



Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Modélisation des relations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'olaparib

Centre Régional De Lutte Contre Le Cancer Georges-François Leclerc C.G.F.L (Dijon)

Présenté par STERLÉ Marylise - Interne en pharmacie hospitalière

Encadrée par Antonin SCHMITT- PU-PH

© L'olaparib, un médicament en plein essor ...

DOSE INITIALE : 600 mg / jour

Matin : 300 mg
LYNPARZA® 150 mg
= 2 cps de 150 mg

Soir : 300 mg
LYNPARZA® 150 mg
= 2 cps de 150 mg



OVAIRE

2018 - AMM Européenne :
Etude SOLO-2

- LYNPARZA® 100 et 150 mg, comprimés pelliculés

2020

- Extension d'indication :

Etude POLO



PANCREAS

- Extension indication :

Etude PAOLA-1



OVAIRE

- Extension indication :

Etude PROfound



PROSTATE

En association avec le bévacizumab

2014 - AMM Européenne :

Etude 019



OVAIRE

- LYNPARZA® 50 mg, gélules

DOSE INITIALE : 800 mg / jour

Matin
LYNPARZA® 400 mg
= 8 gélules de 50 mg

Soir
LYNPARZA® 400 mg
= 8 gélules de 50 mg

2019

- Extension d'indication :

OlympiaAD



SEIN

- Extension d'indication :

SOLO-1



OVAIRE

2022

- Extension d'indication :

Etude OlympiA



SEIN

- Extension indication :

Etude PROpel



PROSTATE

En adjuvant

En association avec l'abiratéone



● Mais une grande variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique...

Métabolisé par CYP 3A4/5

Attention si co-administration avec inducteur / inhibiteur CYP 3A4/5

Insuffisance rénale

Adaptation posologique
AUC et Cmax significativement augmentées



Insuffisance hépatique

AUC non significativement augmenté
Pas d'adaptation posologique

Interactions avec : OCT 2, OATP1B1, OAT3, MATE1, MATE2K

Co-administration avec le carboplatine

↗ non significative de la clairance de l'olaparib

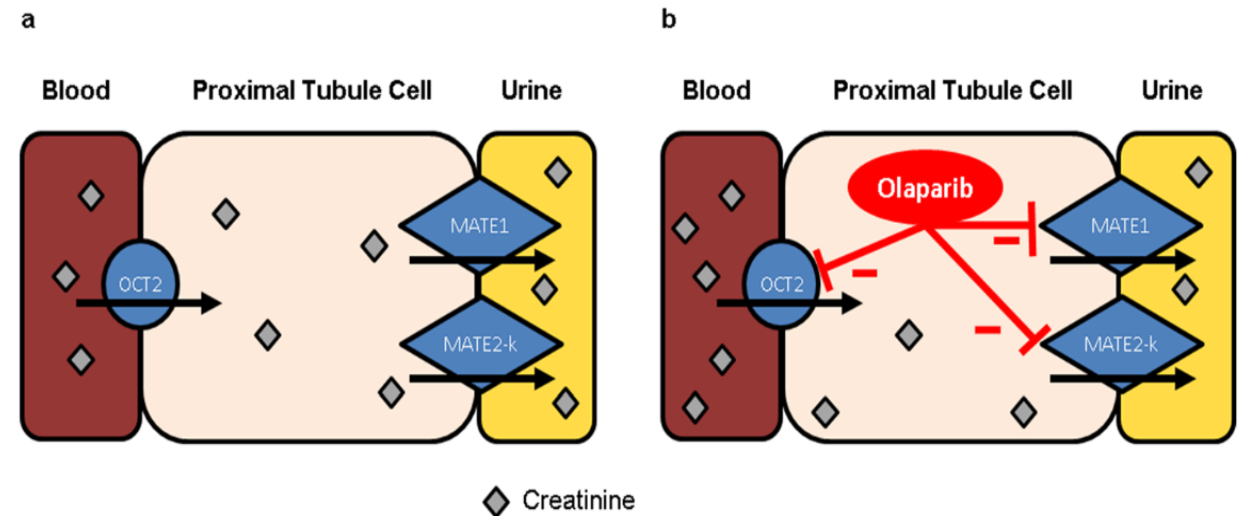
(↘ 1,2 fois Cmax, ↘ 1,3 fois l'AUC_{last} de l'olaparib)



Co-administration avec une hormonothérapie

Anastrozole, Letrozole : pas d'effet

Tamoxifène : ↘ non significative exposition (Cmax : 20%, AUC : 27%)



● Mais une grande variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique...

Métabolisé par CYP 3A4/5

Attention si co-administration avec inducteur / inhibiteur CYP 3A4/5

Insuffisance rénale

Adaptation posologique
AUC et Cmax significativement augmentées



Insuffisance hépatique

AUC non significativement augmenté
Pas d'adaptation posologique

Interactions avec : OCT 2, OATP1B1, OAT3, MATE1, MATE2K

Co-administration avec le carboplatine

↗ **non significative de la clairance de l'olaparib**

(↘ 1,2 fois Cmax, ↘ 1,3 fois l'AUC_{last} de l'olaparib)



