Université Claude Bernard Lyon 1

LBBE
LABORATOIRE DE BIOMÉTRIE ET BIOLOGIE ÉVOLUTIVE

Comment prédire les interactions médicamenteuses in vivo ?

M. TOD

ispb DE LYON
FACULTE DE PHARMACIE

Hospices Civils de Lyon

Evénements Indésirables Médicamenteux

- Prévalence des EIM était de 19% chez les patients hospitalisés [1]
- 9,2% des EIM provoqués par une interaction médicamenteuse [2]
- Exemple: saignement chez les patients traités par antithrombotique pour une fibrillation atriale [3]:

  4.9 % en l'absence d'interaction

  8.6 % en cas d'interaction PK

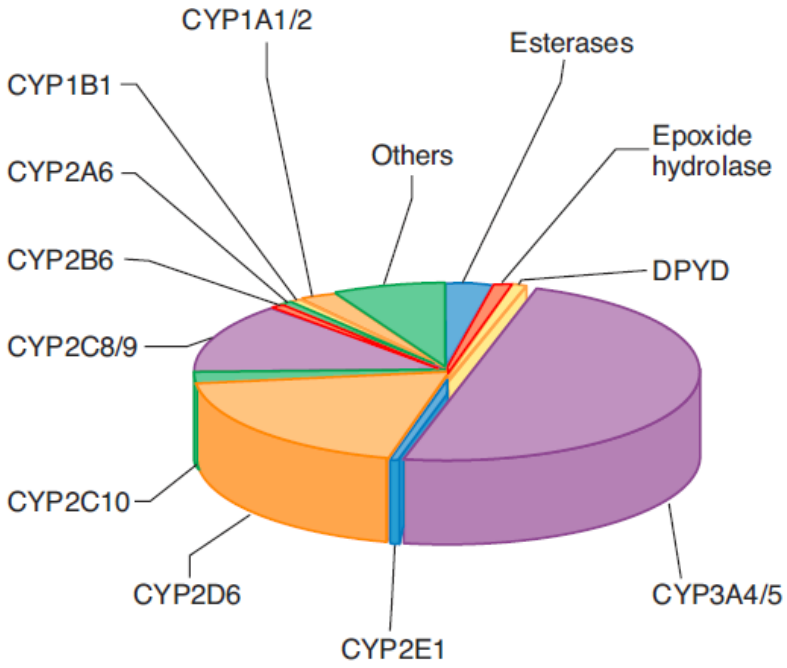
  9.2 % en cas d'interaction PD

  26.3 % en cas d'interaction PK et PD

1 Laatikainen 2017, 2 Santos 2020, 3 Momo 2019

Notions de base (1)

- Le métabolisme se produit essentiellement au niveau de l'intestin et du foie.
- Les enzymes les plus souvent impliquées dans les interactions sont CYP3A4, 2D6, 2C9, 2C19 et 1A2.
- Les interactions surviennent par induction ou inhibition des CYP.



Notions de base (2)

- Le paramètre caractérisant l'interaction est :

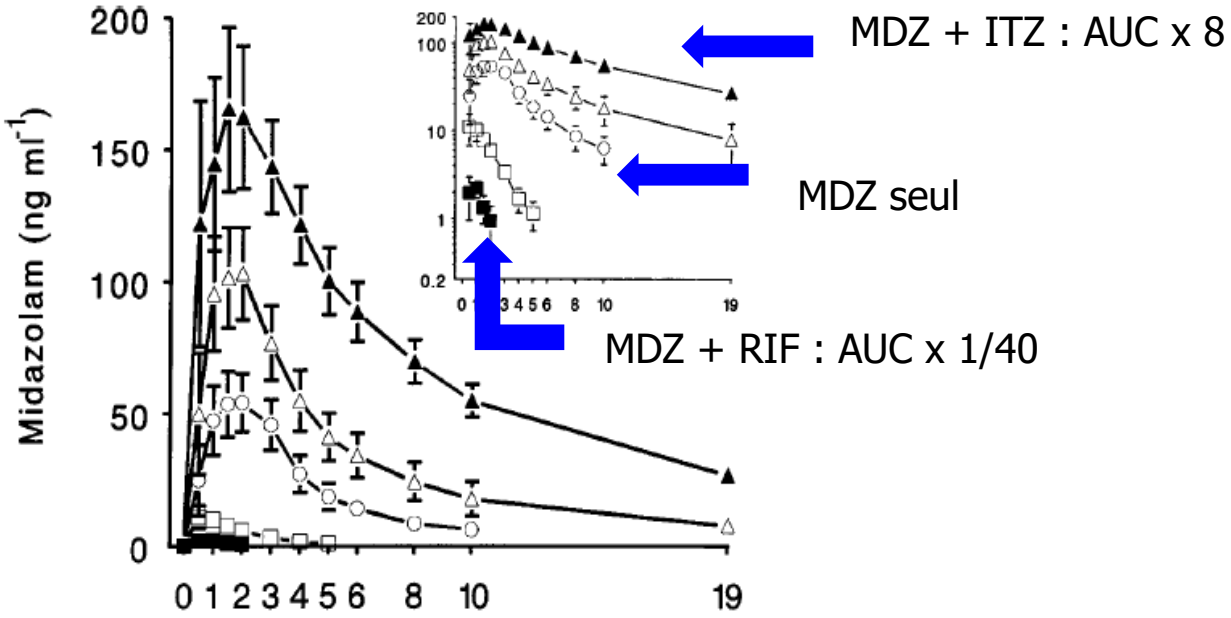
R_{AUC} = AUC en présence interacteur / AUC en absence interacteur

- $R_{AUC} < 1$ si induction, > 1 si inhibition

Variabilité de la clairance
due aux interactions

Clairance du midazolam, per os, associé à :

