

Initiation à la construction de
protocoles de
pharmacocinétique
2022-2023

Sujet 1

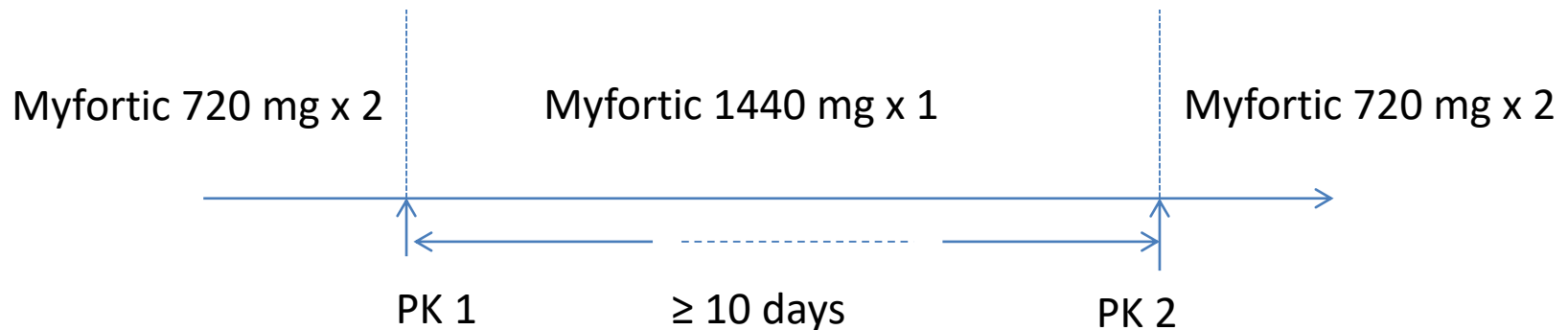
*Vous êtes contacté pour définir le design d'une étude de pharmacocinétique chez des **patients en cross over**.*

L'objectif est de comparer la pharmacocinétique plasmatique d'un médicament classiquement administré en 2 prises par jour que l'on voudrait administrer en une prise par jour avec la même dose par 24 h

