

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**COREGO : Impact des co-prescriptions sur l'activité et la toxicité
du régorafénib : analyse des données de l'essai REGOSARC**

Présentée et soutenue publiquement le 4 octobre 2021 à 18 heures
au Pôle Recherche
par **Fanny RETHOUZE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas PENEL

Assesseurs :

Madame le Docteur Marie-Cécile LE DELEY

Monsieur le Docteur Frédéric FEUTRY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Loïc LEBELLE

Table des matières

I. Abréviations	4
II. Résumé	6
III. Introduction	7
IV. Rappels de pharmacologie	8
V. Rationnel et revue de la littérature : Interactions médicamenteuses et pharmacocinétique.....	11
A. Effet sur l'absorption.....	11
1. Acidité gastrique	11
2. Mobilité digestive	13
B. Liaison aux protéines.....	14
C. Effet sur le transport.....	15
1. Protéine P-gp.....	15
2. OATP.....	17
D. Effet sur le métabolisme.....	17
1. Inhibiteurs du CYP	18
2. Inducteurs du CYP	20
E. Effet sur l'élimination	20
1. Glucuronidation via le système UGT.....	20
F. Interaction médicamenteuses connues avec la morphine.....	23
G. Interaction médicamenteuses connues avec le paracétamol	25
H. Résumé des caractéristiques pharmacologiques du régorafénib :	26
VI. Etude REGOSARC : Sécurité et efficacité du régorafénib chez les patients suivis pour un sarcome des tissus mous : un essai de phase II randomisé en double aveugle, contre placebo, après une première ligne par anthracyclines (79)	27
A. Matériel et méthodes.....	27
B. Résultats :	28
1. Résultats sur l'efficacité :	29
2. Résultats sur la toxicité :	31
VII. ETUDE COREGO : Interaction des co-prescriptions sur l'activité et la toxicité du régorafénib : analyse des données de l'essai REGOSARC	32
A. Matériel et méthodes.....	32
1. Population.....	32
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	32
3. Randomisation.....	34

4. Médicaments co-prescrits et variables d'expositions.....	34
5. Critères de jugement.....	36
6. Analyses statistiques	37
B. Résultats	40
1. Population.....	40
2. Survie sans progression (SSP).....	44
3. Survie globale	49
4. Toxicités	54
VIII. Discussion	57
IX. Conclusion.....	60
X. Bibliographie :	61
XI. Annexes.....	68

I. Abréviations

ABC : ATP binding cassette
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT : Accident ischémique transitoire
AMM : Autorisation de mise sur le marché
Ang 2 : Angiopoietin 2
Anti H2 : Antihistaminique de classe 2
AUC : Aire sous la courbe
AVK : Anti-vitamine K
BRAF : Member of RAF kinase family
CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire
Cmax : Concentration maximale
Code ATC : Anatomica Therapeutic Chemical Classification System
CYP 3A4 : Cytochrome P450 3A4
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
FGFR1 : fibroblast growth factor receptor 1
GIST : tumeurs stromales gastro-intestinales
HR : Hazard Ratio
HTA : Hypertension artérielle
IC95% : Intervalle de confiance à 95%
INR : International Normalized Ratio
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
ITK : inhibiteur de tyrosine kinase
IV : intraveineux
OAT : organic anion transporters
NCI-CTCAE 4.0 : National Cancer Institute Common Terminology Criteria for adverse Events version 4.0
NYHA : New York Heart Association
OATP : organic anion-transporting polypeptides
OCT : organic cation transporter
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PDGFR- β : Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta
P-gp : permeability glycoprotein
pKa : constante d'acidité ($=-\log K_a$)
PO : Per Os
PS: Performans Status
Q1-Q3 : quartiles 1 à 3
RAF : Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RECIST 1.1 : Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SG : Survie globale

SLC : Solute Carrier

SMP : Syndrome mains pied

SSP : Survie sans progression

TIE 2 : tyrosine kinase with immunoglobulin and EGF homology domains 2

UGT : uridine-glucuronosyltransferase

VEGFR : vascular endothelial growth factor receptor

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience humain

II. Résumé

Introduction : L'étude REGOSARC (NCT01900743) de phase II multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo a montré une efficacité antitumorale du régorafénib dans les sarcomes des tissus mous, avec une amélioration de la SSP (survie sans progression) dans les différentes cohortes (léiomyosarcomes, synovialosarcomes, autres sarcomes), à l'exception des liposarcomes (médianes de SSP de 1,7 mois et de Survie Globale, SG, de 11,8mois). La tolérance était marquée par la survenue d'une asthénie, d'une toxicité cutanéomuqueuse, hépatique, digestive, d'une HTA ou d'une dysthyroïdie. Les comédications des patients n'étaient pas intégrées dans ces analyses.

Méthodes : Une analyse ancillaire, exploratoire sur les données de cette étude a été réalisée à la recherche d'interactions médicamenteuses entre le régorafénib et les comédications en termes d'efficacité (SSP et SG) et de toxicité.

Résultats : Concernant l'interaction sur l'efficacité, 175 patients ont été analysés (hors liposarcomes) et 218 pour la toxicité (toutes cohortes). Dans un modèle multivarié ajusté sur le sexe, l'histologie, le grade et le taux d'albumine, une interaction entre la morphine et le régorafénib a été observée, avec un effet potentiellement délétère en cas d'association pour la SSP ($p=0,01$), non retrouvée pour la SG ($p=0,98$). On observait une interaction non significative avec un effet potentiellement bénéfique en cas d'association avec des inhibiteurs du CYP3A4 (SSP, $p=0,14$; SG, $p=0,06$) et un effet potentiellement délétère en cas d'exposition aux inhibiteurs de OATP (uniquement pour la SSP, $p=0,16$). On ne retrouvait pas d'interaction pour la SSP en cas de prise d'IPP ou d'anti-H2 ($p=0,58$), mais une tendance non significative en faveur de l'association concernant la SG ($p=0,16$). Concernant l'analyse des toxicités, on observait une interaction avec une majoration du risque d'asthénie (grade ≥ 2) en cas de prise de traitements substrats de la P-gp ($p=0,09$) et une tendance avec les traitements asthéniant ($p=0,17$) et le régorafénib. De manière inattendue, il existait une interaction significative, avec une diminution du risque d'asthénie en cas d'association avec la morphine ($p=0,02$). L'analyse de l'interaction n'était pas possible pour les autres toxicités.

Conclusion : Il semble exister des interactions entre le régorafénib, les inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'OATP, ainsi qu'avec les morphiniques sur l'efficacité, nécessitant une attention particulière en cas de co-prescription éventuellement par un suivi thérapeutique pharmacologique. La confirmation de ces résultats sur une cohorte de patients plus importante est nécessaire (Analyse poolée des données de REGOSARC et REGOBONE).

III. Introduction

En oncologie médicale, l'utilisation de thérapie orale devient de plus en plus fréquente pour traiter différents types de cancers. Elle peut être sous forme de thérapie dite « ciblée » ou de chimiothérapie orale. Cette présentation pharmaceutique a l'avantage d'être d'utilisation plus facile, sans nécessité d'abord veineux, ni de venue fréquente en hôpital de jour, et avec un moindre impact psychologique de la maladie. Cependant, ces traitements nécessitent un suivi rapproché car ils doivent suivre des précautions d'emploi particulières.

Comme la plupart des médicaments, l'effet, c'est-à-dire la pharmacodynamie (activité ou toxicité) dépend des paramètres pharmacocinétiques, c'est la relation PK/PD (cf. infra). Ces thérapies orales, et notamment les thérapies dites « ciblées » dites inhibiteurs de kinase sont caractérisées par une grande variabilité inter et intra-individuelle responsable de modifications pharmacocinétiques et par conséquent de leur efficacité et/ou de leur toxicité. Parmi ces variations, certaines peuvent être dues à des interactions médicamenteuses.

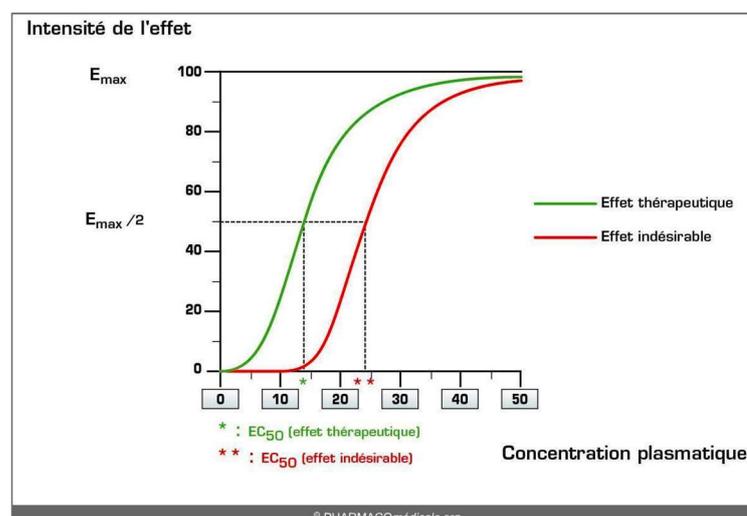
Nous souhaitons étudier l'effet clinique des interactions médicamenteuses sur un inhibiteur de tyrosine kinase, le régorafénib. Ce traitement a l'AMM dans le traitement du cancer du côlon, et dans le traitement des GIST. Il a été étudié dans les sarcomes des tissus mous dans l'étude REGOSARC. De manière ancillaire, nous allons analyser de nouveau les résultats de cette étude concernant les interactions médicamenteuses entre le régorafénib et les comédications, afin de mieux préciser leur impact sur l'efficacité et les effets indésirables de ce traitement.

IV. Rappels de pharmacologie

La pharmacocinétique correspond à l'évolution d'une molécule dans le corps, à partir de son absorption jusqu'à son élimination en passant par la distribution, le transport, et le métabolisme. Chaque étape de la pharmacocinétique peut être impactée par des variations intrinsèques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, poids, variation génétiques interindividuelles, taux d'albumine) ou extrinsèque (dont les interactions médicamenteuses).

Plusieurs paramètres permettent de décrire l'évolution d'une molécule dans le sang (1) :

- L'absorption peut se faire de manière passive ou active. L'absorption active est un processus saturable impliquant des molécules de transport. L'acidité gastrique contribue à l'absorption des acides faibles leur conférant des propriétés lipophiles permettant de traverser les membranes de façon passive. Une modification de l'acidité gastrique (par exemple avec la prise d'IPP) peut diminuer l'absorption de ces molécules en les rendant plus hydrophiles.
- Le paramètre K_a est la constante d'acidité d'une solution. Le $pK_a = -\log(K_a)$. Les molécules ayant un pK_a entre 2 et 6 ont un potentiel d'ionisation en cas d'élévation du pH et peuvent donc devenir hydrophiles, modifiant ainsi leur absorption passive.
- L'AUC (aire sous la courbe) correspond à l'évolution de la concentration du traitement dans le sang. La plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase ont un index thérapeutique étroit, caractérisé par des relations dose-efficacité (« effet thérapeutique ») et dose-toxicité (« effet indésirable ») très proches (cf. courbes ci-dessous), ce qui signifie que la concentration doit être dans un intervalle étroit pour obtenir une efficacité suffisante avec le moins de toxicité possible. L'AUC peut-être impactée par la biodisponibilité, le volume de distribution ou la clairance du médicament.



- La biodisponibilité correspond à la proportion du traitement pris per os qui sera présent dans le sang (AUC (oral)/ AUC (IV)). Par définition, une molécule administrée en IV a une biodisponibilité de 100%.
 - La biodisponibilité est impactée par toutes les barrières physiologiques entre le tube digestif et le sang : taux d'absorption, activité des molécules de transport, métabolisme intestinal et effet de 1^{er} passage hépatique.
 - Plus la biodisponibilité est élevée, moins il y a de variations interindividuelles (moins de barrières à franchir lors de l'étape d'absorption, donc moins de variabilité génétique sur les molécules de transport et de métabolisme).
 - La plupart des inhibiteurs de tyrosine kinase ont une biodisponibilité faible < 30%. Comme pour la plupart des ITK, la modification d'un paramètre pharmacocinétique, pouvant être induit par un autre traitement, peut fortement influencer sa biodisponibilité.

- Volume de distribution : c'est le volume dans lequel le médicament est dilué. Une molécule hydrophile restant dans le plasma a un volume de distribution proche du volume sanguin (5 à 8L). Les molécules lipophiles, dont font partie les inhibiteurs de tyrosine kinase, ont un volume de distribution bien plus élevé car la molécule se dissout dans tous les tissus. Les personnes obèses ont un volume de distribution augmenté.

- Cmax : Concentration maximale

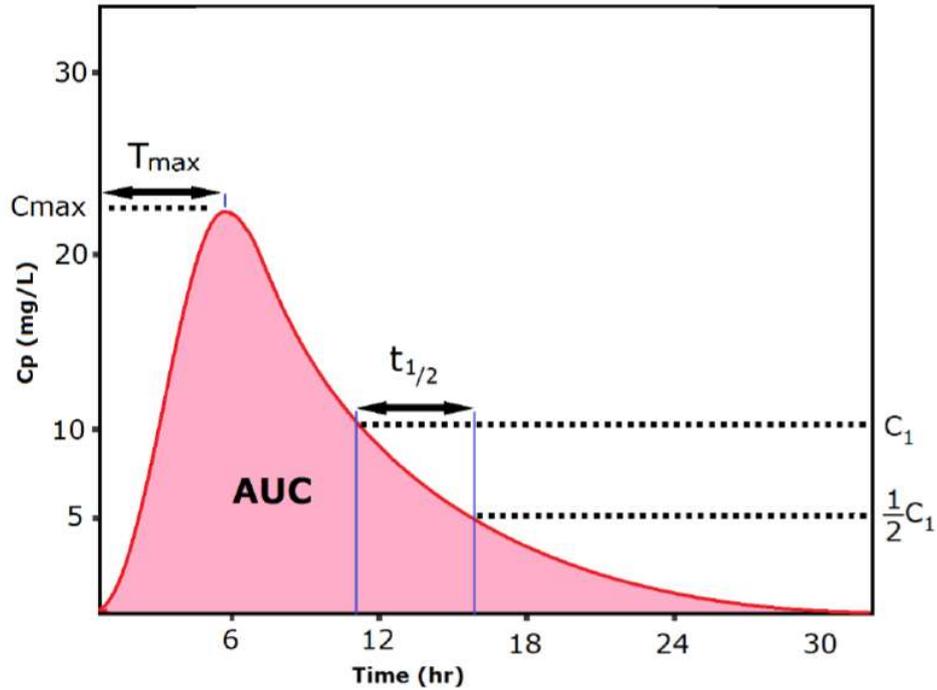
- Tmax : temps pour atteindre la Cmax

- T1/2 : Temps de demi-vie d'élimination ; Temps nécessaire pour diviser la concentration par 2.

- Taux creux (ou Cmin ou Taux résiduel): Concentration minimale restante avant une nouvelle prise

Figure 1: Plasma concentration vs. time profile of a single oral drug administration.

Area under curve of a single dose of a drug administered orally. In the elimination phase (when the drug is fully absorbed), the concentration C_1 is divided by 2 after 1 half-life $t_{1/2}$



AUC: area under curve; C_p : plasma concentration of the drug; C_{max} : maximum plasma concentration; T_{max} : time to reach maximum concentration; $t_{1/2}$: terminal half-life

Gougis et al. 2019 (1)

V. Rationnel et revue de la littérature : Interactions médicamenteuses et pharmacocinétique

A. Effet sur l'absorption

1. Acidité gastrique

Les molécules lipophiles traversent les membranes de façon passive via l'épithélium intestinal. Les acides faibles sont absorbés dans l'estomac et la portion proximale de l'intestin. (2) La modification de l'acidité gastrique (gastrectomie, inhibiteur de la pompe à protons : IPP) modifie l'ionisation de certaines molécules qui peuvent devenir hydrophiles si le pH augmente, et donc diminue leur capacité à traverser les membranes de façon passive. L'augmentation du pH gastrique entraîne la diminution de l'absorption des acides faibles. Les ITK qui ont un pKa entre 2 et 6 ont leur absorption affectée par l'acidité gastrique. (1)

La classification Biopharmaceutics Classification System (BCS) classe les médicaments selon leur solubilité et leur perméabilité via la membrane gastro intestinale. Cette classification peut être utile pour déterminer l'effet de l'alimentation sur l'absorption. (3)

BCS classification				
BCS class	Characteristics	Rate-limiting step	Expected effect of food on drug absorption	Expected effect of ARA on drug absorption
Class 1	High permeability, high solubility	Gastric emptying rate	AUC ↔, T _{max} ↑	AUC ↔
Class 2	High permeability, low solubility	Dissolution rate	AUC ↑	Dependent on pKa
Class 3	Low permeability, high solubility	Permeation rate	AUC ↓	AUC ↔
Class 4	Low permeability, low solubility	Dissolution and permeation rate	Cannot be predicted	Dependent on pKa

Key: ↑: increase, ↓: decrease, ↔: unchanged.

(Willemsen et al., 2016)

Certaines études montrent une différence de l'efficacité des traitements par inhibiteurs de tyrosine kinase en oncologie, en association aux traitements modifiant l'acidité gastrique. Parmi ces traitements, les IPP sont les plus étudiés :

- Une étude pharmacologique ne retrouve pas de modification de la concentration plasmatique du régorafénib (AUC et C_{max}), qu'il soit administré seul, en même temps qu'un IPP ou 3heures après la prise d'IPP. (4)
- Mir et al. (5), ont évalué l'administration concomitante d'anti-acides (anti-histaminiques de classe 2 : antiH₂ et IPP) et du pazopanib chez les patients atteints de sarcome des tissus mous. L'analyse concernait 17% des patients

(seuil >80% du temps en concomitance). Ils retrouvaient un effet délétère significatif de la prise concomitante d'anti-acides sur la survie sans progression (SSP) (Hazard ratio : HR= 1,49 ; Intervalle de confiance à 95% (IC 95%), 1,11–1,99; p=0,008), avec une médiane de SSP de 2,8 mois chez les patients sous traitement anti acide *versus* 4,6 mois chez les autres, et un effet également négatif sur la survie globale (SG) (HR= 1,81; IC95%, 1,31–2,49; p<0,001). Il n'y avait pas d'effet négatif sur la SSP ou la SG de la prise d'anti-acide chez les patients du groupe placebo. Concernant les toxicités du pazopanib, ils ne retrouvaient pas de différence significative.

- L'article de Ha et al. (6) montre une diminution de l'efficacité du sunitinib dans le cancer du rein, chez les patients traités par IPP : La SSP médiane est de 23,6 semaines (IC95%, 19,0–31,9 semaines) pour les patients sans traitement anti-acide et 18,9 semaines (IC95%, 11,0–23,7 semaines) pour les patients ayant un traitement anti-acide en continu (p=0,04). La médiane de SG était de 62,4 semaines (IC95%, 42,0–82,7 semaines) pour les patients sans traitement anti acide et 40,9 semaines (IC95%, 26,1–74,4 semaines) pour les patients ayant un traitement anti acide en continu (p=0,02).
- Chu et al.,(7) ont étudié l'association entre l'erlotinib (ITK anti EGFR) dans le cancer pulmonaire non à petites cellules (muté ou non) et la prise d'anti acides (Groupe : « Acid Suppression » (AS) définie comme la prise d'IPP ou anti H2 avec plus de 20% de concomitance avec l'erlotinib). Concernant la SSP, on retrouvait un effet délétère de la prise d'anti-acides (AS) (SSP médiane :1,4 vs. 2,3 mois ; HR, 1,71; p<0,0001). La survie globale était également plus basse dans le groupe AS de façon significative (SG médiane : 12,9 vs. 16,8 mois ; HR, 1,38 ; p=0,003). Cette différence était également retrouvée en analyse multivariée (SSP and SG dans le groupe AS avec, respectivement, un HR à 1,83 (IC95%, 1,48-2,25) et 1,37 (IC95%, 1,11-1,69)).
- L'article de Yin et al., (8) étudie l'effet des IPP sur l'absorption orale du nilotinib. Ils montrent qu'une augmentation du pH gastrique est associée à une diminution des taux sanguins de nilotinib.
- D'autres anti acides tels que les antihistaminiques de classe 2 (anti H2) ou les préparations à base d'hydroxyde d'aluminium et magnésium type Maalox® peuvent avoir un impact sur l'absorption des ITK. (9). L'administration de famotidine 10 heures avant la prise de dasatinib fait baisser sa concentration sanguine de 63% par rapport au dasatinib seul. Cette association varie en fonction des heures de prise des traitements. La famotidine prise 2 heures après le dasatinib n'avait pas d'influence sur la concentration de l'ITK. (9). Concernant la prise de Maalox®, elle n'avait pas d'impact sur la concentration du dasatinib s'il était pris 2heures avant le dasatinib. En revanche, la prise concomitante des 2 traitements faisait diminuer l'AUC du dasatinib de 55%.

2. Mobilité digestive

Les traitements par ITK sont souvent accompagnés d'effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, diarrhées) et leur prescription est accompagnée de traitements symptomatiques tels que les antiémétiques, les laxatifs ou les anti diarrhéiques. Ces traitements ont une influence sur la motilité gastrique et intestinale. Il y a très peu d'éléments dans la littérature qui suggèrent la possibilité d'une interaction médicamenteuse avec ces traitements responsable d'une modification de la pharmacocinétique des ITK.

