

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2023

THESE 2023/TOU3/2091

# **THESE D'EXERCICE**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

***PHASE D'APPROFONDISSEMENT***

**Interne en PHARMACIE HOSPITALIERE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Soufyane ENNEBET**

Né le 31 janvier 1994  
à Limoges (87)

**Etude des relations pharmacocinétiques et  
pharmacodynamiques (PK/PD) du cabozantinib**

10 octobre 2023

Directeurs de thèse : Etienne CHATELUT, Florent PUISSET

## **JURY**

Président : Etienne CHATELUT  
1er assesseur : Florent PUISSET  
2ème assesseur : Loïc MOUREY  
3ème assesseur : Benoit BLANCHET

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
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.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maitres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
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 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 GADEA A.	Pharmacognosie
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. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
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

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

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## REMERCIEMENTS

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Professeur Etienne CHATELUT**, je vous remercie de votre implication durant ces deux années passées dans le laboratoire aboutissant à ce travail de thèse d'exercice. Travailler avec vous m'a énormément appris et fut une expérience des plus enrichissantes. Vous m'avez transmis votre goût de la pharmacocinétique et de la recherche. Soyez assuré de tout mon respect.

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Florent Puisset**, je te remercie d'avoir co-encadré ce travail et d'être aujourd'hui présent dans ce jury de thèse. Ta disponibilité, tes conseils et ta bienveillance ont été indispensables à la réalisation de ces travaux et à mon évolution à chaque étape de cet internat, d'abord novice puis en M2 et enfin en thèse d'exercice. Trouve ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A monsieur le Docteur Loïc Mourey**, vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. J'espère vous avoir convaincu par la pertinence de ce travail. Vous trouverez ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

**A monsieur le Docteur Benoit Blanchet**, je vous remercie d'accepter de juger ce travail, en espérant que ce manuscrit vous a pleinement satisfait. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**Aux membres du laboratoire de pharmacologie de l'IUCT, et de l'équipe 14 du CRCT,** Fabienne, Felicien, Melanie, Cecile, merci pour votre gentillesse et vos conseils qui m'ont aidé dans ces travaux de recherche. Merci à **Ben** pour la bonne humeur indéfectible. A **Hélène, Aurélie, Sabrina, Thierry, Julien** et **Malika**, un grand merci pour m'avoir tant appris sur l'analytique, travailler avec vous, partager votre bonne humeur, et surtout vos friandises ont été un réel plaisir au quotidien. A tous les étudiants que j'ai croisé au labo, **Maud**, après cet enchainement thèse1, thèse2, mariage, décollage pour l'Amérique j'espère que tout va bien dans le meilleur des mondes, tu nous manques. **Justine** pour la bonne humeur et les interminables débats sportifs (peu importe le sport).

A mes co-internes, colocataires de bureau et amies, **Marie Kiki** merci pour ces heures à se soutenir, à t'écouter râler et rouspéter, je me demande déjà comment tu vas faire sans moi à Paris pour relire tes mails. Mais aussi pour ton aide indéfectible de chaque instant au travail et en dehors, merci pour tes conseils et merci de rire à toutes mes blagues. Je te souhaite le meilleur pour ta nouvelle vie, tu le mérites. **Jeanne** la nouvelle colloc qui s'est très vite imposée comme un pilier de ce bureau, ton humour et ta bonne humeur rayonnent et c'est tout de dont on a besoin, ne change jamais. Je sais d'ores et déjà qu'on n'a pas fini de rire ensemble.

A ma **famille ici et au Maroc**, mes oncles, mes tantes, merci pour tout le bien que vous m'apportez depuis toujours. Loin des yeux, l'amour que j'ai pour vous ne faiblit jamais.

A mes **grands-parents maternels**, merci pour votre soutien merci d'être fier de moi et merci pour tout ce que vous m'avez apporté depuis ma naissance vous avez toujours été présent et je sais que ça ne changera jamais.

A mes **grands-parents paternels**, mon plus grand regret est de ne pas pouvoir vous remercier de vive voix mais je sais que vous veillez sur moi de là où vous êtes. Puisse ce travail vous rendre hommage.

**A mes parents**, je ne peux exprimer la gratitude que j'ai pour vous en quelques lignes, merci de vous assurer de mon bonheur depuis toujours, merci pour votre patience tout au long de cursus, merci pour votre soutien. Vous avez su me donner le gout de l'effort et avez tenu bon même quand les temps ont été dur c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Cette thèse est la vôtre.

**A mon frère**, pour les rires, pour la joie et pour bien plus encore. Tu n'as de cesse de m'impressionner depuis ton plus jeune âge, être un exemple pour toi n'a pas toujours été facile mais j'espère aujourd'hui que tu es fier de moi comme j'ai toujours été fier de toi. A ton tour maintenant d'écrire la tienne, de devenir docteur et de nous impressionner encore et encore !!

A la promo CREX COVID, **Réjane, Tanguy, Côme, Dalil, Bérengère, Laure, Guillaume, Sophie, Sarah, et Solène** j'ai hâte de clôturer ça à vos côtés.

A mes oncopotes, **Floflo, RGJ, Juju, Aude, Marie Dudu, Lulu du loft** quel bonheur d'être tombé sur une telle équipe pour un premier semestre avec autant de rebondissement, aujourd'hui je peux vous compter parmi mes amis et ça, ça n'a pas de prix.

A lékip, **Cyrielle** pour la fameuse note qu'on arrive toujours pas à tenir, **Sam** pour avoir été l'amuseur de toute une génération, **Lélé** parce que comme tu le dit toi-même « y'a des gens avec qui on sait qu'on n'a pas besoin de parler c'est les vrais amis » et **Mamazire** la toulousaine de l'étape inépuisable source de rire que demander de plus finalement. Merci d'être là, merci d'être vous.

Aux toulousains ( y compris d'adoption), **Marie Taph** parce que finalement depuis J1 à Rangueil on aura beaucoup ri et finalement beaucoup grandi, **Cloclo** parce que « de toute façon l'écurie Ferrari aura un problème moteur », **Paupau** et **Linlin** parce que vous ne faites qu'un et que c'est franchement pas drôle quand vous êtes pas dans les parages (merci pour les soirées sans aucun sens qui les rendent inoubliables), **Elie** qui m'a fait découvrir Toulouse et ses excès nocturnes et **Mathilde** la marathonnienne je vous souhaite une belle vie à deux, **Sylvain H** pour ces innombrables requêtes pour créer un centre de cross fit semi professionnel à l'internat de Rangueil, **Calypso** que je n'ai jamais réussi à battre au blind test, **Pinpin** pour ces gardes rocambolesques de chat noir, Joy parce que « t'aime que le cidre » , et **Mehdi** pour tout ce miel sucré et cet humour en commun qui ne fait rire que nous.

Merci à **Kate** et **Mamita**, la distance n'a rien pu faire pour nous éloigner, j'espère vous faire rire encore longtemps.

A toute l'équipe des urgentistes (le 100), **Lulu** la meilleure capitaine d'équipe parce qu'il en faut une et que ça ne change pas la superbe personne que tu es, **Momo** l'inépuisable j'ai beau essayer de te suivre dans ce que tu entreprends mais après minuit cela devient impossible, **Océ** l'amie, la confidente, la valeur sûre toujours à mon écoute merci d'être là, **Giulia** la source d'optimisme, la bouffée d'air frais tout le monde devrait avoir la chance de connaître quelqu'un comme toi (paix à tous les kebabs qui ont croisé ta route), **Coralie** pour les heures à hurler (chanter), de Booba à Madonna vivement notre album, **Mado** loin de nous sur ton île tes recettes secrètes de cocktail nous manque, Romane un jour j'ai réussi à te faire sourire ça veut tout dire, **Victorine** la personne qui a plus d'arguments qu'un politique en fin de carrière quel bonheur de te connaître, peu importe le sujet qu'on aborde il se conclut par un éclats de rire et c'est pas du luxe ( même si tu es née pour ça), **Basile** ton rire communicatif et ta bonne humeur constante te rendent insupportable mais c'est « bonnar », **Remi** la caisse outil tu es dans deux équipes mais qui aurai pensé qu'on ferai cette aventure toulousaine ensemble, en tout cas si c'était à refaire je signerai immédiatement.

Au nougat de Montélimar, les pharmacologues, **Alex** et **Céline**, merci pour d'avoir été les internes (aujourd'hui brillants chefs) à l'origine de tout, c'est grâce à vous que j'ai découvert ce domaine en 5<sup>ème</sup> année et aujourd'hui regardez, j'ai fini !

A « Ouh la panthère », parce que vivre à limoges n'a jamais été désagréable n'en déplaie à ceux qui pensent le contraire. Merci à vous, médecin, pharmacien, kinésithérapeute, visiblement on aura fini par y arriver. **Sebast'** déclenche nous encore des crawls s'il te plait, **Jean** pour notre passion Rolland Magdane, **Félix V** hâte d'aller pêcher du carnassier ensemble, **Louis** désolé de pas être à ton niveau mais j'essaye, **Paul** même loin tu continues de nous faire rire reviens nous vite, **Arthur** pour ces dimanches à réviser sans lesquels je n'en serai pas là, **Baptou** mon bon higeot y'a trop de chose aberrantes pour les citer, **Dr Philus** ne change pas s'il te plait on s'ennuierai sans toi, **Pierrol** l'anesth capable de rester à l'horizontal 52h de suite, **Jb** mon compagnon de Toulouse bientôt chroniqueur sur RMC sport et surtout le premier à ouvrir le compteur des mariages j'ai hâte de partager ce moment important avec toi.

A **Fargi** qui est là depuis le lycée source inépuisable de références qui partage mon amour du cinéma, nos conversations interminables aux milles sujets me manquent. « The french pneumologist »

A **Coach**, cet ami depuis bien trop longtemps, au lycée, en PACES, à Limoges, à Poitiers, à Tulum entre DJ et chirurgien. Aujourd'hui la consécration approche et je sais déjà que ta paternité sera à ton image, aimante et bienveillante, je te souhaite le meilleur, tu le mérites.

A **Antoine** mon frère d'une autre mère, déjà plus de 10 ans à se soutenir sans jamais faiblir, cette arrivée tremblante à Toulouse, cette colocation historique, ces sessions de pêche, nous avons déjà une multitude de souvenirs et de moment partagés ensemble et c'est loin d'être fini MAAIIIIIIITREEE !

A toi, **Charles**, merci d'être cet ami si solide depuis tant d'années, nous avons déjà vécu tellement de choses en se tirant toujours vers le haut. De grandes étapes t'attendent encore et sois assuré de ma présence à tes cotés pour chacune d'entre elles. Le meilleur reste assurément à venir, mon frère.

Et enfin, à toi qui a débarqué dans ma vie sans crier gare, sans ton soutien, ta bienveillance et ton amour je n'y serai pas arrivé. Tu as su gommer mes doutes, mes craintes et me faire surmonter chaque moment difficile. Ton sourire est devenu ma lumière, ton rire est devenu ma musique, j'ai hâte d'écrire avec toi la suite de notre histoire ; **Alizée**.

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES .....	9
LISTE DES FIGURES .....	11
LISTE DES TABLEAUX .....	12
INTRODUCTION.....	15
1 GENERALITES .....	17
1.1 Le cancer du rein.....	17
1.1.1 Données épidémiologiques.....	17
1.1.2 Diagnostic .....	18
1.1.2.1 Imagerie diagnostic .....	18
1.1.2.1.1 Echographie abdominale .....	18
1.1.2.1.2 Tomodensitométrie .....	18
1.1.2.1.3 Imagerie par résonnance magnétique (IRM).....	19
1.1.2.1.4 Examens biologiques .....	19
1.1.2.1.5 Biopsie percutanée .....	19
1.1.3 Prise en charge thérapeutique .....	20
1.1.3.1 Prise en charge des formes localisées .....	20
1.1.3.2 Prise en charge des formes métastatiques.....	21
1.1.3.2.1 Néphrectomie cytoréductrice.....	21
1.1.3.2.2 Prise en charge médicamenteuse .....	22
1.1.3.2.2.1 Les inhibiteurs de tyrosine kinase .....	22
1.2 Le cabozantinib.....	28
1.2.1 Mécanisme d'action .....	28
1.2.2 Indication thérapeutique et posologie .....	30
1.2.3 Propriétés pharmacocinétiques .....	33
1.2.3.1 Absorption .....	33
1.2.3.2 Distribution .....	33
1.2.3.3 Métabolisme.....	33
1.2.3.4 Elimination .....	33
1.3 Pharmacocinétique de population .....	34
1.3.1 Modèle structurel .....	35
1.3.2 Modèle statistique .....	38
1.3.2.1 Variabilité inter-individuelle (IIV).....	38
1.3.2.2 Variabilité inter-occasion (IOV).....	38
1.3.2.3 Variabilité résiduelle .....	39
1.3.3 Estimation bayésienne .....	41

1.3.4	Modèle de covariables.....	43
1.3.5	Estimation des paramètres et validation du modèle.....	45
2	TRAVAIL PERSONNEL.....	48
2.1	Introduction.....	48
2.2	Patients et méthode.....	50
2.2.1	Patients.....	50
2.2.2	Méthode de détermination des concentrations plasmatiques de cabozantinib.....	51
2.2.3	Construction de la base de données.....	52
2.2.4	Construction du modèle.....	53
2.2.5	Analyse post hoc.....	54
2.2.6	Analyse de la toxicité en fonction de l'exposition.....	54
2.2.6.1	Critères d'évaluations de la toxicité cliniquement pertinente.....	54
2.2.6.2	Détermination de l'exposition individuelle.....	55
2.2.6.3	Analyses statistiques.....	55
2.3	Résultats.....	56
2.3.1	Patients et traitements.....	56
2.3.2	Modélisation pharmacocinétique de population.....	60
2.3.3	Analyses pharmacocinétiques post-hoc.....	70
2.3.4	Analyses PK / PD.....	72
2.3.4.1	Toxicité précoce.....	72
2.3.4.2	Impact de l'exposition sur la toxicité au 1 <sup>er</sup> mois sur le délai d'apparition de toxicité quelle que soit le délai d'apparition de toxicité.....	76
2.4	Discussion.....	79
	CONCLUSION.....	85
	BIBLIOGRAPHIE.....	86

# LISTE DES FIGURES

<b>FIGURE 1</b> EVOLUTION DES TRAITEMENTS DISPONIBLES DANS LE CANCER DU REIN (18).....	26
<b>FIGURE 2</b> TRAITEMENTS SYSTEMIQUES DE PREMIERE INTENTION DU CARCINOME RENAL A CELLULES CLAIRES (ccRCC) .....	27
<b>FIGURE 3</b> STRUCTURE CHIMIQUE DU CABOZANTINIB.....	29
<b>FIGURE 4</b> MECANISME D'ACTION DU CABOZANTINIB (33).....	29
<b>FIGURE 5</b> MODELES COMPARTIMENTAUX LES PLUS COURANT .....	36
<b>FIGURE 6</b> LES DIFFERENTS TYPES DE VARIABILITE MODELISES DANS L'APPROCHE DE POPULATION. ● ▲, ◆ ET ■ REPRESENTENT LES CONCENTRATIONS OBSERVEES POUR 4 INDIVIDUS D'UNE POPULATION DONNEE.....	40
<b>FIGURE 7</b> MODELE STRUCTUREL APPLIQUE AUX DONNEES.....	62
<b>FIGURE 8</b> VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE DE LA CLAIRANCE EN FONCTION DES COVARIABLES .....	63
<b>FIGURE 9</b> GRAPHIQUES DIAGNOSTICS DU MODELE FINAL (DV VS PRED ET DV VS IPRED) .....	67
<b>FIGURE 10</b> GRAPHIQUES DIAGNOSTIQUES DU MODELE FINAL (CWRES VS PRED ET CWRES VS TAD) .....	68
<b>FIGURE 11</b> PREDICTION CORRECTED VISUAL PREDICTIVE CHECK .....	69
<b>FIGURE 12</b> CLAIRANCE ORALE DES PATIENTS AVEC ET SANS INHIBITEUR.....	71
<b>FIGURE 13</b> CLAIRANCE ORALE DES PATIENTS AVEC ET SANS INHIBITEUR FORT .....	71
<b>FIGURE 14</b> EXPOSITION AU CABOZANTINIB CHEZ LES PATIENTS AVEC ET SANS TOXICITE AU PREMIER TRIMESTRE .73	
<b>FIGURE 15</b> COURBE ROC (RECEIVER OPERATING CHARACTERISTIC CURVE) DE PREDICTION DE TOXICITE AU CABOZANTINI .....	74
<b>FIGURE 16</b> COURBE DE KAPLAN-MEIER REPRESENTANT LE DELAI DE SURVENUE D'UNE TOXICITE AU COURS DU TEMPS.....	76
<b>FIGURE 17</b> MODELE COMPLEXE .....	79

# LISTE DES TABLEAUX

<b>TABLEAU 1</b> RECOMMANDATION DU RCP POUR ADAPTATION DES DOSES EN CAS D'EFFETS INDESIRABLES.....	32
<b>TABLEAU 2</b> RESUME DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE .....	58
<b>TABLEAU 3</b> SCHEMAS POSOLOGIQUES .....	59
<b>TABLEAU 4</b> ETAPES DE DEVELOPPEMENT DU MODELE .....	61
<b>TABLEAU 5</b> PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DU MODELE FINAL.....	66
<b>TABLEAU 6</b> RELATION EXPOSITION TOXICITE AU CABOZANTINIB .....	73
<b>TABLEAU 7</b> RESULTATS DES REGRESSIONS LOGISTIQUES UNIVARIEES ET MULTIVARIEES DES VARIABLES TESTEES..	75
<b>TABLEAU 8</b> RESULTATS ANALYSE UNIVARIEE PAR MODELE DE COX.....	77
<b>TABLEAU 9</b> RESULTATS ANALYSE MULTIVARIEE PAR MODELE DE COX .....	77

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- AUC** : Aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (Area Under Curve)
- ccRCC** : Carcinome Rénal à cellules claires
- CHC** : Carcinome Hépatocellulaire
- CTD** : Carcinome Thyroïdien Différencié
- CWRES** : Résidu Conditionnel Pondéré
- DV** : Concentration observée (Dependant Value)
- EGF** : Endothelial growth factor
- EGFR** : Endothelial growth factor receptor
- EI** : Effet Indésirable
- ESMO** : European Society for Medical Oncology
- HR** : Rapport de Risque (Hazard Ratio)
- IC** : Intervalle de Confiance
- IFN** : Interféron alpha
- IIV** : Variabilité inter-individuelle (Inter-Individual Variability)
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- IOV** : Variabilité inter-occasion (Inter-Occasion Variability)
- IPRED** : Prédiction individuelle (Individual-predicted concentration)
- IRA** : Iode Radioactif
- ITK** : Inhibiteur de Tyrosine Kinase
- IWRES** : Résidus individuels pondérés (Individual Weighted Residuals)
- NFS** : Numération Formule Sanguine
- OFV** : Valeur de Fonction Objective (Objective Function Value)
- PD** : Pharmacodynamie (Pharmacodynamics)
- PFS** : Survie sans progression (Progression-Free Survival)
- PK** : Pharmacocinétique (Pharmacokinetics)
- PK-PD** : Pharmacocinétique-Pharmacodynamie
- PK-POP** : Pharmacocinétique de Population
- PRED** : Prédiction de population (Population-predicted concentration)
- RCP** : réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**RECIST** : Response Evaluation Criteria In Solid Tumours

**RCC** : Carcinome à Cellule Rénal

**RSE** : Erreur Standard Relative (Relative Standard Error)

**SG** : Survie Globale (Overall Survival)

**SSP** : Survie Sans Progression

**STP** : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

**TAD** : Temps après la Dose

**VEGF** : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor)

**VEGF-R** : Récepteur du VEGF (VEGF Receptor)

**VPC** : Visual Predictive Checks

**VPC** : Visual Predictive Check

**pcVPC** : Prediction Corrected Visual Predictive Check

## INTRODUCTION

Le cabozantinib (CABOMETYX®) est un agent antinéoplasique, inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), administré par voie orale. Cet inhibiteur agit contre une série de kinases parmi lesquelles ont été identifiés :

- MET : récepteur du facteur de croissance hépatocytaire de nature protéique
- VEGFR : récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

De plus, le cabozantinib inhibe d'autres tyrosine kinases, notamment le récepteur GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, le récepteur du facteur des cellules souches (KIT), TRKB, la tyrosine kinase analogue à Fms-3 (FLT3) et TIE-2 (1).

Cette molécule est indiquée en monothérapie chez l'adulte pour les patients souffrant d'adénocarcinome rénal au stade avancé n'ayant jamais été traités et dont la maladie est associée à un risque pronostic intermédiaire ou mauvais, ainsi que chez les adultes ayant déjà été traités par un agent ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Le cabozantinib peut être administré en association avec le nivolumab en première ligne du carcinome à cellules rénales avancé. Il a également été évalué dans le carcinome hépatocellulaire mais selon le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM), uniquement chez les patients ayant été traités en première ligne par du sorafenib (1). On pourra également l'utiliser dans le sarcome des os, son utilisation augmentant la survie sans progression dans cette pathologie (2).

