Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

2023

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 8 avril 2013)

présentée et soutenue publiquement
le 1er septembre 2023 à POITIERS
par Monsieur LE MAROUILLE Alexandre
né le 19 mars 1996

Modélisation de la cinétique des polynucléaires neutrophiles de patientes traitées par palbociclib

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur MARCHAND Sandrine, professeur des universités et praticien hospitalier

Membre : Madame LEFEUVRE Sandrine, docteur en pharmacie, praticien hospitalier

Directeur de thèse : Monsieur GREGOIRE Nicolas, docteur en pharmacie, maitre de conférences

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie
de Poitiers

LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie (HDR)
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie **– Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Remerciements :

A Madame le Professeur Marchand Sandrine, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Monsieur Gregoire Nicolas, merci de vos conseils et de m'avoir aidé à rédiger ce travail.

A Madame Lefeuvre Sandrine, merci de faire partie de mon jury et d'examiner mon travail.

A monsieur Schmitt Antonin, merci de m'avoir proposé ce sujet et guidé lors de mon passage au centre de lutte contre le cancer de Dijon.

A mes amis de la fac et de La Rochelle, Romain, Audrey, Charlotte, Victor, Quentin, Jérôme et Elouan, merci pour ces bons moments passés durant ces longues années d'études.

A mes amis dijonnais, merci pour ces dernières très bonnes années passées dans l'est de la France.

A mes parents, merci de m'avoir soutenu et accompagné durant mes études.

A mes frères, merci de toujours avoir été là dans les bons et mauvais moments.

Table des matières

I. Introduction 8

II. Partie Bibliographie 11

A. Cancer du sein 11

1. Physiopathologie 11

2. La voie des CDK4/6 11

B. Inhibiteurs des CDK 4/6 : Le palbociclib (IBRANCE®) 12

1. Mécanisme d'action 12

2. Indication et posologie 13

3. Pharmacocinétique 14

4. Effets indésirables 15

5. Interactions 17

6. Mise en garde et précaution 17

C. Autres inhibiteurs des CDK4/6 18

D. Thérapies associées 18

1. Inhibiteurs de l'aromatase 18

2. Fulvestrant : FASLODEX® 19

III. Matériaux et méthodes 19

A. Patients et échantillonnage 19

B. Méthodes d'analyse du palbociclib 20

C. Modèle pharmacocinétique de population 22
1. Le modèle de structure 23
2. Le modèle statistique décrivant la variabilité inter-individuelle 23
3. Le modèle statistique décrivant la variabilité résiduelle 23
4. Construction du modèle 24
D. Modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique 26
E. Estimation des paramètres du modèle et logiciel utilisé 28
F. Covariables 29
G. Évaluation des modèles 31
H. Simulation 32
I. Exposition au palbociclib par rapport à la réduction de la dose et à l'estimation du seuil de tolérance 33
IV. Résultats 34
A. Description de la population 34
B. Modèle popPK 37
C. Modèle PK/PD 40
D. Simulation 42
E. Exposition au palbociclib par rapport à la réduction de la dose et estimation du seuil de tolérance 44
V. Discussion 46

VI. Conclusion 52

VII. Bibliographie 53

VIII. Figures supplémentaires : 57

Table des tableaux :

Tableau 1 : Modification posologique du palbociclib en fonction des toxicités hématologiques (1) 16

Tableau 2 : Modification posologique du palbociclib en fonction des toxicités non hématologiques (1) : 16

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et biologiques des patients. ... 34

Tableau 4 : Caractériques de la maladie et des traitements des patients..... 35

Tableau 5 : Paramètres estimés du modèle pharmacocinétique de population final 38

Tableau 6 : Paramètres du modèle PK/PD 41

Table des figures :

Figure 1 : Modèle pharmacocinétique / pharmacodynamique 26

Figure 2 : observations en palbociclib en fonction du temps après la dernière prise. 36

Figure 3 : Observations par rapport aux prédictions de population ou individuelles. 39

Figure 4 : Simulation de l'impact des covariables sur la cinétiques des PNN en fonction des covariables 43

Figure 5 : risque cumulé en fonction de concentration résiduelle à l'état d'équilibre du palbociclib 44

Figure 6 : Proportion des patientes ayant eu une réduction de dose. 45

Table des figures supplémentaires :

Figure supplémentaire 1 : Contrôles prédictifs numériques (NPC) du modèle pharmacocinétique de population final du palbociclib. 57

Figure supplémentaire 2 : Fonctions de distribution cumulatives des erreurs de distribution des prédictions normalisées (NPDE) du modèle pharmacocinétique de population final du palbociclib. 58

Figure supplémentaire 3 : Fonction de densité de probabilité des erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE) du modèle pharmacocinétique de population final du palbociclib. 59

Figure supplémentaire 4 : Vérifications prédictives visuelles corrigées des prédictions (VPCc) du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique final du Palbociclib. 60

Figure supplémentaire 5 : Fonctions de distribution cumulatives des erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE) du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique final du palbociclib. 61

Figure supplémentaire 6 : Fonction de densité de probabilité des erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE) du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique final du palbociclib. 62

Abréviation :

AUC : « Area under curve » = aire sous la courbe

CDK : kinases dépendantes des cyclines

Cl : Clairance

C_{max} : Concentration maximale

C_{resSS} : Concentration résiduelle à l'état d'équilibre

CYP3A4 : cytochrome P450 3A4

ED : effect drug = effet du médicament

ER : récepteur intracellulaire à l'estradiol

γ : Gamma

G-CSF : granulocyte colony stimulating factor

HER2 : « human epidermal growth factor receptor 2 »

K_a : constante d'absorption

K_{tr} : constante de transit

K_{CIRC} : constante d'élimination des neutrophiles de la circulation systémique

MTT : temps moyen de transit

NAN : nombre absolu de neutrophiles

NK : non connu

PAL : phosphatase alcaline

PD : pharmacodynamique

PK : pharmacocinétique

PK/PD : Pharmacocinétique / Pharmacodynamique

popPK : pharmacocinétique de population

PR : récepteur intracellulaire à la progestérone

Protéine Rb : protéine du rétinoblastome

RH : Récepteur aux hormones

SULT2A : sulfotransférase

$\mathbf{T_{lag}}$: Temps de latence

Tr : Transite

Vd : Volume de distribution

VFO : valeur de la fonction objective

I. Introduction

Le palbociclib (IBRANCE®) est un anticancéreux appartenant à la classe des thérapies ciblées ayant obtenu son autorisation de mise sur le marché en France en 2015 pour le cancer du sein localement avancé ou métastatique, RH+ (récepteurs hormonaux) et HER2- (human epidermal growth factor receptor 2). Cette nouvelle molécule a permis un gain absolu de 10,3 mois de survie sans progression chez les patientes traitées au palbociclib et létrozole par rapport aux patientes traitées par létrozole seul et un gain absolue de 5,4 mois par Palbociclib et fulvestrant par rapport au fulvestrant seul chez les patientes traitées antérieurement par hormonothérapie (1–8). Bien qu'il ait eu un gain de survie sans progression, il y a une apparition importante d'effets indésirables notamment de neutropénie. Les neutropénies graves (grade III et IV) augmentent de façon importante le risque d'infections bactériennes, virales et mycosiques potentiellement mortelles (1–3,6,9,10). En effet, les polynucléaires neutrophiles sont une des premières barrières de défense contre les infections. Ils permettent la destruction et l'élimination des agents infectieux grâce à leurs propriétés de chimiotactisme, phagocytose et bactéricidie. Ils permettent aussi une régulation de la réponse immunitaire en sécrétant de nombreux médiateurs (10,11).

Deux modèles pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) décrivent la relation entre le palbociclib et la cinétique des neutrophiles circulants. Le

premier modèle mis au point par Sun et al. (12) est un modèle PK/PD de population basé sur les données des phases II et III du palbociclib. Ce modèle, dérivé des modèles de pharmacocinétique et de pharmacodynamique utilisés pour les médicaments cytotoxiques (c.-à-d. le modèle de Friberg (13)), est le premier modèle de pharmacocinétique et de pharmacodynamique appliqué au palbociclib chez les humains. Il a montré l'impact de l'âge, du poids et de l'effet de l'alimentation sur la pharmacocinétique (PK) du palbociclib et l'impact du sexe et du niveau d'albuminémie sur la cinétique des polynucléaires neutrophiles (PNN). Le deuxième modèle, développé par Chen et al (14), est un modèle préclinique de PK/PD, construit à partir de données in vitro et utilisant des données de PK/PD provenant d'études sur le G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) endogène. Les auteurs ont utilisé plusieurs concentrations de palbociclib sur des cultures cellulaires pour décrire l'effet du palbociclib sur les cellules souches granulocytaires. Un effet inhibiteur (c'est-à-dire par un effet d'inhibition des cellules souches entrant dans la phase S et un effet de stimulation des cellules souches entrant dans la phase G_0) est modélisé afin d'imiter l'effet du palbociclib sur la prolifération des cellules souches de la moelle osseuse.

L'objectif du présent travail était de décrire la pharmacocinétique du palbociclib et de modéliser la relation PK/PD entre la cinétique à long terme du PNN et les concentrations de palbociclib, dans la population générale, sur la base de données issues de la vie réelle. En outre, sur la base de ces modèles, des

simulations ont été effectuées pour déterminer l'exposition optimale qui limite le risque de neutropénie à un niveau raisonnable.

II. Partie Bibliographie

A. Cancer du sein

1. Physiopathologie

Le biomarqueur RH : Récepteurs hormonaux

Le cancer dit RH+ est un cancer dont les cellules possèdent soit des récepteurs intracellulaires à la progestérone (PR+) soit des récepteurs intracellulaires à l'estradiol (ER+), soit les deux récepteurs à la fois. Lorsqu'une hormone se fixe à un récepteur hormonal, le complexe va rejoindre le noyau de la cellule cancéreuse et permettent la synthèse de facteurs nécessaires à la croissance de la cellule cancéreuse (15).

Le biomarqueur HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2

Les récepteurs HER2 sont des récepteurs membranaires à activité tyrosine kinase exprimés par les cellules. Dans certains cancers du sein, on retrouve une sur expression de ce récepteur ainsi qu'une activation de celui-ci en absence de ligand conduisant à un dérèglement du cycle cellulaire et une prolifération anormale des cellules cancéreuses (15).

2. La voie des CDK4/6

Les protéines kinases dépendantes des cyclines (CDK) sont une famille de sérine/thréonine kinases. Lorsqu'une CDK4 ou CDK6 se fixe sur une cycline D1, le groupement va phosphoryler la protéine du rétinoblastome (Rb) et la

désactiver. Cela induit une activation du facteur E2F qui va permettre la transcription de différents gènes et induire un passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire conduisant ainsi à une synthèse de l'ADN (4,16,17). Ce phénomène est naturellement inhibé par la protéine suppresseur de tumeur p16 (18).

In vitro, les cellules RH+ ont une surexpression de cycline D1 et une expression réduite de la protéine suppresseur de tumeur p16 (4) permettant ainsi d'orienter les stratégies de traitement vers les inhibiteurs de CDK4/6 pour les cancers RH+ (17).

B. Inhibiteurs des CDK 4/6 : Le palbociclib (IBRANCE®)

1. Mécanisme d'action

Le palbociclib provoque une inhibition sélective et réversible des CDK 4 et 6 (4,16,19) qui sont en aval d'une voie de signalisation conduisant à une prolifération de la cellule cancéreuse en passant de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire (1–4,18,20). L'ajout concomitant d'un inhibiteur de l'aromatase (létrozole) ou d'un antagoniste aux récepteurs aux œstrogènes (fulvestrant) permet de bloquer la cascade hormonodépendante (via les récepteurs hormonaux : ER / PR) conduisant à la prolifération des cellules cancéreuses.

Le palbociclib a une action inhibitrice sur la maturation des neutrophiles en induisant la quiescence des cellules progénitrices myéloïdes précoces sans provoquer d'apoptose (contrairement aux anticancéreux cytotoxiques) (21,22).

2. Indication et posologie

Le Palbociclib est indiqué chez les femmes ménopausées ayant un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastasique sans atteinte viscérale (1,6). Il est donné en association soit avec un inhibiteur de l'aromatase (le plus souvent le létrozole), soit avec le fulvestrant chez les femmes ayant déjà été traitées antérieurement par hormonothérapie (1). Lors de l'obtention de son AMM le 09/11/2016 la posologie du Palbociclib était un cycle de 4 semaines de traitement : une dose orale de 125 mg/j de palbociclib pendant 21 jours puis 7 jours sans prise de palbociclib (7) soit une dose totale de palbociclib de 2 625 mg par cycle. Le traitement continue tant qu'il n'y a pas de progression du cancer ou d'effets indésirables graves. Une réadaptation de la posologie est réalisée selon les effets indésirables (c.f. partie Effets indésirables). Au début du traitement par palbociclib et au début de chaque cycle, ainsi qu'au jour 15 des 2 premiers cycles de traitements, une numération de la formule sanguine (NFS) est réalisée. Une numération absolue des neutrophiles ≥ 1 000/mm3 (normale : 1700 à 7500/mm3) et une numération plaquettaire ≥ 50 000/mm3 (normale : 150 000 à 400 000 /mm3) est recommandée pour commencer/continuer le cycle (1).

3. Pharmacocinétique

Absorption : pour une prise quotidienne d'une dose de 125mg de palbociclib, le Cmax est atteint entre 6 et 12 heures après la prise avec une biodisponibilité orale de 46% (7). La concentration à l'équilibre du palbociclib est atteinte au bout de 8 jours (7). Une diminution des variabilités inter-individuelles est observée lors d'une prise pendant un repas (7,23).

Distribution : Le palbociclib a une fixation protéique plasmatique d'environ 85%. La moyenne géométrique du volume de distribution du palbociclib est de 2 583 litres (7) suggérant ainsi que le palbociclib pénètre en profondeur dans les tissus périphériques. Le palbociclib passe très peu à travers la barrière hémato-encéphalique notamment à cause d'un retour des pompes d'efflux (17).

