GPCO

unicancer

2025

27 & 28 novembre

PARIS

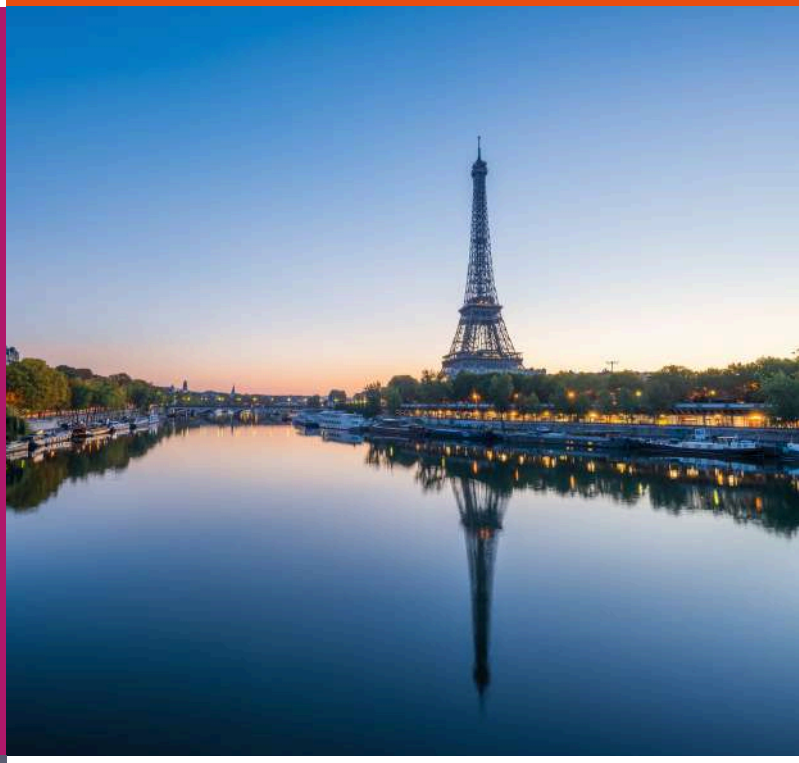
Institut Imagine

XX EMES JOURNÉES

DU GROUPE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE

L'APPORT DE L'ONCOPHARMACOLOGIE DANS LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE AINSI QU'AU COURS DU DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

www.journees-gpco.fr



PROGRAMME

AP-HP. Centre Université Paris Cité

Université Paris Cité

arc Fondation pour la recherche sur le cancer

Institut du cancer PARIS CARPEM AP-HP.Centre-Université Paris Cité

CARPEM

SoFOG SOCIÉTÉ FRANCOPHONE D'ONCO-GÉRIATRIE

GPCO

unicancer

XX EMES

JOURNÉES

DU GROUPE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE

SOMMAIRE

Editorial ..... p. 3

Programme jeudi 27 novembre ..... p. 4

Programme vendredi 28 novembre ..... p. 6

Programme communications orales ..... p. 8

Partenaires ..... p. 10

Comités ..... p. 11

Livre des abstracts :

- Communications orales ..... p. 12
- Posters ..... p. 26

GPCO

unicancer

XX EMES JOURNÉES DU GROUPE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE

Chers amis,

Les équipes de **pharmacologie et d'oncologie médicale de l'Hôpital Cochin** ont le plaisir de vous convier cette année à l'**Institut Imagine** les **27 et 28 novembre 2025** pour la **XXè édition** du congrès du **Groupe de Pharmacologie Clinique Oncologique**.
L'objectif des ces journées est de sensibiliser les cliniciens et les industriels à l'apport de **l'oncopharmacologie** dans la **prise en charge thérapeutique** quotidienne des patients, ainsi qu'au cours des phases de développement d'une **nouvelle thérapie anti-tumorale ou immunitaire**. Pour cela, nous avons élaboré un programme riche, avec des intervenants passionnants qui aborderont les défis pharmacologiques pour le **traitement des métastases cérébrales**, l'optimisation des **traitements par immunothérapie**, les **spécificités pharmacologiques en oncogériatrie**, le choix de la dose lors des **études de phase 1** et la méthodologie des études de la relation **pharmacocinétique / pharmacodynamie**. Lors de ces différentes sessions, **trois axes principaux** seront traités : la méthodologie, la clinique et le translationnel.
Notre objectif est de favoriser **le partage, l'implication et l'innovation** sur ces sujets, dans le but de co-créer de nouveaux projets ou de donner une impulsion à des projets en cours d'élaboration.
Cliniciens, pharmacologues, chercheurs, paramédicaux, étudiants, partenaires industriels : venez nous rejoindre les 27 et 28 novembre 2025 à l'institut Imagine, pour poursuivre le dessein de l'oncopharmacologie !

Le Comité d'Organisation

PROGRAMME
XX^{EMES} JOURNÉES DU GPCO

JEUDI 27 NOVEMBRE 2025

8h30-9h00	ACCUEIL
9h00-10h15	**SESSION 1 : Stratégies pharmacologiques du traitement des lésions cérébrales**
	Modérateurs : Pr Jacques Cadranel (Paris), Pr Jérôme Alexandre (Paris)
	Rôle des Interfaces Cérébrales en Neuropharmacocinétique – **Pr Xavier Declèves** *(Paris)*
	CBNPC avec réarrangement ALK : vers la fin de l'échappement cérébral ? **Dr Jennifer Arrondeau** *(Paris)*
	Administration d'agent thérapeutique au-delà de la barrière hémato-encéphalique – **Dr Kevin Boyé** *(Paris)*
10h15-10h45	PAUSE CAFÉ ET VISITE DES STANDS
10h45-11h30	**COMMUNICATIONS ORALES 1** (p. 8)
11h30-12h30	**SYMPOSIUM PIERRE FABRE ONCOLOGY**
	Regards croisés sur les cancers BRAF mutés : quelles stratégies pour un suivi optimal des patients ? **Pr Caroline Robert** *(Paris)*, **Pr Julien Taieb** *(Paris)*, **Pr Nicolas Girard** *(Paris)*, **Dr Benoit Blanchet** *(Paris)*
12h30-13h45	PAUSE DÉJEUNER ET VISITE DES STANDS

PROGRAMME
XX^{EMES} JOURNÉES DU GPCO

JEUDI 27 NOVEMBRE 2025

13h45-15h00	**SESSION 2 : Optimisation des traitements par immuno-thérapie : regards de l'oncologue et du pharmacologue**
	Modérateurs : Pr Joe-Elie Salem (Paris), Pr Joseph Ciccolini (Marseille)
	Chronoimmunothérapie des cancers – **Pr Boris Duchemann** *(Bobigny)*
	***Less is better* : l'avenir de désescalade thérapeutique de l'immunothérapie** – **Dr Alicja Puszkiel** *(Paris)*
	Relation entre métabolisme énergétique et sensibilité à l'immunothérapie anti-tumorale – **Pr François Goldwasser** *(Paris)*
15h00-15h45	**COMMUNICATIONS ORALES 2** (p. 8)
15h45-16h15	PAUSE CAFÉ ET VISITE DES STANDS
16h15-17h15	**SYMPOSIUM GSK**
	Evolution de la prise en charge des cancers gynécologiques en 2025. Intérêt du suivi thérapeutique individualisé : exemple dans le cancer de l'ovaire **Pr Jérôme Alexandre** *(Paris – modérateur)*, **Dr Clément Bonnet** *(Paris)*, **Dr Félix Blanc Durand** *(Villejuif)*, **Pr Antonin Schmitt** *(Dijon)*
17h15-18h30	**SESSION 3 : Patient âgé : outlier ou pas ?** ***En partenariat avec la SOFOG***
	Modérateurs : Pr Antonin Schmitt (Dijon), Dr Pascaline Boudou-Rouquette (Paris)
	Le patient âgé est-il un patient comme les autres ? – **Pr Claire Falandry** *(Lyon)*
	Essais de phase I et sujet âgé en cancérologie : incompatibilités ou défis ? – **Pr Etienne Brain** *(Paris)*
	Apport du suivi thérapeutique pharmacologique des thérapies ciblées orales en oncogériatrie – **Dr Fanny Leenhardt** *(Montpellier)*

PROGRAMME
XX^{EMES} JOURNÉES DU GPCO

VENDREDI 28 NOVEMBRE 2025

9h00-9h30	ACCUEIL
9h30-10h45	**SESSION 4 : La dose lors du développement clinique : plus est-il toujours mieux ?**
	Modérateurs : Pr Christophe Le Tourneau (Paris), Pr Etienne Chatelut (Toulouse)
	Phase 1 en 2025 – **Pr Christophe Massard** *(Villejuif)*
	Support de la modélisation PK/PD pour l'optimisation des schémas d'administration en Oncologie dans les phases précoces du développement : Théorie et Pratique - **Dr Laurent Nguyen** *(Sanofi, Vitry-sur-Seine)*
	Table ronde
10h45-11h15	PAUSE CAFÉ ET VISITE DES STANDS
11h15-12h00	**COMMUNICATIONS ORALES 3** (p. 9)
12h00-13h00	**SYMPOSIUM DAIICHI-SANKYO ASTRA ZENECA**
	Les ADC en oncologie : cibles partagées, efficacités différenciées et toxicités à maîtriser
	Pr Jean-Yves Pierga *(Paris)*, **Pr Michel Ducreux** *(Villejuif)*, **Dr Anthony Canellas** *(Paris)*, **Pr Jérôme Alexandre** *(Paris)*
13h00-14h00	PAUSE DÉJEUNER ET VISITE DES STANDS

PROGRAMME
XX^{EMES} JOURNÉES DU GPCO

VENDREDI 28 NOVEMBRE 2025

14h00-15h00	**SYMPOSIUM MSD**
	Optimiser l'accès à l'immunothérapie en oncologie : regards croisés entre oncologue, pharmacien et patient **Dr Barbara Lortal** *(Bordeaux)*, **Dr Pierre-Etienne Heudel** *(Lyon)*, **Mme Laure Guéroult Accolas** *(Association de patients)*
15h00-16h15	**SESSION 5 : Méthodologie des études PK/PD**
	Modérateurs : Dr Fabienne Thomas (Toulouse), Dr Benoit Blanchet (Paris)
	Limites méthodologiques des études PK/PD actuelles – **Dr David Combarel** *(Paris)*
	Intégration des Patient Reported Outcomes dans les études PK/PD : un nouvel outil pour évaluer la toxicité de nos traitements systémiques en oncologie - **Dr Carole Helissey** *(Paris)*
	Table ronde
16h15-16h30	**REMISE DES PRIX AVEC LE SOUTIEN DE LA FONDATION ARC** **CONCLUSION**

PROGRAMME
XX^EMES JOURNÉES DU GPCO

JEUDI 27 NOVEMBRE 2025

10h45-11h30 COMMUNICATIONS ORALES 1

Modérateurs : Fanny Leenhardt (Montpellier) et David Combarel (Paris)

10h45-11h00 **COM01 : Characterizing the organ specific association between tumor dynamics and overall survival across cancer types** - **Assil Merlaud** *(Paris)*

11h00-11h15 **COM02 : Theranostic use of natural proteins in radioligand therapy enhanced by radionanoenhancers : targeting lung cancer with transferrin** - **Khawla Chmeis** *(Orsay)*

11h15-11h30 **COM03 : Une approche originale de pharmacocinétique de population afin de comparer la clairance au 51Cr-EDTA et au 99mTc-DTPA pour la mesure du débit de filtration glomérulaire rénal en oncopédiatrie** - **Matthieu Gracia** *(Toulouse)*

15h00-15h45 COMMUNICATIONS ORALES 2

Modérateurs : Audrey Bellesoeur (Paris) et Antonin Schmitt (Dijon)

15h00-15h15 **COM04 : Apport pronostique de l'exposition en abiratérone, de l'activité de l'enzyme 3β-HSD et de la pharmacogénétique sur l'efficacité de l'abiratérone chez des patients suivis pour un cancer de prostate métastatique résistant à la castration : étude ancillaire de l'essai de phase II OPTIMABI** - **Antoine Lefèvre** *(Paris)*

15h15-15h30 **COM05 : Développement d'un modèle de prédiction des toxicités très sévères aux fluoropyrimidines basé sur le séquençage DPYD, dans le cadre de l'étude FUSAFE-2 incluant 3437 patients avec cancer colorectal** - **Marie-Christine Etienne-Grimaldi** *(Nice)*

15h30-15h45 **COM06 : Impact de la fonction rénale et hépatique sur le phénotypage de la dihydropyrimidine déshydrogénase évalué par l'activité enzymatique dans les cellules mononucléées du sang périphérique et l'uracilémie** - **Manon Launay** *(Paris)*

VENDREDI 28 NOVEMBRE 2025

11h15-12h00 COMMUNICATIONS ORALES 3

Modérateurs : Fabienne Thomas (Toulouse) et Alicja Puszkiel (Paris)

11h15-11h30 **COM07 : Application de l'approche des jumeaux virtuels en PBPK pour la personnalisation de la dose de fludarabine dans le conditionnement pour une transplantation hématopoïétique pédiatrique** - **Mourad Mseddi** *(Genève)*

11h30-11h45 **COM08 : Assessment of S65487 PK differences from therapeutic doses to microdose: exploring linear and nonlinear processes** - **Chloé Burlot** *(Dijon)*

11h45-12h00 **COM09 : Individualisation précoce du Busulfan : une approche en machine learning pour compléter l'adaptation bayésienne des posologies** - **Dorian Protzenko** *(Marseille)*

GPCO unicancer

XX EMES JOURNÉES DU GROUPE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE

MERCI À NOS PARTENAIRES

OR

Daiichi-Sankyo | AstraZeneca

GSK

Pierre Fabre Oncologie

MSD

ARGENT

astellas ONCOLOGIE

RESILIENCE ONCOLOGY

BRONZE

abbvie

BIOSYNEX

Bristol Myers Squibb

Eisai

GILEAD

Pfizer

promise ADVANCED PROTEOMICS

GPCO

unicancer

XX EMES

JOURNÉES

DU GROUPE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE ONCOLOGIQUE

COMITÉ D'ORGANISATION

- Pr Jérôme Alexandre *(Hôpital Cochin, Paris)*
- Dr Benoit Blanchet *(Hôpital Cochin, Paris)*
- Pr François Goldwasser *(Hôpital Cochin, Paris)*
- Dr Alicja Puszkiel *(Hôpital Cochin, Paris)*

COMITÉ SCIENTIFIQUE

- Pr Jérôme Alexandre *(Hôpital Cochin, Paris)*
- Dr Benoit Blanchet *(Hôpital Cochin, Paris)*
- Pr François Goldwasser *(Hôpital Cochin, Paris)*
- Dr Alicja Puszkiel *(Hôpital Cochin, Paris)*
- Pr Antonin Schmitt *(CGFL, Dijon)*