Co-administration avec une hormonothérapie

Anastrozole, Letrozole : pas d'effet

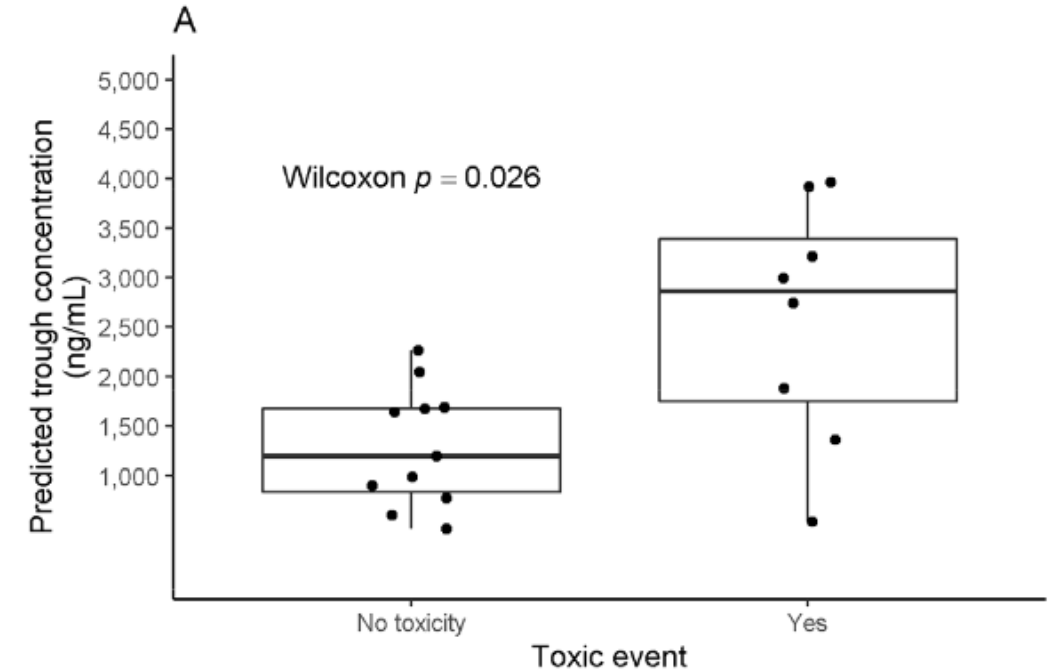
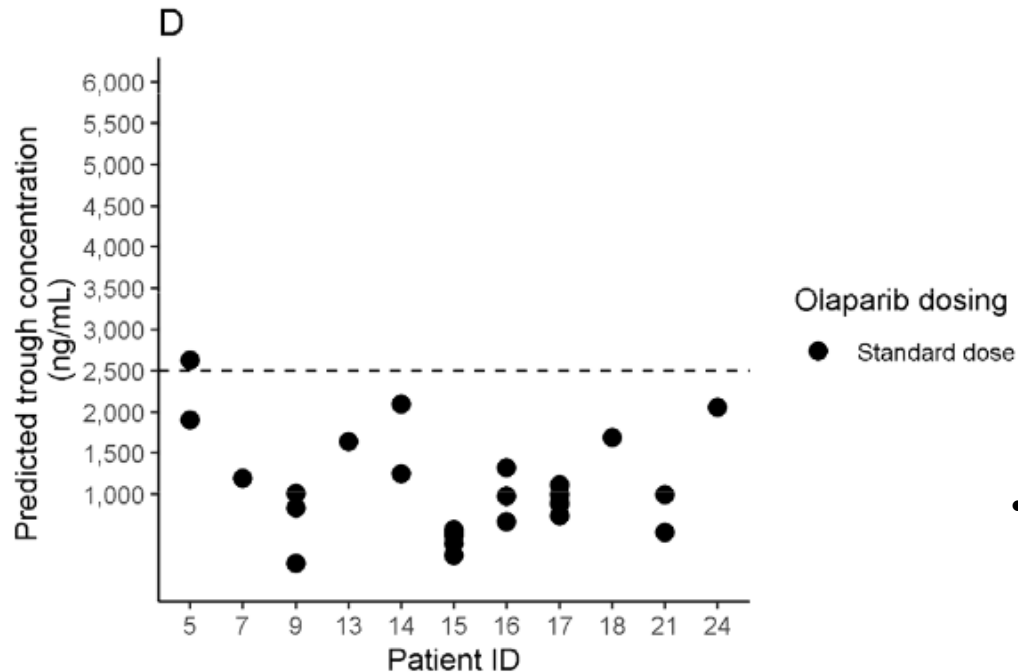
Tamoxifène : ↘ **non significative exposition** (Cmax : 20%, AUC : 27%)

Suivi thérapeutique
pharmacologique



Velev et al. : Association between Olaparib Exposure and Early Toxicity in BRCA-Mutated Ovarian Cancer Patients: Results from a Retrospective Multicenter Study

- Association significative entre exposition plasmatique à l'olaparib et apparition évènement indésirable chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire muté BRCA1/2 (n=27)
Anemia, Asthenia, Skin rash, Digestive



- Mise en évidence d'une concentration résiduelle minimale de 2500 ng/mL identifié comme seuil lié aux toxicité pouvant guider les ajustement de dose

Etudier la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) entre la concentration plasmatique en olaparib et les effets indésirables courants (tels que l'anémie, l'hyper-créatininémie ou encore l'asthénie), dans une population de vie réelle, afin de proposer une concentration résiduelle cible pour le suivi thérapeutique pharmacologique

● Etude rétrospective multicentrique

● Critère inclusion

Tous les patients traités par olaparib dans un des centres de l'étude *
Entre le 1er juillet 2015 et le 31 décembre 2021

● Recueil de données

Caractéristiques patients et biologiques recueillis dans le dossier patients informatisés
STP de l'olaparib réalisé en routine → Résultat des dosages disponibles

● Critère d'exclusion

Temps entre la dernière prise et prélèvement non connu

Historique de dosage incomplet ou données PD insuffisantes (minimum de 3 observations par patient)

* Study center

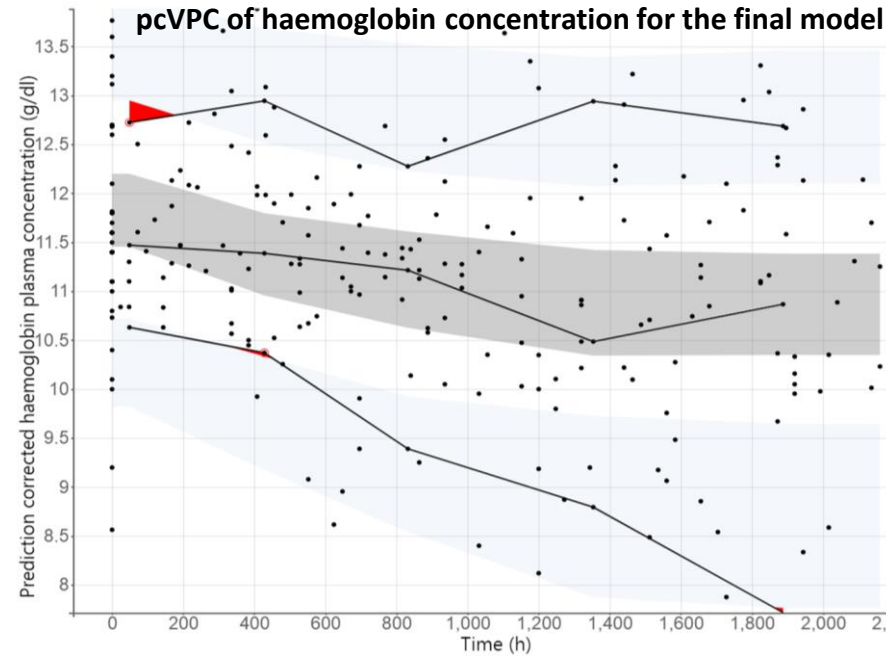
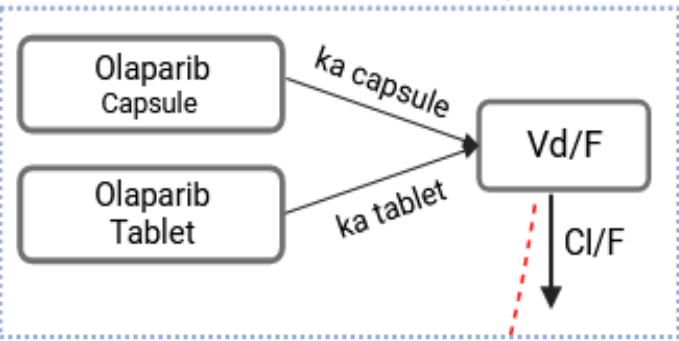
Dijon's clinical cancer center
Cochin university hospital
Georges Pompidou European hospital
Gustave Roussy cancer campus
Avicenne hospital
Curie institute
Montsouris institute
Saint-Louis hospital



