].

1.3.4.2 Non-linéarité et variabilité de la pharmacocinétique

Le pazopanib possède une pharmacocinétique non-linéaire. La première étude de phase I en escalade de dose chez l'Homme a mis en évidence un plateau d'exposition à partir de 800 mg/j [26]. Cette cinétique dose-dépendante a été confirmée dans des analyses de pharmacocinétiques de population [34,35]. Seule la fraction dissoute du pazopanib peut être absorbée au niveau du tube digestif, mais la concentration maximale de pazopanib dans les liquides digestifs est néanmoins rapidement atteinte du fait de la solubilité limitée du pazopanib en milieu alcalin. À partir d'une dose de 800 mg, le milieu est déjà saturé, et l'absorption n'augmente plus aux paliers de dose supérieurs.

La pharmacocinétique du pazopanib possède une grande variabilité inter-individuelle (IIV, *Inter-Individual Variability*). Dans la première étude de phase I du pazopanib, l'aire sous la courbe des concentrations de 0 à 24 heures (AUC_{0-24}) avec une dose unique de pazopanib de 800 mg était de 275 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$ en moyenne, avec un coefficient de variation de 201 % [26]. Les concentrations résiduelles à 24 heures variaient de 5 à 40 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour ce niveau de dose [26]. Un grand nombre de publications ont fait état de ces fortes variations d'un sujet à un

autre [36]. Dans diverses études de pharmacocinétique de population, la variabilité inter-individuelle de la clairance a été quantifiée entre 31% et 81% [34,35,37,38].

En outre, la variabilité intra-individuelle du pazopanib est, elle-aussi, très importante. Aussi appelée variabilité inter-occasion (IOV, *Inter-Occasion Variability*), elle correspond au fait que, pour un même individu, les paramètres pharmacocinétiques peuvent différer d'un temps à un autre [39]. Dans le cadre du pazopanib, une part de cette variation semble systématique : plusieurs études ont montré des concentrations diminuant après plusieurs jours de traitement [35, 38,40]. Une part semble également varier aléatoirement (c'est-à-dire, dans un sens ou l'autre) d'une occasion à une autre. La variabilité inter-occasion de la clairance du pazopanib a été quantifiée entre 27 à 74 % dans plusieurs études de pharmacocinétique de population [34,37,38].

La grande variabilité inter- et intra- individuelle de la pharmacocinétique du pazopanib semble liée à la phase d'absorption, qui est fortement influencée par le pH digestif et la prise de nourriture. Le pH acide favorise la dissolution du pazopanib et donc son absorption. Une diminution moyenne de l'AUC de 40% a été observée quand le pazopanib était associé à l'esoméprazole, un inhibiteur de pompe à proton (IPP) qui augmente le pH gastrique [41]. La prise de nourriture va en revanche faciliter l'absorption du pazopanib, le bol alimentaire stimulant la sécrétions des acides biliaires qui permettent une solubilisation plus complète de la molécule. Dans une étude de phase I, la prise du médicament au cours d'un repas pauvre ou riche en graisse doublait l'exposition au pazopanib [33]. Cette étude a conduit à la recommandation de prise du pazopanib à jeun, dans le but de minimiser la variabilité inter-occasion causée par le changement de la teneur en graisse d'un repas à l'autre.

D'autres facteurs sont également des sources de variabilité pharmacocinétique. Le pazopanib est un substrat du cytochrome P450 (CYP) 3A4, de la glycoprotéine P (PGP) et de la *Breast Cancer Resistant Protein* (BCRP), ce qui le rend sensible aux interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs enzymatiques. En présence de kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4, l'AUC du pazopanib augmente en moyenne de 66% [41]. La clairance du pazopanib a été diminuée respectivement de 25% et 33% le premier et deuxième jour d'administration d'aprépitant, un antiémétique inhibiteur de PGP [38]. L'administration d'ifosfamide entraîne également une diminution des concentrations en pazopanib, probablement par un effet d'induction du CYP3A4 [42].

1.4 Pharmacocinétique de population

D'une manière générale, une analyse pharmacocinétique permet d'estimer des valeurs individuelles de paramètres PK (par exemple : clairance, volume de distribution, temps de demi-vie, aire sous la courbe des concentrations), dans le but, d'une part, d'explorer l'influence de variables d'intérêt sur la PK (par exemple : âge, sexe, fonction rénale ou hépatique) ou, d'autre part, l'influence de la PK sur un résultat biologique ou clinique (par exemple : biomarqueur, efficacité clinique, effets indésirables, survie).

L'approche de pharmacocinétique de population peut être utilisée pour l'analyse de données de concentrations en fonction du temps et réalisée au moyen du logiciel de modélisation NONMEM®. Le principe de la modélisation est de ré-estimer les concentrations observées, grâce à un modèle structurel avec différents paramètres PK, et un modèle statistique qui permet de prendre en compte la variabilité inter- et intra-individuelle des paramètres PK, ainsi que la variabilité résiduelle entre les concentrations observées et les concentrations prédites.

1.4.1 Modèle structurel

Le modèle structurel consiste en une ou plusieurs équations mathématiques, qui vont prédire les concentrations d'un médicament en fonction du temps, de la dose et des paramètres PK au sein de différents compartiments. Le principe est de représenter le comportement d'un médicament au sein de l'organisme au travers d'un ou plusieurs compartiments reliés entre eux, dont il peut entrer et sortir selon des paramètres PK que l'on cherche à estimer. Il existe une grande diversité de modèles structurels. Un exemple de modèle est donné par la Figure 1 et l'équation (1). Il s'agit d'un modèle mono-compartimental où un médicament est administré en IV bolus et avec une élimination linéaire.



Figure 1 : Exemple de modèle pharmacocinétique

$$C(t) = \frac{Dose}{V} \cdot e^{-CL/V \cdot t} \quad (1)$$

Ici deux paramètres PK suffisent à définir le modèle : le volume de distribution (V) et la clairance d'élimination (CL). Des modèles plus sophistiqués peuvent être envisagés, avec plusieurs compartiments de distribution, et des processus d'absorption et d'élimination non-linéaires, par exemple. La complexité du modèle structurel dépend du médicament étudié, de ses propriétés pharmacocinétiques, de la quantité et de la qualité des données disponibles pour estimer ces paramètres.

Afin de prédire le mieux possible les concentrations, on adjoint au modèle structurel un modèle statistique capable de prendre en compte les différentes sources de variabilités.

1.4.2 Modèle statistique

Le nom du logiciel, NONMEM® (pour *NON-linear Mixed Effects Modelling*) correspond à modèle non-linéaire à effets mixtes. Le terme « non-linéaire » renvoie à l'absence de linéarité entre la variable dépendante (c'est à dire les concentrations plasmatiques en médicament) et les paramètres estimés (ici les paramètres PK). Un modèle à effets mixtes est défini comme comportant des effets fixes et des effets aléatoires. Les effets fixes correspondent aux valeurs typiques des paramètres PK dans la population, par exemple, la valeur « moyenne » d'une clairance ou d'un volume de distribution. Ils sont constants dans la population. Les effets aléatoires représentent la part de variabilité assignée à un paramètre ou à une concentration.

La valeur d'un paramètre pour le $i^{\text{ème}}$ patient (θ_i) tient compte de la valeur typique du paramètre dans la population ($\hat{\theta}$) et d'une part fluctuante qui porte la variabilité inter-individuelle (η_i) telle que :

$$\theta_i = \hat{\theta} \cdot \exp(\eta_i) \quad (2)$$

Chaque valeur de η est différente d'un patient à l'autre. Mais leur distribution au sein de la population suit une loi normale, centrée sur 0 et de variance ω^2 . Cette variance, que l'on exprime généralement sous la forme d'un pourcentage correspondant au coefficient de variation, est un paramètre de population qui permet de quantifier la variabilité inter-individuelle. Il peut arriver que l'on souhaite estimer de la variabilité intra-individuelle pour un paramètre PK correspondant aux différences pour ce paramètre chez un même individu

entre deux occasions. Cette variabilité, dite inter-occasion (IOV), vient alors s'ajouter à la variabilité inter-individuelle (IIV) telle que :

$$\theta_i = \hat{\theta} \cdot \exp(\eta_{i,IIV} + \eta_{i,IOV}) \quad (3)$$

Les distributions de $\eta_{i,IIV}$ et de $\eta_{i,IOV}$ suivent alors une loi normale de variance ω_{IIV}^2 et ω_{IOV}^2 , respectivement.

Pour chaque point de concentration, il existe une différence entre la valeur de concentration observée (C_{obs}) et celle prédite (C_{pred}) par le modèle. Cette différence est appelée erreur résiduelle, ou variabilité résiduelle. Il existe plusieurs modèles pour prendre en compte l'erreur résiduelle (ε).

- Un modèle additif où l'erreur est constante quel que soit le niveau de concentration :

$$C_{obs} = C_{pred} + \varepsilon_{add}$$

- Un modèle proportionnel où l'erreur évolue relativement à la concentration prédite :

$$C_{obs} = C_{pred} \cdot (1 + \varepsilon_{prop})$$

- Un modèle mixte combinant les deux approches : $C_{obs} = C_{pred} \cdot (1 + \varepsilon_{prop}) + \varepsilon_{add}$

Chaque valeur de ε est différente d'une concentration à une autre, mais l'ensemble des valeurs suit une loi normale à l'échelle de la population, centrée sur 0 et de variance σ^2 .

1.4.3 Modèle de covariable

Les modèles de population permettent de prendre en compte la variabilité d'un paramètre PK grâce aux effets mixtes et l'estimation d'une variabilité inter-individuelle aléatoire. Afin d'expliquer une partie de cette variabilité, le modèle PK peut également prendre en compte des caractéristiques propres à un individu que l'on appelle covariable. Il peut s'agir de caractéristiques démographiques (âge, poids, taille, sexe...), biologiques (créatininémie, enzymes hépatiques, polymorphisme génétique...), cliniques (échelle de performance de l'OMS...) ou toute autre variable quantitative ou factorielle propre à un individu.

La prise en compte d'une covariable dans l'estimation d'un paramètre permet d'une part d'expliquer une fraction de la variabilité inter-individuelle et donc de diminuer la valeur de ω^2 . D'autre part, elle améliore les performances du modèle en diminuant la valeur de la fonction objective (voir ci-dessous).

1.4.4 Outils d'évaluation et de sélection d'un modèle

La valeur de fonction objective (OFV, *Objective Function Value*) est un des critères les plus importants pour évaluer la performance générale d'un modèle à ajuster les concentrations grâce aux paramètres estimés. Celle-ci peut être exprimée de manière simplifiée par l'équation (4).

$$\sum_{j=1}^n \frac{(C_{obs,j} - \hat{C}_j)^2}{\sigma^2} + \sum_{k=1}^m \frac{(\theta_k - \theta_{k,pop})^2}{\omega^2} \quad (4)$$

La fonction objective est un équilibre entre, d'une part, la déviation des concentrations prédites (\hat{C}_j) par rapport aux concentrations observées ($C_{obs,j}$) pondérée par l'erreur résiduelle (σ^2), et d'autre part, la déviation de la valeur individuelle des paramètres PK (θ_k) par rapport à la valeur typique ($\theta_{k,pop}$), pondérée par la variabilité inter-individuelle (ω^2). C'est cette fonction objective que NONMEM® cherche à minimiser. Plus cette valeur est faible, mieux les données sont ajustées. Lors du développement d'un modèle PK, on ne s'intéresse pas tant à la valeur absolue de la fonction objective qu'à la différence d'OFV entre deux modèles que l'on souhaite comparer. La différence d'OFV entre deux modèles emboîtés (c'est-à-dire ne variant que d'un paramètre entre eux) suit une loi du Khi 2 : une diminution d'OFV supérieur à 3,84 est considérée comme statistiquement significative ($\alpha < 0,05$, test de rapport de vraisemblance).

Les graphiques diagnostiques (*Goodness of fit plots*) sont des outils permettant de mesurer visuellement l'écart entre les concentrations prédites et les concentrations observées. Plusieurs variables sont étudiées, par exemple :

- Les concentrations observées (DV, *Dependant Value*)
- Les concentrations prédites par les paramètres typiques (PRED, *Population predicted*)
- Les concentrations prédites par les paramètres individuels (IPRED, *Individual predicted*)
- Les résidus pondérés, calculés par la formule $(DV - IPRED)/DV$ (IWRES, *Individual weighted residuals*).

La représentation des PRED vs. DV et IPRED vs. DV doit conduire à un alignement des points autour de la droite d'identité. Les IWRES tendent doivent tendre vers zéro, et doivent être répartis de manière homogène dans le temps et à tous les niveaux de concentrations (PRED).

La précision d'estimation des paramètres est renseignée par l'erreur-standard relative (RSE, *relative standard error*), calculée par NONMEM® à partir de la matrice de covariance. La valeur de RSE s'exprime en pourcentage et doit être raisonnablement faible. Au-delà de 50%, l'intervalle de confiance (IC) à 95% autour de l'estimation englobe la valeur zéro, et dès lors l'estimation n'est pas considérée fiable.

La valeur de *shrinkage* doit être la plus faible possible. En français « rétrécissement » ou « contraction », le *shrinkage* compare la distribution réelle des variables aléatoires à celle attendue par la loi normale. Il se calcule selon la formule : $1 - \frac{SD(\eta)}{\sqrt{\omega^2}}$.

À la fin du développement d'un modèle, celui-ci peut être validé par la réalisation d'un VPC (*Visual Predictive Checks*). Le principe d'un VPC est de simuler le profil des concentrations un grand nombre de fois (par exemple, 500 ou 1000 fois), en utilisant les schémas d'administrations du jeu de données originales et les paramètres de population du modèle. Pour que le modèle soit validé, la distribution des concentrations observées doit être superposable à celle des concentrations simulées.

2 Objectifs

L'objectif principal de ce travail de thèse est d'évaluer les particularités pharmacocinétiques du pazopanib chez le sujet âgé fragile.

Parmi les objectifs secondaires, nous allons évaluer le modèle publié par Yu *et al.* [34]. Ce modèle est structurellement plus sophistiqué que les modèles utilisés par notre équipe jusqu'alors pour le pazopanib [37,38], et permettrait de prendre en compte son absorption complexe. Ce travail vise également à étudier les relations pharmacocinétique / pharmacodynamie (PD) du pazopanib, notamment vis-à-vis de la toxicité. Enfin, ce travail permettra de mieux caractériser la variabilité pharmacocinétique et d'évaluer l'intérêt et la faisabilité du suivi thérapeutique pharmacologique du pazopanib.

3 Patients, Matériels et Méthodes

3.1 Étude VOTRAGE

3.1.1 Descriptif de l'étude

VOTRAGE est une étude ouverte, multicentrique, non-randomisée, de phase I en escalade de dose. Elle a été approuvée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé le 14 mai 2012 et le Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-mer III le 29 février 2012. Cette étude est identifiée sur NationalTrials.gov sous le numéro NCT01642017. L'objectif principal de l'étude est de déterminer une nouvelle dose maximale tolérée du pazopanib dans une population de sujet âgé fragile (groupe 2 selon la classification de la SIOG).