COMITÉ DE SÉLECTION DES ABSTRACTS

- Dr Audrey Bellesoeur *(Institut Curie, Paris)*
- Dr David Combarel *(Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris)*
- Dr Fanny Leenhardt *(ICM, Montpellier)*
- Dr Alicja Puszkiel *(Hôpital Cochin, Paris)*
- Pr Antonin Schmitt *(CGFL, Dijon)*
- Dr Fabienne Thomas *(IUCT, Toulouse)*

JOURNÉES

Institut Imagine

24 bd du Montparnasse

75015 Paris

DÎNER GALA

Le Monte Verdi

5-7, rue Guisarde

Paris 75006

Renseignements & inscriptions :

www.journees-gpco.fr

aurorejouval@gmail.com

06 60 54 29 51

COMMUNICATIONS ORALES

COM01 : Characterizing the organ specific association between tumor dynamics and overall survival across cancer types

Assil Merlaud (1, 2), Marion Kerioui (1, 3), Jérémie Guedj (1), René Bruno (4), Alyse Lin (5), Steve Dang (5), Benjamin Wu (5), Phyllis Chan (5), Jin Y. Jin (5), Pascal Chanu (2, 6), Julie Bertrand (1)

1) Université Paris Cité, IAME, Inserm, F-75018, Paris, France,
2) Institut Roche, Boulogne-Billancourt, France,
3) MRC Biostatistics Unit, University of Cambridge, Cambridge, UK,
4) R&B Pharmacometrics, Marseille, France,
5) Clinical Pharmacology, Genentech Inc. South San Francisco, USA,
6) Clinical Pharmacology, Genentech-Roche, Lyon, France

Introduction: In oncology clinical trials, overall survival (OS) is often the primary clinical endpoint, but requires extended follow-up periods. Tumor size measurements, typically summarized as the Sum of Longest Diameters (SLD) of target lesions per RECIST[1], provide early marker of disease progression and treatment response. Nevertheless, these aggregate metrics fail to capture the heterogeneity in lesion dynamics, and the relevance of their organ locations.
To address this, a multilevel joint model (mJM) was developed to quantify the impact of those dynamics on OS2. It demonstrates that liver progression was the predominant prognostic factor on OS in metastatic urothelial carcinoma (mUC)[2,3]. However, the generalizability of such organ-specific impact on OS across distinct cancer types remains unexplored, as no formal comparison has yet been conducted.
Objectives:
- To assess the consistency of the association between organ-level tumor dynamics and OS across cancer types
- To develop a two-stage meta-regression4 of mJM using lesions dynamics and survival data from individual patient[2,5].

Methods: This investigation relied on data from the intervention arms of nine phase II/III trials evaluating atezolizumab (ATZ) across four indications: non-small cell lung cancer (NSCLC)[6-11], small cell lung cancer (SCLC)[12], triple-negative breast cancer (TNBC)[13], and mUC[14]. For each trial, a consistent mJM structure was specified and estimated independently in a Bayesian framework using Stan[15].
Lesion-level tumor size dynamics were described using a Stein model16 incorporating two hierarchical levels of random effects (patient and lesion). Fixed effects accounted for organ-specific tumor dynamics patterns — specifically lung, lymph nodes, adrenal gland, liver, and an "other" category[2,5]. The association between longitudinal tumor size and OS was modeled via a log-linear relationship between the cumulative tumor size per organ and the Weibull baseline hazard function.
To assess consistency of organ-specific associations across trials, random-effects meta-regression were conducted on the estimated organ-level TS-OS association parameters, quantifying inter-study variability and supporting formal comparisons of the estimated parameters across trials.

Results: Survival data from 3,396 patients enrolled in 9 Phase II/III clinical trials investigating ATZ were analyzed, corresponding to 8,281 lesions across 5909 organs and measured longitudinally, resulting in 45,251 observations. Baseline tumor size parameters were consistent across organ, independent of tumor type, clinical trial, or treatment (except for lung lesion).
Tumor shrinkage dynamics were more pronounced in trials where ATZ was administered in combination with chemotherapy or targeted therapies, compared to ATZ monotherapy, irrespective of cancer type or organ location. Tumor regrowth parameters exhibited no discernible trends across treatment arms or cancer types, suggesting that inter-study variability dominated these effects.
Interestingly, lesions from the same organ exhibited similar effects on the hazard of death regardless of their primary cancer type, neither treatment nor trials. Meta-regression confirmed this organ-specific consistency, with non-significant between-trial heterogeneity for all anatomical sites except the "other" category.
Liver lesions exerted the strongest impact on OS, followed by those located in the lung, lymph nodes, and adrenal glands. A 5 mm increase in a 5 mm liver lesion corresponded to a 15.53% [11.83%; 19.16%] increase in instantaneous risk of death, whereas a comparable increase in a lung lesion resulted in an 11.89% [9.43%; 14.41%] risk increase. For a 10 mm lesion, the same increase resulted in a 9.33% [7.16%; 11.44%] increase for livers and 7.19% [5.73%; 8.68%] for lungs.

Conclusion: This study confirms that organ-specific tumor burden has prognostic value across multiple cancer types, with the liver consistently linked to higher mortality risk. Although organ rankings may vary, low heterogeneity across trials supports generalizability in how specific lesion sites contribute to survival. These findings highlight the value of organ stratification in tumor modeling and position liver involvement as a key factor in clinical decisions.

Références :
1. Eisenhauer, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990 45, 228-247 (2009).
2. Kerioui, M. et al. Nonlinear multilevel joint model for individual lesion kinetics and survival to characterize intra-individual heterogeneity in patients with advanced cancer. Biometrics 79, 3752-3763 (2023).
3. Kerioui, M. et al. Assessing the impact of organ-specific lesion dynamics on survival in patients with recurrent urothelial carcinoma treated with atezolizumab or chemotherapy. ESMO Open 7, 100346 (2022).
4. Sudell, M., Tudur Smith, C., Gueyffier, F. & Kolamunnage-Dona, R. Investigation of 2-stage meta-analysis methods for joint longitudinal and time-to-event data through simulation and real data application. Stat. Med. 37, 1227-1244 (2018).
5. Kerioui, M. et al. Assessing the Increased Variability in Individual Lesion Kinetics During Immunotherapy: Does It Exist, and Does It Matter? JCO Precis. Oncol. 7, e2200368 (2023).
6. Rittmeyer, A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet Lond. Engl. 389, 255-265 (2017).
7. Fehrenbacher, L. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. The Lancet 387, 1837-1846 (2016).
8. Jotte, R. et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin and Nab-Paclitaxel in Advanced Squamous NSCLC (IMpower131): Results From a Randomized Phase III Trial. J. Thorac. Oncol. Off. Publ. Int. Assoc. Study Lung Cancer 15, 1351-1360 (2020).
9. Nishio, M. et al. Atezolizumab Plus Chemotherapy for First-Line Treatment of Nonsquamous NSCLC: Results From the Randomized Phase 3 IMpower132 Trial. J. Thorac. Oncol. 16, 653-664 (2021).
10. West, H. et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 20, 924-937 (2019).
11. Reck, M. et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Respir. Med. 7, 387-401 (2019).
12. Horn, L. et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med. 379, 2220-2229 (2018).
13. Schmid, P. et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 379, 2108-2121 (2018).
14. Powles, T. et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. The Lancet 391, 748-757 (2018).
15. Carpenter, B. et al. Stan: A Probabilistic Programming Language. J. Stat. Softw. 76, 1 (2017).
16. Stein, W. D. et al. Tumor regression and growth rates determined in five intramural NCI prostate cancer trials. The growth rate constant as an indicator of therapeutic efficacy. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 17, 907 (2011).

COM02 : Theranostic use of natural proteins in radioligand therapy enhanced by radionanoenhancers : targeting lung cancer with transferrin

Khawla Chmeis2, Soizic Martin Auber2, Mylène Richard2, Anne-Laure Grindel2, Caroline Denis2, Benoit Jego2, Dimitri Kereselidze2, Sandrine Lacombe3, Nicolas Gilles1, Hélène Quelquejay 2, Erika Porcel3, Charles Truillet2

1) Université Paris Saclay, CEA, Département Médicaments et Technologies pour la Santé, SIMoS, 91191 Gif-sur-Yvette, France
2) Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm, BioMaps, Orsay, 91401, France
3) Université Paris-Saclay, CNRS, Institut des Sciences Moléculaires d'Orsay, 91405, Orsay, France.

Lung cancer remains the leading cause of cancer-related mortality worldwide, with non-small cell lung cancer (NSCLC) accounting for approximately 85-90% of all cases. In France, the burden is particularly high, as NSCLC represents the majority of lung cancer diagnoses and continues to show poor prognosis despite advances in surgery, chemotherapy, immunotherapy, and targeted therapies[1]. Curative options are largely confined to early-stage disease, while advanced NSCLC often exhibits resistance to conventional treatments. These challenges underscore the urgent need for innovative therapeutic strategies capable of addressing tumor heterogeneity and treatment resistance.
Radioligand therapy (RLT) has emerged as a promising approach that combines the precision of molecular targeting with the cytotoxic potential of radionuclides. Its success, however, depends on the identification of suitable molecular targets that ensure selective tumor uptake while minimizing off-target effects. NSCLC tumors display substantial molecular complexity, often driven by dysregulation of key signaling pathways[1]. Among these, hyperactivation of the c-MYC pathway is particularly significant, as it promotes tumor progression and disrupts iron homeostasis[2]. This metabolic reprogramming leads to overexpression of transferrin receptors (TfR), making them attractive targets for both diagnostic imaging and targeted therapy3.
Based on this rationale, we developed a theranostic platform centered on transferrin, the natural ligand of TfR. Transferrin, a 76 kDa glycoprotein, physiologically responsible for iron transport, was adapted to serve a dual purpose: (i) as a radiolabeled vector for PET imaging and radioligand therapy, and (ii) in combination with platinum nanoparticles (PtNP), administered alongside RLT to act as radiosensitizing amplifiers. These nanoparticles enhance the local effects of ionizing radiation by increasing reactive oxygen species production and promoting DNA damage in tumor cells, thereby potentially improving the efficacy of radioligand therapy. Two radiolabeling strategies were applied : a β^+-emitter for PET imaging and a β^--emitter for therapy.
Preclinical studies were conducted in immunocompetent C57BL/6J mice bearing TfR-positive NSCLC tumors (CMT167 cell line). PET imaging with [^{89}Zr]Zr-transferrin demonstrated robust and sustained tumor accumulation, peaking at 9.12 ± 1.28 %ID/cc at 24 hours post-injection, confirming effective in vivo targeting of TfR. Therapeutic evaluation with [^{177}Lu]Lu-transferrin significantly extended median survival (29 days vs. 18 days in controls, $p = 0.004$) and markedly inhibited tumor growth (268% in treated animals vs. 1179% in controls at day 21), validating transferrin as an effective delivery vector for radioligand therapy.
While co-administration of PtNPs did not substantially improve survival beyond [^{177}Lu]Lu-transferrin alone, analysis of the tumor microenvironment revealed immunomodulatory effects, suggesting that PtNPs may contribute to reshaping antitumor immunity and offer complementary benefits in combination with RLT.
Overall, these findings highlight transferrin as a versatile natural protein platform capable of integrating diagnostic imaging and targeted therapy in a single theranostic approach. By exploiting TfR overexpression and leveraging nanoparticle-mediated radiosensitization, this strategy demonstrates significant translational potential for NSCLC. Beyond validating TfR as a clinically relevant target, this study illustrates how natural ligands can be repurposed into multifunctional carriers bridging nuclear medicine and nanotechnology, paving the way for more precise, multimodal interventions aimed at improving outcomes in this challenging disease.

Références :
[1] Eftekhari Kenzerki M., Ahmadi M., Mousavi P., & Ghafouri-Fard S. (2023). MYC and non-small cell lung cancer : A comprehensive review. Human Gene, 37, 201185.
[2] Seo, A.N., Yang, J.M., Kim, H., Jheon, S., Kim, K., Lee, C.T., et al., (2014). Clinicopathologic and prognostic significance of c-MYC copy number gain in lung adenocarcinomas. Br. J. Cancer 110 (11), 2688-2699
[3] Truillet C, Cunningham JT, Parker MFL, Huynh LT, Conn CS, Ruggero D, Lewis JS, Evans MJ. Noninvasive Measurement of mTORC1 Signaling with 89Zr-Transferrin. Clin Cancer Res. 2017 Jun 15;23(12):3045-3052. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2448. Epub 2016 Dec 22. PMID: 28007777; PMCID: PMC5474159.
[4] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. Cell. 2012;149(2):274-293. - PMC - PubMed
[5] Evans MJ. Measuring oncogenic signaling pathways in cancer with PET: an emerging paradigm from studies in castration-resistant prostate cancer. Cancer discovery. 2012;2(11):985-994. - PMC - PubMed
[6] O'Donnell KA, et al. Activation of transferrin receptor 1 by c-Myc enhances cellular proliferation and tumorigenesis. Molecular and cellular biology. 2006;26(6):2373-2386. - PMC - PubMed
[7] Bianchi L, Tacchini L, Cairo G. HIF-1-mediated activation of transferrin receptor gene transcription by iron chelation. Nucleic acids research. 1999;27(21):4223-4227. - PMC - PubMed
[8] Holland JP, et al. Annotating MYC status with 89Zr-transferrin imaging. Nature medicine. 2012;18(10):1586-1591. - PMC - PubMed

COM03 : Une approche originale de pharmacocinétique de population afin de comparer la clairance au ^{51}Cr-EDTA et au ^{99m}Tc-DTPA pour la mesure du débit de filtration glomérulaire rénal en oncopédiatrie

Matthieu Gracia[1,2*], Victoire Ankaoua[1*], Mathieu Alonso[3], Marlène Pasquet[4], Etienne Chatelut[1,2]

(1) Cancer Research Centre of Toulouse (CRCT), Université de Toulouse, Inserm, Toulouse, France
(2) Oncopole Claudius-Regaud, IUCT-Oncopole, Toulouse, France
(3) Unité de Radiopharmacie, CHU de Toulouse-Purpan, Toulouse, France
(4) Service d'OncoPédiatrie, CHU de Toulouse-Purpan, Toulouse, France
**co-first author*

Introduction/Objectifs : Les clairances au ^{51}Cr-EDTA et au ^{99m}Tc-DTPA sont deux méthodes proposées pour déterminer le débit de filtration glomérulaire (DFG). Du fait de l'arrêt de production du chrome-51 depuis 2018, qui était le référentiel historique de cette mesure depuis plusieurs décennies, le ^{51}Cr-EDTA a été remplacé par le ^{99m}Tc-DTPA. Plusieurs études ont montré l'équivalence des deux composés chez l'adulte avec des conclusions similaires mettant en avant la différence minime entre ces deux méthodes de mesure du DFG. Cependant, aucune étude n'a quantifié cette différence dans une population pédiatrique.
Notre objectif est de comparer ces deux méthodes de mesure du DFG en pédiatrie afin d'estimer et de quantifier le biais potentiel. L'originalité du projet réside dans le fait que cette comparaison a été réalisée par une approche de pharmacocinétique de population en analysant simultanément les concentrations plasmatiques de ^{51}Cr-EDTA et de ^{99m}Tc-DTPA en fonction du temps comme s'il s'agissait de la même molécule.