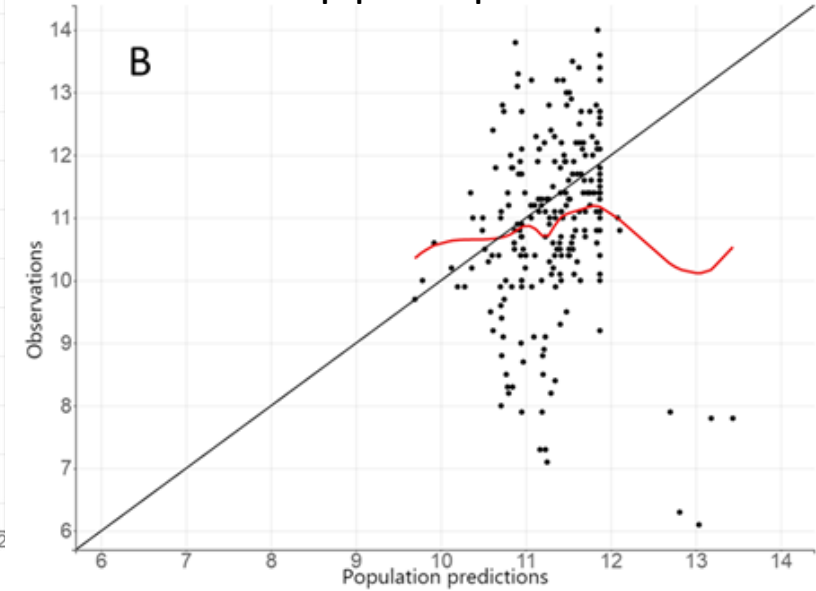
Modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'hémoglobine