Métabolisme : Le palbociclib subit un métabolisme hépatique via le cytochrome CYP3A4 et la sulfotransférase SULT2A (7,17).

Elimination : Le palbociclib est excrété dans les fèces (74.1% dont 2.3% sous forme inchangée) et dans les urines (17.5% dont 6.9% sous forme inchangée) (7,17).

De 25 à 225 mg, le palbociclib suit une cinétique linéaire (AUC et C_{max} augmentent proportionnellement à la dose administrée) (7)

4. Effets indésirables

De nombreux effets indésirables sont présents lors d'une cure de Palbociclib (2–4,22). La neutropénie, l'effet indésirable le plus fréquent (palbociclib + létrozole vs létrozole seul : 75 % contre 5 % grade 1 à 4 et 54 % contre 1 % grade 3/4) est rapidement réversible et non cumulatif lors de l'interruption des doses (24,25). Les autres effets secondaires très fréquents (>10%) sont : l'anémie, la thrombopénie, l'asthénie, un rash cutané, une alopécie partielle, des nausées, une diarrhée, des stomatites et une anorexie (18). Les effets indésirables fréquents (1% à 10%) sont : la neutropénie fébrile (2%), une élévation des transaminases, une dysgueusie et une épistaxis.

Selon les effets indésirables, une réadaptation posologique peut être réalisée (Tableau 1 et 2). La première adaptation est une réduction de la dose de 125 mg/j à 100 mg/j. Une deuxième réduction peut être réalisée si des effets indésirables réapparaissent en passant de 100 mg/j à 75 mg/j. Si des effets indésirables réapparaissent, la thérapie à base de Palbociclib doit être arrêtée pour une autre thérapie (différentes des inhibiteurs des CDK 4/6).

Tableau 1 : Modification posologique du palbociclib en fonction des toxicités hématologiques (1)

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique nécessaire
Grade3[a]	Jour 1 du cycle : Suspendre IBRANCE, répéter la surveillance de la numération formule sanguine une semaine plus tard. Après récupération à un grade ≤2, instaurer le prochain cycle à la même dose. Jour 14 des 2 premiers cycles : Poursuivre IBRANCE à la dose actuelle pour terminer le cycle. Répéter la surveillance de la numération formule sanguine au Jour 21. Envisager une réduction de la posologie en cas de récupération prolongée (>1semaine) d'une neutropénie de grade 3 ou d'une neutropénie de grade 3 récidivante lors des cycles ultérieurs.
Grade 3 + NAN[b] (< 1 à 0,5 G/L) + fièvre ≥ 38,5 °C et/ou infection	Suspendre palbociclib et l'initiation du cycle suivant jusqu'à une récupération à un grade ≤ 2 (≥ 1 G/L).
Grade 4	Reprendre le traitement à la dose inferieure immédiatement.

Les grades sont attribués selon les critères CTCAE 4.0. (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

NAN = numération absolue des neutrophiles et LIN= limite inférieure de la normale

[a]. Le tableau s'applique à tous les effets indésirables hématologiques hormis la lymphopénie (sauf si associée à des événements cliniques, par exemple, infections opportunistes).

[b]. NAN : Grade 1 : LIN – 1,5 G/L ; Grade 2 : 1 – < 1,5 G/L ; Grade 3 : 0,5 –<1 G/L ; Grade 4 : < 0,5 G/L.

Tableau 2 : Modification posologique du palbociclib en fonction des toxicités non hématologiques (1) :

Grade CTCAE	Modifications posologiques
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Toxicité non hématologique de grade ≥ 3 (en cas de persistance malgré un traitement médical)	Suspendre jusqu'à résolution des symptômes à : - un grade ≤ 1 ; - un grade ≤ 2 (si non considéré comme un risque de sécurité pour le patient) Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure.

5. Interactions

La prise d'inhibiteur de la pompe à proton augmente le pH gastrique, provoquant une ionisation de la molécule et par conséquence diminuant son absorption intestinale. Cette diminution de l'absorption se traduit par une diminution de l'exposition (24–26). Cette interaction diminue le temps de survie sans progression (24,26).

La prise concomitante d'un inhibiteur ou un inducteur du cytochrome CYP3A4 induit une diminution ou une augmentation de l'élimination du palbociclib et conduit à une majoration des effets toxiques ou une diminution de l'efficacité du traitement (27,28).

6. Mise en garde et précaution

Personnes âgées (>65 ans) : une augmentation d'anémie a été constaté chez les personnes de plus de 65 ans traitées par palbociclib – létrozole par rapport à des patients de < 65 ans (1,6,9).

Insuffisance rénale : la pharmacocinétique a été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale mais aucun ajustement posologique n'a été conseillé (29). Aucune étude n'a été réalisée sur l'efficacité et l'innocuité du Palbociclib chez les patientes ayant un cancer du sein et une insuffisance rénale (1,6,9).

Insuffisance hépatique : pour les personnes souffrant d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B du score de Child-Pugh) aucun ajustement posologique n'est recommandé. Pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe C du score de Child-Pugh), la posologie recommandée est de 75 mg/j selon un schéma 3/1 semaines. Aucune étude n'a été réalisée sur l'efficacité et l'innocuité du Palbociclib chez les patients ayant un cancer du sein et une insuffisance hépatique (1,6,9).

C. Autres inhibiteurs des CDK4/6

Il existe deux autres inhibiteurs des CDK4/6 sur le marché européen : l'abemaciclib (VERZENIOS®) et le ribociclib (KISKALI®).

D. Thérapies associées

1. Inhibiteurs de l'aromatase

La synthèse d'œstradiol se fait majoritairement dans les ovaires avant la ménopause et en partie dans les tissus adipeux et glandes surrénaliennes.

L'aromatase est une enzyme qui permet la synthèse d'œstrogène dans le corps humain (sauf dans les ovaires) par transformation d'androgènes. Une inhibition de l'aromatase permet une diminution de la synthèse des œstrogènes. Cette diminution de synthèse conduit à une diminution d'œstrogènes circulant et donc d'activation des récepteurs RH des cellules cancéreuses. Ce traitement ne peut

être utilisé que chez les femmes ménopausées, puisque chez ces patientes, les œstrogènes ne sont plus produits par les ovaires.

Molécules disponibles :

- Létrozole (Femara®)
- Anastrozole (Arimidex®)
- Exémestane (Aromasin®)

2. Fulvestrant : FASLODEX®

Le fulvestrant est un antagoniste compétitif des RE. Il est indiqué, en association avec le palbociclib, chez les femmes ayant déjà reçu une ligne d'hormonothérapie (inhibiteur de l'aromatase).

.

III. Matériaux et méthodes

A. Patients et échantillonnage

Toutes les patientes incluses dans l'étude entre le 28 octobre 2018 et le 15 mars 2021 ont reçu du palbociclib comme traitement du cancer du sein (RH+/HER2- ou HER2+ non amplifié) dans notre institution. Les patientes ayant un historique posologique incomplet ou un nombre de prélèvements de PNN insuffisant à la période de l'étude n'ont pas été incluses dans la partie PKPD de l'étude (minimum de 3 échantillons de PNN par patiente). Les données des patientes ont été récupérées rétrospectivement à partir du logiciel de gestion des dossiers

des patients. Le suivi thérapeutique du palbociclib est effectué de façon routinière dans le centre de lutte contre le cancer Georges François Leclerc, à Dijon. Ainsi, des échantillons de sang permettant de quantifier l'exposition des patients au palbociclib étaient disponibles. De plus, les dénombrements de PNN ont été extraits des rapports de biologie réalisés pendant le traitement, comme l'exige l'autorisation de mise sur le marché, ou pendant les hospitalisations des patients, si cela est jugé approprié, au cours de la première année de traitement.

Aucun consentement éclairé spécifique n'a été requis, les échantillons étant réguliers. Cependant, un consentement général a été signé par les patientes stipulant que leurs données pouvaient être utilisées de manière anonyme à des fins de recherche. Ainsi, les données utilisées dans ce manuscrit ont été enregistrées de manière que la confidentialité soit assurée conformément à ces directives. En outre, notre protocole d'analyses a été approuvé par notre comité d'examen institutionnel et était conforme à la Déclaration d'Helsinki.

B. Méthodes d'analyse du palbociclib

Les échantillons sanguins de palbociclib ont été analysés par chromatographie liquide-spectrométrie de masse selon la méthode décrite par Jolibois et al. (30) qui permet de mesurer simultanément le palbociclib, l'olaparib, le cabozantinib, le pazopanib, le sorafenib, le sunitinib et le desethyl-sunitinib. Après le prélèvement sanguin, les échantillons ont été rapidement centrifugés et

congelés jusqu'à l'analyse. L'extraction des échantillons a été effectuée comme suit : 150 µL de plasma humain et 100 µL de NaOH ont été ajoutés à 10 µL d'une solution standard interne (contenant des isotopes de palbociclib, olaparib, cabozantinib, pazopanib, sorafenib et sunitinib). Les échantillons ont été vortexés pendant quelques secondes, puis 700 µL d'acétate d'éthyle ont été ajoutés. Après avoir été vortexés pendant 30 s, les échantillons ont été centrifugés à 10 000 RPM pendant 5 min. Dans un tube d'extraction, 600 µL de surnageant ont été recueillis et évaporés sous flux d'azote. Les échantillons séchés ont été reconstitués avec 150 µL d'un mélange de 55% de méthanol/45% de solvant A (acétate d'ammonium 1 M dans l'eau, pH ajusté à 3.2 avec de l'acide formique). Les échantillons ont été vortexés pendant 30 s et filtrés à l'aide de plaques Captiva ND Lipids et analysés avec en chromatographie en phase liquide (HPLC) couplée à un détecteur Masse-Masse. Avec cette méthode, la limite inférieure de quantification (LLOQ) du palbociclib était de 6 µg/L, l'exactitude inter séries et intra séries étaient inférieures à 13,3 % et 9.53 % pour le contrôle de niveau le plus bas (20 µg/L), 7,5 % et 0,45 % pour le contrôle de niveau moyen (80 µg/L) et 2,8 % et 3,1 % pour le contrôle de niveau le plus élevé (480 µg/L), respectivement. Concernant la précision inter séries et intra séries, elles étaient inférieures à 8,8 % et 12,9 % pour le contrôle de niveau le plus bas (20 µg/L), 9,4 % et 10,0 % pour le contrôle de niveau moyen (80 µg/L) et 4,6 % et 5,0 % pour le contrôle de niveau le plus élevé (480 µg/L), respectivement

C. Modèle pharmacocinétique de population

L'objectif de ce modèle est de modéliser la relation entre différentes variables :

- Les variables dites indépendantes ou explicatives : La dose, le temps et les covariables (variables du patient).

- Les variables dites dépendantes ou à expliquer : les différentes concentrations au cours du temps.

Le modèle popPK ou modèle non linéaire à effets mixtes permet en une étape d'estimer les paramètres pharmacocinétiques de cette population ainsi que de prédire la variabilité pour ces différents paramètres. On parle de modèle à effets mixtes car on a un mélange d'effets fixes (paramètres pharmacocinétiques populationnels) et d'effets aléatoires (variabilités interindividuelles, erreurs résiduelles comprenant les variabilités intra-individuelles et erreurs de mesure). Contrairement à un modèle de pharmacocinétique individuelle, le modèle popPK permet de travailler avec peu de données par individus et les heures de prélèvements sont plus flexibles (31).

La création du modèle popPK se passe en trois grandes étapes (31) :

- Le modèle de structure

- Le modèle statistique décrivant la variabilité inter-individuelle

- Le modèle statistique décrivant la variabilité résiduelle

1. Le modèle de structure

Le modèle de structure est la partie qui va décrire la cinétique typique du médicament pour l'ensemble des individus : le nombre de compartiments, l'ordre des différentes cinétiques (absorption, élimination). Ce modèle va permettre de prédire les paramètres pharmacocinétiques typiques de population.

2. Le modèle statistique décrivant la variabilité inter-individuelle

Plusieurs paramètres pharmacocinétiques présentent des variabilités inter individuelles, c'est-à-dire que chaque patient ne possède pas les mêmes valeurs de paramètres. Pour cela, le but de cette partie est d'estimer la variabilité des différents paramètres populationnels en fonction de différentes covariables.

3. Le modèle statistique décrivant la variabilité résiduelle

Pour chaque patient i à un temps j, il existe une variabilité ε correspondant à la différence entre la concentration observée et la concentration prédite. Les résidus : variabilité intra-individuelle, erreurs de mesures (erreurs de temps lors du prélèvement, erreur lors du dosage, variabilité non expliquée…). ε suit une loi normale centrée sur 0 et de variance σ^2. Il existe plusieurs modèles pour décrire cette variabilité résiduelle :

- Modèle d’erreur additif (homoscédastique) : la variabilité est indépendante des concentrations prédites et la variance est constante.

- Modèle d’erreur proportionnelle (hétéroscédastique) : la variabilité est dépendante des concentrations prédites et la variance des résidus est proportionnelle aux prédictions.

- Modèle d’erreur mixte : pour les faibles valeurs, le modèle d’erreur est additif et pour les fortes valeurs le modèle est proportionnel

4. Construction du modèle

Le but du modèle est d’obtenir des prédictions les plus proches des observations. On cherche à maximiser la vraisemblance. La vraisemblance décrit la plausibilité d'une valeur des paramètres d'un modèle, étant donné l'observation d'un certain nombre de réalisations d'une variable aléatoire.

La comparaison entre deux modèles emboîtés (c’est-à-dire que l’un des modèles peut être considéré comme un cas particulier de l’autre) se fait en comparant la valeur de fonction objective (VFO). Ce paramètre égale à -2.log (Vraisemblance). Le but de chaque nouveau modèle est de maximiser la vraisemblance et donc par conséquence de minimiser VFO. Au début, on part d’un modèle pharmacocinétique le plus simple (modèle monocompartimental) que l’on complexifie ensuite. A chaque complexification du modèle (ajout de compartiment par exemple), on compare la VFO du nouveau modèle par rapport au précèdent. Si on observe une diminution de la VFO statistiquement

significative selon une loi de chi2 (risque alpha à définir et le nombre de ddl = différence de paramètres pk entre les deux modèles), le modèle le plus complexe sera celui à conserver. Si les modèles ne sont pas emboités, on peut comparer les modèles par le paramètre AIC (Akaike Information Criterion) qui est égale à 2.k – 2.log(Vraisemblance) avec k le nombre de paramètres différents.