Méthodes : Les données de concentrations plasmatiques de radionucléides par rapport au temps sont celles obtenues chez 40 enfants traités par cisplatine et/ou cyclophosphamide inclus dans l'essai clinique « Cysped » (NCT02822404) entre Février 2012 et Septembre 2015 pour la clairance au ^{51}Cr-EDTA et chez 19 enfants inclus dans l'essai clinique « CysPedVal » (NCT02822404) entre Décembre 2020 et Juin 2022 pour la clairance au ^{99m}Tc-DTPA administrés par bolus intraveineux. Quatre prélèvements sanguins ont été effectués à 90, 110, 130 et 150 min post injection. Entre 1 et 5 mesure(s) (médiane = 3) du DFG ont été effectuée(s) chez les patients en fonction du nombre de cycles de chimiothérapies administrés.
L'analyse pharmacocinétique a été réalisée selon un modèle monocompartimental au moyen du logiciel NONMEM version 7.4.3, et PIRANA version 21.11.1). La méthode d'estimation de premier ordre avec interaction (FOCEI), une erreur proportionnelle pour les variabilités interindividuelles et résiduelle et une variabilité interoccasion (IOV) a été incluse. La valeur typique du volume de distribution (V) a été décrit comme dépendant du poids (body weight ou BW) : TVV = θ.BW et la valeur typique de la clairance s'est basée sur l'équation CYSPED déjà publiée : TVCL = q_1.(Scr/42.25)^{q2}.(PcysC/0.76)^{q3}.(BW/34.3)^{q4} avec Scr pour la créatinine sérique et PcysC pour la cystatin C plasmatique.

Pour finir, le biais entre les deux radioisotopes a été estimé en incluant le terme suivant : 1 - θ.MES où MES = 0 ou 1 respectivement pour ^{51}Cr-EDTA et ^{99m}Tc-DTPA sur le modèle final de covariable pour TVCL et TVV.

Résultats : Le modèle monocompartimental décrit parfaitement la pharmacocinétique des deux traceurs radio isotopiques (variabilités résiduelles faibles de l'ordre de 5 à 7% et corrélation très forte entre concentrations plasmatiques individuelles prédites et observées). Le modèle final correspond à l'équation : $q_1.(Scr/42.25)^{q2}.(PcysC/0.7738)^{q3}.(BW/35.7)^{q4}$ qui est très similaire à l'équation de CYSPED.
Enfin, le biais sur la clairance est estimé à -0,9% (CI95% : ±11%) et celui sur le volume de distribution est estimé à +1,7% (CI95% : ±14%). Ces biais sont très faibles et non significativement différents de 0. Cela nous permet de confirmer, dans une cohorte pédiatrique, une estimation de la clairance (DFG) équivalente qu'on utilise le ^{51}Cr-EDTA ou le ^{99m}Tc-DTPA.

Conclusions : Cette approche originale de pharmacocinétique de population simultanée, sur deux produits radio isotopiques ^{51}Cr-EDTA et ^{99m}Tc-DTPA permettant d'estimer le DFG, nous a permis de montrer l'équivalence de l'utilisation de ces deux produits pour évaluer la fonction rénale en pédiatrie.

Références :
[1] Andersen TB, Jødal L, Nielsen NS, Petersen LJ (2019) Comparison of simultaneous plasma clearance of ^{99m} Tc-DTPA and ^{51} Cr-EDTA: can one tracer replace the other? Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 79:463-467. https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1658217.
[2] Vidal-Petiot E, Courbebaisse M, Livrozet M, et al (2021) Comparison of 51Cr-EDTA and 99mTc-DTPA for glomerular filtration rate measurement. J Nephrol 34:729-737. https://doi.org/10.1007/s40620-020-00932-9.
[3] Grönroos MH, Jahnukainen T, Irjala K, et al (2008) Comparison of glomerular function tests in children with cancer. Pediatr Nephrol 23:797-803. https://doi.org/10.1007/s00467-007-0722-9.
[4] Simonsen JA, Thilsing-Hansen K, Høilund-Carlsen PF, et al (2020) Glomerular filtration rate: comparison of simultaneous plasma clearance of^{99m} Tc-DTPA and^{51} Cr-EDTA revisited. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation 80:408-411. https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1759138
[5] Balouzet C, Michon-Colin A, Dupont L, et al (2023) Comparison of 99mTc-DTPA and 51Cr-EDTA for glomerular filtration rate measurement with the continuous infusion method. Journal of Nephrology 36:2457-2465. https://doi.org/10.1007/s40620-023-01612-0

COM04 : Apport pronostique de l'exposition plasmatique, de l'activité de l'enzyme 3β-HSD et de la pharmacogénétique sur l'efficacité de l'abiratérone chez des patients suivis pour un cancer de prostate métastatique résistant à la castration : étude ancillaire de l'essai de phase II OPTIMABI

Antoine Lefèvre[1,2], Eva Pereira [3], Céline Narjoz[3], Stephane Oudard[4], Luca Campedel[5], Paul Gougis[5], Christophe Tournigand[6], Ahmed Khalil[7], Alicja Puszkiel[2], Jérôme Alexandre[1], Benoit Blanchet[2]

1)Department of Medical Oncology, Hôpital Cochin, ARIANE, Institut du Cancer Paris CARPEM, AP-HP. Centre - Université Paris Cité, Paris, France.
2)Biologie du Médicament-Toxicologie, Hôpital Cochin, Institut du Cancer Paris CARPEM, AP-HP. Centre - Université Paris Cité, Paris, France.
3)Service de Biochimie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Institut du Cancer Paris CARPEM, AP-HP. Centre - Université Paris Cité, Paris, France.
4)Department of Medical Oncology, Hôpital Européen Georges Pompidou, Institut du Cancer Paris CARPEM, AP-HP. Centre - Université Paris Cité, Paris, France.
5) AP-HP, Department of Medical Oncology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris 75013, France.
6) AP-HP, Department of Medical Oncology, Hôpital Henri Mondor, Créteil 94000, France
7) AP-HP, Department of Medical Oncology, Hôpital Tenon, Paris 75020, France.

Introduction/Objectifs : L'abiratérone (ABI) est une hormonothérapie par voie orale approuvée dans le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration. ABI inhibe de façon irréversible l'enzyme CYP17A1 (17-alpha-hydroxylase/17,20-lyase), conduisant à une réduction du taux d'androgènes circulants, et un meilleur contrôle tumoral. ABI est absorbée via le transporteur SLCO2B1 (Solute Carrier Organic Anion 2B1) et métabolisée en Δ4-abiratérone (Δ4A), par l'enzyme 3β-HSD1 codé par le gène HSD3B1 (hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 1).

Environ 30 % des patients présentent une progression précoce dans les six premiers mois de traitement, sans biomarqueur prédictif validé. Une sous exposition plasmatique en ABI (< 8.4 ng/mL)[1,2] et un ratio Δ4A/ABI élevé (⩾0.18)[3], reflet de l'activité de l'enzyme de 3β-HSD1, ont été associés à une survie sans progression plus courte (SSP). Des études rétrospectives suggèrent un rôle pronostique pour plusieurs polymorphismes (SNPs, single nucleotid polymorphisms) des gènes SLCO2B1 rs1077858 (A>G)[4], HSD3B1 rs1047303 (1245 A>C)[5]et CYP17A1 rs2486758 (T>C)[6,7]. L'objectif de cette étude ancillaire issue de l'essai de phase 2 OPTIMABI[8] a été d'évaluer l'impact pronostique de l'exposition plasmatique à l'ABI, du ratio Δ4A/ABI, et des SNPs cités ci-dessus sur la SSP et la survie globale (SG).

Méthodes : La concentration résiduelle (C_{min}) d'ABI et du Δ4A a été déterminée à 3 mois de traitement par chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse. L'analyse des facteurs pharmacogénomiques (incluant les SNPs SLCO2B1 rs1077858, HSD3B1 rs1047303 et CYP17A1 rs2486758) a été réalisée par la technique de discrimination allélique Taqman. Les survies médianes de SSP et SG ont été comparées à l'aide du log-rank test. Des modèles de Cox univarié et multivarié ont été utilisés pour identifier les facteurs de risque de progression et de décès (Hazard Ratio (HR), intervalle de confiance 95% (IC95), seuil de significativité p < 0,05). Les variables avec un p<0,05 en analyse univariée ont été sélectionnées pour l'analyse multivariée.

Résultats : Soixante-cinq patients sur 81 (80 %) de l'étude princeps ont pu être inclus dans cette étude ancillaire. Chez 57 patients évaluables pour l'analyse pharmacocinétique, une sous-exposition en ABI C_{min} à 3 mois(quartile 1 : 2,2-6,5 ng/mL, n=15) était associée à des médianes de SSP et SG plus courtes que pour une ABI C_{min} incluse dans Q2-Q4 (5,0 versus 14 mois, p=0,004 et 21,5 versus 69,3 mois, p=0,002, respectivement). En revanche, aucune différence significative de SSP et de SG n'a été observée avec le seuil de 8,4 ng/mL (p=0,33 et p=0,14, respectivement). Aucune différence significative d'ABI C_{min} n'a été observée selon le génotype de SLCO2B1 (G/G vs A/G vs A/A, test Kruskal Wallis p=0.48, n=56). Un ratio Δ4A/ABI élevé (⩾90e percentile, soit >0,13, n=6) était statistiquement associé à une SSP plus courte (4,5 versus 12,4 mois, p=0,034) mais pas pour la SG (21,8 versus 62,1 mois, p=0,07). Parmi les 64 patients évaluables pour l'analyse pharmacogénomique, aucun SNP n'a été statistiquement associé à la SSP et à la SG en analyse univariée. En analyse multivariée, la sous exposition en ABI C_{min} (Q1) et la présence de métastases hépatiques étaient indépendamment associées à la SSP (HR 2,55 IC95 1.22-5.32, p=0,013 ; HR 17,30, IC95 3.17-94.40, p=0,001 respectivement) et à la SG (HR 4,05, IC95 1.85-8.88, p=0,0005 ; HR 7,30, IC95 1.58-33.7, p=0,011, respectivement).

Conclusions : La sous-exposition en ABI C_{min} à 3 mois est un facteur pronostique indépendant de la SSP et la SG, contrairement aux SNPs étudiés et au ratio Δ4A/ABI. Ces résultats confirment l'importance d'évaluer l'exposition plasmatique à l'ABI pour identifier précocement les patients à haut risque de progression.

Références :

[1] Carton E, Noe G, Huillard O, et al, Relation between plasma trough concentration of abiraterone and prostate-specific antigen response in metastatic castration-resistant prostate cancer patients, Eur J Cancer, 2017;72:54-61, doi:10,1016/j,ejca,2016,11,027
[2] van Nuland M, Groenland SL, Bergman AM, et al, Exposure-response analyses of abiraterone and its metabolites in real-world patients with metastatic castration-resistant prostate cancer, Prostate Cancer Prostatic Dis, 2020;23(2):244-251, doi:10,1038/s41391-019-0179-5
[3] Blanchet B, Carton E, Alyamani M, et al, A PK/PD study of Delta-4 abiraterone metabolite in metastatic castration-resistant prostate cancer patients, Pharmacol Res, 2018;136:56-61, doi:10,1016/j,phrs,2018,08,016
[4] Mostaghel EA, Cho E, Zhang A, et al, Association of Tissue Abiraterone Levels and SLCO Genotype with Intraprostatic Steroids and Pathologic Response in Men with High-Risk Localized Prostate Cancer, Clin Cancer Res, 2017;23(16):4592-4601, doi:10,1158/1078-0432,CCR-16-2245
[5] Dai C, Dehm SM, Sharifi N (2023) Targeting the Androgen Signaling Axis in Prostate Cancer, J Clin Oncol 41:4267-4278,
[6] Binder M, Zhang BY, Hillman DW, et al, Common Genetic Variation in CYP17A1 and Response to Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Int J Mol Sci, 2016;17(7):1097, doi:10,3390/ijms17071097
[7] Ferrero JM, Mahammedi H, Gravis G, et al, Abigene, a Prospective, Multicentric Study of Abiraterone Acetate Pharmacogenetics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Pharmaceutics, 2023;15(2):651, doi:10,3390/pharmaceutics15020651
[8] Intra-individual Dose Escalation of Abiraterone According to Its Plasma Exposure in Patients with Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of the OPTIMABI Trial

COM05 : Développement d'un modèle de prédiction des toxicités très sévères aux fluoropyrimidines basé sur le séquençage DPYD, dans le cadre de l'étude FUSAFE-2 incluant 3437 patients avec cancer colorectal.

Estelle MENORET[1], Valérie BOIGE[2],Gwénaël LE TEUFF[3], Yves KOUDOU[3], Nathalie COZIC[3], Jean-Pierre DESVIGNE1[2], Julien TAIEB[4], Pierre LAURENT-PUIG[4], Yvonne WETTERGREN[5], Matthias SCHWAB[6], Stephen ACKLAND[7], Anne SUDAKA[8], Eva SEUTIN[8], Christophe BEROUD[1], Jean-Christophe BOYER[9], Marie-Christine ETIENNE-GRIMALDI[10]

1- Aix Marseille University (AMU), INSERM 1263, INRAE 1260, C2VN, Marseille.
2- Department of cancer Medicine, Gustave Roussy, Villejuif; Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM UMRS-1138, Sorbonne Université, Université Paris Cité, Paris.
3- Department of Biostatistics and Epidemiology, Gustave Roussy, University Paris-Saclay, Villejuif; Oncostat U1018, Inserm, University Paris-Saclay, labeled Ligue Contre le Cancer, Villejuif.
4- Université Paris Cité, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital européen Georges Pompidou, Paris ; Centre de Recherche des Cordeliers, INSERM, Sorbonne Université, Equipe Labellisée Ligue Nationale Contre le Cancer, CNRS SNC 5096, Paris.
5- Department of Surgery, Institute of Clinical Sciences, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden.
6- Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institute of Clinical Pharmacology, Stuttgart; Departments of Clinical Pharmacology, and of Biochemistry and Pharmacy, University of Tuebingen, Tuebingen, Germany.
7- College of Heath, Medicine and Wellbeing, University of Newcastle, Newcastle, Australia.
8- Biological Ressource Center, Centre Antoine Lacassagne, Nice; Department of Clinical Research and Innovation, Université Côte d'Azur, Nice.
9- Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Carémeau, Nîmes.
10- Oncopharmacology Department, Centre Antoine Lacassagne, Nice; Laboratory of Translational Research in Oncology (LRTO), Université Côte d'Azur, Nice.