La toxicité est un problème majeur dans la prise en charge par cabozantinib, dans les essais METEOR et CABOSUN (3,4) on note un taux d'événements indésirables (EI) de grade (G) 3-4 de 74 % et 67 %, un taux de réduction de la dose chez 60 % et 46 % des patients ainsi qu'un taux d'interruption du traitement de 9 % et 16 %, respectivement.

En outre, dans l'essai Checkmate 9ER, le taux d'EI G3-4 liés au traitement dans le groupe nivolumab plus cabozantinib était de 60,6 % et a entraîné un taux d'arrêt de traitement de 19,7 % (7,5 % des patients ont arrêté le cabozantinib uniquement, tandis que 5,6 % des patients ont arrêté le cabozantinib et le nivolumab) (5).

La modification de la dose est une stratégie courante dans le cadre d'un traitement par ITK afin d'équilibrer l'efficacité et la survenue d'effets indésirables. Les ITK, y compris le cabozantinib, sont associés à une grande variabilité de la pharmacocinétique d'un patient à l'autre et cette variabilité entraîne des écarts importants dans l'exposition au médicament. En règle générale, les patients commencent le traitement à la dose recommandée et la dose est réduite si nécessaire pour remédier à la surexposition et résoudre les effets indésirables intolérables.

Ces raisons motivent donc à un suivi régulier des concentrations en cabozantinib dans le cadre d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) qui est définie par l'association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IAMCTD) comme une approche pluridisciplinaire permettant l'optimisation de la posologie grâce à la mesure d'un paramètre d'exposition au médicament. A l'heure actuelle le STP du cabozantinib est pratiqué en confrontant la valeur de la concentration obtenue à une valeur décrite dans la littérature sans qu'un réel seuil d'efficacité ou de toxicité ne soit établi.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer les relations pharmacocinétiques/pharmacodynamique du cabozantinib. Nous avons utilisé l'approche de pharmacocinétique de population pour analyser les concentrations de cabozantinib en fonction du temps et dans un second temps nous avons étudié les relations entre l'exposition au traitement et la survenue d'effets indésirables.

# 1 GENERALITES

## 1.1 Le cancer du rein

### 1.1.1 Données épidémiologiques

En France, le cancer du rein se place aujourd'hui au 6<sup>ème</sup> rang des cancers de l'homme et au 9<sup>ème</sup> des cancers de la femme en termes d'incidence.

En 2018, 15 323 nouveaux cas de cancer du rein ont été mis en évidence (10 254 (66,9%) chez l'homme et 5 069 (33,1%) chez la femme) en France métropolitaine (3). Depuis les années 1990 l'incidence a une tendance à l'augmentation avec une augmentation de 1,7% chez l'homme et 1,4% chez la femme (6).

Parmi les hypothèses avancées, cette augmentation d'incidence pourrait être liée aux différents facteurs de risque dont les principaux sont, la consommation de tabac, l'obésité ou encore l'hypertension artérielle (7). Concernant la mortalité, le cancer du rein représente 3 182 décès chez l'homme et 1 476 décès chez la femme en 2020 en France métropolitaine (8).

La diminution du taux de mortalité lors de ces 15 dernières années pourrait être la conséquence d'un diagnostic et d'une prise en charge plus précoce associés aux avancées thérapeutiques avec notamment une utilisation plus importante des thérapies ciblées orales au cours des dernières années.

## 1.1.2 Diagnostic

La découverte du cancer du rein est le plus souvent réalisée de manière fortuite lors d'une échographie ou une tomodensitométrie abdominale. En outre, il peut être révélé par une métastase dont les localisations les plus fréquentes sont pulmonaires (75%), osseuses, hépatiques et cérébrales.(9)

### 1.1.2.1 Imagerie diagnostic

#### 1.1.2.1.1 Echographie abdominale

L'échographie abdominale est souvent l'examen qui permet la découverte fortuite d'une tumeur du rein. Elle permet de suspecter une tumeur solide ou kystique. Son innocuité, le fait qu'elle soit indolore, reproductible, sans danger pour le patient et enfin, son faible coût en font un très bon examen de routine. Cependant c'est un examen peu sensible et peu spécifique, qui est également opérateur et patient dépendant (par ex. un patient obèse pourra être plus difficilement interprétable)(10).

#### 1.1.2.1.2 Tomodensitométrie

En l'absence de contre-indications avec les produits de contraste iodés, la tomodensitométrie avec injection est l'examen de référence pour le diagnostic et l'évaluation de l'extension (locale, régionale ou encore métastatique) d'un cancer rénal (10). En plus de permettre une analyse précise de la tumeur rénale (taille, topographie), son utilisation se révèle intéressante pour apprécier de la complexité d'une future chirurgie.

#### 1.1.2.1.3 Imagerie par résonnance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonnance magnétique peut être utilisée en complément d'un scanner dans le but de caractériser certains types de tumeurs particulières ou encore d'apprécier l'étendue vasculaire de la tumeur. Elle se montre particulièrement intéressante dans l'exploration de tumeurs kystiques ou mal caractérisées (11). Son utilisation sera également recommandée en cas d'insuffisance rénale ou de contre-indication à l'injection de produit iodée conduisant à une impossibilité de réaliser un scanner.

#### 1.1.2.1.4 Examens biologiques

Les analyses biologiques doivent être adaptées en fonction de chaque patient et du traitement envisagé. Ces analyses ont pour but de recueillir des informations essentielles à l'évaluation de l'état de santé général du patient. Ce bilan servira à évaluer la fonction rénale du patient, déterminer les différents facteurs pronostics en cas de tumeur métastatique et dépister la possible existence d'un syndrome paranéoplasique marquée par une anémie, une polyglobulie, une hypercalcémie et une cholestase (12).

La fonction rénale devra être évaluée par un calcul de la clairance de la créatinine selon l'équation du *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD EPI).

Afin d'explorer ces différents paramètres, le bilan biologique devra comporter à minima un dosage de la créatinine sérique ainsi qu'une numération de formule sanguine (NFS). Cependant, en cas de métastases, ce bilan biologique se verra complété par la réalisation d'un bilan hépatique et de coagulation, associé à un dosage des phosphatases alcalines, des LDH et de la calcémie corrigée.

#### 1.1.2.1.5 Biopsie percutanée

Afin de poser le diagnostic final il faudra effectuer un autre examen, invasif, la biopsie percutanée afin de permettre une analyse anatomo-histologique. Cette biopsie permettra de définir l'origine cancéreuse ou non de la tumeur et permettra par ailleurs, en fonction du type histologique de la tumeur, d'orienter la prise en charge thérapeutique. Cet examen reste un outil diagnostique très performant avec une sensibilité et une spécificité >99% (10).

### 1.1.3 Prise en charge thérapeutique

L'organisation et la planification de la prise en charge du patient doivent être réalisées dans les meilleurs délais en lien avec le médecin traitant et basées sur l'avis de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire. La prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire et cette dernière sera différente entre une forme localisée et une forme métastatique.

#### 1.1.3.1 Prise en charge des formes localisées

Dans le cadre de tumeur localisée, le traitement de référence est la néphrectomie totale ou partielle. L'avantage de la néphrectomie partielle sera de limiter l'impact sur la fonction rénale en conservant au maximum le débit de filtration glomérulaire (13) et aurait également un rôle protecteur vis-à-vis de la nécessité de dialyse (14).

La néphrectomie totale n'est donc pas recommandée en cas de petite tumeur localisée, cette dernière est associée à un plus fort taux de mortalité toutes causes confondues et ne démontrant pas d'amélioration en termes de durée d'hospitalisation (15).

On notera également l'existence de traitements ablatifs qui peuvent constituer une alternative à la chirurgie et qui sont la thermoablation, la radiofréquence ou la radiothérapie stéréotaxique. Il n'existe pas d'étude randomisée ayant validé ces techniques qui ne représentent donc pas un standard de traitement (10).

Leur utilisation sera limitée aux cas où la chirurgie ne sera pas possible, à savoir :

- Patient fragile avec d'importantes comorbidités
- Tumeurs de très petite taille (<3 cm)
- Situations de cancer du rein héréditaire avec des tumeurs multiples de volume limité
- Rein unique ou insuffisance rénale préexistante avec risque d'insuffisance rénale terminale post opération

### **1.1.3.2 Prise en charge des formes métastatiques**

#### **1.1.3.2.1 Néphrectomie cytoréductrice**

Bien que deux précédentes études menées par Flanigan(16) d'une part et part Mickisch(17) aient démontré que la néphrectomie cytoréductrice chez des patients atteints d'un cancer du rein métastatique et traités par INF-alpha représenterait un bénéfice en termes de survie, cette hypothèse a été contrebalancée en 2017 par deux études : SURETIME et CARMENA.

Dans l'essai SURETIME il était question de comparer la survie sans progression de patients ayant subi une chirurgie cytoréductrice immédiatement suivie d'un traitement par sunitinib aux patients ayant eu un traitement par ITK durant une période avant de subir une néphrectomie cytoréductrice. L'auteur observe alors qu'il n'y a pas de différence significative sur la survie sans progression mais on note néanmoins un bénéfice sur la survie globale (critère secondaire) pour les patients ayant eu une chirurgie différée (18).

L'objectif de l'étude CARMENA était de prouver l'absence de bénéfice de la néphrectomie de cytoréduction chez des patients métastatiques traités par sunitinib. Cette étude de phase III était composée de deux bras, l'un composé de patients qui avaient subis une chirurgie dans les 28 jours suivant la randomisation, le second groupe était lui composé de patients qui avaient eu une thérapie par sunitinib débutée dans les 21 jours qui ont suivi la randomisation (19).

Sur un total de 450 patients randomisés dans l'étude avec une durée de suivis médiane de 50,9 mois on observe un total de 326 décès mais avec une non infériorité du bras sunitinib seul. De plus la médiane de survie globale était de 18,4 mois dans le bras sunitinib contre 13,9 mois dans le groupe ayant eu une chirurgie. Cette étude suggère donc une non infériorité de la thérapie par ITK face à l'association chirurgie + sunitinib. Ces études suggèrent de ne plus recommander la néphrectomie cytoréductrice en première intention chez les patients ayant un pronostic intermédiaire ou mauvais, non symptomatique, chez lesquels un traitement médical est indiqué.

### 1.1.3.2.2 Prise en charge médicamenteuse

Concernant la prise en charge médicamenteuse du cancer du rein, la thérapie utilisée en premier lieu était l'immunothérapie par INF $\alpha$  ou Interleukine-2. Cependant les résultats obtenus par ces derniers n'étaient pas probants.

#### 1.1.3.2.2.1 Les inhibiteurs de tyrosine kinase

En 2005, l'arrivée des thérapies ciblées orales ont considérablement amélioré l'issue clinique des patients atteints de cancer du rein.

Ces molécules permettent d'agir de façon ciblée sur des mécanismes impliqués dans l'oncogenèse en inhibant de façon directe l'action du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) sur son récepteur (VEGFR) ou en agissant sur l'inhibition de la voie PI3K-AKT-mTOR.

Parmi ces inhibiteurs de tyrosine kinase sont retrouvés chronologiquement :

- Le Sorafénib

L'étude multicentrique de phase III TARGET (20) conduite chez 903 patients a prouvé l'efficacité du sorafénib dans le cancer rénal métastatique en deuxième ligne après échec de l'immunothérapie par INF $\alpha$ . Un bras sorafénib (n=451) était comparé à un bras placebo (n=452). Les principaux critères de l'étude étaient la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). La SSP chez les patients traités par le sorafénib était de 5,5 mois contre 2,8 mois pour le groupe placebo (HR, 0,44 ; IC à 95% [0,35-0,55]; p<0,01). La SG a fait l'objet de deux analyses. La première, à mi-parcours, montrait une augmentation relative de la survie de 39% par rapport au groupe placebo. La deuxième, réalisée six mois plus tard après cross-over de 216 patients recevant initialement le placebo, montrait une survie globale de 19,3 mois pour le bras sorafénib contre 15,9 mois pour le bras placebo (HR, 0,77 ; IC à 95% [0,63-0,95] ; p = 0,02).

- Le Sunitinib

Une étude de phase III (21) a comparé le sunitinib à l'IFN $\alpha$  en première ligne métastatique chez 750 patients atteints d'un carcinome à cellules claires. Quatre critères de jugements ont été observés : la SSP, la SG, le taux de réponse et la qualité de vie (Tableau XII). Dans le bras traité par sunitinib la SSP était de 11 mois contre 5 mois pour le bras IFN (rapport de risque HR 0,42 ; IC à 95% [0,32-0,54] ;  $p < 0,01$ ). La survie globale était de 26,4 mois pour le sunitinib contre 21,8 mois pour l'IFN (HR, 0,821 ; IC à 95% [0,67-1,00]  $p = 0,052$ ) et le taux de réponse objective s'élevait à 47% contre 12%. Les patients qui ont bénéficié du traitement par sunitinib ont rapporté une qualité de vie significativement meilleure par rapport aux patients traités par IFN $\alpha$  (22). Des lors, le sunitinib est devenu un standard en première ligne de traitement.

- Le Pazopanib

Dans une étude de phase III randomisée en double aveugle, les patients atteints d'un cancer rénal métastatique traités par pazopanib ont obtenu une survie sans progression médiane de 9,2 mois, contre 4,2 mois dans le bras placebo (HR 0,46 ; IC à 95% [0,34-0,62] ;  $p < 0,0001$ ). Néanmoins, le pazopanib n'a pas amélioré la survie globale en intention de traiter (22,9 vs 20,5 mois ; HR 0,91 ; IC 95% à [0,71-1,16] ;  $p = 0,224$ ) (23). 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 SSP et de SG, mais était supérieur en ce qui concerne le profil de sécurité et la préservation de la qualité de vie (24).

- L'Axitinib

Dans un essai de phase 3 comparant l'efficacité et l'innocuité de l'axitinib par rapport au sorafénib comme traitement de deuxième intention du carcinome rénal métastatique, les patients ayant reçu de l'axitinib ont eu une survie sans progression (SSP) plus longue. La survie globale médiane était de 20,1 mois (IC à 95 % [16,7 ; 23,4]) avec l'axitinib et de 19,2 mois (17,5 - 22,3) avec le sorafénib (rapport de risque HR 0,969, IC à 95% [0,800 ; 1,174] ; p = 0,3744). La SSP médiane évaluée par l'investigateur était de 8,3 mois (IC à 95 % [6,7 ; 9,2]) avec l'axitinib et de 5,7 mois (IC à 95 % [4,7 - 6,5]) avec le sorafénib (HR 0,656, IC à 95 % [0,552 ; 0,779] ; p<0,0001 unilatéral) (25). Ici, ces résultats établissent l'axitinib comme option thérapeutique de deuxième intention pour les patients atteints d'un carcinome rénal métastatique(26).

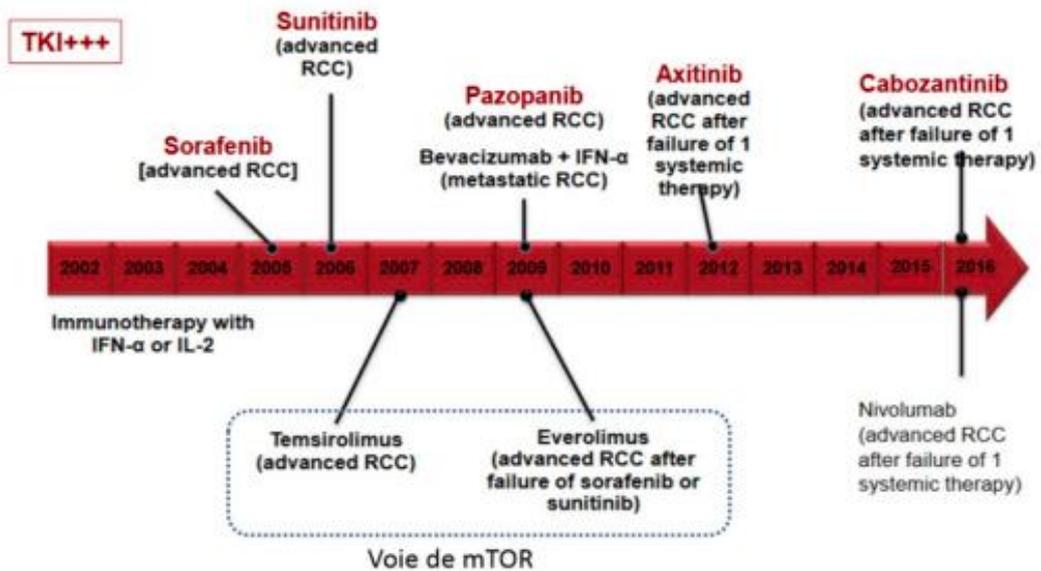
- Cabozantinib

L'étude CABOSUN est une étude de supériorité de phase II, randomisée et en ouvert. Cette étude comparant le cabozantinib au sunitinib avait pour but de démontrer la supériorité du cabozantinib en termes de survie sans progression chez des patients adultes atteints de carcinome rénal à cellules claires avancé ou métastatique. 157 patients ont été inclus et randomisés dans cette étude. Un premier groupe était traité par cabozantinib per os 60mg/jour (N=79) et un second était traité par sunitinib per os 50mg/jour avec un schéma 4 semaines « ON » et 2 semaines « OFF » (N=78). Le critère de jugement principal de cette étude était l'évaluation de la survie sans progression et les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la survie globale et du taux de réponses objectives complètes ou partielles. L'étude a mis en évidence une amélioration statistiquement significative de la survie sans progression dans le groupe cabozantinib en comparaison avec le groupe sunitinib. En effet, la médiane de survie sans progression était de 8,2 mois pour le bras cabozantinib (IC à 95% [6,2- 8,8]) contre 5,6 mois pour le bras sunitinib (IC à 95% [3,4-8,1]), soit un gain absolu de 2,9 mois en faveur du cabozantinib (rapport de risque HR 0,66 ; IC à 95% [0,66-0,95] ; p = 0,012). Concernant les objectifs secondaires, il a été mis en évidence une amélioration du taux de réponses objectives, complètes ou partielles, avec 33% (IC à 95% [23- 44]) de réponses dans le bras cabozantinib contre seulement 12% (IC à 95% [5,4- 21]) dans le bras sunitinib (4,27).

Cependant concernant l'évaluation de la survie globale, l'étude n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux groupes de patients étudiés.

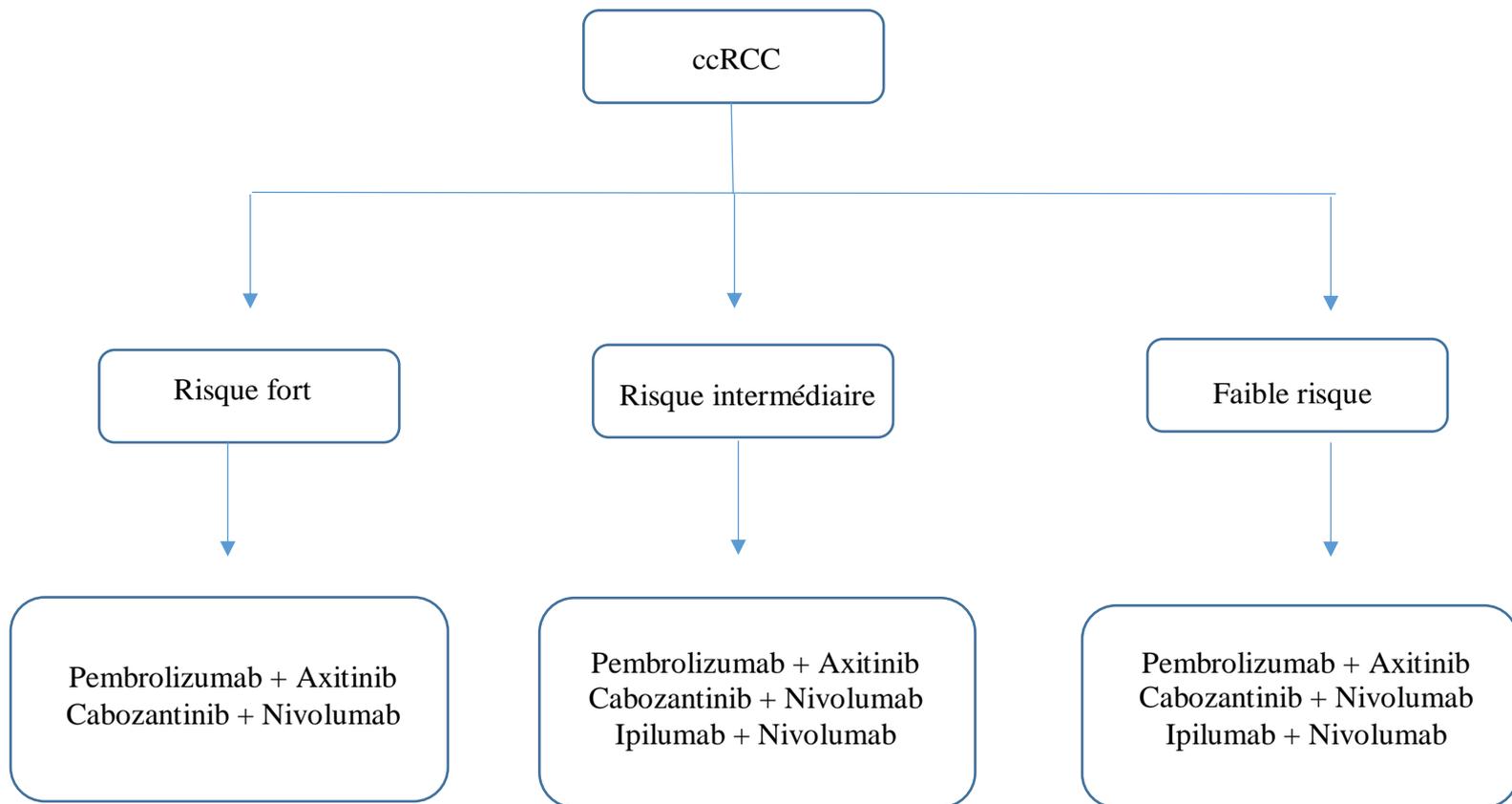
Ces recommandations concernent principalement les carcinomes à cellules claires et dépendent de leur classification pronostique mais également de la première ligne de traitement.