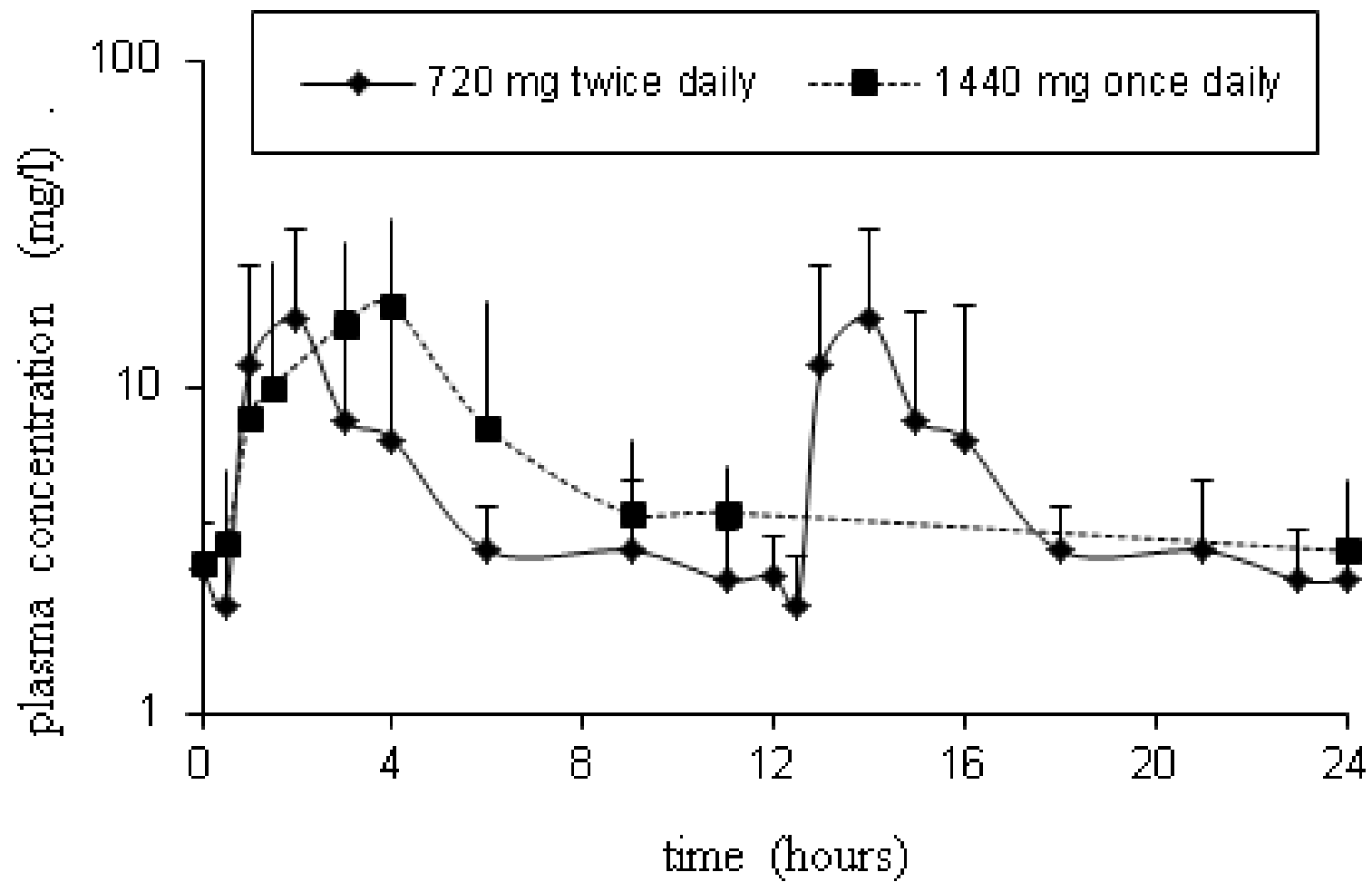
- *Quel design ? (n, groupes de patients; prélèvements, quand, combien...)*
- *Quel(s) paramètre(s) pharmacocinétique(s) pour comparer l'exposition à ce médicament suivant les 2 modes d'administration*
- *Quel(s) critère(s) statistique(s) utilisez vous pour effectuer cette comparaison ?*