Introduction/Objectifs : Les fluoropyrimidines (FP) entrainent des toxicités mettant en jeu le pronostic vital (grade (G) 4), et des toxicités létales (G5), chez 5%-10% et 0,2%-0,5% des patients, respectivement. La principale cause identifiée de ces toxicités est une déficience en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) responsable du catabolisme du 5FU [1]. Le gène DPYD présente des centaines de variants dont seuls quelques-uns ont un impact fonctionnel ou clinique confirmé. L'EMA et le Clinical Pharmacogenetic Implementation Consortium (CPIC) recommandent chez les Caucasiens le dépistage de 4 variants: c.1679T>G (*13), c.1905+1G>A (*2A), c.2846A>T (p.D949V), haplotype B3 (c.1129-5923C>G/c.1236G>A), avec une réduction de dose de FP chez les porteurs [2-4]. Cependant, les données de la littérature [2,5], incluant la méta-analyse FUSAFE-1 [6], montrent que moins de 20% des patients développant des toxicités G3-4-5 sont porteurs d'un de ces variants. Ces analyses ont également montré l'impact significatif de covariables cliniques sur la toxicité.
L'objectif principal de l'étude FUSAFE-2 était d'augmenter la sensibilité du génotypage DPYD en identifiant des variants supplémentaires grâce au séquençage complet du gène DPYD, et de construire un modèle de prédiction des toxicités G4-5.

Méthodes : Cette analyse poolée de 7 études prospectives internationales a inclus des patients avec cancer colorectal (CCR) recevant des doses standard de FP (sans ajustement posologique sur le statut DPD) en situation adjuvante ou métastatique (période d'inclusion 2000-2012). Le critère principal était la toxicité hématologique et gastro-intestinale G4-5 sur les 12 premières semaines. Un séquençage haut débit du gène DPYD (introns/exons/5'UTR/3'UTR) utilisant un kit de capture TWIST custom a été réalisé par Integragen sur plateforme Illumina NovaSeq 6000 à partir d'ADN germinal. Les résultats bruts ont été analysés et validés par l'équipe INSERM U1263 (AMU), qui a également réalisé les analyses de prédiction de fonctionnalité in silico de l'ensemble des variants identifiés. Le modèle de régression logistique dérivé de la méta-analyse FUSAFE-1 [6] (incluant variables cliniques et variants *2A/*13/p.D949V) a été enrichi avec -i des variants de fréquence allélique (MAF) ⩾ 0,01 identifiés par une approche Bolasso ; ii- l'agrégation des variants très rares (MAF<0,01) délétères in silico par une approche SKAT. La performance du modèle a été évaluée par l'AUC, la calibration et une validation interne.

Résultats : Après une étape de qualification de 3800 ADN, l'analyse finale a porté sur 3 437 patients (moyenne 60,9 ans, 57,2 % d'hommes, 98% de traitement par 5FU (majorité FOLFOX), 7.8% de toxicités G4-5). Deux variants fréquents (rs1801160/p.V732I et rs2297595/p.M166V) et l'agrégation de tous les variants rares délétères in silico (39 exoniques) étaient significativement associés aux toxicités G4-5. Le modèle final incluait : âge, sexe, PS, BMI, schéma d'administration de la FP, présence d'une chimiothérapie associée, agrégation des variants *2A/*13/p.D949V (OR=7,72 [IC95% 4,73-12,6]), p.V732I (OR hétérozygote = 1,93 [IC95 % 1,37-2,70]), p.M166V, (OR hétérozygote = 1,49 [IC95 % 1,13-1,96]) et l'agrégation des 39 variants très rares délétères (OR=3,20 [IC95% 1,43-7,14]). L'AUC était de 0,76 (IC95% 0,73-0,78) avec une calibration et validation satisfaisantes. La sensibilité brute des variants DPYD passait de 11.2% (*2A/*13/p.D949V) à 47.5% (ensemble des 44 variants). Une analyse exploratoire de 1138 patients avec CCR stade III (essai PETTAC-8) montrait que les variants p.732I et p.M166V étaient significativement associés à une meilleure survie sans récidive (HR = 0,63 [IC95% 0,42-0,95] et 0,66 [IC95% 0,47-0,93], respectivement) et survie globale (HR = 0,65 [IC95% 0,43-0,98] et 0,62 [IC95% 0,43-0,90]).

Conclusions : Cette étude a permis d'augmenter la sensibilité du génotypage DPYD. Un calculateur en ligne a été développé (https://fluoropyrimidine-toxicity-predictor.gustaveroussy.fr/) pour estimer la probabilité individuelle de développer une toxicité grave en fonction des covariables cliniques et du génotype DPYD élargi. L'analyse exploratoire révèle un impact de certains polymorphismes DPYD sur l'efficacité des FP.

Références :
[1] van Kuilenburg ABP. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. Eur J Cancer. 2004;40(7):939-950.
[2] Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(2):210-216.
[3] CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD - CPIC. Accessed March 3, 2025. https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/
[4] Ho TT, Smith DM, Aquilante CL, et al. A Guide for Implementing DPYD Genotyping for Systemic Fluoropyrimidines into Clinical Practice. Clin Pharmacol Ther. January 31, 2025.
[5] Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015;16(16):1639-1650.
[6] Le Teuff G, Cozic N, Boyer JC, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variants for predicting grade 4-5 fluoropyrimidine-induced toxicity: FUSAFE individual patient data meta-analysis. Br J Cancer. 2024;130(5):808-818.

COM06 : Impact de la fonction rénale et hépatique sur le phénotypage de la dihydropyrimidine déshydrogénase évalué par l'activité enzymatique dans les cellules mononucléées du sang périphérique et l'uracilémie

Sara Contu (1), Manon Launay (2), Hélène Bouges Le Royer (3), Laurence Simon (3), Audrey Mignot (3), Eva Seutin (1), Renaud Schiappa (1), Philippe Follana (4), Anne Creisson (5), Ludovic Evesque (4), Marie-Christine Etienne-Grimaldi (3,6)

1) Department of Epidemiology, Biostatistics and Health Data, Centre Antoine Lacassagne, University of Côte d'Azur, Nice, France
2) Department of Pharmacology, Institut Curie, PSL Research University, Saint-Cloud, France
3) Oncopharmacology Department, Centre Antoine Lacassagne, University of Côte d'Azur, Nice, France
4) Department of Clinical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France
5) Interdisciplinary Department for Outpatient Care Pathway Coordination, Centre Antoine Lacassagne, University of Côte d'Azur, Nice, France.
6) Laboratory of Translational Research in Oncology (LRTO), University of Côte d'Azur, Nice, France

Introduction/Objectifs : L'uracilémie (U) est utilisée comme marqueur indirect de l'activité de la dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), enzyme clé du métabolisme du 5-fluorouracile. Cependant, la valeur prédictive de ce dosage pourrait être influencée par l'état rénal ou hépatique des patients. L'objectif de cette étude était d'examiner la relation entre l'uracilémie et l'activité DPD mesurée dans les cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC), et d'évaluer l'impact d'une éventuelle insuffisance rénale ou hépatique sur ces paramètres.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective menée chez 176 patients atteints de cancer, pris en charge au Centre Antoine Lacassagne (Nice). L'uracilémie a été déterminée par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse et l'activité DPD des PBMC par dosage radioenzymatique, les deux prélèvements étant effectués le même jour dans le cadre du phénotypage de routine réalisé au laboratoire d'Oncopharmacologie. Un bilan biologique rénal (créatinine, urée) et hépatique (ALAT, ASAT, GGT, phosphatases alcalines, albumine, bilirubine) était réalisé dans les 15 jours précédant ou les 4 jours suivant le phénotypage. Les anomalies biologiques ont été classées selon les grades CTCAE v5.0. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été estimé par les formules CKD-EPI et EKFC. Des tests statistiques non paramétriques ont été utilisés (seuil de signification p fixé à 0.05).

Résultats : Une déficience partielle en DPD a été observée chez 3,4 % des patients selon l'activité enzymatique des PBMC (i.e. ⩽100 pmol/min/mg de protéine) et chez 6,3 % selon l'uracilémie (i.e. ⩾16 ng/mL). Aucun cas de déficit complet n'a été détecté. La corrélation entre activité DPD dans les PBMC et uracilémie, bien que statistiquement significative, était faible (r = -0,309 ; p<0,001). Quinze patients (8,5 %) présentaient une discordance de statut entre les deux méthodes. Parmi les 10 patients classés déficitaires selon U et non-déficitaires selon l'activité PBMC, 7 ont reçu une chimiothérapie par fluoropyrimidines : 5 ont reçu une dose initiale réduite sans toxicité, tandis que 2 ont reçu une dose initiale pleine ayant entraîné, dès le premier cycle, une neutropénie fébrile, dont l'une a conduit au décès du patient (U 18.5 ng/mL; DPD-PBMC 102 pmol/min/mg; DFG = 36 mL/min/1,73 m^2).
L'activité DPD-PBMC (moyenne 246 pmol/min/mg; médiane 235; extrêmes 62-926 pmol/min/mg) n'était pas influencée par une altération rénale ou hépatique. En revanche, l'uracilémie (moyenne 9,6 ng/mL; médiane 8,5; extrêmes 1,7-57,8 ng/mL) était significativement plus élevée chez les patients présentant une augmentation de l'urée sanguine (p=0,009), des GGT (p<0,001), des ASAT (p=0,015) ou une hypoalbuminémie (p=0,045). Ni la créatininémie catégorisée ni le DFG estimé n'avaient d'effet sur l'uracilémie.

Conclusions : L'étude montre que l'uracilémie et l'activité DPD dans les PBMC ne sont que faiblement corrélées et que certaines altérations hépatiques ou rénales peuvent influencer l'uracilémie sans modifier l'activité enzymatique mesurée au niveau des PBMC. Ces résultats soulèvent la question de savoir si les atteintes rénales ou hépatiques constituent des facteurs de confusion affectant la fiabilité du dosage de l'uracilémie, ou si elles reflètent une modulation indirecte de l'activité de la DPD. Ainsi, une interprétation prudente du dosage de l'uracilémie est recommandée dans ces contextes cliniques.

Références :
[1] van Kuilenburg ABP. Dihydropyrimidine dehydrogenase and the efficacy and toxicity of 5-fluorouracil. Eur J Cancer. 2004;40(7):939-950.
[2] Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. Clin Pharmacol Ther. 2018;103(2):210-216.
[3] CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD - CPIC. Accessed March 3, 2025. https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-fluoropyrimidines-and-dpyd/
[4] Ho TT, Smith DM, Aquilante CL, et al. A Guide for Implementing DPYD Genotyping for Systemic Fluoropyrimidines into Clinical Practice. Clin Pharmacol Ther. January 31, 2025.
[5] Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2015;16(16):1639-1650.
[6] Le Teuff G, Cozic N, Boyer JC, et al. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variants for predicting grade 4-5 fluoropyrimidine-induced toxicity: FUSAFE individual patient data meta-analysis. Br J Cancer. 2024;130(5):808-818.

COM07 : Application de l'approche des jumeaux virtuels en PBPK pour la personnalisation de la dose de fludarabine dans le conditionnement pour une transplantation hématopoïétique pédiatrique

Mourad Mseddi (1), Christa Nath (2,3,4), Khalil Ben Hassine (1), Vid Mlakar (1), Yvonne Gloor (1), Fanny Gonzales (1,5), Rao Chakradhara S. Uppugunduri (1,6), Youssef Daali (7), Steven Keogh (3), Marc Ansari (1,5)

1. *CANSEARCH Research Platform for Pediatric Oncology and Hematology, Département de Pédiatrie, Université de Genève, Suisse*
2. *Department of Biochemistry, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, NSW 2145, Australia.*
3. *The Cancer Centre for Children, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, NSW 2145, Australia.*
4. *Sydney Pharmacy School, University of Sydney, Camperdown, NSW 2006, Australia.*
5. *Unité d'onco-hématologie pédiatrique, HUG, Genève, Suisse*
6. *Department of Medical Oncology, Regional Cancer Center, JIPMER, Puducherry, India*
7. *Service de Pharmacologie Clinique et Toxicologie, HUG, Genève, Suisse*

Introduction/Objectifs : La fludarabine est un analogue nucléosidique administré dans les protocoles de préparation avant l'administration des thérapies cellulaires, notamment les greffes de cellules souches hématopoïétiques (HSCT)[1-5]. Cette molécule présente une variabilité interindividuelle importante chez les patients traités, ce qui constitue un obstacle majeur aux résultats thérapeutiques optimaux[6,7]. La posologie basée sur la surface corporelle ou le poids ne prend pas en compte les caractéristiques physiologiques individuelles, notamment chez les patients pédiatriques[8-11]. Notre objectif est de développer et de valider un modèle pharmacocinétique basé sur la physiologie (PBPK, physiologically-based pharmacokinetic) chez l'adulte et l'enfant. Le projet vise ensuite à évaluer la capacité du modèle à prédire les profils pharmacocinétiques individuels en intégrant les spécificités physiologiques des patients, créant ainsi des jumeaux virtuels in silico. Cette approche permettrait de personnaliser l'administration de la fludarabine en pédiatrie.

Méthodes : Un modèle PBPK de la fludarabine et de ses métabolites (dérivés hypoxanthine et triphosphate) a été élaboré et optimisé sur PK-Sim® chez les adultes à partir des propriétés physico-chimiques et données pharmacocinétiques extraites de la littérature ou prédites in silico[8,9,12-14]. Le modèle adulte a été ajusté et validé grâce à des profils PK extraits de la littérature. Ce modèle adulte a ensuite été extrapolé à la population pédiatrique en intégrant des changements physiologiques liées à l'âge. Par la suite, des jumeaux virtuels individuels ont été simulés et les résultats comparés aux données de 28 patients pédiatriques ayant reçu la fludarabine lors des protocoles de préparation pour HSCT, provenant d'une étude clinique Australienne[15]. Chaque jumeau virtuel a incorporé différents paramètres démographiques et biologiques du patient (poids, surface corporelle, fonction rénale par taux de clairance rénale estimée (eGFR) ou mesurée à travers une substance radiomarquée (nGFR), la protéinémie (PPSF), et l'hématocrite) du patient traité correspondant. Plusieurs combinaisons de paramètres physiologiques incorporés ont été testées. La précision des prédictions des jumeaux virtuels a été évaluée par la comparaison des concentrations et expositions prédites vs. observées (AUC_{0-24h}), avec calcul de métriques de performance telles que les erreurs moyennes des ratios exposition prédite/observée (MFE), l'erreur moyenne géométrique (GMFE), l'erreur moyenne absolue (AAFE) et par des analyses de régression.

