



HAL
open science

Étude de la pharmacocinétique du pazopanib en association avec le cisplatine à partir de données issues d'un essai de phase I

Diane-Charlotte Imbs

► **To cite this version:**

Diane-Charlotte Imbs. Étude de la pharmacocinétique du pazopanib en association avec le cisplatine à partir de données issues d'un essai de phase I. Sciences pharmaceutiques. 2014. dumas-01109493

HAL Id: dumas-01109493

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01109493>

Submitted on 26 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE BORDEAUX – COLLEGE SCIENCES DE LA SANTE
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2014

Thèse n° 109

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Obtenu après soutenance du

**Mémoire de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES D'INNOVATION
PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE**

Présenté et soutenu publiquement devant le jury inter-régional du sud-ouest

Par

Diane-Charlotte IMBS

née le 7 mars 1988 à Thann (68)

Le 30 octobre 2014 à Toulouse

**ETUDE DE LA PHARMACOCINETIQUE DU PAZOPANIB EN
ASSOCIATION AVEC LE CISPLATINE DANS LE CADRE
D'UN ESSAI DE PHASE I**

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Pr Etienne CHATELUT

JURY

Monsieur le Pr Pierre VERHAEGHE
Monsieur le Dr Stéphane BOUCHET
Madame le Pr Dominique BREILH
Madame le Dr Christine CHEVREAU

PRESIDENT
ASSESEUR
ASSESEUR
ASSESEUR

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
I. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	3
A. Etude de phase I – généralités	3
1. Etude de phase I des médicaments cytotoxiques.....	4
2. Etude de phase I des thérapies ciblées.....	5
3. Etude de phase I de médicaments anticancéreux en association.....	6
a) Intérêt des études de phase I de médicaments en association en oncologie	6
b) Mise en place d'une étude de phase I en association.....	7
c) Schéma d'escalade de doses des études de phase I en association	9
d) Intérêt de la pharmacocinétique dans les études de phase I en association	13
B. Pharmacologie du pazopanib.....	15
1. Propriétés pharmacodynamiques	15
2. Propriétés pharmacocinétiques	17
3. Effets indésirables.....	18
a) Diarrhée.....	18
b) Hypertension artérielle.....	19
c) Nausées	19
d) Asthénie	19
e) Anomalies biologiques.....	19
4. Comparaison avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase.....	21
5. Interactions médicamenteuses	21
C. Pharmacologie du cisplatine.....	22
1. Propriétés pharmacodynamiques	22
2. Propriétés pharmacocinétiques	24
3. Schémas d'administration.....	25
4. Effets indésirables.....	25
5. Interactions médicamenteuses et contre-indications	26
a) Interactions médicamenteuses	26
b) Contre-indications.....	27
D. La pharmacologie de l'aprépitant.....	27

1.	Propriétés pharmacodynamiques	27
2.	Propriétés pharmacocinétiques	28
3.	Indication et schéma d'administration.....	28
4.	Effets indésirables.....	29
5.	Interactions médicamenteuses	29
6.	Contre-indications	31
II.	TRAVAUX PERSONNELS.....	31
A.	Rationnel de l'étude PACIFIK : association pazopanib-cisplatine	31
B.	Patients et méthodes	33
1.	Etude clinique	33
a)	Schéma de l'étude	33
b)	Patients.....	34
2.	Schéma d'escalade de dose « 3+3 »	37
3.	Définition de la Toxicité Dose-Limitante (DLT pour « <i>Dose Limiting Toxicity</i> ») ..	38
4.	Schéma d'administration du pazopanib et du cisplatine	39
a)	Schéma de traitement « normal ».....	39
b)	Schéma de traitement « inversé »	40
5.	Protocole d'investigation pharmacocinétique pour le pazopanib et le cisplatine.....	40
C.	Méthodes analytiques	43
1.	Dosage du pazopanib.....	43
a)	Réactifs	43
b)	Phase pré-analytique	43
c)	UPLC-MS/MS	44
2.	Dosage du cisplatine	44
a)	Réactifs	44
b)	Phase pré-analytique	45
c)	Spectrophotométrie d'absorption atomique.....	46
D.	Analyses pharmacocinétiques.....	46
1.	Analyse KINETICA : analyse pharmacocinétique modèle indépendante.....	46
2.	Analyse NONMEM : analyse pharmacocinétique modèle dépendante	47
a)	Modèle pharmacocinétique du pazopanib	47
b)	Analyse de pharmacocinétique de population du cisplatine	51

E. Résultats	53
1. Etude clinique	53
a) Caractéristiques démographiques et cliniques	53
b) Détermination de la Dose Maximale Tolérée	54
2. Dosage du pazopanib	55
3. Dosage du cisplatine	55
4. Analyses pharmacocinétiques du pazopanib	55
a) Analyse modèle indépendante	55
b) Modèle de pharmacocinétique de population	57
c) Evaluation de l'ajustement du modèle pharmacocinétique du pazopanib	59
5. Analyses pharmacocinétiques du cisplatine	61
a) Modèle de pharmacocinétique de population	61
b) Evaluation de l'ajustement du modèle pharmacocinétique du cisplatine	63
F. Discussion	64
G. Conclusion-perspectives	69
BIBLIOGRAPHIE	71

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

Monsieur le Professeur Pierre Verhaeghe,

Professeur des universités à la faculté de pharmacie de Toulouse

Vous me faites un grand honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Etienne Chatelut, Directeur de thèse

Professeur des universités, praticien hospitalier à Toulouse

Je vous suis très reconnaissante de m'avoir accueillie dans votre laboratoire pour m'avoir permis de découvrir le domaine de la pharmacocinétique en pratique clinique. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être à la fois mon directeur de thèse, mon tuteur de cursus d'internat et pour m'avoir fait confiance dans ce travail. Vous avez toujours fait preuve d'une grande disponibilité. Soyez assuré de toute mon estime et ma profonde gratitude.

Madame le Professeur Dominique Breilh,

Professeur des universités, praticien hospitalier à Bordeaux

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être membre du jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Stéphane Bouchet,

Maître des conférences des universités, praticien hospitalier à Bordeaux

Je vous remercie sincèrement de l'intérêt que vous avez bien voulu me témoigner en acceptant de siéger dans ce jury. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Christine Chevreau,

Oncologue praticien hospitalier à l'Institut Universitaire du Cancer à Toulouse

Je suis très honorée de votre présence au sein de mon jury et vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde gratitude.

FIGURES

Figure 1. Stratégies d'escalade de dose d'une étude de phase I (30).	10
Figure 2. Recherche de la RP2D de l'association de deux médicaments (A et B) (32).....	12
Figure 3. Etude de l'interaction pharmacocinétique d'un médicament A, administré par voie intraveineuse, en association avec un médicament B, administré par voie orale, dans le cadre d'une étude de phase I (31).	14
Figure 4. Mécanisme d'action pharmacologique du pazopanib (34).	16
Figure 5. Principales toxicités du pazopanib (données issues de la phase III pazopanib <i>versus</i> placebo) (28).	20
Figure 6. Structure du cisplatine (A), du carboplatine (B) et de leur métabolite actif, le diaquaplatine (C).	23
Figure 7. Schéma standard d'incrémentation des doses « 3+3 ».....	38
Figure 8. Schéma d'investigation pharmacocinétique du pazopanib et du cisplatine pour les patients du palier « séquence normale ».....	42
Figure 9. Schéma d'investigation pharmacocinétique du pazopanib et du cisplatine pour les patients du palier « séquence inversée ».	42
Figure 10. Modèle à 2 compartiments avec une absorption d'ordre 1 utilisé pour l'analyse de données de pazopanib.....	48
Figure 11. Evolution des concentrations minimales entre les différents jours d'investigations pharmacocinétiques et entre les deux cycles de traitement.....	57
Figure 12. Graphiques d'évaluation du modèle pharmacocinétique de pazopanib pour les données du cycle 1.	61
Figure 13. Profil pharmacocinétique moyen des concentrations de cisplatine des patients du schéma inversé de l'étude PACIFIK au cycle 1 et 2.....	63
Figure 14. Graphique d'évaluation du modèle pharmacocinétique du cisplatine pour les données du cycle 1	64

TABLEAUX

Tableau 1. Paliers de doses de pazopanib et de cisplatine prévus par le protocole PACIFIK.	40
Tableau 2. Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion dans l'étude PACIFIK.	53
Tableau 3. Détermination de la Dose Maximale Tolérée	54
Tableau 4. AUC _{0-24h} déterminées par la méthode des trapèzes à l'aide du logiciel KINETICA.	56
Tableau 5. Paramètres pharmacocinétiques correspondant au modèle final de PK de population.....	58
Tableau 6. Clairances moyennes de cisplatine au cycle 1 et au cycle 2 pour les patients du palier « schéma de traitement inversé ».	62

ABREVIATIONS

ALAT : ALanine AminoTransferase

ASAT : ASpartate AminoTransferase

ATP : Adenosine Tri Phosphate

AUC : « *Area Under the Curve* » = Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques

AUC τ ,ss : « *Area Under the Curve at steady state* » = Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre entre deux prises (intervalle τ)

AVC : Accident Vasculaire Cérébrale

BCRP : « *Breast Cancer Resistance Protein* »

CL : Clairance

C_{max} : Concentration maximale plasmatique

C_{min} : Concentration minimale plasmatique

C_{min,ss} : Concentration minimale plasmatique à l'état d'équilibre

C_{moy} : Concentration moyenne plasmatique

CQI : Contrôle Qualité Interne

CV : Coefficient de Variation

CYP450 : Cytochrome P450

CYP3A4 : Cytochrome P450 sous famille 3A4

DLT : « *Dose Limiting Toxicity* » = Toxicité limitant la dose

DMF : DiMéthylFormamide

DMT : Dose Maximale Tolérée

EBE : « *Empirical Bayesian Estimator* »

EFS : Etablissement Français du Sang

EMA : « *European Medicines Agency* »

EGFR : « *Epidermal Growth Factor Receptor* »

F : Coefficient de biodisponibilité

FEV : Fraction d'Ejection Ventriculaire

GB : Globule Blanc

FGF : « *Fibroblast growth Factor Receptor* »

FOCE : « *First Order Conditional Estimation* »

FOCE-I : « *First Order Conditional Estimation – Interaction* »

HB : Hémoglobine

HER2 : « *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* »

HTA : Hypertension artérielle

INR : Indice National de Référence

IOV : Variabilité Inter-Occasion

ITK : Inhibiteur de tyrosine kinase

J : Jour

Ka : constante d'Absorption

Max : Maximum

Min : Minimum

N: Normal

NCI-CTC : « *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* »

NPDE : « *Normalised Prediction Discrepancy Errors* »

OATP : « *Organic Anion Transporting Polypeptides* »

OCT : « *organic cation transporteur* »

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Pression Artérielle

PD : Pharmacodynamie

PDGFR : « *Platelet Derived Growth Factor Receptor* »

PK : Pharmacocinétique

PgP : P-glycoProtéine

PM : Poids Moléculaire

RH : Récepteurs Hormonaux

ROS : « *Reactive Oxygen Species* »

RPM : Rotation Par Minute

SAA : Spectrophotométrie d'Absorption Atomique

TP : Taux de prothrombine

TCA : Temps de Céphaline Activée

TSH : « *Thyroid Stimulating Hormone* »

TV : « *Typical Value* »

UGT1A1 : UDP glycuronosyltransferase 1A1

UPLC-MS/MS : « *Ultra Performance Liquid Chromatography* » couplée à un spectromètre de Masse en tandem

V: Volume de Distribution

VEGF : « *Vascular Endothelial Growth Factor* »

VEGFR : « *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* »

VPC : « *Visual Predictive Check* »

INTRODUCTION

En France, entre 1980 et 2012, l'incidence du cancer (nombre de nouveaux cas de cancer par an) a considérablement augmenté chez l'homme comme chez la femme (respectivement +107,6 et +111,4%). En effet, l'incidence des cancers en 2012 en France a été estimée à près de 355 000, 200 000 et 155 000 nouveaux cas respectivement chez les hommes et les femmes. Chez l'homme, ce sont les cancers de la prostate, du poumon, et colorectaux qui sont les plus fréquents, avec respectivement 58 000, 28 000 et 23 000 nouveaux cas par an en 2012. Chez la femme, le cancer du sein se substitue à celui de la prostate et par conséquent, le cancer du sein, colorectal et du poumon sont les plus fréquents, avec respectivement, 49 000, 19 000, 11 000 nouveaux cas en 2012. Par rapport à l'année 2000, le cancer de la prostate a encore accentué sa croissance pour être désormais le cancer le plus fréquent (tous sexes confondus).

La prise en compte des modifications démographiques de la population française ces 32 dernières années montre que 34% de l'augmentation de nouveaux cas est due à l'accroissement de la population, et 28% à son vieillissement (le risque de cancer augmentant avec l'âge).

Concernant les données de mortalité, le nombre de décès dû au cancer entre 1980 et 2012 a augmenté de 11 % chez l'homme et de 20,3 % chez la femme. Cette hausse est attribuable à l'évolution démographique (augmentation et vieillissement de la population) alors que le risque de décéder a diminué notablement, la diminution étant plus marquée chez l'homme. Cette diminution du taux de mortalité est en moyenne de -2,5% par an chez l'homme et de -1,2% chez la femme. Ainsi pour l'ensemble des cancers, l'évolution au cours du temps de l'incidence et de la mortalité est divergente, avec une augmentation de l'incidence, et une baisse de la mortalité. Cette divergence s'explique en particulier par l'évolution croisée des cancers les plus agressifs, dont l'incidence chute ces dernières années (par exemple les cancers de l'œsophage, de l'estomac et des voies aérodigestives supérieures) et des cancers de pronostic plus favorables (cancer du sein et de la prostate) en augmentation, mais également par des diagnostics de plus en plus précoces avec davantage de cas diagnostiqués (1).

Il est cependant impensable de considérer que cette diminution de la mortalité ne soit due qu'à cette évolution croisée, sans pouvoir imaginer que l'ensemble de l'arsenal thérapeutique déployé depuis déjà de nombreuses années n'y apporte ses bénéfices. Effectivement d'immenses progrès scientifiques dans des domaines variés tels que le diagnostic, les techniques chirurgicales, radiothérapeutiques, ou encore chimiothérapeutiques, ont permis

d'améliorer de façon considérable, la prévention, le traitement mais également la qualité de vie des patients atteints de pathologies tumorales.

Pendant de nombreuses années, la chirurgie était le seul recours thérapeutique. Peu à peu, l'émergence des chimiothérapies dites conventionnelles (agents cytotoxiques), a révolutionné la prise en charge des patients, notamment en augmentant de façon significative le pronostic vital. L'inconvénient de cette approche est la relative non spécificité de ces médicaments qui ne peuvent épargner les cellules saines. Il s'ensuit alors de nombreux effets indésirables tels que l'alopecie, les troubles digestifs, ou encore la myélosuppression. La chimiothérapie présente un faible index thérapeutique limitant son utilisation.

Depuis plusieurs années, les nombreuses découvertes en biologie moléculaire et en pharmacologie ont débouché sur des nouveaux axes thérapeutiques. En effet, avec l'apparition des thérapies ciblées, le traitement des cancers a pris un nouvel élan. A la différence de la chimiothérapie classique, le concept des thérapies ciblées repose sur une connaissance approfondie des mécanismes moléculaires et pharmacologiques impliqués dans la cancérogenèse. Le développement de ces classes de molécules n'a été rendu possible que par les progrès réalisés dans la compréhension de la machinerie protéique de la cellule. C'est grâce à la modélisation des protéines « normales » et de leur équivalent « anormal », conséquence de certaines mutations, que l'on a pu parfois comprendre le fonctionnement aberrant de la cellule cancéreuse. Ainsi le développement des thérapies ciblées est guidé par des principes rationnels permettant de bloquer le fonctionnement souvent anormal d'une ou plusieurs protéines dans la cellule cancéreuse. Les thérapies ciblées soulèvent donc aujourd'hui un grand espoir en cancérologie, car elles agissent sur des anomalies biologiques spécifiques des cellules tumorales, avec pour avantage théorique, un index thérapeutique plus large et un ciblage plus précis des cellules tumorales.

Dans le but d'accélérer le développement de traitements antinéoplasiques, d'offrir aux patients l'opportunité d'avoir accès à des traitements innovants issus de la recherche fondamentale, l'industrie pharmaceutique, en collaboration avec les services médicaux, met tout en œuvre afin d'améliorer le traitement et la prise en charge de patients atteints de diverses pathologies tumorales. A l'heure actuelle, de nombreux cancers restent malheureusement en attente de traitements approuvés et efficaces. Dans l'optique d'élargir l'arsenal des stratégies thérapeutiques anticancéreuses, de nombreux laboratoires ainsi que des structures publiques telles que les centres de recherche de lutte contre le cancer réalisent des essais cliniques impliquant notamment des thérapies ciblées. Associer des agents cytotoxiques à ces nouvelles molécules est susceptible d'améliorer l'efficacité antitumorale. L'étude de ces

associations reste également un excellent moyen d'approfondir les connaissances disponibles sur de nouvelles molécules afin d'en améliorer la pratique médicale.

En 2010, le « Groupe de Essais précoces » en collaboration avec la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), mettent en place l'étude de phase I PACIFIK, évaluant l'association de traitement pazopanib - cisplatine dans le traitement de tumeurs solides avancées chez des patients en situation d'échec thérapeutique aux traitements usuels. Cette étude de phase I a fait l'objet de cette thèse d'exercice. Au cours de ce travail, nous étudierons l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine à l'aide de différentes méthodologies pharmacocinétiques.

I. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

A. Etude de phase I – généralités

Les études de phase I font suite aux études précliniques réalisées chez l'animal et constituent la première administration d'un traitement expérimental à l'Homme (« *first-in-man study* »). Ces études non thérapeutiques, exploratoires, s'effectuent chez des patients en situation de rechute, réfractaires à l'ensemble des thérapies standards disponibles. Bien que l'étude de l'efficacité thérapeutique ne constitue pas l'objectif principal des essais de phase I (*a contrario* des phases II et III), ces essais précoces peuvent toutefois être considérés comme un dernier recours thérapeutique pour le patient inclus (2).

Les études de phase I permettent d'avoir une meilleure connaissance du produit médical expérimental chez l'Homme. En effet, elles visent à déterminer la Dose Maximale Tolérée (DMT), identifier les effets indésirables chez l'Homme en terme qualitatif et quantitatif, déterminer la dose recommandée de la molécule pour les études ultérieures, évaluer le profil pharmacocinétique (PK). Elles permettent donc d'évaluer le profil de tolérance du médicament (3).

La finalité d'une étude de phase I est de déterminer la dose optimale du traitement expérimental pour les futures études de phase II. Pour cela des cohortes de patients sont incluses et traitées à des doses croissantes, selon un schéma dit d'escalade de dose. Toutefois, la conduite et les critères de jugement de ces essais varieront selon qu'ils évaluent des candidats médicaments cytotoxiques ou des thérapies ciblées (4).

1. Etude de phase I des médicaments cytotoxiques

Les médicaments cytotoxiques sont considérés comme non spécifiques des tissus cancérigènes, et sont définis, par l'agence européenne des produits de santé (« *European Medicine Agency* » EMA), comme « pouvant induire des dommages cellulaires irréversibles par le biais d'interférence avec l'ADN, la mitose, etc... ». Nous pouvons donc considérer que plus la dose administrée augmente, plus les chances d'efficacité, mais aussi les risques de toxicités sont importants. Par conséquent, dans le cadre des essais de phase I des médicaments cytotoxiques, la toxicité est utilisée comme le critère de jugement principal pour la définition de la DMT (5).

Du fait de la toxicité importante de ces traitements et du risque mutagène des cytotoxiques chez l'homme, ces essais sont généralement réalisés sur des sujets volontaires atteints d'une pathologie maligne réfractaire à l'ensemble des thérapies standards. De plus, ces études sont basées sur un faible nombre de patients (une trentaine de patients en moyenne), parmi lesquelles les hommes sont généralement légèrement plus nombreux, plutôt jeunes (médiane de 57 ans) et très majoritairement caucasiens (6,7).

L'escalade de dose est menée sur des cohortes correspondant à doses croissantes de traitement expérimental jusqu'à ce que la dose entraîne un pourcentage prédéfini de toxicités dites doses limitantes (« *Dose Limiting Toxicity* », DLT). La dose initiale de l'escalade de dose est déterminée à partir des précédentes études précliniques animales, et correspond habituellement au $1/10^{\text{ème}}$ de la dose entraînant une toxicité sévère voire létale chez 10% des rongeurs, si, et seulement si, cette dose n'induit pas de toxicité majeure et irréversible chez une espèce de non-rongeur. Dans ce cas, $1/6^{\text{ème}}$ de la dose la plus haute n'induisant pas de toxicité majeure chez les non-rongeurs sera utilisée comme dose de départ (8). Il s'agit de trouver un compromis entre efficacité et toxicité, en choisissant une dose suffisamment faible pour éviter des toxicités graves dès le premier palier de dose, et suffisamment importante pour que ce premier palier et les suivants n'obèrent pas la possibilité d'obtenir un effet thérapeutique.

Le critère d'évaluation étant la toxicité, il convient d'établir préalablement dans le protocole d'essais cliniques une définition précise de ces DLTs. Celles-ci sont considérées comme étant des toxicités inacceptables (du fait de leur sévérité et/ou leur irréversibilité), imputables au traitement à l'étude et sont généralement définies grâce aux critères standardisés de toxicité du NCI (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* NCI CTCAE version 4.0). La NCI-CTC répertorie une liste non exhaustive d'effets indésirables, gradués de 0 à 4 selon la toxicité. Un effet indésirable est considéré comme toxicité limitant

l'incrémentation de dose à partir du grade 3 pour les effets non hématologiques et du grade 4 pour les toxicités hématologiques et lorsque celui-ci est directement imputable au médicament étudié (8).

L'escalade de dose cesse lorsqu'un pourcentage cible de patients, prédéfini dans le protocole, présentera une DLT lors du premier cycle de traitement. Ce pourcentage est habituellement de 33% pour les essais de phase I investiguant des composés cytotoxiques. A ce pourcentage de 33% correspond le schéma dit « 3+3 », qui est le schéma d'inclusion de patients le plus fréquemment utilisé dans les études de phase I, et notamment celui employé pour cette étude (voir détail page 43).

2. Etude de phase I des thérapies ciblées

L'EMA décrit les thérapies ciblées comme un « groupe hétérogène de composés, dont la toxicité ne peut être utilisée comme un critère de jugement approprié pour la détermination des doses et schémas de traitement optimaux » pour les phases de développement ultérieures (4). A l'inverse des chimiothérapies cytotoxiques conventionnelles (induisant une régression tumorale), les thérapies ciblées ou les composés non-cytotoxiques, présentent soit une activité cytotoxique sélective vis-à-vis des cellules tumorales, soit une activité cytostatique (inhibition de la croissance tumorale, prévention de métastases) par action sur une cible spécifique. Ces composés bénéficient donc d'un index thérapeutique plus large que les composés cytotoxiques (9). En effet, les thérapies ciblées modulent les voies de signalisation aberrantes spécifiques dans les cellules cancéreuses, épargnant le plus souvent les tissus sains (10). L'efficacité et la toxicité de ces médicaments ne sont donc pas forcément corrélées à la dose. Un bénéfice clinique peut être observé à des doses inférieures à celles induisant une toxicité significative, doses donc inférieures à la DMT.

Par conséquent, il est souvent proposé que ces études de phase I soient menées afin de déterminer une dose biologiquement active en complément des objectifs classiques d'une phase I (détermination de la DMT, étude PK, étude pharmacodynamique (PD)...) (11). Cependant, l'identification de cette dose biologiquement active s'avère complexe, car elle repose sur la détermination lors des études précliniques, de la cible thérapeutique, du mécanisme d'action du médicament à l'étude et de biomarqueurs d'activité (8).

D'autres critères ont donc été proposés afin de déterminer la dose optimale recommandée, tel que l'inhibition d'une cible thérapeutique au sein de la tumeur (ou dans un tissu de substitution), ou encore la détection d'un niveau d'exposition plasmatique significatif (10,11).

L'inhibition d'une cible tumorale suppose cependant que celle-ci soit accessible. La multiplicité des biopsies pose non seulement un problème éthique mais restreint également la population à des patients ayant un site tumoral accessible. De plus, les tissus tumoraux présentent une grande hétérogénéité, ce qui rend l'interprétation des résultats difficile. Finalement, il est préférable que l'inhibition de la cible soit établie préalablement, lors des études précliniques.

Les critères pharmacocinétiques, tel que l'atteinte d'un niveau de concentration plasmatique peuvent aider au choix de la dose recommandée. Cependant, des études précliniques PK/PD sont nécessaires afin de démontrer une corrélation entre l'exposition plasmatique et l'activité biologique (inhibition d'une cible, activité antitumorale).

Finalement, même si l'étude de la toxicité s'avère moins appropriée dans la détermination de la dose recommandée au sein des études évaluant les thérapies ciblées, sa description reste néanmoins primordiale. En effet, contrairement aux agents cytotoxiques, les thérapies ciblées nécessitent pour être efficace, une administration continue et prolongée pouvant engendrer des toxicités retardées, chroniques ou cumulatives. Par conséquent, il s'avère primordial de les prendre en compte et d'élargir la période d'observation par rapport aux cytotoxiques pour lesquels la survenue ou non d'une DMT pour un patient est évaluée pour le seul premier cycle de traitement (12).