38 patients inclus dans l'analyse PK/PD de l'hémoglobine

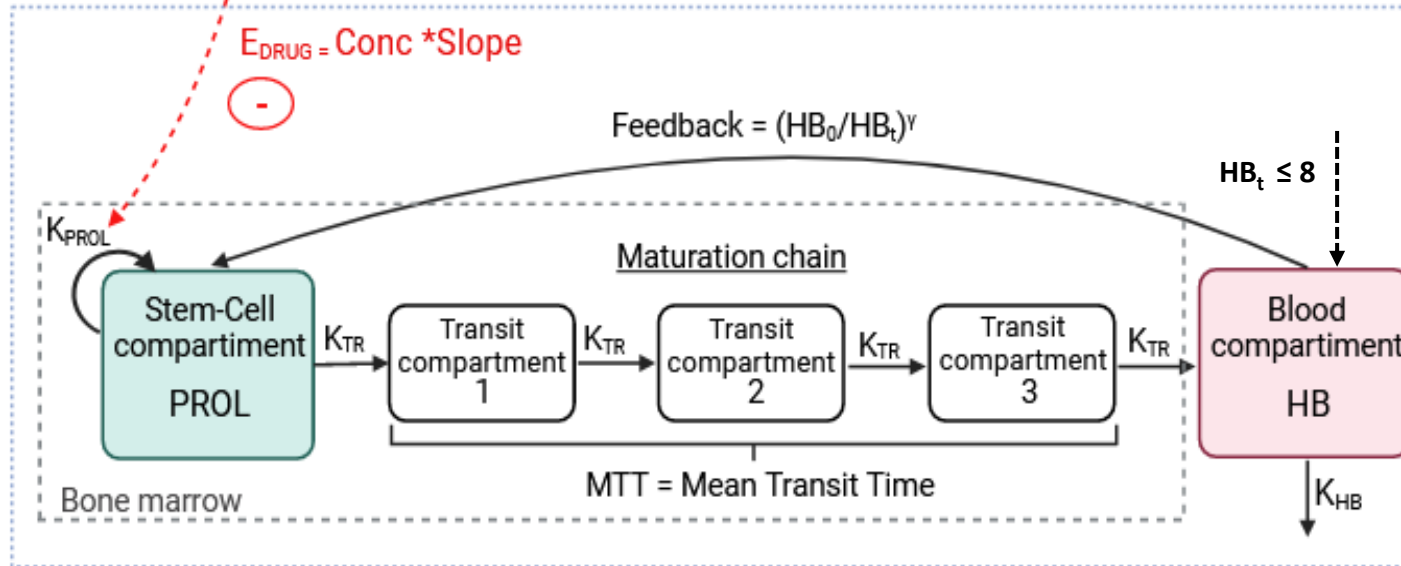
PopPK Model



haemoglobin concentration versus haemoglobin population predictions



Haemoglobin Model



haemoglobin concentration versus haemoglobin individual predictions

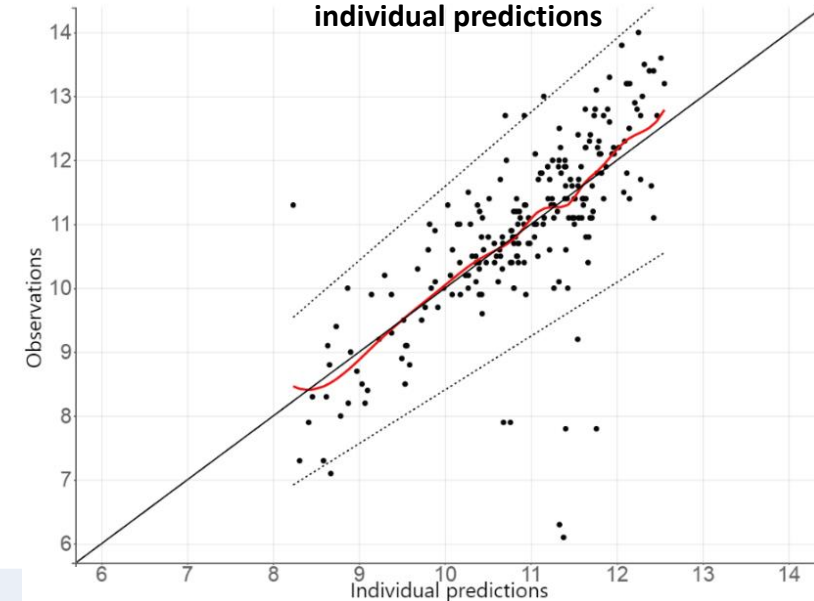
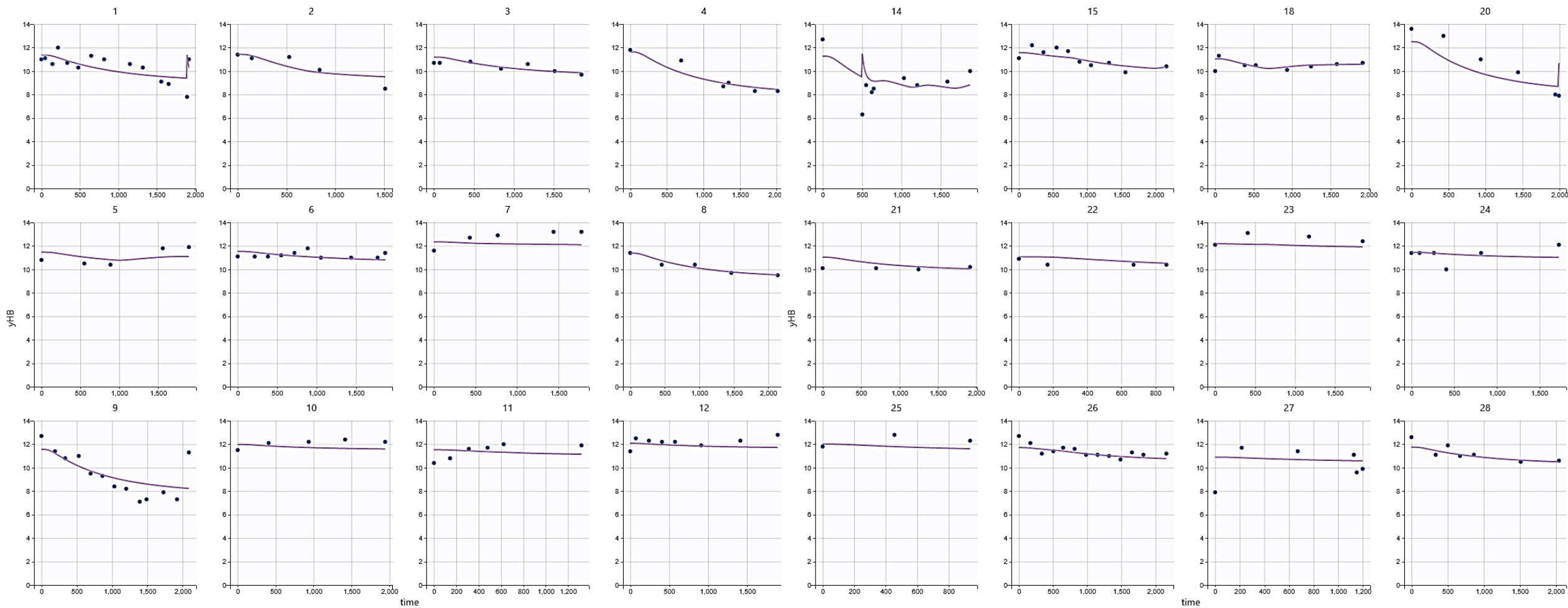


Figure 1 : Pharmacokinetic/pharmacodynamic model describing olaparib effect on haemoglobinemia

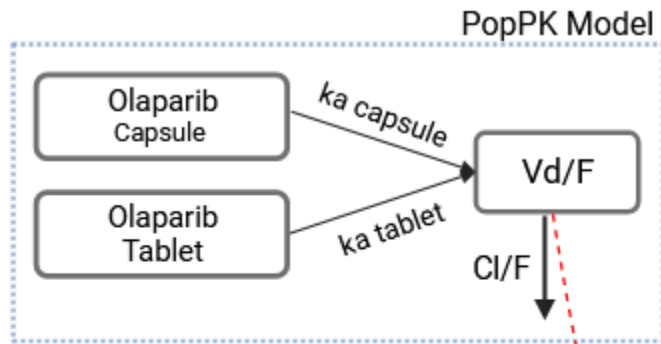
Modèle pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'hémoglobine



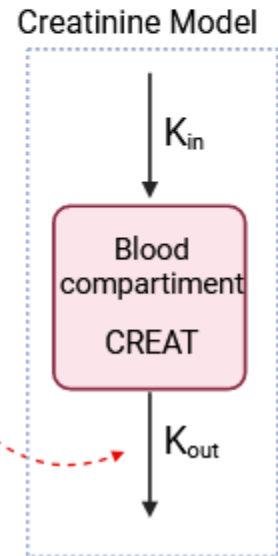
Prédictions individuelles de l'hémoglobininémie sur 3 mois

Modèle de pharmacocinétique/pharmacodynamique de la créatinine

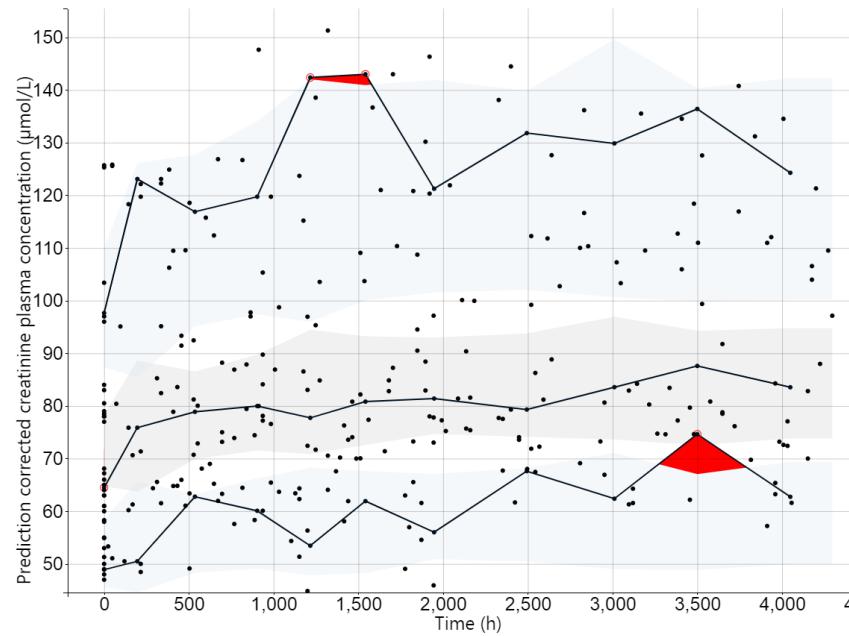
37 patients inclus dans l'analyse PK/PD de la créatinine