3.1.2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les suivants :

1. Signature d'un consentement écrit, libre et éclairé avant les procédures et les évaluations spécifiques de l'étude, et être disposé à se conformer au traitement et au suivi.
2. Âge supérieur à 75 ans.
3. Patient avec un cancer métastatique ne pouvant recevoir un traitement à visée curative parmi : carcinome à cellules rénales, cancer bronchique non à petites cellules, tumeur neuroendocrine du pancréas, sarcome, cancer de l'ovaire, de la thyroïde, de la vessie ou du sein.
4. Score inférieur ou égal à 2 sur l'échelle de performance de l'OMS.
5. Espérance de vie supérieure ou égale à 3 mois.
6. Groupe 2 (vulnérable) selon la classification SIOG (Tableau 3).
7. Fonctions hématologique, rénale et hépatique adéquate selon les critères définis dans le protocole (Tableau 4).

Tableau 3 : Classification de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique

Groupe	Groupe 1 : Sain	Groupe 2 : Vulnérable	Groupe 3 : Fragile
Âge	> 75 ans	> 75 ans	> 75 ans
ADL	Normal	Anormal	Anormal
IADL	Normal	Au moins 1	< 3
Comorbidités	Aucune	< 3	> 3
Syndrome gériatrique	0	0	> 1
Mortalité (24 mois)	8-12%	16-25%	> 40%
Traitement	Standard	Adapté	Palliatif

ADL, Activities of Daily Living ; IADL, Instrumental Activities of Daily Living.

Tableau 4 : Fonction d'organe adéquate pour l'inclusion

Fonctions	Valeurs
Hématologique :	
Polynucléaires neutrophiles	$\geq 1,5 \times 10^9/L$
Hémoglobine	$\geq 10 \text{ g/dL}$
Plaquettes	$\geq 100 \times 10^9/L$
Temps de prothrombine ou INR	$\leq 1,2$ fois la valeur normale haute
Temps de céphaline activée	$\leq 1,2$ fois la valeur normale haute
Hépatique :	
Bilirubine totale	$\leq 1,5$ fois la valeur normale haute
ASAT et ALAT	$\leq 2,5$ fois la valeur normale haute
Rénale :	
Clairance de la créatinine selon la formule de Cockroft et Gault	$> 30 \text{ mL/min}$
Rapport protéinurie / créatininurie	< 1

ALAT, Alanine Amino-Transfèrase ; ASAT, Aspartate Amino-Transfèrase ; INR, International Normalized Ratio.

3.1.3 Traitements

Le pazopanib était administré quotidiennement en une seule prise dans des conditions de jeun strict, à savoir une heure avant ou deux heures après la prise d'un repas. L'étude suivait un processus d'escalade de dose classique dit en « 3+3 ». Si, parmi les trois premiers patients inclus au palier n, pas plus d'un d'entre eux ne présentait de Toxicité Limitant la Dose (DLT, *Dose Limiting Toxicity*) définie selon le protocole (Tableau 5), trois nouveaux patients étaient inclus à ce même palier n. Si le nombre total de patient ayant développé une DLT au palier n restait toujours inférieur ou égal à 1, on incluait au palier supérieur n+1 avec le même schéma en 3+3. Le palier maximal était atteint lorsque deux patients ou plus déclaraient une DLT. Les paliers de doses prévus étaient les suivants : 200 mg/j (-1, palier exploré que si le palier 1 était mal toléré), 400 mg/j (1), 600 mg/j (2), 800 mg/j (3). La dose administrée pouvait être réévaluée au début de chaque cycle. Un cycle correspond à 4 semaines de traitement.

Tableau 5 : Définition d'une DLT

Perte de 2 points sur l'échelle ADL
Neutropénie de Grade 4 de plus de 5 jours ou neutropénie fébrile de plus de 1 jour
Thrombocytopénie de Grade 4 ou Thrombocytopénie de Grade 3 avec saignements
Hypertension de Grade 4
Arrêt de traitement (2 semaines) pour effets secondaires
Hypophosphatémie de Grade 4
Lipase augmentée de Grade 3
Effets secondaires non-hématologiques de grade 3, sauf : <ul style="list-style-type: none">- Nausées de grade 3 ne nécessitant pas de traitements symptomatiques- Diarrhées de grade 3 ne nécessitant pas de traitements symptomatiques- Élévation asymptomatique des enzymes hépatiques de grade 3, réversible dans les 7 jours, ou de grade 4 pour les sujets avec une maladie hépatique

3.1.4 Prélèvements

Les prélèvements de 5 mL de sang total sur tube EDTA pour la mesure des concentrations plasmatiques de pazopanib étaient réalisés le jour de l'inclusion (J0) avant la prise du premier comprimé, puis aux temps 1, 2, 4, 6, 8, 12 et 24 heures après l'administration. Au quinzième jour (J15), trois prélèvements étaient effectués : avant la prise, 2 heures et 4 à 8 heures après la prise. Enfin, un prélèvement avant la prise était réalisé au début de chaque

cycle de 28 jours. Après centrifugation de chaque échantillon à 1500g pendant 10 minutes à température ambiante, le plasma a été aliquoté dans deux cryotubes et placé à -80°C pour conservation jusqu'au dosage.

3.2 Données pharmacocinétiques

3.2.1 Détermination des concentrations plasmatiques de pazopanib

Les concentrations plasmatiques de pazopanib chez les patients de l'étude VOTRAGE ont été déterminées par méthode UPLC-MSMS (*Ultra Performance Liquid Chromatography - tandem Mass Spectrometry*) après précipitation des protéines plasmatiques. La méthode utilisée permet simultanément la quantification du pazopanib et la semi-quantification de ses trois principaux métabolites [31]. Cette méthode a été mise au point au laboratoire de Pharmacologie de l'IUCT-Oncopole [43]. Tous les échantillons ont systématiquement été dilués au demi : 10 µL de sérum du patient + 10 µL de sérum vierge. À cette prise d'essai, ont été ajoutés 500 µL d'un mélange acétonitrile / formiate d'ammonium 5 mM (80/20 vol/vol) contenant également l'étalon interne (pazopanib deutéré [²H, ¹³C]pazopanib) à la concentration de 100 ng/mL. Après 20 minutes de centrifugation à 8000 rpm et 20°C, le surnageant a été filtré sur *minispikes* Waters® (13mm, 0.2µm). Deux microlitres d'échantillon ont été injectés pour séparation en UPLC en mode gradient. La phase mobile était un mélange de formiate d'ammonium 5 mM, pH = 3,2 (A) et d'acétonitrile + 0,1% acide formique (B), la proportion de A passant de 95% à 5% en 2,5 minutes. La phase solide était une colonne ACQUITY UPLC BEH Shield RP 18 17µ 2.1mmx50mm thermostatée à 30°C. Après séparation, le pazopanib et le [²H, ¹³C]pazopanib étaient détectés par un spectromètre de masse à deux transitions de collision différentes (m/z 438>357 et m/z 442>361 respectivement). L'acquisition et le retraitement des données ont été réalisés grâce au logiciel EMPOWER®. L'étendue de la gamme allait de 50 à 50 000 ng/mL. Les contrôles de qualité interne utilisés étaient de 150, 4000 et 40 000 ng/mL, avec une tolérance de +/- 20, 15 et 15% respectivement.

3.2.2 Adjonction des données PK des études PACIFIK et PARASOL

Pour pouvoir comparer les caractéristiques PK du pazopanib chez les patients âgés fragiles avec des sujets adultes plus jeunes, des données de concentrations de pazopanib en

fonction du temps issues des études PACIFIK et PARASOL ont été ajoutées. Le fait de combiner les données de ces trois études permet en outre une meilleure estimation des paramètres PK.

3.2.2.1 Données issues de l'étude PACIFIK

L'étude PACIFIK avait pour but d'étudier la pharmacocinétique du pazopanib en présence de cisplatine administré toutes les trois semaines. Deux cohortes de patients avaient été mises en place, un bras dit « *standard* », l'autre dit « *reverse* ».

- Dans le bras « *standard* », la première administration de cisplatine était réalisée après une semaine de traitement par pazopanib. Une exploration complète de la PK du pazopanib (avant la prise, puis 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24 heures après la prise) était alors réalisée la veille (J8), le jour (J9), et le lendemain (J10) de l'administration de cisplatine. Trois semaines plus tard, une nouvelle exploration complète était réalisée la veille (J28) et le jour (J29) de la seconde administration de cisplatine.
- Dans le bras « *reverse* », le pazopanib était commencé une semaine après la première injection de cisplatine. Une exploration complète de la PK du pazopanib était réalisée la veille (J14) et le jour (J15) de la seconde administration de cisplatine.

Les auteurs avaient identifié une interaction médicamenteuse [38,44]. La clairance du pazopanib était diminuée de 25 à 30% les jours de co-administration du cisplatine. L'aprépitant, un antiémétique inhibiteur de la PGP était probablement à l'origine de cette interaction. De ce fait, les concentrations de pazopanib mesurées en présence d'aprépitant étant inéligibles pour notre analyse groupée, seules celles mesurées la veille d'une administration de cisplatine ont été conservées, à savoir J7 et J28 dans le bras « *standard* » et J14 dans le bras « *reverse* ».

3.2.2.2 Données issues de l'étude PARASOL

L'étude PARASOL avait pour but d'étudier la pharmacocinétique du pazopanib en présence de bevacizumab administré toutes les deux semaines. Deux explorations complètes de la PK du pazopanib furent réalisées (avant la prise, puis 30 minutes, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24 heures après la prise) : l'une à J0 en l'absence de bevacizumab, l'une à J15 le premier jour d'administration du bevacizumab. Des concentrations résiduelles avaient également été mesurées avant la prise de pazopanib lors de la deuxième et de la troisième administration du

bevacizumab. Aucune interaction n'ayant été identifiée entre ces deux molécules [37], aucune concentration n'a été exclue sur cet argument pour notre analyse groupée.

3.2.3 Constitution de la base de données finale

Pour permettre leur analyse en pharmacocinétique de population, les données de concentrations ont été complétées de celles correspondant aux horaires de prélèvements, ainsi qu'avec les horaires d'administration et les doses correspondantes. Le sexe (variable catégorielle) ainsi que l'âge, le poids et la taille à l'inclusion (variables continues) ont été intégrés au jeu de données. Afin de quantifier la variabilité intra-individuelle, les occasions de prélèvement ont été redéfinies de manière uniforme dans le jeu de données, sans tenir compte des cycles théoriques décrits dans les protocoles de chacune des trois études. L'occasion n°1 prend en compte les concentrations mesurées les 14 premiers jours de traitements, l'occasion n°2 entre le jour 15 et le jour 28. Les concentrations résiduelles mesurées au-delà ont été exclues de l'analyse pour faciliter la caractérisation de la variabilité inter-occasion. Les concentrations aberrantes ont été exclues de l'analyse après visualisation des profils individuels. Enfin, le modèle complexe qu'il est prévu d'explorer [34] est caractérisé par une absorption *via* deux compartiments de dépôt : les lignes correspondant aux administrations dans la base de données ont donc été dédoublées, puis codées avec deux numéros de compartiment différents.

3.3 Modélisation pharmacocinétique

3.3.1 Stratégie générale

Les concentrations de pazopanib ont été analysées par la méthode de pharmacocinétique de population. Avec la même base de données, deux modèles PK inspirés de travaux précédents ont été mis au point, l'un dit simple, l'autre complexe. Les capacités prédictives de ces deux modèles ont ensuite été comparées afin de n'en conserver qu'un seul pour la détection de covariables et les analyses post-hoc.

3.3.2 Modèle simple

Un modèle mono-compartimental avec une élimination linéaire, et une absorption d'ordre 1 avec un temps de latence a été choisi comme base du modèle simple, tel que publié par Imbs *et al.* [37,38]. Le développement du modèle a consisté à tester l'implémentation d'un terme de variabilité inter-individuelle sur chacun des paramètres, puis d'un terme de variabilité inter-occasion. Une corrélation entre la clairance apparente et le volume apparent a également été évaluée : il s'agit non pas d'estimer deux distributions indépendantes pour la variabilité de clairance d'une part, et pour la variabilité du volume de distribution d'autre part, mais de faire l'hypothèse d'une distribution commune, au moins en partie, entre ces deux variables. Une erreur proportionnelle a été choisie pour décrire la variabilité résiduelle. La routine et la méthode d'estimation employées étaient ADVAN 2 TRANS 2 et FOCE+I (*First-Order Conditional Estimation with Interaction*).

3.3.3 Modèle complexe

Le développement du modèle complexe a consisté à reproduire le modèle publié par Yu *et al.* [34]. Pour une partie des paramètres, les valeurs ont été fixées aux valeurs publiées puis dé-fixées pour pouvoir être ré-estimées. Le modèle original prenait en compte une diminution de la biodisponibilité en fonction du temps et de la dose. L'intégration de ces deux phénomènes dans notre modèle a été testée. Une erreur proportionnelle a été choisie pour décrire la variabilité résiduelle. La routine ADVAN 6 et la méthode FOCE (*First-Order Conditional Estimation*) ont été utilisées.

3.3.4 Évaluation et validation du modèle

À chaque étape du développement, les modèles ont été comparés selon différents critères : la diminution de l'OFV, la précision d'estimation des paramètres, le *shrinkage*, la vraisemblance biologique des estimations et l'analyse des graphiques diagnostiques. A la fin du développement, les modèles ont été validés par la réalisation de VPC avec $n = 1000$ simulations.

3.3.5 Choix du modèle de base

Les deux modèles ont été comparés sur la base de plusieurs critères dont la précision d'estimation des paramètres, l'analyse des graphiques diagnostiques, des VPC, et la variabilité résiduelle. Le modèle retenu est identifié comme le modèle de base.

3.3.6 Modèle final

L'âge a été testé comme potentielle covariable dans le modèle de base. Une régression linéaire de la variabilité inter-individuelle en fonction de l'âge a été réalisée à visée exploratoire avant la détection de covariable. L'influence de l'âge a été testée sur tous les paramètres pour lesquels le modèle estime une variabilité inter-individuelle, à l'aide d'un codage allométrique. L'équation (5) décrit le codage allométrique employé pour la détection, appliqué à la clairance CL pour l'exemple :

$$CL_i = TVCL \cdot \left(\frac{Age_i}{age\ median} \right)^{\theta_{AGE}} \quad (5)$$

où, pour un individu i , CL_i est la valeur de clairance après application de l'effet de la covariable, TVCL la valeur typique de clairance dans la population, Age_i l'âge de l'individu i , pondéré au dénominateur par l'âge médian dans la population, et θ_{AGE} l'effet propre de la covariable que l'on cherche à estimer.

Les critères pour l'ajout d'une covariable dans le modèle sont : une précision d'estimation suffisante de θ_{AGE} , une diminution de l'OFV supérieure à 3,84 et une diminution de la variabilité inter-individuelle du paramètre testé.

3.4 Analyse de l'exposition en fonction de l'âge et analyse PK/PD

Dans le cadre de médicaments per os, le calcul de l'aire sous la courbe des concentrations s'effectue à partir des paramètres apparents et est donné par la formule $AUC = \frac{Dose}{CL/F}$ où CL/F est la clairance apparente (ou clairance orale) du médicament. Pour le modèle complexe, dans lequel la biodisponibilité évolue au cours du temps, il y a donc nécessité de calculer le rapport CL / rF, où rF représente la biodisponibilité relative et non simplement de tenir compte du paramètre CL pour quantifier l'élimination du médicament.

L'influence de la prise d'IPP, information non-disponible pour les études PARASOL et PACIFIK, n'a pu être intégrée à l'analyse de covariable. Elle a été réalisée en comparant les clairances orales (CL/rF) estimées par le modèle final uniquement au sein de l'étude VOTRAGE.

L'analyse PK /PD a été réalisée en comparant les expositions au pazopanib des patients avec une DLT à celles des autres.