3. Etude de phase I de médicaments anticancéreux en association

a) *Intérêt des études de phase I de médicaments en association en oncologie*

En oncologie, il est très rare d'identifier une seule et unique voie de signalisation responsable de la cancérogenèse et de la progression tumorale. Durant les dix dernières années, le développement rapide et important de nouvelles stratégies thérapeutiques s'est axé majoritairement sur des thérapies ciblées agissant plus spécifiquement soit sur une cible moléculaire particulière, soit sur une voie de signalisation impliquée dans l'oncogenèse, dans l'espoir d'améliorer l'activité anti-cancéreuse et de diminuer les effets indésirables de ces médicaments (13). Ces approches thérapeutiques ont démontré un réel bénéfice clinique dans le traitement de pathologies où une aberration moléculaire est responsable de la maladie (14,15). Cependant, même si la tumeur semble initialement sensible au traitement, l'hétérogénéité cellulaire des tumeurs solides est susceptible de faire apparaître des résistances au traitement au cours du temps (16,17). Dans le cas des affections tumorales les plus

fréquentes, les mécanismes responsables du processus cancéreux sont multifactoriels; le traitement par une thérapie ciblée n'est généralement pas suffisamment efficace (18,19). C'est pourquoi, la tendance actuelle s'oriente vers l'association de deux ou plusieurs médicaments anti-cancéreux agissant soit sur des voies de signalisation complémentaires, soit inhibant l'une des voies de résistance à l'un des traitements, dans la perspective de potentialiser l'activité antitumorale et de diminuer la probabilité d'apparition de résistance. L'association d'agents cytotoxiques à des thérapies ciblées semble être une approche prometteuse pour augmenter l'efficacité d'un traitement anticancéreux dans les cancers à un stade précoce, avancé ou métastatique (20).

b) *Mise en place d'une étude de phase I en association*

Actuellement, près de 900 candidats médicaments sont en développement clinique dans le traitement du cancer, pouvant être potentiellement impliqués dans 400 000 associations thérapeutiques, ceci sans mentionner les médicaments d'ores et déjà sur le marché (21). Le choix de l'association thérapeutique apparaît donc stratégique et constitue un réel challenge dans la mise en place d'études de phase I en association. De surcroît, le « design » de ces études impliquant le choix de la dose initiale de chacun des composés, le schéma de traitement et de l'escalade des doses, est crucial pour une conduite optimale de l'étude. C'est pourquoi, un conseil d'experts scientifiques du « *National Cancer Institute* » a proposé, en 2014, un consensus de recommandations (22) rassemblant des lignes directrices à suivre préférentiellement afin de mettre en place ce type d'étude.

Tout d'abord, une étude de phase I évaluant l'association de deux ou plusieurs médicaments doit reposer sur un rationnel scientifique fort, clairement exposé dans le protocole. En effet, l'association thérapeutique doit se justifier par des hypothèses biologiques et pharmacologiques explicitant l'intérêt et le caractère innovant de cette association. Le mécanisme d'action pharmacologique doit mettre en évidence une activité tumorale potentialisée soit par un phénomène d'additivité d'effets, soit de synergie par rapport au traitement en monothérapie. Les hypothèses scientifiques s'appuient soit sur des données *in vitro*, *in vivo* ou cliniques issues de la littérature et peuvent également être extrapolées de résultats obtenus avec une molécule de la même classe thérapeutique ou d'analyses *in silico*.

Les données *in vitro*, issues de modèles précliniques, peuvent être difficiles à interpréter, car elles n'ont, jusqu'à présent, que rarement réussi à garantir le succès d'une étude clinique chez l'Homme (13,23). Cependant, ces études permettent d'apporter des éléments de décision, notamment dans le choix de l'association de diverses molécules et du schéma de traitement

optimal étant donné leur capacité à prédire un effet antitumoral. En effet, les modèles *in vitro* sur lignées cellulaires sont capables de prédire une synergie d'action ou une additivité d'effets, lorsque l'efficacité antitumorale de l'association thérapeutique est comparée à celle des deux molécules en monothérapie (24). Les modèles *in vivo* ne permettent, en revanche pas de déterminer une synergie d'action, car il n'existe pas de méthode standard pour l'évaluer. Ces modèles *in vivo* peuvent, cependant, être informatifs quant à la survenue de certaines toxicités non hématologiques, telles que les toxicités dermatologiques et gastro-intestinales, mais ne permettent pas de détecter les myalgies, céphalées et arthralgies (25). Les modèles précliniques se focalisent donc essentiellement sur la mise en évidence d'un effet antitumoral potentialisé, mais permettent plus difficilement de prédire la superposition de toxicités des médicaments testés en association (26).

Le rationnel scientifique de ces études de phase I en association peut aussi reposer sur la connaissance de ces médicaments en monothérapie. Par exemple, l'association pazopanib – cisplatine a été proposée à partir de deux médicaments d'ores et déjà commercialisés en monothérapie. Leurs mécanismes d'action respectifs suggèrent une potentielle synergie d'action en association. En effet, la cisplatine est un cytotoxique peu spécifique ayant démontré son intérêt dans le traitement de nombreuses affections tumorales (27), tandis que le pazopanib est une thérapie moléculaire multicible agissant préférentiellement sur les cellules tumorales mettant en jeu des phénomènes d'angiogenèse (28). Leur association thérapeutique semble *a priori* bénéfique dans les cancers métastatiques pour lesquels le phénomène d'angiogenèse joue un rôle majeur dans la cancérogenèse. L'association bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF, avec de la chimiothérapie est indiquée actuellement dans le traitement des cancers du sein métastatiques. Ces deux traitements commercialisés initialement en monothérapie ont démontré en association une amélioration de la survie sans progression en première ligne de traitement dans les cancers du sein métastatiques (29).

Les hypothèses scientifiques et le rationnel pharmacologique de l'association étant clairement définis, il convient ensuite de définir un plan expérimental prévoyant comment sera évaluée l'association thérapeutique en phase I, dans la perspective d'envisager le passage à une étude de phase II. En effet, si le plan expérimental de départ ne prévoit pas d'emblée un développement clinique ultérieur, l'intérêt réel de l'étude de phase I envisagée est remis en question. D'autre part, les résultats attendus de cette étude devront être anticipés à partir d'un objectif se focalisant soit sur un critère d'évaluation de la toxicité, soit sur l'évolution d'un biomarqueur pharmacodynamique, ou uniquement à visée descriptive et exploratoire.

Le plan expérimental d'une étude de phase I en association consiste à décrire le schéma d'administration de chaque molécule, s'appuyant sur celui du médicament en monothérapie et/ou éventuellement sur les données précliniques, ainsi que le schéma d'escalade des doses de chacun des composés de l'association thérapeutique testée. Lorsque les deux médicaments sont d'ores et déjà commercialisés, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, le profil de sécurité ainsi que la dose recommandée pour la phase II des médicaments testés en association ont été préalablement étudiés. Ces éléments seront donc informatifs pour la détermination des doses maximales tolérées ainsi que la prévision des relations dose-toxicité de ces médicaments en association. L'association de deux médicaments cytotoxiques est susceptible d'entraîner une superposition des toxicités (principalement hématologiques), risque moindre pour l'association d'un cytotoxique à une thérapie ciblée qui peut, en revanche, s'accompagner de toxicités non prévisibles. La dose initiale de chaque molécule doit être choisie comme suffisamment importante pour qu'un effet thérapeutique puisse être possible.

c) *Schéma d'escalade de doses des études de phase I en association*

Il existe plusieurs stratégies d'escalade de dose dans les études de phase I en oncologie. Lorsqu'il s'agit d'une association de deux médicaments anticancéreux, l'escalade de dose peut être soit 1) alternée entre les deux médicaments (*cf.* Figure 1A), 2) simultanée pour les deux médicaments (*cf.* Figure 1B), 3) jusqu'à la DMT pour l'un des deux agents, et l'autre à une dose fixe élevée (*cf.* Figure 1C), 4) jusqu'à la DMT pour l'un des deux agents, et l'autre à une dose fixe faible (*cf.* Figure 1D). Dans le dernier cas, la dose du médicament 2 est augmentée pendant que celle du médicament 1 reste faible, puis une fois la DMT atteinte pour le médicament 2, la dose du médicament 1 est augmentée progressivement tandis que la dose du médicament 2 peut être diminuée jusqu'à atteindre la DMT globale de l'association (30).

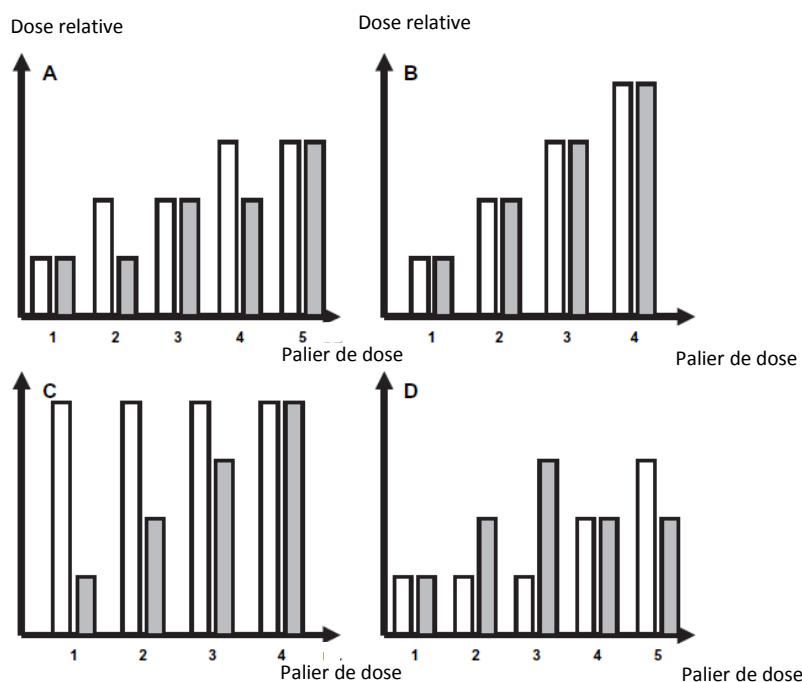


Figure 1. Stratégies d'escalade de dose d'une étude de phase I. (Les barres blanches représentent le médicament 1, les barres grises le médicament 2 (30).

Le schéma d'escalade de dose dit « 3+3 », qui est le schéma d'incrémentation de dose choisi pour l'étude PACIFIK, est le schéma le plus fréquemment utilisé en oncologie et le plus facile à mettre en œuvre (30). Son principe général consiste en une escalade de dose par palier évaluée sur trois patients. Si, sur les trois premiers patients, aucun ne présente de toxicité dose limitante, le palier supérieur est exploré avec inclusion de trois nouveaux patients. En revanche, si au moins un patient présente une DLT, trois patients supplémentaires sont inclus, et l'évaluation de la toxicité s'effectuera sur six patients au total. De surcroît, si au moins deux DLTs sur six patients sont observées, l'incrémentation de dose est stoppée, et la DMT est définie.

Le schéma d'incrémentation des doses est prédéfini avant d'initier l'étude, cependant, à l'issue de l'étude, il reste une incertitude sur la pertinence des doses finales recommandées pour la phase II des médicaments testés en association. En effet, le schéma « 3+3 » considère une incidence de toxicités sévères inférieure à 33.3% comme acceptable, alors que la DMT aura été définie à partir d'un faible nombre de patients. L'escalade de dose au palier supérieur peut être soit arrêtée prématurément suite à une mauvaise tolérance évaluée sur les premiers patients, soit au contraire atteindre un palier de dose élevée lorsque les premiers patients sont bons répondeurs, puisque la DMT de l'association thérapeutique aura été évaluée sur un faible nombre de patients. L'arrêt de l'escalade de dose est directement corrélé à l'incidence de toxicités sévères observées sur les patients de la cohorte.

Une variante du schéma « 3+3 » a donc été imaginée, dans la perspective d'atteindre la Dose Maximale Tolérée la plus représentative en termes de toxicité pour l'association thérapeutique testée. Le schéma d'incrémentation « 3+3+3 » consiste à ajouter trois patients supplémentaires dans la cohorte d'un niveau de dose où au moins deux DLTs sur six patients ont été observées, afin d'éviter d'atteindre la DMT trop rapidement. Les trois patients supplémentaires permettront d'évaluer l'incidence de toxicités sévères de l'association thérapeutique testée sur un plus grand nombre de patient dans la perspective d'affiner la détermination de la DMT (31). Cependant, ce schéma d'incrémentation de dose ne présente un intérêt que lorsque l'incidence des toxicités sévères est supposée élevée *a priori* pour l'association testée.

Une autre alternative consiste à inclure un patient contrôle dans l'étude. Il s'agit soit d'un contrôle intrapatient, en administrant la première molécule au cycle 1, puis les deux molécules au cycle 2, permettant d'évaluer la toxicité apportée par l'ajout de la deuxième molécule au sein d'un même individu. Ceci peut être réalisé en procédant à une randomisation pour un même patient, en commençant soit par l'association, soit par une des deux molécules, ce qui permet d'avoir accès à de la variabilité intra- et interindividuelle. Les limites majeures de ces deux modèles sont que si l'on observe des toxicités sur les trois premiers patients inclus, traités d'abord par un des deux agents en monothérapie, l'incrémentation de dose est stoppée, et l'association thérapeutique ne pourra être évaluée. Considérer ces patients comme non évaluables et les remplacer par des nouveaux patients génèrerait un biais et une sous-estimation de la toxicité (31).

Une dernière approche, en plein essor, est une approche par modèle mathématique intitulée CRM pour « *continual reassessment method* », permettant de réévaluer l'incrémentation de dose après inclusion de chaque nouveau patient. En effet une approche bayésienne a été proposée, permettant de déterminer le schéma d'incrémentation de dose à partir d'un pourcentage de toxicités sévères défini *a priori*. L'inclusion de nouveaux patients et la survenue ou non de DLT à chaque palier de dose exploré génèrera de l'information *a posteriori*, qui permettra ensuite de continuellement réévaluer le schéma d'incrémentation des doses pour les prochains patients inclus. L'incrémentation des doses prend donc en considération l'information de l'ensemble des individus inclus dans la cohorte de phase I au fur et à mesure des inclusions et permet ainsi de tester un plus grand nombre de doses sur un plus grand nombre de sujets, et ceux, plus rapidement qu'avec le schéma « 3+3 » (*cf.* Figure 2). Cependant, l'inconvénient majeur de cette méthode est que si le premier patient inclus dans l'escalade de dose est un bon répondeur, la dose attribuée au deuxième patient inclus peut être faussement trop élevée et engendrer des toxicités majeures pour celui-ci (32). Un

schéma de CRM modifié incluant des conditions plus restrictives pour le choix de la dose de départ, un nombre de patients par cohorte plus important ainsi qu'un nombre de paliers intermédiaires de dose explorés plus important entre les cohortes, a été proposé afin de limiter le problème de toxicité initiale trop importante.

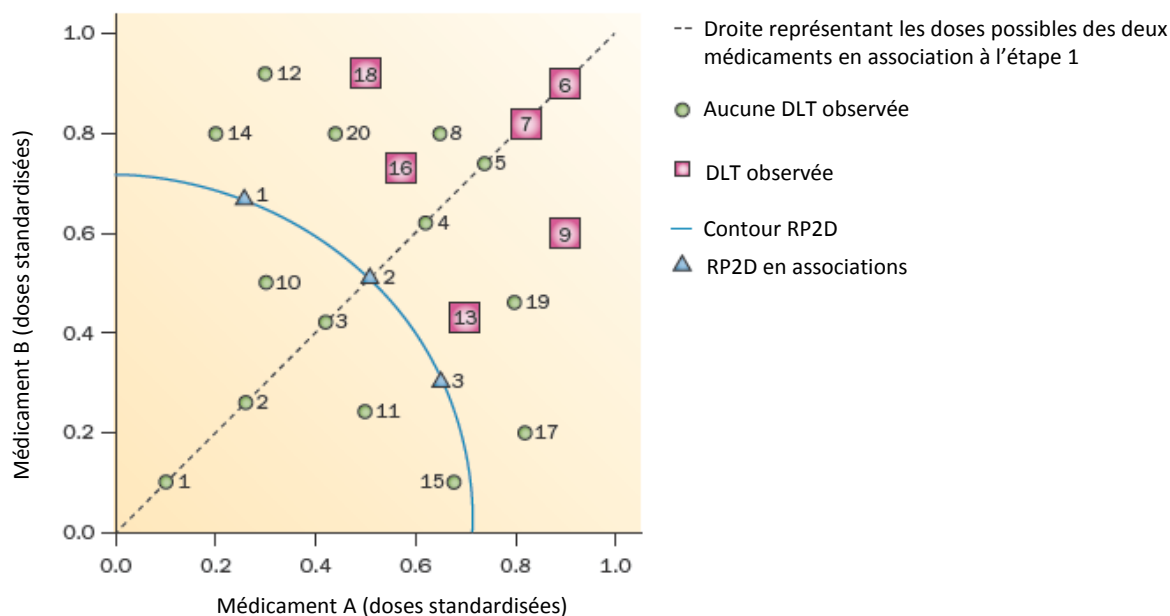


Figure 2. Recherche de la RP2D de l'association de deux médicaments (A et B). L'escalade de dose initiale s'effectue le long de la diagonale (droite en pointillé). Les paliers de doses au-dessus du contour de la RP2D sont ensuite explorés, afin de trouver le meilleur compromis de dose entre les médicaments A et B. Les patients avec un point vert décrivent les patients ne présentant pas de DLT, tandis que les carrés rouges représentent les patients ayant présenté une DLT. A la fin de l'essai, le contour RP2D final est estimé par le modèle et trois RP2D de l'association sont proposées. DLT = « Dose Limiting Toxicity », RP2D = « Recommended Phase 2 Dose » (32).

Malgré l'ensemble des schémas d'escalades de doses existants, les études de phase I peuvent parfois ne pas refléter la relation dose-toxicité optimale et aboutir à une dose recommandée en phase II non adéquate. Il est donc important de comparer les doses et les schémas de traitement alternatifs dans le cadre d'autres études cliniques (31). Plusieurs designs peuvent être employés pour la détermination de la dose recommandée en phase II, cependant, l'algorithme choisi, ainsi que les décisions d'incrémentations de dose devront être clairement énoncées, dans la perspective de permettre une analyse statistique pouvant répondre à l'objectif principal de l'étude.

d) Intérêt de la pharmacocinétique dans les études de phase I en association

Il n'existe pas de modèle idéal pour la réalisation d'une étude de phase I en association. Chaque étude de phase I se justifie par son propre rationnel ainsi que par des hypothèses issues des données précliniques, cliniques et pharmacologiques, dans la perspective d'évaluer le profil de sécurité, de déterminer la dose recommandée en phase II ainsi que le schéma de traitement optimal de l'association thérapeutique à l'étude.

L'intérêt de la pharmacocinétique dans les études de phase I en association réside principalement dans l'étude des relations doses-toxicités pouvant être mises en évidence. En effet, dans le cadre d'une association de plusieurs médicaments, trois cas de figure s'envisagent :

- Une interaction pharmacocinétique est supposée entre les différents composés
- Une interaction pharmacodynamique est envisagée entre les différents composés
- Aucune interaction d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique n'est envisagée entre les différents composés

Hypothèse 1 : interaction d'ordre pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques et de métabolisme de chacun des composés impliqués dans l'association thérapeutique évoquent une interaction pharmacocinétique. (Par exemple, si un médicament A est un inhibiteur du CYP3A4 tandis que le médicament B est substrat de ce même cytochrome). En effet, une interaction pharmacocinétique est fréquemment observée lorsque les deux médicaments sont administrés *per os*, car il peut y avoir une compétition au moment de l'absorption ou du métabolisme entre les deux médicaments (31).

Lorsqu'un risque d'interaction médicamenteuse est supposé, le schéma de l'étude de phase I en association doit prévoir une investigation pharmacocinétique des médicaments seuls ou en association. Ceci implique donc que le schéma de traitement prévoit au préalable l'administration d'un des deux traitements seul durant une période donnée, afin de pouvoir étudier l'influence du médicament B sur le médicament A, et de pouvoir prendre en compte à la fois la variabilité intra- et interindividuelle.

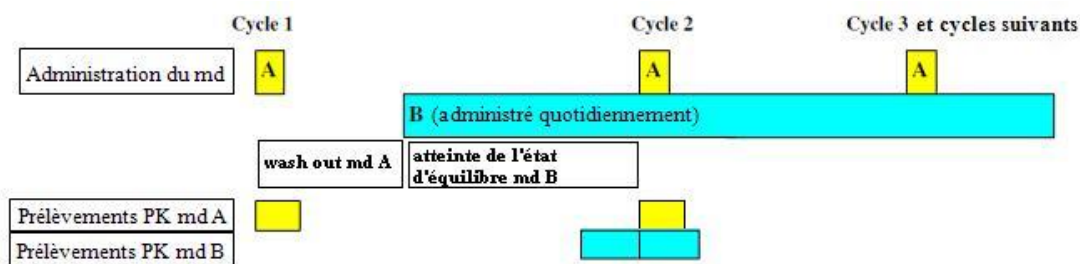


Figure 3. Etude de l'interaction pharmacocinétique d'un médicament A, administré par voie intraveineuse, en association avec un médicament B, administré par voie orale, dans le cadre d'une étude de phase I, md = médicament, PK = pharmacocinétique (31).

Si l'interaction pharmacocinétique est susceptible d'entraîner une augmentation de l'exposition plasmatique de l'un des deux médicaments en association, les doses initiales des deux traitements doivent être choisies avec précaution et être plus faible que la dose recommandée en monothérapie. Dans ce cas, l'incrémentation des doses au palier supérieur ne peut se faire qu'une fois l'analyse pharmacocinétique réalisée, afin de prendre en compte l'influence de l'interaction pharmacocinétique sur l'exposition plasmatique à l'un des deux médicaments.

L'incrémentation de dose peut se faire selon le schéma suivant : si les concentrations à l'état d'équilibre du médicament A augmentent moins d'un facteur X lorsqu'il est associé au médicament B, et qu'aucune DLT n'est observée, le palier de dose supérieur peut être exploré. Dans le cas contraire, il est préconisé de rester au même palier voire même redescendre au palier inférieur.

Hypothèse 2 : interaction d'ordre pharmacodynamique sans interaction pharmacocinétique

Dans le cas de certaines associations thérapeutiques une interaction d'ordre pharmacodynamique peut être envisagée, pouvant entraîner une majoration d'une ou plusieurs toxicités spécifiques ou un effet additif pouvant être évalué par un biomarqueur. Dans ce cas, il n'est plus recommandé d'effectuer des prélèvements pharmacocinétiques, ni de prévoir un schéma de traitement particulier. Cependant, afin de s'assurer qu'une toxicité excessive n'est pas due à une interaction d'ordre pharmacocinétique, un schéma de prélèvements pharmacocinétiques limités peut tout de même être envisagé.

Dans ce cas, un suivi régulier des patients doit être prévu, afin d'assurer un monitoring optimal des toxicités. Les conditions de suivi dépendent du type de toxicités, et peuvent nécessiter des intervalles plus ou moins long entre les visites.

Hypothèse 3 : aucune interaction d'ordre pharmacodynamique ni pharmacocinétique

Ce type d'étude permet de prévoir une étude de phase I relativement courte. L'objectif est de déterminer si l'association des deux médicaments administrés à la dose recommandée en monothérapie est envisageable, afin de pouvoir extrapoler rapidement vers une étude de phase II.

Les études de phase I en association évaluent majoritairement un traitement utilisé en pratique clinique à un médicament en cours de développement ou nouvellement commercialisé. En oncologie, les études de phase I reposent initialement sur l'étude du profil de sécurité du médicament étudié et l'évaluation de sa Dose Maximale Tolérée, en se basant sur l'hypothèse que plus la dose du cytotoxique administré est élevée, plus les chances d'efficacité, mais également les risques de toxicité sont importants. Les nouvelles thérapies ciblées agissent plus spécifiquement vis-à-vis de la cellule cancéreuse et présentent donc un intervalle thérapeutique plus large que pour les médicaments cytotoxiques. L'efficacité et la toxicité de ces agents ne sont donc pas forcément corrélées à la dose, introduisant le concept de « dose biologiquement active ». Celui-ci s'est développé ces dernières années, après la mise sur le marché de nombreuses thérapies ciblées, impliquant d'avoir connaissance de la cible pharmacologique du médicament testé ainsi que d'un moyen de l'évaluer en clinique. Malgré les avancées réalisées dans le domaine de l'oncologie ces dernières années, de nombreux progrès restent encore à faire quant à la connaissance des mécanismes pharmacologiques des médicaments anticancéreux, ainsi que sur les mécanismes d'acquisition de résistance au sein de la tumeur.

B. Pharmacologie du pazopanib

1. Propriétés pharmacodynamiques

Le pazopanib appartenant à la classe thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), est un inhibiteur puissant de l'activité tyrosine kinase de plusieurs récepteurs de facteurs de croissance. En effet, il agit sur les récepteurs du facteur de croissance VEGF (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3), du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR α et PDGFR β), du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR-1, FGFR-3), du récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT), et des récepteurs à l'interleukine-2 (33).

Les récepteurs à activité tyrosine kinase sont des protéines transmembranaires possédant un domaine extracellulaire où se lie le ligand, et un domaine kinase intracellulaire responsable de

la transduction du signal. En situation physiologique, le VEGF se lie sur le domaine extracellulaire de son récepteur, induisant sa dimérisation. Cette dimérisation active la cascade cellulaire et engendre le recrutement de l'ATP au niveau du domaine kinase intracellulaire. L'ATP transfère alors un de ses groupements phosphate vers le récepteur, qui se phosphoryle. Le signal de transduction cellulaire est activé, donnant ainsi lieu à des processus de prolifération cellulaire et recrutement d'autres effecteurs (34).