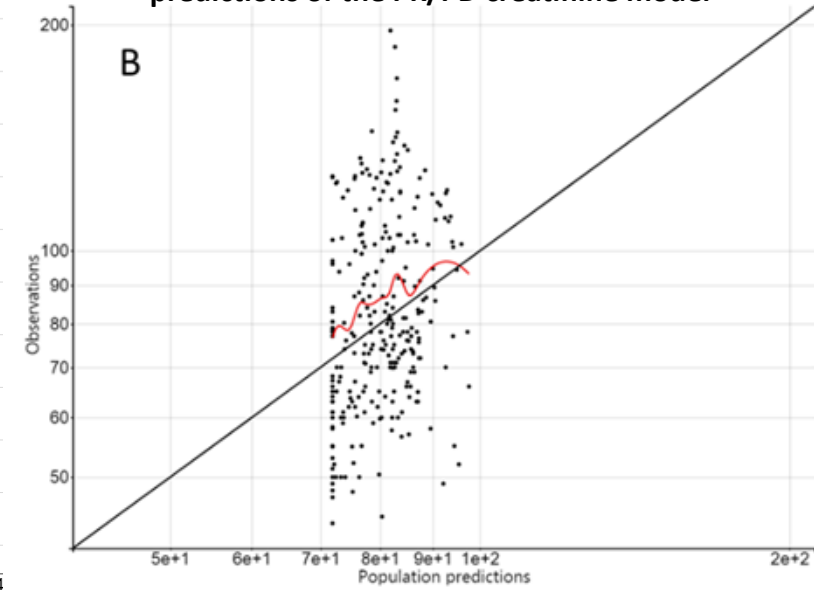
$$E_{\text{DRUG}} = \text{Conc} * \text{Slope}$$



pcVPC of creatinine concentration for the final model



Creatinine concentration versus creatinine population predictions of the PK/PD creatinine model



Creatinine concentration versus creatinine individual predictions of the PK/PD creatinine model

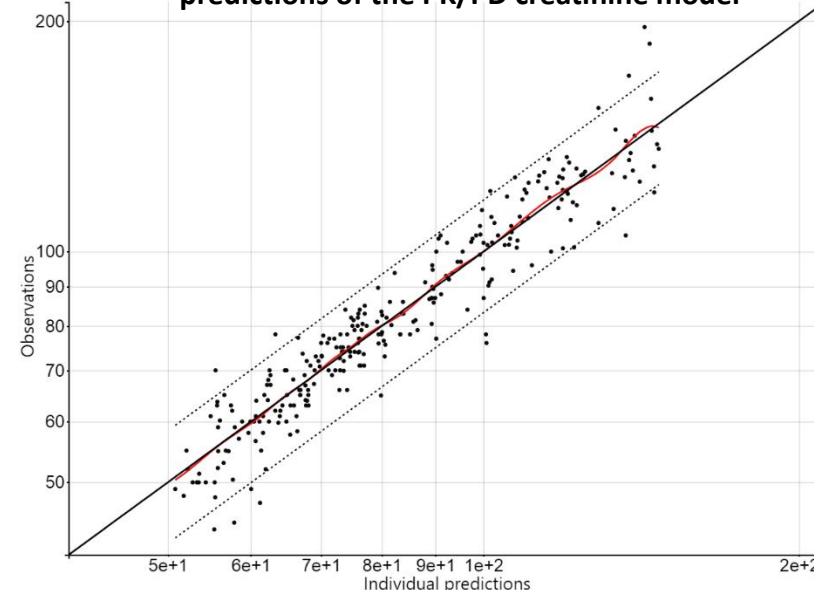
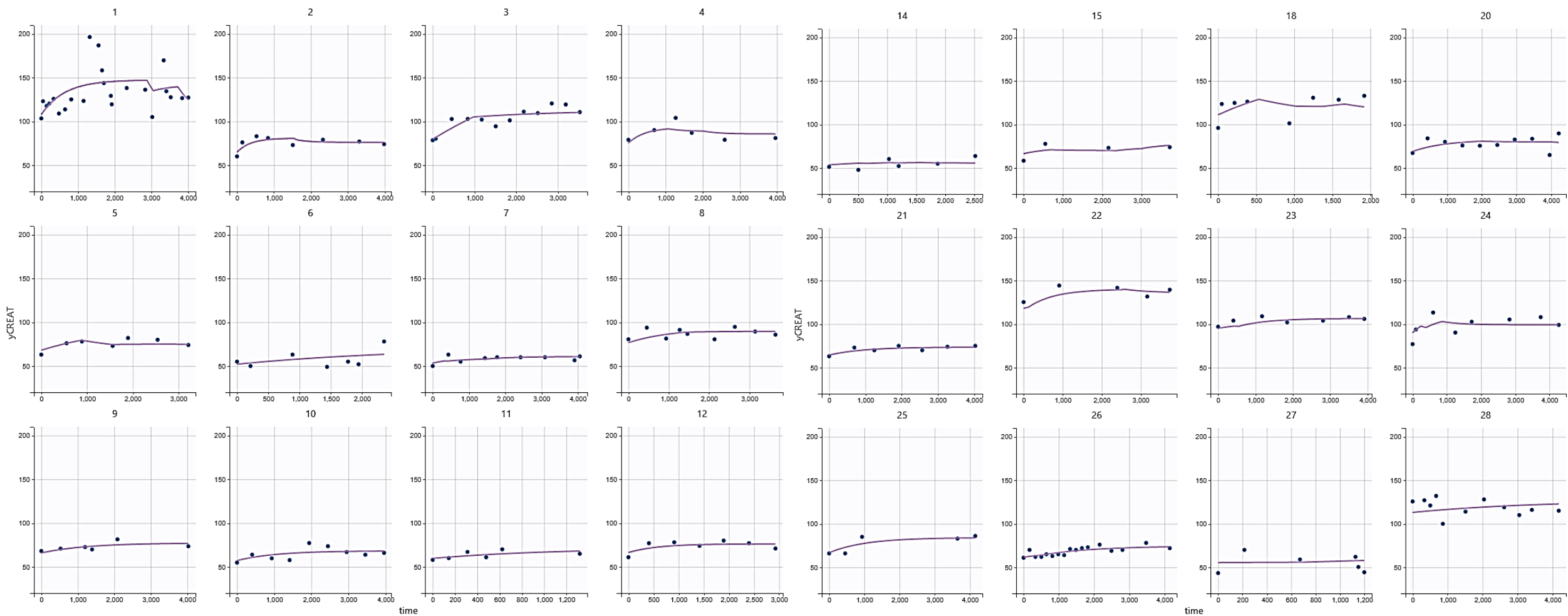