Comparison of Mycophenolic acid (MPA) Exposure after Conversion from Enteric-Coated Mycophenolate Sodium (EC-MPS) Twice-Daily to Once-Daily in Adult Kidney Transplant Recipients

- 9 adult kidney transplant recipients
- tacrolimus (Advagraf®) + prednisone + Myfortic®
- cross over



- full pharmacokinetic sampling (PK1, PK2)



parameters	EC-MPS 1440 mg once-daily	EC-MPS 720 mg twice-daily	EC-MPS 1440 mg once-daily/ EC-MPS 720 mg twice-daily
	geometric mean	geometric mean	geometric mean
	(95% confidence interval)	(95% confidence interval)	(95% confidence interval)
C_{max} (mg/l)	32.2 (25.8-40.1)	22.7 (14.8-34.8)	1.42(0.91-2.21)
T_{max} (h)	2.88 (1.92-4.33)	1.99 (1.40-2.82)	1.45 (1.03-2.05)
$AUC_{0 \rightarrow 24h}$ (mg/l x h)	188.8(139.7-255.1)	178.4(133.4-238.8)	1.06 (0.83-1.34)

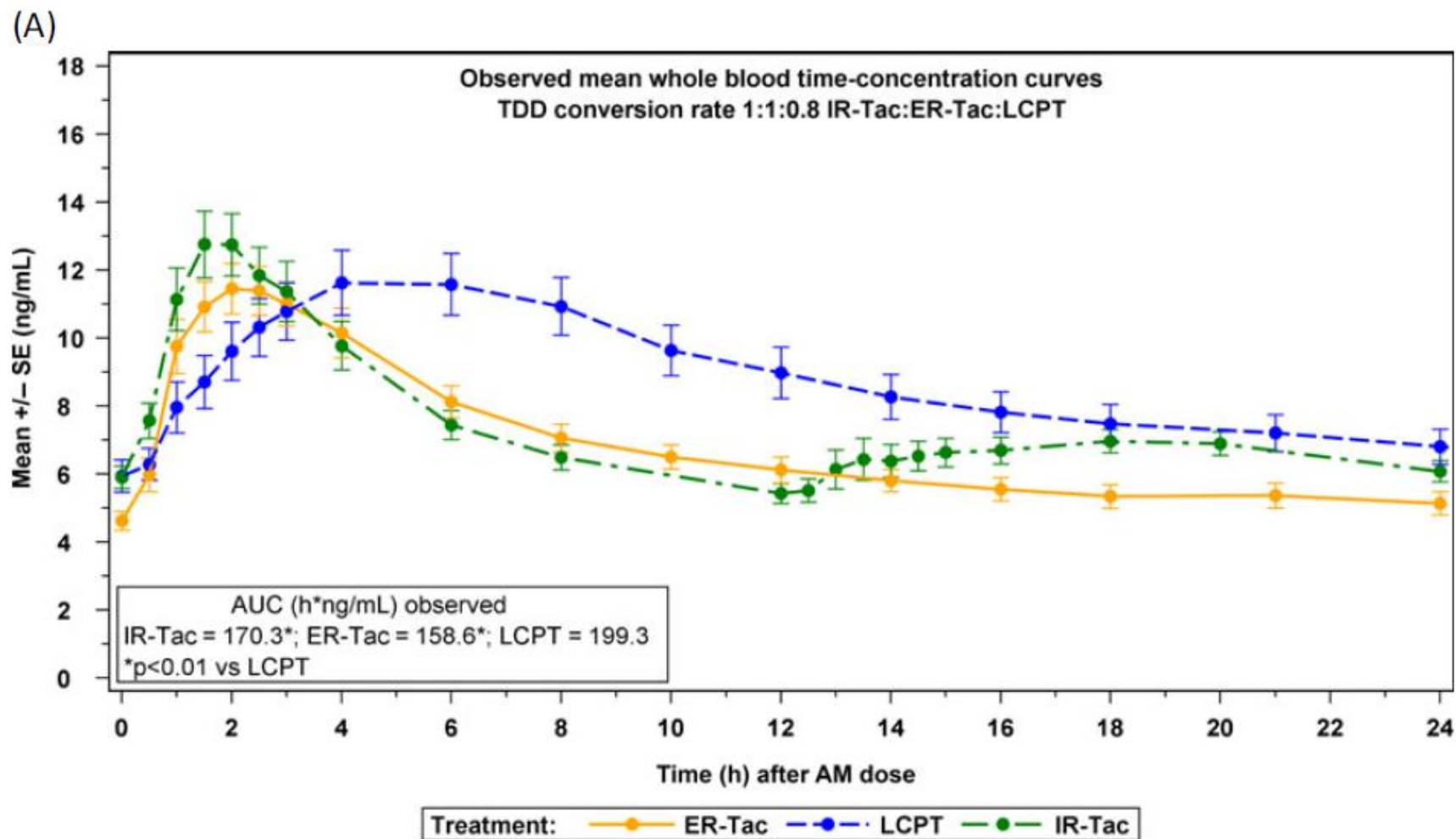
P=0.04

Log 10 Cmax , Tmax, AUC comparés par test t de student sur série appariée

- high inter-individual variability
- no significant variation of MPA area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 h
- non-linear pharmacokinetic profile of MPA :
 - T_{max} significantly increased
 - C_{max} non significantly increased

⇒ a saturable absorption of MPA

⇒ *BIAIS : PK sampling 12 h*



Tremblay S et al, American Journal of Transplantation, 2016

Sujet 2

*Vous êtes contacté pour définir le design d'une étude de pharmacocinétique chez des **patients** infectés par le VIH en cross over. L'objectif est de rechercher s'il existe une interaction pharmacocinétique entre 2 médicaments antirétroviraux. L'étude se limite à l'effet du **médicament 1** (inducteur enzymatique) déjà administré au patient sur la pharmacocinétique du **médicament 2** qui est ajouté au traitement antirétroviral initial du patient lors d'un switch.*