3.5 Statistiques et logiciels

Les comparaisons de deux variables continues ont été faites en régression linéaire, avec un test sur la pente. Les comparaisons d'une variable continue entre deux échantillons ont été réalisées avec un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les analyses statistiques ont été conduites avec un seuil de significativité $\alpha = 0,05$.

La construction de la base de données PK a été réalisée grâce au logiciel Excel 2010® (14.0, Microsoft Corporation). La modélisation a été réalisée grâce au logiciel NONMEM® (7.4.3, ICON), avec Pirana (2.9.8, Certara) comme interface graphique. L'ensemble des analyses pre- et post-hoc ont été réalisées avec R® (3.6.0, The R foundation for statistical computing) *via* l'interface RStudio® (1.2.1335, RStudio Inc.) et les packages tidyverse (1.2.1), ggpubr (0.2) et vpc (1.1.0).

4 Résultats

4.1 Patients

Entre novembre 2012 et septembre 2017, 18 patients ont été recrutés dans l'étude VOTRAGE, avec un âge médian de 82,5 ans, allant de 75 à 91 ans. Leurs caractéristiques cliniques et démographiques sont résumées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude VOTRAGE à l'inclusion

	Médiane	Minimum – Maximum
Age	82,5	75 - 91
ADL (<i>Activities of Daily Living</i>)	6	5,5 - 6
	Effectif	Pourcentage
Sexe :		
Femme	11	61,1 %
Homme	7	38,9%
Échelle de performance de l'OMS :		
0	3	16,7%
1	13	72,2%
2	2	11,1%
Localisation tumorale primitive :		
Cancer rénal	9	50,0%
Sarcome	4	22,2%
Tumeur neuroendocrine du pancréas	3	16,7%
Thyroïde	1	5,6%
Vessie	1	5,6%

4.2 Données pharmacocinétiques

4.2.1 Données issues de l'étude PACIFIK

Parmi les 32 patients recrutés dans l'étude PACIFIK, 31 avaient des concentrations éligibles pour l'analyse groupée avec PARASOL et VOTRAGE, car mesurées la veille d'une administration d'aprépitant. Il s'agissait de 18 hommes et de 13 femmes, dont 23 inclus dans le bras « *standard* » et 8 dans le bras « *reverse* ». Les doses initiales quotidiennes de pazopanib étaient de 200 mg (n = 3 patients), 400 mg (n = 22) ou 600 mg (n = 6). L'âge médian était de 60 ans (minimum – maximum, 25 – 72 ans). On compte deux explorations pharmacocinétiques complètes réalisées à J7 (n = 202 concentrations) et à J28 (n = 170) issues du bras « *standard* », et une à J14 (n = 72) issue du bras « *reverse* », soit une somme de 444 concentrations sur les 724 initialement présentes.

4.2.2 Données issues de l'étude PARASOL

Vingt-cinq patients, 14 hommes et 11 femmes, avaient été inclus dans l'étude PARASOL, avec un âge médian de 62 ans (41 – 79 ans). Quinze patients avaient débuté le traitement à 400 mg/j, 10 patients à 600 mg/j. Sur les 503 concentrations initialement disponibles, 465 ont été conservées pour l'analyse groupée car 38 concentrations résiduelles ont été exclues afin de ne conserver que les explorations PK riches, mesurées à J0 (n = 225) et J15 (n = 240).

4.2.3 Données de l'étude VOTRAGE

Six patients ont été inclus au palier 1 (400 mg/j), 7 au palier 2 (600 mg/j) et 5 au palier 3 (800 mg/j). Les prélèvements PK ont été réalisés chez les 18 patients inclus dans l'étude. Parmi les 239 concentrations disponibles, 67 résiduelles isolées issues des cycles 2 et au-delà ont été écartées pour n'analyser que les profils cinétiques plus riches mesurées à J0 (n = 125) et J15 (n = 47), soit une somme de 172 concentrations.

4.2.4 Fichier de données final

Parmi les 1081 concentrations de pazopanib disponibles, 16 avaient une valeur inférieure à la limite de quantification. Il s'agissait majoritairement de concentrations issues

de PARASOL (n = 15), mesurée une demi-heure (n = 10) après la prise de pazopanib, et non quantifiables du fait d'un délai à l'absorption du pazopanib. Huit concentrations ont été jugées aberrantes après observation des profils individuels et ont été exclues de l'analyse. En définitive, le fichier de données final est composé de 1073 concentrations, mesurées chez 74 patients d'un âge médian de 65 ans (25 – 91 ans).

Deux occasions de prélèvements pour l'analyse de la variabilité intra-individuelle ont été définies. Une première occasion comprend les concentrations à J7 de PACIFIK (bras « *standard* »), et celles à J0 de PARASOL et VOTRAGE. Une seconde occasion comprend les concentrations à J14 et J28 de PACIFIK (bras « *reverse* » et « *standard* », respectivement), et celles à J15 de PARASOL et VOTRAGE. La Figure 2 représente les concentrations observées en fonction du temps, après stratification par niveau de dose.

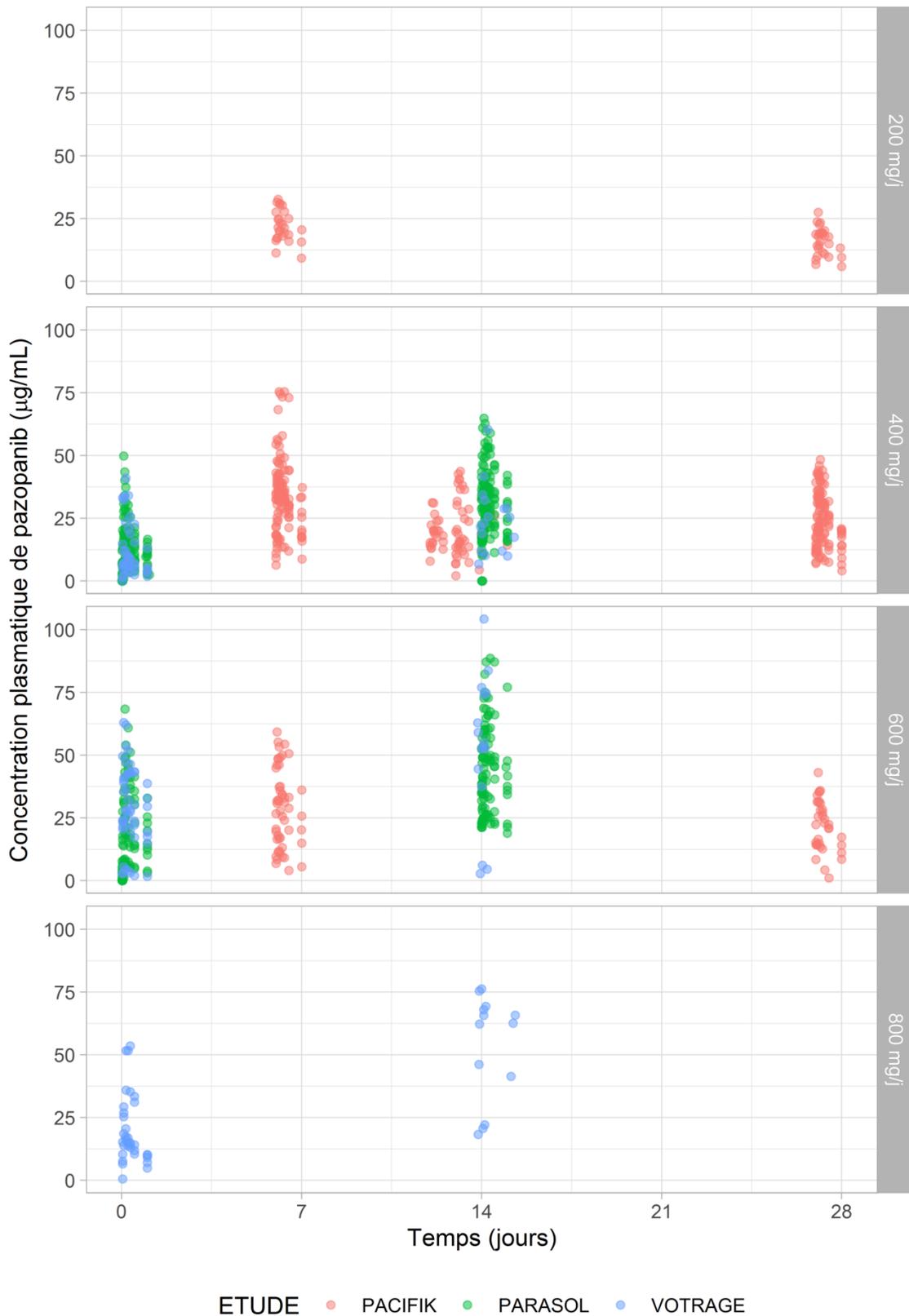
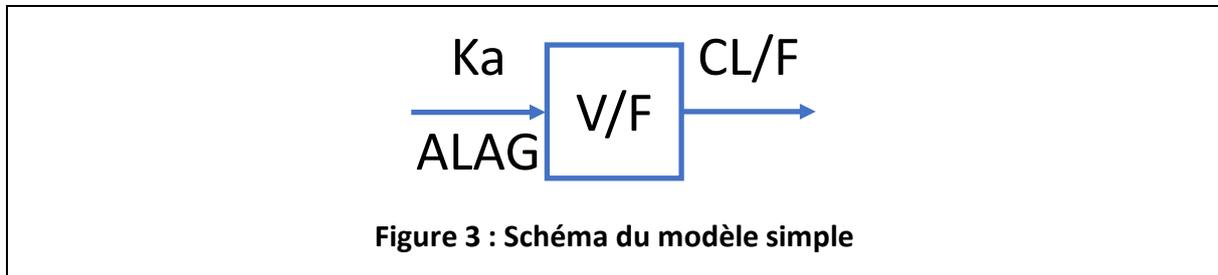


Figure 2 : Concentrations plasmatiques observées de pazopanib en fonction du temps et de la dose

4.3 Modélisation

4.3.1 Modèle simple

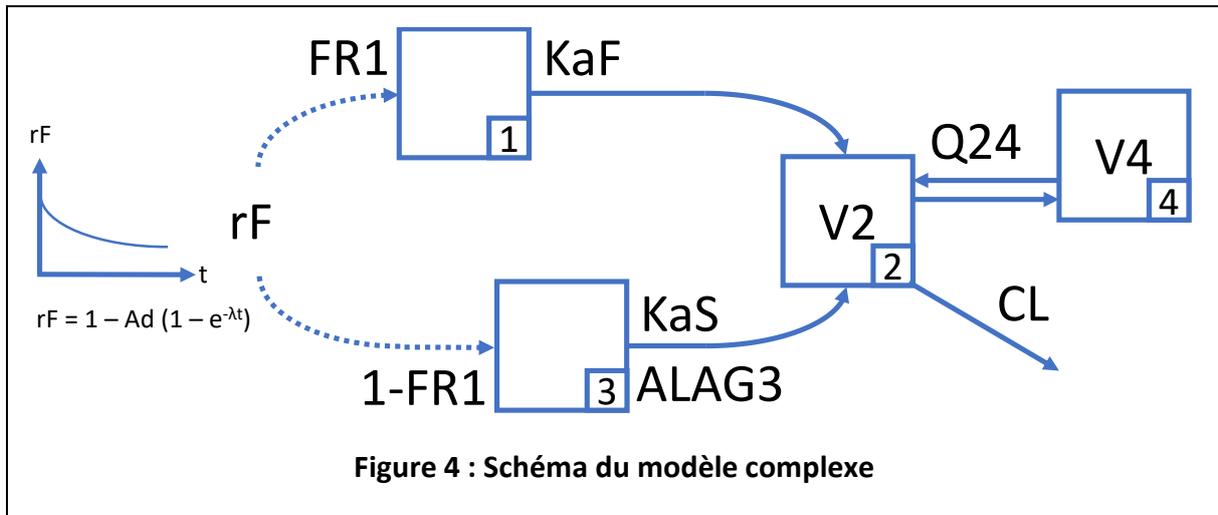


Le modèle simple est un modèle mono-compartmental, dont une représentation schématique est proposée en Figure 3. L'absorption d'ordre 1 (K_a) débute après un délai ($ALAG$), la distribution est décrite par un volume apparent (V/F), et l'élimination par une clairance apparente (CL/F). Ces paramètres possèdent une valeur typique (θ_{K_a} , θ_{ALAG} , θ_V , θ_{CL} respectivement) et une variabilité inter-individuelle avec des coefficients de variations allant de 46% ($\omega_{IIV,ALAG}$) à 76% ($\omega_{IIV,V}$). L'estimation de la variabilité de CL/F et V/F en un seul bloc au lieu de deux distributions indépendantes a permis d'améliorer le modèle (diminution de l'OFV de 148), avec une corrélation de l'ordre de 79%. L'ajout de la variabilité inter-occasion sur CL/F et V/F , estimée à 48% et 40% respectivement, a également amélioré l'ajustement des données (OFV – 204) et diminué l'erreur résiduelle entre les concentrations observées et prédites de 26 à 21%. La précision d'estimation de l'ensemble de ces paramètres est satisfaisante, avec un RSE de 22% pour le paramètre le plus mal estimé. Le Tableau 7 présente l'ensemble des estimations de paramètres du modèle simple. Les graphiques diagnostiques et les VPC ont été regroupés avec ceux du modèle complexe pour en faciliter la comparaison, en Figure 5 et Figure 6, respectivement. Les VPC stratifiés en fonction de l'étude sont présentés en Figure 7.

