

.....

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 11 Décembre 2020 par

Ba Hai LE

Suivi thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase :
apport de la modélisation pharmacocinétique et
évaluation méthodologique

École doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé

Discipline - Spécialité

Biologie, Santé -Oncologie

Laboratoire/Partenaires de recherche

SMARTc: Simulation & Modelling: Adaptive Response for Therapeutics in Cancer
Laboratoire de Pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie, Aix Marseille Université

Composition du jury

Rapporteuse :	Pr. Mélanie WHITE-KONING	Université Paul Sabatier
Rapporteur :	Pr. Robert SABATIER	Université de Montpellier
Examineur :	Dr. Sonia KHIER	Université de Montpellier
Directeur de thèse :	Pr. Joseph CICCOLINI	Aix-Marseille Université
Co-Directrice de thèse :	Dr. Florence GATTACCECA	Aix-Marseille Université

Affidavit

Je soussigné, LÊ Bá Hải, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique du Professeur Joseph CICCOLINI et du Docteur Florence GATTACCECA, dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisées dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille-France, le [Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.](#)

Affidavit

I, undersigned, LÊ Bá Hải, hereby declare that the work presented in this manuscript is my own work, carried out under the scientific direction of Professor Joseph CICCOLINI and Doctor Florence GATTACCECA, in accordance with the principles of honesty, integrity and responsibility inherent to the research mission. The research work and the writing of this manuscript have been carried out in compliance with both the French national charter for Research Integrity and the Aix-Marseille University charter on the fight against plagiarism.

This work has not been submitted previously either in this country or in another country in the same or in a similar version to any other examination body.

In Marseille-France, date [Cliquez ou appuyez ici pour entrer une date.](#)

REMERCIEMENTS

A Madame la Professeure Mélanie WHITE-KONING

Je suis très honoré que vous ayez accepté d'être rapporteure de cette thèse. Soyez assurée de notre gratitude pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour avoir accepté de juger cette thèse. *Veillez croire en toute ma reconnaissance et ma plus haute considération.*

A Monsieur le Professeur Robert SABATIER

Je vous remercie d'avoir spontanément accepté d'être rapporteur de cette thèse et pour le temps que vous avez consacré à l'examen de ces travaux. *Veillez croire en ma reconnaissance et ma sincère considération.*

A Madame la Docteure Sonia KHIER

Je suis très honoré et très heureux que vous ayez accepté de faire partie de ce jury. Vous avez dû soustraire à vos nombreuses activités du temps précieux pour examiner cette thèse. *Veillez recevoir mes plus sincères remerciements.*

A Madame la Directrice de thèse, la Docteure Florence GATTACCECA

Depuis 2017, vous êtes arrivée, et avez accepté de devenir la co-directrice de ma thèse. Vous êtes toujours à côté de moi, depuis ce moment-là, à me donner de bons conseils, du courage et à partager avec moi des moments inoubliables pendant mon travail. Vous m'avez fait confiance pour bien faire tous ces travaux et acquérir beaucoup de compétences précieuses dans le domaine de la modélisation et de la simulation. *J'ai énormément apprécié ces 4 années à vos côtés. Veillez trouver ici mes remerciements de tout mon cœur.*

A Monsieur le Directeur de thèse, le Professeur Joseph CICCOLINI

Vous avez bien voulu nous (moi et ma femme) accueillir au sein de votre laboratoire, me proposer le sujet de cette thèse et me guider tout au long de ce travail de recherche. Je tiens à vous exprimer ma plus profonde gratitude pour la confiance que vous m'avez toujours témoignée, pour votre enseignement et votre soutien amical. *Veillez trouver ici le témoignage de toute notre reconnaissance et de notre profond dévouement.*

A Monsieur le Professeur Athanassios ILIADIS

Vous avez été la première personne à me donner des premiers exercices à coder dans Matlab ce qui me permette de faciliter à accueillir des nouvelles connaissances et à travailler avec les autres logiciels de non-linear mixte effets dans le domaine de modélisation et simulation. Vous avez toujours été là pour m'accompagner et me conseiller particulièrement dans la deuxième partie de cette thèse. Toute cela m'a été une aide précieuse. *Veillez-vous trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.*

A Monsieur le Professeur, Benoit BLANCHET

Vous avez bien voulu me partage les données importantes pour ce travail et me donner des instructions au long de ma thèse. Je tiens à vous remercier pour vos contributions et pour tous vos conseils qui m'ont été très utiles pour mener à bien ces travaux de thèse. *Trouve ici le témoignage de ma sincère gratitude.*

A Monsieur le Docteur Antonin SCHMITT et le Docteur Bernard ROYER,

Vous m'avez fait confiance et m'avez donné de bons conseils et des courages pour bien faire tous ces travaux. *Veillez-vous trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.*

A madame la Docteure Raphaëlle FANCIULLINO,

Vous avez bien voulu nous (moi et ma femme) accueillir au sein de votre laboratoire, et nous aider dans la vie quotidienne. *Veillez recevoir ici mes plus sincères remerciements*

A Monsieur le Professeur, Bruno LACARELLE

Vous avez bien m'accueilli au sein de votre laboratoire, me proposer le sujet de cette thèse en collaboration avec le professeur Joseph CICCOLINI. Je tiens à vous remercier pour vos contributions et vos supports pendant les travaux de cette thèse. *Veillez croire en mes sentiments reconnaissants et à ma plus grande considération.*

A tous les membres du laboratoire de Pharmacocinétique, mes amis français,

A tous mes amis avec qui je partage du temps : Anne RODALLEC, Sarah GIACOMETTI, Nadège NEANT, Laure DEYME, Guillaume SICARD, Anne CARLIER, Mélanie DONNETTE, Clémence Marin et tous les autres étudiants qui sont passé par laboratoire durant mes 4 années de ma these, je vous remercie pour les bons moments partagés, pour les gâteaux et surtout pour vos accueils chaleureux et vos soutiens pendant des moments difficiles. *Je vous souhaite plein de bonnes choses et aussi beaucoup de courage pour la suite.*

A mes amis vietnamiens,

Je tiens à remercier tous mes amis étudiants vietnamiens à Marseille, associations vietnamiennes aux Marseillais et particulièrement Monsieur NGUYEN Manh Quan et Madame VU Thi Thu Thuy pour leur accueils chaleureux et vos supports pendant nos 4 années à Marseille. La petite famille (Madame MAC Thi Thom, Monsieur NGUYEN Duc Giang, petite Anna) pour leurs disponibilités et les bon moments détente avec eux. Docteur MAI Ba Hoang Anh pour les moments inoubliables pendant le travail à temps partiel et son aide dans la vie quotidien. Tous les autres amis (les chefs et les amis aux restaurants Boudha, HOANG, Shangai Xpress, Docteur NGUYEN Dang Tan, NGUYEN Duc Hoan ...) pour tous leurs supports et les bons souvenirs partagés.

A Monsieur Jean-Paul THENOT,

Je tiens à vous remercier pour vos supports pendant les premiers jours venus à Marseille et pour votre amitié. Nous allons de ne pas oublier les repas noëls ensemble. J'espère que vous êtes toujours en bonne santé et nous nous retrouverons bientôt chez nous.

Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à ma famille : Ma chérie (LE Thi Thu Hau) et mes deux enfants (LE Ba Viet, David et LE Minh Chau, Anne) ; Mes parents, ma sœur et tous mes proches et amis, qui m'ont accompagné, aidé, soutenu et encouragé tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Cette thèse a pu être réalisée et menée à bien grâce au soutien financier de :

Le ministère de l'Éducation et de la Formation (MEF) du Vietnam

Le soutien financier du ministère de l'Éducation et de la Formation du Vietnam a été l'origine de ce travail de recherche. *Veillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.*

Simulation & Modelling : Adaptive Response for Therapeutics in Cancer -SMARTc group

Professeur Joseph CICCOLINI et Docteure Florence GATTACCECA. Vos soutiens amicaux et le soutien financier me permet de me déplacer et participer aux différents congrès internationaux organisés en Europe. *Veillez recevoir nos sincères remerciements.*

A mes parents,

A ma chérie et mes deux petits

TABLE DES MATIERES

Table des matières	
Affidavit	2
Affidavit	3
REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	9
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ANNEXES	15
LISTE DES ABREVIATIONS	16
RESUME	20
ABSTRACT	22
INTRODUCTION	24
CONTEXTE DE LA RECHERCHE	26
I. Les inhibiteurs de tyrosine kinase	26
I.1. Mécanisme d'action et indications	26
I.2. Pharmacocinétique	35
I.2.1. Absorption	36
I.2.2. Distribution.....	37
I.2.3. Métabolisme	39
I.2.4. Excrétion.....	40
I.3. Pharmacodynamie	41
I.3.1. Efficacité	45
I.3.2. Toxicité	46
II. Approches de Population en pharmacocinétique	49
II.1. Approches de population et modélisation	49
II.1.1. Composants d'un modèle de population.....	50

II.1.2.	Estimation des paramètres	55
II.1.3.	Evaluation du modèle.....	63
II.1.4.	Applications.....	67
II.2.	Modèles PK-Pop du sorafénib, du pazopanib et du dasatinib	69
II.3.	Impact de la quantité de données sur la qualité des estimations.....	79
TRAVAUX PERSONNELS		82
I.	Pharmacocinétique de Population des inhibiteurs de tyrosine kinase.....	82
I.1.	Introduction	82
I.2.	Matériel et Méthode	83
I.2.1.	Matériel.....	83
I.2.2.	Methodologie.....	83
I.3.	Résultats	86
I.3.1.	Modèle PK-Pop du pazopanib.....	86
I.3.2.	Modèle PK-Pop du dasatinib.....	91
I.3.3.	Modèle PK-Pop du sorafénib et applications dans le STP.....	94
	Le cas clinique publié :	94
	Modèle PK-Pop du sorafénib et validation externe.....	101
I.4.	Discussion	131
II.	Qualité de l'estimation des paramètres d'un modèle PK-Pop en fonction du nombre d'échantillons et de patients.....	135
II.1.	Introduction	135
II.2.	Méthode	136
II.2.1.	Simulation.....	136
II.2.2.	Estimations des paramètres PK de population	138
II.3.	Résultats	140
II.3.1.	Modèle 1 compartiment, voie orale	140
II.3.2.	Modèle 2 compartiments, perfusion	148
II.4.	Discussion	157

CONCLUSION GLOBALE	160
Bibliographie	162
ANNEXES	170

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Mécanisme d'action des ITKs.....	27
Figure 2. Sources de variabilité inter-individuelle de l'exposition aux ITKs.....	35
Figure 3. Profil PK du pazopanib administré à 400 mg en suspension orale ou en comprimé	36
Figure 4. Concentration plasmatique du nilotinib au cours du temps chez des sujets sains, sous différentes conditions de prise alimentaire.....	37
Figure 5. Modèle structurel proposé par Jain L et al en 2011 pour le sorafénib.....	69
Figure 6. Modèle structurel proposé par Horneker et al en 2012 pour le sorafénib	70
Figure 7. Concentrations observées de pazopanib (mg/L) vs Temps post-dose (h).....	86
Figure 8. Concentrations observées de pazopanib (mg/L) en fonction de la dose vs Temps post-dose (h)	87
Figure 9. Distribution des concentrations en fonction du temps post-dose (h).....	88
Figure 10. Graphiques de Concentrations observée (mg/L) vs la prédiction individuelle (mg/L) (a) ou vs la prédiction de population (mg/L) (b).	90
Figure 11. (a) : Résidus conditionnels pondérés vs Prédiction de population (mg/L). (b) : Résidus conditionnels pondérés vs Temps post-dose (h)	90
Figure 12. Visual predictive check (VPC) du modèle final.....	91
Figure 13. Concentrations observées (ng/mL) vs Temps post-dose (h) : échelle arithmétique (a) et semi logarithmique (b).....	92
Figure 14. Concentrations observées (ng/mL) vs Temps post-dose (h), en classification par la dose administrée.....	93
Figure 15. Méthodologie du projet.....	139
Figure 16. Valeur de la fonction objective, en fonction des nombres d'échantillons PK par ID	140
Figure 17. Graphique de la concentrations observée (mg/L), vs la prédiction individuelle en fonction du nombre d'échantillons PK par ID	141
Figure 18. Résidus conditionnels pondérés vs Prédiction de population (mg/L), en fonction des nombres d'échantillons PK par ID..	142
Figure 19. Résidus conditionnels pondérés vs Temps post-dose (h), en fonction des nombres d'échantillons PK par ID.	143
Figure 20. Exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, en fonction des nombres de points de PK par ID.	146

Figure 21. Exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, en fonction des nombres de points de PK par ID (confirmation).....	147
Figure 22. Valeur de la fonction objective en fonction des nombres d'échantillons PK par ID	148
Figure 23. Graphique de la concentrations observée (mg/L), vs la prédiction individuelle en fonction du nombre d'échantillons PK par ID	149
Figure 24. Résidus conditionnels pondérés vs Prédiction de population (mg/L), en fonction des nombres d'échantillons PK par ID	150
Figure 25. Résidus conditionnels pondérés vs Temps post-dose(h), en fonction des nombres d'échantillons PK par ID..	151
Figure 26. Exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, en fonction des nombres de points de PK par ID	155
Figure 27. Exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, en fonction des nombres de points de PK par ID (confirmation).....	156

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Liste des inhibiteurs de tyrosine kinase autorisé de mise sur le marché (mise à jour Juillet 2020).....	29
Tableau 2. Propriétés pharmacocinétiques des ITKs.....	38
Tableau 3. Variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique des ITKs.	41
Tableau 4. Lien entre exposition et effet thérapeutique.	42
Tableau 5. Exemples des modèles de covariable	54
Tableau 6. Comparaison entre les méthodes principales d'estimation	60
Tableau 7. Etudes PK-Pop du sorafénib, du pazopanib et du dasatinib.....	71
Tableau 8. Parametres de PK-Pop du sorafénib	74
Tableau 9. Parametres de PK-Pop du pazopanib, proposé par Imbs et al	75
Tableau 10. Parametres de PK-Pop du pazopanib, proposé par Yu et Sternberg.....	76
Tableau 11. Parametres de PK-Pop du dasatinib.....	77
Tableau 12. Paramètres de PK-Pop du Pazopanib.....	89
Tableau 13. Nombre d'occasions par patient.....	92
Tableau 14. Paramètres estimés (RSE %) du modèle PK-Pop, en fonction du nombre d'échantillons PK par ID	144
Tableau 15. Paramètres estimés (RSE %) du modèle PK-Pop, en fonction du nombre d'échantillons PK par ID	153

LISTE DES ANNEXES

1. Control stream NONMEM du modèle PK-Pop du Pazopanib
2. Control stream NONMEM du modèle PK-Pop du Sorafénib
3. Control stream NONMEM pour simuler la base donnée complète (600 individus/24000 concentrations)
 - 3.1. Modèle à 1 compartiment
 - 3.2. Modèle à 2 compartiments
4. Control stream NONMEM pour estimer les paramètres PK du modèle PK-Pop, à partir d'une population de 600 concentrations.
 - 4.1. Modèle à 1 compartiment, algorithme FOCEI
 - 4.2. Modèle à 1 compartiment, algorithme SAEM
 - 4.3. Modèle à 1 compartiment, algorithme BAYES
 - 4.4. Modèle à 2 compartiments, algorithme FOCEI
 - 4.5. Modèle à 2 compartiments, algorithme SAEM
 - 4.6. Modèle à 2 compartiments, algorithme BAYES
5. Les études PK-Pop de l'imatinib
 - 5.1. Résumé des études PK-Pop de l'imatinib
 - 5.2. Paramètres de PK-Pop de l'imatinib
6. Liste des publications et communications scientifiques dans le cadre de cette thèse
 - 6.1. Publications
 - 6.2. Communications scientifiques

LISTE DES ABREVIATIONS

ABC : <i>ATP binding cassette</i>	CETC : <i>Carcinome épidermoïde de la tête et du cou</i>
ALK : <i>Anaplastique lymphome kinase</i>	c-Fms : <i>Transmembrane glycoprotein receptor tyrosine kinase</i>
ALT : <i>Alanine aminotransférase</i>	cGVHD : <i>Maladie du greffon contre l'hôte chronique</i>
AMM : <i>Autorisation de mise sur le marché</i>	CHC : <i>Carcinome hépatocellulaire</i>
APH : <i>Artériel pulmonaire Hypertension</i>	CI : <i>Confidence interval/ Intervalle de confiance</i>
AP-HM : <i>Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille</i>	c-KIT : <i>Facteur de cellule souche</i>
ASC ₀₋₁₂ : <i>Aire sous la courbe de 0 à 12h</i>	CL : <i>Clairance</i>
ASC ₀₋₂₄ : <i>Aire sous la courbe de 0 à 24h</i>	CL/F : <i>Clairance apparent</i>
ASC _{cum} : <i>Aire sous la courbe cumulée</i>	CLcr : <i>Clairance de créatinine</i>
ASC _{ss} : <i>Aire sous la courbe à l'équilibre (steady state)</i>	C _{max} : <i>Pic de concentration plasmatique</i>
AST : <i>Aspartate transaminase</i>	C _{min} : <i>Concentration minimale ou résiduelle</i>
ATP : <i>Adénosine triphosphate</i>	cmt : <i>Compartiment</i>
AUC _{ROC} : <i>Aire sous la courbe dans analyse ROC</i>	CMT : <i>Cancer médullaire de la thyroïde</i>
bid : <i>Deux fois par jour</i>	CPNPC : <i>Cancer du poumon non à petites cellules</i>
B-Raf : <i>B-Raf Proto-Oncogene, Serine/Threonine Kinase</i>	CRC : <i>Cancer colorectal</i>
BSA : <i>Body surface area (surface corporelle)</i>	CS : <i>Cancer du sein</i>
BTK : <i>Bruton tyrosine kinase</i>	CSF-1R : <i>Récepteur du facteur de stimulation des colonies</i>
C : <i>Concentration</i>	CTD : <i>Carcinome thyroïdien</i>
C _{1,1-2} : <i>concentration à 1- 2 h après la dose</i>	CU : <i>Carcinome urothélial</i>
CAT : <i>Cancer anaplasique de la thyroïde</i>	CV : <i>Coefficient de variation</i>
CB : <i>Phase crise blastique</i>	CWRES : <i>Résidus pondérés conditionnels</i>
CCR : <i>Cytogénétique complète</i>	CYP : <i>Cytochrome P450</i>
CDK4/6 : <i>Cycline- dépendent kinase 4 and 6 (Les kinases 4 et 6 dépendantes de la cycline)</i>	CYP3A4 : <i>Cytochrome P450 3A4</i>
CE : <i>Cancer de l'endomètre</i>	DCI : <i>Dénomination Commune Internationale</i>

DFSP : *Dermato fibrosarcome protubérants*

DLT : *Toxicité limitant de la dose*

DV : *Variable dépendante*

EGFR : *Récepteur du facteur de croissance épidermique*

EM : *Expectation - Maximisation*

EP : *Epanchement pleural*

ER : *Récepteur d'œstrogènes*

F : *Biodisponibilité*

FDA : *Food and Drug Administration (USA)*

FGFR : *Récepteur de facteur de croissance des fibroblastes*

FKBPs : *FK506 binding proteins*

FLT : *FMS-like tyrosine kinase*

FO : *First order (ordre 1)*

FOCE : *First Order Conditional Estimation*

FPI : *Fibrose pulmonaire idiopathique*

Fr : *Fraction*

FRS2 α : *FGF-receptor substrate 2 α*

Hb : *Hémoglobine*

HER2 : *Récepteur type 2 pour les facteurs de croissance épidermiques humains*

HER4 : *Récepteur type 4 pour les facteurs de croissance épidermiques humains*

HES : *Syndrome hyperéosinophilie*

HGFR : *Récepteur du facteur de croissance des hépatocytes*

HR : *Hasard ratio*

IGF-1R : *insulin-like growth factor-1 receptor*

IIV : *Variabilité inter-individuelle*

IMP : *Echantillonnage de l'importance*

InsR : *Récepteur à l'insuline*

IOV : *Variabilité intra individuelle (entre occasion)*

IPRED : *Prédiction de l'individu*

Itk : *interleukin-2 receptor-inducible T-cell kinase*

ITKs : *Inhibiteurs de tyrosine kinase*

ITS : *Iterative two stage*

J : *Jour*

JAK : *Janus kinase*

Ka : *Constant de vitesse d'absorption*

ke : *Constant de vitesse d'élimination*

KIT : *Cytokine récepteur*

LAL : *leucémies aiguës lymphoblastique*

LAM : *Leucémie aigue myéloïde*

LCE : *Leucémie chronique à éosinophiles*

Lck : *Protéine tyrosine kinase spécifique des lymphocytes*

LCM : *Lymphome à cellules du manteaux*

LLC : *Leucémie lymphoïde chronique*

LMC : *Leucémie myéloïde chronique*

LPL : *Lymphome à petits lymphocytes*

LZM : *Lymphomes de la zone marginale*

MCL : *Leucémie à mastocytes*

MCMC : *Markov chain Monte Carlo*

MDS/MPD : *Maladies myélodysplasiques / myéloprolifératifs*

MEK : *mitogen-activated extracellular signal regulated kinase*

MP : *Maladie progressive*

mRCC : *Carcinome à cellules rénales métastatique*

MSA : *Mastocytose systémique agressive*

m-TOR : *mammalian target of rapamycin*
–cible de la rapamycine chez les
mammifères

ND : *Non disponible*

NE : *Non estimé*

NTRK : *Récepteur neurotrophique à*
activité tyrosine kinase/ neurotrophic
tyrosine receptor kinase

ODE : *Ordinary differential equation/*
équation différentielle ordinaire

OFV : *Valeur de fonction objective*

OR : *Odds ratio*

PA : *Phase accélérée*

PC : *Phase chronique*

PD : *Pharmacodynamic/*
pharmacodynamique

PDGF : *Facteur de croissance plaquettaire*

PDGFR : *Récepteurs du facteur de*
croissance plaquettaire

PERF : *Perfusion*

Ph+ : *Chromosome Philadelphie positive*

PK : *Pharmacokinetic (s)/*
pharmacocinétique

PK/PD : *Pharmacocinétique/*
Pharmacodynamique

PK-Pop : *Pharmacocinétique de population*

pNET : *Tumeurs neuroendocrines du*
pancréas

PO : *Per os/ voie orale*

PRED : *Prédictions de la population*

Q : *Clairance inter-compartmentale*

Q/F : *Clairance inter-compartmentale*
apparent

q2d : *une dose tous les deux jours*

q3d : *une dose tous les 3 jours*

qd : *Une fois par jour*

RBOG : *Ratio de bénéfice objectif globale*

RC : *Réponse complète*

RCC : *Carcinome rénal avancé*

RCM : *Réponse cytogénétique majeure*

RCMP : *Réactions cutanées mains-pieds*

Ref : *Référence*

RET : *Glial cell-line derived neurotrophic*
factor receptor

rF : *Biodisponibilité relative*

RH : *récepteurs hormonaux*

RMC : *Réponse moléculaire complète*

RMM : *Réponse moléculaire majeure*

ROC : *Receiver operating characteristic /*
Caractéristique de fonctionnement du
récepteur

RON : *Recepteur d'Origine Nantais*

RP : *Réponse partielle*

RR : *Ratio de réponse*

RSE : *Relative standard error/ erreur*
standard relative

RTKs : *Multiples récepteurs tyrosine*
kinases

RV : *Variabilité résiduelle inexplicée*

SAEM : *Stochastic approximation*
expectation - maximization

SCF : *Facteur de cellule souche*

Scr : *Créatinine sérum*

SD : *Standard deviation / Ecart type*

SE : *Standard error/ Erreur standard*
/Erreur type

SEE : *Erreur Standard d'Estimation*

SG : *Survie globale*

ShT : *Shrinkage de tumeur*

SLC : *Transporteur des solutés*

SM : *Stabilité de la maladie*

SM-AHN : *Mastocytose systémique associée à une maladie hématologique*

SMP : *Syndrome mains-pieds*

SSc-ILD : *Interstitielle pulmonaire de la sclérodermie systémique*

SSP : *Survie sans progression*

STC : *Sclérose tubéreuse complexe*

STP : *Suivi thérapeutique pharmacologique*

STS : *Sarcome des tissus mous*

SYK : *Spleen tyrosine kinase*

TC : *Toxicité cutanée*

TDP : *Temps de progression*

TK : *Tyrosine kinase*

Tlag : *Temps de latence*

Tmax : *Temps du pic plasmatique*

TNE : *Tumeurs neuroendocrines*

TPI, C *Thrombopénie immune, chronique*

TRG : *Taux de réponse globale*

TRO : *Taux de réponse objective Voir*

TS : *Tumeur solide*

TSGI : *Tumeur stromale gastrointestinale*

TTC : *Tumeur ténosynoviale à cellules géantes*

V : *Volume de distribution*

V.Ref : *Valeurs de références*

Vc : *Volume de distribution dans le compartiment central*

Vc/F : *Volume de distribution apparent dans le compartiment central*

VEGFR : *Récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire*

Vp : *Volume de distribution dans le compartiment périphérique*

Vp/F : *Volume de distribution apparent dans le compartiment périphérique*

VPC : *Contrôles visuels prédictifs*

wCavg,ss : *Concentration plasmatique moyenne pondérée de dasatinib à l'état d'équilibre*

WM : *Le macroglobulinémie de Waldenström*

RESUME

Depuis les années 2000, les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) sont rapidement devenus une classe thérapeutique majeure en oncologie pour traiter diverses pathologies malignes. Les ITKs sont caractérisés par une forte variabilité pharmacocinétique (PK) et une marge thérapeutique étroite. De nombreux patients sont par conséquent sous- ou surexposés, ce qui peut conduire à une progression de la pathologie ou à des toxicités majeures. Ce contexte nécessite de mettre en œuvre un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) afin d'individualiser la posologie et de maintenir les patients à un niveau d'exposition optimal. Ainsi, plusieurs ITKs, comme le sorafenib, le dasatinib, l'imatinib ou le cabozantinib, font l'objet d'un STP de routine au sein de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille. Les modèles pharmacocinétiques de population (PK-Pop) constituent un outil essentiel pour l'interprétation des données de STP et le pilotage des posologies, afin de répondre aux attentes des cliniciens en termes d'outils d'aide à la décision.

La première partie de ce travail de thèse a consisté à développer un modèle PK-Pop pour le sorafenib, utilisable en pratique clinique. Des données PK obtenues dans le cadre du STP du sorafenib à l'hôpital Cochin (Paris), chez 267 patients suivis en ambulatoire, ont été utilisées pour développer le modèle. Le modèle final retenu comportait un compartiment unique, avec une absorption et une élimination d'ordre 1. La non-linéarité et la non-stationnarité de l'absorption ont été incluses dans le modèle par le biais d'une corrélation négative entre le coefficient de biodisponibilité et la dose administrée, et d'une diminution du coefficient de biodisponibilité au cours du temps respectivement. Le modèle a fait l'objet d'une validation externe sur une population de 21 patients traités à l'hôpital de la Timone à Marseille. Dans cette population, le modèle a permis de relier l'exposition des patients aux événements de toxicité. Ainsi, une concentration résiduelle de 2.99 mg/L et une aire sous courbe de 40.43 mg*h/L de 0 à 12h après la prise de sorafenib ont été définies comme des seuils prédictifs de toxicité de grade 3 ou 4. Une stratégie d'échantillonnage précoce permettant d'anticiper et d'éviter ces événements de toxicité a été proposée.

La deuxième partie de la thèse avait pour but de répondre à une question méthodologique, qui se pose dans le cadre de l'utilisation de données de STP pour le développement de modèles PK-Pop : quel est l'impact du nombre d'échantillons et du nombre de patients sur la qualité de l'estimation des paramètres du modèle ? En effet, les données de STP sont généralement éparpillées, avec parfois un seul point par patient. Pour ce travail, nous

avons simulé dans NONMEM une population de 600 individus avec 40 points de PK par individu, soient 24000 concentrations de médicaments, pour deux modèles PK-Pop théoriques : un modèle à 2 compartiments pour une administration en perfusion, et un modèle à 1 compartiment pour une administration par voie orale, avec un volume de distribution corrélé au poids et une clairance reliée à l'âge du patient. Des tirages au hasard ont été réalisés à partir des 24000 concentrations et des 600 individus de la base complète, afin de générer 10 bases de données contenant 600 concentrations au total, réparties sur un nombre d'individus variant de 15 à 600, avec 40 à 1 concentrations par individu. Les paramètres du modèle PK-Pop (paramètres PK, effet des covariables, paramètres du modèle aléatoire) ont été estimés pour chacune de ces 10 bases de données. Si les estimations obtenues pour les paramètres PK étaient proches des valeurs utilisées pour la simulation dans tous les cas, la répartition des concentrations modifiait les estimations des paramètres d'effet des covariables et des paramètres du modèle aléatoire. De plus, la précision des estimations de l'ensemble des paramètres était fortement dépendante du nombre de concentrations par individu.

En conclusion, les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont permis de développer un outil d'appui au STP pour le sorafenib, de mettre en évidence l'apport de la modélisation PK-Pop pour adapter les posologies et réduire les toxicités des ITKs, et de clarifier l'impact du nombre de prélèvements et du nombre de patients sur la robustesse des estimations des paramètres fixes et aléatoires d'un modèle PK-Pop.

ABSTRACT

Since the 2000s, tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have rapidly become a major therapeutic class in oncology for various malignant diseases. TKIs are characterized by a high pharmacokinetic (PK) variability and a narrow therapeutic window. Therefore, many patients are under- or over-exposed, which can lead to disease progression or major toxicities. This context calls for the implementation of therapeutic drug monitoring (TDM) to individualize the dosing and to maintain patients at an optimal exposure level. Thus, several TKIs, such as sorafenib, dasatinib, imatinib or cabozantinib are routinely monitored within the public hospitals in Marseille. Population pharmacokinetic (Pop-PK) models constitute an essential tool for the interpretation of TDM data and to guide dosing adjustment, in order to meet physicians' expectations in terms of decision-making tools.

The first part of this thesis consisted in developing a Pop-PK model for sorafenib, usable in clinical practice. PK data obtained as part of TDM at the Cochin hospital (Paris), in 267 out-patients, were used to develop the sorafenib's Pop-PK model. The final model selected was composed of a single compartment, with a first-order absorption and elimination. Non-linearity and non-stationarity of the absorption were included in the model by a negative correlation between the bioavailability coefficient and the administered dose, and a decline over time on the bioavailability coefficient, respectively. The model was then externally validated on a population of 21 patients treated at the Timone hospital in Marseille. In this population, the model allowed to establish a relationship between patients' exposure and toxicity events. Thus, a residual concentration of 2.99 mg/L and an area under the curve of 40.43 mg*h/L from 0 to 12 hours after sorafenib intake were defined as thresholds for grade 3 or 4 toxicities. An early sampling strategy to anticipate and avoid these toxicity events was proposed.

The second part of the thesis aimed at answering a methodological question, which arises in the context of using TDM data for developing Pop-PK models: what is the impact of the number of samples and of the number of patients on the quality of the model parameters' estimation? Indeed, TDM data are generally sparse, sometimes with only one PK sample per patient. For this study, we simulated with NONMEM a population of 600 individuals with 40 PK points per individual, resulting in 24,000 drug concentrations, for two theoretical Pop-PK models: a 2-compartment model for administration by infusion, and a 1-compartment model for oral administration, with volume of distribution correlated to weight and clearance related

to patient age. Random drawings were performed out of the 24,000 concentrations from 600 individuals in the complete database to generate 10 smaller datasets containing a total of 600 concentrations, distributed over a number of individuals ranging from 15 to 600, with 40 to 1 concentrations per individual. The parameters of the Pop-PK model (PK parameters, effect of covariates, parameters of the random model) were then estimated for each of these 10 datasets. While the estimates obtained for the PK parameters were close to the values used for the simulation in all cases, the distribution of concentrations altered the estimates of the covariate effect parameters and the random model parameters. In addition, the accuracy of the estimates of all parameters was highly dependent on the number of concentrations per individual.

In conclusion, the works carried out as part of this thesis allowed to develop a TDM support tool for sorafenib, to highlight the contribution of Pop-PK modeling to guide dosing adjustment and to reduce the toxicities of TKIs, and to clarify the impact of the number of samples and of the number of patients on the robustness of the estimates for fixed and random parameters of a Pop-PK model.

INTRODUCTION

La modélisation pharmacocinétique (PK) de population (Pop) a été initialement développée par Sheiner *et al* [1] en 1972 pour traiter les données PK éparses recueillies lors du suivi thérapeutique en routine clinique et est rapidement devenue un outil important dans le développement des médicaments. Cette méthode est désormais très utile et largement utilisée dans le suivi thérapeutique quotidien, particulièrement pour les médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite, comme les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITKs) en oncologie.

Les ITKs sont sur le marché depuis les années 2000 et indiqués pour diverses pathologies malignes en onco-hématologie ou dans la prise en charge des tumeurs solides. Grâce aux avantages de l'administration par voie orale et à leur efficacité, les ITKs sont rapidement devenus une classe thérapeutique majeure en oncologie. Les ITKs ont une fenêtre thérapeutique étroite et ont été autorisés à une dose fixe en administration répétée, le plus souvent jusqu'à progression de la pathologie ou apparition de toxicité majeure. Les ITKs sont caractérisés par une forte variabilité PK, ce qui conduit à des expositions variables d'un patient à l'autre pour une dose fixe. Ainsi, les coefficients de variation de l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps (ASC) varient de 19 à 83%, 22 à 118%, 12 à 117%, 19 à 77% selon les études pour l'imatinib, le dasatinib, le sorafénib et le pazopanib, respectivement [2-5]. Les patients sous-exposés sont à risque d'inefficacité tandis que le risque de toxicités est augmenté chez les patients surexposés. La découverte des sources de la variabilité PK et l'identification des liens entre l'exposition aux ITKs et leurs effets thérapeutiques et toxiques, à l'aide de l'approche de population, jouent un rôle essentiel pour la prise en charge des patients en routine clinique.

Néanmoins, à l'exception de l'imatinib qui était le premier ITK sur le marché, peu d'études à ce jour ont mis en évidence les liens entre exposition et effets thérapeutiques des ITKs. Ainsi aucun seuil standard de toxicité ou d'efficacité n'est établi clairement à l'heure actuelle pour la majorité des ITKs.

C'est pourquoi, dans le cadre de cette thèse, nous avons développé des modèles pharmacocinétiques de population (PK-Pop) portant sur une série limitée d'ITKs qui font l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de routine au sein de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM) et pour lesquels il existe une forte demande de la part des cliniciens pour disposer d'outils d'aide à la décision et de pilotage des posologies. Le

modèle PK-Pop développé pour le sorafénib a ensuite permis de caractériser le lien entre exposition aux ITKs et effets thérapeutiques et toxiques chez des populations de patients de vie réelle.

Le développement de modèles PK-Pop à partir de données particulièrement éparses provenant du STP nous a conduits à nous interroger sur la qualité de l'estimation des paramètres du modèle dans ce contexte. Si la question a été soulevée régulièrement depuis de nombreuses années, aucune étude systématique disponible dans la littérature scientifique ne permet à ce jour d'y répondre. Nous avons donc réalisé une exploration de l'impact du nombre d'échantillons et du nombre de patients sur la qualité de l'estimation à partir de bases de données simulées. Ce travail a permis d'évaluer la pertinence et les limites des travaux de modélisation réalisés dans la première partie de la thèse.

CONTEXTE DE LA RECHERCHE

I. Les inhibiteurs de tyrosine kinase

I.1. Mécanisme d'action et indications

A l'ère de la médecine de précision, des innovations thérapeutiques ont permis de révolutionner la pratique clinique en oncologie au cours des deux dernières décennies. L'évolution des thérapies anticancéreuses orales a permis d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients, notamment par rapport aux cytotoxiques classiques [6]. La thérapie anticancéreuse systémique orale comprend des agents cytotoxiques comme le témozolomide, la capécitabine, la vinorelbine ou le cyclophosphamide, des thérapies ciblées comme l'imatinib, des immunomodulateurs comme le lénalidomide, et des modulateurs hormonaux comme l'enzalutamide, ou l'endoxifene, qui présentent une variété de mécanismes moléculaires et des profils de toxicité différents [7].

Parmi ces molécules, les ITKs sont des thérapies ciblées orales et des petites molécules. Les protéines kinases sont des enzymes qui catalysent le transfert d'un groupe phosphate conduisant à l'activation ou à la désactivation de nombreux processus biologiques tels que la différenciation, la division cellulaire et la mort cellulaire [8, 9]. De nombreuses maladies, et notamment le cancer, sont liées à des déficiences de protéines kinases spécifiques. Grâce à la meilleure compréhension de la physiopathologie du cancer, les protéines kinases, en particulier les tyrosine kinases, sont devenues les principales cibles dans le développement de nouvelles entités chimiques [10]. Les ITKs se fixent de manière compétitive sur les sites de liaison des tyrosine kinase, bloquant ainsi la transduction du signal : la prolifération cellulaire ne peut alors plus se faire et la régulation du processus tumoral se met en place (**Figure 1**). Tous les inhibiteurs de kinases valides jusqu'au maintenant sont des inhibiteurs antagonistes réversibles, mais d'autres inhibiteurs se fixant de façon covalente à leur cible sont en cours de développement.

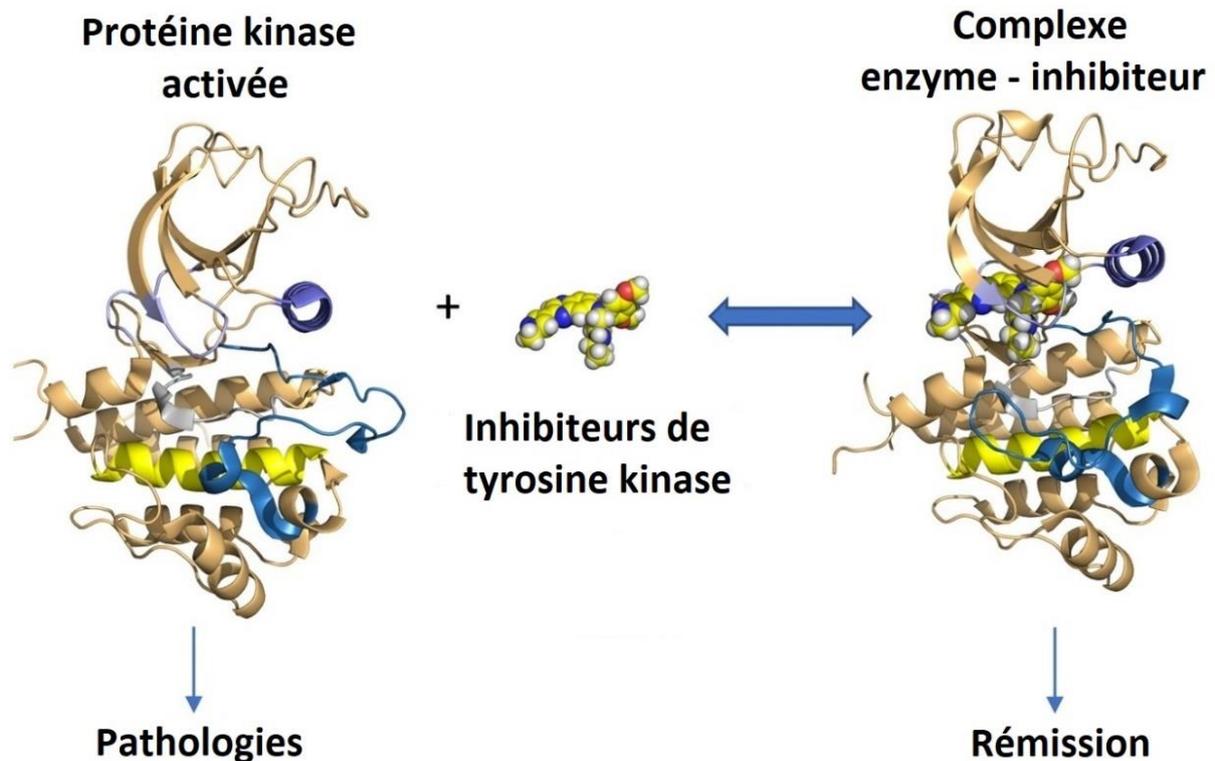


Figure 1. Mécanisme d'action des ITKs

Les ITKs ont démontré leur efficacité en monothérapie dans les essais cliniques, ainsi qu'en routine clinique. L'imatinib (Glivec[®], Novartis), le 1er ITK autorisé en clinique en 2001, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) chromosome Philadelphie (bcr-abl) positif (Ph+) nouvellement diagnostiquée lorsque la greffe de moelle osseuse ne peut être envisagée comme un traitement de première intention [11, 12]. Cette petite molécule inhibitrice de protéine tyrosine kinase qui inhibe puissamment l'activité de la tyrosine kinase (TK) Bcr-Abl ainsi que dans une moindre mesure plusieurs autres récepteurs de TK : Kit, le récepteur du SCF (facteur de cellule souche) codé par le proto-oncogène c-Kit, les récepteurs du domaine discoïdine (DDR1 et DDR2), le CSF-1R (récepteur du facteur de stimulation de croissance des colonies) et les récepteurs alpha et bêta du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR- α et PDGFR- β). L'imatinib peut également inhiber les processus cellulaires médiés par l'activation des kinases de ces récepteurs. Ensuite, une 2eme génération d'ITKs a été développée et mise en place en routine clinique. Parmi ces molécules, le dasatinib (Sprycel[®], BMS) est utilisés dans le traitement des patients atteints de LMC et des leucémies aiguës lymphoblastique (LAL) Ph+, en cas de résistance ou intolérance à l'imatinib [11, 13].

Pour les tumeurs solides, le sorafénib (Nexavar[®], Bayer) est indiqué dans le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC), du carcinome rénal avancé (RCC) ou du carcinome

thyroïdien (CTD) progressif, localement avancé ou métastatique, différencié (cancer papillaire/folliculaire/à cellules de Hürthle), réfractaire à l'iode radioactif. Il inhibe la croissance tumorale d'un large spectre de xénogreffes tumorales humaines chez la souris athymique, accompagnée d'une diminution de l'angiogenèse tumorale. De plus, il inhibe l'activité des cibles présentes dans les cellules tumorales (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, et FLT-3) et la vascularisation tumorale (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- β). Les RAF kinases sont des sérine/thréonine kinases, alors que les c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, et PDGFR- β sont des récepteurs tyrosine kinase [14]. Le pazopanib (Votrient[®], Novartis) est autorisé à mise dans le marché en 2009, pour le traitement des patients atteints de Cancer du rein avancé ou Sarcome des tissus mous (STS). Les cibles de ce médicament sont les récepteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGFR1, VEGFR2, et VEGFR3), des récepteurs du facteur de croissance plaquettaire (PDGFR- α et PDGFR- β) et le récepteur du facteur de cellule souche (c-KIT) avec des valeurs de CI50 de 10, 30, 47, 71, 84 et 74 nM respectivement. Au cours des expérimentations pré-cliniques, le pazopanib a inhibé, de façon dose-dépendante, l'autophosphorylation induite par la liaison avec leurs ligands, des récepteurs du VEGFR2, du c-KIT et du PDGFR- β dans les cellules. In vivo, le pazopanib a inhibé la phosphorylation du VEGFR2 induite par le VEGF dans les poumons de souris, l'angiogenèse de plusieurs modèles animaux, et la croissance de multiples xénogreffes tumorales humaines chez la souris [15].

Depuis les années 2000, plus de 52 ITKs ont été mises sur le marché tant aux Etats-Unis qu'en Europe (Tableau 1). Les ITKs sont autorisés dans diverses pathologies malignes, toujours à dose fixe sauf pour le larotrectinib. Le schéma posologique prévoit une (*qd* pour *quaque die*) ou deux (*bid* pour *bis in die*) prises quotidiennes. En raison de l'influence de la prise alimentaire, leur prise est recommandée soit en-dehors soit au cours des repas.

Tableau 1. Liste des inhibiteurs de tyrosine kinase autorisé de mise sur le marché (mise à jour Juillet 2020)

DCI	Indications	Cibles	AMM initiale	Posologie	Modalité de Prise		Références
					A jeun	Repas	
Abemaciclib	CS	CDK4/6	2017	150, 200 mg <i>bid</i>	X	X	[16]
Acalabrutinib	LLC or LPL, LCM chez les patients préalablement traités	BTK	2017	100 mg <i>bid</i>	X	X	[17]
Afatinib	CPNPC porteur EGFR mutation-Positive, métastatique CPNPC squameux, métastatique	EGFR ErbB1, HER2 ErbB2, HER4 ErbB4	2013	40 mg <i>qd</i>	X		[18]
Alectinib	CPNPC ALK positive, métastatique	ALK, RET	2015	600 mg <i>bid</i>		X	[19]
Avapritinib	TSGI non résécable, porteur PDGFR- α Exon 18 mutation-Positive, métastatique	KIT D816V, PDGFR α D842V	2020	300 mg <i>qd</i>	X		[20]
Axitinib	RCC	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3	2012	5 mg <i>bid</i>	X	X	[21]
Binimetinib	Mélanome non résécable ou métastatique porteur BRAF ^{V600E/K}	MEK1/2	2018	30, 45 mg <i>bid</i>	X	X	[22]
Bosutinib	LMC Ph+ en PC, en phase accélérée (PA) et en crise blastique (CB)	BCR-ABL, La famille kinase de Src (Src, Lyn, Hck)	2012	400,500, 600 mg <i>qd</i>		X	[23]
Brigatinib	CPNPC ALK positive, métastatique	ALK, ROS1, IGF-1R, FLT, EGFR délétion et mutation ponctuelle, 4 formes mutantes de EML4-ALK (y compris G1202R et L1196M)	2017	90 -180 mg <i>qd</i>	X	X	[24, 25]
Cabozantinib	RCC, CHC	MET, VEGFR-1, -2 et -3, AXL, RET, ROS1, TYRO3, MER, KIT, TRKB, FLT-3, et TIE-2	2012	60 mg <i>qd</i>	X		[26]
Céritinib	CPNPC ALK positive, métastatique	ALK, IGF-1R, InsR, ROS1	2014	450 mg <i>qd</i>		X	[27]
Cobimétinib	Mélanome non résécable ou métastatique porteur BRAF ^{V600E/K}	MEK1/2	2015	60 mg <i>qd</i>	X	X	[28]

DCI	Indications	Cibles	AMM initiale	Posologie	Modalité de Prise		Références
					A jeun	Repas	
Crizotinib	CPNPC porteur ALK ou ROS1 – positive, métastatique	ALK ; HGFR, c-Met ; ROS1 (c- ros) ; RON	2011	250 mg <i>bid</i>	ND	ND	[29]
Dabrafénib	Mélanome non résecable ou métastatique porteur BRAfV600E/K CPNPC porteur BRAfV600E CAT porteur BRAfV600E	B-Raf	2013	150 mg <i>bid</i>	X		[30]
Dacomitinib	CPNPC métastatique avec délétions de EGFR dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21	Famille de EGFR (EGFR/HER1, HER2, et HER4) et certaines mutations activant l'EGFR (délétion de l'exon 19 ou mutation de substitution de l'exon 21 L858R)	2018	45 mg <i>qd</i>	X	X	[31]
Dasatinib	LMC PC ; LMC PA ; LMC phase blastique myéloïde ou lymphoïde ; LAL Ph+ chez adultes ; LMC PC et LAL chez enfants	BCR-ABL, famille de l'SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, EPHA2, et PDGFRβ	2006	100 -140 mg <i>qd</i>	X	X	[13]
Encorafenib	Mélanome non résecable ou métastatique porteur BRAf ^{V600E/K} CRC métastatique	B-raf	2018	300, 450 mg <i>qd</i>	X	X	[32]
Entrectinib	CPNPC ROS1-positive chez adultes ; Tumeur solide porteur NTRK gène de fusion – positive chez adultes ou enfants	TRK : TRKA, TRKB, et TRKC (encode par gènes NTRK NTRK1, NTRK2, et NTRK3, respectivement) ; ROS1, et ALK avec des valeurs IC50 de 0,1 à 2 nM ; JAK2 et TNK2 avec des valeurs IC50 > 5 nM	2019	400-600 mg <i>qd</i>			[33]

DCI	Indications	Cibles	AMM initiale	Posologie	Modalité de Prise		Références
					A jeun	Repas	
Erdafitinib	CU avancé ou métastatique, avec présence d'altération génétiques du FGFR sur biopsie	FGFR1, FGFR2, FGFR3 et FGFR4 ; RET, CSF1R, PDGFR- α , PDGFR- β , FLT4, KIT, et VEGFR	2019	8 -9 mg <i>qd</i>	X	X	[34]
Erlotinib	CPNPC métastatique présentant EGFR délétions dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21 ; Cancer du pancréas	EGFR	2004	100-150 mg <i>qd</i>	X		[35]
Evérolimus	RCC ou après une thérapie ciblée anti-VEGF. Angiomyolipome rénal et STC Femmes post ménopausées présentant un taux avancé de récepteurs hormonaux positifs, CS HER2-négatif, pNET Les adultes atteints de TNE gastro-intestinales ou pulmonaires progressives, bien différenciées et non fonctionnelles	FKBP12 m-TOR	2009	10 mg <i>qd</i> ou 4.5 mg/m ² <i>qd</i> (ajuster la dose pour atteindre Cmin de 5 à 15 ng/mL)	ND	ND	[36]
Fedratinib	MF	JAK2	2019	400 mg <i>qd</i>	X	X	[37]
Fostamatinib	TPI, C ; avec une réponse insuffisante au traitement précédent	SYK	2018	100-150 mg <i>bid</i>	X	X	[38]
Géfitinib	CPNPC métastatique avec EGFR délétions dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21	EGFR	2015	250 mg <i>qd</i>	X	X	[39]

DCI	Indications	Cibles	AMM initiale	Posologie	Modalité de Prise		Références
					A jeun	Repas	
Giltéritinib	LAM en rechute ou réfractaire porteurs d'une mutation du gène FLT3	FLT3	2018	120 mg <i>qd</i>	ND	ND	[40]
Ibrutinib	LCM, LLC/LPL, LLC/LPL avec délétion à 17p, WM, LZM, cGVHD	BTK	2013	420, 560 mg <i>qd</i>	ND	ND	[41]
Imatinib	LMC Ph+ PC, LMC Ph+ PA ou CB, LAL Ph+, MDS/MPD, MSA, HES/LCE, DFSP chez adultes ; LMC Ph+ PC chez enfants	BCR-ABL, PDGF, SCF, c-Kit ; PDF- et événements cellulaires médiés par le SCF	2001	300-800 mg/j		X	[12]
Lapatinib	CS avancé ou métastatique ; CS HER2-positive métastatique	EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2)	2007	1250 -1500 mg <i>qd</i>	X		[42]
Larotrectinib	Tumeurs solides localement avancées ou métastatiques présentant une fusion NTRK, réfractaires aux traitements standards ou en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée	TRKA, TRKB, et TRKC	2018	100 mg <i>bid</i> ou 100 mg/m ² <i>bid</i> (BSA < 1m ²)	ND	ND	[43]
Lenvatinib	CTD, RCC, CHC non résécable, CE avancé	VEGF : VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), et VEGFR3 (FLT4) ; FGFR : FGFR1, 2, 3, et 4 ; PDGFR- α ; KIT, RET ; FRS2 α)	2015	8-24 mg <i>qd</i>	ND	ND	[44]
Lorlatinib	CPNPC ALK positive, métastatique	ALK et ROS1 as well as TYK1, FER, FPS, TRKA, TRKB, TRKC, FAK, FAK2, et ACK ; multiples formes mutantes de l'enzyme ALK	2018	100 mg <i>qd</i>	ND	ND	[45]
Midostaurin	LAM, MSA, SM-AHN, ou MCL	Flt3	2017	50,100 mg <i>bid</i>		X	[46]

DCI	Indications	Cibles	AMM initiale	Posologie	Modalité de Prise		Références
					A jeun	Repas	
Nératinib	CS, traitement adjuvant prolongé des patients adultes présentant une surexposition/amplification de HER2 à un stade précoce	EGFR, HER2, HER4	2017	240 mg <i>qd</i>		X	[47]
Nilotinib	LMC Ph+ PC récemment diagnostique chez adultes ou enfants (Age ≥ 1 ans), LMC Ph+ PC ou PA résistance chez adultes, LMC Ph+ PC résistance chez enfants (Age ≥ 1 ans)	Kinases (IC50) : BCR-ABL (20 to 60 nM), PDGFR (69 nM), c-KIT (210 nM), CSF-1R (125 to 250 nM), et DDR1 (3,7 nM).	2007	50-400 mg <i>qd</i> ou 400 mg <i>bid</i>	X		[48]
Nintédanib	FPI, (SSc-ILD)	PDGFR- α , - β ; FGFR 1-3 ; VEGFR 1-3 ; CSF1R ; FLT-3 ; ATP ; Lck, Lyn et Src kinases	2014	100-150 mg <i>bid</i>		X	[49]
Osimertinib	CPNPC métastatique présentant EGFR délétions dans l'exon 19 ou mutation de substitution L858R dans l'exon 21 ; CPNPC métastatique présentant EGFR mutation- T790M positive	EGFR (T790M, L858R, et délétion exon 19) HER2, HER3, HER4, ACK1, et BLK	2015	80 mg <i>qd</i>	X	X	[50, 51]
Palbociclib	CS	ER et HER2-positif, CDK4/6	2015	125 mg <i>qd</i>		X	[52]
Pazopanib	RCC STS avancé	VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3; PDGFR- α et - β ; FGFR-1 et -3; Kit, Itk, Lck, c-Fms	2009	800 mg <i>qd</i>	X		[15]
Pexidartinib	TTC	CSF1R	2019	400 mg <i>bid</i>	X		[53]
Ponatinib	LMC ou LAL Ph+	BCR-Abl	2012	45 mg <i>bid</i>	X	X	
Régorafénib	CRC, GIST, HCC	VEGFR1/2/3	2012	160 mg <i>qd</i>		X*	[54]

DCI	Indications	Cibles	AMM initiale	Posologie	Modalité de Prise		Références
					A jeun	Repas	
Ribociclib	Femmes pré/péri- ou post-ménopausées avec RH positif, CS avancé ou métastatique HER2-négatif	CDK4/6	2017	600 mg <i>qd</i>	X	X	[55]
Ruxolitinib	Myélofibrose à risque intermédiaire ou élevé ; polycythémie vraie ; maladie aiguë du greffon contre l'hôte réfractaire aux stéroïdes	JAK1, JAK2	2011	5-20 mg <i>bid</i>	ND	ND	[42]
Sorafénib	CHC non résécable, RCC, CTD	c-CRAF, BRAF , mutant BRAF, KIT, FLT- 3, RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR- 2, VEGFR- 3, et PDGFR-β	2005	400 mg <i>bid</i>	X		[14]
Sunitinib	TSGI, RCC, pNET	RTKs, PDGFR-α – PDGFR-β, VEGFR1, VEGFR2, - VEGFR3, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	2006	37,5 - 50 mg <i>qd</i>	X	X	[56]
Tramétinib	Mélanome BRAF ^{V600E/K} , CPNPC BRAF ^{V600E} , CAT BRAF ^{V600E}	MEK1/2	2013	2 mg <i>qd</i>	X		[57]
Vandétanib	CMT	Familles de l'EGFR et l'VEGFR, RET, BRK, TIE2 ; Et familles de récepteurs EPH et Src kinase	2011	200-300 mg <i>qd</i>	X	X	[58]
Vemurafénib	Mélanome non résécable ou métastatique porteur BRAF ^{V600E}	B-Raf	2011	960 mg <i>bid</i>	X	X	[59]
zanubrutinib	LCM	BTK	2019	160 mg <i>bid</i> ou 320 mg <i>qd</i>	X	X	[60]

* : Repas préparé à faible teneur en matière grasses

I.2. Pharmacocinétique

Les ITKs sont administrés par voie orale, ce qui a contribué au développement de la prise en charge ambulatoire des patients atteints de cancer, mais soulève aussi de nouvelles problématiques relatives à l'observance et aux interactions médicamenteuses fréquentes, avec les co-médications mais aussi les médecines alternatives et complémentaires et l'automédication [61]. Ces molécules présentent en effet une grande variabilité PK inter-individuelle, responsable d'une large dispersion des concentrations plasmatiques du médicament observées chez les patients. Les principales sources de la variabilité inter-individuelle dans l'exposition aux ITKs sont présentées dans la figure 2.

