

# **Cours de Pharmacocinétique**

## **UE 18 Pk – DFGSP3**

**Pr Angelo PACI**  
**Service de Pharmacologie – Institut Gustave Roussy**  
**Pharmacocinétique – Pharmacie clinique**  
**[angelo.paci@universite-paris-saclay.fr](mailto:angelo.paci@universite-paris-saclay.fr)**

**Cours 8**  
**protocoles de pharmacocinétique clinique**

# ENSEIGNEMENTS DE PHARMACOCINÉTIQUE

DFGSP3

- Cours 1 : Rappels des fondamentaux en Pharmacocinétique
- Cours 2 : Doses réitérées IV bolus
- Cours 3 : Doses réitérées voie orale
- Cours 4 : Variabilité pharmacocinétique
- Cours 5 : Pharmacocinétique non linéaire
- Cours 6 : Pharmacocinétique des biothérapies
- **Cours 7 : Interactions médicamenteuses et suivi thérapeutique**
- Cours 8 : Protocoles d'études pharmacocinétiques cliniques

# Essais de pharmacocinétique clinique

- Etude des phases ADME
  - Caractérisation des phases
  - Comparaison de différentes voies d'administration
- Etude de la variabilité PK inter et intra-patient
  - Connaître les variables qui vont influencer la PK
- Démontrer des relations PK/PD
  - Définir une fenêtre thérapeutique
  - Optimiser la posologie

# Essais de pharmacocinétique clinique

- Objectifs :
  - Utiliser le médicament dans les meilleures conditions d'efficacité et de sécurité
  - Etablir des schémas thérapeutiques (fréquence et doses à administrer)
  - Evaluer la pertinence et la conduite à tenir pour les patients particuliers
- Etudes réglementées

## PHARMACOKINETIC STUDIES IN MAN

Guideline Title	Pharmacokinetic Studies in Man
Legislative basis	Directive 75/318/EEC as amended
Date of first adoption	February 1987
Date of entry into force	October 1988
Status	Last revised 1987

# Essais de pharmacocinétique clinique

- Obligatoire dans le dossier d'AMM
  - Pour tout médicament chimique ou biologique
- Non systématique en post-AMM
- 3 grands types d'études
  - Etudes biopharmaceutiques : étude de biodisponibilité ou de bioéquivalence
  - Etudes sur du biomatériels humain (*in vitro*) : fixation aux protéines plasmatiques, étude de métabolisme ou étude d'interactions
  - Etudes « *in vivo* » ou cliniques
    - Description des paramètres PK (volontaires sains : Phase I et patients)
    - Description de la variabilité PK dans des populations particulières (IR ou IH +++)

# Règlementation

- Les études PK sont soumises à la réglementation des essais cliniques
  - Loi Jardé (2016) : recherche impliquant la personne humaine et « interventionnelle »
  - Classification MR-004 si réutilisation de données déjà existantes

**Avis favorable du Comité de Protection des personnes (CPP)**

**Autorisation ANSM**

**Autorisation CNIL**

**Consentement écrit**

**Assurance**

## **Promoteur**

= personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique  
→ laboratoire pharmaceutique, prestataire de service, association, établissement de soins, personne physique

## **Investigateur**

- dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique
- essai clinique avec médicament → médecin

# Les bonnes pratiques cliniques (BPC)

- Les études PK sont soumises au BPC
- Normes de qualité éthique et scientifique pour :
  - La conception
  - La réalisation
  - L'analyse des données
  - La rédaction du rapport
- Objectifs
  - Assurer la qualité des essais cliniques et donc leurs résultats
  - Respecter les droits de l'homme et la dignité humaine



# Les bonnes pratiques cliniques (BPC)

- Critères des BPC

- Bénéfice/risque évalué pour le patient et la société
- Droits du sujet et bien être > Intérêts scientifiques
- Consentement libre et éclairé du patient participant à l'étude
- Protocole clair et détaillé nécessaire pour l'évaluation
- Evaluation du protocole par l'ANSM et le CPP → Accord des 2
- Etude sous la responsabilité d'un médecin qualifié (Investigateur principal)
- Les produits de recherche sont fabriqués, manipulés et stockés selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF) et utilisés en accord avec le protocole approuvé
- Mise en place de procédures permettant d'assurer la qualité de tous les aspects de l'essai
- Toutes les informations de l'essai doivent être enregistrées, traitées et stockées

# Les pré-requis d'une étude PK

- Disposer de données non cliniques
  - Données *in vivo* chez l'animal
  - Données *in vitro*
- Effectuer une recherche bibliographique
  - Etudes antérieures?
- Avoir une méthode analytique validée
  - Selon les guidelines de l'EMA/FDA (linéarité, spécificité, répéta, justesse, LOQ, ...)
  - Connaître le volume de prélèvement nécessaire