En 2015, l'arrivée de l'immunothérapie par inhibiteur de checkpoint immunitaire est venue enrichir l'arsenal thérapeutique avec essentiellement deux molécules ayant démontré leur efficacité dans le cancer du rein, le nivolumab (anti PD-1) et l'ipilimumab (anti CTLA-4). Dans le cadre du cancer du rein, les recommandations de traitement varient en fonction de l'histologie tumorale et des groupes pronostiques (24).



**Figure 1** Evolution des traitements disponibles dans le cancer du rein (18)

A l'heure actuelle, les recommandations de l'ESMO concernant les cancers du rein de stade avancé recommandent l'association du cabozantinib et du nivolumab (figure 2). Cette recommandation est basée sur l'étude CheckMate 9ER qui compare les inhibiteurs de PD-1 et les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) au sunitinib en première ligne (28). Les résultats montrent une amélioration significative en termes de survie globale pour l'association cabozantinib / nivolumab mais également sur le taux de réponse et la survie sans progression.



**Figure 2** Traitements systémiques de première intention du carcinome rénal à cellules claires (ccRCC)

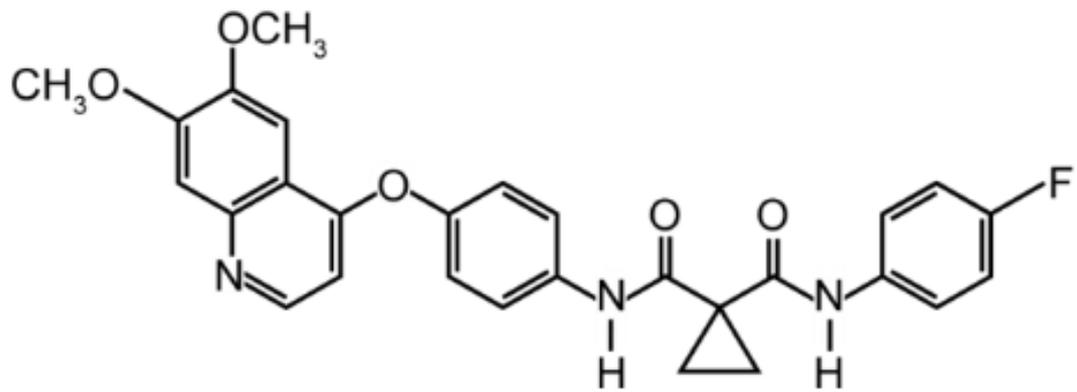
## 1.2 Le cabozantinib

### 1.2.1 Mécanisme d'action

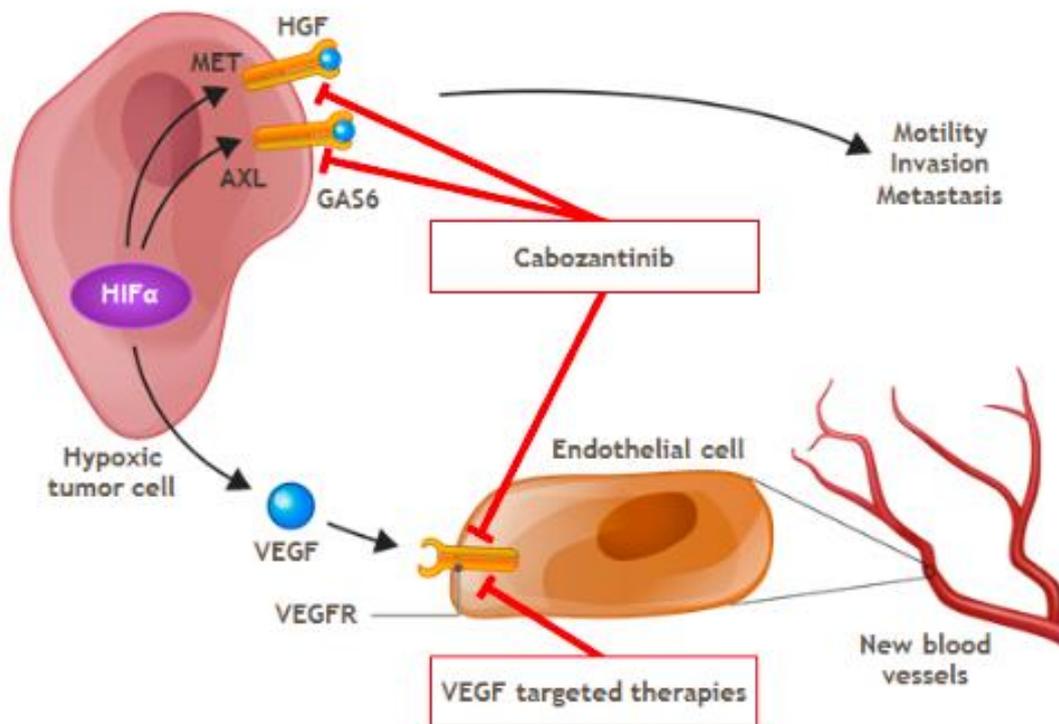
Le cabozantinib (Cabometyx®) est un anti-néoplasique, anti-angiogénique, inhibiteur des tyrosine kinases multi-cibles, ciblant les récepteurs VEGF1-3, AXL, MET, RET, KIT, FLT3, ROS1, MER, TYRO3, TRKB et TIE-2 (figure 4). Le cabozantinib va agir sur différentes voies de l'angiogenèse comme la voie impliquant la régulation du facteur HIF $\alpha$  (sous type de HIF), Les gènes médiés par HIF sont nombreux et vont notamment agir au niveau de l'angiogenèse(29,30).

D'autre part le cabozantinib est connu comme ciblant le récepteur à tyrosine kinase AXL, le récepteur à tyrosine kinase encodé dans le proto-oncogène MET et le récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. L'arrêt de croissance spécifique (GAS6) et le facteur de croissance des hépatocytes (HGF), les ligands naturels de AXL et MET, respectivement, sont associés à l'induction de la prolifération des cellules cancéreuses ou à la formation de métastases. (31,32)

C'est une petite molécule de 501,5 g/mol qui s'administre par voie orale, présente une activité inhibitrice de la croissance tumorale dose dépendante et une relation dose-exposition-effet. Il existe donc un lien direct entre la dose administrée, l'exposition plasmatique et la pharmacodynamie (toxicité, efficacité).



**Figure 3** Structure chimique du cabozantinib



**Figure 4** Mécanisme d'action du cabozantinib (33)

## 1.2.2 Indication thérapeutique et posologie

Le cabozantinib est indiqué dans la prise en charge du carcinome rénal avancé :

- Chez l'adulte présentant un risque intermédiaire ou élevé et non traité antérieurement
- Chez l'adulte après une thérapie ciblée visant les récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Le cabozantinib, en association avec le nivolumab, est indiqué dans le traitement de première ligne du carcinome à cellules rénales avancé chez l'adulte.

Par ailleurs, cette molécule est indiquée dans deux autres types de cancer. En monothérapie dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) chez les patients adultes traités antérieurement par le sorafénib et également dans le carcinome thyroïdien différencié (CTD) où il sera indiqué en monothérapie dans le cadre d'une pathologie localement avancée ou métastatique, réfractaire ou non éligible à l'iode radioactif (IRA) et progressif pendant ou après un traitement systémique antérieur.

En monothérapie dans le carcinome rénal, le cabozantinib est recommandé à la dose de 60 mg par jour qui doit être maintenue tant qu'un bénéfice clinique est observé et que les effets indésirables restent acceptables.

La dose recommandée de CABOMETYX est de 40 mg une fois par jour quand il est associé au nivolumab qui lui, est administré par voie intraveineuse à la dose de 240 mg toutes les 2 semaines ou de 480 mg toutes les 4 semaines. Le nivolumab doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie, l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à 24 mois chez les patients sans progression de la maladie.(2)

Lors d'un traitement par cabozantinib la survenue d'effets indésirables liés au traitement peut nécessiter une interruption temporaire de ce traitement et/ou une réduction de la dose.

En cas de réduction de la dose en monothérapie, il est recommandé de réduire la dose à 40 mg par jour, puis, si nécessaire, à 20 mg par jour. Lorsque le cabozantinib est administré en association avec le nivolumab, il sera recommandé de réduire la dose à 20 mg une fois par jour, puis à 20 mg un jour sur deux (34).

Par ailleurs, en cas de toxicité importante (grade  $\geq 3$  ou de grade 2 difficilement tolérable selon la classification clinique internationale CTCAE), une interruption temporaire de traitement pourra être recommandée. Des réductions de dose sont recommandées en cas d'effets indésirables qui, s'ils persistent, peuvent devenir graves ou intolérables.

Tout l'enjeu est de maintenir une dose non toxique mais suffisamment élevée pour rester efficace. Lacy et al. ont comparé l'exposition plasmatique moyenne au cabozantinib lorsqu'il est administré à 60 mg par rapport à des expositions moyennes à 40 et 20 mg (35). Ils ont ainsi démontré que des expositions plasmatiques plus faibles en relation avec l'administration de doses plus faibles étaient associées à un risque plus élevé de progression de la maladie ou de décès, tandis qu'une exposition élevée au médicament était associée à un risque plus important d'apparition d'effets indésirables. Passer de 40 à 20 mg (soit une concession de dose de 50%) peut constituer un sous-dosage, ce qui amène les cliniciens à proposer des schémas avec des doses alternées ou des schémas de prises discontinues (par exemple, des schémas posologiques inhabituels comme une prise 5 jours sur 7 qui ne correspond pas aux recommandations).

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) apparaît alors comme une alternative intéressante permettant d'améliorer la prise en charge, notamment des patients atypiques, en optimisant l'efficacité du traitement tout en minimisant le risque d'effets indésirables délétères pour la qualité de vie.

Effets indésirables et sévérité (Grade CTCAE)	Adaptation du traitement par CABOMETYX
Effets indésirables de Grade 1 et de Grade 2 tolérables et facilement contrôlables.	Une adaptation de la dose n'est habituellement pas nécessaire. Instaurer une prise en charge médicale adaptée si nécessaire.
Effets indésirables de Grade 2 intolérables, ne pouvant pas être contrôlés avec une diminution de la dose ou un traitement symptomatique	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade $\leq 1$ . Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Considérer la reprise du traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de Grade 3 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement jusqu'à résolution de la sévérité de l'effet indésirable à un grade $\leq 1$ . Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Reprendre le traitement à une dose réduite.
Effets indésirables de Grade 4 (sauf anomalies biologiques non pertinentes cliniquement)	Interrompre le traitement. Instaurer une prise en charge médicale adaptée. Si résolution de l'effet indésirable à un grade $\leq 1$ , reprendre le traitement à une dose réduite. Si absence d'amélioration de l'effet indésirable, arrêt définitif du traitement par CABOMETYX

**Tableau 1** Recommandation du RCP pour adaptation des doses en cas d'effets indésirables

## 1.2.3 Propriétés pharmacocinétiques

### 1.2.3.1 Absorption

La concentration plasmatique maximale est atteinte entre 3 et 4 heures après administration par voie orale. Cependant la prise concomitante d'un repas riche en graisses peut modifier le profil d'absorption en augmentant de manière modérée les valeurs de C<sub>max</sub> et l'AUC.

Par ailleurs une différence de moins de 10% d'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) a été observée entre les deux formes galéniques disponibles sur le marché (comprimé vs. gélule)(2).

### 1.2.3.2 Distribution

Le cabozantinib est une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques ( $\geq 99,7\%$ ). Cependant cette liaison protéique n'a pas été modifiée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée. Malgré cette forte fixation aux protéines plasmatiques, le cabozantinib présente un volume de distribution moyen important estimé à 212 L(34).

### 1.2.3.3 Métabolisme

Quatre métabolites ont été identifiés dans le plasma des patients, ces derniers représentent moins de 10% de l'exposition totale liée au médicament. Le cabozantinib est substrat du CYP 3A4(2).

### 1.2.3.4 Elimination

Le cabozantinib est éliminé dans les selles et les urines principalement sous forme de métabolites selon une demi-vie plasmatique moyenne 110 h et une clairance orale (CL/F) moyenne estimée à 2,48 L/h. Ces valeurs correspondent à une analyse PK de population utilisant des données collectées chez 1883 patients et 140 volontaires sains réalisée lors du développement clinique de la molécule(2).

### 1.3 Pharmacocinétique de population

Dans une analyse pharmacocinétique dite « classique », la première étape consiste à déterminer les paramètres pharmacocinétiques de chaque individu. Cela se fait par une analyse non-compartmentale, en effectuant des calculs de l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps par la méthode des trapèzes. Cette méthode nécessite donc un grand nombre d'échantillons sanguins pour chaque individu. Dans un deuxième temps, la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques et leurs écarts types sont calculés, afin de pouvoir étudier la répartition des paramètres dans la population. L'unité d'analyse est donc l'individu. L'approche de population va elle permettre de modifier l'unité d'analyse qui va devenir la « population ». Ici, contrairement aux études classiques, nous allons utiliser les données d'un ensemble d'individus où chacun contribuera avec un certain nombre de mesures à établir les profils PK du médicament testé. L'intérêt essentiel de cette approche est de pouvoir estimer à la fois les valeurs moyennes des paramètres PK et leurs intervalles de variation dans la population étudiée, mais aussi, d'identifier et de mesurer l'influence des facteurs physiologiques ou pathologiques (covariables) susceptibles de modifier ces paramètres. De plus, cette approche permet de compenser un nombre possiblement limité de prélèvements sanguins (et donc de concentrations plasmatiques) pour chaque patient par la prise en compte simultanée des données d'un grand nombre de patients.

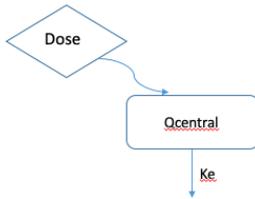
L'analyse de population utilise la modélisation non-linéaire à effets mixtes. Le terme « non linéaire » vient du fait que la variable dépendante (par ex. les concentrations plasmatiques) évolue de manière non linéaire dans le temps. Le terme « effets mixtes » décrit les deux types d'effets présents dans le modèle : les effets fixes et les effets aléatoires. Les effets fixes spécifient des paramètres qui ne changent pas au sein d'une population, tandis que les effets aléatoires décrivent différentes sources de variation. Le développement du modèle PKPOP consiste tout d'abord en l'identification du modèle structurel et des modèles statistiques associés, puis en l'étude des covariables.

En effet, les modèles actuellement utilisés en pharmacométrie sont basés sur une composante mathématique décrivant le phénomène observé (modèle structurel) et une composante statistique (modèle statistique) décrivant toutes les variabilités existantes au niveau des paramètres du modèle.

### 1.3.1 Modèle structurel

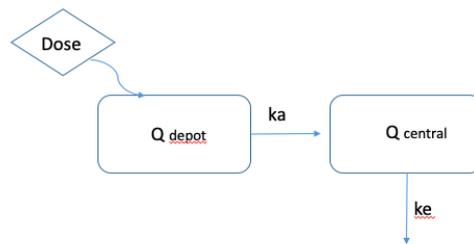
Le modèle structurel est constitué d'un ensemble d'équations mathématiques permettant de décrire le phénomène observé au cours du temps. L'organisme est représenté par un ou plusieurs compartiments virtuels. Ces compartiments représentent des espaces dans lesquels le médicament se répartit de manière homogène et pour lesquels les vitesses d'entrée et de sortie sont décrites grâce à des systèmes d'équations différentielles. Ils obéissent habituellement à une cinétique d'ordre 1 ce qui signifie qu'à chaque instant la vitesse de transfert est proportionnelle à la quantité de médicament présente dans le compartiment. Les échanges dans ces modèles sont symbolisés par des constantes de transfert (ou constante de vitesse en  $h^{-1}$ ) notées  $k_{ij}$ . La figure 5 illustre quelques exemples de modèles compartimentaux les plus couramment utilisés avec les équations différentielles permettant de décrire les transferts entre les différents compartiments. (36–38)

### Modèle monocompartimental voie IV



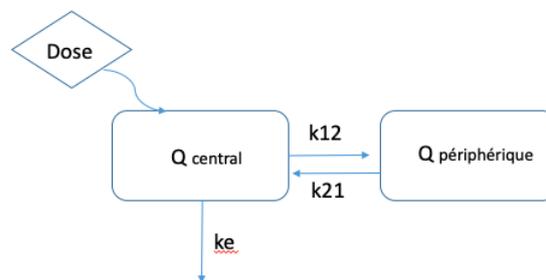
$$\frac{dQ_{central}}{dt} = -k_e * Q_{central}$$

### Modèle bicompartimental voie orale



$$\frac{dQ_{central}}{dt} = k_a * Q_{depot} - k_e * Q_{central}$$

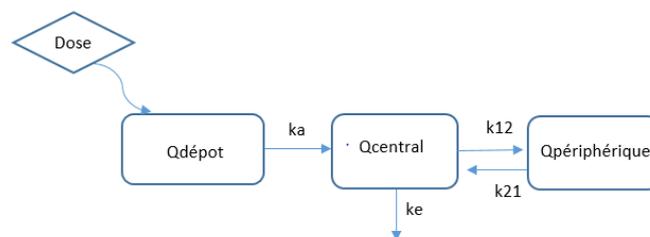
### Modèle bicompartimental voie IV



$$\frac{dQ_{central}}{dt} = k_{21} * Q_{périphérique} - k_{12} * Q_{central} - k_e * Q_{central}$$

$$\frac{dQ_{périphérique}}{dt} = k_{12} * Q_{central} - k_{21} * Q_{périphérique}$$

### Modèle bicompartimental voie orale



$$\frac{dQ_{central}}{dt} = k_a * Q_{dépot} - k_e * Q_{central} - k_{12} * Q_{central} + k_{21} * Q_{périphérique}$$

$$\frac{dQ_{périphérique}}{dt} = k_{12} * Q_{central} - k_{21} * Q_{périphérique} - k_e * Q_{central}$$

**Figure 5** Modèles compartimentaux les plus courants

Qcentral : quantité de médicament dans le compartiment central. Qpériphérique : quantité de médicament dans le compartiment périphérique. Qdépot : quantité de médicament dans le compartiment d'administration (extravasculaire). ka : constante d'absorption. k12 et k21 : constantes de transferts entre les deux compartiments 1 et 2, respectivement, dans le sens 1 vers 2 et de 2 vers 1. ke : microconstante d'élimination du compartiment 1 vers l'extérieur.

La résolution des équations mathématiques décrivant les vitesses de transfert entre les différents compartiments permet d'estimer les paramètres PK du modèle en utilisant une transformation de Laplace. Pour un modèle monocompartimental par voie IV :

$$\frac{dQ_{central}}{dt} = -k_e * Q_{central} \rightarrow Q(t) = Q_{central} * e^{-k_e * t}$$

Soit

$$C(t) = C_0 * e^{-k_e * t} \rightarrow C(t) = \frac{DOSE}{CL} * e^{-\frac{CL}{V_d} * t}$$

Où CL représente la clairance du médicament et Vd son volume de distribution.

## 1.3.2 Modèle statistique

### 1.3.2.1 Variabilité inter-individuelle (IV)

Elle traduit l'écart «  $\eta$  » entre la valeur réelle d'un paramètre PK pour un individu donné («  $\Theta_i$  ») et la valeur typique dans la population («  $\Theta_{pop}$  ») selon :

$$\Theta_i = \Theta_{pop} + \eta \quad \text{avec } \eta \sim N(0 ; \omega^2)$$

Où  $\Theta_i$  est la valeur du paramètre PK étudié d'un individu (par ex., sa clairance),  $\Theta_{pop}$  est la valeur typique de ce paramètre dans la population,  $\eta$  suit une loi normale centrée sur 0 et de variance  $\omega^2$  ; où  $\omega$  représente l'écart type du paramètre PK étudié.