Médicament 1

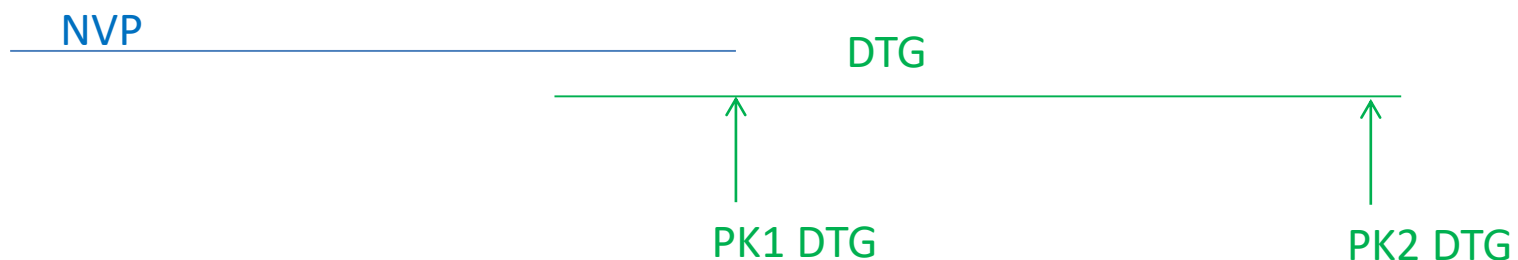
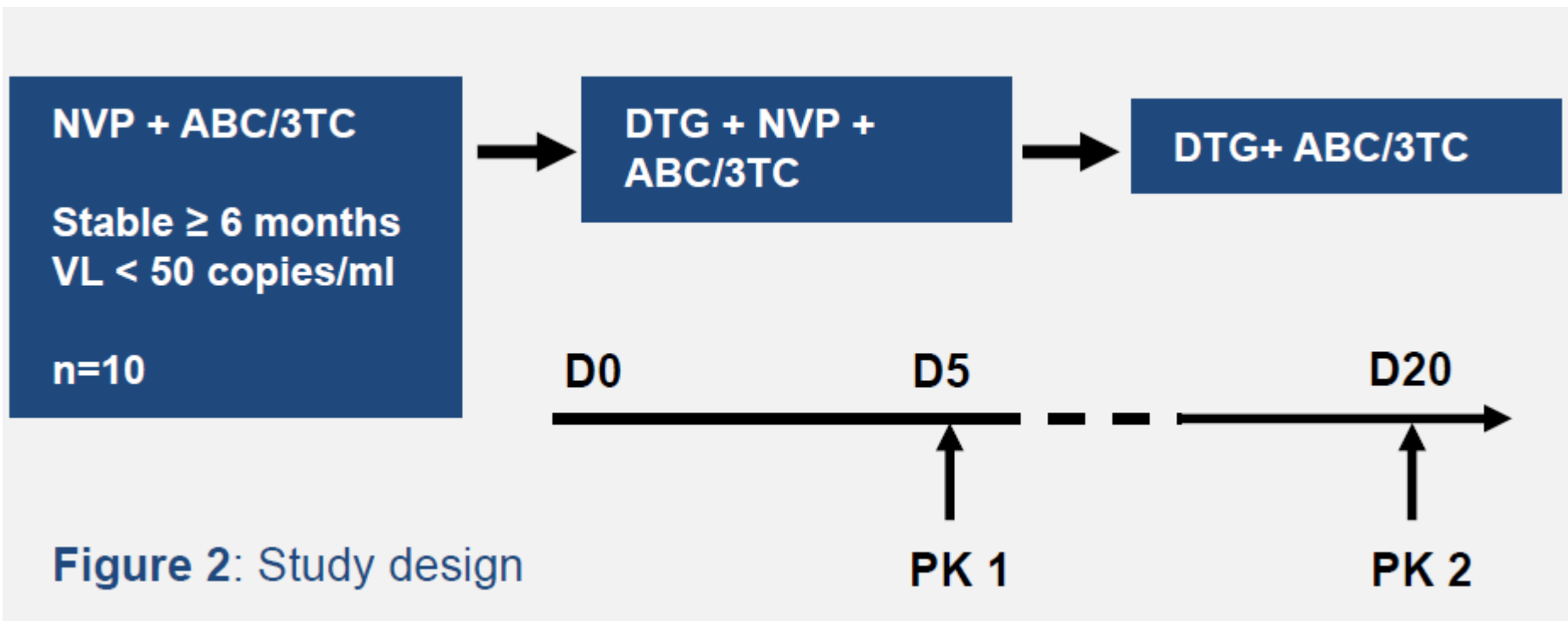
Médicament 2