Le métoclopramide (Primperan®) est un antiémétique très largement utilisé en oncologie. Il permet l'accélération de la vidange gastrique pour diminuer les nausées et vomissements. Il y a peu de données concernant les interactions médicamenteuses. Greiff et al. (10) retrouvent une augmentation de l'absorption de certains médicaments comme le paracétamol ou l'aspirine, mais sans effet sur d'autres traitements. Cet effet aurait peu d'impact sur l'AUC ou l'efficacité clinique. Pour certains traitements comme la digoxine, l'accélération de la motilité gastrique diminuerait le temps d'absorption et donc la biodisponibilité. (11)

Table 1 Reported pharmacokinetic interactions with metoclopramide

	Interaction with	Effect				References
		Rate of absorption	C _{max}	T _{max}	AUC	
Drug-drug interactions with metoclopramide	Acetaminophen	↑	↑	↓		Nimmo <i>et al.</i> (1973) ^[30]
	Cimetidine		↓		↓	Gugler <i>et al.</i> (1981) ^[36] Lee <i>et al.</i> (2000) ^[34]
	Cyclosporine		↑	↓	↑	Wadhwa <i>et al.</i> (1986) ^[42]
	Digoxin			↓	↓ (only for tablet)	Johnson <i>et al.</i> (1984) ^[41] Manninen <i>et al.</i> (1973) ^[40]
	Droxicam		–	↓	–	Sánchez <i>et al.</i> (1989) ^[33]
	Levodopa	↑	↑	↓		Morris <i>et al.</i> (1976) ^[35]
	Lithium			↓		Cramer <i>et al.</i> (1974) ^[32]
	Methotrexate				↓ (paediatrics)	Mahony <i>et al.</i> (1984) ^[37]
	Mexiletine	↑			–	Wing <i>et al.</i> (1980) ^[31]
	Morphine		–	↓	–	Manara <i>et al.</i> (1988) ^[34]
	Salicylic acid		↑ plasma levels (in patients with migraine attacks)			Volans <i>et al.</i> (1975) ^[28]
	Tetracycline			↓	–	Gothoni <i>et al.</i> (1972) ^[29]
	Tolfenamic acid	↑			–	Tokola <i>et al.</i> (1984) ^[27]

(Litou et al., 2019)

D'autres traitements comme les anticholinergiques diminuent la mobilité gastrointestinale, et le temps de vidange gastrique. Ils peuvent diminuer l'absorption de certains traitements comme le paracétamol ou le diazépam. (10)

Les laxatifs diminuent le temps de transit des aliments en augmentant la motilité intestinale : ce qui peut entraîner une diminution de l'absorption. Litou et al. (11) retrouvent notamment une majoration des arythmies lors de l'association entre la quinidine (antiarythmique) donnée en concomitance avec un laxatif : moindre efficacité. Cette moindre efficacité est liée à une diminution de 25% des taux plasmatiques de quinidine.

Les agents anti diarrhéiques comme le loperamide augmentent le temps de transit intestinal en diminuant la motilité intestinale. Une étude montre une augmentation de la biodisponibilité de la desmopressine en association avec le loperamide pris 24h puis 12h puis 1h avant (augmentation du temps d'absorption). Paradoxalement, on retrouve une diminution de la biodisponibilité du saquinavir en association avec le loperamide (possiblement due à une diminution du flux électrolytique et à une diminution de la sécrétion d'acides biliaires). Les traitements comme la diosmectite (Smecta®) créent une masse intestinale qui absorbe certains traitements dans la masse et diminuent leur absorption intestinale (tétracycline, aspirine, procainamide, quinidine, chloroquine et digoxine). (11)

Les acides chélateurs des acides biliaires (cholestyramine, cholestevlam, cholestipol) se lient aux acides biliaires intestinaux pour former des complexes insolubles et diminuer leur action, ce qui va diminuer la biodisponibilité des molécules lipophiles en gênant leur solubilisation. On retrouve parmi les molécules dont l'absorption peut être impactée : furosemide, anti-vitamine K (AVK), anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), statines, glipizide, acide mycophenolique, acide folique, valproate. (11)

B. Liaison aux protéines

La majorité des médicaments se lient de façon réversible aux protéines plasmatiques (albumine : molécules acides, acide α 1glycoprotéique : molécules basiques). C'est la fraction libre des médicaments, non liée aux protéines, qui a l'effet thérapeutique. (12)

La plupart des ITK sont liés à 99% aux protéines. Seule la portion libre est active. L'hypoalbuminémie est souvent présente chez les patients dénutris, plus faibles, ayant une moins bonne tolérance des traitements. Parmi les molécules ayant un fort taux de liaison aux protéines, le plus faible changement (par exemple passer de 99% à 98% de liaison aux protéines) va faire augmenter la fraction libre, et donc active du médicament en multipliant sa concentration par 2. (13)

Les interactions médicamenteuses via la liaison aux protéines sont des interactions peu décrites et dont les effets ont peu d'impact en clinique. (13) Les interactions les plus décrites sont le déplacement des AVK par des molécules de plus forte affinité (AINS, phenylbutazone, indomethacine, acide mefenamique) entraînant un déséquilibre de la fraction libre et donc de l'INR. De la même façon, il est décrit une augmentation des taux plasmatiques de benzodiazépines par augmentation de leur fraction libre en association avec l'héparine qui a une meilleure affinité pour l'albumine. (14)

La liste des molécules historiquement décrites comme pouvant être responsables d'un déplacement des médicaments liés aux protéines sont détaillées dans le tableau 2. Ces interactions ont été remises en cause et un mécanisme d'inhibition enzymatique semblait être en réalité responsable des interactions. (15).

Dans les études précliniques réalisées *in vitro*, le régorafénib n'était pas déplacé de son site de liaison aux protéines lorsqu'il était administré avec d'autres molécules ayant un fort potentiel de liaison. (16)

C. Effet sur le transport

Le transport des molécules endogènes et exogènes à travers la membrane cellulaire est assuré par 2 types de transporteurs : la famille SLC (solute carrier) qui comprend les transports d'influx (transport de la molécule dans la cellule) et la famille ABC (ATB binding cassette) qui comprend les pompes à efflux pour exclure la molécule substrat en dehors de la cellule. (17)

1. Protéine P-gp

La protéine P-gp (permeability glycoprotein) fait partie de la famille ATP-binding-cassette (ABC) dont le rôle est d'exporter la molécule en dehors de la cellule (pompe à efflux). Elle est présente sur le côté apical des cellules épithéliales et permet le passage de substances du côté basolatéral au côté apical. La P-gp est présente dans l'intestin (jéjunum) et contribue à diminuer l'absorption de son substrat et donc de diminuer la biodisponibilité d'un traitement oral. Elle joue aussi un rôle pour l'excrétion rénale de certains médicaments (ciclosporine, digoxine). Elle est également présente au niveau hépatique (excrétion du substrat dans la bile), au niveau de la barrière hémato-encéphalique ou materno-fœtale. Certains ITK peuvent être substrats, activateurs ou inhibiteurs de la molécule P-gp modifiant leur absorption, leur distribution et leur élimination avec le temps. (17)

Des inhibiteurs de la P-gp de 2^{ème} et 3^{ème} génération sont en développement pour améliorer la biodisponibilité de certaines chimiothérapie prise par voie orale (ex : paclitaxel) et ainsi améliorer leur efficacité. A ce jour, il n'y a pas de molécule validée étant donné l'importante variabilité concernant l'activité et la majoration des toxicités. Ils sont également testés pour améliorer le passage de certains traitements au niveau de la barrière hémato encéphalique (gliomes) ou de la barrière maternofoetale (antirétroviraux). La P-gp est impliquée dans la résistance acquise à certains médicaments comme par exemple dans la résistance à l'imatinib prescrit dans la leucémie myeloïde chronique, où elle va être responsable d'une diminution de la concentration intracellulaire du traitement (18).

L'inhibition de la P-gp se fait via plusieurs mécanismes qui peuvent différer selon les traitements : compétition sur le site de liaison au substrat, blocage du site de liaison de l'ATP. Ceci explique que le caractère inhibiteur d'une molécule peut être différente d'un substrat à l'autre. La compétition de 2 substrats pour le transport via la même P-gp peut aboutir soit à une inhibition soit à une stimulation de l'activité de la P-gp. La complexité de ces interactions rend très difficile la prédiction qualitative ou quantitative des interactions médicamenteuses. (19)

Il est important de noter le lien étroit entre l'action de la P-gp et le métabolisme via le cytochrome p450 3A4 (CYP3A4). Leurs actions prennent part de façon similaire au niveau hépatique et au niveau de l'intestin grêle et ont un rôle complémentaire dans la pharmacocinétique de nombreuses molécules. Les auteurs Lin et al. suggèrent que la P-gp augmente l'exposition de ses substrats au métabolisme intestinal du cytochrome p450 : absorptions dans la cellule intestinale et efflux dans la lumière intestinale répétés via la P-gp, responsables d'une augmentation de l'exposition intracellulaire au CYP 3A4 de ses substrats. Ceci est décrit comme l'effet de premier passage intestinal et contribue à diminuer l'absorption intestinale de ces substrats. A noter que cet effet est saturable lorsqu'on augmente la dose du médicament. (19)

Les auteurs Umeyama et al. ont fait le constat que de nombreux inhibiteurs de la P-gp sont également inhibiteurs du CYP 3A, et que la plupart des effets cliniques dus aux interactions médicamenteuses n'étaient plus significatifs dès lors que l'on supprimait l'effet sur le CYP 3A et que l'on gardait uniquement l'effet sur la P-gp. (20)

Selon Fujita et al., la présence de la P-gp au niveau cutané serait responsable de l'accumulation du régorafénib au niveau cutané et responsable de la toxicité de type syndrome main pied. (21) Kort et al. ont montré une accumulation du régorafénib au niveau cérébral et testiculaire chez des souris dépourvues du gène ABCB codant pour la P-gp. (22)

L'induction de la P-gp a surtout été étudiée *in vitro*. La dexaméthasone, le millepertuis et la ciclosporine A ont montré des effets inducteurs de la P-gp, dose dépendante et tissu-dépendant, dans des cellules de souris. Cependant, le métabolisme est différent chez l'homme. La rifampicine, connue pour être un puissant inducteur enzymatique du CYP3A4, a également été décrite comme inductrice de la P-gp. Ceci suggère une co-régulation entre la P-gp et le CYP 3A4. (19)

Les inhibiteurs de la P-gp augmentent la concentration plasmatique du substrat en augmentant son absorption intestinale ou en inhibant son élimination.

Le régorafénib est un inhibiteur de la P-gp *in vitro*.(23) (16)

La liste des inhibiteurs et substrats de la P-gp est détaillée dans le tableau 2.

2. OATP

La famille SLC comprend plus de 300 molécules différentes dont font partie l'OATP (organic anion-transporting polypeptides), l'OAT (organic anion transporters), l'OCT (organic cation transporter) parmi d'autres. Ce sont des transporteurs d'influx qui permettent l'import du substrat dans la cellule. Ces transporteurs sont présents dans différents tissus comme l'intestin, le rein, le foie et le cerveau. (17)

L'OATP, qui transporte des molécules hydrophobes, est le transporteur qui permet au régorafénib de rentrer dans les hépatocytes afin d'être métabolisé. La perte de fonction de l'OATP entraînerait, théoriquement, une baisse de la clairance du régorafénib. Cependant, une étude pharmacocinétique chez la souris ne retrouvait pas de différence de profil pharmacologique du régorafénib chez des souris déficientes en OATP 1B2. (24)

Le régorafénib est un substrat de l'OATP1B1, (25) son métabolisme peut donc être perturbé en cas de coprescription avec un inhibiteur d'OATP 1B1. Les inhibiteurs d'OATP augmentent la concentration plasmatique de leurs substrats. (17)

L'étude de Maeda et al. ne retrouvait pas de différence significative du taux de régorafénib plasmatique chez les patients ayant un polymorphisme génétique associé à une diminution de l'activité de l'OATP. (26)

Dans l'étude de Koide et al., ils observaient que l'inhibition de l'OATP était dépendante du substrat. Par exemple, dans cette étude, le régorafénib augmentait l'activité de l'OATP sur le substrat « atorvastatine ». (27)

La liste des inhibiteurs de l'OATP1B1 est détaillée dans le tableau 2.

D. Effet sur le métabolisme

Le cytochrome P450 3A4 est une des principales enzymes responsables du métabolisme des médicaments. Son action est principalement dans le foie, mais également dans l'intestin grêle.

Le régorafénib est un cas particulier car les métabolites M2 et M5 ont aussi une activité inhibitrice sur les tyrosines kinases et participent à l'effet thérapeutique in vitro. (28)

Par ailleurs, le régorafénib est également inhibiteur du CYP2B6, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4 in vitro d'après les études pharmacologiques réalisées lors du développement du médicament. (16)

1. Inhibiteurs du CYP

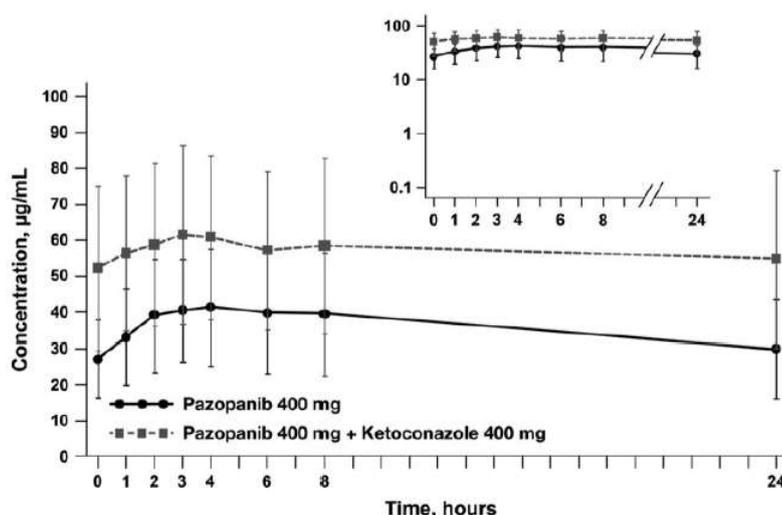
Les inhibiteurs du cytochrome p450 diminuent l'activité de l'enzyme qui permet l'élimination de nombreux médicaments. L'association avec un inhibiteur du CYP 450 expose à un risque de surdosage de la molécule qui n'a pas été métabolisée. Le métabolisme du régorafénib est médié par le CYP 3A4. L'association avec un inhibiteur du CYP 3A4 présente donc un risque augmenté de toxicités.

Dans une étude pharmacocinétique (16), l'effet d'un puissant inhibiteur du CYP3A4, le ketoconazole, sur la pharmacocinétique du régorafénib, ainsi que sur ses métabolites M2 et M5 a été évalué. Pendant la première période, des hommes sains ont reçu une dose de 80mg ou 160mg de régorafénib avec un repas pauvre en graisse. Pendant la 2^{ème} période, ils ont reçu la même dose de régorafénib qu'en période 1 ainsi que du ketoconazole à 400mg par jour pendant 1 semaine. L'exposition moyenne au régorafénib augmentait de 33%, mais l'exposition moyenne aux métabolites M2 and M5 diminuaient chacun de 93%. En prenant les 3 molécules (régorafénib et ses 2 métabolites actifs), l'exposition moyenne diminuait d'environ 50%. D'après ces résultats, les auteurs recommandent de ne pas administrer le régorafénib en concomitant avec un inhibiteur du CYP 3A4.

Dans une autre étude, cette interaction a été évaluée entre le pazopanib (autre ITK utilisé dans les sarcomes des tissus mous et substrat du CYP 3A4), et le ketoconazole (inhibiteur du CYP 3A4). (29) Les patients recevaient une semaine de pazopanib 400 mg/jour puis 1 semaine de pazopanib associé au ketoconazole. Cette étude retrouvait plus d'arrêts de traitement pour mauvaise tolérance (HTA, vomissements) avec le ketoconazole : plus de toxicités de grade 3 sous ketoconazole + pazopanib par rapport au pazopanib seul.

Comme le montre la figure ci-dessous, on observe une augmentation de la concentration sanguine du pazopanib en cas d'association avec le ketoconazole.

Fig. 1 Mean (\pm standard error) plasma concentrations of pazopanib following administration of pazopanib 400 mg for 7 days or coadministration of pazopanib 400 mg plus ketoconazole 400 mg for 5 days (linear scale). *Inset* semi-log scale



(29)

La liste des inhibiteurs du CYP 3A4 est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Inhibiteurs du CYP 3A4, d'après le site DDI predictor (30). (**En gras**, les médicaments présents dans notre analyse).

<i>Traitement cardio-vasculaire</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Amiodarone, dronedarone, propafenone, quinidine (antiarythmique) • Amlodipine, nifedipine (inhibiteur calcique) • Benzbromarone, lesinurad (hypouricémiant) • Clopidogrel, ticagrelor, ticlopidine (antiagrégant plaquettaire) • Diltiazem, verapamil (inhibiteur calcique bradycardisant) • Fluvastatine • Ivabradine (antiarythmique) • Lomitapide (hypocholestérolémiant) • Mibefradil (inhibiteur calcique)
<i>Traitement hormonal</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Abiraterone (inhibiteur de la synthèse des androgènes) • Bicalutamide (antiandrogène périphérique) • Cinacalcet (traitement de l'hyperparathyroïdie) • Ethinylestradiol (oestrogène de synthèse)
<i>Traitement anti infectieux</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Artemisine, Hydroxychloroquine (antipaludéen), Oltipraz (antiparasitaire), Sulfaméthizol, sulfaphénazole (ATB sulfonamide), Terbinafine (traitement des dermatophytoses) • Asunaprevir, Boceprevir, Cobicistat(anti VIH), Darunavir, Letemovir (anti CMV), lopinavir, ritonavir, saquinavir, simeprevir, telaprevir (antiviral anti VHC) • Azithromycine, clarithromycine, erythromycine, josamycine, roxithromycine, telithromycine, troléandomycine (macrolide) • Acide pipémidique, Ciprofloxacine, enoxacine, fleroxacine, gatifloxacine, grepafloxacine, Norfloxacine, pefloxacine, tosufloxacine (fluoroquinolone) • Econazole, fluconazole, isavuconazole, itraconazole, ketoconazole, miconazole, posaconazole (topique), thiabendazole, voriconazole (antifongique azolé)
<i>Traitement anti cancéreux/ immunosup- presseur</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclosporine (immunosuppresseur) • Crizotinib (ITK ciblant ALK) • Idelalisib (ITK ciblant PI3K) • Imatinib (ITK ciblant KIT) • Lapatinib (ITK ciblant HER2) • Palbociclib, ribociclib (IK ciblant CDK4/6) • Panobinostat (ITK ciblant HDAC) • Pazopanib (ITK ciblant VEGFR) • Rucaparib (ITK ciblant PARP) • Vemurafenib (ITK ciblant BRAF)
<i>Traitement psychotrope</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Armodafinil (psychotimulant dans la narcolepsie) • Bupropion (psychoregulateur) • Caféine • Clobazam (benzodiazépine) • Duloxetine (IRSNa), Escitalopram (IRS), Fluoxetine, Fluvoxamine (IRS), Paroxetine, Sertraline (ISRS) • Moclobemide (IMAO) • Levomepromazine, lurasidone, hioridazine (antipsychotique) • Mexiletine (traitement des syndromes myotoniques) • Phénylpropanolamine (anorexigène)

	<ul style="list-style-type: none"> • Phénytoïne, valproate de sodium (anti épileptique), divalproate de sodium (thymorégulateur)
Traitement symptomatique et anti inflammatoire / Autres	<ul style="list-style-type: none"> • Aprépitant, casopitant, rolapitant (anti NK1) • Cimetidine (anti histaminique utilisé dans le RGO et UGD) • Darifenacine (traitement de l'incontinence urinaire) • Diphenhydramine (anti H1) • Esomeprazole, Omeprazole, Pantoprazole (IPP) • Mirabegron (antispasmodique urinaire) • Ranitidine (anti H2) • Rofecoxib (AINS coxib) • Zafirlukast (antagoniste du récepteur des leucotriènes)

2. Inducteurs du CYP

Les inducteurs du CYP augmentent l'activité enzymatique du cytochrome P450, ce qui augmente le métabolisme des molécules qu'il métabolise et donc leur élimination.

Une étude de pharmacocinétique a été réalisée chez des volontaires sains prenant du régorafénib pendant 1 semaine à 160mg/jour, seul. Après 3 semaines de « wash-out », ils ont ensuite reçu du régorafénib à 160mg/jour dès J1 puis en association avec la rifampicine (inducteur du CYP 3A4) à partir de J6 pendant 9 jours en concomitant. L'exposition moyenne au régorafénib était diminuée de 50% mais l'exposition aux métabolite M5 était augmentée de 264%. L'AUC moyenne du métabolite M2 n'a pas été modifiée mais la Cmax était significativement augmentée. Si on prend l'exposition moyenne du régorafénib et des 2 métabolites M2 et M5, l'exposition moyenne était augmentée de 68 %.

Par conséquent, on comprend ici, qu'il est difficile de prédire l'effet des interactions médicamenteuses entre le régorafénib et les inhibiteurs ou les inducteurs enzymatiques compte tenu de la présence des métabolites actifs issus de cette réaction.