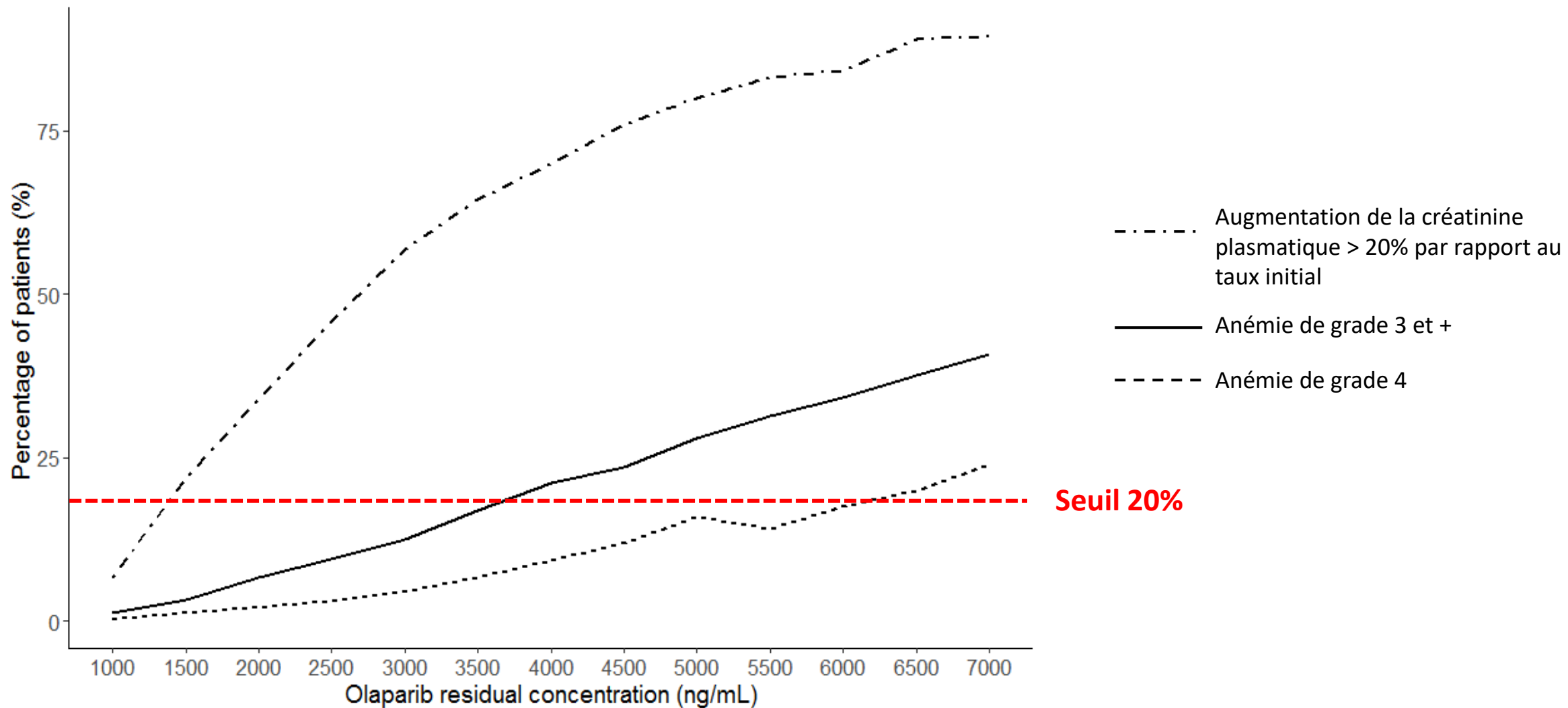
Figure 1 : Pharmacokinetic/pharmacodynamic model describing olaparib effect on creatininemia

Modèle de pharmacocinétique/pharmacodynamique de la créatinine



Prédictions individuelles de la créatininémie sur 6 mois

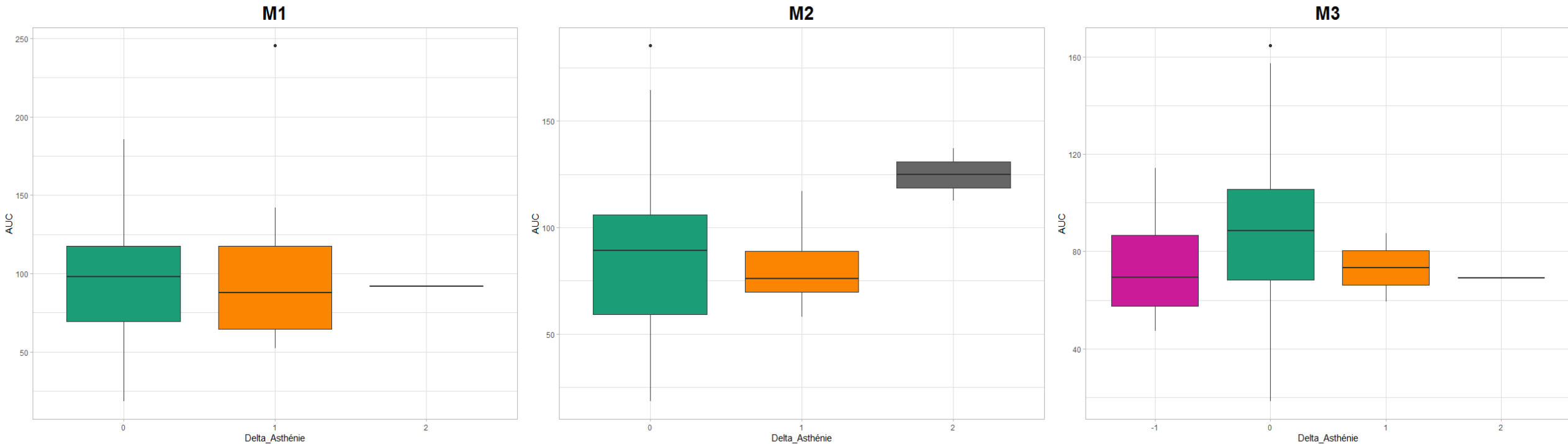
Concentration résiduelle cible



Etude sur l'asthénie

Evolution de l'AUC des concentrations l'olaparib en fonction de l'évolution de l'asthénie

Calcul de la différence de grade d'asthénie* entre chaque consultation : à t=0 (instauration du traitement), M1 (1^{er} mois de traitement), M2 (2^{ème} mois de traitement) et M3 (3^{ème} mois de traitement)



A t=0, aucun patient ne présentait d'asthénie

Delta_Asthénie = Différence de grade d'asthénie / AUC : calculée avec la formule Dose moyenne/Clairance

D'après nos données, aucun lien n'existe entre l'exposition à l'olaparib et l'apparition d'une asthénie

Etude PAOLA-1: Etude de phase III, randomisée, en double aveugle, internationale, multicentrique

Pour une concentration résiduelle cible égale 1570 ng/mL, 53% des patients ont présentés une asthénie (tout grade confondu). Dans notre étude, 46% ont présenté une asthénie au cours du traitement.