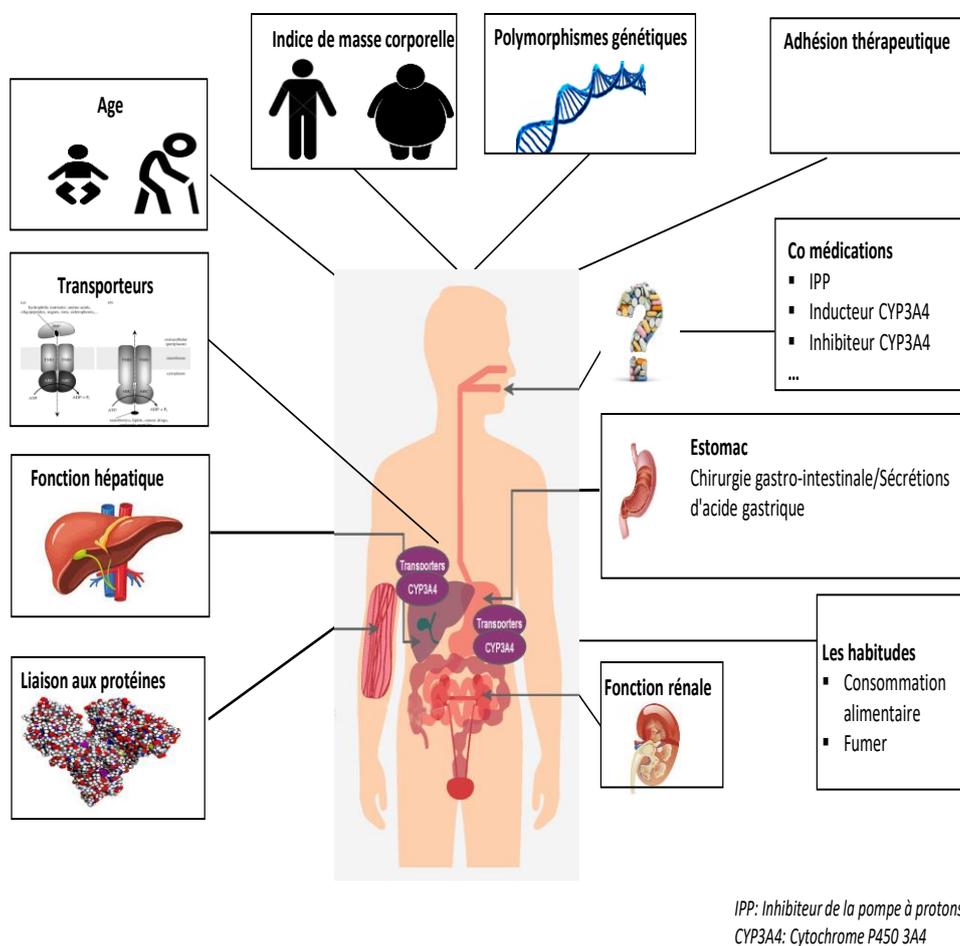


Figure 2. Sources de variabilité inter-individuelle de l'exposition aux ITKs

I.2.1. Absorption

Tous les ITKs sont administrés par voie orale. L'intensité et la vitesse de l'absorption sont très variables selon les ITKs (**Tableau 2**). Le pic plasmatique est obtenu quelques heures après l'administration : 2 à 4 h pour l'imatinib ou le pazopanib, 0,5 à 6 h pour le dasatinib, environ 3 h pour le sorafénib. Le temps du pic peut varier de 3 h à 28 h dans le cas d'osimertinib. De la même manière, la biodisponibilité varie beaucoup (2,9-95%) d'une molécule à l'autre pour cette classe thérapeutique. La figure 3 montre la courbe des concentrations plasmatiques de pazopanib au cours du temps [62] et illustre les profils PK généralement observés pour les ITKs.

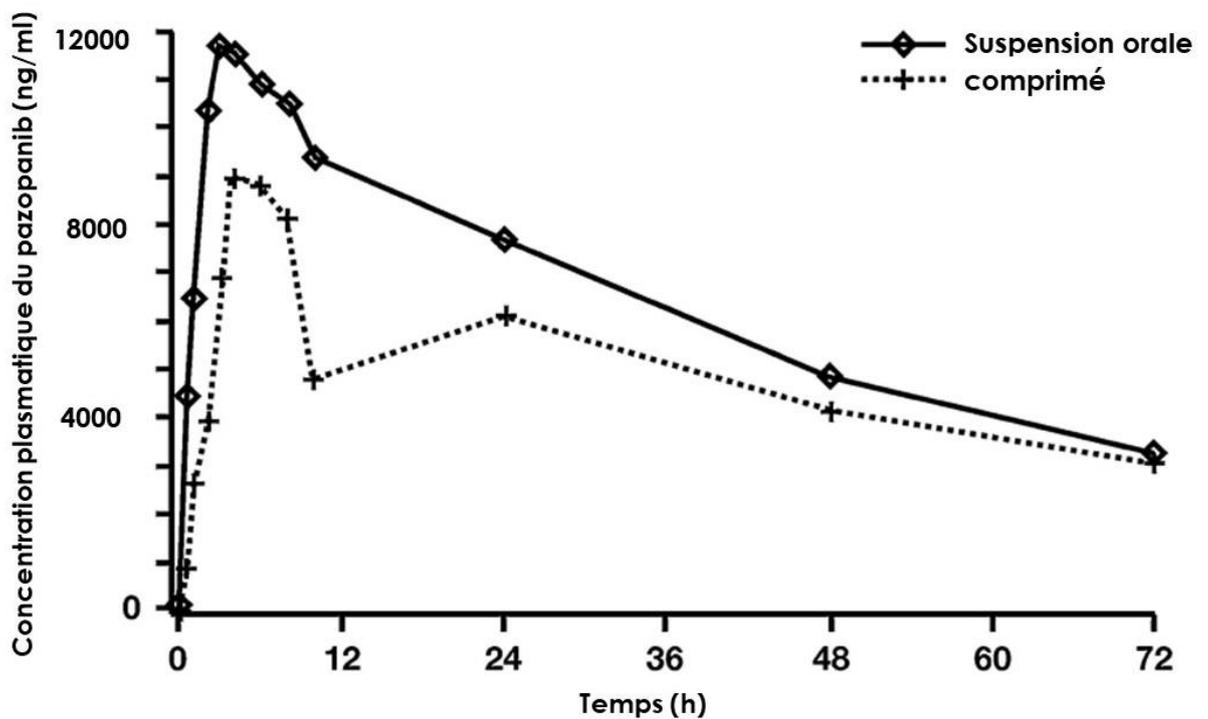


Figure 3. Profil PK du pazopanib administré à 400 mg en suspension orale ou en comprimé [62]

L'administration par voie intraveineuse n'étant pas toujours possible, la biodisponibilité absolue n'est pas connue pour tous les ITKs. Dans le cas du sorafénib, la biodisponibilité relative est comprise entre 38 et 49% par rapport à une solution buvable [14]. Lorsqu'elles sont prises au cours d'un repas, des changements dans l'absorption de ces molécules sont observés : la biodisponibilité du sorafénib est réduite de 30 %, celles du dasatinib et du pazopanib sont augmentées respectivement de 21% et 100% en moyenne. D'autre part, la vitesse d'absorption de l'imatinib est diminuée, avec un Tmax prolongé de 1,5 h et une Cmax diminuée de 11% [12-15]. Pourtant, les effets de la prise alimentaire sur l'exposition ne sont

pas toujours cliniquement significatifs. Pour limiter la variabilité PK liée à la prise alimentaire, la prise des ITKs est généralement recommandée à jeun (au minimum 2 heures avant ou 1 heure après un repas), comme c'est le cas pour le nilotinib. En effet, la prise alimentaire influence substantiellement l'absorption du nilotinib, comme le montre la figure 4 [63].

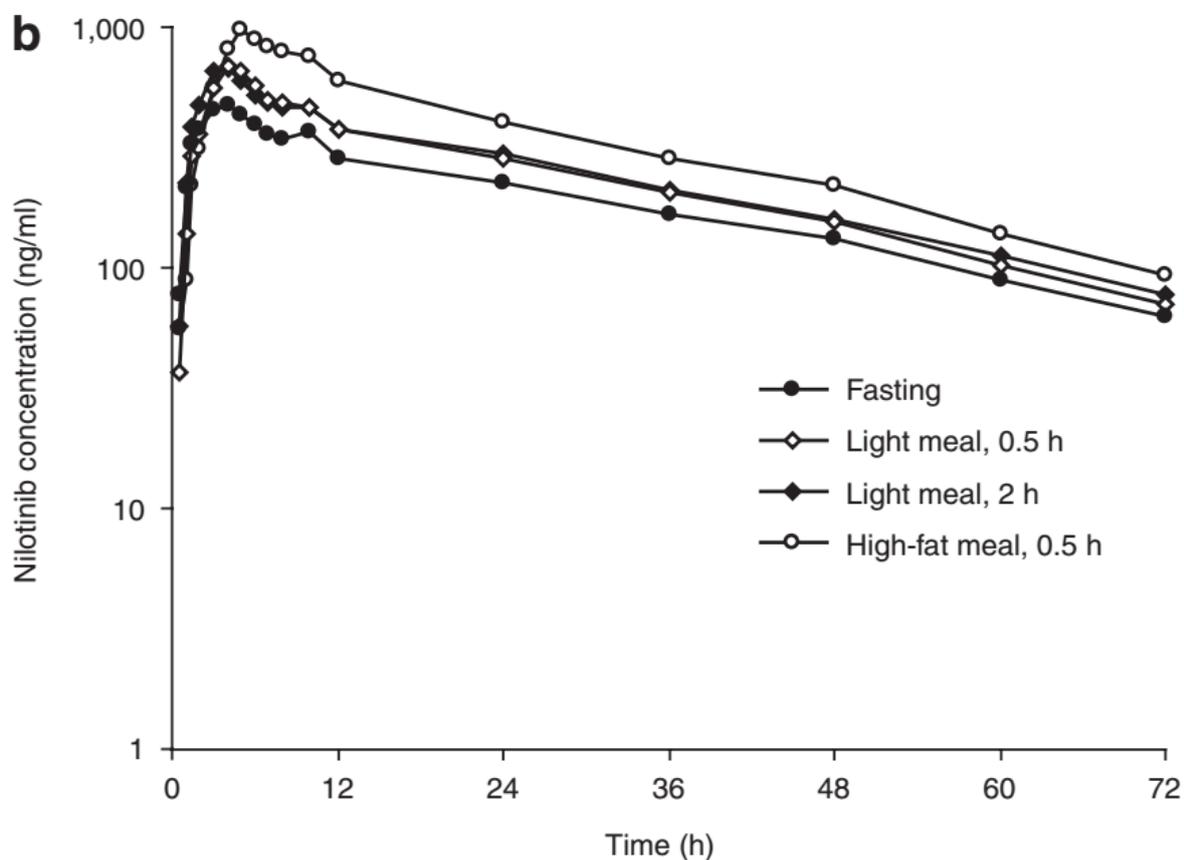


Figure 4. Concentration plasmatique du nilotinib au cours du temps chez des sujets sains, sous différentes conditions de prise alimentaire : repas 12 h avant ou 4 h après la prise de nilotinib (A jeun), nilotinib administré 0,5 h ou 2 h après un repas léger ou 0,5 h après un repas riche en matières grasses [63]

1.2.2. Distribution

Les ITK sont généralement bien distribués dans les tissus, y compris dans les tissus cancéreux, avec des volumes de distribution allant généralement de 100 à plus de 7000 L. La liaison des ITKs aux protéines plasmatiques humaines est généralement supérieure à 90%, (Tableau 2) : il s'agit principalement d'une liaison à l'albumine et aux alpha-glycoprotéines acides, et dans une faible mesure aux lipoprotéines. De nombreux systèmes de transport, y compris les transporteurs à ATP binding cassette (ABC), contribuent à la distribution des ITKs, et donc indirectement à leur élimination, notamment biliaire [64].

Tableau 2. Propriétés pharmacocinétiques des ITKs

DCI	Biodisponibilité (%)	Tmax (h)	Liaison aux protéines (%)	Volume de distribution (L)	Demi-vie terminale (h)	Références
Abemaciclib	45	8 (4,1-24)	96,3	690,3	18,3	[16]
Acalabrutinib	25	1-2	97,5	101	1	[17]
Afatinib	92*	2-5	95	-	37	[18]
Alectinib	37	4	99	4016	33	[19]
Avapritinib	-	2-4,1	98,8	1200	32-57	[20]
Axitinib	58	2,5-4,1	> 99	160	2,5-6,1	[21]
Binimetinib	≥ 50	1,6	97	92	3,5	[22]
Bosutinib	34,3	4-6	94-96	6080	22,5 31,68	[23, 65]
Brigatinib	-	1-4	91	153	25	[24, 25]
Cabozantinib	-	3-4	≥ 99,7	319	99	[26]
Céritinib	-	4-6	97	4230	41	[27]
Cobimétinib	46	2,4 (1-24)	95	806	23-70	[28]
Crizotinib	43 (32-66)	4-6	91	1772 **	42	[29]
Dabrafénib	95	2	99,7	70,3	8	[30]
Dacomitinib	80	2-24	98	1889	70	[31]
Dasatinib	-	0,5-6	96	2505	3-5	[13]
Encorafénib	≥ 86	2	86	164	3,5	[32]
Entrectinib	-	4-6	> 99	551	20	[33]
Erdafitinib	-	2,5 (2-6)	99,8	29	59	[34]
Erlotinib	60	4	93	232	36,2	[35]
Évérolimus	-	1-2	74	-	34	[36]
Fedratinib	-	3 (2-4)	≥ 92	1770	114	[37]
Fostamatinib	55	1,5 (1-4)	98,3	256 (± 92)	15 (± 4,3)	[38]
Géfitinib	60	3-7	90	1400 **	48 **	[39]
Giltéritinib	-	4-6	-	1092 (Vc), 1100 (Vp)	113	[40]
Ibartinib	2,9 (2,1-3,9)	1-2	97,3	683	4-6	[41]
Imatinib	98	2-4	95	-	18	[12]
Lapatinib	-	4	99	-	24	[42]
Larotrectinib	34 (32-37)	1	70	48**	2,9	[43]
Lenvatinib	-	1-4	98-99	-	28	[44]
Lorlatinib	81 (75,7-86,2)	0,5-23	66	305**	24	[45]
Midostaurin	-	1-3	≥ 99,8	95,2	19	[46]
Nélatinib	-	2-8	> 99	6433	7-17	[47]
Nilotinib	50*	3	98	-	17	[48]
Nintédanib	4,7	2-4	97,8	1050**	9,2-15,3	[49]
Osimertinib	-	6	95	918-2280	48	[50, 51]

DCI	Biodisponibilité (%)	Tmax (h) (3-24)	Liaison aux protéines (%)	Volume de distribution (L)	Demi-vie terminale (h)	Références
Palbociclib	46	6-12	85	2583	29 (±5)	[52]
Pazopanib	-	2-4	> 99	-	30,9	[15]
Pexidartinib	-	2,5	> 99	187	26,6 (±6,5)	[53]
Ponatinib	-	6	> 99	1223	24 (12-66)	[66]
Régorafénib	69-83*	4	99,5	-	28 (14-58)	[54]
Ribociclib	-	1-4	70	1090	32	[55]
Ruxolitinib	95	1-2	97	72-75	3	[67]
Sorafénib	38-49*	3	99,5	-	25-48	[14]
Sunitinib	-	6-12	95	2230	40-60	[56]
Tramétinib	72	1,5	97,4	214	93,6- 115,2	[57]
Vandétanib	-	4-10	90	7450	456	[58]
Vemurafénib	64	3	> 99	106	57	[59]
zanubrutinib	-	2	94	881	2-4	[60]

* : par rapport à une solution buvable, ** : déterminé après injection intraveineuse

1.2.3. Métabolisme

Les ITKs sont principalement métabolisés par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), parfois en un métabolite actif comme dans le cas du sunitinib et du dasatinib. L'activité du CYP3A4 est influencée par divers facteurs, notamment la variabilité génétique, l'âge, les comorbidités et les interactions médicamenteuses.

Les niveaux d'activité des enzymes hépatiques varient dans de fortes proportions d'un individu à l'autre en raison de facteurs génétiques appelés polymorphismes affectant plusieurs isoformes du cytochrome P450 (CYP), y compris le CYP3A4. On estime que les polymorphismes génétiques des enzymes métabolisant les médicaments sont responsables de 20 à 95 % de la variabilité observée dans la réponse aux traitements et la toxicité médicamenteuse [68]. Pour les ITKs, une exposition accrue ou réduite, due à une altération de l'activité du CYP, peut entraîner des effets toxiques ou une perte de l'efficacité du traitement [69]. Les patients âgés présentent une capacité métabolique hépatique globale réduite en raison d'une perte de masse hépatique, d'une diminution du flux sanguin et d'une baisse de l'activité enzymatique. Néanmoins, ces changements ont tendance à être faibles par rapport à ceux liés à d'autres sources de variabilité chez le sujet âgé [70]. L'insuffisance hépatique chez les patients atteints d'un carcinome du foie, d'une cirrhose ou d'autres

maladies hépatiques peuvent entraîner une altération du métabolisme des médicaments. Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou ceux qui prennent des bêta-bloquants, une diminution du flux sanguin hépatique peut également réduire la clairance hépatique.

En outre, l'activité enzymatique du CYP3A4 peut être aussi induite ou inhibée par des interactions médicamenteuses avec des médicaments co-administrés, entraînant la diminution ou l'augmentation de la concentration des ITKs dans le sang du patient. Ainsi, en cas de co-administration avec des inducteurs du CYP3A4 comme la rifampicine ou la néomycine, il est recommandé d'augmenter la dose de sorafénib à 1000 mg par 24 h [71]. En cas de prise concomitante de kétoconazole, un inhibiteur enzymatique, la dose de sunitinib, de lapatinib, d'imatinib et d'erlotinib doit être réduite de 25 mg/24h, 500 mg/24h, 300 mg/24h, et 75 mg/24h respectivement [71].

I.2.4. Excrétion

Les ITKs sont principalement excrétés, sous forme inchangée ou sous forme de métabolites, par voie biliaire, tandis qu'une minorité de la dose (10-20%) est excrétée par voie rénale [10]. Dans le foie, de nombreux systèmes de transport sont impliqués dans la distribution et l'élimination des ITKs par les hépatocytes et l'élimination biliaire, tels que les transporteurs des solutés (SLC) et les transporteurs à ABC. Les métastases hépatiques et d'autres pathologies, ainsi que certaines co-médications, peuvent affecter les systèmes de transport et réduire l'élimination des ITKs par voie biliaire.

En résumé, à la suite d'une administration orale, la biodisponibilité des ITKs est dépendant des différents facteurs comme une absorption gastro-intestinale, un métabolisme du premier passage, par rapport des thérapies anticancéreuses conventions ; Une série de monooxygénases du système cytochrome P450 sont impliquées dans le métabolisme de ces médicaments, dont l'activité peut être influencée par un certain nombre de facteurs tels que les polymorphismes génétiques, les interactions médicamenteuses, la consommation d'aliments et l'habitude de fumer ; En outre, certaines ITKs sont capables d'inhiber leurs propres transporteurs et de métaboliser des enzymes ; Tout ce qui rend leur disposition et leur métabolisme à l'état d'équilibre complexes et imprévisibles des ITKs [11]. Une large variabilité pharmacocinétique des ITKs est influencée non seulement par le contexte pharmacogénétique du patient, mais aussi par les autres comorbidités (une dégradation de la fonction hépatique ou rénale), l'adhésion du patient ou les facteurs environnement [10]. La

variabilité PK inter-individuelle de l'imatinib, dasatinib, sorafénib et pazopanib est présentée en détail dans le tableau 3.

Tableau 3. Variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique des ITKs.

Molécule	Cmax	ASC	Cmin	Demi-vie	CL/F(I/h)	Référence
Imatinib		19-83%				[72]
		21-66%	25-64%		17-88%	[5]
	30-80%	25-55%		18-39%		[2-4, 10, 73-75] ^a
	47-70%	40-83%		18-35%		[2, 4, 10, 74] ^b
	27-39%	19-39%		13-22%		[4, 10] ^c
Dasatinib		22-118%				[76]
Sorafénib		12-117%	25-104%		13-80%	[5]
	13-26%	15-18%		5-26%		[77] ^d
	41-107%	24-91%		22-24%		[77-79] ^e
Pazopanib		19-77%	11-90%		13-80%	[5]

Le coefficient de variation (CV %) des paramètres PK principaux sont présentés pour l'imatinib, le dasatinib, le sorafénib et le pazopanib. ^a : 400 mg qd, ^b : 600 mg qd, ^c : 400mg bid, ^d : 400 mg qd, ^e : 800 mg qd, Cmax : Pic de concentration plasmatique, ASC : Aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps, Cmin : Concentration minimale ou résiduelle, Demi-vie : Demi-vie terminale, CL/F : Clairance apparente.

1.3. Pharmacodynamie

Les ITKs sont caractérisés par une faible marge thérapeutique. La forte variabilité PK entre les individus entraîne un risque élevé de sur- ou sous-exposition à dose fixe [5, 80], associé à un risque de toxicité ou d'inefficacité. En effet, si une dose fixe a pu paraître adaptée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés, le risque de sur- ou sous-exposition est naturellement accru en pratique clinique quotidienne, dans une population non-sélectionnée dont la variabilité PK inter-individuelle est augmentée [81]. Par conséquent, la caractérisation de la relation entre l'exposition aux ITKs et leurs effets thérapeutiques (efficacité et toxicité) est un élément clé pour individualiser les posologies et améliorer la prise en charge des patients en routine clinique. De nombreuses études ont ainsi démontré que l'efficacité et la toxicité des ITKs dépendaient de l'exposition, et ont entrepris de définir les limites de la marge thérapeutique (**Tableau 4**).

Tableau 4. Lien entre exposition et effet thérapeutique.

DCI	Type de tumeur/N	Marqueur PK	Indication		Impact	Significativité	Références
			Efficacité	Toxicité			
Axitinib	mRCC/168	ASC ₀₋₂₄ ≥ 300 ng*h/mL	SG SSP RP		37,4 vs 15,8 mois 13,8 vs 7,4 mois Probabilité d'une RP *1,5 pour chaque augmentation de 100 ng*h/mL	p < 0,001 p = 0,003 p < 0,001	[82]
	mRCC/49	C1,1-2: 45,2-56,4 ng/mL ASC ₀₋₁₂ : 154-60 ng*h/mL	SG SSP TRG		Plus mais NE vs 28,3 mois 28,3 vs 7,5-11,8 mois 81,8% vs 16,7-53,8%	NA ND ND	[83]
	mRCC/109	ASC _{ss} > 605 ng*h/mL	SG		88 vs 69 semaines	p > 0,05	[84]
Dasatinib	LMC/567	wCavg,ss	RCM		Odds ratio multipliées par 2,11 pour chaque doublement de la wCavg,ss Risque multiplié par 1,22 pour chaque augmentation de 1 ng/mL	p < 0,01	[85]
	LMC-PC/191	Cmin > 1,5 ng/mL (3ng/mL au jour 15)		EP	Incidence cumulée de l'EP de 24 mois (17,4% vs 6,9%)	p < 0,01 p = 0,021	[86]
Erlotinib	CPNPC/ 56	Cmin = 4,6 µmol/L		TC grade 3	AUC _{ROC} =0,706 (95%CI : 0,542-0,870) HR : 1,424 (95%CI 0,677-2,996) HR : 1,765 (95%CI 0,852-3,657)	p = 0,351 p = 0,127	[87]
	CPNPC/44	Cmin J8/j3 < 1,587	SSP		HR : 0,452 (95%CI 0,237-0,862)	p = 0,0158	[88]
Géfitinib	CPNPC/30	Cmin ≥ 200 ng/mL	SG		14,6 vs 4,7 mois	p = 0,007	[89]
	CETC/20	Cmin	Réponse		1117 vs, 520 ng/mL pour les patients avec RP vs MP	p = 0,0103	[90]

DCI	Type de tumeur/N	Marqueur PK	Indication		Impact	Significativité	Références
			Efficacité	Toxicité			
Imatinib	LMC/68	Cmin > 1002 ng/mL	<i>RMM</i>		1452 vs 869 ng/mL	p < 0,001	[91]
	LMC/351	Cmin > 1000 ng/mL	<i>CCR</i>		1009 vs 812 ng/mL	p = 0,01	[92]
	LMC/191	Cmin > 1000 ng/mL	<i>CCR</i>		1078 vs 827 ng/mL	p = 0,045	[93]
	LMC/254	Cmin > 1002 ng/mL	<i>RMM</i>		1107,4 vs 827,7 ng/mL	p = 0,002	[94]
	LMC/40	Cmin > 530 ng/mL	<i>RMM</i>		2,34 vs 0,69 ng/mL	p = 0,002	[95]
	LMC/103	Cmin > 2158 ng/mL	<i>RMM / RMC / CCR</i>		AUC _{ROC} = 0,848, écart type = 0,038		[96]
	TSGL/39 (KIT exon11)	Cmin > 1110 ng/mL	<i>RBOG</i>		100% vs 67%	p = 0,001	[97]
	TSGL/73	Cmin > 1110 ng/mL	<i>TDP</i>		> 30 vs 11,3 mois	p = 0,0029	[97]
TSGL/38	ASC ₀₋₂₄ non liée	<i>RC+RP</i>		Multiplication par 2,6 de la probabilité de RC et RP pour chaque doublement de la ASC ₀₋₂₄ non liée	p = 0,026	[98]	
Pazopanib	mRCC/10	Cmin ≥ 15 µg/mL	<i>RP+SM</i>		83% vs 0%	ND	[99]
	mRCC/205	Cmin ≥ 20,5 µg/mL	<i>SSP RR ShT</i>		49,4 vs 20,3 semaines 45% vs 18% 37,8% vs 8,8%	p = 0,0041 p < 0,0001 p < 0,0001	[100]
Sorafénib	Mélanome/27	ASC _{max} ≥ 100 µg*h/mL	<i>Contrôle des tumeurs SSP</i>		86% vs 50%	p = 0,04	[101]
		C _{max} ≥ 4,78 µg/mL	<i>SG</i>		5,25 vs 2,5 mois 12 vs 6,5 mois	p = 0,005 p = 0,0824	[102]
	CHC/36	Cmin ≥ 5,78 µg/mL		<i>RCMP grade ≥ 2</i>	AUC _{ROC} = 0,73	p = 0,0044	

DCI	Type de tumeur/N	Marqueur PK	Indication		Impact	Significativité	Références
			Efficacité	Toxicité			
		Cmin ≥ 4,78 µg/mL		Hypertension grade ≥ 2	AUC _{ROC} = 0,66	p = 0,0445	
Sunitinib	mRCC/146	ASC ₀₋₂₄ ≥ 800 ng*h/mL	TDP + SG + SM + TRO		TDP, SG, SM, TRO augmente avec l'augmentation de ASC ₀₋₂₄	p = 0,001, 0,010, < 0,001, 0,002	[103]
	TSGL/278	ASC ₀₋₂₄ ≥ 600 ng*h/mL	TDP + SG+ SM TRO		TDP, SG, SM, TRO augmente avec l'augmentation de ASC ₀₋₂₄	p = 0,001, 0,001, 0,06, < 0,001, ND	
	Tumeur solide	Cmin = 50-100 ng/mL (Sunitinib + SUI2662)	Inhibition des cibles		Cmin 50-100 ng/mL est nécessaire pour pouvoir inhibiteur des Flk-1/KDR et PDGFR-β	ND	[104]

N : Nombre de patients, SG : Survie globale, SSP : Survie sans progression, RP : Réponse partielle, C1,1-2 : Cycle 1, jour 1, concentration à 1- 2 h après la dose, TRG : Taux de réponse globale, NE : Non-estimé, ND : Non disponible, wCavg,ss : Concentration plasmatique moyenne pondérée de dasatinib à l'état d'équilibre, RCM : Réponse cytogénétique majeure, EP : Epanchement pleural, TC : Toxicité cutanée, HR : Hazard ration, ; CETC : Carcinome épidermoïde de la tête et du cou, MP : Maladie progressive, RMM : Réponse moléculaire majeure, CCR : Réponse cytogénétique complète, RMC : Réponse moléculaire complète, RBOG : Ratio de bénéfice objectif globale, TDP : Temps de progression, RC : Réponse complète, SM : La stabilité de la maladie, CNP : Carcinome nasopharyngien, ShT : Shinkage de tumeur, RR : Ratio de réponse, ASCmax : Aire sous la courbe maximal sur l'ensemble de la période de traitement, RCMP : Réaction cutanée main-pied, TRO : Taux de réponse objective, PDGFR-β : Récepteurs bêta du facteur de croissance plaquettaire.

I.3.1. Efficacité

La Cmin d'imatinib a été corrélée avec la réponse clinique dans le traitement de la LMC. En effet, Picard *et al* [91] ont constaté que la Cmin d'imatinib était significativement ($p = 0,03$) plus élevée (1123 ± 617 ng/mL ; $n = 56$) chez les patients ayant une réponse cytogénétique complète (CCR) que chez ceux qui n'en avaient pas (694 ± 556 ng/mL ; $n = 12$). Les Cmin étaient également significativement ($p < 0,0001$) plus élevées (1452 ± 649 ng/mL ; $n = 34$) chez les patients ayant une réponse moléculaire majeure (RMM) que chez ceux n'ayant pas de RMM (869 ± 428 ng/mL ; $n = 34$) [91]. Grâce à une analyse multivariée, Larson *et al* [92] ont démontré que la Cmin d'imatinib était un prédicteur indépendant de la probabilité de CCR. Ils ont également observé une meilleure survie sans progression à 5 ans dans le quartile Q4 correspondant à une Cmin plus élevée (Q1 : 78 % ; Q2-Q3 : 83% ; Q4 : 89%). Dans une cohorte de 1216 patients atteints de LMC, Bouchet *et al* [105] ont montré que le seuil de 1000 ng/mL de la Cmin d'imatinib était associé à une réponse moléculaire majeure ou complète. Par ailleurs, Rousselot *et al* [106] ont également constaté dans leur essai randomisé que l'ajustement de la dose, de façon à obtenir une Cmin supérieur au seuil de 1000 ng/mL, résultait en une proportion plus élevée de patients bénéficiant d'une RMM de plus de 12 mois par rapport à la prise en charge standard (63% vs 37%, $p = 0,031$). Demetri *et al* [97], dans une étude randomisée de phase 2 chez des patients atteints d'une tumeur stromale gastro-intestinale (TSGI), ont observé que les patients dont la Cmin d'imatinib était inférieure à 1100 ng/mL à l'équilibre ont présenté un temps jusqu'à progression plus court (11,3 mois) que les patients ayant une Cmin plus élevée (plus de 30 mois).

Pour le dasatinib, aucune corrélation n'a été observée entre la Cmin et la réponse thérapeutique chez les patients atteints de LMC ou de LAL Ph+ [107]. Cependant, la réponse cytogénétique majeure était significativement ($p < 0,01$) associée aux concentrations moyennes pondérées de dasatinib à l'état d'équilibre chez les patients atteints de LMC en phase chronique (LMC PC) [85].

Grâce aux résultats de plusieurs études cliniques de phase I, un seuil d'efficacité a été établi à une Cmin de 20 µg/mL pour le pazopanib [108-110]. Par la suite, une analyse PK rétrospective, dans un essai de phase II sur 205 patients atteints de mRCC, a conforté ce seuil. Les patients ayant une Cmin > 20,6 µg/mL après 4 semaines de traitement par pazopanib 800 mg *qd* ont montré une survie sans progression significativement plus longue ($p = 0,0041$). En

outre, le taux de réduction de la tumeur a été augmenté chez les patients ayant une Cmin > 20,6 µg /mL (p < 0,0001) [111].

Bien que les premiers essais cliniques aient montré qu'une Cmin de sorafénib plus élevée était modérément prédictive d'une survie sans progression prolongée [112], peu d'études ont montré une relation significative entre l'exposition et l'activité antitumorale jusqu' à ce jour pour le sorafénib. Seule une analyse a montré que des patients atteints de CHC, ayant une concentration maximale supérieure à 4,78 µg /mL, avaient tendance (p = 0,0824) à bénéficier d'une survie globale plus longue par rapport aux patients au-dessous de ce seuil [102].

1.3.2. Toxicité

Certains effets indésirables des petites molécules sont appelés "effets de classe" en raison de leur relation avec le mécanisme d'action. L'éruption cutanée est une toxicité fréquente des inhibiteurs de l'EGFR comme l'erlotinib ou le géfinitinib. L'hypertension est un effet secondaire de classe des inhibiteurs du VEGF, tels le sorafénib, le pazopanib ou l'axitinib, qui pourrait être dû à l'inhibition de la relaxation vasculaire, à la diminution de la production de l'oxyde nitrique et conduisant à la raréfaction. En outre, le dysfonctionnement de la thyroïde peut être une autre toxicité spécifique des inhibiteurs du VEGF comme le sunitinib ou l'axitinib [10].

Larson *et al* ont montré que le taux d'arrêts de traitement par l'imatinib en raison d'effets toxiques était plus élevé chez les patients ayant des Cmin élevées (> 1170 ng/mL) que chez les patients ayant des Cmin faibles (\leq 1170 ng/mL) [92]. Une autre étude a montré que des niveaux élevés de Cmin (Q4, Cmin > 3180 ng/mL) étaient associés à une plus forte fréquence des neutropénies, anémies et leucopénies de tous grades et de grade 3/4 observées au cours des trois premiers mois de traitement et, dans une moindre mesure, des thrombocytopénies de tous grades. Les niveaux de Cmin ont également été associés à la fréquence des éruptions cutanées de tous grades, des œdèmes, des nausées, de la diarrhée, des vomissements, de l'arthralgie, de la myalgie et des douleurs aux extrémités au cours des trois premiers mois de traitement [113]. Pour les patients atteints de TSGI, Widmer *et al* ont montré que la fréquence et le nombre d'effets indésirables étaient associés aux concentrations plasmatiques totales et libres d'imatinib (p < 0,001) (102). Un essai clinique de phase III chez des patients atteints de TSGI a montré que la toxicité hématologique était également corrélée à l'ASC₀₋₂₄ à l'état d'équilibre de l'imatinib non lié (p < 0,001) [114].

L'exposition au dasatinib présente également une forte corrélation avec le risque d'épanchement pleural (2,33 fois pour chaque doublement de C_{min}, $p < 0,001$). Wang *et al* ont proposé que la C_{min} de dasatinib ne devait pas dépasser 1,5 ng/mL chez les patients atteints de LMC PC. Ils ont montré que la plus faible de C_{min} obtenue avec une dose de 100 mg par jour, permettait d'obtenir un indice thérapeutique optimal parmi les régimes testés [115].

Le lien entre l'exposition au pazopanib et la toxicité a été confirmé par des données provenant d'une étude clinique de phase I. Des cas d'hypertension ont été décrits chez 77% des patients ayant une C_{min} > 15 µg /mL au 22^{ème} jour. En revanche, seulement 39% des patients qui ont une C_{min} < 15 µg /mL présentent cet événement [108]. Dans un autre essai clinique de phase I chez les enfants, les patients atteints de toxicité limitant de la dose (DLT) présentaient une ASC₀₋₂₄ et une C_{min} significativement plus importantes que celles des patients sans DLT (896 vs 367 mg*h/mL, $p = 0,039$ et 38,8 vs 29,6 mg/mL, $p = 0,04$, respectivement). De plus, une relation significative entre l'hypertension artérielle et la C_{min} a été également identifiée. La C_{min} moyenne était plus élevée chez les patients souffrant d'hypertension de grade 2 ou 3 liée au médicament après une médiane de deux cycles, par rapport chez des patients ayant une tension artérielle normale [116]. Par ailleurs, une analyse PK dans un essai de phase II sur 205 patients atteints de carcinome à cellules rénales métastatique (mRCC), a montré que l'incidence des différentes toxicités induites par le pazopanib semblait dépendre de la concentration : l'incidence de la diarrhée, du changement de couleur des cheveux, de l'augmentation de l'ALT, du syndrome mains-pieds (SMP) et de la stomatite ont été multipliées par plus de deux, lorsque la C_{min} atteinte à 46 µg /mL par rapport à 12.6 µg/mL à la semaine 4. En outre, l'apparition et la gravité du SMP ont également été corrélées avec des niveaux de C_{min} plus élevés à la semaine 4 ($p < 0,001$) [117].

Une faible relation entre la C_{min} de sorafénib et la toxicité cutanée, les réactions cutanées mains-pieds (RCMP) et l'hypertension ont également été observées [112]. Dans une analyse rétrospective portant sur 83 patients traités par le sorafénib à une dose de 200 ou 400 mg *bid*, les patients présentant une toxicité sévère (grade 3-4) ont été significativement exposés plus fortement au sorafénib que les autres patients (61,9 vs 53 mg*h/mL, $p = 0,017$). De plus, une ASC₀₋₁₂ élevée au jour 30 du traitement a été associée de manière significative ($P = 0,03$) à l'apparition d'une RCMP [118]. Dans une autre analyse multivariée, Boudou-Rouquette *et al* ont démontré qu'une augmentation de l'ASC_{cum} (ASC cumulée) était le seul paramètre indépendamment associé à une toxicité de grade ≥ 3 (OR : 1,07 ; 95% CI, 1,01-1,12

; $p = 0,037$). En analysant la courbe ROC (Receiver operating characteristic/ Caractéristique de fonctionnement du récepteur), le seuil de l'ASC_{cum} de 3 161 mg/L*h a été associé au risque élevé de développer une toxicité de grade ≥ 3 ($p = 0,018$) [119]. Par ailleurs, Pecuchet *et al* ont montré que l'ASC₀₋₁₂ médiane du sorafénib après 1 mois de traitement était plus importante chez les patients souffrant d'une hypertension de grade 2 que chez ceux dont la tension artérielle était normale (82 vs 54 mg*h/mL, $p = 0,02$), et chez les patients présentant une RCMP de grade 2 que chez ceux qui n'en présentaient pas (76 vs 61 mg*h/mL, $p = 0,0008$). Cependant, aucune corrélation n'a été observée pour d'autres toxicités, telles que la diarrhée, l'anorexie, les éruptions cutanées allergiques et non allergiques [101]. Une analyse PK/PD réalisée par Fukudo *et al.* a montré que la Cmin chez les patients présentant une RCMP de grade 2 ($p = 0,0045$) et une hypertension ($p = 0,0453$) était plus importante que chez les patients présentant des événements indésirables de grade inférieur. Les seuils de Cmin proposés pour la RCMP de grade 2 et l'hypertension de grade 2 ont été estimés à 5,78 mg/mL et 4,78 mg/mL, respectivement [102]. Une autre étude a montré que la gravité de l'éruption cutanée augmente ($p = 0,02$) avec l'augmentation de l'ASC₀₋₁₂ [120]. De plus, Mir *et al* ont montré que les patients ayant subi un DLT au cours des 4 premières semaines de traitement présentaient des ASC₀₋₁₂ normalisée à la dose au jour 28 plus important que les autres (106,4 contre 56,7 mg.h/mL). Bien que cette différence ne soit pas statistiquement significative ($p = 0,09$) [121].

II. Approches de Population en pharmacocinétique

II.1. Approches de population et modélisation

La modélisation pharmacocinétique de population a été introduite pour la première fois en 1972 par Sheiner *et al* [1]. Bien que cette approche ait été initialement développée pour traiter les données PK éparses recueillies lors du suivi thérapeutique en routine clinique, le cadre de son utilisation s'est rapidement élargi et des modèles ont été développés pour relier la concentration des médicaments à leur effet par le biais de la pharmacodynamie (PD) [122, 123]. La modélisation PK et PD de population, réunie sous le terme plus large de pharmacométrie, est devenue depuis un outil essentiel dans le développement des médicaments.

Au premier abord, le terme "pharmacocinétique de population" peut suggérer que le patient individuel est ignoré. Cependant, l'importance de l'individu dans les modèles de population est mise en évidence par la description de la variabilité, les données de chaque individu contribuant à l'identification de tendances telles que les changements d'exposition aux médicaments en fonction de l'âge ou du poids, et à l'estimation ultérieure des caractéristiques de la population. L'analyse de la population peut donc être considérée comme une extension des analyses individuelles, car elle tente de développer un modèle qui prédit les données de concentration associées à différents individus. Les approches de population dans la modélisation pharmacométrique étendent les modèles traditionnels individuels en ajoutant des modèles qui tiennent compte de l'ampleur, et parfois des sources, de la variabilité des paramètres du modèle entre les individus ou entre les occasions au sein d'un individu. Par conséquent, le modèle qui en résulte est capable de prédire les valeurs de concentration pour chaque individu au sein de la population, mais il fournit également un ensemble "global" (moyenne ou population) de prédictions. En d'autres termes, le modèle décrit le comportement de l'ensemble de la population ainsi que le comportement de chaque individu au sein de cette population.

Un modèle PK est une construction mathématique et statistique qui définit la relation entre les variables dépendantes (par exemple, la concentration) et indépendantes (par exemple, le temps et la dose). Les modèles comportent plusieurs éléments obligatoires : (i) une forme fonctionnelle mathématico-statistique (par exemple, un modèle PK compartimental) qui relie les variables dépendantes aux variables indépendantes, (ii) les

paramètres du modèle, et (iii) les variables indépendantes qui améliorent la capacité du modèle à décrire les données (les covariables) [124].

Un modèle PK-Pop peut ainsi s'écrire de la façon suivante :

$$\text{Concentration} = f(\theta, \Omega, \Sigma, \text{poids, dose, temps})$$

La variable dépendante, la concentration en PK, est liée à la prédiction d'une fonction mathématique exprimée par $f(\quad)$, incluant des paramètres, THETA (θ), OMEGA (Ω), SIGMA (Σ), et des covariables comme le poids, la dose et le temps. Pour ajuster un modèle à une collection de données, les paramètres du modèle sont estimés grâce à des algorithmes itératifs. Il existe deux types de paramètres dans les modèles non-linéaires à effets mixtes : les paramètres des effets fixe (THETA – θ) et les paramètres des effets aléatoires (OMEGA- Ω , SIGMA - Σ). Les paramètres des effets fixes sont des paramètres structurels qui prennent une valeur unique représentant la valeur du paramètre typique de la population. Les paramètres des effets aléatoires prennent également une valeur unique pour la population, qui représente la variance et la co-variance des paramètres fixes dans la population (OMEGA- Ω) ou la variance des erreurs de prédiction de la variable dépendante (SIGMA - Σ) [124].

II.1.1. Composants d'un modèle de population

Des informations précises sur les doses, les observations et les temps auxquels elles ont été effectuées et les covariables sont indispensables afin de bien développer un modèle PK-Pop. Grâce à ces informations, un modèle structurel, un modèle stochastique et un modèle de covariables, les trois composants essentiels d'un modèle PK-Pop peuvent être construits.

Les modèles structurels sont généralement des fonctions qui décrivent l'évolution dans le temps d'une variable dépendante, exprimées sous forme d'équations algébriques, transcendantes ou différentielles.

L'exemple le plus simple sous forme d'équation transcendante est le modèle PK à un compartiment où le médicament est administré en une seule dose bolus intraveineuse :

$$C_t = \frac{\text{Dose}}{V} \times e\left(-\frac{CL}{V} \times t\right)$$

Ce modèle établit la relation entre la variable dépendante, la concentration C, et les variables indépendantes, le temps (t) et la dose. La notation C_t suggère que C dépend de t. La clairance (CL) et le volume de distribution (V) sont des paramètres du modèle : ils ne changent pas avec des valeurs différentes de t ou de la dose.

Ce modèle peut être exprimé également sous la forme d'une équation différentielle ordinaire de premier ordre :

$$\frac{dC}{dt} = - \frac{CL}{V} \times C ; \quad C_0 = \frac{Dose}{V}$$

Une équation différentielle ordinaire d'ordre 1 relie la dérivée première d'une fonction à cette fonction. Dans cette équation, $\frac{dC}{dt}$ est la dérivée première de la fonction C_t par rapport au temps et représente la vitesse de changement de la concentration : elle dépend de la concentration et est donc d'ordre 1. Les équations différentielles nécessitent la spécification de la valeur initiale des variables dépendantes. Ici, la valeur de C au temps zéro C_0 est $\frac{Dose}{V}$.

Les modèles stochastiques décrivent la variabilité ou les effets aléatoires des données observées.

Les modèles de population fournissent un moyen de caractériser l'ampleur de la variabilité entre sujets (par exemple, les différences d'exposition entre un patient et un autre) et entre occasions (par exemple, les différences chez un même patient d'une administration à l'autre). La variabilité est un concept important dans le développement d'une posologie sûre et efficace. Si un médicament a une fenêtre thérapeutique relativement étroite mais une variabilité importante, alors la probabilité d'une exposition sub-thérapeutique et/ou toxique peut être plus élevée, ce qui fait de la quantification de la variabilité un objectif important pour la modélisation de population [125].

Les modèles de population permettent de séparer la variabilité inexplicée en deux ou plusieurs niveaux [124]. Généralement, le premier niveau (L1) est la variabilité entre les valeurs des paramètres pour un sujet particulier et la valeur de population des paramètres, ou variabilité inter-individuelle - IIV. Elle est définie par une équation du type :

$$\phi_i = \theta + \eta_i \quad \eta_i \sim N(0, \omega^2)$$

Cette équation décrit la relation entre les paramètres PK typiques de la population (θ) et les paramètres PK individuels (ϕ_i). Le terme η_i représente la variabilité inter-individuelle (IIV), aléatoire, inexplicée et incontrôlable, qui quantifie l'écart entre un paramètre individuel et le paramètre de la population. Dans les modèles paramétriques, on pose généralement l'hypothèse que la variable aléatoire η_i suit une loi normale centrée de variance ω^2 . En pharmacocinétique, les ϕ_i suivent généralement une distribution log-normale,

imposant des valeurs positives aux paramètres, ce qui se traduit par un modèle exponentiel selon l'équation suivante :

$$\phi_i = \theta \times e^{(\eta_i)}$$

De plus, les changements aléatoires du paramètre du modèle entre deux ou plusieurs occasions pour un même individu, appelée variabilité intra-individuelle ou inter-occasion (IOV), peuvent également être inclus dans le modèle en quantifiant un effet aléatoire propre à chaque occasion.

Lorsque l'IIV globale dans les paramètres est faible, les profils concentration-temps seront similaires d'un patient à l'autre. La dose nécessaire pour atteindre un certain niveau de concentration sera donc similaire pour tous les patients. Cependant, lorsqu'il existe une variation substantielle des paramètres, l'administration d'un schéma posologique commun entraînera une variation considérable des profils concentration-temps entre les patients. Dans la mesure où la variation est systématique et s'explique par des covariables mesurables, telles que le poids ou l'âge, le schéma posologique peut être individualisé en fonction de ces covariables de sorte que le niveau de concentration souhaité a plus de chances d'être atteint. Si la source de ces variabilités est inexpliquée et l'IIV par conséquent élevée, il y aura des différences substantielles dans les profils de concentration en fonction du temps entre les sujets, et le profil de concentration chez un individu particulier ne pourra être prédit avec précision.

Le deuxième niveau (L2) est la variabilité résiduelle inexpliquée (RV). Les effets aléatoires de niveau L2 décrivent l'ampleur des différences inexpliquées entre les valeurs prédites (\hat{Y}_{ij}) et observées (Y_{ij}) de la variable dépendante (par exemple la concentration), pour l'individu i au temps j . Cette RV peut être introduite dans le modèle par le biais d'une équation du type :

$$Y_{ij} = \hat{Y}_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

Le terme ε_{ij} représente variabilité résiduelle, aléatoire, inexpliquée et incontrôlable, qui quantifie l'écart entre les concentrations observées et prédites. Dans les modèles paramétriques, on pose généralement l'hypothèse que la variable aléatoire ε_{ij} suit une loi normale centrée de variance σ^2 . Le RV peut s'expliquer par des erreurs dans les mesures des variables dépendantes et indépendantes et par un modèle mathématique inapproprié ou incomplet.

L'erreur résiduelle peut se modéliser selon 3 façons :

- Modèle additif, c'est-à-dire que σ^2 est constante quelle que soit la valeur mesurée

$$(\sigma^2 = \text{cst})$$

- Modèle proportionnel, c'est-à-dire que σ^2 est proportionnelle à la valeur prédite

$$(\sigma^2 = K \times \hat{Y}_{ij})$$

- Modèle combiné : combinaison des modèles additif et proportionnel

$$Y_{ij} = \hat{Y}_{ij} \times (1 + \varepsilon_{\text{prop } ij}) + \varepsilon_{\text{add } ij}$$

La quantification de l'ampleur de la RV est une activité très importante du développement de modèles, car cette ampleur tient compte des changements aléatoires des concentrations d'un médicament chez un patient. Les concentrations d'un médicament à forte RV ne varient pas de manière prévisible et constante dans le temps. Un patient peut avoir des concentrations sensiblement différentes au même temps post-dose au cours du traitement, en présence d'un schéma posologique identique. Des changements aléatoires importants de la concentration peuvent également se produire pour une même administration. Pour un médicament dont la marge thérapeutique est étroite, cela peut en exclure l'utilité du médicament.

En revanche, si la RV est faible pour un médicament dont la PK est linéaire et stationnaire, les concentrations seront relativement constantes à un moment similaire après la dose sur l'ensemble des intervalles de dosage et suivront un profil plus prévisible à l'intérieur d'un intervalle de dosage. Si le RV est faible, les concentrations seront raisonnablement prévisibles pour un schéma posologique donné, et un schéma posologique stable maintiendra les concentrations dans une plage de concentration souhaitée.

Les modèles de covariables s'intègrent au modèle structurel et décrivent l'influence de facteurs tels que les caractéristiques démographiques ou pathologiques des patients sur l'évolution temporelle individuelle de la variable dépendante [126].

Les covariables correspondent à des caractéristiques individuelles, qui peuvent être démographiques (*i.e* âge, sexe), biologiques (*i.e* poids, taille, Body Mass Index (BMI)), génétiques (*i.e* polymorphismes), environnementales (*i.e* tabagisme, adhérence), physiopathologiques (*i.e* insuffisance rénale, hépatique) et thérapeutiques (*i.e* dose, co-

médications). Elles peuvent être intrinsèques (*i.e* poids, âge, polymorphisme) ou extrinsèques (*i.e* dose, tabagisme) et s'expriment sous la forme de variables continues ou catégorielles.

L'identification des covariables qui expliquent la variabilité inter-individuelle est un objectif important de la modélisation de la PK-Pop. La modélisation de population développe des relations quantitatives entre les covariables et les paramètres du modèle structurel. Cette relation peut être modélisée selon 3 façons principales comme dans les exemples ci-dessous (Tableau 5),

Tableau 5. Exemples des modèles de covariable

	Covariable continue	Covariable catégorielle
Modèle linéaire	$CL_i = CL_{pop} + \beta \times Poids_i + \eta_i$ ou $CL_i = CL_{pop} + \beta \times (Poids_i - Poids_{pop}) + \eta_i$	$CL_i = CL_{pop} + \beta \times SEX_i + \eta_i$
Modèle puissance	$CL_i = CL_{pop} \times (Poids_i)^\beta + \eta_i$ ou $CL_i = CL_{pop} \times \left(\frac{Poids_i}{Poids_{pop}} \right)^\beta + \eta_i$	$CL_i = CL_{pop} \times (SEX_i)^\beta + \eta_i$
Modèle exponentielle	$CL_i = CL_{pop} \times e^{(\beta \times Poids_i)} + \eta_i$	$CL_i = CL_{pop} \times e^{(\beta \times SEX_i)} + \eta_i$

β : Effet de covariable (poids ou sex) sur la clairance, CL_i : Clairance de l'individu i , CL_{pop} : Valeur typique de la clairance dans la population, $Poids_i$: Poids de l'individu i , SEX_i : Genre de l'individu i , η_i : Variabilité inter-individuelle.

Mandema *et al* décrivent plusieurs approches qui sont utilisées pour évaluer les effets des covariables sur les modèles de population [127]. Une approche fréquemment utilisée [128] consiste à appliquer les étapes suivantes :

1. Sélection de covariables potentielles : Celle-ci est généralement basée sur les propriétés connues du médicament, de la classe de médicaments ou de la physiologie. Par exemple, la PK des médicaments fortement métabolisés sera généralement influencée par des covariables telles que le poids, les enzymes hépatiques et le génotype.

2. Évaluation préliminaire : L'identification des covariables potentiellement significatives s'effectue à l'aide de modèles additifs généralisés (en anglais, generalized additive model, GAM) ou d'analyses de corrélation permettant d'évaluer l'importance des covariables sélectionnées. Les évaluations graphiques des données (η_i en fonction d'une covariable par exemple) sont souvent utilisées pour visualiser la relation entre une covariable et les paramètres individuels.

3. Construction du modèle de covariables : les covariables d'intérêt, définies au cours des étapes 1 et 2, sont testées séparément. Les critères d'inclusion reposent sur la variation de la valeur de la fonction objective (OFV) induite par l'inclusion de la covariable, en utilisant le test du rapport des vraisemblances (likelihood ratio test – LRT). Les niveaux de significativité (généralement $p < 0,05$ ou $p < 0,01$) sont pré-spécifiés en amont. Les covariables répondant aux critères d'inclusion sont incluses soit une par une (*forward inclusion*) en intégrant d'abord les plus significatives, soit toutes ensemble dans un modèle complet. Les covariables sont ensuite supprimées (*backward deletion*) une par une, en commençant par la moins significative, si leur suppression n'entraîne pas d'augmentation significative (généralement $p < 0,001$ pour cette étape) de l'OFV.

La variabilité rencontrée dans les mesures de l'exposition, comme l'ASC ou les concentrations maximales/minimales, peut être considérée comme une distribution continue de valeurs qui comprend des sous-populations correspondant à différents facteurs démographiques, de laboratoire et pathologiques. L'identification et la quantification de l'impact de ces facteurs peuvent aider à recommander de doses adaptées pour des populations particulières de patients ; à l'inverse, elles peuvent montrer que les ajustements de dose ne sont pas nécessaires. De telles recommandations sont souvent obtenues par l'utilisation de la simulation.

II.1.2. Estimation des paramètres

Les paramètres d'une population peuvent être estimés soit en combinant les données de tous les individus, en ignorant les différences individuelles, dans une approche appelée naïve, soit en analysant les données de chaque individu séparément et en combinant les estimations des paramètres individuels pour déterminer des paramètres moyens et leur variabilité au sein de la population, par une approche dite en deux étapes.

L'approche de population, mettant en œuvre des modèles non-linéaires à effets mixtes, est une approche en une étape, permettant d'estimer simultanément les paramètres moyens de la population et leur variabilité, en analysant simultanément toutes les données de tous les individus de la population. Cette approche permet d'éviter des biais liés à des protocoles d'administration et de prélèvements hétérogènes selon les individus. L'estimation des paramètres des modèles PK-Pop nécessite des outils informatiques avancés d'analyse numérique et statistique. Plusieurs logiciels de modélisation de population sont actuellement disponibles, mettant en œuvre différentes méthodes pour l'estimation des paramètres.

Au cours des années 1980, le premier logiciel spécifique, appelé NONMEM, a été développé à IBM aux Etats-Unis pour conduire des analyses PK de population, en particulier sur des données pauvres, avec peu de points par individu. Il est rapidement devenu le logiciel le plus utilisé dans ce domaine dans le monde [129]. A l'heure actuelle, différentes méthodes permettant d'estimer les paramètres d'un modèle PK-Pop sont disponibles dans NONMEM afin [129, 130].