La liste des inducteurs du CYP 3A4 est détaillée dans le tableau 2.

E. Effet sur l'élimination

1. Glucuronidation via le système UGT

L'uridine-glucuronosyltransférase (UGT) est une famille de 22 protéines dont la fonction est de catalyser la réaction d'ajout d'un acide glucuronique au substrat pour son élimination. Cette réaction, la glucuronidation, a lieu majoritairement dans le foie (sites extra hépatiques minoritaires : tube digestif, rein). Une inhibition de l'UGT, donc de la glucuronidation, induit une augmentation de la concentration du substrat et donc un risque accru de toxicité. Les inhibiteurs de UGT1A1 peuvent être responsables

d'un ictère par inhibition de la glucuronidation de la bilirubine. Cette enzyme joue également un rôle important dans l'élimination de l'irinotécan (31)

Le régorafénib est inhibiteur de UGT1A1 et UGT1A9 (ainsi que ses métabolites) comme le sorafenib, et de façon moindre le pazopanib et le lapatinib. Il peut donc être responsable d'une accumulation et de surdosage des substrats métabolisés par cette voie. (32)

Le régorafénib est lui-même métabolisé par UGT1A9 en plus du CYP 3A4. Tlemsani et al., suggèrent de doser la bilirubine avant de débiter le traitement par régorafénib pour dépister les patients atteints d'un syndrome de Gilbert, c'est-à-dire les patients présentant un défaut de glucuronidation constitutionnel, et qui peuvent être à risque de surdosage. Les variabilités individuelles génétiques, que ce soit via le métabolisme du CYP 3A4 ou de UGT peuvent entraîner une différence d'élimination d'un patient à un autre. La même dose ne sera pas forcément appropriée pour deux patients différents. (33)

Par exemple, l'étude de Boudou-Roquette et al. montre une augmentation significative des toxicités liées au sorafenib chez les patients porteurs d'une mutation de UGT1A9. (34)

L'enzyme la plus pourvoyeuse d'interactions médicamenteuses dans le système UGT est l'UGT2B7. Elle est notamment inhibée par l'acide valproïque ou le fluconazole. Elle donne les effets cliniquement pertinents les plus connus via la voie UGT. (35)

La liste des traitements substrats et inhibiteurs de UGT sont listés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Liste des molécules susceptibles d'induire une interaction pouvant modifier la pharmacocinétique. **En gras**, les médicaments présents dans notre analyse.

Type d'interaction	Molécules décrites dans la littérature susceptible d'induire une interaction	Réf.
Compétition aux protéines	Acide clofibrigue, acide fenofibrigue (fénofibrate), AINS , acide salicylique , furosemide , gemfibrozil, Phenylbutazone, probenecide, valproate ,	(36) (37) (38)
Inhibiteurs de la P-gp	Alogliptine, amiodarone , artesunate, atazanavir, atorvastatine , azithromycine , cabozantinib, captopril, carvedilol, cetirizine, clarithromycine, conivaptan, cyclosporine A, darunavir, diltiazem, docetaxel, dronedarone, efavirenz, enzalutamide, erythromycine , everolimus, felodipine, fluvoxamine, gemfibrozil, ibrutinib, imatinib, indinavir, istradefylline, itraconazole, ketoconazole, lapatinib, lopinavir, lovastatine, maribavir, nelfinavir, nilotinib, omeprazole , paroxetine , pilsicainide, posaconazole, pyronaridine, quercetin, quinidine, ranolazine, régorafénib , reserpine, rifampicine , ritonavir, saquinavir, sirolimus, sunitinib, tacrolimus, tamoxifene, telaprevir, ticagrelor, tipranavir, trifluoperazine verapamil, vincristine.	(17) (39) (40) (20) (23)
Substrats de la P-gp	Actinomycine D, afatinib, afatinib, aliskiren, ambrisentan, amiodarone , apremilast, atorvastatine , azithromycine , buprenorphine, Ceftriaxone , ceritinib, cerivastatine, cetirizine, chlorpromazine , ciclosporine A, clarithromycine, colchicine , dabigatran, daunorubicine, dexamethasone , dicloxacilline , digoxine, docetaxel, domperidone, doxorubicine, doxycycline , edoxaban, erlotinib, erythromycine , etoposide, everolimus, ezetimibe , fentanyl , fexofenadine , fexofenadine , gefitinib, glyburide, hydrocortisone , idelalisib, imatinib, irinotecan, lapatinib, levofloxacin , lidocaine , loperamide , maraviroc, methylprednisolone , mirabegron, morphine , nadolol, nelfinavir, nilotinib, ondansetron , ornidazole, paclitaxel, paroxetine , pilsicainide, prednisolone , proguanil, quinidine, ranitidine , ranolazine, rifampicine , risperidone, ritonavir, saquinavir, simvastatine , sirolimus, sitagliptine , sotrastaurin, tacrolimus, talinolol, TDM1, teniposide, topotecan, triamcinolone , verapamil, vinblastine, vincristine, ximelagatran.	(20) (17) (23)
Inhibiteurs de OATP 1B1	Acide taurocholique, atazanavir, atorvastatine , BSP, casprofungine , clarithromycine, clotrimazole, cyclosporine, digoxine , E217βG, E3S, eltrombopag, erythromycine , Flavonoïdes et catechines, gemfibrozil, gemfibrozil-1-O-glucuronide, glyburide, hyperforine, indinavir, irinotecan, ketoconazole, lovastatin, metyrapone, mifepristone, nelfinavir, nilotinib, paclitaxel, pazopanib, pioglitazone, pravastatine , repaglinide , rifampicine , rifamycine SV, ritonavir, rosiglitazone, roxithromycine, saquinavir, sildenafil, simvastatine , SN-38, sorafenib, tacrolimus, telmisartan, tipranavir, troglitazone, troglitazone sulfate, valsartan ,	(17)
Inducteurs du CYP 3A4	Bosentan, carbamazepine, dabrafenib, efavirenz, enzalutamide, eslicarbazepine, etravirine, lesinurad, lumacaftor, millepertuis., mitotane, modafinil, phenobarbital, phenobarbital, phenytoine, rifabutine, rifampicine .	(30)

<i>Substrats de UGT 1A1</i>	Acetaminophene, buprenorphine , Carvedilol, ethinylestradiol , Etoposide, ezetimibe B-estradiol, morphine , nalorphine, naltrexone , retigabine, SN 38, tamoxifene, thiocoraline, troglitazone.	(31) (41)
<i>Substrats de UGT 1A9</i>	Acetaminophene, acide mycophenolique, acide niflumique , acide valproïque , almokalant, cotinine, diclofenac , entacapone, flavopiridol, flurbiprofene, gemfibrazole, ibuprofene , indomethacine , ketoprofene , morphine , nicotine, oxazepam , paracetamol , propofol , raloxifene, sorafenib, tamoxifene, thiocoraline, tolcapone	(31) (41)
<i>Inhibiteurs de UGT</i>	Acetaminophene, acide flufenamique, acide mefenamique, acide niflumique , acide valproïque , amitriptyline , and methadone , atovaquone , chloramphenicol, ciclosporine, cimetidine, clomipramine , dapsone, dextropropoxyphene, diazepam , diclofenac , diflunisal, erlotinib, ethinylestradiol , fenoprofene, fluconazole , flunitrazepam, flurbiprofene, furosemide , indomethacine , Ketamine , ketoconazole, lorazepam , morphine , naloxone , naproxene , nortriptyline, oxazepam , phenylbutazone, probenecid, sulfathiazole, sulfinpyrazone, tacrolimus, temazepam, testosterone, troglitazone, zomepirac.	(42) (43), (35) (44)

F. Interaction médicamenteuses connues avec la morphine

Les interactions connues avec la morphine se retrouvent souvent chez les patients polyopathologiques.(45) Les études d'interactions médicamenteuses avec la morphine s'intéressent aux effets d'autres traitement sur la morphine et très peu à l'effet de la morphine sur d'autres traitements. A notre connaissance, il n'y a pas de donnée dans la littérature évoquant une interaction entre la morphine et un inhibiteur de tyrosine kinase.

La morphine est métabolisée principalement par glucuronidation via l'UGT 2B7 et donne un métabolite inactif la morphine-3-glucuronide et un métabolite actif morphine-6-glucuronide. Elle est également métabolisée en faible partie par le CYP 3A4. (46)

Il existe des interactions retrouvées entre la morphine et de nombreux traitement pouvant inhiber son élimination par glucuronidation en inhibant UGT 2B7 pouvant être responsable d'une modification de l'effet et de la toxicité de la morphine en association avec ces traitements (benzodiazepine, antiépileptiques, immunosuppresseurs, tamoxifene, etoposide, irinotecan, antidepresseurs tricycliques) (47). L'oxycodone est métabolisée par le CYP 3A4 et le CYP 2D6, et une partie également par glucuronidation. (48)

Dans un essai randomisé avec des volontaires sains, les auteurs décrivent une inhibition de l'effet antalgique de la morphine en association avec la rifampicine. Dans cette étude, les taux sériques de morphines étaient significativement abaissés en association avec la rifampicine, et les produits de dégradation de la morphine par glucuronidation étaient abaissés chez ces patients, suggérant que l'effet de la rifampicine n'est pas attribué à une induction de l'UGT. (49) La rifampicine est un inducteur enzymatique connu du CYP3A4 mais également de la P-gp, et pourrait jouer un rôle dans la diminution de l'absorption intestinale de la morphine (qui est un substrat de la P-gp) et son effet antalgique.(50)

D'autres articles montrent une interaction entre la morphine et l'étoposide par induction de l'activité de la P-gp et diminution de l'absorption ce qui aurait également pour conséquence une diminution de l'activité antalgique. (51) En revanche, un essai randomisé en cross over ne retrouvait pas de modification pharmacocinétique ou du profil de toxicité de la morphine en association avec le valsopodar, un inhibiteur de la P-gp. (52)

Un autre essai randomisé étudie l'interaction entre la morphine et le métoclopramide chez des patients post opératoires. Cette étude retrouve une diminution du délai avant le pic de concentration en morphine en association avec le métoclopramide en comparaison au groupe morphine + placebo ce qui traduit une diminution du temps d'absorption. En revanche, il n'y avait pas de différence de concentration plasmatique en morphine dans les deux groupes. (53)

Il existe des données dans la littérature suggérant une interaction entre la morphine et le clopidogrel avec une diminution de l'absorption du clopidogrel, ainsi qu'un retard de son effet sur l'agrégation plaquettaire. (54)

Un essai randomisé entre codéine et metformine ne retrouve pas de modification du taux sérique de la metformine en association avec la codéine, mais avec un retard d'absorption significatif de la metformine. (55)

Une étude randomisée sur des volontaires sains a montré l'absence d'interaction entre la morphine et l'ondansetron. (56)

La morphine a un effet intestinal via les récepteurs opioïdes μ . Elle est responsable d'une inhibition de la vidange gastrique et de la mobilité intestinale via une diminution de l'activité musculaire sur le péristaltisme ce qui retarde le transit.(57,58) Ceci se fait via une action sur le système neurologique périphérique et central.(59) Elle exerce également une activité anti-sécrétoire similaire au loperamide (60), ainsi qu'une action sur la circulation intestinale (61). L'augmentation de la viscosité intestinale peut être responsable d'une diminution de l'absorption. (62) L'inhibition de la vidange gastrique entraîne un retard à l'absorption de certains médicaments administrés avec la morphine, mais sans modifier la concentration

plasmatique, comme par exemple avec le paracétamol, ou le diazepam. (10) Au total, il n'y a pas de données retrouvées dans la littérature suggérant que la morphine diminue la biodisponibilité d'autres médicaments par son effet intestinal.

G. Interaction médicamenteuses connues avec le paracétamol

Les données de la littérature suggèrent que le paracétamol induit une diminution de l'exposition à la lamotrigine par induction de la glucuronidation (63) ; une augmentation de l'exposition à l'éthyniloestradiol (64); une augmentation de l'INR chez les patients sous AVK (65,66). On note une augmentation significative de l'excrétion urinaire du paracétamol en association avec le métoclopramide chez des volontaires sains. (67)

Parmi les inhibiteurs de tyrosine kinase :

- Une étude chez le lapin retrouve une augmentation significative du taux d'erlotinib en présence de paracétamol, ainsi qu'une diminution du taux sanguin de paracétamol par rapport au groupe contrôle. (68)
- De la même façon chez le rat, l'association paracétamol et lapatinib résulte en une augmentation du lapatinib et une diminution du paracétamol (69)
- Chez la souris, l'étude de Nassar et al. retrouve une diminution significative du taux d'imatinib chez la souris en association avec le paracétamol. (70)
- Une étude chez le lapin retrouve une diminution du taux de paracétamol avec le sunitinib, mais pas de modification du taux de sunitinib (71). Dans une étude pharmacocinétique chez le rat, l'association entre le paracétamol et le sunitinib résulte en une diminution de concentration du sunitinib dans le plasma, le foie et le rein et le cerveau par rapport au groupe contrôle sans paracétamol. (72)
- L'étude de Liu et al. retrouve une inhibition de la glucuronidation du paracétamol avec plusieurs ITK (sorafenib, dasatinib, imatinib). (73)

Au total, les interactions décrites dans la littérature sont très hétérogènes et ne permettent pas de prédire une potentielle interaction entre le régorafénib et le paracétamol.

H. Résumé des caractéristiques pharmacologiques du régorafénib :

- Nom chimique : 4-[4-({[4-chloro-3-(trifluorométhyl) phényle]carbamoyl}amino)-3-fluorophénoxy]-n-méthylpyridine-2-carboxamide
- Pharmacodynamie : Inhibiteur de plusieurs récepteurs aux tyrosines kinases impliqués dans l'angiogénèse (VEGFR 1 VEGFR 2, VEGFR 3, Ang2, TIE2), impliqués dans le microenvironnement tumoral (PDGFR- β , FGFR1), oncogéniques (cKIT et RET), et des kinases de signalisation intracellulaire (cRAF/RAF-1, B-RAF, and B-RAF V600E muté) (74)
- Indications : Cancer colorectal, GIST, CHC.
- Dose recommandée : 160mg par jour 3 semaines sur 4
- Biodisponibilité des comprimés : 70 à 83 % par rapport à une solution buvable (75)
- pKa : Information non retrouvée dans la littérature concernant le régorafénib
- Distribution :
 - o Volume de distribution 99L (76)
 - o Liaison aux protéines 99.5% en majorité via l'albumine (16). In vitro, le taux de liaison des métabolites M-2 et M-5 avec les protéines plasmatiques est plus élevé (99,8 % et 99,95 %, respectivement) (77)
- Métabolisme hépatique:
 - o Métabolisme oxydatif médié par le CYP 3A4, glucuronidation médiée par UGT 1A9 (75),
 - o Inhibiteur de UGT1A1 et 1A9 (33)
 - o Métabolites M2 et M5 actifs sur les mêmes cibles, participant à l'effet thérapeutique in vitro (28)
- Molécules de transport ;
 - o Substrat de OATP1B1 (17)
 - o Le régorafénib est un inhibiteur de la P-gp *in vitro* mais n'est pas substrat. (23) (16)
- Demi-vie :
 - o Après administration orale, la demi-vie d'élimination moyenne du régorafénib et de son métabolite M-2 dans le plasma est comprise entre 20 et 30 heures d'après les différentes études. La demi-vie d'élimination moyenne du métabolite M-5 est d'environ 60 heures (comprise entre 40 et 100 heures).(76)
- Elimination biliaire (71%) et urinaire (19%) (78)

VI. Etude REGOSARC : Sécurité et efficacité du régorafénib chez les patients suivis pour un sarcome des tissus mous : un essai de phase II randomisé en double aveugle, contre placebo, après une première ligne par anthracyclines (79)

A. Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase II randomisée contre placebo en double aveugle menée en France et en Autriche. L'étude est composée de 4 cohortes étudiées séparément, comprenant un total de 182 patients randomisés:

- Cohorte A : Liposarcomes : n=44
 - Cohorte B : Léiomyosarcomes : n=55
 - Cohorte C : Synovialosarcomes : n=27
 - Cohorte D : Autres sarcomes : n=56
- Critères de jugement :
- Principal : la survie sans progression, dans la population en intention de traiter, définie comme le délai entre la date de randomisation jusqu'à la date de progression radiologique confirmée selon RECIST 1.1 ou de décès toute cause.
 - Secondaires : le contrôle de la maladie, le délai avant progression sous régorafénib par rapport au délai avant progression de la ligne thérapeutique précédente, la meilleure réponse objective, le temps de réponse, la survie globale, les effets indésirables.

Le régorafénib ou son placebo étaient prescrits à 160mg/jour, 3 semaines sur 4. Le cross over était possible après progression sous placebo.

La baisse des doses ou l'interruption du traitement secondaires à l'apparition d'effets secondaires (gradé selon l'échelle CTCAE 4.0) se faisaient selon les critères suivants :

- Syndrome main pied de grade 2 récurrent ou de grade 3
- Hypertension artérielle récurrente de grade 3 malgré un traitement par antihypertenseur adapté
- Toxicité hépatique avec cytolyse de grade 3 ou élévation de la bilirubine de grade 3
- Toute toxicité de grade 4

NB : Après la survenue d'un décès toxique à la suite d'une hépatite, un amendement au protocole a ajouté le dosage du bilan hépatique toutes les semaines pendant les 2 premiers cycles.

L'étude a été approuvée par un comité d'éthique et de réglementation d'éthique et de réglementation (Comité français d'éthique [Comité de Protection des Patients Nord-Ouest IV], date d'approbation le 21 mars 2013), Comité d'éthique autrichien). Cette étude est enregistrée auprès de ClinicalTrials.gov, NCT01900743. Le consentement éclairé et signés de tous les participants de l'étude ont été obtenus avant l'enregistrement.

B. Résultats :

- Inclusion entre août 2013 et novembre 2014. 220 patients screenés, 182 randomisés.
- Caractéristiques de baseline : plus de léiomyosarcomes et de synoviosarcomes de grade 3 dans le groupe régorafénib
- La cohorte liposarcome a été fermée précocement devant le nombre atteint d'événements
- La cohorte « Autres sarcomes » regroupe des sarcomes pléiomorphes indifférenciés, des tumeurs fibreuses solitaires malignes, des angiosarcomes, et des fibrosarcomes.

1. Résultats sur l'efficacité :

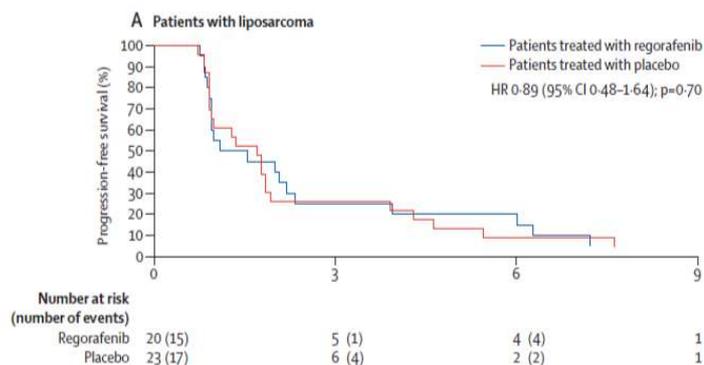
Tableau 3 : Courbes de survie sans progression, en intention de traiter, sous régorafénib ou placebo, dans les 4 cohortes : liposarcomes, léiomyosarcomes, synovialosarcome, autres sarcomes. (Mir et al., 2016)

Cohorte liposarcome :

Suivi médian : 18,6 mois

Pas de différence observée en SSP ou en SG. La SSP médiane dans le groupe régorafénib est de 1,1 mois vs. 1,7 mois dans le groupe placebo.

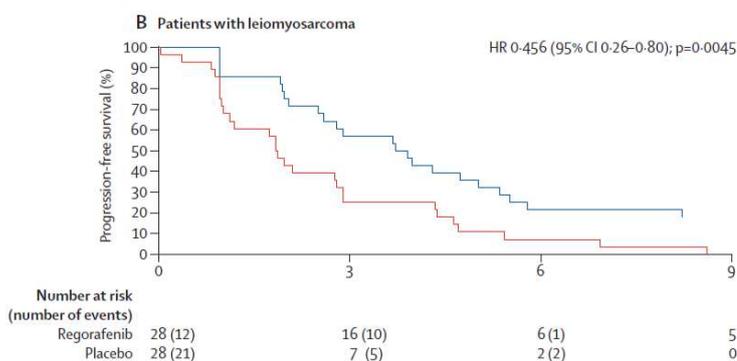
- SSP :
HR=0,89 [0,48–1,64], p=0,70
- SG :
HR=1,57 [0,77–3,20], p=0,21

**Cohorte léiomyosarcome :**

Suivi médian : 16,3 mois

Amélioration significative des patients sous régorafénib avec une SSP médiane de 3,7 mois vs. 1,8 mois dans le groupe placebo. Résultat non significatif concernant la survie globale.