### 1.3.2.2 Variabilité inter-occasion (IOV)

La variabilité intra-individuelle ou inter-occasion permet de décrire les sources de variabilité qui sont à l'origine des variations de paramètres PK d'un même individu au cours du temps. Cette variabilité peut être en lien avec différentes causes propres à l'individu comme les modalités de prise, par exemple si le médicament n'est pas toujours pris strictement à jeun. Celle-ci peut être prise en compte dans une étude PKPOP si les données à différentes occasions sont recueillies pour un même individu. Elle est décrite par :

$$\theta_i = \theta_{pop} + \exp(\eta_i + \kappa_1 * OCC1 + \kappa_2 * OCC2)$$

Où  $\kappa_1$  et  $\kappa_2$  représentent l'écart entre  $\theta_i$  et  $\theta_{pop}$  à l'occasion 1 ( $OCC1 = 1$  et  $OCC2 = 0$ ) et l'occasion 2 ( $OCC2 = 1$  et  $OCC1 = 0$ ) respectivement pour un individu  $i$ .(39)

### 1.3.2.3 Variabilité résiduelle

La variabilité résiduelle est l'écart  $\varepsilon$  entre la concentration observée ( $C_{obs}$ ) et celle prédite ( $C_{pred}$ ) par le modèle pour la  $j^{\text{ème}}$  observation du  $i^{\text{ème}}$  individu. L'erreur résiduelle s'explique par des problèmes analytiques, des erreurs lors des dosages, des erreurs du renseignement des horaires de prélèvements sanguins ou encore une inadéquation du modèle structurel. Là aussi, ces modèles supposent une distribution normale de ces erreurs appelées également résidus. Cette erreur peut être décrite par différents modèles d'erreur qui pourront être additifs, mixtes ou proportionnels à la variable étudiée selon :

- Erreur additive (homoscédastique) : modèle où la variance de l'erreur est supposée constante et indépendante du niveau de concentration.

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij} + \varepsilon_{ij}$$

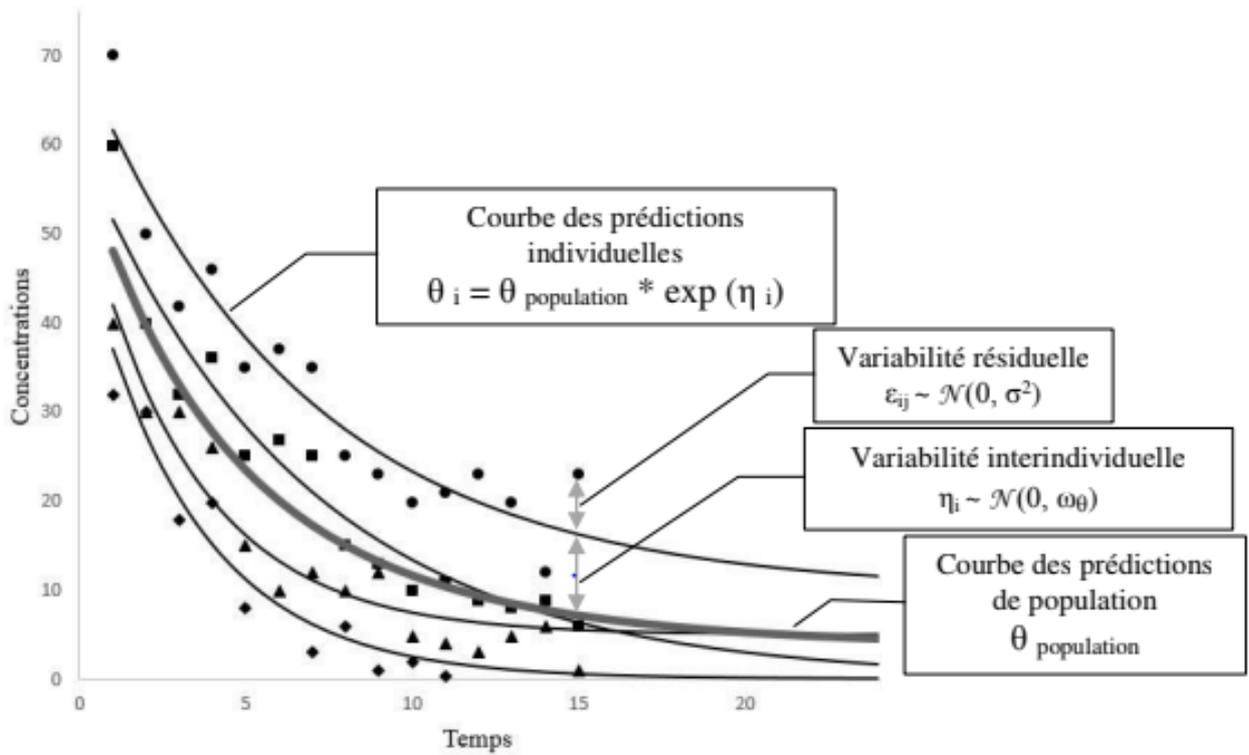
- Erreur proportionnelle (hétéroscédastique) : modèle où la variance de l'erreur dépend du niveau de concentration.

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij} * (1 + \varepsilon_{ij})$$

- Erreur mixte : modèle combinant les deux erreurs décrites précédemment

$$C_{obs,ij} = C_{pred,ij} * (1 + \varepsilon_{ij1}) + \varepsilon_{ij2}$$

Ces variabilités (inter-individuelle et résiduelle) sont illustrées graphiquement par la figure 6.



**Figure 6** Les différents types de variabilité modélisés dans l'approche de population. ● ▲, ◆ et ■ représentent les concentrations observées pour 4 individus d'une population donnée.

### 1.3.3 Estimation bayésienne

Le théorème de Bayes est un théorème de probabilité conditionnelle exprimé par la formule suivante :

$$P(A/B) = \frac{P(B/A) P(A)}{P(B)}$$

Avec :

$P(A)$  : probabilité *a priori* de A (probabilité marginale de A)

$P(B)$  : probabilité *a priori* de B (probabilité marginale de B)

$P(A/B)$  : probabilité *a posteriori* de A sachant B

$P(B/A)$  : probabilité de B sachant A (fonction de vraisemblance de A)

Ce théorème, à la base de l'inférence Bayésienne, nous permet d'estimer les paramètres PK individuels (*posterior*) à partir d'un modèle de PKPOP déjà développé (*prior*) et d'observation de concentrations, de doses et de covariables chez un individu donné. La précision des prédictions est améliorée à mesure que de nouvelles données relatives au patient sont prises en compte. Cette amélioration se fait grâce à la fonction de l'estimateur bayésien. L'adaptation bayésienne permettra l'estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels. L'intérêt d'adopter une telle approche est d'obtenir une prédiction ajustée à la variabilité du patient donné. (38–40)

Le Maximum A Posteriori (MAP) est une méthode Bayésienne d'estimation de paramètres similaire au Maximum de Vraisemblance. L'estimation se fera en minimisant la fonction objective (F) telle que :

$$F = \sum \left[ \frac{(Cp - Co)^2}{\sigma^2 c} \right] + \sum \left[ \frac{(Pp - Pc)^2}{\sigma^2 p} \right]$$

Avec :

Cp : Concentration prédite

Co : Concentration observée

$\sigma^2 c$  : variance de la concentration mesurée

Pp : Paramètre de population

Pc : Paramètre calculé

$\sigma^2 p$  : variance du paramètre

### 1.3.4 Modèle de covariables

La recherche de covariable dans le développement du modèle PKPOP est une étape qui a pour but d'expliquer une partie de la variabilité inter-individuelle. Ces covariables peuvent être de différents types, démographiques, biologiques, génétiques, physiopathologiques ou encore environnementales. L'identification des covariables d'intérêt permettra également de caractériser les patients à risque de surexposition ou de sous-exposition au médicament étudié. Des covariables de type continues et catégorielles peuvent être testées de la manière suivante :

- Continues (par ex., poids) : différents codages sont possibles pour mettre en évidence les relations entre les paramètres PK et les covariables continues ; ici l'exemple d'un codage allométrique selon :

$$\theta_i = \theta_{pop} * \left( \frac{Poids\ individu}{Poids\ median} \right)^{\theta_{cov}}$$

Où  $\theta_i$  est le paramètre PK individuel,  $\theta_{pop}$  le paramètre de population et  $\theta_{cov}$  l'effet de la covariable sur le paramètre.

- Catégorielles (par ex., sexe) :

$$\theta_i = \theta_{pop} * \theta_{cov}^{sexe}$$

Où  $\theta_i$  est le paramètre PK individuel,  $\theta_{pop}$  le paramètre de population,  $\theta_{cov}$  est l'effet de la covariable lorsqu'elle prend la valeur 1.

Afin de tester les covariables jugées pertinentes, l'approche utilisée dans un premier temps consiste en l'inclusion une à une des covariables et en l'évaluation de leur significativité par le test du maximum de vraisemblance selon une diminution statistiquement significative de la valeur de la fonction objective ( $p < 0,05$ , loi du Chi 2 à 1 degrés de liberté soit une diminution de 3,84 points) :

$$\Delta \text{OFV} = \text{OFV}_{\text{cov}} - \text{OFV}_{\text{ref}} = \chi^2_{1-\alpha}$$

Où OFV = Valeur de Fonction objective ;  $\text{OFV}_{\text{cov}}$  = Valeur de Fonction objective en présence de la covariable ;  $\text{OFV}_{\text{ref}}$  = Valeur de Fonction objective du modèle sans covariable

Cette approche est appelée : analyse univariée (ou « *forward inclusion* »).

Dans un second temps, toutes les covariables significatives lors de la première étape sont incluses simultanément dans l'analyse multivariée. On obtient alors un modèle dit intermédiaire contenant toutes les covariables, à partir duquel chaque covariable sera déléteé une à une, c'est la « *backward deletion* ». Une covariable sera retenue pour le modèle final si son retrait entraîne une augmentation statistiquement significative de la fonction objective (diminution de 6,63 points soit  $p < 0,01$ , loi du Chi 2 à 1 degrés de liberté).

D'autres critères de jugement interviennent dans le choix de l'inclusion d'une covariable dans le modèle final qui sont, la diminution de la variabilité inter-individuelle du paramètre associé à la (aux) covariable(s) et la pertinence clinique (36–38) .

### 1.3.5 Estimation des paramètres et validation du modèle

Le but final de la modélisation est la sélection du modèle qui décrit le mieux les données expérimentales étudiées tout en restant le plus simple possible et le plus proche de la physiologie.

Pour ce faire, à chaque étape de la construction du modèle, différentes notions métriques permettent de comparer les modèles entre eux (appelé « modèles emboîtés »), l'une de ces métriques est la variation de la fonction objective. Elle est utilisée comme une méthode d'approximation du calcul du maximum de vraisemblance selon la formule :

$$OFV = -2 \log \log (\text{likelihood}) = \sum_{j=1}^n \frac{C_{obs,j} - C_{pred,j}}{\sigma^2} + \sum_{i=1}^n \frac{\theta_i - \theta_{pop}}{\omega^2}$$

Avec :

$C_{obs}$  = concentrations observées ;  $C_{pred}$  = concentrations prédites individuelles ;  $\sigma^2$  = variance de l'erreur analytique sur les concentrations ;  $\theta_i$  = valeur estimée du paramètre par le modèle pour un individu ;  $\theta_{pop}$  = valeur typique du paramètre dans la population ;  $\omega^2$  = variance du paramètre dans la population.

Selon cette équation, il faudra donc avoir une OFV minimale pour maximiser la vraisemblance du modèle. 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 à 1 degré de liberté: une diminution d'OFV supérieur à 3,84 est considérée comme statistiquement significative ( $\alpha < 0,05$ , test de rapport de vraisemblance).

Le logiciel de référence utilisé pour la modélisation pharmacocinétique est le logiciel NONMEM® (*Nonlinear Mixed Effects Models*) qui va déterminer les valeurs des paramètres en minimisant l'OFV cela grâce à différentes méthodes d'estimation couplées à un algorithme itératif(41).

Par ailleurs, lors d'utilisation de données en nombre limité (*sparse*) on peut voir, compte-tenu de l'équation de l'OFV, que l'estimation individuelle peut être davantage influencée par le paramètre de population que par les observations individuelles du patient. Ce phénomène est appelé le *shrinkage*.

La précision d'estimation des paramètres est également appréciable grâce aux *standard error of estimate* (SE) générés par NONMEM® et à son expression, sous la forme d'un pourcentage, l'erreur standard relative (*relative standard error*, RSE) ou l'intervalle de confiance (IC) :

$$RSE (\%) = 100 * \frac{SE_{\theta}}{\theta}$$

$$IC = \theta \pm 1,96 * SE_{\theta} \text{ pour } p < 0,05$$

En outre, une évaluation graphique est également réalisée en fonction de l'adéquation du modèle pour chaque individu et de la qualité de l'ajustement (*goodness-of-fit*). Cette méthode est également très largement utilisée en évaluant des graphiques représentant :

- Les concentrations prédites de population (PRED) et concentrations prédites individuelles (IPRED) versus les concentrations observées (DV). Les concentrations doivent se rapprocher au maximum de la droite d'identité avec une répartition homogène. L'analyse des PRED contribue à valider le modèle de structure et celle des IPRED le modèle statistique.
- Les résidus (RES = DV – PRED) et résidus conditionnels pondérés (CWRES) versus le temps ou les PRED. Les résidus suivent une loi normale centrée réduite avec une aire totale de distribution égale à 1. Ils doivent donc être répartis de manière homogène, avec 95% des résidus compris entre -1,96 et +1,96 ( $p < 0,05$ ) et une ligne de tendance égale à 0. Ces graphes permettent d'écarter la présence de biais du modèle de structure en fonction des PRED ou du temps.
- Les IPRED et DV versus le temps pour chaque individu. Ces graphes permettent d'apprécier l'ajustement individuel.

Enfin, pour l'évaluation du modèle final, des graphiques basés sur des méthodes de simulations avec le même schéma de posologie seront également réalisés ; cette méthode est le VPC (Visual Predictive Check). Ensuite les centiles (par ex., 5%, 50% et 95%) des concentrations observées sont comparés aux même centiles des concentrations simulées ainsi que leurs intervalles de confiance (90%).

Si le modèle est correct, les centiles des concentrations observées doivent se trouver à l'intérieur des intervalles de confiance correspondants. On peut également utiliser un pcVPC (*predictive corrective Visual Predictive Check*) lors d'études comportant des covariables significatives ou de variations de posologie importantes (42).

D'autres méthodes peuvent être utilisées pour générer les intervalles de confiance des paramètres telles que la méthode de ré-échantillonnage (*bootstrap*) non-paramétrique.

Le *bootstrap* consiste à générer des nouvelles bases de données dans lesquelles les sujets de la base de données originale sont tirés au sort avec remise (un sujet peut être tiré au sort plusieurs fois). Les nouvelles bases de données sont ensuite évaluées avec le modèle final. La moyenne ainsi que la distribution des paramètres obtenues à partir des nouvelles bases de données sont comparées avec celles obtenues avec la base de données originale. Ces paramètres obtenus doivent être proche de ceux obtenus après ré-échantillonnage ce qui témoignera de la robustesse du modèle.

## 2 TRAVAIL PERSONNEL

### 2.1 Introduction

La voie du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) est une cible établie dans le carcinome rénal à cellules claires (RCC) avec un certain nombre d'inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) du récepteur du VEGF (VEGFR) approuvés pour le traitement des patients à un stade avancé de la maladie.

Le cabozantinib est un ITK oral qui inhibe le VEGFR ainsi que les nouvelles cibles MET et AXL, qui sont impliquées dans la croissance du RCC les métastases et la résistance thérapeutique (10).

Dans les études METEOR et CABOSUN, le cabozantinib a démontré un bénéfice clinique par rapport aux normes de soins existantes, avec un profil de sécurité et de tolérabilité qui était gérable avec une modification de la dose. Cependant les ITK, y compris le cabozantinib, sont associés à une grande variabilité d'un patient à l'autre (8,13). Dans l'essai METEOR, une évaluation de la pharmacocinétique du cabozantinib a été effectuée sur des données provenant de dosages faits avant la première administration du médicament (jour 0), puis aux jours 29 et 57 après le début du traitement. Dans le modèle pharmacocinétique de population obtenu à partir des données de l'essai METEOR, la concentration moyenne individuelle prédite de cabozantinib à l'état d'équilibre était respectivement de 375 ng/ml pour 20 mg, 750 ng/ml pour 40 mg et 1125 ng/ml pour 60 mg par jour. Les résultats ont montré qu'une dose initiale plus élevée étaient associé à un risque plus élevé de développer un effet indésirable.

Les modèles pharmacocinétiques de population (PKPOP) caractérisent les paramètres pharmacocinétiques d'une population de patients et identifient les facteurs associés à la variabilité de l'exposition tandis que les modèles exposition-toxicité prédisent la relation entre l'exposition au médicament et la tolérabilité, ainsi que les implications cliniques potentielles d'une modification de la dose. Cependant, peu de données sont disponibles concernant les relations pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) chez les patients atteints de RCC traités par cabozantinib.

L'étude des relations exposition-toxicité de cette molécule est donc nécessaire afin de pérenniser son STP dans la pratique quotidienne en apportant des informations prédictives pour appliquer au mieux, et le plus précocement possible, un ajustement de posologie afin éviter la survenue d'effets indésirables tout en restant efficace contre la maladie.

L'objectif principal de ce travail était l'étude des relations pharmacocinétiques et pharmacodynamique du cabozantinib.

Dans un premier temps a été effectués le développement et l'évaluation d'un modèle de pharmacocinétique de population du cabozantinib afin d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels des patients traités.

Dans un second temps une détermination de l'exposition au premier mois prenant en compte les paramètres PK individuels a été effectué. Cette exposition vise à étudier les relations pharmacocinétique / pharmacodynamie du cabozantinib, notamment vis-à-vis de la toxicité. En effet, nous ferons une étude de corrélation entre l'exposition au premier mois et l'apparition d'une toxicité afin d'évaluer la valeur prédictive de l'exposition vis-à-vis de la toxicité.

## 2.2 Patients et méthode

### 2.2.1 Patients

Cette étude a été réalisée à partir de données de STP réalisé en pratique courante, chez des patients traités par cabozantinib quel que soit l'indication et provenant de l'un des 5 centres suivants :

- L'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse
- L'Institut Gustave Roussy (Villejuif)
- L'Hôpital Cochin (Paris)
- Le Centre Georges François Leclerc (Dijon)
- L'Hôpital Henri Mondor (Créteil)

Les données de STP ont été collectées entre le 10 avril 2019 et le 31 mars 2023.

Les données comportaient une ou plusieurs concentrations en cabozantinib déterminées dans le cadre du STP. Ces concentrations correspondent à des prélèvements réalisés chez des patients traités par cabozantinib depuis au moins 3 mois.

Les données recueillies pour chaque patient nécessaire à l'analyse PKPOP étaient :

- Date et heure du STP
- Résultat du STP
- Date et heure de l'administration précédent le STP
- Posologie du cabozantinib
- Les données démographiques (sexe, âge)
- Les données biologiques (albuminémie)
- Morphologie (poids, taille)

Pour l'analyse PK/PD les données ont été recueillies uniquement pour les patients de L'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Ces dernières étaient :

- Le score OMS d'état général à l'initiation
- Date d'initiation du cabozantinib
- Posologie réelle jusqu'à l'apparition du premier évènement toxique cliniquement pertinent
- Caractéristiques de la maladie
- Traitements anticancéreux antérieurs
- Médicaments associés

### 2.2.2 Méthode de détermination des concentrations plasmatiques de cabozantinib

Le sang a été prélevé dans des tubes héparinés au lithium de 5 ml. Après centrifugation (1400 g pendant dix minutes à 22°C), le plasma a été transféré dans des tubes en polypropylène et conservé à -20°C jusqu'au dosage. Les concentrations plasmatiques de cabozantinib ont été mesurées par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse en tandem.

Les dosages effectués à l'IUCT-Oncopole ont été préparés par précipitation des protéines au moyen d'acétonitrile. La méthode a démontré une linéarité ( $r^2 = 0,99$ ) sur la gamme de concentration de 4,88-1000 ng/mL ; la limite inférieure de quantification était de 4,88 ng/mL en utilisant 250  $\mu$ L de plasma humain et l'étalonnage était linéaire dans l'intervalle 4,88-1000 ng/mL.

Tous les centres font partie d'un programme externe d'évaluation de la qualité interlaboratoire. L'exactitude de la méthode a été assurée par la participation au programme d'essais d'aptitude des ITK fourni par le Groupe de Pharmacologie Clinique en Oncologie (GPCO, Unicancer, Paris) et Asqualab (Paris, France).

### 2.2.3 Construction de la base de données

Dans cette étude, les schémas de traitement individuels des patients ont été pris en compte intégrant les modifications de posologie ainsi que les pauses de traitement.

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 au schéma de traitement du patient.

Le sexe et le statut OMS ont été intégrées au jeu de données comme des variables catégorielles ; en effet les patients ont été divisés en deux groupes : soit ayant un statut OMS de 0 ou 1, soit ayant un statut de 2 ou plus.

L'âge, le poids, la taille ont été intégrés au jeu de données comme des variables continues. Les patients ont pu avoir un ou plusieurs dosages de cabozantinib dans le cadre de leur STP ; chaque dosage pour un même patient a été considéré comme une occasion à part entière afin de pouvoir quantifier la variabilité intra-individuelle.