Résultats : Le modèle PBPK prédit efficacement les concentrations de fludarabine et de ses métabolites chez l'adulte et l'enfant. Dans la cohorte des jumeaux virtuels, 90% des prédictions d'AUC_{0-24h} sont situées dans la marge de ±2 fois des valeurs observées, et environ 50% se retrouvent dans l'intervalle de bioéquivalence (0.8-1.25). L'intégration des facteurs physiologiques tels que la nGFR et la protéinémie améliore nettement la précision des prédications pour les concentrations libres et totales, avec des MFE proches de 1 (MFE pour les concentrations totales: 0,91, MFE pour la fraction libre : 0,88) contre 0,82 et 0,86 respectivement pour le modèle démographique de base. D'autre part, l'intégration d'eGFR a augmenté les prédictions du modèle avec 50 % et 48 % des concentrations totales et de la fraction libre dans la fenêtre 0,8-1,25, comparées à 43 % et 44 % en utilisant le modèle

démographique de base. Le modèle eGFR a aussi amélioré les coefficients de détermination R^2 en comparaison au modèle de base qui passe de 0,30 à 0,47 pour les expositions en concentrations totales et de 0,43 à 0,49 en fraction libre.

Conclusions : L'approche des jumeaux virtuels en PBPK permet une prédiction efficace de l'exposition à la fludarabine lors des HSCT en pédiatrique, en tenant compte des facteurs physiologiques individuels. Les paramètres tels que la protéinémie et la filtration glomérulaire sont identifiés comme prédicteurs importants de l'exposition. Cette approche constitue un outil prometteur dans la stratégie globale de la médecine de précision[16].

Références :
1. Ben-Barouch, S., Cohen, O., Vidal, L., Avivi, I. & Ram, R. Busulfan fludarabine vs busulfan cyclophosphamide as a preparative regimen before allogeneic hematopoietic cell transplantation: systematic review and meta-analysis. Bone Marrow Transplant 51, 232-240 (2016).
2. Harris, A. C. et al. Comparison of pediatric allogeneic transplant outcomes using myeloablative busulfan with cyclophosphamide or fludarabine. Blood Adv2, 1198-1206 (2018).
3. Gardner, R. A. et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. Blood 129, 3322-3331 (2017).
4. Turtle, C. J. et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. Journal of Clinical Investigation 126, 2123-2138 (2016).
5. Labrosse, R. et al. Outcomes of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. Blood 142, 1281-1296 (2023).
6. Langenhorst, J. B. et al. Fludarabine exposure in the conditioning prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation predicts outcomes. Blood Adv3, 2179-2187 (2019).
7. Dekker, L. et al. Fludarabine exposure predicts outcome after CD19 CAR T-cell therapy in children and young adults with acute leukemia. Blood Advances6, 1969-1976 (2022).
8. Long-Boyle, J. R. et al. High fludarabine exposure and relationship with treatment-related mortality after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 46, 20-26 (2011).
9. Ivaturi, V. et al. Pharmacokinetics and Model-Based Dosing to Optimize Fludarabine Therapy in Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipients. Biol Blood Marrow Transplant 23, 1701-1713 (2017).
10. Brooks, J. T. et al. Prospective Validation and Refinement of a Population Pharmacokinetic Model of Fludarabine in Children and Young Adults Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. Pharmaceutics 14, 2462 (2022).
11. Langenhorst, J. B. et al. Population Pharmacokinetics of Fludarabine in Children and Adults during Conditioning Prior to Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Clin Pharmacokinet 58, 627-637 (2019).
12. Yin, W., Karyagina, E. V., Lundberg, A. S., Greenblatt, D. J. & Lister-James, J. Pharmacokinetics, bioavailability and effects on electrocardiographic parameters of oral fludarabine phosphate. Biopharm Drug Dispos 31, 72-81 (2010).
13. compendium.ch. at <https://compendium.ch/product/1098438-fludarabin-teva-50-mg-2ml/mpro>
14. Chung, H. et al. Pharmacokinetics of fludarabine and its association with clinical outcomes in paediatric haematopoietic stem cell transplantation patients. Bone Marrow Transplant 54, 284-292 (2019).
15. Nath, C. E. et al. The impact of age and renal function on the pharmacokinetics and protein binding characteristics of fludarabine in paediatric and adult patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation conditioning. Eur J Clin Pharmacol (2024).doi:10.1007/s00228-024-03751-0
16. Darwich, A. S. et al. Why Has Model-Informed Precision Dosing Not Yet Become Common Clinical Reality? Lessons From the Past and a Roadmap for the Future. Clinical Pharmacology & Therapeutics 101, 646-656 (2017).

COM08 : Assessment of S65487 PK differences from therapeutic doses to microdose: exploring linear and nonlinear processes

Burlot Chloé 1,2, Riglet François1, Schmitt Antonin2, Fouliard Sylvain1

1) Quantitative Pharmacology, Translational Medecine, Servier, France
2) Centre Georges-François Leclerc - INSERM U1231, Université Bourgogne Europe, Dijon, France

Introduction/Objectifs : S65487 is an intravenously administered BCL2 inhibitor which underwent clinical development in hematological malignancies. Before clinical trials at therapeutic doses were initiated, a microdose study was performed on healthy volunteers [1]. Microdose studies assess subtherapeutic exposures in first-in-human trials, providing insights into the pharmacokinetic (PK) properties of compounds and guiding early development by identifying drug behavior at very low doses [2]. Those studies also facilitate the extrapolation of limited drug exposure data to the full therapeutic exposure through modeling and simulations. Although S65487 exhibited linear PK at therapeutic doses, PK parameters estimated after microdose administration were found to substantially differ.

This work aims to reconciliate the S65847 PK of both kind of exposure in a single PK model in order to further support extrapolation from microdose studies in the future.

Material and Methods : A total of 1949 and 84 PK samples of S65487 were collected from cancer patients in phase I/II clinical trials and from healthy volunteers from microdose study, respectively. Therapeutic doses ranged from 25 to 1200 mg, while microdose was 0.1 mg. These data were used to develop a non-linear mixed effect population pharmacokinetic (popPK) model, using Monolix with Stochastic Approximation Expectation-Maximization (SAEM) algorithm. First, a compartmental model was built, and ETA distribution were compared to have an initial idea of the magnitude of the PK differences. Several mechanistic or drug-specific hypotheses were evaluated to explain these PK differences between microdose and therapeutic doses, such as, subject health conditions, potential differences in organ function, CYP3A4 auto-inhibition or drug target interaction [3] . Then, hypotheses were incorporated in the popPK model, which was evaluated further by calculating population predicted area under the curve (pAUC). These pAUC were compared with observed AUC (oAUC calculated using non-compartmental approaches), to achieve a pAUC/oAUC ratio lower than with initial popPK model. Models were also evaluated regarding goodness of fit, parameters estimations and BICs.

Results : A 3-compartments popPK model with linear elimination and distribution allowed good description of all individual data. Yet significant differences in PK parameters distribution between microdose and therapeutic doses, particularly elimination and distribution were observed. Also, pAUC/oAUC ratio was 5.3 and 1.1 for microdose and therapeutic doses respectively. Among the various hypotheses tested, the one that takes into account nonlinearity in drug disposition improved the predicted microdose exposure. This would be related to binding interactions with drug target, and was identified as the most plausible explanation for differences between studies. This was modeled by incorporating two Michaelis-Menten equations to the popPK model. A saturable distribution replaced the linear distribution between the central and a peripheral compartment and a saturable elimination pathway was added alongside linear elimination. The final model incorporated two different combined error models in order to describe the two groups of doses, leading to an improved model. These modifications of the initial popPK model, resulted in a significant improvement of exposure predictions with a pAUC/oAUC ratio of 1.2 for microdose data, and 1.2 at therapeutic doses.

Conclusions : A simultaneous modelling approach allowed the reconciliation of microdose and therapeutic data, with plausible mechanistic explanation and also ruling out some hypotheses. Bridging-micro- and therapeutic doses by a unified popPK model can be useful for future drug candidates, in order to take the most from microdose studies. Although difficult to predict, possible non-linearities in drug disposition should be accounted for this framework.

Références :
[1] Y. Sugiyama et S. Yamashita, « Impact of microdosing clinical study — Why necessary and how useful? », Adv. Drug Deliv. Rev., vol. 63, no 7, p. 494-502, juin 2011, doi: 10.1016/j.addr.2010.09.010.
[2] T. Burt et al., « Microdosing and Other Phase 0 Clinical Trials: Facilitating Translation in Drug Development », Clin. Transl. Sci., vol. 9, no 2, p. 74-88, avr. 2016, doi: 10.1111/cts.12390.
[3] T. Burt et al., « Phase 0/microdosing approaches: time for mainstream application in drug development? », Nat. Rev. Drug Discov., vol. 19, no 11, p. 801-818, nov. 2020, doi: 10.1038/s41573-020-0080-x.

COM09 : Individualisation précoce du Busulfan : une approche en machine learning pour compléter l'adaptation bayésienne des posologies

D. Protzenko (1,2), R. Devillier (3), J. Ciccolini (1,4)

1) Laboratoire de recherche COMPO, INSERM/INRIA, CRCM U1068 Aix Marseille Univ, Marseille France 2
2) Pharmacie à usage interne, CHICAS, Gap, France
3) Service d'onco-hématologie, Institut Paoli-Calmette, Marseille France
4) Biogénopôle de l'APHM, Hospital Universitaire de la Timone, AP-HM, Marseille France

Introduction/Objectifs : Le Busulfan est la molécule de référence dans le conditionnement préalable à une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ses toxicités (dont l'aplasie médullaire, recherchée lors du conditionnement), sont responsables d'une proportion non négligeable de décès [1]. Afin de mieux maitriser son administration, notre service a développé un modèle de pharmacocinétique de population permettant d'estimer à l'aide de 3 prélèvements l'exposition du patient, et ce dès l'administration de la 1e dose. L'objectif est de pouvoir ajuster les posologies des doses suivantes (jusqu'à 6 administrations consécutives) et atteindre les cibles d'exposition en vigueur. Cependant, la 1e dose administrée reste à ce jour une dose standard de 3 mg/kg, ne prenant pas en compte les caractéristiques des patients.
Nous souhaitons évaluer l'impact de l'adaptation bayésienne des posologies sur la maitrise de l'exposition et de la toxicité chez nos patients, puis proposer une approche complémentaire concernant le choix de la posologie de la 1e dose via l'élaboration d'un modèle prédictif.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur l'ensemble des patients traités par Busulfan dans notre centre, et ayant bénéficié d'un monitoring pharmacocinétique, entre 2015 et 2022. Pour chaque patient, des données cliniques (sexe, âge, poids, taille…), biologique (NFS, bilan hépatique, bilan rénal…) et pharmacocinétique (AUC, concentration maximale, dosage) ont été collectées, puis analysées. L'analyse a été réalisée sur RStudio® à l'aide du package ggstatsplot®.
Le développement d'un modèle prédictif permettant de sélectionner une posologie selon l'exposition désirée, et prenant en compte les caractéristiques du patient, a été réalisée via le package h2o®. Pour l'élaboration de ce modèle, 70% de la cohorte a été utilisée pour l'entraînement de l'algorithme, et 30% pour l'évaluation.

Résultats : 71 patients ont été inclus dans cette étude, avec des expositions variant entre 66 et 88 mg/L/h. L'écart moyen de l'exposition par rapport à la cible a été significativement diminuée après adaptation bayésienne des posologies par rapport à la dose standard (19,5% vs 11,7%, $p < 0.01$). De plus, le nombre de patients étant considérés comme anormalement exposés (exposition > 20% ou < 20% par rapport à la cible) a diminué de 31% à 10% après adaptation bayésienne. Concernant la toxicité principale du Busulfan (maladie veino-occlusive hépatique), elle a été observée chez 5% des patients dont l'exposition a été maitrisée, contre 30% chez les patients pour lesquels l'exposition reste non-conforme malgré l'adaptation bayésienne. Notre modèle prédictif, utilisant un algorithme de RandomForest, a permis de prédire la dose initiale à administrer dans la cohorte d'évaluation avec une erreur moyenne de 0.13 mg/kg (erreur quadratique = 0.36) par rapport aux doses optimales théoriques, soit une réduction de la variabilité de ~10% par rapport à une dose standard ($p < 0.05$). Chez les patients sur-exposés après la 1e administration, une réduction moyenne de la dose standardisée de 15% était suggérée par le modèle, et une augmentation de 10% chez les patients sous-exposés. L'analyse SHAP du modèle permet de visualiser les variables les plus contributives à la prédiction, avec :

- Corrélés positivement : l'AUC à atteindre, l'IMC et la surface corporelle
- Corrélés négativement : l'âge, la ferritinémie

Conclusions : L'adaptation Bayésienne du Busulfan pendant la phase de conditionnement permet de diminuer l'écart à la cible par rapport à l'administration d'une posologie standard, associée à une diminution de la survenue de toxicité hépatique potentiellement mortelle. L'utilisation du machine learning via la prédiction de la dose à administrer permettrait de compléter cette approche en diminuant le risque de surdosage précoce, potentiellement associé à une augmentation de la toxicité, et ce même en cas d'exposition globale conforme [2]. La stabilisation du modèle avant une évaluation prospective est en cours.

Références :
1. Seydoux, C. et al. Impact of busulfan pharmacokinetics on outcome in adult patients receiving an allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 57, 903-910 (2022).
2. Phillipe Michael. Modélisation Pharmacocinétique et Pharmacodynamique du Busulfan en Onco-Hématologie Pédiatrique.

POSTERS

POS01 : Carboplatin dose calculation based on renal function assessment using the MMB-eGFR formula: a proof-of-concept study

Elise Dominjon (1); Frédéric Pigneur (2); Carolina Saldana (3); Emmanuelle Kempf (4); Adrien Rousseau (5); Christophe Tournigand (6); Thomas Stehlé (7); Matthieu Delaye (8)

1) hôpital Mondor APHP, Créteil / Institut Gustave Roussy, Villejuif
2) Hôpital Henri Mondor AHP, Créteil, service de radiologie
3) AP-HP, Hopital Henri Mondor, Service d'Oncologie, F-94010 Creteil, France/ Institut de Cancerologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau, Service d'Oncologie, Nantes, France / Paris Est Creteil University, TRePCa, F-94010 Creteil, France
4) AP-HP, Hopital Henri Mondor, Service d'Oncologie, F-94010 Creteil, France
5) Oncology department, St Louis Hospital, Paris, France / Oncostat U1018, Inserm, labeled Ligue Contre le Cancer, Paris-Saclay University, Villejuif France
6) AP-HP, Hopital Henri Mondor, Service d'Oncologie, F-94010 Creteil, France
7) Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Service de Néphrologie et Transplantation / Fédération Hospitalo-Universitaire « Innovative therapy for immune disorders », Créteil, France.
8) Institut Curie, Service oncologie médicale, site curie saint cloud

Introduction: Carboplatin dosing is based on renal elimination, as the drug is almost exclusively eliminated by the kidneys.[1] The Calvert formula, which is based
on the glomerular filtration rate (GFR), is used to determine dosing [1]. In routine practice, GFR is estimated using the Cockcroft-Gault formula (C-G) [2], although more accurate methods are available [3]. Since creatinine levels depend on muscle mass, this method may overestimate renal function in sarcopenic patients -a common condition in oncology [4], leading to carbo overdose and toxicity. We propose the use of muscle mass based -eGFR (MMB-eGFR) [5], a novel estimate that combines creatinine and L3 muscle surface area, to improve the accuracy of carboplatin dosing.