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques du modèle simple

Paramètre		Valeur estimée	Erreur standard relative [Shrinkage]
Paramètres d'effets fixes			
θ_{Ka}	Coefficient d'absorption	1,44 h ⁻¹	3,0 %
θ_{ALAG}	Latence à l'absorption	0,465 h	9,3 %
θ_V	Volume apparent	32,4 L	2,5 %
θ_{CL}	Clairance apparente	0,96 L.h ⁻¹	3,0 %
Variabilité inter-individuelle			
$\omega_{IIV,Ka}$	Coefficient d'absorption	74,0 %	18,9 % [29 %]
$\omega_{IIV,ALAG}$	Latence à l'absorption	46,0 %	19,3 % [29 %]
$\omega_{IIV,V}$	Volume apparent	75,6 %	21,7 % [33 %]
$corr_{CL,V}$	Corrélation CL/F – V/F	78,6 %	
$\omega_{IIV,CL}$	Clairance apparente	51,6 %	17,2 % [28 %]
Variabilité inter-occasion			
$\omega_{IOV,V}$	Volume apparent	39,7%	21,5%
$\omega_{IOV,CL}$	Clairance apparente	48,2 %	13,1%
Variabilité résiduelle			
σ_{prop}	Erreur proportionnelle	21,1 %	1,2 %

4.3.2 Modèle complexe

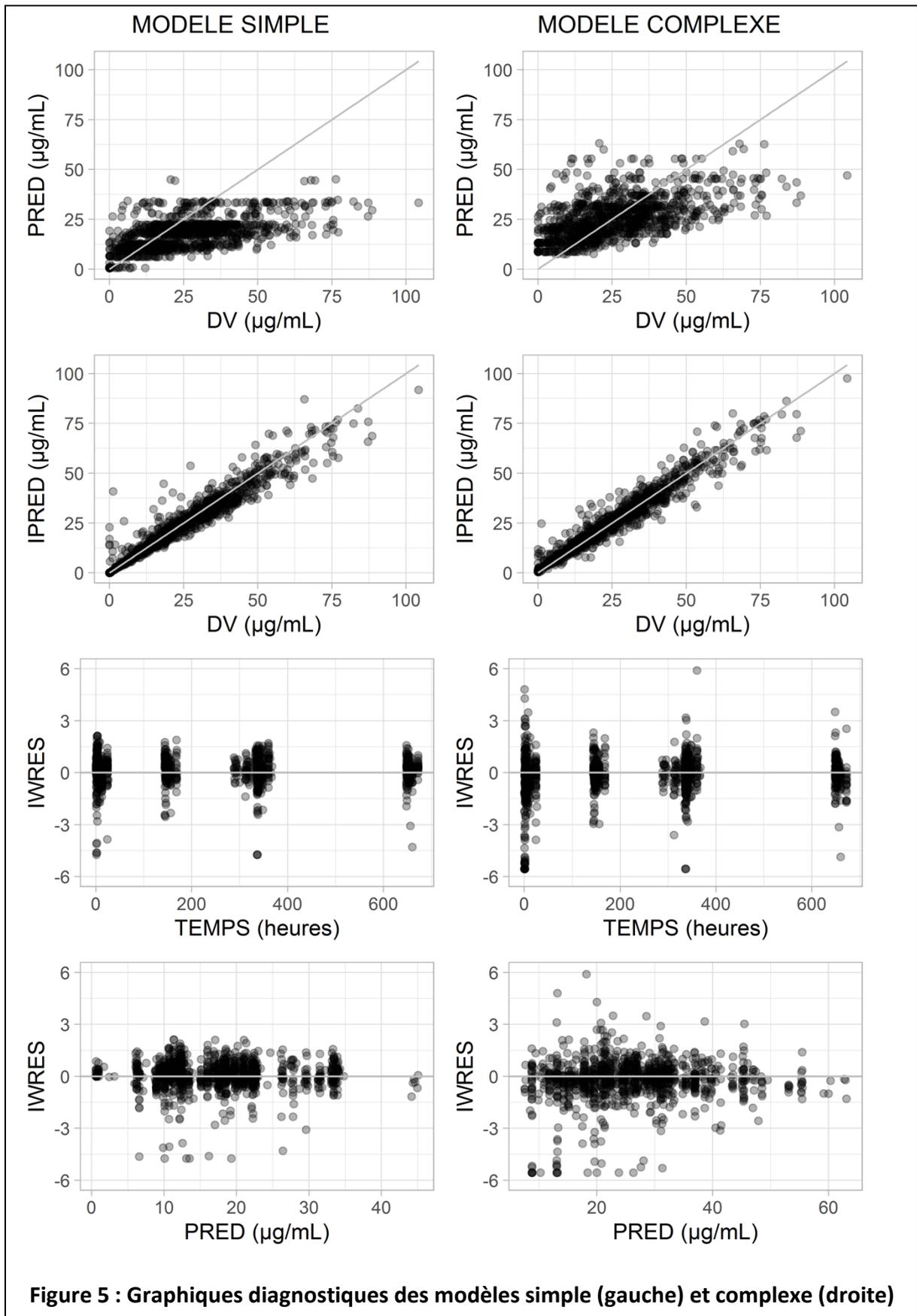


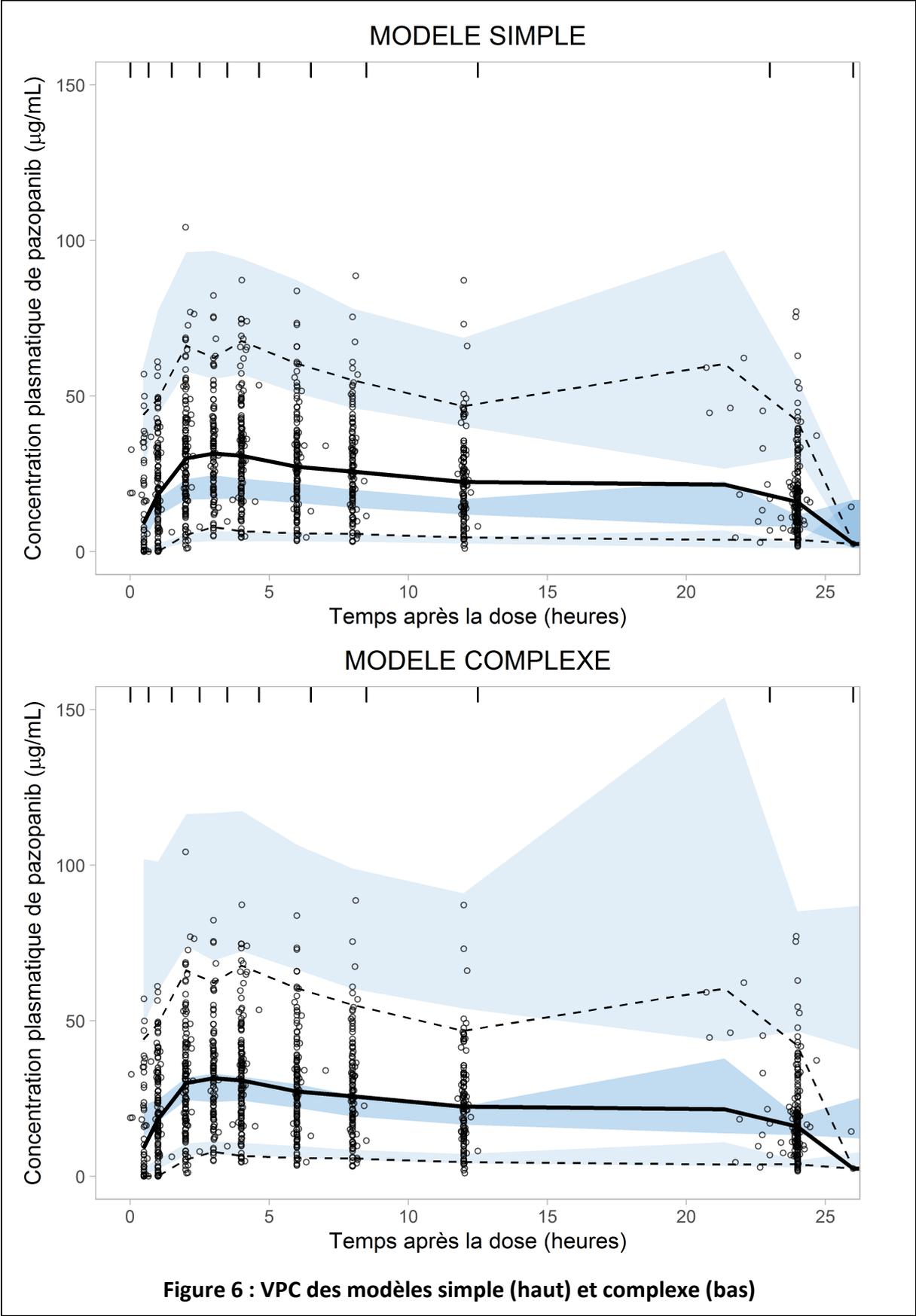
Le modèle complexe est un modèle bi-compartimental, caractérisé par une biodisponibilité relative (rF), et un fractionnement de la dose dans deux compartiments de dépôt (Figure 4). La biodisponibilité est dite relative par rapport à une valeur de 1 au temps $t = 0$. Ensuite, elle subit une décroissance d'ordre 1 (λ) jusqu'à un maximum (Ad) et s'exprime selon la formule $rF = 1 - Ad(1 - e^{-\lambda t})$. En plus de cette décroissance en fonction du temps, le modèle initial de Yu *et al* prenait également en compte une diminution de la biodisponibilité en fonction de la dose selon un modèle E_{max} [34]. Cette composante dose-dépendante n'a pas pu être intégrée ici car l'incorporation de ces nouveaux paramètres n'a pas amélioré les performances du modèle, ni permis d'obtenir un modèle stable, même en fixant des valeurs de paramètres. Une première fraction de la dose disponible ($FR1$) est absorbée de manière immédiate et rapide (KaF) depuis le premier compartiment de dépôt, et la fraction restante ($1 - FR1$) est absorbée de manière retardée ($ALAG3$) et lente (KaS) depuis le second compartiment de dépôt. La distribution s'effectue dans deux volumes de distributions ($V2$ et $V4$) reliés par une clairance inter-compartimentale ($Q24$), et l'élimination est linéaire (CL). Le modèle est donc composé de dix paramètres, dont les valeurs typiques (θ_{Ad} , θ_{λ} , θ_{FR1} , θ_{KaF} , θ_{KaS} , θ_{ALAG3} , θ_{V2} , θ_{Q24} , θ_{V4} , θ_{CL}) sont reportées dans le Tableau 8. La variabilité inter-individuelle est estimée pour quatre paramètres, CL , KaF , $V4$ et rF , avec des coefficients de variations allant de 37% ($\omega_{IIV,rF}$) à 198% ($\omega_{IIV,KaF}$). Seule la variabilité inter-occasion de rF a été estimée, avec une valeur de 42%. L'ensemble des paramètres possède une bonne précision d'estimation ($RSE \leq 24\%$), et la variabilité résiduelle est de 18%. Les graphiques

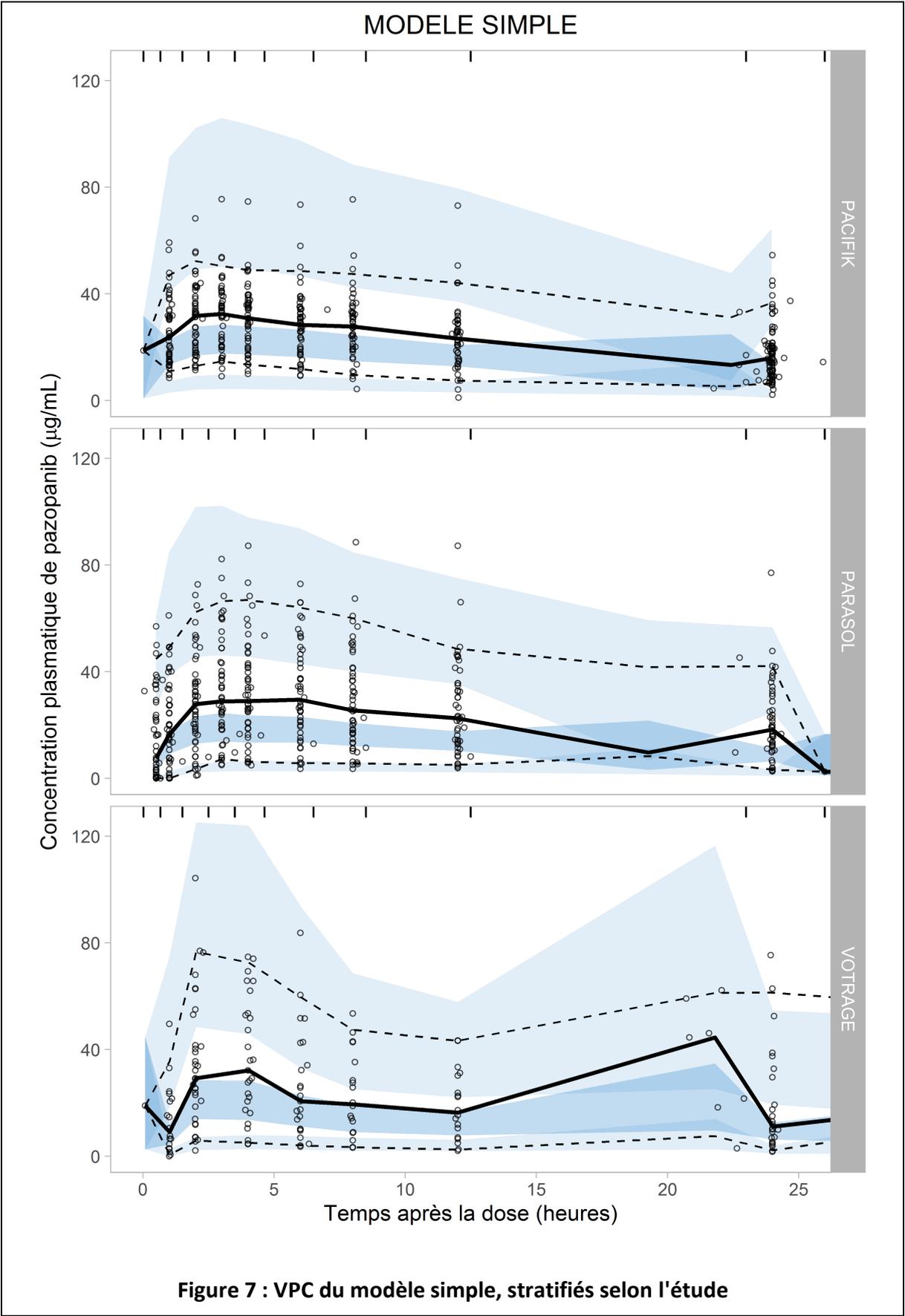
diagnostiques, VPC, et VPC stratifiés sont présentés en Figure 5, Figure 6, et Figure 8, respectivement.

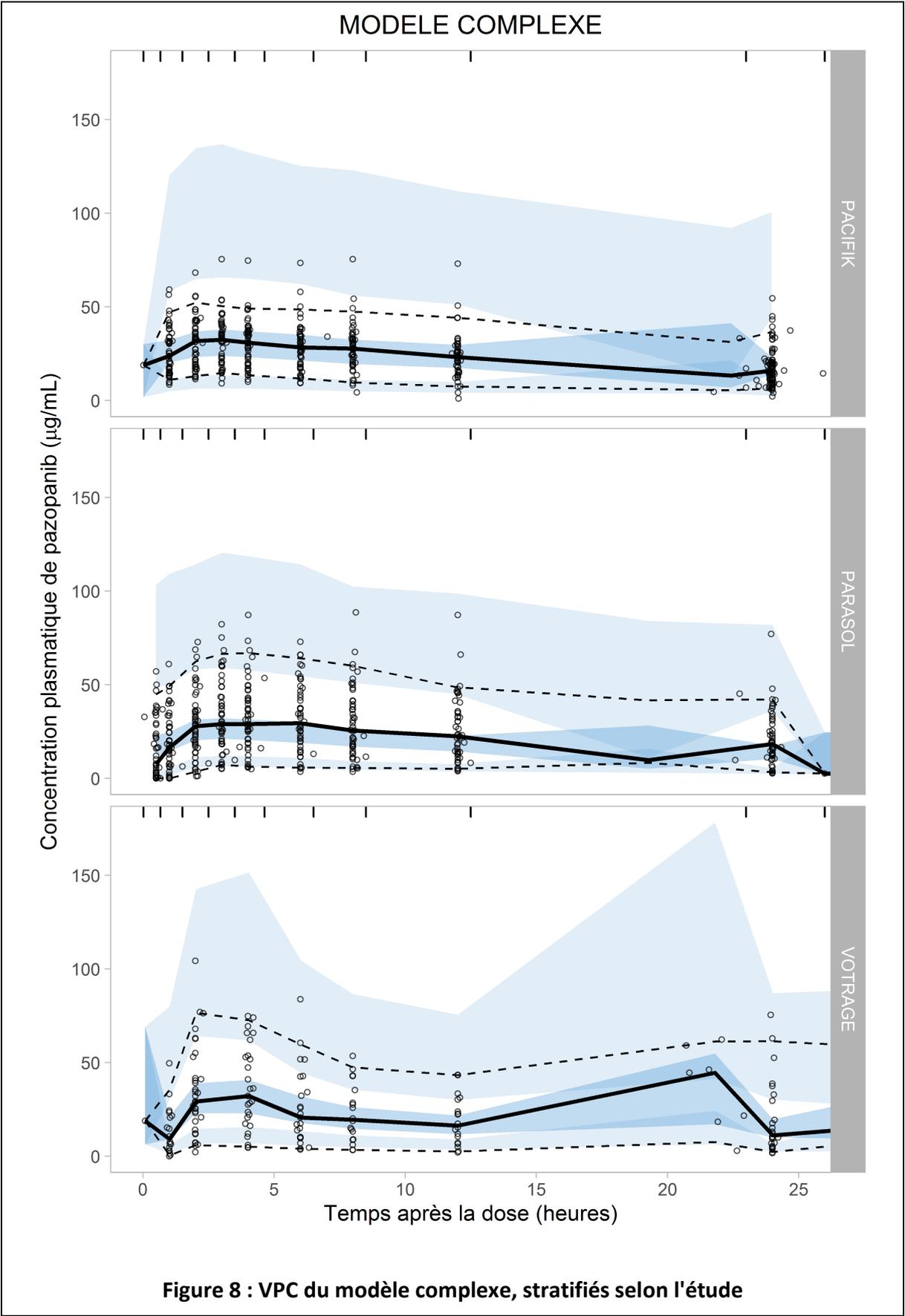
Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques du modèle complexe