- SSP :
HR=0,46 [0,26–0,80], p=0,0045
- SG :
HR=0,50 [0,24–1,03], p=0,056

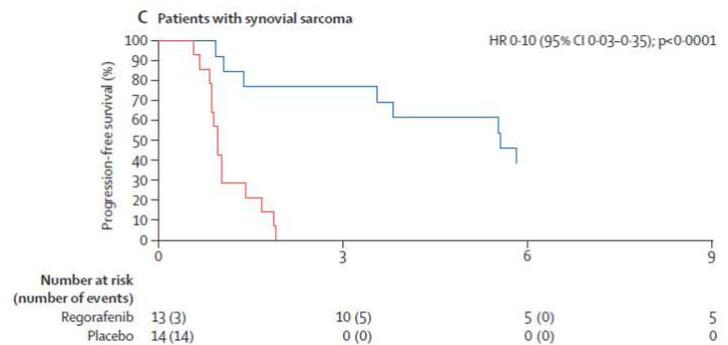


Cohorte synoviosarcome :

Suivi médian : 14,8 mois

Amélioration significative des patients sous régorafénib avec une SSP médiane de 5,6 mois vs. 1,0 mois dans le groupe placebo. Résultat non significatif concernant la survie globale.

- SSP :
HR=0,10 [0,03–0,35], p<0,0001
- SG :
HR=0,87 [0,32–2,35], p=0,79

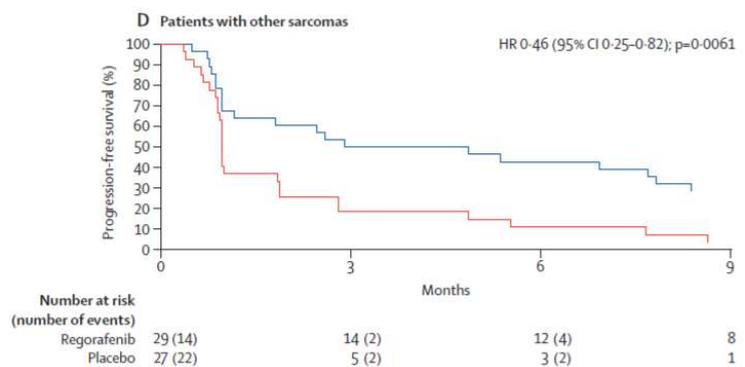


Cohorte « Autres sarcomes » :

Suivi médian : 18,7 mois

Amélioration significative des patients sous régorafénib avec une SSP médiane de 2,9 mois vs. 1,0 mois dans le groupe placebo. Résultat non significatif concernant la survie globale.

- SSP :
HR=0,46 [0,25–0,82], p=0,0061
- SG :
HR=0,75 [0,41–1,40], p=0,37



2. Résultats sur la toxicité :

On observait une interruption définitive du traitement chez 11% (n=10) des patients sous régorafénib (n=89) vs. 2% (n=2) des patients sous placebo (n=92) ; et une interruption transitoire du traitement chez 36% (n=32) des patients sous régorafénib (n=89) vs. 5% (n=5) des patients sous placebo (n=92).

Parmi les patients sous régorafénib (n=89), l'interruption était liée à : 13% pour syndrome mains pieds, 8% pour autre toxicité cutanée, 3% pour cytolyse hépatique, 3% pour infection, 2% pour vomissements, 2% pour HTA, 2% pour asthénie, 1% pour diarrhées, 1% pour hémorragie, 1% pour neutropénie, 1% pour thrombopénie, 1% pour pneumothorax.

Parmi les patients sous placebo (n=92), l'interruption était liée à : 1% pour asthénie, cytolyse hépatique, hémorragie, anémie, douleur

Une réduction de doses étaient réalisée chez 49% des patients sous régorafénib, vs. 8% des patients sous placebo. La dose était initialement baissée à 120mg/j puis à 80mg/j 3 semaines sur 4 (dose minimale) chez 17% des patients. Les toxicités nécessitant une réduction de dose sous régorafénib étaient les suivantes: syndrome mains-pieds (21%), cytolysé hépatique (7%), asthénie (5%), autre toxicité cutanée (2%), mucite (2%), neutropénie (1%), anémie (1%), thrombopénie (1%).

Un décès toxique était observé sous régorafénib par hépatite avec insuffisance hépato-cellulaire.

VII. ETUDE COREGO : Interaction des co-prescriptions sur l'activité et la toxicité du régorafénib : analyse des données de l'essai REGOSARC

A. Matériel et méthodes

1. Population

La population de notre étude est issue de l'étude REGOSARC (décrite ci-dessus). Une nouvelle cohorte a été ajoutée comprenant les patients atteints de sarcomes non adipocytaires ayant reçu du pazopanib (Cohorte E).

Dans notre étude, l'analyse d'efficacité a été réalisée uniquement sur les patients des cohortes B à E pour lesquelles un bénéfice en survie sans progression a été montré dans l'étude REGOSARC. Concernant l'analyse sur la toxicité, tous les patients ont été inclus (cohorte A à E).

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients éligibles devaient être atteints de sarcome des tissus mous localement avancé ou métastatique, histologiquement confirmé, et avoir reçu une première ligne de traitement par doxorubicine ou autre chimiothérapie à base d'anthracycline et présenter au moins une lésion mesurable selon les critères RECIST 1.1.

Les autres critères d'inclusion comprenaient :

- Age \geq 18 ans
- Documentation histologique de sarcome des tissus mous avec relecture centralisée, incluant les sarcomes utérins
- Maladie métastatique non accessible à une prise en charge chirurgicale curative
- Progression documentée avant l'entrée dans l'étude
- Score de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status entre 0 et 1, espérance de vie d'au moins 3 mois.
- Bilan hématologique normal (numération neutrophiles \geq 1500/mm³, plaquettes \geq 100 000/mm³, hémoglobine \geq 9.0g/dl)
- Fonction rénale normale (Bandelette urinaire montrant moins de 1+ de protéine, ou une protéinurie de 24 heures < 1000mg, créatinine sérique \leq 1-

- 5 × la limite supérieure de la normale et débit de filtration glomérulaire ≥ 30 ml/min par 1.73 m^2)
- Fonction hépatique normale (aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase $\leq 2,5N$ ou $\leq 5N$ pour les patients présentant un envahissement hépatique tumoral)
- Fonction pancréatique normale (amylase ou lipase $\leq 1,5 N$)
- INR $\leq 1,5N$. Les patients traités par anticoagulant n'étaient pas exclus, avec mesure hebdomadaire de l'INR pour les patients sous AVK.
- Régression des effets secondaires attribuables aux précédents traitements jusqu'à un grade ≤ 1 de l'échelle NCI-CTCAE v4.0, sauf anémie, alopecie et hypothyroïdie.
- Signature d'un consentement éclairé approuvé par le comité d'éthique Français et autrichien, ainsi que l'Agence nationale de sécurité du médicament.

Les critères d'exclusion comprenaient :

- Plus de trois lignes de traitement systémique pour un sarcome métastatique (avec une période de wash-out de 3 semaines)
- Sous types histologiques précis (tumeur stromale gastro-intestinale, sarcome osseux, embryonnaire ou rhabdomyosarcome alvéolaire)
- Sarcome osseux primitif
- Traitement antérieur par régorafénib
- Antécédent de tumeur maligne susceptible d'impacter l'espérance de vie
- Patientes enceintes ou allaitantes (test de grossesse nécessaire dans les 7 jours précédant le traitement pour les femmes en âge de procréer)
- Opération chirurgicale, biopsie chirurgicale ou blessure traumatique dans les 28 jours précédant le traitement
- Contre-indication au régorafénib (insuffisance cardiaque avec NYHA ≥ 2 , angor instable (au repos), angor récent de moins de 3 mois, arythmie cardiaque nécessitant un traitement anti-arythmique (B-bloquants et digoxine autorisés), hypertension non contrôlée malgré un traitement médicamenteux optimal, ou antécédents d'événements thrombo-emboliques artériels ou veineux (incluant AIT, thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire).
- Antécédent d'infection au VIH, VHB, VHC (hépatite chronique)
- Antécédent d'épilepsie traitée
- Antécédent de greffe d'organe
- Antécédent d'hémorragie $>$ grade 4 dans les 4 semaines précédant le traitement
- Absence de cicatrisation d'une plaie, d'un ulcère ou d'une fracture
- Patient dialysé
- Toxicomanie, conditions psychologiques, médicales ou sociales pouvant interférer avec la participation du patient à l'étude
- Hypersensibilité connue au médicament, à la classe de médicament ou à un excipient y compris le lactose
- Maladie interstitielle pulmonaire symptomatique au moment de la signature du consentement

- Troubles de déglutition empêchant la prise de traitement oral, ou malabsorption digestive connue
- Epanchement pleural ou ascite causant une dyspnée \geq grade 2
- Refus de consentement pour analyses génétiques tumorales ou sanguines.

3. Randomisation

Les patients ont été randomisés en 1 :1 pour recevoir soit 160 mg de régorafénib par voie orale (quatre comprimés de 40 mg, une fois par jour, 3 semaines de suite, suivies d'1 semaine de repos) ou un placebo associé à des soins de support.

4. Médicaments co-prescrits et variables d'expositions

Les comédications ou co-prescriptions correspondent à tous les traitements médicamenteux pris par les patients pendant le traitement par régorafénib.

Pour chaque patient, toutes les co-prescriptions à baseline ou pendant les cycles de traitement ont été répertoriées dans le Case Report Form avec les dates de début (« start ») et de fin (« end ») ou les mentions « en cours » (« ongoing »).

La liste de tous ces termes de médicaments a été traduite en code ATC de niveau 5. Le système de classification anatomique, thérapeutique et chimique (Anatomica Therapeutic Chemical (ATC) Classification System) repose sur cinq niveaux de classement qui correspondent aux organes cibles, et aux propriétés thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques des différents produits. Une molécule unique aura un code ATC unique si les voies d'administration ou l'organe cible ne diffère pas.

A partir de la liste des codes ATC uniques, qui correspond à toutes les molécules concomitantes possibles administrées pendant l'étude, chaque molécule a été décrite dans trois dimensions : la classe thérapeutique (ou classe pharmacologique), le profil enzymatique et le profil toxique

- Classe pharmacologique

La classe pharmacologique a été déterminée à partir du VIDAL ou Thériaque. Devant la pluralité des classes pharmacologiques, nous nous sommes intéressés pour les analyses aux classes thérapeutiques suspectées d'impacter la pharmacocinétique du régorafénib. Cette liste comprend :

- IPP/ anti H2
- Autres anti-acides
- Laxatifs

- Anti-diarrhéiques
- Métoprolole
- Morphiniques
- Paracétamol

Concernant la phytothérapie, ce groupe de « classe thérapeutique » était très hétérogène et la prise d'un type de phytothérapie était souvent sporadique et unique. Nous n'avons donc pas inclus les traitements par phytothérapie dans notre analyse. Aucun participant n'a pris du millepertuis lors de cette étude.

- Profil enzymatique

Chaque molécule a été classée par son activité enzymatique risquant d'impacter la pharmacocinétique du régorafénib. Les variables des caractéristiques enzymatiques sont les suivantes :

- Inducteur du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4)
- Inhibiteur du cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4)
- Inhibiteur de la P-gp
- Substrat de la P-gp
- Inhibiteur de l'OATP
- Inhibiteur de l'UGT
- Substrat de l'UGT1A1
- Substrat de l'UGT1A9
- Chélateur des acides biliaires
- Compétiteur de la liaison aux protéines plasmatiques
- Substrat du CYP 3A4 et autres cytochromes

- Profil toxique

Les traitements concomitants ont été classés en fonction de leur profil de toxicités pouvant être communes avec le régorafénib. Seuls les effets indésirables rapportés comme « Très Fréquent » ($\geq 1/10$) et « fréquents » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) selon le Vidal (80) (81) ont été documentés:

- Asthénie
- Diarrhée
- Syndrome Main Pieds "SMP"
- Autres toxicités cutanées
- Mucite
- HTA
- Dysthyroïdie

- Temporalité de la prise des comédications

La durée des traitements concomitants a été calculée comme le délai entre la date de début et la date de fin. Quand la mention « start-ongoing » était précisée, nous avons attribué la date de randomisation comme date de début traitement. Quand la mention « end-ongoing » était précisée, nous avons attribué la date de dernières

nouvelles comme date de fin de traitement. Tous les médicaments qui n'avaient pas une date de début ou de fin après l'attribution des mentions « ongoing » était exclus de l'étude. Seuls les traitements pris à baseline ont été inclus dans l'analyse.

Les critères d'inclusion des comédications dans l'analyse étaient :

- 15 jours de prise cumulée, en commun avec un cycle de régorafénib (soit la moitié d'un cycle de 4 semaines)
- Molécules avec principe actif et passage systémique
- Comédication présente au 1^{er} jour du premier cycle (baseline)

- Décision concernant les médicaments particuliers :

- Médicaments gardés dans l'analyse

- Nutrition parentérale
 - Supplémentation vitaminique avec statut médicament
 - Homéopathie
 - Phytothérapie
 - Traitements topiques à effet systémique

- Médicaments supprimés de l'analyse :

- Topique sans principe actif
 - Topique avec principe actif sans passage systémique significatif
 - Nutrition entérale, compléments alimentaires hypercaloriques hyperprotéinés
 - Supplémentation polyvitaminique orale qui n'a pas un statut médicament
 - Traitement topique sans effet systémique (creme emolliente, bains de bouche au bicarbonate)
 - Solution intraveineuse polyionique

5. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression (SSP) selon les critères Response Evaluation Criteria in solid tumors (RECIST 1.1) La durée de survie était mesurée de la date de randomisation jusqu'à la date de progression radiologique (ou clinique) ou de décès toute cause. Les patients n'ayant pas présenté l'événement à la date de point de l'étude ont été censurés.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- La survie globale (SG) mesurée comme le délai entre la randomisation et la date de décès toute cause
- Les Effets indésirables selon les critères NCI-CTC AE V4.0

6. Analyses statistiques

- Analyse descriptive

Une analyse descriptive des caractéristiques initiales des patient et des variables d'exposition des comédications à baseline a été effectuée en fonction des bras de traitement placebo et régorafénib

- Analyse de survie

L'analyse de survie a été effectuée sur les tous participants exceptée la cohorte A (celle-ci n'ayant pas montré d'efficacité en SSP sur son critère de jugement principal dans l'étude REGOSARC, il n'y a pas d'argument en faveur d'une efficacité antitumorale du régorafénib dans cette population, on ne s'attend pas à l'apparition d'un effet en fonction de potentielles interactions médicamenteuse).

La survie sans progression et la survie globale ont été estimées avec une médiane et des taux de survie à 3, 6 et 9 mois.

Une estimation des courbes de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier (SSP et SG).

Nous avons d'abord décrit l'association du régorafénib et des variables d'exposition (comédication classée selon le profil enzymatique, la classe pharmacologique ou le profil de toxicité) sur la survie sans progression et la survie globale grâce à un modèle de Cox univarié, puis multivarié en ajustant sur le sexe, le taux d'albumine (variable continue), le type histologique (Leiomyosarcome, vs. autres sarcomes) et le grade histologique (grade 1 et 2 vs. grade 3).

Une analyse d'interaction des variables d'exposition sur l'efficacité du régorafénib a été réalisée en insérant un terme d'interaction entre la variable d'exposition et le régorafénib dans le modèle multivarié de Cox tel que :

$$h(t, X_i) = h_0(t) e^{\beta_{reγο} X_{reγο} + \beta_{expo} X_{expo} + \beta_{reγο} X_{reγο} * \beta_{expo} X_{expo} + \beta_{covariables} X_{covariable}}$$

Avec h : risque de progression (PFS) ou décès (OS)

h_0 : risque de base

t : temps

β_i : coefficients de la régression

X_i : variables explicatives

Seuls les groupes ayant suffisamment d'événement (≥ 5) ont été inclus dans l'analyse d'interaction.

Les résultats ont été présentés par un forest plot du hazard ratio du régorafénib sur la survie en fonction des sous-groupes de variables d'exposition des comédications et la p.value du terme d'interaction.

- Analyse de safety

Toutes les cohortes ont été incluses pour l'analyse de safety, en ajoutant la cohorte A liposarcome par rapport aux analyses d'efficacité. Pour les patients sous placebo, seuls les effets indésirables apparus en pré-cross over ont été analysés.

Une analyse descriptive des événements indésirables apparus au cours du temps a été réalisée : Asthénie, Diarrhée, Syndrome Main Pieds (SMP), autre toxicité cutanée, Mucite, HTA et Dysthyroïdie (avant cross-over) en fonction des bras de traitement régorafénib et placebo, et en fonction des comédications pour tous grades de sévérité de toxicité et pour les grades ≥ 2 selon la classification CT-CAE V4.0 (Common Terminology Criteria for adverse events).

Afin de décrire l'association du régorafénib et des variables d'exposition sur l'apparition de chaque type d'évènements indésirables, nous avons effectué une régression logistique expliquant la présence de l'évènement indésirable avec une régression logistique univariée puis multivariée en ajustant sur l'âge (en continu), le sexe, le statut OMS (grade 0 vs. grade 1 et 2).

Les analyses d'interaction n'ont pas pu être réalisées pour tous les types de toxicité du fait du manque d'effectif dans chaque groupe de médicament concerné. Une analyse descriptive a été complétée pour les comédications à risque de toxicité croisée avec le régorafénib avec un effectif trop faible pour faire les tests d'interactions.

L'impact des variables d'exposition sur l'efficacité du régorafénib a été évalué en insérant un terme d'interaction entre la variable d'exposition et le régorafénib dans le modèle multivarié de régression logistique tel que :

$$\pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_{rego} X_{rego} + \beta_{expo} X_{expo} + \beta_{rego} X_{rego} * \beta_{expo} X_{expo} + \beta_{covariables} X_{covariables}}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_{rego} X_{rego} + \beta_{expo} X_{expo} + \beta_{rego} X_{rego} * \beta_{expo} X_{expo} + \beta_{covariables} X_{covariables}}}$$

Avec

π : probabilité de présenter l'évènement indésirable

β_i : coefficients de la régression

X_i : variables explicatives

Les résultats ont été présentés par un forest plot des odds-ratio du régorafénib sur la présence d'évènement indésirable en fonction des sous-groupes de variables d'exposition des comédications et la p.value du terme d'interaction.

Nous avons réalisé une approche exploratoire, c'est-à-dire que nous ne faisons pas d'hypothèse sur une molécule particulière et faisons le choix de les regrouper selon leur activité enzymatique, leur classe thérapeutiques et leur profil de toxicité.

Ainsi, malgré la multiplicité des tests, le seuil de significativité est fixé à $p < 0.05$ et $p < 0.10$ pour les termes d'interactions. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R (Version 4.1.0).

B. Résultats

1. Population

Tableau 4 : Caractéristiques de baseline dans chaque bras de traitement pour les cohortes de A à E

Characteristic	Placebo (N=107)	Regorafenib (N=111)	Overall (N=218)
Sex			
Female	57 (51.4%)	61 (57.0%)	118 (54.1%)
Male	54 (48.6%)	46 (43.0%)	100 (45.9%)
Age(years)			
Mean (SD)	55.5 (14.6)	57.5 (12.9)	56.5 (13.8)
Median [Min, Max]	59.0 [20.0, 80.0]	59.0 [21.0, 81.0]	59.0 [20.0, 81.0]
Age group			
≤55	47 (42.3%)	39 (36.1%)	86 (39.3%)
>55 - <75	59 (53.2%)	63 (58.3%)	122 (55.7%)
≥75	5 (4.5%)	6 (5.6%)	11 (5.0%)
OMS performance Status			
Grade 0	53 (47.7%)	49 (45.8%)	102 (46.8%)
Grade 1/Grade 2	58 (52.3%)	58 (53.3%)	116 (53.2%)
Missing	0 (0%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)
Cohort Group			
A : Liposarcoma	23 (20.7%)	20 (18.7%)	43 (19.7%)
B : Leiomyosarcoma	28 (25.2%)	28 (26.2%)	56 (25.7%)
C : Synovial sarcoma	14 (12.6%)	13 (12.1%)	27 (12.4%)
D : Other sarcoma	27 (24.3%)	28 (26.2%)	55 (25.2%)
E : post pazopanib	19 (17.1%)	18 (16.8%)	37 (17.0%)
Histological grade			
Grade 1	5 (4.5%)	10 (9.3%)	15 (6.9%)
Grade 2	48 (43.2%)	33 (30.8%)	81 (37.2%)
Grade 3	40 (36.0%)	45 (42.1%)	85 (39.0%)
Not documented	18 (16.2%)	19 (17.7%)	37 (17%)
Metastasis	104 (93.7%)	104 (97.2%)	208 (95.4%)
Lung	82 (73.9%)	73 (68.2%)	155 (71.1%)
Liver	36 (32.4%)	33 (30.8%)	69 (31.7%)
Bone	21 (18.9%)	18 (16.8%)	39 (17.9%)
Peritoneum	14 (12.6%)	10 (9.3%)	24 (11.0%)
Number of previous line of treatment			
1-2	64 (57.7%)	72 (66.7%)	136 (62.1%)
3-4	45 (40.5%)	34 (31.5%)	79 (36.1%)
>4	2 (1.8%)	2 (1.9%)	4 (1.8%)
Prior exposure to pazopanib			
No	100 (90.1%)	94 (87.9%)	194 (89.0%)
Yes	22 (19.8%)	21 (19.6%)	43 (19.7%)

Albuminemia at baseline(g/L)			
≥35	80 (72.1%)	90 (84.1%)	170 (78.0%)
<35	23 (20.7%)	13 (12.1%)	36 (16.5%)
Missing	8 (7.2%)	4 (3.7%)	12 (5.5%)

Dans le tableau 4, nous pouvons voir qu'il y a un peu plus de femmes dans le groupe régorafénib, l'âge moyen est de 56,5 ans. Un tiers des patients ont plus de 65ans, 5 % des patients avaient plus de 75 ans. Les groupes sont homogènes sur le groupe histologique. Il y a plus de grade 2 dans le groupe placebo et plus de grade 3 dans le groupe régorafénib. Il y a un peu plus de traitements de 1ere et 2eme ligne dans le groupe régorafénib. Il y a plus de patients ayant une albuminémie <35g/L dans le groupe placebo (20% vs. 12% dans le groupe régorafénib).

