**Examen UE Base M2pharmacologie 2018-19 session 2**

**Question 2 (documents autorisés)**

Les documents ci-dessous sont extrait d’un article publié dans [J Clin Pharmacol.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25854986) 2015 Sep;55(9):1012-23. doi: 10.1002/jcph.510. Epub 2015 Jun 2.

**Pharmacokinetic (PK) drug interaction studies of cabozantinib: Effect of CYP3A inducer rifampin and inhibitor ketoconazole on cabozantinib plasma PK and effect of cabozantinib on CYP2C8 probe substrate rosiglitazone plasma PK.**

[Nguyen L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Nguyen%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25854986)1, [Holland J](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Holland%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25854986)1, [Miles D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miles%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25854986)1, [Engel C](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Engel%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25854986)2, [Benrimoh N](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Benrimoh%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25854986)2, [O'Reilly T](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=O%27Reilly%20T%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25854986)3, [Lacy S](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lacy%20S%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25854986)1.

**Abstract**

Cabozantinib is a small-molecule tyrosine kinase inhibitor that has been approved for the treatment of patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. In vitro data indicate that (1) cytochrome P450 (CYP) 3A4 is the primary CYP isoenzyme involved in the metabolism of cabozantinib, and (2) CYP2C8 is the CYP isoenzyme most potently inhibited by cabozantinib with potential for in vivo inhibition at clinically relevant plasma exposures. Pharmacokinetic (PK) drug-drug interactions (DDIs) were evaluated clinically between cabozantinib and (1) a CYP3A inducer (rifampin) in healthy volunteers. … Compared with cabozantinib given alone, coadministration with rifampin resulted in a 4.3-fold higher plasma clearance (CL/F) of cabozantinib and a 77% decrease in cabozantinib plasma AUC0-inf ,. … In summary, chronic use of strong CYP3A inducers should be avoided when cabozantinib is administered, and cabozantinib at clinically relevant exposures is not anticipated to markedly affect the PK of concomitant medications via CYP enzyme inhibition.

Introduction :

Cabozantinib (XL184) is an oral inhibitor of receptor tyrosine kinases including the hepatocyte growth factor receptor MET, vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2), and rearranged during transfection (RET), which are important mediators of tumor growth and/or angiogenesis. Cabozantinib has been approved in the United States and European Union for the treatment of patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer (MTC) and is currently being evaluated in latestage clinical trials for the treatment of hepatocellular and kidney cancers. Based on a population pharmacokinetic (PK) analysis of cabozantinib in cancer subjects with MTC, the predicted effective half-life (t1/2) is approximately 55 hours, the oral volume of distribution (V/F) is approximately 349 L, and the clearance (CL/F) at steady state is estimated to be 4.4 L/h. The terminal t1/2 after a single oral dose in healthy volunteers is approximately 120 hours. …

Figure 1. “Design” de l’étude. FBE, freebase equivalent.



Table 1. Paramètres pharmacocinétiques après administration de 140 mg de cabozatinib avec sans rifampicine.

**

**Questions**

1. Justifier le fait que cette étude ait été réalisée chez des volontaires sains.
2. Justifier le « design » (la méthodologie générale) de l’étude clinique :
   1. Pour quelle raison la rifampicine a-t-elle été administrée pendant 10 jours avant la 2nde administration de cabozantinib ?
   2. Pour quelle raison un période de 42 jours a-t-elle respectée entre les deux administrations de cabozantinib ? Quelle aurait, au vu des résultats pharmacocinétiques, la période minimale à respecter ?
   3. Lorsqu’une étude d’interaction médicamenteuse est réalisée, habituellement la moitié des volontaires reçoivent le médicament (ici le cabozantinib) seul puis le médicament en présence de la molécule interférant (ici la rifampicine) et l’autre moitié des patients selon la séquence inverse (i.e., en association puis seul). Pour quelle raison, tous les volontaires de cette étude ont-t-ils reçu la première séquence ? Quels sont les limites de la méthodologie adaptée ?
3. Détermination des paramètres pharmacocinétiques :
   1. Par quelle méthode, rendue possible par le nombre important de prélèvements sanguins a été calculée l’AUC de chaque volontaire ?
   2. Estimer graphiquement la demi-vie d’élimination du cabozantinib (en l’absence de rifampicine) en détaillant votre calcul.
   3. Par quelle équation la clairance orale (CL/F) a-t-elle été déterminée pour chaque volontaire ?
4. La rifampicine modifie-t-elle le volume de distribution oral (Vd/F) du cabozantinib ?
5. Sur le site de l’EMA, il est possible de lire pour le cabozantinib: “The absolute bioavailability of cabozantinib has not been determined. Based on the provided mass balance study, however, at least 27% of the administered cabozantinib is renally excreted, and thus at least this fraction of the administered dose was absorbed.” Quels sont les résultats de cette étude qui permettent de penser que l’effet de premier passage hépatique du cabozantinib est faible ?
6. Sachant que ce médicament est éliminé principalement par métabolisme hépatique :
   1. est-ce un médicament à faible ou forte clairance hépatique ?
   2. étant lié à plus de 99% aux protéines plasmatiques, cette clairance sera-t-elle dépendante de la fraction libre plasmatique ?
   3. en cas de modification de cette fraction libre, la demi-vie d’élimination sera-t-elle modifiée ?
7. Ce médicament est administré selon une prise quotidienne (justifier vos réponses) :
   1. le facteur d’accumulation serait-il modifié en présence de rifampicine ?
   2. augmenté ou diminué ?
   3. déterminer la (ou les) valeur(s) de ce facteur d’accumulation en présence ou non de rifampicine