Methods: This retrospective observational study included all patients treated with carboplatin in our center since 2015. For each patient, the administered dose was compared with a theoretical dose calculated using Calvert's formula with MMB-eGFR, CKD-EPI, EKFC or CAM-GFRv2. We compared toxicity during the first 4 cycles between patients with an equivalent administered and calculated doses, and those with a >15% difference.

Résultats : A total of 56 patients, treated for metastatic prostate cancer (mPCa) (79%) or germ cell tumor (21%), were included. The median age was 63 years (30 to 89), 27 % received carboplatin monotherapy and 73 % in combination. A >15% difference between the dose received and the theoretical dose using the MMB-eGFR formula (N=15, 27%) was associated with more thrombocytopenia (60% vs 24%, p=0.036) and more carboplatin dose reductions in subsequent treatment cycles (27% vs 2%, p=0.012). No difference was observed in grade III-IV thrombopenia, grade III-IV adverse events, blood transfusions, discontinuation of chemotherapy due to toxicity. Using other formulas, a >15% difference between the received and theoretical doses was only associated with more

thrombocytopenia with EKFC, and carboplatin dose reductions in subsequent treatment cycles with CAM-GFRv2, suggesting that MMB-eGFR may capture additional information than these formulas.

Conclusions : This proof-of-concept study suggests that MMB-eGFR-based dosing may provide a more accurate method for carboplatin administration. A larger and prospective validation and comparison with other carboplatin dosing formulas is warranted.

Références :
[1] Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. J. Clin. Oncol. 1989;
[2] Cuesta Greso, A. Burgos-San José, M. S Díaz-Carrasco et al. Variability of carboplatin dose calculation methods in Spain, J Oncol Pharm Pract 2019;
[3] Janowitz T, Williams EH, Marshall A et al. New model for estimating glomerular filtration rate in patients with cancer. J. Clin. Oncol. 2017;
[4] Alexey Surov MD, Andreas Wienke PhD. Prevalence of sarcopenia in patients with solid tumors: A meta-analysis based on 81,814 patients, JPEN 2022;
[5] Thomas Stehlé, Yaniss Ouamri, Frédéric Pigneur et al. Development and validation of a new equation based on plasma creatinine and muscle mass assessed by CT scan to estimate glomerular filtration rate: a cross-sectional study, Clin Kidney J, 2023;

POS02 : Review of pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of lymphodepleting agents in CAR-T cell therapy

Elsa Hélène Smith (1, 2), Fenja Klima (1, 2), Wilhelm Huisinga (2, 3), Charlotte Kloft (1, 2)

1) Freie Universität Berlin, Institute of Pharmacy, Department of Clinical Pharmacy and Biochemistry, Germany
2) Graduate Research Training Program PharMetrX, Berlin/Potsdam, Germany
3) Institute of Mathematics, University of Potsdam

Introduction: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a novel cancer immunotherapy transforming the treatment of haematological malignancies by enabling a patient's immune system to eliminate tumour cells. Although CAR-T cell therapies can achieve deep and durable remissions, many patients relapse or fail to respond [1]. An understudied yet critical factor influencing treatment efficacy is the lymphodepleting regimen administered before CAR-T cell infusion [2], typically consisting of cyclophosphamide and fludarabine.
Understanding the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of lymphodepleting drugs, and their influencing factors, is therefore of high interest. Lymphodepletion enhances CAR-T cell expansion, persistence and outcomes [3,4] by depleting endogenous lymphocytes, reducing tumour burden, and conditioning the immune microenvironment to facilitate CAR-T cell homing [5]. Pharmacometric modelling enables the analysis of dose-exposure-response relationships at population and individual level [6,7]. Modelling and simulation, thus, is an ideal strategy to enhance understanding of PK and PD of lymphodepletion. This project aims to review and compare existing population PK models for fludarabine and cyclophosphamide and PD models describing their cell-depleting effects to PK and PD of lymphodepletion. Ultimately, the goal is to support optimisation of conditioning strategies to improve CAR-T cell therapy outcomes.

Methods: A literature search of the PubMed database was conducted following PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines to identify published NLME PK models of fludarabine and cyclophosphamide. Studies were excluded if they lacked a clinical PK model of the drugs, reproduced existing models without modifications, or were unavailable in full text. To investigate the PD aspects of lymphodepletion, a broader literature review was conducted to identify PD models for lymphodepletion by fludarabine and cyclophosphamide, as well as general modelling approaches describing cell depletion. From each selected study, the following information was extracted to compare models: bibliographic data, study population demographics (sample size, age, weight), disease characteristics, dosing and sampling details (dose, infusion duration, sampling times, matrix and metabolites analysed), modelling details (structural model, tested and included covariates), and key PK/PD metrics.

Résultats : The NLME PK review identified 9 PK models for fludarabine and 30 for cyclophosphamide. These studies showed variability in population demographics, clinical indications, dosing strategies, and model features. Some models were specific to paediatric, adult or female-only populations. Models were mostly developed in the clinical contexts of haematopoietic stem cell transplantation conditioning and chemotherapy for various malignancies. Only one study focused directly on CAR-T cell therapy conditioning. Due to the limited number of lymphodepletion PD models directly related to fludarabine and cyclophosphamide, the search was broadened to include general modelling strategies for cell depletion. These additional studies also demonstrated significant heterogeneity in modelling approaches, patient characteristics and clinical indications but contributed insights into modelling approaches for the effect of cytotoxic and lymphodepleting drugs on immune cell populations.

Conclusions : The existing literature provides a solid foundation for the PK modelling of fludarabine and cyclophosphamide and various approaches for modelling immune cell depletion were identified. However, dedicated PK and PD models developed in the context of lymphodepletion prior to CAR-T cell therapy were scarce. To better understand factors contributing to effective lymphodepletion, future work will focus on adapting and extending the existing PK and PD models to this therapeutic context. The PK/PD relationship of fludarabine and cyclophosphamide could then be linked to the expansion, efficacy, and toxicity of CAR-T cells. Modelling approaches of PK and PD of lymphodepletion are a powerful tool, yet its full potential remains to be leveraged. Upon availability of clinical data, they may allow to optimise lymphodepleting regimens, inform dosing strategies, and ultimately enhance the safety and effectiveness of CAR-T cell therapies.

Références :
[1] A. Suchiita, S.C. Sonkar. Revolutionizing immunotherapy: the next frontier in CAR T-cell engineering. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 211: 104751 (2025).
[2] A.M. Mc Laughlin, P.A. Milligan, C. Yee, M. Bergstrand. Model-informed drug development of autologous CAR-T cell therapy: Strategies to optimize CAR-T cell exposure leveraging cell kinetic/dynamic modeling. CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol. 12: 1577-1590 (2023).
[3] B. Lickefett, L. Chu, V. Ortiz-Maldonado, L. Warmuth, P. Barba, M. Doglio, D. Henderson, M. Hudecek, A. Kremer, J. Markman, M. Nauerth, H. Negre, C. Sanges, P.B. Staber, R. Tanzi, J. Delgado, D.H. Busch, J. Kuball, M. Luu, U. Jäger. Lymphodepletion – an essential but undervalued part of the chimeric antigen receptor T-cell therapy cycle. Front. Immunol. 14: 1303935 (2023).
[4] L. Amini, S.K. Silbert, S.L. Maude, L.J. Nastoupil, C.A. Ramos, R.J. Brentjens, C.S. Sauter, N.N. Shah, M. Abou-el-Enein. Preparing for CAR T cell therapy: patient selection, bridging therapies and lymphodepletion. Nat. Rev. Clin. Oncol. 19: 342-355 (2022).
[5] M. Canelo-Vilaseca, M. Sabbah, R. Di Blasi, C. Cristinelli, A. Sureda, S. Caillat-Zucman, C. Thieblemont. Lymphodepletion chemotherapy in chimeric antigen receptor-engineered T (CAR-T) cell therapy in lymphoma. Bone Marrow Transplant. 60: 559-567 (2025).
[6] D.R. Mould, R.N. Upton. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol. 1: e6 (2012).
[7] D.R. Mould, R.N. Upton. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. CPT Pharmacomet. Syst. Pharmacol. 2: e38 (2013).

POS03 : Étude rétrospective en vie réelle de l'association dabrafenib-tramétinib dans les cancers thyroïdiens avancés : efficacité clinique, profil de tolérance et potentiel de redifférenciation

Léa RUBIRA[1], Eva NOUDEAU[1], Julia Toucheboeuf[2], Kevin HEBERT[1] Marie Vinches[3], Cyril FERSING[1,4], Fanny Leenhardt[2,5,6]

1) Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM), Service de Médecine Nucléaire, Université de Montpellier, 34298 Montpellier, France.
2) Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier (IRCM), INSERM U1194, Université de Montpellier, 34298 Montpellier, France.
3) Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM), Service d'Oncologie Médicale, Université de Montpellier, 34298 Montpellier, France.
4) Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, 34293 Montpellier, France.
5) Institut Régional du Cancer de Montpellier (ICM), Service Pharmacie, Université de Montpellier, 34298 Montpellier, France.
6) Laboratoire de Pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier 34090 Montpellier, France

Introduction/Objectifs : L'incidence du cancer de la thyroïde a augmenté ces dernières décennies, principalement grâce au diagnostic précoce de formes à faible risque. Les cancers thyroïdiens différenciés (CTD) représentent plus de 90 % des cas[1], notamment les carcinomes thyroïdiens papillaires (CTP). Leur prise en charge associe chirurgie et

traitement par iode radioactif (IRA) chez les patients à risque intermédiaire ou élevé[2]. Toutefois, 5 à 15 % des CTD localement avancés et jusqu'à 50 % des formes métastatiques deviennent réfractaires à l'IRA[3,4], avec une survie à 10 ans d'environ 10 %[5]. Des inhibiteurs ciblant BRAF (dabrafenib) et MEK (tramétinib) pourraient restaurer la captation d'iode des cellules tumorales[6]. Le carcinome thyroïdien anaplasique (CTA), bien que rare (< 5 %), est extrêmement agressif et ne répond pas à l'IRA ; la combinaison dabrafenib-tramétinib (DT) constitue une option thérapeutique prometteuse dans cette indication[7]. Les données cliniques de vie réelle restant limitées, nous avons évalué l'utilisation de DT dans notre centre.

Méthodes : Une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients atteints de cancer thyroïdien (CTP et CTA) traités par DT entre janvier 2019 et mars 2025 a été menée. Les données histologiques, moléculaires et cliniques ont été recueillies, ainsi que les événements indésirables (EI, CTCAE v5.0), les interactions médicamenteuses (IM) et, pour certains patients, les concentrations plasmatiques en DT. L'efficacité a été évaluée par le taux de réponse objective (TRO, RECIST v1.1), la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). La resensibilisation à l'IRA a été étudiée.

Résultats : Dix-neuf patients ont été traités, dont 16 CTP et 3 CTA, tous porteurs de la mutation BRAF V600E. Parmi les CTP, cinq étaient réfractaires à l'IRA d'emblée et onze après plusieurs administrations. La durée moyenne de traitement par DT était de 620 jours. Neuf patients ont eu une interruption thérapeutique moyenne cumulée de 504 ± 78 jours, principalement pour toxicité ou chirurgie. Des EI ont été rapportés chez tous les patients, mais aucun de grade $\geqslant$ 3. Un ajustement de dose a été nécessaire pour 13 patients au cours du traitement. Les arrêts définitifs étaient majoritairement liés à la toxicité (n = 4), à la progression tumorale (n = 4) ou à la fin d'un protocole de redifférenciation (n = 4). Au total, 3 réponses complètes, 11 réponses partielles et 2 maladies stables ont été observées, soit un TRO de 73,7 %. Trois patients étaient en progression initiale. La SSP médiane était de 21,7 mois [$IC_{95\,\%}$: 14,2-NA] avec 6 décès durant le suivi. La SG médiane n'était pas atteinte à 75 mois. Huit patients ont reçu une nouvelle IRA après DT, avec restauration partielle ou complète de la captation d'iode chez 5 patients (62,5 %). Toutefois, seuls deux ont présenté une régression tumorale, soulignant la distinction entre simple restauration de la captation et bénéfice clinique réel. Huit patients ont bénéficié d'un suivi plasmatique en DT ainsi qu'en métabolite actif du D.

Conclusions : La combinaison DT montre une efficacité notable dans les cancers thyroïdiens porteurs de la mutation BRAF V600E, avec un TRO de près de 74 % et une SSP médiane de 21,7 mois tout profil histologique confondus. Elle peut également restaurer la captation d'iode, mais le bénéfice thérapeutique reste limité à une faible proportion de patients. La tolérance impose une surveillance étroite et un ajustement posologique fréquent. Les données pharmacocinétiques actuelles sont insuffisantes pour relier concentrations plasmatiques, toxicité et réponse. Des études multicentriques prospectives à plus grande échelle sont nécessaires pour affiner la sélection des patients, comparer les sous-types histologiques et optimiser les stratégies posologiques afin d'améliorer efficacité et sécurité.

Références :
1. Chen, D. W., Lang, B. H. H., McLeod, D. S. A., Newbold, K. & Haymart, M. R. Thyroid cancer. The Lancet 401, 1531-1544 (2023).
2. Decaussin-Petrucci, M., Cochand Priollet, B., Leteurtre, E., Albarel, F. & Borson-Chazot, F. Consensus SFE-AFCE-SFMN 2022 sur la prise en charge des nodules thyroïdiens : intérêt et place de la cytologie thyroïdienne. Ann. Pathol. 44, 20-29 (2024).
3. Worden, F. Treatment strategies for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Ther. Adv. Med. Oncol. 6, 267-279 (2014).
4. Xing, M., Haugen, B. R. & Schlumberger, M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Lancet 381, 1058-1069 (2013).
5. Durante, C. et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J. Clin. Endocrinol. Metab. 91, 2892-2899 (2006).
6. Leboulleux, S. et al. MERAIODE: A Phase II Redifferentiation Trial with Trametinib and 131 I in Metastatic Radioactive Iodine Refractory RAS Mutated Differentiated thyroid Cancer. Clin. Cancer Res. 29, 2401 (2023).
7. Subbiah, V. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol. 33, 406-415 (2022).