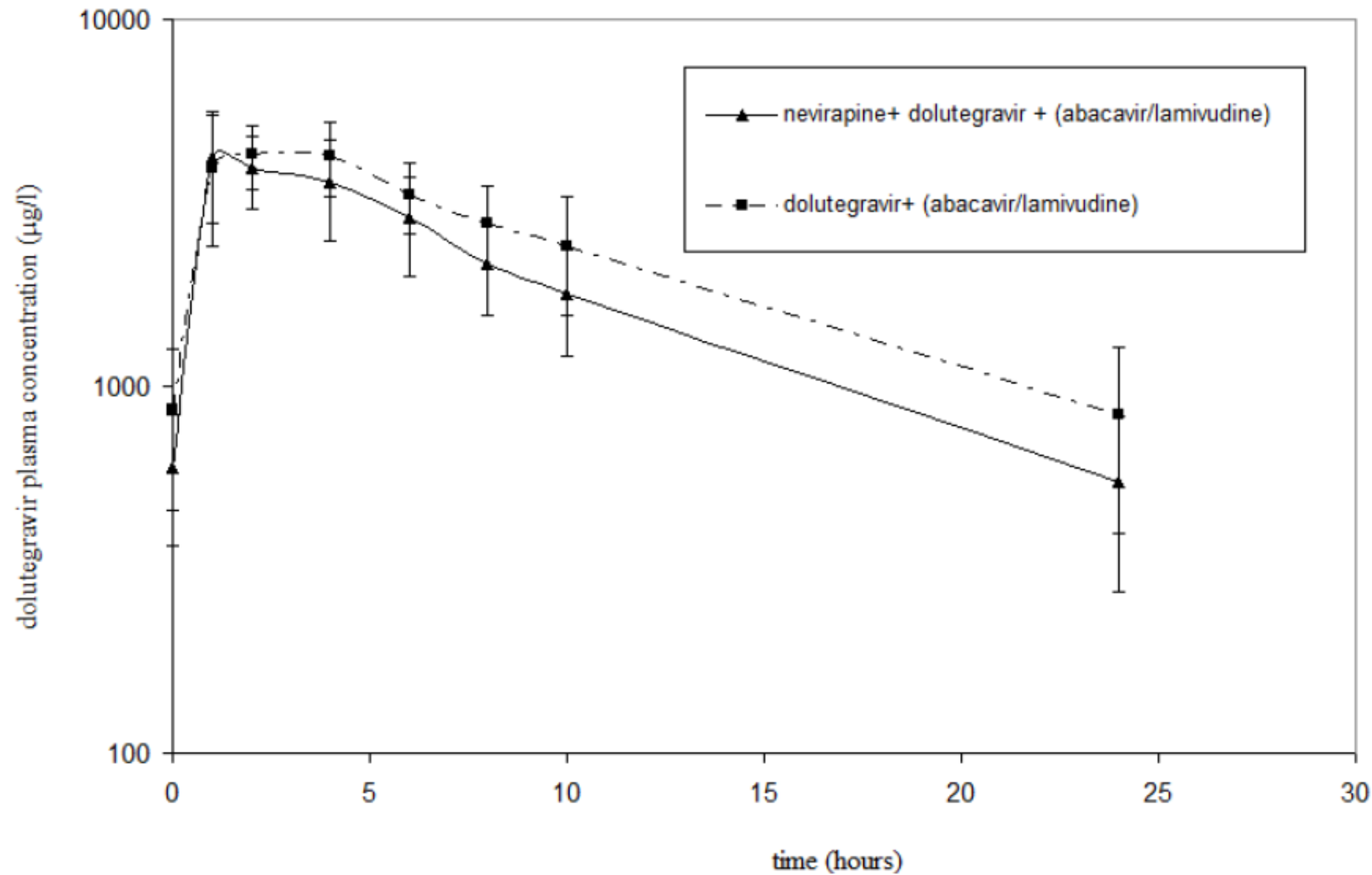
- Quel design ? (n, groupes de patients; prélèvements, quand, combien...)*
- Quel(s) paramètre(s) pharmacocinétique(s) pour mettre en évidence l'effet du premier médicament sur la PK du deuxième médicament*
- Quel(s) critère(s) statistique(s) utilisez vous pour effectuer cette comparaison ?*

**Influence of nevirapine administration on the pharmacokinetics
of dolutegravir in patients infected with HIV-1**

névirapine : NNTI (inducteur enzymatique)

dolutégravir : ISTI (métabolisme UGT1A1
(+++), CYP3A4)