Une partie des variabilités interindividuelles peut s'expliquer par l'effet de covariables. Il faut donc inclure dans le modèle différentes covariables. Elles peuvent être de nature différente : coprescription (inhibiteurs de l'aromatase, fulvestrant…), biologiques (clairance rénale, dosage ALAT / ASAT…), démographique (âge, poids et sexe). Certaines covariables peuvent permettre l'identification de certains sous-groupes de population à risque de sous dosage (donc diminution de l'efficacité) ou sur dosage (donc majoration des effets indésirables). Les hypothèses de covariables à ajouter dans le modèle se font selon la littérature scientifique déjà existante, les données récupérées des patients de l'étude et des connaissances pharmacologiques du médicament. L'ajout d'une covariable doit faire diminuer statiquement la VFO pour qu'elle soit conservée dans le modèle final (32).

D. Modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'objectif de ce modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique est de décrire la relation entre les concentrations plasmatiques de palbociclib et la cinétique des PNN pendant la première année de traitement. Les paramètres pharmacocinétiques individuels ont été estimés avec le modèle popPK et utilisés comme constantes individuelles (régresseurs dans Monolix®) dans le modèle afin de calculer les concentrations de palbociclib.

Le modèle structurel utilisé comme base est celui initialement développé par Friberg et al (13) pour décrire la neutropénie induite par les cytotoxiques. Ce modèle est un modèle semi-mécanique imitant la neutropoïèse (Figure 1).

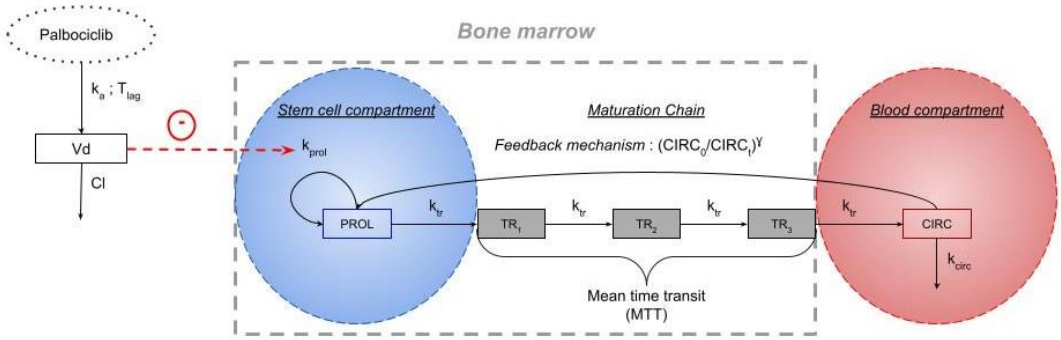

Figure 1 : Modèle pharmacocinétique / pharmacodynamique

ED = effet du médicament :

$$ED = Concentration_{Palbociclib} * Slope$$Stem cell compartment = compartiment des cellules souches

$$\frac{dPROL}{dt} = PROL * k_{prol} * PROL * (1 - ED) * \left(\frac{BASE}{CIRC(t)}\right)^{\gamma} - PROL * k_{tr}$$

Maturation Chain = chaine de maturation

$$\frac{dTR_1}{dt} = PROL * ktr - TR_1 * k_{tr}$$
$$\frac{dTR_2}{dt} = TR_1 * k_{tr} - TR_2 * k_{tr}$$

$$\frac{dTR_3}{dt} = TR_2 * k_{tr} - TR_3 * k_{tr}$$

Blood compartment = compartiment sanguin

$$\frac{dCIRC}{dt} = TR_3 * k_{tr} - CIRC * k_{circ}$$

Ce modèle est composé de cinq compartiments. Tout d'abord, un compartiment PROL, qui est supposé contenir des cellules souches qui deviendront des neutrophiles après maturation via trois compartiments de transit (TR_1, TR_2 et TR_3). Enfin, un compartiment CIRC correspondant aux neutrophiles circulants.

L'effet endogène du G-CSF est représenté par un mécanisme de rétroaction γ. L'effet médicament (ED) est une constante de proportionnalité linéaire reliant la concentration de palbociclib à son effet sur les cellules souches dans le compartiment PROL. Il représente la sensibilité individuelle à la neutropénie induite par le palbociclib. Le temps de transit moyen (MTT) est le temps moyen que met une cellule souche pour atteindre le compartiment CIRC. k_{tr} est égal au nombre de compartiments plus un (c'est-à-dire 3 + 1) divisé par le MTT. Le taux de prolifération des cellules souches est k_{prol}. La constante d'élimination des neutrophiles de la circulation systémique est k_{circ}. Dans la plupart des applications du modèle de Friberg, on suppose que la constante de transfert (k_{tr}) est égale à la constante de prolifération (k_{prol}) qui est égale à la constante d'élimination des neutrophiles circulants (k_{circ}).Du fait de n'avoir des observations que du compartiment CIRC, il n'est pas possible d'identifier des valeurs de k_{tr}, k_{prol} et k_{circ} différentes. A la base, les compartiments PROL, TR_1,

TR_2, TR_3 et CIRC ont la même valeur : Base. Les numérations de neutrophiles circulants (CIRC) ont été log-transformées pour faciliter l'estimation des paramètres. Une erreur résiduelle additive a été utilisée sur les valeurs log-transformées (c'est-à-dire correspondant à un modèle d'erreur proportionnelle sur des données non log-transformées).

Les patients sans échantillons de PNN ou dont l'historique de suivi était incomplet n'ont pas été inclus dans les analyses.

E. Estimation des paramètres du modèle et logiciel utilisé

Pour développer le modèle popPK et le modèle PK/PD, une approche de régression non linéaire à effets mixtes a été utilisée. Pour cette étape, le logiciel Monolix® version 2020R1 a été utilisé (Lixoft SAS, Antony, France). L'estimation des paramètres de population a été réalisée en utilisant l'algorithme SAEM (Stochastic Approximation Expectation-Maximization). La variabilité interindividuelle (VII) a été codée comme suit :

$$Param_i = Param_{pop} \times e^{\eta}$$

Avec $Param_i$ la valeur du paramètre individuel, $Param_{pop}$ la valeur typique de la population, et η l'effet aléatoire qui suit une loi normale centrée sur 0 et d'écart-type ω. Le résultat de cet effet aléatoire est donné par le coefficient de variation (CV en %) qui est égal à :

$$CV = \sqrt{e^{\omega^2} - 1}$$

F. Covariables

Pour l'analyse pharmacocinétique de population, les covariables ont été sélectionnées sur la base des données couramment disponibles et de considérations physiologiques. Les covariables continues sélectionnées pour le modèle popPK étaient l'âge, le poids, la créatininémie, la clairance de la créatinine (Cl_{cr}) selon la formule de Cockcroft-Gault, l'aspartate aminotransférase (ASAT), l'alanine aminotransférase (ALAT), γ-glutamyltranspeptidase (γ-GT), lactate déshydrogénase, bilirubinémie totale, phosphatase alcaline (PAL) et albuminémie, tandis que l'hormonothérapie concomitante (fulvestrant/létrozole/autres/NK (non connu)) était la seule covariable catégorielle.

Pour l'analyse PK/PD, les covariables ont été sélectionnées sur la base des connaissances antérieures (12,13,33,34). Les covariables continues sélectionnées pour le modèle PK/PD étaient l'âge et l'albuminémie. Les covariables catégorielles sélectionnées étaient l'hormonothérapie à long terme (oui/non/NK), la radiothérapie précédente (oui/non/NK), la présence de métastases (oui/non/NK), l'hormonothérapie simultanée (fulvestrant/letrozole/autres/NK) et le nombre de lignes de chimiothérapie précédentes.

Les covariables manquantes ont été remplacées par la valeur médiane dans notre population.

La sélection des covariables a été effectuée de la même manière pour le modèle popPK et le modèle PK/PD. Les covariables ont été représentées par rapport à l'effet aléatoire des modèles de base (c'est-à-dire les modèles sans covariables) afin de rechercher une éventuelle tendance. En outre, des tests de Wald ont été effectués. Si le test de Wald était significatif ($p < 0,05$) ou si l'approche graphique montre une relation entre l'effet aléatoire et une covariable, une approche forward/backward a été réalisée (32). Les covariables significatives ont ensuite été incluses indépendamment dans le modèle. Une covariable a été considérée comme pertinente si une diminution de la VFO de 3,84 points (significative à 0,05) était observée. Toutes les covariables conduisant à une amélioration de la VFO ont ensuite été ajoutées au modèle, ce qui a conduit à un modèle à covariables complet. Les covariables ont ensuite été exclues une par une et l'évolution de la VFO a été suivie. Une covariable était considérée comme pertinente si une augmentation de la VFO de 6,64 points (significative à 0,01) était observée après sa suppression. Le modèle final est celui avec toutes les covariables considérées comme pertinentes après les étapes avant/arrière.

L'effet des covariables continues a été défini comme suit :

$$Param_i = Param_{pop} \times \left(\frac{COV_i}{COV_{med}}\right)^{\beta cov}$$

Avec $Param_i$ le paramètre individuel, $Param_{pop}$ la valeur typique du paramètre de la population, COV_{med} la valeur médiane de la covariable dans la population, COV_i la valeur de la covariable individuelle, β_{cov} l'impact de la covariable.

Pour les covariables catégorielles, une classe sera considérée comme la classe de référence :

$$Param_i = Param_{pop} * e^{\beta * Covi}$$

Avec $Param_i$ le paramètre individuel, $Param_{pop}$ la valeur typique du paramètre de la population, Cov_i la covariable codée comme 0 (classe de référence) et 1 et β l'impact de la covariable.

G. Évaluation des modèles

La sélection finale du modèle était basée sur la comparaison de la VFO des modèles, de l'erreur standard relative (RSE, c'est-à-dire la précision) des estimations des paramètres, de la capacité de Monolix® à faire converger un paramètre vers une valeur typique de la population (c'est-à-dire si le modèle estime la même valeur de paramètre après plusieurs exécutions en utilisant comme valeurs initiales les valeurs précédemment utilisées), et des diagrammes de diagnostic graphique, y compris les diagrammes des observations par rapport aux prédictions individuelles, et les diagrammes des erreurs résiduelles (résidus individuels par rapport au temps ou aux

concentrations observées). Le contrôle des erreurs de distribution de prédiction normalisées (NDPE), les contrôles prédictifs numériques et les contrôles visuels corrigés ont également été effectués.

Le graphique des observations par rapport aux prédictions individuelles visualise l'adéquation du modèle aux données utilisées. Les RSE permettent de juger de la stabilité du modèle final.

H. Simulation

À l'aide du logiciel Simulx2020R1®, l'impact des covariables sur la cinétique des PNN a été étudié en simulant le modèle PK/PD final. Les simulations ont été effectuées sur 100 jours avec des cycles de 28 jours (21 jours avec 125 mg de palbociclib par jour suivis de 7 jours de repos). Chaque covariable a été fixée soit à sa valeur médiane, soit à son minimum et à son maximum. Les IIV n'ont pas été pris en compte.

En plus, pour chaque C_{resSS} 5 000 simulations de cinétique des PNN ont été réalisées en utilisant les valeurs des paramètres de population pharmacodynamiques estimées et leurs variabilités et en utilisant la valeur médiane de population pour chaque covariable.

La proportion de patientes présentant au moins une neutropénie de grade 3/4 et la proportion de patientes présentant une neutropénie de grade 4 ont ensuite été calculées.

I. Exposition au palbociclib par rapport à la réduction de la dose et à l'estimation du seuil de tolérance

Les concentrations de palbociclib à l'état d'équilibre (C_{resSS}) pendant le premier cycle ont été estimées par le modèle popPK final pour chaque patient. Les aires sous la courbe de la concentration en fonction du temps (AUC en mg.h/L) pour une dose unique ont été calculées selon la relation AUC = Dose/Cl (avec la Dose, la dose à l'initiation en mg, Cl, la clairance individuelle estimée via le modèle popPK final en L/h). Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une réduction de dose a été calculé pour 4 groupes de patients en fonction de leurs valeurs métriques d'exposition (AUC ou C_{resSS}). Seuls les patients qui ont commencé le traitement à la dose maximale (c'est-à-dire 125 mg/j) et dont l'historique de prise et de suivi était complet ont été inclus.

IV. Résultats

A. Description de la population

Tous nos patients étaient des femmes et leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 3 et le tableau 4. Pour la construction du modèle popPK, 181 échantillons provenant de 143 patients uniques ont été utilisés. Cent huit patients ont eu un seul échantillon PK, 32 patients ont eu deux échantillons PK différents et 3 patients ont eu trois échantillons PK différents. Les échantillons provenant d'un même patient ont été considérés comme indépendants.

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques et biologiques des patients.

.