Le schéma posologique appliqué jusqu'à la visite du patient était donc indépendant du précédent et chaque concentration pour un même patient a été analysée indépendamment comme cela peut être fait pour des molécules de chimiothérapie utilisées par cycle.

Les concentrations aberrantes ont été exclues de l'analyse après visualisation des profils individuels.

## 2.2.4 Construction du modèle

Les concentrations plasmatiques de cabozantinib ont été analysées par la méthode de PKPOP au moyen du logiciel NONMEM® version 7.4.1 (ICON Development Solution, Ellicott City, MD, USA) et l'interface Pirana® (version 2.9.9). La méthode d'estimation des paramètres PK était la FOCE-I pour *first order conditional estimation with interaction*. La gestion des données, les analyses statistiques et les figures ont été produites en utilisant le logiciels R 4.2.1 et le package tidyverse (version 1.3.1).

Différents modèles structurels ont été testés :

- Monocompartimental extravasculaire avec une absorption d'ordre un et une élimination d'ordre un.
- Monocompartimental extravasculaire simple avec une absorption d'ordre zéro et une élimination d'ordre un.
- Monocompartimental extravasculaire combinant une absorption d'ordres un et zéro avec une élimination d'ordre un.
- Monocompartimental extravasculaire avec un délais d'absorption.
- Bicompartimental extravasculaire.
- Bicompartimental extravasculaire avec délais d'absorption.

Une covariance entre le volume de distribution ( $V_d/F$ ) et la clairance ( $CL/F$ ) a également été testée. A partir de ce modèle, différentes covariables ont été testées sur  $CL/F$  et  $V_d/F$ .

Par ailleurs, les prélèvements ayant été réalisés dans le cadre du STP lors de différentes visites, chaque visite entraînant un dosage a été considérée comme une occasion indépendante, cela a permis de rajouter l'IOV sur  $CL/F$ .

## 2.2.5 Analyse post hoc

Le recueil de données provenant de l'IUCT-Oncopole nous a permis de disposer des informations relatives aux comédications de chaque patient lors du traitement par cabozantinib. Dans un but exploratoire et informatif, il a été décidé de comparer l'effet de la prise d'inhibiteur du CYP3A4 sur la clairance (CL/F). L'analyse à partir des paramètres du modèle final, utilisés comme information *a priori*. Cette comparaison a été effectuée par analyse statistique en utilisant un test de Wilcoxon.

## 2.2.6 Analyse de la toxicité en fonction de l'exposition

### 2.2.6.1 Critères d'évaluations de la toxicité cliniquement pertinente

Dans ce travail, une toxicité a été considérée cliniquement pertinente dès lors qu'elle entraînait une pause thérapeutique, une concession de dose ou un arrêt du traitement.

Le recueil du premier évènement toxique a été fait pour chaque patient et définis en deux critères :

- Toxicité précoce : apparition d'un évènement toxique lors du premier trimestre de traitement
- Toxicité globale : apparition d'un évènement toxique quel qu'en soit le délai depuis l'initiation du traitement

### 2.2.6.2 Détermination de l'exposition individuelle

Afin de déterminer l'exposition individuelle au cabozantinib, une estimation des paramètres PK individuels a été effectuée par méthode bayésienne grâce au modèle PKPOP préalablement développé.

Ainsi la détermination des aires sous la courbe (AUC<sub>tau,ss</sub>) moyennes à l'équilibre en fonction des doses reçues sur le premier mois de traitement a pu être effectuée selon la formule :

$$AUC = \frac{DOSE}{CL / F}$$

Où « DOSE » est la dose ou les différentes doses ingérées par le patient.

Les critères d'exposition retenus pour l'estimation d'une valeur seuil prédictive d'un risque d'apparition d'un effet indésirable ont été une AUC > 3<sup>ème</sup> quartile et l'AUC en valeur continue.

### 2.2.6.3 Analyses statistiques

Concernant les toxicités précoces, une régression logistique a été effectuée afin d'évaluer la corrélation entre l'AUC<sub>tau,ss</sub> au premier mois de traitement et l'incidence de la toxicité cliniquement pertinente lors du premier trimestre. Par ailleurs, l'estimation d'un seuil d'exposition présentant la meilleure valeur prédictive a été effectuée par l'étude d'une courbe ROC avec détermination de la meilleure sensibilité et spécificité pour identifier les patients à risque de toxicité cliniquement pertinente. Pour le second critère (toxicité globale), une prise en compte du caractère temps-dépendant de l'apparition d'une toxicité a été faite grâce à un modèle de régression de Cox afin d'évaluer la relation entre l'exposition au premier mois et l'apparition d'un premier événement toxique cliniquement pertinent.

Ces analyses ont été réalisées par une approche multivariée afin de prendre en compte d'éventuels facteurs de confusion pouvant influencer l'incidence de la toxicité indépendamment de l'exposition au médicament.

## 2.3 Résultats

### 2.3.1 Patients et traitements

Les données de 283 patients traités par cabozantinib pour un cancer du rein, de l'estomac ou un sarcome des os correspondant aux 5 laboratoires ont été analysées. Tous les patients avaient plus de 18 ans.

Les données de 13 patients ont été exclues : pour deux du fait de l'absence de concentrations, absence d'information de posologie pour deux autres et absence de date de début de traitement pour neuf autres.

La base de données finale était composée de 270 patients et 557 concentrations.

Les caractéristiques cliniques et démographiques des patients de l'étude sont résumées dans le tableau 2. On observe une cohorte finale avec une majorité de sujets masculins de plus de 61 ans

Centre	Institut Gustave Roussy	Hôpital Cochin	Institut Universitaire du Cancer de Toulouse	Hôpital De Créteil	Centre Georges François Leclerc de Dijon	Total
Effectifs - N-	63	90	84	12	21	270
<b>Sexe -N- (%)</b>						
Femme	14 (22)	21 (23)	20 (22)	4 (34)	7 (32)	66 (24)
Homme	49 (78)	69 (77)	45 (78)	8 (66)	14 (68)	204 (76)
<b>Age</b>						
Valeurs extrêmes (années)	[22-79]	[22-83]	[22-82]	[59-79]	[31-88]	[22-88]
Médiane	60	61	61	68	75,5	61
<b>Poids</b>						
Valeurs extrêmes (kg)	[52-97]	[48-123]	[39-127]	[54-114]	[52-109]	[39-127]
Médiane	72	75	70	81	77	72
<b>Taille</b>						
Valeurs extrêmes (cm)	[154-193]	[147-198]	[154-189]	[152-184]	[154-197]	[147-198]
Médiane	173	172	170	171	170	172
<b>Albuminémie</b>						
Valeurs extrêmes (mg/L)	[14,2-44,2]	[15,3-59]	[14-44]	[13-45]	[21-45]	[13-59]
Médiane	37	38	31	36	34	36
<b>Status OMS -N- (%)</b>						
0	35 (55,5)	33 (37)	33 (39,3)	10 (83)	6 (27,3)	117 (43,3)
1	24 (38)	46 (51)	25 (30)	2 (17)	14 (68,2)	111 (41,1)
2	4 (6,5)	8 (9)	12 (14,3)	0	1 (4,5)	25 (9,3)
3	0	3 (3)	13 (15,4)	0	0	16 (6)
4	0	0	1 (1)	0	0	1 (0,3)

**Tableau 2** Résumé des caractéristiques des patients inclus dans l'étude

Les différents schémas posologiques retrouvés sont présentés dans le tableau 2.

Dose quotidienne (mg)	Fréquence de prise	Nombre de patients
20	1/j	44
	5j/7	2
30	1/j	7
40	1/j	131
	5j/7	14
60	1/j	126
	5j/7	12
80	1/j	6
100	1/j	3
120	1/j	1
20-40	1j/2	11
40-60	1j/2	12
60-80	1j/2	3

**Tableau 3** Schémas posologiques

Un schéma pouvait être constant pour un patient, ou être modifié en fonction de son évolution clinique ou de l'apparition d'effets indésirables imputables au traitement. Les modifications pouvaient consister en une diminution de la dose quotidienne ou une modification du schéma de prise avec l'intégration de pause.

### 2.3.2 Modélisation pharmacocinétique de population

Différents modèles structurels ont été testés (présentés dans le tableau 4). Le modèle décrivant convenablement les données est un modèle monocompartimental. L'absorption d'ordre un ( $K_a$ ) débute après un délai d'absorption (ALAG), la distribution est décrite par un volume apparent de distribution ( $V_d/F$ ), et l'élimination par une clairance apparente ( $CL/F$ ). Le paramètre d'absorption  $K_a$  a été fixé à  $0,804 \text{ h}^{-1}$  pour permettre l'estimation des autres paramètres du modèle ainsi que le délais d'absorption qui a également été fixé à  $0,789 \text{ h}$  ; ces valeurs sont celles décrite par Lacy et al (35).

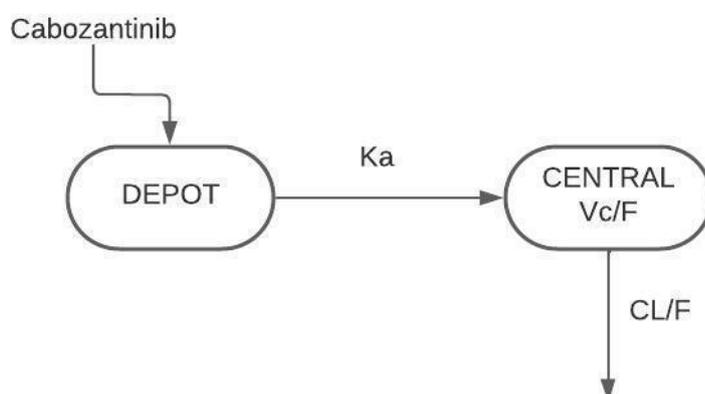
Modèle	Description	OFV	Commentaires
<b>MONO-SIMPLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 compartiment de dépôt</li> <li>• 1 compartiment avec une absorption et une élimination d'ordre 1</li> <li>• Pas de covariable</li> </ul>	6597,7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mauvaise estimation du Ka avec une grande erreur standard relative</li> </ul>
<b>MONO-ZERO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 compartiment de dépôt</li> <li>• 1 compartiment avec une absorption d'ordre 0 et une élimination d'ordre 1</li> <li>• Pas de covariable</li> </ul>	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'estimations</li> </ul>
<b>MONO-MIXTE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 compartiment de dépôt</li> <li>• 1 compartiment avec une absorption mixte d'ordre 0 et 1 et une élimination d'ordre 1</li> <li>• Pas de covariable</li> </ul>	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas d'estimations</li> </ul>
<b>MONO-DELAI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 compartiment de dépôt</li> <li>• 1 compartiment avec une absorption et une élimination d'ordre 1</li> <li>• Délai d'absorption</li> </ul>	6601	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mauvaise estimation du Ka avec une grande erreur standard relative</li> <li>• Mauvaise estimation délai d'absorption estimé à 9,8 h</li> </ul>
<b>BICOMP-SIMPLE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 compartiment de dépôt</li> <li>• 2 compartiments avec une absorption et une élimination d'ordre 1</li> <li>• 1 compartiment de dépôt</li> </ul>	NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Temps d'analyse très long</li> <li>• Pas d'estimations</li> </ul>
<b>BICOMP-FIX</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 compartiment de dépôt</li> <li>• 2 compartiments avec une absorption et une élimination d'ordre 1</li> <li>• Variabilité inter-individuelle fixée</li> </ul>	6856,1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mauvaise estimation de tous les paramètres avec une grande erreur standard relative</li> <li>• Pas de visualisation du second compartiment</li> </ul>
<b>OFV Fonction objective, Ka Constante d'absorption, NA non applicable</b>			

**Tableau 4** Etapes de développement du modèle

La figure 7 représente schématiquement le modèle PKPOP final. La distribution est décrite par un volume apparent ( $V_d/F$ ), et l'élimination par une clairance apparente ( $CL/F$ ). Ces paramètres possèdent une valeur typique et une variabilité inter-individuelle.

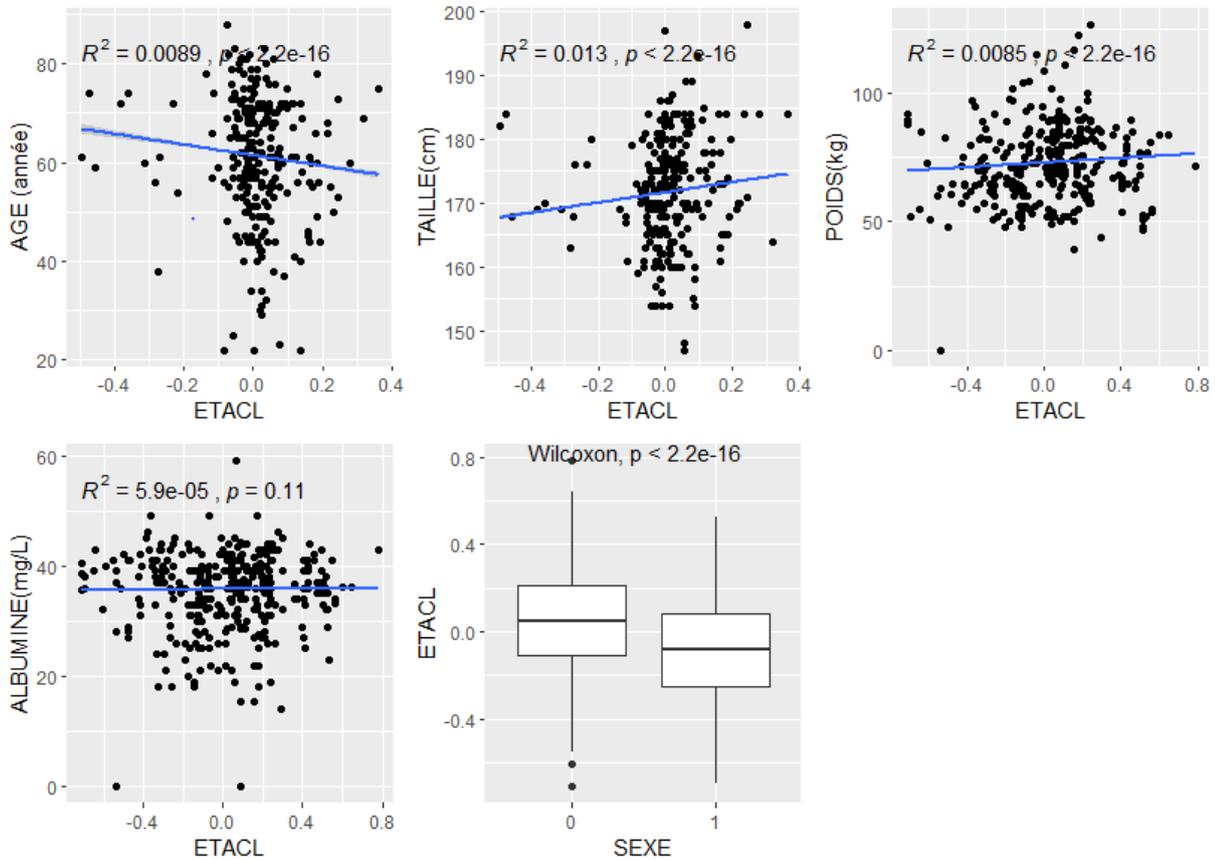
L'estimation de la covariance entre  $CL/F$  et  $V_d/F$  n'a pas montré d'amélioration significative du modèle ; les variabilités inter-individuelles de  $CL/F$  et  $V_d/F$  ont donc été estimées selon deux distributions distinctes (c'est-à-dire, sans covariance). Par ailleurs la variabilité inter-individuelle de  $V_d/F$  a également été fixée selon la valeur décrite par Lacy et al car cette dernière ne s'est pas montrée estimable par le modèle.

La variabilité inter-occasion sur  $CL/F$ , estimée à 22%, a également amélioré l'ajustement des données (diminution de fonction objective,  $\Delta OFV -23$ ) et diminué l'erreur résiduelle de 30% sans IOV à 20% avec IOV.



**Figure 7** Modèle structurel appliqué aux données

L'analyse de covariables est initiée par une représentation graphique des valeurs de  $\eta_i$  de chaque paramètre PK (qui correspondent aux différences entre le paramètre PK moyen et les valeurs de chaque patient) et les covariables évaluées. Cela permet d'identifier les covariables pour lesquelles il existe une corrélation significative ou une tendance. Ces covariables sont ensuite testées en les intégrant dans le modèle (figure 8).



**Figure 8** Variabilité inter-individuelle de la clairance en fonction des covariables

A partir du modèle de base, des covariables continues et catégorielles ont été testées sur CL/F et Vd/F. L'âge, le sexe, le poids, la taille, la surface corporelle et l'indice de masse corporelle ont été testés sur CL/F. L'âge, le sexe, le poids et la taille ont été testés sur Vd/F.

Lors de l'analyse univariée, le sexe et le poids sur CL/F se sont révélées significatives selon :

$$CL_i = CL_{pop} * \theta_{sexe}^{0ou1}$$

Où l'effet du sexe sur la clairance est estimé à 0,79 (IC 95% : [0,72 – 0,92]). Chez un homme (codé par l'exposant 0), la clairance apparente est donc de 2,86 L/h (IC 95% : [2,691 – 3,029]) vs 2,40 L/h chez une femme. Soit une diminution de l'élimination de 21% chez les femmes.

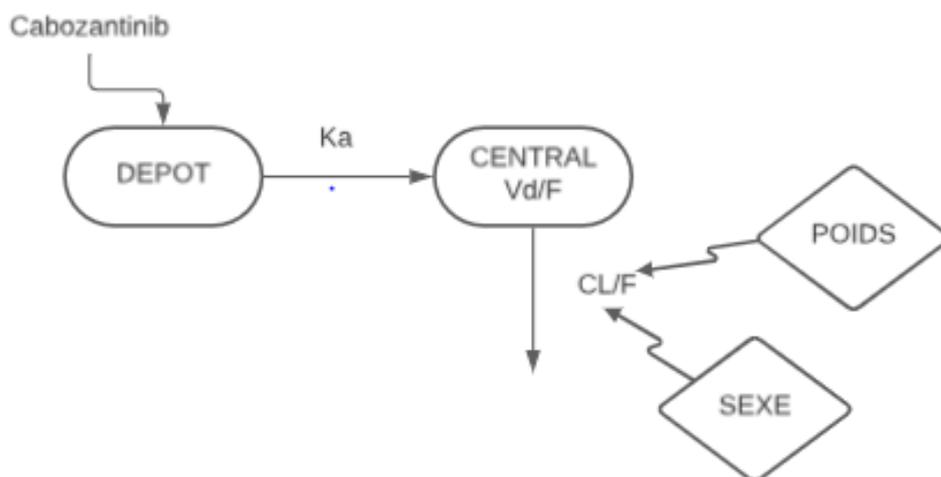
D'autre part le poids s'est également révélé significatif selon :

$$CLi = CLpop * \left( \frac{Poids\ individu}{Poids\ median} \right)^{\theta_{poids,CL}} * exp(\eta_{iiv})$$

L'effet est ici estimé à 0,31 (IC 95% : [0,04 – 0,59]). Le poids médian étant de 72kg chez un individu « typique », la clairance apparente est donc de 2,86 L/h vs 3,2 L/h chez un patient de 100kg.

En revanche aucune des covariables testées sur Vd/F n'ont été significative, elles n'ont donc pas été retenues.

Sur CL/F, le sexe et le poids ont entraînés une diminution de l'OFV de -24 et -19 respectivement. Lors de l'analyse multivariée, ces deux covariables sont restées significatives et ont donc été ajoutées au modèle final.



**Figure 10** Modèle pharmacocinétique final

Le tableau 5 présente l'ensemble des estimations des paramètres du modèle.