DTG parameters	DTG + (ABC/3TC) geometric mean (95% confidence interval)	NVP + DTG+(ABC/3TC) geometric mean (95% confidence interval)	DTG+(ABC/3TC) / NVP + DTG+(ABC/3TC) geometric mean of ratios (95% confidence interval)	
C _{max} (µg/l)	4 796 (4 077-5 641)	4 408 (3 581-5 426)	1.09 (0.98-1.21)	
T _{max} (h)	1.74 (1.18-2.57)	1.51 (0.99-2.30)	1.15 (0.73-1.81)	
AUC _{0→τ} (µg/l x h)	55 026 (45 671-66 297)	44 429 (36 927-53 455)	1.24 (1.06-1.44)	p<0.05
C _τ (µg/l)	753 (540-1051)	496 (352-697)	1.52 (1.09-2.11)	p<0.05
t _{1/2} (h)	9.32 (7.98-10.90)	7.95 (7.03-8.98)	1.17 (1.01-1.36)	p<0.05
Cl/F (l/h)	0.91 (0.75-1.09)	1.12 (0.93-1.35)	0.81 (0.69-0.94)	p<0.05

Log 10 C_{max} , T_{max}, AUC, C_{min}, t_{1/2}, Cl/F
comparés par test t de student sur série
appariée

⇒ induction enzymatique du métabolisme
du dolutégravir par la névirapine

Sujet 3

*Vous êtes contacté pour définir le design d'une étude de pharmacocinétique chez des **patients**. L'objectif de cette étude est de rechercher si l'état de la fonction rénale est susceptible de modifier l'élimination d'un médicament*

- Quel design ? (n, groupes; prélèvements, quand, combien...)*
- Quel(s) paramètre(s) pharmacocinétique(s) pour étudier l'effet de la fonction rénale sur la PK du médicament ?*

$$Cl = FD/AUC_{0-\infty}$$

Pharmacokinetics of high-dose baclofen in ICU patients

Title eTable 1: Local protocol of sedation with dose adjustment according to renal function.

eGFR (ml/min/1.73m ²)	Day 1, Baclofen loading dose (mg)	Day 2 and following days until extubation/tracheotomy (mg)
> 90	150	50-50-50
89-60	100	30-20-50
30-59	70	20-20-30
< 30 <u>ou</u> CVVHF ^a	50	20-10-20
IHD ^b	50	50 mg before each session
< 15 without RRT ^c	50	No administration

PK J3

mais

-pas équilibre si IR

-8 h

-n (IR)

figure 2-1

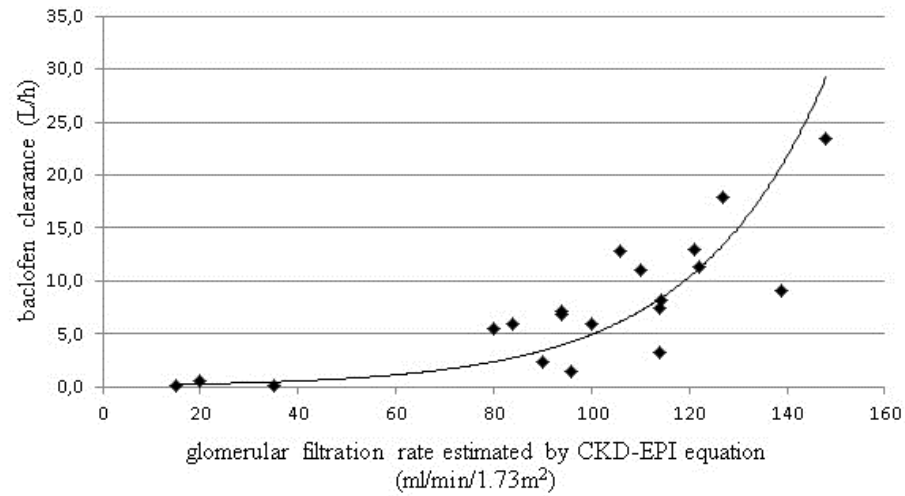
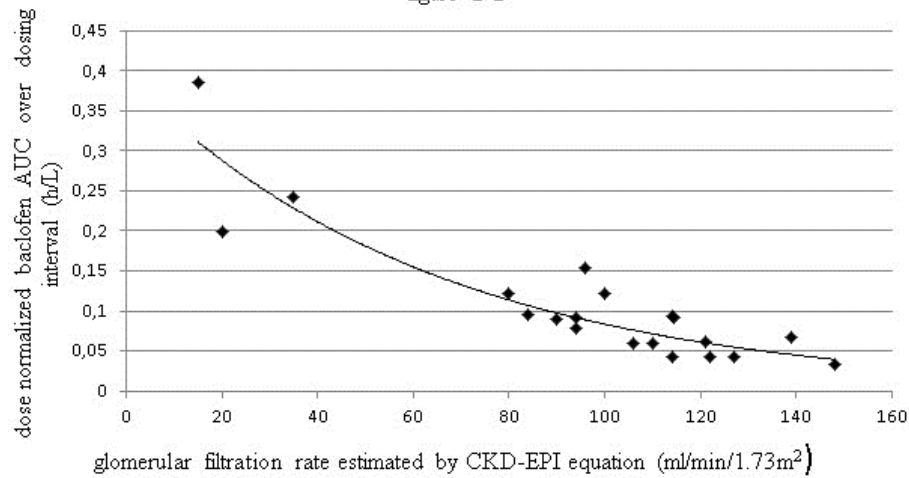