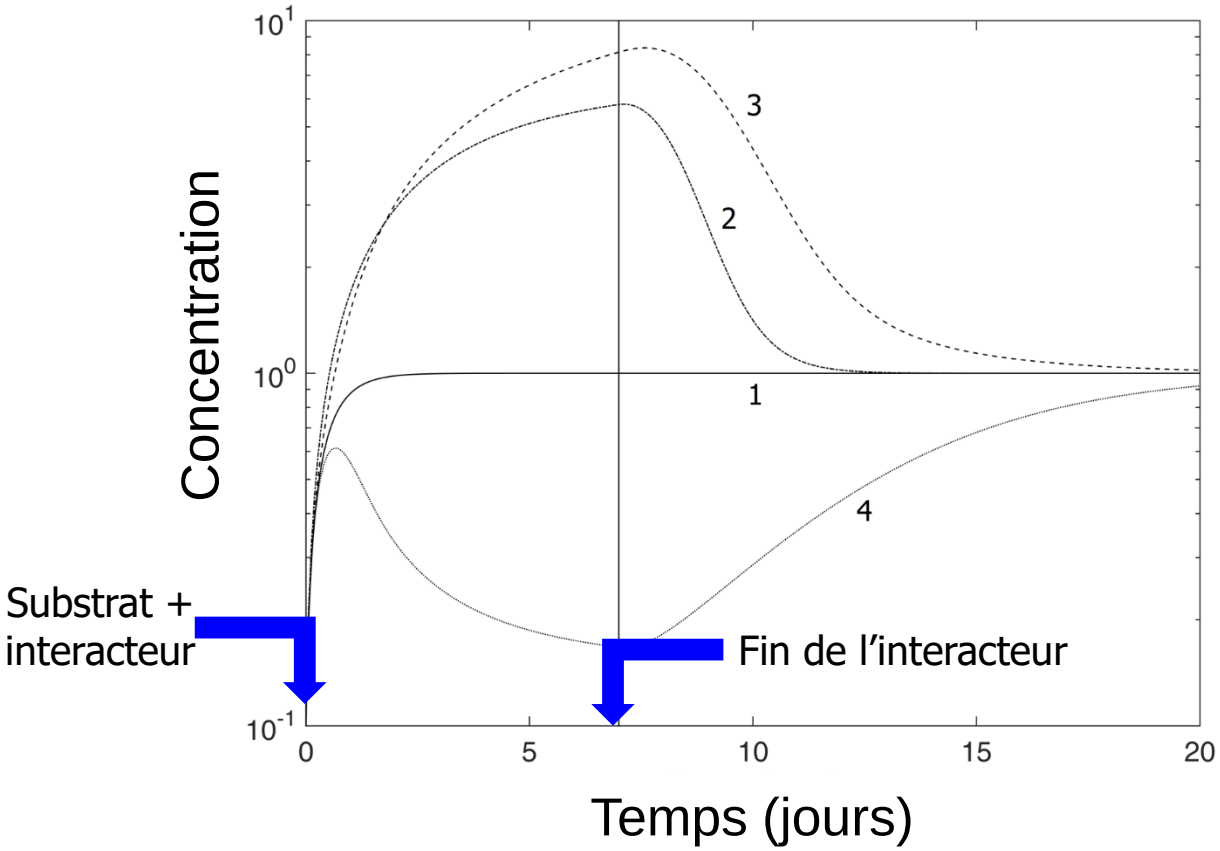
- itraconazole 200 mg/j (inhibiteur) ou
- rifampicine 600 mg/j (inducteur).



Backman, 1997

Cinétique d'une interaction métabolique

Profil de la concentration moyenne du substrat



1: substrat seul

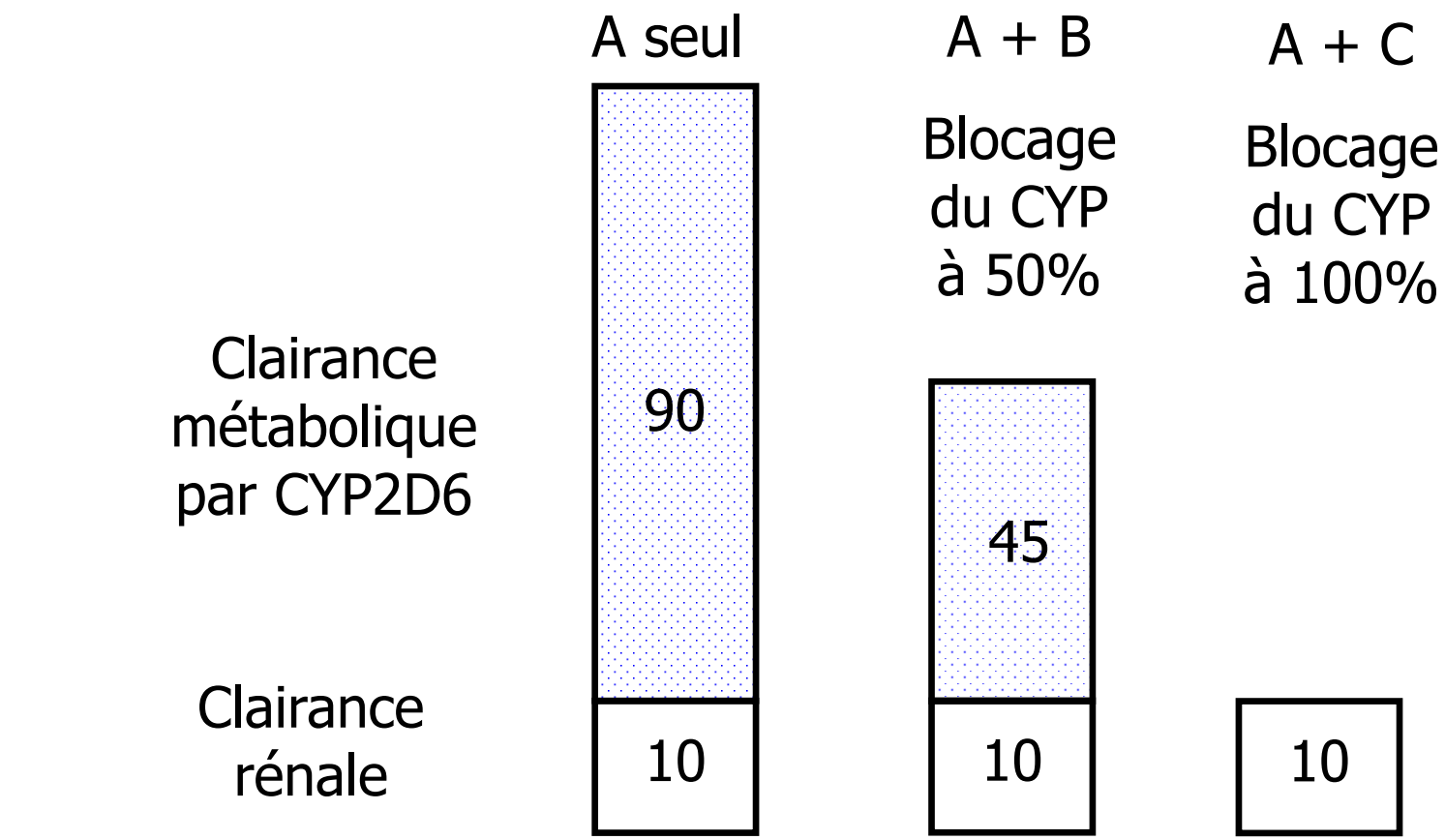
2: substrat + inhib. compet.