Méthode FO (« First Order », années 1970)

La méthode FO est ainsi nommée car l'approximation de la série de Taylor de premier ordre est utilisée pour linéariser le modèle. Cette linéarisation permet une estimation rapide des paramètres. La méthode FO fut la première méthode utilisée en analyse PK-Pop pour estimer simultanément les paramètres fixes et aléatoires d'un modèle.

La méthode FO ne permet d'estimer que les paramètres, fixes et aléatoires, de la population ; une deuxième étape facultative (de la méthode d'estimation) est nécessaire pour obtenir les paramètres spécifiques à chaque individu. Cette étape ultérieure est appelée l'estimation POSTHOC.

Méthode FOCE (« First Order Conditional Estimation », 1992)

La méthode FO est rapide, mais très approximative. Des estimations inexactes peuvent se produire si l'erreur résiduelle et/ou la variabilité entre sujets sont importantes. La méthode FOCE, plus complexe, donne généralement des estimations plus précises. Dans la modélisation FOCE des effets mixtes, une intégrale sur toutes les valeurs possibles des paramètres individuels (ETAs, ou effets aléatoires) est prise en considération pour déterminer la densité conjointe des données observées et des ETAs de chaque sujet lors de la détermination des meilleurs effets fixes (THETAs, OMEGAs, et SIGMAs). Pour réduire les calculs, FOCE évalue le mode de la densité conjointe (valeurs les plus probables des ETAs) et l'approximation de premier ordre des variances des ETAs. Une intégrale approximative utilisant la fonction gaussienne centrée sur le mode de la densité jointe avec la variance approximative est utilisée comme une approximation linéaire de l'intégrale de la densité jointe par rapport aux ETAs et peut être facilement calculée. Ces intégrations doivent être faites pour les données de chaque individu séparément, et FOCE demande donc plus de temps de calcul que la méthode FO. Ainsi, contrairement à FO, qui linéarise la variabilité inter-sujets et intra-sujets, FOCE évalue l'effet inter-sujets avec précision tout en linéarisant la variabilité

intra-sujets grâce à son approximation par la fonction gaussienne. FOCE a été ultérieurement améliorée par l'introduction de l'option « INTER(ACTION) ». En effet, sans l'option INTERACTION, la prédiction F utilisée dans l'expression du modèle d'erreur sera évaluée pour $ETA = 0$, ce qui est contraire à la façon dont on devrait modéliser les données. Les méthodes FO et FOCE ont été comparées en détail dans des publications dédiées ou dans les guides techniques de NONMEM [131, 132].

Méthode d'estimation conditionnelle du second ordre (Laplace, 1992)

La méthode de Laplace utilise la dérivée seconde pour l'évaluation de la variance de la densité conjointe par rapport aux ETAs, contrairement à la méthode FOCE qui utilise la dérivée première. La méthode de Laplace est utilisée lorsque des densités non normales sont utilisées pour modéliser certaines des données observées ou lorsque le modèle de prédiction implique un haut niveau de non-linéarité de la densité conjointe des paramètres individuels.

Méthode de la vraisemblance approximée (linéarisée) par maximisation de l'espérance (EM) (Iterative Two Stage -ITS-1984)

Il s'agit d'une méthode conditionnelle approximative qui permet d'analyser des problèmes complexes de PK/PD avec une grande efficacité et un grand taux de succès. Bien qu'elle soit plus précise que FO, elle n'est pas aussi précise que FOCE (Guide technique NONMEM7 1, 3) [132] lorsque les données ne sont pas riches et/ou que la variabilité résiduelle des données est importante. On considère que les données sont riches lorsque le nombre de données par sujet est supérieur au nombre de ETAs estimés. Cette méthode est considérée comme une méthode EM déterministe. L'ITS évalue le mode conditionnel et l'approximation du premier ordre de la variance des paramètres des individus en maximisant la densité conditionnelle. Cette étape d'intégration (« espérance ») est la même que dans FOCE. Les paramètres sont mis à jour en utilisant la moyenne des modes conditionnels et les variances individuelles approximatives, et par conséquent, elle est moins précise que les méthodes EM de Monte Carlo (voir ci-après). Ils sont mis à jour par des étapes de maximisation à une seule itération qui sont très stables (généralement en 50-100 itérations). Pour les données riches, les ITS sont presque aussi précis que FOCE, mais beaucoup plus rapides.

Méthodes de Monte Carlo EM (2000s3-5)

Il s'agit de méthodes exactes qui permettent d'analyser des problèmes complexes de PK/PD avec une plus grande incidence de succès que le FOCE. Comme dans FOCE, l'intégrale

de toutes les valeurs individuelles possibles des paramètres (ETAs ou effets aléatoires) est prise en considération pour déterminer les meilleurs effets fixes (THETAs, OMEGAs et SIGMAs). Les algorithmes EM, cependant, effectuent une intégration Monte Carlo pour explorer l'ensemble de l'espace ETA et fournir une évaluation plus précise (*mais plus stochastique*) de l'intégrale de la densité des jointes. C'est ce qu'on appelle "l'étape d'Espérance - E". Bien que l'étape d'espérance de Monte Carlo puisse être coûteuse en termes de calcul et/ou hautement stochastique, la mise à jour des paramètres d'effet fixes peut être effectuée efficacement avec des algorithmes à une seule étape si le modèle statistique est structuré d'une certaine manière (modélisation PHI/MU). Cette mise à jour des effets fixes est appelée "étape de Maximisation -M". L'EM de Monte Carlo peut être plus précis que FOCE pour des données éparées bien que moins précis que FOCE parce que les résultats ont une variabilité stochastique [133, 134]. Il est plus long que FOCE pour les problèmes de PK/PD simples mais peut être plus efficace que FOCE pour les problèmes de PK/PD complexes. L'échantillonnage d'importance (IMP) et la SAEM sont les deux méthodes EM Monte Carlo efficaces disponibles dans NONMEM.

Algorithme d'échantillonnage préférentiel- IMP

Dans la IMP, l'étape E est réalisée en créant des écarts normaux aléatoires des ETAs et en évaluant la densité conditionnelle (densité jointes normalisée pour intégrer par rapport aux ETAs à la valeur de 1) à ces ETAs pour chaque sujet. L'échantillonnage aléatoire normal est généralement centré sur le mode ou la moyenne de la densité conditionnelle et sur une variance qui se rapproche de la variance de la densité conditionnelle. Il prélève donc dans la région "importante" de la densité conditionnelle. Lors de la première itération, cette information n'est pas disponible, de sorte que le mode et son approximation FO de la variance (appelée estimation du mode a posteriori (MAP), comme dans FOCE) sont obtenus et utilisés comme moyenne et variance pour l'échantillonnage. Lors des itérations suivantes, l'estimation MAP peut être répétée pour obtenir les paramètres normaux de l'échantillonnage aléatoire, ou la moyenne et la variance conditionnelle de Monte Carlo obtenues à partir de l'IMP de l'itération précédente peuvent être utilisées. Avec cette méthode, les moyennes pondérées des moyennes conditionnelles et des variances des paramètres individuels (ou ETAs) ainsi que des évaluations précises (avec variation stochastique) des fonctions objectives pour chaque individu. Le poids de chaque échantillon ETA est proportionnel à la qualité de l'ajustement de l'échantillon par rapport à la probabilité que l'échantillonnage sélectionne cet

échantillon, et il reflète les propriétés de la densité conditionnelle exacte. En général, 300 à 1 000 échantillons aléatoires sont utilisés pour chaque sujet, et environ 50 à 200 itérations sont nécessaires pour approcher les paramètres de population à probabilité maximale.

Algorithme d'échantillonnage de Monte-Carlo par chaînes de Markov (MCMC)- SAEM

Comme pour IMP, des échantillons aléatoires sont générés à partir de densités de propositions normales. Au lieu d'être centrée sur le mode (ou la moyenne) de la densité conditionnelle, la densité des propositions est centrée sur la position de l'échantillon précédent. Les nouveaux échantillons sont acceptés avec une probabilité qui est liée à la densité conditionnelle (qualité de l'ajustement) à la position particulière de l'échantillon ETA. La variance de la densité proposée est ajustée pour maintenir un certain taux d'acceptation moyen. Cette méthode nécessite une stratégie d'échantillonnage plus élaborée mais est utile pour les densités conditionnelles fortement non distribuées de façon normale.

Contrairement à la IMP qui évalue le problème dans un seul mode, la SAEM exige deux modes d'estimation. Dans le premier mode, la SAEM évalue une approximation non biaisée mais hautement stochastique des paramètres individuels (pseudo-espérance, généralement deux échantillons par individu). Les paramètres de population sont mis à jour à partir des paramètres individuels par des étapes de Maximisation à une seule itération qui sont très stables et dont il est statistiquement prouvé qu'elles améliorent la fonction objectif (généralement en 300-2 000 itérations). Dans le second mode, les échantillons de paramètres individuels des itérations précédentes sont mis en moyenne, convergeant vers les moyennes et les variances conditionnelles réelles des paramètres individuels. Cela conduit à ce que les paramètres de la population convergent vers le maximum de la probabilité exacte. La SAEM n'est pas en mesure d'évaluer une fonction objective pouvant être utilisée pour tester des hypothèses ou pour évaluer la qualité de l'ajustement final de la population. La fonction objective et les erreurs types sont obtenues au mieux par une ou quelques itérations d'une étape finale de la IMP avec des paramètres de population fixés aux valeurs finales du SAEM. Il s'agit d'une IMP uniquement attendue car la maximisation des paramètres de population a déjà été réalisée par l'étape SAEM.

Les performances des principales méthodes d'estimation dans NONMEM en fonction des données sont comparées dans le tableau 6 [130].

Tableau 6. Comparaison entre les méthodes principales d'estimation

FOCE	ITS	IMP	SAEM
Données riches et semi-riches	Des données riches	Données éparses (moins de points de données par sujet que les ETA à estimer) ou riches	Données catégorielles Données très éparses, éparses ou riches
Ne nécessite pas de la format « référence de MU »	Moins efficace lorsque certains ou de nombreux THETA ne sont pas exprimé dans le format « référence de MU »		
Bon pour de nombreux THETAS sans ETA associées	Une méthode rapide et exploratoire Peut être utilisé comme préanalyse pour faciliter la IMP ou la SAEM Peut avoir un grand biais ou instabilité pour certains problèmes	Problèmes complexes de PK/PD avec les ODE et/ou de nombreux paramètres	Problèmes complexes de PK/PD avec de nombreux paramètres (peut parfois atteindre la véritable fonction objective seulement à ± 10 unités de l'optimum et peut prendre plus de temps que la IMP)
Plus précis que les ITS		Peut-être moins précis que le SAEM avec des données très catégoriques ou des données très éparses	
Les résultats sont hautement reproductibles à ± 4 chiffres		Les résultats peuvent varier de manière stochastique, généralement d'environ 25% de SE	
Ne traite pas les blocs OMEGA complets aussi facilement que les blocs EM	Peut bien gérer les blocs OMEGA complets		
Si le critère de convergence est réduit (de même que les critères de précision pour les problèmes d'ODE), le temps d'analyse peut être réduit de deux à trois fois		Peut suivre les progrès de l'amélioration de la fonction objective réelle à chaque itération	Ne peut pas évaluer la véritable fonction objective pendant son déroulement, doit terminer l'analyse avec l'évaluation de la fonction objective de la IMP

FOCE	ITS	IMP	SAEM
dans certains cas. En utilisant le format « référence de MU » et l'option FAST, des augmentations supplémentaires de la vitesse se produisent.			

Si le processus de référencement MU est trop compliqué pour un problème et/ou s'il y a de nombreux paramètres à estimer qui ne peuvent pas être ou ne sont pas facilement exprimés sous le format « référencé de MU », alors FOCE/Laplace serait la méthode préférée d'analyse d'un tel problème

Analyses Bayésienne du MCMC

Le but de l'analyse bayésienne complète du MCMC est d'obtenir une distribution des paramètres probables de la population (distribution postérieure), ce qui est différent du but des méthodes de maximisation telles que FO, FOCE/Laplace et EM, qui cherchent à trouver des estimations ponctuelles (à valeur unique) des paramètres de la population qui correspondent le mieux aux données. En général, 10 000 à 30 000 échantillons sont nécessaires.

Contrairement aux méthodes de maximisation (FO, FOCE/Laplace, EM), les paramètres de maximum de vraisemblance ne sont pas obtenus, mais avec des problèmes de données suffisantes, les paramètres moyens des échantillons sont similaires aux valeurs de maximum de vraisemblance. De plus, on n'obtient pas de fonction objective de maximum de vraisemblance, mais une distribution de densités de probabilité communes, à partir de laquelle des limites de confiance à 95 % peuvent être construites et testées pour vérifier si elles se recoupent avec celles de modèles alternatifs. Des critères tels que le critère d'information de Bayes peuvent également être utilisés pour tester les hypothèses.

Bien que les méthodes FOCE et EM n'obtiennent que des erreurs-types (SEs) approximatifs des paramètres aux estimations ponctuelles évaluées en utilisant le processus de matrice d'information de Fischer, les méthodes bayésiennes du MCMC font la moyenne des nombreux échantillons de paramètres de population avec des fréquences proportionnelles à leur capacité d'expliquer les données, et aussi, les SEs empiriques sont évalués à partir de la variance de ces paramètres. Grâce à ces propriétés, l'analyse bayésienne du MCMC peut être utilisée comme substitut au Bootstrap. L'analyse bayésienne du MCMC prend plus de temps que l'analyse de maximisation mais fournit plus d'informations et est plus rapide que le Bootstrap. Utilisez l'analyse bayésienne du MCMC pour enrichir les informations sur votre modèle final.

Tous les problèmes peuvent être résolus par l'analyse bayésienne du MCMC. En pratique, plus le problème est modélisé linéairement par le format « référence de MU », plus l'analyse bayésienne peut s'appuyer sur la méthode efficace d'échantillonnage de Gibbs. Moins de paramètres linéaires modélisés par le format « référence de MU », plus l'analyse bayésienne dépend de la méthode d'échantillonnage Metropolis-Hastings et peut potentiellement être moins stable. Cependant, la méthode d'échantillonnage Hamiltonienne

sans retournement (NUTS) Metropolis-Hastings peut être très efficace si des dérivés analytiques sont fournis.

Informations préalables (Prior information)

L'information préalable des paramètres de population est importante pour l'analyse bayésienne du MCMC afin qu'ils soient stables. Les antécédents des OMEGAs sont les plus importants, et il est donc préférable de leur fournir, au moins faiblement informatifs. Bien que des informations préalables puissent également être ajoutées aux estimations de probabilité maximale (FO, FOCE, EM) dans les NONMEM et puissent être utiles pour fournir des informations préalables basées sur des études antérieures, les méthodes de maximisation ont une puissance statistique suffisante pour atteindre leurs objectifs d'estimations ponctuelles pour ne pas nécessiter des informations préalables peu ou pas du tout informatives pour la plupart des problèmes. L'analyse bayésienne du MCMC, cependant, a moins de puissance statistique pour atteindre son objectif car elle ne cherche pas seulement à obtenir des estimations ponctuelles des paramètres de la population mais toute leur distribution postérieure. Une règle générale en statistique est que plus on demande un ensemble fixe de données, moins de puissance pour chaque élément d'information demandé.

Test de terminaison

Pour les analyses EM (IMP, SAEM, BAYES), en raison de la nature stochastique des résultats, une méthode déterministe d'arrêt de l'analyse lorsque les valeurs ne changent pas de plus du troisième chiffre ne peut être utilisée car les valeurs changeront toujours de manière stochastique à cette précision. Au lieu de cela, un test statistique est effectué pour déterminer si la variation générale du paramètre varie de plus que le bruit stochastique.

II.1.3. Évaluation du modèle

L'évaluation d'un modèle PK-Pop s'appuie sur des outils diagnostiques numériques et graphiques. L'OFV est utilisée pour comparer les modèles entre eux, permettant de sélectionner les modèles les plus satisfaisants, capables de décrire au mieux les observations avec un nombre minimal de paramètres. Dans les étapes ultérieures, pour comparer plusieurs modèles satisfaisants, les méthodes basées sur la simulation, telles que le contrôle visuel prédictif (VPC), peuvent apporter des informations complémentaires. Les méthodes d'évaluations des modèles doivent être sélectionnées pour s'assurer que le modèle est approprié pour l'usage prévu [128]. Pour des études descriptives, l'évaluation de la qualité de

l'ajustement du modèle aux données est priorisée. Pour une application plus spécifique en clinique, la robustesse de la prédiction est privilégiée, afin de permettre la simulation de données.

Diagnostiques numériques

Ces critères numériques permettent de comparer différents modèles et de qualifier le modèle final. Ils comprennent [124, 135]:

✓ **L'OFV – la valeur de la fonction objective.** Dans les modèles de population, elle est basée sur l'évaluation de la vraisemblance (likelihood) et correspond généralement à $-2 * \text{Log Likelihood}$ ($= -2 \text{ LL}$), un nombre unique qui fournit une évaluation globale de l'ajustement des prédictions du modèle aux données observées. Plus cet ajustement est bon, plus la vraisemblance est élevée, et donc l'OFV faible. (Cependant, de manière générale, les modèles complexes comportant plus de paramètres permettent d'aboutir à un meilleur ajustement. Afin de respecter la règle de parcimonie, de privilégier des modèles plausibles et d'estimer avec une précision suffisante les paramètres du modèle, l'OFV peut être pénalisée en fonction du nombre de paramètres du modèle. Le critère d'information d'Akaike (AIC) et le critère d'information bayésien (BIC ou critère de Schwarz) permettent ainsi de comparer les modèles en pénalisant l'ajout de paramètres :

$$\text{AIC} = -2\text{LL} + 2 \times \text{np}$$

$$\text{BIC} = -2\text{LL} + \text{np} * \ln(N)$$

où np est le nombre total de paramètres dans le modèle, et N est le nombre d'observations dans le tableau de données. Le BIC peut être préféré à l'AIC lorsque les données sont peu nombreuses. Kass et Raftery [136] ont classé la différence (Δ) de BIC entre les modèles : $\Delta\text{BIC} > 10$ comme des preuves "très fortes" en faveur du modèle avec le BIC plus faible ; $\Delta\text{BIC} : 6-10$ comme preuve "forte" ; $2-6$ comme preuve "positive" ; et $0-2$ comme preuve "faible". En pratique, une baisse de l'AIC ou du BIC de 2 est souvent un seuil choisi pour sélectionner un modèle plutôt qu'un autre.

En revanche, la différence (Δ) entre l'OFV du modèle initial et celle du modèle final permet de comparer des modèles hiérarchiques, ce qui est particulièrement adapté à la comparaison entre les modèles de covariables et le modèle de base sans covariable [128]. ΔOFV suit une loi du χ^2 à k degrés de liberté (ddl), k étant la différence de nombre de paramètres entre les deux modèles. Ainsi, après l'ajout d'un paramètre, une ΔOFV de -3.84

points correspond à une différence significative entre les deux modèles comparés ($p = 0.05$, $ddl = 1$).

✓ **La précision RSE** (*Relative Standard Error*), souvent exprimée en pourcentage, est obtenue en divisant la SEE (Standard Error of Estimate) des estimations des paramètres par l'estimation du paramètre. La SEE est calculée en inversant la matrice d'information de Fisher. En pratique, une valeur de RSE supérieure à 30% sur l'estimation des effets fixes et supérieure à 50% sur l'estimation des effets aléatoires traduit une mauvaise estimation des paramètres.

✓ **Le shrinkage** (*rétrécissement*) exprime l'adéquation entre les histogrammes des estimations bayésiennes individuelles des paramètres et les distributions estimées par l'analyse de population. Selon Savic *et al.*, un shrinkage supérieur à 30% traduit un biais de l'estimation bayésienne individuelle [137].

Diagnostics graphiques

Il existe plusieurs types de graphiques diagnostiques permettant de juger de la qualité de l'ajustement du modèle aux données (*GOF : goodness-of-fit*) :

✓ **Les graphiques fondamentaux** sont des graphiques représentant les prédictions de population (**PRED**) et individuelles (**IPRED**) en fonction des observations, ce qui permet d'évaluer la qualité des prédictions et indirectement la structure du modèle ainsi que la présence de biais. Lorsque les prédictions sont ajustées correctement aux observations, le nuage des points est réparti de façon homogène autour de la ligne d'identité et la ligne de tendance coïncide avec la ligne d'identité.

✓ **Les graphiques des résidus**, définis comme la différence entre les observations et les prédictions du modèle (individuelles ou de population) sont tracés en fonction du temps ou des observations [138]. Les résidus sont pondérés par la matrice variance-covariance des observations (WRES) et l'erreur résiduelle (IWRES). Ils permettent d'évaluer la qualité à la fois du modèle structurel et de l'erreur résiduelle. Les résidus doivent être distribués selon une loi normale centrée réduite et être indépendants du temps et des prédictions. Les graphiques des résidus par rapport aux prédictions de population ou au temps doivent être centrés de manière homogène autour de zéro, sans biais systématique, avec 90% des points situés entre les valeurs -2 et +2 d'écart type (SD) [128].

Des validations plus approfondies pourront être associées afin de valider la robustesse et la capacité prédictive du modèle. Ces méthodes consistent en une réestimation des paramètres, soit à partir d'un nouveau jeu de données (validation externe), soit par ré-échantillonnage de la base de données initiale (validation interne), basé sur la technique du bootstrap par exemple [139].

✓ **Le bootstrap** consiste en la génération de nombreuses bases de données artificielles à partir de la base de données initiale, par technique de tirage au sort avec remise [124].

1. Générer des données bootstrap de la même taille que la base de données d'origine. N individus sont tirés aléatoirement à partir de la base de données initiale avec remise après chaque tirage, dans une population de taille N.
2. Cette étape est répétée n fois (au moins de 500 en général) afin d'obtenir n bases de données artificielles.
3. Des analyses de population sont effectuées pour toutes ces bases de données, suivies des statistiques sur les résultats de ces analyses.
4. Comparer les résultats statiques des paramètres (par exemple, les médianes ou l'IC à 95% des paramètres issues des n analyses de population) avec les valeurs du modèle initial. Généralement, l'IC 95% des paramètres ne doit pas contenir zéro [140, 141].

D'autres méthodes de référence peuvent être mises en œuvre, comme celles basées sur la simulation de nouvelles données à partir du modèle et la comparaison avec les données observées :

✓ **Le NPDE (Normalized Prediction Distribution Errors)** est un outil d'évaluation basé sur la simulation Monte Carlo [142]. Les NPDEs sont utiles pour étudier la précision des prédictions des modèles, particulièrement lorsque l'on travaille avec des modèles basés sur des données éparées (par exemple, les concentrations maximales et minimales). Le NPDE devrait suivre une loi normale centrée réduite. Les graphiques du NPDE par rapport aux prédictions de population ou au temps devraient être centrés de manière homogène autour de zéro, sans biais systématique, avec 90% points se situant entre -1.96 et +1.96 [143]. Toute tendance observée dans ces graphiques pourrait indiquer des erreurs dans le modèle d'erreur résiduelle ou dans le modèle structurel.

✓ **Le VPC (Visual Predictive Checks)** simule aléatoirement, à partir du modèle final, un grand nombre (au moins 1000 [124]) de profils d'observations au cours du temps, en utilisant le design de la base de données initiale. A partir de ces données, on obtient les intervalles de confiance à 95% des 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles ; que l'on compare avec les percentiles correspondants des observations réelles. Sur le même graphique sont superposées les données observées, permettant ainsi d'évaluer l'adéquation des prédictions par rapport aux observations en termes de distribution au cours du temps [144, 145]. Le VPC est l'outil le plus souvent utilisé dans la validation des modèles. Cependant, l'interprétation du VPC peut être biaisée s'il existe une forte variabilité de la dose ou des covariables incluses dans le modèle. Les graphiques de VPC stratifiées pour les covariables pertinentes (telles que les groupes d'âge ou de poids), les doses ou les voies d'administration sont généralement construits pour démontrer la performance des modèles dans ces sous-groupes. De plus, le VPC « corrigé » pcVPC (prediction corrected - VPC) [146] permet de s'affranchir de ce problème en normalisant les variables dépendantes observées et simulées par la valeur moyenne de la population prédite par le modèle.

II.1.4. Applications

Les analyses de population sont un outil très utile, mais pas l'objectif. Nous décrivons ici quatre raisons principales pour lesquelles des analyses de population pourraient être effectuées.

Analyses descriptives de la population- Aider à l'individualisation de posologie dans la clinique

Une analyse descriptive de la population est utilisée pour fournir une description des données actuelles. En effet, les analyses de population sont souvent effectuées dans le cadre d'essais cliniques de phase tardive, afin de prévoir l'exposition au médicament (par exemple, l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps) chez les individus qu'il ne soit pas nécessaire de prélever une série d'échantillon intensif de tous les individus [147]. Cela est très utile et largement utilisé dans le suivi thérapeutique quotidien, particulièrement pour les médicaments ayant une fenêtre thérapeutique étroite comme les immunosuppresseurs (tacrolimus, mycophénolate...) ou les inhibiteurs de tyrosine kinase (imatinib, pazopanib...). Ces prédictions sont encore utilisées pour examiner les corrélations entre les mesures de sécurité ou d'efficacité et l'exposition individuelle.

Analyses prédictives de la population

Une fois l'analyse de la population terminée, les simulations du modèle de population peuvent être utilisées pour répondre à diverses questions. Par exemple, quelle dose et quel intervalle de dose permettront de maximiser la capacité à atteindre un objectif thérapeutique particulier ou de minimiser l'apparition d'un effet indésirable. Les possibilités de scénarios d'hypothèses sont presque illimitées et doivent être considérées comme des hypothèses populaires dans de nombreux cas.

Mise au point d'essais cliniques

Un cas particulier d'analyse prédictive de la population consiste à développer un modèle de PK/PD de la population pour effectuer une analyse de puissance sophistiquée afin de concevoir un futur essai clinique [148]. Cela permet d'explorer des scénarios de simulation et la rigueur requise dans une analyse de population dans ce cadre est généralement plus grande que pour une analyse PK/PD de population standard. Dans une analyse de puissance standard, le nombre de sujets peut être calculé en connaissant l'importance de la différence dans l'effet du traitement d'intérêt clinique et la variabilité de la population. Une analyse de puissance standard ne peut pas facilement tenir compte de l'influence des différentes caractéristiques des patients entre l'étude précédente et la nouvelle étude : non-conformité, abandons, différents schémas posologiques et une série d'autres scénarios possibles [149].

Identification des covariables

Enfin, l'identification des covariables est souvent perçue comme le résultat clinique le plus important d'une analyse de population car elle permet d'individualiser les doses. Une covariable est une caractéristique du patient qui peut être phénotypique (par exemple, le poids corporel ou la fonction rénale) ou génotypique (par exemple, CYP2C9 *1*1 pour la warfarine [150, 151]). L'équation 5 fournit un exemple de modèle qui pourrait être utilisé pour décrire la relation entre la CL et le poids corporel. Si un médicament a une fenêtre thérapeutique relativement étroite, et si la relation entre la CL et le poids est statistiquement et cliniquement significative, alors la correction pour le poids tiendra compte de l'hétérogénéité de la population et conduira à une sécurité accrue pour le patient.

L'approche de population est une méthodologie pharmaco-statistique puissante pour étudier la disposition des médicaments dans des conditions cliniques. Elle présente des avantages majeurs par rapport aux méthodes traditionnelles de modélisation de la PK, car elle

peut traiter des données éparses collectées à partir de dosages et d'échantillonnages non structurés et non équilibrés tout en facilitant un moyen de sélectionner et de quantifier les sources de variabilité PK. Sur le plan clinique, elle peut aider à sélectionner la dose optimale pour un patient sélectionné.

II.2. Modèles PK-Pop du sorafénib, du pazopanib et du dasatinib

Imatinib, c'est le premier inhibiteur de tyrosine kinase qui est autorisé sur le marché pour traiter des patients dans les cliniques. Beaucoup d'études sont réalisées sur ce molécule, y compris les 12 études de PK-Pop et 9 études d'exploration le lien entre l'exposition et ses effets thérapeutiques (Veuillez-vous trouver les résumés des études PK-Pop de l'imatinib dans l'annexe 5). L'imatinib n'est pas donc l'objet des travaux dans cette thèse.

Nous décrivons ici les points plus détaillés sur les études PK-Pop pour le sorafénib, le pazopanib et le dasatinib. Pour ces molécules, le nombre des études PK-Pop sont limité jusqu'à l'heure actuelle : 2 (sorafénib), 4 (pazopanib) et 3 (dasatinib). Les caractérisés de ces études sont résumés dans le tableau 7.

Deux modèles PK-Pop du sorafénib sont publiés en 2011 et 2012 : un modèle construit basé sur les données riches d'origines des études de phase I et II [152] ; et l'autre développé grâce aux données éparses collectées aux états équilibres chez des patients ambulatoires (phase IV) [153]. Tous ces deux modèles PK-Pop avaient un modèle structurel à un compartiment, avec l'élimination de premier ordre. Cependant, ils possédaient un modèle complexe pour la phase d'absorption. Jain L *et al* ont proposé un modèle d'absorption de transit avec une recirculation entéro-hépatique (**Figure 5**).

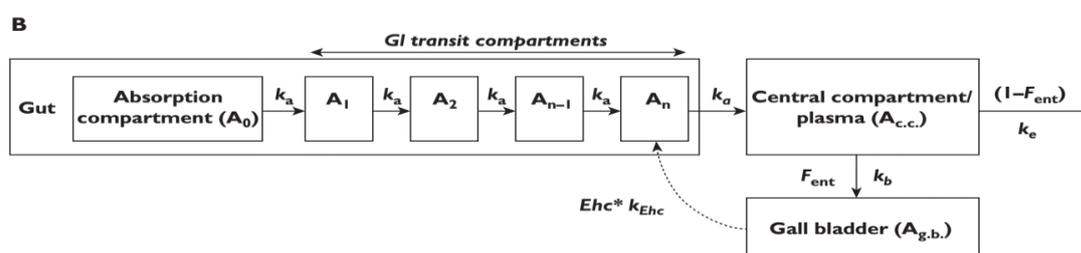


Figure 5. Modèle structurel proposé par Jain L *et al* en 2011 pour le sorafénib

Tandis que Horneker *et al* ont démontré un modèle d'absorption saturée (zéro ordre) avec une perte de premier ordre par la voie intestinale en concurrence (**Figure 6**).



Figure 6. Modèle structurel proposé par Horneker *et al* en 2012 pour le sorafénib

Les valeurs estimées des paramètres de ces deux modèles PK-Pop sont présentées dans le tableau 8. Des covariables (poids corporel, âge, les paramètres de la fonction hépatique (AST, ALT, albumine, protéine globale, bilirubine globale, phosphatases alcalines), les paramètres de la fonction rénale (Scr, CLcr), génotype (CYP3A4*1B, CYP3A5*3C, UGT1A9*3 et UGT1A9*5), genre, cholestérol, azote uréique du sang) sont évalués. Mais il n’y eu aucun covariable retenu dans le modèle final.

Tableau 7. Etudes PK-Pop du sorafénib, du pazopanib et du dasatinib

ITK	Auteur (année)	Champ d'étude	Nombre de patients/ concentrations (Pathologies)	Échantillonnages PK	Modèle structurel	Logiciel/Algorithme	Références
Sorafénib	Jain (2011)	Phase I, II	111/1249 (Tumeur solide, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> La 1^{ère} dose : 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 h La 2^{ème} dose : 12 h Des patients sélectionnés : les mêmes points de PK come J1 aux états équilibres 	<ul style="list-style-type: none"> 1 cmt Absorption de transit avec une re circulation entéro-hépatique Elimination linéaire d'ordre un 	NONMEM VI/ FOCEI	[152]
	Hornecker (2012)	Phase IV	71/372 (Tumeur solide, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> Etat équilibre (\geq J28) : 0,42 - 50 h (1 point de PK chaque occasion d'examen/14 j) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 cmt Absorption saturée de zéro ordre ; Perte par la voie intestinale d'ordre un Elimination linéaire d'ordre un 		[153]
Pazopanib	Imbs (2014)	Phase I	25/491 (RCC et tumeur solide, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> J1, J15 : 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h J29, J43 : 1 point de Cmin 	<ul style="list-style-type: none"> 1 cmt Absorption d'ordre un avec un délai Elimination linéaire d'ordre un 	NONMEM VI/ FOCEI	[154]
	Imbs (2016)	Phase I	32/724 (Tumeur solide)	<ul style="list-style-type: none"> J0, J1, J2 : 0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 h J8 : 1 point de Cmin 			[155]

ITK	Auteur (année)	Champ d'étude	Nombre de patients/ concentrations (Pathologies)	Échantillonnages PK	Modèle structurel	Logiciel/Algorithme	Références
	YU (2017)	Phase I (3 études)	96/ND (Tumeur solide)	<ul style="list-style-type: none"> Etat équilibre /Etude 1 : 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24 h (3 occasions) J7 ou J20/Etude2 : 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h J7 ou J13/Etude3 : 0, 0,5, 1,5, 3,5, 6, 8, 24 h 	<ul style="list-style-type: none"> 2 cmt Absorption : 2 phases d'absorption d'ordre un Elimination linéaire d'ordre un 	NONMEM VII/ FOCEI	[156]
	Sternberg (2018)	Phase III	537/1079 (RCC, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> Données riches et éparses sont collecté à partir des 9 études 	<ul style="list-style-type: none"> 2 cmt Absorption de premier ordre avec un délai Elimination linéaire d'ordre un 	Monolix 4.3.2/ SAEM	[157]
Dasatinib	Dai (2008)	Phase I, II	399/4044 (LMC ou LAL Ph+)	<ul style="list-style-type: none"> J1, J5, J8, J26 selon chaque d'étude <ul style="list-style-type: none"> J1 : 10 points /occasion/ patient J5 ou J8, J26 : 13 points de PK /occasion/patient Ou <ul style="list-style-type: none"> J1 : 10 points /occasion/ patient J8 : 12 points /occasion/patient Ou 	<ul style="list-style-type: none"> 2 cmt Absorption de premier ordre Elimination linéaire d'ordre un 	NONMEM V/ FOCEI	[158]

ITK	Auteur (année)	Champ d'étude	Nombre de patients/ concentrations (Pathologies)	Échantillonnages PK	Modèle structurel	Logiciel/Algorithme	Références
				<ul style="list-style-type: none"> J8 : 2-4 points/occasion/patient 			
	Yoshitsugu (2012)	Phase I, II	63/706 (LMC ou LAL Ph+)	<ul style="list-style-type: none"> J1, J28 : 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12h 6 points de PK en plus (7J après, en plusieurs occasions) : 0, 3-10h 		NONMEM VII/ BAYES + ITS	[159]
	Wang (2013)	Phase I, II, III	981/6457 (LMC ou LAL Ph+)	<ul style="list-style-type: none"> Echantillonnage épars - 1-3 occasions/patient 		NONMEM VI/ ND	[85]

Tableau 8. Parametres de PK-Pop du sorafénib

	Typical value (95%CI*)		IIV CV%(95%CI*)		IOV CV%(95%CI*)	
	Jain 2011	Horneker 2012	Jain 2011	Horneker 2012	Jain 2011	Horneker 2012
Absorption	R0 (mg/h)	23,4 (10,7-65,5)		44,6 (28,1-95,5)		
	Kf (h ⁻¹)	0,56 (0,4-1,1)				
	Ka (h ⁻¹)	2,53 (ND)		61,9 (55-73,8)		
	Ke _{hc} (h ⁻¹)	0,857 (0,48-1,26)				
	NT	4 (NE)				
	MAT (h)	1,98 (1,75-2,25)				
	t (h)	6,13 (5,78-7,34)				
	F _{ent&}	0,498 (0,464- 0,498)				
Distribtion	V / F (L)	213 (196-232)	41 (16,8-80,0)	68,7 (61,2-79,3)		
	Elimination	Ke (h ⁻¹)		0,04 (0,02-0,06)		15,3 (9,6-63,6)
CL/F (L/h)		8,13 (6,98-10,7)		18,0 (1,1-37)		47,7 (29,2- 55,2)
		Corrélation ρCL/F-V/F		Erreur résiduelle proportionnelle CV% (95%CI*)		Erreur résiduelle addictive SD mg/L (95%CI*)
		0,778 (0,18-0,99)		51,4 (45,6-56)	1,1 (1,1-9,9)	1,0003 (1,0001 - 1,0003)

* : Résultats des Bootstrap répliques ; NT : Nombre de compartiment de transit ; MAT : Temps moyen d'absorption de transit (MAT= (NT+1)/ka) ; t : Temps absolu après l'administration de la dose auquel commence la recirculation entéro-hépatique ; F_{ent} : Fraction de la dose sous la recirculation entéro-hépatique ; F_{ent&} : Logit de F_{ent} ; Ke_{hc} : Constant de taux du médicament de premier ordre pour la recirculation de la vésicule biliaire vers les compartiments d'absorption ; Ka : Constant de vitesse d'absorption ; Ke : Constant de vitesse d'élimination ; Kf : Constant de vitesse de perte par la voie intestinale ; V/F : Volume de distribution apparent ; CL/F : Clairance apparent ; R0 : Taux d'absorption ; ND : Non disponibilité ; NE : Non estimé

Actuellement, il y a 4 modèles de PK -Pop de pazopanib qui sont développés en utilisant des données riches dans les études de phase I -II. Imbs *et al* ont publié 2 modèles PK-Pop qui utilisent le même modèle structurel à un compartiment, avec l'absorption de premier ordre avec un délai (t_{lag}) et l'élimination linéaire [154, 155]. Yu et Sternberg ont publié 2 autres modèles PK-Pop qui utilisent un modèle structurel à 2 compartiments avec l'élimination linéaire en 2016 et 2018. Par ailleurs, modèle d'absorption de Yu *et al* était plus complexe avec 2 phase de absorptions de premier ordre. Ils ont démontré les effets du palier dosage et du temps de traitement sur les expositions aux pazopanib. Ces covariates sont modélisées sur la biodisponibilité (F₁) dans le modèle final [156, 157] en concurrence avec l'effet de repas et la situation de RCC [156]. Les valeurs estimées des paramètres de ces modèles PK-Pop sont présentés dans le tableau 9 et 10.

Tableau 9. Paramètres de PK-Pop du pazopanib, proposé par Imbs et al

Valeur typique du paramètre		IIV	IOV
Absorption	Ka (h⁻¹) (RSE) Tlag (h) (RSE)	CV%	CV%
Imbs 2014	1,45 (23,5%) 0,45 (10,1%)	62 _{Ka} 58,5 _{t_{lag}}	NE NE
Imbs 2016	1,31 (38,9%) 0,553 (35,1%)	72,5 _{ka} 43,9 _{t_{lag}}	NE NE
Distribution	V/F (L) (RSE)	CV%	CV%
Imbs 2014	25,2 (0,1%)	45,1	38,1
Imbs 2016	24,3 (19,1%)	52,7	17,7
Elimination	CL/F (L/h) (RSE)	CV%	CV%
Imbs 2014	0,605 (18,2%)	39,9	26,8
Imbs 2016	0,659 (20,0%)	55,0	34,8
Corrélation		Erreur résiduelle proportionnelle	Erreur résiduelle additive
	ρ_{CL-V} (RSE)	CV% (RSE)	SD µg /L (RSE)
Imbs 2014	0,701 (NE)	19,5 (3,2%)	73 (29,2%)
Imbs 2016	ND	12 (3,8%)	1050 (22,7%)

RSE : Erreur standard relative, CV : Coefficient de variation, SD : Ecart type, CL/F : Clairance apparente, V/F :

Volume de distribution apparent, Ka : Constant de vitesse d'absorption, Tlag : Temp du délai.

Tableau 10. Parametres de PK-Pop du pazopanib, proposé par Yu et Sternberg

		Valeur typique (RSE)		IIV CV%(RSE)		IOV CV%(RSE)	
		Yu 2017	Sternberg 2018	Yu 2017	Sternberg 2018	Yu 2017	Sternberg 2018
Absorption	Ka _F (h ⁻¹) - β _{1repas} /Ka	0,4 (31%)	0,39 (6,56%) - 0,97 (6,57%)	140 (20%)	73 (6,89%)		
	Ka _S (h ⁻¹)	0,12 (28%)					
	Fr _F (%)	36,1 (34%)					
	Fr _S (%)	63,9 (34%)					
	Tlag (h)	0,98 (6%)	0,39 (9,4%)		92 (10,22%)		
	rF			0,356 (16%)		0,745 (22%)	
	rF ₈₀₀ - β _{2repas} /rF - β _{3Dose} /rF - β _{4Temps} /rF - β _{5Rcc} /rF		0,3 (4,42%) 2,5 (FIXE) - 0,78 (4,9%) - 0,48 (6,5%) 0,43 (11,36)		87 (4,41%)		
	rF ₂₀₀	1 (FIXE)					
	ED ₅₀ (mg)	480 (23%)					
	Ad (%)	50,1 (27%)					
	λ (jour ⁻¹)	0,15 (43%)					
	Distribution	Vc (L)	2,43 (34%)				
Vp (L)		25,1 (29%)		98,2 (17%)			
Q (L/h)		0,99 (29%)					
Elimination	CL (L/h)	0,27 (23%)		30,9 (20%)	55 (4,8%)		
		Corrélation ρ _{CL-V}		Résiduel proportionnel CV% (RSE)		Résiduel additive SD mg/L (RSE)	
		0,69 (4,38%)		8,0 (6%)	25 (1,49%)	3,1 (13%)	0,1 (9,15%)

RSE : Erreur standard relative, CV : Coefficient de variation, SD : Ecart type, CL : Clairance, Fr_F : Fraction absorbé de la phase d'absorption rapide, Fr_S : Fraction absorbé de la phase d'absorption lente, rF : Bio disponibilité relative, rF₈₀₀ : Biodisponibilité orale absolue pour une dose de référence de 800 mg le jour 1 et sans aliments, rF₂₀₀ :

Biodisponibilité orale absolue pour une dose de référence de 200 mg, K_a : Constant de vitesse d'absorption, K_{aF} : K_a dans la phase d'absorption rapide, K_{aS} : K_a dans la phase d'absorption lente, T_{lag} : Temps de délai, Q : Clairance inter-compartmentale, V_c : Volume de distribution dans le compartiment central, V_p : Volume de distribution dans le compartiment périphérique, ED_{50} : Niveau de dose avec la moitié de la biodisponibilité à la dose de 200 mg, Ad : Magnitude de la diminution de la biodisponibilité relative dans le temps du traitement, λ : Constant de décroissance du premier ordre .

Dai *et al* ont construit le premier modèle PK-Pop pour le dasatinib en 2008. Ce modèle a possédé un modèle structurel à deux compartiments, avec l'absorption de premier ordre et l'élimination linéaire. Le constant de vitesse d'absorption (K_{a_i}) de chaque individu était contraint à être supérieur au le constant de vitesse d'élimination ($k_e = CL/V_c$) de population. Basé sur cette condition, le modèle avait été devenu plus stabilisé en comparaison avec les autres modèles d'absorptions testés. Grâce à ce modèle structurel, Yoshitsugu et Wang, ils ont fait mise à jour les paramètres de PK-Pop pour leurs populations de patient. Les paramètres détails de ces modèles sont résumé dans le tableau 11. Hémoglobine qui varie en fonction du temps est le covariable unique resté dans le modèle final de Dai *et al*.

Tableau 11. Parametres de PK-Pop du dasatinib

	Valeur typique du paramètre			IIV	IOV
Absorption	K_a (h^{-1}) (RSE ou 95% CI)	rF (RSE ou 95% CI)		CV% (RSE ou 95% CI)	CV% (RSE ou 95% CI)
Dai 2008	0,167 (13,2%)	1 (FIXED)		NE_{K_a} 32,6 _{rF} (26,4%) _{rF}	- 44,4 _{rF} (24,5%) _{rF}
Yoshitsugu 2012	0,680 (0,531-0,877)			37 _{Ka} (21-59,4) _{Ka} 29 _{Fr} (19,1-39,8) _{rF}	- - 42 _{rF} (30,5-54,9) _{rF}
Wang 2013	2,1 (7,3)			100,0 (FIXED) 35 (16,2%) _{rF}	- 37(5,6%) _{rF}
Distribution	V_c/F (L) (RSE ou 95% CI)	V_p/F (L) (RSE ou 95% CI)	Q (L/h) (RSE ou 95% CI)	CV% (RSE ou 95% CI)	CV% (RSE ou 95% CI)
Dai 2008	1240 (5,81%)	1350 (9,41%)	130 (8,62%)	77,5 (18,3%) _{Vc}	
Yoshitsugu 2012	239 (132-426)	1177 (876-1654)	148 (111-201)	127 _{Vc} (74,9-182,2) _{Vc} 79 _{Vp} (50,8-107,7) _{Vp} 62 _Q (41,0-86,9) _Q	
Wang 2013	1230 (5%)	1030 (4%)	119 (5%)	83 (19,6%) _{Vc}	

Elimination	CL/F L/h (RSE ou 95% CI)	β_{Hb} (RSE ou 95% CI)	CV% (RSE ou 95% CI)	CV% (RSE ou 95% CI)
Dai 2008	309 (3,3%)	-0,00387 (18,1%)	24,7 (32,8%)	
Yoshitsugu 2012	208 (180-240)		42 (31,9-53,4)	
Wang 2013	296 (2%)		29 (19,6%)	
	Covariance	Corrélation	Erreur résiduelle proportionnell e	Erreur résiduelle addictive
	ω^2 (95% CI)	ρ_{CL-Vc} (RSE)	CV% (RSE)	SD $\mu\text{g} / \text{L}$ (RSE)
Dai 2008		0,910 (24,5%)	45,2 (7,06%)	
Yoshitsugu 2012	CL/F-Vc/F 0,3403 (0,097-0,678) CL/F-Q/F 0,159 (0,051-0,314) CL/F-Vp/F 0,223 (0,084-0,408) Vc/F-Q/F 0,389 (0,002-0,902) Vc/F-Vp/F 0,538 (0,079-1,157) Q/F-Vp/F 0,364 (0,134-0,725)		52,2 (50,1-54,2)	
Wang 2013		98 (12,8%)	46,4 (0,537)	

NE : non estimé, rF : Biodisponibilité relative, RSE : erreur standard relative, CV : Coefficient de variation, SD : Ecart type, rF : Bio disponibilité relative, Ka : Constant de vitesse d'absorption, Q : Clairance inter-compartimentale, Vc/F : Volume apparent de distribution dans le compartiment central, Vp/F : Volume apparent de distribution dans le compartiment périphérique, CL/F : Clairance apparente, β_{Hb} : Effet d'hémoglobine sur la clairance.

II.3. Impact de la quantité de données sur la qualité des estimations

Il existe un certain nombre d'exigences fondamentales pour remplir afin de mener une bonne étude PK-Pop. Un de ces exigences est la qualité de données PK collectées. Bien que l'approche de population puisse traiter des données éparses mais quel niveau éparses (1, 2 ou 3 points de PK par occasion, par patient) est nécessaire de bonne estimation des paramètres d'un modèle PK-Pop ? Car la précision et le biais des paramètres PK dérivés du modèle PK-Pop dépendent de multiples facteurs, dont le nombre de sujets, le nombre d'échantillons par sujet et le calendrier d'échantillonnage.

FDA a discuté de ce problème dans son guide publié pour les industries. Dans sa documentation, les promoteurs sont encouragés à planifier de manière prospective le calendrier d'échantillonnage PK afin que le modèle PK-Pop soit le plus informatif possible. Le nombre de sujets requis, le nombre d'échantillons requis par sujet et le moment optimal de l'échantillonnage dans la conception d'une étude de PK-Pop peut être obtenu en utilisant les méthodes optimales implanté dans quelques logiciels disponibles. Cependant, au-delà des développements théoriques, une des limites des méthodes optimisés est qu'ils demandent des informations préalables ce qui ne sont pas toujours disponibles. Il n'y a pas de la réponse unique pour ce problème, le choix de la stratégie d'échantillonnage est dépendu de l'objectif de l'analyse. Les promoteurs sont encouragés à recueillir des données PK auprès de tous les patients. Toutefois, l'étendue de l'échantillonnage par patient individuel et le pourcentage de patients échantillonnés devraient en fin de compte dépendre de l'utilisation prévue des données.

Afin d'examiner cette question, les autres approches utilisées sont des études de simulations ou des études basés sur des données réelles.

Au début des années 1980, Sheiner et Beal ont mené trois études de simulation avec des schémas d'échantillonnage basés sur trois études expérimentales, chacune consistant en 10 sujets qui ont eu un échantillon intensif. Ils ont constaté que les estimations de la variabilité inter-individuelle étaient imprécises en raison du petit nombre d'individus, même si chaque individu a fourni de nombreux échantillons [160]. Dans une autre étude, ils ont utilisé un modèle intraveineux à un compartiment pour simuler les données. Ils ont constaté que lorsque le nombre total d'échantillons était fixé à environ 100, le biais et la précision des paramètres PK et de variabilité étaient comparables lorsque les données étaient issues de trois

échantillons de 33 patients ou de deux échantillons de 50 patients. Cependant, les estimations étaient moins précises et plus biaisées lorsque les données étaient constituées de quatre échantillons de 25 patients [161]. Bréant *et al* ont examiné le nombre approprié de patients et de concentrations mesurées par patient pour fournir des estimations précises des paramètres PK de la cyclosporine. 203 séries d'analyses de population ont été lancées, en utilisant l'algorithme NPEM, avec un modèle structurel à 1 cmt, basé sur différentes bases de données réelles chez les patients ayant subi une greffe du foie (commençant par un seul patient et un seul niveau de sang, puis 2 patients avec un niveau de sang chacun, jusqu'à atteindre 38 patients avec 5 niveaux de sang chacun). Ils ont trouvé que les estimations de la clairance et du volume de distribution ont convergé et ont montré très peu de variation une fois il y avait 2 concentrations mesurées par patient et le nombre total de patients dans l'analyse ont atteint 15-20 [162]. Ce résultat a été presque la même que Al-Banna *et al* a publié. Ils ont démontré qu'il semble que deux échantillons par individu pour 30 à 50 personnes peuvent fournir des estimations précises des paramètres moyens de la population [163]. D'autres ont constaté que les analyses utilisant deux ou trois échantillons par patient fournissaient des estimations qui n'étaient pas significativement biaisées ou imprécises par rapport à la stratégie d'échantillonnage intense [164].

Une étude de simulation utilisant un modèle à deux compartiments, l'administration répétée par voie intraveineuse a permis de constater que les estimations des paramètres PK étaient précises en utilisant de quatre à six échantillons par sujet pour 100 sujets, mais les variabilités inter-individuelles ont été biaisées en utilisant l'échantillonnage à quatre échantillons. Toujours dans cette étude, l'effet du nombre de sujets a été évalué à l'aide d'un schéma à six-échantillons. Ils ont évalué sept niveaux de 20 à 100 sujets et ont constaté que tous les paramètres PK étaient comparables quelle que soit la taille de l'échantillon, mais les estimations de la variabilité inter-individuelle sont devenues moins biaisées à mesure que le nombre de sujets augmentait [165]. Un autre groupe a utilisé des données simulées basées d'un échantillonnage épars de 2 occasions mesurées par 100 patients. Ils ont comparé différentes stratégies d'échantillonnage pour le biais et la précision des estimations des paramètres de la population et ont constaté que les estimations des paramètres étaient souvent plus précises et moins biaisées lorsque les patients fournissaient deux échantillons par occasion d'examiner, contre un seul échantillon par occasion [166].

En global, les résultats de ces études ont montré qu'une bonne estimation des paramètres PK peut être atteinte en utilisant au moins de 2 points de PK avec une limite de

nombre de patient à 15-20 patients, pour un modèle PK-Pop utilisant modèle structure d'un compartiment. Pour les autres modèles structures ou modèles avec des effets de covariable, la réponse n'est pas toujours claire. Particulièrement, les données récupérées pendant le suivie thérapeutique en routine ont souvent 1 points de PK par occasion par patient. De plus, les études trouvées de simulations sont réalisées depuis les années 1990. Donc, il est nécessaire de refaire une autre étude qui peut donner une réponse mieux pour la question de la qualité de l'estimation des paramètres d'un modèle PK-Pop en fonction du nombre d'échantillons et de patients, en utilisant des logiciels non linéaire effets mixtes disponible à l'heure actuelle qui ont beaucoup d'amélioration dans les années passées.

TRAVAUX PERSONNELS

I. Pharmacocinétique de Population des inhibiteurs de tyrosine kinase

I.1. Introduction

Le sorafénib, le dasatinib, et le pazopanib sont des ITKs qui font l'objet d'un STP de routine au sein des différents hôpitaux en France, en particulier à l'AP-HM. Ces trois molécules sont prescrites pour traiter diverses pathologies malignes en oncologie. Le sorafénib est principalement indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine 2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés [14]. Le dasatinib est indiqué chez des patients adultes atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) Ph+ en cas de résistance ou intolérance à un traitement antérieur [13]. Le pazopanib est indiqué chez l'adulte en traitement de 1ère ligne des cancers du rein avancés (RCC) [15].

Bien que ces trois ITKs sont recommandés toujours à une dose fixe dans la clinique, la variabilité inter-individuelle de l'exposition (CV) est importante jusqu'à 118% [76], 117% et 77% [5] pour le dasatinib, le sorafénib et le pazopanib respectivement. De plus, l'exposition aux ces molécules est sensible aux effets de différents facteurs comme le repas, les pathologies sous-jacentes. Par exemple, lorsqu'elles sont prises au cours d'un repas, la biodisponibilité du sorafénib est réduite de 30 %, celles du dasatinib et du pazopanib sont augmentées respectivement de 21% et 100% en moyenne [12-15]. Ces variabilités PK entraînent par conséquent des nombreux cas de sous- ou surexposés, ce qui peut conduire à une progression de la pathologie ou à des toxicités affectant la qualité de vie de ces patients.

La découverte des sources de la variabilité PK et l'identification des liens entre l'exposition aux ITKs et leurs effets thérapeutiques, à l'aide de l'approche de population, jouent un rôle essentiel pour la prise en charge des patients en routine clinique. Cependant, peu d'études de l'approche de population ont été réalisées à ce jour concernant ces trois molécules. 12 études de PK-Pop et 7 études identifiant le lien entre l'exposition à l'imatinib et

son efficacité ou sa toxicité ont été publiées. En revanche, le nombre d'études de PK-Pop est limité à 3, 4 et 3 pour le sorafénib, pazopanib et dasatinib respectivement. Le nombre d'études identifiant le lien entre l'expositions et les effets thérapeutiques est aussi limité à 2 pour chacune de ces trois molécules. D'autre part, la plupart (9/10) des études de PK-Pop sont réalisées dans le cadre d'essai clinique avec des données d'une population strictement sélectionnée qui ne représente pas la population dans la routine clinique réelle.

Dans ce contexte, nous avons développé des modèles PK-Pop pour le sorafénib, le pazopanib et le dasatinib sur la base de données venant d'un STP de routine. Particulièrement dans le cas du sorafénib, un cas clinique de l'hôpital Timone qui a subi des toxicités graves a nécessité l'aide des analyses PK en collaboration avec des analyses pharmacogénétiques pour mieux comprendre la situation du patient à adapter la posologie. Par la suite, les données d'une population de patients traités à l'hôpital Timone ont permis de valider le modèle PK-Pop du sorafénib, et d'explorer le lien entre l'exposition et les efficacités ou les toxicités de cette molécule.

I.2. Matériel et Méthode

I.2.1. Matériel

Les données PK sont collectées chez des patients sous traitement du sorafénib, pazopanib et dasatinib dans le cadre d'un STP routine.

