



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Adaptation thérapeutique : biomarqueurs et facteurs prédictifs de réponse

Applications pratiques au suivi thérapeutique

Laboratoire de pharmacocinétique
CHU Timone
Marseille

bruno.lacarelle@ap-hm.fr





Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) : définition de l'Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT)

Spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de médicaments pour lesquels le **bénéfice clinique du STP** a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose sur des informations **pharmacogénétiques**, démographiques et cliniques a priori et/ou sur la **mesure a posteriori des concentrations sanguines** du médicament ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet



Quels médicaments ?

- National academy of clinical biochemistry (1998) : 40 médicaments dont antiépileptiques, digoxine, aminosides...
- Programme STP du COFRAC : les mêmes plus immunosuppresseurs, anticancéreux, antirétroviraux...(mais des niveaux de preuve parfois faibles)



STP en 2009 : les challenges

- Qualité pre, per et post-analytique (Cofrac ISO15189)
- Rationalisation des outils d'aide à la décision pour l'optimisation des posologies
- Intégration pharmacogénétique/génomique (et autres « omics »)
- Maitrise des coûts (T2A, nomenclature (BHN), MIGAC...)
- Evaluation des niveaux de preuve du STP



Qualité pre, per et post-analytique

- Avancée technologique : la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS) est devenue un outil courant
- La norme ISO 15189 va s'imposer (loi HPST)
- La tendance est au regroupement sur des gros plateaux techniques
- Les contrôles de qualité nationaux (Asqualab...) et internationaux (KKGTT...) sont organisés
- Le pre-analytique reste souvent mal maîtrisé en raison des problèmes d'intendance chroniques dont souffrent nos hôpitaux



Rationalisation des outils d'aide à la décision pour l'optimisation des posologies

- De nombreux outils disponibles
 - Pharmacocinétique de population
 - Adaptation de posologie par méthode Bayésienne
 - Calcul de d'AUC abrégées
 - Services télématiques (ABIS, STAMP)



Rationalisation des outils d'aide à la décision pour l'optimisation des posologies

- Et en pratique que fait-on ?
- Utilise-t-on les méthodes pharmacocinétiques
 - Souvent non (aminosides, ciclosporine...)
 - Parfois oui (mycophenolate mofetil, immunosuppresseurs (poumons), anticancéreux)



Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing Based on Drug Exposure Significantly Improves Patient Outcomes After Renal Transplantation

- Etude multi-centrique : 137 patients 11 centres
- Traitement : basiliximab, ciclosporine, mycophénolate mofétil corticostéroïdes
- Mesure des concentrations d'acide mycophénolique et estimation bayésienne AUC sur 3 points
- Deux bras : dose fixe vs dose adaptée



Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing Based on Drug Exposure Significantly Improves Patient Outcomes After Renal Transplantation

Table 5: Comparisons of efficacy outcomes between treatment groups

	Concentration-controlled group (n = 65)	Fixed-dose group (n = 65)	p-Value
Treatment failure (%)	19 (29.2)	31 (47.7)	0.03
Death	1	1	NS
Graft loss	1	0	NS
MMF discontinuation	9	10	NS
Any acute rejection (%)	8 (12.3)	20 (30.7)	0.01
Biopsy-proven acute rejection (%)	5 (7.7)	16 (24.6)	0.01
Banff classification	Grade I: 3 Grade II: 2	Grade I: 9 Grade II: 7	

MMF, mycophenolate mofetil; NS, not significant.

Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing Based on Drug Exposure Significantly Improves Patient Outcomes After Renal Transplantation

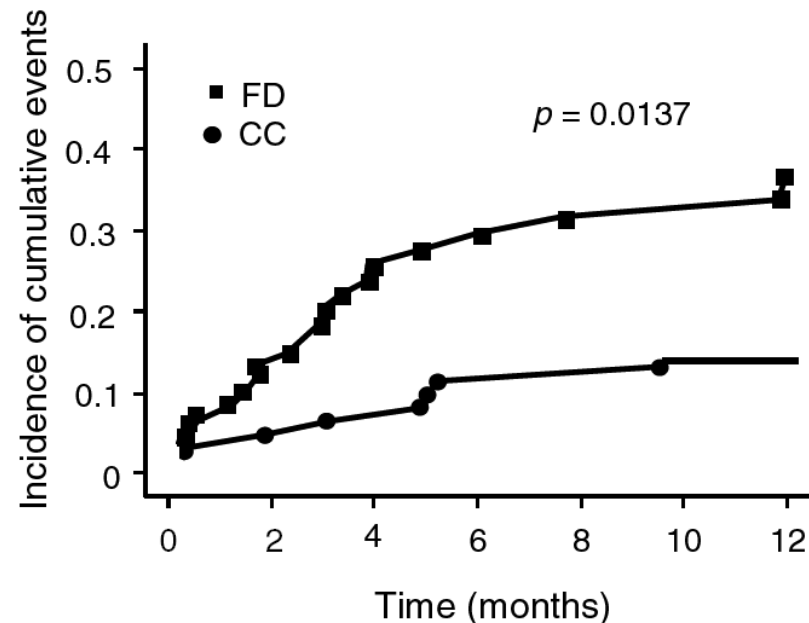


Figure 1: The cumulative incidence of acute rejection episodes during the first year posttransplant. CC, concentration-controlled; FD, fixed dose.



Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing Based on Drug Exposure Significantly Improves Patient Outcomes After Renal Transplantation

Table 6: Area under the concentration-time curve (AUC) and incidence of acute rejection before month 3

AUC (mg•h/L)	Number of acute rejection episodes	Number of AUCs	Percent AUCs associated with acute rejection
<30	7	192	3.6
30–45	3	126	2.4
>45	0	61	0

Posologies supérieures dans le groupe adapté mais tolérance comparable



En pratique

- STP du mycophénolate mofétil basé sur la détermination des AUC
- Validation en cours pour transplantations hépatiques et pulmonaires



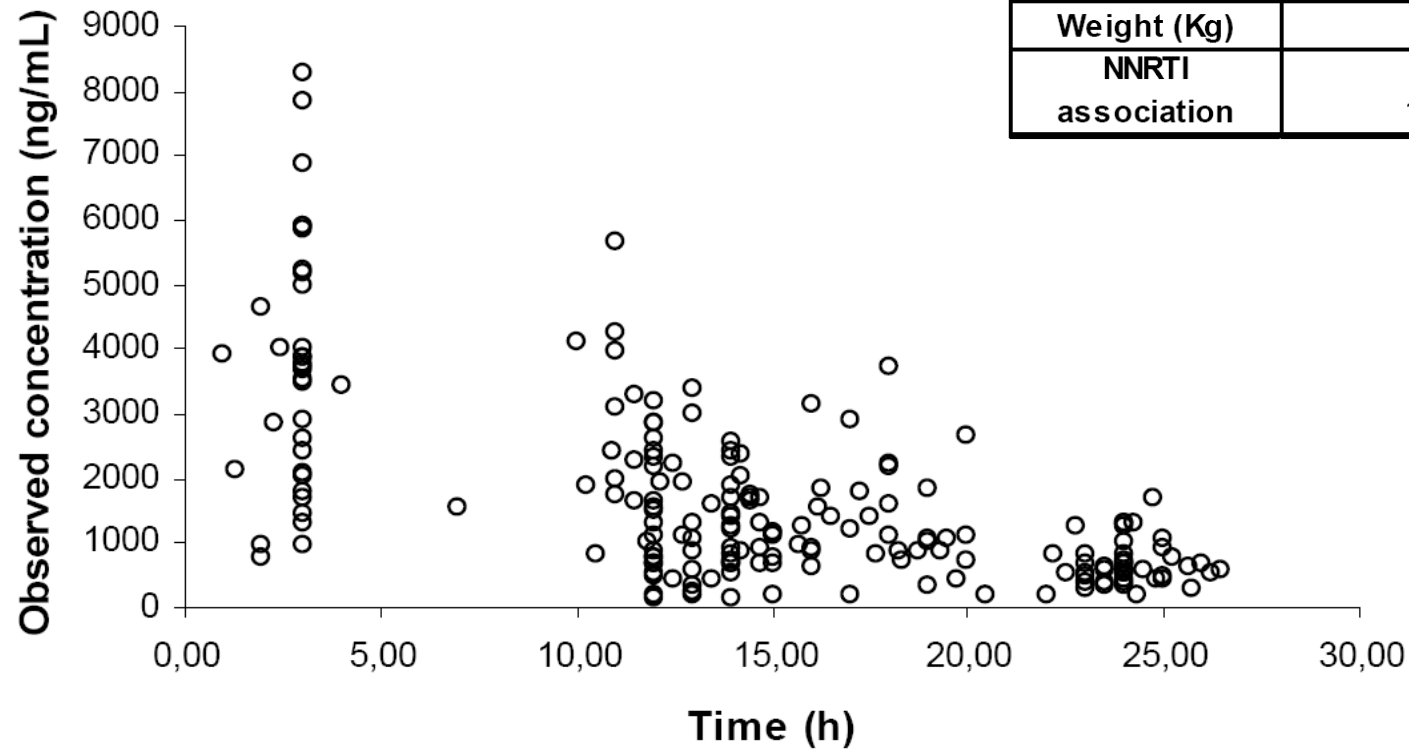
Dose individualization of carboplatin after a 120-hour infusion schedule: higher dose intensity but fewer toxicities.