3: substrat + inhib. suicide

4: substrat + inducteur

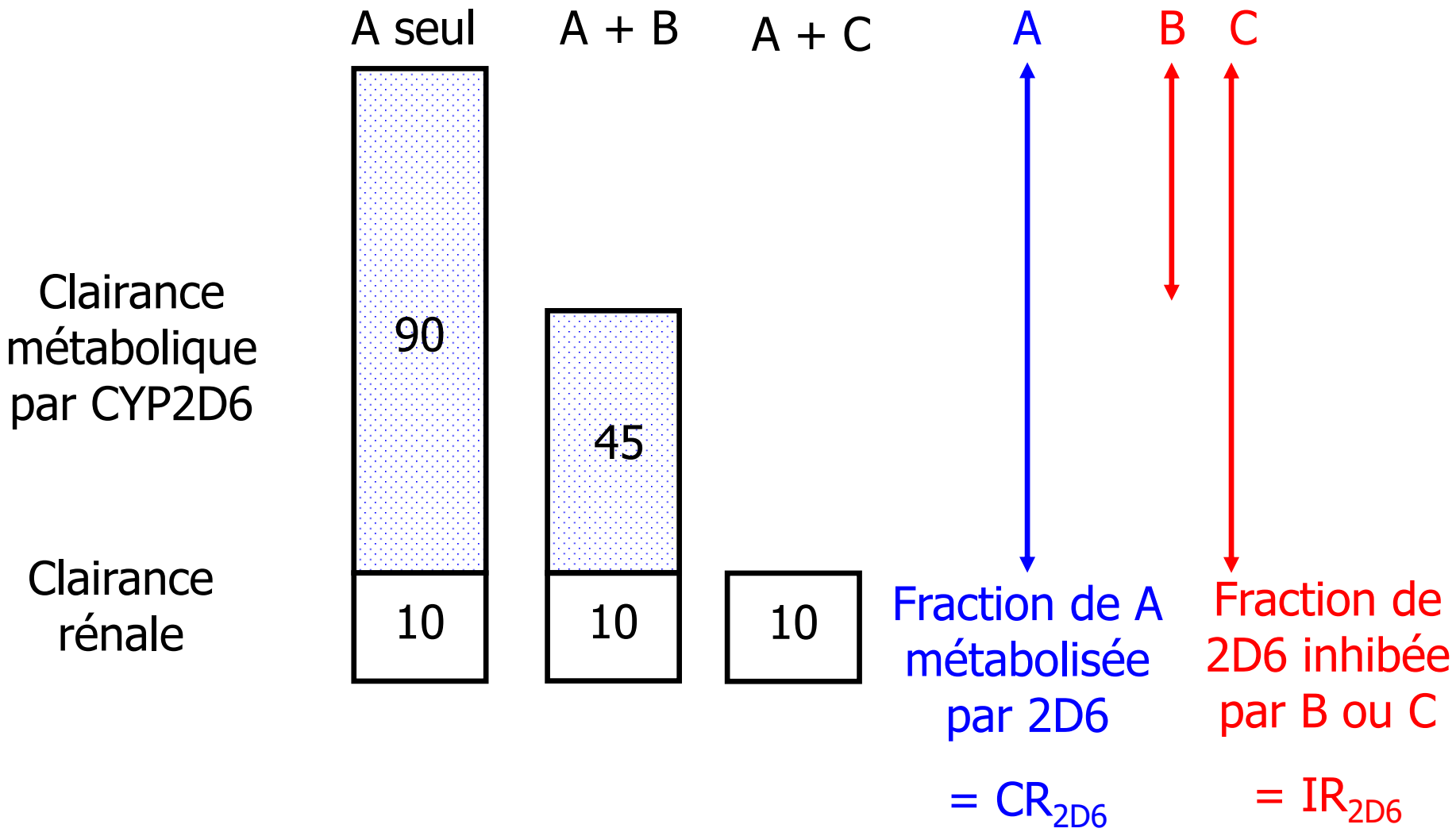
Principe de la prédiction du rapport d'AUC

Paramètres caractéristiques de l'interaction



	A seul	A + B Blocage du CYP à 50%	A + C Blocage du CYP à 100%
Clairance totale de A	100	55	10
Rapport d'AUC	-	100/55	100/10

Paramètres caractéristiques de l'interaction



Modèle de prédiction

- Prédiction de l'impact de l'interaction :

$$R_{AUC} = \frac{1}{1 + CR_{3A4}.IR_{3A4}} \qquad R_{AUC} = \frac{1}{1 + CR_{3A4}.IC_{3A4}}$$

- IR compris entre 0 et -1, IC compris entre 0 et +∞

- Calcul de la posologie du substrat, en présence d'une interaction:

Posologie ajustée = Posologie actuelle / R_{AUC}

Estimation de CR

basée sur des données cliniques

- à partir d'une étude clinique d'interaction:

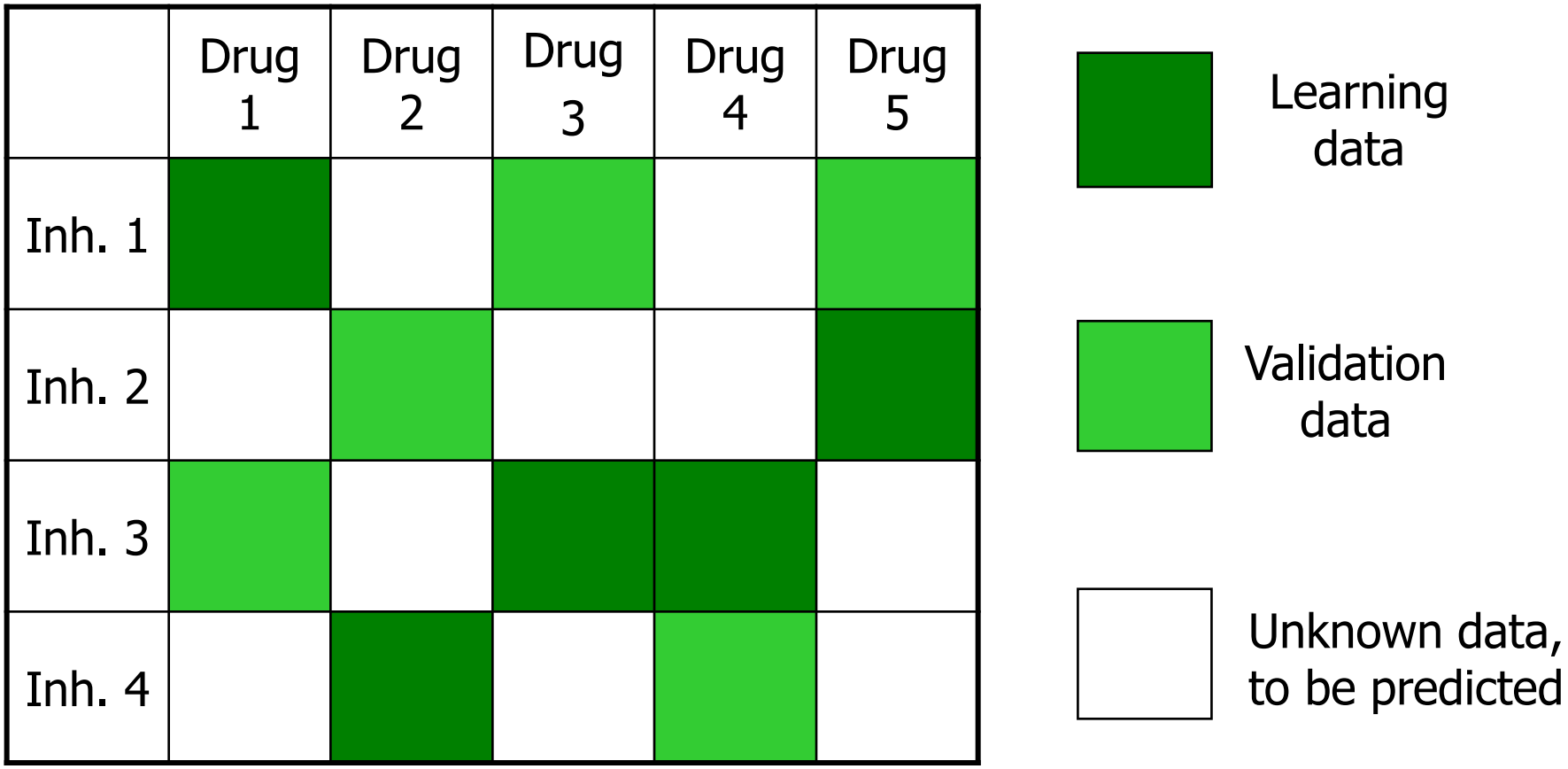
$$CR = \frac{R_{AUC} - 1}{R_{AUC}.IR}$$

- à partir d'une étude pharmacogénétique chez des métaboliseurs nuls:

$$CR = \frac{R_{AUC} - 1}{R_{AUC}}$$

The 3-step approach:

learning, confirming, predicting



Estimer les paramètres *in vivo* versus *in vitro* : quel intérêt ?