Les ITK bloquent les signaux de transduction cellulaires en se liant au niveau de la poche à ATP du domaine tyrosine kinase intracellulaire. Ils entrent alors en compétition avec l'ATP. La liaison de l'ATP au récepteur est altérée, et il n'y a plus de transfert de groupement phosphate. La cascade cellulaire est ainsi inhibée (35).

De par son activité multicible, le pazopanib agit sur plusieurs voies de signalisation et inhibe les signaux de transduction cellulaire de prolifération cellulaire, et *a fortiori* tumorale, ainsi que l'angiogenèse. Cet anticancéreux est indiqué dans le traitement de première ligne des cancers du rein métastatiques, chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie, et plus récemment dans certains types de sarcome des tissus mous (36). En effet, le pazopanib est indiqué dans le traitement des patients adultes présentant des sous-types histologiques spécifiques de sarcome des tissus mous avancé, qui ont été préalablement traités par chimiothérapie au stade métastatique ou qui ont progressé dans les douze mois suivant un traitement (néo) adjuvant (36).

Le pazopanib montre également une activité prometteuse dans le traitement d'autres types de cancers métastatiques, tels que le cancer ovarien, le cancer du poumon non à petites cellules, et le cancer de la thyroïde (37).

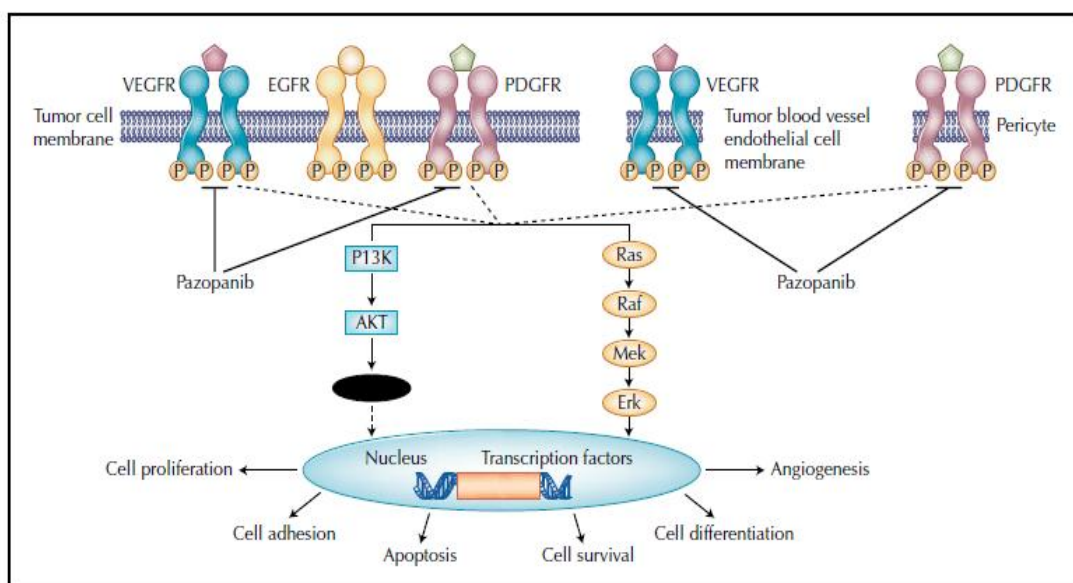


Figure 4. Mécanisme d'action pharmacologique du pazopanib. EGFR: « *epidermal growth factor receptor* », PDGFR: « *platelet derived growth factor receptor* », VEGFR: « *vascular endothelial growth factor receptor* » (34).

2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de cette molécule est connue chez l'adulte. Etant très peu hydrosoluble, le pazopanib, administré par voie orale, possède une faible biodisponibilité de l'ordre de 14 à 39% qui s'explique par une absorption incomplète au niveau du tractus gastro-intestinal, elle-même liée à une solubilisation incomplète dans le tractus digestif (38). Ce coefficient de biodisponibilité est très augmenté en cas de prise concomitante d'un repas riche en graisse (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (AUC) et concentrations maximales (C_{max}) pouvant être multipliée par deux) (5). Par conséquent, afin de mieux maîtriser l'exposition plasmatique du médicament, les autorités de santé préconisent d'administrer celui-ci au moins une heure avant ou au minimum deux heures après un repas.

L'étude de phase I d'Hurwitz et al. a permis de déterminer la dose maximale recommandée de pazopanib. Des doses croissantes entre 50 mg et 2000 mg, réparties selon différents schémas posologiques, ont été administrées à un total de 63 patients, atteints de tumeurs solides métastatiques réfractaires. La pharmacocinétique du pazopanib s'est avérée être non linéaire entre 200 mg et 800 mg, avec une augmentation des aires sous la courbe, ou « *Area Under the Curve* » (AUC) non proportionnelle à la dose. Un plateau des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre a été observé pour la dose de 800 mg, s'expliquant certainement par une solubilisation limitée dans le tractus digestif pour des doses supérieures à 800 mg. La dose journalière recommandée est donc de 800 mg, puisque les doses administrées allant jusqu'à 2000 mg ne donnaient pas accès à une exposition plasmatique plus importante.

La première administration à jeun d'une dose de 800 mg s'accompagne d'une C_{max} plasmatique de l'ordre de 19 ± 13 µg/mL en 2 à 4 heures. La prise répétée de pazopanib à la dose recommandée (*i.e.* 800 mg) expose en moyenne à une AUC plasmatique de 1037 µg.h/mL et à une C_{max} plasmatique de 58,1 µg/mL (39). Il a été montré, lors des études précliniques et de l'étude de phase I, que des concentrations à l'état d'équilibre (C_{ss}) supérieures à 15 µg/mL, seraient corrélées à une meilleure efficacité clinique du pazopanib dans le traitement des cancers du rein métastatiques. De plus, il semblerait que la survenue de toxicité telle que l'hypertension artérielle (HTA) soit corrélée à une efficacité clinique. Une hypertension artérielle s'est manifestée chez 53% des patients, alors que leurs concentrations plasmatiques étaient supérieures à 15 µg/mL. L'hypertension pourrait donc être considérée comme un marqueur d'efficacité clinique (33).

Le pazopanib est l'ITK le plus fortement lié aux protéines plasmatiques (99%), et est substrat de la P-glycoprotéine (P-gP) ainsi que de la « *Breast Cancer Protein Resistance* » (BCRP) (28).

Le pazopanib est éliminé principalement par métabolisme hépatique. Son métabolisme est catalysé majoritairement par le Cytochrome P450-3A4 (CYP3A4), avec des contributions mineures des CYP1A2 et CYP2C8. Le pazopanib possède un faible coefficient d'extraction hépatique. Les quatre métabolites, obtenus par des réactions de phase I du métabolisme, hydroxylation et N-déméthylation, ne sont pas ou peu actifs et ne représentent que 6% de l'imprégnation plasmatique. Par conséquent, l'activité pharmacologique est principalement liée à la molécule mère, le pazopanib. Ce composé est majoritairement éliminé par les fèces, où il est retrouvé principalement sous forme inchangée. En moyenne, 20% de la dose totale administrée est absorbée par le tractus digestif, et on retrouve environ 80% de la dose totale administrée dans les fèces. L'élimination rénale est de l'ordre de 4% de l'élimination totale, avec une demi-vie moyenne d'élimination de 31,1 heures (37).

Les comprimés sont disponibles aux dosages de 200 et 400 mg.

3. Effets indésirables

Le profil de tolérance du pazopanib est sensiblement comparable aux autres ITK inhibant VEGFR. Cependant quelques effets indésirables lui sont propres (perturbation du bilan biologique hépatique notamment).

Les effets indésirables les plus fréquents (retrouvés chez plus de 20% des patients) répertoriés lors de l'étude de phase I sont : la diarrhée (52%), l'hypertension artérielle (HTA) (40%), la décoloration des cheveux (38%) et les nausées (21%) (*cf.* Figure 5) (33). Un profil similaire a été observé lors des études de phase II et III (40). Les toxicités de grade 3-4 les plus fréquemment observées sont l'HTA et la diarrhée. Les effets indésirables graves recensés lors des phases de développement du médicament sont une thrombose artérielle avec infarctus du myocarde et un accident vasculaire cérébrale (AVC) retrouvés chez 3% des patients traités. Des épisodes hémorragiques cérébraux, pulmonaires, gastro-intestinaux et gynécologiques ont également été observés dans 13% des cas, causant la mort de 4 patients dans le bras pazopanib *versus* placebo (5%) (40). Cependant, l'hémorragie est un effet indésirable commun à l'ensemble des médicaments antiangiogéniques, du fait de leurs propriétés inhibitrices vis-à-vis de la voie de signalisation du VEGF. On retrouve cet effet indésirable avec le bevacizumab, le sunitinib et d'autres ITK (28).

a) Diarrhée

Elle est retrouvée dans 30 à 63% des cas avec 4 à 8% de grades 3 ou 4 (36).

b) *Hypertension artérielle*

L'HTA est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par des médicaments antiangiogéniques. Elle est retrouvée dans 40 à 62% des cas avec 3 à 29% de grades 3 et 4. La pression artérielle doit être contrôlée préalablement à l'initiation du traitement par pazopanib. Elle doit ensuite être surveillée rapidement après l'initiation du traitement (au plus tard une semaine après) puis régulièrement au cours du traitement. Des valeurs élevées de pression artérielle (pression artérielle systolique ≥ 150 ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mmHg) ont été rapportées en début de traitement (environ 40% des cas sont survenus avant le neuvième jour de traitement et environ 90% des cas sont survenus dans les dix-huit premières semaines). L'HTA doit être traitée rapidement par un anti-hypertenseur suivie d'une réduction de la dose de pazopanib ou de l'interruption du traitement si elle est justifiée sur le plan clinique (avec possibilité de ré-initiation du traitement à une dose réduite après évaluation clinique) (36).

c) *Nausées*

Elles sont rapportées dans 26 à 42% des cas avec de très rares grades 3 ou 4 (0 à 2%) (36).

d) *Asthénie*

Elle est présente dans 19 à 46% des cas avec 2 à 11% de grades élevés (36).

e) *Anomalies biologiques*

Une élévation des transaminases est très fréquente (24 à 54%) avec un maximum à 19% de grades 3 ou 4. Elle aboutit cependant rarement à un arrêt du traitement. Une défaillance hépatique grave a été rapportée dans 0,2% des cas.

Un bilan biologique hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par pazopanib et au moins une fois toutes les quatre semaines pendant les quatre premiers mois de traitement. Il convient de poursuivre une surveillance périodique après ce délai.

Comme pour le sunitinib, des cas d'hypothyroïdie ont été décrits ; 7% des cas pour le pazopanib. Des dosages biologiques de la fonction thyroïdienne (« *Thyroid Stimulating Hormone* » TSH) sont recommandés préalablement au traitement par pazopanib, et les

patients atteints d'hypothyroïdie doivent être traités. Une surveillance biologique de la fonction thyroïdienne doit être réalisée périodiquement.

Une myélosuppression majeure est rare : neutropénie, lymphopénie, thrombopénie de grades 3 ou 4 respectivement 1 à 4%, 4 à 14% et 1 à 2% (36).

D'autre part, des cas de diminution de la Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) et d'insuffisance cardiaque congestive ont été décrits. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels signes ou symptômes cliniques d'une insuffisance cardiaque congestive. Un contrôle de la FEVG à l'initiation du traitement puis périodiquement est recommandé chez les patients à risque de dysfonctionnement cardiaque.

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont également été décrits (<2%). Une surveillance par des électrocardiogrammes avant traitement et régulièrement, et le maintien des électrolytes (potassium, magnésium et calcium) dans les valeurs normales sont recommandés. De plus, des précautions particulières doivent être prises chez les patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle de QT et en cas d'association avec des médicaments pouvant agir sur l'intervalle QT (36).

Une protéinurie peut également apparaître ou s'aggraver en cours de traitement. Il est recommandé de réaliser une analyse urinaire avant l'initiation du traitement puis périodiquement. Le traitement par pazopanib doit être arrêté si le patient développe un syndrome néphrotique (protéinurie de grade 4) (36).

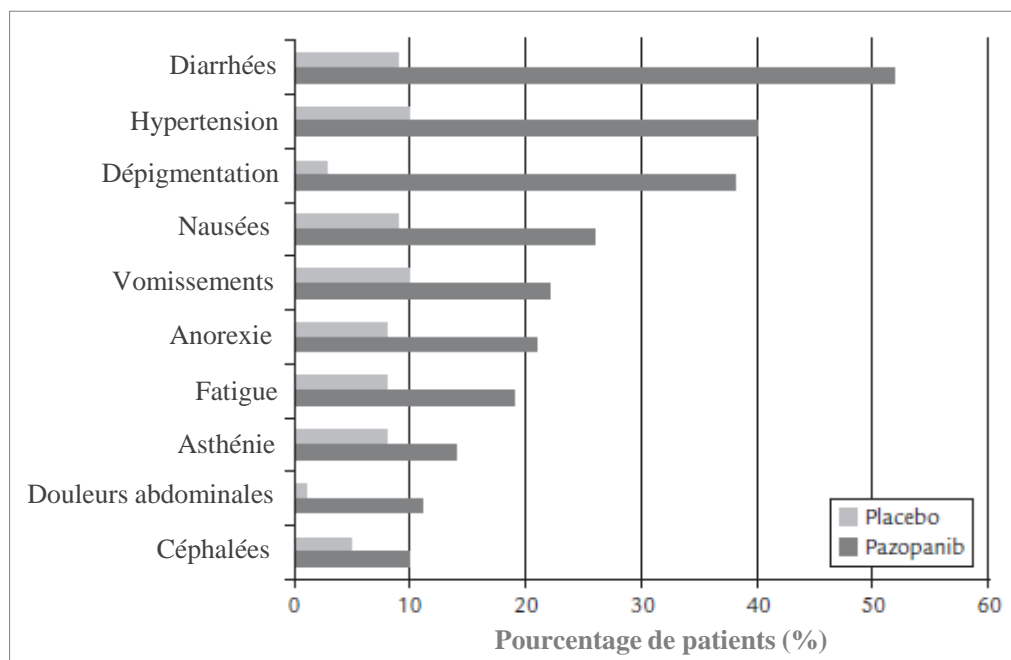


Figure 5. Principales toxicités du pazopanib (données issues de la phase III pazopanib *versus* placebo) (28).

4. Comparaison avec d'autres inhibiteurs de tyrosine kinase

Le sorafenib et le sunitinib sont des ITK également utilisés dans le traitement des cancers du rein métastatiques. Les effets indésirables tels que hypertension, diarrhée, nausée, leucopénie sont communs à ces trois médicaments. Les rashes et le syndrome main-pied sont cependant moins rencontrés avec le pazopanib mais, en revanche, il est observé plus d'élévation des transaminases en comparaison avec le sunitinib (28).

L'étude COMPARZ publiée en août 2013, évaluant le pazopanib *versus* sunitinib dans le traitement des cancers du rein métastatiques, a conclu à une non infériorité entre le pazopanib et le sunitinib en termes d'efficacité. Le critère de jugement principal était la survie sans progression, définie comme l'intervalle de temps entre la date de randomisation et la première date de constatation d'une progression de la maladie ou le décès quelle qu'en soit la cause.

L'analyse principale en intention de traiter a conclu à un hazard ratio (HR) du critère principal de 1,0466 avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% de 1,22, ce qui est donc inférieur à la limite de 1,25 prévue au protocole (41).

Par ailleurs, une étude de préférence entre les deux traitements, randomisée en double aveugle avec cross-over, réalisée chez des patients atteints d'un cancer rénal métastatique non prétraités a été menée. L'objectif principal était l'évaluation de la préférence du patient pour un traitement par pazopanib *versus* sunitinib. Cette étude a conclu à la préférence des patients pour le pazopanib (70%) contre 22% pour le sunitinib. Compte tenu de l'objectif choisi, cette étude ne permet pas de tirer des conclusions sur l'efficacité et la tolérance du pazopanib *versus* le sunitinib (42).

5. Interactions médicamenteuses

Le pazopanib étant majoritairement métabolisé par le CYP3A4, cytochrome très souvent impliqué dans le métabolisme des médicaments, de nombreuses interactions médicamenteuses sont envisageables. En effet, la co-administration de médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ce cytochrome est susceptible d'entraîner une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques de pazopanib, pouvant alors potentialiser sa toxicité ou diminuer son efficacité. Par conséquent, il n'est pas recommandé de l'associer à des médicaments tels que le kétoconazole ou à la phénytoïne, respectivement puissant inhibiteur et inducteur enzymatique du CYP3A4. Cependant, si l'association à un inhibiteur du CYP3A4 (autres ITK par exemple) ne peut être évitée, le fabricant préconise de réduire la posologie à 400 mg par jour, mais ceci en se basant uniquement sur la pharmacocinétique du pazopanib et non sur des

données cliniquement observées. L'association avec un inducteur enzymatique n'est en revanche pas recommandée du fait qu'elle induit une diminution non maîtrisée de l'efficacité clinique. Une interaction médicamenteuse documentée avec le lapatinib, substrat et faible inhibiteur du CYP3A4, inhibiteur de la P-gP et puissant inhibiteur de la BCRP, donne lieu à une augmentation de 50 à 60% de l'AUC et de la Cmax du pazopanib lorsqu'il est co-administré à la dose recommandée de 800 mg (43). Cette interaction s'explique par l'activité inhibitrice du lapatinib sur la BCRP. Ainsi, il est préconisé de ne pas associer ce médicament avec le pazopanib.

Le pazopanib, lui-même possède une activité inhibitrice vis-à-vis de certaines enzymes ou protéines de transport, dont le CYP3A4, la BCRP, la P-gP, l'OATP1B1 (« *organic anion transporter polypeptide* ») et l'UGT1A1 (UDP glycuronosyltransferase 1A1). Les patients atteints d'un syndrome de Gilbert (anomalie héréditaire du métabolisme de la bilirubine due à un polymorphisme de l'UGT1A1) sont plus exposés au risque d'hyperbilirubinémie en cas de prise de pazopanib. Une surveillance particulière biologique devra donc être mise en place.

Une interaction cliniquement pertinente a été décrite entre le pazopanib et le paclitaxel lors d'une étude de phase I évaluant l'association pazopanib, paclitaxel et carboplatine dans le traitement de tumeurs solides avancées. La clairance du paclitaxel est diminuée de 14%, tandis que la Cmax augmente de 31% en association avec le pazopanib. Ceci s'explique par le fait que le paclitaxel est substrat du CYP3A4 et du CYP2C8, tandis que le pazopanib est un léger inhibiteur de ces deux enzymes. Etant donné l'activité tumorale importante de cette association, des investigations supplémentaires sont en cours afin de mettre au point un schéma thérapeutique optimal alliant efficacité et tolérance (44).

C. Pharmacologie du cisplatine

1. Propriétés pharmacodynamiques

Le cisplatine appartient à la famille des dérivés du platine, qui constitue une classe pharmacologique essentielle dans le traitement de certaines affections tumorales. En milieu aqueux, le cisplatine subit une hydrolyse spontanée, sans intervention enzymatique, aboutissant à la formation d'un métabolite actif, le diaquaplatine. C'est lui qui possède l'activité cytotoxique et est donc responsable à la fois des propriétés antitumorales et des effets indésirables. Les dérivés diaquaplatine sont des composés extrêmement réactifs et électrophiles qui, à proximité de l'ADN, forment des liaisons covalentes, non réversibles,

avec les différentes bases. Il y a alors formation de ponts intra- et inter-brins entraînant la distorsion de la double hélice d'ADN ainsi que la perturbation des phénomènes de réplication et de transcription de l'ADN (27).

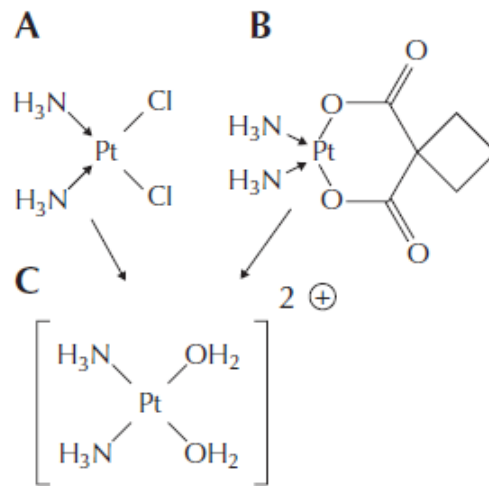


Figure 6. Structure du cisplatine (A), du carboplatine (B) et de leur métabolite actif, le diaquaplatine (C).

Les dérivés du platine sont des cytotoxiques cycle-dépendants: ils perturbent les différentes phases constituant le cycle de division cellulaire. Leur concentration inhibitrice 50 (CI50), vis-à-vis d'une lignée cellulaire tumorale, sera inversement proportionnelle à la durée d'exposition des cellules. En d'autres termes, l'intensité de l'effet cytotoxique n'est pas fonction, contrairement aux antimétabolites (5-fluorouracile ou méthothrexate) de la durée d'exposition mais du produit concentrations x temps ($C \times t$). Cette notion expérimentale explique l'observation clinique suivante: les relations pharmacocinétiques-pharmacodynamiques sont mieux expliquées par l'aire sous la courbe des concentrations que par les concentrations plasmatiques à un temps donné, et ce indépendamment du schéma d'administration. De plus, cela justifie les schémas d'administration adoptés pour les dérivés du platine (*i.e.*, perfusion intraveineuse courte), car rien ne justifie une prolongation de la présence du médicament au moyen d'une perfusion longue (27).

Les protocoles de chimiothérapie incluant le cisplatine sont prescrits à visée curative, adjuvante ou palliative en fonction des localisations tumorales et du stade de la maladie. Le cisplatine, en association avec un, voire deux cytotoxiques, représente le traitement de référence des différentes tumeurs solides de l'adulte. Le choix des médicaments qui lui sont associés est basé initialement sur l'observation *in vitro* d'un effet synergique, validé ensuite lors des essais cliniques de phase II et surtout lors de la phase III. A titre d'exemple, le protocole bléomycine, étoposide et platine (BEP) est prescrit de façon curative dans le

traitement des cancers du testicule et l'association à un taxane comme traitement palliatif des cancers pulmonaires. Dans le cancer des voies aérodigestives supérieures, le cétuximab, anticorps monoclonal anti-EGFR, est maintenant associé à la chimiothérapie cisplatine-5-fluorouracile. Cette association est justifiée par l'implication fréquente de ce récepteur dans les processus tumoraux dans cette localisation. Le cisplatine est également indiqué dans les tumeurs de l'ovaire, du col de l'utérus, de l'œsophage, de la vessie, ainsi que des cancers de l'estomac, la plupart du temps en association avec d'autres cytotoxiques (27).

2. Propriétés pharmacocinétiques

D'un point de vue pharmacocinétique, le cisplatine ne peut être administré que par voie parentérale, puisque sa biodisponibilité *per os* est incomplète et possiblement variable. De plus, les effets indésirables digestifs seraient plus importants que par voie orale, car les effets directs se surajouteraient directement aux effets émétisants centraux.

Au niveau plasmatique, il subit l'hydrolyse précédemment décrite et va, en partie, se lier aux protéines et peptides plasmatiques circulants de manière irréversible (liaison covalente). La fraction liée n'est alors plus capable de diffuser dans les autres tissus, et à *fortiori* d'exercer son activité pharmacodynamique. La cinétique d'élimination de cette fraction correspond à la cinétique de la protéine, à savoir son catabolisme hépatique, conférant au cisplatine une demi-vie terminale prolongée de plusieurs semaines. La fraction libre, en revanche, est éliminée majoritairement par voie rénale dans les urines. C'est pour cette raison que les investigations pharmacocinétiques du cisplatine sont réalisées à partir de concentrations plasmatiques ultrafiltrables dont les valeurs sont extrêmement proches des concentrations libres. Dans ce cas, la demi-vie du cisplatine ultrafiltrable est d'une heure. Le cisplatine libre circulant va pénétrer dans la cellule par transport passif.

Au niveau rénal, le cisplatine subit à la fois un phénomène de filtration glomérulaire ainsi que des phénomènes de sécrétion et réabsorption via des protéines de transport « *organic cation transporteur* » de type 2 (OCT2). OCT2 est exprimé au niveau basolatérale des cellules tubulaires proximales rénales et assure le passage des composés du niveau plasmatique au niveau intracellulaire tubulaire. Ce phénomène de sécrétion est en partie à l'origine de la néphrotoxicité du cisplatine (45).

Le cisplatine est le dérivé du platine le plus réactif en milieu plasmatique. Il présente donc la vitesse d'hydrolyse plasmatique la plus rapide et sera plus susceptible de réagir avec les protéines plasmatiques. Ainsi la contribution rénale dans son élimination n'est que de l'ordre de 30%, contre 80% pour le carboplatine (46).

La pharmacocinétique du cisplatine et la disparition du platine dans le plasma peut être ajustée par une courbe tri-exponentielle où les deux premières phases correspondent à l'élimination du platine libre par excrétion rénale ou diffusion dans les tissus. La phase terminale représente l'élimination du platine lié aux protéines.