- Adaptation de posologie du cisplatine par une méthode Bayésienne
- Etude rétrospective sur une période de 10 ans, 84 patients (256 cures)
- Comparaison des doses administrées vs doses préconisées par les formules classiques (formules de Calvert et de Chatelut)
- Doses administrées largement $>$ aux doses classiques (902 mg vs 657 mg pour la concentration cible la plus élevée)
- Pas de toxicité sévère



Pharmacocinétique de population de l'atazanavir

Sexe	113 men / 39 Women
Age (year)	41* (19-70)
Weight (Kg)	68* (44-116)
NNRTI association	11,8% (18) 13 NVP; 5 EFV





Parameters	Estimation	
	Final Estimate	s.e. of the estimate
Pharmacokinetic		
CL (L/h)	7,5	0,47
Vc (L)	88,8	12,2
K _A (1/h)	0,80	0,07
Inter-subject variability σ^2 (% coefficient variation)		
η (CL)	0.19 (44%)	0,03
η (Vc)	0.41 (64%)	0,10
Intra-subject variability σ^2		
ϵ additive (ng/mL)	237	37,70

s.e, standard error of the estimate; η , inter-subject variability; ϵ , residual variability on plasma data

Intérêt : possibilité d'estimer Crésiduelle à partir de n'importe quel prélèvement



Pourquoi les méthodes pharmacocinétiques d'optimisation des posologies ne se sont pas plus largement imposées ?

- Variabilité intra-individuelle
- Variabilité inter-centre
- Manque d'essais clinique d'envergure
- Niveau de preuves insuffisant
- L'expertise individuelle est souvent suffisante



PHARMACOGENETIQUE ET STP

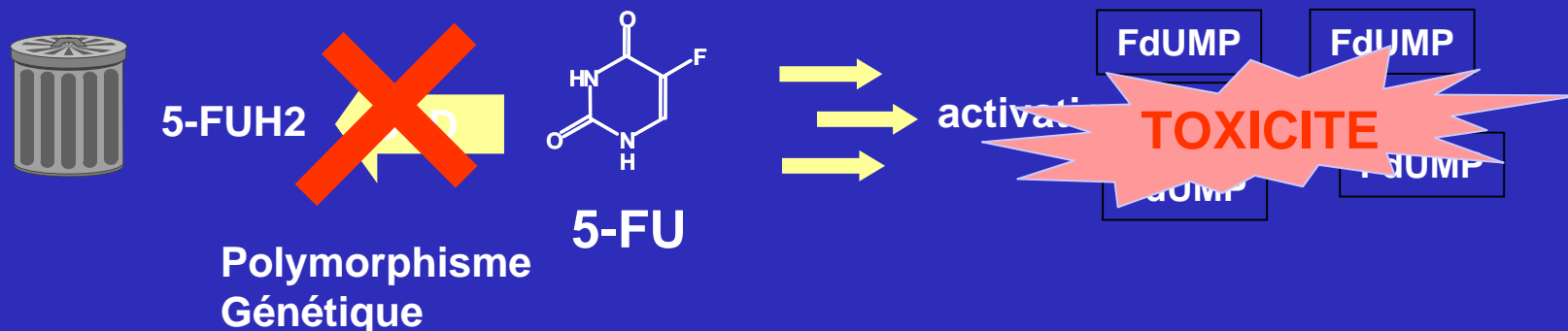


Quels sont les gènes d'intérêt

- Gènes validés par FDA
 - TPMT (azathioprine)
 - DPD (5FU)
 - UGT1A1 (irinotecan)
 - VKORC1 (anticoagulants oraux)
 - ...

■ 5-FU:

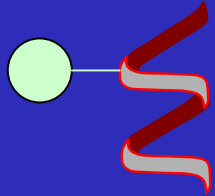
- ✓ 10-20% toxicités sévères.
- ✓ 0.5-3% décès toxiques.
- ✓ 35-70% des surtoxicités imputables à DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase)
- ✓ >40 SNP's décrits!
- ✓ Prévalence du SNP IVS14+1G>A? du c496G>A??