Le pazopanib : Données PK venus de l'hôpital COCHIN et l'Oncopole Toulouse (Pr. Benoit BLANCHET, Pr. Etienne CHÂTELUT)

Le dasatinib : Données PK collectée à l'hôpital Timone, Marseille (Pr. Joseph CICCOLINI)

Le sorafénib : Données PK venus de l'hôpital COCHIN pour développer un modèle PK-Pop (Pr. Benoit BLANCHET) ;

Données PK venus de l'hôpital Timone pour la validation d'externe le modèle PK-Pop et l'exploration le lien entre l'exposition au sorafénib et ses effets thérapeutiques (efficacité et toxicité) dans cette population (Pr. Joseph CICCOLINI).

I.2.2. Méthodologie

Les modèles PK-Pop ont été développé à l'aide de la méthode sous le nom de « non linéaires à effets mixtes » en utilisant le logiciel NONMEM version 7.3, La Jolla CA, États-Unis.

L'algorithme de minimisation était l'Estimation Conditionnelle de Premier Ordre avec interaction (FOCE-I).

Les modèles ont été évalués et comparés en utilisant des critères numériques, tels que l'OFV, la précision des paramètres reflétée par l'erreur standard résiduelle (RSE). L'OFV est définie comme étant égale à $-2 * \text{Log Likelihood} (= -2 \text{ LL})$. Cette fonction permet de comparer des modèles hiérarchiques, en faisant la différence (Δ) entre l'OFV du modèle initial et celle du modèle final (après ajout ou retrait d'un paramètre). ΔOFV suit une loi du χ^2 à k degrés de liberté (ddl), k étant la différence de nombre de paramètres entre les deux modèles. Ainsi, après l'ajout d'un paramètre, une ΔOFV de $-3,84$ points correspond à une différence significative entre les deux modèles comparés ($p = 0,05$, $\text{ddl} = 1$). La RSE (Erreur Standard Relative- exprimée en pourcentage) est obtenue en divisant la SEE (Erreur Standard d'Estimation – calculé en inversant la matrice d'information de Fisher) par l'estimation du paramètre. En pratique, une valeur de RSE supérieure à 30% sur l'estimation des effets fixes et/ou supérieure à 50% sur les variabilités traduit une mauvaise estimation des paramètres.

En outre, la plausibilité des estimations des paramètres, la matrice de covariance et les graphiques diagnostiques permettant de juger de la qualité de l'ajustement du modèle aux données (GOF) ont été évalués pour la validation des modèles.

Les premiers graphiques diagnostiques ont inclus les graphiques des concentrations observées (DV) par rapport aux prédictions de la population (PRED) ou de l'individu (IPRED). Ils permettent d'évaluer la qualité des prédictions en fonction des observations et indirectement la structure du modèle ainsi que la présence de potentiels biais. Lorsque le nuage des points est réparti de façon homogène autour de la ligne d'identité, les prédictions sont ajustées correctement aux observations.

Ensuite, La différence entre les observations et les prédictions du modèle (individuelles ou de populations) sont tracé en fonction du temps ou des observations par des graphiques des résidus pondérés conditionnels (CWRES). Ils permettent d'évaluer la qualité à la fois du modèle structurel et de l'erreur résiduelle. Les résidus pondérés en fonction des prédictions de population ou du temps devraient être centrés autour de zéro, sans biais systématique, avec 90% des valeurs se situant entre -2 et $+2$ d'écart type, correspondant aux 5^{ème} et 95^{ème} percentiles d'une distribution normale.

De plus, l'outil de simulation tels que les contrôles visuels prédictifs (VPC) est réalisé selon les guidances européenne et américaine de PK-Pop. Le VPC simule aléatoirement, à

partir du modèle, un grand nombre (généralement au moins de 1000) de profils d'observations au cours du temps. A partir de ces données, on obtient les intervalles de confiance à 95% (IC 95%) des 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles. Sur le même graphique sont superposées les données observées, permettant ainsi d'évaluer l'adéquation des prédictions par rapport aux observations en termes de distribution au cours du temps.

Les graphiques diagnostiques, les analyses exploratoires et le post-traitement des sorties NONMEM ont été réalisés à l'aide de Pirana (version 2.9.7, Certara à Princeton, USA) avec le support de la version 4.8.1 de PsN.

I.3. Résultats

I.3.1. Modèle PK-Pop du pazopanib

Données PK

La population comprenait 192 patients, y compris 57 patients venus des études de phase I d'Imbs *et al* [154, 155] (Oncopole Toulouse) et 135 patients ambulatoires traités au pazopanib entre 2016 et 2018 à l'hôpital Cochin, APHP Paris. Ces patients ont été traités avec des doses variant de 200 à 1600 mg de pazopanib *qd*. La durée médiane du suivi était de 40 (6,25 -1041) jours. 1363 concentrations mesurées étaient disponibles avec 1 à 16 échantillons par patient, qui sont utilisés pour développer le modèle PK-Pop du pazopanib. Dans ces 1363 points de PK, 941 concentrations de 57 patients sont prélevées selon un schéma riche au moment avant de prise pazopanib, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 et 24h au premier jour de traitement ou jour 7, jour 15 et jour 28 ; 432 concentrations de 135 patients ambulatoires sont collecté de façons aléatoire aux états d'équilibre (> 6 jours).

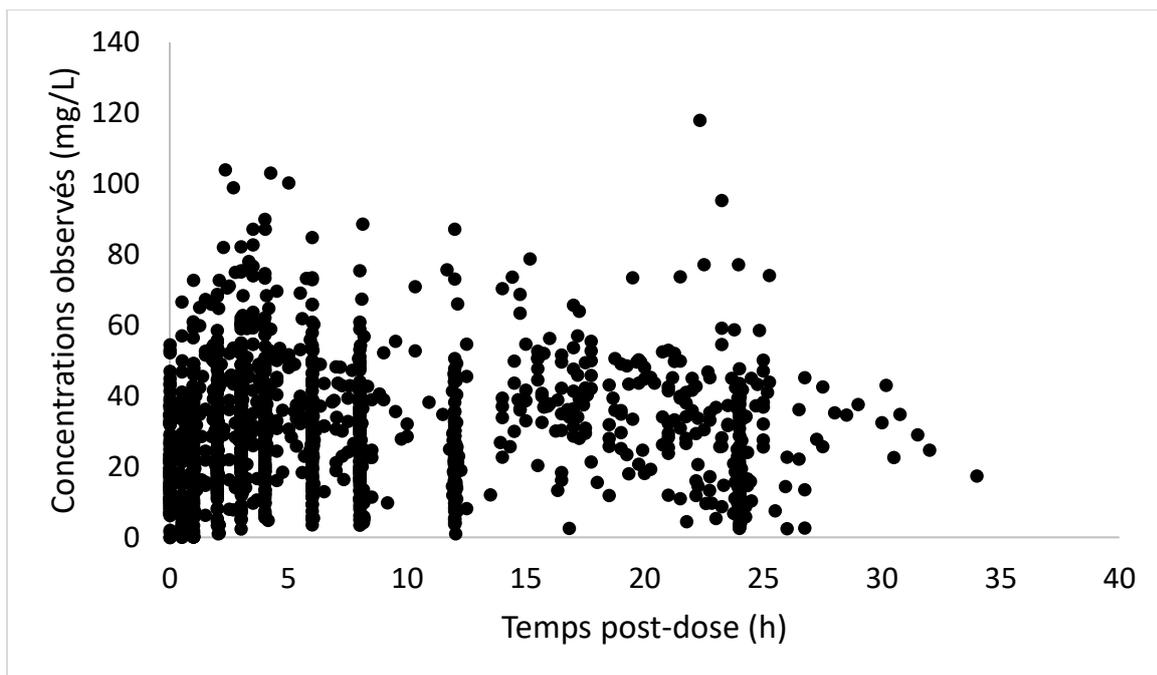


Figure 7. Concentrations observées de pazopanib (mg/L) vs Temps post-dose (h)

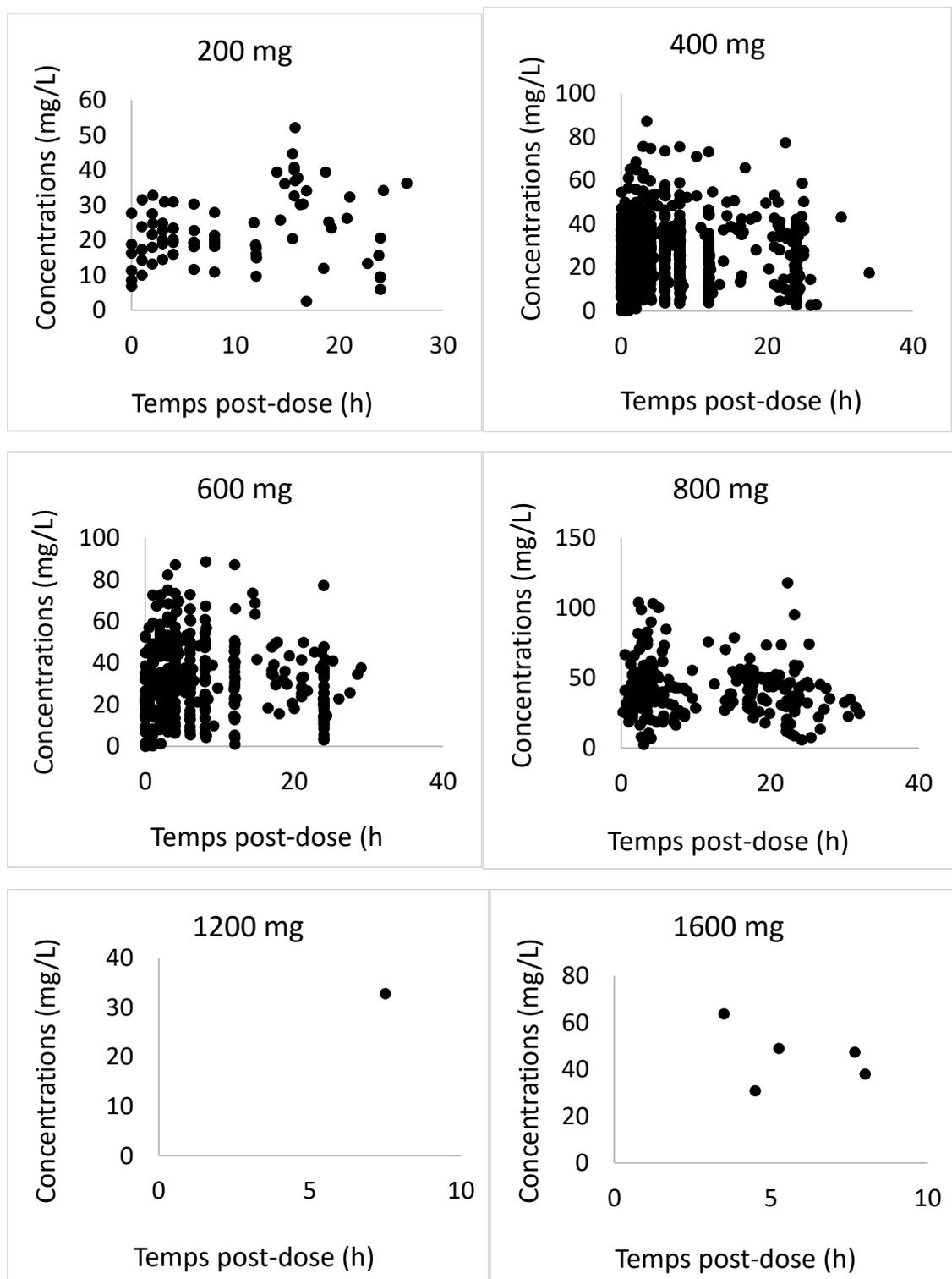


Figure 8. Concentrations observées de pazopanib (mg/L) en fonction de la dose vs Temps post-dose (h)

Les figure 7 et 8 présentent les graphiques des concentrations observée de pazopanib par rapport du temps post-dose (h). Figure 7 suggéré une relation non linéaire entre les concentrations mesurées et les différentes doses administrés.

Il y a 33 % d'échantillons prélevés dans la phase d'élimination (de plus de 16h jusqu'à moment avant la prochaine administration), 27 % des échantillons prélevés en phase

d'absorption (entre 0 et 2 h après la prise de pazopanib) et 20% des échantillons prélevés au moment de Tmax (2-4h post-dose) (**Figure 9**).

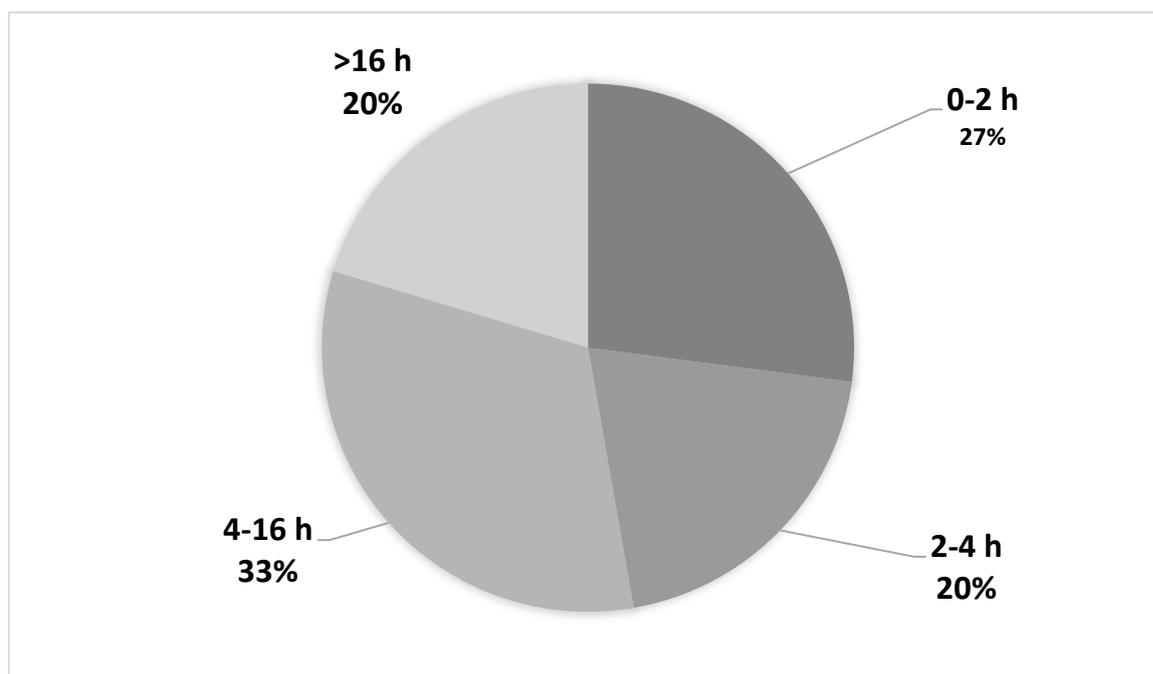


Figure 9. Distribution des concentrations en fonction du temps post-dose (h)

Aucune covariable n'est pas disponible dans les données PK des patient ambulatoires.

Modèle pharmacocinétique de population

Grâce aux analyses de données et les résultats de études précédents [154, 155], un modèle structurel à un compartiment est choisi pour le pazopanib. Après avoir testé, modèle structurel à un compartiment avec la non-linéaire inverse liée de la dose et la réduction en fonction du temps de traitement modélisé dans le paramètre de biodisponibilité (F1), qui a été développé pour le sorafénib, a démontré la possibilité de décrire des données PK de manière satisfaisante.

$$F1 = Fmax * \left(1 - \frac{DOSE^n}{D50^n + DOSE^n}\right) * (1 - delta * (1 - e^{-lambda*TIME/720}))$$

- F1 : Biodisponibilité
- Fmax : Valeur maximale de la biodisponibilité
- D50 : Niveau de dose avec la moitié de la biodisponibilité (mg)
- n : Notion de puissance
- delta : Effet maximal du temps sur la biodisponibilité (%)
- lambda : constante de décroissance du premier ordre (mois⁻¹)
- Le Fmax (0-1) et n ont été testé et fixé de manière que l'estimation d'autres paramètres soit identifiable et l'obtention le minium de l'OFV

Les estimations des paramètres du modèle terminal sont énumérées dans le tableau 12.

Tableau 12. Paramètres de PK-Pop du Pazopanib

Paramètres	Valeur estimée	RSE (%)	95%CI*
CL (L/h)	0,137	8,2	0,0969-0,177
V (L)	6,76	12,8	5,17-8,95
KA (h^{-1})	0,688	11,4	0,559-0,868
Fmax (FIX)	0,494	-	-
n (FIX)	1,31	-	-
Prop.RE	0,2	2,8	0,153-0,247
Add.RE (mg/L)	1,66	9,9	0,803-2,6
lambda ($mois^{-1}$)	2,17	12,6	0,682-3,618
delta (%)	0,348	3,8	0,245-0,517
D50 (mg)	635	13,4	438-889
IIV CL (CV%)	45,2	11,8	38,2-51,5
IIV V (CV%)	63,9	21,7	48,9-91,8
IIV KA	48,5	57,4	27,9-63,6
Corrélation (%) IIV CL-IIV V	37	35,4	NE

* : Résultat obtenu après 1000 base de données ont été générées par bootstrap, CI : Intervalle de confiance, CV : coefficients de variation, RSE : Erreur type relative, IIV : Variabilité inter-individuelle, D50 : Niveau de dose avec la moitié de la biodisponibilité (mg), lambda : Constant de décroissance du premier ordre ($mois^{-1}$), delta : Effet maximal du temps sur la biodisponibilité (%), Prop.RE : Erreur résiduelle proportionnelle, Add.RE : Erreur résiduelle additive (mg/L), KA : Constant de vitesse d'absorption(h^{-1}), CL : Clairance (L/h), V : Volume de distribution (L), Fmax : Valeur maximale de la biodisponibilité.

En aspect numérique, les paramètres de notre modèle sont bien estimés avec le RSE (< 30%), sauf la variabilité inter-individuelle de KA (57,4%). Une corrélation faible est observée entre l'IIV CL et l'IIV V. Ces valeurs estimées par le modèle final sont bien conformées par rapport les 95%CI de ces paramètres obtenu par l'utilisation de la technique Bootstrap avec 1000 simulations.

En aspect graphique, la figure 10 montre que la modèle s'adapte correctement aux données observées, lorsque la ligne tendance (ligne rouge) est très proche la ligne d'identité. Les points de données sont répartis de façons homogènes autour de la ligne d'identité, ce qui indique qu'un modèle structurel approprié pourrait être trouvé pour la plupart des individus. Il s'agit que ce modèle peut bien estimer les paramètres d'individu et bien prévoir les concentrations individuelles dans la population. Dans la figure 11 des résidus, la plupart de valeurs (> 95% de points) varie entre -2 et 2 et les points varient de manière égale autour de zéro (sans biais systématique) reflété par la ligne de tendance qui est très proche de la ligne de zéro : (a) Résidus conditionnels pondérés (CWRES) vs Prédiction de population : Données sont bien réparties autour de zéro, indiquant l'absence de biais majeur dans le modèle

d'erreur résiduelle ; (b) CWRES vs Temps post-dose : Données sont bien réparties autour de zéro, indiquant qu'il n'y a pas de biais majeur dans le modèle structurel.

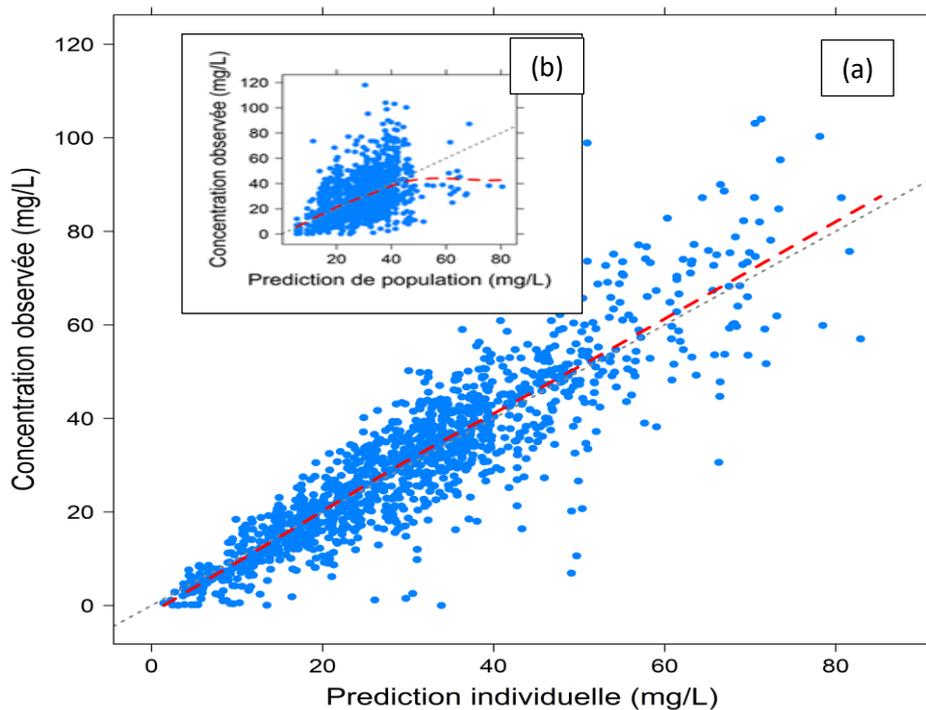


Figure 10. Graphiques de Concentrations observée (mg/L) vs la prédiction individuelle (mg/L) (a) ou vs la prédiction de population (mg/L) (b). La ligne pointillée en noir représente la ligne d'identité. La ligne avec des tirets rouge représente la ligne tendance.

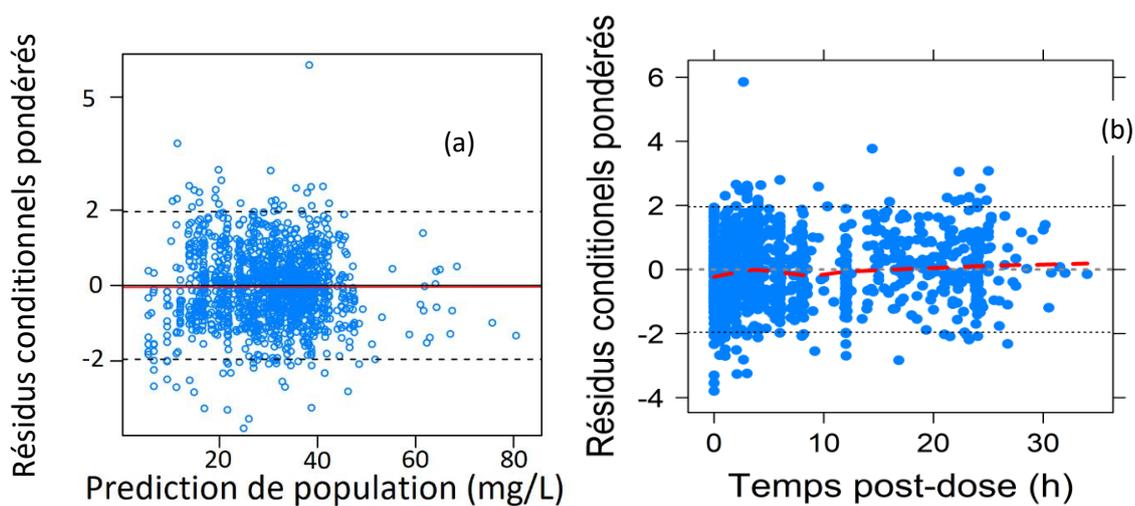


Figure 11. (a) : Résidus conditionnels pondérés vs Prédiction de population (mg/L). (b) : Résidus conditionnels pondérés vs Temps post-dose (h). La ligne pointillées en noir représente la range de -2 SD ou +2 SD. La ligne en rouge représente la ligne tendance.

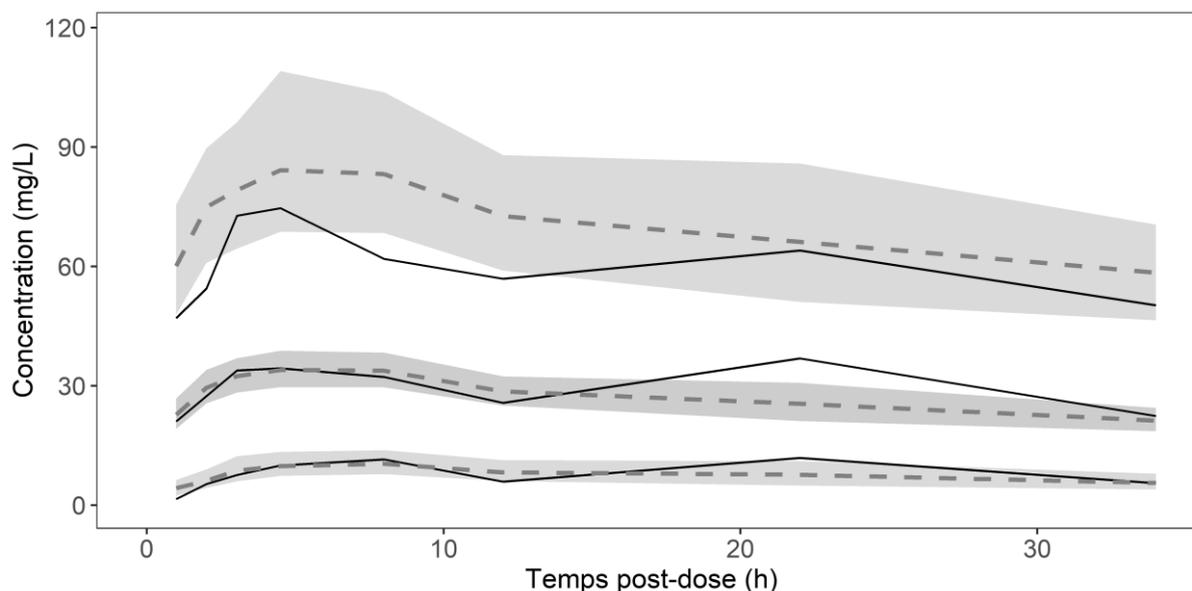


Figure 12. Visual predictive check (VPC) du modèle final. Les lignes continues représentent les 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles des données observées. Les lignes pointillées représentent les 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles des données simulées, obtenues à partir de 1000 simulations. Les zones ombrées représentent l'intervalle de confiance à 95 % de chaque percentile des données simulées.

La figure 12 montre la Vérification visuelle prédictive (VPC) du modèle final obtenu à partir de 1000 simulations. Globalement, les données simulées sont cohérentes avec les concentrations observées. Le graphique VPC montre une performance satisfaisante du modèle puisque les percentiles simulés sont proches des percentiles observés. Néanmoins, il semble que la variabilité inter-individuelle ait été sur-estimée par le modèle, puisque le 95^{ème} percentile des observations se situe dans la partie basse voire même en-dessous du 95% CI de celui des données simulées, en particulier en début de cinétique.

I.3.2. Modèle PK-Pop du dasatinib

Données PK

Nous avons reçu les données PK des 83 patients ambulatoires traités par dasatinib en 2016, 2017 et 2019 dans l'hôpital Timone, à Marseille. La plupart de ces patients ont été traités sous une posologie variée de 20 à 100 mg dans un régime de pazopanib *qd*. Deux patients ont commencé leurs traitements par 60 mg *q2d* et un autre commencé avec la dose de 100 mg *q2d*. Les posologies de tous les 3 patients ont été modifiées en régime de *qd* au long de leurs traitements. La durée médiane du suivi de traitement était de 16 (15-346) jours.

En total, 120 points de PK sont prélevés avec 1 à 4 occasions d'échantillons par patient, qui sont utilisés pour développer le modèle PK-Pop de dasatinib. Le tableau 13 montre la

fréquence détaillée de nombre d'occasions mesurées dans cette population, y compris 6 occasions ou patients ont été mesuré 2 fois et 1 occasion ou patients ont été mesuré 3 fois.

Tableau 13. Nombre d'occasions par patient

Nombre d'occasions	Fréquence (%)
1	63 (75,9)
2	16 (19,3)
3	3 (3,6)
4	1 (1,2)
Total	83 (100)

Ces concentrations ont été collectées de manière aléatoire à l'état d'équilibre (≥ 15 jours). La figure 13 montre des graphiques des concentrations observées (ng/mL) en fonction du temps post-dose (h). Grâce à ces graphiques nous avons observé que les concentrations de dasatinib sont très variés, particulièrement à la phase d'absorption (0-5 h).

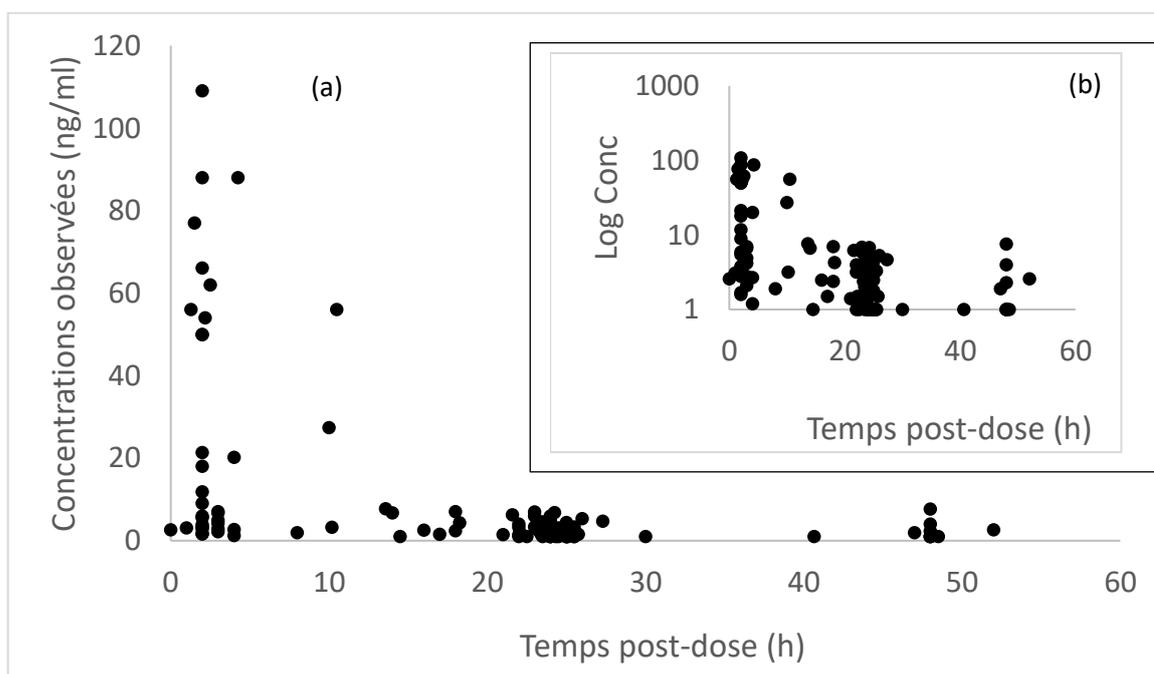


Figure 13. Concentrations observées (ng/mL) vs Temps post-dose (h) : échelle arithmétique (a) et semi logarithmique (b)

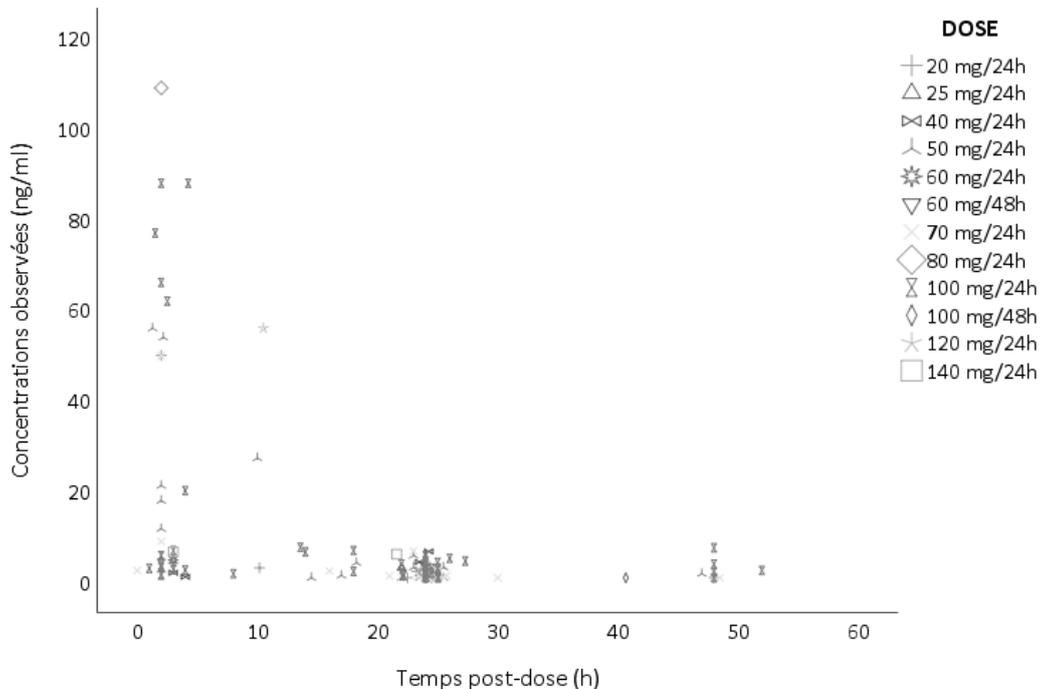


Figure 14. Concentrations observées (ng/mL) vs Temps post-dose (h), en classification par la dose administrée

La figure 14 montre que les concentrations ne sont pas augmentée linéaire avec la dose administrée.

Aucun covariable a été collectée pour cette population.

Modèle pharmacocinétique de population

Des différents modèles sont essayé de coder, y compris de la modèle à 1 ou 2 compartiment classique ou avec fonction de Prior grâce aux résultats publiés dans l'article de Wang *et al* [85]. Ces modèles sont introduits dans NONMEM pour estimer les paramètres de modèle PK-Pop. Cependant, aucun modèle peut être considéré de bien décrire les données observées. La raison possible est les limitations dans le tableau de données très épars au départ : un nombre limité de points de PK (120) avec 75,9 % des patients sont collecté 1 fois pendant la durée de suivi ; une large variabilité dans les concentrations observées, particulièrement à la phase d'absorption mais il n'y a aucun de covariable ; Seulement les données aux états équilibres sont collectées ; Et enfin, il y a trop de doses différentes utilisées pour cette population.

I.3.3. Modèle PK-Pop du sorafénib et applications dans le STP

Le cas clinique publié :

Article 1. Modélisation pharmacogénétique et pharmacocinétique des toxicités inattendues et extrêmement graves après la prise de sorafénib : Un rapport de Cas clinique

Résumé : Une femme de 53 ans atteinte d'un cancer papillaire de la thyroïde et traitée par une thérapie de 800 mg de sorafénib a rapidement subi des toxicités de grade 3. Le dosage a été réduit de manière progressive avec plusieurs arrêts de traitement jusqu'à 200 mg tous les 2 jours, mais les toxicités graves ont continué. Le monitoring des médicaments plasmatiques a montré une forte exposition, même à faible dose. La dose a ensuite été réduite d'avantage à 200 mg tous les 3 jours et la tolérance a finalement été acceptable (c'est-à-dire une toxicité de grade 1) avec une maladie stable sur l'imagerie RECIST. Les études pharmacogénétiques ont montré des polymorphismes affectants à la fois l'UGT1A9 (UGT1A9-rs3832043) et le récepteur nucléaire PXR (NR1I2-rs3814055, NR1I2-rs2472677 et NR1I2-rs10934498), entraînant peut-être une régulation à la baisse des enzymes hépatiques du sorafénib (c'est-à-dire le CYP et l'UGT). La clairance du patient (0,48 l/h) estimée par l'approche bayésienne était systématiquement inférieure à celle habituellement décrite. C'est la première fois que, en plus des mutations affectant l'UGT1A9, des polymorphismes génétiques du NR1I2 ont pu être associés à la fois à une surexposition plasmatique et à des toxicités graves lors de l'ingestion de sorafénib.



Case Report

For reprint orders, please contact: reprints@futuremedicine.com

Pharmacogenetics and pharmacokinetics modeling of unexpected and extremely severe toxicities after sorafenib intake

Hai le Ba¹, Litaty Mbatchi², Florence Gattacceca¹, Alexandre Evrard², Bruno Lacarelle¹,

Benoit Blanchet³, Joseph Ciccolini^{*,1} & Sebastien Salas⁴

¹SMARTc Unit, CRCM, Inserm U1068, Aix Marseille University, Marseille, France

²Clinical Biochemistry Department, Caremeau University Hospital of Nimes, Nimes, France[^]

³Biologie du Medicament – Toxicologie, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France[^]

⁴Medical Oncology Unit, La Timone University Hospital of Marseille Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Marseille, France[^]

*Author for correspondence: joseph.ciccolini@univ-amu.fr

A 53-year-old woman with papillary thyroid cancer treated with 800 mg sorafenib therapy rapidly experienced grade 3 toxicities. Dosing was reduced in a step-wise manner with several treatment discontinuations down to 200 mg every 2 days but severe toxicities continued. Plasma drug monitoring showed high exposure, even at low dose. Dosing was then further reduced at 200 mg every 3 days and tolerance was finally acceptable (i.e., grade 1 toxicity) with stable disease upon RECIST imaging. Pharmacogenetic investigations showed polymorphisms affecting both UGT1A9 (*UGT1A9*-rs3832043) and nuclear receptor PXR (*NR1I2*-rs3814055, *NR1I2*-rs2472677 and *NR1I2*-rs10934498), possibly resulting in downregulation of liver metabolizing enzymes of sorafenib (i.e., CYP and UGT). Patient's clearance (0.48 l/h) estimated by Bayesian approach was consistently lower than usually described. This is the first time that, in addition to mutations affecting *UGT1A9*, genetic polymorphisms of *NR1I2* have possibly been associated with both plasma overexposure and severe toxicities upon sorafenib intake.

First draft submitted: 11 September 2019; Accepted for publication: 16 December 2019; Published online: 22 January 2020

Keywords: pharmacogenetics • pharmacokinetics • sorafenib • therapeutic drug monitoring • toxicity

Sorafenib is a multikinase inhibitor (i.e., RAF1, BRAF, VEGFR 1, 2, 3, PDGFR, KIT, FLT3, FGFR1 and RET) that suppresses tumor cell proliferation and angiogenesis [1]. Sorafenib is approved to treat a variety of solid tumors such as advanced renal cell carcinoma, unresectable or metastatic hepatocellular carcinoma and locally recurrent or metastatic, progressive and differentiated thyroid carcinoma after failure of radioactive iodine therapy. As with most oral-targeted therapies, sorafenib pharmacokinetics are highly variable [2,3] and can be impacted by a variety of putative causes such as drug–drug interactions, comorbidities or, possibly, genetic polymorphisms [4]. Typical toxicities with sorafenib include hand–foot syndrome (HFS), diarrhea, hypertension, rash, fatigue and abdominal pain [1]. Exposure–toxicity relationships have been demonstrated with sorafenib [5]. However, pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) data remain sparse for efficacy [6,7]. Because no therapeutic window has been identified yet, therapeutic drug monitoring is currently not routinely performed with sorafenib as it can be with other iconic targeted therapies such as imatinib or sunitinib [8]. Here, we report the case of a middle-aged patient who underwent extremely severe toxicities upon standard sorafenib intake for treating her thyroid cancer. Therapeutic drug monitoring with whole plasma drug exposure simulations and pharmacogenetic investigations focusing on *UGT1A9* and PXR transcription factor were performed to elucidate the case.

Case report

A 53-years-old woman was diagnosed with a papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine therapy. She was therefore scheduled for standard sorafenib 400 mg twice daily. The patient was also treated with paracetamol, levothyrox, oxazepam and tramadol. No other drugs likely to inhibit CYP3A4 or UGT1A9 or to increase sorafenib oral bioavailability were co-administered. 2 weeks after treatment initiation, severe toxicities were observed (i.e., grade 3 HFS, grade 4 mucosities, grade 2 alopecia, buccal, anal and vaginal hemorrhage), leading first to an empirical cut in dosing to 200 mg twice daily after 2 weeks of treatment discontinuation. Tolerance was still poor with grade 3 HFS, grade 2 alopecia and grade 3 cutaneous toxicity. Dosing was then successively cut to 200 mg once daily, then discontinued again for 12 days, before being resumed at 200 mg every 2 days still with severe toxicities (grade 3 HFS). After a new 2-week treatment discontinuation, sorafenib administration was finally resumed at 200 mg every 3 days, in other words, a dose level 12-times lower than initial standard dosing. Tolerance was then acceptable with only grade 1 HFS and grade 1 cutaneous toxicities. In the meantime, stable disease was observed upon PET scan imaging with 17% reduction of the sum of the target lesions plus decrease in thyroglobulin levels from 135 to 67 ng/ml. Unfortunately, the patient showed next signs of progression such as bouncing in thyroglobulin levels and, upon clinical examination, the patient admitted that she had decided, after approximately 8 weeks of treatment (Q3D dosing), to cut the dosing to 200 mg every 4 days (Q4D) to avoid further toxicities. Because the patient refused to resume sorafenib intake every 3 days, she was shifted to another line (i.e., lenvatinib).

Pharmacokinetic & pharmacogenetic investigations

Plasma drug monitoring was initiated as repeatedly empirical reductions in dosage did not improve tolerance, i.e., when the patient started to be treated with sorafenib 200 mg once daily with grade 3 toxicities. Sorafenib was measured in plasma using a fully validated liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS) method covering a 0.025–5.0 mg/l concentration range after a single-step precipitation with acetonitrile. Trough level samples (i.e., peripheral blood samples withdrawn immediately before the next sorafenib intake once steady state was reached) were collected once the severe toxicities already occurred, in other words, when the patient was undergoing 200 mg daily, 200 mg every 2 days and 200 mg every 3 days dosing. Trough levels were 5.2, 2.3 and 1.2 mg/l, respectively. The patient was finally sampled upon progression, in other words, after that she admitted cutting the dosing at 200 mg every 4 days with trough levels at 0.3 mg/l. Measured plasma concentrations were next used to determine patient's PK parameters following a Bayesian estimation so as to simulate *in silico* the area under the concentration versus time curve (AUC) from 0 to 12 h (AUC_{0-12}) as a metrics for whole plasma exposure.

The one-compartment POP PK Model from [5] was adapted to our therapeutic drug monitoring context and used to estimate the patient's individual PK parameters (CL, V, k_a and dose- and time-dependent F) by Bayesian method, using the post-hoc option in NONMEM (NONMEM software version 7.3, CA, USA), with no estimation step. The PK parameters of the case-patient were $CL = 0.48$ l/h, $V = 37.9$ l, $k_a = 0.56$ h⁻¹ and F varying between 0.13 and 0.31, depending on the dose and time. Apparent CL (CL/F) and V (V/F) consequently varied in the range 1.5–3.7 l/h and 122–291 l, respectively, and k_e calculated from CL/V was 0.012 h⁻¹. The volume of distribution was in line with data from the literature ($V = 41$ l [9]), $V/F = 196$ – 232 l [10], whereas CL and k_e were lower than usually described ($CL/F = 6.98$ – 10.7 l/h [10], $CL/F = 2.46$ l/h/m², i.e., 4.26 l/h for a standard 1.73 m² adult [11], $k_e = 0.04$ h⁻¹ [9]), hence providing an explanation for the unusually high exposure observed with standard sorafenib dosing. Based on these parameters, we simulated plasma exposures of sorafenib over the treatment course (Figure 1) using R studio (R Project, Vienna, Austria) with the support of mlxR package (Lixoft, Paris, France). *In silico* simulation allowed the retrospective estimation of the exposure at standard dosing, despite the fact that no samples were actually withdrawn upon 800 and 400 mg dosing. AUC_{0-12} was calculated from the PK simulations by applying the trapezoidal rule after the last dose of each dosing regimen: values of 109.4, 82.3 and 78.9 mg*h/l were obtained after 400 mg twice daily, 400 mg daily and 200 mg daily, respectively. When further reducing the dosing, AUC_{0-12} were 34.5, 23.8 and 19.3 mg*h/l for 200 mg given on an every 2-, 3- and 4-day basis, respectively (Figure 2).

In parallel, a blood sample was withdrawn to perform pharmacogenetic investigations after written informed consent to perform germinal genetic testing was obtained.

We focused the pharmacogenetic study on SNPs in the main genes involved in sorafenib metabolism: *UGT1A9* and *NR1I2* encoding PXR, the transcriptional regulator of UGT1A9 and CYP3A4 (Table 1). Genomic DNA was extracted using the MagNAPure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) from whole blood. Targeted nucleotide sequences were amplified by PCR using the GoTaq Master Mix (Promega, Charbonnières-les-Bains, France). After purification of the PCR products by the ExoSAP-IT[®] PCR Product Cleanup (Thermo Fisher Scientific, N[°]imes, France), the amplicons were bi-directionally sequenced with the ABI PRISM 3130

Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Villebon sur Yvette, France) using Agencourt CleanSEQ kit (Beckman Coulter, Villepinte, France). The T allele of UGT1A9-rs17868320 known to be associated with grade ≥ 2 sorafenib-induced diarrhea [12] was not found in the patient. The presence of

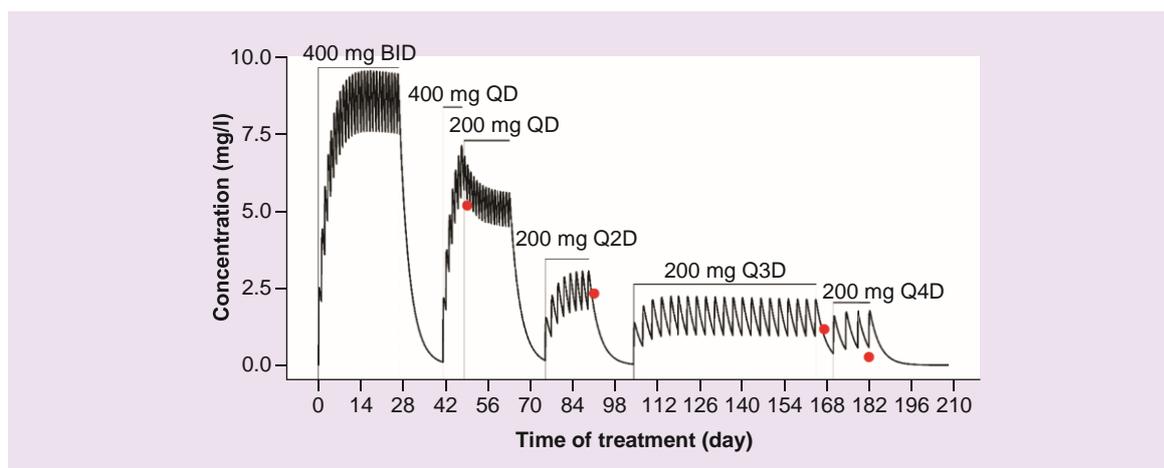


Figure 1. Retrospective simulations of sorafenib exposure throughout time in the case-patient depending on dosing. Red dots: sorafenib concentrations actually measured in plasma. BID: Twice daily; QD: Daily (*quaque die*), Q2D: Every 2 days; Q3D: Every 3 days; Q4D: Every 4 days.

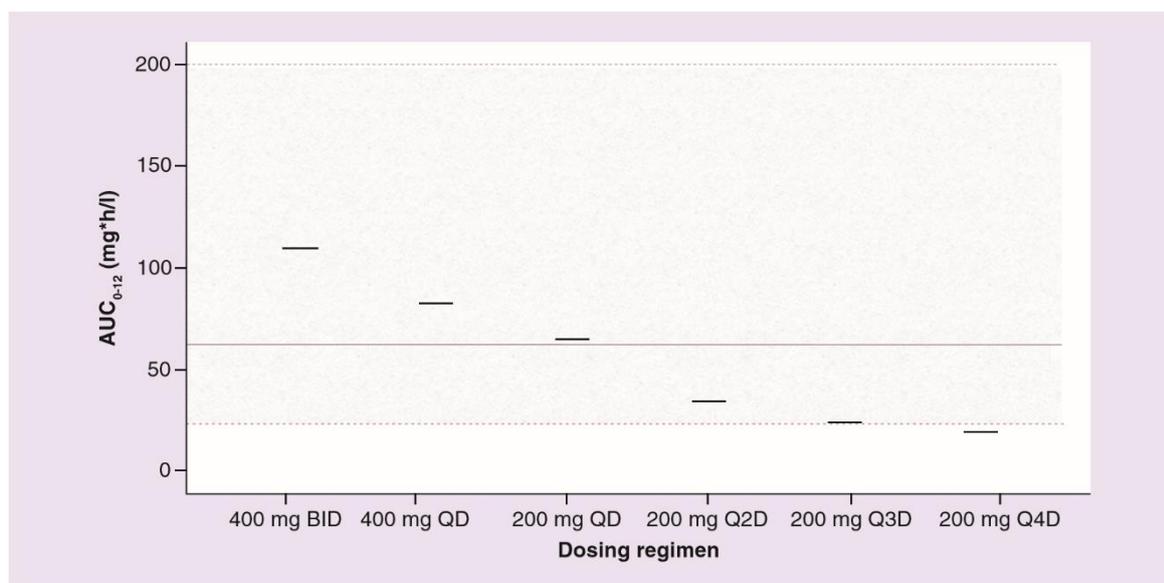


Figure 2. Simulated values for AUC₀₋₁₂ h post dose depending on the dosing of sorafenib in the case-patient. Solid line and dashed line, respectively, represent median and range of AUC₀₋₁₂ associated to grade 3–4 toxicities in [5]. QD: Daily (*quaque die*); Q2D: Every 2 days; Q3D: Every 3 days; Q4D: Every 4 days.

*UGT1A19*1k* (rs13418420-C/rs10176426-T/rs2741045-C/rs2741046-T/rs3832043-(T)₁₀), a haplotype that leads to a decreased UGT1A9 activity [10,11], was investigated. The CC genotype was found for *UGT1A9*rs10176426, thus ruling out the fact that this patient could carry this haplotype. However, the (T)₉/(T)₁₀ genotype was found for *UGT1A9*-rs3832043, an in/del variation that affects the glucuronosyltransferase activity of the enzyme [13,14]. Furthermore, we found that this patient also carried polymorphisms of *NR1I2* (i.e., *NR1I2*-rs3814055, *NR1I2*-rs2472677 and *NR1I2*-rs10934498), impairing the enzymatic activity of CYP3A4 and UGT1A1 [15]. In addition to *UGT1A9*-rs3832043, the presence of these variants may thus lead to a global decrease in the liver metabolism of sorafenib in this patient.

Genetic polymorphism	Clinical impact	Incidence	Patient genotype	Ref.
UGT1A9-rs17868320 (-2152CT)	T allele: associated with increased risk of diarrhea when treated with sorafenib in people with neoplasms as compared with C allele	T: 40%	CC	[12]
UGT1A9-rs13418420 (-1818C/T)	Included in UGT1A9*1k haplotype	C: 25%	CT	[14,21]
UGT1A9-rs10176426 (-665C/T)	Included in UGT1A9*1k haplotype	T: 11%	CC	[14,21]
UGT1A9-rs2741045 (-440TC)	Significant impact on mycophenolic acid pharmacokinetics in renal allograft recipients Included in UGT1A9*1k haplotype	T: 27%	CC	[24] [14,21]
UGT1A9-rs2741046 (-331CT)	Significant impact on mycophenolic acid pharmacokinetics in renal allograft recipients Included in UGT1A9*1k haplotype	C: 27%	TT	[24] [14,21]
UGT1A9-rs3832043 (-118(dT)910)	Affect glucuronosyltransferase activity Allele T is associated with increased dose-adjusted area under the concentration versus time curve (AUC ₀₋₁₂) level of mycophenolic acid when treated with mycophenolate mofetil in people with kidney transplantation as compared with genotype del/del Included in UGT1A9*1k haplotype	T: 40%	(T) ₉ /(T) ₁₀	[14,25] [21,24] [14,21]
Haplotype UGT1A9*1k rs13418420-C/rs10176426-T/rs2741045-C/rs2741046-T/rs3832043-(T) ₁₀ (a.k.a 'haplotype 3')	Decreased glucuronosyltransferase activity for propofol, mycophenolate mofetil and SN38	NA	Not carrier	[13,14]

Discussion

Higher incidences of toxicities with subsequent need for dose reduction or treatment discontinuation have been observed with sorafenib in patients treated for thyroid cancer as compared with patients with renal cell carcinoma (RCC) or hepatocellular carcinoma (HCC) [16]. Pretreatment of thyroid cancer patients with iodine therapy and hyperthyroidism frequently lead to loss of lean body mass and sarcopenia, possibly explaining the reported toxicities in this population [17]. Here, no sarcopenia was found in this patient (data not shown). Besides, pharmacokinetic drug–drug interactions through CYP3A4 inhibition can result in sorafenib plasma overexposure and therefore severe toxicity. In the present case, we did not identify any drug–drug interaction with sorafenib through CYP3A4 and UGT1A9 metabolic pathways nor an increase in oral bioavailability since none of the co-prescribed drugs (i.e., paracetamol, levothyrox, oxazepam and tramadol) have been shown to interact with sorafenib PK. Of note, gender (i.e., female patient) has been previously associated with increased risk for HFS upon sorafenib intake, suggesting a gender effect on clearance values [6]. Individual PK mean population pharmacokinetic parameters determined from a pre-existing PopPK model formerly published [5] and trough concentration measurements with Bayesian approach allowed simulation of concentrations versus time and AUC calculation over the course of the patient’s treatment. Simulations suggest that all dosing above 200 mg every 2 days led to exposure levels much higher than the median AUC₀₋₁₂ of 61.9 mg*h/l associated with early toxicities with sorafenib [5], thus explaining why the patient experienced severe toxicities when treated at standard 800 mg every day (QD) scheduling and why successive reduction in dosing were next necessary to improve tolerance (Figure 2). Notably in this patient, AUC₀₋₁₂ of 34.5 mg*h/l with once every 2 days dosing was still associated with side effects affecting patient’s quality of life. Only the once every 3 days 200-mg dosing leading to AUC₀₋₁₂ of 23.8 mg*h/l was associated with mild and acceptable toxicities, a value lower than previous data on PK/PD relationships with sorafenib. A similar trend was observed in [18]: AUC cumulated over 7 days of sorafenib treatment was higher in the eight patients which experienced dosage reduction or discontinuation (median 20 mg*day/l, range 5–32 mg*day/l) than in the 17 patients who did not (10 [6–21] mg*day/l). However, in [18], the difference was not significant and no threshold value could be determined. Importantly, this exposure level coincided with partial response in this patient upon RECIST criteria and thyroglobulin monitoring. However, when signs for progression showed, therapeutic drug monitoring (TDM) with PK modeling support showed that plasma exposure had fallen to 19.3 mg*h/l because of patient’s decision to further reduce by herself and without warning her oncologist dosing down to 200 mg every 4 days intake, thus suggesting that this exposure level was no longer sufficient to ensure sustained response. Similarly, a relationship between steady-state trough plasma sorafenib concentrations (C_{ss}) and adverse effects has been described previously. A threshold value of 3.2 mg/l has been found to split patients in two groups: 37.5% of patients with C_{ss} ≥3.2 mg/l experienced hand–foot skin reaction compared with 28.6% of patients with C_{ss} <3.2 mg/l [19]. In two other studies, a threshold C_{ss} of 5.78 mg/l [7] and around 5.0 mg/l [21] was observed for occurrence of grade ≥2 hand–foot skin reaction. In addition, a threshold C_{ss} of 4.78 mg/l was reported for hypertension [7]. In our patient, trough concentrations before the last dose of each dosing regimen were of 8.5, 5.53, 4.49, 1.8, 0.97 and 0.574 mg/l

for 400mg twice aday(BID),400mgQD,200mgQD,200mg every 2 days(Q2D), 200 mg every 3 days (Q3D), 200 mg every 4 days (Q4D) regimen, respectively. Consistent with the observations made based on the AUC_{0-12} , the 400 mg BID and 400 mg QD regimen resulted in trough concentrations above the toxicity threshold, while it was close to the threshold for the 200 mg QD regimen. To better understand the case, pharmacogenetic investigations focused on polymorphisms in *UGT1A9* and *NR1I2* genes that may both affect glucuronosyltransferase activity of UGT1A9 in this patient. The T allele of *UGT1A9*-rs17868320 a canonical SNP known to be associated with grade ≥ 2 diarrhea was not found in the patient. Interestingly, the patient did not experience any severe diarrhea over the treatment course. Five additional variations that define the *UGT1A9**1*k*, a haplotype that leads to a decreased UGT1A9 activity [13,14,21], were also investigated. Although this haplotype was not found in the patient, the (T)₉/(T)₁₀ genotype was found for *UGT1A9*-rs3832043, thus suggesting impaired glucurotransferase activity [13,14]. The clinical impact of this variation has already been described in a cohort of kidney-transplanted patients: the systemic exposure to mycophenolic acid was greater in T allele carriers than in the wild-type patients [22]. All together, these results suggest that impaired UGT1A9-mediated detoxification pattern is probably involved in the increased sorafenib plasma exposure and subsequent toxicities observed in this patient.