* Grade d'asthénie définie selon la classification CTCAE v4,03 (Common Terminology Criteria for Adverse Event))

● Limites de l'étude :

- Faible effectif de patient
- Etude rétrospective
- Pas de données d'efficacité

● Conclusion :

**Elaboration de deux modèle
PK/PD**

Hémoglobine
Créatinine

**Mise de évidence de la relation
toxicité - exposition**

Anémie
Hypercréatininémie

**Proposition d'une
concentration cible liée aux
toxicités**

Anémie

● Perspectives :

- Etude avec la cystatine C pour vérifier la cause de l'hypercréatininémie et proposer une cible

MERCI DE VOTRE ATTENTION

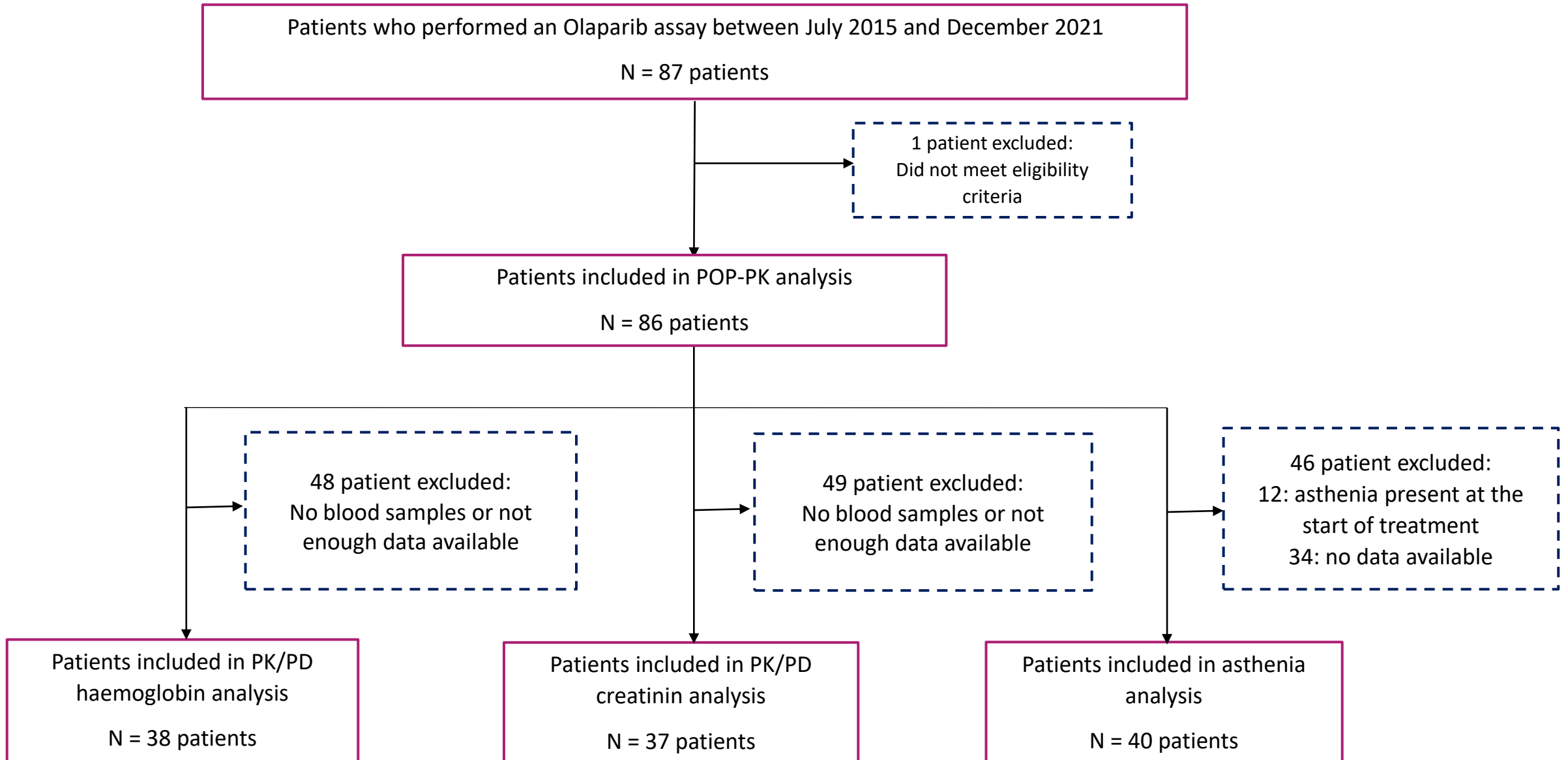
STERLÉ Marylise

DES QUESTIONS ?