Le tableau représentant les caractéristiques de la population étudiée dans l'analyse d'efficacité (cohortes B à E) est présenté en annexe (tableau 30).

Tableau 5 : Caractéristiques des comédications à baseline dans chaque groupe de traitement.

	Placebo (N=111)	Regorafenib (N=107)	Overall (N=218)
Au moins une comédication	98	95	192(88%)
Number of Comedication at baseline median[Q1-Q3]	3[2-5]	3[1-5]	3[1-5]
Enzymatic Profil			
At least one medication with specific enzymatic profile	78 (70%)	69 (64%)	147 (67%)
CYP450 inductor	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
CYP450 inhibitor	37 (33.3%)	27 (25.2%)	64 (29.4%)
PGP inhibitor	14 (12.6%)	5 (4.7%)	19 (8.7%)
OATP inhibitor	16 (14.4%)	9 (8.4%)	25 (11.5%)
UGT inhibitor	20 (18.0%)	8 (7.5%)	28 (12.8%)
UGT1a1 substrat	10 (9.0%)	3 (2.8%)	13 (6.0%)
UGT1a9 substrat	38 (34.2%)	38 (35.5%)	76 (34.9%)
Protein-binding competitor	21 (18.9%)	13 (12.1%)	34 (15.6%)
PgP substrat	34 (30.6%)	17 (15.9%)	51 (23.4%)
CYP substrat	60 (54.1%)	51 (47.7%)	111 (50.9%)
Therapeutic class			
Laxative	10 (9.0%)	8 (7.5%)	18 (8.3%)
PPI/ anti-h2	20 (18.0%)	18 (16.8%)	38 (17.4%)
Other Anti acid	0 (0%)	5 (4.7%)	5 (2.3%)
Anti diarrheal treatment	6 (5.4%)	3 (2.8%)	9 (4.1%)
Metoclopramide	2 (1.8%)	0 (0%)	2 (0.9%)
Paracetamol	4 (3.6%)	5 (4.7%)	9 (4.1%)
Morphinic	31 (27.9%)	29 (27.1%)	60 (27.5%)
Toxicity profile			
Asthenia	38 (34.2%)	25 (23.4%)	63 (28.9%)
Diarrhea	45 (40.5%)	30 (28.0%)	75 (34.4%)
Handfoot syndrom	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Other skin toxicity(without alopecia)	46 (41.4%)	32 (29.9%)	78 (35.8%)
Mucositis	12 (10.8%)	10 (9.3%)	22 (10.1%)
Hypertension	8 (7.2%)	6 (5.6%)	14 (6.4%)
Thyroid disorder	4 (3.6%)	2 (1.9%)	6 (2.8%)

Dans le tableau 5, nous pouvons voir que les patients des deux groupes de traitement ont un nombre médian de 3 comédications. Dans le groupe placebo, 70% des patients ont au moins un médicament avec un profil enzymatique à risque, vs. 64% dans le groupe régorafénib. Les patients dans le groupe placebo ont plus de comédications à risque d'interaction que dans le groupe régorafénib. Par exemple,

33% des comédications à baseline du groupe placebo sont des inhibiteurs du cytochrome p450 vs. 25% dans le groupe régorafénib, 12,6% des comédications sont inhibiteurs de la Pgp dans le groupe placebo vs. 4,7% dans le groupe régorafénib. Les comédications du groupe placebo sont plus susceptibles de donner une asthénie, des diarrhées, ou une toxicité cutanée par rapport aux traitements du groupe régorafénib. Au total, 17,4% des patients ont reçu un traitement par IPP ou anti H2 à baseline, et 27,5% sont sous morphinique en proportion équilibrée entre les deux groupes.

2. Survie sans progression (SSP)

Tableau 6. Résultats de survie sans progression selon le groupe de traitement et les comédications. Modèle multivarié ajusté sur le sexe, l'histologie (léiomyosarcome vs. autres), grade histologique, taux d'albumine (variable continue).

Characteristic	Progression/ Patients	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Treatment Group			<0.001		<0.001
Placebo	87/88	1 (ref)	0	1 (ref)	
Regorafenib	83/87	0.45 (0.33-0.62)		0.43 (0.30-0.61)	
Country			0.55		
France	159/163	1 (ref)			
Austria	11/12	0.83 (0.46-1.5)			
Cohort Group			0.73		
B : Leiomyosarcoma	55/56	1 (ref)			
C : Synovial sarcoma	25/27	1.12 (0.71-1.78)			
D : Other sarcoma	53/55	0.91 (0.62-1.33)			
E : Post pazopanib	37/37	1.12 (0.74-1.7)			
Sex			0.48		0.61
Female	99/101	1 (ref)		1 (ref)	
Male	71/74	1.11 (0.82-1.51)		1.09 (0.79-1.5)	
Age group			0.33		
≤53	60/62	1 (ref)			
>53 - ≤65	63/64	0.94 (0.66-1.34)			
>65	47/49	0.76 (0.52-1.11)			
OMS performance Status			0.001		
Grade 0	79/82	1 (ref)			
Grade 1/Grade2	90/92	1.73 (1.27-2.35)			
Missing	1				
Albuminemia at baseline(g/L)					
/5g		0.78 (0.66-0.93)	0.007	0.78 (0.65-0.93)	0.005
Albuminemia at baseline(g/L) Group			0.01		
≥35	133/138	1 (ref)			
<35	25/26	1.78 (1.16-2.74)			
Missing	11				
Tumor Histology --Leio vs other			0.78		0.64
Leiomyosarcoma	79/80	1 (ref)		1 (ref)	
Synovial sarcoma / Other sarcoma	91/95	1.04 (0.77-1.41)		1.08 (0.78-1.49)	
Histological grade			0.31		0.42
Grade 1/Grade2	66/68	1 (ref)		1 (ref)	
Grade 3	74/76	1.11 (0.8-1.54)		1.14 (0.82-1.6)	
Not documented	30/31	0.8 (0.52-1.23)		0.85 (0.54-1.33)	

Prior pazopanib			0.55	
No	128/132	1 (ref)		
Yes	42/43	1.11 (0.79-1.57)		
Comedication associated with CYP450 inhibitor			0.42	0.42
No	116/120	1 (ref)		1 (ref)
Yes	54/55	1.14 (0.83-1.57)		1.15 (0.82-1.61)
PGP inhibitor			0.34	0.53
No	153/158	1 (ref)		1 (ref)
Yes	17/17	1.28 (0.77-2.11)		1.18 (0.698-2)
OATP inhibitor			0.23	0.36
No	149/154	1 (ref)		1 (ref)
Yes	21/21	1.32 (0.83-2.09)		1.25 (0.77-2.02)
UGT inhibitor			0.51	0.84
No	150/155	1 (ref)		1 (ref)
Yes	20/20	1.17 (0.73-1.88)		1.05 (0.65-1.71)
UGT1a1 substrat			0.47	0.88
No	160/165	1 (ref)		1 (ref)
Yes	10/10	1.26 (0.67-2.4)		0.95 (0.48-1.87)
UGT1a9 substrat			0.997	0.73
No	115/119	1 (ref)		1 (ref)
Yes	55/56	1 (0.73-1.38)		0.94 (0.68-1.31)
protein-binding competitor			0.66	0.66
No	145/149	1 (ref)		1 (ref)
Yes	25/26	0.91 (0.6-1.38)		0.91 (0.58-1.41)
PGP substrat			0.18	0.30
No	127/132	1 (ref)		1 (ref)
Yes	43/43	1.27 (0.89-1.79)		1.21 (0.84-1.75)
cyp substrat			0.43	0.82
No	86/89	1 (ref)		1 (ref)
Yes	84/86	1.13 (0.84-1.52)		1.04 (0.76-1.41)
Laxative			0.54	0.69
No	156/161	1 (ref)		1 (ref)
Yes	14/14	1.19 (0.69-2.05)		1.12 (0.64-1.95)
PPI/ anti-h2			0.78	0.67
No	138/142	1 (ref)		1 (ref)
Yes	32/33	0.95 (0.65-1.39)		0.92 (0.62-1.36)
Other Anti acid			0.45	0.17
No	165/170	1 (ref)		1 (ref)
Yes	5/5	1.42 (0.58-3.47)		1.91 (0.75-4.87)
Anti diarrheal traitement			0.21	0.15
No	168/173	1 (ref)		1 (ref)
Yes	2/2	1.58 (0.77-3.23)		1.71 (0.82-3.55)
Metoclopramide			0.1	0.03
No	162/167	1 (ref)		1 (ref)
Yes	8/8	3.25 (0.8-13.24)		4.85 (1.12-20.97)

Paracetamol			0.43	0.34
No	162/167	1 (ref)		1 (ref)
Yes	8/8	0.75 (0.36-1.55)		0.69 (0.33-1.48)
Morphine			0.15	0.52
No	126/130	1 (ref)		1 (ref)
Yes	44/45	1.28 (0.91-1.81)		1.13 (0.78-1.64)

Dans le tableau 6, nous pouvons voir que les patients dans le groupe régorafénib ont une amélioration significative de la SSP par rapport aux patients dans le groupe placebo, que ce soit dans l'analyse univariée ou multivariée avec dans l'analyse multivariée un HR à 0,43 (0,30-0,61) $p < 0,001$. Il n'y a pas de différence significative retrouvée selon les groupes histologiques, le grade tumoral, la prise antérieure de pazopanib, le sexe, ou l'âge. Les patients ayant un statut OMS à 0 ont une meilleure SSP que les patients avec un statut OMS 1-2 avec un HR à 1,73 (1,27-2,35), $p = 0,001$. L'hypoalbuminémie apparaît comme un facteur pronostic défavorable avec en univarié un HR à 1,78 (1,16-2,74), $p = 0,01$ entre les groupes ≥ 35 g/L et les groupes < 35 g/L. Ce résultat est retrouvé dans l'analyse multivariée, avec le taux d'albumine en continu (/5g/L) : HR à 0,78 (0,65-0,93), $p = 0,005$.

Il n'y a pas de différence en SSP parmi les patients exposés ou non aux inhibiteurs du CYP450 3A4 ou chez les patients exposés aux autres traitements susceptibles de modifier le métabolisme enzymatique du régorafénib. Parmi les classes pharmacologiques étudiées, on retrouve une différence en SSP qui est non significative en univarié mais qui devient statistiquement significative en multivarié chez les patients prenant du métoprolol, avec un HR à 4,85 (1,12-20,97) $p = 0,03$. Il n'y avait pas d'autre différence en SSP retrouvée selon la classe pharmacologique, que ce soit avec les morphiniques (HR 1,13, [0,78-1,64] $p = 0,52$), ou avec les IPP et les anti H2 (HR 0,92 [0,62-1,36] $p = 0,67$) ou avec les autres classes pharmacologiques.

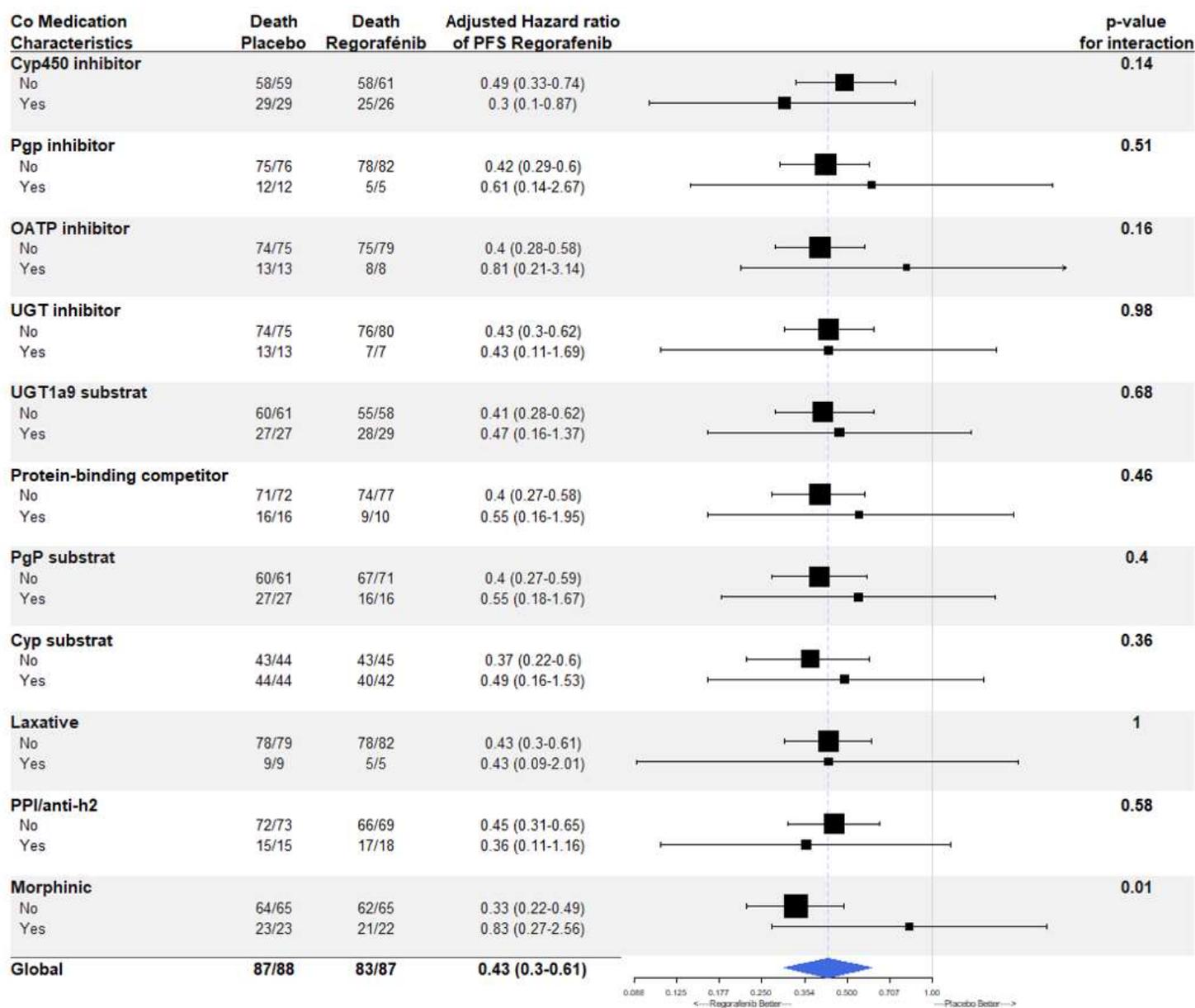
Concernant les analyses d'interaction pour la SSP (Figure 1), il n'y a pas d'interaction retrouvée entre le régorafénib et les médicaments modifiant le métabolisme enzymatique. On peut retrouver une tendance non significative à l'interaction si on prend comme exemple les inhibiteurs du CYP 450 3A4 avec un HR à 0,3 (0,1-0,87) chez les patients exposés, et un HR à 0,49 (0,33-0,74) chez les non exposés ($p = 0,14$). On retrouve également une tendance non significative à l'interaction avec les inhibiteurs de OATP avec un HR à 0,81 (0,21-3,14) et 0,4 (0,28-0,58), respectivement pour les patients exposés à des inhibiteurs de OATP et ceux non exposés ($p = 0,16$).

Une interaction significative est retrouvée concernant la SSP obtenue avec le régorafénib chez les patients sous morphiniques avec un HR à 0,83 (0,27-2,56) chez les patients exposés au morphiniques et 0,33 (0,22-0,49) chez les patients non

exposés ($p=0.01$), suggérant une interaction négative sur la SSP entre les morphiniques et l'activité du régorafénib.

Le tableau présentant les taux de survie sans progression et le taux de survie globale à 3 mois, 6 mois et 9 mois est présenté en annexe (tableau 10), ainsi que les courbes de Kaplan-Meier correspondantes (figures 4 et 5).

Figure 1. Forest Plot décrivant les interactions pouvant influencer le taux de survie sans progression en fonction des différents profils d'interactions, dans un modèle multivarié ajusté sur le sexe, l'histologie (léiomyosarcome vs. autres), grade histologique, taux d'albumine (variable continue).



3. Survie globale

Tableau 7. Résultats de survie globale, sans analyse d'interaction, selon le groupe de traitement et les comédications. Modèle multivarié ajusté sur le sexe, l'histologie (léiomyosarcome vs. autres), grade histologique, taux d'albumine (variable continue).

Characteristic	Deaths/ Patients	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		HR (95%CI)	P-value	HR (95%CI)	P-value
Treatment Group			0.09		0.24
Placebo	86/88	1 (ref)		1 (ref)	
Regorafenib	82/87	0.77 (0.57 - 1.04)		0.82 (0.60 - 1.14)	
Country			0.08		
France	159/163	1 (ref)			
Austria	9/12	0.55 (0.28 - 1.07)			
Cohort Group			0.78		
B : Leimyosarcoma	55/56	1 (ref)			
C : Synovial sarcoma	27/27	1.22 (0.77 - 1.93)			
D : Other sarcoma	51/55	1.19 (0.81 - 1.76)			
E :Post pazopanib	35/37	1.12 (0.73 - 1.72)			
Sex			0.74		0.58
Female	96/101	1 (ref)		1 (ref)	
Male	72/74	1.05 (0.78 - 1.43)		0.91 (0.65 - 1.28)	
Age group			0.45		
≤53	59/62	1 (ref)			
>53 - ≤65	62/64	1.26 (0.88 - 1.8)			
>65	49/49	1.17 (0.79 - 1.71)			
OMS performance Status			<0.001		
Grade 0	76/82	1 (ref)			
Grade 1/Grade2	91/92	2.29 (1.66 - 3.16)			
Missing	1				
Albuminemia at baseline(g/L)					
/5g		0.62 (0.52-0.75)	<0.001	0.60 (0.5-0.73)	<0.001
Albuminemia at baseline(g/L) Group			<0.001		
≥35	133/138	1 (ref)			
<35	25/26	3.04 (1.94 - 4.76)			
Missing	11				
Tumor Histology --Leio vs other			0.18		0.05
Leiomyosarcoma	77/80	1 (ref)		1 (ref)	
Synovial sarcoma / Other sarcoma	91/95	1.24 (0.91 - 1.68)		1.42 (1- 2)	
Histological grade			0.09		0.07
Grade 1/Grade2		1 (ref)		1 (ref)	
Grade 3		1.45 (1.03 - 2.03)		1.47 (1.04 - 2.07)	
Not documented		1.07 (0.69 - 1.67)		1.16 (0.73 - 1.83)	

Prior pazopanib				0.75	
No	127/132	1 (ref)			
Yes	41/43	1.06 (0.74 - 1.51)			
Comedication associated with					
CYP450 inhibitor				0.82	0.89
No	116/120	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	52/55	0.96 (0.69 - 1.34)		1.02 (0.728 - 1.44)	
PGP inhibitor				0.61	0.7
No	151/158	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	17/17	1.14 (0.69 - 1.9)		1.11 (0.652 - 1.88)	
OATP inhibitor				0.05	0.06
No	148/154	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	20/21	1.62 (1 - 2.61)		1.6 (0.971 - 2.64)	
UGT inhibitor				0.08	0.49
No	149/155	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	19/20	1.54 (0.95 - 2.49)		1.2 (0.715 - 2)	
UGT1a1 substrat				0.87	0.46
No	159/165	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	9/10	1.06 (0.53 - 2.1)		0.76 (0.374 - 1.56)	
UGT1a9 substrat				0.06	0.15
No	115/119	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	53/56	1.37 (0.99 - 1.91)		1.28 (0.914 - 1.8)	
protein-binding competitor				0.27	0.29
No	144/149	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	24/26	0.78 (0.51 - 1.21)		0.79 (0.50 - 1.23)	
PGP substrat				0.02	0.03
No	128/132	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	40/43	1.53 (1.07 - 2.19)		1.5 (1.03 - 2.19)	
CYP substrat				0.67	0.99
No	87/89	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	81/86	1.07 (0.79 - 1.45)		1 (0.73 - 1.37)	
Laxative				0.04	0.2
No	154/161	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	14/14	1.76 (1.01 - 3.06)		1.45 (0.82 - 2.55)	
PPI/ anti-h2				0.32	0.47
No	137/142	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	31/33	0.82 (0.56 - 1.21)		0.86 (0.58 - 1.29)	
Other Anti acid				0.56	0.87
No	163/170	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	5/5	0.77 (0.31 - 1.87)		1.08 (0.43 - 2.74)	
Anti diarrheal treatment				0.1	0.39
No	160/167	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	8/8	3.3 (0.81 - 13.48)		1.9 (0.44 - 8.21)	
Metoclopramide				0.1	0.07
No	166/173	1 (ref)		1 (ref)	
Yes	2/2	1.83 (0.89 - 3.76)		1.97 (0.94 - 4.09)	

Paracetamol			0.92	0.67
No	161/167	1 (ref)		1 (ref)
Yes	7/8	0.96 (0.45 - 2.06)		0.85 (0.40 - 1.84)
Morphine			<0.01	0.002
No	125/130	1 (ref)		1 (ref)
Yes	43/45	2.05 (1.44 - 2.9)		1.83 (1.24 - 2.7)

Dans le tableau 7, nous pouvons voir qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative en survie globale entre les groupes régorafénib et placebo, que ce soit en analyse univariée ou multivariée : HR 0,82 (0,60 – 1,14) $p=0,24$. Le statut OMS 1-2 est retrouvé comme un facteur pronostic péjoratif significatif par rapport aux patients OMS 0 avec un HR à 2,29 (1,66-3,16) $p < 0,001$, de la même façon que le taux d'albumine (HR 3,04 (1,94-4,76) $p < 0,001$). Parmi les groupes histologiques, les patients avec un sarcome autre qu'un léiomyosarcome ont une moins bonne survie globale par rapport aux léiomyosarcomes (HR 1,42 [1-2] $p=0,05$). Il n'y a pas de différence significative retrouvée sur la survie globale en fonction du grade histologique, du sexe, de l'âge, de l'exposition antérieure au pazopanib.