# Le plan type d'un protocole PK

- Titre
- Résumé
- Justification : Rationnel + promotion (industrielle, académique, ...) + Investigateur principal
- Objectifs : détermination paramètres PK, étude de variabilité, recherche fenêtre thérap, ...
- Population : critères d'inclusion/exclusion
- Critères d'évaluation : liste des paramètres (AUC, ..), des facteurs de variabilité, fenêtre thérap, ...
- Plan expérimental : design de l'étude (cross over, séquentiel, ...), nombre de sujet, stats, ...
- Médicament à l'étude : posologie, voie d'administration, modalité, ...
- Méthodologie : méthode d'analyse, prélèvements nécessaires, technique de dosage, interprétation
- Organisation et déroulement de l'étude : CRF (case report form)
- Aspects réglementaires et financiers : consentement, estimation du budget
- Bibliographie
- Annexes

# Brochure investigateur



## PROTOCOL INVOLVING THE HUMAN PERSON

### ANRS EP64 DOLUVOIR

**A prospective study to determine the cartography of virologic reservoir related to antiretroviral concentrations in HIV-1 chronic patients treated by a first line treatment containing dolutegravir and associated nucleoside / nucleotide reverse transcriptase inhibitors backbone**

Version n°1.0 du 05.02.2019

Id-RCB number: [REDACTED]  
Favourable opinion of the CPP SUD-MEDITERRANEE III 07/06/2019  
Authorisation ANSM the 14/05/2019

#### Sponsor

##### **Inserm-ANRS**

French national institute for health and medical research -ANRS (France REcherche Nord&Sud Sida-hiv Hépatites)

Representative of the sponsor: Pr. François Dabis

101, rue de Tolbiac

75013 PARIS

FRANCE

Phone: [REDACTED]

Fax: +33 [REDACTED]

#### Coordinating investigator

Dr [REDACTED]

Department of Internal Medicine and Clinical Immunology [REDACTED]

Pole 3IE

78 rue du Général Leclerc

94278 LE KREMLIN BICETRE

Phone : [REDACTED]

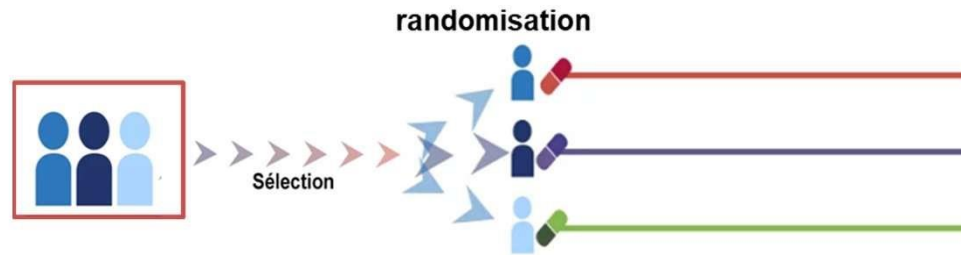
Email : [REDACTED]

# Plan expérimental

- Cross-over



- Parallèle



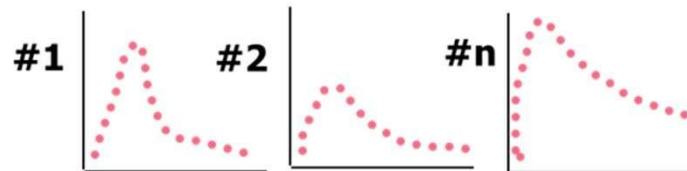
- Séquentiel



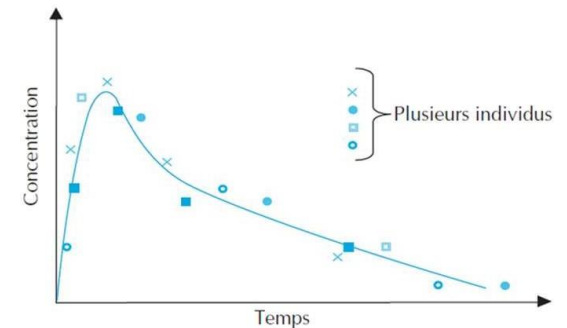
- Ouvert/Aveugle ; Randomisation
- Mono ou multicentrique

# La méthodologie

- L'analyse non compartimentale
  - Analyse PK individuelle
  - Analyse graphiques des paramètres secondaires (AUC,  $t_{1/2}$ ,  $C_{max}$ , ...)
  - Calcul paramètres primaires à partir des secondaires ( $Cl$ ,  $V_d$ ,  $F$ , ...)
- Phase I et études précliniques
  - Peu de sujets ( $n > 6$ )
  - Mais données riches → Beaucoup de prélèvement par sujets



- L'analyse compartimentale
  - Modélisation mathématique → Détermination de l'équation  $C(t)$
  - 3 usages
    - Analyse individuelle
    - PK de population +++
      - Phase III/Phase IV
      - Recherche facteurs variabilité PK
      - Peu de prélèvements par sujets mais nombreux sujets
  - Modèles PB/PK



# Les prélèvements biologiques

- Quel type de prélèvements

- Matrice : Sang total, urine, plasma, tissus, cellules, LCR, ...
- Type de tube (héparinate de Li, EDTA, ...) + conditions de conservation
- Volume nécessaire → Le volume total de sang prélevé nécessite l'approbation du CPP (Un volume de sang maximal par jour existe)