Ainsi, une équation de CI/F individuelle peut être proposée selon :

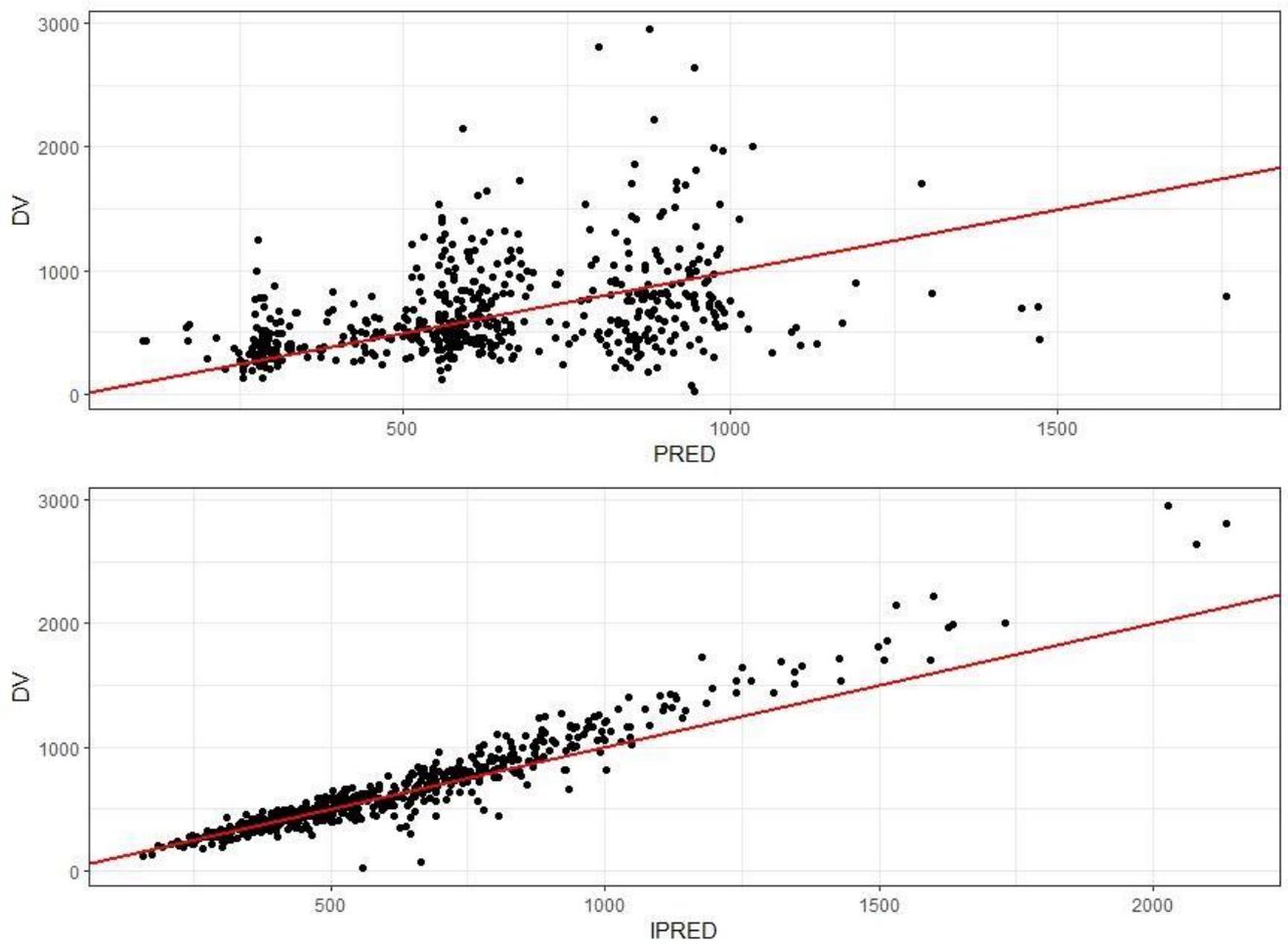
$$CLi/F = 2,86 * 0,84^{SEXE} * \left( \frac{Poids\ individu}{72} \right)^{0,2}$$

Où le sexe sera un exposant 0 (donc non pris en compte) si le patient est un homme et 1 si c'est une femme.

Par ailleurs Les graphiques diagnostiques ont été regroupés avec pour en faciliter la comparaison, en figure 9 et figure 10, respectivement. Les pcVPC sont présentés en figure 11.

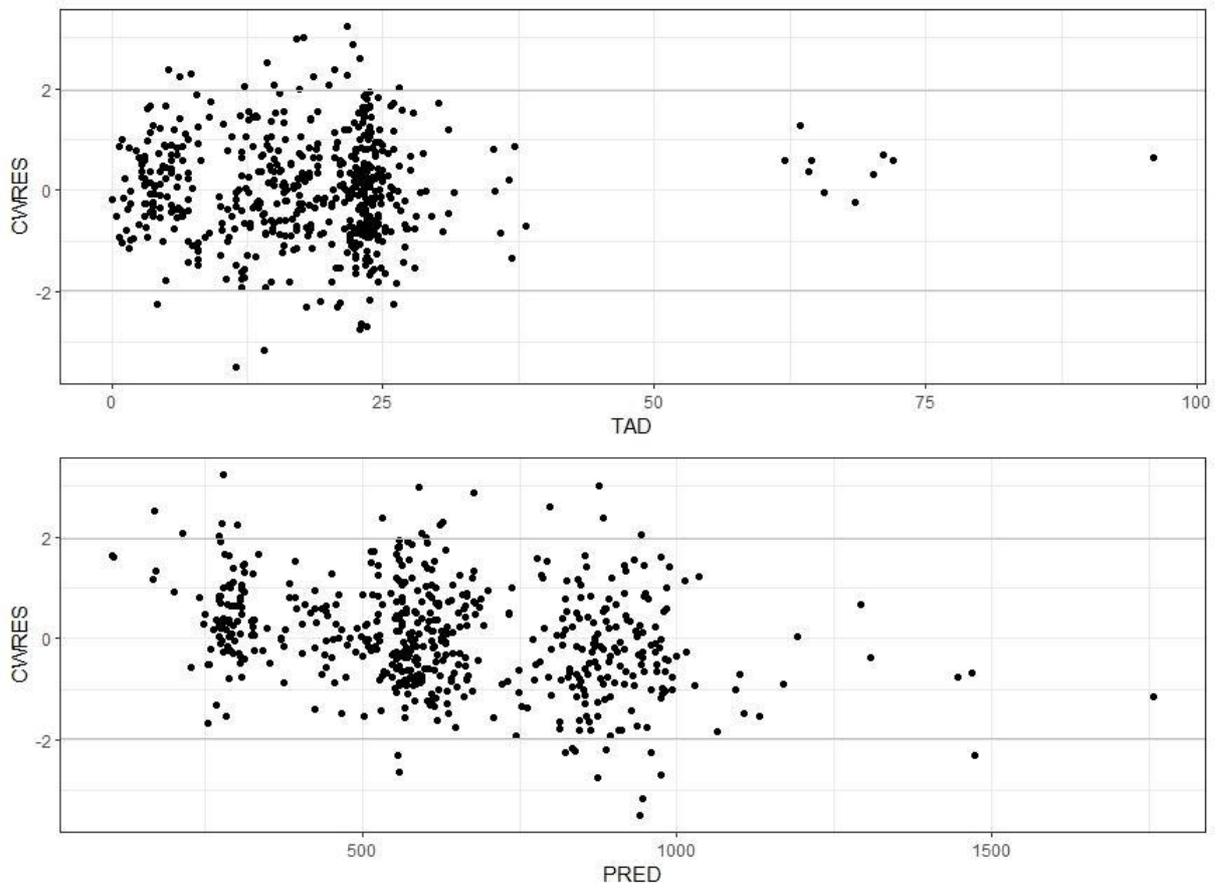
Paramètre	Unité	Valeur estimée [IC à 95%]	Erreur Standard Relative (%) [Schrinkage]
Ka	h <sup>-1</sup>	0,804 (fixée)	0
ALAG	h	0,789 (fixée)	0
CL/F	L/h	2,86 [2,69-3,02]	3
Vd/F	L	265 [189-341]	15
Covariable	Unité	Valeur estimée [IC à 95%]	Erreur Standard Relative (%) [Schrinkage]
SEXE sur CL/F	%	0,84 [0,73-0,94]	6
POIDS sur CL/F	%	0,2 [0,1 -0,4]	69
Variabilité inter-individuelle			
IIV Ka	%	143,5 (Fixée)	[92]
IIV CL/F	%	33 [27-37]	8 [21]
IIV Vd/F	%	48,3 (Fixée)	[75]
Variabilité inter-occasion			
IOV sur CL/F	%	19 [11-24]	16 [44]
Variabilité résiduelle			
Erreur résiduelle proportionnelle	%	26 [23-31]	2 [33]

**Tableau 5** Paramètres pharmacocinétiques du modèle final



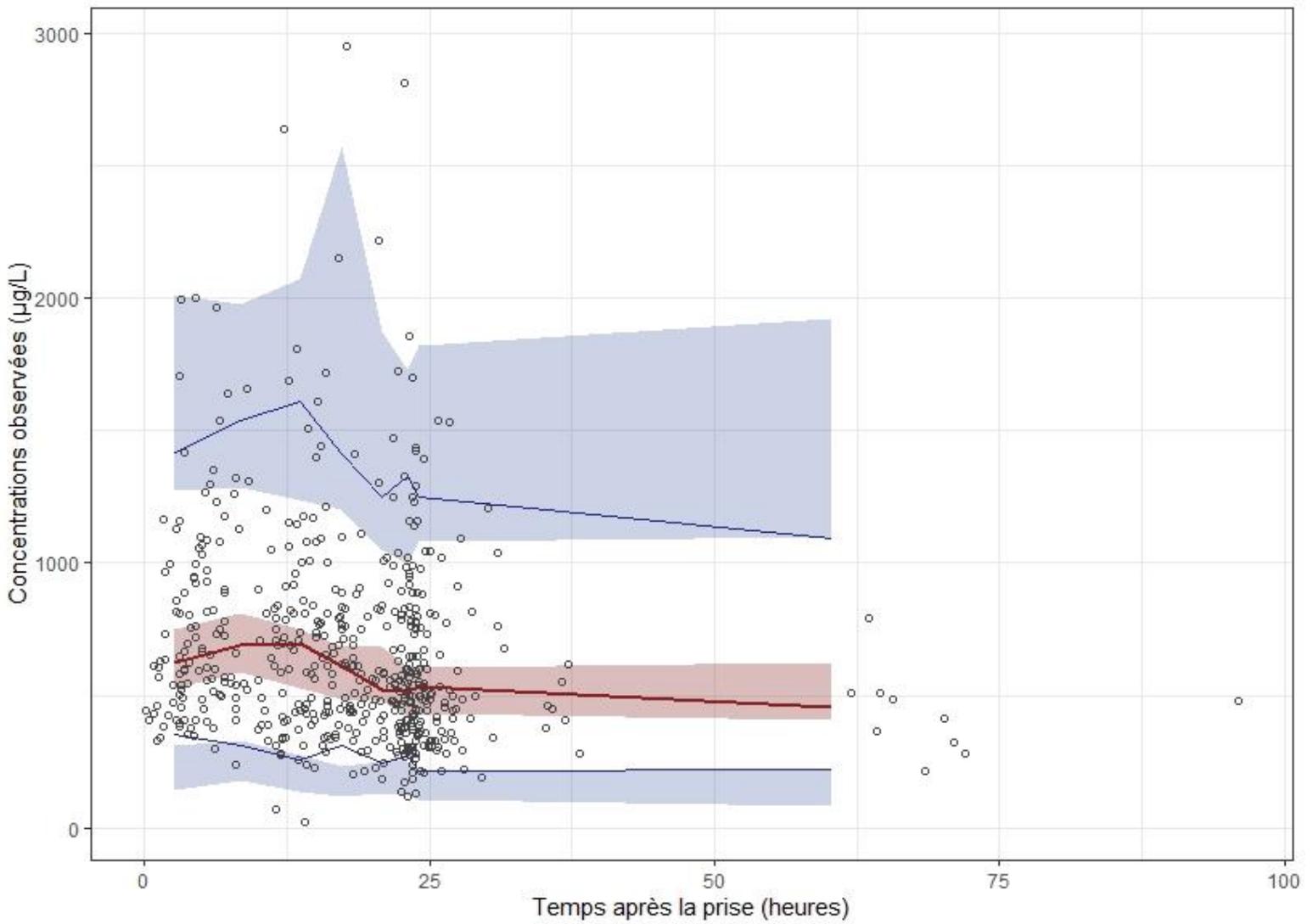
DV = concentrations observées ; PRED = concentrations prédites de population ; IPRED = concentration prédites individuelles ; la droite correspond à la droite d'identité.

**Figure 9** Graphiques diagnostics du modèle final (DV vs PRED et DV vs IPRED)



CWRES = résidus conditionnels pondérés (OBS-PRED) ; TAD = Time after dose (heures)

**Figure 10** Graphiques diagnostiques du modèle final (CWRES vs PRED et CWRES vs TAD)



Les points sont les concentrations observées ; lignes bleues = 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles des données observées ; aires bleues = intervalle de prédiction des 5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup> percentiles des concentrations simulées ; ligne rouge = 50<sup>ème</sup> percentiles des données observées ; aire rouge = intervalle de prédiction du 50<sup>ème</sup> percentile des concentrations simulées.

**Figure 11** Prediction Corrected Visual Predictive Check

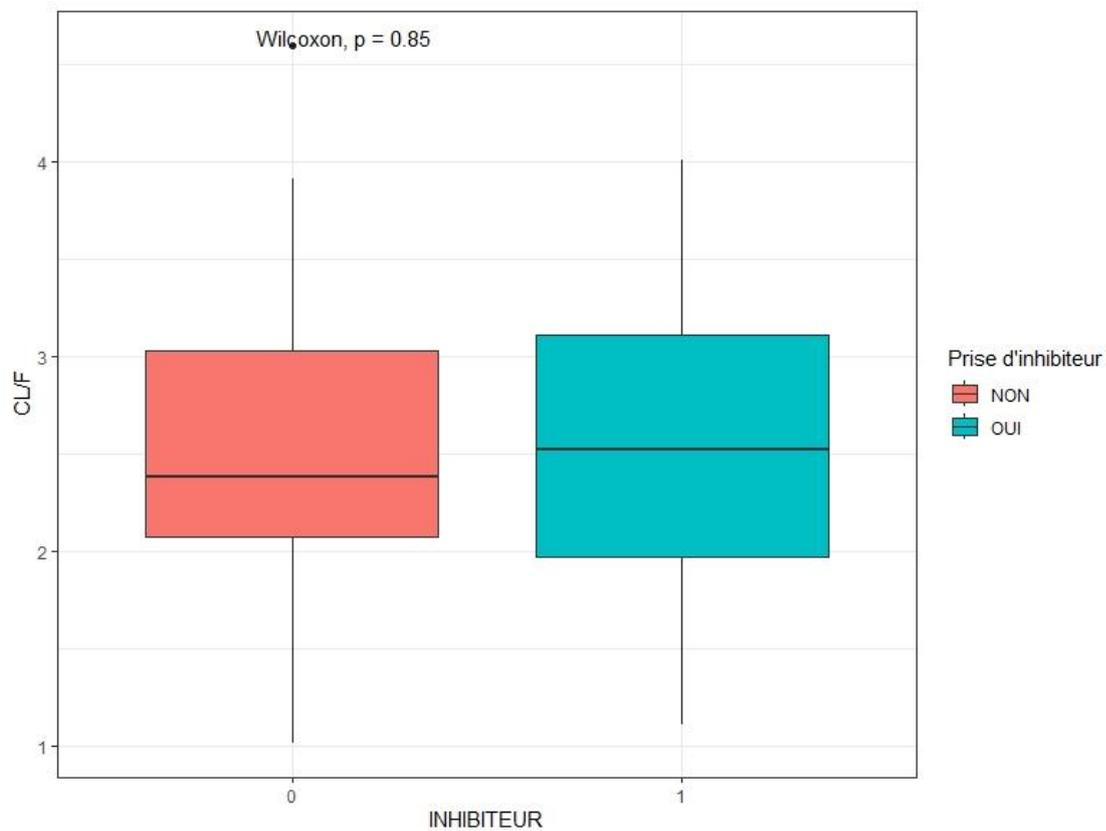
### 2.3.3 Analyses pharmacocinétiques post-hoc

Des analyses post-hoc sur la prise de co-médication ont été effectuées pour détecter une potentielle influence de la prise ou non d'inhibiteur sur CL/F.

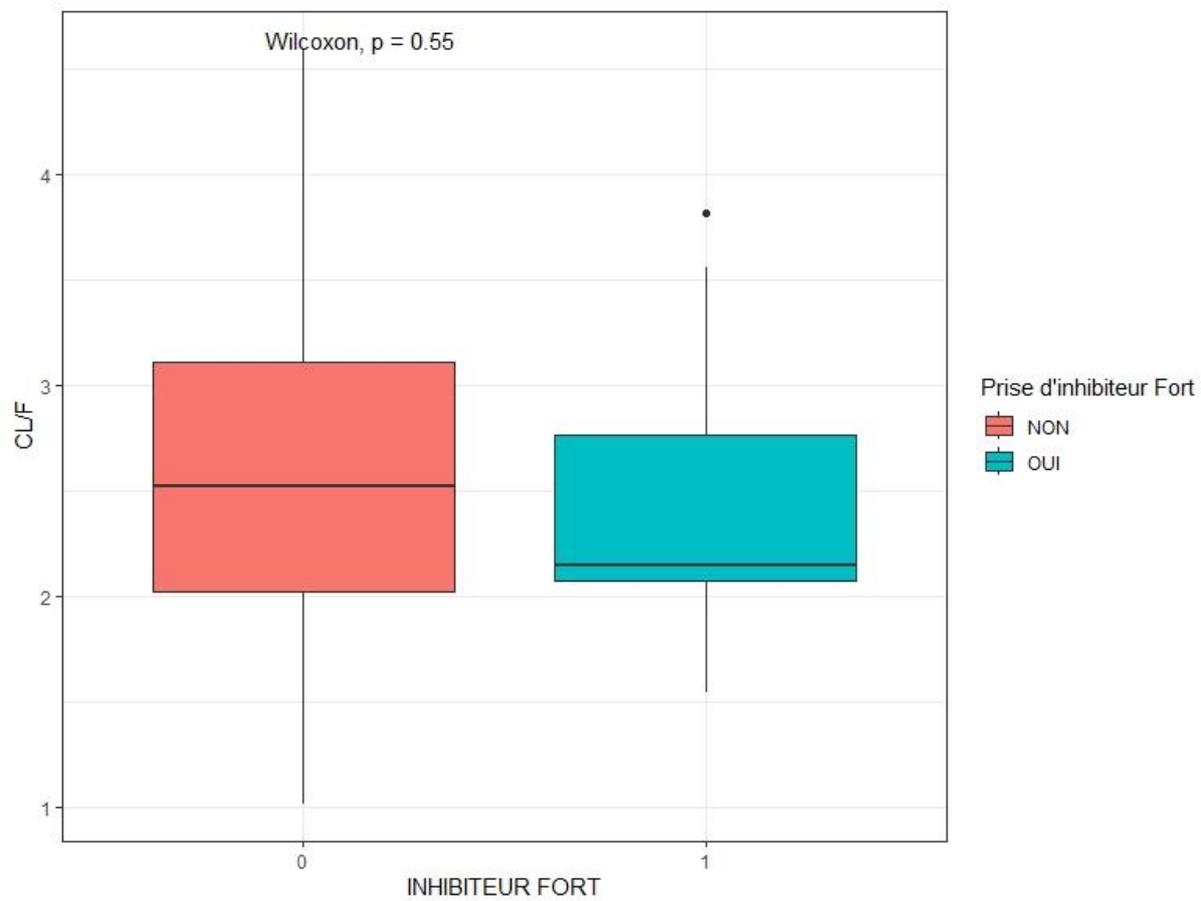
En effet, le modèle pharmacocinétique final a permis d'estimer les paramètres PK individuelles par approche bayésienne et notamment CL/F. Ainsi l'influence de la prise ou non d'inhibiteur sur l'élimination a pu être étudiée. Ces analyses ont été effectuées sur un nombre restreint de patients pour lesquels les données de co-médications étaient documentées.

Parmi les 65 patients dont les données étaient exploitables, 35 (54%) ont été identifiés comme prenant une co-médication inhibitrice pendant leur traitement par cabozantinib, parmi lesquels 9 avait un inhibiteur fort du CYP3A4, ces patients présentaient une CL/F médiane de 2,41 L/h (écart type 0,81).

Les figures 12 et 13 représentent les valeurs de CL/F en fonction de la présence ou non d'un inhibiteur (de manière indifférenciée) et d'un inhibiteur fort. On observe qu'il n'y a pas de relation entre la prise d'inhibiteur ou non, que ce soit un inhibiteur fort ou faible.



**Figure 12** Clairance orale des patients avec et sans inhibiteur



**Figure 13** Clairance orale des patients avec et sans inhibiteur fort

## 2.3.4 Analyses PK / PD

### 2.3.4.1 Toxicité précoce

Après l'obtention et l'évaluation du modèle final, les aires sous la courbe (AUC) du début de l'administration jusqu'à la fin du premier mois de traitement des patients du centre 3 (IUCT-Oncopole, Toulouse) ont été estimées afin d'établir une relation entre l'exposition et l'apparition d'une toxicité.

Un total de 84 patients ont été inclus dans cette deuxième partie d'étude, 53 avaient fait un évènement toxique engendrant une modification de posologie au premier trimestre de de traitement. Parmi ces patients, 27 présentaient un trouble cutané et muqueux (syndrome main-pied, mucite), 15 des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements), 5 un trouble cardiaque (hypertension artérielle) et 6 une asthénie.

Concernant les délais d'apparition, 14 patients présentaient un effet indésirable dans les 30 premiers jours de traitement, 14 durant le deuxième mois, tandis que les 24 autres patients ont vu apparaître une toxicité au troisième mois de traitement.