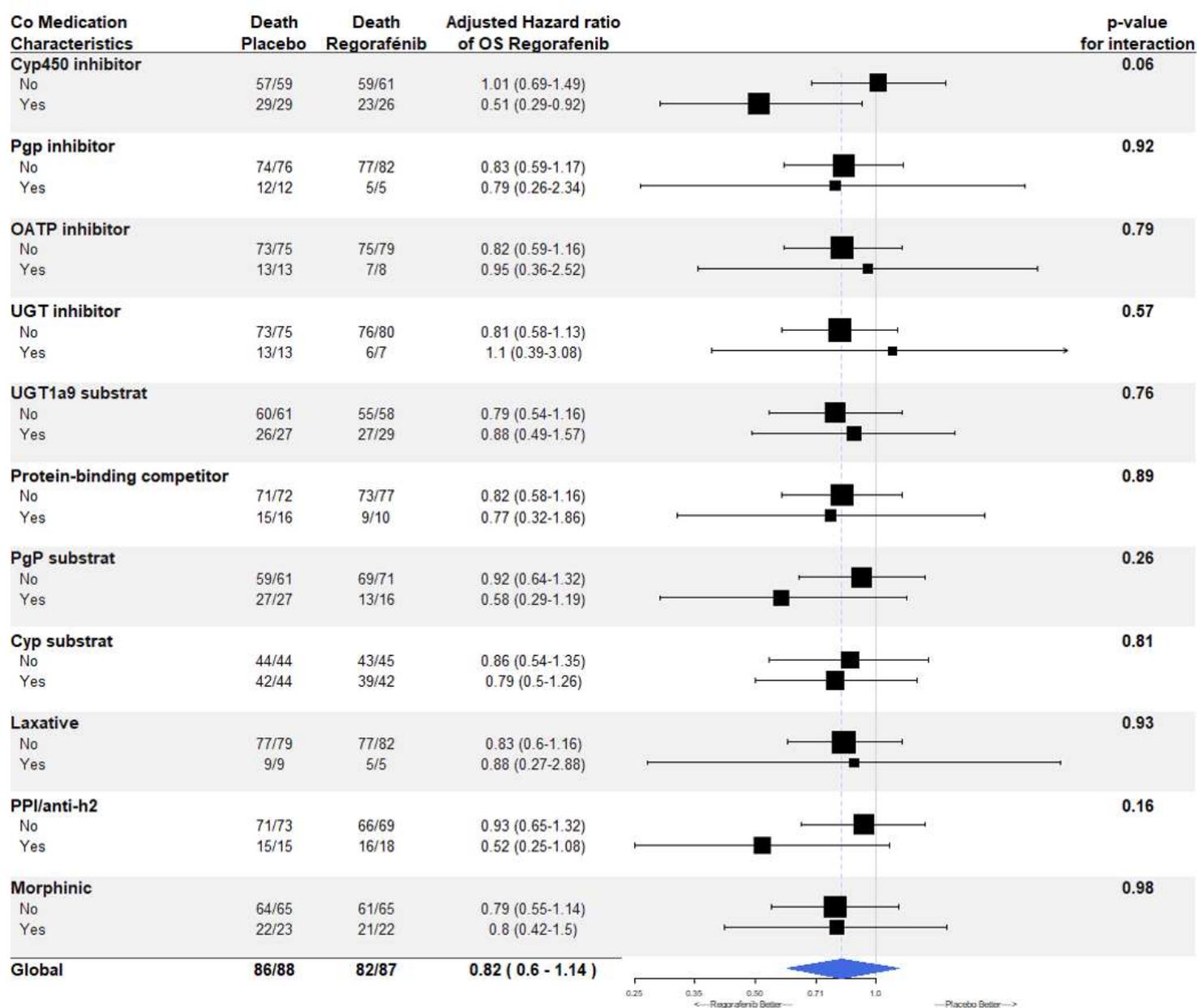
Dans l'analyse univariée, les patients prenant un inhibiteur de l'OATP ont une survie globale significativement moins bonne, mais ce résultat n'est pas significatif en analyse multivariée (HR 1,6 [0,97-2,64] $p=0,06$). Les patients qui prennent un substrat de la P-gp ont une survie globale moins bonne que ceux qui n'en prennent pas, également après ajustement, avec un HR à 1,5 (1,03-2,19) $p=0,03$. On ne retrouve pas d'autre différence significative sur la survie globale parmi les groupes de médicaments modifiant le profil enzymatique, notamment avec les inhibiteurs du CYP 3A4.

Les patients ayant un traitement par morphinique à baseline ont un risque augmenté de décès par rapport aux patients sans morphiniques avec un HR à 1,83 (1,24-2,70) $p=0,002$. Les patients prenant un traitement par laxatifs ont une moins bonne survie globale que les patients n'en prenant pas, mais ce résultat n'est pas significatif après ajustement. Il n'y a pas de différence significative en survie globale entre les patients prenant un IPP/anti histaminique de type 2 (anti H2), ni chez les patients prenant d'autres anti-acides, de même que pour les patients prenant du métoprolol, des traitements antidiarrhéiques, ou du paracétamol.

Parmi les analyses d'interaction en survie globale (Figure 2), on observe avec le régorafénib, chez les patients traités par inhibiteurs du CYP 450 3A4, une tendance significative avec une meilleure survie globale par rapport aux patients non exposés ($p=0,06$) suggérant la présence d'une interaction (HR à 0,51 [0,29-0,92] dans le groupe prenant des inhibiteurs et 1,01 [0,69-1,49] dans le groupe n'en prenant pas).

Il n'y a pas d'interaction significative retrouvée entre le régorafénib et les autres co-prescriptions, que ce soient les médicaments modifiant l'activité enzymatique ou les différentes classes pharmacologiques étudiées. On observe une interaction non significative chez les patients prenant un IPP ou anti H2 avec une amélioration non significative de la survie chez les patients prenant ces traitements par rapport à ceux n'en prenant pas (HR sans IPP à 0,93 [0,65-1,32] et HR avec IPP à 0,52 [0,25-1,08], $p=0.16$). Il n'y a pas d'interaction observée chez les patients prenant des morphiniques.

Figure 2. Forest Plot montrant les interactions pouvant influencer la survie globale en fonction des différents profils d'interactions, dans un modèle multivarié ajusté sur le sexe, l'histologie (léiomyosarcome vs autres), grade histologique, taux d'albumine (variable continue).



4. Toxicités

Tableau 8 : Effets indésirables par groupe de traitement avant cross-over

Adverse events	Placebo (N=111)		Regorafénib (N=107)	
	Any grade (≥1)	≥2	Any grade (≥1)	≥2
Asthenia	33(30%)	21(19%)	73(68%)	44(41%)
Diarrhea	9(8%)	4(4%)	52(48%)	24(22%)
Handfoot syndrom	1(1%)	0(0%)	47(44%)	30(28%)
Hypertension	4(5%)	3(3%)	34(32%)	29(27%)
Mucositis	5(5%)	0(0%)	48(44%)	24(22%)
Other skin toxicity (without alopecia)	4(4%)	1(1%)	23(21%)	8(8%)
Thyroid disorder	2(2%)	2(2%)	13(12%)	9(8%)

Seul le paramètre « asthénie » a pu être inclus dans les analyses d'interactions compte tenu du faible nombre d'événements (survenue de toxicité) pour les autres paramètres de toxicité étudiés. Dans cette analyse, le régorafénib présente un risque supérieur de survenue d'asthénie \geq grade 2 par rapport au placebo avec un HR à 3,37 (1,75-6,49) $p < 0,001$ en analyse multivariée. Pour l'effet indésirable « asthénie \geq grade 2 », on ne retrouve pas d'interaction significative entre les comédications susceptibles de donner une asthénie, et le traitement par régorafénib, mais seulement une tendance non significative avec un HR à 2,56 (1,19-5,5) pour les patients ne prenant pas de traitement susceptible de donner une asthénie, et un HR à 6,95 (2,02-23,95) pour les patients prenant des traitements asthénisants ($p=0.17$).

Concernant les morphiniques, il existe un risque significatif de survenue d'une asthénie pour les patients sous morphiniques avec un HR à 2,11 (1,07-4,17), $p=0,03$. Une interaction apparaît significative avec le régorafénib sur la survenue d'une asthénie, avec une P-value de l'interaction significative à 0,02, dans le sens inattendu ; c'est-à-dire que les patients prenant des morphiniques seraient moins à risque d'asthénie en cas d'association avec le régorafénib. Si on regarde les effectifs, les patients ne prenant pas de morphiniques ont beaucoup plus de risque d'asthénie en prenant du régorafénib (HR 6,16 [2,27-14,76]), mais les patients prenant des morphiniques présentent un risque d'asthénie non majoré par le régorafénib (HR 1,12 [0,37-3,34]).

Concernant la prise de substrat de la P-gp, il n'y a pas de différence significative sur la survenue d'asthénie chez les patients prenant ces traitements avec un HR à 0,75 (0,36-1,58) $p=0,45$. Cependant, on retrouve une interaction significative sur l'asthénie pour les patients prenant un substrat de la P-gp et le régorafénib ($p=0,09$) avec un HR à 4,63 [2,11-10,18] pour les patients ne prenant pas de substrat de la P-gp, et à 1,2 [0,31-4,73] pour les patients qui en prennent. Il n'y a pas d'autre groupe

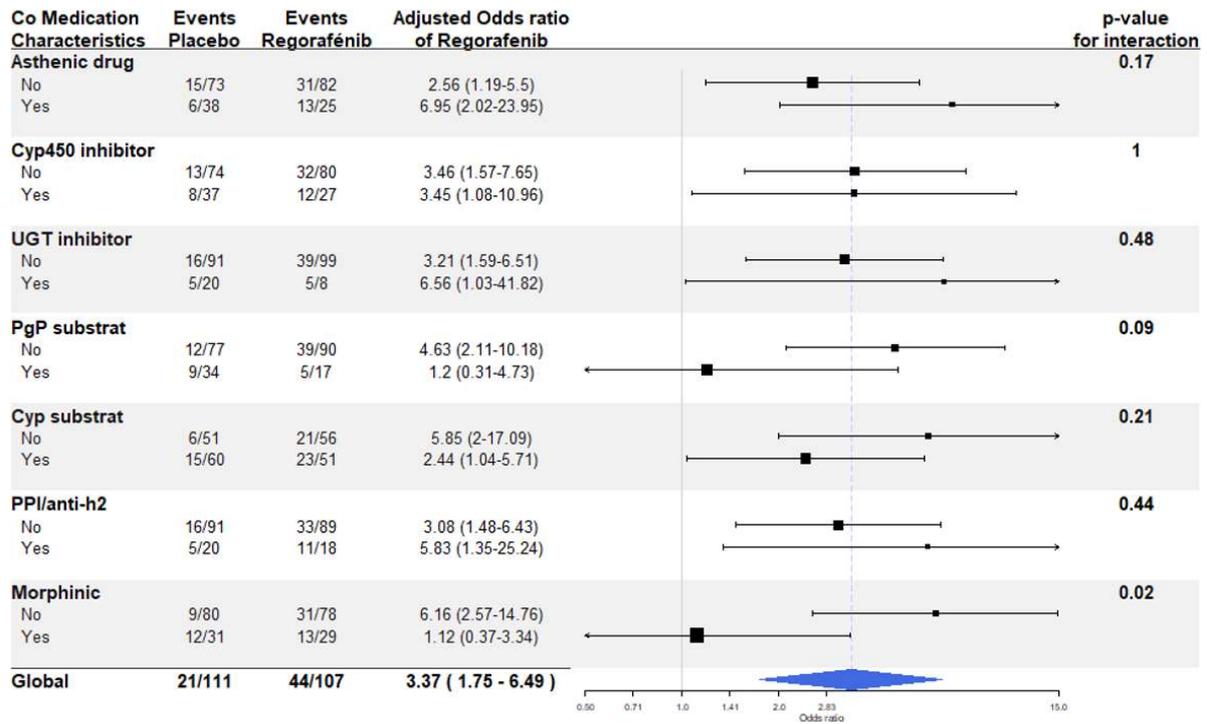
de traitement analysé plus à risque d'asthénie et il n'y a pas d'autre interaction retrouvée avec le régorafénib sur le paramètre asthénie.

Les patients prenant un traitement susceptible de donner des diarrhées n'avaient pas de risque augmenté de survenue de diarrhée dans cette étude (groupe régorafénib ou placebo confondus) avec un HR à 1,12 (0,48-2,61) ($p=0,79$). En revanche, les patients prenant un traitement par IPP/anti H2 présentaient un risque augmenté de survenue de diarrhées avec un HR à 2,51 (1,01-6,21) $p=0,05$. Les analyses d'interaction avec le régorafénib n'ont pas pu être réalisées pour le paramètre « diarrhées » compte tenu du faible nombre d'événement dans chaque groupe de comédication analysé.

Concernant le risque de mucite ou d'HTA, il n'y a pas assez de traitement susceptible de donner une HTA ou une mucite parmi les comédications pour conclure à une augmentation du risque de ces toxicités. Il n'y a pas de groupe de traitement retrouvé comme plus à risque de donner une HTA ou une mucite (que ce soit avec le placebo ou le régorafénib).

Les tableaux montrant le risque d'asthénie, de diarrhées, d'HTA et de mucite, sans analyse d'interaction, avec modèle uni et multivariés, sont présentés en annexe (tableaux 11, 12, 13 et 14).

Figure 3. Forrest Plot du risque d'asthénie \geq grade 2 en fonction de l'interaction avec le régorafénib, dans l'analyse multivariée, ajustée sur le sexe, l'âge et le taux d'albumine en variable continue



VIII. Discussion

Concernant l'impact sur l'efficacité, après ajustement sur le sexe, l'histologie, le grade et le taux d'albumine notre étude retrouve une interaction délétère avec les morphiniques avec un moindre bénéfice du régorafénib sur la SSP chez les patients prenant des morphiniques par rapport à ceux qui n'en prennent pas ($p=0,01$). La première hypothèse est que les patients prenant de la morphine présentent une maladie potentiellement plus agressive. Cet effet est retrouvé uniquement dans l'analyse d'interaction et n'est pas retrouvé dans l'analyse multivariée regroupant tous les patients (régorafénib et placebo), suggérant la présence d'une interaction entre la morphine et le régorafénib. Ce type d'interaction n'a jamais été décrit dans la littérature auparavant.

Cette interaction n'était pas retrouvée concernant l'analyse de la SG ($p=0,98$), mais pour rappel 80% des patients du groupe placebo recevaient le régorafénib à progression.

Par ailleurs, on observait une tendance à l'interaction mais non significative avec les inhibiteurs du CYP 3A4, avec un effet potentiellement bénéfique sur la SSP chez les patients prenant des inhibiteurs par rapport à ceux n'en prenant pas. ($p=0,14$). L'interaction était significative pour la SG, avec une amélioration de la survie en cas de prise d'inhibiteurs du CYP3A4 en association avec le régorafénib ($p=0,06$). Ceci peut s'expliquer par l'augmentation du taux sérique du régorafénib par inhibition de son métabolisme. En effet, malgré la prescription à dose fixe, il a été montré que certains inhibiteurs de tyrosine kinase ont une activité anti tumorale dose dépendants comme le sunitinib (82) et le pazopanib (83) dans les cancers du rein métastatiques, par exemple. Concernant le régorafénib, une étude d'escalade de dose dans le cancer colo-rectal ne retrouvait pas d'effet positif sur la SSP ou la SG (84). Cependant, comme décrit dans l'introduction, les métabolites du régorafénib ont également une activité anti-tumorale. Enfin, les effets sur la survie globale sont difficilement interprétables car 80% des patients du groupe placebo recevaient du régorafénib en cross-over après progression. (85)

Concernant les inhibiteurs de l'OATP, on retrouve un effet potentiellement délétère chez les patients exposés, en association au régorafénib avec une interaction non significative pour la SSP ($p=0,16$). On ne retrouvait pas d'interaction concernant la SG. Ce résultat est paradoxal avec les résultats obtenus avec les inhibiteurs du CYP 3A4 car l'effet attendu des inhibiteurs de l'OATP est d'augmenter la concentration sérique de la molécule substrat.

Contrairement aux multiples données de la littérature sur l'effet des IPP et anti H2 sur l'absorption des inhibiteurs de tyrosine kinase, nous n'avons pas retrouvé d'interaction en cas d'association IPP/anti-H2 et régorafénib en SSP ($p=0,58$) et une tendance non significative en faveur de l'association en SG ($p=0,16$). Ces résultats

sont concordants avec les résultats de l'étude pharmacologique présentés en introduction (4).

On met en évidence une diminution de la SSP avec la prise de métoprolol non retrouvée en survie globale. Ce résultat n'était pas retrouvé dans les analyses d'interaction car il y avait trop peu de patients dans chaque groupe. Compte tenu des données de la littérature sur les interactions avec le métoprolol, il est difficile de rattacher cette interaction à l'effet seul du métoprolol (pour rappel pris à baseline). Les patients sujets aux nausées ou vomissements à baseline (avant le début du régorafénib), et prenant du métoprolol, ont potentiellement eu une moins bonne observance du régorafénib. On peut, par ailleurs, émettre l'hypothèse d'une diminution de l'absorption du traitement via l'effet prokinétique du métoprolol.

En ce qui concerne l'analyse de l'impact des comédications sur la survenue de toxicité sous régorafénib, étant donné le faible nombre d'événements, seule l'analyse de l'interaction pour le paramètre « asthénie » a pu être réalisée. On retrouve une interaction significative avec une majoration du risque d'asthénie en cas d'association avec des traitements substrats de la P-gp ($p=0,09$) et une tendance en cas de prise de traitements asthéniant ($p=0,17$).

Par ailleurs, on retrouve une interaction significative, avec une diminution du risque d'asthénie en cas d'association avec la morphine ($p=0,02$). Ce résultat est inattendu. L'analyse sur une plus large cohorte de patients permettra de le confirmer ou de l'infirmer.

Sans analyse d'interaction, on note tout de même une augmentation du risque de diarrhées en cas d'association des IPP avec le régorafénib.

Les limites de cette étude sont nombreuses. De multiples analyses statistiques ont été réalisées de façon exploratoire, avec un faible nombre de sujets ou d'événements dans chaque groupe, sans hypothèses statistiques a priori, ce qui rend l'interprétation difficile.

Les patients ayant le plus de risque d'interaction médicamenteuse n'ont pas été inclus dans l'étude : patients sous antirétroviraux (VIH), patients co-morbides en moins bon état général avec potentiellement plus de comédications, patients insuffisants rénaux ou hépatiques.

Par ailleurs, certaines molécules n'ont pas le même métabolisme en fonction de leur exposition. Par exemple, l'inhibition de l'OATP 1B1 est substrat dépendant, c'est-à-dire qu'on ne retrouve pas le même potentiel inhibiteur suivant les substrats de OATP1B1, il est donc difficile de mesurer un effet sur un groupe de médicaments regroupés. (18)

De plus, on remarque que très peu de patients prenaient du paracétamol à baseline. Il y a une probable sous-estimation des auto-médications non déclarées. De plus, notre analyse a été réalisée à baseline et n'a donc pas pris en compte les traitements symptomatiques instaurés en cas de toxicité du régorafénib.

Enfin, l'analyse des toxicités n'a été que partielle étant donné le faible nombre d'événements dans chaque groupe.

Cependant, à notre connaissance, notre travail est une des premières études à analyser l'intégralité des co-prescriptions en association avec un inhibiteur de tyrosine kinase. Il a permis d'identifier des groupes de traitement à risque d'interaction qui pourront faire l'objet d'une vigilance plus particulière, comme par exemple la morphine. Nos résultats sont rassurant quant à l'interaction avec les IPP par exemple.

Par ailleurs, il s'agit ici d'une étude ancillaire de données prospectives.

Dans la littérature, parmi les interactions médicamenteuses connues, on retrouve uniquement l'analyse des interactions concernant une molécule ou une famille de traitements (ex :IPP). Il s'agit habituellement d'analyser si cette molécule ou cette famille de traitements est responsable d'une interaction précise et donc unique, contrairement à notre étude qui s'attache à analyser de multiples interactions pouvant avoir lieu aux différentes étapes de la pharmacocinétique.