- Le nombre de prélèvements

- Temps (*Timepoints*) définis → Dépend de l'analyse PK

Volume maximal de sang pouvant être prélevé en fonction du poids corporel					
Poids en kilos	Volume sanguin total en mL	Volume maximal par prélèvement en mL (=2.5% du volume sanguin total)	Volume total maximal [recherche + soin (le cas échéant)] par période de 30 jours en mL	Taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement en mL	Taux minimum d'hémoglobine requis au moment du prélèvement si le patient a une pathologie respiratoire ou cardiovasculaire en mL
1	100	2.5	5	7.0	9.0-10.0
2	200	5	10	7.0	9.0-10.0
3	240	6	12	7.0	9.0-10.0
4	320	8	16	7.0	9.0-10.0
5	400	10	20	7.0	9.0-10.0
6	480	12	24	7.0	9.0-10.0
7	560	14	28	7.0	9.0-10.0
8	640	16	32	7.0	9.0-10.0
9	720	18	36	7.0	9.0-10.0
10	800	20	40	7.0	9.0-10.0
11-15	880-1200	22-30	44-60	7.0	9.0-10.0
16-20	1280-1600	32-40	64-80	7.0	9.0-10.0
21-25	1680-2000	42-50	64-100	7.0	9.0-10.0
26-30	2080-2400	52-60	104-120	7.0	9.0-10.0
31-35	2480-2800	62-70	124-140	7.0	9.0-10.0
36-40	2880-3200	72-80	144-160	7.0	9.0-10.0
41-45	3280-3600	82-90	164-180	7.0	9.0-10.0
46-50	3680-4000	92-100	184-200	7.0	9.0-10.0
51-55	4080-4400	102-110	204-220	7.0	9.0-10.0
56-60	4480-4800	112-120	224-240	7.0	9.0-10.0
61-65	4880-5200	122-130	244-260	7.0	9.0-10.0
66-70	5280-5600	132-140	264-280	7.0	9.0-10.0
71-75	5680-6000	142-150	284-300	7.0	9.0-10.0
76-80	6080-6400	152-160	304-360	7.0	9.0-10.0
81-85	6480-6800	162-170	324-340	7.0	9.0-10.0
86-90	6880-7200	172-180	344-360	7.0	9.0-10.0
91-95	7280-7600	182-190	364-380	7.0	9.0-10.0
>96	7680-8000	192-200	384-400	7.0	9.0-10.0

Arrêté du 12 avril 2018 fixant la liste des recherches mentionnées au 2° de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique - Article Annexe 2



# Le CRF (*case report form*)

- Document (numérique +++) destiné à recueillir toutes les informations requises par le protocole pour chaque individu participant à l'étude
- Le but est d'avoir toutes les données nécessaires pour répondre aux question de l'analyse
- En PK : 2 données essentielles
  - La date et l'heure de la dernière prise du médicament
  - La date et l'heure des prélèvements

Centre ANRS : |\_|\_|\_|

Code patients : |\_|\_|\_|

Initiales patients : |\_|\_|  
1eres lettres Nom Prénom**VISITE J0 au CRC de Bicêtre ou à** 

Date de la visite d'inclusion : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|

**Traitement ARV actuel**

Traitement antirétroviral	Date de la dernière prise	Heure de la dernière prise LA VEILLE
Tenofovir disoproxil fumarate/ emtricitabine (TRUVADA ou générique)	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _	_ _ : _ _
Abacavir / lamivudine (KIVEXA ou générique)	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _	_ _ : _ _
Abacavir / lamivudine / dolutégravir (TRIUMEQ)	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _	_ _ : _ _
Dolutégravir (TIVICAY)	_ _ / _ _ / _ _ _ _ _	_ _ : _ _

**Pharmacocinétique**

Date de recueil du sperme : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|

Heure de recueil : |\_|\_|:|\_|\_|

Heure d'arrivée au centre : |\_|\_|:|\_|\_|

Centre ANRS : |\_|\_|\_|

Code patients : |\_|\_|\_|

Initiales patients : |\_|\_|  
1eres lettres Nom Prénom**T0 = PRELEVEMENT AVANT LA PRISE DE TRAITEMENT**1<sup>er</sup> prélèvement sanguin Heure : |\_|\_|:|\_|\_|**HEURE DELA PRISE DES TRAITEMENTS** |\_|\_|:|\_|\_|**T1 = PRELEVEMENT APRES 3 HEURES MAXIMUM APRES LA PRISE DE TRAITEMENT**2<sup>ème</sup> prélèvement sanguin Heure: |\_|\_|:|\_|\_|**T2 = PRELEVEMENT 5 HEURES APRES LA PRISE DE TRAITEMENT**3<sup>ème</sup> prélèvement sanguin Heure: |\_|\_|:|\_|\_|**T3 = PRELEVEMENT AVANT LE DEPART DU CENTRE**4<sup>ième</sup> prélèvement sanguin Heure: |\_|\_|:|\_|\_|

# Le consentement

- Il doit indiqué :
  - Le nombre de tubes prélevés et le volume totale prélevé
  - Les risques et contraintes liés aux prélèvements
  - Le devenir des éléments biologiques (destruction ou stockage)
- Cas particulier des examens de génétiques qui doivent préciser la nature et la finalité de ce prélèvement. Sous couvert d'une consultation de génétique

Version n°2.0 du 15/05/2019 ayant reçu l'avis favorable du CPP SUD-MEDITERRANEE III le 07/06/2019

Promoteur : Inserm-ANRS

Investigateur coordonnateur : Dr XX

Mme, M ..... (nom et prénom)

Je certifie :

- avoir reçu la note d'information du 15/05/2019,
- avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais sur la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liés à ma participation à cette étude,
- avoir eu un délai de réflexion suffisant entre l'information et le consentement.