3. Schémas d'administration

Les protocoles standards à base de dérivés du platine consistent en une perfusion intraveineuse toutes les trois semaines. La durée de perfusion est habituellement de 30 minutes à une heure pour le cisplatine. Le cisplatine impose une pré-hydratation du patient consistant en la perfusion de 2 litres de chlorure isotonique puis une post-hydratation de 1 litre. Les doses habituelles de cisplatine sont comprises entre 80 et 100 mg/m² (27). Le calcul des doses se fait en fonction de la surface corporelle comme pour la plupart des cytotoxiques. Cependant, ce principe est de plus en plus remis en cause. En effet, il existe une corrélation clairance d'élimination et morphologie des patients, mais celle-ci est souvent si ténue que des doses fixes (mg) ne s'accompagneraient pas d'une hétérogénéité beaucoup plus grande des expositions aux concentrations plasmatiques que celle correspondant à la pratique quotidienne des doses en mg/m².

4. Effets indésirables

La toxicité dose-limitante du cisplatine est sa néphrotoxicité. Celle-ci peut être limitée par une hyperhydratation de deux à trois litres instaurée 8 à 12 heures avant la perfusion de cisplatine, poursuivie tant que dure l'administration du produit et au moins pendant les 24 heures suivantes. En effet, le cisplatine est capable de causer une nécrose tubulaire aiguë à laquelle sont associées des perturbations glomérulaires. Le cisplatine s'accumule au niveau des tubules proximaux terminaux et distaux du néphron. La concentration toxique intracellulaire de platine va alors déclencher des phénomènes d'apoptose et de nécrose. Il semblerait que la production de ROS (« *reactive oxygen species* ») intervienne dans le déclenchement de l'apoptose mais pas de la nécrose (47). Cette néphrotoxicité est de surcroît cumulative. Elle se manifeste environ deux semaines après la perfusion avec une augmentation de la créatinine sérique, de l'urée, et une diminution de la clairance de la créatinine. L'insuffisance rénale est en générale légère à modérée et réversible pour des doses normales, avec un rétablissement de la fonction rénale en deux à quatre semaines. Cependant, l'exposition à des doses répétées de cisplatine est susceptible d'aggraver l'altération de la fonction rénale de façon irréversible.

L'autre toxicité majeure du cisplatine est la neurotoxicité, s'exprimant avec un effet émétisant extrêmement important, une neurotoxicité périphérique cumulative irréversible et une ototoxicité. Les nausées et vomissements apparaissent habituellement une heure après la perfusion et peuvent durer jusqu'à 24 heures après. Ces effets indésirables peuvent être corrigés par l'utilisation d'anti-émétiques tels que les sétrons et l'aprépitant, utilisé pour prévenir des vomissements aigus et retardés (48). Il est d'ailleurs recommandé dans le Résumé de Caractéristique des Produits d'associer systématiquement le cisplatine à un traitement antiémétique composé de sétrons, de corticoïdes (pour potentialiser l'action des sétrons) et de l'aprépitant, afin de favoriser la tolérance au traitement.

La neurotoxicité ne se manifeste que très rarement pour des doses standards de cisplatine. Une neuropathie périphérique est parfois observée se traduisant par des paresthésies des extrémités supérieures et inférieures, des difficultés motrices, reflexes réduits et une faiblesse des jambes. Une neuropathie autonome avec convulsions, problème d'élocution, perte de goût et de mémoire a été rapportée. La neuropathie périphérique peut être dans certains cas irréversible. Cependant, elle est majoritairement réversible lorsque le traitement est arrêté.

L'ototoxicité unilatérale ou bilatérale, avec ou sans perte de l'audition, apparaît dans 10% des cas et est habituellement réversible. Les dommages causés dans l'appareil auditif sont dose-dépendant et cumulatif, et sont plus fréquemment rapportés chez des personnes soit très jeunes, soit très âgées. Cette ototoxicité serait due, elle aussi, à une production de ROS au niveau des cellules ciliées de la cochlée (oreille interne), qui déclencheraient des signaux de mort cellulaire, entraînant alors des déficits fonctionnels (49).

Le cisplatine peut également provoquer une myélosuppression légère à modérée, réversible pour des doses standards, perturber le bilan hydroélectrolytique (hypomagnésémie, hypocalcémie, hypokaliémie associée à l'altération des tubules rénaux). L'hypomagnésémie et l'hypocalcémie peuvent devenir symptomatiques avec des crampes, spasmes et tétanies musculaires.

5. Interactions médicamenteuses et contre-indications

a) *Interactions médicamenteuses*

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre

les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Le cisplatine est contre-indiqué avec la phénytoïne, introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant potentiel du cisplatine. En effet, il existe un risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cisplatine du fait de ses effets émétisants. Le cisplatine est également contre-indiqué avec le vaccin contre la fièvre jaune, car l'immunosuppression engendrée par la maladie sous-jacente et la chimiothérapie crée un risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. Il en est de même pour les vaccins vivants atténués (association déconseillée). Il est recommandé d'utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Il est important de limiter les risques d'immunodépression excessive en évitant l'association avec la ciclosporine, le tacrolimus, qui pourraient majorer le risque de lymphoprolifération.

L'association du cisplatine à des antibiotiques de la classe des aminosides est également à éviter. Celle-ci potentialiserait les effets néphrotoxiques et ototoxiques (effet additif).

b) *Contre-indications*

Le cisplatine est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 60mL/minute) (27). L'hyperhydratation qu'impose ce composé le contre-indique également chez les patients insuffisants cardiaques. La survenue de troubles neurosensitifs (en particulier l'otoxicité) au cours des cycles de traitement contre-indique l'administration ultérieure de cisplatine.

D. La pharmacologie de l'aprépitant

1. Propriétés pharmacodynamiques

L'aprépitant appartient à la classe thérapeutique des antiémétiques et antinauséux. Il s'agit d'un antagoniste sélectif à haute affinité pour les récepteurs NK1 (neurokinine 1) de la substance P. La substance P est un neuropeptide impliqué dans de nombreux phénomènes physiologiques, notamment dans les processus induisant des nausées et vomissements.

2. Propriétés pharmacocinétiques

L'aprépitant présente une pharmacocinétique non linéaire sur l'éventail des doses cliniques. En effet, la clairance et la biodisponibilité absolue diminuent toutes deux avec l'incrémentation de dose (biodisponibilité absolue de 67% pour la dose de 80 mg *versus* 59% pour la dose de 125 mg) (50). Il n'y a donc pas de relations doses-concentrations linéaires entre 40 mg et 125 mg (51). Le pic moyen des concentrations maximales plasmatiques est obtenu 4 heures après l'ingestion de la gélule. La biodisponibilité est susceptible d'augmenter avec la prise concomitante d'un repas, entraînant une augmentation de 40% de l'AUC, mais celle-ci sans conséquence sur le plan clinique.

L'aprépitant se lie fortement aux protéines plasmatiques (97%), avec un volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de 66 litres. Il est principalement métabolisé par le CYP3A4, et en moindre proportion par le CYP1A2 et le CYP2C9, en plusieurs métabolites peu actifs. L'aprépitant n'est pas excrété sous forme inchangé dans les urines mais sous forme de métabolites que l'on retrouve à 57% dans les urines et à 45% dans les fèces.

La clairance de l'aprépitant est dose-dépendante et décroît avec l'augmentation de la dose, allant de 72 à 60 mL/min environ dans la fourchette des doses thérapeutiques. La demi-vie terminale varie d'environ 9 à 13 heures (50).

3. Indication et schéma d'administration

L'aprépitant est la première molécule de cette famille à avoir été commercialisée. Il est indiqué dans la prévention de nausées et vomissements aigus et retardés associés à une chimiothérapie hautement émétisante comprenant du cisplatine chez l'adulte. Il est également utilisé dans la prévention de nausées et vomissements associés à une chimiothérapie anticancéreuse moyennement émétisante chez l'adulte ainsi que dans la prévention des nausées et vomissements post-opératoires.

En cancérologie, l'aprépitant est administré durant 3 jours dans le cadre d'un schéma thérapeutique comportant un corticostéroïde (dexaméthasone) et un antagoniste 5-HT₃ (sétrons). La dose recommandée est de 125 mg par voie orale une fois par jour une heure avant le début de la chimiothérapie au jour 1 (J1) et de 80 mg *per os* une fois par jour à J2 et J3. La dexaméthasone doit être administrée 30 minutes avant le début de la chimiothérapie à J1 et le matin à J2. La dose administrée tient compte des interactions entre les substances actives (propriétés inhibitrices du CYP3A4 de l'aprépitant vis-à-vis du métabolisme de la dexaméthasone) (52).

4. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont le hoquet, l'élévation de l'alanine aminotransférase, dyspepsie, constipation, asthénie et perte de l'appétit.

En cas de surdosage, l'aprépitant doit être arrêté et des mesures générales symptomatiques ainsi qu'une surveillance clinique doivent être mise en œuvre. En raison de l'activité antiémétique de l'aprépitant, les médicaments provoquant des vomissements peuvent ne pas être efficaces.

5. Interactions médicamenteuses

L'aprépitant est un substrat, un inhibiteur modéré et un inducteur du CYP3A4. Il est également inducteur du CYP2C9, ce qui est susceptible d'entraîner des interactions médicamenteuses à prendre en compte en cas de co-administration avec des médicaments substrats du CYP3A4.

En effet, au cours du traitement par aprépitant, le CYP3A4 est inhibé. Après la fin du traitement, il entraîne une induction transitoire légère du CYP3A4, du CYP2C9 et de la glucuroconjugaison.

En tant qu'inhibiteur modéré du CYP3A4, l'aprépitant est susceptible d'entraîner une élévation des concentrations plasmatiques des substances actives administrées de façon concomitante et qui sont métabolisées par le CYP3A4. En effet, l'AUC de substrats du CYP3A4 est susceptible d'augmenter jusqu'à trois fois environ au cours d'un traitement de trois jours. C'est pourquoi, il est recommandé d'agir avec prudence en cas de co-administration avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 et à marge thérapeutique étroite tels que la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus, l'évérolimus, l'alfentanil, la diérgotamine, l'ergotamine, le fentanyl et la quinidine. En revanche, l'effet attendu de l'aprépitant sur les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse est moindre que pour ceux administrés *per os*.

De par ses propriétés inhibitrices/inductrices du CYP3A4 découlent de nombreuses interactions médicamenteuses, qu'il est nécessaire de prendre en compte (liste non exhaustive). Seront listées ici, les interactions le plus fréquemment rencontrées et cliniquement pertinentes en cancérologie :

- La dose orale habituelle de dexaméthasone doit être réduite d'environ 50% en cas de co-administration avec l'aprépitant. En effet, la dose de dexaméthasone choisie au cours des essais cliniques portant sur les nausées et vomissements induits par une chimiothérapie a

été choisie en tenant compte des interactions entre les substances actives (augmentation de l'AUC de dexaméthasone due à l'effet inhibiteur du CYP3A4 de l'aprépitant). Une exposition plasmatique plus importante aux corticostéroïdes serait corrélée à une incidence plus importante de neutropénie fébrile ainsi que d'infections sévères en comparaison à un traitement standard en monothérapie (53).

- Lors d'études de pharmacocinétique, l'administration d'aprépitant n'a modifié la pharmacocinétique ni du docétaxel, ni de la vinorelbine, administrés par voie intraveineuse (54). L'effet de l'aprépitant sur la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie orale étant supérieur à celui de la pharmacocinétique des substrats du CYP3A4 administrés par voie intraveineuse, une interaction avec les chimiothérapies administrées par voie orale n'est pas exclue (ITK par exemple). C'est pourquoi il est recommandé d'assurer, dans ce cas, une surveillance clinico-biologique voire pharmacologique renforcée (52).
- L'efficacité des contraceptifs hormonaux peut être réduite pendant l'administration d'aprépitant et au cours des 28 jours qui la suivent (diminution des concentrations résiduelles). Des méthodes alternatives de contraception non hormonale doivent être utilisées au cours du traitement par aprépitant et pendant les deux mois qui suivent sa dernière prise, plus particulièrement lors d'un traitement par chimiothérapies, qui présentent en majorité un effet tératogène (55).
- Chez les patients sous traitement chronique par la warfarine, le temps de Quick (INR) doit être surveillé étroitement au cours du traitement par aprépitant et pendant les deux semaines suivant chaque cure de 3 jours de traitement. En effet, l'aprépitant étant un léger inducteur du CYP2C9, cytochrome responsable du métabolisme du S-énantiomère de la warfarine; une réduction de 34% de la concentration résiduelle du S-énantiomère ainsi qu'une diminution de l'INR de 14% est observée dans les 5 jours après l'arrêt du traitement. Le S-énantiomère est responsable de l'effet anticoagulant, c'est pourquoi une diminution de son exposition plasmatique est susceptible d'entraîner une augmentation du risque de thrombose (55).
- La coadministration d'aprépitant avec des médicaments inhibant l'activité du CYP3A4 est susceptible d'entraîner une augmentation de ses concentrations plasmatiques, tandis que la co-administration avec des substances induisant fortement l'activité du CYP3A4 entraîne une diminution de l'efficacité de l'aprépitant.

Jusqu'à présent, les interactions médicamenteuses décrites avec l'aprépitant ne sont que très rarement cliniquement pertinentes. Dans le cas des corticostéroïdes, un ajustement de

posologie permet d'éviter une surexposition plasmatique et la survenue de toxicité majorée. Dans le cas d'une association thérapeutique avec un risque potentiel d'interaction, il est important de considérer ce risque d'un point de vue pharmacocinétique et de prévoir éventuellement un monitoring des concentrations en vue d'une adaptation de posologie.

6. Contre-indications

L'aprépitant est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un de ses excipients.

II. TRAVAUX PERSONNELS

A. Rationnel de l'étude PACIFIK : association pazopanib-cisplatine

L'angiogenèse est l'un des processus clé de la croissance et de la dissémination tumorale. De nombreux agents anti-angiogéniques sont actuellement en développement dans le traitement du cancer. Parmi eux, le bevacizumab, anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF a montré une amélioration de la survie sans progression en première ligne de traitement des cancers du sein métastatiques, en association avec de la chimiothérapie (29). Contrairement au trastuzumab, il n'a pas été possible de déterminer un sous-groupe de patient plus à même de répondre aux agents anti-angiogéniques (56). Le développement de biomarqueurs susceptibles de prévoir un bénéfice clinique des agents anti-angiogéniques est un des challenges en parallèle du développement de nouveaux traitements. Une autre approche des traitements anti-angiogéniques sont les agents multi-cibles : le pazopanib en est un exemple, médicament d'ores et déjà commercialisé en première ligne de traitement des cancers du rein métastatiques (57).

L'étude PACIFIK est une étude de phase I qui évalue l'incrémentation des doses de pazopanib et de cisplatine dans le traitement des tumeurs solides avancées. Cette association combine une « thérapie ciblée » à action multicible à un médicament cytotoxique alkylant sur l'ADN. Le cisplatine est utilisé dans le traitement de nombreuses affections tumorales (ovaires, testicule, vessie, œsophage, endomètre, poumons, estomac, hépatocarcinome,...). L'association au pazopanib, thérapie ciblée plus spécifique des cellules malignes, permet d'obtenir une action synergique avec une activité antitumorale potentiellement renforcée. Afin d'évaluer rapidement l'intérêt cette association, celle-ci sera évaluée chez des patients en situation métastatique, en échec thérapeutique des traitements

standards, atteints cependant de tumeurs ayant une sensibilité connue au cisplatine. Si l'association s'avère être bien tolérée et de surcroît efficace, une étude de phase II pour des patients atteints d'un cancer du sein triple négatif pourra être mise en place.

L'objectif principal de cette étude est de déterminer la Dose Maximale Tolérée (DMT) du pazopanib *per os* administré quotidiennement en association avec du cisplatine, administré en perfusion d'une heure une fois toutes les trois semaines.

Les objectifs secondaires consistent à étudier le profil pharmacocinétique de ces deux médicaments en association, définir la tolérance globale à cette association, ainsi que d'évaluer son activité antitumorale. L'intérêt des investigations pharmacocinétiques réside principalement dans l'étude de l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine chez des patients atteints de tumeurs solides avancées.

Pour l'étude PACIFIK, la seule méthodologie pharmacocinétique prévue lors de la rédaction du protocole était une analyse modèle indépendante, qui implique des équations mathématiques simples (méthode dite des « trapèzes ») permettant une approche descriptive des phénomènes sans avoir recours à un modèle pharmacocinétique. L'administration quotidienne du pazopanib permet de déterminer une aire sous la courbe (« Area Under the Curve ») (AUC) des concentrations de 0 à 24 heures (AUC_{0-24h}), reflet de l'exposition journalière au médicament, pour chaque patient. Il sera alors possible de comparer les AUC_{0-24h} d'un jour à l'autre, patient par patient, par exemple avant et après la prise de cisplatine.

Une analyse de pharmacocinétique de population se distingue d'une analyse dite « classique », car cela consiste à analyser la totalité des données de tous les individus pour la détermination des paramètres pharmacocinétiques, d'où le terme d'analyse et pharmacocinétique de population. L'hypothèse à émettre pour effectuer la modélisation est que chaque paramètre pharmacocinétique est une variable aléatoire. Le modèle de population est décrit par l'association d'un modèle de structure et de modèles d'erreurs regroupant respectivement des effets fixes et des effets aléatoires. Le modèle est donc à « effets mixtes », éponyme du logiciel le plus utilisé pour résoudre ce type d'analyse: NONMEM (« NON Linear Mixed Effects Model »). Le modèle de structure comprend des variables indépendantes (temps, dose) appelées variables à effets fixes et décrit l'évolution des concentrations au cours du temps. Les modèles d'erreurs (ou modèles statistiques) décrivent des effets aléatoires qui incluent les variabilités interindividuelle et résiduelle. La variabilité interindividuelle correspond à l'écart entre la valeur réelle d'un paramètre pharmacocinétique d'un individu et la valeur de ce paramètre dans la population, tandis que la variabilité résiduelle décrit la différence entre les concentrations observées pour un individu et les concentrations prédites par le modèle pour ce même individu. Cette approche permettra

d'estimer des paramètres pharmacocinétiques moyens dans la population ainsi que des paramètres pharmacocinétiques individuels, à partir desquels pourront réellement être quantifiées la variabilité interindividuelle et *a fortiori* l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine.

L'intérêt de ce travail consiste donc en l'étude de l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine à partir de données de concentrations issues de l'étude clinique PACIFIK. Pour cela, deux approches pharmacocinétiques décrites précédemment sont envisagées, dans la perspective de décrire l'interaction pharmacocinétique éventuelle entre le pazopanib et le cisplatine. Les résultats obtenus par ces deux méthodologies complémentaires seront comparés afin de s'assurer de la validité des résultats. L'étude des données de pazopanib et de l'influence du cisplatine sur la pharmacocinétique de celui-ci constitue la majorité de ce travail. Néanmoins, un modèle pharmacocinétique de cisplatine, d'ores et déjà décrit dans la littérature (58), a permis l'analyse de données de cisplatine recueillies dans le cadre de l'étude PACIFIK. Celles-ci permettront d'étudier, cette fois-ci, l'influence du pazopanib sur la pharmacocinétique du cisplatine. Ces résultats seront présentés indépendamment dans deux parties distinctes.

B. Patients et méthodes

1. Etude clinique

a) Schéma de l'étude

Centres d'inclusion

L'étude PACIFIK est un essai clinique de phase I, pauci-centrique, ayant impliqué cinq centres français :

- Institut Curie (Paris)
- Centre Léon-Bérard (Lyon)
- Centre François-Baclesse (Caen)
- Centre Georges-Leclerc (Dijon)
- Centre René-Gauducheau (Nantes).

Il s'agit d'un essai en ouvert, non randomisé, avec escalade de dose. Le pazopanib est administré quotidiennement *per os* en association avec le cisplatine, administré une fois toutes les trois semaines en perfusion intraveineuse.

b) Patients

L'essai clinique PACIFIK, mise en place en février 2010, vise à étudier l'intérêt de l'association thérapeutique d'un inhibiteur des récepteurs à activité tyrosine kinase, agissant sur plusieurs cibles, le pazopanib, à un médicament cytotoxique alkylant sur l'ADN, le cisplatine, d'ores et déjà connu pour son efficacité dans le traitement de nombreux cancers. Les patients inclus dans cet essai sont des adultes, majeurs, atteints de tumeurs solides malignes métastatiques, candidats pour une chimiothérapie à base de cisplatine, telles que des tumeurs basales et lumorales du sein, ainsi que tout autre type de tumeurs solides pour lesquelles l'investigateur estime qu'il n'existe pas d'autre alternative thérapeutique.

Entre 2010 et 2013, trente-cinq patients ont été inclus dans cinq centres anti-cancéreux français et la période d'inclusion s'est achevée en octobre 2013.

Critères d'inclusion des patients

Ces critères sont listés ci-dessous :

- Patients adultes (≥ 18 ans)
- Consentement éclairé de participation daté et signé
- Tumeurs solides malignes métastatique ou diagnostiquée non opérable candidates pour un traitement par chimiothérapie à base de cisplatine :
 - A. Pendant la période d'incrémentation des doses de cisplatine :
 - Cancers du sein HER2- RH- : patients doivent avoir reçu précédemment un traitement à base d'anthracyclines et taxanes
 - Cancers du sein HER2- RH+ : patients doivent avoir reçu précédemment un traitement à base d'anthracyclines, taxanes et capecitabine
 - Toutes autres tumeurs solides considérées en échappement thérapeutique de traitements par chimiothérapie standards par le médecin investigateur
 - B. Pendant la période de validation de la dose optimale tolérée :
 - Seuls des cancers du sein HER2- RH- : patients doivent avoir reçu précédemment un traitement à base d'anthracyclines et taxanes
- Maladie mesurable selon les critères RECIST 1.1
- Patients ayant reçu précédemment des traitements par radiothérapie et/ou chimiothérapie ne doivent présenter aucun signe de toxicité liée au traitement

(intervalle obligatoire de 4 semaines, 6 semaines si traitement par nitrosourées, mitomycin C)

- Indice de performance status de l’OMS ≤ 2
- Test de grossesse négatif pour les femmes en âge de procréer et contraception efficace mise en place avant l’entrée dans l’étude. Les hommes doivent également utiliser une contraception efficace entre l’administration de la 1^{ère} dose jusqu’à la dernière dose de traitement.
- Fonction hématologique conforme aux valeurs suivantes: GB $\geq 3.5 \times 10^9/L$; plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; Hb $\geq 10g/dL$. Les patients ne doivent pas avoir reçu de transfusion dans les sept jours depuis la visite de screening.
- Fonction hépatique conforme aux valeurs suivantes: bilirubine sérique ≤ 1.5 N, transaminases sériques et phosphatase alcaline ≤ 2.5 N ou ≤ 5 N s’il y a présence de métastases hépatiques. Une élévation concomitante de la bilirubine et des ASAT/ALAT supérieure à 1 N n’est pas permise.
- Fonction de coagulation conformes aux valeurs suivantes: TCA ≤ 1.2 N, TP ou INR ≤ 1.2 N
- Absence de protéinurie attestée par bandelette urinaire. Si le test par bandelette est positif 2 fois consécutivement, la protéinurie sera mesurée par le recueil des urines de 24h: le taux de protéines devra être $< 1g/24h$.
- Fonction rénale conformes aux valeurs suivantes: clairance de la créatinine ≥ 60 mL/min. la clairance de la créatinine sera évaluée à l’aide de la formule de Cockcroft & Gault. Si la clairance de créatinine est > 80 mL/min, rien d’autre n’est nécessaire, si la clairance de la créatinine est > 60 mL/min mais < 80 mL/min, elle devra être confirmée par un recueil des urines de 24 heures.
- Fonctions cardiaques (FEV $\geq 50\%$) et pulmonaires adéquates
- Interval QT corrigé (QTc) ≤ 480 msec calculé avec la formule de Bazett’s
- Patients affiliés à un régime de sécurité sociale
- Patients capables de prendre un traitement par voie oral

Critères d’exclusion des patients

- Traitements antérieurs avec l’une de ces thérapies anti-cancéreuses :
 - A. Chirurgie ou embolisation de la tumeur dans les 14 jours avant la première dose de pazopanib, et/ou pendant l’étude

- B. Traitement par radiothérapie, chimiothérapie, immunothérapie, thérapie biologique, hormonothérapie dans les 4 semaines qui précèdent la première dose de pazopanib et/ou pendant l'étude
- Traitement antérieur par cisplatine atteignant une dose > 300 mg/m²
 - Cancers du sein HER2+
 - Patients traités par des médicaments connus comme étant fort inducteurs ou inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (clarithromycine, ketoconazole, itraconazole, voriconazole, ritonavir, etc...) dans les 14 jours précédant l'inclusion et/ou pendant l'étude
 - Patients traités par un médicament anti-coagulant
 - Preuve d'un saignement actif
 - Patients présentant des taux de magnésium et calcium sériques inférieurs à la normale (mesuré dans les 14 jours avant la première dose de pazopanib) et les patients avec un niveau de potassium inférieur à la normale (mesuré dans les 72 heures avant la première dose de pazopanib)
 - Affection grave ou instable (infection non contrôlée)
 - Présence de métastases cérébrales
 - Troubles gastro-intestinaux cliniquement significatifs pouvant interférer avec le traitement oral et augmenter le risque de saignement:
 - A. Ulcère peptique actif
 - B. Lésion(s) métastatique(s) intraluminaire(s) connue(s) avec suspicion d'hémorragie
 - C. Maladie inflammatoire du tube digestif
 - D. Antécédents de fistule abdominale, perforation gastro-intestinale avec risque élevé de perforation
 - E. Syndrome de malabsorption
 - F. Résection majeure de l'estomac ou de l'intestin grêle
 - Intervention chirurgicale importante ou traumatisme dans les 28 jours précédant l'administration de la première dose de traitement de l'étude et/ou présence d'une plaie non complètement cicatrisée, d'une fracture ou d'une ulcération
 - Cancer ovarien avec antécédent de sub-occlusion
 - Lésions d'infiltration pulmonaire massive
 - Risques vasculaires et/ou néphrologique élevé : pression artérielle (PA) non contrôlée sous traitement approprié (Pression Artérielle (PA) systolique \geq 150 mmHg et PA

diastolique ≥ 90 mmHg), protéinurie significative ($> 1\text{g}/24\text{h}$), clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault < 60 mL/min)

- Antécédents d'au moins une de ces affections cardiovasculaires suivantes dans les 6 derniers mois: angioplastie cardiaque ou pose d'un stent, infarctus du myocarde, angor instable, artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique, pontage coronarien, antécédent d'accident vasculaire cérébral, d'embolie pulmonaire ou de thrombose veineuse profonde non traitée dans les 6 mois.
- Déficience auditive/acouphènes \geq grade 2
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Capital veineux ne permettant pas des prélèvements répétés pour l'évaluation pharmacocinétique
- Suivi clinique impossible pour des raisons psychologiques, familiales, sociologiques ou géographiques, ou personnes sous tutelle.