DETECTION POLYMORPHISME

xxx SNPs
décrits

mutation



gène

Régulations
génétiques/épigénétiques
Facteurs transcriptionnels



protéine



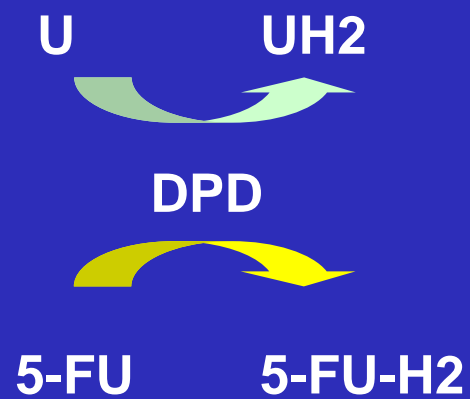
Modification
fonction

GENOTYPAGE

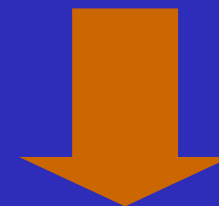
mise en évidence mutation

PHENOTYPAGE

mise en évidence
déficit activité



Ratio U/UH2 (HPLC)
marqueur indirect
activité DPD

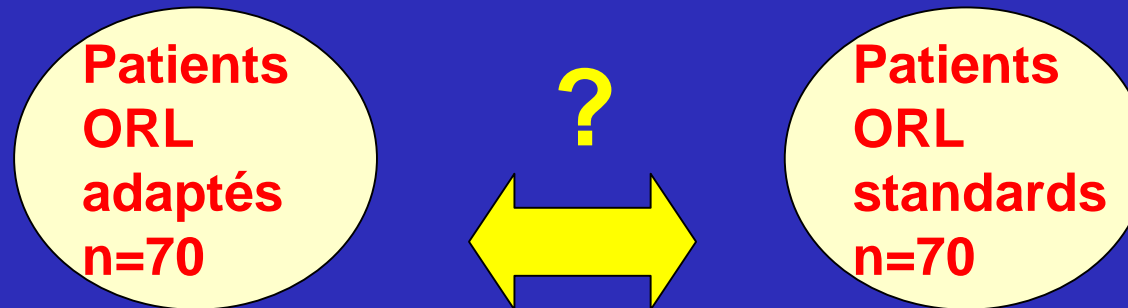


Test prédictif

⇒ Décès toxiques CHU Timone (n = 6).

gender	Age	tumor type	treatment	IVS14+1 G>A ?	DPD deficiency?
F	49	Breast	Xeloda + Gemzar	no	no
M	87	Head and neck	5-FU + CBDCA	no	yes
M	54	Hepatocarcinoma	Xelox	no	yes
F	61	Head and neck	5-FU + CBDCA	no	yes
M	62	Head and neck	5-FU + CBDCA	no	yes
F	51	Breast	Xeloda	no	yes

- 5/6 décès toxiques présentent un ratio U/UH2 anormal.
- 0/6 décès toxiques présentent une anomalie génotypique sur l'exon-14!
- Relevance de l'approche génotypique pour anticiper les toxicités??

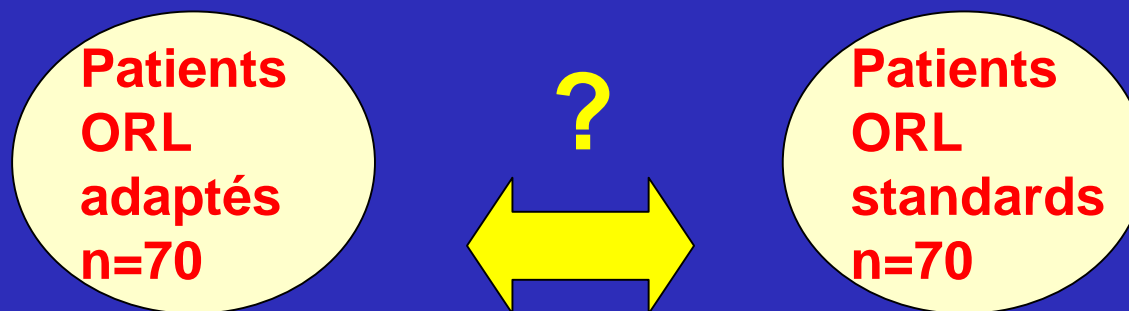


Typage Prospectif
Correction posologique

41% patients dose réduite
Suivi tox 3-4 (5/70) - 0 DC

Typage Rétrospectif
Doses standard

0% patients dose réduite
Suivi tox 3-4 (9/70) - 1 DC



Typage Prospectif
Correction posologique

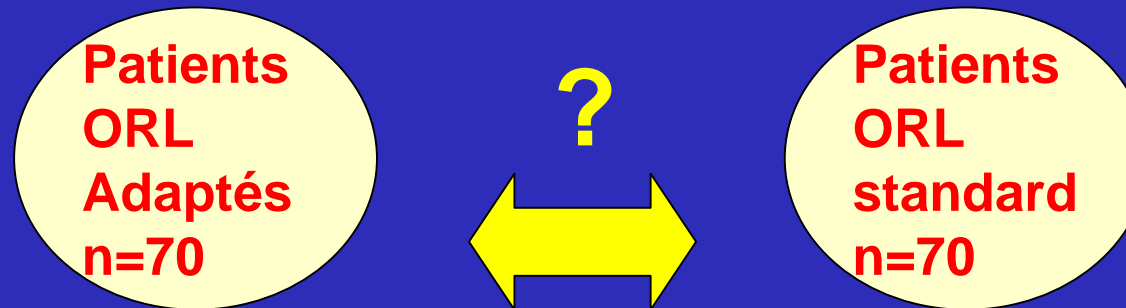
Typage Rétrospectif
Doses standard



60% réponses

61% réponses

Typier et cibler les posologies maintient les réponses thérapeutiques!