L'étude de Taguchi et al. retrouve une très grande variabilité dans la concentration sérique en régorafénib. (86) En effet, au-delà des interactions, la pharmacocinétique du régorafénib peut être influencée par de nombreux facteurs comme l'insuffisance rénale ou hépatique, le poids, la présence de pathologies digestives modifiant l'absorption, la dénutrition protéino-énergétique, ou même la variabilité génétique individuelle sur les différentes voies du métabolisme. Malgré cette grande variabilité, tous les patients reçoivent la même dose à l'initiation du traitement. De plus, il s'agit d'un traitement avec une marge thérapeutique étroite, avec un dosage qui devrait être individualisé pour obtenir la meilleure efficacité avec le moins de toxicité possible. Il y aurait donc un intérêt à monitorer les taux sanguins de régorafénib pour pouvoir surveiller de façon rapprochée les patients dans les situations à risque d'interaction.

IX. Conclusion

Le régorafénib est un inhibiteur de tyrosine kinase qui peut être sujet aux interactions médicamenteuses. Celles-ci sont souvent décrites dans des études de pharmacologie mais leur impact en clinique est rarement analysé. Malgré les différents biais retrouvés dans notre étude et des analyses menées de façon purement exploratoires, nous avons pu identifier des molécules à risque d'interaction sur l'efficacité antitumorale, que ce soit avec la morphine, ou des agents du métabolisme (inhibiteurs du CYP 3A4, inhibiteurs de OATP), nécessitant une vigilance particulière lors de leur prescription en association avec le régorafénib. Ceci pourrait reposer sur un suivi thérapeutique pharmacologique afin de maîtriser au mieux le bon dosage de ce traitement, notamment en cas de situation à risque. La confirmation de ces résultats sur une cohorte de patients plus importante est nécessaire et sera réalisée dans le cadre d'une analyse poolée des données des études REGOSARC et REGOBONE.

X. Bibliographie :

1. Gougis P, Palmieri L-J, Funck-Brentano C, Paci A, Flippot R, Mir O, et al. Major pitfalls of protein kinase inhibitors prescription: A review of their clinical pharmacology for daily use. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. sept 2019;141:112-24.
2. Murakami T. Absorption sites of orally administered drugs in the small intestine. *Expert Opin Drug Discov*. déc 2017;12(12):1219-32.
3. Willemsen AECAB, Lubberman FJE, Tol J, Gerritsen WR, van Herpen CML, van Erp NP. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors. *Drug Discov Today*. 2016;21(6):962-76.
4. Man FM, Hussaarts KGAM, With M, Oomen-de Hoop E, Bruijn P, Halteren HK, et al. Influence of the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole on the Bioavailability of Regorafenib: A Randomized Crossover Pharmacokinetic Study. *Clin Pharmacol Ther*. juin 2019;105(6):1456-61.
5. Mir O, Touati N, Lia M, Litière S, Le Cesne A, Sleijfer S, et al. Impact of Concomitant Administration of Gastric Acid-Suppressive Agents and Pazopanib on Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma Patients Treated within the EORTC 62043/62072 Trials. *Clin Cancer Res*. 1 mars 2019;25(5):1479-85.
6. Ha VH, Ngo M, Chu MP, Ghosh S, Sawyer MB, Chambers CR. Does gastric acid suppression affect sunitinib efficacy in patients with advanced or metastatic renal cell cancer? *J Oncol Pharm Pract*. juin 2015;21(3):194-200.
7. Chu MP, Ghosh S, Chambers CR, Basappa N, Butts CA, Chu Q, et al. Gastric Acid Suppression Is Associated With Decreased Erlotinib Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*. janv 2015;16(1):33-9.
8. Yin OQP, Gallagher N, Fischer D, Demirhan E, Zhou W, Golor G, et al. Effect of the Proton Pump Inhibitor Esomeprazole on the Oral Absorption and Pharmacokinetics of Nilotinib. *The Journal of Clinical Pharmacology*. août 2010;50(8):960-7.
9. Eley T, Luo FR, Agrawal S, Sanil A, Manning J, Li T, et al. Phase I Study of the Effect of Gastric Acid pH Modulators on the Bioavailability of Oral Dasatinib in Healthy Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2009;49(6):700-9.
10. Greiff JMC, Rowbotham D. Pharmacokinetic Drug Interactions with Gastrointestinal Motility Modifying Agents: Clinical Pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics*. déc 1994;27(6):447-61.
11. Litou C, Effinger A, Kostewicz ES, Box KJ, Fotaki N, Dressman JB. Effects of medicines used to treat gastrointestinal diseases on the pharmacokinetics of coadministered drugs: a PEARRL Review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2019;71(4):643-73.
12. Schmidt S, Gonzalez D, Derendorf H. Significance of Protein Binding in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. mars 2010;99(3):1107-22.

13. Hochman J, Tang C, Prueksaritanont T. Drug-drug interactions related to altered absorption and plasma protein binding: theoretical and regulatory considerations, and an industry perspective. *J Pharm Sci.* mars 2015;104(3):916-29.
14. D'Arcy PF, McElnay JC. Drug interactions involving the displacement of drugs from plasma protein and tissue binding sites. *Pharmacology & Therapeutics.* 1 janv 1982;17(2):211-20.
15. Heuberger J, Schmidt S, Derendorf H. When is Protein Binding Important?*. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1 sept 2013;102(9):3458-67.
16. FDA CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEW(S) FOR REGORAFENIB.
17. Liu X. Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions and Their Significance. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1141:241-91.
18. Maia RC, Vasconcelos FC, Souza PS, Rumjanek VM. Towards Comprehension of the ABCB1/P-Glycoprotein Role in Chronic Myeloid Leukemia. *Molecules.* 7 janv 2018;23(1).
19. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev.* 21 janv 2003;55(1):53-81.
20. Umeyama Y, Fujioka Y, Okuda T. Clarification of P-glycoprotein inhibition-related drug-drug interaction risks based on a literature search of the clinical information. *Xenobiotica.* déc 2014;44(12):1135-44.
21. Fujita K, Masuo Y, Yamazaki E, Shibutani T, Kubota Y, Nakamichi N, et al. Involvement of the Transporters P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein in Dermal Distribution of the Multikinase Inhibitor Regorafenib and Its Active Metabolites. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* sept 2017;106(9):2632-41.
22. Kort A, Durmus S, Sparidans RW, Wagenaar E, Beijnen JH, Schinkel AH. Brain and Testis Accumulation of Regorafenib is Restricted by Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) and P-glycoprotein (P-GP/ABCB1). *Pharm Res.* juill 2015;32(7):2205-16.
23. Lund M, Petersen TS, Dalhoff KP. Clinical Implications of P-Glycoprotein Modulation in Drug-Drug Interactions. *Drugs.* mai 2017;77(8):859-83.
24. Fu Q, Chen M, Anderson JT, Sun X, Hu S, Sparreboom A, et al. Interaction Between Sex and Organic Anion-Transporting Polypeptide 1b2 on the Pharmacokinetics of Regorafenib and Its Metabolites Regorafenib-N-Oxide and Regorafenib-Glucuronide in Mice. *Clin Transl Sci.* juill 2019;12(4):400-7.
25. Ohya H, Shibayama Y, Ogura J, Narumi K, Kobayashi M, Iseki K. Regorafenib Is Transported by the Organic Anion Transporter 1B1 and the Multidrug Resistance Protein 2. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 2015;38(4):582-6.
26. Maeda A, Irie K, Ando H, Hasegawa A, Taniguchi H, Kadowaki S, et al. Associations among regorafenib concentrations, severe adverse reactions, and ABCG2 and OATP1B1 polymorphisms. *Cancer Chemother Pharmacol.* janv 2019;83(1):107-13.

27. Koide H, Tsujimoto M, Takeuchi A, Tanaka M, Ikegami Y, Tagami M, et al. Substrate-dependent effects of molecular-targeted anticancer agents on activity of organic anion transporting polypeptide 1B1. *Xenobiotica*. 3 oct 2018;48(10):1059-71.
28. Zopf D, Fichtner I, Bhargava A, Steinke W, Thierauch K-H, Diefenbach K, et al. Pharmacologic activity and pharmacokinetics of metabolites of regorafenib in preclinical models. *Cancer Medicine*. 2016;5(11):3176-85.
29. Tan AR, Gibbon DG, Stein MN, Lindquist D, Edenfield JW, Martin JC, et al. Effects of ketoconazole and esomeprazole on the pharmacokinetics of pazopanib in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol*. juin 2013;71(6):1635-43.
30. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. [cité 23 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ddi-predictor.org/>
31. Rowland A, Miners JO, Mackenzie PI. The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. juin 2013;45(6):1121-32.
32. Miners JO, Chau N, Rowland A, Burns K, McKinnon RA, Mackenzie PI, et al. Inhibition of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes by lapatinib, pazopanib, regorafenib and sorafenib: Implications for hyperbilirubinemia. *Biochemical Pharmacology*. 01 2017;129:85-95.
33. Tlemsani C, Huillard O, Arrondeau J, Boudou-Rouquette P, Cessot A, Blanchet B, et al. Effect of glucuronidation on transport and tissue accumulation of tyrosine kinase inhibitors: consequences for the clinical management of sorafenib and regorafenib. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. mai 2015;11(5):785-94.
34. Boudou-Rouquette P, Narjoz C, Golmard JL, Thomas-Schoemann A, Mir O, Taieb F, et al. Early Sorafenib-Induced Toxicity Is Associated with Drug Exposure and UGT1A9 Genetic Polymorphism in Patients with Solid Tumors: A Preliminary Study. *PLOS ONE*. 13 août 2012;7(8):e42875.
35. Kiang TKL, Ensom MHH, Chang TKH. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacology & Therapeutics*. 1 avr 2005;106(1):97-132.
36. MacKichan JJ. Protein Binding Drug Displacement Interactions. *Clin-Pharmacokinet*. 1 févr 1989;16(2):65-73.
37. Rolan PE. Plasma protein binding displacement interactions—why are they still regarded as clinically important? *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1994;37(2):125-8.
38. Otagiri M. A Molecular Functional Study on the Interactions of Drugs with Plasma Proteins. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2005;20(5):309-23.
39. Tiwari AK, Sodani K, Wang S-R, Kuang Y-H, Ashby CR, Chen X, et al. Nilotinib (AMN107, Tassigna) reverses multidrug resistance by inhibiting the activity of the ABCB1/Pgp and ABCG2/BCRP/MXR transporters. *Biochem Pharmacol*. 15 juill 2009;78(2):153-61.
40. Kawahara H, Noguchi K, Katayama K, Mitsuhashi J, Sugimoto Y. Pharmacological interaction with sunitinib is abolished by a germ-line mutation (1291T>C) of BCRP/ABCG2 gene. *Cancer Sci*. juin 2010;101(6):1493-500.

41. Joukoff S. Nouvelles recommandations sur les études pharmacocinétiques d'interactions médicamenteuses. Université Paul Sabatier, Toulouse. févr 2016;
42. Uchaipichat V, Raungrut P, Chau N, Janchawee B, Evans AM, Miners JO. Effects of Ketamine on Human UDP-Glucuronosyltransferases In Vitro Predict Potential Drug-Drug Interactions Arising from Ketamine Inhibition of Codeine and Morphine Glucuronidation. *Drug Metab Dispos.* 1 août 2011;39(8):1324-8.
43. Raungrut P, Uchaipichat V, Elliot DJ, Janchawee B, Somogyi AA, Miners JO. In Vitro–In Vivo Extrapolation Predicts Drug–Drug Interactions Arising from Inhibition of Codeine Glucuronidation by Dextropropoxyphene, Fluconazole, Ketoconazole, and Methadone in Humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 août 2010;334(2):609-18.
44. Miners JO, Polasek TM, Mackenzie PI, Knights KM. The In Vitro Characterization of Inhibitory Drug–Drug Interactions Involving UDP-Glucuronosyltransferase. In: Pang KS, Rodrigues AD, Peter RM, éditeurs. *Enzyme- and Transporter-Based Drug-Drug Interactions: Progress and Future Challenges* [Internet]. New York, NY: Springer; 2010 [cité 19 mars 2021]. p. 217-36. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0840-7_8
45. Siebenhuener K, Eschmann E, Kienast A, Schneider D, Minder CE, Saller R, et al. Chronic Pain: How Challenging Are DDIs in the Analgesic Treatment of Inpatients with Multiple Chronic Conditions? *PLoS One.* 2017;12(1):e0168987.
46. Meyer M, Maurer HH. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse. *Pharmacogenomics* [Internet]. févr 2011 [cité 5 sept 2021];12(2). Disponible sur: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21332315/>
47. Hara Y, Nakajima M, Miyamoto K, Yokoi T. Morphine glucuronosyltransferase activity in human liver microsomes is inhibited by a variety of drugs that are co-administered with morphine. *Drug Metab Pharmacokinet.* avr 2007;22(2):103-12.
48. Rytönen J, Ranta V-P, Kokki M, Kokki H, Hautajärvi H, Rinne V, et al. Physiologically based pharmacokinetic modelling of oxycodone drug-drug interactions. *Biopharm Drug Dispos.* févr 2020;41(1-2):72-88.
49. Fromm MF, Eckhardt K, Li S, Schänzle G, Hofmann U, Mikus G, et al. Loss of analgesic effect of morphine due to coadministration of rifampin. *Pain.* août 1997;72(1-2):261-7.
50. Fudin J, Fontenelle DV, Payne A. Rifampin reduces oral morphine absorption: a case of transdermal buprenorphine selection based on morphine pharmacokinetics. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* déc 2012;26(4):362-7.
51. T K, S H, K N, S T. [Effect of repeated oral treatment with etoposide on the expression of intestinal P-glycoprotein and oral morphine analgesia]. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* [Internet]. 2014 [cité 5 sept 2021];134(6). Disponible sur: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24882643/>
52. Drewe J, Ball HA, Beglinger C, Peng B, Kemmler A, Schächinger H, et al. Effect of P-glycoprotein modulation on the clinical pharmacokinetics and adverse effects of morphine. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2000;50(3):237-46.

53. Manara AR, Shelly MP, Quinn K, Park GR. The effect of metoclopramide on the absorption of oral controlled release morphine. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1988;25(4):518-21.
54. Hobl E-L, Stimpfl T, Ebner J, Schoergenhofer C, Derhaschnig U, Sunder-Plassmann R, et al. Morphine decreases clopidogrel concentrations and effects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 25 févr 2014;63(7):630-5.
55. Kuhlmann I, Nystrup AN, Stage TB, Christensen MMH, Bergmann TK, Damkier P, et al. Oral and intravenous pharmacokinetics of metformin with and without oral codeine intake in healthy subjects: A cross-over study. *Clinical and Translational Science* [Internet]. [cité 10 sept 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cts.13107>
56. Crews KR, Murthy BP, Hussey EK, Passannante AN, Palmer JL, Maixner W, et al. Lack of effect of ondansetron on the pharmacokinetics and analgesic effects of morphine and metabolites after single-dose morphine administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. avr 2001;51(4):309-16.
57. Weisbrodt NW, Sussman SS, Stewart JJ, Burks TF. Effect of morphine sulfate on intestinal transit and myoelectric activity of the small intestine of the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. août 1980;214(2):333-8.
58. Thorén T, Tanghøj H, Mattwil M, Järnerot G. Epidural morphine delays gastric emptying and small intestinal transit in volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. févr 1989;33(2):174-80.
59. Schulz R, Wüster M, Herz A. Centrally and peripherally mediated inhibition of intestinal motility by opioids. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. sept 1979;308(3):255-60.
60. De Luca A, Coupar IM. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther*. 1996;69(2):103-15.
61. Tverskoy M, Gelman S, Fowler KC, Bradley EL. Influence of fentanyl and morphine on intestinal circulation. *Anesth Analg*. juin 1985;64(6):577-84.
62. Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJR. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *Eur J Pharm Biopharm*. mars 2017;112:234-48.
63. Gastrup S, Stage TB, Fruekilde PBN, Damkier P. Paracetamol decreases steady-state exposure to lamotrigine by induction of glucuronidation in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. avr 2016;81(4):735-41.
64. Rogers SM, Back DJ, Stevenson PJ, Grimmer SF, Orme ML. Paracetamol interaction with oral contraceptive steroids: increased plasma concentrations of ethinylloestradiol. *Br J Clin Pharmacol*. juin 1987;23(6):721-5.
65. Boeijinga JJ, Boerstra EE, Ris P, Breimer DD, Jeletich-Bastiaanse A. Interaction between paracetamol and coumarin anticoagulants. *Lancet*. 27 févr 1982;1(8270):506.
66. Mahé I, Bertrand N, Drouet L, Bal Dit Sollier C, Simoneau G, Mazoyer E, et al. Interaction between paracetamol and warfarin in patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Haematologica*. déc 2006;91(12):1621-7.

67. Ragab MAA. Effect of metoclopramide on the excretion rate of paracetamol using HPLC-DAD. *J Chromatogr Sci.* avr 2013;51(4):383-90.
68. Karbownik A, Szalek E, Sobańska K, Grabowski T, Wolc A, Grześkowiak E. Pharmacokinetic drug-drug interaction between erlotinib and paracetamol: A potential risk for clinical practice. *Eur J Pharm Sci.* 1 mai 2017;102:55-62.
69. Karbownik A, Szalek E, Sobańska K, Grabowski T, Klupczynska A, Plewa S, et al. The concomitant use of lapatinib and paracetamol - the risk of interaction. *Invest New Drugs.* oct 2018;36(5):819-27.
70. Nassar I, Pasupati T, Judson JP, Segarra I. Reduced exposure of imatinib after coadministration with acetaminophen in mice. *Indian J Pharmacol.* août 2009;41(4):167-72.
71. Karbownik A, Szalek E, Sobańska K, Połom W, Grabowski T, Biczysko-Murawa A, et al. The effect of sunitinib on the plasma exposure of intravenous paracetamol and its major metabolite: paracetamol glucuronide. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* juin 2015;40(2):163-70.
72. Liew MH, Ng S, Chew CC, Koo TW, Chee YL, Chee EL-C, et al. Sunitinib-paracetamol sex-divergent pharmacokinetics and tissue distribution drug-drug interaction in mice. *Invest New Drugs.* avr 2017;35(2):145-57.
73. Liu Y, Ramírez J, Ratain MJ. Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2011;71(6):917-20.
74. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, Lynch M, Carter CA, Schütz G, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer.* 1 juill 2011;129(1):245-55.
75. Bayer Inc. Monographie du Stivarga [Internet]. [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.bayer.ca/omr/online/stivarga-pm-fr.pdf>
76. stivarga-pm-fr.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.bayer.com/sites/default/files/2020-11/stivarga-pm-fr.pdf>
77. stivarga-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2021]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_fr.pdf
78. Ettrich TJ, Seufferlein T. Regorafenib. In: Martens UM, éditeur. *Small Molecules in Oncology* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cité 29 mars 2020]. p. 45-56. (Recent Results in Cancer Research; vol. 211). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-91442-8_3
79. Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay J-Y, Bertucci F, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* déc 2016;17(12):1732-42.
80. Thériaque [Internet]. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_simple.php

81. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
82. Houk BE, Bello CL, Poland B, Rosen LS, Demetri GD, Motzer RJ. Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 juill 2010;66(2):357-71.
83. Suttle AB, Ball HA, Molimard M, Hutson TE, Carpenter C, Rajagopalan D, et al. Relationships between pazopanib exposure and clinical safety and efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*. nov 2014;111(10):1909-16.
84. Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Ahn DH, Boland PM, Ciombor KK, Heying EN, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 1 août 2019;20(8):1070-82.
85. Brodowicz T, Mir O, Wallet J, Italiano A, Blay J-Y, Bertucci F, et al. Efficacy and safety of regorafenib compared to placebo and to post-cross-over regorafenib in advanced non-adipocytic soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. août 2018;99:28-36.
86. Taguchi D, Inoue M, Fukuda K, Yoshida T, Shimazu K, Fujita K, et al. Therapeutic drug monitoring of regorafenib and its metabolite M5 can predict treatment efficacy and the occurrence of skin toxicities. *Int J Clin Oncol*. avr 2020;25(4):531-40.