2. Schéma d'escalade de dose « 3+3 »

En cancérologie, le schéma d'incrémentation de doses standard dit « 3+3 », est le schéma d'inclusion de patients qui reste le plus fréquemment employé, du fait de sa facilité de mise en œuvre (*cf.* Figure 7).

L'incrémentation des doses est réalisée de la façon suivante: trois patients sont inclus dans un premier palier pour lequel la dose choisie est celle définie à partir des données des deux médicaments en monothérapie (palier n). Dans le cas d'une association de deux médicaments anticancéreux, le choix de la dose de départ dépend de l'hypothèse plausible d'une interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique entre les deux composés. Si une interaction est envisagée, la dose de départ choisie sera inférieure à celle habituellement utilisée en monothérapie pour les deux médicaments.

Si aucun patient ne présente de toxicité dose limitante (DLT) à la fin des deux premiers cycles de traitement (cycles 1 et 2) au palier n, trois nouveaux patients seront inclus dans un palier supérieur (palier n+1), correspondant à une dose de l'un des médicaments à l'étude supérieure à celle du palier précédent. En revanche, si l'un des trois patients présente une DLT, trois patients supplémentaires seront inclus au même palier de dose, avec réévaluation de la tolérance sur l'ensemble des six patients. Si aucune autre DLT n'est observée sur ces six patients (*i.e.* 1 DLT/6), l'incrémentation se poursuit sur le palier suivant (palier n+2). Cependant, dans le cas où deux ou plusieurs patients présentent une DLT, l'incrémentation des doses est alors stoppée, et la Dose Maximale Tolérée (DMT) est définie. La DMT

correspond donc au palier de dose où un nombre significatif de toxicités a été observé pour les patients inclus dans l'essai. La dose recommandée est définie à partir de la DMT et correspond à la dose du palier inférieur à celui de la DMT. Celle-ci est ensuite confirmée par l'inclusion de six patients supplémentaires. La dose recommandée définie lors de la phase I constituera la dose thérapeutique en vue de l'étude de phase II.

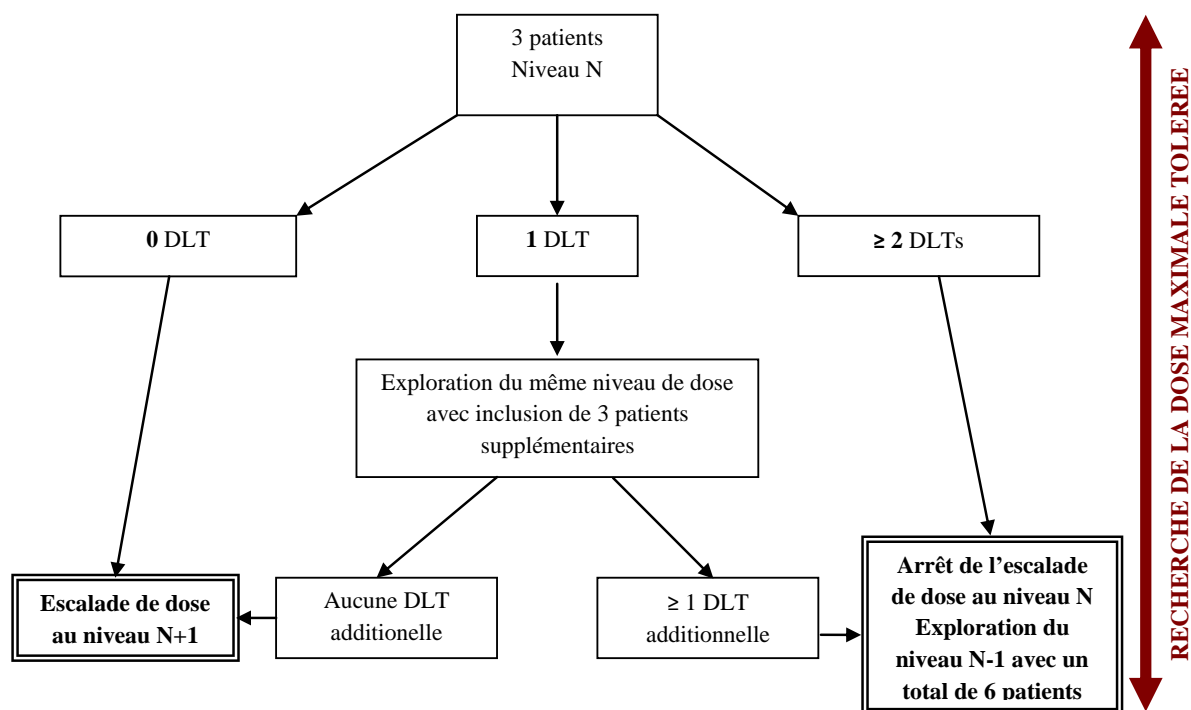


Figure 7. Schéma standard d'incrémentation des doses « 3+3 ».

3. Définition de la Toxicité Dose-Limitante (DLT pour « *Dose Limiting Toxicity* »)

Une DLT est définie par la survenue au cours des deux premiers cycles de traitement par pazopanib – cisplatine de l'un des événements indésirables ou anomalies biologiques suivants (gradés selon la classification « *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* » (NCI-CTC version 4)) :

- Toxicités hématologiques : neutropénie de grade 4 depuis plus de 7 jours, neutropénie fébrile de grade 3-4 associée à de la fièvre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$, thrombopénie de grade 4, thrombopénie de grade 3 associée à de l'hémorragie et un besoin de transfusion
- Toxicités non hématologiques : anomalies cardiovasculaires de type pression artérielle non contrôlée nécessitant un arrêt du traitement d'au moins 2 semaines, protéinurie

>3g/24h ne démontrant pas d'amélioration, neuropathie de grade 2 pendant plus de 7 jours ou de grade 3

- Toxicités générales : tout type de toxicité de grade 3/4 ne comprenant pas fatigue, anorexie, nausée, vomissement et diarrhée, impossibilité d'administrer le pazopanib pendant plus de deux ou trois semaines, report de plus de deux semaines pour la perfusion de cisplatine.

4. Schéma d'administration du pazopanib et du cisplatine

a) Schéma de traitement « normal »

Le pazopanib est administré quotidiennement par voie orale, à la dose prévue par le palier dans lequel est inclus le patient, soit 200, 400, 600 ou 800 mg. Il est administré pendant 8 jours avant la prise de cisplatine afin de permettre l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques de pazopanib et dans la perspective de pouvoir étudier correctement l'interaction PK éventuelle du cisplatine vis-à-vis de la PK du pazopanib.

Le cisplatine est administré par voie intraveineuse (perfusion d'une heure), également à la dose de 60, 75 ou 100 mg/m². Le traitement par cisplatine est débuté au jour 8 du cycle 1, puis sera administré toutes les trois semaines. Un cycle de traitement correspond au temps écoulé entre les perfusions de cisplatine, soit trois semaines. Le cisplatine est administré selon un protocole bien défini, comportant une hyperhydratation au chlorure de calcium et de magnésium avant et après la perfusion de cisplatine et un protocole antiémétique : Aprepitant (Emend®) à la dose de 125 mg, une heure avant le début de la perfusion puis dans les deux jours suivant la perfusion à la dose de 80 mg, granisetron (Kytril®) à la dose de 3 mg, dix minutes avant le début de la perfusion de cisplatine, la prise pouvant être répétée toutes les 12 heures si besoin, méthylprednisolone (Solu-Médrol®), glucocorticoïde potentialisant l'activité des sétrons, à la dose de 80 mg par voie intraveineuse, quinze minutes avant de débiter la perfusion de cisplatine. L'association pazopanib-cisplatine n'est interrompue qu'en cas de survenue d'une DLT, d'une évolution de la maladie ou d'une décision d'arrêt thérapeutique soit de la part du patient soit de l'investigateur. La durée moyenne prévue du traitement est d'environ 4 mois.

b) Schéma de traitement « inversé »

Dans la perspective d'étudier l'influence du pazopanib sur la pharmacocinétique du cisplatine, un amendement a été apporté au protocole afin d'explorer un nouveau palier de dose, le palier « inversé », prévoyant cette fois-ci d'initier le schéma de traitement par une perfusion de cisplatine, Jour 1 du cycle 1, à la dose de 75mg/m². Des prélèvements pharmacocinétiques sont réalisés pour le cisplatine à ce jour.

Le pazopanib est ensuite débuté, *per os*, à la dose journalière de 400 mg, 8 jours après le début du cycle 1, ce qui permet d'atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques avant le début du cycle 2. Des prélèvements pharmacocinétiques sont réalisés à la fois pour le pazopanib et le cisplatine. Le cycle 2 démarre 21 jours après la première perfusion de cisplatine du cycle 1.

Le Tableau 1 suivant récapitule l'ensemble des paliers prévus dans le protocole PACIFIK:

Paliers de dose	Cisplatine IV Toutes les 3 semaines - mg/m²	Pazopanib <i>per os</i> 1 fois par jour - mg/jour
-1	60	400
-2	75	200
1	75	400
2	75	600
3	75	800
-4	100	400
4	100	600
5	100	800
inversé	75	400

Tableau 1. Paliers de doses de pazopanib et de cisplatine prévus par le protocole PACIFIK.

5. Protocole d'investigation pharmacocinétique pour le pazopanib et le cisplatine

Une investigation PK pour le pazopanib et le cisplatine est prévue dans le protocole lors des cycles 1 et 2 de traitement. Pour les patients des paliers « schéma normal », le pazopanib est administré seul durant 8 jours avant la première perfusion de cisplatine. Cet intervalle de

temps permet d'atteindre l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques afin d'obtenir une exposition systémique plus représentative du traitement au long cours par pazopanib. Au 7^{ème} jour, un jour avant l'administration de cisplatine (J-1), une cinétique complète basée sur 9 prélèvements sanguins est réalisée, afin d'étudier la PK du pazopanib en monothérapie: un prélèvement est réalisé avant la prise de pazopanib puis à 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 heures après la prise de pazopanib. Ce schéma de prélèvements est répété au 8^{ème} et au 9^{ème} jour, permettant de suivre l'évolution des concentrations de pazopanib le jour de l'administration (J1) et un jour après la perfusion de cisplatine (J2). Un schéma identique est prévu lors du deuxième cycle de traitement, mais avec une réalisation des prélèvements PK uniquement à J-1 et J1. Des prélèvements PK sont également prévus pour le cisplatine et sont réalisés à J1 au cycle 1 et deux en parallèle de ceux du pazopanib. Après centrifugation, le plasma est ensuite ultrafiltré à l'aide d'un système Amicon MPS1 micropartition à membranes YMT et les dosages de cisplatine seront réalisés sur de l'ultrafiltrat (Figure 8).

Pour les patients du palier « schéma inversé », le traitement par cisplatine est initié en premier, marquant le début du cycle 1 (J1 du cycle 1). Des prélèvements pharmacocinétiques pour le platine sont prévus à J1 dans la perspective d'étudier l'influence du pazopanib sur la pharmacocinétique du cisplatine. Le pazopanib, est débuté 8 jours après le début du cycle 1 et est ensuite administré quotidiennement. Le cycle 2 débute 21 jours après la première perfusion de cisplatine. Une investigation pharmacocinétique est prévue, un jour avant la perfusion de cisplatine (J21), le jour de la 2^{ème} perfusion de cisplatine (J22) et un jour après la perfusion de cisplatine (J23). La comparaison des concentrations de cisplatine entre les deux cycles de traitement (J1 *versus* J22) permettra de mettre en évidence l'influence éventuelle du pazopanib sur la PK du cisplatine (Figure 9).

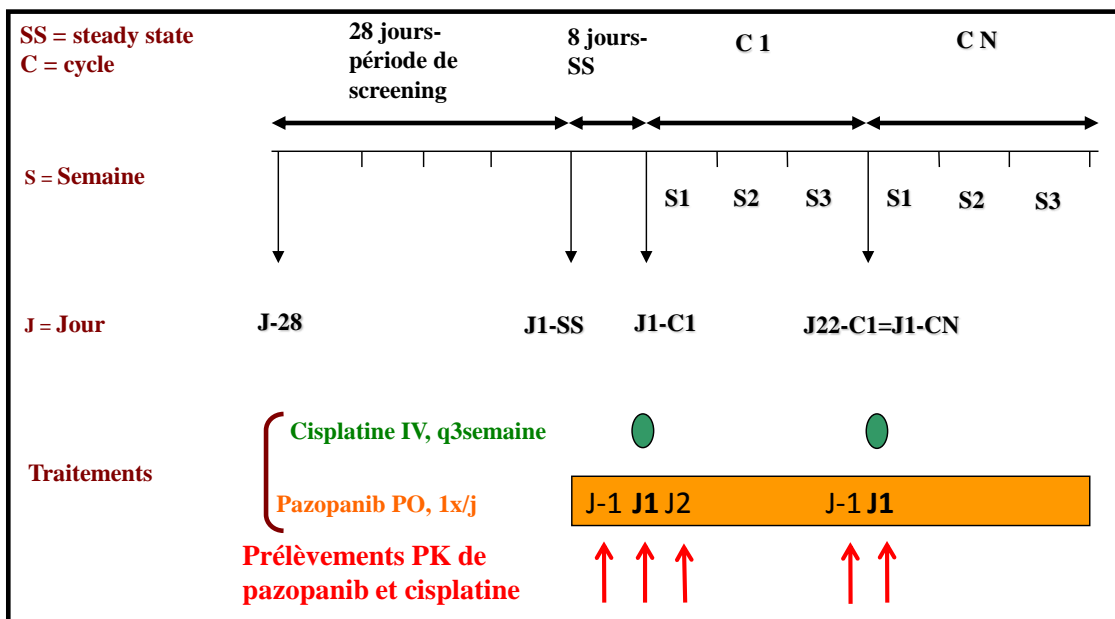


Figure 8. Schéma d’investigation pharmacocinétique du pazopanib et du cisplatine pour les patients du palier « séquence normale ».

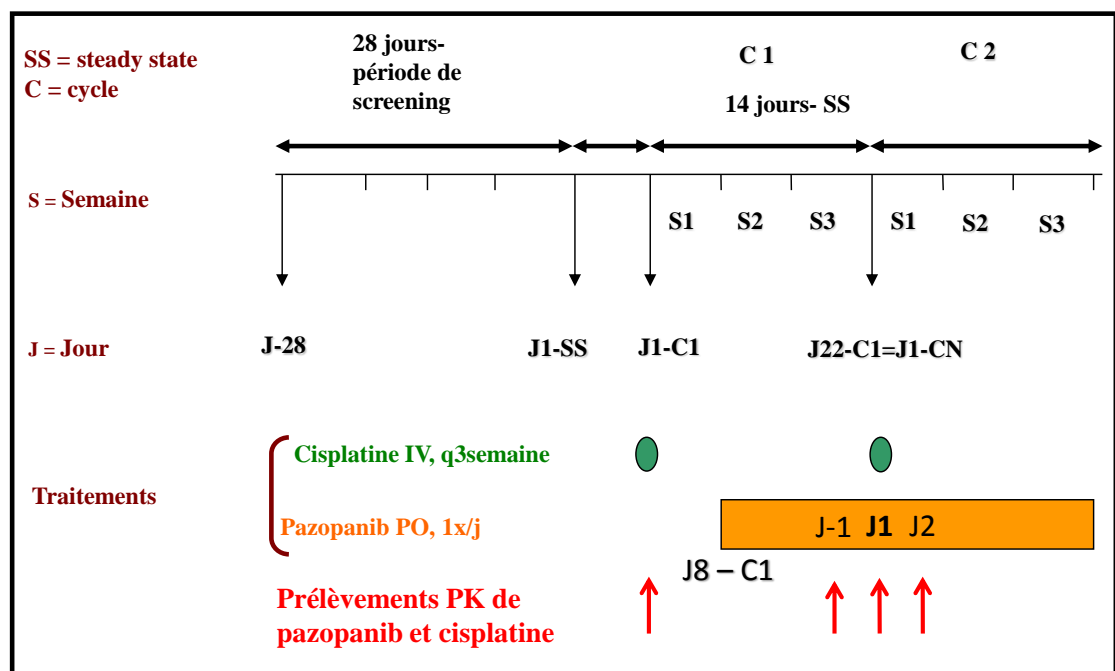


Figure 9. Schéma d’investigation pharmacocinétique du pazopanib et du cisplatine pour les patients du palier « séquence inversée ».

C. Méthodes analytiques

1. Dosage du pazopanib

Le dosage du pazopanib plasmatique par chromatographie liquide ultra haute pression couplée à un spectromètre de masse en tandem (UPLC-MS/MS) est réalisé selon la méthode développée par la compagnie pharmaceutique GlaxoSmithKline (GSK), méthode préalablement décrite (59).

a) Réactifs

Le chlorhydrate de pazopanib et le chlorhydrate de pazopanib deutéré, utilisé comme étalon interne, proviennent de la société Alsachim®, société spécialisée dans la synthèse de molécules. Le plasma vierge, issu de patients sains et vierges de tout traitement médicamenteux, provient de l'Etablissement Français du Sang (EFS). L'eau Milli-Q est préparée à l'aide de l'équipement Milli-Q Gradient A10 (Millipore®). L'acétate d'ammonium, l'acide formique, le diméthylformamide (DMF) et l'isopropanol, réactifs nécessaires à la précipitation, sont achetés auprès du fournisseur Sigma-Aldrich, l'acétate d'éthyle et l'acétonitrile auprès d'ICS Scharlau. Les solutions mères de pazopanib sont préparées dans du DMF, rare solvant où le pazopanib y est soluble en forte quantité (1 mg/mL).

b) Phase pré-analytique

Avant l'analyse par UPLC-MS/MS, les échantillons de patients sont prétraités par précipitation des protéines.

Le dosage des concentrations plasmatiques est pratiqué par précipitation des protéines, selon la méthode validée par GSK pour des concentrations comprises entre 100 et 50 000 ng/mL. Dans des tubes eppendorf® de 1.5 mL, 500 µL d'une solution d'étalon interne à 100 ng/mL dans un mélange acétonitrile – acétate d'ammonium 10 mM (80/20 v/v) sont ajoutés à 20 µL de plasma surchargé en pazopanib pour le dosage de la gamme et des contrôles, ou de plasma de patients. Les tubes sont ensuite agités pendant 1 minute avant d'être centrifugés à 800 rpm pendant 20 minutes à 4°C. Le surnageant est recueilli à l'aide de seringues de 1 mL et filtré à l'aide de filtres 0,2 µm (13 mm nylon Minispik, Waters) dans des flacons pour injection UPLC.

c) *UPLC-MS/MS*

Les analyses sont effectuées sur un chromatographe liquide Waters Acquity UPLC muni d'une colonne Acquity UPLC® BEH Shield RP18 (1.7 μm , 2,1 x 50mm) couplé à un spectromètre de masse en tandem Waters Acquity Triple-Quad Detector (Waters, Milford, USA). L'appareillage est piloté à l'aide du logiciel Empower™ CDS. La séparation chromatographique est menée sur une colonne apolaire, en phase liquide, la phase mobile étant un mélange d'acétate d'ammonium 10 mM et d'acétonitrile (58/42 v/v) au débit de 0,3 mL/min, à 30°C. Le volume d'échantillon injecté en tête de colonne est de 2 μL et la durée d'analyse est de 5 minutes. La détection et la quantification des molécules se fait en phase gazeuse, après nébulisation et ionisation par la technique de l'électrospray en mode positif (ESI+). Les conditions opératoires sont les suivantes : la température de la source est de 150°C, celle du gaz de désolvation de 350°C, les débits de gaz au niveau du cône, des gaz de désolvation (azote) et de collision (argon) sont respectivement de 600 L/h et 0.1 mL/min, le voltage du capillaire est de 800V, la tension de cône de 60V, l'énergie de collision de 30V. L'acquisition, réalisée en mode MRM (« *Multiple Reaction Monitoring* »), permet de suivre les transitions 438→357 (m/z) et 442→361 (m/z) respectivement pour le pazopanib et l'étalon interne au bout de 1,05 min d'analyse (correspondant au temps de rétention des deux molécules).

2. **Dosage du cisplatine**

Le dosage des concentrations plasmatiques de platine libre (forme non liée aux protéines plasmatiques) s'effectue par spectrophotométrie d'absorption atomique (SAA). Il est réalisé pour vingt-neuf patients inclus dans l'étude.

a) *Réactifs*

La méthode de dosage permettant la quantification de l'atome de platine en solution, il est possible d'utiliser des solutions mères préparées à partir d'autres dérivés du platine, tel que le carboplatine, pour la préparation des gammes de calibration et des contrôles de qualité internes (CQI). Les concentrations peuvent ensuite être exprimées en équivalent cisplatine, à l'aide d'un facteur de conversion (Poids Moléculaire (PM) de cisplatine / PM platine).

Le carboplatine utilisé pour la préparation de la gamme et des contrôles, provient de la société Sigma®, spécialisée dans l'approvisionnement de molécules chimiques et de solvants. L'eau

purifiée par osmose inverse est préparée sur place à l'aide de l'équipement Milli-Q Gradient A10 (Millipore®).

La préparation des solutions mères titrées s'effectue à partir de 10 mg de poudre de carboplatine à dissoudre dans 100 mL d'eau ultrapure, afin d'obtenir une concentration finale à 100 µg/mL.

Le matériel utilisé pour réaliser l'ultrafiltration est un dispositif de micropartition à usage unique centrifree – Amicon – MILLIPORE. L'ultrafiltrat est recueilli dans des cryotubes nunk® en polypropylène, et la dilution des solutions mères pour la préparation de la gamme ou la dilution des ultrafiltrats de patients s'effectuent dans des tubes à hémolyse en verre sodo-calcique à usage unique.

b) Phase pré-analytique

Le dosage du platine libre (forme non liée aux protéines plasmatiques) nécessite un prétraitement des échantillons. Celui-ci consiste en une centrifugation du tube de sang à 1500g, à +4°C pendant 10 minutes, dans les 20 minutes suivant le prélèvement, puis d'une ultrafiltration du plasma au travers d'une membrane de type Centrifree micropartition system (Amicon), à 1000g, à +4°C pendant 20 minutes. L'ultrafiltration est considérée comme réussie lorsque l'ultrafiltrat obtenu est clair « comme de l'eau de roche » et limpide.

La préparation de la gamme de calibration et des CQI s'effectuent à partir d'une dilution de la solution mère de carboplatine dans le l'eau Milli-Q. Les concentrations sont ensuite exprimées en équivalent cisplatine, à l'aide d'un facteur de conversion (PM cisplatine / PM platine).

Les ultrafiltrats des patients peuvent être dilués dans de l'eau Milli-Q, avec un facteur de dilution fonction du temps de prélèvement (temps écoulé depuis la fin de perfusion, T+X heures) et de la dose de cisplatine administrée. Les facteurs de dilution appliqués en fonction du temps de prélèvements sont de : passage du prélèvement pur pour les points de prélèvements T0h, T+3h, T+4h, T+6h, T+8h, T+12h, T+24h, facteur de dilution de 1/10 pour le T+1h, et 1/20 pour le T+2h.

Cette méthode de dosage est linéaire pour des concentrations allant de 10 à 500 ng/mL de carboplatine (c'est-à-dire de 5,25 à 262 ng/mL de platine, ou 8 ng/mL à 403 ng/mL en cisplatine), et est validée par trois niveaux de CQI exprimés en carboplatine de 40 ng/mL (21 ng/mL en platine), 200 ng/mL (105 ng/mL en platine) et 400 ng/mL (210 ng/mL en platine).

c) *Spectrophotométrie d'absorption atomique*

Les analyses sont effectuées sur un spectrophotomètre d'absorption atomique PERKIN ELMER AAnalyst 600.

La méthode de dosage par spectrophotométrie d'absorption atomique est une méthode non spécifique, dosant la quantité de platine élément dans la matrice, qui a été préalablement décrite dans la littérature (60). L'échantillon à analyser doit être en solution (eau Milli-Q). La température du four en graphite augmente par palier, permettant d'abord l'évaporation de l'eau, puis l'atomisation des impuretés et enfin, à la température optimale 2400°C, l'atomisation du platine. L'intensité du signal est fonction de la quantité de platine présente dans l'échantillon à doser, qui peut ensuite être exprimée en concentrations de platine en mg/L à l'aide de la courbe de calibration.