Supprime les problèmes liés à l'extrapolation vitro-vivo :

- métabolites, énantiomères non pris en compte in vitro
- voies d'élimination non prises en compte in vitro
- incertitude sur les Ki, $I_{h,u}$, k_{inact}, etc
- PBPK: scaling factors !!

www.ddi-predictor.org

Site dédié à la prédiction quantitative de l'impact des:

- interactions médicamenteuses
- polymorphismes génétiques

médiés par les cytochromes P450 (CYP),

pour des médicaments administrés par voie orale,

chez des patients d'âge quelconque, cirrhotiques ou non.

www.ddi-predictor.org

- N'est pas une base de données classique
- Fait des prédictions même pour des cas *non documentés* dans la littérature

Etendue de la base DDI-Predictor

Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
270	130	35

soit environ 40 000 combinaisons

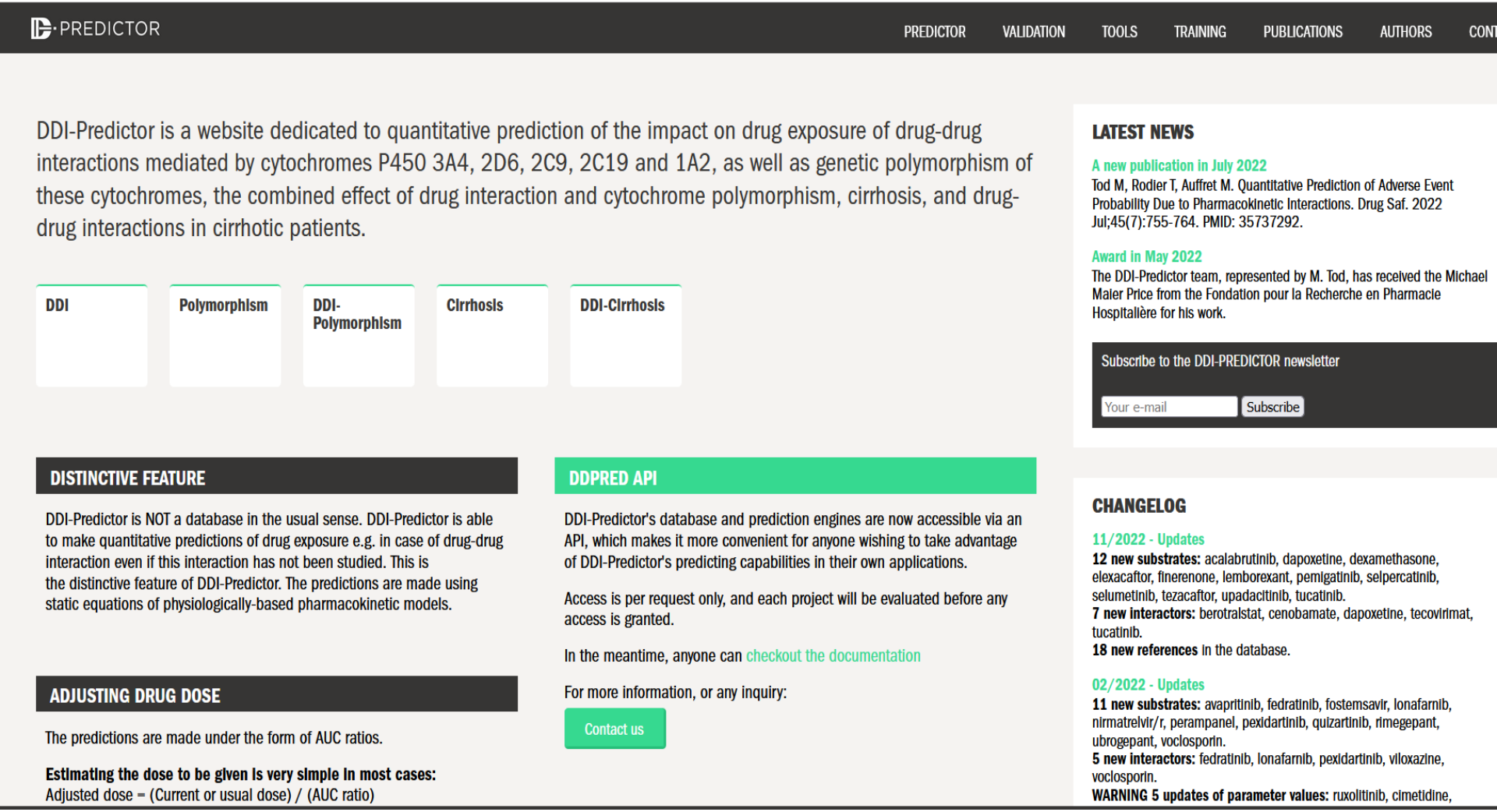
CYPs:

3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2

Genotypes:

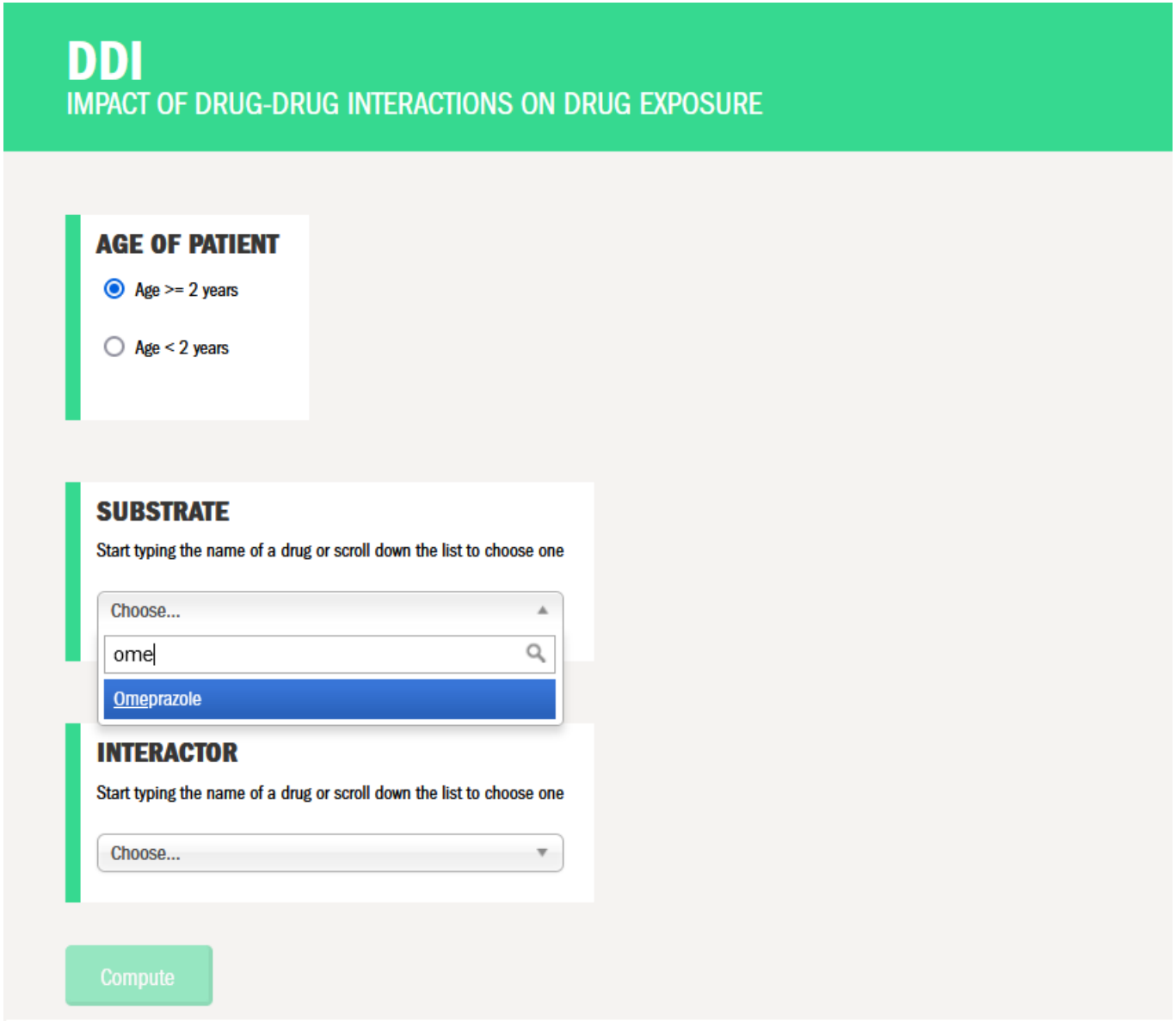
5 genotypes ou groupes de genotypes pour CYP 2D6, 2C9, 2C19