figure 2-2



eGFR	<30	[30-59]	[60-89]	≥ 90
n	2	1	2	15
T max (h)	1.04 [0.81-1.27]	1.5	1.1 [1.1-1.2]	1.5 [1.0-3.0]
C max (mg/L)	0.82 [0.70-0.95]	0.64	0.74 [0.57-0.91]	0.72 [0.49-0.88]
AUC0-t (mg.h/L)	5.83 [4.9-6.8]	4.8	3.6 [3.0-4.2]	3.3 [2.6-4.6]
Dose normalized AUC0-t (h/L)	0.29 [0.25-0.34]	0.24	0.11 [0.10-0.12]	0.07 [0.05-0.09]
AUC0-∞ (mg.h/L)	101.9[70.1-133.8]	145.3	6.1 [4.9-7.3]	6.1 [4.1-7.9]
Cl/F (L/h)	0.32 [0.22-0.42]	0.14	5.7 [5.6-5.8]	8.2 [6.4-12.1]
T1/2 (h)	84.9 [67.0-102.8]	165	6.0 [5.3-6.8]	4.7 [3.6-7.0]
V/F (L)	29.1 [25.0-33.1]	32.8	49.6 [42.5-56.8]	67.3 [47.3-81.8]

PK pop

1 **Title Table 4:** Baclofen pharmacokinetic parameters determined by a population approach

	Mean estimate	Relative standard error
V/F (L)	105	16%
CL/F(L/h) = $\theta(1) \times (e^{GFR/103})^{\theta(2)}$		
$\theta(1)$	13.5	10%
$\theta(2)$	0.839	10%
Ka (h ⁻¹)	2.2	42%
ALAG (h)	0.37	14%
Inter-individual variability σ^2 (% coefficient of variation)		
$\eta(V)$	0.25 (50%)	48%
$\eta(CL)$	0.15 (39%)	33%
$\eta(Ka)$	0.7 (83%)	50%
$\eta(ALAG)$	0.03 (17%)	67%
Residual variability σ^2 (% coefficient of variation)	0.002 (4%)	25%

Sujet 4

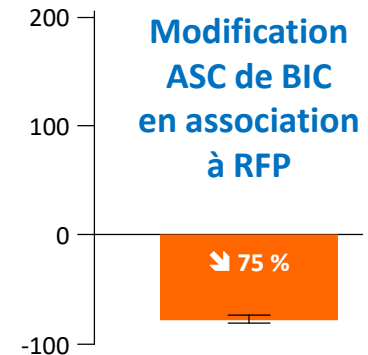
*Vous êtes contacté pour définir le design d'une étude de pharmacocinétique chez des **volontaires sains avec des groupes parallèles**. L'objectif est de rechercher si l'augmentation de posologie d'un médicament ($X \text{ mg} \times 1 / \text{jour}$ vs $X \text{ mg} \times 2 / \text{jour}$) est susceptible de compenser la baisse d'exposition liée à l'association à la **rifampicine***

- Quel design ? (n, groupes de patients; prélèvements, quand, combien...)*
- Quel(s) paramètre(s) pharmacocinétique(s) pour comparer l'exposition*
- Quel(s) critère(s) statistique(s) utilisez vous pour effectuer cette comparaison ?*