Paramètre		Valeur estimée	Erreur standard relative [Shrinkage]
Paramètres d'effets fixes			
θ_{Ad}	Maximum de décroissance de la biodisponibilité	54,0 %	7,7 %
θ_{λ}	Constante de décroissance de la biodisponibilité	0,0833 j ⁻¹	18,0 %
θ_{FR1}	Fraction absorbée depuis le compartiment 1	28,2 %	15,2 %
θ_{KaF}	Constante d'absorption rapide depuis le compartiment 1	0,965 h ⁻¹	14,6 %
θ_{KaS}	Constante d'absorption lente depuis le compartiment 3	0,197 h ⁻¹	16,4 %
θ_{ALAG3}	Délai à l'absorption depuis le compartiment 3	0,906 h	5,9 %
θ_{V2}	Volume de distribution central	4,14 L	22,7 %
θ_{Q24}	Clairance inter-compartimentale	2,28 L.h ⁻¹	11,1 %
θ_{V4}	Volume de distribution périphérique	22,1 L	12,7 %
θ_{CL}	Clairance	0,456 L.h ⁻¹	12,1 %
Variabilité inter-individuelle			
$\omega_{IIV,rF}$	Biodisponibilité relative	37,0 %	24,2 % [32 %]
$\omega_{IIV,KaF}$	Constante d'absorption rapide	197,7 %	17,6 % [40 %]
$\omega_{IIV,V4}$	Volume de distribution périphérique	50,8 %	19,6 % [31 %]
$\omega_{IIV,CL}$	Clairance	46,9 %	15,5 % [16 %]
Variabilité inter-occasion			
$\omega_{IOV,rF}$	Biodisponibilité relative	42,3 %	15,1 %
Variabilité résiduelle			
σ_{prop}	Erreur proportionnelle	18,0 %	10,3 %







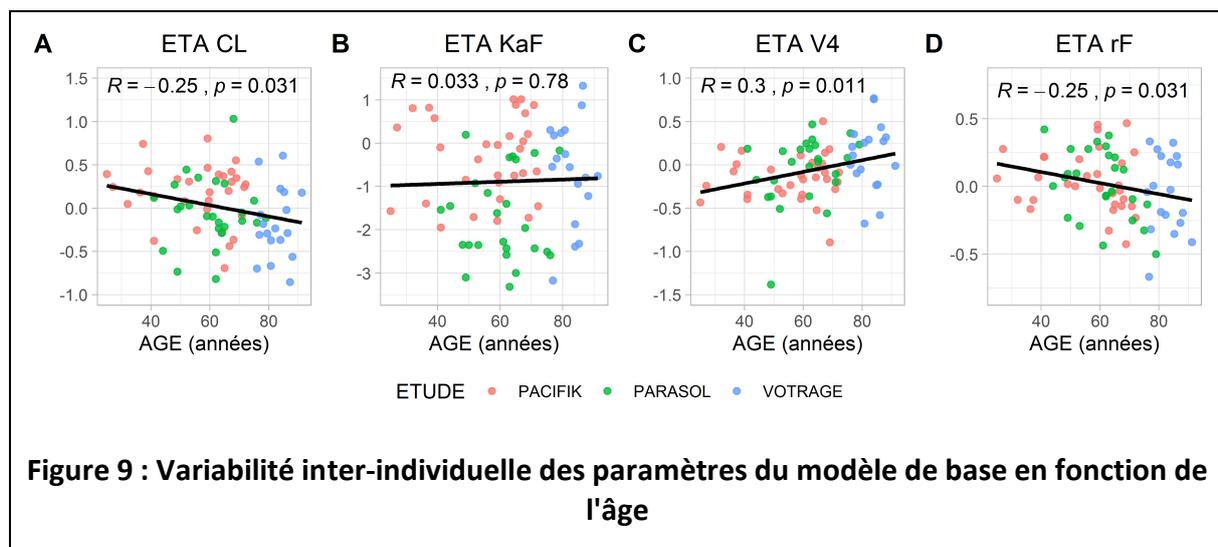


4.3.3 Comparaison des deux modèles

La comparaison des modèles s'est effectuée sur la base des figures diagnostiques (Figure 5), des VPC (Figure 6, Figure 7, et Figure 8) et des valeurs de paramètres présentés dans le Tableau 7 et le Tableau 8. La comparaison des modèles qui a mené à ce choix est détaillée en discussion (cf 5.1 Comparaison des modèles). Le modèle complexe a été retenu comme le modèle de base pour la suite des analyses.

4.3.4 Recherche de covariable et modèle final

Dans un premier temps, une analyse de la relation entre l'âge et les paramètres PK est réalisée à visée exploratoire avant la détection de covariable. La Figure 9 représente les effets aléatoires (η) prédits par le modèle de base pour les paramètres CL, KaF, V4 et rF en fonction de l'âge des individus. On note que lorsque l'âge augmente, CL et rF sont diminués et V4 est plus élevé.



La détection de covariable n'a néanmoins pas permis de retenir l'âge comme covariable de KaF, V4 et rF, notamment sur la base d'une diminution de l'OFV non-inférieure à 3,84. En comparaison avec le modèle de base, les différences d'OFV étaient respectivement de +11, -1,4 et -0,9. En particulier, l'intégration de l'âge sur rF augmentait la variabilité inter-individuelle du paramètre (37% vs 37,8%) et l'effet était estimé de manière trop imprécise (RSE = 58,8%). En revanche, l'âge s'est révélé être une covariable de CL, avec une élimination diminuée chez les patients plus âgés. L'intégration de la covariable dans le modèle a diminué

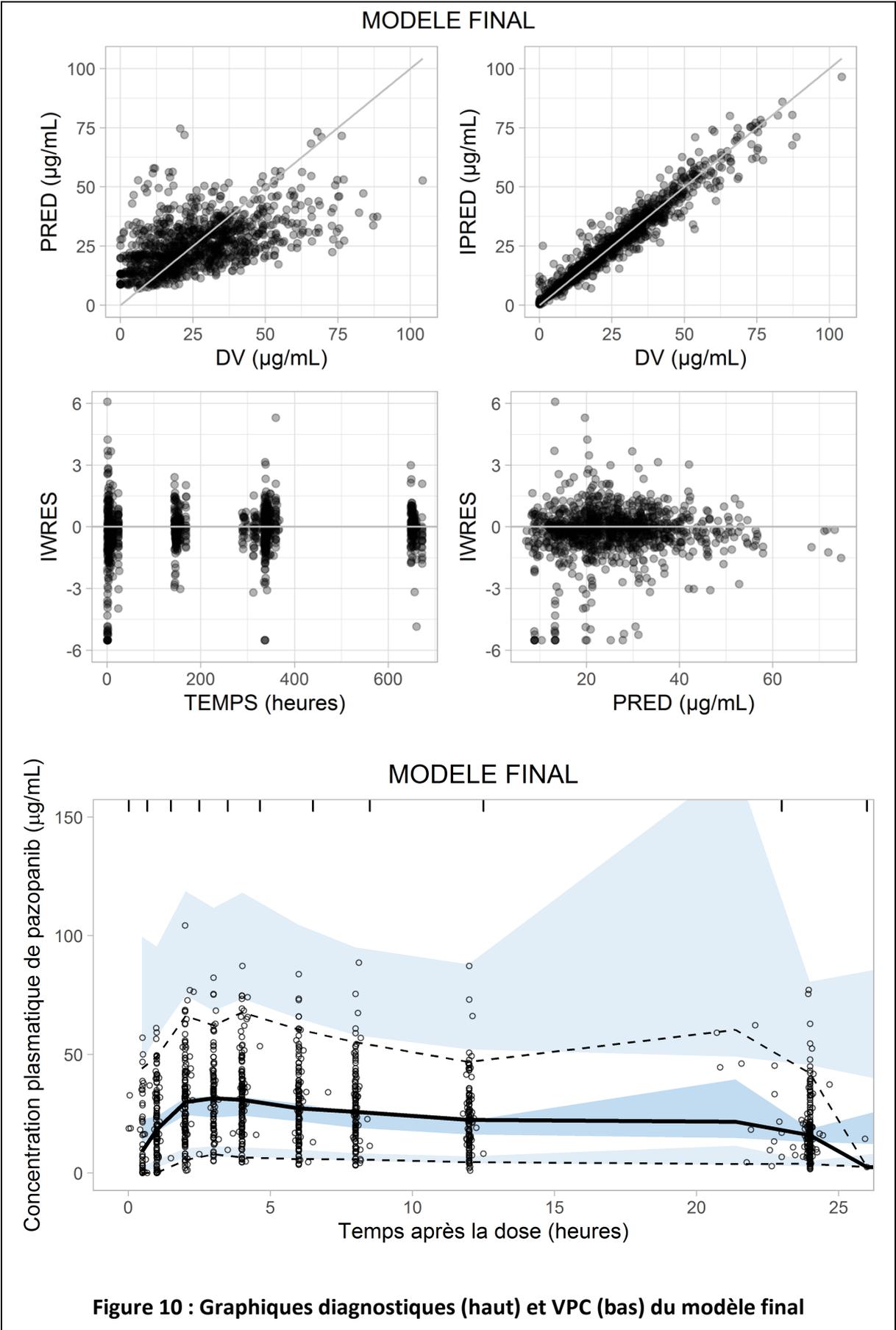
l'OFV de 18 et baissé la variabilité inter-individuelle de CL de 46,9% à 43,3%. Dans ce modèle, dit modèle final, la clairance CL de l'individu i est décrite par l'équation (6) :

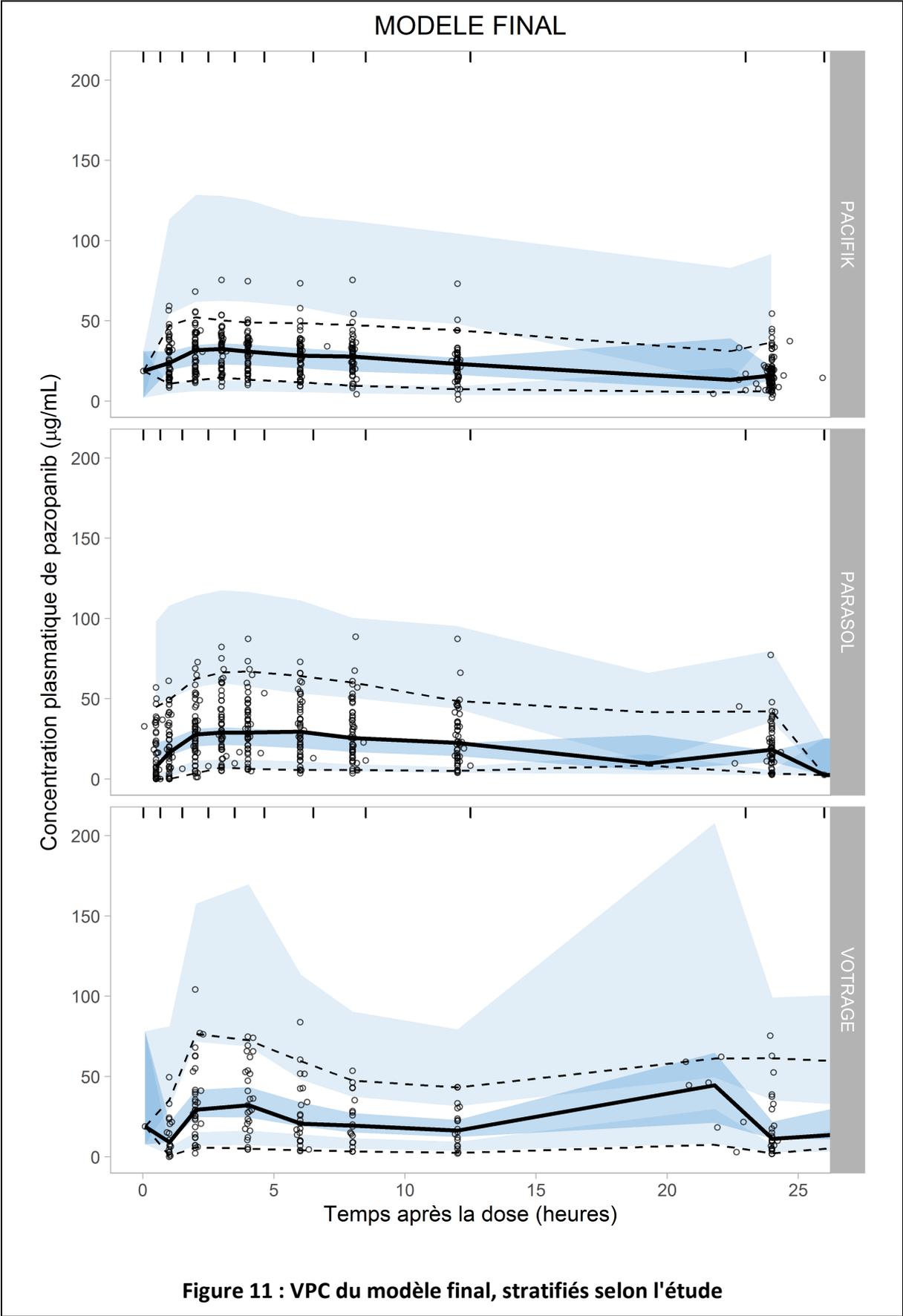
$$CL_i = TVCL \cdot \left(\frac{Age_i}{age\ median} \right)^{\theta_{AGE,CL}} \cdot exp(\eta_{IIV}) \quad (6)$$

où l'effet de l'âge sur CL ($\theta_{AGE,CL}$) a été estimé à -0,514 (IC 95% ; -0,683 — -0,345). Chez un patient typique de 25 ans, CL est donc estimé à 0,711 L.h⁻¹ (IC 95 % ; 0,605 — 0,835) vs 0,366 L.h⁻¹ (0,345 — 0,387) chez un patient de 91 ans. Les estimations du modèle final sont présentées dans le Tableau 9. Les graphiques diagnostiques et les VPC du modèle final sont disponibles en Figure 10 et Figure 11.