Page d'accueil de DDI-predictor

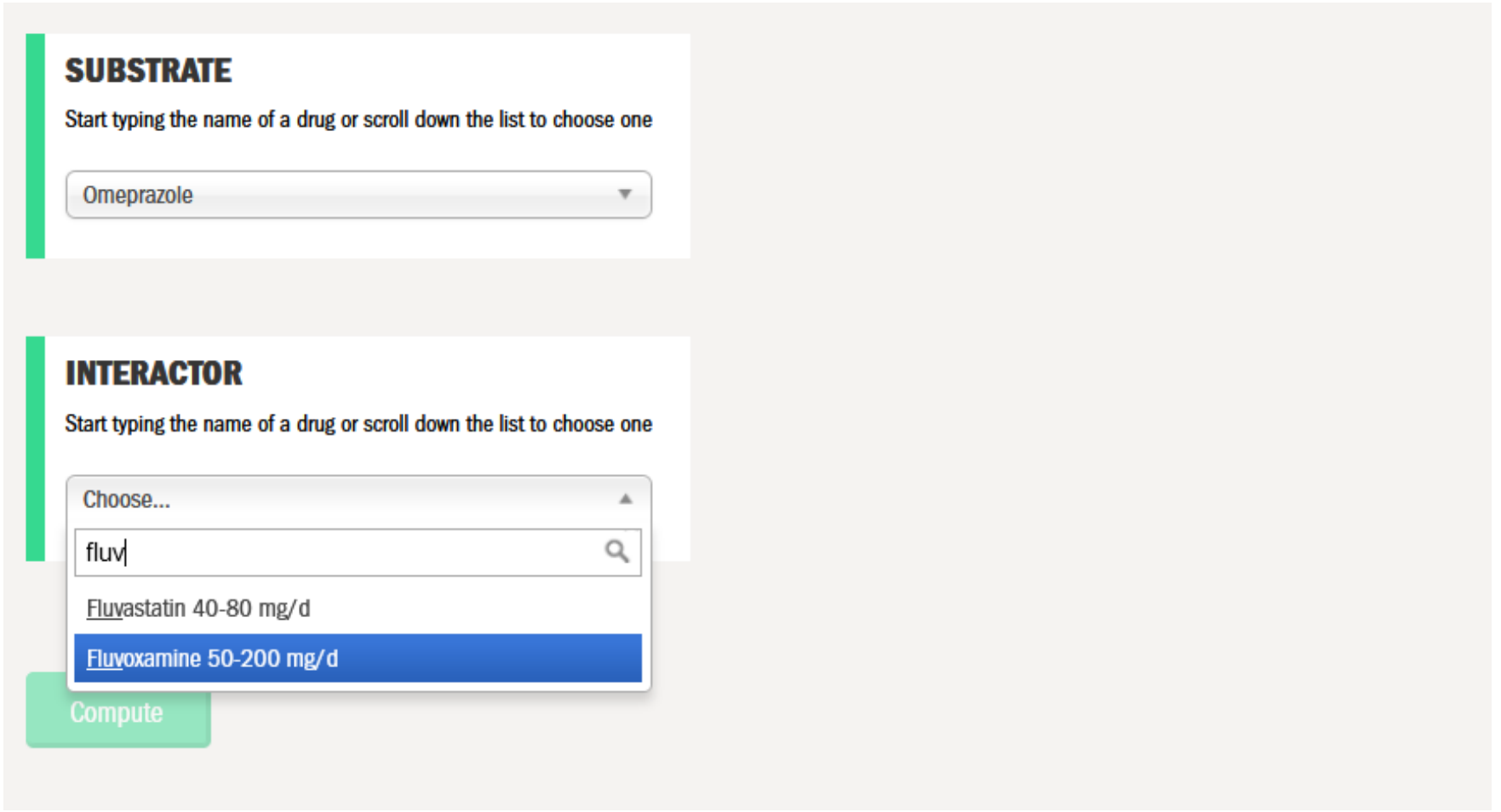


Fonctionnalités

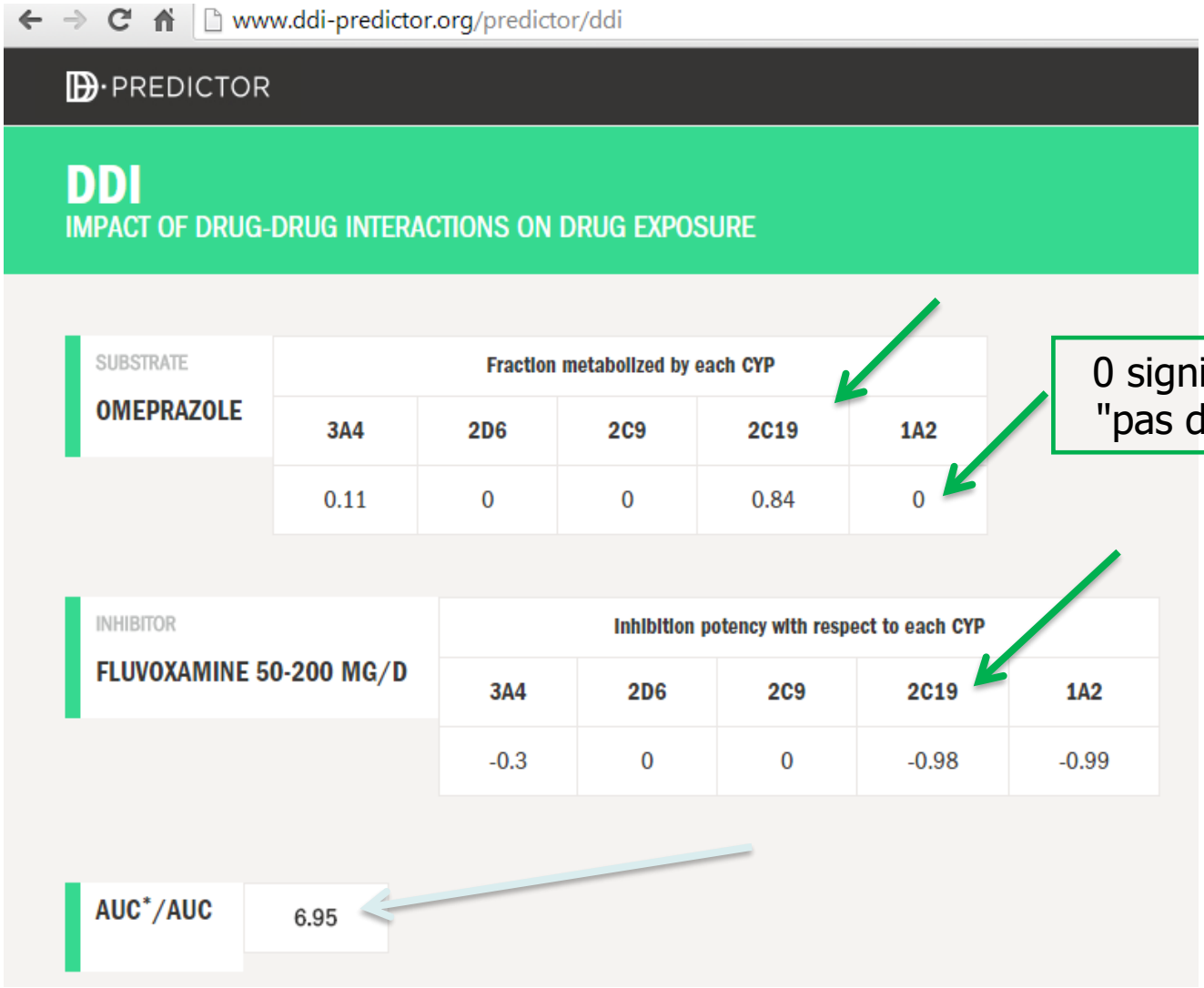
Choisir un substrat



Choisir un inhibiteur



Lire le résultat



0 signifie "zéro" OU "pas d'information"

Cas clinique

Monsieur D, 74 ans, est traité habituellement par:

Fluindione PREVISCAN 15 mg/j

L'INR est à 2.5

Hospitalisé pour une aspergillose, Monsieur D se voit prescrire:

Lansoprazole OGASTORO 15 mg/j

Voriconazole VFEND 600mg/j per os

Quel est le risque encouru par le patient ?

Quelles mesures prendre pour diminuer le risque ?

Fluindione + voriconazole

SUBSTRATE

FLUINDIONE

Fraction metabolized by each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.00	0.00	0.74	0.00	0.00

WARNING!

This drug has a low safety margin. An AUC ratio lower than 0.5 or greater than 2 may require a dosing adaptation or another intervention.

The elimination half-life of this drug or its active metabolite is greater than 48h in the absence of drug-drug interaction. Hence, the predicted AUC ratio may take several days to be reached. Consider a gradual dosing adaptation. Impact of a long term coadministration on AUC ratio may be underrated.

INHIBITOR

VORICONAZOLE 400-800 MG/D

Inhibition potency with respect to each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
-0.98	0.00	-0.66	-0.64	0.00

AUC RATIO

AUC^{EM*}/AUC^{EM}	**1.95**	1.25 3.05

☑ Show AUC ratios' interindividual distribution (5th to 95th percentiles)

Réponses

Lansoprazole (inhibiteur CYP2C19) augmente la concentration du voriconazole.

Voriconazole (inhibiteur CYP2C9) augmente la concentration de la fluindione.

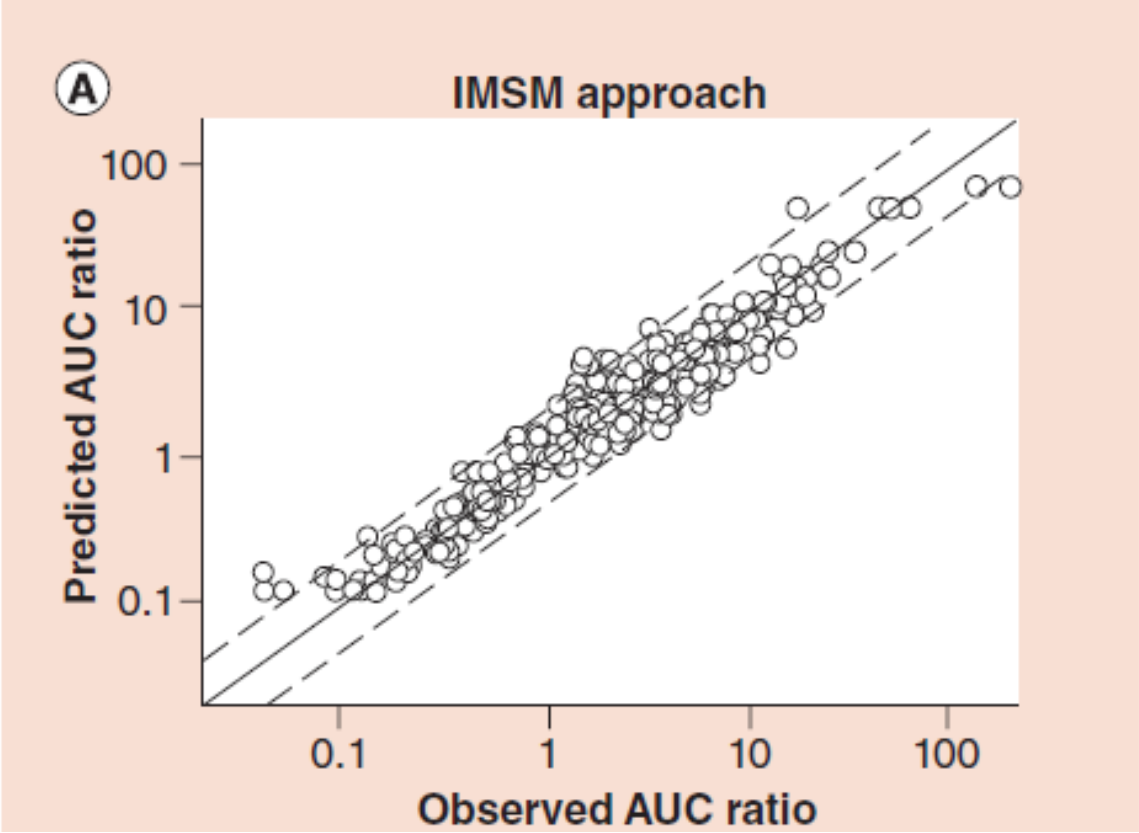
L'INR risque d'augmenter fortement: risque de saignement.