Interaction PK entre BIC bid et rifampicine (1)

- Rationnel :** puissante induction des CYP3A4 et UGT1A1 par la RFP

Enzymes responsables du métabolisme	CYP3A	BIC	RFP
	UGT1A1	Substrat	Inducteur



- Objectifs :**
 - Evaluer l'interaction PK à l'état d'équilibre entre BIC et rifampicine administré sous la forme de BIC/FTC/TAF bid + RFP (600 mg qd) vs BIC/FTC/TAF qd
 - Etude mono-centrique, ouverte, de phase 1, en doses multiples, en 2 cohortes de 26 volontaires sains
 - Détermination des concentrations plasma de BIC par LC-MS/MS **PK intensive**
 - Estimation des paramètres PK par méthode non compartimentale (WinNonlin 6.4)

Schéma de l'étude

Cohorte 1
(n = 26)

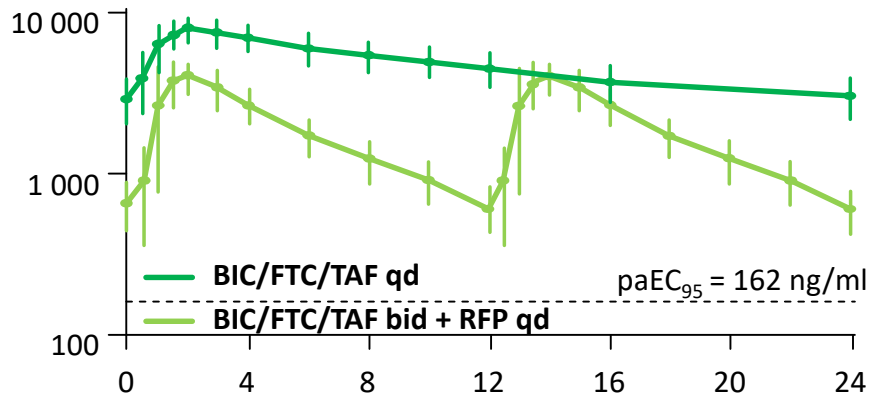
BIC/FTC/TAF 20/200/25 mg qd

Cohorte 2
(n = 26)

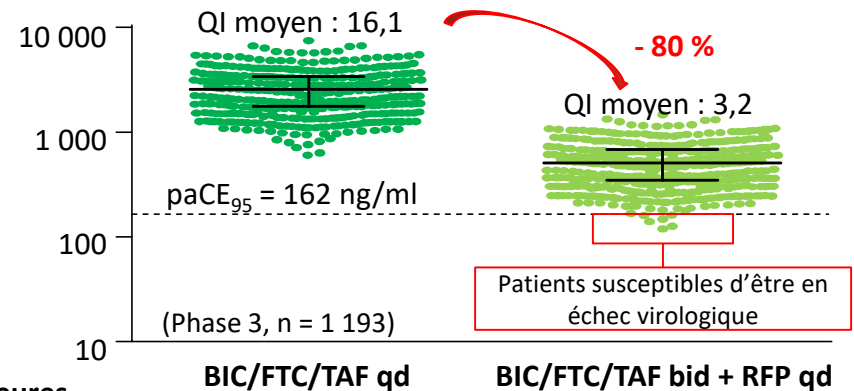
BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg bid
+ RFP 600 mg qd

Interaction PK entre BIC bid et rifampicine (2)

Concentrations plasma moyenne (ET) de BIC, (ng/ml)



Quotients inhibiteurs (QI) de BIC (phase 3) et extrapolés à l'interaction avec RFP



Paramètres PK plasma moyens (CV %) de BIC ± RFP (26 volontaires par groupe)

	BIC/FTC/TAF qd [ref]	BIC/FTC/TAF bid + RFP qd
ASC_{0-24h} (ng.h/ml)	115 000 (21)	45 600 (23)
C_{max} (ng/ml)	8 530 (16)	4 560 (19)
C_{min} (ng/ml)	3 070 (28)	608 (30)

Conclusion

- ≥ 80 % de C_{min} et ≥ 60 % ASC_{0-24h} de BIC après BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg bid en association à RFP 600 mg qd
- **Du fait de cette interaction, le QI estimé de BIC ne garantit pas l'obtention d'un succès virologique chez tous les patients : l'association BIC/FTC/TAF et RFP n'est donc pas recommandée**