Furthermore, the expression level of UGT1A9 and CYP3A4, the two enzymes that metabolize sorafenib in the liver, are both transcriptionally regulated by the nuclear receptor *NR1I2* (PXR). The fact that genetic polymorphisms of *NR1I2* could impact on the functional activity of Phase-I and Phase-II enzymes such as CYP3A4 and the UGT family has been repeatedly demonstrated [15,23]. Here, the patient also carried several polymorphisms on *NR1I2* possibly explaining the elevated sorafenib concentrations found in plasma: *NR1I2*-rs3814055 T/T associated with a decreased activity of NR1I2 target genes, *NR1I2*-rs10934498 A/G previously associated with an increased active SN38 exposure and decreased SN38 clearance as compared with AA genotype and *NR1I2*-rs2472677 T/C that already proved to affect the PK of atazanavir, a CYP3A4-substrate [15]. The low clearance of sorafenib in this patient could be ascribed to the combined presence of *UGT1A9* and *NR1I2* genetic variants, although dosing of metabolites (i.e., sorafenib N-oxide or sorafenib glucuronide) would be needed to fully confirm this hypothesis. Low metabolites levels could explain the high sorafenib concentrations we measured and simulated, although none of the alternate hypothesis (i.e., increase in oral bioavailability or drug misuse) were supported by the case. To the best of our knowledge, this is the first time that extremely severe toxicities upon sorafenib intake could be related to genetic polymorphism of the *NR1I2*, although functional testing is lacking to support our hypothesis. Indeed, it remains unclear whether impaired UGT1A9, PXR or both were implicated in the case. Interestingly, when this patient was next switched to lenvatinib, she also experienced severe toxicities requiring drastic cuts in dosing (data not shown). Because lenvatinib PK depends primarily on CYP- and not UGT-mediated metabolism in the liver, these further toxicities could be attributed to the genetic polymorphisms affecting PXR gene with downstream impact on CYP activity. Overall, the reported toxicities with lenvatinib suggest that CYP metabolism was probably impaired in this patient and therefore that in addition to UGT1A9, PXR could be involved, at least partly, in the severe toxicities we observed previously upon sorafenib intake.

Conclusion

Overall, this case highlights how plasma drug monitoring could be used as a decision-making tool to customize rapid dosing, rather than empirical reductions based on clinical evidence of toxicities. Besides, it suggests that pre-emptive genetic testing of drug metabolizing enzymes but also of their transcriptional regulator such as PXR could be useful to secure the administration of anticancer agents.

Financial & competing interests disclosure

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

Ethical conduct of research

The authors state that they have obtained verbal and written informed consent from the patient/patients for the inclusion of their medical and treatment history within this case report.

Executive summary

- A middle-aged woman experienced extreme and brutal toxicities upon standard sorafenib treatment (i.e., 400 mg twice a day) for her thyroid cancer.
- Empirical dose reduction down to 200 mg every 4 days were undertaken.
- Therapeutic drug monitoring and Bayesian estimation of individual PK parameters allowed the simulation of plasma exposure and document over-exposure.
- Pharmacogenetic investigations showed genetic polymorphisms affecting both *UGT1A9* and *NR1I2*.
- Additional mutations in genes coding for PXR transcription factor regulating UGT and CYP groups of enzymes could explain the altered pharmacokinetics and the outburst of toxicities.

References

1. Blanchet B, Billemont B, Barete S *et al.* Toxicity of sorafenib: clinical and molecular aspects. *Expert Opin. Drug Saf.* 9, 275–287 (2010).
2. Awada A, Hendlisz A, Gil T *et al.* Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br. J. Cancer* 92, 855–861 (2005).
3. Strumberg D, Clark JW, Awada A *et al.* Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four Phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist* 12, 426–437 (2007).
4. Tlemsani C, Huillard O, Arrondeau J *et al.* Effect of glucuronidation on transport and tissue accumulation of tyrosine kinase inhibitors: consequences for the clinical management of sorafenib and regorafenib. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 11, 785–794 (2015).
5. Boudou-Rouquette P, Ropert S, Mir O *et al.* Variability of sorafenib toxicity and exposure over time: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Oncologist* 17, 1204–1212 (2012).
6. Pecuchet N, Lebbe C, Mir O' *et al.* Sorafenib in advanced melanoma: a critical role for pharmacokinetics? *Br. J. Cancer* 107, 455–461 (2012).
7. Fukudo M, Ito T, Mizuno T *et al.* Exposure-toxicity relationship of sorafenib in Japanese patients with renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma. *Clin. Pharmacokinet.* 53, 185–196 (2014).
8. Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH *et al.* Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 75, 1309–1318 (2019).
9. Hornecker M, Blanchet B, Billemont B *et al.* Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors: a population model. *Invest. New Drugs* 30, 1991–2000 (2012).
10. Jain L, Woo S, Gardner ER *et al.* Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 72, 294–305 (2011).
11. Inaba H, Panetta JC, Pounds SB *et al.* Sorafenib population pharmacokinetics and skin toxicities in children and adolescents with refractory/relapsed leukemia or solid tumor malignancies. *Clin. Cancer Res.* 25, 7320–7330 (2019).
12. Boudou-Rouquette P, Narjoz C, Golmard JL *et al.* Early sorafenib-induced toxicity is associated with drug exposure and *UGT1A9* genetic polymorphism in patients with solid tumors: a preliminary study. *PLoS ONE* 7, e42875 (2012).
13. Villeneuve L, Girard H, Fortier LC *et al.* Novel functional polymorphisms in the *UGT1A7* and *UGT1A9* glucuronidating enzymes in Caucasian and African-American subjects and their impact on the metabolism of 7-Ethyl-10- hydroxycamptothecin and flavopiridol anticancer drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 307, 117–128 (2003).
14. Girard H, Court MH, Bernard O *et al.* Identification of common polymorphisms in the promoter of the *UGT1A9* gene: evidence that *UGT1A9* protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics* 14, 501–515 (2004).
15. Mbatchi L, Brouillet JP, Evrard A. Genetic variations of the xenoreceptors *NR1I2* and *NR1I3* and their effect on drug disposition and response variability. *Pharmacogenomics* 19, 61–77 (2018).
16. Thomas L, Lai SY, Dong W *et al.* Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *Oncologist* 19, 251–258 (2014).
17. Huillard O, Blanchet B, Boudou-Rouquette P *et al.* Sorafenib in thyroid cancer patients: learning from toxicity. *Oncologist* 19, e3 (2014).
18. Shimada M, Okawa H, Kondo Y *et al.* Monitoring serum levels of sorafenib and its N-oxide is essential for long-term sorafenib treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Toboku J. Exp. Med.* 237, 173–182 (2015).
19. European Medicines Agency. Nexavar: EPAR – scientific discussion (2002). [hwww.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
21. PharmGKB. www.pharmgkb.org/haplotype/PA166117667
22. Zhang WX, Chen B, Jin Z *et al.* Influence of uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyltransferases and *ABCC2* genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of mycophenolic acid and its metabolites in Chinese renal transplant recipients. *Xenobiotica* 38, 1422–1436 (2008).
23. Mbatchi LC, Robert J, Ychou M *et al.* Effect of single nucleotide polymorphisms in the xenobiotic-sensing receptors *NR1I2* and *NR1I3* on the pharmacokinetics and toxicity of irinotecan in colorectal cancer patients. *Clin. Pharmacokinet.* 55, 1145–1157 (2016).
24. Baldelli S, Merlini S, Perico N *et al.* C-440 T/T-331C polymorphisms in the *UGT1A9* gene affect the pharmacokinetics of mycophenolic acid in kidney transplantation. *Pharmacogenomics* 8, 1127–1141 (2007).
25. Yamanaka H, Nakajima M, Katoh M *et al.* A novel polymorphism in the promoter region of human *UGT1A9* gene (*UGT1A9*22*) and its effects on the transcriptional activity. *Pharmacogenetics* 14, 329–332 (2004).

Modèle PK-Pop du sorafénib et validation externe

Article 2 : Modèle pharmacocinétique de population du sorafénib et application au suivi thérapeutique pharmacologique

Ces travaux vont faire l'objet d'une soumission dans le journal Therapeutic Drug Monitoring

Résumé : Les patients cancéreux traités par le sorafénib sont fréquemment confrontés à des effets indésirables induits par une surexposition. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) associée à un modèle pharmacocinétique de population du sorafénib pourrait aider à anticiper et à prévenir les toxicités.

Méthodes : Un modèle pharmacocinétique de population du sorafénib a été développé à partir des données obtenues dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique, chez 267 patients suivis en ambulatoire entre 2008 et 2018 dans sept hôpitaux français. Le modèle a ensuite été utilisé pour explorer la relation exposition-toxicité chez 21 patients dans un autre hôpital.

Résultats : Un modèle à un compartiment avec une absorption et une élimination de premier ordre a permis de mieux décrire les données. Les valeurs typiques (variabilités inter-individuelles, %) des paramètres du modèle final ont été estimées comme suit : clairance 1,41 L/h (44,4%), volume de distribution 50,3 L (21,1%), constante de taux d'absorption 0,635 h⁻¹ (100%, fixé). La non-linéarité et la non-stationnarité PK ont été prises en compte dans le facteur de biodisponibilité. La réaction cutanée main-pied, l'hypertension et la diarrhée ont été les toxicités graves les plus fréquentes qui ont conduit à un ajustement de la dose ou à l'arrêt du traitement.

Conclusions : Des seuils de toxicité de 2,99 mg/L et de 40,43 mg*h/L ont été identifiés pour la concentration résiduelle et l'aire sous courbe de 0 à 12h (ASC_{0-12h}) après la prise de sorafénib, respectivement. Le modèle développé et les seuils définis augmenteront la puissance de la surveillance thérapeutique du sorafénib pour réduire le risque de toxicités graves.

Population pharmacokinetics of sorafenib and application to therapeutic drug monitoring

Ba-Hai Le MSc^{1,2} ; Nadège Néant PhD¹ ; Benoit Blanchet PharmD, PhD³ ; François Goldwasser³, Joseph Ciccolini¹, Florence Gattacceca^{1,*}

¹: LE Ba Hai, SMARTc Unit, CRCM, Inserm U1068, Aix Marseille University, Marseille, France

²: Department of clinical pharmacy, Hanoi University of Pharmacy, Ha Noi, Viet Nam

³: CERIA, Paris, France

*: Author for correspondence:

Abstract

Context: Cancer patients treated with sorafenib frequently face adverse events induced by over-exposure. Therapeutic drug monitoring associated to a population pharmacokinetic model of sorafenib could help anticipating and preventing toxicities.

Methods: A population pharmacokinetic model was developed based on therapeutic drug monitoring data from 267 patients treated with sorafenib between 2008 and 2018 in seven French hospitals. The model was then used to explore the exposure-toxicity relationship in 21 patients in a different hospital.

Results: A one-compartment model with first-order absorption best described the data. Typical values (inter-individual variabilities, %) of the final model parameters were estimated as follows: clearance 1.41 L/h (44.4%), distribution volume 50.3 L (21.1%), absorption rate constant 0.635 h^{-1} (100%, fixed). Pharmacokinetic non-linearity and non-stationarity were accounted for on the bioavailability factor. Hand-foot skin reaction, hypertension and diarrhea were the most frequent severe toxicities that led to dose titration or treatment discontinuation.

Conclusions: Toxicity thresholds of $40.43 \text{ mg}^*\text{h/L}$ and 2.99 mg/L were identified for $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$ and C_{trough} respectively. The developed model and the defined thresholds will increase the power of therapeutic drug monitoring of sorafenib to reduce the risk of severe toxicities.

Key words: pharmacokinetics, sorafenib, non-linear mixed effect, therapeutic drug monitoring, exposure-response/toxicity relationship

Background

Sorafenib is an oral multi-kinase inhibitor ¹⁻⁴ which is used to treat a variety of solid tumors such as advanced renal cell carcinoma, unresectable hepatocellular carcinoma and progressive and differentiated thyroid carcinoma after failure of radioactive iodine therapy. The most common adverse reaction ($\geq 20\%$)⁴ related to sorafenib include diarrhea, fatigue, infection, alopecia, hand-foot skin reaction (HFSR), rash, weight loss, decreased appetite, nausea, gastrointestinal and abdominal pains, hypertension, and hemorrhage. High between- (BSV) and within- (WSV) subject variabilities (61-65% and 44-47% respectively) of sorafenib pharmacokinetics (PK) were highlighted during phase I studies, ^{1,2} as well as in some population pharmacokinetic (pop-PK) studies, which contributes to the differential response between patients ^{2,5} and the frequent occurrence of serious toxicities. In clinical trial, the grade 3 HFSR, hypertension, diarrhea was reported ⁶ in 8%, 4 % and 10% (SHARP trial), 6%, 3% and 2% (TARGET trial) respectively in the Nexavar treatment arm. Otherwise, exposure-toxicity relationship has been then demonstrated with sorafenib in some previous publications.⁷⁻⁹ Sorafenib consequently is a suitable candidate for therapeutic drug monitoring (TDM), as most oral targeted therapies. However, to date, insufficient data are available to define a standardized therapeutic window for sorafenib. Therapeutic drug monitoring is consequently not routinely performed for sorafenib, contrarily to other iconic targeted therapies such as imatinib or sunitinib.¹⁰

The first aim of the current study was to develop a sorafenib pop-PK model based on a large population treated by sorafenib and monitored during a long time in French hospitals. This pop-PK model was then used to estimate individual PK parameters based on sparse TDM data from La Timone hospital using Bayesian approach. The relationship between the

predicted sorafenib plasma exposure and severe toxicities in these patients was subsequently explored to identify a therapeutic window for future TDM of sorafenib.

Methods

PATIENTS AND DATA COLLECTION

All patients included in the study had signed informed consent, in compliance with the ethical principle of the revised Declaration of Helsinki (Edimburg, 2000) and according to French regulations. The initial dose of sorafenib was 400 mg twice daily (B.I.D) as recommended ⁴ but the dose was titrated during treatment when justified by treatment associated toxicities. Sorafenib concentrations were measured using HPLC-UV methods, as previously published. ¹¹ The limit of quantification (LLOQ) was 0.5 mg/L.

The model was developed based on sparse sorafenib PK data collected in a reference population which was treated with sorafenib between 2008 and 2018 in seven French hospitals: Cochin hospital, Nancy university hospital, Beaujon hospital, Saint Louis hospital, Raymond Poincaré Hospital, Pitié Salpetriere university Hospital, South Essonne – Etampes hospital center.

The model was then used to explore the exposure-toxicity relationship in an external population treated with sorafenib from 02/2017 to 04/2019 at La Timone hospital in Marseille, France, in which graded toxic events, such as HFSR, hypertension, diarrhea were reported in addition to TDM sorafenib concentration data. Sorafenib was measured in plasma using a fully validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LCMS/MS) method covering a 0.025-5.0 mg/L concentration range after a single -step precipitation with acetonitrile.

POPULATION PHARMACOKINETIC MODEL

The PK data were analyzed using nonlinear mixed-effect modeling (NONMEM software version 7.3, La Jolla CA, USA). The minimization algorithm was First Order Conditional Estimation with interaction (FOCE-I). The pop-PK model was developed using the reference population PK data. One- and two-compartments structural models were tested.

Various absorption models were compared, with or without lag-time, including first-order, zero-order, Michaelis-Menten, Weibull, transit and time-dependent absorption models. A bioavailability parameter was included. The influence of dose and time on PK parameters were tested to describe the nonlinearity and non-stationarity of the PK.

The bioavailability parameter followed a logit distribution: $\log \frac{F_i}{1-F_i} = \log \frac{TVF}{1-TVF} + \exp(\eta_{i, BSV})$.

The other PK parameters followed a lognormal distribution: $P_i = TVP \times \exp(\eta_{i, BSV})$; where F_i , and P_i represent the individual parameter estimate for individual i , TVF and TVP represent the typical population parameter estimate and $\eta_{i, BSV}$ represents the BSV, which is distributed following $N(0, \omega^2)$.

The residual error was described by a combined error model (SD method) : $C_{obs,ij} = C_{pred,ij} + (a + b * C_{pred,ij}) * \varepsilon$; where $C_{obs,ij}$ or $C_{pred,ij}$ respectively represent the observation or prediction for the i th subjects and j th measurement; a and b respectively represent the additive and proportional components of the residual error; ε fixed at 1 for the residual variability.

Models were evaluated and compared using numerical criteria, such as Objective Function Value (OFV), precision of parameters as reflected by Residual Standard Error (RSE). Moreover, plausibility of parameters estimates, covariance matrix and goodness-of-fit (GOF) plots were assessed for model validation. GOF plots included observed concentrations (DV) versus population (PRED) or individual (IPRED) predicted concentrations, conditional weighted residuals (CWRES) versus time or concentrations, and simulation-based tools such as visual predictive checks (VPC). Diagnostic graphics, exploratory analyses, and postprocessing of NONMEM outputs were performed using Pirana (version 2.9.7, Certara in Princeton, USA) with the support of PsN version 4.8.1.¹²

APPLICATION OF THE POP-PK MODEL TO AN EXTERNAL POPULATION

Based on the pop-PK model, sorafenib concentrations in the external population were used to estimate the individual PK parameters using Bayesian approach in NONMEM, by fixing population parameters. The predictivity of the final model was evaluated in the external population from La Timone hospital. The predictive performance was assessed by calculating the bias (Mean prediction error, $MPE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (pred_j - obs_j)$) and precision (mean absolute percentage error, $MAPE = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \left[\left(\frac{|(pred_j - obs_j)|}{obs_j} \right) \times 100 \right]$) of individual predictions and verifying the distribution of Normalized prediction distribution errors (NPDE). The model was considered as satisfactorily predictive in the external population if $MAPE < 25\%$, NPDE follow a $N(0,1)$ distribution^{13,14} and MPE is less than the LLOQ.

EXPLORATION OF EXPOSURE-TOXICITY RELATIONSHIP

Individual PK parameters estimated in the external population were used to simulate the exposure to sorafenib over the course of the treatment in R studio (R Project, Austria) with the support of mlxR package (Lixoft, France). Exposure parameters, such as area under the curve (AUC_{0-12h}), trough concentration (C_{trough}), and peak concentration (C_{max}), were then extracted from the PK curves using the PKNCA package¹⁵, after the last dose received before dosing regimen change or treatment withdrawal.

The relationships between exposure parameters and toxicities or response were explored using Analysis Of Variance (Anova) test (for the differences between two or more means), Mann-Whitney U test (for the non-normality distribution) and Area Under the Receiver Operating Characteristics (AUROC) analysis with the support of ROCR package, version 1.0-7¹⁶ in R studio.

APPLICATION TO THERAPEUTIC DRUG MONITORING

The potential of a TDM approach combined with individual PK parameters Bayesian estimation were accessed in the 12 patients having experienced severe toxicities with a sorafenib recommended initial dose (400 mg B.I.D). The first concentration measurement was used to estimate individual PK parameters. A series of dosing regimen scenari were compared in terms of sorafenib exposure. A toolkit was developed in R with Shiny interface and used to simulate the sorafenib PK profiles of these patients for different lower dose regimen: 600 mg once daily (Q.D), 600mg (400 mg and 200mg) daily, 400 mg Q.D, 200 mg B.I.D, 200 mg Q.D, 200 mg *q2d*). The most appropriate dosing regimen determined was the maximum dose per day that led to the value of toxicity marker at steady state below the threshold determined in the early phase. The subsequent time interval before these toxicities markers values get below threshold value after applying the dose reduction was recorded. The results were compared with the drug titration written by physician in the patient's medical history

Moreover, a limited sampling strategy to re-estimate individual PK parameters of these 12 patients was developed by testing different combinations of the simulated C_{trough} after treatment initiation. The limited sampling strategy defined would allow an early estimation of individual PK parameters and subsequent dosing individualization, to avoid overexposure on these patients.

Results

PATIENTS AND DATA

The reference population included 267 outpatients treated with sorafenib between 2008 and 2018 in seven French hospitals. Patients were treated with doses ranging from 200 to 5200 mg in a B.I.D regimen of sorafenib. The median (range) follow-up duration was 60 (15-1997) days. 1310 concentrations were available, with 1 to 49 samples per patient. The median (range interval between the first and the last sample for one patient was 84.25 (0.51981) days.

The external population consisted in 21 patients treated with sorafenib in La Timone hospital between 02/2017 and 04/2019 for hepatocellular carcinoma (HCC) (n = 18), metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (n = 1) or thyroid cancer (n = 2). Patients were treated with doses ranging from 200 mg Q.D to 800 mg in a B.I.D regimen of sorafenib. The standard sorafenib dosing regimen consisting in 400 mg every 12h was applied as the starting regimen in 15 patients. Four patients started with sorafenib 400 mg every 24h and 2 patients started with sorafenib 200 mg every 24h. The median (range) follow-up duration was 56 (15-684) days. 22 concentrations were available in which only 2 samples obtained from 1 patient.

The distribution of sampling times in the reference and the external population is displayed in the Figure, Supplemental Digital Content 1.

Table 1: Severe toxicities on 21 patients at Timone hospital

OBSERVED TOXICITY	NUMBER (%)
Digestive	3 (10.71)
Hand-foot skin reaction	7 (25.00)
High blood pressure	4 (14.29)
Asthenia	6 (21.43)
Aggravating Jaundice	1 (3.57)
Alopecia	1 (3.57)
Mucositis	1 (3.57)
Anorexia	1 (3.57)
Not characterized	4(14.28)
Total	28 (100)

Severe toxicities that led to a dose reduction or treatment withdrawal were recorded in Table 1. The most frequent severe toxic events were HFSR (25 % of patients with grade ≥ 3). Disease status 3 months after each dose adaptation was assessed by verifying the results of an IRM, the level of AFP and the result documented in the multidisciplinary consultation meeting. There were 8 patients with stable disease and 10 patients progressed (missing this information in 3 patients).

POPULATION PHARMACOKINETIC MODEL

Finally, a 1-compartment structural model with first-order absorption and linear elimination described the data satisfactorily. The inverse non-linearity dose-related and the decline over time were accounted on the bioavailability (F1) in this model, by the following equation:

$$F1 = Fmax * \left(1 - \frac{DOSE^n}{D50^n + DOSE^n}\right) * (1 - delta * (1 - e^{-lambda*TIME/720}))$$

Where

- F1: Bioavailability
- Fmax: Maximum value of bioavailability
- D50: Dose level with half of bioavailability (mg)
- delta: maximum effect of time in bioavailability (%)
- lambda: first order decay constant (month⁻¹)
- Fmax was tested and fixed to ensure the estimation of other parameters were identifiable.

The parameter estimates of the terminal model are listed in the Table 2.

Inclusion of a bioavailability coefficient F1 which was depending on dose and time decreased OFV by 383.01 points compared to model without F1 (or F1 fixed at unity) and improved the GOF plots. The between subject variability for KA was not well estimated with a big value. Different mixture models were then tested on KA to explore the possibility of an unknown covariate (like food's effect, age, sex...) that might correct this problem. However, no improvement was achieved in the result and it was fixed to 1 in the final model.

Overall, all parameters of this model were well estimated with an RSE lower than 30%, except for KA (35.9%) and Add.RE (40.1%).

Figure 1 shows that the model correctly fits the data, except for the higher concentrations, particularly above 10 mg/L, which tend to be underpredicted, as shown by the trend line in Figure 1a and 1c.

Table 2: Typical Parameter estimate of sorafenib

Theta	Estimate	RSE (%)
CL (L/h)	1.41	9.4
V (L)	50.3	21.1
KA (h^{-1})	0.635	35.9
Fmax (FIX)	0.44	-
n	1.39	8
Prop.RE	0.393	6.5
Add.RE (mg/L)	0.274	40.1
lambda ($month^{-1}$)	0.115	19.8
delta (%)	0.429	5.9
D50 (mg)	439	14.1
BSV CL	44.4	12.8
BSV V	93.7	28.2
BSV KA	100 (FIXED)	
Correlation (%) ETACL-ETAV	44	

CV: coefficients of variation; RSE: Relative standard error; BSV: between subjects variability; D50: Dose level with a decrease of 50% bioavailability (mg); lambda: first order decay constant ($month^{-1}$); delta: maximum effect of time on bioavailability (%); Prop.RE: proportional residual error; Add.RE: Additive residual error (mg/L); KA: Absorption rate constant(h^{-1}); CL: Clearance (L/h); V: Volume (L); Fmax: Maximal value of bioavailability

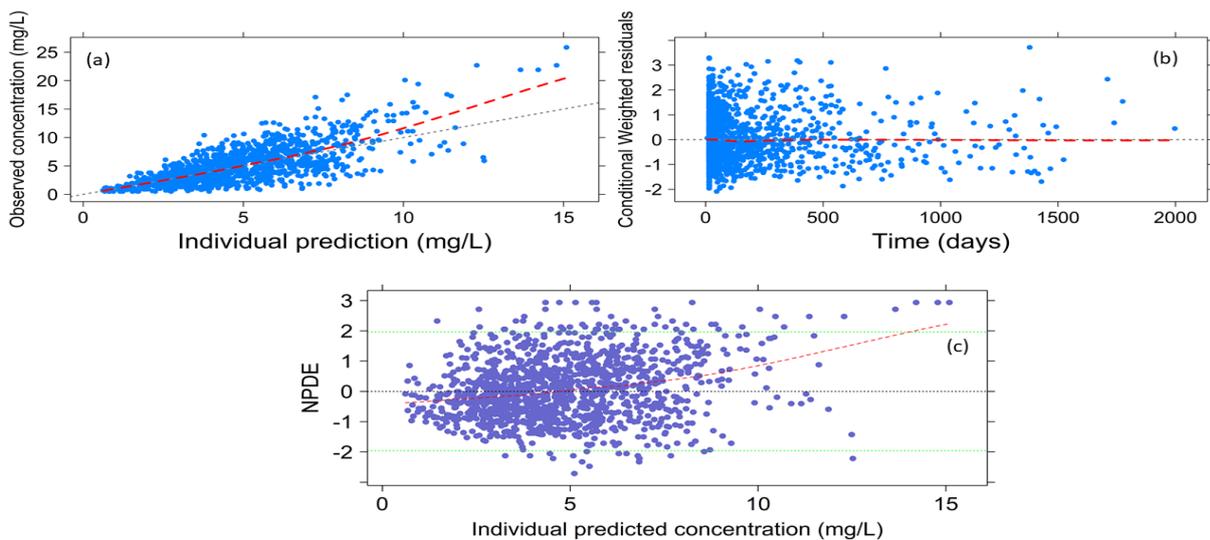


Figure 1: Goodness of fit plots: observed concentrations versus individual predicted concentrations (a); Conditional weighted residuals versus time (b); Normalized prediction distribution errors versus individual predicted concentrations (c).

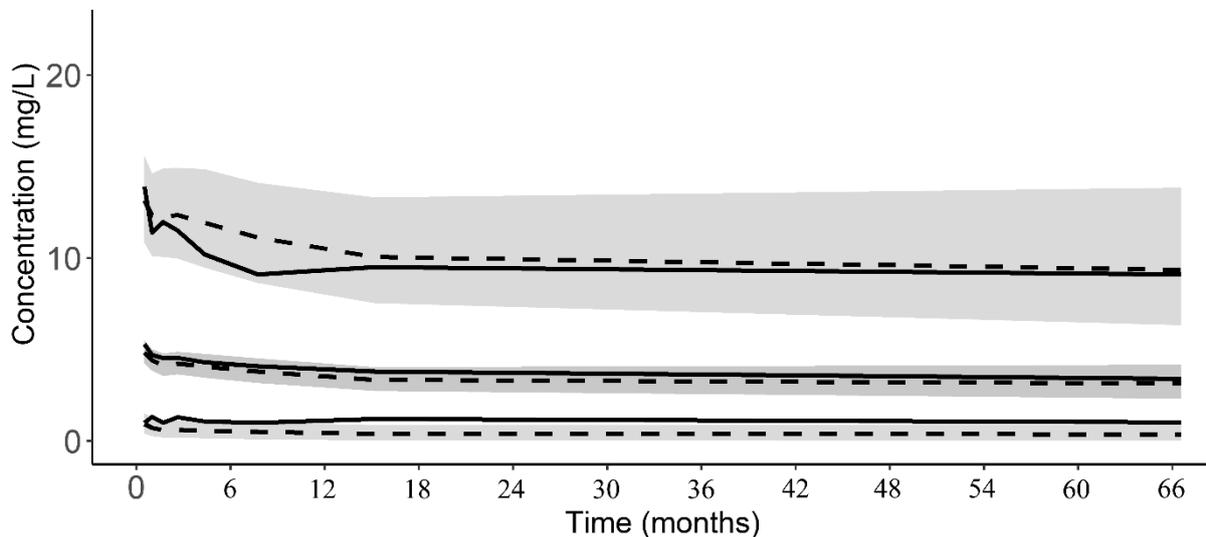


Figure 2: Visual predictive check of the final model from 2000 simulations. The continuous lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles of the observed data. The dashed lines represent the 5th, 50th and 95th percentiles of the simulated data. Shaded areas represent 95% confidence interval of each percentile of the simulated data.

In the CWRES versus time graph (Figure 1b), most values (98%) are contained between -2 and +2 and the trend line is close to zero, which is satisfactory. The same conclusions can be drawn from the NPDE versus IPRED graph for concentrations below 10 mg/L.

The final model was used to simulate 2000 replicates of the original data set. The VPC displayed in Figure 2 shows satisfactory model performance since the simulated percentiles are close to the observed percentiles. The observed percentiles lay within the 95% CI of the simulated percentiles, except for the lower percentile, which is higher for observations than for simulations, suggesting that variability might have been slightly over-estimated. In general, this plot provides a clean view that the final pop-PK model was well fitted and sufficient to describe the pharmacokinetics in this population.

APPLICATION OF THE POP-PK MODEL TO AN EXTERNAL POPULATION

The final pop-PK model was used to estimate the individual PK parameters of the 21 patients included in the external population, using a Bayesian approach. The predicted concentrations were close to the observations (see Figure, Supplemental Digital Content 2).

The MPE value was 185.5909 ng/mL, showing a negligible bias in comparison with LLOQ of the assay analyze (500 ng/mL). Indeed, the MAPE was of 20.05 %, which is < 25% and shows good precision of the predictions.

The distribution of NPDE was consistent with a normal distribution, with mean zero and variance (see Figure, Supplemental Digital Content 2) as confirmed by the Shapiro-Wilk normality test which gave a p value of $p = 0.927$. These results confirmed that the developed pop-PK model allowed a good prediction of concentrations in the external population based on TDM data.

EXPLORATION OF EXPOSURE-TOXICITY RELATIONSHIP

The median (range) of AUC_{0-12h} and C_{trough} were higher when severe toxicities were reported than when no toxicity occurred: 83.9 (18.4-213.3) mg*h/L vs 28.1 (20.4-131.8) mg*h/L , 6.2 (0.9-16.4) mg/L vs 1.8 (1.2-10.18) mg/L respectively (see Figure, Supplemental Digital Content 3).

Area Under the Receiver Operating Characteristics (AUROC) analysis, AUC_{0-12h} and C_{trough} were considered as the toxicity markers, with $AUC > 0.75$ significantly different with 0.5 {value of an uninformative test} (see Figure, Supplemental Digital Content 3). It means, we have more than 75% chance distinguishing between a case with severe toxicities or no severe toxicities when we use these markers. The thresholds of severe toxicity corresponding with AUC_{0-12h} and C_{trough} were extracted from plots of sensitivity and specificity (ROC curves - Figure 3): 40.43 mg*h/L for AUC_{0-12h} and 2.99 mg/L for C_{trough} .

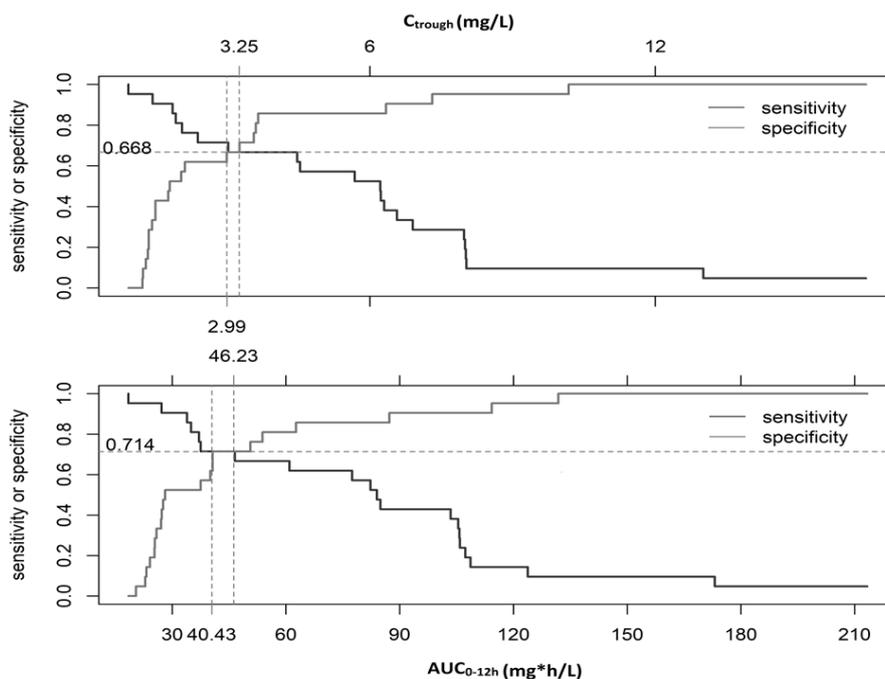


Figure 3: The plots of sensitivity and specificity when AUC_{0-12h} and C_{trough} were used to detect a case with severe toxicities or no severe toxicities

Sorafenib exposure (mean \pm SD) was higher in patients with stable status than in patients with progressing disease: 72.56 ± 42.70 vs 47.49 ± 25.28 mg*h/L for AUC_{0-12h}, 4.40 ± 3.02 vs 3.67 ± 2.42 mg/L for C_{trough}, 5.78 ± 3.23 vs 4.86 ± 2.85 mg/L for C_{max} (see Figure, Supplemental Digital Content 3). However, the difference was not significant ($p > 0.1$)

APPLICATION TO DRUG THERAPEUTIC MONITORING

Based on the PK profile simulated of 12 patients, AUC_{0-12h} and C_{trough} values at the steady state were above the threshold values for severe toxicities for all of 12 patients, with 105.4 (62.51-211.89) mg*h/L and 4.4 (3.02-8.24) mg/L respectively. These results allow to confirm that the severe toxicities will be occurred on these patients with the dosing regimen recommended. For each patient, the most appropriate dosing regimen, and the subsequent time interval before AUC_{0-12h} and C_{trough} values get below threshold value after applying the dose reduction are displayed in Table 1- Supplemental Digital Content 4. For 3 patients, the optimal dosing regimen determined based on the model was consistent with the empirical

adjustment, but the time above threshold was long (from 6 days to ~15 months). In the 8 other patients, the dose was not sufficiently reduced, leading to further toxicities and treatment withdrawal, which might be explained by the clinician willing to avoid underexposure.

A limited sampling strategy by using the simulated C_{trough} at 24h, 72h, 120h after treatment initiation was chosen because the individual parameter estimates were similar to the values obtained based on observed concentrations from TDM, the difference being inferior to 10%.

Discussion

The present work is the first pop-PK study of sorafenib conducted in a large population of adult outpatients treated for solid tumors. Indeed, 1310 concentrations collected from TDM data of 267 patients were included in the study. Two pop-PK model of sorafenib have been published so far in adult patients, including respectively 111 patients involved in phase I and II clinical trials¹⁷ and 71 outpatients.¹¹ An additional pop-PK model was recently published in a pediatric population.¹⁸

Compared to other studies, the follow-up was particularly long in our population, with 102 patients (39%) being followed-up for more than 3 months, and 12% for more than 12 months. The long follow-up allowed us to describe for the first time a time-varying bioavailability for sorafenib, resulting in a maximum reduction of bioavailability of 67.8% after 12 months. Moreover, the wide variety of doses (from 200 to 5200mg B.I.D) allowed to estimate the effect of dose on sorafenib's bioavailability. Non-stationarity and non-linearity of sorafenib's bioavailability had been described before,^{6,11} but were never included in a pop-PK model so far. Indeed, a significant decline of AUC_{0-12h} over time was previously observed, from 102 mg*h/L at day 15 to 63 mg*h/L at day 120 ($p < 0.01$, without dose adjustment).¹¹ In our study, we estimated a first order decay constant of 0.115 month^{-1} , with a maximum 42.9 % reduction of sorafenib bioavailability. This time-dependent reduction of bioavailability could result from various mechanisms, such as overexpression of drug efflux pumps (ABCG2) in the gut, autoinduction of sorafenib metabolism by CYP3A4/5, or increase of UGT1A9 liver expression under long-term treatment.^{7,8,19-21}

After serial tests, a 1-compartment structure model with first-order absorption and linear elimination, including a dose- and time-depending bioavailability parameter, was selected based on numerical and graphical validation criteria. This simple model, as compared to previous more complex sorafenib pop-PK models^{11,17} will likely be more suitable for TDM

applications.²² The distribution volume (50 L) and elimination rate constant ($K_e = 0.028 \text{ h}^{-1}$) determined from Clearance and Volume were consistent with the estimates in Hornecker, M. *et al.*,¹¹ 41 L and 0.04 h^{-1} respectively. To compare with the study of Jain, L *et al.* in which sorafenib 200 mg or 400 mg was administered twice daily, the apparent volume (V/F) and clearance (CL/F) were calculated of 152-316 L and 4.27-8.87 L/h, respectively. These results are in the same range as the published values¹⁷ of 196-232 L (V/F) and 6.98 -10.7 L/h (CL/F) in Jain, L *et al.* The high inter-individual variability observed in our study, with CV of clearance and distribution volume of 44.4% and 93.7% respectively, was typically higher than the published results of 18% and 68.7% in study of Jain, L *et al.* This more variability may be explained by the patient population in our study that were not selected for the purpose of a clinical trial as in the study of Jain *et al.*

A bias was present in the final model (Figure 1), with under-prediction of the highest concentrations, above 10 mg/L. The model could have been improved by including covariate information, such as food intake, which is known to influence the absorption of sorafenib,^{4,6} but appropriate covariate information was not available in the retrospective routine TDM database. Similarly, sampling times were based on toxicity events and not optimal for estimation of PK parameters. However, GOF plots and VPCs showed satisfactory patterns, and the model parameters were estimated with acceptable precision, with RSE < 30% except for KA (35.9%) and the additive error component (40.1%). Therefore, the pop-PK model appears suitable to predict C_{trough} and AUC_{0-12h} .

The developed pop-PK model was subsequently applied in order to evaluate the exposure-toxicity relationship in an external population, based on TDM data and on reports of toxic events. The external validation in La Timone Hospital patients further confirmed the

reliability of the final pop-PK model to estimate the individual PK parameters and predict the plasma concentrations of sorafenib based on TDM data.

HFSR, hypertension, and digestive toxicities (mostly diarrhea) were the most frequent side effects of sorafenib in La Timone Hospital patients, in line with available literature,^{4,6-8} and led to dose titration and treatment withdrawal for some individuals.

Based on ROC curves, a threshold of 40.43 mg*h/L for AUC_{0-12h} could be considered as a superior limit for exposure, in order to reduce the risk of severe toxicities. A similar trend was observed by Shimada *et al.*, 2015²³: AUC over 7 days of sorafenib treatment was higher in the eight patients which experienced dosage reduction or treatment withdrawal (median (range) 20 (5-32) mg*day/L, equivalent to $20 \times 24 / 14 = 34.3$ mg*h/L over 12h) than in the 17 patients who did not (10 (6–21) mg*day/L, equivalent to 17.1 mg*h/L over 12h). Similarly, in Boudou *et al.*,⁸ median AUC_{0-12h} preceding severe toxicity in patients experiencing grade 3-4 adverse events (including HFSR, diarrhea and hypertension) was significantly higher than that observed in the remaining patients (61.9 mg*h/L vs 53 mg*h/L, $p = 0.017$). Exposure levels were similar to our results, but the difference between groups was lower than in the present study.

Similarly, to AUC, the impact of C_{trough} on adverse effects has been explored. Based on ROC curves, a threshold C_{trough} value of 2.99 mg/L was obtained. Maintaining patients below this level should help to reduce the risk of severe toxicities. A very close threshold value of 3.2 mg/L was found to split patients in two groups in another study⁶: 37.5% of patients with C_{trough} at steady state (C_{trough SS}) ≥ 3.2 mg/L experienced HFSR compared to 28.6% of patients with C_{trough SS} < 3.2 mg/L. In two other studies in adult patients, a threshold C_{trough SS} of 5.78 mg/L⁷ and around 5.0 mg/L⁹ was observed for occurrence of grade ≥ 2 HFSR. In addition, a threshold of C_{trough SS} of 4.78 mg/L was reported for hypertension.⁷

The potential application of final pop PK model and the threshold of toxicity were demonstrated by using a series of simulation scenario. Compared to the empirical dosing regimen adjustment currently performed in routine practice, a model-informed dosing regimen adjustment would allow patients to be kept in the therapeutic window more rapidly and efficiently and avoid unnecessary treatment withdrawal, by providing clinicians a rationale to sometimes dramatically reduce doses on 11 over 12 cases. A limited sampling strategy were proposed by using the simulated C_{trough} of the first three days after treatment initiation at 24h, 72h, 120h. The results obtained confirm that an early limited sampling strategy combined to the developed pop-PK model would allow appropriate individual PK parameters estimation and dosing adjustment and could help preventing the occurrence of unnecessary treatment-related toxicities.

Listing of Supplemental Digital Content

Supplemental Digital Content 1.

Figure that illustrates the observed sorafenib concentration (a) and observed sorafenib concentration in log scales (b) versus time after last dose and distribution of sampling times (c, % of the total samples in the time interval) in the reference population (left panel) or in the external population (right panel). pdf

Supplemental Digital Content 2.

Figure that illustrates the predictive performance of the model in 21 external patients. Dashed lines represent the trend lines. Black solid lines represent an identity line. (a) Individual predicted versus observed concentrations; (b): Normal Q-Q plot of normalized predicted distribution errors (NPDE); (c): Detrended normal Q-Q plot of NPDE. pdf

Supplemental Digital Content 3.

Figure that the illustrates exposure-toxicity and exposure-efficacy relationships based on AUC_{0-12h} (Left panel) and C_{trough} (Right panel). (a) Box plots of the exposure parameters (AUC_{0-12h} , C_{trough}) in patients with and without severe toxicities; (b): Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of AUC_{0-12h} and C_{trough} ; (c): Box plots of the exposure parameters (AUC_{0-12h} , C_{max}) in patients with and without a progressing disease. pdf

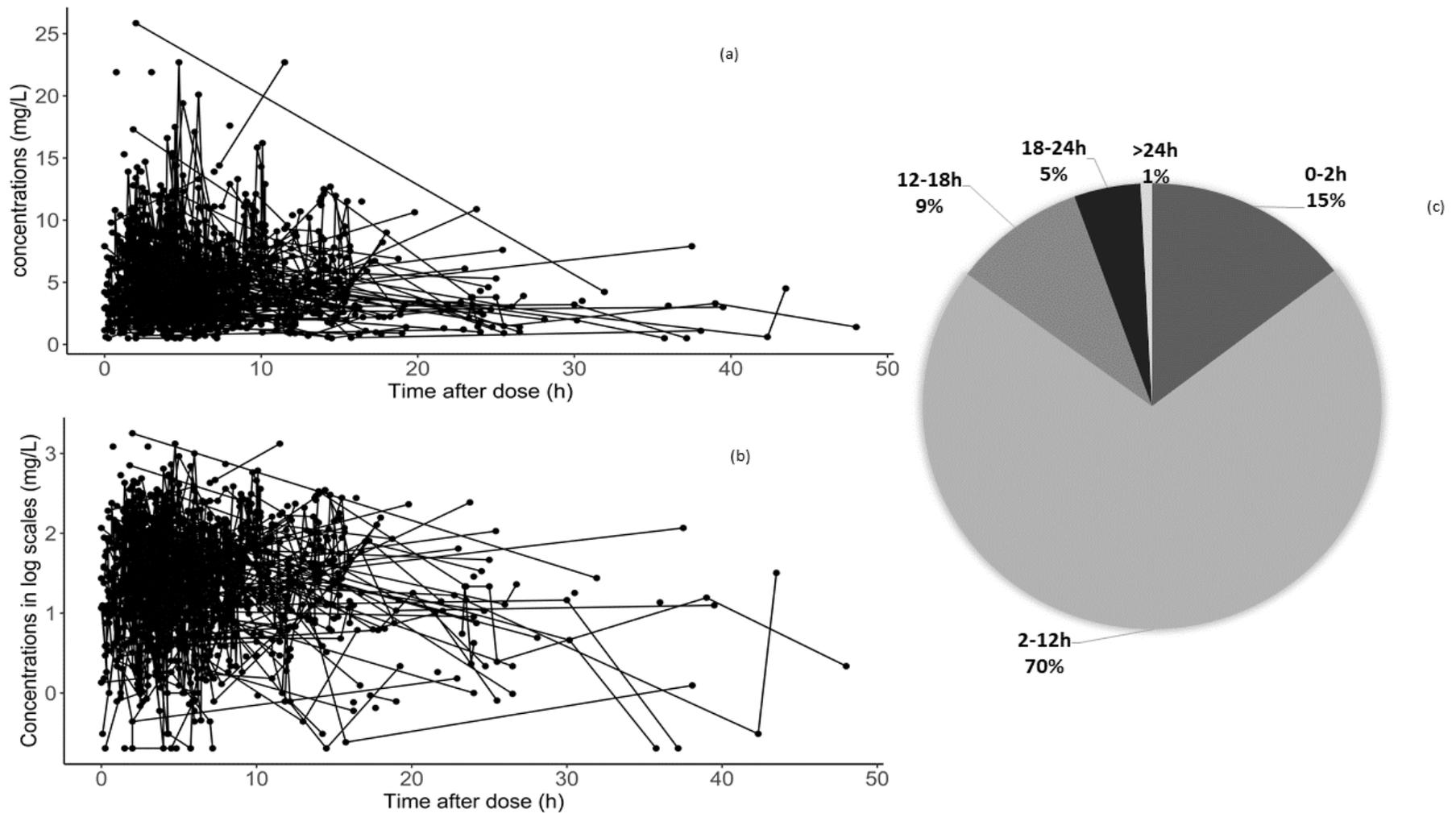
Supplemental Digital Content 4.

Table that illustrates the proposed dose for 12 patients with severe toxicities at recommended initial dose (based on individual PK parameters estimated from the 1st blood sample). docx

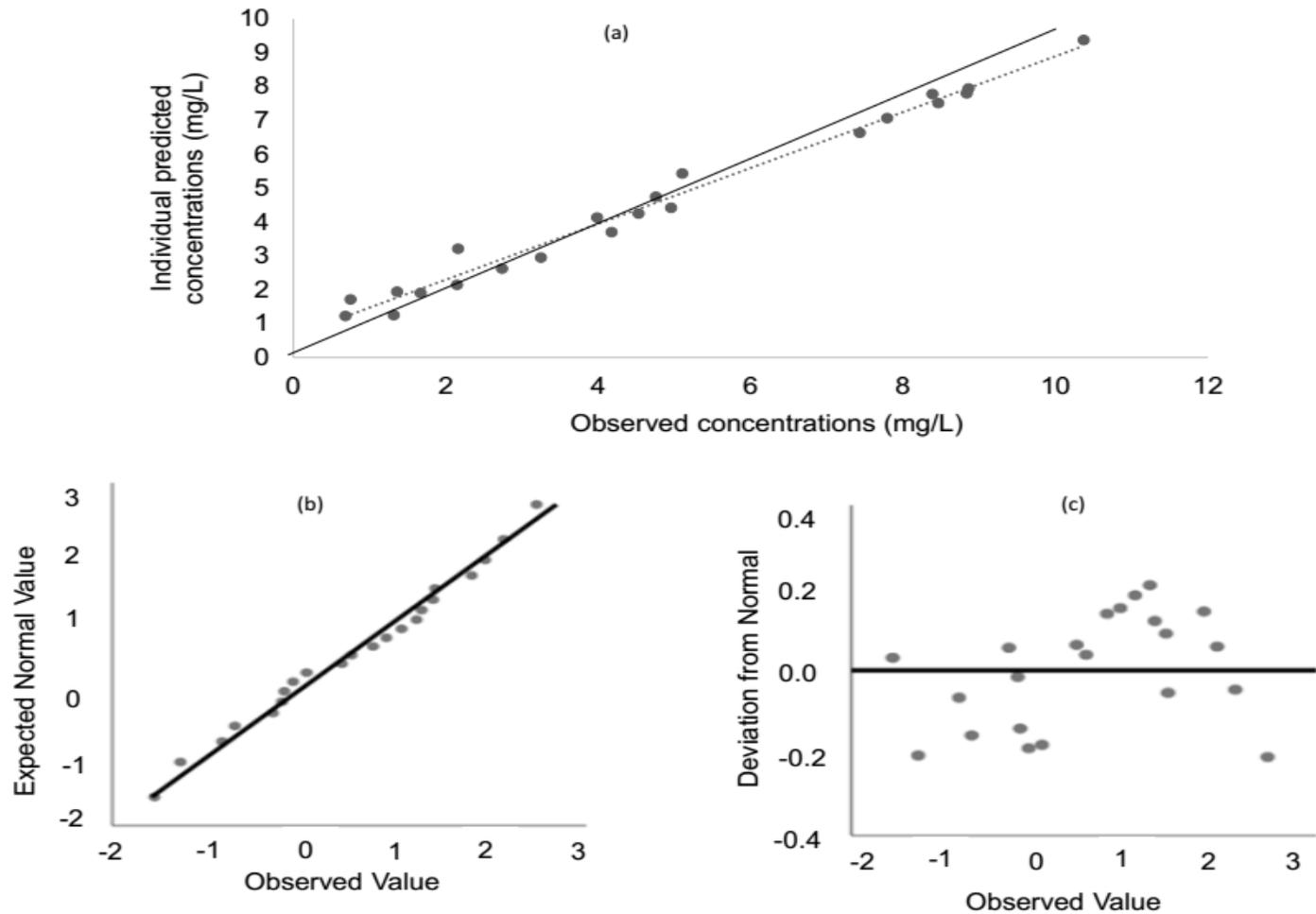
References

1. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(5):965-972.
2. Awada A, Hendlisz A, Gil T, et al. Phase I safety and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumours. *Br J Cancer*. 2005;92(10):1855-1861.
3. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res*. 2004;64(19):7099-7109.
4. Inc. BHP. Label: NEXAVAR- sorafenib tablet, film coated December 22, 2017; <https://www.dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b50667e4-5ebc-4968a646-d605058dbef0>.
5. Strumberg D, Clark JW, Awada A, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary antitumor activity of sorafenib: a review of four phase I trials in patients with advanced refractory solid tumors. *Oncologist*. 2007;12(4):426-437.
6. EMC. Nexavar, INN-sorafenib : Scientific dicussion. 2007; http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion__Variation/human/000690/WC500027710.pdf.
7. Fukudo M, Ito T, Mizuno T, et al. Exposure-toxicity relationship of sorafenib in Japanese patients with renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(2):185-196.
8. Boudou-Rouquette P, Ropert S, Mir O, et al. Variability of sorafenib toxicity and exposure over time: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Oncologist*. 2012;17(9):1204-1212.
9. Karovic S, Shiuan EF, Zhang SQ, Cao H, Maitland ML. Patient-Level Adverse Event Patterns in a Single-Institution Study of the Multi-Kinase Inhibitor Sorafenib. *Clin Transl Sci*. 2016;9(5):260-266.
10. Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH, Huitema ADR, Steeghs N. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(9):1309-1318.
11. Hornecker M, Blanchet B, Billefont B, et al. Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors: a population model. *Invest New Drugs*. 2012;30(5):1991-2000.
12. Lindbom L, Pihlgren P, Jonsson EN. PsN-Toolkit--a collection of computer intensive statistical methods for non-linear mixed effect modeling using NONMEM. *Comput Methods Programs Biomed*. 2005;79(3):241-257.
13. Babar Z-U-D. *Encyclopedia of Pharmacy Practice and Clinical Pharmacy*. 2018.
14. Joel S, Owen F-K, Jill. *Introduction to Model Evaluation. Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models*2015:212-231.
15. Buckeridge WSDaSDaC. Simple, Automatic Noncompartmental Analysis: The PKNCA R Package. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2015;42(1):11-107,S165.
16. T. TSaOSaNBa, Lengauer. Visualizing the Performance of Scoring Classifiers. *Bioinformatics*. 2015;21(20):7881.
17. Jain L, Woo S, Gardner ER, et al. Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours. *British journal of clinical pharmacology*. 2011;72(2):294-305.
18. Inaba H, Panetta JC, Pounds S, et al. Sorafenib population pharmacokinetics and skin toxicities in children and adolescents with refractory/relapsed leukemia or solid tumor malignancies. *Clinical Cancer Research*. 2019: clincanres.0470.2019.
19. Chatelut E, Bruno R, Ratain MJ. Intraindividual Pharmacokinetic Variability: Focus on Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(6):956-958.
20. Arrondeau J, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Sorafenib exposure decreases over time in patients with hepatocellular carcinoma. *Invest New Drugs*. 2012;30(5):2046-2049.