	Population utilisée pour construire le modèle popPK (*n* = 143)		Population utilisée pour construire le modèle PK/PD (*n* = 128)	
	Médiane (min–max)	Nombre	Médiane (min–max)	Nombre
Age (en année)	69 (40–92)		63 (40–92)	
Créatinine (µmol/L)	68.0 (31.0–301.8)		68.0 (31–169.7)	
Poids (kg)	67 (37–140)		66 (37–140)	
Cl_{cr} (Selon le formule de Cockcroft–Gault) (mL/min)	71.6 (22.1–282.3)		73.5 (22.1–282.3)	
ALAT (UI/L)	18 (6–237)		17 (6–237)	
ASAT (UI/L)	23 (12–205)		22 (12–205)	
γ-GT (UI/L)	29 (9–1113)		28 (9–1113)	
PAL (UI/L)	89 (11–819)		81 (11–644)	
Lactate dehydrogenase (UI/L)	224 (85–675)		216 (85–675)	
Bilirubine totale (mg/L)	5.0 (1.5–27.2)		4.7 (1.5–27.2)	

Albumine (g/L)	39.9 (20.0–48.0)		39.0 (20.0–48.0)	
Protéine plasmatique (g/L)	70.6 (53.0–98.0)		69.0 (53.0–88.0)	

PAL: phosphatase alcaline; ALAT: alanine aminotransferase; ASAT: aspartate aminotransferase; Cl_{cr}: clairance de la creatinine; γ-GT: γ-glutamyltranspeptidase; popPK: modèle pharmacocinétique de population; PK/PD: pharmacokinetique /pharmacodynamique

Tableau 4 : Caractériques de la maladie et des traitements des patients

	Population utilisée pour construire le modèle popPK (*n* = 143)		Population utilisée pour construire le modèle PK/PD (*n* = 128)	
	Médiane (min–max)	Nombre	Médiane (min–max)	Nombre
Nombre de chimiothérapies antérieures	2 (0–12)		2 (0–12)	
Hormonotherapie au long court				
Yes		93 (65.0%)		90 (70.3%)
No		40 (28.0%)		38 (29.7%)
NK		10 (7.0%)		0 (0.0%)
Radiothérapie antérieure				
Oui		73 (51.0%)		73 (57.0%)
Non		60 (42.0%)		55 (43.0%)
NK		10 (7.0%)		0.0 (0.0%)
Metastases				
Oui		108 (75.5%)		105 (82.0%)
Non		25 (17.5%)		23 (18.0%)
NK		10 (7.0%)		0.0 (0.0%)
Hormonotherapie concomitante				
Fulvestrant		48 (33.6%)		45 (35.2%)
Letrozole		71 (49.6%)		69 (53.9%)
Autres		14 (9.8%)		14 (10.9%)
NK		10 (7.0%)		0 (0.0%)

NK: inconnu; modèle popPK: modèle pharmacocinétique de poulation; modèle PK/PD : modèle pharmacocinétique / pharmacodynamique.

Les échantillons de palbociclib ont été collectés entre le 1er et le 28e jour après le début du cycle. Parmi ceux-ci, 31 échantillons (18%) ont été collectés au cours des 8 premiers jours. Les échantillons ont été collectés entre 0,9 et 197,25 h après la dernière administration de palbociclib (figure 2). La concentration moyenne était de 77 (±80,2) µg/L, tandis que les concentrations variaient de 6 (LLOQ) à 229 µg/L. Aucune concentration n'était inférieure à la LLOQ. Les doses administrées pendant l'évaluation pharmacocinétique étaient de 75 mg (n = 16), 100 mg (n = 38) et 125 mg (n = 127) par jour, 21 jours sur 28.

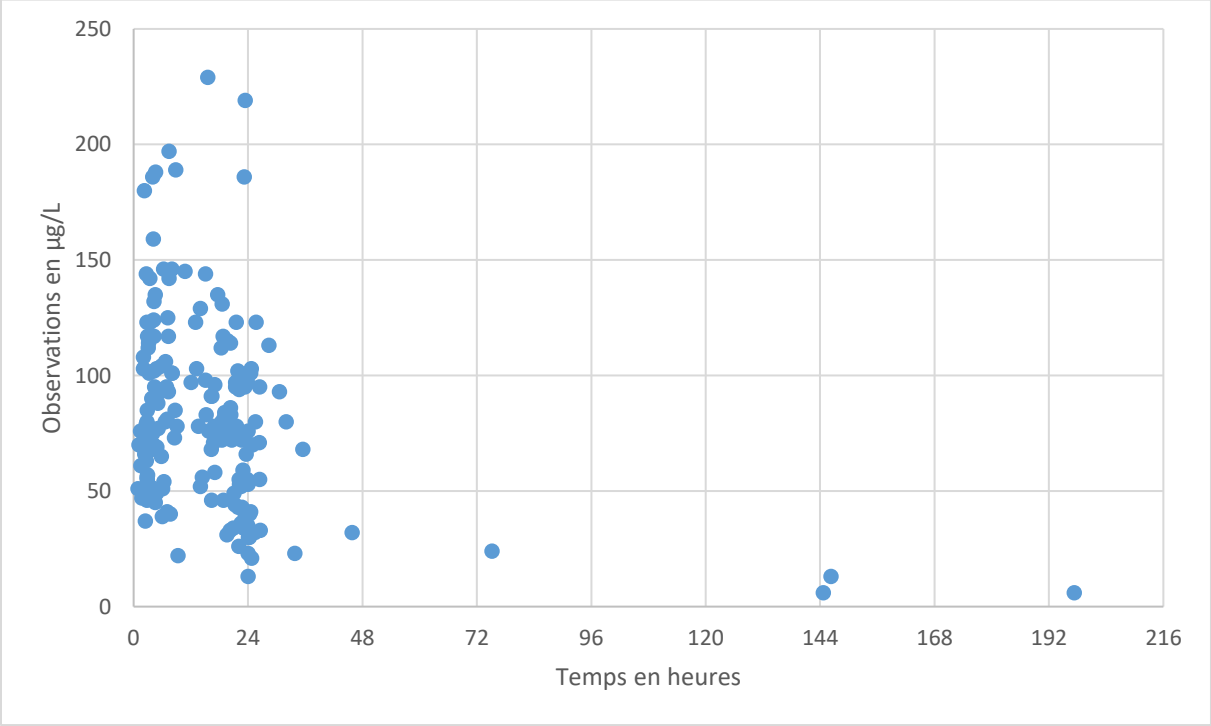

Figure 2 : observations en palbociclib en fonction du temps après la dernière prise.

B. Modèle popPK

Le modèle qui décrivait le mieux les données pharmacocinétiques était un modèle mono-compartimental avec un délai d'absorption (T_{lag}), un taux d'absorption (k_a) et un modèle d'erreur additif. Le manque d'observations précoces (4% des échantillons ont été prélevés 2 h maximum après la dernière prise) ne nous a pas permis d'estimer T_{lag} et V/F, ils ont donc été fixés aux valeurs d'un modèle mono-compartimental du palbociclib développé par Royer et al (34). L'IIV a été ajouté uniquement sur Cl/F, car lorsque d'autres IIV ont été ajoutés, les valeurs des variabilités n'étaient pas estimables. Les valeurs des paramètres estimés par Monolix® sont présentées dans le tableau 5. Les RSE sont inférieurs à 40%, ce qui montre une bonne stabilité du modèle.

La construction d'un modèle bi compartimental n'a pas été possible, car le modèle n'a pas réussi à converger vers les paramètres de population typiques du second compartiment (volume du second compartiment et clairance inter compartimentale).

Les covariables testées selon l'approche graphique et/ou le test de Wald étaient la créatininémie, la clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft-Gault), l'âge, le poids, l'albuminémie, protéinémie et les concentrations en PAL, ASAT, ALAT, LDH et γ-GT. Quatorze patients avaient des covariables manquantes, ils ont donc eu la valeur médiane pour notre population. Seules

deux covariables ont diminué significativement la VFO après l'approche avant/arrière : Cl_{cr} et la concentration en PAL sur la clairance apparente (Cl/F). Leur addition a entraîné une diminution de la VFO de 41,38 points et une diminution de la Cl/F IIV de 8,8 %.

Tableau 5 : Paramètres estimés du modèle pharmacocinétique de population final

	Modèle popPK sans les covariables		Modèle popPK avec les covariables		Boostrap		Impact des covariables
VFO	1775.75		1734.-37				
	Paramètre	RSE (%)	Paramètre	RSE (%)	Paramètre	2.5ème–97.5ème percentiles	
Cl/F (L/h)	57.42	3.2	57.13	2.8	57.21	[54.19–60.42]	
Cl_{cr} (med = 71.6 mL/mn) sur la Cl/F	.	.	0.44	15.1	0.46	[0.35–0.57]	Cl/F augmente quand la Cl_{cr} augmente
PAL (med = 88.6 UI/L) sur Cl/F	.	.	−0.14	34.1	−0.15	[−0.24–−0.05]	Cl/F augmente quand les PAL diminuent
V/F (L) (fixé)	1580	.	1580	.	.	.	
k_a (h^{-1})	0.187	21.2	0.187	22.2	0.18	[0.17–0.19]	
T_{lag}(h) (fixé)	0.658	.	0.658	.	.	.	
Cl/F IIV (CV %)	41.4	6.5	32.6	9.3	30.7	[21.8–37.1]	
Erreur additive (µg/L)	10.12	19.6	13.84	20.5	14.70	[6.46–22.48]	

PAL : phosphatase alcaline ; Cl/F : clairance apparente du palbociclib ; CV: coefficient de variation; Cl_{cr}: clairance de la créatinine selon la formule de Cockcroft–Gault; IIV : variabilité inter-individuelle; k_a: constante d'absorption du palbociclib; med: médiane; RSE: erreur standard relative; T_{lag}: temps de latence de l'absorption du palbociclib absorption lag time; V/F: volume apparent du palbociclib.

Les contrôles numériques prédictifs (figure supplémentaire 1) ont montré une bonne adéquation du modèle avec nos données. La fonction de distribution

cumulative et la fonction de densité de probabilité du NDPE ont également montré un accord raisonnable (figures supplémentaires 2 et 3).

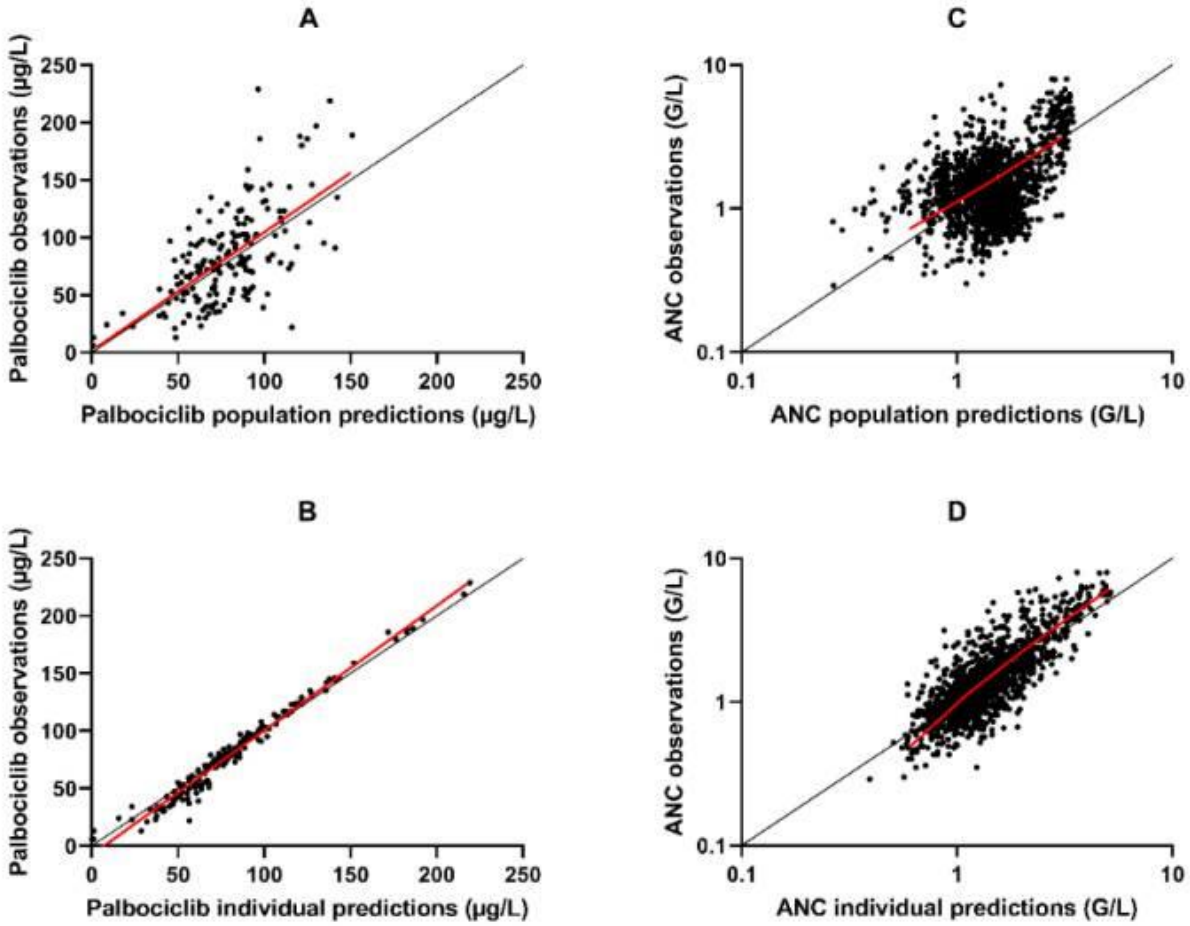

Figure 3 : Observations par rapport aux prédictions de population ou individuelles.

(A) Observations de palbociclib par rapport aux prédictions de population de palbociclib du modèle popPK. (B) Observations de palbociclib par rapport aux prédictions individuelles de palbociclib du modèle popPK. (C) Observations de PNN par rapport aux prédictions de population de PNN du modèle PK/PD (échelle logarithmique). (D) Observations de NN par rapport aux prédictions individuelles de NPAN du modèle PK/PD (échelle logarithmique). L'axe des x représente les prédictions de population ou individuelles, et l'axe des y représente les observations. La ligne rouge (ligne continue) représente la tendance des points. La ligne noire représente la ligne y = x.

Les figures 3A et 3B montrent une bonne adéquation du modèle popPK final aux données. Les prédictions de la population par rapport à la concentration observée n'ont pas montré de décalage particulier, alors qu'une légère sous-

prédiction des valeurs élevées et une sur-prédiction des valeurs faibles sont observées lorsque les prédictions individuelles sont comparées aux concentrations observées de palbociclib.

C. Modèle PK/PD

Sur les 143 patientes utilisées pour le modèle popPK, 15 patientes n'ont pas pu être utilisés pour l'analyse PK/PD : 10 patientes sans échantillons de PNN dans notre base de données et 5 patientes avec un historique de prise et de suivi incomplet (mais non lié à la toxicité).