Typage Prospectif
Correction posologique

Typage Rétrospectif
Doses standard

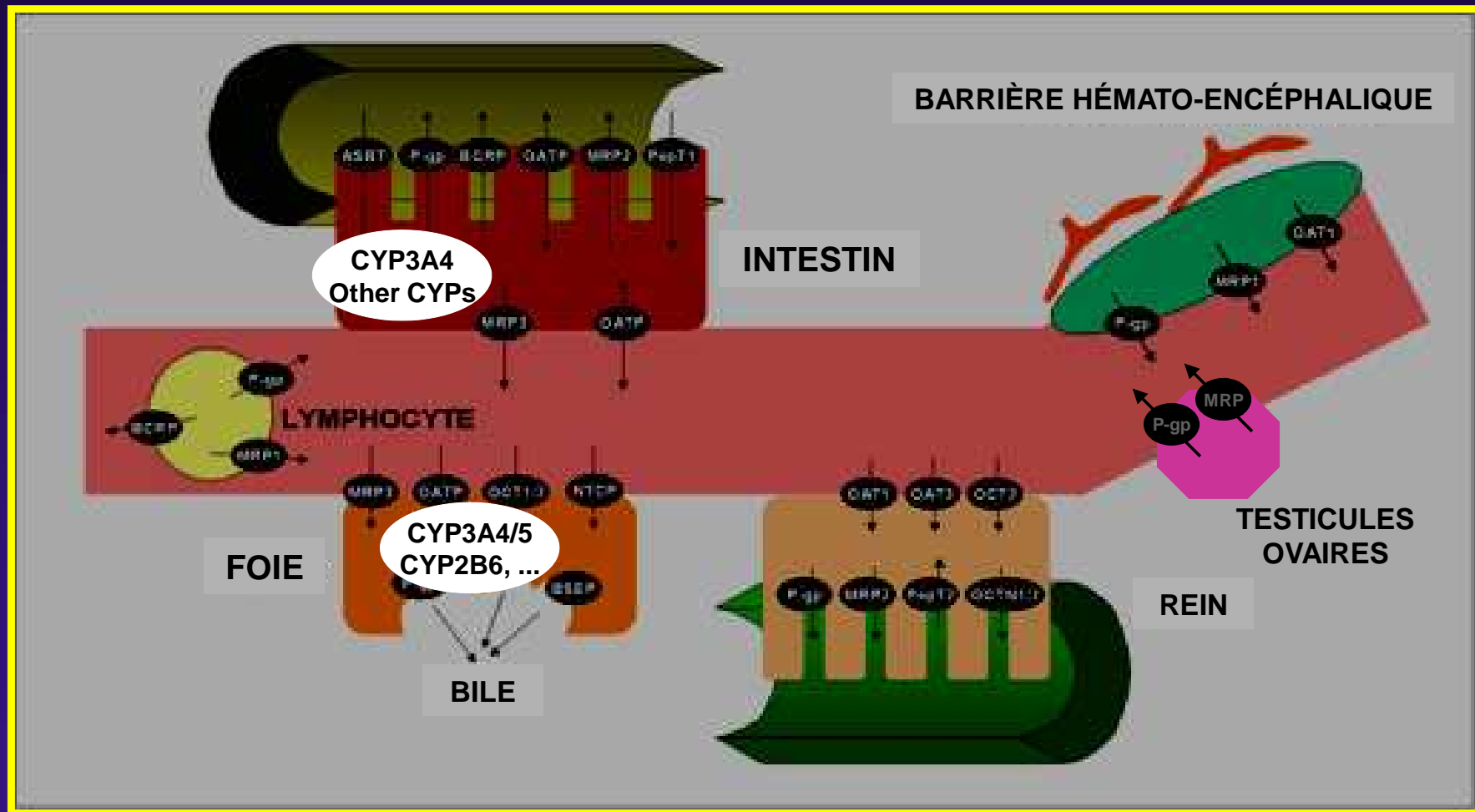


Surcoût gestion des sepsis:
U.S. \$ 294 / patient

Surcoût gestion des sepsis:
U.S. \$ 6279 / patient

Typier et cibler les posologies apporte un bénéfice pharmaco-économique!