J'ai compris les contraintes liées à ma participation à cette étude qui se déroule sur 2 visites : une 1ere visite de pré inclusion, puis 2 à 4 semaines après, une 2<sup>ème</sup> visite d'inclusion sur une journée entière à l'hôpital. Il n'y pas de bénéfices directs à participer à cette étude.

J'ai compris que je suis libre d'interrompre ma participation à cette étude à tout moment sans avoir à expliquer pourquoi mais je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit. Cela ne remettra pas en cause la qualité de mes soins ultérieurs. J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposeront pour ma santé seront prises à tout moment conformément à l'état des connaissances sur le VIH.

J'ai bien noté que des prélèvements de sang et de tissus seront effectués pendant l'étude et conservés de façon anonymisées. Ils permettront d'effectuer les analyses prévues par l'étude.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude soient collectées, traitées et informatisées J'ai bien compris que le droit d'accès prévu par la loi modifiée du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'impose à tout moment au médecin qui me suit dans le cadre de l'étude et que je pourrai exercer mon droit de rectification et d'opposition.

J'accepte que les scientifiques impliqués dans cette étude ainsi que les personnes mandatées par les autorités de santé en France dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que mes données pourront être utilisées, si besoin, pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente recherche en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne (Règlement Général Européen sur la Protection des Données)

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de l'étude de leurs responsabilités. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

A l'issue de l'étude, je pourrai être informé(e) des résultats globaux par l'intermédiaire du médecin investigateur de l'étude.

<b>J'accepte librement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information.</b>	
<b>J'accepte la conservation de mes échantillons sanguins pour des recherches ultérieures, y compris génétiques (si vous cochez non, les échantillons seront détruits)</b>	<input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON
Le <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>Signature du Participant :</b>
<u>Dans l'impossibilité pour le participant de consentir par écrit</u> , une personne de confiance, en signant, atteste que le participant a reçu les informations relatives à la recherche et les a comprises, a obtenu les réponses à ses questions et consent librement à sa participation à la recherche.	
Nom, Prénom: Le <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<b>Signature de la Personne de confiance :</b>
<b>Je soussigné(e), Dr .....</b> certifie avoir communiqué au participant toute l'information relative à cette étude, avoir répondu à ses questions et recueilli son consentement.	
Le <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Nom du service : Adresse : Téléphone : (tampon du service sur tous les exemplaires du formulaire de consentement)	<b>Signature du Médecin :</b>

EXEMPLAIRE INVESTIGATEUR (une copie est faite pour le promoteur)

1/1

# Les études d'interactions médicamenteuses

Le médicament est **substrat** de CYP (UGT) *in vitro*

- Étude du potentiel d'inhibiteurs / inducteurs sélectifs à modifier l'élimination du médicament

Le médicament est **inhibiteur** de CYP *in vitro*

- Evaluation du potentiel inhibiteur des CYP

Le médicament est **inducteur** de CYP *in vitro*

- Evaluation du potentiel inducteur des CYP (CYP 1A2, 2B6, 3A)

Le médicament est pris en charge par des **transporteurs** *in vitro*

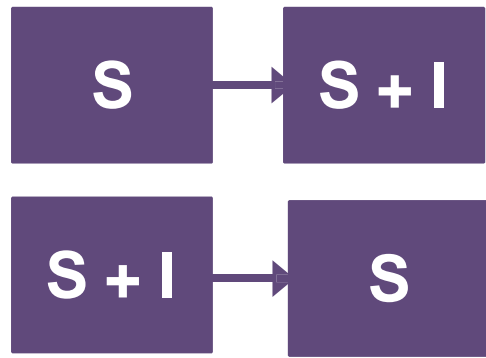
- Evaluation des interactions au niveau des transporteurs : P- gp, BCRP
- Médicaments à métabolisme hépatique : OATP (1B1 + 1B3)
- Médicaments à sécrétion tubulaire : OAT1, OAT3, OCT2

# Les études d'interactions médicamenteuses

- Objectifs :
  - Savoir si un PA est **substrat** d'une enzyme
  - Savoir si un PA est **inducteur** ou **inhibiteur**
- Si oui
  - Doit-on ajuster la posologie du PA ou d'autres médicaments associés?
  - Faut-il contraindre l'utilisation concomitante de ces 2 médicaments?
  - Faut-il faire du STP en cas d'IAM?