Utiliser la famotidine (pas d'action sur les CYP).

Baisser la posologie de PREVISCAN d'un facteur 2.

Contrôler l'INR tous les deux jours jusqu'à stabilisation.

Validation externe sur 628 exemples



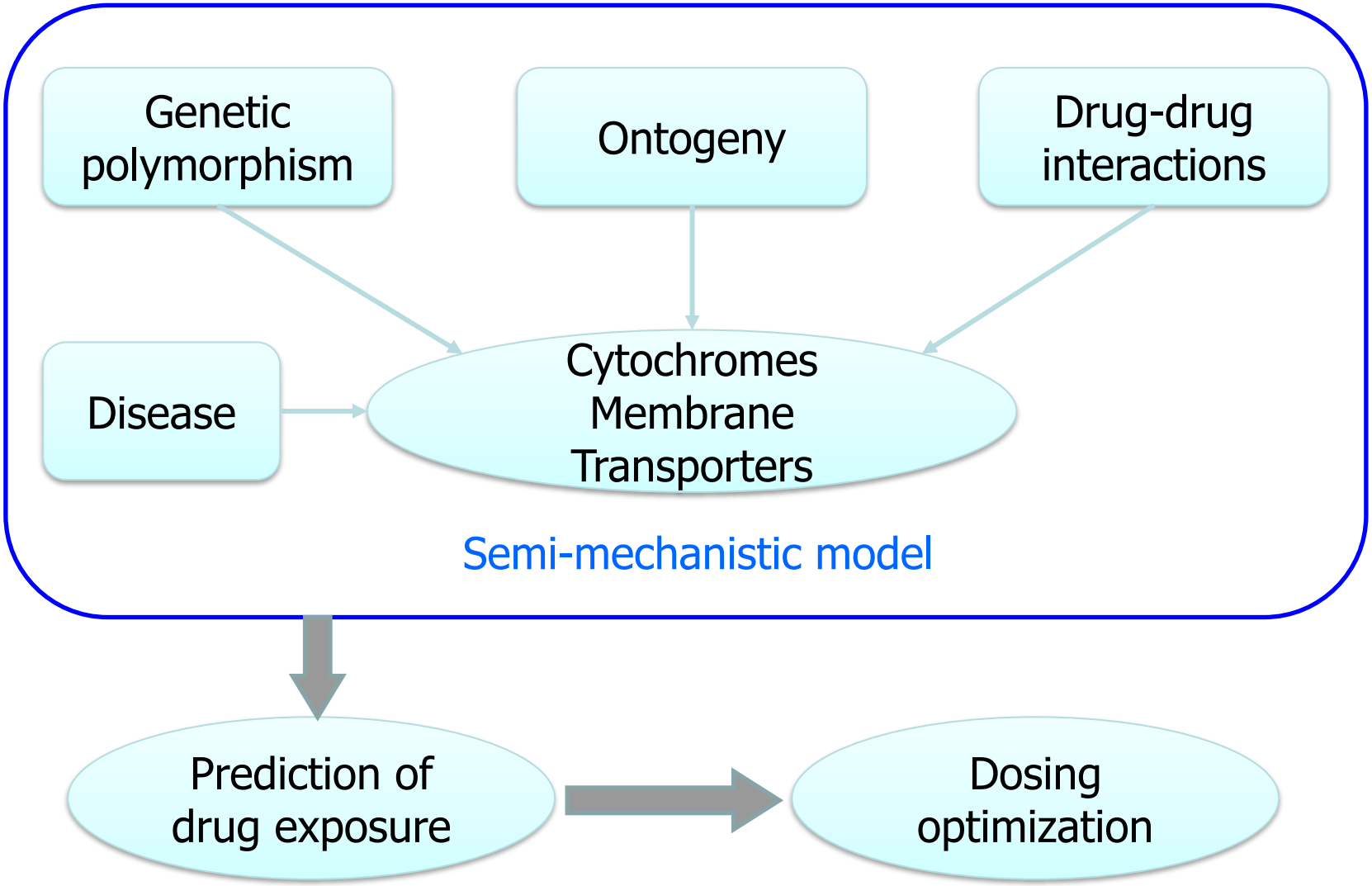
Tod M, Int J Pharmacokin 2016

The line is the y = x line. The dashed lines represent the 50–200% interval. Values above x = 1 represent DDIs by inhibition. Values below x = 1 represents DDIs by induction

Limites de ddi-predictor

- Limité à CYP3A4, 2D6, 2C9, 2C19, 1A2 | Provisoire
- La cinétique doit être linéaire (ex: phénytoïne)
- Pb des mécanismes multiples (ex ciclosporine / statines)
- Ne distingue pas intestin / foie
- Pb des CR et IR proches de 1
- Pb des interactions sur la LP (phénytoïne / valproate)
- Pb des interactions entre plusieurs médicaments

Genophar Working Group (2010 -)



www.ddi-predictor.org

Back-up

References (1)

23. Tuloup V, et al. Evaluation of Renal Impairment Influence on Metabolic Drug Clearance using a Modelling Approach. Clin Pharmacokinet. 2023 Feb;62(2):307-319.

22. Tod M, Rodier T, Auffret M. Quantitative Prediction of Adverse Event Probability Due to Pharmacokinetic Interactions. Drug Saf. 2022 Jul;45(7):755-764.

21. Tuloup V et al. Model-Based Comparative Analysis of Rifampicin and Rifabutin Drug-Drug Interaction Profile. Antimicrob Agents Chemother. 2021 Aug 17;65(9):e0104321.

20. Moreau F et al. Does DDI-Predictor Help Pharmacists to Detect Drug-Drug Interactions and Resolve Medication Issues More Effectively? Metabolites. 2021 Mar 17;11(3):173.

19. Le Corvaisier C, et al. Drug interactions between emergency contraceptive drugs and cytochrome inducers: literature review and quantitative prediction. Fundam Clin Pharmacol. 2021 Apr;35(2):208-216.

18. Tod M et al. Quantitative Prediction of Interactions Mediated by Transporters and Cytochromes: Application to Organic Anion Transporting Polypeptides, Breast Cancer Resistance Protein and Cytochrome 2C8. Clin Pharmacokinet. 2020 Jun;59(6):757-770.

References (2)

17. Tod M et al. A Generic Model for Quantitative Prediction of Interactions Mediated by Efflux Transporters and Cytochromes: Application to P-Glycoprotein and Cytochrome 3A4. Clin Pharmacokinet. 2018 Sep 8.