POS04 : Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique du cabozantinib en vie réelle dans une cohorte rétrospective

Anouk Perego-Langlais[1], Kokou Segbeaya[2], Charlotte Fenioux[1], Charlotte Joly[1], Emmanuelle Kempf[1], Anne Hulin[2]

1) Service d'Oncologie Médicale, DMU Cancers,
2) Laboratoire de pharmacologie, DMU Biologie-Pathologie, APHP, HU Henri Mondor, Créteil, France

Introduction/Objectifs : Le cabozantinib est un inhibiteur de tyrosine kinase ciblant notamment VEGFR et MET, utilisé dans le cancer du rein métastatique. Il présente une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante, exposant au risque de sous-exposition avec perte d'efficacité ou de surexposition avec toxicité. L'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) reste à préciser. L'objectif de cette étude était d'évaluer la distribution des concentrations plasmatiques de cabozantinib en vie réelle, leur évolution au cours du suivi et leur lien avec la tolérance à partir des données issues de notre RCP multidisciplinaire d'optimisation des thérapies ciblées orales.

Méthodes : Nous avons conduit une étude rétrospective monocentrique incluant des patients traités par cabozantinib en monothérapie ou en association avec le nivolumab, ayant bénéficié d'au moins un dosage plasmatique. Les concentrations résiduelles ont été classées selon une zone cible définie entre 500 et 800 ng/mL. Bien que certaines études cliniques suggèrent qu'une exposition ⩾ 750 ng/mL favorise l'efficacité, les données en vie réelle rapportent des médianes proches de 500 ng/mL avec une forte variabilité interindividuelle, ce qui justifie le choix de cette plage. Deux temps de mesure ont été retenus : D1, correspondant au premier dosage, et D3, correspondant au troisième, afin d'évaluer l'impact d'éventuelles adaptations de posologie. Les comparaisons entre D1 et D3 ont été réalisées par test de Wilcoxon apparié. Les toxicités de grade ⩾ 2 ont été comparées selon les concentrations et les posologies.

Résultats : Au total, 87 patients ont été inclus, dont 49 (56%) traités en monothérapie et 38 par association. La population comprenait 71 % d'hommes, avec un âge médian de 70 [45- 86] ans. L'histologie principale était le carcinome à cellules claires (86 %) suivie des cancers papillaires (9 %). Trente pour cent des patients avaient un score IMDC favorable, 50 % intermédiaire et 20 % défavorable. Les patients traités par association présentaient plus souvent un IMDC défavorable.
Dans le groupe monothérapie, la concentration médiane à D1 était de 559 ng/mL, avec une posologie moyenne de 38,8 mg/jour ; 35 % des patients étaient sous la zone cible, 40 % dans la cible et 25 % surexposés. À D3, la concentration médiane chutait significativement à 402 ng/mL (p = 0,024), avec une posologie moyenne de 37,1 mg/jour. La proportion de patients sous-exposés atteignait alors 67 %. Le taux de toxicité était plus élevé à D3 qu'à D1, mais une part importante des dosages à D3 avait été réalisée dans un contexte de tolérance limitée. Les patients ayant présenté une toxicité avaient tendance à avoir des concentrations plus élevées, sans différence statistiquement significative, aussi bien à D1 qu'à D3.
Dans le groupe bithérapie, la concentration médiane était de 580 ng/mL à D1 avec une posologie moyenne de 40 mg/j, et de 462 ng/mL à D3 avec une posologie moyenne de 35,7 mg/j, sans différence significative. La surexposition à D1 était quasi systématiquement associée à une toxicité (83 %), mais celle-ci concernait également 41 % des sous-exposés et 19 % des patients dans la cible. À D3, environ 50 % des patients étaient dosés pour toxicité, quel que soit le niveau d'exposition.
De plus, 9 patients ont présenté une adaptation de posologie après oligoprogression permettant un allongement de la PFS de 5.7 mois en moyenne.

Conclusions : Cette étude confirme la variabilité interindividuelle importante des concentrations plasmatiques de cabozantinib. Moins de 40 % des patients atteignaient la zone définie. L'évolution entre D1 et D3 montre une diminution significative des concentrations, en lien avec les ajustements personnalisés de doses motivés par la tolérance et la progression. Ces résultats suggèrent que le STP du cabozantinib aide à optimiser l'équilibre exposition/tolérance et méritent d'être confirmés par des études prospectives multicentriques.

Références :
1. S Lacy, J Nielsen, B Yang, D Miles, L Nguyen. M Hutmacher. Population exposure-response analysis of cabozantinib efficacy and safety endpoints in patients with renal cell carcinoma. Cancer Chemotherapy and Pharmacology (2018) 81:1061-1070
2. Castellano D, Pablo Maroto J, Benzaghou F et al. Exposure-response modeling of cabozantinib in patients with renal cell carcinoma: Implications for patient care. Cancer Treat Rev. 2020 Sep;89:102062.

POS05 : Etude de l'efficacité et de la toxicité du sunitinib et du pazopanib chez des patients atteints de cancer du rein métastatique

Maud Maillard[1]*, Matthieu Gracia[1]*, Félicien Le Louedec[1]*, Bastien Cabarrou[2], Christelle Moreau[3], Mathieu Landry[4], Ben Allal[1], Aurélie Brice[1], Florent Puisset[1], Mélanie White-Koning[4], Anne Pradines[1], Etienne Chatelut[1],Loïc Mourey[5], et Fabienne Thomas[1].

1) *Laboratoire de Pharmacologie de l'Oncopole-Claudius Regaud, Univ Toulouse, CRCT, Toulouse, France*
2) Département de statistiques et de données de santé, Oncopole-Claudius Regaud, Toulouse, France
3) Bureau des essais cliniques, Oncopole-Claudius Regaud, Toulouse, France.
4) Univ Toulouse, CRCT, Toulouse, France
5) Département d'Oncologie Médicale, Oncopole-Claudius Regaud, Toulouse, France
**MM et MG sont co-premiers auteurs.*

Introduction/Objectifs : Le sunitinib et le pazopanib sont des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) indiqués pour le traitement des carcinomes rénaux métastatiques (CRM). Ils sont caractérisés par une importante variabilité interindividuelle (IIV) pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) qui impacte leur tolérance et leur efficacité. L'objectif de cette étude était de caractériser l'efficacité et la tolérance à ces molécules par une approche multiparamétrique intégrant des données PK, PG et épigénétiques.

Méthodes : Les données de 47 patients atteints de CRM ont été obtenues dans le cadre de l'essai clinique prospectif et multicentrique SUP-R (NCT02555748) réalisé entre novembre 2015 et septembre 2018 avant que le suivi thérapeutique pharmacologique ne soit mis en place en routine. Trente-deux patients ont reçu des doses standards de sunitinib et 15 de pazopanib. Les données de toxicité (NCI-CTCAE v.4.03) et de réponse clinique (imagerie et critères RECIST) ont été recueillies jusqu'à l'arrêt de traitement. L'analyse PK a été réalisée au premier et au quinzième jour des deux premiers cycles de traitement. Deux modèles de PK de population ont été développés pour le sunitinib et le pazopanib (NONMEM, v.7). Quatorze variants de gènes impliqués dans le métabolisme ou la réponse aux ITK ont été investigués. Vingt-et-un microARN ont été sélectionnés pour évaluer leur association avec la réponse objective clinique. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec R (v.4.1.3).

Résultats : Les deux modèles PK ont validé la forte corrélation entre l'exposition et les concentrations résiduelles à l'équilibre du sunitinib et de son métabolite actif SU12662 et du pazopanib ($P < 0,0001$). Plus de la moitié des patients (62,5%) ont rapporté une toxicité sévère ($\geqslant$ grade 3-4), tout traitement confondu. Dans le bras sunitinib, une exposition plus élevée à la molécule mère et son métabolite a été associée à un risque augmenté de toxicité sévère ($P = 0,047$) et à une réponse objective améliorée ($P = 0,036$). Les patients porteurs d'au moins une copie de l'allèle muté du variant c.1199G>A d'ABCB1 (G/A ou A/A, n = 7/42) ont mieux répondu au traitement par ITK que les patients homozygotes sauvages (71,4% vs 18,8% de réponse, odds-ratio = 10,8 [1,7-69,9], test de Fisher, $P = 0,012$). Ce variant non-synonyme (Ser400Asn) modifierait l'affinité de la protéine de transport Pg-p dont le sunitinib et le pazopanib sont substrats. Ce résultat suggère qu'ils ne seraient moins intensément efflués hors des cellules tumorales. Par ailleurs, des taux d'expression élevés de miR-144-3p, miR-451a et miR-16-5p ont été associés à une meilleure réponse objective pour les deux molécules ($P < 0,05$). Enfin, l'analyse de la survie sans progression (PFS) menée chez l'ensemble des patients, a confirmé les seuils d'exposition adéquate au pazopanib et au sunitinib (concentration résiduelle $\geqslant$50 ng/ml pour sunitinib + SU12662, et $\geqslant$20 mg/L pour pazopanib). Dans un modèle multivarié ajusté par le statut OMS, une forte expression de miR-133a-3p, de faible taux de miR-144-3p et la présence d'au moins une copie de l'allèle sauvage du variant FLT1 c.3387-692A>C étaient tous associés à un pronostique défavorable.

Conclusions : Cette étude met en perspective l'intérêt clinique d'associer des marqueurs pharmacogénétiques et épigénétiques pour améliorer la stratégie thérapeutique personnalisée (suivi thérapeutique pharmacologique ou STP) des patients atteints de CRM et traités par ITK.

Références :
[1] Powles T, Albiges L, Bex A, Comperat E, Grünwald V, Kanesvaran R, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2024;35:692-706.
[2] Yu H, Steeghs N, Nijenhuis CM, Schellens JHM, Beijnen JH, Huitema ADR. Practical Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Anticancer Tyrosine Kinase Inhibitors: Focus on the Pharmacokinetic Targets. Clin Pharmacokinet. 2014;53:305-25.
[3] Lankheet N a. G, Kloth JSL, Gadellaa-van Hooijdonk CGM, Cirkel GA, Mathijssen RHJ, Lolkema MPJK, et al. Pharmacokinetically guided sunitinib dosing: a feasibility study in patients with advanced solid tumours. Br J Cancer. 2014;110:2441-9.
[4] Zarkar A, Pirrie S, Stubbs C, Hodgkins A-M, Farrugia D, Fife K, et al. A Study of Pazopanib Safety and Efficacy in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma and ECOG Performance Status 2 (Pazo2): An Open label, Multicentre, Single Arm, Phase II Trial. Clinical Genitourinary Cancer. 2022;20:473-81.
[5] van der Kleij MBA, Guchelaar NAD, Mathijssen RHJ, Versluis J, Huitema ADR, Koolen SLW, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Kinase Inhibitors in Oncology. Clin Pharmacokinet. 2023;62:1333-64.

POS06 : Une nouvelle méthode pour l'évaluation de l'activité DPD périphérique

Dylan Charmy (1), Louis Subiger (1), Lucie Bourgin-Millet (1), Bernard Royer (1,2)

1) Laboratoire de Pharmacologie Clinique et Toxicologie, CHU Besançon
2) UMR1231, équipe TIRECs, groupe starter-BFC

Introduction/Objectifs : La mesure de l'activité de la dihydropyrimidne déshydrogénase (ADPD) est un prérequis exigé depuis 2018 par l'INCa et la HAS avant tout traitement par fluoropyrimidine (FP). La méthode retenue est la mesure de l'uracile plasmatique en tant que marqueur de l'ADPD. Cependant, nous avons récemment montré que l'uracilémie est plus élevée chez les patients insuffisants rénaux par rapport aux patients normorénaux. L'origine de cette différence (altération de la fonction rénale ou déficit en ADPD) est importante pour le traitement des patients : dans le premier cas, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie de FP ; alors que dans le second cas, une réduction est nécessaire. La mesure de l'ADPD périphérique chez des patients insuffisants rénaux et normorénaux puis la comparaison à l'uracilémie pourrait permettre de différencier les deux cas. Cependant les méthodes décrites actuellement utilisent généralement de grande quantités de sang total et sont souvent radiométriques.

Méthodes : Après isolement par un Ficoll, les PBMC sont comptés sur une chaîne Symex (via le module body-fluid), lysés aux ultrasons dans de l'eau puis congelés dans l'azote liquide. Pour déterminer l'ADPD, les lysats sont repris par du tampon concentré puis incubés avec du 5FU pendant 30 min à 37°C. La réaction est arrêtée par l'ajout des solvants d'extraction conservés à -20°C. Le $5FUH_2$ extrait est dosé en spectrométrie de masse. Une lignée cellulaire de type lymphoblaste (KG-1) est utilisée comme contrôle de la réaction.

Résultats : 5 mL de sang total EDTA suffisent pour réaliser l'isolement des PBMC et la mesure de l'ADPD. 30 µM s'est avéré être la concentration optimale de 5FU pour la réaction. Le comptage des cellules par un analyseur permet de s'affranchir de l'étape de lyse des hématies pendant l'isolement des cellules ainsi que du dosage des protéines. La mesure La stabilité des lysats dans l'azote liquide est d'au moins 7 mois. La méthode de dosage du $5FUH_2$ et la mesure de l'ADPD ont été validé suivant 2 guidelines différents : la méthode de dosage du $5FUH_2$ en suivant les recommandations des dosages chromatographiques et la mesure de l'ADPD en suivant celles des « ligand binding assay ».

Conclusions : La méthode de dosage va être utilisée pour le protocole DESIR qui a pour but de mesurer l'ADPD chez des patients insuffisants et normorénaux ; puis de comparer ces activités aux concentrations d'uracilémie chez ces patients.

POS07 : L'hépatotoxicité ribociclib induite, plus proche de la réalité que du mythe

Romane Saint-Léger (1), Lucy Meunier (2), Johanne Vanney (1), William Jacot (3,4), Fanny Leenhardt (1,4)

1) Service Pharmacie à usage intérieur, Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM), Montpellier, France
2) Service Hépato-gastro-entérologie, CHU de Montpellier, Montpellier, France
3) Service d'Oncologie médicale, Institut régional du Cancer de Montpellier (ICM), Université de Montpellier, INSERM U1194, Montpellier, France
4) Institut de recherche en cancérologie (IRCM), U1194, Université de Montpellier, Montpellier, France

Introduction/Objectifs : L'utilisation du ribociclib, inhibiteur de CDK4/6, dans le cancer du sein hormono-dépendant est fréquemment associée à des perturbations du bilan hépatique. Les études de phase III rapportent une plus grande incidence d'hépatotoxicité dans le bras ribociclib comparé au groupe contrôle (23,2 % vs 16,5 %), notamment des élévations des transaminases de grade 3 ou 4 (11,4% vs 5,4) [1]. Cependant, les mécanismes exacts de cette toxicité sont peu connus [2]. L'objectif principal est de décrire la survenue de la toxicité hépatique, sa prise en charge et son évolution.