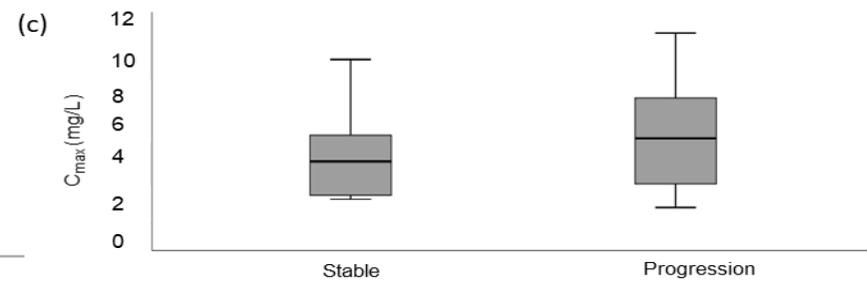
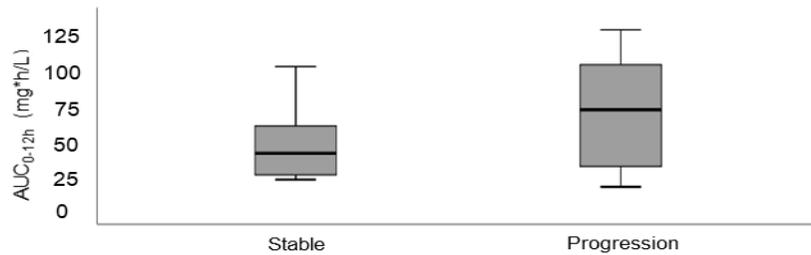
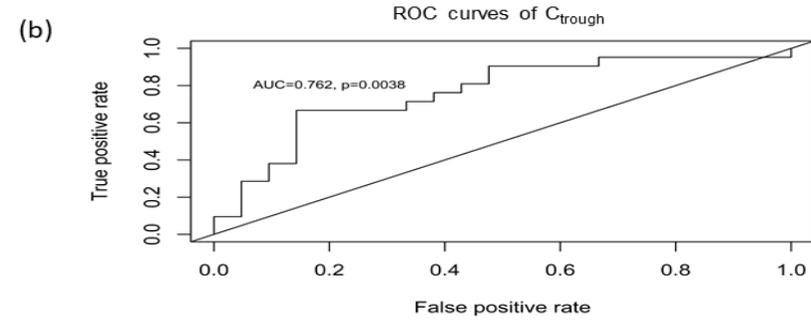
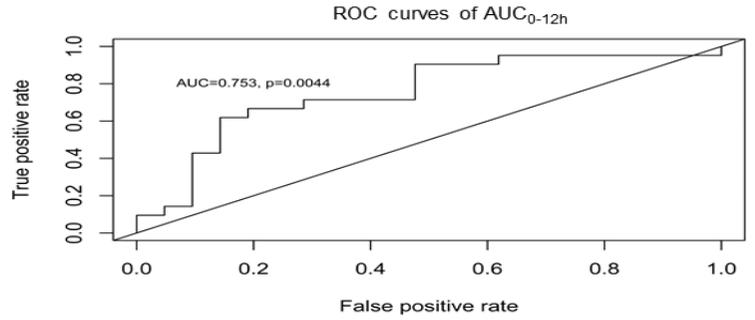
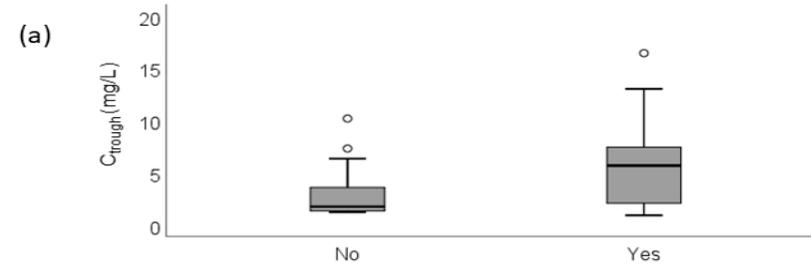
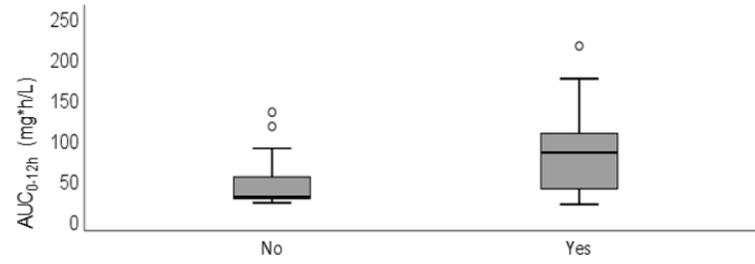
33. Tlemsani C, Huillard O, Arrondeau J, et al. Effect of glucuronidation on transport and tissue accumulation of tyrosine kinase inhibitors: consequences for the clinical management of sorafenib and regorafenib. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(5):785-794.
34. Hai LB, Mbatchi L, Gattacceca F, et al. Pharmacogenetics and pharmacokinetics modeling of unexpected and extremely severe toxicities after sorafenib intake. *Pharmacogenomics.* 2020;21(3):173-179.
35. Shimada M, Okawa H, Kondo Y, et al. Monitoring Serum Levels of Sorafenib and Its N-Oxide Is Essential for Long-Term Sorafenib Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *The Tohoku journal of experimental medicine.* 2015;237(3):173-182.



Supplemental Digital Content 1. Figure that illustrates the observed sorafenib concentration (a) and observed sorafenib concentration in log scales (b) versus time after last dose and distribution of sampling times (c, % of the total samples in the time interval) in the reference population (left panel) or in the external population (right panel).



Supplemental Digital Content 2. Figure that illustrates the predictive performance of the model in 21 external patients. Dashed lines represent the trend lines. Black solid lines represent an identity line. (a) Individual predicted versus observed concentrations; (b): Normal Q-Q plot of normalized predicted distribution errors (NPDE); (c): Detrended normal Q-Q plot of NPDE



Supplemental Digital Content 3. Figure that illustrates exposure-toxicity and exposure-efficacy relationships based on AUC_{0-12h} (Left panel) and C_{trough} (Right panel). (a) Box plots of the exposure parameters (AUC_{0-12h} , C_{trough}) in patients with and without severe toxicities; (b): Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of AUC_{0-12h} and C_{trough} ; (c): Box plots of the exposure parameters (AUC_{0-12h} , C_{max}) in patients with and without a progressing disease

Table 1: Proposed dose for 12 patients with severe toxicities at recommended initial dose

(based on individual Pk parameters estimated from the 1st blood sample)

ID	Proposed Dosing regimen [time above threshold (days)]		Empirical dosing regimen adjustment
	$C_{\text{trough}} = 2.99$ mg/L	$AUC_{0-12h} = 40.43$ mg*h/L	
2	600 mg Q.D [167]	600 mg Q.D [6]	<ul style="list-style-type: none"> - 2 months (400 mg B.I.D) - Stopped due to a severe toxicity
3	200 mg Q.D [6]	200 mg Q.D [11]	<ul style="list-style-type: none"> - 3.5 months (400 mg B.I.D, 400 mg Q.D) - Still severe toxicities, stopped
4	400 mg Q.D [15]	200 mg Q.D [6]	<ul style="list-style-type: none"> - > 15 months (progressively titrated from 400 mg B.I.D to 200 mg Q.D, and then increases to 400 mg Q.D (> 1 month), upscale to 600 mg Q.D) - Waiting for the tolerance
5	200 mg Q.D [8]	200 mg Q.2D [5]	<ul style="list-style-type: none"> - 400 mg B.I.D (5 days), stopped (5 days) - 400 mg daily (good tolerance)
7	200 mg Q.2D [4]	200 mg Q.3D [10]	<ul style="list-style-type: none"> - > 2 months (400 mg B.I.D, 400 mg Q.D) - Still severe toxicity, stopped - Switched to Stivarga

8	400 mg Q.D [3]	200 mg Q.D [4]	<ul style="list-style-type: none"> - 400 mg B.I.D (1 month), stop (1 week), pass to 400 mg Q.D - Good tolerance
10	400 mg Q.D [3]	400 mg Q.D [9]	<ul style="list-style-type: none"> - 400 mg B.I.D (15 days); pass to 200 mg B.I.D - Good tolerance
14	200 mg Q.D [8]	200 Q.2D [7]	<ul style="list-style-type: none"> - 8 months (400 mg B.I.D, stopped, 400 mg Q.D) - Stopped due to severe toxicity - 400 mg B.I.D (due to progression -1 month), pass to 400 mg Q.D, still severe toxicity
15	600 mg Q.D [7]	200 mg Q.D [5]	<ul style="list-style-type: none"> - 400 mg B.I.D (1 month), - Stopped definitively, due to severe toxicity
18	200 mg Q.D [7]	200 mg Q.2D [5]	<ul style="list-style-type: none"> - 15 days (400 mg B.I.D, 400 mg Q.D) - Stopped due to severe toxicity
20	200 mg Q.D [5]	200 mg Q.D [10]	<ul style="list-style-type: none"> - 22 days (400 mg B.I.D stopped (1 week), 600 mg daily) - Still severe toxicity - Switched to Levima

21	200 mg Q.2D	200 mg Q.3D [6]	- > 1 month (400 mg B.I.D, 400 mg Q.D)
	[167]		- Still severe toxicity

Supplemental Digital Content 4. Table that illustrates the proposed dose for 12 patients with severe toxicities at recommended initial dose (based on individual Pk parameters estimated from the 1st blood sample). Q.D: once a day, Q.2D: once every two days, Q.3D: once every three days, B.I.D: twice a day.

I.4. Discussion

Pour le pazopanib, le modèle structurel comportait un compartiment unique, avec une absorption et une élimination d'ordre 1, et était bien ajusté aux données cinétiques de pazopanib, des données éparses provenant de patients ambulatoires en situation clinique réelle. Grâce aux données PK de ces patients traités à des posologies très variées (200-1600 mg *qd*) et suivis sur une longue période (6,25 -1041 jours), les effets de la dose et du temps de traitement ont été quantifiés et intégrés dans le paramètre de biodisponibilité du modèle final. Ces effets n'ont pas été observés dans les études précédents d'Imbs, mais l'ont été dans les études de Yu (2017) et Sternberg (2018) [154-157]. La valeur de l'OFV obtenue en utilisant le modèle final a diminué de 193 points en comparaison avec le modèle structurel utilisé dans les publications précédents d'Imbs *et al* [154, 155] appliqué à nos données. Les paramètres du modèle final ont été estimés avec précision, particulièrement pour les effets fixes de population (RSE de 2,8% à 13,8 %). Des variabilités élevées entre les individus ont été obtenues, avec des CV de 45,2%, 63,9% et 48,5% pour CL, V, KA respectivement, en ligne avec les études précédentes (30-140%) [154-157]. La valeur moyenne de demi-vie était de 34,2 h. Cette valeur est comparable avec la valeur publiée dans la littérature de 30,9 h [15]. Comme le montrent les graphiques diagnostiques, le modèle final est bien adapté et suffisant pour décrire la PK dans cette population. Il pourra être utilisé pour prédire les PK individuelles dans le cadre du STP et explorer les relations entre les expositions au pazopanib et ses toxicités ou son efficacité.

Pour le dasatinib, en revanche, aucun modèle n'a permis de bien décrire les données PK observées. Le nombre limité de points de PK à l'état d'équilibre (120 concentrations pour 83 patients), une large variabilité des valeurs mesurées particulièrement pendant la phase d'absorption et l'absence de covariables disponibles peuvent expliquer les difficultés rencontrées pour développer un modèle PK-Pop du dasatinib dans cette population, comme le confirment les travaux méthodologiques présentés dans la deuxième partie de la thèse.

Pour le sorafénib, les travaux avaient pour but de conduire une analyse de population chez des patients suivis en ambulatoire, hors du cadre des essais cliniques, afin de s'appuyer sur un modèle PK-Pop pour l'interprétation des données de STP et le pilotage des posologies, et de répondre ainsi aux attentes des cliniciens en termes d'outils d'aide à la décision.

Dans un premier travail, l'analyse PK, combinée avec une analyse pharmacogénétique, a permis de documenter les toxicités inattendues, extrêmement graves et persistantes malgré

les réductions de dose, observées chez un patient après la prise de sorafénib. Sur la base du modèle PK-Pop, l'exposition au sorafénib de ce patient a été simulée. Les simulations suggèrent que tous les doses supérieurs à 200 mg *q2d* ont conduit à des niveaux d'exposition bien plus élevés que l'ASC₀₋₁₂ médiane de 61,9 mg*h/L associée à des toxicités précoces avec le sorafénib [118], ce qui explique pourquoi le patient a subi des toxicités graves lorsqu'il a été traité à la dose standard de 800 mg par jour et pourquoi il a fallu ensuite réduire à plusieurs reprises les doses pour améliorer la tolérance. Chez ce patient, l'ASC₀₋₁₂ de 34,5 mg*h/L, obtenue après une dose de 200 mg tous les 2 jours, était encore associée à des effets secondaires affectant la qualité de vie du patient. Seule la dose de 200 mg tous les 3 jours, qui a conduit à une ASC₀₋₁₂ de 23,8 mg*h/L, a été associée à des toxicités légères et acceptables. De même, une relation entre les concentrations plasmatiques résiduelles de sorafénib à l'équilibre (C_{ss}) et les effets indésirables a été décrite précédemment : une valeur seuil de 3,2 mg/L a permis de répartir les patients en deux groupes : 37,5% des patients avec une C_{ss} ≥ 3,2 mg/L ont présenté une réaction cutanée main-pied contre 28,6% des patients avec une C_{ss} < 3,2 mg/L [112]. Dans deux autres études, un seuil de C_{ss} de 5,78 mg/L [102] et d'environ 5,0 mg/L [168] a été observé pour l'apparition d'une réaction cutanée main-pied de grade ≥ 2. De plus, un seuil C_{ss} de 4,78 mg/L a été signalé pour l'hypertension [102]. Chez notre patient, les C_{ss} avant la dernière dose pour les schémas posologiques 400 mg *bid*, 400 mg *qd*, 200 mg *qd*, 200 mg *q2d*, 200 mg *q3d*, 200 mg *q4d* étaient respectivement de 8,5, 5,53, 4,49, 1,8, 0,97 et 0,574 mg/L. Conformément aux observations faites sur la base de l'ASC₀₋₁₂, les régimes 400 mg *bid* et 400 mg *qd* ont donné lieu à des C_{ss} supérieures au seuil de toxicité, alors qu'elles étaient proches du seuil pour le régime de 200 mg *qd*.

Pour mieux comprendre les toxicités observées chez ce patient, des études pharmacogénétiques ont été menées sur les polymorphismes des gènes UGT1A9 et NR1I2. Les résultats ont montré des polymorphismes génétiques affectant à la fois l'UGT1A9 et le NR1I2. Des mutations supplémentaires dans les gènes codant pour le facteur de transcription PXR régulant les groupes d'enzymes UGT et CYP pourraient expliquer l'altération de la PK et l'explosion des toxicités. Dans cette étude, pour la première fois, plusieurs polymorphismes génétiques du NR1I2 ont été associés à la fois à une surexposition plasmatique et à des toxicités graves lors de la prise de sorafénib.

Dans un deuxième travail, un modèle PK-Pop du sorafénib a été développé grâce aux données PK obtenues dans le cadre du STP chez 267 patients suivis en ambulatoire. Le modèle final retenu comportait un compartiment unique, avec une absorption et une élimination

d'ordre 1. La non-linéarité et la non-stationnarité de l'absorption ont été incluses dans le modèle par le biais d'une corrélation inverse entre le coefficient de biodisponibilité et la dose administrée, et d'une diminution du coefficient de biodisponibilité au cours du temps, respectivement. La non-stationnarité et la non-linéarité de la biodisponibilité du sorafénib avaient déjà été décrites auparavant [112, 153], mais n'ont jamais été incluses dans un modèle PK-Pop jusqu'à présent. En effet, une baisse significative de l'ASC₀₋₁₂ dans le temps a été précédemment observée, de 102 mg*h/L au jour 15 à 63 mg*h/L au jour 120 ($p < 0,01$) sans changement de dose [153]. Dans notre étude, nous avons obtenu une vitesse de décroissance d'ordre 1, avec une constante de vitesse de 0,115 mois⁻¹, et une réduction maximale de 42,9% de la biodisponibilité du sorafénib. Les valeurs typiques (variabilités inter-individuelles exprimées en CV) des paramètres du modèle final ont été étaient de 1,41 L/h (44,4%) pour la clairance, 50,3 L (21,1%) pour le volume de distribution, de 0,635 h⁻¹ (100%, fixé) pour la constante de vitesse d'absorption. Les variabilités inter-individuelles importantes décrites dans les études précédentes [112, 152, 153] sont retrouvées dans notre étude, et justifient l'utilisation du STP en routine pour le sorafénib.

Le modèle PK-Pop du sorafénib a fait l'objet d'une validation externe sur une population de 21 patients traités à l'hôpital de la Timone à Marseille. Dans cette population, le modèle a permis de relier l'exposition des patients aux événements de toxicité. Ainsi, une concentration résiduelle de 2,99 mg/L et une aire sous courbe de 40,43 mg*h/L de 0 à 12h après la prise de sorafénib ont été définies comme des seuils prédictifs de toxicité de grade 3 ou 4. Le maintien des patients au-dessous de ce niveau devrait contribuer à réduire le risque de toxicité grave. Une tendance similaire a été observée par Shimada *et al*, 2015 [169] : l'ASC médiane (intervalle) était plus élevée chez les huit patients qui avaient subi une réduction de la dose ou une interruption du traitement (20 (5-32) mg*jour/L, équivalent à 20*24/14 = 34,3 mg*h/L sur 12h) que chez les 17 patients qui n'en avaient pas subi (10 (6-21) mg*jour/L, équivalent à 17,1 mg*h/L sur 12h). De même, dans Boudou *et al*. [118], l'ASC₀₋₁₂ médiane précédant une toxicité grave chez les patients ayant subi des effets indésirables de grade 3-4 était significativement plus élevée que celle observée chez les autres patients (61,9 mg*h/L contre 53 mg*h/L, $p = 0,017$). Les niveaux d'exposition étaient similaires à ceux de notre étude, mais la différence entre les groupes était plus faible. Pour la C_{min}, une valeur seuil très proche de 3,2 mg/L a été trouvée dans une autre étude pour diviser les patients en deux groupes en fonction du taux de patients ayant subi une RCMP [170]. Dans deux autres études menées sur des patients adultes, un seuil de 5,78 mg/L [102] et environ 5,0 mg/L [168] a été observé pour

l'apparition d'un RCMP de grade ≥ 2 . En outre, un seuil de 4,78 mg/L a été signalé pour l'hypertension [102].

Sur la base de simulations, une stratégie d'échantillonnage limitée a été proposée en utilisant les concentrations à 24h, 72h et 120h. Les résultats obtenus confirment qu'une stratégie d'échantillonnage précoce combinée au modèle PK-Pop mis au point permettrait d'anticiper et d'éviter les événements de toxicité liés au sorafénib.

En conclusion, les travaux réalisés ont permis de développer un outil d'appui au STP et de mettre en évidence l'apport de la modélisation PK-Pop pour adapter les posologies et réduire les toxicités du sorafénib.

II. Qualité de l'estimation des paramètres d'un modèle PK-Pop en fonction du nombre d'échantillons et de patients

II.1. Introduction

L'approche de population ait été initialement développée pour traiter les données PK éparses recueillies dans le cadre d'un suivie thérapeutique en routine clinique [1]. Cependant, quel niveau éparses (1, 2 ou 3 points de PK par occasion, par patient) est nécessaire de bonne estimation des paramètres d'un modèle PK-Pop ? Plusieurs études montrent que la précision et le biais des paramètres PK dérivés du modèle PK-Pop dépendent de multiples facteurs, dont le nombre de sujets, le nombre d'échantillons par sujet et le calendrier d'échantillonnage. En revanche, la réponse claire pour cette question n'est pas toujours bien trouvée dans la littérature scientifique, particulièrement pour le cas d'un point de PK par occasion par patient.

Les résultats de ces études jusqu'à l'heure actuelle ont montré qu'une bonne estimation des paramètres PK peut être atteinte en utilisant au moins de 2 points de PK avec une limite de nombre de patient à 15-20 patients pour un modèle structure d'un compartiment [162]. Cependant, la réponse n'est pas trouvée pour le cas d'un point de PK par occasion par patient, ce qui le plus souvent rencontre dans le cadre d'un STP, ou pour le cas des effets covariables en concurrence. En effet, nous avons rencontré beaucoup des difficultés lors de travailler avec des données STP où un point de PK a été collecté chaque occasion par patient. Par conséquence, nous n'arrivons pas de trouver un modèle PK-Pop pour décrire les données PK très éparses (120 concentrations/83 patients) de dasatinib.

Ce contexte nous a conduits à nous interroger et à réaliser une exploration de l'impact du nombre d'échantillons et du nombre de patients sur la qualité de l'estimation à partir de bases de données simulées. Ce travail a permis d'évaluer la pertinence et les limites des travaux de modélisation réalisés dans la première partie de la thèse.

II.2. Méthode

Nous avons utilisé l'approche de simulation pour étudier l'effet du nombre d'échantillons et de patients sur l'exactitude et la précision associées à l'estimation des paramètres PK des études PK longitudinales en population. Nos simulations et les estimations des paramètres du modèle PK-Pop ont été réalisées en utilisant le logiciel référence du domaine - NONMEM version 7.4, La Jolla CA, États-Unis et le PKSIM® 9 (Open Systems Pharmacology) [171].

II.2.1. Simulation

Six cents patients ont été générés dans le PK SIM d'origine de profil d'un « standard European human » [172]. Le poids et l'âge de ces 600 individus (ID) ont été utilisés dans les scénarios de simulations suivants comme les covariables.

Modèles PK

Dans nos études, nous avons fait deux scénarios de simulations qui utilisent 2 modèles structurels distingués. Dans le premier scénario, nous avons supposé un modèle PK linéaire à un compartiment, avec des administrations répétées par la voie extra-veineuse (voie orale - PO). En parallèle, un modèle PK à deux compartiments avec des administrations répétées par la voie intraveineuse (perfusion - PERF) est impliqué dans NONMEM pour faire des simulations dans le deuxième scénario.

Dans nos simulations, les paramètres PK (Effets fixes) sont suivis une distribution logarithmique :

$$\ln \phi_i = \ln \theta + \eta_i \quad \eta_i \sim N(0, \omega^2)$$

Où ϕ_i sont les paramètres PK de patient i ; θ sont les paramètres typiques de population.

Les variabilités inter-individuelles (Effets aléatoires inter-individuelles – η_i) sont supposées être des variables aléatoires indépendantes distribuées de manière identique avec une moyenne 0 et une variance ω^2 .

Pour des raisons de simplicité, le paramètre de la clairance inter-compartmentale « Q » est identique pour tous les patients (sans l'effet aléatoire). Matrice de covariance diagonale est utilisée sous une hypothèse supplémentaire de nulle covariance entre des paramètres du modèle, comme ci-dessous :

$$\begin{bmatrix} \omega^2_{CL} & 0 & 0 \\ 0 & \omega^2_V & 0 \\ 0 & 0 & \omega^2_{KA} \end{bmatrix}$$

Pour le modèle d'erreur, nous avons supposé un modèle d'erreur proportionnel :

$$C_{p_{ij}} = f(\phi_i, A_d, t_{ij}) \times (1 + \varepsilon_{ij}) \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

Où f est le modèle prédiction de la concentration jième de patient i ; ϕ_i sont les paramètres PK de patient i ; A_d , la dose administrée d'un sujet ; ε_{ij} qui est indépendant et distribué de manière identique avec une moyenne nulle et une variance σ^2 et représente l'écart résiduel du modèle par rapport à la concentration observée disponible chez le patient i .

Les covariables (poids et âge) ont été modélisé sur les paramètres de volume central (V ou Vc) et de clairance (CL), respectivement. La relation de covariable - paramètre a été décrite comme une relation de pouvoir :

$$CL_i = TVCL \times \left(\frac{AGE}{Age\ moyen} \right)^{0,75} \quad V_i = TVV \times \left(\frac{POIDS}{Poids\ moyen} \right)^1$$

Où CL_i, V_i sont la clairance et le volume de distribution de patient i ; TVCL et TVV sont la clairance et le volume de distribution de population.

Administrations

Trois niveaux de dose sont utilisés dans les simulations, y compris 100, 150 ou 200 pour tous les 200 patients de manière aléatoire. Les administrations sont répétées tous les 12h (0, 12h, 24h, 36h).

Voie intraveineuse : perfusion en 0,5 h (Dose = 100), en 1 h (Dose = 150) et en 2 h (Dose = 200)

Voie extra-veineuse : orale- bolus (sans délai)

Simulation et génération des bases de données

La durée suivie a été fixé à 48h pour la simulation. Pendant ces 48h, tous les patients virtuels ont été prévu à simuler 40 points de PK (40 concentrations) au moment à 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 12,25, 12,5, 12,75, 13, 13,5, 14, 16, 18, 20, 24, 24,25, 24,75, 25, 25,5, 26, 28, 30, 32, 36, 36,25, 36,5, 36,75, 37, 37,5, 38, 40, 42, 44, 48h.

Les valeurs des effets fixes sont choisies pour que le patient typique (moyen de population) puisse toucher l'état équilibre à 48h : $CL = 3$, $V = 40$, $K_a = 3$ (modèle à 1 compartiment, voie orale) et $CL = 3$, $V_c = 30$, $Q=3$, $V_p = 10$ (modèle à 2 compartiments, perfusion). Les valeurs des effets aléatoires ont été prédéfinies comme les valeurs recueillies souvent dans les études réelles. Les variabilités inter-individuelles ont été fixées à 30% pour les clairances (CL), 25% pour les volumes de distribution (V, V_c , V_p), 40% pour le constant de vitesse d'absorption (K_a). La variabilité résiduelle a été fixée à 15 % de la valeur de la concentration réelle dans toutes les simulations.

Basé sur le modèle PK-Pop, l'administration et le tableau prédéfinie (y compris les données de poids et âge de 600 patients), le tableau de donnée global a été simulé en utilisant le logiciel NONMEM 7.4. A partir de cette base complète, des tirages au hasard ont été réalisés dans le R, avec le support du package plyr [173] pour générer 10 bases de données avec 600 points de PK (600 concentrations) comme indiquer ci-dessous,

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| • 40 points /patient (15 patients) | • 6 points /patient (100 patients) |
| • 30 points /patient (20 patients) | • 4 points /patient (150 patients) |
| • 15 points /patient (40 patients) | • 3 points /patient (200 patients) |
| • 12 points /patient (50 patients) | • 2 points /patients (300 patients) |
| • 8 points /patient (75 patients) | • 1 points /patient (600 patients) |

L'étape de génération des données, à partir du tableau de donnée global, a été répété en deuxième fois, pour avoir les 10 nouvelles bases de données.

II.2.2. Estimations des paramètres PK de population

Les paramètres de modèle PK-Pop ont été estimé, à partir de 10 bases de données générés, en utilisant le logiciel NONMEM 7.4. FOCE avec l'option d'interaction (FOCEI) ont été choisi comme l'algorithme défaut pour l'estimation des paramètres du modèle PK-Pop. Dans le cas d'échec de FOCEI, les autres algorithmes (SAEM ou BAYES) ont été remplacé. Les résultats obtenus ont été évalué en aspect graphique, aspect numérique et comparé avec les valeurs de référence (V. Réf) des paramètres dans le modèle PK-Pop départ. Une étape de confirmation a été réalisé lorsque l'estimation des paramètres a été répétés avec les 10 nouvelles bases de données. La figure 15 synthétise la méthodologie mise en œuvre pour ce projet.

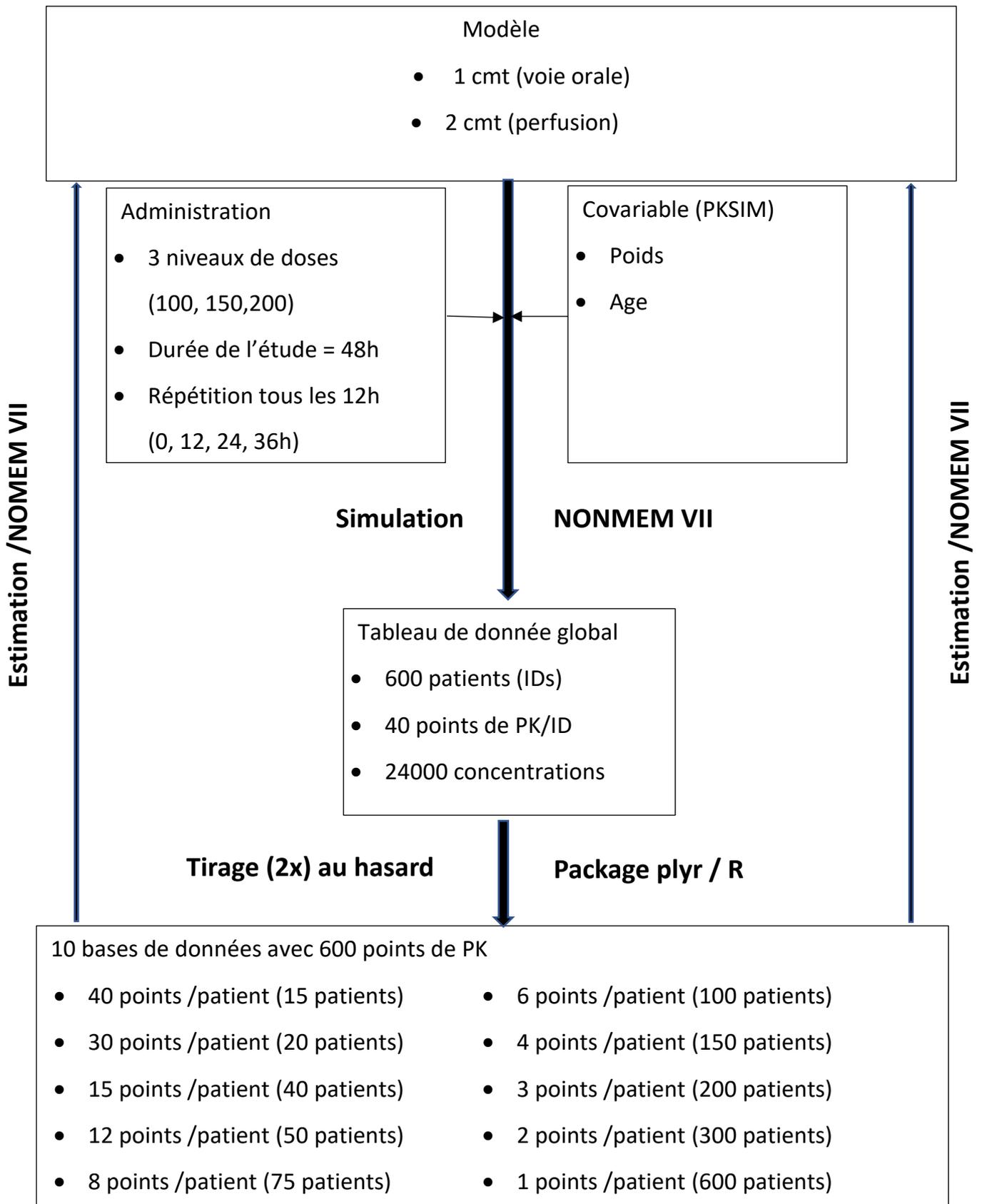


Figure 15. Méthodologie du projet

II.3. Résultats

Tableau donnée globale y compris les 24000 concentrations de 600 IDs sont simulé, grâce aux modèle PK-Pop, les administrations répétées et les covariables. Ensuite, les tirages au hasard ont été réalisé afin d'avoir 2 groupes, y compris 10 bases de données avec 600 points de PK pour chaque groupe.

Ces 2 groupes sont utilisés pour estimer les paramètres de modèle PK-Pop départ.

II.3.1. Modèle 1 compartiment, voie orale

Les estimations en utilisant l'algorithme FOCEI dans NONMEM sont bien convergées, pour 9 sur 10 bases de données. Uniquement, le tableau donné d'un point de PK par ID ne converge pas car l'erreur apparu dans la minimisation. L'algorithme SAEM et Bayes ont été mise en remplacer pour cette base de données.

La figure 16 affiche une tendance à la hausse de la valeur de l'OFV, lors que le nombre de point de PK par ID est diminué (plus éparses). Pour les données très éparses (1 point par ID), la valeur de l'OFV est estimée à 578,923 et -2905,461 en respectivement, par l'algorithme BAYES et SAEM.

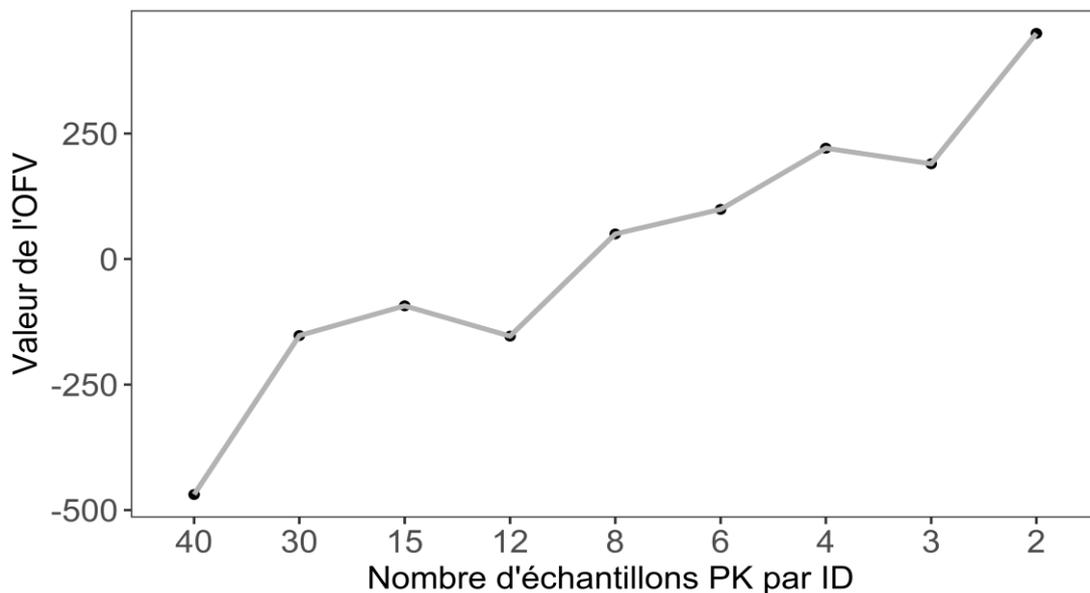


Figure 16. Valeur de la fonction objective, en fonction des nombres d'échantillons PK par ID (Algorithme : FOCEI)

La figure 17 montre le graphe de la prédiction individuelle versus la concentration observée. En globale, le modèle s'adapte correctement aux données observées pour tous les bases de données, lorsque la ligne tendance (ligne rouge) est très proche la ligne d'identité. Les

points de données sont répartis de façons homogènes autour de la ligne d'identité, ce qui indique qu'un modèle structurel approprié pourrait être trouvé pour la plupart des individus. Il s'agit que ce modèle peut bien estimer les paramètres d'individu et bien prévoir les concentrations individuelles dans la population. Néanmoins, il y a un biais observé vers les hautes concentrations plus en plus importants quand le nombre diminue de 4 à 1 points de PK par ID. En cas 1s (Données d'un point de PK par ID, utilisant l'algorithme SAEM), l'erreur résiduelle a été mal estimée très proche de zéro (0,0005, RSE = 53%). Donc, la ligne tendance fit exactement avec la ligne d'identité.

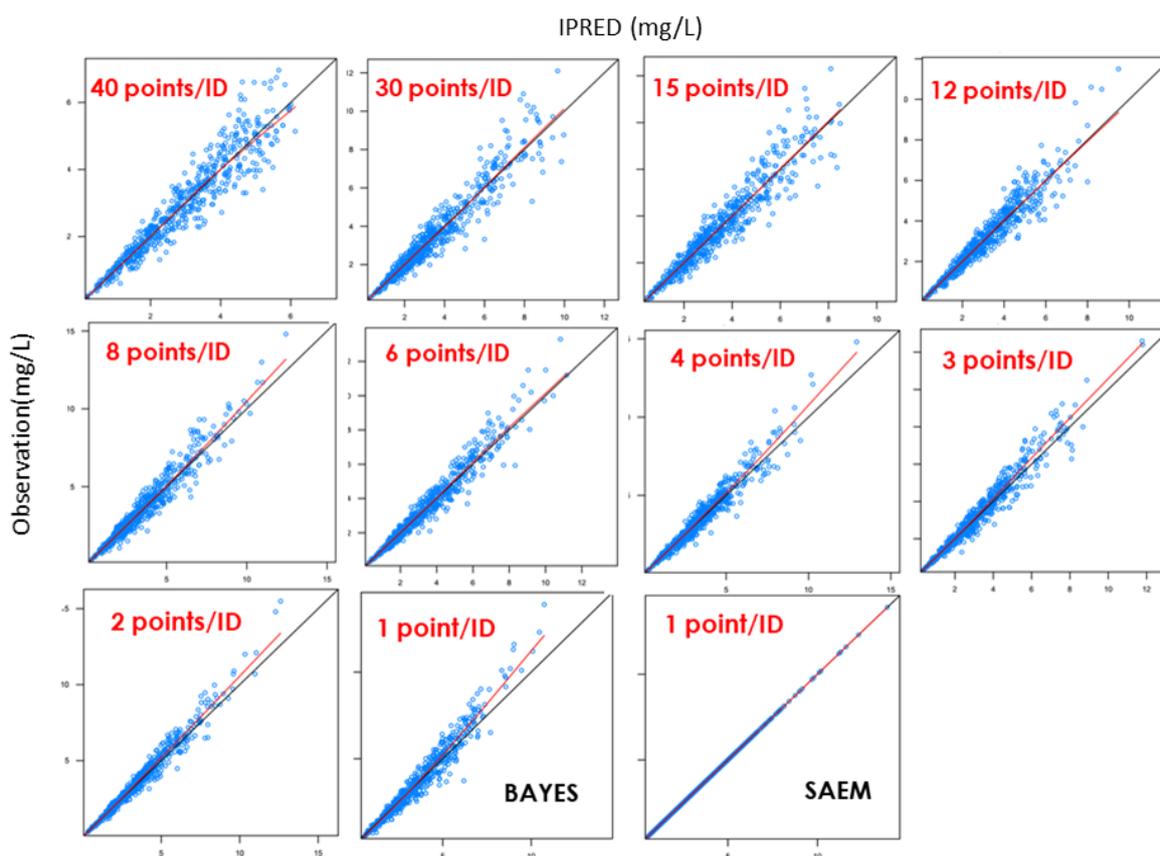


Figure 17. Graphique de la concentrations observée (mg/L), vs la prédiction individuelle en fonction du nombre d'échantillons PK par ID. La ligne noir représente la ligne d'identité. La ligne rouge représente la ligne tendance. Algorithme FOCEI sauf pour 1 point/ID car pas de convergence : algorithmes BAYES et SAEM de NONMEM

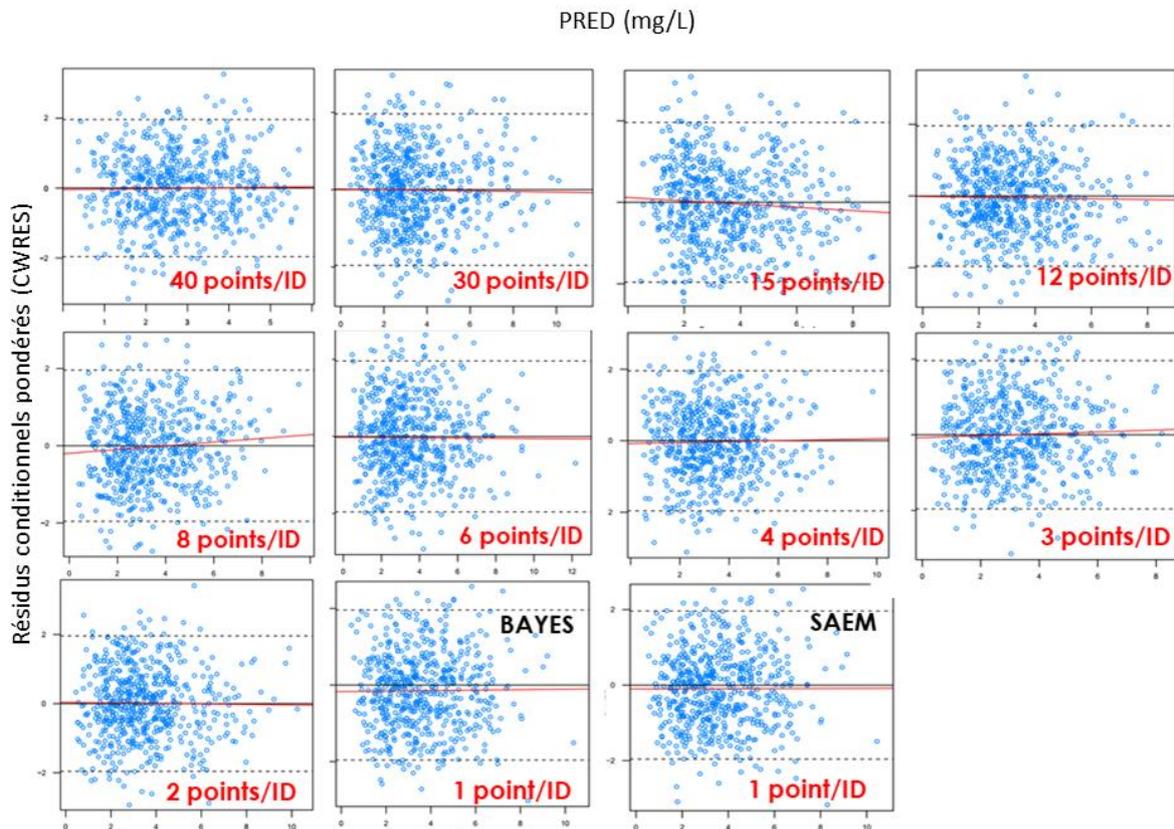


Figure 18. Résidus conditionnels pondérés vs Prédiction de population (mg/L), en fonction des nombres d'échantillons PK par ID. La ligne pointillées en noir représente la range de -2 SD ou +2 SD. La ligne en rouge représente la ligne tendance. Algorithme FOCEI sauf pour 1 point/ID car pas de convergence : algorithmes BAYES et SAEM de NONMEM.

En similaire, la figure 18 et figure 19 montrent un résultat favorable pour des bons modèles PK-Pop établies, aux niveaux des graphiques d'erreur résiduelle. Malgré qu'il y ait des légers biais dans la figure 18 (15 points, 8 points, 3 points, 1 point/ID) ou la figure 17(15 points, 3 points, 1 points/ID), la plupart de valeurs (> 95% de points) de CWRES varie entre -2 et 2 et les points varient de manière égale autour de zéro (sans biais systématique) reflété par la ligne de tendance est très proche de la ligne de zéro. Il s'agit qu'il n'y pas de biais majeur ni dans le modèle d'erreur résiduelle, ni dans le modèle structurel. Il faut remarquer que les points varient de manière parfaite autour de zéro (la ligne tendance fit exactement la ligne de zéro) pour les données de 2 points de PK par ID (figure 18, 19 – 2 points/ID).

En aspect numérique, les valeurs estimés des paramètres du modèle PK-Pop sont montré dans le tableau 14, en fonction des nombres d'échantillons PK par ID. Pour les effets fixes (KA, V, CL), ils sont bien estimés avec RSE < 20%, sauf le cas de KA estimé en utilisant la base donnée d'un point de PK par ID (l'algorithme BAYES).

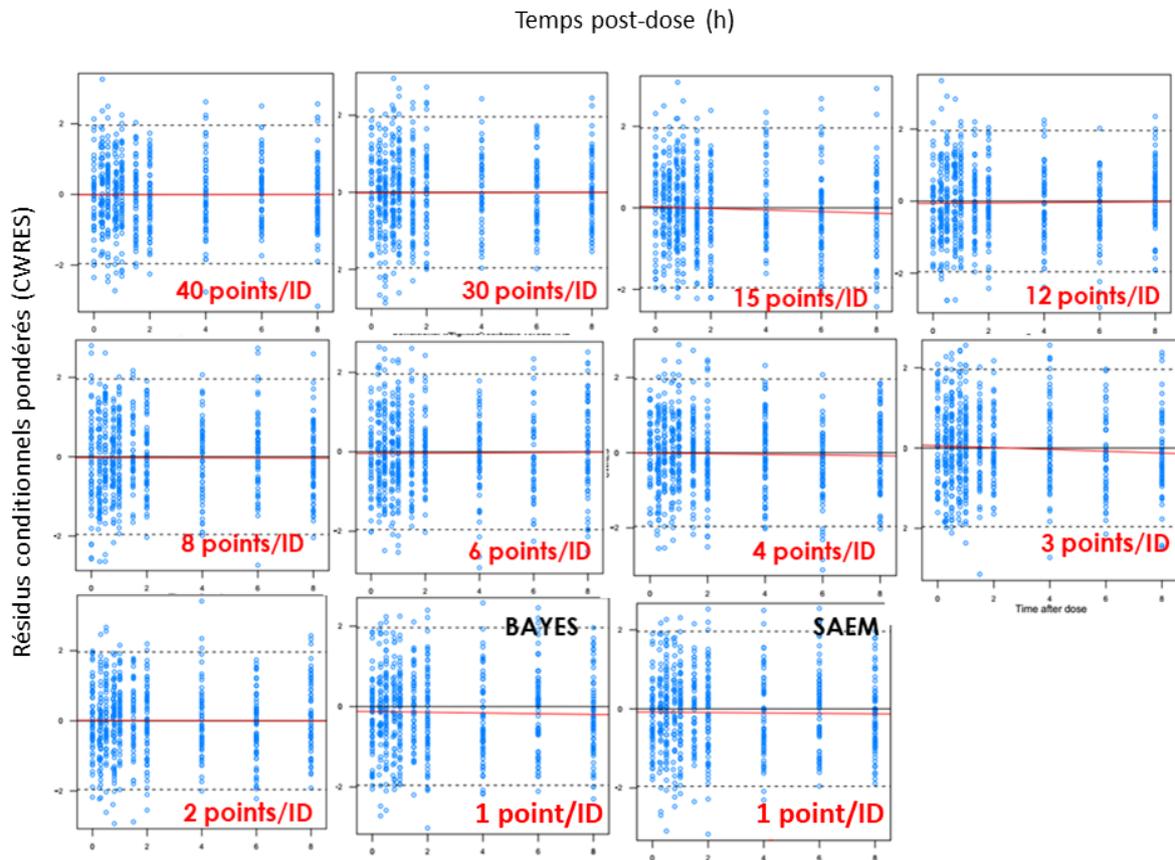


Figure 19. Résidus conditionnels pondérés vs Temps post-dose (h), en fonction des nombres d'échantillons PK par ID. La ligne pointillées en noir représente la range de -2 SD ou +2 SD. La ligne en rouge représente la ligne tendance. Algorithme FOCEI sauf pour 1 point/ID car pas de convergence : algorithmes BAYES et SAEM de NONMEM.

Pour les effets aléatoires y compris des variabilités inter-individuelles et des erreurs résiduels, si le nombre de point de PK par ID diminue (correspondance avec le nombre d'individu augmenté) la précision d'estimations est améliorée, avec une tendance baissière de RSE. En détaillé, IIV KA, IIV V et IIV CL sont mal estimés avec RSE supérieur de 40-50% dans le cas de tableau données avec 40 ou 30 points de PK par ID (15 IDs ou 20IDs). En revanche, ces valeurs sont bien diminué inférieurs de 30% dans le cas de tableau données de 300 IDs, avec 2 points de PK par ID.

Pour la base donnée d'un point de PK par ID (600IDs), ces valeurs sont en global estimées avec une précision acceptable ($RSE \leq 34,6\%$) en utilisant de l'algorithme Bayes ou SAEM mais il en reste aussi des paramètres mal estimés comme l'erreur résiduel (SAEM, $RSE = 53\%$) ou IIV KA (BAYES, $RSE = 52,9\%$).

Une tendance similaire pour les effets de covariables, si la précision des estimations est mieux lors de nombre d'individus augmenté.

Tableau 14. Paramètres estimés (RSE %) du modèle PK-Pop, en fonction du nombre d'échantillons PK par ID

Points/ID	V. Réf	40	30	15	12	8	6	4	3	2	1 SAEM)	1 (BAYES)
KA (h ⁻¹)	1	0,958 (18,9)	1,03 (13,8)	0,952 (9,5)	0,927 (7)	0,926 (6,6)	1,08 (5,8)	0,949 (5,7)	0,968 (5,5)	1,01 (6,6)	1,04 (4,8)	1,06 (124,1)
CL (L/h)	3	3,02 (15,3)	2,84 (8,7)	2,91 (4,5)	3,25 (5,1)	2,98 (3,5)	3,2 (3,6)	3,02 (2,9)	3,18 (2,6)	3,04 (2,6)	2,98 (1,9)	3 (2,2)
V (L)	40	41,6 (7)	39,5 (9,9)	40,7 (4,7)	40,8 (5,5)	41,5 (4,6)	40,1 (3,2)	40,7 (3,7)	43 (3,5)	41,2 (3,7)	42,4 (2,3)	41,68 (1,1)
Beta1 AGE/CL	0,75	0,783 (57,2)	0,842 (29,9)	0,892 (13,1)	0,749 (18,7)	0,695 (9,6)	0,768 (10,8)	0,704 (10,3)	0,66 (8,8)	0,71 (9,3)	0,746 (6,1)	0,747 (7,3)
Beta2 POIDS/V	1,0	1,47 (38)	1,1 (54,7)	1,02 (26,1)	1,21 (20,5)	1,27 (13,1)	1,29 (13)	0,941 (19,2)	1,16 (11,5)	1,21 (11,4)	1,13 (8,9)	1,12 (10,7)
IIV KA	0,16	0,168 (62,5)	0,116 (50,9)	0,17 (36,8)	0,12 (34,6)	0,109 (37,2)	0,178 (24,4)	0,109 (31,3)	0,113 (35,2)	0,189 (29,5)	0,114 (28,2)	0,126 (52,9)
IIV CL	0,09	0,107 (53,4)	0,0448 (41,7)	0,0552 (28,4)	0,108 (18,9)	0,0613 (24,5)	0,104 (19,2)	0,0886 (14,3)	0,0802 (14,7)	0,112 (11,4)	0,112 (10)	0,0659 (25,6)
IIV V	0,0625	0,031 (49)	0,096 (40,3)	0,0579 (32,8)	0,0854 (29,4)	0,0749 (25,9)	0,0543 (23,4)	0,0903 (21)	0,0727 (19,9)	0,0774 (23,6)	0,132 (10,5)	0,0693 (34,6)
EPS	0,0225	0,0218 (8,8)	0,0238 (7,8)	0,022 (7,5)	0,0209 (7,8)	0,0237 (7,8)	0,0196 (8,6)	0,0227 (8,7)	0,0231 (10,3)	0,0205 (14,7)	0,00005 (53)	0,0332 (27,7)

V. Réf : Valeur de référence, KA : Constant de vitesse d'absorption, CL : Clairance, V : Volume de distribution, Beta1 AGE/CL : Effet d'AGE sur la clairance, Beta2 POIDS/V : Effet de poids sur le volume de distribution, IIV : Variabilité inter-individuelle, EPS : Variance de sigma (modèle d'eurre résiduel)

L'exactitude des estimations est évaluée en calculant la différence (%) entre les paramètres estimés et la valeur de références. Les résultats trouvés sont présentés dans la figure 20. Des bonnes estimations de grande exactitude (la différence < 10%) sont rapportés pour les paramètres des effets fixes, y compris de KA, CL, V. L'exactitude des estimations des covariables est amélioré quand le nombre de points de PK par ID diminue. Pour les effets aléatoires, la différence entre le paramètre estimé et la valeur de référence varie beaucoup de 0,9% à 114%. Une tendance baissière du biais a été observé quand le nombre diminue de 40 points à 2 points de PK par ID (nombre d'ID augmenté de 15 à 300 IDs). Cependant, le biais est beaucoup remonté avec l'estimation de IIV V et l'erreur résiduel (> 100%), basé aux données d'un point de PK par ID. Dans la figure globale, l'exactitude de tous les paramètres est considérée le meilleur quand on utilise la base donnée de 2 points de PK par ID (300 IDs)

L'étape de confirmation en utilisant de 10 nouvelles bases de données se reproduit les résultats similaires en aspect graphique ainsi qu'en aspect numérique. La Figure 21 montre les résultats de l'étape de confirmation qui sont conformes avec la figure 20 au niveau des exactitudes des estimations.

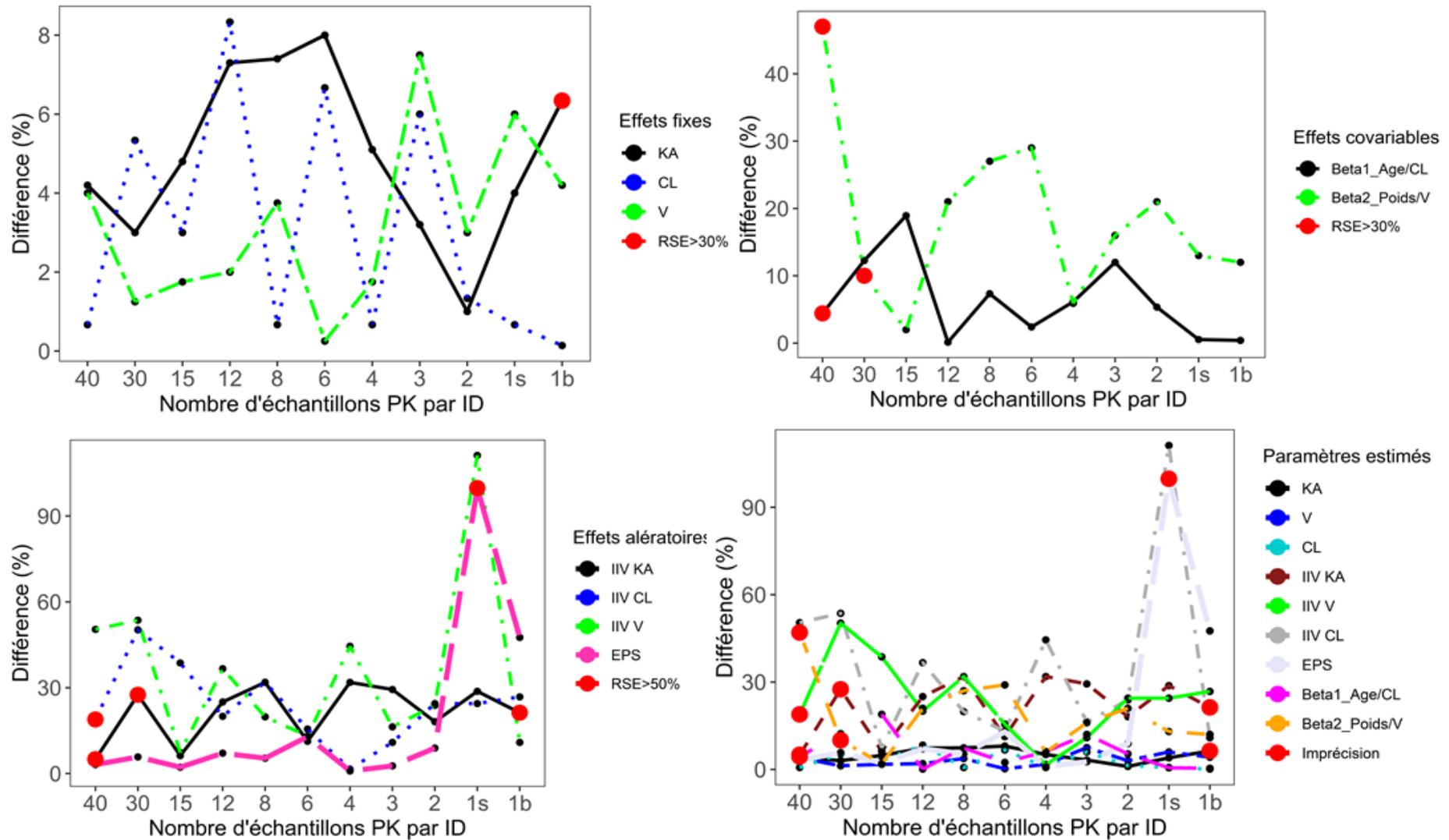


Figure 20. Exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, exprimée en % différence par rapport de la valeur de référence ($V_{est} - V_{réf}$)*100/ $V_{réf}$, en fonction des nombres de points de PK par ID. $V_{réf}$: Valeur de référence, KA : Constant de vitesse d'absorption, CL : Clairance, V : Volume de distribution, IIV : Variabilité inter-individuelle, EPS : Variance de sigma (modèle d'eurre résiduel), Beta1_AGE/CL : Effet de l'AGE sur la clairance, Beta2_POIDS/V : Effet du poids sur le volume de distribution, Imprécision : RSE>30% pour les effets fixes et RSE>50% pour les effets aléatoires, 1s, 1b : Les algorithmes SAEM et BAYES ont été utilisés pour les bases de données d'un point de PK par ID.