Les caractéristiques des patients PK/PD sont présentées dans le tableau 1 et le tableau 2. Mille cinq cent huit (1508) prélèvements ont été récupérés, soit une moyenne de 11,8 par patient avec un minimum de 3 et un maximum de 41. La durée du suivi a varié de 35 jours à 1 an (13 cycles). Les valeurs des PNN variaient de 0,29 G/L à 8 G/L. Un virgule six pour cent (1.6%) des échantillons avaient une valeur inférieure à 0,5 G/L, 25,7% entre 0,5 et 1 G/L, 50,8% entre 1 et 2 G/L et 21,9% supérieure à 2 G/L.

Plusieurs modèles semi-mécaniques ont été testés, comme le modèle de Friberg avec un effet Emax, un modèle avec un effet G-CSF plus complexe et un modèle avec des compartiments quiescents de cellules souches. Le modèle le plus pertinent a été celui développé par Friberg avec un effet linéaire du

médicament. Pendant les phases de construction du modèle, Monolix® n'a pas réussi à converger vers une valeur pour la variabilité interindividuelle du paramètre gamma. En supprimant cette variabilité, le VFO n'a pas changé de manière significative (<3,84), cette variabilité a donc été supprimée. Les paramètres estimés par Monolix® sont présentés dans le tableau 6. Le RSE des paramètres de la population est inférieur à 40%, ce qui montre une bonne stabilité du modèle.

Tableau 6 : Paramètres du modèle PK/PD

	Modèle PK/PD de population sans les covariables		Modèle PK/PD de population avec les covariables		Impact des covariables	Bootstrap Simulation	
Valeur de la fonction objective	2410.37		2400.90				
	Paramètre	**RSE (%)**	**Paramètre**	**RSE (%)**		**Paramètre médian [a]**	**2.5th–97.5th Percentiles**
Base (G/L)	2.94	3.70	2.92	3.55		2.95	[2.75–3.16]
Slope (L/µg)	0.0011	6.60	0.0011	6.46		0.0011	[0.0009–0.0014]
MTT (jours)	5.32	4.81	5.29	4.93		5.36	[4.61–6.30]
Gamma	0.109	7.52	0.102	7.01		0.104	[0.085–0.137]
Base IIV (CV %)	31.8	8.67	29.6	9.21		29.0	[24.6–33.1]
Age sur Base (med = 63.7 ans)			0.465	34.00	Base augmente quand l'âge augmente	0.51	[0.23–0.78]
Slope IIV (CV %)	26.4	12.80	28.8	11.70		28.0	[21.2–34.1]
MTT IIV (CV %)	18.1	21.00	17.9	21.10		19.0	[10.0–33.0]
Erreur exponentielle	0.34	2.40	0.34	2.02		0.33	[0.31–0.36]

CV : coefficient de variation ; IIV : variabilité inter-individuelle ; med : médiane ; MTT : temps moyen de transit ; RSE : erreur standard relative.

Les paramètres médians des 100 simulations bootstrap sont proches des paramètres estimés dans le modèle PK/PD final (Tableau 4).

Le graphique des observations par rapport aux prédictions individuelles (Figure 3C et 3D) comparant les observations aux prédictions montre une légère sous-estimation des valeurs les plus élevées (> 2,5 G/L) et une surestimation des valeurs les plus faibles (< 0,6 G/L).

Les contrôles prédictifs visuels corrigés (figure supplémentaire 4) ont montré que le modèle donnait une bonne description de la cinétique des PNN pendant la première année de traitement par palbociclib. La fonction de distribution cumulative et la fonction de densité de probabilité du NDPE ont montré une bonne distribution du NDPE empirique du modèle PK/PD (figures supplémentaires 5 et 6).

D. Simulation

En examinant les différentes simulations de la cinétique des PNN en fonction des covariables (figure 4), on observe qu'un patient " médian " (c'est-à-dire avec des covariables médianes) ne présente pas de neutropénie. Une diminution de la Cl_{cr} ou une augmentation en PAL entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques et donc de l'effet neutropénique. Selon notre modèle, plus une patiente est jeune, plus le nombre absolu de neutrophiles

(NAN) de base est faible. Par conséquent, les patientes plus jeunes sont plus exposées au risque de neutropénie.

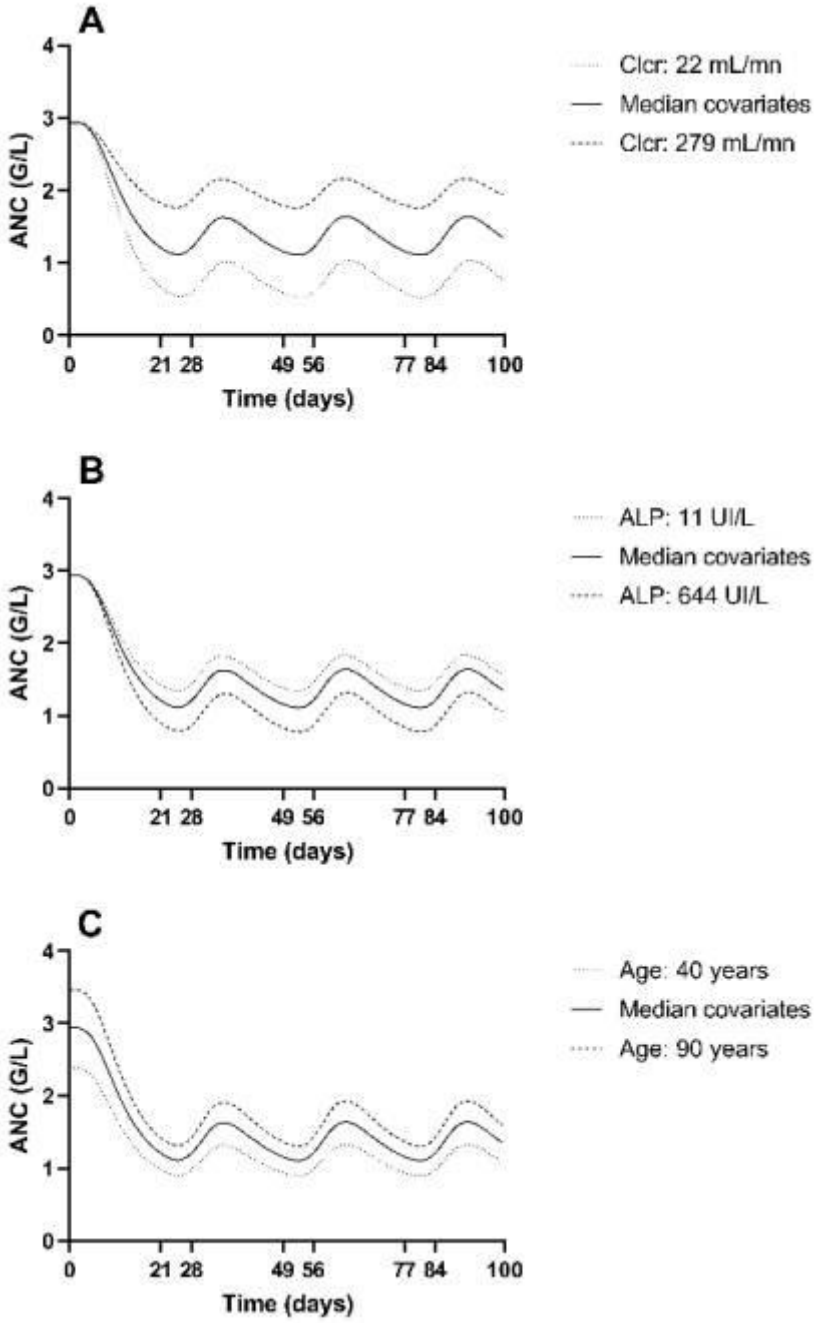

Figure 4 : Simulation de l'impact des covariables sur la cinétiques des PNN en fonction des covariables

Simulation de l'impact des valeurs de différentes covariables sur l'évolution temporelle du NAN. (A) Simulations du traitement au palbociclib avec covariables médianes sauf Clcr. (B) Simulations du traitement au palbociclib avec covariables médianes sauf les PAL. (C) Simulations du traitement au palbociclib avec covariables médianes sauf l'âge. Cycle de 21 jours de traitement (125 mg de palbociclib par jour), puis 7 jours de pause thérapeutique. Dans

chaque graphique, une seule covariable est modifiée, les autres sont fixées à la valeur médiane. Les valeurs extrêmes des covariables dans la population ont été sélectionnées pour chaque simulation.

Le risque de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au nadir augmente avec la C_{resSS} estimée (Figure 4). Pour une C_{resSS} estimée à 100 µg/L, le risque de développer une neutropénie de grade 4 est de 18 % (Figure 5).

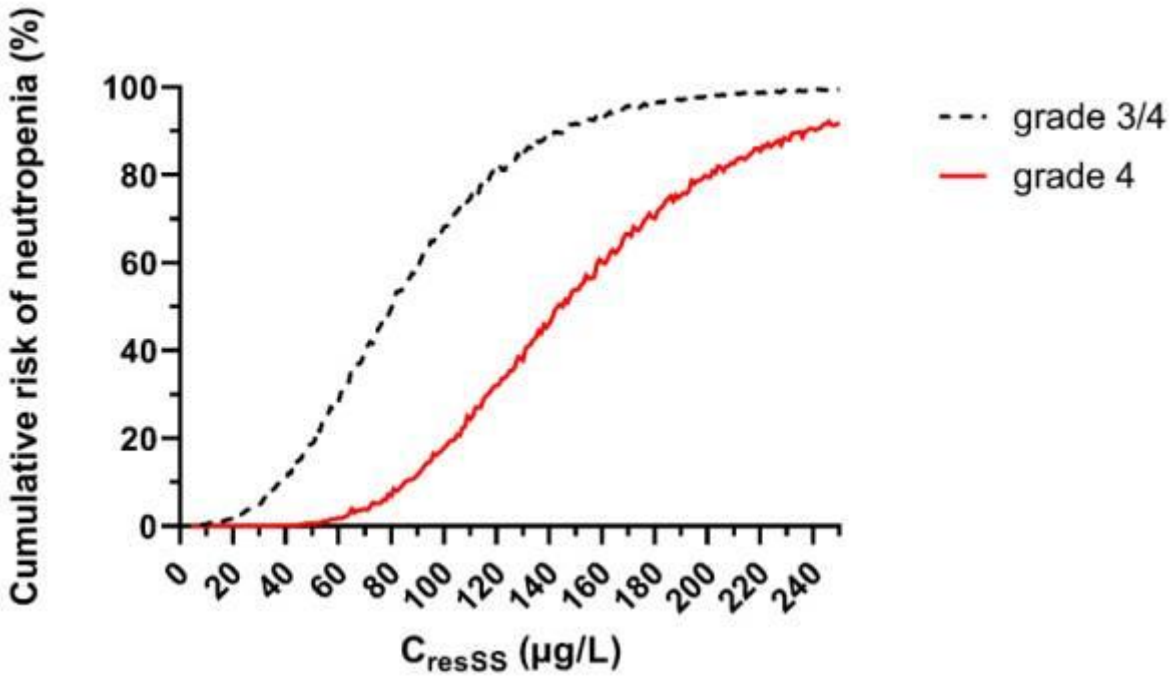

Figure 5 : risque cumulé en fonction de concentration résiduelle à l'état d'équilibre du palbociclib

Le risque d'une neutropénie de grade 3/4 ou 4 dépend de la concentration résiduelle à l'état d'équilibre. Cinq milles simulations de la cinétique des PNN ont été simulées à chaque C_{resSS} de 0 à 250 µg/L.

E. Exposition au palbociclib par rapport à la réduction de la dose et estimation du seuil de tolérance

Sur les 143 patientes, 127 ont pu être utilisées pour calculer la relation entre l'exposition au palbociclib et une réduction de dose (10 patientes sans historique complet de prise et de suivi et 6 patientes ayant commencé à une dose

inférieure à 125 mg/j). Sur ces 127 patients, 75 n'ont pas fait l'objet d'une diminution de dose en cours de traitement.

Pour l'AUC estimée et la C_{resSS} estimée, nous avons observé que la proportion de patients ayant subi une réduction de dose était plus importante dans le groupe le plus exposé (AUC estimée > 2,77 mg.h/L ou C_{resSS} estimée > 95 µg/L) : 75 % à 78,1 % des patients les plus exposés ont subi une réduction de dose, contre 25 % à 32,3 % dans les autres groupes (Figure 6).

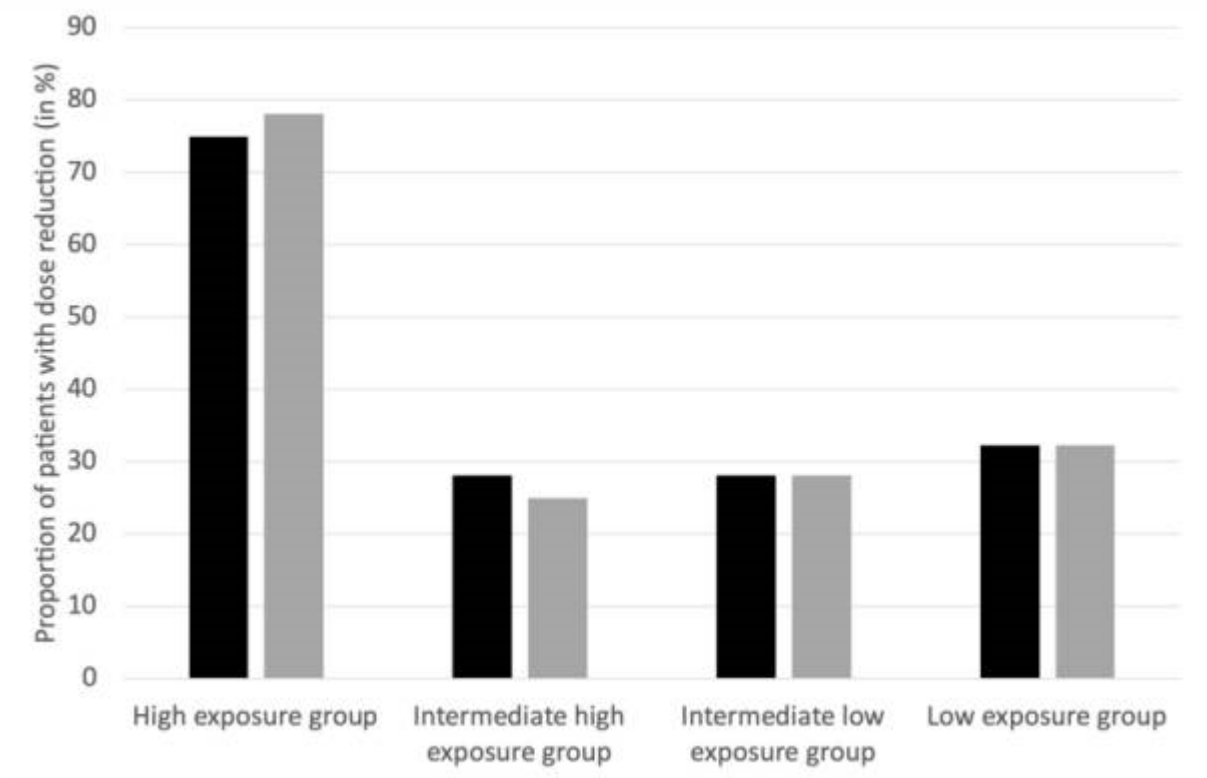

Figure 6 : Proportion des patientes ayant eu une réduction de dose.