# Le design

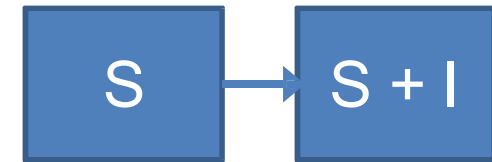
- On compare les concentrations du médicament étudié (S) avec et sans médicament potentiellement interférant (I)
- Etudes souvent réalisés chez le volontaire sain
- 3 possibilités
  - Cross-over



En parallèle



Séquentiel





# Les études d'interactions médicamenteuses

- On veut savoir le PA est substrat des CYP
- Rifampicine +++
  - Inducteur de nombreux CYP
  - Inducteur de la P-gp

Table 2-3: Examples of clinical index inducers for P450-mediated metabolisms (for use in index clinical DDI studies) (9/26/2016)

	Strong inducers	Moderate inducers
CYP1A2	-	-
CYP2B6	-	rifampin <sup>(a)</sup>
CYP2C8	-	rifampin <sup>(a)</sup>
CYP2C9	-	rifampin <sup>(a)</sup>
CYP2C19	rifampin <sup>(a)</sup>	-
CYP3A	phenytoin <sup>(b)</sup> , rifampin <sup>(a)</sup>	-



Note: Index inducers predictably induce metabolism via a given pathway and are commonly used in prospective clinical DDI studies. See section IV.A.2. of the main guidance documents for details. Strong and moderate index inducers are drugs that decreases the AUC of sensitive index substrates of a given metabolic pathway by  $\geq 80\%$  and  $\geq 50\%$  to  $< 80\%$ , respectively.

This table is prepared to provide examples of clinical index inducers and not intended to be an exhaustive list. Index inducers listed in this table were selected based on potency of induction, safety profiles, and number of reported clinical DDI studies with different in vivo substrates ( $\geq 2$  substrates). DDI data were collected based on a search of the University of Washington Metabolism and Transport Drug Interaction Database [Hachad et al. (2010), Hum Genomics, 5(1):61], [and the list of references is available here.](#)

<sup>(a)</sup> Strong inducer of CYP1A2, CYP2C19, CYP3A, and moderate inducer of CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9.

<sup>(b)</sup> Strong inducer of CYP3A and moderate inducer of CYP1A2, CYP2C19.

Abbreviations:

AUC: area under the concentration-time curve; CYP: cytochrome P450; DDI: drug-drug interaction.

# Les études d'interactions médicamenteuses

- On veut savoir le PA est substrat des CYP
- Plusieurs inhibiteurs possibles

Table 2-2: Examples of clinical index inhibitors for P450-mediated metabolisms (for use in index clinical DDI studies) (9/26/2016)

	Strong index inhibitors	Moderate index inhibitors
CYP1A2	fluvoxamine <sup>(a)</sup>	-
CYP2B6 <sup>(b)</sup>	-	-
CYP2C8	clopidogrel <sup>(c)</sup> , gemfibrozil <sup>(d)</sup>	-
CYP2C9	-	fluconazole <sup>(e)</sup>
CYP2C19	fluvoxamine <sup>(a)</sup>	-
CYP2D6	fluoxetine <sup>(f)</sup> , paroxetine	mirabegron
CYP3A	clarithromycin <sup>(g)</sup> , itraconazole <sup>(g)</sup>	erythromycin, fluconazole <sup>(e)</sup> , verapamil <sup>(g)</sup>

Note: Index inhibitors predictably inhibit metabolism via a given pathway and are commonly used in prospective clinical DDI studies. See section IV.A.2. of the main guidance documents for details. Strong and moderate inhibitors are drugs that increase the AUC of sensitive index substrates of a given metabolic pathway  $\geq 5$ -fold and  $\geq 2$  to  $< 5$ -fold, respectively.

<sup>(a)</sup> Strong inhibitor of CYP1A2 and CYP2C19, and moderate inhibitor of CYP2D6 and CYP3A.

<sup>(b)</sup> We currently do not have index inhibitors for CYP2B6.

<sup>(c)</sup> Strong inhibitor of CYP2C8, weak inhibitor of CYP2B6, and inhibitor of OATP1B1. The glucuronide metabolite is also an inhibitor for CYP2C8 and OATP1B1.

<sup>(d)</sup> Strong inhibitor of CYP2C8 and inhibitor of OATP1B1 and OAT3. The glucuronide metabolite is also an inhibitor for CYP2C8 and OATP1B1.

<sup>(e)</sup> Strong inhibitor of CYP2C19 and moderate inhibitor of CYP2C9 and CYP3A.

<sup>(f)</sup> Strong inhibitors of CYP2C19 and CYP2D6. (g) Inhibitor of P-gp (defined as those increasing AUC of digoxin to  $\geq 1.25$ -fold).