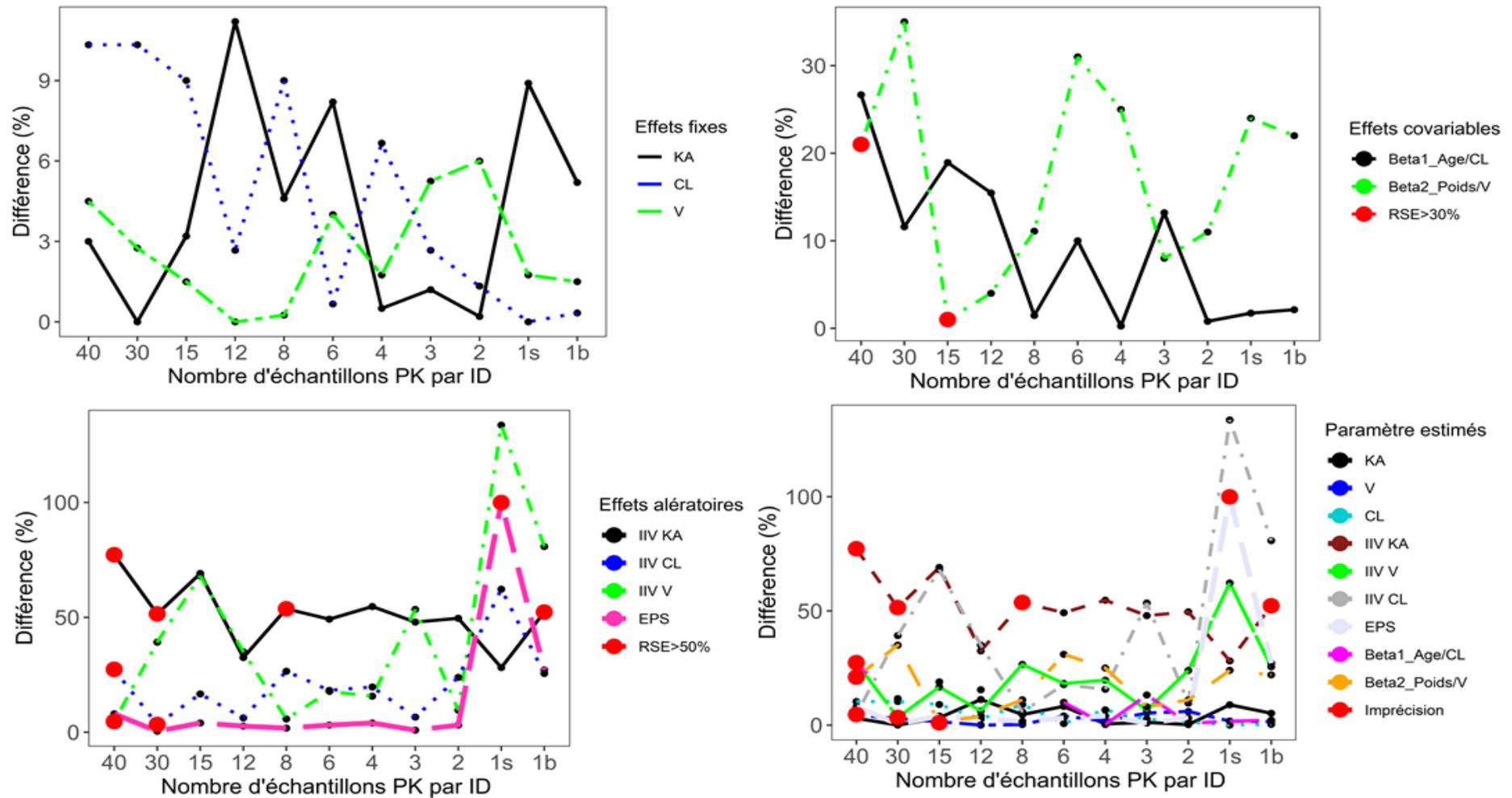


Figure 21. Exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, exprimée en % différence par rapport de la valeur de référence ($(V. \text{estimé} - V. \text{réf}) * 100 / V. \text{réf}$), en fonction des nombres de points de PK par ID (confirmation). V. réf : Valeur de référence, KA : Constant de vitesse d'absorption, CL : Clairance, V : Volume de distribution, IIV : Variabilité inter-individuelle, EPS : Variance de sigma (modèle d'eurre résiduel), Beta1_AGE/CL : Effet de l'AGE sur la clairance, Beta2_POIDS/V : Effet du poids sur le volume de distribution, Imprécision : RSE>30% pour les effets fixes et RSE>50% pour les effets aléatoires, 1s, 1b : Les algorithmes SAEM et BAYES ont été utilisés pour les bases de données d'un point de PK par ID.

II.3.2. Modèle 2 compartiments, perfusion

La minimisation est bien terminée avec succès, en utilisant l'algorithme FOCEI, pour 9 sur 10 bases de données, sauf les données d'un point de PK par ID. Cependant, un problème de limitation « Boundary » rencontré lors de l'estimation du paramètre IIV V_p (≈ 0), avec les données de 15 points de PK par ID. Nous avons continué à tester l'algorithme SAEM et BAYES sur cette base de données, afin de trouver des bonnes estimations des paramètres du modèle PK-Pop.

En outre, les estimations ne convergent pas avec succès pour les données d'un point de PK par ID, à cause de l'erreur apparu lors de la minimisation. L'algorithme SAEM et Bayes ont mis en remplacement pour cette base de données.

La figure 22 affiche une tendance à la hausse de la valeur de l'OFV quand les données les plus éparées. Pour les données très éparées (1 point par ID), la valeur de l'OFV est estimée à -4146,939 et -111,268 en respectivement, par l'algorithme BAYES et SAEM.

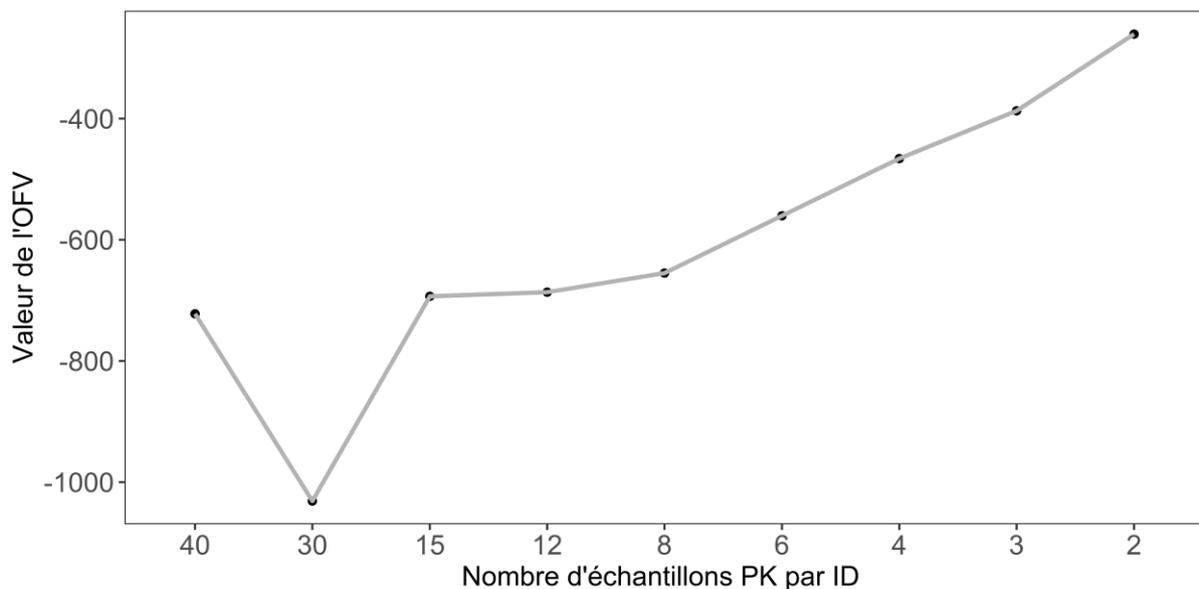


Figure 22. Valeur de la fonction objective en fonction des nombres d'échantillons PK par ID (Algorithme : FOCEI)

Grâce aux graphiques diagnostiques de la prédiction individuelle versus la concentration observée dans la figure 23, le modèle s'adapte correctement aux données observées pour tous les bases de données. Lorsque la ligne tendance (ligne rouge) est très proche la ligne d'identité et les points de données sont répartis de façons homogènes autour de la ligne

d'identité. Pourtant, un biais observé vers les hautes concentrations de plus en plus importants est aussi observé, lors que le nombre points de PK par ID diminue de 4 à 1 points.

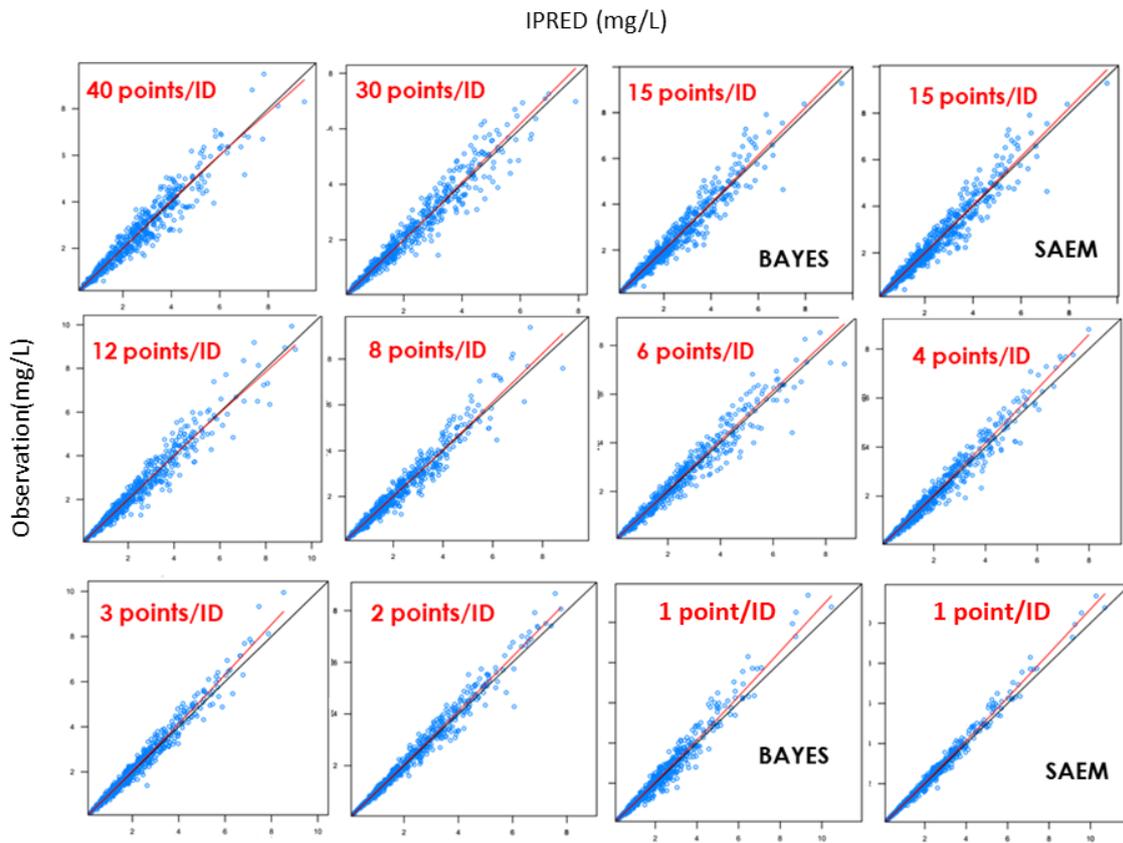


Figure 23. Graphique de la concentrations observée (mg/L), vs la prédiction individuelle en fonction du nombre d'échantillons PK par ID. La ligne noir représente la ligne d'identité. La ligne rouge représente la ligne tendance. Algorithme FOCEI sauf pour 15 points et 1 point/ID : algorithmes BAYES et SAEM de NONMEM.

Les figures 24 et 25 montrent que la plupart de valeurs (> 95% de points) varie entre -2 et 2 et les points varient de manière égale autour de zéro (sans biais systématique) reflété par la ligne de tendance est très proche de la ligne de zéro. Figure 24, CWRES versus Prédiction de population : Données sont bien réparties autour de zéro, indiquant l'absence de biais majeur dans le modèle d'erreur résiduelle ; Figure 25, CWRES vs Temps post-dose : Données sont bien réparties autour de zéro, indiquant qu'il n'y a pas de biais majeur dans le modèle structurel. Il s'agit que le modèle structurel et modèle d'erreur ont été bien choisis pour ces données.

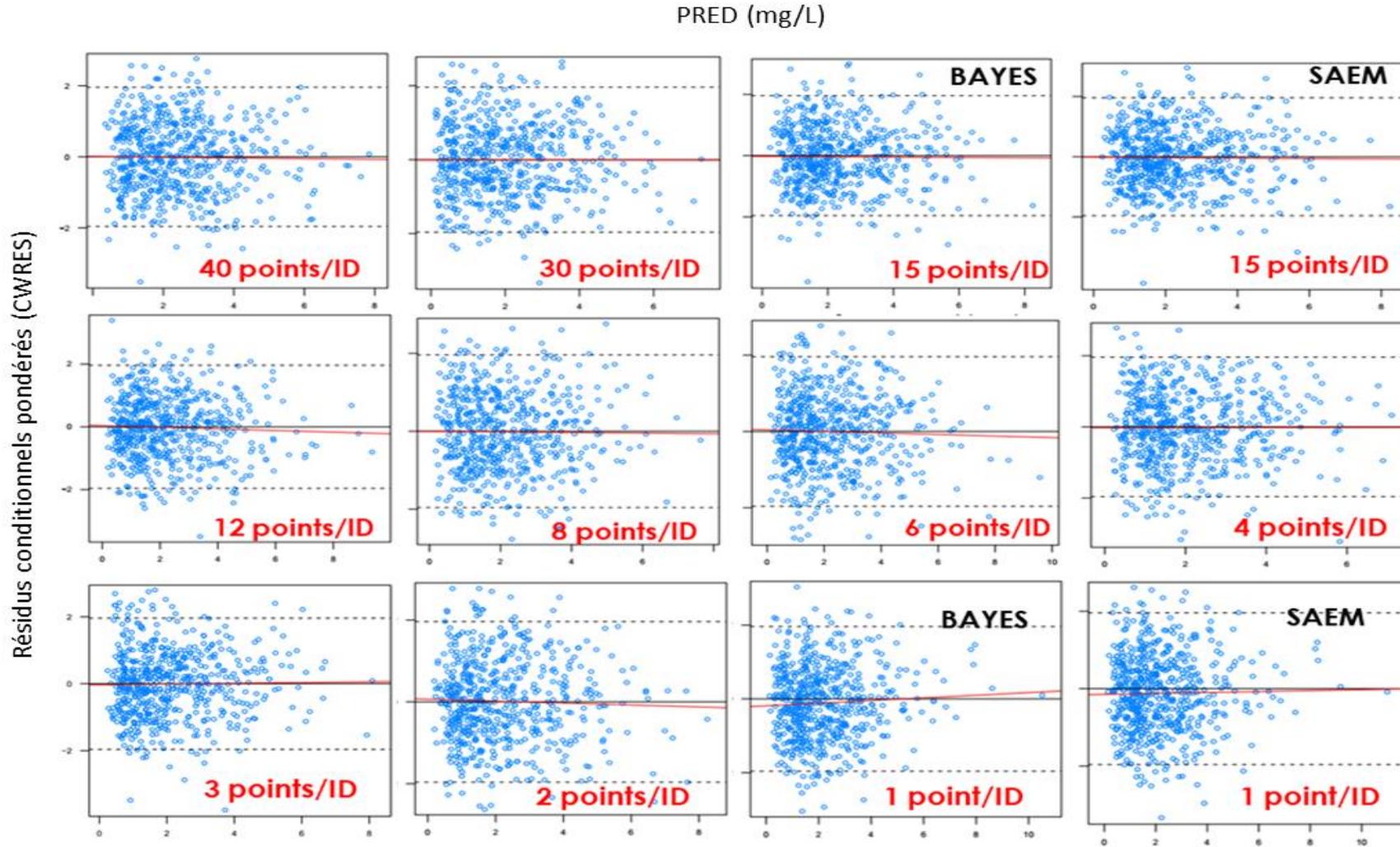


Figure 24. Résidus conditionnels pondérés vs Prédiction de population (mg/L), en fonction des nombres d'échantillons PK par ID. La ligne pointillée en noir représente la range de -2 SD ou +2 SD. La ligne en rouge représente la ligne tendance. Algorithme FOCEI sauf pour 15 points et 1 point/ID : algorithmes BAYES et SAEM de NONMEM.

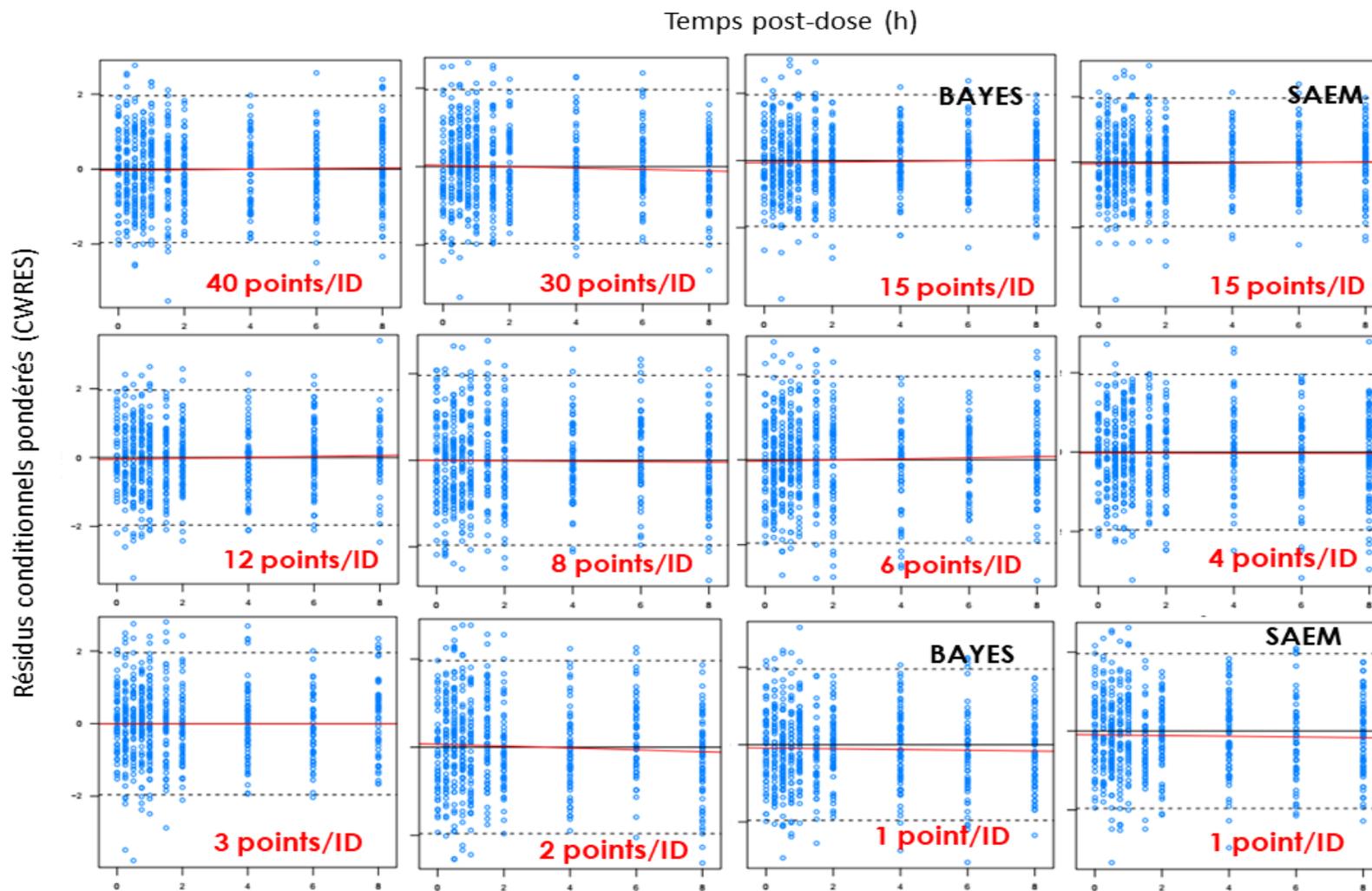


Figure 25. Résidus conditionnels pondérés vs Temps post-dose(h), en fonction des nombres d'échantillons PK par ID. La ligne pointillées en noir représente la range de -2 SD ou +2 SD. La ligne en rouge représente la ligne tendance. Algorithme FOCEI sauf pour 15 points et 1 point/ID : algorithmes BAYES et SAEM de NONMEM.

Tableau 15 montre les valeurs estimées des paramètres du modèle PK-Pop en fonction des nombres d'échantillons PK par ID. Pour tous les bases de données avec 600 points de PK, les effets fixes (CL, Vc, Q, Vp) sont bien estimés avec RSE < 20%, sauf en cas de paramètre de la clairance inter-compartmentale (Q). Il est remarqué avec RSE > 30% quand Q a été estimé en utilisant la base donnée de 30 points et d'un point de PK par ID.

Pour les effets covariables et les effets aléatoires y compris des variabilités inter-individuelles et des erreurs résiduels, la précision des estimations est améliorée, avec une tendance baissière de RSE, lors que le nombre d'individus est augmenté. En regardant plus attentive ces paramètres, les valeurs élevés de RSE (de 42,8% à 131,2%) sont baissées à moins de 20% quand le nombre de points de PK réduit de 40 à 2 points. Bien qu'il y ait des améliorations, il reste encore des estimations avec la valeur incertitude de RSE à 34,5 ou 39%, pour les données d'un point de PK par ID.

Grâce aux données présentés dans le tableau 15, il faut constater que nous avons rencontré des difficultés lors de l'estimation de la variabilité inter-individuelle de Vp qui sont reflété par les valeurs trop élevées (59,2-120%) de RSE pour toutes les 10 bases de données. Le nombre total des concentrations (600) n'est peut-être pas assez afin de bien estimer ce paramètre.

Tableau 15. Paramètres estimés (RSE %) du modèle PK-Pop, en fonction du nombre d'échantillons PK par ID

Points/ID	V. Réf	40	30	15 (BAYES)	15 (SAEM)	12	8	6	4	3	2	1 (SAEM)	1 (BAYES)
CL (L/h)	3	2,5 (9,4)	3,42 (7,9)	2,75 (5,4)	2,75 (5,3)	2,95 (6,1)	3,06 (4,3)	3,07 (3,5)	3,1 (2,8)	3 (2,6)	3,09 (2,3)	3 (2,2)	3,1 (2,1)
Vc (L)	30	30,7 (8,9)	28,5 (7,5)	31,19 (1,2)	31,5 (1,2)	32,5 (5,7)	30,2 (4)	30 (3,5)	30,7 (3,5)	30,7 (2,8)	29,9 (3,2)	29,67 (1)	27,7 (2,1)
Q (L/h)	3	2,76 (28,9)	3,98 (32,9)	3,07 (14,1)	2,96 (16,2)	3,2 (17,6)	2,28 (18,7)	2,95 (20,2)	2,87 (17,2)	2,62 (19,3)	3,73 (20,8)	2,85 (34,9)	7,22 (82,7)
Vp (L)	10	9,64 (14,2)	9,07 (12,3)	12,3 (3,3)	12,18 (4,9)	10,3 (10,4)	9,79 (10)	10,6 (8,9)	10,9 (9,4)	10,6 (10,7)	11,9 (10,3)	9,12 (8,5)	10,17 (5,9)
AGE/CL	0,75	0,649 (42,8)	0,953 (44,4)	0,8 (19,9)	0,79 (19,8)	0,71 (17,5)	0,805 (10)	0,891 (10,7)	0,771 (9,8)	0,756 (8)	0,828 (6,3)	0,802 (6)	0,777 (6)
POIDS/V	1	0,43 (131,2)	0,973 (51,5)	1,21 (17,6)	1,21 (17,5)	1,47 (19,6)	1,03 (15,5)	1,03 (17,1)	1,06 (13,6)	1,17 (11,5)	1,1 (10,5)	1,16 (10,3)	1,24 (11,9)
IIV CL	0,09	0,0737 (44)	0,0946 (46,4)	0,109 (23,8)	0,107 (23,2)	0,118 (21,4)	0,0773 (16,8)	0,0886 (14,4)	0,0907 (12,9)	0,0932 (13,5)	0,0963 (11,3)	0,0749 (15,6)	0,0621 (17,9)
IIV Vc	0,0625	0,0437 (89,5)	0,0465 (53,3)	0,0545 (26,1)	0,0537 (26,1)	0,0893 (28)	0,0737 (23,2)	0,0582 (22,9)	0,0737 (21,6)	0,0607 (17,6)	0,0698 (17,8)	0,0837 (22,6)	0,064 (34,5)
IIV Vp	0,0625	0,11 (120,9)	0,0407 (104,7)	0,0466 (70,2)	0,00473 (293,9)	0,105 (70,3)	0,0796 (61,6)	0,111 (59,2)	0,106 (69,2)	0,241 (81,7)	0,0719 (151,6)	0,359 (74,4)	0,0702 (99)
EPS	0,0225	0,0226 (8,6)	0,0225 (7,8)	0,0231 (6,4)	0,023 (6,3)	0,0221 (7,2)	0,0222 (8,6)	0,022 (8,2)	0,0234 (9)	0,0206 (10,9)	0,018 (13,6)	0,021 (39)	0,0384 (24)

V. Réf : Valeur de référence, CL : Clairance, Vc : Volume de distribution dans le compartiment central, Vp : Volume de distribution dans le compartiment périphérique, Q : Clairance inter-compartmentale, AGE/CL : Effet d'AGE sur la clairance, POIDS/V : Effet de poids sur le volume de distribution, IIV : Variabilité inter-individuelle, EPS : Variance de sigma (modèle d'eurre résiduel)

La figure 26 montrent l'exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, en fonction des nombres de points de PK par ID. Les effets fixes, y compris des paramètres CL, Vc, Q et Vp, sont bien estimés avec une bonne exactitude (la différence entre la valeur estimée et la valeur de référence $\leq 24\%$), sauf en cas de Q. Ce paramètre est mal estimé (RSE > 30%) à une valeur éloignée de valeur de référence (32%/Données de 30 points de PK par ID et 140%/Données d'un point de PK par ID). Pour les covariables et les effets aléatoires, une tendance baissière du biais a été observé quand le nombre diminue de 40 points à 1 points de PK par ID (nombre d'ID augmenté de 15 à 300 IDs), à l'exception du paramètres IIV Vp.

La figure 27 montre une confirmation des estimations, en utilisant de 10 nouvelles bases de données.

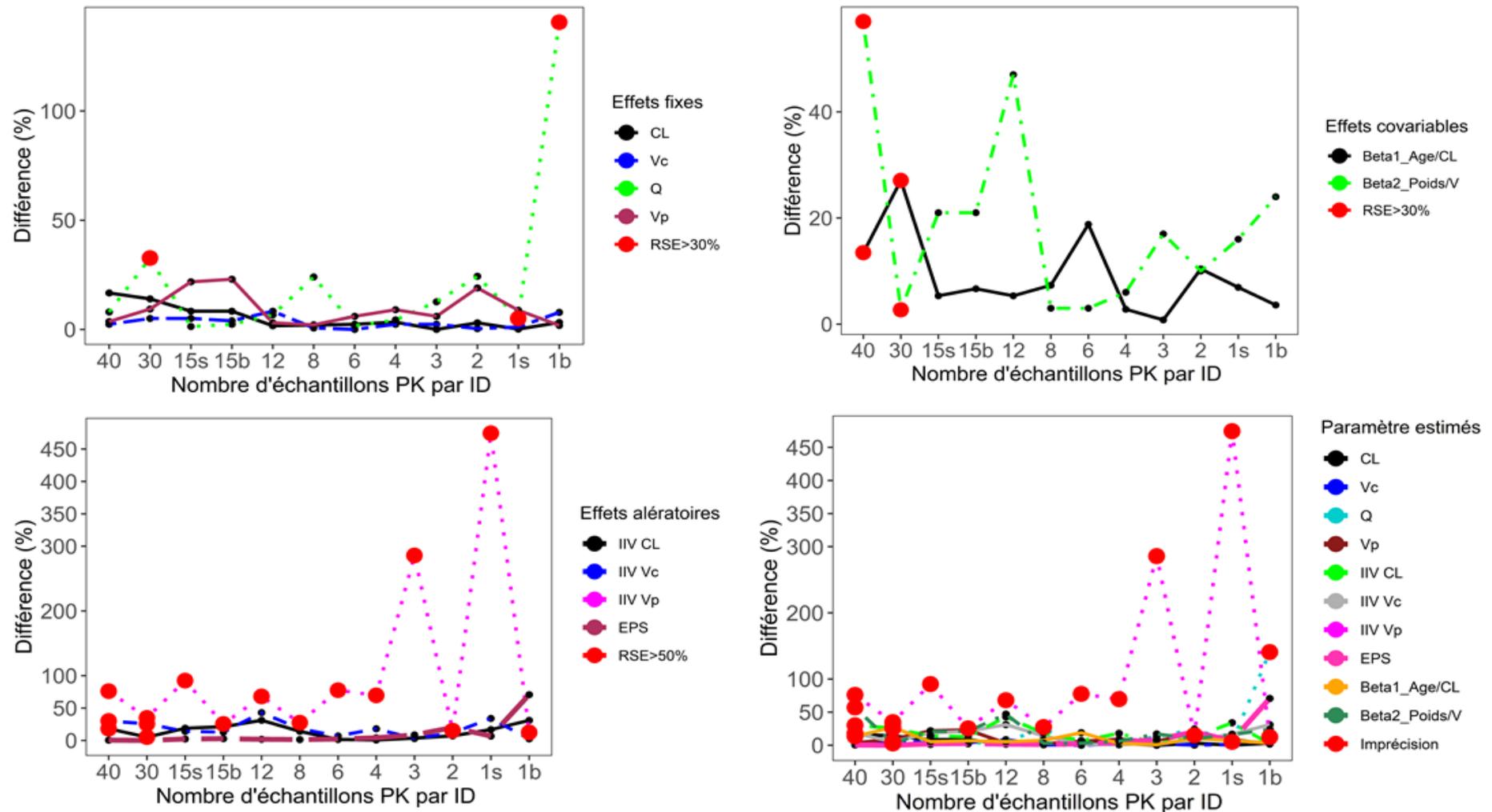


Figure 26. Exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, exprimée en % différence par rapport de la valeur de référence ($(\text{Valeur estimé} - \text{V. réf}) \cdot 100 / \text{V. réf}$), en fonction des nombres de points de PK par ID. V. réf : Valeur de référence, CL : Clairance, Vc : Volume de distribution dans le compartiment central, Vp : Volume de distribution dans le compartiment périphérique, Q : Clairance inter-compartmentale, IIV : Variabilité inter-individuelle, EPS : Variance de sigma (modèle d'erreur résiduel), Beta1_AGE/CL : Effet de l'AGE sur la clairance, Beta2_POIDS/V : Effet du poids sur le volume de distribution, Imprécision : RSE>30% pour les effets fixes et RSE>50% pour les effets aléatoires, 15s, 15b et 1s, 1b : Les algorithmes SAEM et BAYES ont été utilisés pour les bases de données de 15 points et d'un point de PK par ID

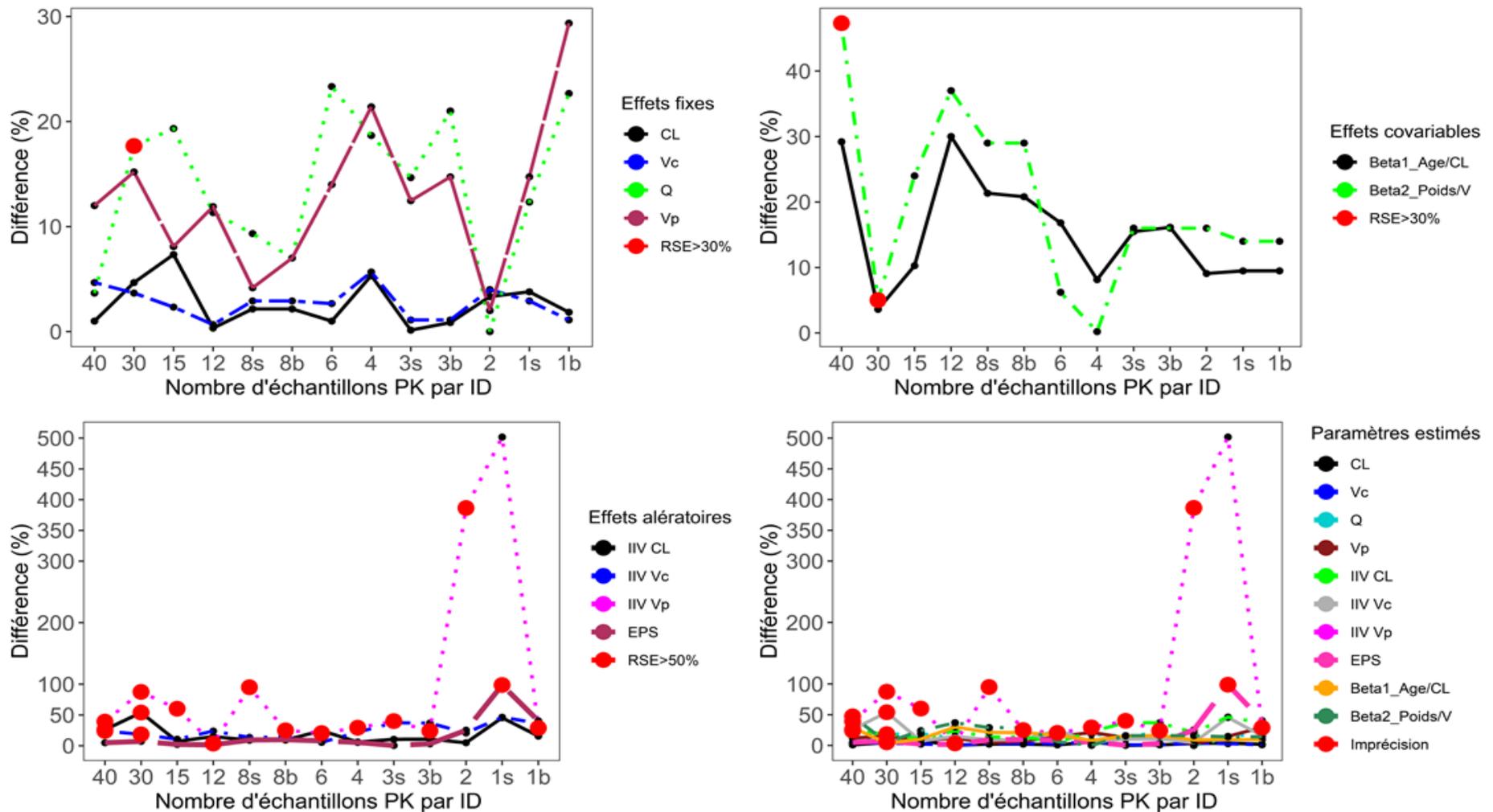


Figure 27. Exactitude des paramètres estimés du modèle PK-Pop, exprimée en % différence par rapport de la valeur de référence ($(\text{Valeur estimé} - \text{V. réf}) * 100 / \text{V. réf}$), en fonction des nombres de points de PK par ID (confirmation). V. réf : Valeur de référence, CL : Clairance, Vc : Volume de distribution dans le compartiment central, Vp : Volume de distribution dans le compartiment périphérique, Q : Clairance inter-compartimentale, IIV : Variabilité inter-individuelle, EPS : Variance de sigma (modèle d'erreur résiduel), Beta1_AGE/CL : Effet de l'AGE sur la clairance, Beta2_POIDS/V : Effet du poids sur le volume de distribution, Imprécision : RSE>30% pour les effets fixes et RSE>50% pour les effets aléatoires, 15s, 15b et 1s, 1b : Les algorithmes SAEM et BAYES ont été utilisés pour les bases de données de 15 points et d'un point de PK par ID.

II.4. Discussion

Afin d'avoir un point de vue global sur l'impact de la quantité de données, en particulier du nombre d'individus et du nombre d'échantillons de PK par individu, sur la qualité des estimations des paramètres du modèle PK-Pop, nous avons réalisé cette étude, utilisant une approche de simulation et des algorithmes d'estimation récemment implémentés dans NONMEM VII. En effet, les deux premières études sur le même sujet avaient été réalisées au cours des années 1980, dans le but de démontrer l'efficacité d'une nouvelle approche « non linéaire à effets mixtes – NONMEM » par rapport l'approche conventionnelle en deux étapes « STS » [160, 161]. Des données simulées d'une petite population (10 IDs) avec un échantillonnage intensif pour tous les IDs ont été utilisés dans ces études. Par la suite, Jonsson *N et al* [166], ont réalisé une étude en 1994, utilisant l'approche de simulation, pour comparer deux stratégies d'échantillonnage (1 points vs 2 points de PK par occasion) pour une étude de PK-Pop. L'impact simultané du nombre d'individus et du nombre d'échantillons de PK par sujet a été envisagés pour la première fois dans l'étude d'Al-Banna *et al* [163]. La précision et l'exactitude des paramètres du modèle PK-Pop, basé sur les données simulées d'une population de 50 IDs, ont été examinés pour deux schémas d'échantillonnage (2 points vs 3 points de PK par ID). Le nombre d'observations dans la base de données a été ensuite fixé à une valeur identique pour les deux schémas d'échantillonnage, afin d'envisager l'effet du nombre d'individus. L'approche de simulation a été également choisie dans l'étude de Fadrial *et al* en 2000 [165]. Dans cette étude, le nombre de données a varié de 30 à 200, en fonction de 16 combinaisons différentes de 5 plans d'échantillonnage (1, 2, 3, 4, 6 échantillons de PK par individu). En revanche, Bréant *et al* [162] ont utilisé différentes bases de données réelles chez les patients ayant subi une greffe du foie pour examiner le nombre approprié de patients et de concentrations mesurées par patient, afin d'avoir des estimations précises des paramètres PK de la ciclosporine. Les différentes bases de données, dans cette étude, ont été collectées à partir d'un seul patient et une seule mesure de PK, puis 2 patients avec une mesure de PK chacun, jusqu'à atteindre 38 patients avec 5 mesures de PK chacun. Dans notre étude, 10 protocoles d'échantillonnage ont été testés, avec 600 mesures de concentrations réparties sur un nombre d'individus variant de 15 à 600, soit 40 à 1 concentrations par ID. Les temps de prélèvements étaient tirés aléatoirement, permettant d'éviter des biais liés aux moments de prélèvement et d'avoir des résultats fiables sur l'impact de la quantité de données sur la qualité des estimations. Des effets de covariables (un volume de distribution

corrélé au poids et une clairance reliée à l'âge) ont été introduits dans les modèles PK-Pop pour la première fois en comparaison avec les études précédentes.

Nous avons choisi de réaliser cette exploration à partir de bases de données contenant toujours 600 points, un nombre représentatif de la réalité des études réalisées en routine clinique (600). Les estimations des effets fixes étaient exactes et précises dans l'ensemble, quel que soit le nombre de points par individu, y compris pour 1 point par individu. Les variabilités inter-individuelles et les effets des covariables ont été mal estimés quand nous utilisons les données pourtant riches d'un nombre limité d'individus (≤ 20 IDs). Ce résultat est en d'accord avec les études précédentes sur le sujet. En effet, au début des années 1980, Sheiner et Beal [160] ont observé que les estimations de la variabilité inter-individuelle étaient imprécises en raison du petit nombre d'individus, dix dans la population étudiée, même si de nombreux échantillons étaient disponibles pour chaque individu. Un résultat similaire a été obtenu dans l'étude de Fadrian *et al* [165], qui a montré que le biais des estimations de la variabilité inter-individuelle diminuait lorsque le nombre de sujets augmentait.

Avec 2 points de PK par ID, tous les paramètres des effets fixes, effets aléatoires ou effets des covariables ont pu être correctement estimés, avec des RSE $< 30\%$ et une exactitude satisfaisante, pour le modèle structurel à 1 compartiment (voie orale, 3 ETAs sur KA, V, CL) ou 2 compartiments (voie intraveineuse, 3 ETAs sur CL, Vc, Vp), exceptée dans ce deuxième modèle la variabilité inter-individuelle du volume périphérique, estimée avec un RSE $> 50\%$ pour toutes les bases de données testées. Ce seuil critique de 2 points par ID a également été défini pour un modèle structurel à 1 compartiment (voie intraveineuse) par Bréant [162], al Bana [163] ou Drusano [164]. En revanche, Fadrian *et al* [165] ont identifié un seuil de 4 à 6 points de PK par ID pour 100 IDs pour un modèle structurel à 2 compartiments (voie intraveineuse). Dans notre étude, le nombre total de 600 points de PK n'était probablement pas suffisant pour bien estimer la variabilité inter-individuelle de Vp dans un modèle structurel à 2 compartiments, entraînant une non-identifiable paramétrique.

Avec un point de PK par ID, pour chaque modèle, l'algorithme FOCE-I ne parvenait pas à converger. Nous avons donc dû utiliser les algorithmes SAEM et BAYES, disponibles dans NONMEM, qui permettent de traiter des données très éparées ou catégorielles. Bien qu'ils puissent converger et trouver une combinaison des valeurs de paramètres afin de bien s'adapter aux données, certaines valeurs sont associées à une grande incertitude (RSE élevée) ou inexactitude. Ces résultats expliquent les difficultés rencontrées et justifient les

précautions qu'il faut prendre quand on travaille avec des données de TDM de routine. De même, ces résultats expliquent pourquoi nous n'avons pas pu développer un modèle pour le dasatinib, avec 120 concentrations pour 83 patients.

Ce travail devra être poursuivi en appliquant la même stratégie à des bases de données de taille inférieure ou supérieure à 600 points de PK. De même, dans cette étude, les points de PK ont été sélectionnés de manière aléatoire, permettant de couvrir l'ensemble de la cinétique. Ce type de données n'est pas représentatif des données généralement disponibles. En effet, dans les essais cliniques, un nombre défini de prélèvements est effectué à certains temps précis. En routine clinique, la plupart des concentrations recueillies sont des concentrations résiduelles, parfois complétées par un nombre très faible de prélèvement précoces. Il sera donc utile de reproduire notre étude dans des bases de données plus représentatives de la réalité.

Ces travaux méthodologiques devraient permettre d'apporter une base rationnelle pour définir *a priori* la faisabilité du développement d'un modèle PK-Pop et le degré de confiance dans les résultats obtenus en fonction des données disponibles.

CONCLUSION GLOBALE

Les travaux présentés dans la première partie de cette thèse portent sur la modélisation PK de trois ITKs, le pazopanib, le dasatinib et le sorafénib, qui sont indiqués dans le traitement de diverses pathologies malignes. L'analyse par approche de population reposait sur des données obtenues dans le cadre d'un STP en routine clinique.

Deux modèles PK-Pop ont été développés pour le pazopanib et le sorafénib. Ces deux modèles partagent un même modèle structurel avec un compartiment unique, avec une absorption et une élimination d'ordre 1, incluant un paramètre de biodisponibilité dépendant de la dose et du temps. Ce modèle simple, par rapport aux modèles PK-Pop plus complexes précédemment publiés pour le sorafénib ou le pazopanib, sera plus facilement transposable dans la routine clinique pour estimer les paramètres individuels à partir des données du STP par estimation bayésienne et individualiser les posologies.

L'étude du sorafénib occupe la partie centrale des travaux réalisés au cours de cette thèse, grâce aux bases de données PK obtenues dans le cadre du STP transmises par différents hôpitaux en France (CHU Cochin à Paris, CHU Timone à Marseille). Elle répond à la forte demande des cliniciens en termes d'outils d'aide à la décision au CHU Timone. L'analyse PK du sorafénib, avec le support de l'analyse pharmacogénétique, a été utilisée pour documenter les toxicités inattendues et extrêmement graves survenues chez un patient après la prise de sorafénib, et persistantes malgré de fortes réductions de dose. Dans cette étude, pour la première fois, plusieurs polymorphismes génétiques du NR1I2 ont été associés à la fois à une surexposition plasmatique et à des toxicités graves lors de la prise de sorafénib. Le modèle PK-Pop développé pour le sorafénib a fait l'objet d'une validation externe sur une population de 21 patients traités à l'hôpital de la Timone à Marseille. Dans cette population, le modèle a permis de relier l'exposition des patients aux événements de toxicité. Ainsi, une concentration résiduelle de 2,99 mg/L et une aire sous courbe de 40,43 mg*h/L de 0 à 12h après la prise de sorafénib ont été définies comme des seuils prédictifs de toxicités de grade 3 ou 4. Le maintien des patients en-dessous de ce niveau devrait contribuer à réduire le risque de toxicité grave. Enfin, les résultats obtenus confirment qu'une stratégie d'échantillonnage précoce combinée au modèle PK-Pop mis au point permettrait d'anticiper et d'éviter les événements de toxicité liés au sorafénib. Dans la deuxième partie de cette thèse, l'impact du nombre d'échantillons et du nombre de patients sur la qualité de l'estimation des paramètres du modèle a été évalué par le biais d'une approche de simulation. A partir d'une base de données contenant 600

points de PK, les estimations obtenues pour les paramètres PK étaient proches des valeurs utilisées pour la simulation dans tous les cas, y compris dans le cas d'une concentration par ID. En revanche, la répartition des concentrations modifiait les estimations des paramètres d'effet des covariables et des paramètres du modèle aléatoire. De plus, la précision des estimations de l'ensemble des paramètres était fortement dépendante du nombre de concentrations par individu. En particulier, une quantification imprécise ($RSE > 50\%$) des effets aléatoires dans le cas d'un point de PK par ID suggère que 2 points par patient sont indispensables à la caractérisation de la variabilité inter-individuelle, indépendamment du nombre de patients. Ces résultats peuvent expliquer pourquoi nous n'avons pas pu développer un modèle PK-Pop avec la base de données PK du dasatinib et confirment le rôle central de la base de données PK dans une étude de PK-Pop.

A travers ces travaux, l'apport de la modélisation par approche de population dans les études de vie réelle et son intérêt dans l'optimisation du traitement par les ITKs, notamment pour le sorafénib, sont démontrés en pratique clinique oncologique. De plus, nous avons clarifié l'impact du nombre de prélèvements et du nombre de patients sur la robustesse des estimations des paramètres fixes et aléatoires d'un modèle PK-Pop.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sheiner, L.B., B. Rosenberg, and K.L. Melmon, *Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage*. Comput Biomed Res, 1972. **5**(5): p. 411-59.
2. le Coutre, P., et al., *Pharmacokinetics and cellular uptake of imatinib and its main metabolite CGP74588*. Cancer Chemother Pharmacol, 2004. **53**(4): p. 313-23.
3. Nikolova, Z., et al., *Bioequivalence, safety, and tolerability of imatinib tablets compared with capsules*. Cancer Chemother Pharmacol, 2004. **53**(5): p. 433-8.
4. Peng, B., et al., *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients*. J Clin Oncol, 2004. **22**(5): p. 935-42.
5. de Wit, D., et al., *Individualized dosing of tyrosine kinase inhibitors: are we there yet?* Drug Discovery Today, 2015. **20**(1): p. 18-36.
6. Mansinho, A., et al., *The future of oncology therapeutics*. Expert Review of Anticancer Therapy, 2017. **17**(7): p. 563-565.
7. Djebbari, F., N. Stoner, and V.T. Lavender, *A systematic review of non-standard dosing of oral anticancer therapies*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 1154.
8. Druker, B.J. and N.B. Lydon, *Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia*. J Clin Invest, 2000. **105**(1): p. 3-7.
9. Kolibaba, K.S. and B.J. Druker, *Protein tyrosine kinases and cancer*. Biochim Biophys Acta, 1997. **1333**(3): p. F217-48.
10. Klümpen, H.-J., et al., *Moving towards dose individualization of tyrosine kinase inhibitors*. Cancer Treatment Reviews, 2011. **37**(4): p. 251-260.
11. Josephs, D.H., et al., *Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors: implications for therapeutic drug monitoring*. Ther Drug Monit, 2013. **35**(5): p. 562-87.
12. LLC, A.P., *Product Information: IMATINIB MESYLATE- imatinib tablet, film coated.*, FDA, Editor. 2019.
13. E.R. Squibb & Sons, L.L.C., *Product Information: SPRYCEL- dasatinib tablet* FDA, Editor. 2018.
14. Inc., B.H.P., *Product Information: NEXAVAR- sorafenib tablet, film coated* FDA, Editor. 2020.
15. Corporation, N.P., *Product Information: VOTRIENT- pazopanib hydrochloride tablet, film coated* FDA, Editor. 2017.
16. Company, E.L.a., *Product Information: VERZENIO- abemaciclib tablet* FDA, Editor. 2020.
17. LP, A.P., *Product Information: CALQUENCE(R) oral capsules, acalabrutinib oral capsules.*, FDA, Editor. 2019.
18. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, I., *Product Information: GILOTRIF(R) oral tablets, afatinib oral tablets.*, FDA, Editor. 2019.
19. Genentech USA, I., *Product Information: ALECENSA(R) oral capsules, alectinib oral capsules.*, FDA, Editor. 2018.
20. Corporation, B.M., *Product Information: AYVAKIT(TM) oral tablets, avapritinib oral tablets.*, FDA, Editor. 2020.
21. Inc, P.L.D.P., *Product Information: INLYTA(R) oral tablets, axitinib oral tablets.*, FDA, Editor. 2018.
22. Inc., A.B., *Product Information: MEKTOVI- binimetinib tablet, film coated* FDA, Editor. 2019.
23. Inc, P.L.D.P., *Product Information: BOSULIF(R) oral tablets, bosutinib oral tablets.*, FDA, Editor. 2019.
24. Inc., A.P., *Product Information: ALUNBRIG(TM) oral tablets, brigatinib oral tablets.* , FDA, Editor. 2017.
25. Millennium Pharmaceuticals, I., *Product Information: ALUNBRIG- brigatinib tablet, film coated.*, FDA, Editor. 2018.
26. Exelixis, I., *Product Information: CABOMETYX- cabozantinib tablet.*, FDA, Editor. 2019.
27. Corporation, N.P., *Product Information: ZYKADIA- ceritinib tablet, film coated.*, FDA, Editor. 2019.
28. Genentech, I., *Product Information: COTELLIC- cobimetinib tablet, film coated* FDA, Editor. 2018.
29. Inc, P.L.D.P., *Product Information: XALKORI- crizotinib capsule* FDA, Editor. 2019.

30. Corporation, N.P., *Product Information: TAFINLAR- dabrafenib capsule* FDA, Editor. 2020.
31. LLC, P.P., *Product Information: VIZIMPRO- dacomitinib tablet, film coated* FDA, Editor. 2019.
32. Inc., A.B., *Product Information: BRAFTOVI- encorafenib capsule* FDA, Editor. 2020.
33. Inc., G., *Product Information: ROZLYTREK- entrectinib capsule* FDA, Editor. 2019.
34. LP, J.P., *Product Information: BALVERSA- erdafitinib tablet, film coated.*, FDA, Editor. 2019.
35. Inc., A.P., *Product Information: ERLOTINIB- erlotinib hydrochloride tablet, film coated.*, FDA, Editor. 2019.
36. Teva Pharmaceuticals USA, I., *Product Information: EVEROLIMUS- everolimus tablet* FDA, Editor. 2020.
37. Corporation, C., *Product Information: INREBIC- fedratinib hydrochloride capsule* FDA, Editor. 2020.
38. Rigel Pharmaceuticals, I., *Product Information: TAVALISSE- fostamatinib tablet.*, FDA, Editor. 2019.
39. LP., A.P., *Product Information: IRESSA- gefitinib tablet, coated* FDA, Editor. 2019.
40. Astellas Pharma US, I., *Product Information: XOSPATA- gilteritinib tablet* FDA, Editor. 2019.
41. LLC, P., *Product Information: IMBRUVICA- ibrutinib capsule, tablet, film coated* FDA, Editor. 2019.
42. Corporation, N.P., *Product Information: TYKERB- lapatinib tablet* FDA, Editor. 2019.
43. Loxo Oncology, I., *Product Information: VITRAKVI- larotrectinib capsule, solution*, FDA, Editor. 2018.
44. Inc., E., *Product Information: LENVIMA- lenvatinib capsule* FDA, Editor. 2019.
45. Inc, P.L.D.P., *Product Information: LORBRENA- lorlatinib tablet, film coated* FDA, Editor. 2018.
46. Corporation, N.P., *Product Information: RYDAPT- rydapt capsule, liquid filled* FDA, Editor. 2020.
47. Puma Biotechnology, I., *Product Information: NERLYNX- neratinib tablet* FDA, Editor. 2018.
48. Corporation, N.P., *Product Information: TASIGNA- nilotinib capsule* FDA, Editor. 2018.
49. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, I., *Product Information: OFEV- nintedanib capsule* FDA, Editor. 2019.
50. Planchard, D., et al., *Osimertinib Western and Asian clinical pharmacokinetics in patients and healthy volunteers: implications for formulation, dose, and dosing frequency in pivotal clinical studies*. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016. **77**(4): p. 767-76.
51. LP, A.P., *Product Information: TAGRISSO- osimertinib tablet, film coated.*, FDA, Editor. 2019.
52. Inc, P.L.D.P., *Product Information: IBRANCE- palbociclib capsule* FDA, Editor. 2020.
53. Inc., D.S., *Product Information: TURALIO- pexidartinib capsule* FDA, Editor. 2020.
54. Inc., B.H.P., *Product Information: ISTIVARGA- regorafenib tablet, film coated* FDA, Editor. 2020.
55. Corporation, N.P., *Product Information: KISQALI- ribociclib tablet, film coated* FDA, Editor. 2020.
56. Inc., P.L.D.P., *Product Information: SUTENT- sunitinib malate capsule* FDA, Editor. 2019.
57. Corporation, N.P., *Product Information: MEKINIST- trametinib tablet, film coated* FDA, Editor. 2020.
58. Corporation, G., *Product Information: CAPRELSA- vandetanib tablet, film coated* FDA, Editor. 2018.
59. Genentech, I., *Product Information: ZELBORAF- vemurafenib tablet, film coated* FDA, Editor. 2020.
60. Beigene Usa, I., *Product Information: BRUKINSA- zanubrutinib capsule, gelatin coated* FDA, Editor. 2018.
61. Zaibet, S., et al., *[Issues of oral targeted therapies in daily clinical practice: 5th edition of the congress of pharmacology of anticancer drugs]*. *Bull Cancer*, 2018. **105**(11): p. 1102-1109.
62. Heath, E.I., et al., *A phase I pharmacokinetic and safety evaluation of oral pazopanib dosing administered as crushed tablet or oral suspension in patients with advanced solid tumors*. *Invest New Drugs*, 2012. **30**(4): p. 1566-74.
63. Tanaka, C., et al., *Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib*. *Clin Pharmacol Ther*, 2010. **87**(2): p. 197-203.