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques du modèle final

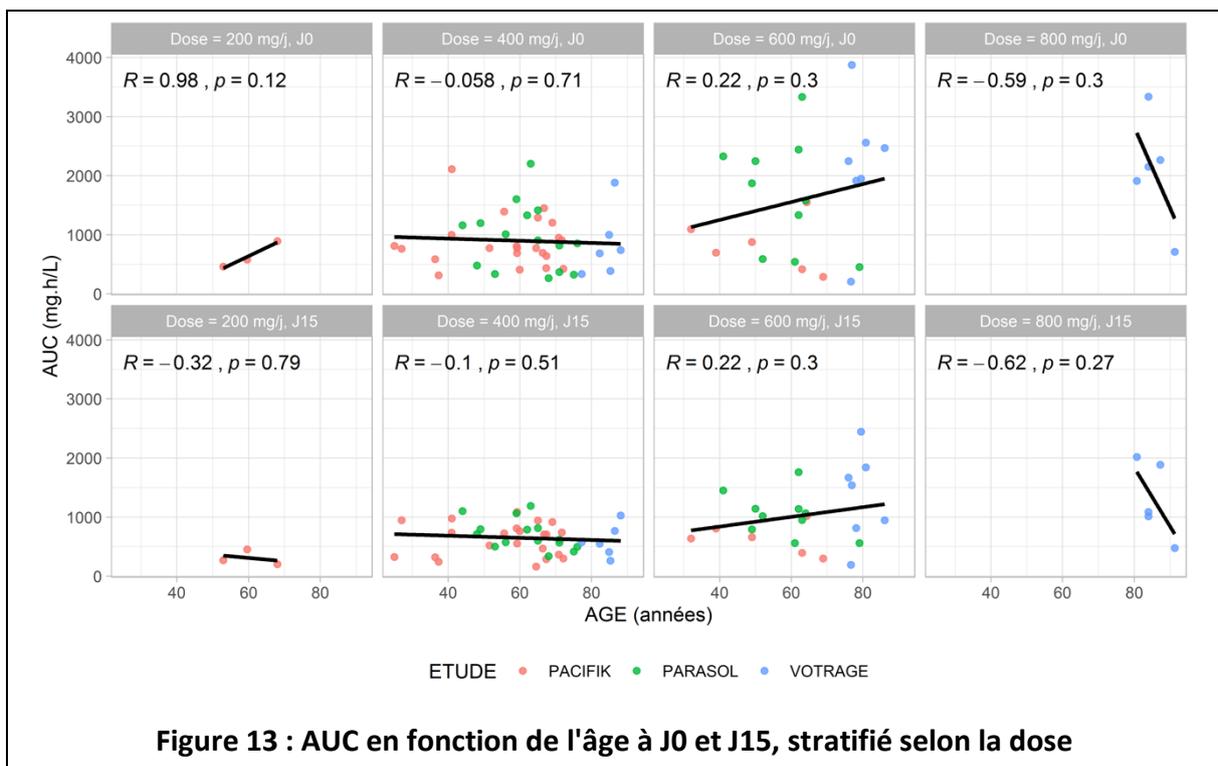
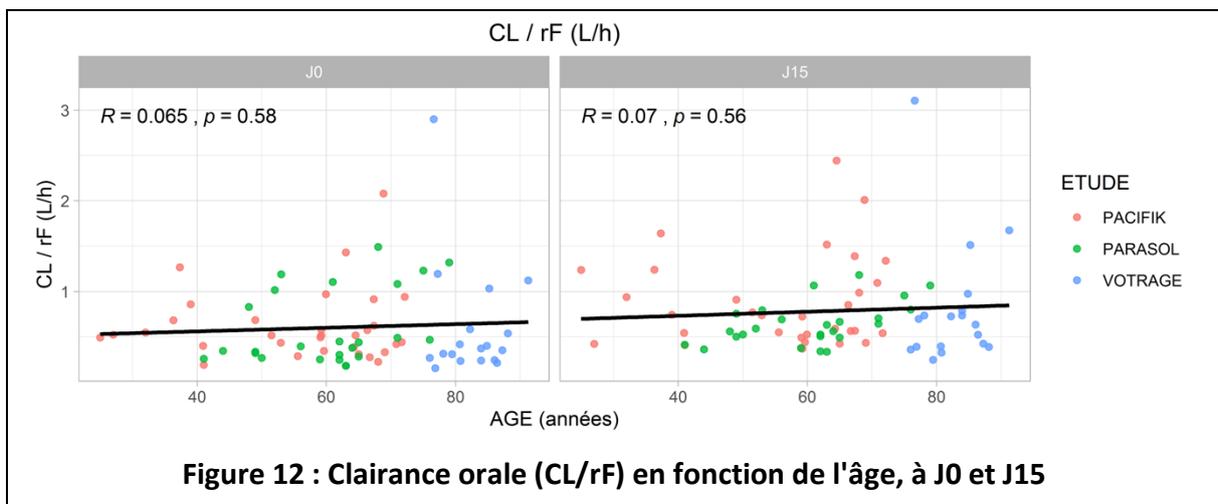
Paramètre		Valeur estimée	Erreur standard relative [Shrinkage]
Paramètres d'effets fixes			
θ_{Ad}	Maximum de décroissance de la biodisponibilité	0,526	8,0 %
θ_{λ}	Constante de décroissance de la biodisponibilité	0,0899 j ⁻¹	19,6 %
θ_{FR1}	Fraction absorbée depuis le compartiment 1	30,2 %	15,3 %
θ_{KaF}	Constante d'absorption rapide depuis le compartiment 1	1,04 h ⁻¹	14,3 %
θ_{KaS}	Constante d'absorption lente depuis le compartiment 3	0,227 h ⁻¹	17,1 %
θ_{ALAG3}	Délai à l'absorption depuis le compartiment 3	0,901 h	5,9 %
θ_{V2}	Volume de distribution central	4,70 L	23,0 %
θ_{Q24}	Clairance inter-compartimentale	2,41 L.h ⁻¹	11,4 %
θ_{V4}	Volume de distribution périphérique	21,5 L	12,7 %
θ_{CL}	Clairance	0,435 L.h ⁻¹	12,1 %
$\theta_{AGE,CL}$	Effet de l'âge sur la clairance	-0,514	16,8 %
Variabilité inter-individuelle			
$\omega_{IIV,rF}$	Biodisponibilité relative	37,7 %	24,5 % [31 %]
$\omega_{IIV,KaF}$	Constante d'absorption rapide	201,5 %	17,4 % [40 %]
$\omega_{IIV,V4}$	Volume de distribution périphérique	49,9 %	20,1 % [30 %]
$\omega_{IIV,CL}$	Clairance	43,4 %	14,5 % [17 %]
Variabilité inter-occasion			
$\omega_{IOV,rF}$	Biodisponibilité relative	42,2 %	15,7 %
Variabilité résiduelle			
σ_{prop}	Erreur proportionnelle	18,2 %	10,4 %



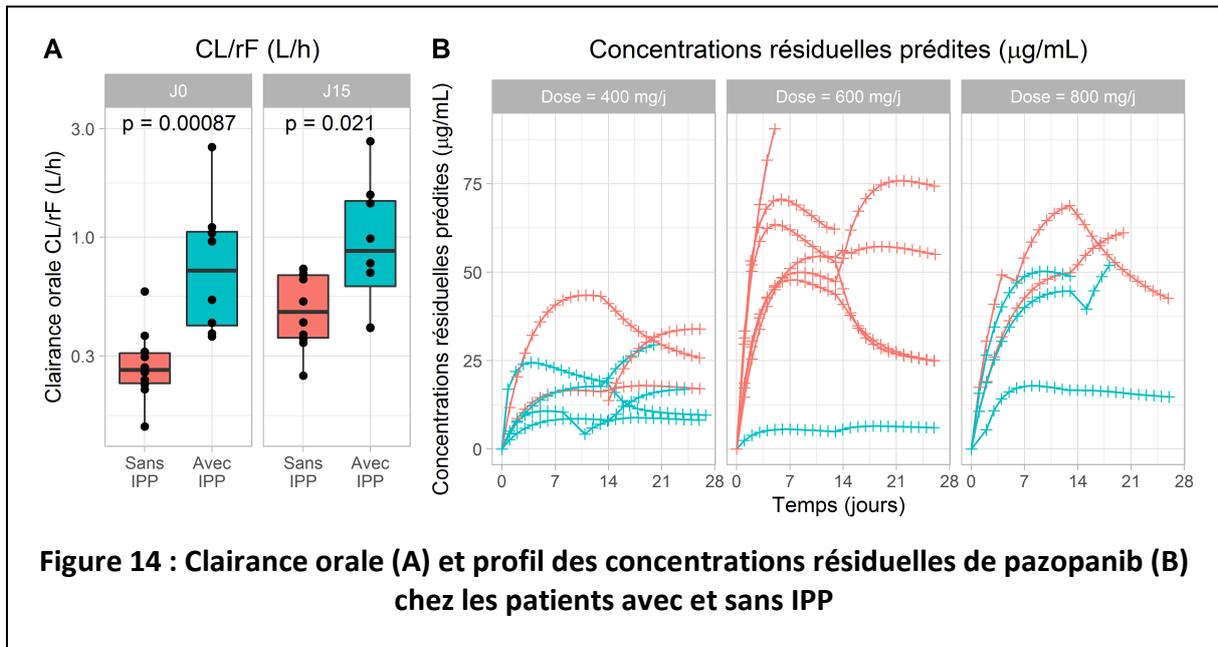


4.4 Analyses pharmacocinétiques post-hoc

Le calcul de la clairance orale (CL/rF) s'est effectué à partir des valeurs individuelles de CL et de rF estimées grâce au modèle sans covariable. La Figure 12 représente les valeurs de CL/rF en fonction de l'âge à J0 et J15. On observe qu'il n'y a pas de relations entre CL/rF et l'âge, que l'on se place à J0 ($p = 0,58$) ou à J15 ($p = 0,56$). De façon concordante, quand on regroupe les patients par palier de dose, on n'observe pas de différence d'AUC en fonction de l'âge (Figure 13).



Au sein de l'étude VOTRAGE, 8 patients (44%) prenaient des IPP avec le pazopanib. Ils ont une clairance orale issue du modèle final (CL/rF) plus élevée (médiane 0,745 vs. 0,261 L.h⁻¹; p = 0,00087) au premier jour de traitement et à J15 (0,879 vs 0,472 L.h⁻¹; p = 0,021). Le profil des concentrations résiduelles en fonction de la dose met en évidence des concentrations plus faibles chez les sujets avec IPP, indépendamment du niveau de dose (Figure 14).



4.5 Profil de sécurité

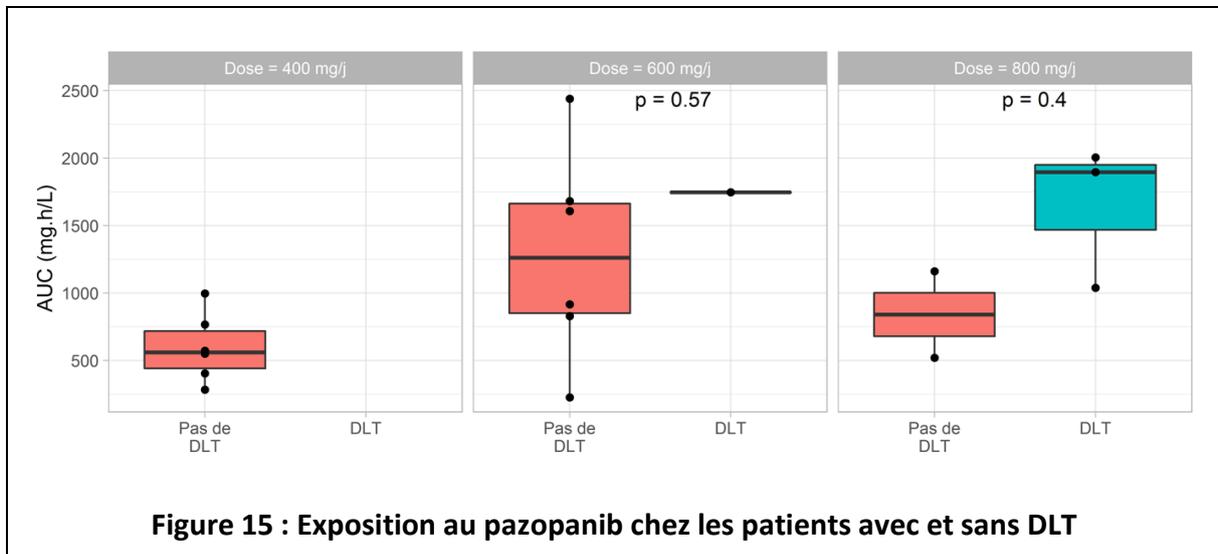
4.5.1 Dose maximale tolérée

Aucune DLT n'a été observée au palier 1. Au palier 2, un patient a présenté une asthénie de grade 3, ce qui constitue une DLT. Trois DLT ont été observés au palier 3 : une hypertension de grade III, et deux interruptions de traitement supérieures à deux semaines (la première pour asthénie, nausées et vomissement de grade 2, la seconde pour asthénie et nausées de grade 3). La date de déclaration des DLT était en moyenne de deux à trois semaines après l'initiation du traitement. La nouvelle dose maximale tolérée a été définie à 600 mg/j.

4.5.2 Relation Pharmacocinétique / Pharmacodynamie

L'AUC journalière mesurée chez le patient ayant fait une DLT à la dose de 600 mg/j était de 1747 µg.mL⁻¹.h, contre une médiane de 1262 µg.mL⁻¹.h sans DLT (p = 0,57). La même

tendance a été observée au palier de 800 mg/j, l'exposition médiane étant de 1895 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$ chez les patients avec DLT, contre 841 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{h}$ sans DLT ($p = 0,4$;Figure 15).



5 Discussion

La pharmacocinétique du pazopanib a été décrite selon un modèle simple et un modèle complexe. Ce dernier a été retenu comme modèle de base pour la suite des analyses. Un effet de l'âge a été identifié sur le paramètre de clairance CL, mais il reste modeste et sans impact sur l'exposition au pazopanib. Une nouvelle dose maximale tolérée du pazopanib a été établie à 600 mg/j.

5.1 Comparaison des modèles

D'une part, on dispose d'un modèle simple qui permet uniquement d'estimer les paramètres apparents que sont CL/F et V/F. Les valeurs retrouvées sont proches de celles publiées auparavant pour des modèles semblables ce qui s'explique à la fois par la similitude des modèles structurels et par le fait que des données sont communes entre ces différentes analyses [37,38]. La corrélation estimée entre CL/F et V/F est importante (79%, Tableau 7), ce qui indique que la variabilité inter-individuelle de ces deux paramètres est portée par le coefficient de biodisponibilité orale.

D'autre part un modèle plus complexe aboutit à la mise en évidence d'un phénomène de temps-dépendance, correspondant à une biodisponibilité (rF) qui diminue au cours du temps. Il est basé sur celui mis-au-point par Yu *et al.* [34] à ceci près qu'il ne prend pas en compte de décroissance de la biodisponibilité en fonction de la dose. En effet, aucune saturation de l'absorption n'a été observée, car l'étendue des doses administrées dans nos données était moindre que pour leur étude (de 200 à 800 mg vs. de 200 à 1200 mg, respectivement). De plus, la première étude de phase I du pazopanib n'avait mis en évidence un plateau d'exposition qu'à partir de 800 mg/j [26]. Les valeurs de paramètres obtenues grâce au modèle complexe sont cohérentes avec celles publiées par Yu *et al.* [34]. À propos de la décroissance de la biodisponibilité dans le temps, nous avons cependant obtenu un phénomène plus lent ($\lambda = 0,08$ vs. $0,15 \text{ jour}^{-1}$) mais tout aussi important ($A_d = 54$ vs. 50%). L'explication de cette décroissance n'est pas élucidée mais pourrait être liée au changement dans le temps du gradient de concentrations entre la lumière intestinale et la circulation générale. Le pazopanib étant très peu soluble dans la lumière du tube digestif, les concentrations intra-luminales sont faibles et toute modification des concentrations plasmatiques aura un impact significatif sur ce gradient. Or les concentrations plasmatiques

augmentent en début de traitement, ce qui peut expliquer la diminution de biodisponibilité jusqu'à ce que l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques soit atteint.