Les barres noires représentent l'AUC (Aire sous la courbe (en mg.h/L)) et les barres grises représentent la C_{resSS} (Concentration résiduelle à l'état d'équilibre (en µg/L)). Groupe d'exposition élevée (n = 32) : 2,77 < AUC < 5,63 ou 95 < C_{resSS} < 204, groupe d'exposition intermédiaire élevée (n = 32) : 2,17 < AUC < 2,76 ou 70 < C_{resSS} < 94, groupe d'exposition intermédiaire faible (n = 32) : 1,76 < AUC < 2,16 ou 53 < C_{resSS} < 69, et groupe à faible exposition (n = 31) : 1,12 < AUC < 1,75 ou 27 < C_{resSS} < 52.

V. Discussion

La neutropénie est l'événement indésirable le plus fréquent pendant le traitement par palbociclib (2,4,5,7,8,35). En cas de neutropénie de grade 3 (PNN < 1 G/L) et de grade 4 (PNN < 0,5 G/L), le traitement est interrompu et la dose peut être réduite (5,7). L'étude de la cinétique des PNN pendant le traitement par palbociclib peut permettre de mieux comprendre la relation exposition-toxicité et de prédire quels patients sont plus à risque. Cette étude est le premier modèle PK/PD de l'évolution des PNN chez des patients en vie réelle traités par palbociclib pendant un an.

À notre connaissance, le seul modèle popPK du palbociclib construit à partir de données riches est celui développé par Sun (36). Ce modèle a été construit à partir de données issues d'essais cliniques de phase I et I/II (183 patients avec une moyenne de 10,6 observations par patient). Ce modèle est un modèle bicompartimental avec un temps de latence d'absorption et une constante d'absorption de premier ordre. Avec nos données, l'estimation du temps de latence ou du modèle bicompartimental était impossible. En effet, seulement 4% des échantillons ont été prélevés avant la 2ème heure après la dernière dose et 5,5% après la 30ème heure après la dernière dose. Ce manque d'observations précoces et tardives rend impossible l'estimation des paramètres associés au second compartiment. De plus, contrairement au modèle proposé par Royer (34), nous n'avons pas pu estimer la valeur du volume de distribution

et la variabilité de la constante d'absorption. Néanmoins, nous avons observé un bon ajustement du modèle aux données, comme le montre la figure 3B.

Lors de l'étape des covariables, en plus de l'ALP, l'âge, le poids, la créatininémie et le Cl_{cr} (selon la formule de Cockcroft-Gault) étaient significativement liés au Cl/F IIV lorsqu'ils étaient ajoutés seuls. Cependant, lors de l'étape d'exclusion des covariables, seul le Cl_{cr} et les PAL plasmatiques ont montré un impact significatif. Cela peut s'expliquer par le fait que le Cl_{cr} prend en compte toutes les autres covariables. Bien que l'élimination rénale ne soit pas la principale voie d'élimination du palbociclib, l'étude a montré une relation entre l'insuffisance rénale (selon la Cl_{cr} calculée par la formule de Cockcroft-Gault) et la clairance du palbociclib. Une diminution de la Cl_{cr} entraîne une augmentation de l'AUC, conséquence d'une diminution de l'élimination du palbociclib (29). Selon sa principale voie d'élimination (c.-à-d., hépatique (5,7)), le modèle a également montré une relation entre les PAL plasmatiques et l'élimination du palbociclib. Plus les PAL plasmatiques sont élevées, plus l'élimination en palbociclib est faible. Une augmentation des PAL plasmatiques peut s'expliquer par une atteinte hépatique secondaire à un cancer du sein ou au cours d'une maladie du foie (37).

Les paramètres estimés pour décrire la cinétique des PNN étaient la base (2,92 G/L ; 29,6% IIV), la pente (0,0011 L/µg ; 28,8% IIV), le temps de transit moyen (TTM ; 5,29 jours ; 17,9% IIV) et γ (0,102). Ils sont proches de la plupart des

modèles PK/PD précédents pour d'autres composés, mais aussi du modèle de Sun (12,13,38,39). Le fait qu'un patient présente des métastases et/ou a déjà subi une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie à long terme et/ou une radiothérapie pourrait suggérer que le patient souffre d'une maladie avancée et donc d'un état général moins bon qui pourrait entraîner un risque plus élevé de neutropénie (40). Après modélisation de la cinétique des PNN, ces covariables n'ont pas montré d'impact significatif dans notre modèle PK/PD, ni le type d'hormonothérapie concomitante. Le fait que ces covariables ne soient pas apparues comme significatives indique que ces caractéristiques ne présentent pas un intérêt majeur dans le choix du dosage du palbociclib. Cette observation est en accord avec plusieurs autres modèles préexistants qui n'ont pas montré de relations entre ces covariables et la cinétique des PNN (13,38,39).

La seule covariable qui est apparue comme significative dans le modèle PK/PD était l'effet de l'âge sur les neutrophiles circulants du patient au début du traitement. Plus le patient est âgé, plus le nombre de neutrophiles circulants au début du traitement est élevé. Dans plusieurs modèles existants, une corrélation négative entre la NAN à l'initiation et l'albuminémie a été mise en évidence : plus l'albuminémie est faible, plus la NAN est élevée. Selon Schmitt et al. (33), la relation entre l'albuminémie et les neutrophiles circulants peut être expliquée par le fait qu'une faible albuminémie est un signe d'inflammation et donc de synthèse accrue de neutrophiles. Dans l'article de Sun, l'impact de l'albuminémie sur le NAN a également été mis en évidence, avec un paramètre

associé à l'albuminémie de base de -1,03. Dans nos données, l'albuminémie n'a pas montré d'impact significatif sur la NAN à l'initiation, alors que l'âge l'a fait. Dans notre population, il existe une corrélation négative entre l'âge et l'albuminémie (données non montrées), ce qui peut expliquer pourquoi l'âge a un impact sur le paramètre Base. En effet, l'albuminémie a montré un impact significatif dans le pas en avant mais pas dans le pas en arrière. Une partie de l'effet de l'albuminémie doit être expliquée par l'âge. Sun a également montré l'impact du sexe sur la valeur de la Base. Notre étude ne peut pas mettre en évidence cette corrélation car tous nos patients étaient des femmes. Néanmoins, la valeur de Base est inférieure à celle des femmes estimées par Sun (2,92 contre 3,63 G/L). Notre étude est basée sur des patientes en vie réelle et non sur des patients sélectionnés pour des essais cliniques. Par conséquent, nous avons traité des patientes dont l'état général était moins bon et dont la NAN était plus faible à l'initiation de traitement. Parmi les autres paramètres indépendants de la prise de traitement, le MTT et le γ ne diffèrent pas trop des modèles préexistants (12,13,38,39)

En ce qui concerne les limites de ce travail, nous supposons une bonne compliance du patient, et un remplissage sans erreur des informations du patient. Cependant, comme nous avons mené une étude rétrospective, certains dossiers de patients ne comportaient pas tous les prélèvements sanguins recommandés par l'agence française du médicament (ANSM). La mauvaise estimation des valeurs extrêmes de nos données peut s'expliquer par le faible

nombre d'observations pour les patients présentant une neutropénie de grade 3 (25,7%) et de grade 4 (1,6%). Le faible nombre de patients peut également constituer une limite dans la détermination des covariables. Une dernière limite de notre travail est l'absence d'analyse PK/efficacité. Une tendance non significative entre les concentrations minimales moyennes et la survie sans progression a été mise en évidence (1). Cependant nos patients n'ont pas été suivi assez longtemps pour obtenir une conclusion sur l'efficacité.

Comme il n'existe pas de concentration cible pour le palbociclib, Mueller-Schoell et al. suggèrent d'utiliser la concentration minimale moyenne observée dans les essais cliniques (61 µg/L) comme cible (41). D'après nos données, cette concentration entraîne un risque de neutropénie de grade 3 d'environ 31 % et de neutropénie de grade 4 d'environ 2 %. Comme les patients souffrant de neutropénie sévère induite par le palbociclib présentent un faible risque d'infection lors des essais cliniques (42) et avec l'avis des cliniciens du centre de lutte contre le cancer de Dijon, nous avons affiné cette cible thérapeutique à une valeur plus élevée. D'après nos simulations, pour éviter un risque de neutropénie de grade 4 supérieur à 20 %, le C_{resSS} estimé ne devrait pas dépasser 100 µg/L. Ceci est confirmé, dans la réalité, par le fait que les patients avec une C_{resSS} > 95 µg/L bénéficient de près de 3 fois plus de réductions de dose que les patients avec une exposition plus faible (Figure 6). Ainsi, une C_{resSS} inférieure à 100 µg/L semble raisonnable pour éviter une toxicité sévère. Il convient de noter que, comme les concentrations mesurées n'étaient pas toutes

des concentrations minimales à l'état d'équilibre, la C_{resSS} a été estimée pour tous les patients. Ainsi, toutes nos interprétations sont basées sur la C_{resSS} estimée à partir de notre modèle popPK.

VI. Conclusion

Un modèle popPK et un modèle PK/PD semi-mécaniste construits à partir des données de la population générale ont été présentés. La variabilité interindividuelle de Cl/F était partiellement expliquée par la concentration de Cl_{cr} et les PAL plasmatiques. La variabilité interindividuelle de la NAN à l'initiation de traitement était également partiellement expliquée par l'âge (sans explication physiologique). D'après nos simulations, une C_{resSS} estimée du palbociclib inférieure à 100 µg/L limiterait le risque de neutropénie de grade 4 à moins de 20 % et ne devrait pas être dépassée. Afin d'obtenir une cible complète (c'est-à-dire une limite basse en plus de cette limite haute), les relations exposition/efficacité devraient être étudiées.

VII. Bibliographie

1. HAS. IBRANCE (palbociclib) [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 24 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2761877/fr/ibrance-palbociclib-inhibiteur-de-proteine-kinase

2. Iwata H, Im SA, Masuda N, Im YH, Inoue K, Rai Y, et al. PALOMA-3: Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy-Safety and Efficacy in Asian Patients. J Glob Oncol. août 2017;3(4):289-303.

3. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, Ro J, Im SA, Masuda N, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. avr 2016;17(4):425-39.

4. Vilquin P, Cohen P, Maudelonde T, Tredan O, Treilleux I, Bachelot T, et al. New therapeutical strategies in metastatic hormone-dependent breast cancer. Bull Cancer (Paris). avr 2015;102(4):367-80.

5. Wu Y, Zhang Y, Pi H, Sheng Y. Current Therapeutic Progress of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. Cancer Manag Res. 2020;12:3477-87.

6. Beaver JA, Amiri-Kordestani L, Charlab R, Chen W, Palmby T, Tilley A, et al. FDA Approval: Palbociclib for the Treatment of Postmenopausal Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 nov 2015;21(21):4760-6.

7. Dhillon S. Palbociclib: first global approval. Drugs. avr 2015;75(5):543-51.

8. Mangini NS, Wesolowski R, Ramaswamy B, Lustberg MB, Berger MJ. Palbociclib: A Novel Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. Ann Pharmacother. nov 2015;49(11):1252-60.

9. Palbociclib – IBRANCE® [Internet]. SFPO ONCOLIEN. [cité 12 déc 2020]. Disponible sur: https://oncolien.sfpo.com/oncolien/palbociclib-ibrance/

10. Neutropénie - Troubles du sang [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. [cité 2 janv 2021]. Disponible sur:

https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/neutrop%C3%A9nie

11. Macaire P. Modélisation par une approche de population de l'effet des facteurs de croissance granulocytaire lors de neutropénies chimio-induites [Internet] [phdthesis]. Université Bourgogne Franche-Comté; 2020 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02991544

12. Sun W, O'Dwyer PJ, Finn RS, Ruiz-Garcia A, Shapiro GI, Schwartz GK, et al. Characterization of Neutropenia in Advanced Cancer Patients Following Palbociclib Treatment Using a Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation Approach. J Clin Pharmacol. 2017;57(9):1159-73.

13. Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 déc 2002;20(24):4713-21.

14. Chen W, Boras B, Sung T, Yu Y, Zheng J, Wang D, et al. A physiological model of granulopoiesis to predict clinical drug induced neutropenia from in vitro bone marrow studies: with application to a cell cycle inhibitor. J Pharmacokinet Pharmacodyn. avr 2020;47(2):163-82.

15. Rasha F, Sharma M, Pruitt K. Mechanisms of endocrine therapy resistance in breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 15 juill 2021;532:111322.

16. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. Mol Cancer Ther. nov 2004;3(11):1427-38.

17. Groenland SL, Martínez-Chávez A, van Dongen MGJ, Beijnen JH, Schinkel AH, Huitema ADR, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of the Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib. Clin Pharmacokinet. 8 oct 2020;

18. Peurala E, Koivunen P, Haapasaari KM, Bloigu R, Jukkola-Vuorinen A. The prognostic significance and value of cyclin D1, CDK4 and p16 in human breast cancer. Breast Cancer Res BCR. 21 janv 2013;15(1):R5.