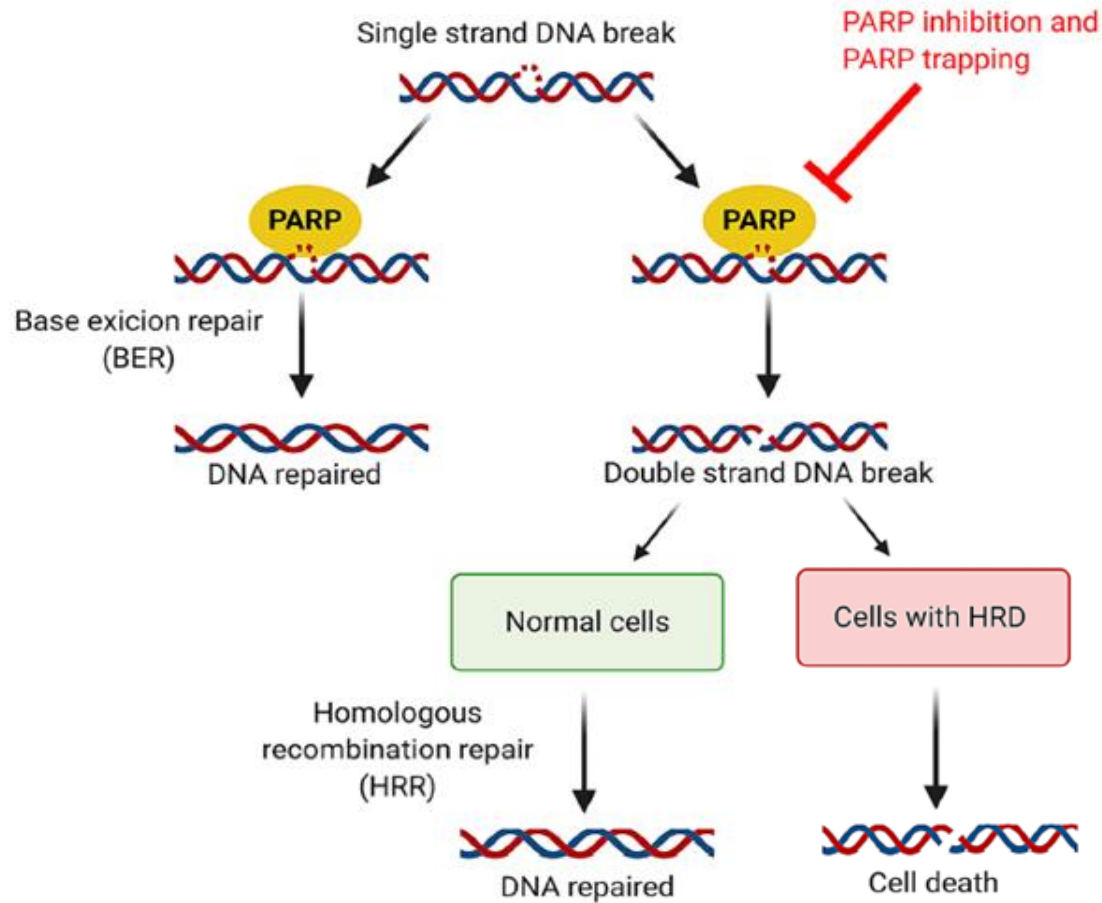


Parameters	Description	Final haemoglobin model without covariate		Final haemoglobin model with covariate		Final creatinine model		
		Estimate	RSE (%)	Estimate	RSE (%)	Estimate	RSE (%)	
Fixed effects	$BASE_{pop}$	Baseline value haemoglobin (g/dL)/creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	11.62	1.35	10.95	2.63	71.91	4.10
	MTT_{pop}	Mean transit time (h)	120		120			
	$SLOPE_{pop}$	Slope of the drug effect (L/mg)	0.00056	30.3	0.00067	35.8	0.041	19.6
	γ_{pop}	Feedback effect on proliferation process	0.027	43.2	0.03	47.3		
	$K_{OUT\ pop}$	Elimination rate constant of creatinine (h^{-1})					0.0011	55.9
	$B_{base\ ovaire}$				0.081	35.1		
Random effects	ω_{BASE}	Inter-individual variability in BASE (CV %)	5.54	22.6	4.78	25.1	0.23	37.6
	ω_{SLOPE}	Inter-individual variability in SLOPE (CV %)	124.26	23.1	105.5	25.7	0.48	29.2
	ω_{KOUT}	Inter-individual variability in KOUT (CV %)					1.1	12.3
Residual error	b	Proportional error	0.097	5.28	0.097	5.31	0.1	4.93
OFV	Objective Functiun Value		759.17		738.56		2118,9	

PRESENTATION DE L'ETUDE



Les inhibiteurs de PARP



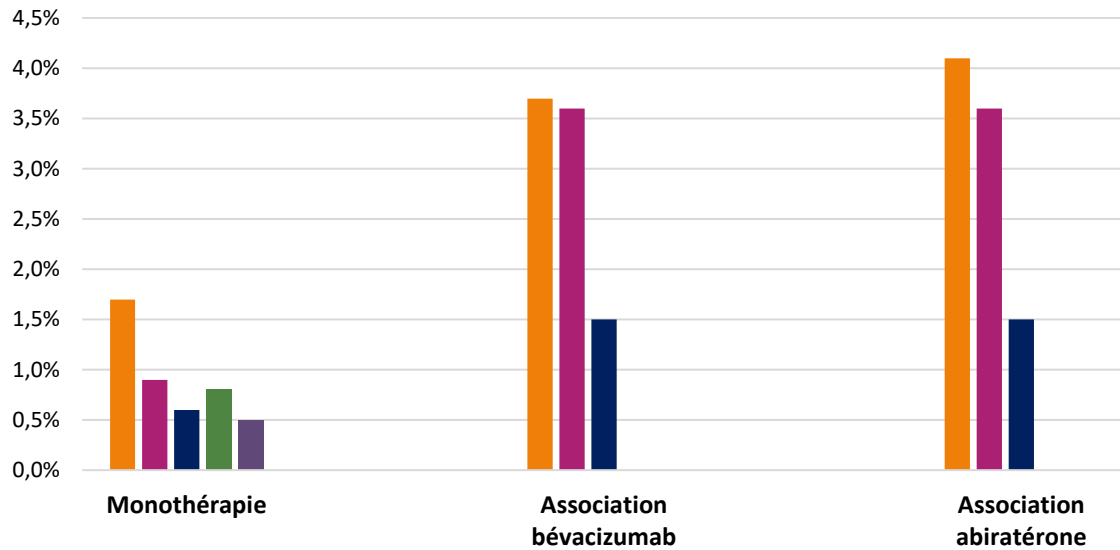
Mécanisme action des inhibiteurs de PARP

Source: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PARP Inhibitors in Oncology, M. A. C. Bruin et al.

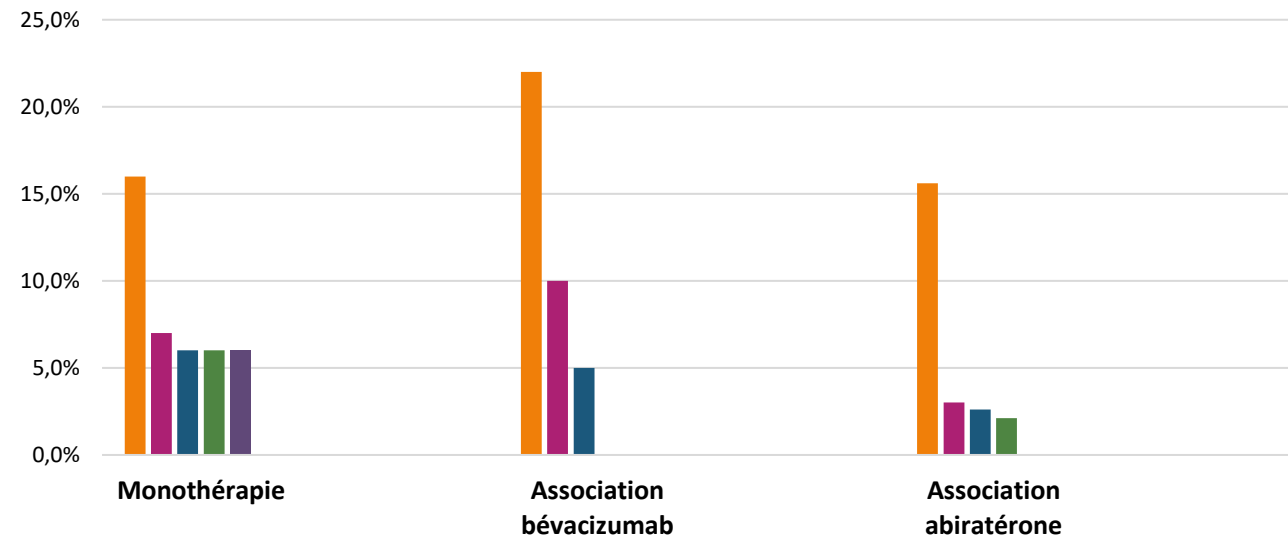
Cellules cancéreuses avec mutations des gènes *BRCA1/2*
Ex: ovaire, sein, prostate, adénocarcinome pancréatique

Principaux effets indésirables

Arrêt définitif du traitement suite à un effet indésirable *



Interruption et/ou réduction de dose suite à un effet indésirable *



■ Anémie ■ Nausées ■ Neutropénie ■ Fatigue/Asthénie ■ Vomissements ■ Thrombocytopénie

■ Anémie ■ Nausées ■ Neutropénie ■ Fatigue/Asthénie ■ Vomissements ■ Thrombocytopénie