Méthodes : Etude descriptive, monocentrique, rétrospective chez des patientes traitées par ribociclib en première ligne de cancer du sein RH+/HER2- avancé ou métastatique, entre janvier 2022 et mars 2025. Le recueil des données cliniques, biologiques et thérapeutiques a été mené depuis le dossier médical informatisé. Le critère d'inclusion principal était une augmentation de ALAT et/ou ASAT à un grade ⩾ 3 (selon CTCAE) durant le traitement. Les patientes présentant un antécédent d'hépatotoxicité induite par un inhibiteur de CDK4/6, des ASAT/ALAT ⩾ 3xLSN avant initiation ou une hépatotoxicité attribuable à un traitement concomitant ont été exclues. Le score RUCAM a été utilisé pour évaluer l'imputabilité du ribociclib dans la survenue de la toxicité hépatique [4].

Résultats : 179 patientes ont reçu du ribociclib. Une hépatotoxicité est survenue chez 25,7% (46/179) d'entre elles, avec un grade ⩾ 3 pour 14,4% (26/179). Selon les critères de l'étude, 22 femmes ont été incluses avec un âge moyen de 64,8 ± 12 ans et un IMC moyen de 26,1 kg/m2. Une consommation occasionnelle d'alcool a été recensé chez 63,6% des patientes. Parmi les 22 patientes, 86,4% (19/22) prenaient des comédications, dont 50% (11/22) à risque d'hépatotoxicité et 18,2% (4/22) prenaient un inhibiteur du CYP3A4. A l'initiation du ribociclib, 54,6% (12/22) avaient une anomalie du bilan hépatique (augmentation de PAL et/ou GGT n=9 ; cytolyse grade 1 n=3). Durant le traitement, 50% ont bénéficié d'une réduction posologique du ribociclib pour toxicité : neutropénie (27,3%), cytolyse hépatique grade 2 (13,6%), insuffisance rénale (4,5%), toxicité digestive (4,5%). La cytolyse de grade ⩾ 3 est survenue majoritairement (86,4%) dans les six premiers mois de traitement, avec un délai de moyen de 75,5 jours (min=28 ; max=205) et principalement chez des patientes à dose réduite (63,6%). Le traitement a été suspendu pour toute la cohorte, cependant la toxicité s'est aggravée en grade 4 pour 13,6% (3/22) des patientes. 54,5% ont eu une consultation avec un hépato-gastro-entérologue et 27,3% ont pris un traitement par corticoïde. Une autre cause possible que le ribociclib a été retrouvée dans 5 cas (métastases hépatiques n=3, sérologie virale positive n=1, bilan auto-immun positif n=1). Enfin, le score RUCAM était ⩾ 8 (très probable) pour 13,6% des patientes et entre 6 et 8 (probable) pour 36,4% des cas. Le ribociclib a été repris pour 18,2% (4/22) de l'effectif et une toxicité hépatique est réapparue pour 3 patientes (75%). Actuellement, 86,4% (19/22) de la cohorte a arrêté définitivement le ribociclib pour cytolyse de grade ⩾ 3. Par la suite, 68,2% ont eu un nouveau traitement oncologique qui était pour 59,1% (13/22) un autre inhibiteur de CDK4/6 (abémaciclib ou palbociclib), une cytolyse de grade 2 est réapparue chez 2 patientes.

Conclusions : Notre étude souligne la fréquence sensiblement supérieure à celle des études MONALEESA. L'hépatotoxicité de haut grade est survenue précocement et principalement chez des patientes à dose réduite ce qui tend à écarter une toxicité purement dose dépendante. L'amélioration du bilan hépatique par la prescription de corticoïdes peut évoquer un mécanisme auto-immun. Toutefois, les mécanismes impliqués restent à élucider (comédications, sensibilité individuelle). Des études pharmacogénétiques permettraient l'identification de facteurs prédictifs individuels et la caractérisation d'un mécanisme idiosyncratique (NCT04025541).

Références :
[1] Résumé des Caractéristiques du Produit RIBOCICLIB (KISQALI) [internet]. 2017 [cité 29 juil. 2025]. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220404154900/anx_154900_fr.pdf
[2] Meunier L, Martin ED, Delire B, Jacot W, Guiu S, Zahhaf A, et al. CDK4/6 inhibitor-induced liver injury: Clinical phenotypes and role of corticosteroid treatment. JHEP Report. 2024 jul 1 [cité 2025 avr.9];6(7).
[3] Peruzzi E, Gerratana L, Montico M, Posocco B, Corsetti S, Bartoletti M, et al. Association of ADME gene polymorphisms on toxicity to CDK4/6 inhibitors in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer. Biomed Pharmacother. 2023 nov 1;167:11547.
[4] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in drug induced liver injury [Internet]. In LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) ; 2019 May 4 [cited 2025 Sep 12]. Disponible sur: Roussel Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) in Drug Induced Liver Injury - LiverTox - NCBI Bookshelf

POS08 : Impact du vieillissement sur la tolérance de l'abémaciclib

S.Benkhoris (1), M.Viala (1), E.De Cormis (1), Johanne Vanney (1), H.M'lamaly (1), B.Gallet (1), F.Leenhardt (1)

1) Institut du cancer de Montpellier, Montpellier, France

Introduction : Le vieillissement constitue un enjeu majeur en oncologie, l'âge médian au diagnostic de cancer chez la femme étant de 68 ans (1). Le cancer du sein métastatique hormonosensible, HER2 négatif, est fréquent dans cette population où l'abémaciclib, inhibiteur de CDK4/6 administré par voie orale, représente une option thérapeutique majeure. Afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique tout en assurant un contrôle de la maladie, son profil de tolérance dans la population gériatrique reste à mieux caractériser.

Objectif : Évaluer la tolérance de l'abémaciclib au sein d'une cohorte oncogériatrique (>75 ans), comparée à un groupe contrôle (<75 ans).

Matériel et méthodes : Une étude rétrospective monocentrique descriptive a été menée entre 2021 et 2023 au sein de l'institut du cancer de Montpellier. Les patients inclus recevaient de l'abémaciclib pour un cancer du sein métastatique hormonosensible, HER2 négatif. Deux cohortes ont été constituées : un groupe gériatrique (⩾75 ans) et un groupe contrôle (<75 ans) selon un ratio 2:1. Les caractéristiques cliniques collectées étaient l'âge, le poids, l'IMC et l'état de dénutrition, défini selon les critères HAS 2019 : IMC <18,5 kg/mÇ si <70 ans ou <21 kg/mÇ si ⩾70 ans, ou perte de poids ⩾5 % en 1 mois ou ⩾10 % en 6 mois, et/ou albuminémie <30 g (2). La tolérance au traitement (diarrhées, leucopénies, augmentations des transaminases ; tout grade) et adaptations thérapeutiques (réductions de dose, pauses thérapeutique) ont également été documentées. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le test exact de Fisher.

Résultats : Au total, 60 patients ont été inclus : 40 dans le groupe gériatrique (âge médian 78 ans, ± 2,87) et 20 dans le groupe contrôle (âge médian 69 ans, ± 2,79). L'IMC moyen était de 24,6 (± 5,9) dans le groupe gériatrique, avec 50 % de patients dénutris (5 cas sur 10 évalués), contre 25,5 (± 5,8) sans cas de dénutrition dans le groupe contrôle. 72,5 % des patients âgés avaient bénéficié d'une initiation d'abémaciclib à dose réduite (palier inférieur soit 200mg ou 100mg par jour), contre seulement 10 % dans le groupe contrôle. Le tableau détaille les données de tolérance selon le groupe d'âge et la dose d'initiation d'abémaciclib, les patients ont parfois présenté plusieurs évènements de toxicité.

% (n)	Patients âgés n=40		Groupe contrôle n=20	
	Dose réduite n=29	Dose pleine n=11	Dose réduite n=2	Dose pleine n=18
Diarrhées	51.7% (15)	90.9% (10)	100% (2)	83.3% (15)
Leucopénie	44.8% (13)	72.7% (8)	50% (1)	61.1% (11)
Cytolyse hépatique	17.2% (5)	72.7% (8)	0% (0)	16.7% (3)

Une différence significative de tolérance entre <75 ans et >75 ans n'a été observée que pour la cytolyse hépatique à dose pleine (16,7 % vs 72,7 %, p=0,005). Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la survenue de pauses thérapeutique, selon l'âge ou la dose à l'initiation (p=0,50 et p=0,27 respectivement, test exact de Fisher).

Pause thérapeutique % (n)	Patients âgés n=40		Groupe contrôle n=20	
	Dose réduite n=29	Dose pleine n=11	Dose réduite n=2	Dose pleine n=18
Oui	44,8 % (13)	72.7% (8)	0% (0)	50% (9)
Non	55.2% (16)	27.3% (3)	100% (2)	50% (9)

Conclusions : Cette étude met en évidence une initiation plus fréquente d'abémaciclib à dose réduite dans la cohorte gériatrique. Les profils de tolérance étaient globalement comparables entre les deux groupes, à l'exception d'une élévation significative des transaminases sous dose pleine chez les >75 ans. Aucune différence significative n'a été retrouvée concernant le recours aux pauses thérapeutiques. L'effectif limité et le caractère rétrospectif de l'étude restreignent l'analyse. Chez les patients âgés traités par abémaciclib, les caractéristiques cliniques et l'adaptation posologique initiale reflètent une fragilité accrue. La tolérance demeure un critère essentiel en oncogériatrie pour guider le rapport bénéfice/risque.

Références :
(1) Panorama des cancers en France - Édition 2024
(2) HAS. Diagnostic de la dénutrition chez la personne de 70 ans et plus. https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/reco368_recommandations_denutrition_pa_cd_20211110_v1.pdf

POS09 : Etude rétrospective monocentrique de la valeur pronostique de la concentration d'alpha-foetoprotéine plasmatique sur l'évolution de la maladie chez des patients atteints d'un carcinome hépatocellulaire avancé traités par régorafénib

Constance Kfoury 1, Chloé Jadoul1, Cyrielle Navaud1, Marie-Pauline Gagaille1, Clémence Hollande2, Lauriane Goldwirt3, Mohamed Bouattour2, Vincent Leclerc1

1) AP-HP, Service Pharmacie, Hôpital Beaujon, 100 Boulevard du General Leclerc, 92110 Clichy, France
2) AP-HP, Service d'oncologie hépatique et innovations thérapeutiques, Hôpital Beaujon, 100 Boulevard du General Leclerc, 92110 Clichy, France
3) AP-HP, Service de pharmacologie, Hôpital Saint-Louis, 1 avenue Claude Vellefaux 75010 Paris
Institut du cancer de Montpellier, Montpellier, France

Introduction : Le carcinome hépatocellulaire (CHC), tumeur hépatique la plus fréquente représente la 3ème cause de mortalité par cancer dans le monde. Si l'immunothérapie est le traitement de première ligne, le régorafénib, un inhibiteur multikinase, est utilisé en seconde ligne. Il est métabolisé notamment par le CYP3A4 et l'UGT1A9 en plusieurs métabolites, dont deux principaux actifs (M2 et M5) avec une fenêtre thérapeutique suggérée entre 2,9 et 4,3 µg/mL (somme des concentrations résiduelles plasmatiques). L'objectif de cette étude est d'évaluer le ratio AFP3m/AFPini (rapport entre le taux d'AFP mesuré à 3 mois (AFP3m) et celui à la visite initiale (AFP ini)) comme indicateur pronostique de la progression du CHC sous régorafénib ainsi que la cinétique de l'AFP et son impact pronostic.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique incluant des patients atteints de CHC avancé ou métastatique, traités entre janvier 2023 et décembre 2024 par au moins un cycle de régorafénib. Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des concentrations résiduelles de régorafénib et de ses métabolites actifs M2 et M5 (LC/MS-MS) a été réalisé lors du premier cycle puis répété si nécessaire. Les concentrations plasmatiques d'AFP ont été mesurées mensuellement, et la progression tumorale morphologique évaluée trimestriellement par imagerie.

Le critère d'évaluation principal est l'analyse du ratio AFP3m/AFPini comme indicateur pronostique de progression. Les critères secondaires incluent la variabilité inter et intra-individuelle de l'AFP ainsi que la survie globale (SG). Les analyses statistiques ont été réalisées par des tests non paramétriques (Wilcoxon, corrélation Spearman) à l'aide des logiciels R Studio (v. 2025.05.1+513) et R++ (v. 1.8.04). La survie a été analysée selon la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Parmi les quarante-trois patients inclus (âge médian de 67 ans, 87% de sexe masculin), une diminution significative du ratio AFP3m/AFPini a été observée chez les patients présentant une exposition supra-thérapeutique (Crésiduelle composite> 4300 ng/mL) (p = 0,017). Par ailleurs, les femmes et les patients plus âgés présentaient des concentrations d'AFP plus faibles (W= 52, p=0,04 ; r=-0,32, p=0,03). Une augmentation de l'AFP lors des 3 premiers mois de traitement était associée à une mortalité plus élevée (W = 95, p=0,01), et à 6 mois, les concentrations médianes d'AFP sur les 6 mois de traitement étaient significativement plus élevés chez les patients décédés avant la fin de l'étude comparativement aux survivants (1651 vs 30 ng/mL) (W=33, p=0,049). Avec un suivi médian de 12 mois, la survie sans progression (SSP) médiane était de 6 mois et la SG médiane de 7 mois.

Discussion / Conclusion : Cette étude met en évidence le potentiel du ratio AFP3m/AFPini comme marqueur pronostique dynamique de progression chez les patients atteints de CHC traités par régorafénib. Une diminution significative de ce ratio est observée au cours du premier trimestre chez les patients en situation de surexposition pharmacocinétique par rapport à l'intervalle thérapeutique proposé dans la littérature.
Toutefois, aucune corrélation directe avec la progression sur imagerie n'a été mise en évidence, ce qui limite pour l'instant son utilisation comme critère prédictif.
Ces résultats soulignent néanmoins l'intérêt d'un suivi thérapeutique pharmacologique intégré au suivi biologique, permettant d'identifier précocement les profils à risque. Ils ouvrent la voie à une personnalisation des posologies, où le pharmacien hospitalier joue un rôle central dans l'optimisation et la sécurisation des traitements. Cette étude n'intègre pas de données de tolérance et de qualité de vie, qui devraient également être explorées vis-à-vis de l'exposition au régorafénib et à ses métabolites.
À terme, des biomarqueurs validés comme le ratio AFP3m/AFPini et les résultats de suivi thérapeutique pharmacologique pourraient contribuer à définir de nouveaux algorithmes décisionnels de traitement des patients atteints de CHC sous régorafénib.