Principaux transporteurs & enzymes du métabolisme





DOI:10.1111/j.1365-2125.2007.02903.x

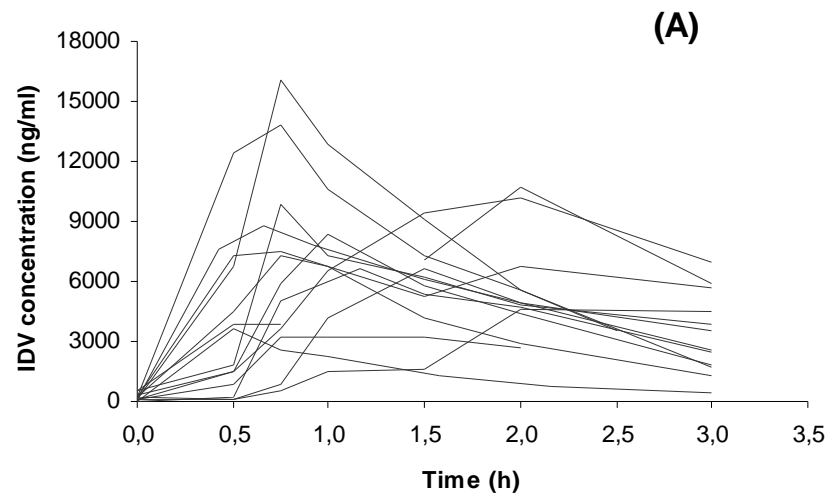
British Journal of Clinical Pharmacology

Minimal effect of MDR1 and CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of indinavir in HIV-infected patients

Caroline Solas,^{1,3} Nicolas Simon,¹ Marie-Pierre Drogoul,² Sylvie Quaranta,³ Véronique Frixon-Marin,² Véronique Bourgarel-Rey,³ Corinne Brunet,⁴ Jean-Albert Gastaut,² Alain Durand,¹ Bruno Lacarelle^{1,3} & Isabelle Poizot-Martin²

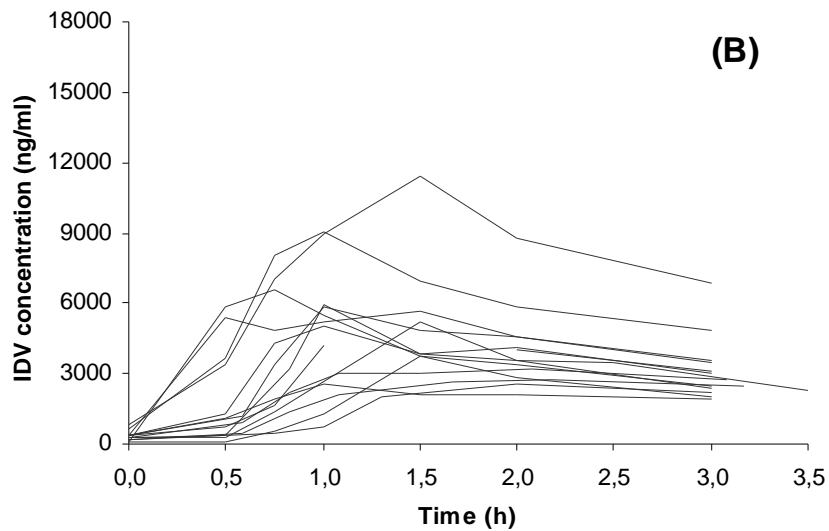
¹Fédération de Pharmacologie, AP-HM Hôpital La Timone, ²Service d'Hématologie – CISIH-Sud, AP-HM Hôpital Sainte-Marguerite,

³Unité FRE-CNRS 2737, Faculté de Pharmacie and ⁴Laboratoire d'hématologie, AP-HM Hôpital de la Conception, Marseille, France



N = 28

(A): sans RTV



(B): avec RTV



Summary of models evaluating the effect of covariates on the pharmacokinetic parameters of indinavir