Les performances des deux modèles ont été comparées afin de n'en retenir qu'un seul pour l'analyse de l'impact de l'âge sur la PK du pazopanib, ainsi que pour générer les valeurs post-hoc d'estimation des expositions plasmatiques individuelles. Sur la base des graphiques diagnostiques, les deux modèles permettent d'obtenir un bon ajustement des données. Néanmoins, il semble exister un biais dans l'estimation des concentrations faibles et précoces, comme en témoigne la Figure 5. En effet, certaines concentrations faibles à nulles sont surestimées, notamment par le modèle complexe. La caractérisation de ces concentrations mal estimées met en évidence qu'il s'agit majoritairement des prélèvements réalisés une demi-heure après la prise de pazopanib dans le cadre de l'étude PARASOL, et pour lesquels une concentration nulle ou très faible a été observée. Les études PACIFIK et VOTRAGE ne prévoient pas de prélèvement à $t = 30$ minutes. Dans le modèle simple, l'absorption est linéaire et le temps de latence avant que ne débute l'absorption a la possibilité de varier d'un individu à l'autre. Ainsi, le modèle simple a la capacité de prédire des concentrations nulles à $t = 30$ minutes chez les sujets pour lesquels une concentration nulle ou faible a été observée, en attribuant un délai d'absorption. En revanche, avec le modèle complexe, l'absorption commence dès le temps $t = 0$, où environ 30% de la dose (FR1) est absorbée rapidement depuis le premier compartiment de dépôt. Cela explique pourquoi les concentrations précoces sont en partie surestimées avec le modèle complexe.

L'inspection des VPC (Figure 6) montre une surestimation de la variabilité inter-individuelle pour les deux modèles. Les médianes des concentrations observées sont néanmoins plus souvent présentes dans l'intervalle 5^{ème}- 95^{ème} percentile des concentrations médianes simulées avec le modèle complexe, ce qui témoigne d'un modèle plus performant.

La variabilité résiduelle, c'est-à-dire l'écart entre les concentrations individuelles prédites et les concentrations observées, est de 21% pour le modèle simple, contre pour 18% le modèle complexe. De plus, le modèle complexe semble mieux décrire les profils individuels de concentrations, notamment grâce à la distribution bi-compartimentale qui est plus cohérente avec les concentrations maximales élevées.

Enfin, le modèle simple, malgré un nombre de paramètres à estimer plus faible, est beaucoup plus instable et sa capacité à converger, c'est à dire à estimer des valeurs de paramètres avec précision, dépend beaucoup des valeurs initiales de paramètres renseignées.

A l'inverse, le modèle complexe est plus stable malgré un nombre de paramètres à estimer plus important.

Le choix du modèle de base s'est donc porté sur le modèle complexe.

5.2 Influence de l'âge sur la pharmacocinétique du pazopanib

La clairance (CL) du pazopanib est apparue corrélée à l'âge lors de l'analyse de covariable avec une clairance diminuée chez les patients âgés. Plusieurs phénomènes physiologiques derrière cette diminution de clairance ont été décrits pour les médicaments à métabolisme hépatique chez le sujet âgé, comme la baisse de la fonction hépatique ou la diminution du débit sanguin hépatique [45].

Néanmoins, ce paramètre CL a des limites dans le cadre d'administrations orales ; l'exposition plasmatique est dépendante de la clairance orale (CL/rF). L'analyse exploratoire menée avant la détection de covariable avait mis en évidence des valeurs de rF plus faibles chez les sujets âgés (Figure 9). Cette influence de l'âge sur rF n'avait pas été confirmée en testant son intégration dans le modèle comme covariable, notamment sur la base d'une diminution non-significative de l'OFV, mais également pour une précision d'estimation trop faible de l'effet, et de l'absence de diminution de la variabilité inter-individuelle de rF. Cependant elle est suffisamment importante pour que l'influence de l'âge disparaisse lors du calcul de la clairance orale CL/rF (Figure 12). Les sujets les plus âgés n'ont pas de clairances orales plus faibles que les patients plus jeunes : à dose égale, ils ne sont donc pas plus exposés au pazopanib (Figure 13).

L'âge est souvent identifié comme une covariable de la clairance dans les modèles de pharmacocinétique de population des inhibiteurs de tyrosine kinase à activité anti-angiogénèse. C'est notamment le cas pour l'axitinib [46], le cabozantinib [47], le cediranib [48] et le sunitinib [49]. Pour tous ces modèles, il s'agissait d'un effet portant sur des paramètres apparents et non un paramètre à diviser par une biodisponibilité relative. L'augmentation de l'âge s'accompagnait d'une diminution de la clairance, généralement faible à l'image d'une baisse de 0,7% par année pour le sunitinib [49]. Dans notre modèle, la part de variabilité inter-individuelle expliquée par l'âge est modeste, puisqu'elle passe de 46,9 à 43,4%, soit une diminution de seulement 7%. Il en était de même pour l'axitinib et le cediranib, où la variabilité inter-individuelle de la clairance, après l'intégration de l'ensemble du modèle de covariables,

était passée de 64 à 60% et de 55,7 à 53,7%, respectivement [46,48]. Une étude rétrospective basée sur des concentrations résiduelles issues de suivi thérapeutique a montré que l'âge n'influçait pas les concentrations résiduelles de sept inhibiteurs de tyrosine kinase, dont le pazopanib [50].

En conclusion, l'âge n'influence pas suffisamment la pharmacocinétique du pazopanib au point de conduire à une exposition augmentée dans une population de sujets âgés fragiles.

5.3 Toxicité et relations pharmacocinétique / pharmacodynamie

Trois DLT ont été observées au palier 3 (800 mg/j), et une nouvelle dose maximale tolérée a été établie à 600 mg. Cette dose peut être recommandée pour toute initiation de pazopanib chez un patient âgé fragile.

Les patients qui ont fait une DLT étaient parmi les plus exposés au pazopanib. C'est non seulement dû au fait qu'ils ont reçu de plus fortes doses de pazopanib, mais également car ils possèdent des valeurs de clairance orale parmi les plus faibles sur les trois études. On l'a vu ci-dessus, la clairance orale ne diminue pas selon l'âge. En revanche, il existe au sein de cette population âgée fragile, comme dans la population plus jeune, une forte variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique.

Les expositions correspondant à ces faibles clairances à la dose de 800 mg/j ont été plus mal tolérées chez ces sujets fragiles, ce qui est cohérent compte tenu de leurs capacités physiologiques diminuées et de l'altération de leur capacité à supporter les effets indésirables. Dans la population plus jeune, de telles expositions sont probablement mieux tolérées, quoique les doses de pazopanib doivent souvent être réévaluées sur la base des effets indésirables observés y compris chez ces patients plus jeunes. Ainsi, le Résumé des Caractéristiques du Produit du VOTRIENT mentionne que « *la dose devra être ajustée (diminuée ou augmentée) par paliers de 200 mg en fonction de la tolérance individuelle au traitement afin de pouvoir gérer les effets indésirables [sans] excéder 800 mg* » [17].

5.4 Interaction avec les inhibiteurs de la pompe à protons

Notre analyse a confirmé l'interaction déjà décrite [41] entre les IPP et le pazopanib. Ces médicaments ont comme propriété d'augmenter le pH de l'estomac, ce qui limite la solubilité du pazopanib et donc son absorption. Cette diminution de la biodisponibilité explique pourquoi la clairance orale du pazopanib est presque deux fois plus élevée chez les sujets

prenant des IPP, et pourquoi les concentrations résiduelles les plus faibles sont obtenues chez ces sujets (Figure 14). On ne peut d'ailleurs pas exclure que la tendance observée d'une diminution de la biodisponibilité orale relative (rF), lors de l'analyse combinée des trois études (Figure 9), ne soit pas liée à une proportion plus importante de patients traités par IPP dans l'étude VOTRAGE.

Cette interaction médicamenteuse est bien connue et commune à différents inhibiteurs de tyrosine kinase qui partagent les propriétés de dissolution en milieu acide du pazopanib. Comme avec le pazopanib [17], l'usage d'IPP doit être évité avec l'erlotinib [51], le gefitinib [52] ou le lapatinib [53].

La co-administration d'IPP affecte significativement les concentrations plasmatiques de pazopanib. Les études d'interactions médicamenteuses en phase I réalisées dans le cadre du dépôt d'AMM ont montré que l'AUC diminuait de 40% en présence d'ésomeprazole à la posologie de 40 mg/j [41]. L'impact clinique de cette interaction médicamenteuse a été investigué dans deux études post-AMM. Une première étude rétrospective réalisée chez des patients atteints de cancer rénal métastatique n'avait pas relevé de différence en termes d'OS (HR 0,99 ; IC 95% 0,51 — 1,93) et de PFS (HR 1,25 ; IC 95% 0,76 — 2,07) entre les patients traités par médicaments anti-acides et les autres [54]. Les auteurs avaient alors conclu à une absence d'interaction, et la possibilité de maintenir le traitement anti-acide eu égard au caractère palliatif du traitement par pazopanib. A contrario, la ré-analyse des données de phase II et III dans le sarcome des tissus mous a montré une PFS (HR 1,49 ; IC 95% 1,11 — 1,99) et une OS (HR 1,81 ; IC 95% 1,31 — 2,49) diminuées chez les patients recevant un anti-acide plus de 80% du temps de traitement [55]. La différence de survie était d'autant plus grande que la durée d'exposition aux anti-acides était importante.

5.5 Stratégies d'optimisation des doses de pazopanib

Il existe un lien étroit entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du pazopanib chez l'Homme. L'analyse des données PK/PD des études de phase I [26] et II [56] a montré que les concentrations résiduelles de pazopanib, c'est-à-dire juste avant la prise du médicament, étaient liées au pourcentage de réduction de la taille de la tumeur, à la PFS et à la survenue d'hypertension artérielle chez les patients atteints d'un cancer du rein [57]. Le seuil de $20,5 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ a été proposé par les auteurs comme un seuil optimal à atteindre pour maximiser

l'efficacité du pazopanib. Cette relation entre pharmacocinétique et efficacité a été retrouvée en « vraie vie », où le seuil de $20,5 \mu\text{g.mL}^{-1}$ était prédictif de la PFS en analyse multivariée, chez les patients avec un cancer du rein avancé ou un sarcome des tissus mous [58]. Il n'existe pas de consensus autour d'une concentration seuil prédictive de la toxicité. Néanmoins certains auteurs ont récemment préconisé de ne pas dépasser une concentration résiduelle de $50,3 \mu\text{g.mL}^{-1}$ [59]. Eu égard à la forte variabilité inter- et intra-individuelle de la pharmacocinétique, la recherche de stratégies pour maîtriser l'exposition au pazopanib au sein de ces seuils de concentrations et proposer une individualisation des doses est essentielle.

Comme le montre notre étude, la prise en compte de l'âge n'est pas utile pour maîtriser l'exposition au pazopanib. En revanche, la tolérance au médicament est moins bonne chez les patients âgés fragiles, et il est recommandé d'initier le traitement à la dose de 600 mg/j.

Nous avons également vu que les IPP diminuaient de manière significative l'exposition au pazopanib, avec de potentielles conséquences en terme de survie globale [55]. Cette association n'est pas recommandée [17], et l'instauration d'un traitement par pazopanib peut être une opportunité de réévaluer le traitement par IPP, ces derniers étant prescrits sans indications dans 25 à 70% des cas [60]. Le maintien de l'IPP peut parfois s'avérer nécessaire, notamment dans un contexte de maladie métastatique où la préservation de la qualité de vie est primordiale. Une solution peut consister à prendre le pazopanib en même temps que l'IPP, au moment où le pH est le plus faible, pour que l'absorption de l'ITK ait lieu pendant le délai

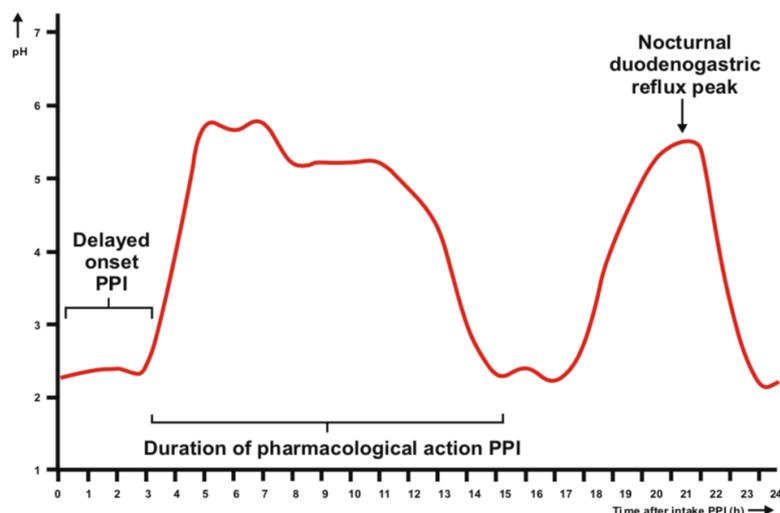


Figure 16 : pH gastrique théorique en fonction du temps après une prise d'IPP (d'après Van Leeuwen *et al.*)

d'action de l'IPP, comme présenté Figure 16 [61]. Cette stratégie de prise reste toutefois théorique et n'a pas été validée cliniquement.

L'administration du pazopanib au moment du repas peut doubler son absorption du fait de sa meilleure dissolution dans un milieu plus lipophile [33]. La quantité de lipide étant variable d'un repas à l'autre, il est recommandé de prendre le pazopanib à jeun, afin de s'affranchir d'une source de variabilité de l'absorption d'un jour à l'autre. Cette recommandation est commune à un grand nombre d'inhibiteurs de kinase par voie orale [62]. Néanmoins, il a récemment été montré que la prise de 600 mg pazopanib en même temps qu'un petit déjeuner continental entraînait une exposition similaire à une administration de 800 mg à jeun, tant en termes d'exposition moyenne (concentration résiduelle de 27,2 vs. 29,9 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) que de variation inter-individuelle (coefficient de variation de 42% pour les deux dosages) [63]. L'étude n'a pas montré de différences de survie ou d'effets indésirables gastro-intestinaux et la préférence des patients s'est montrée en faveur de la prise au cours du petit-déjeuner. Cette nouvelle modalité d'administration n'est pas facilement extrapolable à des doses plus faibles de pazopanib compte-tenu de la non-linéarité de la pharmacocinétique et des différences de bioéquivalence de obtenues entre Heath *et al.* et Lubberman *et al.* [33,63]. Mais elle offre une modalité de prise différente chez les patients peu observants ou chez qui on ne parvient pas obtenir des concentrations supérieure à 20,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$.