D. Analyses pharmacocinétiques

L'analyse pharmacocinétique a été effectuée dans le Laboratoire de Pharmacologie de l'Institut Claudius-Regaud.

1. Analyse KINETICA : analyse pharmacocinétique modèle indépendante

L'approche PK modèle indépendante permet de déterminer à l'aide du logiciel KINETICA (version 4.1) par la méthode des trapèzes, l' AUC_{0-24h} pour chaque patient. La méthode des trapèzes que nous avons appliquée, consiste à considérer que les concentrations entre deux temps de prélèvements ont évolué de façon linéaire lors de la phase d'absorption et de façon loglinéaire durant la phase d'élimination. L' AUC_{0-24h} , soit AUC totale entre deux prises de pazopanib, est ensuite obtenue en additionnant l'ensemble de ces AUC partielles ; la clairance d'élimination plasmatique apparente (CL/F où F correspond au coefficient de biodisponibilité par voie orale) est obtenue par le rapport Dose/ AUC_{0-24h} , applicable quand l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint. Les paramètres obtenus sont individuels et servent à effectuer des analyses pharmacocinétiques et statistiques descriptives visant à déterminer les AUC moyennes en fonction du palier de dose, une relation éventuelle entre exposition plasmatique et DLT, etc... La valeur moyenne d' AUC_{0-24h} de pazopanib avant (J-1), pendant (J1) et après (J2) administration de cisplatine est comparée en vue de l'étude de l'interaction

PK du cisplatine vis-à-vis du pazopanib, grâce à un test de Student, comparaison de deux moyennes observées sur des échantillons appariés ($\alpha=0.05$).

L'analyse pharmacocinétique modèle indépendante est la méthodologie initialement prévue dans le protocole PACIFIK. Elle est réalisée, dans un premier temps, uniquement à partir des données de concentrations du cycle 1, dans la perspective d'argumenter, en cours d'étude, l'évaluation de la tolérance pour chaque palier de doses. Elle constitue un élément de décision dans le choix d'exploration de paliers de doses supérieures. De par ses capacités descriptives, elle permet également d'étudier l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine. De surcroît, les résultats obtenus par cette méthodologie permettent de valider ceux obtenus par l'analyse de pharmacocinétique de population.

2. Analyse NONMEM : analyse pharmacocinétique modèle dépendante

a) *Modèle pharmacocinétique du pazopanib*

Les concentrations plasmatiques de pazopanib sont, en fin d'étude, également analysées selon une approche de modélisation non linéaire à effet mixte à l'aide du logiciel NONMEM (version VII), avec une méthode d'estimation dite FOCE-I (« *First Order Conditional Estimation – Interaction* »).

Le modèle de PK de population pour le pazopanib est, dans un premier temps, mis au point à partir des concentrations de pazopanib obtenues lors du premier cycle de traitement (C1). En effet, la période de temps écoulée entre les deux cycles est de 21 jours, pendant lesquels les caractéristiques physiologiques des patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie peuvent évoluer. De plus, les patients ayant reçu deux cycles de traitement sont les patients ayant mieux toléré l'association thérapeutique testée et certainement ceux présentant de meilleures capacités d'élimination, ce qui est susceptible d'introduire des biais entre les deux cycles de traitement. Nous avons donc fait le choix d'analyser uniquement les données du cycle 1 pour l'étude de l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine. Le modèle établi explore trois occasions distinctes : la PK du pazopanib la veille, le jour et lendemain de l'administration du cisplatine.

Les données du cycle 1 et du cycle 2 regroupées sont analysées dans un deuxième temps, selon un modèle présentant les mêmes caractéristiques structurales et les mêmes modèles d'erreur que pour les données du cycle 1 seules, dans la perspective de vérifier le maintien d'une telle interaction pharmacocinétique au cours des différents cycles de traitement.

Le choix du modèle de structure est tout d'abord guidé par la représentation graphique, en coordonnées semi-logarithmiques, des concentrations au cours du temps pour un échantillon de patients. On observe alors l'allure du profil pharmacocinétique. Le modèle retenu pour le pazopanib dans le cadre de l'étude clinique PACIFIK, est un modèle à deux compartiments avec une absorption d'ordre 1. Le compartiment 1 représente le compartiment dépôt du médicament, à partir duquel se fait l'absorption. Le compartiment 2 correspond au compartiment central dont les concentrations correspondent aux concentrations plasmatiques. Le modèle compartimental du pazopanib est représenté dans la Figure 10 :

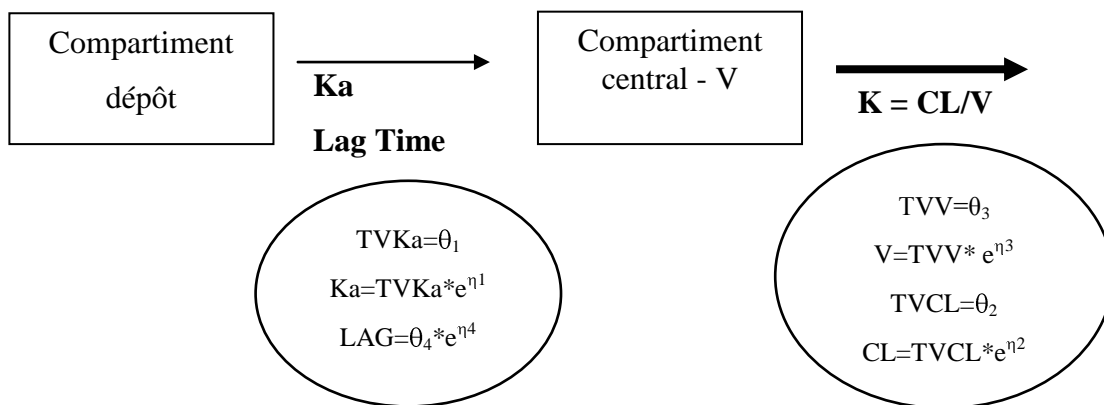


Figure 10. Modèle à 2 compartiments avec une absorption d'ordre 1 utilisé pour l'analyse de données de pazopanib.

Les paramètres estimés par ce modèle sont la clairance plasmatique d'élimination (CL), le volume de distribution (V), la constante d'absorption (Ka) et le « lag time », délai entre la prise orale du comprimé et le début de l'absorption intestinale, du pazopanib. CL et V sont en fait des paramètres apparents dépendants eux-mêmes du coefficient de biodisponibilité (F) (CL/F, V/F), F étant un paramètre non identifiable avec les données disponibles (données uniquement par voie orale).

Le principe de l'analyse de PK de population consiste à déterminer, dans un premier temps, la valeur typique (« typical value » ou TV) pour chacun des paramètres PK, correspondant à la valeur moyenne de la population en général. Il est courant d'identifier ces paramètres par θ et d'écrire, par exemple, pour la clairance :

$$TVCL = \theta_1$$

Pour obtenir des paramètres propres à chaque individu, il convient de prendre en compte la variabilité interindividuelle η des différents paramètres. Dans le cadre de notre étude, la variabilité interindividuelle suit un modèle exponentiel. Elle est codée de la façon suivante :

$$CL_i = TVCL \times \exp(\eta_i)$$

avec CL_i , clairance du $i^{\text{ème}}$ individu, et η_i variabilité interindividuelle du $i^{\text{ème}}$ individu.

i. Variabilité inter-jour

Effet « fixe » : covariable effet « jour »

Une variation de la CL d'élimination plasmatique au cours des trois jours à l'étude est également implémentée dans NONMEM selon un effet « fixe ». Cette variation intervient sur la valeur typique de population (TVCL) selon l'équation suivante :

$$TVCL = \theta_2 \times (\theta_5^{DDD} \times \theta_6^{DYY})$$

$$DDD = 0 \text{ si J-1} / DYY = 0 \text{ si J-1}$$

$$DDD = 1 \text{ si J1} / DYY = 0 \text{ si J1}$$

$$DDD = 0 \text{ si J2} / DYY = 1 \text{ si J2}$$

DDD et DYY sont des variables catégorielles associées à θ_5 et θ_6 , permettant de quantifier une valeur de clairance différente selon les différents jours : J-1, la veille ; J1, le jour ; J2, le lendemain de l'administration du cisplatine. Un impact direct de l'association du cisplatine sur la clairance du pazopanib sera ainsi étudié.

Variabilité inter-occasion

Pour chaque paramètre PK, il est possible d'estimer une variabilité inter-occasion (IOV), correspondant à un changement de la valeur des paramètres PK d'un même individu d'une occasion à une autre, par exemple, la variabilité inter-cycle pour un patient donné. Celle-ci s'applique aux données de pazopanib, car les investigations PK sont réalisées sur 3 jours consécutifs (J-1, J1 et J2) pendant lesquels les paramètres PK sont susceptibles d'évoluer. La prise en compte de cette IOV permet une meilleure description des données et s'accompagne d'une diminution de la variabilité résiduelle si réellement certains des paramètres PK changent d'un jour à l'autre.

La différence entre l'effet « fixe » et la variabilité inter-occasion est la suivante : l'effet fixe révèle une modification de CL dans un sens particulier (par exemple, CL significativement supérieure à J-1 par rapport à J1) ; cette tendance est générale mais pas forcément respectée chez tous les patients. A l'inverse, la variabilité inter-occasion correspond à une modification

dans un sens aléatoire qui peut être opposé entre patient, ne s'accompagnant pas d'une tendance dans un sens particulier.

En conséquence, la clairance est expliquée tant par une variabilité interindividuelle (η_2), inter-occasion et un effet « fixe » :

$$CL = TVCL \times \text{EXP} (\eta_2 + \eta_5 * OCC_1 + \eta_6 * OCC_2 + \eta_7 * OCC_3)$$

$OCC_1 = 1$ si J-1
 $OCC_2 = 1$ si J1
 $OCC_3 = 1$ si J2

Variabilité résiduelle

Une fois la variabilité interindividuelle, l'IOV, et l'« effet fixe » pris en compte dans le modèle PK, l'écart persistant entre la concentration observée (DV) et la concentration individuelle prédite (IPRED) correspond à la variabilité ou erreur résiduelle ϵ . Elle permet d'apprécier l'ajustement d'un modèle PK. La variabilité résiduelle prend en compte toutes les sources de variabilité qu'il n'est pas possible de maîtriser, telles que l'imprécision sur les horaires de prélèvements relevés, l'erreur analytique, les écarts entre le modèle PK retenu et celui qui correspondrait réellement à la PK du pazopanib, etc.... Dans le cadre de notre étude, la variabilité résiduelle suit un modèle d'erreur combinée (additive et proportionnelle associées).

La variabilité résiduelle correspond à l'écart entre les concentrations observées et celles prédites pour chaque individu par le modèle et les paramètres PK individuels ; elle témoigne de la qualité de l'ajustement des données.

ii. Evaluation de l'ajustement

L'évaluation de la qualité de l'ajustement du modèle PK s'est effectuée par l'intermédiaire de graphiques diagnostiques, tels que : PRED *versus* DV, IPRED *versus* DV. PRED correspond aux concentrations prédites pour chaque patient si celui-ci avait les paramètres PK « typiques » (c'est-à-dire soit les paramètres moyens quand aucune covariable n'est prise en compte, soit ceux prenant en compte les covariables) tandis qu'IPRED correspond aux concentrations individuelles prédites à partir des paramètres PK individuels déterminés par approche Bayésienne au moyen de l'option POSTHOC de NONMEM (EBE pour « *Empirical Bayes Estimators* »). DV correspond aux concentrations observées chez les patients étudiés. Les représentations de PRED et IPRED *versus* DV permettent de juger de la qualité de l'ajustement des concentrations prédites par rapport aux concentrations observées.

Pour la représentation PRED *versus* DV, les points doivent être repartis de part et d'autre de la droite d'identité, l'écartement témoignant de la variabilité interindividuelle, tandis que pour la représentation IPRED *versus* DV, les points doivent être le plus proche possible de la droite d'identité, jugeant d'une bonne adéquation entre les données prédites par le modèle et les données observées.

Parallèlement, nous avons évalué notre modèle à partir de deux méthodes reposant sur des simulations : cela consiste à générer des concentrations plasmatiques de pazopanib chez des patients identiques à ceux de notre base de données à partir des paramètres moyens (typiques) et des variabilités obtenus par le modèle de population sur NONMEM. L'objectif est de mettre en évidence les capacités prédictives du modèle en comparant les données simulées et les données observées.

- VPC, « Visual predictive check » (Figure 11) : considère qu'un modèle est correct si les données simulées se rapprochent des données observées. En effet, les percentiles des valeurs observées doivent être compris dans l'intervalle de prédiction à 90% (percentile 5, 50 et 95% des données simulées). Les données observées doivent également être majoritairement comprises dans l'intervalle de prédiction. L'interprétation des VPC est centrée sur l'évaluation des données observées en comparaison avec des données simulées en fonction du temps.
- NPDE, « Normalised Prediction Distributions Errors » (Figure 11) : l'interprétation de ce graphique s'effectue en considérant que l'erreur de prédiction doit suivre une loi normale centrée réduite $N(0,1)$. La représentation des NPDE en fonction des PRED ou du temps permet de s'assurer que les résidus sont répartis de façon équilibrée entre valeurs positives et négatives et selon une amplitude indépendante du niveau de PRED. Les NPDE étant normalisés, cela permet de s'affranchir des conditions expérimentales des données.

b) Analyse de pharmacocinétique de population du cisplatine

L'interaction PK entre le pazopanib et le cisplatine a également été étudiée à partir des données de cisplatine. Initialement, le schéma de l'étude prévoyait d'avoir accès uniquement à des données pharmacocinétiques de cisplatine en association avec le pazopanib. La séquence de traitement était conçue telle que le pazopanib était débuté préalablement à l'administration de cisplatine, et ceux durant tous les cycles de traitement. Or, l'existence d'une modification de la PK du carboplatine par le pazopanib a été évoquée dans la littérature : le pazopanib, lorsqu'il est associé au pactitaxel et au carboplatine, entraîne une

augmentation des AUC_{0-24h} de carboplatine de 54% (44). Ces résultats justifient l'intérêt d'étudier l'interaction pharmacocinétique potentielle du pazopanib sur la PK du cisplatine. C'est pourquoi les investigateurs ont décidé de procéder à un amendement de l'étude, visant à modifier la séquence de traitement des deux médicaments en association. La nouvelle séquence de traitement suit donc le schéma suivant : initiation du traitement par cisplatine avec prélèvements pharmacocinétiques ce jour (9 prélèvements à J1 du cycle 1). Le traitement par pazopanib n'est ensuite débuté que 8 jours après la première perfusion de cisplatine et est continué durant 14 jours avant la prochaine perfusion de cisplatine. Le deuxième cycle de traitement se déroule selon le schéma classique, après 21 jours d'intercycle pour le cisplatine, et prélèvements pharmacocinétiques prévus à l'identique. Ce « schéma inversé » d'administration permet donc d'avoir accès à la fois à des données de cisplatine en monothérapie ainsi qu'en association avec le pazopanib lors du cycle suivant. Ceci est appliqué aux 9 derniers patients inclus dans l'étude.

Les données pharmacocinétiques de cisplatine de l'étude PACIFIK du cycle 1 et du cycle 2 sont analysées séparément. La clairance du cisplatine seul ou en association avec le pazopanib est ainsi comparée au sein des mêmes patients à l'aide d'un test de Student sur série appariée (comparaison de deux moyennes observées, $\alpha=0.05$). La comparaison intra-patient entre les deux cycles limite le phénomène de variabilité interindividuelle et permet de quantifier l'effet moyen du pazopanib sur la pharmacocinétique du cisplatine.

Le modèle de structure PK du cisplatine, issu d'une publication antérieure, est un modèle bicompartimental, avec un modèle d'erreur proportionnel pour l'estimation de la variabilité interindividuelle et de la variabilité résiduelle. Une erreur résiduelle proportionnelle est attribuée à chacune des deux études. Il est construit de la façon suivante (deux analyses distinctes pour les données du cycle 1 et du cycle 2) :

$$CL = \theta_1 * EXP(\eta_1)$$

$$V_1 = \theta_2 * EXP(\eta_2)$$

$$Q = \theta_3 * EXP(\eta_3)$$

$$V_2 = \theta_4 * EXP(\eta_4)$$

L'ajout de covariance entre les paramètres de CL/F et V/F a permis d'obtenir un meilleur ajustement des données prédites par rapport aux données observées. La méthode d'estimation des paramètres utilisée est FOCE (« *First Order conditional estimation* »).

E. Résultats

1. Etude clinique

a) *Caractéristiques démographiques et cliniques*

Trente-cinq patients ont été inclus entre février 2010 et octobre 2013 : six au Centre François-Baclesse, six au Centre Georges-Leclerc, sept au Centre Léon-Bérard, sept au Centre René-Gauducheau et 9 à l'Institut Curie. Parmi ces trente-cinq patients inclus, quatre n'ont reçu aucun traitement étant sortis d'étude après la période de screening de 28 jours, et trois ont bénéficié d'une partie du traitement pazopanib – cisplatine puis sont sortis d'étude. Les données de trente-deux patients, soit 724 concentrations, ont donc pu être exploitées pour l'analyse pharmacocinétique.

Les caractéristiques démographiques et biologiques des patients de cette étude sont résumées dans le Tableau 2.

Caractéristiques	Moyenne (min-max) ou nombre (%)
Age moyen à l'inclusion (années)	59 (24-72)
Indice de performance	
0	19
1	16
Sexe	
Homme	22 (63)
Femme	13 (37)
Poids moyen (kg)	71 (43-98)
Créatinine ($\mu\text{mol/L}$)	66 (34-113)
Albumine sérique (g/L)	40 (32-45)
α -1 glycoprotéine acide (mg/L)	1.05 (0.36-2.1)
Localisations primaires des cancers	
Cancer du sein	4 (11)
Cancer ORL	5 (14)
Cancer de l'ovaire	8 (23)
Cancers colorectaux	4 (11)
Mélanome	3 (9)
Sarcomes	5 (14)
Autres	6 (17)

Tableau 2. Principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion dans l'étude PACIFIK.

b) Détermination de la Dose Maximale Tolérée

Le schéma d'escalade de dose s'effectue selon une méthodologie standard « 3+3 », basée sur l'observation de toxicités dose-limitantes lors des deux premiers cycles de traitement par pazopanib – cisplatine. Cette étude vise à déterminer la DMT de deux médicaments en association, c'est pourquoi les paliers de doses explorés présentent soit une diminution soit une augmentation de la dose de l'un des deux médicaments. Le Tableau 3 récapitule les différents paliers de dose explorés, le nombre de patients inclus par palier ainsi que le nombre de DLTs observées dans le cadre de l'étude PACIFIK.

Paliers de dose	Dose de pazopanib (mg) – dose de cisplatine (mg/m ²)	Nombre de patients	DLT (%)
1	75 – 400	13	1 (20)
-1	60 – 400	3	0
-2	75 – 200	4	0
2	75 – 600	6	3 (60)
Schéma inversé	75 – 400	9	1 (20)

Tableau 3. Détermination de la Dose Maximale Tolérée (n=35)

Les principales DLTs observées sont: cytolysé hépatique de grade 3 (40%), thrombopénie et neutropénie de grade 3 (40%), embolie pulmonaire de grade 3 (20%).

L'escalade de dose a été menée sur 4 paliers pour des doses de pazopanib allant de 200 à 600 mg et des doses de cisplatine allant de 60 à 75 mg/m². Une première DLT a été observée sur les 3 patients inclus au premier palier 1 exploré, ce qui a conduit à l'ouverture d'un palier de dose inférieure -1, plutôt que d'ajouter 3 patients supplémentaires à la cohorte du palier 1. Le palier -2 a été ajouté au cours de l'étude dans la perspective d'étudier une potentielle interaction entre le pazopanib et le cisplatine, aux vues des valeurs des premières AUC des patients du palier 1 plus élevées que dans la littérature. Aucune DLT n'ayant été observée pour les paliers -1 et -2, l'incrémentation de doses a repris à partir du palier 1 pour s'achever au palier 2. Au total, 5 DLTs ont été observées sur les 35 patients inclus dans l'étude (14.3%). La majorité des DLTs se sont déclarées au palier 2, ce qui l'a défini comme étant la dose

maximale tolérée. La dose recommandée pour la phase II correspond donc à la dose de pazopanib et de cisplatine du palier inférieur, soit 75 mg/m² de cisplatine associé à 400 mg de pazopanib.

2. Dosage du pazopanib

Les contrôles de qualités internes (CQI) bas à 400 ng/mL, moyen à 2000 ng/mL, et haut à 40000 ng/mL ont été analysés dans les mêmes conditions analytiques. Pour chaque niveau de CQI, la précision, exprimée sous forme de coefficient de variation (CV) a été inférieure à 10%. La précision (CV) intra-jour est comprise entre 2.3% et 5.4%, tandis que l'inexactitude inter-jour (CV) est comprise entre -3.8% et 5.6%.

3. Dosage du cisplatine

Les trois niveaux de contrôles de qualités internes en exprimer en cisplatine (contrôle qualité bas à 21 ng/mL, moyen à 105 ng/mL, et haut à 210 ng/mL) ont été analysés dans les mêmes conditions analytiques. Pour chaque niveau la précision, exprimée sous forme de coefficient de variation (CV) est inférieure à 10%. L'exactitude pour ces trois niveaux de contrôle qualité est comprise entre 95.2% et 109.9%.

4. Analyses pharmacocinétiques du pazopanib

a) *Analyse modèle indépendante*

L'analyse pharmacocinétique modèle indépendante, effectuée au moyen du logiciel KINETICA (version 4.1) a permis le calcul des AUC_{0-24h} pour chaque patient sur les 3 jours d'investigations pharmacocinétiques du cycle 1 (J-1, J1, J2). Cette approche pharmacocinétique est la méthodologie initialement prévue par le protocole PACIFIK pour l'étude de l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine. L'ensemble des résultats est résumé dans le Tableau 4.

Méthode des trapèzes (loglinéaire)	Cycle 1		
	AUC J-1 (µg/h.mL)	AUC J1 (µg/h.mL)	AUC J2 (µg/h.mL)
N individus	n = 27	n = 28	n = 26
Moyenne	591.7	716.8	793.1
Ecart type	239.1	314.7	343.9
Rapport d'AUC inter-jours	AUC J1/AUC J-1	AUC J2/AUC J1	AUC J2/AUC J-1
	1.20	1.10	1.35
Test de Student	J-1 versus J1	J1 versus J2	J2 versus J-1
IC _{95%}	[1.15 - 1.25]	[1.08 - 1.11]	[1.23 - 1.46]
p-value*	0.0022	0.043	0.0023

Tableau 4. AUC_{0-24h} de pazopanib déterminées par la méthode des trapèzes à l'aide du logiciel KINETICA. *, p-value correspondant à la comparaison des AUCs par test de Student sur série appariée.

La détermination des AUC_{0-24h} pour chacun des individus sur chaque jour de prélèvement PK, a permis de les comparer entre les différentes occasions (avant, pendant et après administration de cisplatine), au moyen d'un test de Student sur série appariée. Une différence significative a été observée entre J-1 et J1 (*p value* = 0.0022) ainsi qu'entre J-1 et J2 (*p-value* = 0.0023).

Les rapports des AUC_{0-24h} ont ensuite été calculés entre les différents jours (AUC_{J1}/AUC_{J-1} et AUC_{J2}/AUC_{J-1}). Ces rapports d'AUC ont permis de quantifier l'accumulation de pazopanib entre les deux occasions (avant et après administration du cisplatine), et sont respectivement égaux à [Moyenne (IC_{95%})]: [1,20 (1.15 - 1.25)] entre J-1 et J1, et [1.35 (1.23 - 1.46)] entre J-1 et J2.

Cette approche pharmacocinétique a permis d'observer ces modifications significatives d'AUC dès la réalisation du premier palier de dose. Cette hypothèse d'interaction pharmacocinétique est, de surcroît, renforcée par l'évolution des concentrations résiduelles de pazopanib observées au fil des jours d'investigations pharmacocinétiques et entre les cycles (Figure 11). Ce graphique reflète l'augmentation de l'exposition plasmatique du pazopanib observée lorsque celui-ci est co-administré au cisplatine.