	Run model	Objective function value	DOF ^a
1	Base model	2963	–
<i>Intermediate model</i>			
CL/F			
2	with and without ritonavir*	$\theta_1 \times RTV + (1 - RTV) \theta_6$	2940
3	MDR1 3435C>T	$\theta_1 \times 3435CC + \theta_6 \times 3435CT + \theta_7 \times 3435TT$	2956
4	MDR1 2677G>T	$\theta_1 \times 2677GG + \theta_6 \times 2677GT + \theta_7 \times 2677TT$	2962
5	CYP3A5*1/*3 (6986A>G)	$\theta_1 \times 6986AG + \theta_6 \times 6986GG$	2962
6	CYP3A5 27050A>G	$\theta_1 \times 27050AA + \theta_6 \times 27050AG$	2963
7	CYP3A5 31611C>T	$\theta_1 \times 31611CC + \theta_6 \times 31611CT$	2962
k_a			
8	MDR1 3435C>T	$\theta_3 \times 3435CC + \theta_6 \times 3435CT + \theta_7 \times 3435TT$	2945
9	MDR1 2677G>T	$\theta_3 \times 2677GG + \theta_6 \times 2677GT + \theta_7 \times 2677TT$	2957
10	CYP3A5*1/*3 (6986A>G)	$\theta_3 \times 6986AG + \theta_6 \times 6986GG$	2962
11	CYP3A5 27050A>G	$\theta_3 \times 27050AA + \theta_6 \times 27050AG$	2963
12	CYP3A5 31611C>T	$\theta_3 \times 31611CC + \theta_6 \times 31611CT$	2960
V/F			
13	MDR1 3435C>T	$\theta_2 \times 3435CC + \theta_6 \times 3435CT + \theta_7 \times 3435TT$	2962
14	MDR1 2677G>T	$\theta_2 \times 2677GG + \theta_6 \times 2677GT + \theta_7 \times 2677TT$	2962
15	CYP3A5*1/*3 (6986A>G)	$\theta_2 \times 6986AG + \theta_6 \times 6986GG$	2962
16	CYP3A5 27050A>G	$\theta_2 \times 27050AA + \theta_6 \times 27050AG$	2958
17	CYP3A5 31611C>T	$\theta_2 \times 31611CC + \theta_6 \times 31611CT$	2962
<i>Final model</i>			
18	CL/F (RTV) and k_a (MDR-1 3435)	2927	14**

^adecrease of objective function; *best intermediate model; **DOF from best intermediate model; CL/F clearance; V/F volume of distribution; k_a , rate of absorption constant.



Indinavir population pharmacokinetic parameters of the final model

Parameter	Final estimate	SE of the estimate	Estimation	
			95% CI	95% CI on the difference
CL/F (l h ⁻¹)				
With RTV	26.3	2.85	20.6, 32.0	5.8, 26.2
Without RTV	42.3	4.33	33.6, 51.0	
V/F (l)	69.9	5.84	58.2, 81.6	
k _a (h ⁻¹)				
MDR1 3435CC	2.96	0.94	1.08, 4.84	0.37, 5.53*
MDR1 3435CT	5.91	0.92	4.07, 7.75	
MDR1 3435TT	3.22	1.12	0.98, 5.46	
Intersubject variability (ω ²) (% coefficient of variation)				
ω ² (CL/F)	0.19 (43%)	0.06	0.07, 0.31	
ω ² (V/F)	0.31 (55%)	0.11	0.09, 0.53	
ω ² (k _a)	6.7 (258%)	5.83	4.96, 18.36	
Residual variability (σ ²)				
σ ² proportional	0.18 (42%)	0.02	0.14, 0.22	
σ ² additive (ng ml ⁻¹)	198	35.1	127.8, 268.2	

CL/F clearance; V/F volume of distribution; k_a rate of absorption constant; 95% CI 95% confidence interval; *95% CI on the difference between CC genotype and CT genotype



Discussion

- Contribution de facteurs génétiques à la variabilité de la pharmacocinétique de l'indinavir
- Contribution plus importante de facteurs non génétiques (inhibition enzymatique par le ritonavir)
- Intérêt du STP classique pour gérer les interactions médicamenteuses



Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des anti-rétroviraux : exemple de l'atazanavir





Niveau de recommandation	Exemples d'arguments justifiant cette classification
Indispensable	<ul style="list-style-type: none">– La prise en charge médicale dépend directement du résultat du STP– Le recours au STP figure dans les recommandations de prescription ou dans le résumé des caractéristiques du produit
Fortement recommandé	<ul style="list-style-type: none">– Des essais randomisés ont montré un gain en termes de réponse ou de toxicité– Des études pharmaco-économiques ont montré l'utilité du STP
Recommandé	Des études non randomisées ont montré un gain en termes de réponse ou de maîtrise de la toxicité
Éventuellement utile	Le médicament présente une importante variabilité pharmacocinétique, et un lien a été montré dans certaines situations entre un paramètre d'exposition et la réponse
Restant à évaluer	La variabilité pharmacocinétique est importante mais le lien entre concentrations et réponse n'est pas établi, souvent dans un contexte de marge thérapeutique assez large

Leguellec C et al, 2009



RAPPORT 2008
Sous la direction
du Pr. Patrick Yeni

**PRISE EN CHARGE
MÉDICALE DES
PERSONNES
INFECTÉES
PAR LE VIH**

**Recommandations
du groupe d'experts**



Médecine-Sciences
Flammarion



Indications du STP des anti-rétroviraux (1)

- *Suivi d'un nouveau traitement*
 - Dosage précoce (entre J15 et M1) recommandé (BIII) dans un certain nombre de situations
 - Interaction médicamenteuse attendue
 - Malades co-infectés par le VHC ou le VHB
 - Patients ayant des poids extrêmes
 - Enfant pour les molécules hors AMM et lorsque le virus présente des mutations de résistance
 - Femme enceinte dans certaines situations...