64. Opdam, F.L., H. Gelderblom, and H.J. Guchelaar, *Phenotyping drug disposition in oncology*. *Cancer Treat Rev*, 2012. **38**(6): p. 715-25.
65. Hsyu, P.H., D.S. Pignataro, and K. Matschke, *Absolute Bioavailability of Bosutinib in Healthy Subjects From an Open-Label, Randomized, 2-Period Crossover Study*. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2018. **7**(4): p. 373-381.
66. ARIAD Pharmaceuticals, I., *Product Information: ICLUSIG- ponatinib hydrochloride tablet, film coated* FDA, Editor. 2020.
67. Corporation, I., *Product Information: JAKAFI- ruxolitinib tablet* FDA, Editor. 2019.
68. Evans, W.E. and H.L. McLeod, *Pharmacogenomics--drug disposition, drug targets, and side effects*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(6): p. 538-49.
69. Herviou, P., et al., *Therapeutic drug monitoring and tyrosine kinase inhibitors*. *Oncol Lett*, 2016. **12**(2): p. 1223-1232.
70. Schmucker, D.L., *Liver function and phase I drug metabolism in the elderly: a paradox*. *Drugs Aging*, 2001. **18**(11): p. 837-51.
71. Pajares, B., et al., *Tyrosine kinase inhibitors and drug interactions: a review with practical recommendations*. *Clin Transl Oncol*, 2012. **14**(2): p. 94-101.
72. Widmer, N., et al., *Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part two – Targeted therapies*. *European Journal of Cancer*, 2014. **50**(12): p. 2020-2036.
73. Wen, P.Y., et al., *Phase I/II study of imatinib mesylate for recurrent malignant gliomas: North American Brain Tumor Consortium Study 99-08*. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(16): p. 4899-907.
74. Gambacorti-Passerini, C., et al., *Alpha1 acid glycoprotein binds to imatinib (STI571) and substantially alters its pharmacokinetics in chronic myeloid leukemia patients*. *Clin Cancer Res*, 2003. **9**(2): p. 625-32.
75. Champagne, M.A., et al., *Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: results from a Children's Oncology Group phase 1 study*. *Blood*, 2004. **104**(9): p. 2655-60.
76. Agency, E.M., *Sprycel: EPAR – scientific discussion*. 2006.
77. Strumberg, D., et al., *Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(5): p. 965-72.
78. Clark, J.W., et al., *Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors*. *Clin Cancer Res*, 2005. **11**(15): p. 5472-80.
79. Moore, M., et al., *Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel Raf kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006, administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors*. *Ann Oncol*, 2005. **16**(10): p. 1688-94.
80. Neul, C., et al., *Impact of Membrane Drug Transporters on Resistance to Small-Molecule Tyrosine Kinase Inhibitors*. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2016. **37**(11): p. 904-932.
81. Götze, L., et al., *Development and clinical application of a LC-MS/MS method for simultaneous determination of various tyrosine kinase inhibitors in human plasma*. *Clinica Chimica Acta*, 2012. **413**(1): p. 143-149.
82. Rini, B.I., et al., *Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis*. *Journal of clinical pharmacology*, 2013. **53**(5): p. 491-504.
83. Rini, B.I., et al., *Five-Year Survival in Patients With Cytokine-Refractory Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Axitinib*. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2013. **11**(2): p. 107-114.
84. Rixe, O., et al., *Diastolic blood pressure (dbP) and pharmacokinetics (PK) as predictors of axitinib efficacy in metastatic renal cell cancer (mRCC)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(15_suppl): p. 5045-5045.
85. Wang, X., et al., *Differential effects of dosing regimen on the safety and efficacy of dasatinib: retrospective exposure-response analysis of a Phase III study*. *Clin Pharmacol*, 2013. **5**: p. 85-97.
86. Rousselot, P., et al., *Pharmacologic Monitoring of Dasatinib As First Line Therapy in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CP-CML) Identifies Patients At*

- Higher Risk of Pleural Effusion: A Sub-Analysis of the OPTIM-Dasatinib Trial.* Blood, 2012. **120**(21): p. 3770-3770.
87. Tiseo, M., et al., *Correlation between erlotinib pharmacokinetics, cutaneous toxicity and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).* Lung Cancer, 2014. **83**(2): p. 265-71.
 88. Nakamura, Y., et al., *Pharmacokinetics of Gefitinib Predicts Antitumor Activity for Advanced Non-small Cell Lung Cancer.* Journal of Thoracic Oncology, 2010. **5**(9): p. 1404-1409.
 89. Zhao, Y.Y., et al., *The relationship between drug exposure and clinical outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib.* Med Oncol, 2011. **28**(3): p. 697-702.
 90. Perez, C.A., et al., *Phase II study of gefitinib adaptive dose escalation to skin toxicity in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.* Oral Oncol, 2012. **48**(9): p. 887-92.
 91. Picard, S., et al., *Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia.* Blood, 2007. **109**(8): p. 3496-9.
 92. Larson, R.A., et al., *Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study.* Blood, 2008. **111**(8): p. 4022-8.
 93. Koren-Michowitz, M., et al., *Imatinib plasma trough levels in chronic myeloid leukaemia: results of a multicentre study CSTI571AIL11TGLIVEC.* Hematological Oncology, 2012. **30**(4): p. 200-205.
 94. Takahashi, N., et al., *Correlation between imatinib pharmacokinetics and clinical response in Japanese patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia.* Clin Pharmacol Ther, 2010. **88**(6): p. 809-13.
 95. Singh, N., et al., *Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukaemia: comparing plasma levels of responders and non-responders.* Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(6): p. 545-9.
 96. Awidi, A., et al., *Relationship of serum imatinib trough level and response in CML patients: long term follow-up.* Leuk Res, 2010. **34**(12): p. 1573-5.
 97. Demetri, G.D., et al., *Imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors.* J Clin Oncol, 2009. **27**(19): p. 3141-7.
 98. Widmer, N., et al., *Relationship of imatinib-free plasma levels and target genotype with efficacy and tolerability.* Br J Cancer, 2008. **98**(10): p. 1633-40.
 99. Hurwitz, H.I., et al., *Phase I Trial of Pazopanib in Patients with Advanced Cancer.* Clinical Cancer Research, 2009. **15**(12): p. 4220-4227.
 100. Suttle, A.B., et al., *Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma.* British journal of cancer, 2014. **111**(10): p. 1909-1916.
 101. Pécuchet, N., et al., *Sorafenib in advanced melanoma: a critical role for pharmacokinetics?* British journal of cancer, 2012. **107**(3): p. 455-461.
 102. Fukudo, M., et al., *Exposure-toxicity relationship of sorafenib in Japanese patients with renal cell carcinoma and hepatocellular carcinoma.* Clin Pharmacokinet, 2014. **53**(2): p. 185-96.
 103. Houk, B.E., et al., *Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis.* Cancer Chemother Pharmacol, 2010. **66**(2): p. 357-71.
 104. Mendel, D.B., et al., *In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors: determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship.* Clin Cancer Res, 2003. **9**(1): p. 327-37.
 105. Bouchet, S., et al., *Therapeutic drug monitoring of imatinib in chronic myeloid leukemia: experience from 1216 patients at a centralized laboratory.* Fundam Clin Pharmacol, 2013. **27**(6): p. 690-7.

106. Rousselot, P., et al., *Personalized Daily Doses of Imatinib By Therapeutic Drug Monitoring Increase the Rates of Molecular Responses in Patients with Chronic Myeloid Leukemia. Final Results of the Randomized OPTIM Imatinib Study*. *Blood*, 2015. **126**: p. 133-133.
107. Brave, M., et al., *Sprycel for chronic myeloid leukemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia resistant to or intolerant of imatinib mesylate*. *Clin Cancer Res*, 2008. **14**(2): p. 352-9.
108. Hurwitz, H.I., et al., *Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(12): p. 4220-7.
109. Lim, W.T., et al., *A Phase II study of pazopanib in Asian patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(16): p. 5481-9.
110. Yau, T., et al., *Phase I dose-finding study of pazopanib in hepatocellular carcinoma: evaluation of early efficacy, pharmacokinetics, and pharmacodynamics*. *Clin Cancer Res*, 2011. **17**(21): p. 6914-23.
111. Hutson, T.E., et al., *Efficacy and safety of pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma*. *J Clin Oncol*, 2010. **28**(3): p. 475-80.
112. EMC, *Nexavar, INN-sorafenib : Scientific discussion*. 2007.
113. Guilhot, F., et al., *Plasma exposure of imatinib and its correlation with clinical response in the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity Trial*. *Haematologica*, 2012. **97**(5): p. 731-8.
114. Delbaldo, C., et al., *Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of imatinib and its main metabolite in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors*. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(20 Pt 1): p. 6073-8.
115. Wang, X., et al., *Dasatinib pharmacokinetics and exposure-response (E-R): Relationship to safety and efficacy in patients (pts) with chronic myeloid leukemia (CML)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(15_suppl): p. 3590-3590.
116. Glade Bender, J.L., et al., *Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(24): p. 3034-43.
117. Ball, H.A., et al., *Investigation of hand-foot syndrome (HFS) observed in pazopanib (P)-treated patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC)*. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. **29**(15_suppl): p. 3061-3061.
118. Boudou-Rouquette, P., et al., *Variability of sorafenib toxicity and exposure over time: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis*. *The oncologist*, 2012. **17**(9): p. 1204-1212.
119. Boudou-Rouquette, P., et al., *Early sorafenib-induced toxicity is associated with drug exposure and UGT1A9 genetic polymorphism in patients with solid tumors: a preliminary study*. *PLoS One*, 2012. **7**(8): p. e42875.
120. Azad, N.S., et al., *Hand-foot skin reaction increases with cumulative sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy*. *Clin Cancer Res*, 2009. **15**(4): p. 1411-6.
121. Mir, O., et al., *Sarcopenia predicts early dose-limiting toxicities and pharmacokinetics of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma*. *PLoS One*, 2012. **7**(5): p. e37563.
122. Sheiner, L.B. and S.L. Beal, *Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetics parameters. I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data*. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1980. **8**(6): p. 553-71.
123. Stanski, D.R. and P.O. Maitre, *Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: the effect of age revisited*. *Anesthesiology*, 1990. **72**(3): p. 412-22.
124. Owen, J. and J. Fiedler-Kelly, *Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models*. 2014.
125. Chan, P.L., J.G. Nutt, and N.H. Holford, *Importance of within subject variation in levodopa pharmacokinetics: a 4 year cohort study in Parkinson's disease*. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 2005. **32**(3-4): p. 307-31.
126. Mould, D.R. and R.N. Upton, *Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development*. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 2012. **1**(9): p. e6-e6.

127. Mandema, J.W., D. Verotta, and L.B. Sheiner, *Building population pharmacokinetic--pharmacodynamic models. I. Models for covariate effects*. J Pharmacokinet Biopharm, 1992. **20**(5): p. 511-28.
128. Mould, D. and R. Upton, *Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development—Part 2: Introduction to Pharmacokinetic Modeling Methods*. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2013. **2**(4): p. 38.
129. Jackson, K.A. and S.E. Rosenbaum, *The application of population pharmacokinetics to the drug development process*. Drug Dev Ind Pharm, 1998. **24**(12): p. 1155-62.
130. Bauer, R.J., *NONMEM Tutorial Part II: Estimation Methods and Advanced Examples*. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology, 2019. **8**(8): p. 538-556.
131. Wang, Y., *Derivation of various NONMEM estimation methods*. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2007. **34**(5): p. 575-93.
132. Bauer, R.J., *Technical Guide on Various Methods in NONMEM 7*. 2019.
133. Bauer, R. and S. Guzy, *Monte Carlo Parametric Expectation Maximization (MC-PEM) Method for Analyzing Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Data*. 2004. p. 135-163.
134. Bauer, R.J., S. Guzy, and C. Ng, *A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples*. The AAPS journal, 2007. **9**(1): p. E60-E83.
135. P., B., *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic modelling and simulation*. , 2nd, Editor. 2011, NewYork: Springer.
136. Kass, R.E. and A.E. Raftery, *Bayes Factors*. Journal of the American Statistical Association, 1995. **90**(430): p. 773-795.
137. Savic, R.M. and M.O. Karlsson, *Importance of shrinkage in empirical bayes estimates for diagnostics: problems and solutions*. The AAPS journal, 2009. **11**(3): p. 558-569.
138. Aarons, L., *Mixed Effects Models for the Population Approach: Models, Tasks, Methods, and Tools*. CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology, 2015. **4**(1): p. e00010.
139. Sherwin, C.M., et al., *Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: validation methods*. Clin Pharmacokinet, 2012. **51**(9): p. 573-90.
140. Yafune, A. and M. Ishiguro, *Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. I: A use of bootstrap standard error*. Stat Med, 1999. **18**(5): p. 581-99.
141. Ette, E.I., *Stability and performance of a population pharmacokinetic model*. J Clin Pharmacol, 1997. **37**(6): p. 486-95.
142. Comets, E., K. Brendel, and F. Mentré, *Computing normalised prediction distribution errors to evaluate nonlinear mixed-effect models: the npde add-on package for R*. Comput Methods Programs Biomed, 2008. **90**(2): p. 154-66.
143. Comets E, B.K., Mentré F., *Model evaluation in nonlinear mixed effect models, with applications to pharmacokinetics*. Journal de la Société Française de Statistiques, 2010. **151**(1): p. 106-128.
144. N., H. *The Visual Predictive Check – Superiority to Standard Diagnostic (Rorschach) Plots*. . in *Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe*. June 16-17, 2005. Pamplona, Spain.
145. Karlsson MO, H.N. *A Tutorial on Visual Predictive Checks*. . in *Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe*. June 18-20 2008. Marseille, France.
146. Bergstrand, M., et al., *Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models*. Aaps j, 2011. **13**(2): p. 143-51.
147. Lalonde, R.L., et al., *Model-based drug development*. Clin Pharmacol Ther, 2007. **82**(1): p. 21-32.
148. Giovagnoli, A. and M. Zagoraiou, *Simulation of clinical trials: a review with emphasis on the design issues*. 2012, 2012. **72**(1): p. 18.
149. Holford, N., S.C. Ma, and B.A. Ploeger, *Clinical trial simulation: a review*. Clin Pharmacol Ther, 2010. **88**(2): p. 166-82.

150. Hamberg, A.K., et al., *A pharmacometric model describing the relationship between warfarin dose and INR response with respect to variations in CYP2C9, VKORC1, and age*. Clin Pharmacol Ther, 2010. **87**(6): p. 727-34.
151. Yuen, E., et al., *Ethnic differences in the population pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin*. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2010. **37**(1): p. 3-24.
152. Jain, L., et al., *Population pharmacokinetic analysis of sorafenib in patients with solid tumours*. Br J Clin Pharmacol, 2011. **72**(2): p. 294-305.
153. Hornecker, M., et al., *Saturable absorption of sorafenib in patients with solid tumors: a population model*. Invest New Drugs, 2012. **30**(5): p. 1991-2000.
154. Imbs, D.C., et al., *Pharmacokinetics of pazopanib administered in combination with bevacizumab*. Cancer Chemother Pharmacol, 2014. **73**(6): p. 1189-96.
155. Imbs, D.C., et al., *Pharmacokinetic interaction between pazopanib and cisplatin regimen*. Cancer Chemother Pharmacol, 2016. **77**(2): p. 385-92.
156. Yu, H., et al., *Development of a Pharmacokinetic Model to Describe the Complex Pharmacokinetics of Pazopanib in Cancer Patients*. Clin Pharmacokinet, 2017. **56**(3): p. 293-303.
157. Sternberg, C.N., et al., *Pazopanib Exposure Relationship with Clinical Efficacy and Safety in the Adjuvant Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research, 2018. **24**(13): p. 3005-3013.
158. Dai, G., et al., *Importance of characterizing determinants of variability in exposure: application to dasatinib in subjects with chronic myeloid leukemia*. J Clin Pharmacol, 2008. **48**(11): p. 1254-69.
159. Yoshitsugu, H., et al., *Markov Chain Monte Carlo Bayesian Analysis for Population Pharmacokinetics of Dasatinib in Japanese Adult Subjects with Chronic Myeloid Leukemia and Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia*. Vol. 43. 2012.
160. Sheiner, L.B. and S.L. Beal, *Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. II. Biexponential model and experimental pharmacokinetic data*. J Pharmacokinet Biopharm, 1981. **9**(5): p. 635-51.
161. Sheiner, L.B. and S.L. Beal, *Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. III. Monoexponential model: Routine clinical pharmacokinetic data*. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 1983. **11**(3): p. 303-319.
162. Bréant, V., et al., *How many patients and blood levels are necessary for population pharmacokinetic analysis? A study of a one compartment model applied to cyclosporine*. Eur J Clin Pharmacol, 1996. **51**(3-4): p. 283-8.
163. al-Banna, M.K., A.W. Kelman, and B. Whiting, *Experimental design and efficient parameter estimation in population pharmacokinetics*. J Pharmacokinet Biopharm, 1990. **18**(4): p. 347-60.
164. Drusano, G.L., et al., *Optimal sampling theory: effect of error in a nominal parameter value on bias and precision of parameter estimation*. J Clin Pharmacol, 1994. **34**(10): p. 967-74.
165. Fadiran, E.O., C.D. Jones, and E.I. Ette, *Designing population pharmacokinetic studies: Performance of mixed designs*. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 2000. **25**(3): p. 231-239.
166. Jonsson, E.N., J.R. Wade, and M.O. Karlsson, *Comparison of some practical sampling strategies for population pharmacokinetic studies*. J Pharmacokinet Biopharm, 1996. **24**(2): p. 245-63.
167. Reardon, D.A., et al., *Effect of CYP3A-inducing anti-epileptics on sorafenib exposure: results of a phase II study of sorafenib plus daily temozolomide in adults with recurrent glioblastoma*. J Neurooncol, 2011. **101**(1): p. 57-66.
168. Karovic, S., et al., *Patient-Level Adverse Event Patterns in a Single-Institution Study of the Multi-Kinase Inhibitor Sorafenib*. Clin Transl Sci, 2016. **9**(5): p. 260-266.
169. Shimada, M., et al., *Monitoring Serum Levels of Sorafenib and Its N-Oxide Is Essential for Long-Term Sorafenib Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma*. Tohoku J Exp Med, 2015. **237**(3): p. 173-82.

170. EMC. *Nexavar, INN-sorafenib : Scientific discussion*. 2007; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Scientific Discussion - Variation/human/000690/WC500027710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000690/WC500027710.pdf).
171. Willmann, S., et al., *PK-Sim®: a physiologically based pharmacokinetic 'whole-body' model*. BIOSILICO, 2003. **1**(4): p. 121-124.
172. Willmann, S., et al., *Development of a physiology-based whole-body population model for assessing the influence of individual variability on the pharmacokinetics of drugs*. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2007. **34**(3): p. 401-31.
173. Hadley, W., *The Split-Apply-Combine Strategy for Data Analysis*. Journal of Statistical Software, 2011. **40**.
174. Judson, I., et al., *Imatinib pharmacokinetics in patients with gastrointestinal stromal tumour: a retrospective population pharmacokinetic study over time*. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer Chemother Pharmacol, 2005. **55**(4): p. 379-386.
175. Schmidli, H., et al., *Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study*. Br J Clin Pharmacol, 2005. **60**(1): p. 35-44.
176. Widmer, N., et al., *Population pharmacokinetics of imatinib and the role of alpha-acid glycoprotein*. Br J Clin Pharmacol, 2006. **62**(1): p. 97-112.
177. Petain, A., et al., *Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of imatinib in children and adults*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(21): p. 7102-9.
178. Menon-Andersen, D., et al., *Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults*. Cancer Chemother Pharmacol, 2009. **63**(2): p. 229-38.
179. Yamakawa, Y., et al., *Association of Genetic Polymorphisms in the Influx Transporter SLCO1B3 and the Efflux Transporter ABCB1 With Imatinib Pharmacokinetics in Patients With Chronic Myeloid Leukemia*. Therapeutic drug monitoring, 2011. **33**: p. 244-50.
180. Renard, D., et al., *Pharmacokinetic interactions among imatinib, bosentan and sildenafil, and their clinical implications in severe pulmonary arterial hypertension*. Br J Clin Pharmacol, 2015. **80**(1): p. 75-85.
181. Golabchifar, A.A., et al., *Population Pharmacokinetic Analysis of the Oral Absorption Process and Explaining Intra-Subject Variability in Plasma Exposures of Imatinib in Healthy Volunteers*. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2016. **41**(5): p. 527-39.
182. Adeagbo, B.A., et al., *Population Pharmacokinetics of Imatinib in Nigerians With Chronic Myeloid Leukemia: Clinical Implications for Dosing and Resistance*. J Clin Pharmacol, 2017. **57**(12): p. 1554-1563.
183. Wang, Q., et al., *Population pharmacokinetic and pharmacogenetics of imatinib in Chinese patients with chronic myeloid leukemia*. Pharmacogenomics, 2019. **20**(4): p. 251-260.

ANNEXES

1. Control stream NONMEM du modèle pharmacocinetique de population du Pazopanib

\$PROBLEM PK

\$INPUT ID TIME DV MDV AMT ADDL II DOSE CENS TAD

\$DATA T...txt ; IGNORE=#

\$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

\$PK

TVCL = THETA (1)

CL = TVCL*EXP (ETA (1))

Fmax = THETA (4)

n = THETA (5)

lambda = THETA (8)

delta = THETA (9)

D50 = THETA (10)

$F1 = (Fmax - (Fmax * DOSE^{**n}) / (D50^{**n} + DOSE^{**n})) * (1 - delta * (1 - exp(-lambda * TIME / 720)))$

TVV = THETA (2)

V = TVV*EXP (ETA (2))

TVKA = THETA (3)

KA = TVKA *EXP (ETA (3))

S2 = V

\$ERROR

IPRED = F

IRES = DV-IPRED

W = IPRED*THETA (6) +THETA (7)

IF (W.EQ.0) W = 1

IWRES = IRES/W

Y= IPRED+W*ERR (1)

\$THETA

(0,0.605,) ; CL

(0,25.2,) ; THETA (2)V

(0,0.5,) ; KA

(0.494 FIXED) ; Fmax

(1.31 FIXED) ; n

(0, .1) ; Prop.RE (sd)

(0, 1) ; Add.RE (sd)

(0,0.1,) ; lambda

(0,0.409,1) ; delta

(446) ; d50
\$OMEGA BLOCK (2)

0.2 ; IIV ETACL
0.1 0.3 ; IIV ETAV
\$OMEGA

0.1 ; IIV KA

\$SIGMA 1 FIX

\$EST METHOD = 1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL = 9000 REPEAT PRINT = 10 POSTHOC

\$COV MATRIX = S

; Xpose

\$TABLE ID TIME TAD ADDL AMT DV MDV EVID IPRED CWRES NPDE ONEHEADER NOPRINT
FILE = sdtab003

\$TABLE CL V KA F1 ONEHEADER NOPRINT FILE = patab003

\$TABLE ID AMT TVKA KA F1 TVV V ONEHEADER NOPRINT FILE = mytab004

2. Control stream NONMEM du modèle pharmacocinetique de population du Sorafénib

\$PROBLEM PK

\$INPUT ID TIME ADDL MDV AMT DV CENS II TAD OCC GP DOSE

\$DATA donenticor4.txt; IGNORE=#

\$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

\$PK

TVCL = THETA (1)

CL = TVCL*EXP (ETA (1))

TVFmax = THETA (4)

Fmax = TVFmax

n = THETA (5)

lambda = THETA (8)

delta = THETA (9)

D50 = THETA (10)

$F1 = (Fmax - (Fmax * DOSE**n) / (D50**n + DOSE**n)) * (1 - delta * (1 - \exp(-lambda * TIME / 720)))$

TVV = THETA (2)

V = TVV*EXP (ETA (2))

TVKA = THETA (3)

KA = TVKA *EXP (ETA (3))

S2 = V

\$ERROR

IPRED = F

IRES = DV-IPRED

W = IPRED*THETA (6) +THETA (7)

IF (W.EQ.0) W = 1

IWRES = IRES/W

Y = IPRED+W*ERR (1)

\$THETA

(0,7,) ; CL

(0,50,) ; THETA (2)V

(0.5) ; KA

(0.44 FIXED) ; Fmax

(1.4) ; n

(0, .1) ; Prop.RE (sd)

(0, 1) ; Add.RE (sd)

(0,0.1,) ; lambda

(0,0.409,1) ; delta

(446) ; d50

\$OMEGA BLOCK (2)

0.2 ; IIV ETACL
0.1 0.7 ; IIV ETAV

\$OMEGA

1 FIXED ; IIV KA

\$SIGMA 1 FIX

\$EST METHOD = 1 INTERACTION NOABORT MAXEVAL = 9000 REPEAT PRINT = 10 POSTHOC

\$COV MATRIX = S

; Xpose

\$TABLE ID TIME TAD ADDL AMT DV MDV EVID IPRED CWRES NPDE ONEHEADER NOPRINT
FILE = sdtab003

\$TABLE CL V KA F1 ONEHEADER NOPRINT FILE = patab003

\$TABLE ID AMT TVKA KA F1 TVV V OCC ONEHEADER NOPRINT FILE = mytab004

3. Control stream NONMEM pour simuler la base donnée complète (600 individus/24000 concentrations)

3.1. Modèle à 1 compartiment

\$PROBLEM sim-cov

\$DATA totalcov.txt IGNORE=#

\$INPUT ID TIME MDV AMT ADDL II DV CMT EVID GEND POID AGE BMI TAIL

\$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

\$PK

TVKA = THETA (1)
KA = TVKA*EXP (ETA (1))
TVCL = THETA (2) *((AGE/55) **0.75)
CL = TVCL*EXP (ETA (2))
TVV = THETA (3) *(POID/68.3)
V = TVV*EXP (ETA (3))
S2 = V
REP = IREP

\$ERROR

EP1 = EPS (1)
IPRED = F
IRES = DV-IPRED
W = F
IWRES = IRES/W
Y = IPRED+EPS (1) *W

\$THETA

(1) ; --th1- KA : absorption rate (1/hr)
(3) ; --th2- CL : clearance (L/hr)
(40) ; --th3- V : volume (L)

\$OMEGA

(0.16) ; --eta1- IIV in KA [exp]
(0.09) ; --eta2- IIV in CL [exp]
(0.0625) ; --eta3- IIV in V [exp]

\$SIGMA (0.0225) ; --eps1

\$SIMULATION (9784265) ONLYSIM SUBPROBLEMS = 1

\$TABLE ID EVID TIME AMT ADDL II MDV CL V KA ETA1 ETA2 ETA3 EP1 GEND POID AGE BMI

TAIL FILE = sim-example2.tbl NOPRINT

3.2. Modèle à 2 compartiments

\$PROBLEM sim-cov

\$DATA 3DCOV.txt IGNORE = #

\$INPUT ID TIME RATE MDV AMT ADDL II DV CMT EVID GEND POID AGE BMI TAIL

\$SUBROUTINES ADVAN3 TRANS4

\$PK

TVCL = THETA (1) *((AGE/55) **0.75)

CL = TVCL*EXP (ETA (1))

TVV1 = THETA (2) *(POID/68.3)

V1 = TVV1*EXP (ETA (2))

Q = THETA (3)

V2 = THETA (4) *EXP (ETA (3))

S1 = V1

REP = IREP

\$ERROR

EP1 = EPS (1)

IPRED = F

IRES = DV-IPRED

W = F

IWRES = IRES/W

Y = IPRED+EPS (1) *W

\$THETA

(3) ; --th1- CL : clearance (L/hr)

(30) ; --th2- V1 : volume c (L)

(3) ; --th3- Q : inter compartiment clearance (L/hr)

(10) ; th4- V2 : volume p (L)

\$OMEGA

(0.09) ; --eta1- IIV in CL [exp]

(0.0625) ; --eta2- IIV in Vc [exp]

(0.0625) ; --eta2- IIV in Vp

\$SIGMA (0.0225) ; --eps1- Constant CV [ccv]

\$SIMULATION (9784265) ONLYSIM SUBPROBLEMS = 1

\$TABLE ID EVID TIME RATE AMT ADDL II MDV GEND POID AGE BMI ONEHEADER FILE =

Totaldataset.csv NOPRINT

4. Control stream NONMEM pour estimer les paramètres PK du modèle PK-Pop, à partir d'une population de 600 concentrations.

4.1. Modèle à 1 compartiment, algorithme FOCEI

\$PROBLEM re-estimate

\$DATA 75id.txt IGNORE = "

\$INPUT ID EVID TIME AMT ADDL II MDV DV GEND POID AGE BMI HEIGH

\$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

\$PK

TVKA = THETA (1)

KA = TVKA*EXP (ETA (1))

TVCL = THETA (2) *((AGE/55) **THETA (4))

CL = TVCL*EXP (ETA (2))

TVV = THETA (3) *((POID/68.3) **THETA (5))

V = TVV*EXP (ETA (3))

S2 = V

IF (TIME.LT.12) TAD = TIME

IF (TIME.GE.12.AND.TIME.LT.24) TAD = TIME-12

IF (TIME.GE.24.AND.TIME.LT.36) TAD = TIME-24

IF (TIME.GE.36.AND.TIME.LT.48) TAD = TIME-36

\$ERROR

EP1 = EPS (1)

IPRED = F

IRES = DV-IPRED

W = F

IWRES = IRES/W

Y = IPRED+EPS (1) *W

\$THETA

(0,1) ; --th1- KA : absorption rate (1/hr)

(0,3) ; --th2- CL : clearance (L/hr)

(0,40) ; --th3- V : volume (L)

(0.5) ; --th4- Beta1_power_AGE_on_CL

(1.5) ; --th4- Beta2_power_POID_on_V

\$OMEGA

(0.16) ; --eta1- IIV in KA [exp]

(0.09) ; --eta2- IIV in CL [exp]

(0.0625) ; --eta3- IIV in V [exp]

\$SIGMA (0.003) ; --eps1

\$EST METHOD = 1 INTERACTION MAXEVAL = 9999 REPEAT NOABORT PRINT = 10

\$COV MATRIX = S PRINT = E

```

$TABLE ID TIME TAD MDV AMT DV IPRED CWRES NPDE ONEHEADER FILE = sdtab15
NOPRINT
$TABLE ID CL V KA ETA (1) ETA (2) ETA (3) EP1 ONEHEADER FILE = patab15 NOPRINT
$TABLE ID GEND POID AGE BMI HEIGH ONEHEADER FILE = cotab15 NOPRINT

```

4.2. Modèle à 1 compartiment, algorithme SAEM

```

$PROBLEM re-estimate
$DATA 600id.txt IGNORE = "
$INPUT ID EVID TIME AMT ADDL II MDV DV GEND POID AGE BMI HEIGH
$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2
$PK
    MU_1 = THETA (1)
    KA = EXP (MU_1+ETA (1))
    MU_2 = THETA (2) + THETA (4) *LOG(AGE/55)
    CL = EXP (MU_2+ETA (2))
    MU_3 = THETA (3) +THETA (5) *LOG(POID/68.3)
    V = EXP (MU_3+ETA (3))
    S2 = V
$ERROR
    EP1 = EPS (1)
    IPRED = F
    IRES = DV-IPRED
    W = F
    IWRES = IRES/W
    Y = IPRED+EPS (1) *W
$THETA
    (0.03) ; --th1- ln (KA) : absorption rate (1/hr)
    (0.8) ; --th2- ln (CL) : clearance (L/hr)
    (3.7) ; --th3- ln (V) : volume (L)
    (0.5) ; --th4- Beta1_power_AGE_on_CL
    (1.5) ; --th4- Beta2_power_POID_on_V
$OMEGA
    (0.16) ; --eta1- IIV in KA [exp]
    (0.09) ; --eta2- IIV in CL [exp]
    (0.0625) ; --eta3- IIV in V [exp]
$SIGMA (0.003) ; --eps1
$EST METHOD = SAEM AUTO = 1 NITER = 500 PRINT = 20
$EST METHOD = IMP EONLY = 1 PRINT = 1 NITER = 5 ISAMPLE = 1000 MAPITER = 0
$COV UNCONDITIONAL MATRIX = R PRINT = E
$TABLE ID TIME MDV AMT DV IPRED CWRES NPDE ONEHEADER FILE = sdtab15 NOPRINT
$TABLE ID CL V KA ETA (1) ETA (2) ETA (3) EP1 ONEHEADER FILE = patab15 NOPRINT

```

\$TABLE ID GEND POID AGE BMI HEIGH ONEHEADER FILE = cotab15 NOPRINT

4.3. Modèle à 1 compartiment, algorithme BAYES

\$PROBLEM re-estimate

\$DATA 600id.txt IGNORE = "

\$INPUT ID EVID TIME AMT ADDL II MDV DV GEND POID AGE BMI HEIGH

\$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

\$PK

MU_1 = THETA (1)

KA = EXP (MU_1+ETA (1))

MU_2 = THETA (2) + THETA (4) *LOG(AGE/55)

CL = EXP (MU_2+ETA (2))

MU_3 = THETA (3) +THETA (5) *LOG(POID/68.3)

V = EXP (MU_3+ETA (3))

S2 = V

IF (TIME.LT.12) TAD = TIME

IF (TIME.GE.12.AND.TIME.LT.24) TAD = TIME-12

IF (TIME.GE.12.AND.TIME.LT.36) TAD = TIME-24

IF (TIME.GE.36.AND.TIME.LT.48) TAD = TIME-36

\$ERROR

EP1 = EPS (1)

IPRED = F

IRES = DV-IPRED

W = F

IWRES = IRES/W

Y = IPRED+EPS (1) *W

\$THETA

(0.03) ; --th1- ln (KA) : absorption rate (1/hr)

(0.8) ; --th2- ln (CL) : clearance (L/hr)

(3.7) ; --th3- ln (V) : volume (L)

(0.5) ; --th4- Beta1_power_AGE_on_CL

(1.5) ; --th4- Beta2_power_POID_on_V

\$OMEGA BLOCK (3)

(0.16) ; --eta1- IIV in KA [exp]

(0 0.09) ; --eta2- IIV in CL [exp]

(0 0 0.0625) ; --eta3- IIV in V [exp]

\$SIGMA (0.003) ; --eps1-

\$PRIOR NWPRI

\$THETAP (0.01 FIXED) x5

\$THETAPV BLOCK (5) VALUES (100000.0,0.0) FIXED

\$OMEGAP BLOCK (3)

0.04 FIXED

0 0.04

```

0 0 0.04
$OMEGAPD (2 FIXED)
$SIGMAP BLOCK (1) (0.05 FIXED)
$SIGMAPD (1 FIXED)

$EST METHOD = BAYES AUTO = 1 PRINT = 100 NITER = 10000

$COV UNCONDITIONAL MATRIX = R PRINT = E

$TABLE ID TIME TAD MDV AMT DV IPRED CWRES NPDE ONEHEADER FILE = sdtab15
NOPRINT

$TABLE ID CL V KA ETA (1) ETA (2) ETA (3) EP1 ONEHEADER FILE = patab15 NOPRINT

$TABLE ID GEND POID AGE BMI HEIGH ONEHEADER FILE = cotab15 NOPRINT

```

4.4. Modèle à 2 compartiments, algorithme FOCEI

```

$PROBLEM re-estimate
$DATA 75id.txt IGNORE=""
$INPUT ID EVID TIME RATE AMT ADDL II MDV DV GEND POID AGE BMI HEIGH
$SUBROUTINES ADVAN3 TRANS4
$PK
    TVCL=THETA (1) *((AGE/55) **THETA (5))
    CL=TVCL*EXP (ETA (1))
    TVV1=THETA (2) *((POID/68.3) **THETA (6))
    V1=TVV1*EXP (ETA (2))
    Q=THETA (3)
    V2=THETA (4) *EXP (ETA (3))
    S1=V1
    REP=IREP
    IF (TIME.LT.12) TAD=TIME
    IF (TIME.GE.12.AND.TIME.LT.24) TAD=TIME-12
    IF (TIME.GE.24.AND.TIME.LT.36) TAD=TIME-24
    IF (TIME.GE.36.AND.TIME.LT.48) TAD=TIME-36
$error
    EP1=EPS (1)
    IPRED=F
    IRES=DV-IPRED
    W=F
    IWRES=IRES/W
    Y=IPRED+EPS (1) *W
$THETA
    (0,3.5) ; --th1- CL : clearance (L/hr)
    (0, 25) ; --th2- V1 : volume c (L)
    (0,5) ; --th3- Q : inter compartment clearance (L/hr)
    (0,15) ; th4- V2 : volume p (L)
    (0.5) ; Beta1/CL
    (1.5) ; BEat2/V

```

```

$OMEGA
    (0.1) ; --eta1- IIV in CL [exp]
    (0.07) ; --eta2- IIV in Vc [exp]
    (0.06) ; --eta3- IIV in Vp [exp]
$SIGMA (0.03) ; --eps1-
$EST METHOD=1 INTERACTION MAXEVAL=9999 REPEAT NOABORT PRINT=10
$COV MATRIX=S PRINT=E
$TABLE ID TIME TAD RATE MDV AMT DV ADDL II IPRED CWRES NPDE ONEHEADER
FILE=sdtab15 NOPRINT
$TABLE ID CL V1 Q V2 ETA (1) ETA (2) ETA (3) EP1 ONEHEADER FILE=patab15 NOPRINT
$TABLE ID GEND POID AGE BMI HEIGH ONEHEADER FILE=cotab15 NOPRINT

```

4.5. Modèle à 2 compartiments, algorithme SAEM

```

$PROBLEM re-estimate
$DATA 600id.txt IGNORE = "
$INPUT ID EVID TIME RATE AMT ADDL II MDV DV GEND POID AGE BMI HEIGH
$SUBROUTINES ADVAN3 TRANS4
$PK
    MU_1 = THETA (1) +THETA (5) *LOG(AGE/55)
    CL = EXP (MU_1+ETA (1))
    MU_2 = THETA (2) +THETA (6) *LOG(POID/68.3)
    V1 = EXP (MU_2+ETA (2))
    MU_3 = THETA (3)
    V2 = EXP (MU_3+ETA (3))
    Q = THETA (4)
    S1 = V1
    REP = IREP
    IF (TIME.LT.12) TAD = TIME
    IF (TIME.GE.12.AND.TIME.LT.24) TAD = TIME-12
    IF (TIME.GE.24.AND.TIME.LT.36) TAD = TIME-24
    IF (TIME.GE.36.AND.TIME.LT.48) TAD = TIME-36
$ERROR
    EP1 = EPS (1)
    IPRED = F
    IRES = DV-IPRED
    W = F
    IWRES = IRES/W
    Y = IPRED+EPS (1) *W
$THETA
    (0.8) ; --th1- Ln (CL) : clearance (L/hr)
    (3) ; --th2- LnV1 : volume c (L)
    (2.5) ; th3- LnV2 : volume p (L)

```

```

(5) ; --th4- Q : inter compartiment clearance (L/hr)
(0.5) ; Beta1/CL
(1.5) ; BEat2/V
$OMEGA
(0.1) ; --eta1- IIV in CL [exp]
(0.07) ; --eta2- IIV in Vc [exp]
(0.06) ; --eta3- IIV in Vp [exp]
$SIGMA (0.03) ; --eps1-
$EST METHOD = SAEM AUTO = 1 NITER = 500 PRINT = 20
$EST METHOD = IMP EONLY = 1 PRINT = 1 NITER = 5 ISAMPLE = 1000 MAPITER = 0
$COV UNCONDITIONAL MATRIX = R PRINT = E
$TABLE ID TIME TAD RATE MDV AMT DV ADDL II IPRED CWRES NPDE ONEHEADER FILE =
sdtab15 NOPRINT
$TABLE ID CL V1 Q V2 ETA (1) ETA (2) ETA (3) EP1 ONEHEADER FILE = patab15 NOPRINT
$TABLE ID GEND POID AGE BMI HEIGH ONEHEADER FILE = cotab15 NOPRINT

```

4.6. Modèle à 2 compartiments, algorithme BAYES

```

$PROBLEM re-estimate
$DATA 600id.txt IGNORE = "
$INPUT ID EVID TIME RATE AMT ADDL II MDV DV GEND POID AGE BMI HEIGH
$SUBROUTINES ADVAN3 TRANS4
$PK
MU_1 = THETA (1) +THETA (5) *LOG(AGE/55)
CL = EXP (MU_1+ETA (1))
MU_2 = THETA (2) +THETA (6) *LOG(POID/68.3)
V1 = EXP (MU_2+ETA (2))
MU_3 = THETA (3)
V2 = EXP (MU_3+ETA (3))
Q = THETA (4)
S1 = V1
REP = IREP
IF (TIME.LT.12) TAD = TIME
IF (TIME.GE.12.AND.TIME.LT.24) TAD = TIME-12
IF (TIME.GE.24.AND.TIME.LT.36) TAD = TIME-24
IF (TIME.GE.36.AND.TIME.LT.48) TAD = TIME-36
$ERROR
EP1 = EPS (1)
IPRED = F
IRES = DV-IPRED
W = F
IWRES = IRES/W

```

```

Y = IPRED+EPS (1) *W
$THETA
(0.8) ; --th1- Ln (CL) : clearance (L/hr)
(3) ; --th2- LnV1 : volume c (L)
(2.5) ; th3- LnV2 : volume p (L)
(5) ; --th4- Q : inter compartment clearance (L/hr)
(0.5) ; Beta1/CL
(1.5) ; BEat2/V
$OMEGA BLOCK (3)
0.1 ; --eta1- IIV in CL [exp]
0 0.07 ; --eta2- IIV in Vc [exp]
0 0 0.06 ; --eta3- IIV in Vp [exp]
$SIGMA (0.03) ; --eps1-

$PRIOR NWPRI
$THETAP (1 FIXED) x6
$THETAPV BLOCK (6) VALUES (100000.0,0.0) FIXED
$OMEGAP BLOCK (3)
0.04 FIXED
0 0.04
0 0 0.04
$OMEGAPD (3 FIXED)
$SIGMAP BLOCK (1) (0.05 FIXED)
$SIGMAPD (1 FIXED)

$EST METHOD = BAYES AUTO = 1 PRINT = 100 NITER = 10000
$COV UNCONDITIONAL MATRIX = R PRINT = E
$TABLE ID TIME TAD RATE MDV AMT DV IPRED CWRES NPDE ONEHEADER FILE = sdtab15
NOPRINT
$TABLE ID CL V1 Q V2 ETA (1) ETA (2) ETA (3) EP1 ONEHEADER FILE = patab15 NOPRINT
$TABLE ID GEND POID AGE BMI HEIGH ONEHEADER FILE = cotab15 NOPRINT

```

5. Les études PK-Pop de l'imatinib

5.1. Résumé des études PK-Pop d'imatinib

Auteur (année)	Champ d'étude	Nombre de patients/de concentrations (Pathologies)	Échantillonnages PK	Modèle structurel	Logiciel/Algorithme	Réf
Judson (2005), 2 model	Phase I/II	86 /517 (TSGI et autre STS, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> J1 : 0, 1,2,3,4,8,12,14 et 24h J29 : 0,2,8,24h 12ème mois : 0,2,4h 	<ul style="list-style-type: none"> 1cmt Absorption d'ordre zéro 	NONMEM V/FOCEI	[174]
Schmidli (2005)	Phase III	371/1930 (LMC, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> J1 et j29 : 0, 1-3, 6-9h 	<ul style="list-style-type: none"> Élimination linéaire d'ordre un 		[175]
Widmer (2006)	Phase IV	59/321 (LMC et TSGI, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> Etat équilibre ($\geq j30$) : 4 (1-14) points de PK par patient 5 patients sélectionnés : 9 points de PK par patient, entre 0 et 8 h. 	<ul style="list-style-type: none"> 1cmt Absorption d'ordre un Élimination linéaire d'ordre un 		[176]
Delbaldo (2006)	Phase III	35/166 (TSGI, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> J1, J30, J60 : 0,1-3, ,6-9, 24h 	<ul style="list-style-type: none"> 1cmt Absorption d'ordre zéro Élimination linéaire d'ordre un 		[114]
Petaïn (2008)	Phase II/III	67/505 (TSGI, adultes/TS, enfants)	<ul style="list-style-type: none"> J1, j30, j60 : 0,1-3, ,6-9, 24h Enfants et jeunes : <ul style="list-style-type: none"> J1 : 0,1,3,5,7,12 et 24h J30,60 : 0,2-4h 	<ul style="list-style-type: none"> 1cmt Absorption d'ordre un Élimination linéaire d'ordre un 	NONMEM VI/ FOCEI	[177]
Menon-Andersen (2009)	Phase I/II	41/842 (Ph ⁺ leucémie et TS, enfants)	<ul style="list-style-type: none"> Etude POG : <ul style="list-style-type: none"> J1 : 0,0.5,1,1.5,2,4,8, 24h J8 : 0,0.5,1,1.5,2,4,8,24, 48 h Etude ADVL0122 : <ul style="list-style-type: none"> Les six premiers patients participant à l'étude : 0, 1-3, 6-9, 12h au J1 Pour tous patients : Cmin collecté au J8, 18 	<ul style="list-style-type: none"> 1cmt Absorption d'ordre zéro Élimination linéaire d'ordre un 	NONMEM V/ FOCEI	[178]

Auteur (année)	Champ d'étude	Nombre de patients/de concentrations (Pathologies)	Échantillonnages PK	Modèle structurel	Logiciel/Algorithme	Réf
Demetri (2009)	Phase II	73/450* (TSGL, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> J1 et j29 : 0, 1-3, 6-9, 24h 			[97]
Yamakawa (2011)	Phase IV	34/622 (LMC, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> Etat équilibre (≥ 30) : 1-41 points de PK par patient 	<ul style="list-style-type: none"> 1cmt Absorption d'ordre un Élimination linéaire d'ordre un 	NONMEM VI/FOCEI	[179]
Renard D. (2015)	Phase III	202 /ND (LMC et TSGL avec APH grave, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> J0 : 0, 0.5-3h J14 : 0, 0.5-3h J28 : 0, 0.5-3h J168 : 0,0.5-3, 3-6, 6-8h 	<ul style="list-style-type: none"> 1cmt Absorption d'ordre zéro Élimination linéaire d'ordre un 	NONMEM VI/ND	[180]
Golabchifar (2015)	Phase IV**	24/ND (Volontaires en bonne santé, adultes)	<ul style="list-style-type: none"> 0,0.5,1,1.5,2,2.5,3,3.5,4,5,6,8,10,24,32,48h 	<ul style="list-style-type: none"> 2 cmt Absorption séquentielle : ordre zéro puis du premier ordre Elimination linéaire d'ordre un 	MONOLIX 4.1.3/SAEM	[181]
Adeagbo (2017)	Phase IV	126/250 (LMC récemment diagnostique et LMC)	<ul style="list-style-type: none"> Etats équilibres : 2-3 occasion de Cmin (20-24 h) Après la 1ere dose <ul style="list-style-type: none"> - 0,0.5,1,2,3,4h /12 patients - 0,1,3,7,24 h/3 patients 	<ul style="list-style-type: none"> 1cmt Absorption d'ordre un Élimination linéaire d'ordre un 	NONMEM VII/FOCEI & LAPLACE	[182]
Wang (2019)	Phase IV	170/229 (LMC)	<ul style="list-style-type: none"> Etat équilibre ($\geq J7$) : 1 concentration au hasard/intervalle de 24h 		NONMEM VII/FOCEI	[183]

* : Approximation, calculé à partir du plan rapporté d'étude ; APH : Artériel pulmonaire Hypertension ; ** : Etude Bioéquivalence

5.2. Les paramètres des modèles PK-Pop d'imatinib

	Valeur typique du paramètre			IIV	IOV
Absorption	D1 (h) (RSE)	Ka (h⁻¹) (RSE)	Fr (RSE)	CV% (RSE)	CV% (RSE)
Judson 2005	1.6 (11.88%)				
Judson 2005	1.5 (12.67%)				
Schmidli 2005	1.5 (FIXED)				
Widmer 2006		0.61 (29.51%)			
Delbaldo 2006	2.5 (28.4%)			80 (46.56%)	38 (152.08%)
Petaïn 2008		1.08 (14.81%)		82 (29.91%)	
Menon-Andersen 2009	1.7 (0.59%)			93 (37.34%)	
Demetri 2009	1.7 (8.24%)				
Yamakawa 2011		2.06 (2.91%)		75 (119.18%)	
Renard 2015	1.52 (9.87%)				
Adeagbo 2017		0.7 (11.2%)		0 FIXED	0.042 _{F1} * (20.5%)
Golabchifar 2016	0.714 (11%)	0.94 (10%)	0.153 (15%)	47.4 _{D1} (18%)	29.5 _{D1} (18%)
				31.2 _{Ka} (30%)	38.4 _{Ka} (19%)
				47.9 _{Fr} (28%)	64.1 _{Fr} (14%)
Wang 2019		0.329 (36%)		NE	
Distribution	Vc/F (L) (RSE)	Vp/F (L) (RSE)	Q/F (L/h) (RSE)	CV% (RSE)	CV%(RSE)
Judson 2005	201 (5.47%)			42 (2.27%)	
Judson 2005	182 (8.79%)			58 (21.47%)	
Schmidli 2005	255 (12.16%)			31 (16.16%)	
Widmer 2006	393 (20.36%)			63 (39.65%)	
Delbaldo 2006	168 (10.71%)			62 (26.56%)	
Petaïn 2008	312 (13.14%)				60 (17.5%)

Menon-Andersen 2009	284 (6.33%)				41 (25%)
Demetri 2009	284 (38.03%)			36 (25.78%)	
Yamakawa 2011	430 (10%)			46 (29.67%)	
Renard 2015	267 (11.24%)			64 (ND)	
Adeagbo 2017	299 (6.8%)			0 FIXED	
Golabchifar 2016	139 (4%)	130 (9%)	29.6 (11%)	21.5 _{vc/F} (22%)	-
				29.7 _{vp/F} (23%)	25.6 _{vp/F} (26%)
				41.8 _{q/F} (23%)	34.1 _{q/F} (22%)
Wang 2019	222 (14%)			NE	
Elimination	CL/F (L/h) (RSE)			CV% (RSE)	CV%(RSE)
Judson 2005	10.2 (48.04%)			55 (36.54%)	
Judson 2005	10.6 (11.32%)			55 (23.93%)	
Schmidli 2005	11 (16.36%)			32 (13.73%)	
Widmer 2006	14.4 (9.72%)			36 (28.35%)	
Delbaldo 2006	9.1 (7.69%)			29 (22.62%)	
Petain 2008	10.9 (14.68%)			19 (36.11%)	
Menon-Andersen 2009	10.8 (7.41%)			32 (26.26%)	
Demetri 2009	10.2 (37.25%)			35 (22.5%)	
Yamakawa 2011	8.7 (5.75%)			36 (24.24%)	
Renard 2015	10.8 (7.69%)			43 (ND)	
Adeagbo 2017	17.2 (10.5%)			0.1 (NE)	17.3 (NE)
Golabchifar 2016	19 (7%)			27.9 (24%)	26.7 (17%)
Wang 2019	9.25 (4%)			42.6 (41%)	
	Covariance	Corrélation		Erreur résiduelle	Erreur résiduelle additive

	ω_{CL-V} (RSE)	ρ_{CL-V}	ρ_{Q-Vp}	proportion nel	
				CV% (RSE)	SD(μ g/L) (RSE)
Judson 2005	0.093 (64.52%)	0.4		36 (ND)	139 (ND)
Judson 2005	0.237 (25.74%)	0.74		34(ND)	273 (ND)
Schmidli 2005	0.071 (14.08%)	0.71		26 (17.65%)	249 (35.48%)
Widmer 2006	0.179 (41.89%)	0.8		31 (20.83%)	
Delbaldo 2006				22 (ND)	
Petaïn 2008				34 (10.62%)	
Menon-Andersen 2009				40 (14.91%)	
Demetri 2009	0.119 (26.05%)	0.96		35 (9.02%)	4 (ND)
Yamakawa 2011				40 (15%)	
Renard 2015	ND			ND	ND
Adeagbo 2017	ND			ND	ND
Golabchifar 2016	ND		0.921 (17%)	**	
Wang 2019	ND			40.6 (14%)	3.137 (10%)

*IOV du paramètre de biodisponibilité (F1), ** Modèle d'erreur résiduelle: $y_{ij} = F_{ij} + b x F_{ij}^c$; $b=0.084$ (5%); $c=0.611$ (6%), $D1$: Durée de la phase absorption d'ordre zero, K_a : Constant de vitesse d'absorption, K_e : Constant de vitesse d'élimination, CL/F : Clairance apparent, Q : Clairance inter-compartmentale, V_c/F : Volume de distribution apparent dans le compartiment central, V_p/F : Volume de distribution apparent dans le compartiment périphérique, Fr : Fraction absorbée d'imatinib : Suivi ordre zero, CV : Coefficient de variation, SD : Ecart-type, ND : Non disponibilité, NE : Non estimé.

6. Liste des publications et communications scientifiques dans le cadre de cette thèse

6.1. Publications

1. Pharmacogenetics and pharmacokinetics modeling of unexpected and extremely severe toxicities after sorafenib intake.

Accepted Manuscript (16/12/2019), Journal of Pharmacogenomics – ISSN 1744-8042

Ba-Hai LE, Nadège Néant, Benoit Blanchet, François Goldwasser, Florence Gattacceca, Joseph Ciccolini

2. Population pharmacokinetics of sorafenib and application to therapeutic drug monitoring

Ces travaux vont fait l'objet d'une soumission dans le journal Therapeutic Drug Monitoring

Ba-Hai Le, Nadège Néant, Benoit Blanchet, François Goldwasser, Joseph Ciccolini, Florence Gattacceca

6.2. Communications scientifiques

1. Population pharmacokinetic model of sorafenib and application to therapeutic drug monitoring

The 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of Anticancer Drugs (ICPAD), November 2019

Ba-Hai LE, Nadège Néant, Benoit Blanchet, François Goldwasser, Joseph Ciccolini, Florence Gattacceca

2. Population pharmacokinetic model of sorafenib and application to a case report
Population Approach Group Europe, Juin 2019, Section I, Number 25

Ba-Hai LE, Nadège Néant, Benoit Blanchet, François Goldwasser, Joseph Ciccolini, Florence Gattacceca

Suivi thérapeutique des inhibiteurs de tyrosine kinase : apport de la modélisation pharmacocinétique et évaluation méthodologique

La première partie de cette thèse a consisté à développer un modèle pharmacocinétique de population (PK-Pop) pour le sorafénib, à partir de données obtenues dans le cadre du suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Le modèle final comportait un compartiment unique, avec une absorption et une élimination d'ordre 1. La biodisponibilité était dépendante de la dose et du temps. Ce modèle a été validé sur une population externe de 21 patients. Dans cette population, une concentration résiduelle de 2,99 mg/L et une aire sous courbe sur 12h de 40,43 mg*h/L ont été définies comme des seuils prédictifs de toxicité sévère. Une stratégie d'échantillonnage précoce a été proposée.

La deuxième partie de la thèse avait pour but d'explorer l'impact du nombre d'échantillons et du nombre de patients sur la qualité de l'estimation des paramètres d'un modèle PK-Pop. Une population de 600 individus, avec 40 points de PK par individu, a été simulée. Des tirages aléatoires ont été réalisés pour générer 10 bases de données contenant chacune 600 concentrations au total, avec 1 à 40 concentrations par individu. Les paramètres du modèle PK-Pop ont été estimés pour chacune de ces 10 bases de données. La précision des estimations des paramètres était dépendante du nombre de concentrations par individu, particulièrement pour les effets des covariables et les effets aléatoires.

En conclusion, les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse ont permis de développer un outil d'appui au STP pour le sorafénib, et de clarifier l'impact de la richesse des données et du nombre de patients sur la qualité des estimations des paramètres d'un modèle PK-Pop.

Mots clés : sorafenib, inhibiteurs de tyrosine kinase, modélisation pharmacocinétique, toxicité, simulation, qualité de l'estimation des paramètres

Therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors: contribution of pharmacokinetic modeling and methodological evaluation

The first part of this thesis consisted in developing a pharmacokinetic population (Pop-PK) model for sorafenib, based on therapeutic drug monitoring (TDM) data. The final model was composed of a single compartment, with a first-order absorption and elimination. Bioavailability was dependent on dose and time. The model was validated on an external population of 21 patients. In this population, a residual concentration of 2.99 mg/L and an area under the curve over 12h of 40.43 mg*h/L were defined as thresholds for severe toxicities. An early sampling strategy was proposed.

The second part of the thesis aimed at exploring the impact of the number of samples and of the number of patients on the quality of a Pop-PK model parameters' estimation. A population of 600 individuals, with 40 PK points per individual, was simulated. Random drawings were then performed to generate 10 datasets, each containing a total of 600 concentrations, with 1 to 40 concentrations per individual. The parameters of the Pop-PK model were estimated for each of these 10 datasets. The accuracy of the estimates of all parameters was dependent on the number of concentrations per individual, especially for the covariates and random effects.

In conclusion, the works carried out as part of this thesis allowed to develop a TDM support tool for sorafenib, and to clarify the impact of the dataset richness on the quality of a Pop-PK model parameters' estimation.

Keywords: sorafenib, tyrosine kinase inhibitors, pharmacokinetic modeling, toxicity, simulation, quality of parameter estimates