# Les études d'interactions médicamenteuses

- On veut savoir le PA est inducteur ou inhibiteur
  - Utilisation de substrats des différents CYP
- On compare l'AUC du substrat avec ou sans PA
  - Modéré :  $2 \leq \text{AUC substrat} < 5$
  - Fort :  $\text{AUC substrat} \geq 5$

Table 2-1: Examples of clinical index substrates for P450-mediated metabolism (for use in index clinical DDI studies) (9/26/2016)

	Sensitive index substrates unless otherwise noted
CYP1A2	caffeine, tizanidine
CYP2B6 <sup>(a)</sup>	-
CYP2C8	repaglinide <sup>(b)</sup>
CYP2C9	tolbutamide <sup>(c)</sup> , S-warfarin <sup>(c)</sup>
CYP2C19	lansoprazole (c, d), omeprazole
CYP2D6	desipramine, dextromethorphan, nebivolol
CYP3A	midazolam, triazolam

\* Note: Index substrates predictably exhibit exposure increase due to inhibition or induction of a given metabolic pathway and are commonly used in prospective clinical DDI studies. See section IV.A.2. of the main clinical DDI guidance document for details. Sensitive index substrates are index drugs that demonstrate an increase in AUC of  $\geq 5$ -fold with strong index inhibitors of a given metabolic pathway in clinical DDI studies. Moderate sensitive substrates are drug that demonstrate an increase in AUC of  $\geq 2$  to  $< 5$ -fold with strong index inhibitors of a given metabolic pathway in clinical DDI studies.

# Les études d'interactions médicamenteuses

- Cas des transporteurs

- Le PA est-il substrat d'un transporteur?

- Le PA inhibe-t-il ou induit-il les transporteurs?

Table 5-2: Examples of clinical inhibitors for transporters (for use in clinical DDI studies and drug labeling) (9/26/2016)

Transporter	Gene	Inhibitor
P-gp <sup>(a)</sup>	<i>ABCB1</i>	amiodarone, carvedilol, clarithromycin, dronedarone, itraconazole, lapatinib, lopinavir and ritonavir, propafenone, quinidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir and ritonavir, telaprevir, tipranavir and ritonavir, verapamil
BCRP	<i>ABCG2</i>	curcumin, cyclosporine A, eltrombopag
OATP1B1, OATP1B3	<i>SLCO1B1</i> , <i>SLCO1B3</i>	atazanavir and ritonavir, clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, gemfibrozil, lopinavir and ritonavir, rifampin (single dose), simeprevir
OAT1, OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	p-aminohippuric acid (PAH) <sup>(b)</sup> , probenecid, teriflunomide
MATE1, MATE2-K	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i>	cimetidine, dolutegravir, isavuconazole, ranolazine, trimethoprim, vandetanib

Table 5-1: Examples of clinical substrates for transporters (for use in clinical DDI studies and/or drug labeling) (9/26/2016)

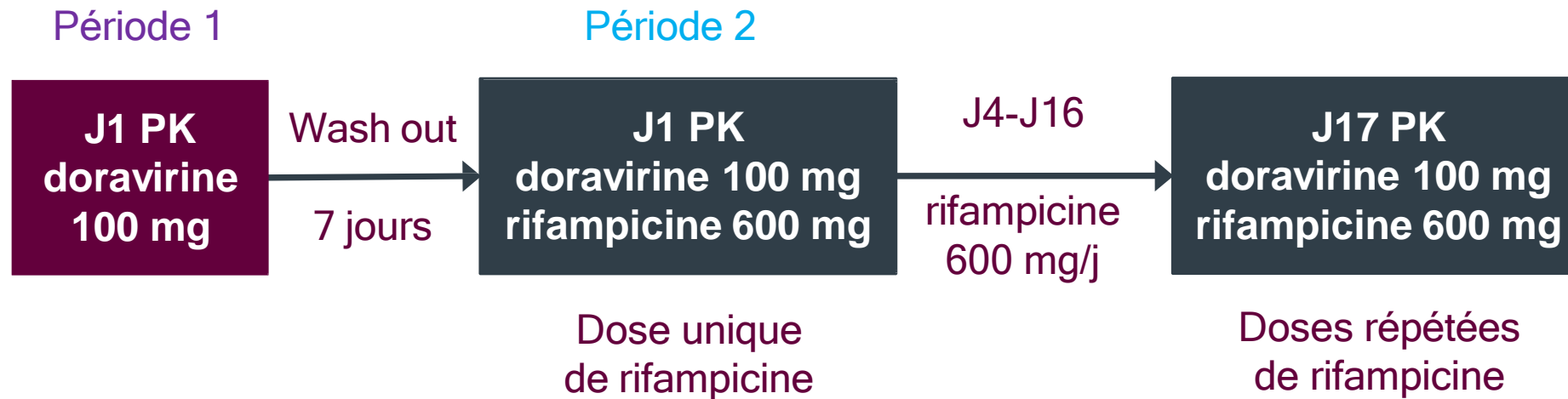
Transporter	Gene	Substrate
P-gp	<i>ABCB1</i>	dabigatran, digoxin, fexofenadine <sup>(e)</sup>
BCRP	<i>ABCG2</i>	rosuvastatin, sulfasalazine
OATP1B1 OATP1B3	<i>SLCO1B1</i> , <i>SLCO1B3</i>	asunaprevir, atorvastatin, bosentan, cerivastatin, danoprevir, docetaxel <sup>(a)</sup> , fexofenadine <sup>(e)</sup> , glyburide, nateglinide, paclitaxel, pitavastatin <sup>(b)</sup> , pravastatin, repaglinide, rosuvastatin <sup>(b)</sup> , simvastatin acid
OAT1 OAT3	<i>SLC22A6</i> , <i>SLC22A8</i>	adefovir <sup>(c)</sup> , cefaclor, ceftizoxime, famotidine <sup>(d)</sup> , furosemide, ganciclovir <sup>(c)</sup> , methotrexate, oseltamivir carboxylate <sup>(d)</sup> , penicillin G <sup>(d)</sup>
MATE1, MATE-2K, OCT2	<i>SLC47A1</i> , <i>SLC47A2</i> , <i>SLC22A2</i>	dofetilide, metformin