Indications du STP des anti-rétroviraux (2)

- *Échecs*
 - Dosages recommandées en cas d'échec virologique précoce ou lors d'un rebond virologique après obtention d'une charge virale indétectable (AIII)
- *Toxicité*
 - Dosage préconisée devant une toxicité dose-dépendante (ex: troubles neuropsychiques et efavirenz, cytolysse hépatique et IP) (BII)

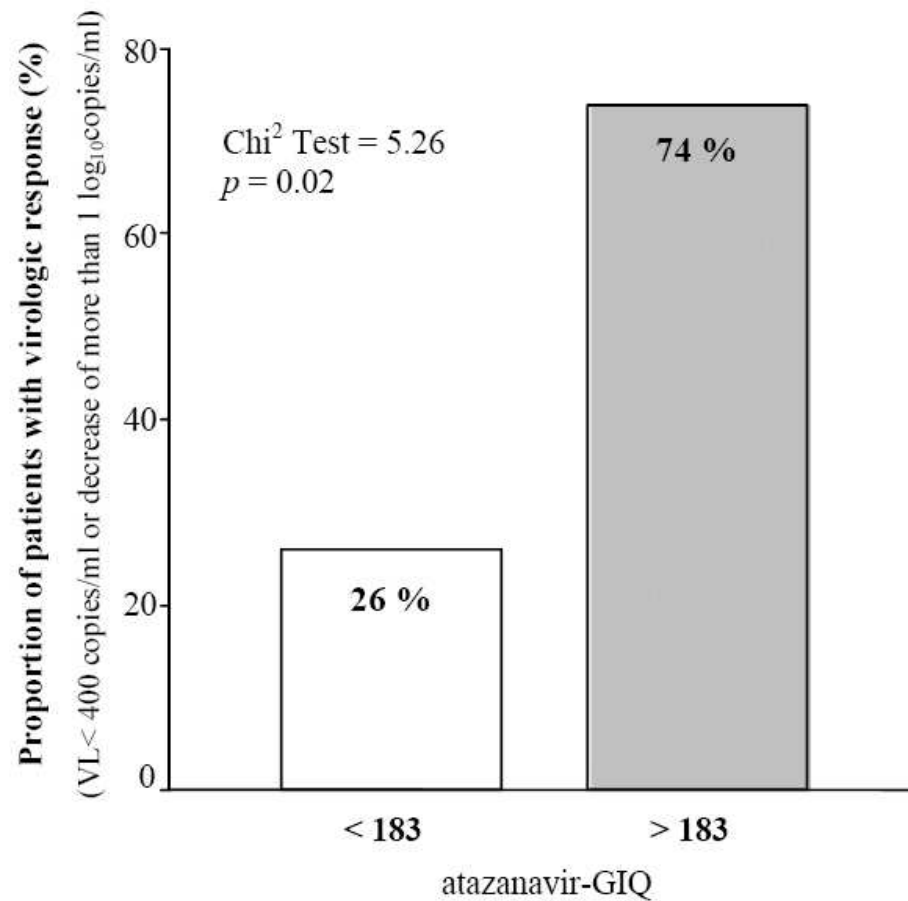


Atazanavir : relations concentrations efficacité

- Patients naïfs
 - la probabilité d'obtenir une charge virale < 50 copies/ml à S48 est significativement associée à une concentration plasmatiques résiduelle > 200 ng/ml (Bertz, CROI 2007)
- Patients pré-traités naïfs d'atazanavir
 - GIQ (Cmin/nb mutation)
 - 3 études observationnelles rétrospectives
 - GIQ entre 180 et 230 ng/ml/mutation (Pellegrin et al., Cleijisen et al., Solas et al.)



GIQ atazanavir





Relations concentration toxicité

- L'hyperbilirubinémie est concentration dépendante
- Mais : ce n'est pas une toxicité limitante
- Plusieurs études rapportent que l'hyperbilirubinémie (grade 3-4) est associée à des concentrations $> 750-850$ ng/ml (Gonzalez de Requena et al., Ray JE et al., Cleijisen RM et al.)



Niveau de recommandation

- Des études non randomisées ont montré un gain en termes de réponse ou de maîtrise de la toxicité
- Aucun essai randomisé ni étude pharmaco-économique à ce jour
- Niveau de recommandation = RECOMMANDE



Conclusions

- Les laboratoires de pharmacologie pratiquant le STP ont largement intégrés les méthodes pharmacocinétiques d'optimisation des posologies et les nouveaux outils apportés par la pharmacogénétique
- La simple mesure des concentrations reste souvent suffisantes
- Les essais cliniques permettant de mieux préciser le niveau de preuve de ces approches sont insuffisants
- Des études pharmaco-économiques doivent être encouragées