Toutes ces mesures sont importantes mais insuffisantes pour maîtriser l'exposition au pazopanib. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) consiste à proposer une adaptation des doses d'un médicament sur la base des concentrations plasmatiques mesurées chez un patient particulier dans le but de minimiser les toxicités et de maximiser l'efficacité [64]. La réalisation d'un STP pour le pazopanib satisfait à de multiples critères :

- L'existence d'une marge thérapeutique étroite
- La prise répétée du médicament
- Une forte variabilité inter-individuelle
- Une solide relation pharmacocinétique / pharmacodynamie
- La connaissance d'un seuil de concentration-cible

Plusieurs études ont démontré la faisabilité du STP, avec une diminution des concentrations chez les patients fortement exposés [65], et une augmentation des concentrations chez les patients initialement sous le seuil de 20,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ [65,66]. L'intervalle des doses reçus par les patients allait alors de 400 à 1800 mg par jour [65], au lieu de 800 mg

par jour comme préconisé par le Résumé des Caractéristiques du Produit [17]. La principale limite à la mise en place du STP est en revanche la forte variabilité intra-individuelle du pazopanib. Il est en effet compliqué de maîtriser les concentrations plasmatiques lorsque les paramètres PK changent entre deux prélèvements. Une première étude de faisabilité de STP du pazopanib, menée chez 13 patients, avait échoué à diminuer la variabilité inter-individuelle du pazopanib, notamment car les variabilités inter- et intra-individuelle étaient chacune de l'ordre de 25% [40].

Conclusion

Nous aurions pu faire le raccourci suivant : l'analyse simultanée des données des 3 études (PACIFIK, PARASOL, et VOTRAGE) a révélé une diminution des capacités d'élimination du pazopanib avec l'âge ; l'essai VOTRAGE a mis en évidence que la dose de 800 mg n'était pas bien tolérée chez les patients âgés fragiles ; nous recommandons donc la dose initiale de 600 mg chez ces patients qui éliminent moins bien.

Si nous retenons bien la recommandation de dose, la réalité semble un peu plus complexe. L'influence de l'âge n'a pas été confirmée en calculant les valeurs de clairances orales individuelles, et l'exposition moyenne au pazopanib pour un même niveau de dose était identique quel que soit l'âge. La survenue d'effets indésirables aussi importants au palier de 800 mg s'explique par des expositions importantes chez des patients avec une clairance particulièrement faible.

L'étude VOTRAGE confirme la grande variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques du pazopanib et leur implication en termes de survenue des effets indésirables. La détection des interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments anti-acides, et la mesure des concentrations plasmatiques résiduelles dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique sont des éléments importants de la conduite du traitement. La variabilité PK intra-individuelle, relativement importante pour ce médicament, doit être limitée au maximum en respectant la recommandation générale de prise à jeun du médicament.

Références bibliographiques

1. Institut National du Cancer. Épidémiologie des cancers chez les patients de 65 ans et plus - Oncogériatrie. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/Epidemiologie>. Published November 27, 2018. Accessed July 31, 2019.
2. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of Elderly Patients in Clinical Trials for Cancer Drug Registration: A 7-Year Experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):4626-4631.
3. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013;381(9868):752-762.
4. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz J-P, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;55(3):241-252.
5. Institut National du Cancer. L'évaluation gériatrique en cancérologie - Oncogériatrie. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogeriatrie/L-evaluation-geriatrique-en-cancerologie>. Accessed July 31, 2019.
6. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *The oncologist*. 2000;5(3):224-237.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
8. Hamberg P, Verweij J, Sleijfer S. (Pre-)Clinical Pharmacology and Activity of Pazopanib, a Novel Multikinase Angiogenesis Inhibitor. *The Oncologist*. 2010;15(6):539-547.
9. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1182-1186.
10. Jayson GC, Kerbel R, Ellis LM, Harris AL. Antiangiogenic therapy in oncology: current status and future directions. *The Lancet*. 2016;388(10043):518-529.
11. European Medicines Agency. Avastin : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2009. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
12. European Medicines Agency. Cyramza : EPAR - Product Information. Annex I -

- Summary of product characteristics. 2015. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cyramza-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
13. European Medicines Agency. Zaltrap : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
14. European Medicines Agency. Inlyta : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2012. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
15. European Medicines Agency. Cabometyx : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2016. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
16. European Medicines Agency. Lenvima : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2015. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
17. European Medicines Agency. Votrient : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
18. European Medicines Agency. Stivarga : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_fr.pdf. Accessed July 23, 2019.
19. European Medicines Agency. Nexavar : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2009. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
20. European Medicines Agency. Sutent : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2009. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/sutent-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
21. European Medicines Agency. Fotivda : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2017. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fotivda-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.

22. European Medicines Agency. Caprelsa : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2012. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190115143264/anx_143264_fr.pdf. Accessed July 23, 2019.
23. Harris PA, Bolor A, Cheung M, Kumar R, Crosby RM, Davis-Ward RG, et al. Discovery of 5-[[4-[(2,3-Dimethyl-2 H -indazol-6-yl)methylamino]-2-pyrimidinyl]amino]-2-methylbenzenesulfonamide (Pazopanib), a Novel and Potent Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitor [†]. *J Med Chem*. 2008;51(15):4632-4640.
24. Center for Drug Evaluation and Research [CDER], US FDA. Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review(s): pazopanib. 2009.
25. Kumar R, Knick VB, Rudolph SK, Johnson JH, Crosby RM, Crouthamel M-C, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlation from mouse to human with pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor with potent antitumor and antiangiogenic activity. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(7):2012-2021.
26. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, Savage S, Suttle AB, Gibson DM, et al. Phase I Trial of Pazopanib in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res*. 2009;15(12):4220-4227.
27. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-1068.
28. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1287-1296.
29. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-731.
30. van der Graaf WT, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;379(9829):1879-1886.
31. Deng Y, Sychterz C, Suttle AB, Dar MM, Bershas D, Negash K, et al. Bioavailability, metabolism and disposition of oral pazopanib in patients with advanced cancer. *Xenobiotica*. 2013;43(5):443-453.
32. Imbs D-C, Paludetto M-N, Négrier S, Powell H, Lafont T, White-Koning M, et al.

Determination of unbound fraction of pazopanib in vitro and in cancer patients reveals albumin as the main binding site. *Invest New Drugs*. 2016;34(1):41-48.

33. Heath EI, Chiorean EG, Sweeney CJ, Hodge JP, Lager JJ, Forman K, et al. A Phase I Study of the Pharmacokinetic and Safety Profiles of Oral Pazopanib With a High-Fat or Low-Fat Meal in Patients With Advanced Solid Tumors. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(6):818-823.

34. Yu H, van Erp N, Bins S, Mathijssen RHJ, Schellens JHM, Beijnen JH, et al. Development of a Pharmacokinetic Model to Describe the Complex Pharmacokinetics of Pazopanib in Cancer Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2016;56(3):293-303.

35. Baneyx G, Combes FP, Huang P-H, Elmeliegy M. Population pharmacokinetic modeling of pazopanib in healthy volunteers and patients with advanced renal cell carcinoma. June 2017. https://www.page-meeting.org/pdf_assets/6943-PZP034popPK_PAGE2017v4.pdf. Accessed July 26, 2019.

36. Verheijen RB, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR, Steeghs N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pazopanib: Towards Optimized Dosing. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(9):987-997.

37. Imbs D-C, Négrier S, Cassier P, Hollebecque A, Varga A, Blanc E, et al. Pharmacokinetics of pazopanib administered in combination with bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(6):1189-1196.

38. Imbs D-C, Diéras V, Bachelot T, Campone M, Isambert N, Joly F, et al. Pharmacokinetic interaction between pazopanib and cisplatin regimen. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(2):385-392.

39. Chatelut E, Bruno R, Ratain MJ. Intraindividual Pharmacokinetic Variability: Focus on Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(6):956-958.

40. de Wit D, van Erp NP, den Hartigh J, Wolterbeek R, den Hollander-van Deursen M, Labots M, et al. Therapeutic drug monitoring to individualize the dosing of pazopanib: a pharmacokinetic feasibility study. *Ther Drug Monit*. 2015;37(3):331-338.

41. Tan AR, Gibbon DG, Stein MN, Lindquist D, Edenfield JW, Martin JC, et al. Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(6):1635-1643.

42. Hamberg P, Boers-Sonderen MJ, van der Graaf WTA, de Bruijn P, Suttle AB, Eskens FALM, et al. Pazopanib exposure decreases as a result of an ifosfamide-dependent drug-drug interaction: results of a phase I study. *Br J Cancer*. 2014;110(4):888-893.

43. Paludetto M-N, Puisset F, Le Louedec F, Allal B, Lafont T, Chatelut E, et al. Simultaneous monitoring of pazopanib and its metabolites by UPLC–MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;154:373-383.
44. Diéras V, Bachelot T, Campone M, Isambert N, Joly F, Le Tourneau C, et al. A Phase I, Dose-Escalation Trial of Pazopanib in Combination with Cisplatin in Patients with Advanced Solid Tumors: A UNICANCER Study. *Oncol Ther.* 2016;4(2):211-223.
45. Tan JL, Eastment JG, Poudel A, Hubbard RE. Age-Related Changes in Hepatic Function: An Update on Implications for Drug Therapy. *Drugs Aging.* 2015;32(12):999-1008.
46. Rini BI, Garrett M, Poland B, Dutcher JP, Rixe O, Wilding G, et al. Axitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis: The Journal of Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(5):491-504.
47. Lacy S, Yang B, Nielsen J, Miles D, Nguyen L, Hutmacher M. A population pharmacokinetic model of cabozantinib in healthy volunteers and patients with various cancer types. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;81(6):1071-1082.
48. Li J, Al-Huniti N, Henningsson A, Tang W, Masson E. Population pharmacokinetic and exposure simulation analysis for cediranib (AZD2171) in pooled Phase I/II studies in patients with cancer: Population pharmacokinetic modelling for cediranib in cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(8):1723-1733.
49. Khosravan R, Motzer RJ, Fumagalli E, Rini BI. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Sunitinib by Dosing Schedule in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma or Gastrointestinal Stromal Tumor. *Clin Pharmacokinet.* 2016;55(10):1251-1269.
50. Crombag M-RBS, van Doremalen JGC, Janssen JM, Rosing H, Schellens JHM, Beijnen JH, et al. Therapeutic drug monitoring of small molecule kinase inhibitors in oncology in a real-world cohort study: does age matter?: Exposure to kinase inhibitors in elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(12):2770-2778.
51. European Medicines Agency. Tarceva : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2009. http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190207143795/anx_143795_fr.pdf. Accessed July 23, 2019.
52. European Medicines Agency. Iressa : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2009. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.

53. European Medicines Agency. Tyverb : EPAR - Product Information. Annex I - Summary of product characteristics. 2009. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tyverb-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 23, 2019.
54. McAlister RK, Aston J, Pollack M, Du L, Koyama T, Chism DD. Effect of Concomitant pH-Elevating Medications with Pazopanib on Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *The Oncologist*. 2018;23(6):686-692.
55. Mir O, Touati N, Lia M, Litière S, Le Cesne A, Sleijfer S, et al. Impact of Concomitant Administration of Gastric Acid-Suppressive Agents and Pazopanib on Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma Patients Treated within the EORTC 62043/62072 Trials. *Clin Cancer Res*. 2019;25(5):1479-1485.
56. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, De Souza PL, Rottey S, Hong B, et al. Efficacy and Safety of Pazopanib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):475-480.
57. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, et al. Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014;111(10):1909-1916.
58. Verheijen RB, Swart LE, Beijnen JH, Schellens JHM, Huitema ADR, Steeghs N. Exposure-survival analyses of pazopanib in renal cell carcinoma and soft tissue sarcoma patients: opportunities for dose optimization. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80(6):1171-1178.
59. Noda S, Yoshida T, Hira D, Murai R, Tomita K, Tsuru T, et al. Exploratory Investigation of Target Pazopanib Concentration Range for Patients With Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(2):e306-e313.
60. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008;336(7634):2-3.
61. van Leeuwen RWF, Jansman FGA, Hunfeld NG, Peric R, Reyners AKL, Imholz ALT, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and Proton Pump Inhibitors: An Evaluation of Treatment Options. *Clin Pharmacokinet*. 2017;56(7):683-688.
62. Parsad S, Ratain M. Food Effect Studies for Oncology Drug Products. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(5):606-612.
63. Lubberman FJE, Gelderblom H, Hamberg P, Vervenne WL, Mulder SF, Jansman FGA, et al. The Effect of Using Pazopanib With Food vs. Fasted on Pharmacokinetics, Patient Safety, and Preference (DIET Study). *Clin Pharmacol Ther*. July 2019.

64. Gao B, Yeap S, Clements A, Balakrishnar B, Wong M, Gurney H. Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Targeted Anticancer Therapies. *J Clin Oncol*. 2012;30(32):4017-4025.
65. Verheijen RB, Bins S, Mathijssen RHJ, Lolkema MP, van Doorn L, Schellens JHM, et al. Individualized Pazopanib Dosing: A Prospective Feasibility Study in Cancer Patients. *Clin Cancer Res*. 2016;22(23):5738-5746.
66. Lankheet NAG, Desar IME, Mulder SF, Burger DM, Kweekel DM, van Herpen CML, et al. Optimizing the dose in cancer patients treated with imatinib, sunitinib and pazopanib: Individualized tyrosine kinase inhibitor dosing. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(10):2195-2204.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Pharmacocinétique du pazopanib chez le sujet âgé fragile

L'étude VOTRAGE a pour objectif de déterminer la dose maximale tolérée (DMT) du pazopanib chez le patient âgé fragile, et comprend une exploration pharmacocinétique (PK). Les données PK ont été groupées avec des données issues de deux études précédentes, et analysées en PK de population. Un modèle PK bi-compartmental complexe, qui prend notamment en compte une biodisponibilité relative (rF) diminuant en fonction du temps, a été comparé et préféré à un modèle mono-compartmental simple. L'âge a été intégré comme covariable de la clairance (CL), cette dernière diminuant chez les sujets plus âgés, sans toutefois influencer la clairance orale (CL/rF) et les expositions au pazopanib. La DMT a été de 600 mg/j, une toxicité limitant la dose ayant été observée au palier 800 mg/j chez 3 patients avec de faibles valeurs de clairances orales. Notre étude confirme la grande variabilité inter-individuelle de la PK du pazopanib. Elle renforce l'intérêt de la détection des interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments anti-acides, et de la pratique du suivi thérapeutique pharmacologique pour maîtriser l'exposition au pazopanib.

Mots-clés : pazopanib, oncogériatrie, fragilité, pharmacocinétique de population, dose maximale tolérée, suivi thérapeutique pharmacologique

Pharmacokinetics of pazopanib in frail elderly patients

The VOTRAGE trial aims to determine a new maximum tolerated dose (MTD) of pazopanib in a population of frail elderly patients, and includes a pharmacokinetic (PK) assessment. PK data was pooled with data from former studies and analyzed using a population PK approach. A complex bi-compartmental PK model, which includes a time-decreasing relative bioavailability (rF), was compared and selected against a simple mono-compartmental model. Age was included as a covariate of clearance (CL), as the latter decreased in older patients, but did not impact the oral clearance (CL/rF) and the exposure to pazopanib. The MTD has been of 600 mg daily as dose-limiting toxicities were experienced at dose level 3 (800 mg daily) by 3 patients with a low oral clearance. Our study confirms the high interindividual variability of the PK of pazopanib. It reinforces the interest for the detection of drug-drug interactions, especially with antacids, and the opportunity to perform therapeutic drug monitoring in order to manage the exposure to pazopanib.

Key words: pazopanib, geriatric oncology, frailty, population pharmacokinetics, maximum tolerated dose, therapeutic drug monitoring

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie Hospitalière

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE

Faculté des Sciences Pharmaceutiques – Université Paul SABATIER – Toulouse III
35, chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE CEDEX

DIRECTEUR DE THÈSE : Pr Étienne CHATELUT