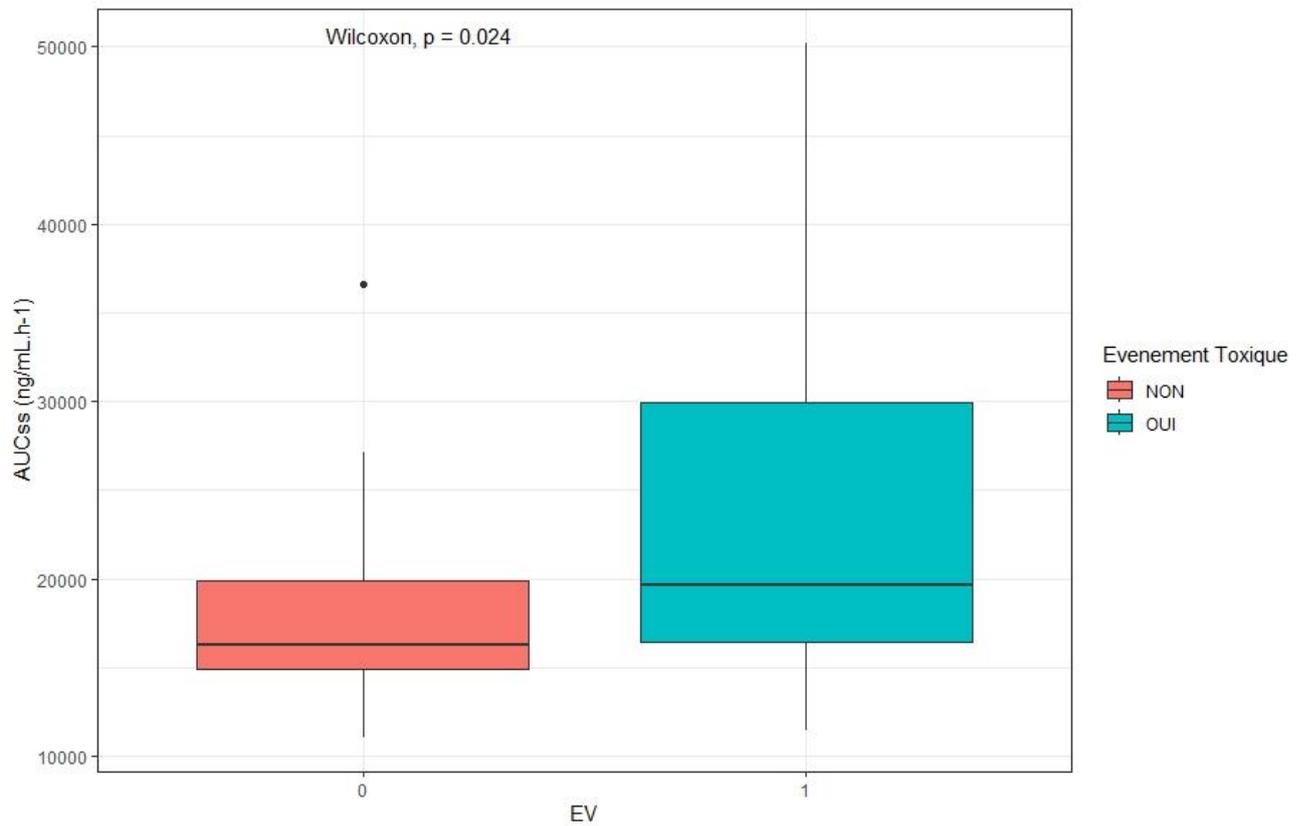
Au sein de cette population les AUC<sub>tau,ss</sub> s'étendaient de autour d'une valeur moyenne de 18 100 ng/ml.h<sup>-1</sup> (écart type 10 338) et d'une médiane de 16 744 ng/ml.h<sup>-1</sup> avec des valeurs extrêmes allant de 5 950 ng/ml.h<sup>-1</sup> pour l'exposition la plus faible, jusqu'à 50 176 ng/ml.h<sup>-1</sup> pour la plus élevée.

Considérant maintenant l'ensemble des toxicités ayant nécessité une concession de dose ou un arrêt de traitement par cabozantinib. La moyenne des AUC<sub>tau,ss</sub> de l'ensemble des patients ayant fait un effets indésirables vs les autres sont présenté dans le tableau 6.

D'après les résultats du tableau l'exposition moyenne des patients ayant fait une toxicité est supérieure à celle des patients n'ayant pas eu de toxicité et cela de manière statistiquement significative. La figure 14 illustre cette relation entre l'exposition et l'apparition d'une toxicité au premier trimestre (Wilcoxon,  $p = 0,024$ ).

	Toxicité N =53	Pas de toxicité N = 31
AUC moyenne à l'équilibre (ng/ml.h <sup>-1</sup> ) [SD]	19 800 [11 600]	15 100 [7 800]

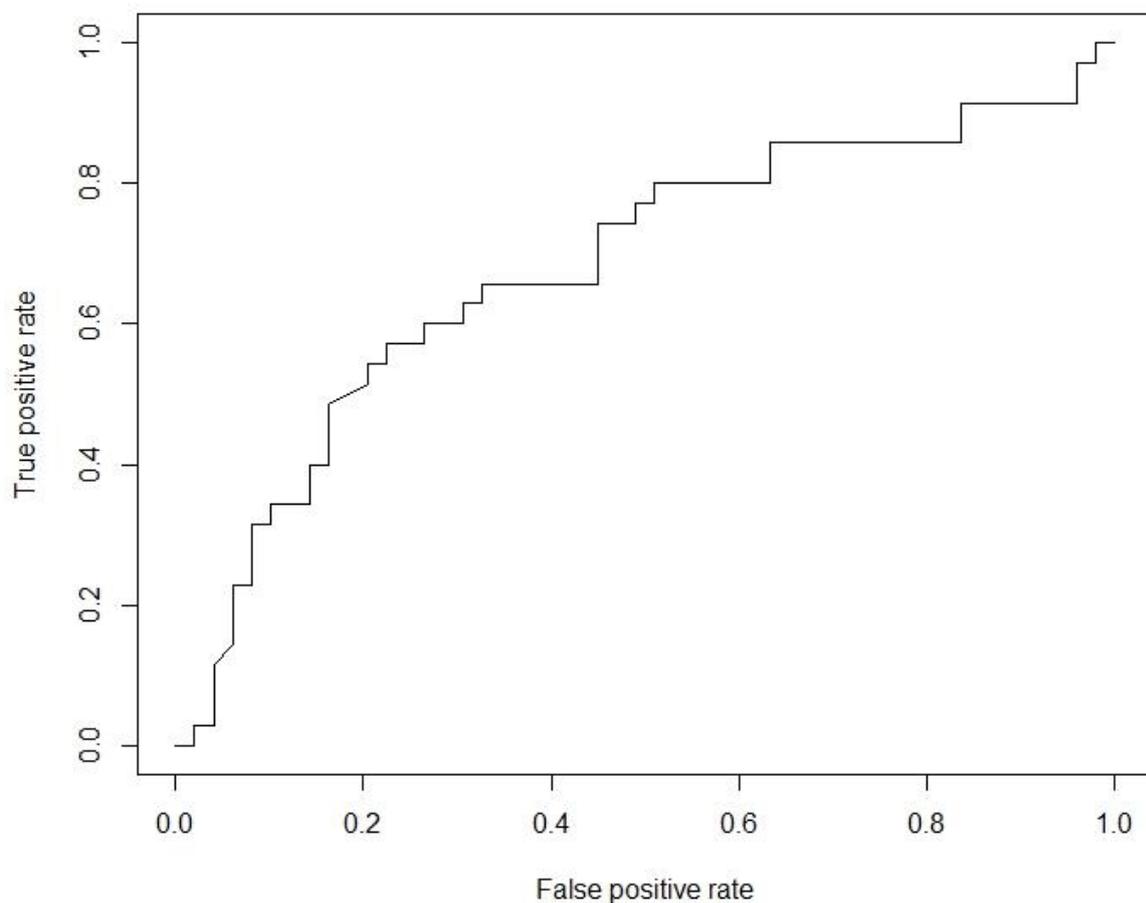
**Tableau 6** Relation exposition toxicité au cabozantinib



**Figure 14** Exposition au cabozantinib chez les patients avec et sans toxicité au premier trimestre

Le seuil discriminant déterminé par la courbe ROC (figure 15) est de 17 740 ng/ml.h<sup>-1</sup> avec une sensibilité de 63% et une spécificité de 73,5%. Une AUC supérieur à ce seuil amène donc à une probabilité de 62,8% de chance de faire une toxicité (donnée par la valeur prédictive positive).

Cette AUC seuil à l'équilibre correspond à une concentration minimale à l'équilibre (C<sub>min,ss</sub>) de 673 ng/mL correspondant à un patient présentant une clairance apparente correspondant à cette AUC seuil à l'équilibre (CL/F = 2,48L/h) et ayant un volume de distribution correspondant au Vd/F moyen estimé par le modèle de population (Vd/F = 265L).



**Figure 15** Courbe ROC (Receiver operating characteristic curve) de prédiction de toxicité au cabozantinib

L'exposition (AUC<sub>tau,ss</sub>) a également pu être intégrée au modèle de régression logistique (univariée puis multivariée) entre survenue d'un effet indésirable grave et différentes variables, cela afin d'identifier les meilleurs prédicteurs d'une toxicité au premier trimestre.

Ainsi ont été testés :

- AUC valeur continue
- AUC > AUC 3<sup>ème</sup> quartile
- AUC > AUC médiane
- Sexe : femme vs homme
- Poids (valeur continue)
- Albuminémie (valeur continue)
- Age (valeur continue)
- Statut OMS ≥ 2 vs 0-1
- AUC > AUC seuil

Il en ressort que le statut OMS et une AUC supérieur à l'AUC seuil semblent être des variables statistiquement significatives de l'apparition de la toxicité comme le montre le tableau 7.

Characteristic	Régression univariée			Régression multivariée		
	OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>	p-value	OR <sup>†</sup>	95% CI <sup>†</sup>	p-value
<b>AUC</b>	1.01	1.00, 1.01	0.009			
<b>AUC &gt; third quartile</b>	4.00	1.44, 12.0	0.009			
<b>AUC &gt; median</b>	2.56	1.06, 6.42	0.041			
<b>SEX (women vs men)</b>	2.63	0.98, 7.32	0.058			
<b>BODY WEIGHT (continuous values)</b>	0.97	0.94, 1.00	0.053			
<b>Albumin (continuous values)</b>	1.0	0.94, 1.05	0.9			
<b>AGE (continuous values)</b>	0.99	0.95, 1.02	0.5			
<b>WHO performance status</b>	8.00	1.21, 157	0.063	12.2	1.65, 253	0.032
<b>SSseuil</b>	4.69	1.88, 12.3	0.001	5.52	2.13, 15.3	<0.001

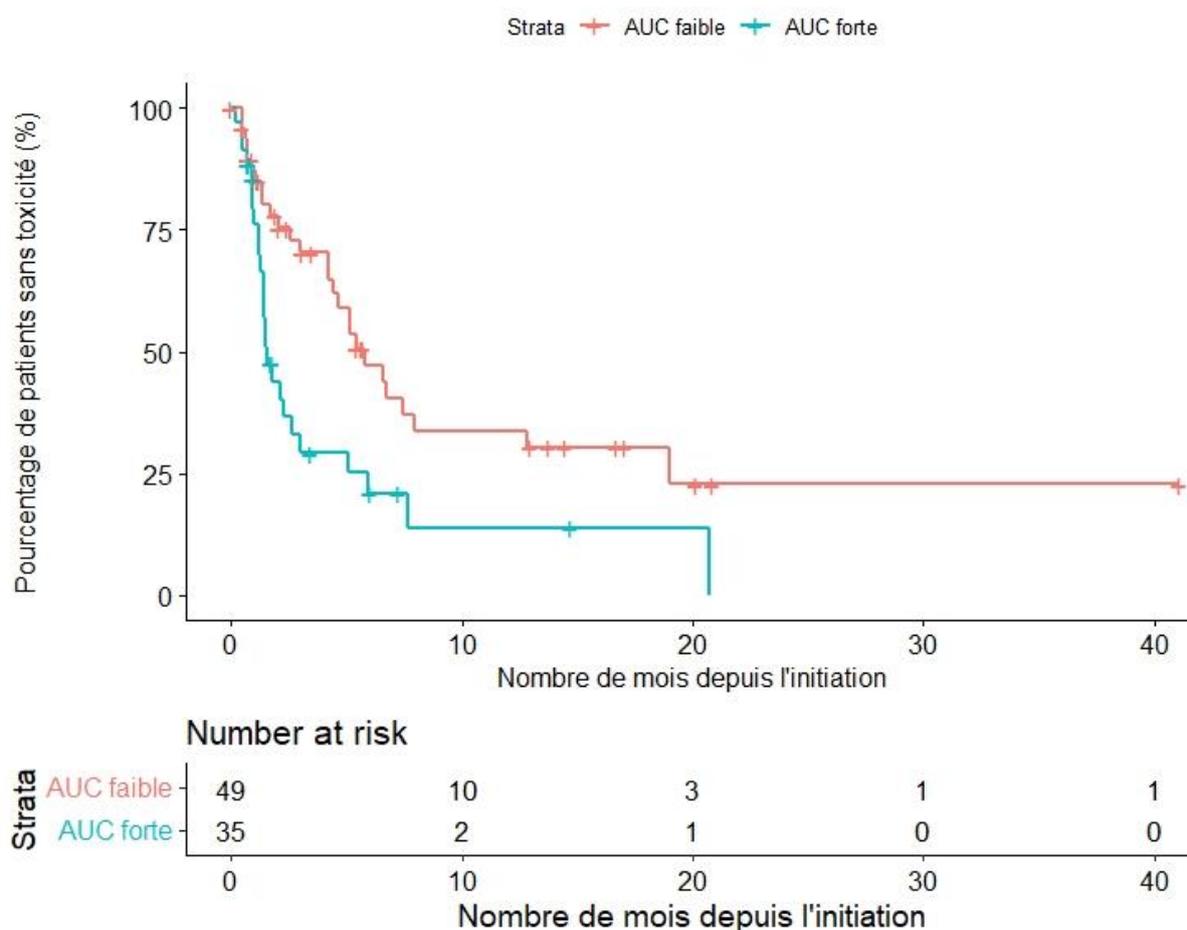
<sup>†</sup> OR = Odds Ratio, CI = Confidence Interval

**Tableau 7** Résultats des régressions logistiques univariées et multivariées des variables testées

### 2.3.4.2 Impact de l'exposition sur la toxicité au 1<sup>er</sup> mois sur le délai d'apparition de toxicité quelle que soit le délai d'apparition de toxicité

Pour que l'influence de la pharmacocinétique du cabozantinib sur l'apparition d'un événement toxique puisse être estimée le plus tôt possible en clinique, le moment de survenue des effets indésirables dans les deux groupes définis en fonction de leur AUC par rapport à la valeur seuil a été étudié. Les patients du groupe dont l'AUC<sub>tau,ss</sub> était inférieur à la valeur seuil avaient un délais médian d'apparition de toxicité significativement plus long que les autres (5,8 mois vs. 2,2 mois, p<0,027).

La figure 16 représente le délai de survenue d'une toxicité au cours du temps par rapport à la valeur d'AUC seuil de 17 740 ng/ml.h<sup>-1</sup> décrite précédemment.



**Figure 16** Courbe de Kaplan-Meier représentant le délai de survenue d'une toxicité au cours du temps

Enfin, une analyse univariée et une analyse multivariée ont également été effectuées à l'aide d'un modèle de Cox pour identifier une relation entre l'exposition au premier mois et l'apparition d'un effet indésirable sans délais de temps.

Les résultats sont présentés dans les tableaux 8 et 9.

<b>Analyse univariée (modèle de Cox)</b>		
Variable testée	HR [IC 95%]	p
AUC	1 [1-1,01]	0,027
SEXE	1,55[0,85 -2,81]	0,142
POIDS	0,98 [0,96-1,02]	0,586
AGE	0,99 [0,97-1,03]	0,518
OMS	4,97[2,94-8,43]	<0,001
ALBUMINE	1 [0,96-1,03]	0,995
AUC > AUC seuil	2,14[1,24-3,71]	0,006

**Tableau 8** Résultats analyse univariée par modèle de COX

<b>Analyse multivariée (COX modèle)</b>		
Variable testée	HR [IC 95%]	p
SEXE (Femme vs Homme)	1,9 [0,9-3,6]	0,053
Statut OMS ≥2 vs 0-1	5,3 [3,1 – 9,3]	<0,001
AUC > AUC seuil	1,6 [0,9-2,9]	0,084

**Tableau 9** Résultats analyse multivariée par modèle de COX

Dans l'analyse univariée, le sexe, le statut OMS et le fait d'avoir une AUC supérieure à la valeur seuil ont été sélectionnées comme variable pour le modèle final.

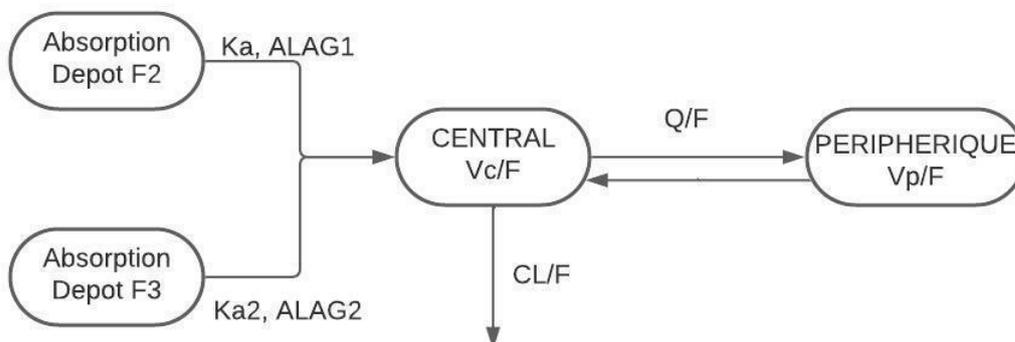
Dans l'analyse multivariée du modèle de Cox, on a constaté que le statut OMS influençait l'apparition d'un effet indésirable d'un facteur 5 sur le long terme. Le sexe reste un risque non négligeable malgré un  $p = 0,0525$  le résultat semble montrer une tendance plus importante quant à l'apparition d'effet indésirable chez les femmes que chez les hommes. Enfin le fait d'avoir une  $AUC_{\tau,ss}$  supérieure à l'AUC prédéfinie ne montre pas de corrélation avec l'apparition d'une toxicité au-delà du premier trimestre.

## 2.4 Discussion

Dans cette étude en vie réelle du cabozantinib chez des patients atteints de RCC, la relation exposition-toxicité du cabozantinib a été confirmée avec l'exposition plasmatique au cabozantinib durant le premier mois qui s'est avéré être prédictif du risque de toxicité au cours du premier trimestre de traitement.

Au cours de ce travail, un modèle de population permettant de décrire la pharmacocinétique du cabozantinib a été développé.

Ce modèle qui permet un bon ajustement des données ainsi qu'une bonne estimation des paramètres diffère de la majorité des modèles PK décrits dans la littérature pour cette molécule. En effet, jusqu'à présent, avaient été proposés des modèles bicompartimentaux avec des processus d'absorption complexes incluant une double absorption avec deux délais d'absorption différents (35,43,44). Néanmoins ce genre de « modèle complexe » (figure 17) a été testé dans cette étude mais n'a pas permis l'estimation des paramètres.



**Figure 17** Modèle complexe

ALAG = temps de latence, Ka = Constante d'absorption, F2 = fraction de la dose dans le premier compartiment de dépôt, F3 = fraction de la dose dans le deuxième compartiment de dépôts, Vd/F = Volume de distribution apparent du compartiment central, Vp/F = Volume de distribution apparent du compartiment périphérique, Q/F = clairance apparente inter-compartimental, CL/F = Clairance plasmatique apparente.

L'échantillonnage restreint dans le contexte de l'administration d'une dose journalière unique ainsi que des dosages de cabozantinib résiduels effectués dans le cadre de STP ont rendu difficile la détermination d'un second compartiment ainsi que l'estimation de la constante de vitesse d'absorption ( $K_a$ ), qui a dû être fixée. C'est pourquoi le modèle PKPOP final était un modèle à un compartiment avec une absorption et une élimination d'ordre 1, un modèle d'erreur résiduelle proportionnelle, une IIV sur CL/F, Vd/F et une IOV sur CL/F. Les paramètres CL/F et Vd/F ont été estimés à 2,86 L/h et 268 L, respectivement.

Le  $K_a$  ainsi que le délais d'absorption ont dû être fixés en se basant sur des données de littérature car travaillant avec des concentrations résiduelles ces paramètres n'ont pas pu être estimés.

La CL/F des femmes était réduite d'environ 16 % par rapport à celle des hommes. Cette diminution de clairance est retrouvée également dans les modèles de la littérature. La variabilité inter-patients (CV%) de la CL/F était de 33 %, ce qui s'accompagne d'une étendue de même ampleur en termes d'exposition dans une population recevant la même dose.

Le sexe et le poids sur la CL/F étaient les seules covariables significatives identifiées.