# Exemple d'IM entre doravirine et rifampicine

- La doravirine est *in vitro* substrat de la P-gp, du CYP3A4 et UGT1A1
  - Nécessité de faire des études avec des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques pour le dossier d'AMM
- Pour l'inducteur : rifampicine
  - Inducteur recommandé par la FDA + association fréquente avec antirétroviral
- Hypothèse : diminution des concentrations de ribavirine lors de l'association avec la rifampicine
- Objectif
  - Peut-on associer les 2 PA sans risque : Etude PK d'IM?
  - Qui sera le promoteur? : l'industriel car données requises pour l'AMM

# Design de l'étude

- Consentement éclairé, comité d'éthique, ...
- 2 périodes, 1 séquence en ouvert monocentrique
  - Prise standardisé des 2 traitements : prise à jeun



# Population étudiée

- Critères d'inclusion
  - Volontaires sains, non fumeurs
  - Sans traitements associés
  - Hommes ou femmes
  - Age entre 19 et 65 ans
- Nombre de sujets
  - $N = 11$  → Basé sur un calcul de puissance statistiques

# Suivi des sujets inclus

- Suivi clinique + biologique précis pour mesurer la tolérance (Effets indésirables et toxicités)
- Prélèvements PK
  - Prélèvement de sang sur EDTA puis centrifugation (dans les 20 min)
  - Congélation des plasma à -20°C jusqu'à l'analyse
  - Cinétique étudiée à P1 J1, P2 J2 et P2 J17
  - 12 prélèvements par cinétique (prédose, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 6, 12, 24, 26, 48 et 72h)
    - Données riches (nécessaires car peu de patients)



# Analyse des données

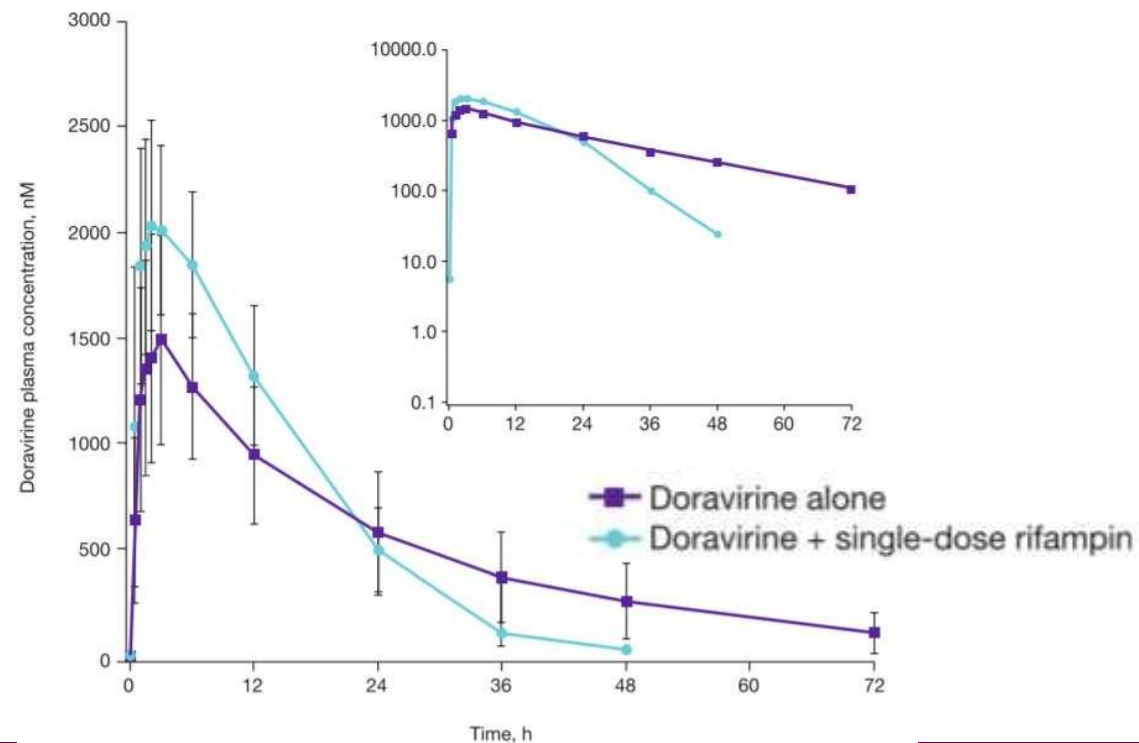
- Dosage par LC-MS/MS
- Peu de patients + données riches → Analyse non compartimentale (logiciel Phoenix WinNonLin)
- Paramètres recherchés : AUC (méthode des trapèzes,  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$ ,  $T_{\max}$ , CI/F,  $t_{1/2}$  terminale
- Statistiques sur  $C_{\max}$ ,  $C_{\min}$  et AUC
  - Calcul des moyennes géométriques
  - Calculs des ratios des moyennes géométriques entre les 2 périodes
  - Calcul des intervalles de confiance à 90% → Conclusion sur l'impact de la rifampicine