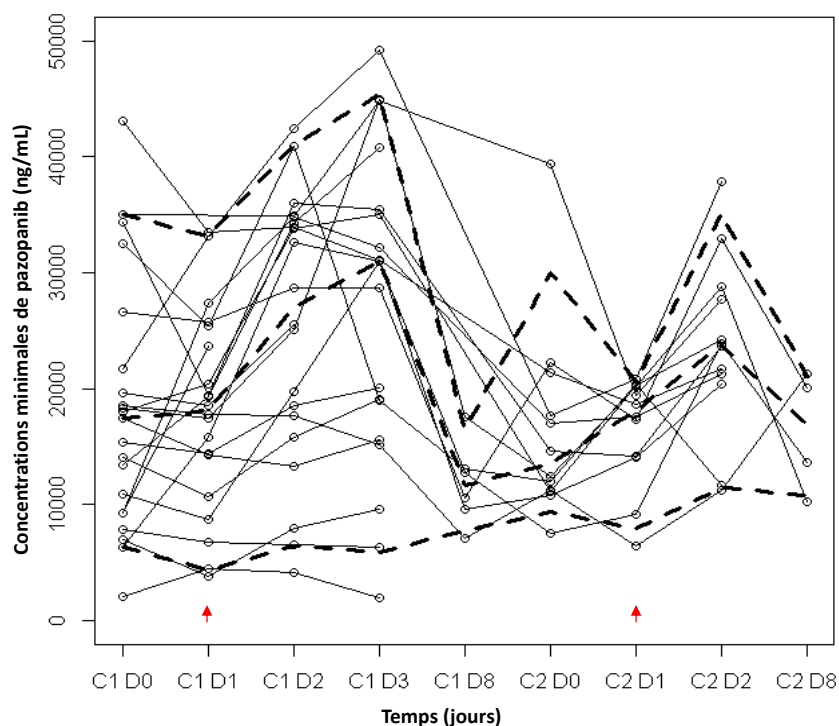


Figure 11. Evolution des concentrations minimales entre les différents jours d'investigations pharmacocinétiques et entre les deux cycles de traitement. (C = cycle, D = Day). D0 = jour avant l'administration de cisplatine ; D1, jour de l'administration de cisplatine ; D2, 1 jour après l'administration de cisplatine. Les traits pleins correspondent aux tracés individuels des concentrations minimales en fonction du temps, et les traits pointillés correspondent au 5^{ème} percentile, 50^{ème} percentile et 95^{ème} percentile des données observées, la flèche rouge indique les administrations de cisplatine.

b) *Modèle de pharmacocinétique de population*

Pour les 32 patients inclus, 724 concentrations de pazopanib recueillies lors du cycle 1 de traitement ont permis de constituer la base de données utilisée pour l'analyse pharmacocinétique. Deux valeurs de concentrations ont été reportées en dessous de la limite de quantification (*i.e.* inférieures à 100 ng/mL).

La pharmacocinétique du pazopanib a été décrite selon un modèle monocompartimental avec une absorption et une élimination de premier ordre (*cf.* Figure 10). Les paramètres pharmacocinétiques suivants ont été déterminés : K_a (constante d'absorption), CL/F (clairance plasmatique apparente d'élimination), V/F (volume de distribution apparent), « lag time » (retard à l'absorption intestinale du pazopanib). Les paramètres PK apparents dépendent de la biodisponibilité, qui ne peut être déterminée qu'à partir de données de concentrations par voie intraveineuse à confronter aux données PK par voie orale. Or les données disponibles pour cette étude ne sont que des concentrations obtenues après administration *per os*. La variabilité interindividuelle a été décrite selon un modèle proportionnel, tandis que l'erreur résiduelle a été décrite selon un modèle d'erreur combinée

(associant un modèle d'erreur proportionnelle et additive). Ce modèle de pharmacocinétique, d'ores et déjà décrit pour modéliser des concentrations de pazopanib en association avec le bevacizumab (59), a montré un bon ajustement des données.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques du pazopanib du modèle final de pharmacocinétique de population sont présentées dans le Tableau 5.

Paramètres	Estimation	RSE* (%)	Variabilité interindividuelle (%)	Variabilité inter-occasion (%)
CL/F (L/h)	0.659	20.0	55.0	34.8
V/F (L)	24.3	19.1	52.7	17.7
Ka (h⁻¹)	1.31	38.9	72.5	NE*
Lag time (h)	0.553	35.1	43.9	NE
Changement de CL/F entre Jour -1 :				
et Jour 1	-24.8%	17.3	NA*	NA
et Jour 2	-32.9%	17.3	NA	NA
Variabilité résiduelle:				
Additive (µg/mL)	1050	22.7	NA	NA
Proportionnelle	12%	3.8	NA	NA

*RSE: « *relative standard error* ». NE: non estimé. NA: non applicable.

Tableau 5. Paramètres pharmacocinétiques correspondant au modèle final de PK de population du pazopanib.

Les RSE ou « *relative standard errors* » évalue la précision d'estimation des paramètres PK du modèle. Ils sont définis de la manière suivante :

$$RSE (\%) = 100 \times SE \text{ THETA}_{(i)} / \text{THETA}_{(i)}$$

Il n'existe pas de critère pour définir si l'ordre de grandeur des erreurs d'estimation est acceptable, cependant, dans une analyse de PK de population, les paramètres fixes et la variabilité résiduelle sont considérés comme convenablement estimés si la précision d'estimation est inférieure à 15-30%. La variabilité interindividuelle peut être moins bien estimée.

Pour ce modèle, le Ka et le « lag time », paramètres décrivant l'étape d'absorption du pazopanib entre le compartiment dépôt et le compartiment central, présentent une précision d'estimation supérieure à 30%. La précision d'estimation de ce paramètre aurait certainement été meilleure si plusieurs prélèvements sanguins supplémentaires avaient été réalisés durant cette étape d'absorption.

L'approche de pharmacocinétique de population a également permis de quantifier la variation moyenne de la clairance plasmatique d'élimination du pazopanib pour l'ensemble de la population entre les différentes occasions. L'« effet jour » ajouté sur la valeur typique de la clairance a permis de quantifier une diminution systématique de la clairance d'élimination du pazopanib le jour d'administration du cisplatine et le lendemain: diminution de clairance entre J-1 (avant l'administration de cisplatine) et J1 (jour de l'administration de cisplatine) de -24.8%, [Médiane (IC_{95%}) : 0.752 (0.497 - 1.007)] et entre J-1 et J2 (après l'administration de cisplatine) de -32.9%, [Médiane (IC_{95%}) : 0.671 (0.444 - 0.898)]. Ces résultats viennent confirmer ceux obtenus avec la méthodologie de pharmacocinétique modèle indépendante.

A la variabilité interindividuelle et inter-jour sur la clairance, s'ajoute de la variabilité inter-occasions. Celle-ci est estimée à 34.8% sur CL/F et 17.7% pour le V/F, signifiant que ces paramètres pharmacocinétiques sont susceptibles de varier de manière aléatoire pour un même individu en moyenne de 35% ou 18% respectivement entre les différentes occasions (J-1, J1 et J2).

L'analyse de pharmacocinétique de population a également été réalisée sur un jeu de données rassemblant l'ensemble des concentrations récoltées lors du cycle 1 et 2, dans la perspective de vérifier si l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine s'illustre également pour les données du cycle 2.

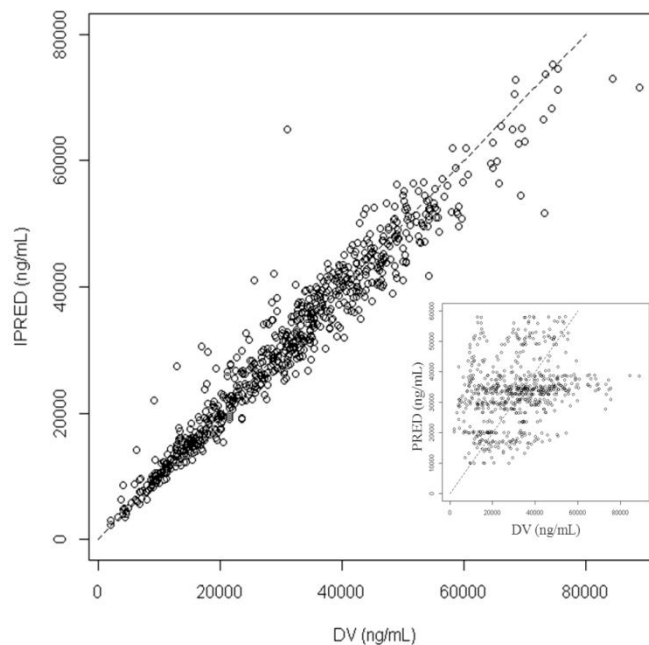
L'« effet jour » entre les différentes occasions ainsi que la variabilité interoccasion permettent, à nouveau, un meilleur ajustement des données. La variation systématique de clairance plasmatique d'élimination entre les différentes occasions est estimée à -26.3% [Médiane (IC_{95%}) : 0.737 (0.467 - 1.007)] entre J-1 et J1 et -42.9% [0.571 (0.255 - 0.887)] entre J-1 et J2. La variation de clairance du pazopanib entre les différentes occasions est donc à nouveau mise en évidence pour les données du cycle 2 couplées aux données du cycle 1. L'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine semble se produire également au cycle 2.

c) *Evaluation de l'ajustement du modèle pharmacocinétique du pazopanib*

Les graphiques d'évaluation diagnostiques classiques, tels que les concentrations prédites en fonction des concentrations observées (DV *versus* IPRED), les erreurs de prédiction normalisées « *Normalised Prediction Discrepancies Check* » (NPDE) en fonction du temps et des « *Visual Predictive Check* » (VPC) (cf. Figure 12), témoignent d'un bon ajustement des données observées de pazopanib par le modèle.

Le graphique DV *versus* IPRED évalue le bon ajustement des données prédites en fonction des données observées sur la droite d'identité. La représentation DV *versus* PRED met en évidence l'importante variabilité interindividuelle observée sur ces données, permet d'évaluer la qualité du modèle structural, et enfin les NPDE et VPC permettent respectivement d'évaluer si la distance entre les concentrations observées et celles prédites par le modèle est acceptable, et de confronter des données simulées obtenues avec le modèle aux données de concentrations réellement observées pour s'assurer de leur adéquation. L'ensemble de ces graphiques diagnostiques ont pour objectif d'évaluer le bon ajustement des données observées par le modèle pharmacocinétique, et permettent de détecter les biais éventuels du modèle.

L'erreur résiduelle proportionnelle est évaluée à 12% pour ce modèle de pharmacocinétique de population du pazopanib, signifiant qu'il existe, en moyenne, pour les concentrations très supérieures à la valeur de la partie additive de la variabilité résiduelle (i.e. 1050 ng/mL) un écart de 12% entre la concentration individuelle prédite par le modèle PK et la concentration observée chez le patient. Cette valeur est comparable à l'erreur analytique de l'ordre de 10 à 20 % pour le dosage du pazopanib par chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse en tandem et est donc acceptable. L'erreur résiduelle additive est de 1050 ng/mL, ce qui est très faible par rapport aux concentrations moyennes observées ($C_{moyenne} \approx 25000$ ng/mL).



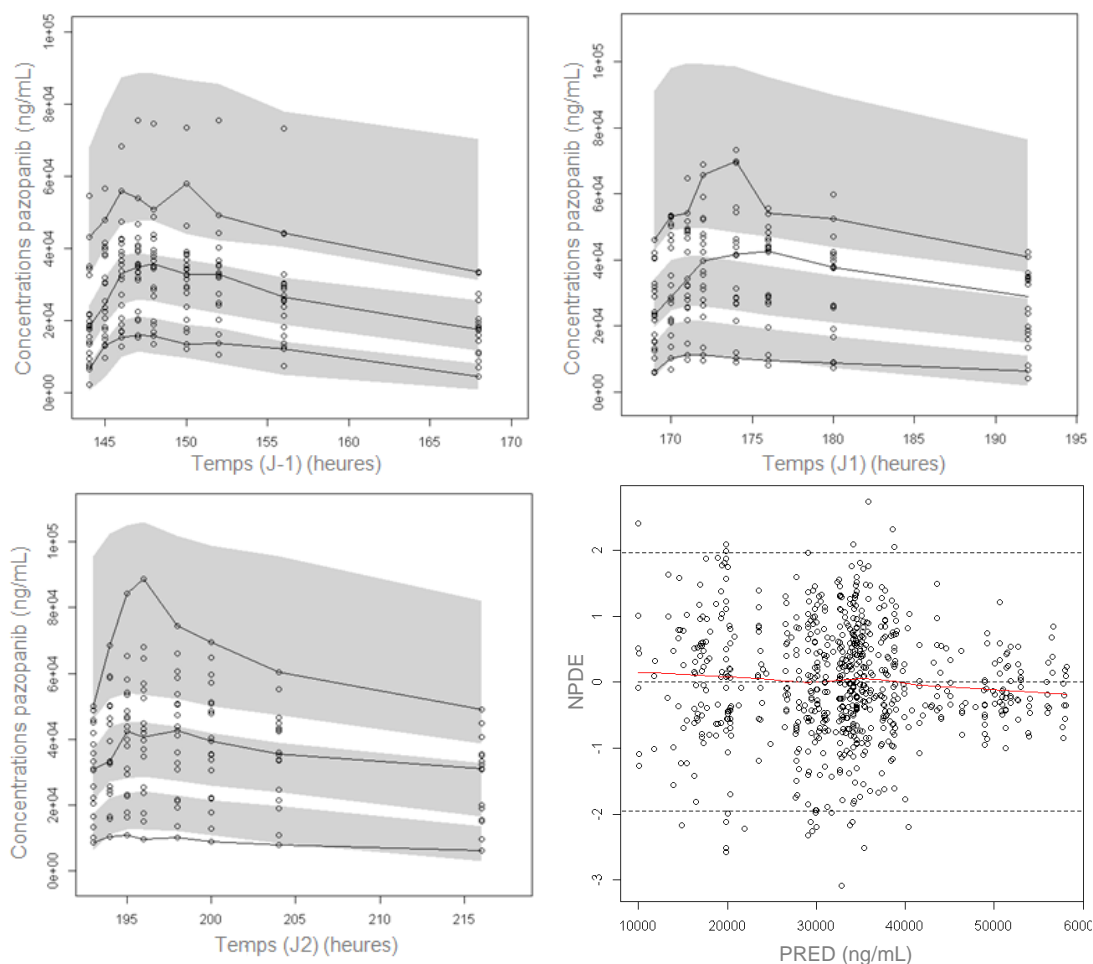


Figure 12. Graphiques d'évaluation du modèle pharmacocinétique de pazopanib pour les données du cycle 1. PRED = concentrations prédites dans la population, IPRED = Prédiction individuelle, DV = concentrations observées, NPDE = « *Normalized Prediction Distribution Errors* », TIME = temps en heures, Day = jour, C1 = Cycle 1.

5. Analyses pharmacocinétiques du cisplatine

a) *Modèle de pharmacocinétique de population*

Le modèle de pharmacocinétique de population du cisplatine consiste en un modèle de structure à deux compartiments, un compartiment central, à partir duquel se fait l'élimination du médicament, et un périphérique, où s'effectue la distribution du cisplatine. Les variabilités interindividuelle et résiduelle suivent un modèle d'erreur proportionnelle.

La base de données cisplatine de cette étude a été composée en agrégeant les données PACIFIK à celles d'une étude antérieure, où le cisplatine est administré en monothérapie (58). Une erreur résiduelle a été attribuée à chaque étude. Les données de cisplatine du cycle 1 (n=29) et du cycle 2 (n=27) ont été analysées indépendamment. Lors du cycle 2, un patient du palier 1 n'a pas reçu de traitement par cisplatine, et les données d'un patient du schéma

inversé n'ont pas été prises en compte, du fait d'un problème technique lors de l'ultrafiltration des prélèvements plasmatiques de ce cycle.

Les clairances moyennes individuelles de cisplatine au cycle 1 et cycle 2 ont été calculées à l'aide des valeurs des paramètres pharmacocinétiques POSTHOC individuels. Dans la perspective d'étudier l'influence du pazopanib sur la pharmacocinétique du cisplatine, les clairances individuelles moyennes des deux cycles de traitement ont ensuite été comparées à l'aide d'un test de Student sur série appariée. Les résultats sont reportés dans le Tableau 6.

	Cycle (nombre de patients)	Clairance moyenne de cisplatine (L/h)	CV (%)	<i>p value</i> (Cycle 1 versus Cycle 2)
Schéma normal*	1 (n=20)	14.3	25.2	0.002
	2 (n=19)	12.2	23.1	
Schéma inversé**	1 (n=8)	12.3	32.1	0.232
	2 (n=8)	11.2	33.2	

* Le cisplatine est administré chez des patients préalablement traités par pazopanib depuis 7 jours (cycle 1), et 28 jours (cycle 2); ** Le cisplatine est administré avant le traitement par pazopanib (cycle 1) et après 14 jours de traitement par pazopanib (cycle 2).

Tableau 6. Clairances moyennes de cisplatine au cycle 1 et au cycle 2 pour les patients du palier « schéma de traitement inversé ».

La variabilité interindividuelle sur la clairance d'élimination pour le cycle 1 est de 44%. Pour les patients des paliers « schéma normal » (paliers 1, -1, -2 et 2, traités respectivement par 400 mg, 400 mg, 200 mg, 600 mg de pazopanib associés à 75mg/m², 60mg/m², 75mg/m² et 75mg/m² de cisplatine), une diminution significative de la clairance plasmatique de platine libre entre le cycle 1 et le cycle 2 est observée : diminution moyenne (Min-Max) : -12.5% (-43.4 ; +36.8%). En revanche, pour les patients du palier « schéma inversé », aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la clairance moyenne du cycle 1 (avant l'administration du pazopanib) (moyenne (L/h) (CI_{95%}) = 12.3 L/h (9.22 – 15.47)) et celle du cycle 2 (après 14 jours de traitement par pazopanib) (moyenne (L/h) (CI_{95%}) = 11.2 (8.24 – 14.08)).

La Figure 13 représente le profil pharmacocinétique moyen des concentrations observées de platine libre des neuf patients du palier « schéma inversé » au cycle 1 et au cycle 2.

L'exposition plasmatique est quasiment identique entre les deux cycles, signifiant que la pharmacocinétique du cisplatine ne semble pas être influencée par la prise concomitante de pazopanib.

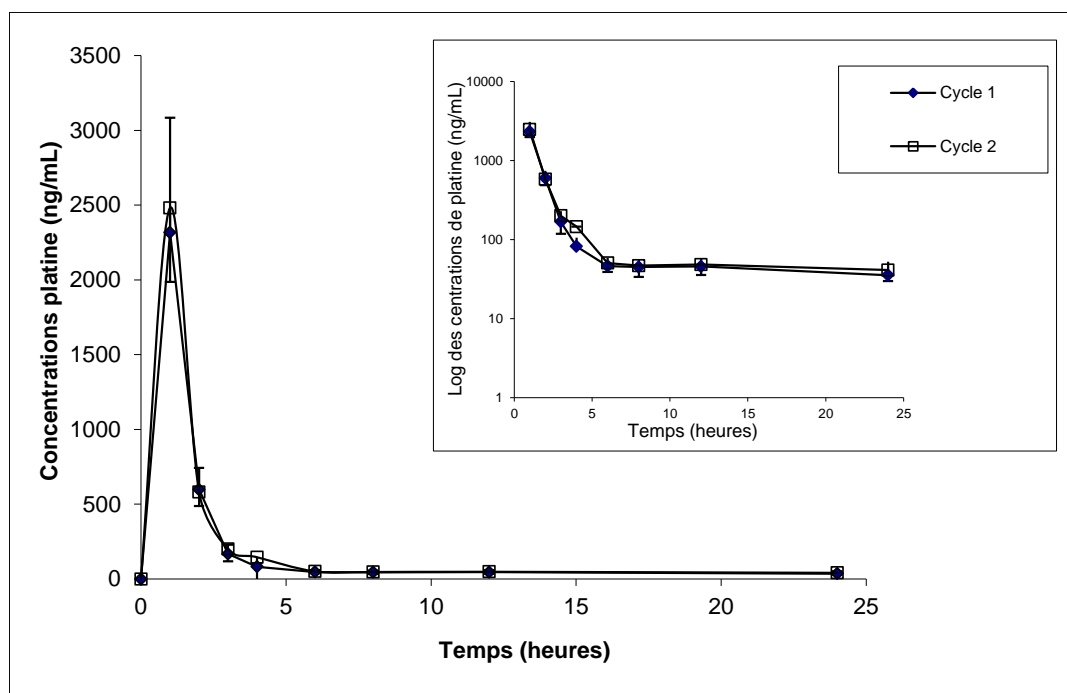


Figure 13. Profil pharmacocinétique moyen des concentrations de cisplatine des patients du schéma inversé de l'étude PACIFIK au cycle 1 et 2.

b) *Evaluation de l'ajustement du modèle pharmacocinétique du cisplatine*

Le modèle PK de population du cisplatine a été évalué à l'aide de graphiques diagnostics, tel que IPRED *versus* DV, représenté ci-dessous (Figure 14).

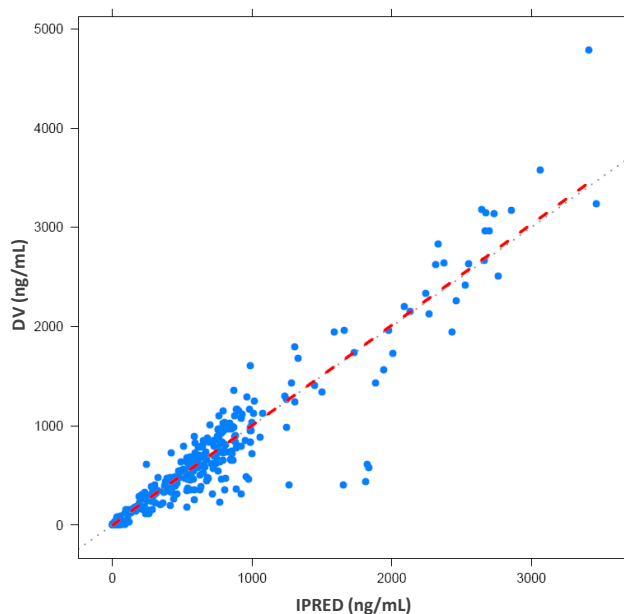


Figure 14. Graphique d'évaluation du modèle pharmacocinétique du cisplatine pour les données du cycle 1. IPRED = Prédiction individuelle, DV = concentrations observées de cisplatine.

F. Discussion

L'objectif principal de cette étude de phase I évaluant l'association entre le pazopanib et le cisplatine, médicaments d'ores et déjà commercialisés en monothérapie, est de déterminer la dose recommandée de chacun des composés en association pour une éventuelle étude de phase II. Ces doses doivent être comparées à celles des deux médicaments en monothérapie pour évaluer leur tolérance quand ils sont associés : des doses identiques indiqueraient une non superposition de leurs toxicités propres, situation extrêmement favorable, validant l'association pour ce qui concerne le critère de tolérance. Les doses maximales tolérées déterminées lors de cet essai sont de 400 mg par jour pour le pazopanib et de 75 mg/m² pour le cisplatine, à confronter avec 800 mg et 100 mg/m², pour les doses respectives en monothérapie du pazopanib et du cisplatine (27,33). Ces résultats suggèrent donc l'existence d'une interaction pharmacocinétique et/ou pharmacodynamique entre ces deux composés.

Des investigations pharmacocinétiques sont généralement prévues dans le « design » des études de phase I en association, dans la perspective d'évaluer le profil pharmacocinétique des médicaments en association ainsi qu'une potentielle interaction pharmacocinétique entre les deux composés à l'étude. Cette méthodologie a cependant été récemment critiquée par Wu et al. (62), qui remettent en cause l'intérêt réel de la pharmacocinétique au sein des études de phase I en association en l'absence d'hypothèses mécanistiques fortes d'interaction PK entre les différents médicaments. En effet, entre 2007 et 2011, sur 152 études de phase I en association publiées, seules 8% ont révélé une interaction pharmacocinétique statistiquement

significative, basée soit sur une variation de l'exposition plasmatique ou une modification des capacités d'élimination du médicament concerné. Parmi ces 12 interactions pharmacocinétiques décrites dans la littérature, seules 2% ont été découvertes de manière fortuite, c'est à dire ne pouvant être anticipées au regard des propriétés PK intrinsèques de chacun des deux médicaments, tandis que 32% étaient attendues (62).

Pour l'association pazopanib – cisplatine, les mécanismes et voies d'élimination pharmacocinétiques ne prévoyaient *a priori* pas d'interaction pharmacocinétique entre ces deux composés. En effet, le pazopanib est un inhibiteur de tyrosine kinase administré *per os*, métabolisé majoritairement par le CYP3A4 et éliminé préférentiellement par les fèces. *A contrario*, le cisplatine, administré par voie intraveineuse, est hydrolysé spontanément au contact du plasma de façon non enzymatique. Son métabolite actif est éliminé majoritairement par les reins sous forme active, et une partie du cisplatine se lie de manière covalente aux protéines plasmatiques (et persiste donc jusqu'au catabolisme de ces protéines). L'association de ces deux médicaments ne prévoit donc *a priori* pas d'interaction PK. En revanche, l'aprépitant (emend®) médicament antiémétique administré systématiquement avec une chimiothérapie fortement émétisante incluant du cisplatine, est substrat mais également inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. Les voies de métabolisation du pazopanib et de l'aprépitant étant commune au niveau hépatique et biliaire (63,64), l'interaction pharmacocinétique entre ces deux composés pouvait être envisagée. Effectivement, l'analyse pharmacocinétique des données PACIFIK a révélé une diminution significative de la clairance plasmatique d'élimination (CL/F) du pazopanib de 24.8% et de 32.9% entre les jours -1 et jour 1 et entre les jours -1 et jour 2, respectivement un jour avant, le jour et un jour après l'administration de cisplatine. Cette diminution de clairance, qui se traduit également par une augmentation de l'exposition plasmatique ($AUC_{\tau,ss}$) de pazopanib, confirme l'existence d'une interaction pharmacocinétique entre ces deux médicaments. L'analyse globale des données du cycle 1 et 2 a permis de vérifier que cette interaction pharmacocinétique s'observe également au cours des cycles de traitement ultérieurs. Cela est certainement dû à une inhibition compétitive de la clairance d'élimination du pazopanib par l'aprépitant.