On retrouve dans la littérature que l'IMC est corrélé au sexe mais, l'effet de l'IMC sur la CL/F semble indépendant de l'effet du sexe (45). Une diminution de clairance suggèrerait une initiation de traitement à une dose plus faible cependant les dosages disponibles en cabozantinib ne permettent pas d'initier le traitement avec une concession de moins de 33% (soit 40 mg par jour) ce qui peut être à risque de sous dosage et de perte d'efficacité. Par ailleurs, malgré la significativité de ces covariables ces dernières ne permettent pas de maîtriser l'exposition au traitement car elles ne montrent pas de corrélation étroite avec l'exposition. Ceci constitue, un argument en faveur de la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique régulier pour le cabozantinib.

Les analyses post-hoc effectuées ne montrent pas d'influence de la prise de co-médication sur les molécules possédant des propriétés inhibitrices sur le CYP3A4. Ces analyses ont été effectuées sur un échantillon restreint de données provenant uniquement de l'IUCT-Oncopole. Toutefois, cela est cohérent avec les observations retrouvées dans le dossier d'évaluation du médicament où les études d'interactions montrent que le cabozantinib est peu sensible à l'effet d'un inhibiteur puissant tel que le kétoconazole. (46)

Le modèle PKPOP de Miles et al (43) qui décrit la PK du cabozantinib dans les cancers de la thyroïde en utilisant un modèle monocompartimental permettait une estimation des paramètres comparables à ceux retrouvés dans ce travail (table 5). Ce modèle présente également un délai d'absorption qui a lui été estimé, cela pouvant être la résultante de l'utilisation de bases de données provenant de trois études différentes, une étude de phase I décrivant l'escalade de dose, et deux études de phase III donc des données plus riches et apportant des informations sur la phase d'absorption.

De plus, les doses administrées à nos patients étaient moindres que celles de leur étude (20 mg à 120 mg vs 140 mg à 250 mg, respectivement).

Sur la base des graphiques diagnostiques, le modèle permet d'obtenir un bon ajustement des données. Néanmoins, il semble exister un biais dans l'estimation des concentrations élevées et tardives, comme en témoigne la figure 11. En effet, certaines concentrations élevées sont sous-estimées.

Les pcVPC (figure 13) ne montre pas de surestimation ou de sous-estimation de la variabilité inter-individuelle pour le modèle. Les médianes des concentrations observées sont présentes dans l'intervalle 5<sup>ème</sup> - 95<sup>ème</sup> percentile des concentrations médianes simulées, ce qui témoigne d'un modèle globalement performant.

La variabilité résiduelle, c'est-à-dire l'écart entre les concentrations individuelles prédites et les concentrations observées, est de 26% pour le modèle ce qui est conforme à ce qui est habituellement obtenu pour les analyses PKPOP appliquées à des données obtenues dans le cadre d'STP pour les médicaments administrés par voie orale(47–49) .

L'approche de pharmacocinétique de population a permis de quantifier une variabilité inter-individuelle et une variabilité inter-occasion (ou variabilité intra-patient.) La variabilité inter-occasion sur la CL/F observée a été de 19% indiquant que ce paramètre pharmacocinétique est susceptible de varier de manière inexpliquée pour un même individu.

Celle inter-individuelle indique que l'exposition plasmatique au médicament, varie de 33% entre les individus pour une même dose. Les causes des variabilités chez les ITK peuvent être de différentes sources. Par exemple Lacy et al ont identifié que l'hypocalcémie pouvait affecter indirectement la clairance du médicament via la stimulation de la synthèse du métabolite actif de la vitamine D, la 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>), et l'induction ultérieure du CYP3A4 par 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> (35).

Les ajustements de posologie effectués lors de la prise en charge des patients sont motivés par la survenue d'évènements indésirables (EI) du grade 1 au grade 3 (par ex., asthénie, diarrhées). Ce travail a donc évolué sur une problématique PK/PD qui s'articule autour de la prédiction de la survenue d'EI notamment lors du premier trimestre de traitement afin d'initier la concession de posologie en amont.

Les patients présentant une toxicité au premier trimestre de traitement avaient une AUC<sub>tau,ss</sub> significativement supérieur aux autres. Suite à cela, un seuil d'exposition basé sur l'AUC à l'équilibre a pu être établi. Ce seuil prédictif de la survenue de toxicité montre qu'une exposition supérieure à ce seuil était corrélée à une toxicité clinique et cela justifie les ajustements de posologie régulièrement faits en pratique courante.

Le seuil d'exposition pour l'AUC<sub>tau</sub> à l'équilibre pour notre étude a été de 17 700 ng/ml.h<sup>-1</sup>. Cette valeur correspond à un seuil de concentration moyenne à l'équilibre de 736 ng/ml et une concentration minimale à l'équilibre de 673 ng/ml, Ces résultats sont comparables à ceux publiés par Cerbone et al qui proposait un seuil de concentration moyenne à l'équilibre de 617,7 ng/mL.

Un effet indésirable grave a été défini dans les deux études comme une toxicité G3-4 ou une toxicité G2 qui a conduit à une concession de posologie ou à une interruption de traitement. Cependant cette évaluation réalisée par chaque clinicien ainsi que le seuil de tolérance de chaque patient ne sont pas forcément identiques.

Lacy et al ont proposé 3 valeurs de concentration moyenne à l'équilibre différentes, en effet les patients étaient répartis par groupe de dose (20 mg, 40 mg, 60 mg). La valeur d'exposition observée d'un patient typique pour la posologie la plus forte (c'est-à-dire 60 mg par jour) était de 1125 ng/mL. Ainsi, des concentrations supérieures aux valeurs d'expositions estimées ont été associées à un risque accru d'asthénie, d'hypertension et de diarrhée. Cependant, ces effets indésirables n'étaient pris en compte qu'une fois que le grade 3 ou plus était atteint.

En théorie, le STP doit être basé sur un prélèvement sanguin réalisé juste avant la prochaine prise de médicament cependant cela est rarement effectué à ce temps précis notamment car la contrainte de temps est difficilement applicable.

En utilisant la valeur obtenue lors du dosage, une analyse bayésienne pourra être effectuée grâce au modèle PKPOP développé afin de déterminer les paramètres PK individuels du patient, cela aura pour objectifs : de prédire l'AUC ou la Cmin à l'équilibre en se basant sur un prélèvement effectué à un temps différent que juste avant la prochaine prise (pour une comparaison à une valeur résiduelle optimale par exemple) et d'autre part estimer une AUC<sub>tau,ss</sub> ou une concentration moyenne à l'équilibre afin de prendre en compte l'exposition qui est liée à un risque d'apparition d'effets indésirables.

Cependant en régression multiple par le modèle de Cox, il a été observé qu'avoir une valeur d'AUC<sub>tau,ss</sub> supérieur à l'AUC seuil n'apparaît plus significatif ce qui justifie d'un STP répété tout au long du traitement, en effet cette perte de significativité montre que l'exposition au premier mois reste non prédictive à moyen et à long terme. Enfin, le facteur sexe est à prendre en compte de par son influence sur la PK mais également sur la PD, ce dernier à une significativité relative sur l'exposition à long terme cependant il semble tout de même y avoir une tendance des femmes à présenter un plus grand risque d'effets indésirables à moyen et à long terme. En revanche à court terme, l'influence du sexe disparaît lorsque l'exposition est prise en compte. L'effet sexe observé lors de l'analyse univariée au premier trimestre est donc un reflet de l'effet pharmacocinétique.

La particularité de l'approche a consisté à estimer des valeurs d'exposition en début de traitement pour en évaluer le potentiel prédictif, dans la littérature, les études PK/PD publiées jusqu'à présent ne faisaient qu'établir des corrélations entre une concentration et un événement (toxicité ou progression) quel que soit le délai d'apparition de l'événement. L'étude présentée ici démontre l'intérêt d'intégrer un STP précoce avant l'évaluation clinique initiale. En effet, la nature prédictive du résultat fournira aux cliniciens un « marqueur » sur lequel s'appuyer quant au choix de la dose à poursuivre.

Cependant, l'état général du patient, sa capacité à tolérer les effets indésirables et l'évolution de la maladie reste des facteurs que ce dernier devra également prendre en compte.

Cette étude présente cependant différentes limites, tout d'abord le modèle pharmacocinétique de population n'a pas été validé prospectivement, ensuite les données de toxicité ont été collectées de manière rétrospective sur un nombre limité de patient et provenant uniquement de l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse. Pour ce faire, une validation du modèle reste à faire par une des différentes méthodes classiquement utilisées comme un bootstrap par exemple qui consiste à créer une nouvelle base de données par n rééchantillonnages avec remplacement des individus à chaque échantillonnage à partir de la base de données initiale.

On compare ensuite les moyennes et écart type des n valeurs typiques obtenues aux résultats obtenus lors du modèle réalisé avec la base de données initiale.

D'autre part les dosages utilisés dans le modèle PKPOP qui a permis d'estimer paramètres PK individuels (PKi) étaient parfois fait à distance de l'apparition de la toxicité. Un paramètre PKi estimé sur une période du traitement a été utilisé pour estimer l'exposition sur une autre période du traitement, or il a été noté une IOV de 19% ce qui pose donc un risque d'approximation de l'estimation de l'AUC à l'équilibre.

Enfin ce travail ne s'est intéressé qu'à la relation exposition-toxicité cependant il serait également possible de recueillir les données de progression afin d'établir un seuil d'efficacité qui est peu étudié dans la littérature actuelle.

Une application du modèle à des dosages permettant d'estimer des AUC sur la même période permettrait donc de confirmer ce seuil. De plus l'étude des relations exposition-réponse basée sur les critères RECIST pourrait être envisagé afin de définir également un seuil d'efficacité. Après validation, ce seuil pourrait être appliqué en routine hospitalière.

## CONCLUSION

Un modèle PKPOP a été développé pour décrire de manière adéquate la pharmacocinétique du cabozantinib. Des covariables ont été mises en évidence montrant notamment une différence d'élimination entre les hommes et les femmes. Un seuil d'exposition prédictif de la toxicité a été défini.

Ce modèle est plus facile d'utilisation que ceux décrits précédemment, avec moins de compartiments, une absorption unique et présente peu de covariables.

Une confirmation des relations PK/PD du cabozantinib a été effectuée ainsi que la description d'une relation exposition/toxicité en déterminant un seuil d'exposition prédictif de l'apparition d'un effet indésirable à court terme.

Cela renforce l'intérêt du STP du cabozantinib en routine qui peut ainsi fournir aux cliniciens un élément supplémentaire sur lequel s'appuyer pour optimiser le traitement, dès la première évaluation de la tolérance (au premier mois).

## BIBLIOGRAPHIE

1. CPESMOetudeCABONEvdef15102018.pdf.
2. cabometryx-epar-product-information\_fr.pdf.
3. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* juill 2016;17(7):917-27.
4. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 20 févr 2017;35(6):591-7.
5. Checkmate 9ER [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://www.ipсен.com/fr/press-releases/ipсен-annonce-des-resultats-preliminaires-positifs-de-letude-pivotal-de-phase-iii-checkmate-9er-évaluant-cabometryx-cabozantinib-en-combinaison-avec-opdivo-nivolumab-chez-des/>
6. Cancers\_en\_France-Essentiel\_Faits\_et\_chiffres-2018.pdf.
7. Perrine AL. L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE EN FRANCE : PRÉVALENCE, TRAITEMENT ET CONTRÔLE EN 2015 ET ÉVOLUTIONS DEPUIS 2006 / HYPERTENSION IN FRANCE: PREVALENCE, TREATMENT AND MANAGEMENT IN 2015 AND TEMPORAL TRENDS SINCE 2006.
8. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-du-comite-de-cancerologie-de-lassociation-francaise-durologie-actualisation-2022-2024-prise-en-charge-du-cancer-du-rein/?date=&themes=&search=#1>
9. Institut National du Cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-rein/Diagnostic>
10. Recommandation uroFrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2018-2020-prise-en-charge-du-cancer-du-rein/>
11. Mileto A, Nelson RC, Paulson EK, Marin D. Dual-Energy MDCT for Imaging the Renal Mass. *Am J Roentgenol.* juin 2015;204(6):W640-7.
12. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
13. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal Function After Nephron-sparing Surgery Versus Radical Nephrectomy: Results from EORTC Randomized Trial 30904. *Eur Urol.* févr 2014;65(2):372-7.
14. Capitanio U, Larcher A, Terrone C, Antonelli A, Volpe A, Fiori C, et al. End-Stage Renal Disease After Renal Surgery in Patients with Normal Preoperative Kidney Function:

Balancing Surgical Strategy and Individual Disorders at Baseline. *Eur Urol.* oct 2016;70(4):558-61.

15. Gratzke C, Seitz M, Bayrle F, Schlenker B, Bastian PJ, Haseke N, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int.* août 2009;104(4):470-5.
16. Flanigan RC, Roy V, Crawford ED. Nephrectomy Followed by Interferon Alfa-2b Compared with Interferon Alfa-2b Alone for Metastatic Renal-Cell Cancer. *N Engl J Med.* 2001;
17. Mickisch G, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *The Lancet.* sept 2001;358(9286):966-70.
18. Bex A. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib The SURTIME Randomized Clinical Trial [Internet]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2718007>
19. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2 août 2018;379(5):417-27.
20. Escudier B, Szczylik C, Negrier S, Desai AA, Hutson TE, Schwartz B, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;
21. Motzer RJ, Bukowski RM, Szczylik C, Baum CM. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;
22. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of Life in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib or Interferon Alfa: Results From a Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 1 août 2008;26(22):3763-9.
23. 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.* avr 2013;49(6):1287-96.
24. 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.* 22 août 2013;369(8):722-31.
25. Hutson TE, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Shparyk Y, Bair AH, et al. Axitinib Versus Sorafenib in First-Line Metastatic Renal Cell Carcinoma: Overall Survival From a Randomized Phase III Trial. *Clin Genitourin Cancer.* févr 2017;15(1):72-6.
26. Motzer RJ. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial

[Internet]. Disponible sur:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1470204513700937>

27. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, Sanford B, Michaelson MD, Hahn O, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer*. mai 2018;94:115-25.
28. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. mai 2019;30(5):706-20.
29. Shen C, Kaelin WG. The VHL/HIF axis in clear cell renal carcinoma. *Semin Cancer Biol*. févr 2013;23(1):18-25.
30. Schödel J, Grampp S, Maher ER, Moch H, Ratcliffe PJ, Russo P, et al. Hypoxia, Hypoxia-inducible Transcription Factors, and Renal Cancer. *Eur Urol*. avr 2016;69(4):646-57.
31. Hara T, Kimura A, Miyazaki T, Tanaka H, Morimoto M, Nakai K, et al. Cabozantinib inhibits AXL- and MET-dependent cancer cell migration induced by growth-arrest-specific 6 and hepatocyte growth factor. *Biochem Biophys Res Commun*. mars 2020;21:100726.
32. Yakes FM, Chen J, Tan J, Yamaguchi K, Shi Y, Yu P, et al. Cabozantinib (XL184), a Novel MET and VEGFR2 Inhibitor, Simultaneously Suppresses Metastasis, Angiogenesis, and Tumor Growth. *Mol Cancer Ther*. 1 déc 2011;10(12):2298-308.
33. Prescription Cabozantinib CABOMETYX IPSEN (1).pdf.
34. Cabometyx-PM-FR-6Oct2021.pdf.
35. 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*. juin 2018;81(6):1071-82.
36. Mould D, Upton R. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development-Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol*. avr 2013;2(4):38.
37. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2014. 1 p.
38. La pharmacocinétique : les fondamentaux. 2018. (Edimark).
39. Bonate L. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation. Springer. 2011.
40. Reisfeld B, Mayeno AN, éditeurs. Computational Toxicology: Volume II [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2013 [cité 28 sept 2023]. (Methods in Molecular Biology; vol. 930). Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/978-1-62703-059-5>

41. Bauer RJ. NONMEM Tutorial Part I: Description of Commands and Options, With Simple Examples of Population Analysis. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* août 2019;8(8):525-37.
42. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-Corrected Visual Predictive Checks for Diagnosing Nonlinear Mixed-Effects Models. *AAPS J.* juin 2011;13(2):143-51.
43. Miles D, Jumbe NL, Lacy S, Nguyen L. Population Pharmacokinetic Model of Cabozantinib in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma and Its Application to an Exposure-Response Analysis. *Clin Pharmacokinet.* janv 2016;55(1):93-105.
44. Lacy S, Nielsen J, Yang B, Miles D, Nguyen L, Hutmacher M. Population exposure–response analysis of cabozantinib efficacy and safety endpoints in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2018;81(6):1061-70.
45. Miles DR, Wada DR, Jumbe NL, Lacy SA, Nguyen LT. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of tumor growth kinetics in medullary thyroid cancer patients receiving cabozantinib. *Anticancer Drugs.* avr 2016;27(4):328-41.
46. Gerner B, Scherf-Clavel O. Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling of Cabozantinib to Simulate Enterohepatic Recirculation, Drug–Drug Interaction with Rifampin and Liver Impairment. *Pharmaceutics.* 22 mai 2021;13(6):778.
47. Imbs DC, Négrier S, Cassier P, Hollebecque A, Varga A, Blanc E, et al. Pharmacokinetics of pazopanib administered in combination with bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol.* juin 2014;73(6):1189-96.
48. Houk BE, Bello CL, Kang D, Amantea M. A Population Pharmacokinetic Meta-analysis of Sunitinib Malate (SU11248) and Its Primary Metabolite (SU12662) in Healthy Volunteers and Oncology Patients. *Clin Cancer Res.* 1 avr 2009;15(7):2497-506.
49. Diekstra M, Fritsch A, Kanefendt F, Swen J, Moes D, Sörgel F, et al. Population Modeling Integrating Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Pharmacogenetics, and Clinical Outcome in Patients With Sunitinib-Treated Cancer. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* sept 2017;6(9):604-13.

## Résumé

### Etude des relations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) du cabozantinib.

Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) utilisé pour le traitement du cancer du rein à un stade avancé. Il présente une variabilité pharmacocinétique inter-individuelle importante et un profil de toxicité imposant souvent des diminutions de dose. Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) se met en place, basé sur les relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques observées au cours de son développement clinique mais aussi post-AMM. Ce travail a pour but d'étudier les relations pharmacocinétiques pharmacodynamiques (PK/PD) du cabozantinib dans le cadre de ce suivi.

557 concentrations plasmatiques en cabozantinib correspondant à 270 patients obtenus dans le cadre d'un STP provenant de 5 centres ont été analysées par une approche de population au moyen du logiciel NONMEM® afin de déterminer les paramètres PK moyens et les covariables pertinentes au sein de la population et les paramètres PK individuels (PKi). L'analyse PK/PD a été réalisée à partir des données d'un centre pour lesquels les données de toxicités étaient disponibles. Les PKi issus de l'analyse PK ont été utilisés pour estimer les aires sous courbe à l'équilibre ( $AUC_{\tau,ss}$ ) obtenues au premier mois selon les doses réellement reçues. La corrélation entre  $AUC_{\tau,ss}$  et l'apparition d'une toxicité cliniquement pertinente lors du premier trimestre de traitement a été évaluée par une régression logistique multivariée à l'aide du logiciel R. La survenue d'une toxicité était définie comme tout effet indésirables nécessitant une pause thérapeutique, une concession de dose ou un arrêt du traitement.

Les concentrations plasmatiques de cabozantinib ont été correctement décrites par un modèle monocompartimental d'absorption et d'élimination d'ordre 1. Parmi les covariables recueillies (âge, sexe, poids, taille, albuminémie, statut OMS), seul le poids et le sexe ont montré une influence significative sur la clairance apparente ( $CL/F$ ). Les données de toxicité ont pu être retrouvées pour 84 patients. Ceux présentant une toxicité avaient une  $AUC_{\tau,ss}$  moyenne significativement supérieure par rapport aux patients n'ayant pas présenté de toxicité (19 800  $ng/ml.h^{-1}$  contre 15 100  $ng/ml.h^{-1}$ ;  $p = 0,024$ ). La courbe ROC obtenue à partir de notre étude a défini une AUC seuil de toxicité du médicament de 17 740  $ng/ml.h^{-1}$ . La survenue médiane de toxicité pour les patients ayant une AUC supérieure à ce seuil est de 2,2 mois contre 5,8 mois pour ceux ayant une AUC inférieure à ce seuil ( $p = 0,02$ ). Après analyse multivariée, une  $AUC_{\tau,ss}$  supérieure au seuil était significativement associée à l'apparition d'une toxicité (OR = 5,52 [2,1-15,3],  $p < 0,001$ ) ainsi qu'un score OMS > 1 (OR = 12,2 [1,7-253],  $p = 0,032$ ).

Les toxicités sévères sont associées à une exposition plus élevée au médicament. Le seuil d'AUC obtenu (auquel correspond une concentration moyenne de 740  $ng/ml$ ) nécessite d'être validé sur une cohorte prospective mais ce dernier corrobore la valeur précédemment proposée par Cerbone et al pour la concentration minimale à l'état d'équilibre (i.e., 617,7  $ng/mL$ ) comme valeur seuil toxique. Ces résultats renforcent la pratique du STP pour ce médicament.

**Mots clés** : cabozantinib, ITK, PK/PD, suivi thérapeutique pharmacologique, toxicité.