19. Le Jeunne C, Vital Durand D. Dorosz - Guide pratique des médicaments. 2020.

20. Li C, Qi L, Bellail AC, Hao C, Liu T. PD-0332991 induces G1 arrest of colorectal carcinoma cells through inhibition of the cyclin-dependent kinase-6 and retinoblastoma protein axis. Oncol Lett. mai 2014;7(5):1673-8.

21. Johnson SM, Torrice CD, Bell JF, Monahan KB, Jiang Q, Wang Y, et al. Mitigation of hematologic radiation toxicity in mice through pharmacological quiescence induced by CDK4/6 inhibition. J Clin Invest. juill 2010;120(7):2528-36.

22. Liu M, Liu H, Chen J. Mechanisms of the CDK4/6 inhibitor palbociclib (PD 0332991) and its future application in cancer treatment (Review). Oncol Rep. mars 2018;39(3):901-11.

23. Ruiz-Garcia A, Plotka A, O'Gorman M, Wang DD. Effect of food on the bioavailability of palbociclib. Cancer Chemother Pharmacol. 2017;79(3):527-33.

24. Eser K, Önder AH, Sezer E, Çil T, İnal A, Öztürk B, et al. Proton pump inhibitors may reduce the efficacy of ribociclib and palbociclib in metastatic breast cancer patients based on an observational study. BMC Cancer. 7 mai 2022;22(1):516.

25. Leenhardt F, Fiteni F, Gauthier L, Alexandre M, Guiu S, Firmin N, et al. Pharmacokinetic Variability Drives Palbociclib-Induced Neutropenia in Metastatic Breast Cancer Patients: Drug-Drug Interactions Are the Usual Suspects. Pharmaceutics. 11 avr 2022;14(4):841.

26. Del Re M, Omarini C, Diodati L, Palleschi M, Meattini I, Crucitta S, et al. Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. ESMO Open. 9 sept 2021;6(5):100231.

27. Definitions of TDM &CT [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html

28. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med. mars 2009;24(1):1-10.

29. Yu Y, Hoffman J, Plotka A, O'Gorman M, Shi H, Wang D. Palbociclib (PD-0332991) pharmacokinetics in subjects with impaired renal function. Cancer Chemother Pharmacol. 10 oct 2020;

30. Jolibois J, Schmitt A, Royer B. A simple and fast LC-MS/MS method for the routine measurement of cabozantinib, olaparib, palbociclib, pazopanib, sorafenib, sunitinib and its main active metabolite in human plasma. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 15 nov 2019;1132:121844.

31. Chatelut E. Pharmacocinetique: les fondamentaux. 2018.

32. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. CPT Pharmacomet Syst Pharmacol. 17 avr 2013;2:e38.

33. Schmitt A, Gladieff L, Laffont CM, Evrard A, Boyer JC, Lansiaux A, et al. Factors for hematopoietic toxicity of carboplatin: refining the targeting of carboplatin systemic exposure. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 oct 2010;28(30):4568-74.

34. Royer B, Kaderbhaï C, Fumet JD, Hennequin A, Desmoulins I, Ladoire S, et al. Population Pharmacokinetics of Palbociclib in aReal-World Situation. Pharm Basel Switz. 24 févr 2021;14(3).

35. Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, Abramson VG, Courtney R, Randolph SS, et al. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 janv 2012;18(2):568-76.

36. Sun W, Wang DD. 462P - A Population Pharmacokinetic (Pk) Analysis of Palbociclib (Pd-0332991) in Patients (Pts) with Advanced Solid Tumors. Ann Oncol. 1 sept 2014;25:iv154.

37. Siller AF, Whyte MP. Alkaline Phosphatase: Discovery and Naming of Our Favorite Enzyme. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. févr 2018;33(2):362-4.

38. Mangas-Sanjuan V, Buil-Bruna N, Garrido MJ, Soto E, Trocóniz IF. Semimechanistic cell-cycle type-based pharmacokinetic/pharmacodynamic model of chemotherapy-induced neutropenic effects of diflomotecan under different dosing schedules. J Pharmacol Exp Ther. juill 2015;354(1):55-64.

39. Pastor ML, Laffont CM, Gladieff L, Schmitt A, Chatelut E, Concordet D. Model-based approach to describe G-CSF effects in carboplatin-treated cancer patients. Pharm Res. nov 2013;30(11):2795-807.

40. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. The Oncologist. juill 2005;10(6):427-37.

41. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. Eur J Clin Pharmacol. avr 2021;77(4):441-64.

42. Pramanik R, Sahoo RK, Gogia A. Neutropenia due to palbociclib: A word of caution? Indian J Med Paediatr Oncol Off J Indian Soc Med Paediatr Oncol. sept 2016;37(3):206.

VIII. Figures supplémentaires :

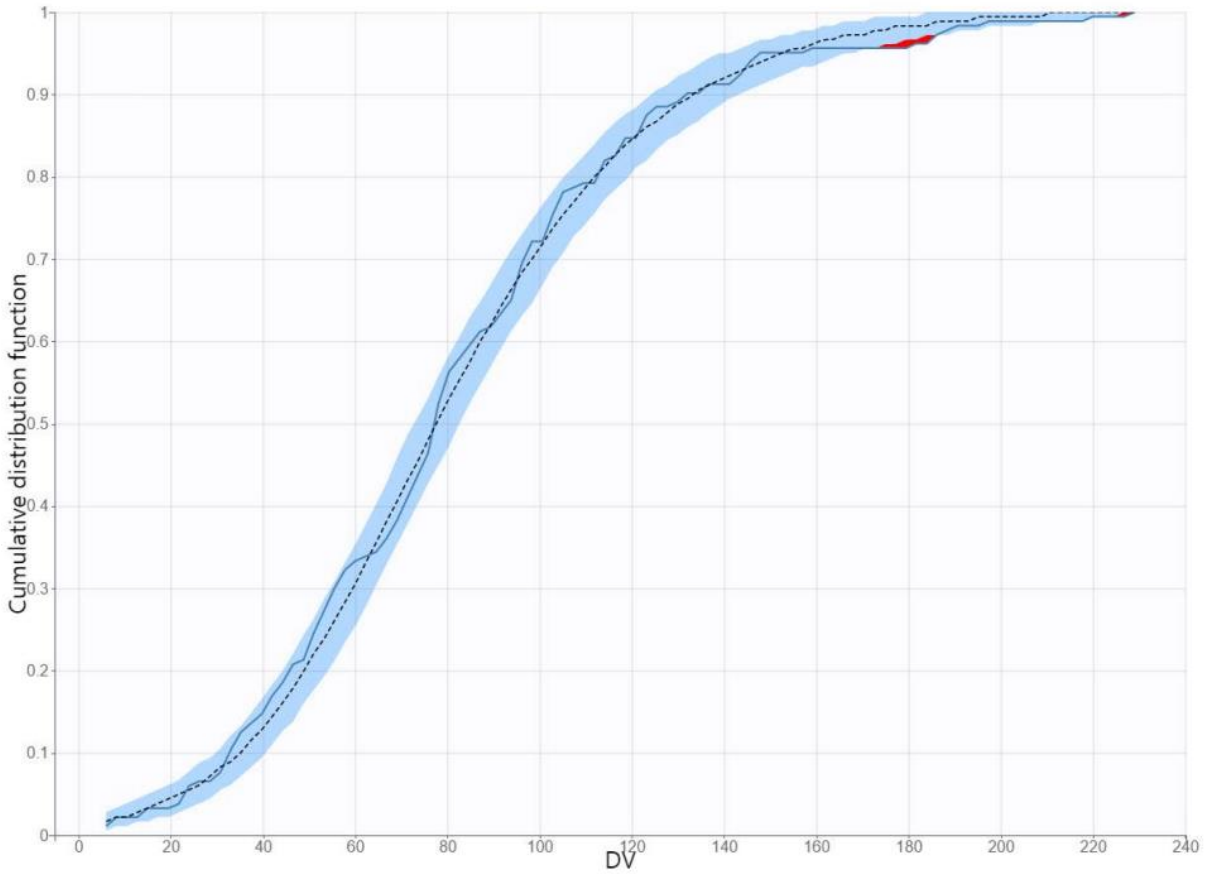

Figure supplémentaire 1 : Contrôles prédictifs numériques (NPC) du modèle pharmacocinétique de population final du palbociclib.

DV : concentrations de palbociclib en µg/L. La ligne bleue continue représente la fonction de distribution cumulée des données observées. La ligne noire en tiret représente la fonction de distribution cumulative des données simulées avec le modèle pharmacocinétique de population. La zone bleue représente les intervalles de confiance à 90 % de la fonction de distribution cumulative des données simulées. Les zones rouges représentent les valeurs aberrantes (distribution empirique en dehors des intervalles de prédiction).

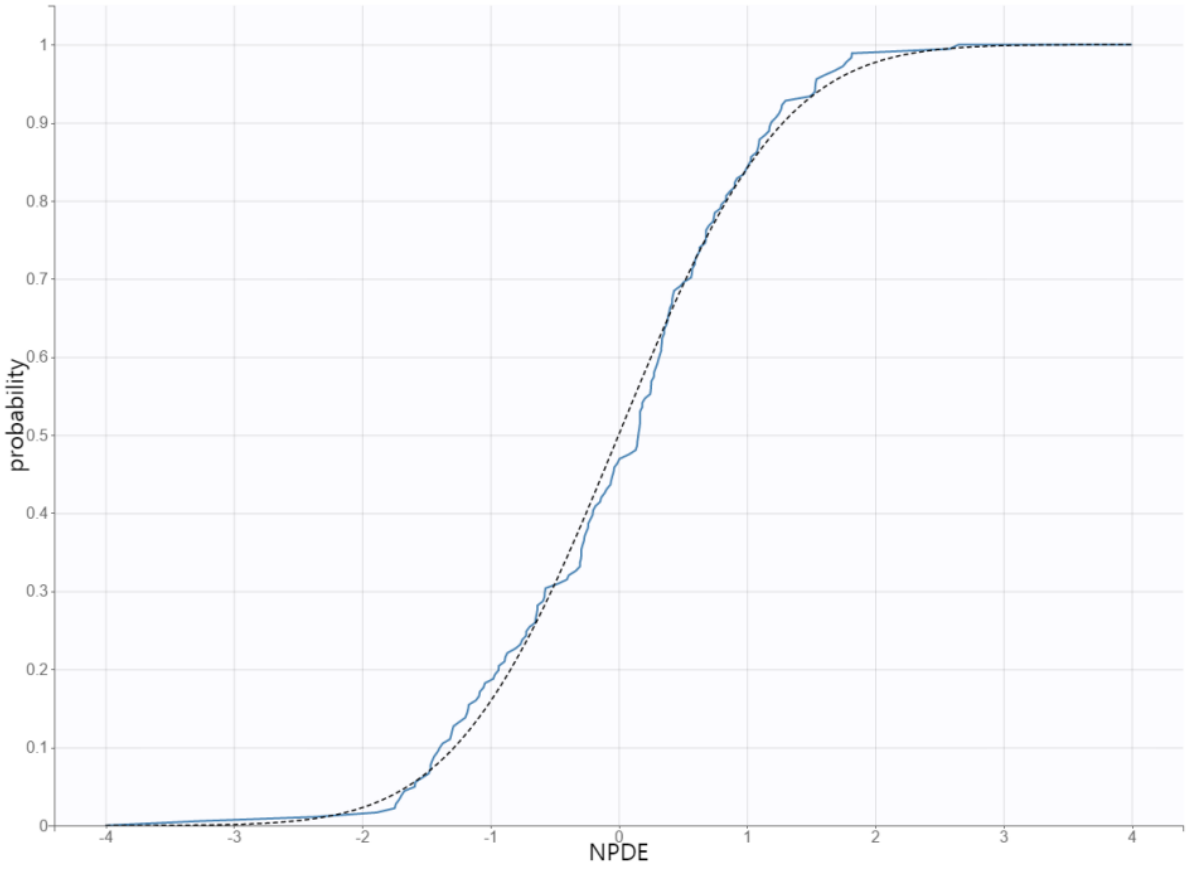

Figure supplémentaire 2 : Fonctions de distribution cumulatives des erreurs de distribution des prédictions normalisées (NPDE) du modèle pharmacocinétique de population final du palbociclib.

La ligne pointillée représente la distribution cumulative théorique du NDPE définie par le modèle pharmacocinétique de population et la ligne bleue représente la distribution cumulative du NDPE empirique.