Jusqu'à présent, l'aprépitant associé à une chimiothérapie substrat du CYP3A4 n'avait pas révélé d'interaction pharmacocinétique majeure cliniquement pertinente (50). Une étude évaluant l'association d'aprépitant au docetaxel, taxane largement métabolisé par le CYP3A4, n'a démontré aucune modification PK majeure pour le docetaxel. Des études similaires évaluant l'influence de l'aprépitant sur la PK de la vinorelbine ou du cyclophosphamide n'ont pas révélé non plus d'interaction cliniquement significative. De surcroît, la clairance du

docetaxel étant fortement corrélée à l'activité du CYP3A4 pour les patients atteints d'un cancer, l'absence d'interaction pharmacocinétique entre l'aprépitant et le docetaxel suggérait un faible risque d'interaction potentielle avec d'autres chimiothérapies administrées par voie intraveineuse et métabolisées par le CYP3A4 (65). L'étude de phase I PACIFIK révèle donc la première interaction pharmacocinétique significative entre l'aprépitant et un inhibiteur de tyrosine kinase. L'aprépitant n'est habituellement pas co-administré avec ce type de traitement, puisqu'ils induisent rarement des nausées et vomissements. Cependant l'aprépitant a montré récemment un intérêt dans la prise en charge des manifestations de prurit observées lors d'un traitement prolongé par erlotinib (66).

L'amendement de l'étude qui a conduit à une séquence de traitement inversé entre le pazopanib et le cisplatine nous a permis de conclure que le pazopanib n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du cisplatine. En effet, les patients ayant bénéficié du traitement par cisplatine seul au cycle 1 puis du traitement par pazopanib et cisplatine au cycle 2 ne présentent pas de différence significative de clairance du cisplatine entre les deux cycles. Cette absence d'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et le cisplatine est une information importante à prendre en compte. En effet, une étude de phase I associant le pazopanib administré quotidiennement au paclitaxel et au carboplatine administrés tous les 21 jours dans le traitement de tumeurs solides avancées a mis en évidence une augmentation de l'exposition plasmatique au carboplatine lorsqu'il est associé au pazopanib (44). Cette augmentation d'AUC semble être due au pazopanib, mais le mécanisme de l'interaction pharmacocinétique reste inexpliqué étant donné leur métabolisme et voie d'élimination distincts. L'analyse PK des données des patients inclus dans les paliers de « schéma normal » de traitement en revanche, met en évidence une diminution statistiquement significative mais néanmoins limitée en termes d'ampleur (*i.e.*, -12.5%) de la clairance de platine libre entre les deux cycles. Celle-ci peut s'expliquer par une diminution des capacités rénales d'élimination du cisplatine au cours des cycles. En effet, une tendance à la diminution de la clairance du cisplatine au cours des cycles successifs de chimiothérapie a déjà été décrite, pouvant s'expliquer par les effets néphrotoxiques cumulatifs de ce médicament (67). On ne peut pas écarter non plus la possibilité que le pazopanib, par ses effets vasculaires au niveau rénal, dans la mesure où il avait été administré depuis plus longtemps pour ces paliers à séquence normale, ait contribué à cette diminution de clairance du cisplatine.

Lors de cette étude nous avons également pu mettre en évidence l'intérêt d'une analyse de pharmacocinétique de population par rapport à une approche pharmacocinétique modèle indépendante. En effet, l'approche modèle indépendante a permis de déterminer une AUC_{0-24h} pour chacun des patients sur chaque jour d'investigation PK et d'en déduire les rapports

d'AUC_{0-24h} moyens entre les différentes occasions. La comparaison statistique entre les différents jours a permis de calculer une augmentation moyenne significative de 20% entre le jour -1 et le jour 1 et de 35% entre le jour -1 et le jour 2, respectivement, avant, pendant et après l'administration de cisplatine. Cette approche PK a permis d'effectuer une description statistique simple des données de pazopanib, mais a permis également de s'assurer de la validité des résultats obtenus par l'approche de population. Cependant, il est important de noter que cette méthodologie a permis de guider l'escalade de dose. En effet, une évaluation de la relation dose-toxicité est possible dès le premier patient et le premier palier de dose, moment où la modélisation n'est pas encore envisageable.

L'approche de pharmacocinétique de population permet, quant à elle, de quantifier une variabilité interindividuelle, une variabilité interoccasion, ou variabilité intrapatient, ainsi qu'un facteur de variation systématique de la clairance plasmatique d'élimination entre les trois jours d'investigations PK. La variabilité interindividuelle est de 55% sur la clairance et est supérieure à la variabilité interoccasion de 35%. Cela signifie que la clairance, et donc l'exposition plasmatique au médicament, est susceptible de varier de 55% entre les individus pour une même dose, ce qui remet en question le principe d'une dose quotidienne commune à tous les patients. Ceci constitue, en effet, un argument en faveur de la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique pour le pazopanib, qui est nettement suggéré par une analyse rétrospective de données issues d'une étude de phase II, stipulant qu'une concentration minimale de pazopanib à l'état d'équilibre proche de 20000 ng/mL serait corrélée à une meilleure efficacité du traitement (68).

Lors de cette étude, les cliniciens ont pu constater une mauvaise tolérance globale au traitement par l'association pazopanib - cisplatine. Cependant, la contribution de l'aprépitant à cette mauvaise tolérance devrait être limitée puisqu'il n'est administré que durant 3 jours sur un cycle de 21 jours au total, et que sa demi-vie est d'environ 9 heures (50). L'exposition au pazopanib au jour -1 (J-1), après 7 jours de traitement par pazopanib et un jour avant l'administration de cisplatine, est représentative de l'exposition plasmatique quotidienne à l'état d'équilibre pour les patients de cette étude. L'AUC_{0-24h} moyenne à J-1 (*i.e.* 691 ± 348 µg/mL*h, n=23 patients) observée pour la dose maximale tolérée de 400 mg des patients de cette étude est comparable à l'AUC_{0-24h} de l'étude de première administration à l'Homme du pazopanib en monothérapie (*i.e.* 743 ± 565 µg/mL*h, n=8 patients) après 22 jours de traitement à la dose de 800 mg par jour. L'AUC_{0-24h} moyenne à J-1 à la dose de 600 mg (*i.e.* 696 ± 375 µg/mL*h, n=6 patients) est supérieure à celle obtenue dans l'étude de phase I du pazopanib en monothérapie (*i.e.* 333 ± 97 µg/mL*h, n=3 patients) pour la même dose (33). L'exposition plasmatique au pazopanib pour les patients de l'étude PACIFIK semble donc

supérieure à ce qui a pu être rapporté dans l'étude « *first in man* » de phase I du pazopanib en monothérapie. L'ensemble de ces comparaisons pourrait expliquer la mauvaise tolérance observée lors de cette étude, ce qui a conduit à définir 400 mg comme la dose maximale tolérée de pazopanib en association avec le cisplatine, dose recommandée inférieure à la dose recommandée de pazopanib en monothérapie. Cependant, les expositions plasmatiques sont comparables ce qui, finalement, indique que les toxicités propres de chaque médicaments ne s'additionnent pas véritablement.

D'autres études pharmacocinétiques ont rapporté des expositions plasmatiques au pazopanib à l'état d'équilibre supérieures à celles observées lors de l'étude de phase I : L' AUC_{0-24h} moyenne après 600 mg de pazopanib une fois par jour en association avec le bevacizumab est de $1026 \pm 339 \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ (59), Goh et al. ont obtenu $1040 \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ (dans le fourchette de $621 - 1670 \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$, $n=24$ patients) après 800 mg quotidien de pazopanib en monothérapie. L'ensemble de ces résultats confirment donc l'importante variabilité interindividuelle observée pour le pazopanib, la cohérence des résultats que nous avons pu observer dans le cadre de l'étude PACIFIK, et démontre à nouveau l'intérêt potentiel de la mise en place d'un suivi thérapeutique pharmacologique pour le pazopanib.

Enfin, nous avons tenté de mettre en évidence une relation pharmacocinétique/pharmacodynamique pour les patients de l'étude PACIFIK en comparant l' AUC_{0-24h} moyenne des patients ayant subi une DLT à l' AUC_{0-24h} moyenne des patients n'ayant pas présenté de DLT. La comparaison statistique ne s'est pas avérée significative, n'a pu être observée qu'une tendance à une AUC_{0-24h} moyenne plus élevée chez les patients ayant présenté une DLT par rapport aux autres (i.e. 743 ± 401 versus $650 \pm 329 \mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$, respectivement). Des investigations PK/PD supplémentaires nécessitent cependant d'être réalisées sur un nombre de patients plus important ainsi que sur des données pharmacocinétiques de pazopanib en monothérapie.

La décision pluridisciplinaire a été prise de ne pas prolonger le développement de cette association en phase II. L'ensemble des résultats PK ne constituent cependant pas l'argument justifiant cette décision : tout d'abord, l'interaction pharmacocinétique entre le pazopanib et l'aprépitant est transitoire au regard de l'ensemble du traitement. En effet, l'exposition plasmatique au pazopanib est augmentée durant les trois jours de traitement par apnépitant, au moment et suivant la perfusion de cisplatine. De surcroît, les valeurs d' AUC_{0-24h} de pazopanib déterminées pour les patients PACIFIK nous indiquent que les patients ne sont pas sous-exposés au médicament, tant pour le pazopanib que pour le cisplatine, en comparaison avec la littérature (33,58). La raison essentielle de l'arrêt du développement clinique ultérieure de cette association thérapeutique est le profil de tolérance, qui sans s'accompagner de toxicité

vraiment aiguë qualifiant la DLT, témoigne d'effets indésirables fréquents à des grades souvent trop faibles pour être considérés comme une DLT, mais qui tendent à s'accroître au cours des cycles de traitement. Les résultats de cette étude renvoient donc à la question plus générale : les méthodologies appliquées aux essais de phase I en oncologie consistant à se focaliser sur le premier voire les deux premiers cycles de traitement présentent leur limite quand il s'agit d'évaluer les thérapies ciblées en monothérapie ou dans le cadre d'une association thérapeutique. En effet, les médicaments de thérapies ciblées, du fait notamment d'une meilleure tolérance, sont le plus souvent administrés de façon chronique, jusqu'à progression tumorale ou résistance au traitement (12). Dès lors des toxicités retardées, chroniques ou cumulatives pourront être observées. Il s'avère donc primordial de prendre en compte ces toxicités dans la détermination de la dose recommandée en phase II, et par conséquent d'élargir la période d'évaluation, en ne se limitant plus qu'au premier cycle de traitement (12). Aujourd'hui, des méthodologies statistiques élaborées permettent de prendre en compte dans le schéma d'escalade de dose d'une étude de phase I, la survenue de toxicités se manifestant après les premiers cycles de traitement (32). La spécificité des thérapies ciblées vis-à-vis des cellules tumorales explique, contrairement aux agents cytotoxiques, que leur efficacité ne soit plus forcément corrélée à la dose. De par cette notion, s'introduit le concept de « dose biologiquement active », qui s'évaluerait au travers de l'évolution d'un biomarqueur spécifique de la thérapie ciblée étudiée, et permettrait donc de combiner à la fois l'efficacité et la toxicité du médicament dans les études de phase I (10). L'identification de ce type de biomarqueur nécessite cependant une connaissance approfondie du mécanisme d'action pharmacologique du médicament, qui au stade d'étude de phase I, n'est souvent pas encore déterminé.

G. Conclusion-perspectives

Cette étude de phase I associant le pazopanib et le cisplatine dans le traitement de tumeurs solides avancées a permis de mettre en évidence une interaction pharmacocinétique entre ces deux composés, tout au moins l'aprépitant qu'impose le cisplatine et le pazopanib. L'investigation pharmacocinétique prévue initialement a permis de mettre en évidence une diminution significative de clairance plasmatique d'élimination du pazopanib, se traduisant par une augmentation de l'exposition plasmatique au médicament, lorsque celui-ci est associé au cisplatine.

L'intérêt de la pharmacocinétique dans les études de phase I en association a été récemment remis en cause. Celle-ci s'avérerait peu ou prou utile lorsqu'aucune interaction pharmacocinétique n'est anticipée entre deux médicaments testés en association. En effet, les

prélèvements pharmacocinétiques et leurs dosages engendrent un certain coût, parfois non négligeable, et peuvent présenter un risque pour le patient. De surcroît, l'analyse pharmacocinétique pouvant être chronophage, cela est susceptible d'allonger considérablement la durée de ces études. Cependant, l'anticipation d'une interaction pharmacocinétique n'est pas toujours évidente, malgré une étude méticuleuse des données précliniques, de la littérature ainsi que des données cliniques disponibles. L'étude PACIFIK et l'exploration de la pharmacocinétique du pazopanib et du cisplatine démontre amplement l'intérêt réel de cette discipline dans les études de phase I, tant pour la mise en évidence de cette interaction médicamenteuse non envisagée que pour le choix d'incrémentations de palier de dose guidé par la pharmacocinétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Communiqués de presse / Espace presse / Accueil [Internet]. [cited 2014 Aug 24]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Espace-presse/Communique-de-presse/2013/Evolution-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
2. Critical role of phase I clinical trials in cancer treatment. *American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1997 Feb;15(2):853–9.
3. ABPI_Guidelines for phase 1 clinical trials - Guidelines for phase 1 clinical trials 2012.pdf [Internet]. [cited 2014 Sep 14]. Available from: <http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Documents/Guidelines%20for%20phase%201%20clinical%20trials%202012.pdf>
4. Guideline on Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man - WC500137128.pdf [Internet]. [cited 2014 Sep 14]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf
5. Von Hoff DD, Turner J. Response rates, duration of response, and dose response effects in phase I studies of antineoplastics. *Invest New Drugs.* 1991 Feb;9(1):115–22.
6. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: Race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA.* 2004 juin;291(22):2720–6.
7. Seidenfeld J, Horstmann E, Emanuel EJ, Grady C. Participants in phase 1 oncology research trials: are they vulnerable? *Arch Intern Med.* 2008 Jan 14;168(1):16–20.
8. Kummar S, Gutierrez M, Doroshow JH, Murgu AJ. Drug development in oncology: classical cytotoxics and molecularly targeted agents. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 juillet;62(1):15–26.
9. LoRusso PM, Boerner SA, Seymour L. An Overview of the Optimal Planning, Design, and Conduct of Phase I Studies of New Therapeutics. *Clin Cancer Res.* 2010 Mar 15;16(6):1710–8.
10. Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, Simon R, Kaplan RS, Christian MC. Clinical Trial Designs for Cytostatic Agents: Are New Approaches Needed? *J Clin Oncol.* 2001 Jan 1;19(1):265–72.
11. Cannistra SA. Challenges and Pitfalls of Combining Targeted Agents in Phase I Studies. *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3665–7.
12. Paoletti X, Postel-Vinay S, Servois V, Doussau A, Ollivier L, Le Tourneau C. Méthodes pour la recherche de dose de traitements ciblés : nouvelles pistes. *Bull Cancer (Paris).* 2010 Dec 1;97(12):1485–95.
13. Dancey JE, Chen HX. Strategies for optimizing combinations of molecularly targeted anticancer agents. *Nat Rev Drug Discov.* 2006 Aug;5(8):649–59.

14. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1031–7.
15. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and Safety of Imatinib Mesylate in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors. *N Engl J Med*. 2002 Aug 15;347(7):472–80.
16. Soverini S. ABL Mutations in Late Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients With Up-Front Cytogenetic Resistance to Imatinib Are Associated With a Greater Likelihood of Progression to Blast Crisis and Shorter Survival: A Study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4100–9.
17. Kantarjian HM. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2002 Sep 12;101(2):473–5.
18. Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2040–8.
19. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757–65.
20. Masters JRW, Köberle B. Curing metastatic cancer: lessons from testicular germ-cell tumours. *Nat Rev Cancer*. 2003 Jul;3(7):517–25.
21. Medicines in Development in Cancer America’s biopharmaceutical research companies [Internet]. 2012. Available from: <http://www.phrma.org/sites/default/files/1000/phrmamedicinesindevelopmentcancer2012.pdf>
22. Paller CJ, Bradbury PA, Ivy SP, Seymour L, LoRusso PM, Baker L, et al. Design of Phase I Combination Trials: Recommendations of the Clinical Trial Design Task Force of the NCI Investigational Drug Steering Committee. *Clin Cancer Res*. 2014 Aug 13;20(16):4210–7.
23. Johnson JI, Decker S, Zaharevitz D, Rubinstein LV, Venditti JM, Schepartz S, et al. Relationships between drug activity in NCI preclinical in vitro and in vivo models and early clinical trials. *Br J Cancer*. 2001;84(10):1424.
24. Chou T-C. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep 1;58(3):621–81.
25. Park SR, Davis M, Doroshow JH, Kummar S. Safety and feasibility of targeted agent combinations in solid tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013 Mar;10(3):154–68.
26. Le Tourneau C, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2009 May 12;101(10):708–20.
27. Chatelut É. Pharmacologie des dérivés du platine: différences entre les trois composés et les facteurs de variabilité entre patients. *Bull Cancer (Paris)*. 2011;98(11):1253–61.

28. Pick AM, Nystrom KK. Pazopanib for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clin Ther.* 2012 Mar;34(3):511–20.
29. Jain RK, Duda DG, Clark JW, Loeffler JS. Lessons from phase III clinical trials on anti-VEGF therapy for cancer. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006 Jan;3(1):24–40.
30. Tourneau CL, Lee JJ, Siu LL. Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials. *J Natl Cancer Inst.* 2009 May 20;101(10):708–20.
31. Hamberg P, Ratain MJ, Lesaffre E, Verweij J. Dose-escalation models for combination phase I trials in oncology. *Eur J Cancer.* 2010 Nov;46(16):2870–8.
32. Harrington JA, Wheeler GM, Sweeting MJ, Mander AP, Jodrell DI. Adaptive designs for dual-agent phase I dose-escalation studies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013 Mar 19;10(5):277–88.
33. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, Savage S, Suttle AB, Gibson DM, et al. Phase I Trial of Pazopanib in Patients with Advanced Cancer. *Clin Cancer Res.* 2009 Jun 15;15(12):4220–7.
34. Sonpavde G, Hutson TE. Pazopanib: a novel multitargeted tyrosine kinase inhibitor. *Curr Oncol Rep.* 2007 Mar;9(2):115–9.
35. Hamberg P, Verweij J, Sleijfer S. (Pre-)Clinical Pharmacology and Activity of Pazopanib, a Novel Multikinase Angiogenesis Inhibitor. *The Oncologist.* 2010 Jun;15(6):539–47.
36. Brotelle T, Bay J-O. Intérêt du pazopanib dans le traitement des cancers du rein et des sarcomes des tissus mous. *Bull Cancer (Paris).* 2014 Jun 1;101(6):641–6.
37. Van Geel RMJM, Beijnen JH, Schellens JHM. Concise Drug Review: Pazopanib and Axitinib. *The Oncologist.* 2012 Aug;17(8):1081–9.
38. Deng Y, Sychterz C, Suttle AB, Dar MM, Bershas D, Negash K, et al. Bioavailability, metabolism and disposition of oral pazopanib in patients with advanced cancer. *Xenobiotica.* 2013 May;43(5):443–53.
39. Van Geel RMJM, Beijnen JH, Schellens JHM. Concise Drug Review: Pazopanib and Axitinib. *The Oncologist.* 2012 Aug;17(8):1081–9.
40. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1287–96.
41. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):722–31.
42. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol.* 2014 May 10;32(14):1412–8.

43. Monk BJ, Lopez LM, Zarba JJ, Oaknin A, Tarpin C, Termrungruanglert W, et al. Phase II, Open-Label Study of Pazopanib or Lapatinib Monotherapy Compared With Pazopanib Plus Lapatinib Combination Therapy in Patients With Advanced and Recurrent Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 1;28(22):3562–9.
44. Burris HA, Dowlati A, Moss RA, Infante JR, Jones SF, Spigel DR, et al. Phase I Study of Pazopanib in Combination with Paclitaxel and Carboplatin Given Every 21 Days in Patients with Advanced Solid Tumors. *Mol Cancer Ther*. 2012 Aug 1;11(8):1820–8.
45. Burger H, Zoumaro-Djayoon A, Boersma A, Helleman J, Berns E, Mathijssen R, et al. Differential transport of platinum compounds by the human organic cation transporter hOCT2 (hSLC22A2): Interaction of platinum compounds with hSLC22A2. *Br J Pharmacol*. 2010 Feb;159(4):898–908.
46. Daley-Yates PT, Mcbrien DCH. The mechanism of renal clearance of cisplatin (cis-dichlorodiammine platinum II) and its modification by furosemide and probenecid. *Biochem Pharmacol*. 1982 Jul 1;31(13):2243–6.
47. Lieberthal W, Triaca V, Levine J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs. necrosis. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 1996 Apr 1;270(4):F700–8.
48. Ellebaek E, Herrstedt J. Optimizing antiemetic therapy in multiple-day and multiple cycles of chemotherapy. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008 Mar;2(1):28–34.
49. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res*. 2007 Apr;226(1–2):157–67.
50. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug–drug interactions in perspective. *Ann Oncol*. 2010 Dec 1;21(12):2316–23.
51. Nakade S, Ohno T, Kitagawa J, Hashimoto Y, Katayama M, Awata H, et al. Population pharmacokinetics of aprepitant and dexamethasone in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Dec;63(1):75–83.
52. EMA. Résumé des caractéristiques du produit : Aprepitant [Internet]. 2006. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000527/WC500026537.pdf
53. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, Hesketh PJ, Rittenberg C, Elmer ME, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 2003;97(9):2290–300.
54. Nygren P, Hande K, Petty KJ, Fedgchin M, Dyck K van, Majumdar A, et al. Lack of effect of aprepitant on the pharmacokinetics of docetaxel in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005 Jun 1;55(6):609–16.
55. Aapro MS, Walko CM. Aprepitant: drug–drug interactions in perspective. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2010 Dec;21(12):2316–23.
56. Jubb AM, Oates AJ, Holden S, Koeppen H. Predicting benefit from anti-angiogenic agents in malignancy. *Nat Rev Cancer*. 2006 Aug;6(8):626–35.

57. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, De Souza PL, Rottey S, Hong B-F, et al. Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):475–80.
58. Urien S, Lokiec F. Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jun;57(6):756–63.
59. Imbs D-C, Négrier S, Cassier P, Hollebecque A, Varga A, Blanc E, et al. Pharmacokinetics of pazopanib administered in combination with bevacizumab. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014 Jun;73(6):1189–96.
60. Pera MF, Harder HC. Analysis for platinum in biological material by flameless atomic absorption spectrometry. *Clin Chem*. 1977 Jul 1;23(7):1245–9.
62. Wu K, House L, Ramírez J, Seminerio MJ, Ratain MJ. Evaluation of Utility of Pharmacokinetic Studies in Phase I Trials of Two Oncology Drugs. *Clin Cancer Res*. 2013 Nov 1;19(21):6039–43.
63. Ekins S, Andreyev S, Ryabov A, Kirillov E, Rakhmatulin EA, Sorokina S, et al. A Combined Approach to Drug Metabolism and Toxicity Assessment. *Drug Metab Dispos*. 2006 Mar 1;34(3):495–503.
64. Keisner SV, Shah SR. Pazopanib. *Drugs*. 2011 Mar 1;71(4):443–54.
65. Hirth J, Watkins PB, Strawderman M, Schott A, Bruno R, Baker LH. The Effect of an Individual's Cytochrome CYP3A4 Activity on Docetaxel Clearance. *Clin Cancer Res*. 2000 Apr 1;6(4):1255–8.
66. Vincenzi B, Tonini G, Santini D. Aprepitant for Erlotinib-Induced Pruritus. *N Engl J Med*. 2010 juillet;363(4):397–8.
67. Bonetti A, Franceschi T, Apostoli P, Messori A, Sperotto L, Cetto GL, et al. Cisplatin pharmacokinetics using a five-day schedule during repeated courses of chemotherapy in germ cell tumors. *Ther Drug Monit*. 1995 Feb;17(1):25–32.
68. Suttle B, Ball HA, Molimard M, Rajagopalan D, Swann RS, Amado RG, et al. Relationship between exposure to pazopanib (P) and efficacy in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (mRCC). *ASCO Meet Abstr*. 2010 May 20;28(15_suppl):3048.

RESUME en anglais

Aim. A phase I study combining daily oral pazopanib and cisplatin (given iv every three weeks) was performed in order to determine the maximum tolerated dose of the two drugs in combination. Pharmacokinetic interactions between the two drugs were evaluated.

Methods. Plasma pazopanib and ultrafiltrable cisplatin concentrations were obtained in 35 patients treated according to four levels of dose corresponding to 200, 400 or 600 mg daily dose of pazopanib, and 60 or 75 mg/m² of cisplatin. Data were analyzed using the NONMEM program.

Results. Maximum Tolerated Dose corresponded to 400 mg of pazopanib and 75 mg/m² of cisplatin. Mean (CV% for interindividual variability) cisplatin clearance was 13.6 L/h (27.4%) and not influenced by pazopanib. However, pazopanib pharmacokinetics were significantly modified by cisplatin treatment. Mean (CV%) of oral pazopanib clearance was 0.66 L/h (55%) at Day -1 (before cisplatin administration) and 24.8% lower at Day 1 (day of cisplatin administration), and 32.9% lower at Day 2 (after cisplatin administration). The interaction is likely due to competitive inhibition of pazopanib metabolism and efflux by aprepitant that was systematically combined to cisplatin. The plasma pazopanib exposures observed at Day -1 after administration of 400 mg were similar to those observed at the recommended dose of pazopanib in monochemotherapy (800mg) during the first-in-man phase 1.

Conclusion. The pazopanib overexposure observed likely contributed to the poor tolerance observed during this phase I study.