XI. Annexes

Tableau 9 : Caractéristiques de baseline dans les différents bras de traitement, seulement pour les cohortes de B à E incluses dans les analyses d'efficacité

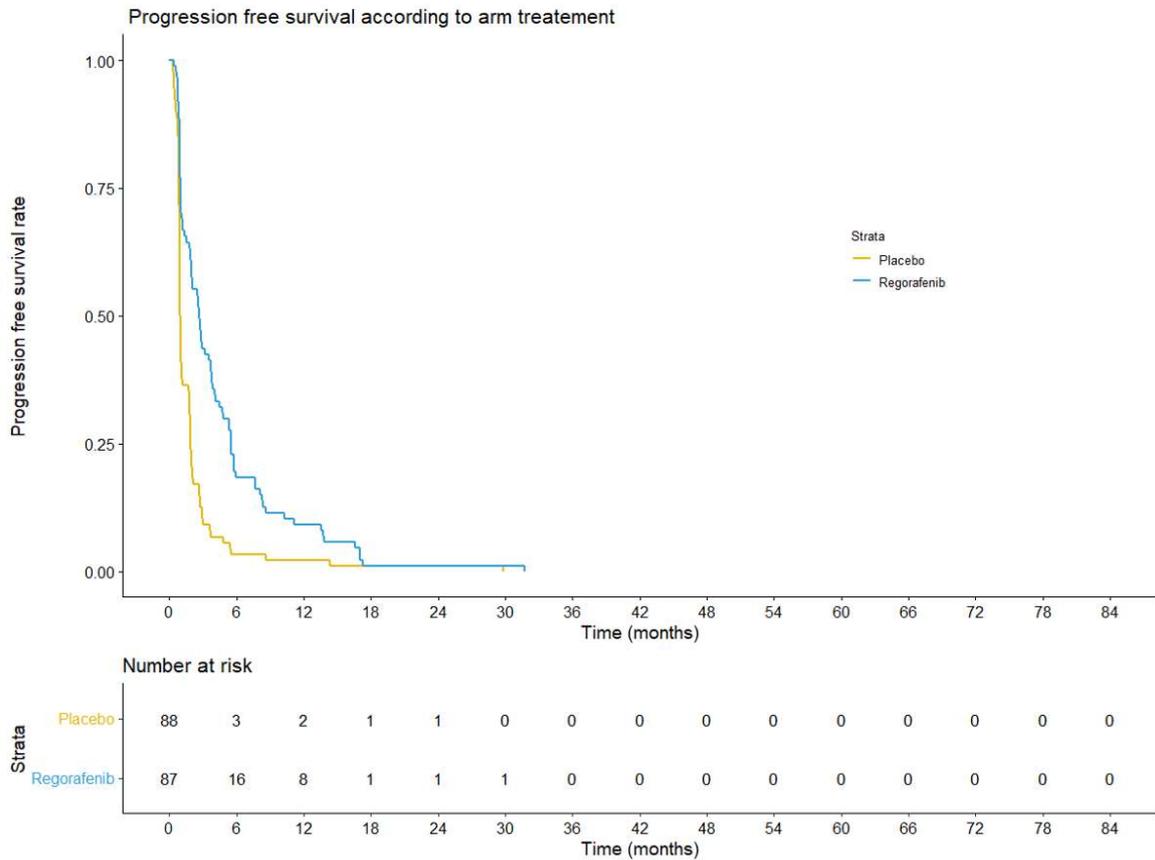
Table 1: Baseline characteristics in the different arm treatment			
Characteristic	Placebo (N=88)	Regorafenib (N=87)	Overall (N=175)
Sex			
Female	48 (54.5%)	53 (60.9%)	101 (57.7%)
Male	40 (45.5%)	34 (39.1%)	74 (42.3%)
Age(years)			
Mean (SD)	54.3 (14.5)	58.0 (13.1)	56.1 (13.9)
Median [Min, Max]	58.0 [20.0, 78.0]	59.0 [21.0, 81.0]	59.0 [20.0, 81.0]
Age group			
≤53	36 (40.9%)	26 (29.9%)	62 (35.4%)
>53 - ≤65	31 (35.2%)	33 (37.9%)	64 (36.6%)
>65	21 (23.9%)	28 (32.2%)	49 (28.0%)
Age group			
≤55	39 (44.3%)	31 (35.6%)	70 (40.0%)
>55 - <75	45 (51.1%)	51 (58.6%)	96 (54.9%)
≥75	4 (4.5%)	5 (5.7%)	9 (5.1%)
OMS performance Status			
Grade 0	43 (48.9%)	39 (44.8%)	82 (46.9%)
Grade 1/Grade 2	45 (51.1%)	47 (54.0%)	93 (53.1%)
Missing	0 (0%)	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Cohort Group			
B : Leiomyosarcoma	28 (31.8%)	28 (32.2%)	56 (32.0%)
C : Synovial sarcoma	14 (15.9%)	13 (14.9%)	27 (15.4%)
D : Other sarcoma	27 (30.7%)	28 (32.2%)	55 (31.4%)
E : post pazopanib	19 (21.6%)	18 (20.7%)	37 (21.1%)
Tumor Histology			
Leiomyosarcoma	39 (44.3%)	41 (47.1%)	80 (45.7%)
Synovial sarcoma	34 (38.6%)	33 (37.9%)	67 (38.3%)
Other sarcoma	15 (17.0%)	13 (14.9%)	28 (16.0%)
Histological grade			
Grade 1	3 (3.4%)	4 (4.6%)	7 (4.0%)
Grade 2	35 (39.8%)	26 (29.9%)	61 (34.9%)
Grade 3	35 (39.8%)	41 (47.1%)	76 (43.4%)
Not documented	15 (17.0%)	15 (17.2%)	30 (17.1%)
Metastasis			
Lung	71 (80.7%)	67 (77.0%)	138 (78.9%)
Liver	32 (36.4%)	29 (33.3%)	61 (34.9%)

Bone	17 (19.3%)	16 (18.4%)	33 (18.9%)
Peritoneum	12 (13.6%)	10 (11.5%)	22 (12.6%)
Number of previous line of treatment			
1-2	46 (52.3%)	57 (65.5%)	103 (58.9%)
3-4	40 (45.5%)	28 (32.2%)	68 (38.9%)
>4	2 (2.3%)	2 (2.3%)	4 (2.3%)
Prior exposure to Pazopanib			
No	66 (75.0%)	66 (75.9%)	132 (75.4%)
Yes	22 (25.0%)	21 (24.1%)	43 (24.6%)
Albuminemia at baseline(g/L)			
Mean (SD)	38.3 (5.25)	40.1 (4.36)	39.2 (4.89)
Median [Min, Max]	39.0 [19.0, 54.0]	41.0 [27.0, 49.0]	39.4 [19.0, 54.0]
Missing	7 (8.0%)	4 (4.6%)	11 (6.3%)
Albuminemia group			
≥35	63 (71.6%)	75 (86.2%)	138 (78.9%)
<35	18 (20.5%)	8 (9.2%)	26 (14.9%)
Missing	7 (8.0%)	4 (4.6%)	11 (6.3%)

Tableau 10 : Résultats de SPP et OS avec les taux à mois, 6 mois et 9 mois dans chaque groupe de traitement

	Placebo n=88	Regorafenib n=87	Global n=175
Progression free survival (PFS)			
Number of events			
Progression as 1 events	87	83	170
Death as 1st event	0	0	0
PFS median in months	0.96	2.7	1.68
PFS rate in % (95% CI)			
3-month PFS rate	9.1 (4.69-17.6)	43.7 (34.41-55.4)	26.29(20.5-33.7)
6-month PFS rate	3.41 (1.12-10.37)	18.4 (11.81-28.6)	10.86(7.10-16.6)
9-month PFS rate	2.27 (0.57-8.94)	11.5 (6.42-20.6)	6.86(3.97-11.8)
Overall Survival (OS)			
Number of deaths			
Death due to progression	86	82	168
Other	79	78	157
Other	7	4	11
OS median in months	9.1	14.4	11.83
OS rate in % (95% CI)			
3-month OS rate	86.4 (79.5-93.8)	88.4(81.9-95.4)	87.4(82.6-92.5)
6-month OS rate	72.7 (64.0-82.7)	77.9(69.7-87.2)	75.3(69.2-82.0)
9-month OS rate	51.1 (41.7-62.7)	66.3(57.0-77.1)	58.6(51.8-66.4)

Figures 4 et 5 : Courbes de Kaplan Meier montrant la survie sans progression et la survie globale en fonction du bras de traitement régorafenib ou Placebo, dans le modèle multivarié



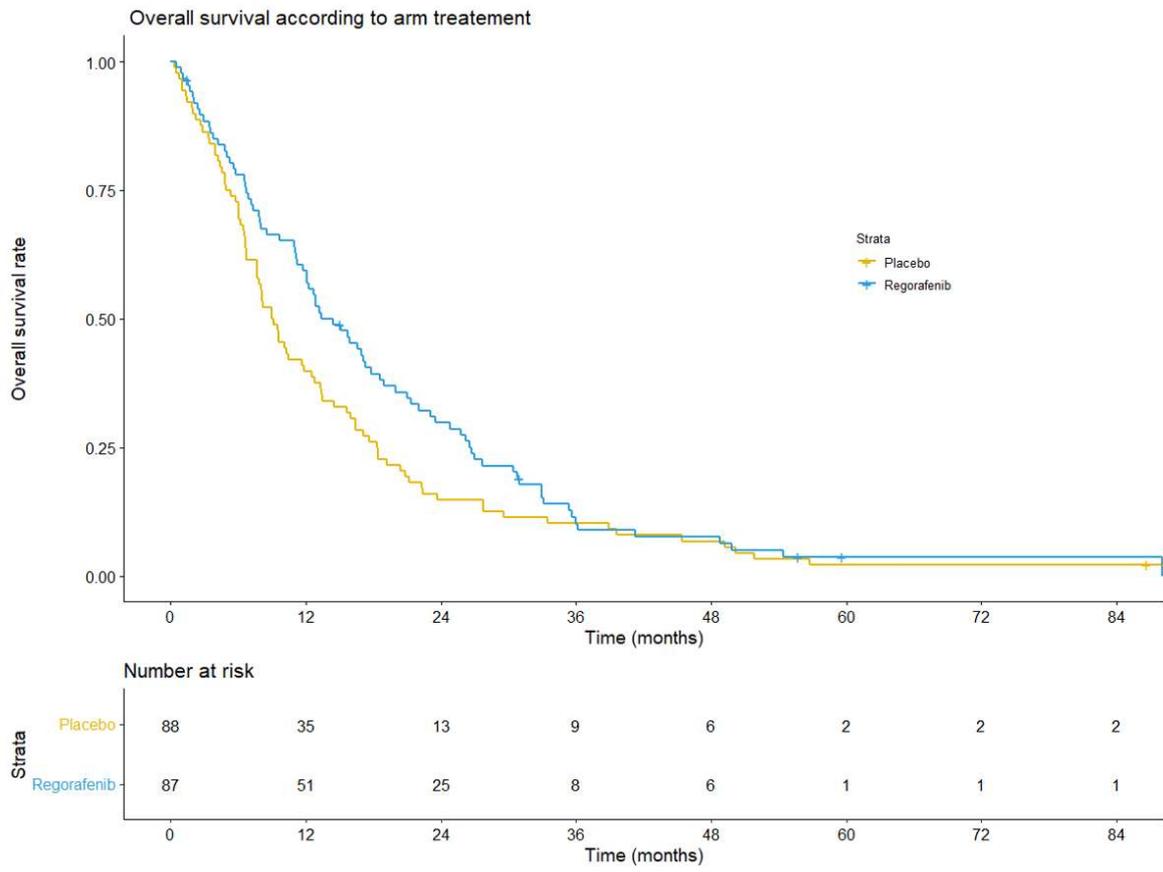


Tableau 11: Odds Ratio du risque d'évènement indésirable de type asthénie ≥ grade 2 dans une analyse uni et multivariée (ajusté sur le sexe, l'âge et le taux d'albumine), sans modèle d'interaction.

Characteristic	Events/Patients	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
Treatment Group					<0.001
Placebo	21/111	1 (ref)	<0.001	1 (ref)	
Regorafenib	44/107	2.99 (1.64 - 5.6)		3.37 (1.75 - 6.49)	
Sex					
Female	40/118	1 (ref)	0.15	1 (ref)	0.14
Male	25/100	0.65 (0.36 - 1.17)		0.63 (0.34 - 1.17)	
Age group					
≤53	15/75	1 (ref)	0.06		
>53 - ≤65	28/80	2.15 (1.05 - 4.55)			
>65	22/63	2.15 (1 - 4.69)			
Albuminemia at baseline(g/L)					0.08
/5g		0.74(0.57-0.97)		0.77 (0.58-1.02)	
Albuminemia at baseline(g/L)			0.41		
≥35	50/170	1 (ref)			
<35	13/36	1.36 (0.62 - 2.86)			
Missing	13/36	12			
Comedication associated with					
Asthenia associated drug					
No	46/155	1 (ref)	0.94	1 (ref)	0.85
Yes	19/63	1.02 (0.53 - 1.92)		0.94 (0.48 - 1.82)	
CYP450 inhibitor					
No	45/154	1 (ref)	0.77	1 (ref)	0.85
Yes	20/64	1.1 (0.58 - 2.06)		1.06 (0.55 - 2.06)	
PGP inhibitor					
No	59/199	1 (ref)	0.86	1 (ref)	0.85
Yes	6/19	1.1 (0.37 - 2.91)		1.1 (0.38 - 3.17)	
OATP inhibitor					
No	56/193	1 (ref)	0.47	1 (ref)	0.71
Yes	9/25	1.38 (0.55 - 3.24)		1.2 (0.47 - 3.04)	
UGT inhibitor					
No	55/190	1 (ref)	0.47	1 (ref)	0.8
Yes	10/28	1.36 (0.57 - 3.09)		1.12 (0.46 - 2.73)	
UGT1a1 substrat					

No	61/205	1 (ref)	0.94	1 (ref)	0.72
Yes	4/13	1.05 (0.28 - 3.36)		0.79 (0.21 - 2.92)	
UGT1a9 substrat					
No	40/142	1 (ref)	0.47	1 (ref)	0.49
Yes	25/76	1.25 (0.68 - 2.28)		1.25 (0.67 - 2.35)	
protein-binding competitor					
No	54/184	1 (ref)	0.73	1 (ref)	0.6
Yes	11/34	1.15 (0.51 - 2.48)		1.25 (0.54 - 2.86)	
PGP substrat					
No	51/167	1 (ref)	0.67	1 (ref)	0.45
Yes	14/51	0.86 (0.42 - 1.7)		0.75 (0.36 - 1.58)	
cyp substrat					
No	27/107	1 (ref)	0.15	1 (ref)	0.1
Yes	38/111	1.54 (0.86 - 2.79)		1.68 (0.9 - 3.13)	
Laxative					
No	61/200	1 (ref)	0.46	1 (ref)	0.2
Yes	4/18	0.65 (0.18 - 1.9)		0.46 (0.14 - 1.53)	
PPI/ anti-h2					
No	49/180	1 (ref)	0.07	1 (ref)	0.09
Yes	16/38	1.94 (0.93 - 3.99)		1.91 (0.9 - 4.08)	
Other Anti acid					
No	62/213	1 (ref)	0.16	1 (ref)	0.11
Yes	3/5	3.65 (0.59 - 28.24)		4.74 (0.72 - 31.4)	
Anti diarrheal treatment					
No	64/216	1 (ref)	0.54	1 (ref)	0.74
Yes	1/2	2.37 (0.09 - 60.68)		1.62 (0.1 - 27.13)	
Metoclopramide					
No	61/209	1 (ref)	0.33	1 (ref)	0.31
Yes	4/9	1.94 (0.47 - 7.57)		2.06 (0.51 - 8.32)	
Paracetamol					
No	64/209	1 (ref)	0.24	1 (ref)	0.3
Yes	1/9	0.28 (0.02 - 1.59)		0.32 (0.04 - 2.75)	
Morphinique					
No	40/158	1 (ref)	0.02	1 (ref)	0.03
Yes	25/60	2.11 (1.12 - 3.94)		2.11 (1.07 - 4.17)	

Tableau 12 : Odds Ratio de l'effet indésirable « Diarrhées » en fonction des comédications, selon l'analyse multivariée ajustée selon le sexe, l'âge et le taux d'albumine

	Regorafenib	OR of CM (95%CI)	P-value
Characterisic			
Overall	24/107		
Comedication associated with			
Diarrhea associated drug			0.79
No	14/77	1 (ref)	
Yes	10/30	1.12 (0.48 - 2.61)	
CYP450 inhibitor			0.79
No	17/80	1 (ref)	
Yes	7/27	0.88 (0.36 - 2.17)	
PGP substrat			0.7
No	20/90	1 (ref)	
Yes	4/17	0.82 (0.3 - 2.22)	
cyp substrat			0.28
No	9/56	1 (ref)	
Yes	15/51	1.59 (0.69 - 3.65)	
PPI/ anti-H2			0.05
No	16/89	1 (ref)	
Yes	8/18	2.51 (1.01 - 6.21)	
Morphinic			0.26
No	16/78	1 (ref)	
Yes	8/29	1.67 (0.69 - 4.05)	

Tableau 13 : Odds Ratio de l'effet indésirable «Hypertension artérielle» en fonction des comédications, uniquement dans le groupe régorafénib, selon l'analyse multivariée ajustée selon le sexe, l'âge et le taux d'albumine

Characteristic	Regorafenib	OR of CM (95%CI)	P-value
Overall	29/107		
Comedication included with			
Hypertensive drugs			
No	28/101		
Yes	1/6		
CYP450 inhibitor			
No	20/80	1 (ref)	0.56
Yes	9/27	0.77 (0.32 - 1.84)	
CYP substrat			
No	16/56	1 (ref)	0.62
Yes	13/51	0.82 (0.37 - 1.81)	
PPI/ anti-H2			
No	23/89	1 (ref)	0.9
Yes	6/18	0.94 (0.34 - 2.55)	

Tableau 14 : Odds Ratio de l'effet indésirable «Mucite» en fonction des comédications, uniquement dans le groupe régorafénib, selon l'analyse multivariée ajustée selon le sexe, l'âge et le taux d'albumine

Characteristic	Regorafenib	OR of CM (95%CI)	P-value
Overall	24/107		
Comedication associated with			
Mucite associated drug			
No	22/97		
Yes	2/10		
CYP substrat			
No	12/56	1 (ref)	0.85
Yes	12/51	0.92 (0.38 - 2.21)	
PPI/ anti-H2			
No	19/89	1 (ref)	0.71
Yes	5/18	1.22 (0.42 - 3.6)	
Morphine			
No	19/78	1 (ref)	0.64
Yes	5/29	0.77 (0.26 - 2.28)	

AUTEUR : Nom : RETHOUZE**Prénom :** Fanny**Date de soutenance :** Lundi 4 Octobre 2021**Titre de la thèse :** COREGO : Impact des co-prescriptions sur l'activité et la toxicité du régorafénib : analyse des données de l'essai REGOSARC**Thèse - Médecine - Lille « Année 2021 »****Cadre de classement :** *Oncologie médicale***DES + spécialité :** *Oncologie médicale***Mots-clés :** régorafénib, interactions médicamenteuses, sarcomes, IPP, inhibiteurs du CYP 3A4, inhibiteurs OATP, morphine, inhibiteurs de tyrosine kinase

Résumé : Introduction: L'étude REGOSARC (NCT01900743) de phase II multicentrique, randomisée en double aveugle contre placebo a montré une efficacité antitumorale du régorafénib dans les sarcomes des tissus mous, avec une amélioration de la SSP (survie sans progression) dans les différentes cohortes (léiomyosarcomes, synoviosarcomes, autres sarcomes), à l'exception des liposarcomes (médianes de SSP de 1,7mois et de Survie Globale, SG, de 11,8mois). La tolérance était marquée par la survenue d'une asthénie, d'une toxicité cutanéomuqueuse, hépatique, digestive, d'une HTA ou d'une dysthyroïdie. Les comédications des patients n'étaient pas intégrées dans ces analyses. Méthodes: Une analyse ancillaire, exploratoire sur les données de cette étude a été réalisée à la recherche d'interactions médicamenteuses entre le régorafénib et les comédications en termes d'efficacité (SSP et SG) et de toxicité. Résultats: Concernant l'interaction sur l'efficacité, 175 patients ont été analysés (hors liposarcomes) et 218 pour la toxicité (toutes cohortes). Dans un modèle multivarié ajusté sur le sexe, l'histologie, le grade et le taux d'albumine, une interaction entre la morphine et le régorafénib a été observée, avec un effet potentiellement délétère en cas d'association pour la SSP ($p=0,01$), non retrouvée pour la SG ($p=0,98$). On observait une interaction non significative avec un effet potentiellement bénéfique en cas d'association avec des inhibiteurs du CYP3A4 (SSP, $p=0,14$; SG, $p=0,06$) et un effet potentiellement délétère en cas d'exposition aux inhibiteurs de OATP (uniquement pour la SSP, $p=0,16$). On ne retrouvait pas d'interaction pour la SSP en cas de prise d'IPP ou d'anti-H2 ($p=0,58$), mais une tendance non significative en faveur de l'association concernant la SG ($p=0,16$). Concernant l'analyse des toxicités, on observait une interaction avec une majoration du risque d'asthénie (grade ≥ 2) en cas de prise de traitements substrats de la P-gp ($p=0,09$) et une tendance avec les traitements asthéniant ($p=0,17$) et le régorafénib. De manière inattendue, il existait une interaction significative, avec une diminution du risque d'asthénie en cas d'association avec la morphine ($p=0,02$). L'analyse de l'interaction n'était pas possible pour les autres toxicités. Conclusion : Il semble exister des interactions entre le régorafénib, les inhibiteurs du CYP 3A4 ou de l'OATP, ainsi qu'avec les morphiniques sur l'efficacité, nécessitant une attention particulière en cas de co-prescription éventuellement par un suivi thérapeutique pharmacologique. La confirmation de ces résultats sur une cohorte de patients plus importante est nécessaire (Analyse poolée des données de REGOSARC et REGOBONE).

Composition du Jury :**Président :** Pr Nicolas PENEL**Assesseurs :** Dr Marie-Cécile LE DELEY, Dr Frédéric FEUTRY**Directeur de thèse :** Dr Loïc LEBELLEC