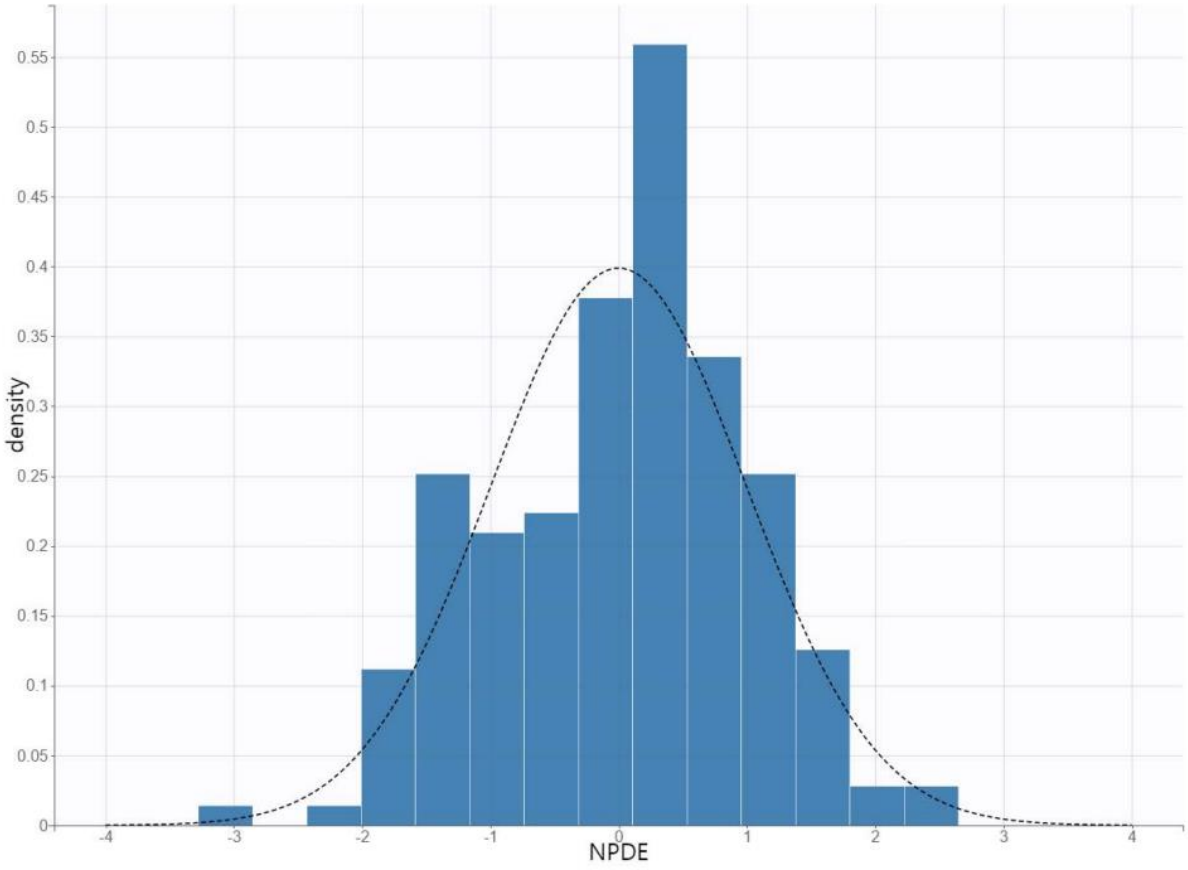

Figure supplémentaire 3 : Fonction de densité de probabilité des erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE) du modèle pharmacocinétique de population final du palbociclib.

La ligne pointillée représente la distribution théorique du NDPE définie par le modèle pharmacocinétique de population et les barres bleues la distribution empirique du NPDE.

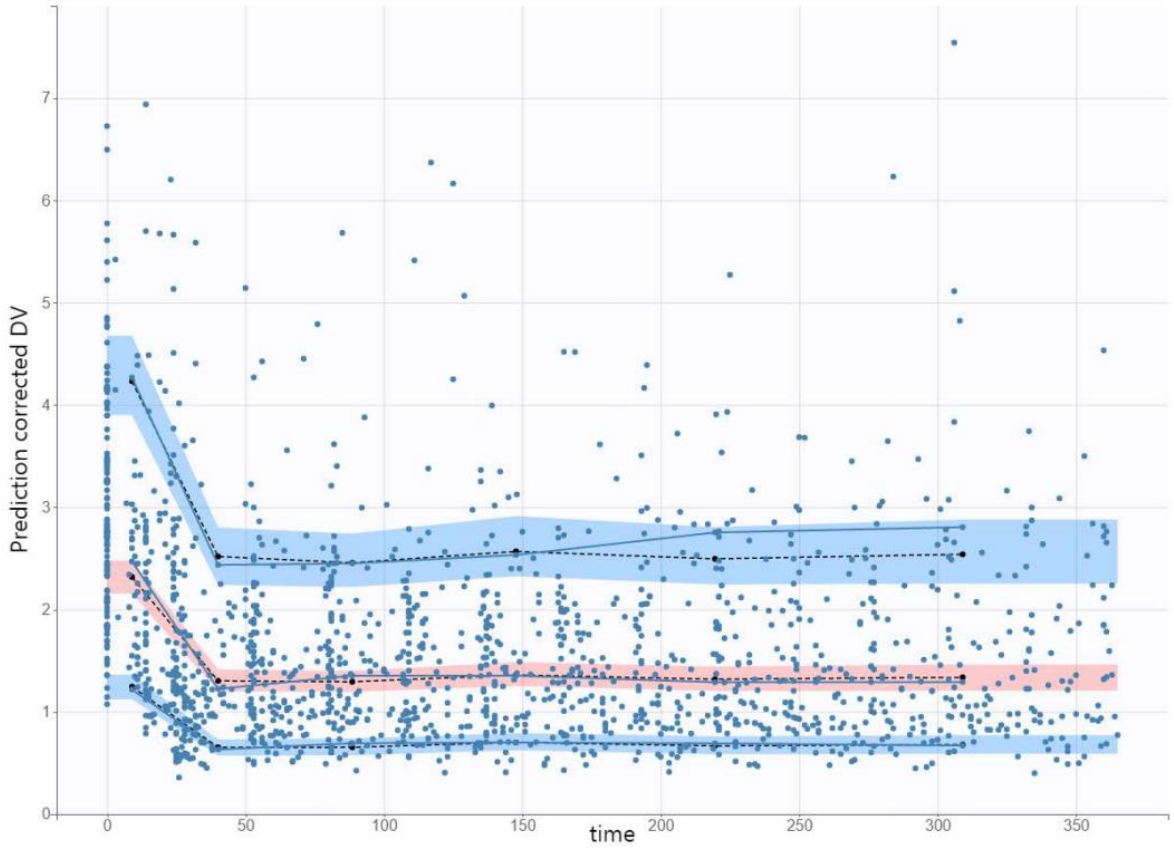

Figure supplémentaire 4 : Vérifications prédictives visuelles corrigées des prédictions (VPCc) du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique final du Palbociclib.

Prédiction corrigée DV : Nombre absolu de neutrophiles (× 10^9/L) en fonction du temps (en jours). La ligne bleue continue représente les 10e, 50e et 90e centiles des données observées. Les zones bleues représentent les intervalles de confiance à 90 % (IC_{90}) autour des $10^{ème}$ et $90^{ème}$ centiles et la zone rose représente l'IC_{90} des $50^{ème}$ centiles des données simulées. Les concentrations plasmatiques observées sont représentées par des points bleus.

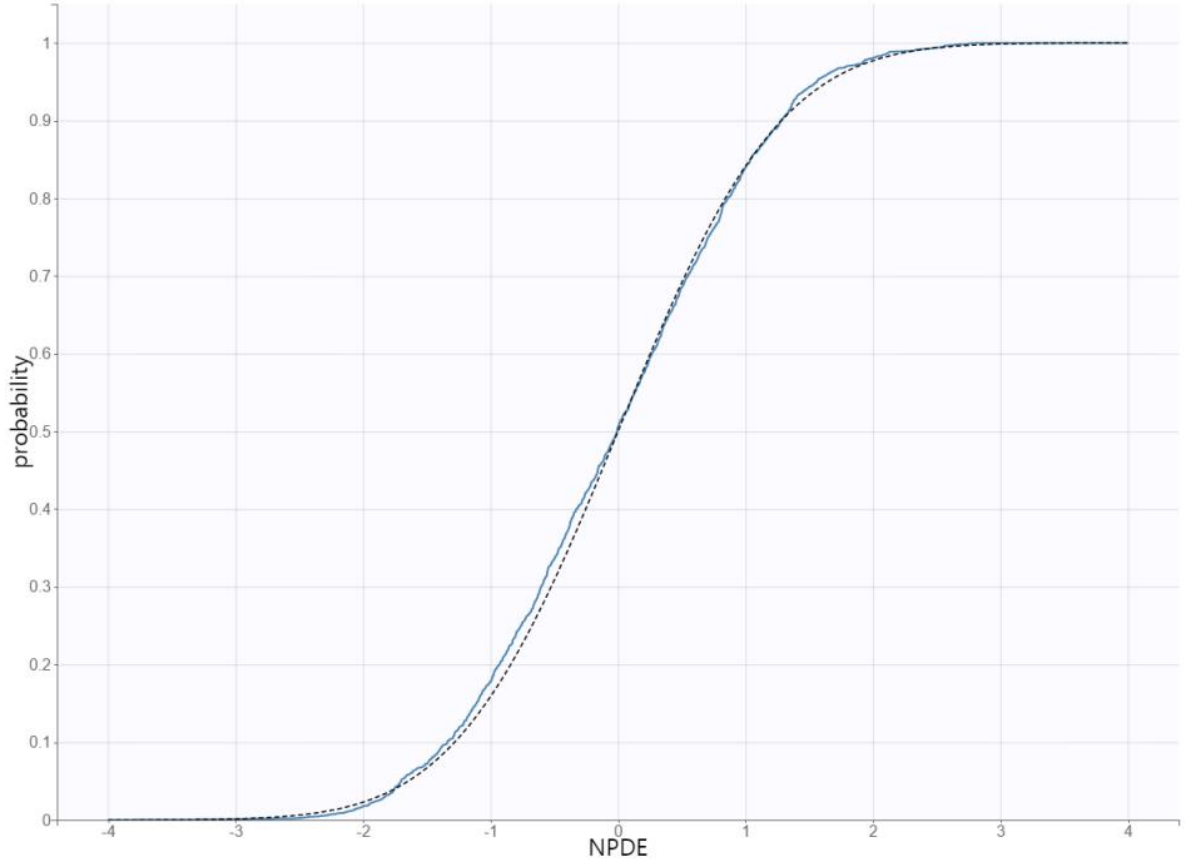

Figure supplémentaire 5 : Fonctions de distribution cumulatives des erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE) du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique final du palbociclib.

La ligne pointillée représente la distribution cumulative théorique de la distribution normale définie par le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique final et la ligne bleue représente la distribution cumulative du NDPE empirique

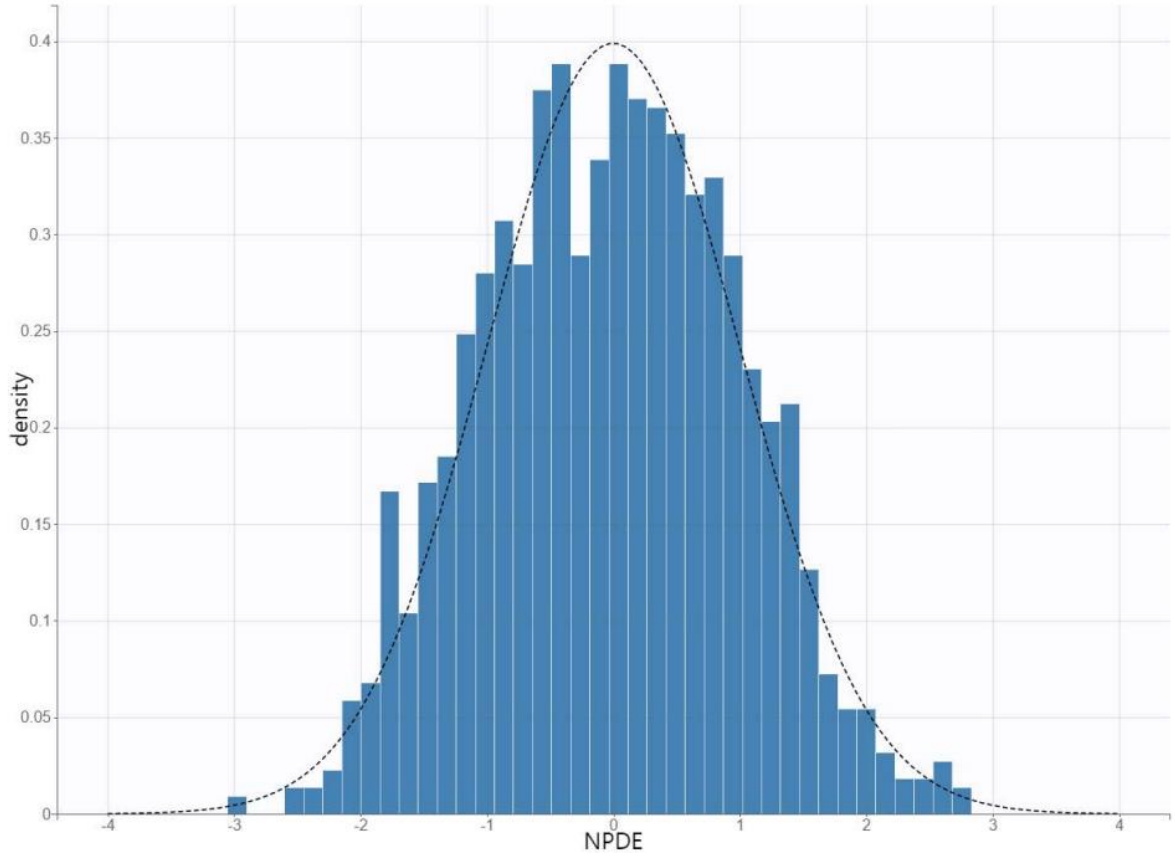

Figure supplémentaire 6 : Fonction de densité de probabilité des erreurs de distribution de prédiction normalisées (NPDE) du modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique final du palbociclib.

La ligne pointillée représente la distribution théorique du NDPE définie par le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique et les barres la distribution empirique du NPDE

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant	du Président du jury
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Résumé :

Le palbociclib est un inhibiteur oral de CDK4/6 indiqué dans le cancer du sein HR+/HER2- avancé ou métastatique en association à l'hormonothérapie. Sa principale toxicité est la neutropénie. Le but de l'étude est de décrire la cinétique des neutrophiles circulants de patients de la vie réelle traités au palbociclib. Un modèle pharmacocinétique de population (popPK) a d'abord été construit pour décrire la pharmacocinétique (PK) du palbociclib. Les paramètres PK individuels obtenus ont ensuite été utilisés dans le modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) pour décrire la relation entre les concentrations de palbociclib et le nombre absolu de neutrophiles (ANC).

Des simulations basées sur le modèle PK/PD ont montré que plus la C_{ressSS} (concentration résiduelle à l'état d'équilibre) estimée est élevée, plus le risque de développer une neutropénie est élevé. Pour présenter un risque inférieur à 20 % de développer une neutropénie de grade 4, le patient doit présenter une C_{ressSS} estimée inférieure à 100 µg/L.

Mots clés : Oncologie, Palbociclib, neutropénie, Pharmacocinétique, pharmacodynamie