**Réponses**

1. Les études pharmacocinétiques en générale (d’interaction médicamenteuses en particuliers) sont réalisées chez le volontaires sains afin de limiter la variabilité interindividuelle voir intra-individuelle ; le cabozantinib est un médicament anticancéreux mais pas un cytotoxique ; en tant que thérapie ciblée (n’étant pas mutagène), il peut être administré au volontaire sain.
2. Justification du « design » (la méthodologie générale) de l’étude clinique :
   1. Une exposition suffisamment prolongée est nécessaire pour que les effets inducteurs enzymatiques de la rifampicine soit significatif (une prise de rifampicine n’a pas d’effet inducteur enzymatique notable).
   2. La période de 42 jours a été appliquée afin de s’assurer que les concentrations de cabozantinib consécutives à l’administration précédente soient devenues nulles chez chaque volontaire. Au moins 5 T1/2 aurait dû être respectée soit 550 hrs, soit 23 jours.
   3. La séquence commençant par la rifampicine aurait nécessité un « wash out » plus long pour être certain que son effet inducteur enzymatique est totalement disparu (sans moyen d’ailleurs de le vérifier). Le risque est d’avoir un effet séquence qui représenterait alors un facteur de confusion avec celui à étudier : effet inducteur de la rifampicine.
3. Détermination des paramètres pharmacocinétiques :
   1. Le nombre important de prélèvements sanguins permettra de calculer l’AUC par la méthode des trapèzes (méthodes modèle-indépendante).
   2. Estimation graphique la demi-vie d’élimination du cabozantinib en présence de rifampicine : 10 ng/mL correspond au temps ≅ 120 hrs ; 0,1 ng/mL au temps 300 hrs : 0,1 = 10 . exp[-k(300 – 120)] ; k = 4,6 / 180 ; T1/2 = 27 h
   3. CL/F = Dose/AUC
4. La CL orale (CL/F) est multipliée par près de 4 sous rifampicine, alors que la T1/2 est à peu 4 fois plus courte, donc Vd/F n’est pas modifié.
5. Un faisceau d’arguments permet de conclure que l’effet de premier passage hépatique du cabozantinib est faible : Quand un médicament présente un fort coefficient d’extraction hépatique, la fraction de la dose de médicament administrée éliminée sous forme inchangée dans les urines est extrêmement faible (et ce d’autant plus que le médicament est administré par voie orale) ; or, la valeur de 27% n’est pas « extrêmement faible ». Fort EH est associé à demi-vie courte (alors qu’elle est de 111 hrs pour la cabozantinib). De plus, si le coefficient d’extraction hépatique du cabozantinib était important, il limiterait sa biodisponibilité par voie orale et celle-ci serait significativement diminuée par la rifampicine et impacterait donc sur la partie initiale de la courbe des concentrations en fonction du temps (en particulier sur la valeur du Cmax) qui n’est visisiblement que très peu modifiée (voir graphique). Enfin : Vd/F n’est pas modifié ; considérant qu’il n’y a aucune raison pour que la rifampicine modifie l’ampleur de la distribution du cabozantinib (donc Vd inchangé), F n’est donc pas modifié, confirmant bien que EH doit être négligeable.
6. Sachant que ce médicament est éliminé principalement par métabolisme hépatique :
7. si EH faible (par rapport au débit de sanguin hépatique), il s’agit d’un médicament à faible clairance hépatique
8. Oui, CL ≅ fu . CLint
9. si fu change, CL variera de façon proportionnelle à fu (voie ci-dessus) ; ce sera également le cas du Vd car celui du cabozantinib est très supérieur à celui du volume du plasma ; donc la T1/2 ne variera pas.
10. Ce médicament est administré selon une prise quotidienne (justifier vos réponses) :
11. Oui, car le facteur d’accumulation ® est fonction de la T1/2 qui est divisé par 4 en présence de rifampicine
12. diminué car R = 1 / (1 –exp(-0.7 x τ / T1/2))
13. déterminer la (ou les) valeur(s) de ce facteur d’accumulation en présence ou non de rifampicine : en présence de rifampicine, T/2 proche de τ, donc R proche de 2 ; application numérique en l’absence de rifampicine : R = 1 / (1 –exp(-0.7 x 24 / 111)) = 7.11