# Résultats dose unique

**Table 67. DOR PK Following Administration Alone and After Coadministration With Single Dose Rifampin**

	<b>DOR+rifampin Geo Mean (95% CI)</b>	<b>DOR alone Geo Mean (95% CI)</b>	<b>(DOR+rifampin)/DOR Geo Mean Ratio (90% CI)</b>
AUC <sub>0-∞</sub> (μM*hr)	33.1 (28.2, 38.9)	36.5 (26.7, 49.8)	0.91 (0.78, 1.06)
C <sub>max</sub> (nM)	2160 (1890, 2470)	1540 (1230, 1920)	1.40 (1.21, 1.63)
C <sub>24</sub> (nM)	459 (347, 608)	511 (360, 725)	0.90 (0.80, 1.01)
T <sub>1/2</sub> (hr)	5.50 (geometric mean)	18.60 (geometric mean)	

AUC = area under the curve; CI = confidence interval; DOR = doravirine (MK-1439); Geo = geometric; PK = pharmacokinetic

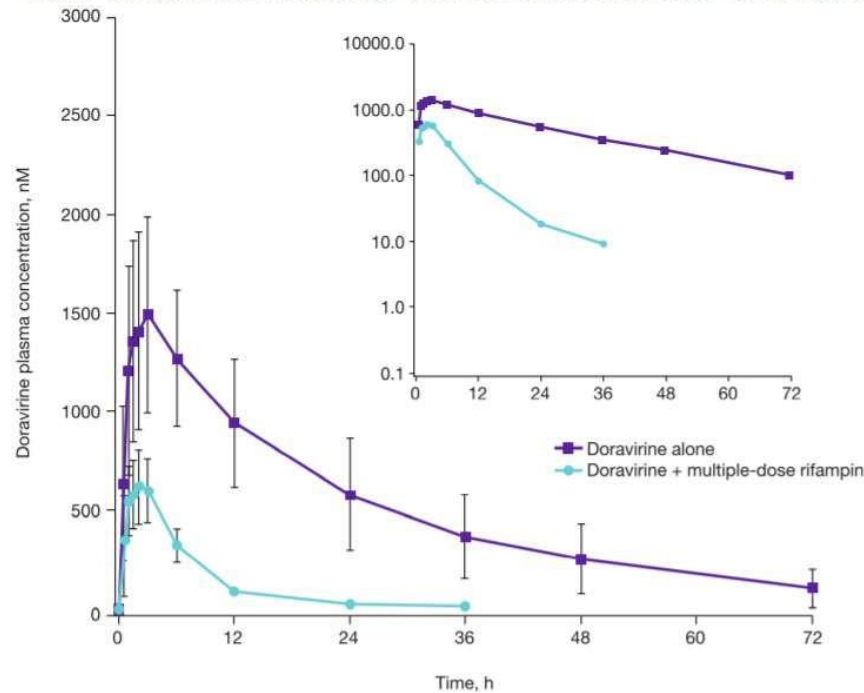


# Résultats dose répétées

**Table 68. DOR PK Following Administration Alone and After Coadministration With Multiple Dose Rifampin**

	DOR+rifampin (mult. dose) Geo Mean (95% CI)	DOR alone Geo Mean (95% CI)	(DOR+rifampin)/DOR Geo Mean Ratio (90% CI)
AUC <sub>0-∞</sub> (μM*hr)	4.47 (3.87, 5.01)	36.5 (26.7, 49.8)	0.12 (0.10, 0.15)
C <sub>max</sub> (nM)	661 (562, 778)	1540 (1230, 1920)	0.43 (0.35, 0.52)
C <sub>24</sub> (nM)	16.4 (11.6, 23.2)	511 (360, 725)	0.03 (0.02, 0.04)
T <sub>1/2</sub> (hr)	6.30 (geometric mean)	18.60 (geometric mean)	

AUC = area under the curve; CI = confidence interval; DOR = doravirine (MK-1439); Geo = geometric; PK = pharmacokinetic



# Conclusion

- La PK a un rôle majeur dans le développement du médicament
  - Etudes de PK obligatoires pour le dossier d'AMM
  - Etudes possibles en post-AMM (académique +++)
- Deux approches pour déterminer les paramètres PK
  - Analyse non compartimentale
    - Peut être contraignant pour les volontaires sains ou les patients
  - Analyse compartimentale (approche par population +++)