16. Fermier N et al. Identification of CYP450-Mediated DDIs at Risk in Cases of Gene Polymorphisms by Using a Quantitative Prediction Model. Clin Pharmacokinet. 2018 Dec;57(12):1581-1591.

15. Cerruti L et al. Semi-Mechanistic Model for Predicting the Dosing Rate in Children and Neonates for Drugs Mainly Eliminated by Cytochrome Metabolism. Clin Pharmacokinet. 2018 Jul;57(7):831-841.

14. Tod M et al. Quantitative Prediction of DDIs Involving Inhibitory Metabolites by Physiologically Based Pharmacokinetic Models: Is it Worth ? CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2017 Apr;6(4):226.

13. Tod M et al. A model for predicting the interindividual variability of drug-drug interactions. AAPS J. 2017 Mar;19(2):497-509.

References (3)

12. Tod M et al. Comparison of the static *in vivo* approach to a PBPK approach for metabolic drug–drug interactions prediction. Int J Pharmacokin 2016; 1(1):25-34 http://www.future-science.com/toc/ipk/1/1

11. Gabriel L et al. Quantitative Prediction of Drug Interactions Caused by CYP1A2 Inhibitors and Inducers. Clin Pharmacokinet. 2016;55(8):977-90.

10. Steelandt J et al. A Prediction Model of Drug Exposure in Cirrhotic Patients According to Child-Pugh Classification. Clin Pharmacokinet. 2015;54(12):1245-58.

9. Goutelle S, Tod M. Quantitative methods for prediction of the effect of cytochrome P450 gene polymorphisms on substrate drug exposure. Clin Pharmacokinet. 2015;54(3):319-20.

8. Loue C, Tod M. Reliability and extension of quantitative prediction of CYP3A4-mediated drug interactions based on clinical data. AAPS J. 2014;16(6):1309-20.

7. Tod M et al. Impact of genetic polymorphism on drug-drug interactions mediated by cytochromes: a general approach. AAPS J. 2013;15(4):1242-52.

References (4)

6. Castellan AC et al. Quantitative prediction of the impact of drug interactions and genetic polymorphisms on cytochrome P450 2C9 substrate exposure. Clin Pharmacokinet. 2013;52(3):199-209.

5. Goutelle S et al. In vivo quantitative prediction of the effect of gene polymorphisms and drug interactions on drug exposure for CYP2C19 substrates. AAPS J. 2013;15(2):415-26.

4. Tod M et al. Genotype-based quantitative prediction of drug exposure for drugs metabolized by CYP2D6. Clin Pharmacol Ther. 2011;90(4):582-7.

3. Tod M et al. Quantitative prediction of cytochrome P450 (CYP) 2D6-mediated drug interactions. Clin Pharmacokinet. 2011;50(8):519-30.

2. Ohno Y et al. General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information. Clin Pharmacokinet. 2008;47(10):669-80.

1. Ohno Y et al. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. Clin Pharmacokinet. 2007;46(8):681-96.

Principe de ddi-predictor

Modèle mécanistique statique FDA-EMA

The "mechanistic static model" of the FDA and EMA for the AUC ratio of a DDI, assuming $F_g = 1$, is:

$$\frac{AUC^*}{AUC} = \frac{1}{A_h.B_h.C_h.fm + (1 - fm)}$$

where $A_h = \dfrac{1}{1 + \dfrac{I_{h,u}}{K_i}}$ $\qquad B_h = C_h = 1$

for competitive or non-competitive inhibition

Principe de ddi-predictor

Puissance inhibitrice IR

$I_{h,u}$/ Ki (déterminé *in vitro*) remplacé par → Puissance inhibitrice IR (déterminée *in vivo*)

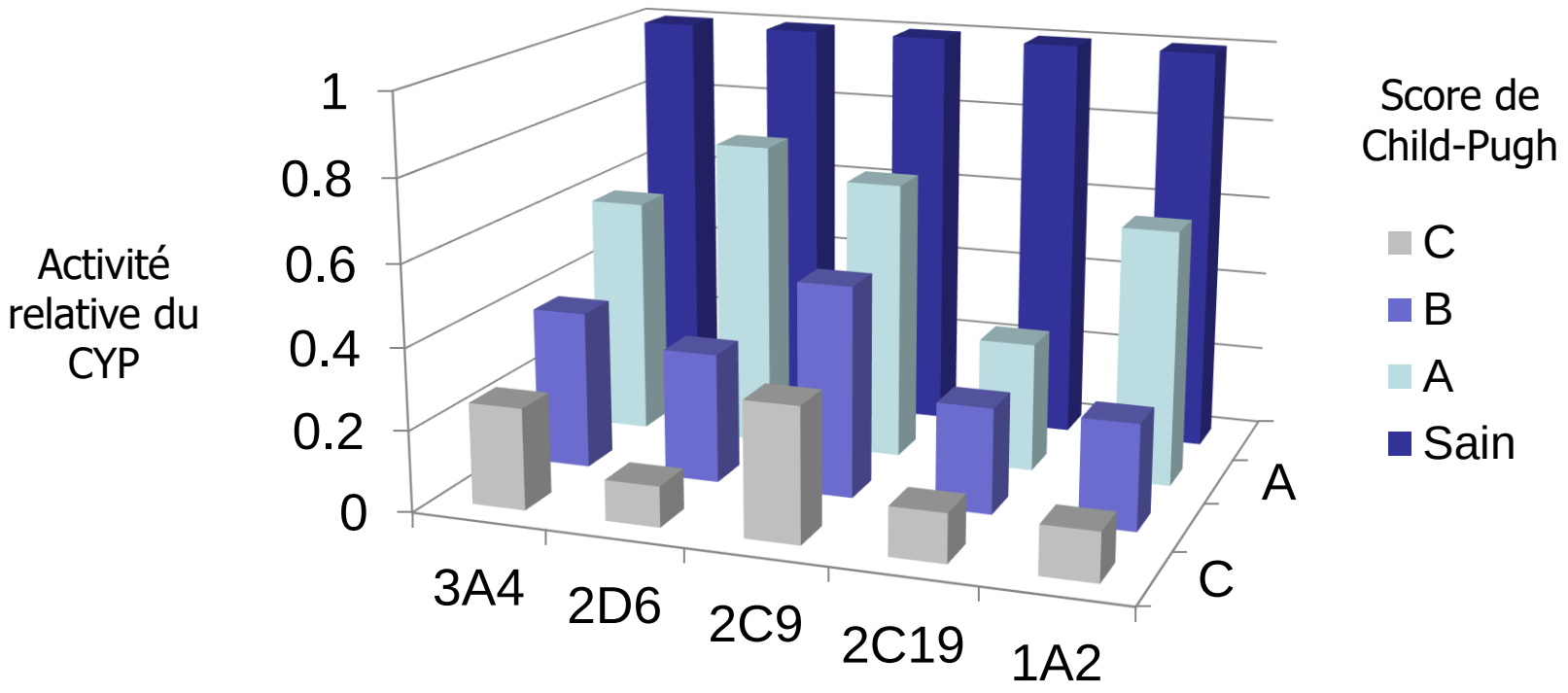
$$IR = \frac{(AUC*/AUC) - 1}{(AUC*/AUC).CR}$$

- On peut démontrer que :

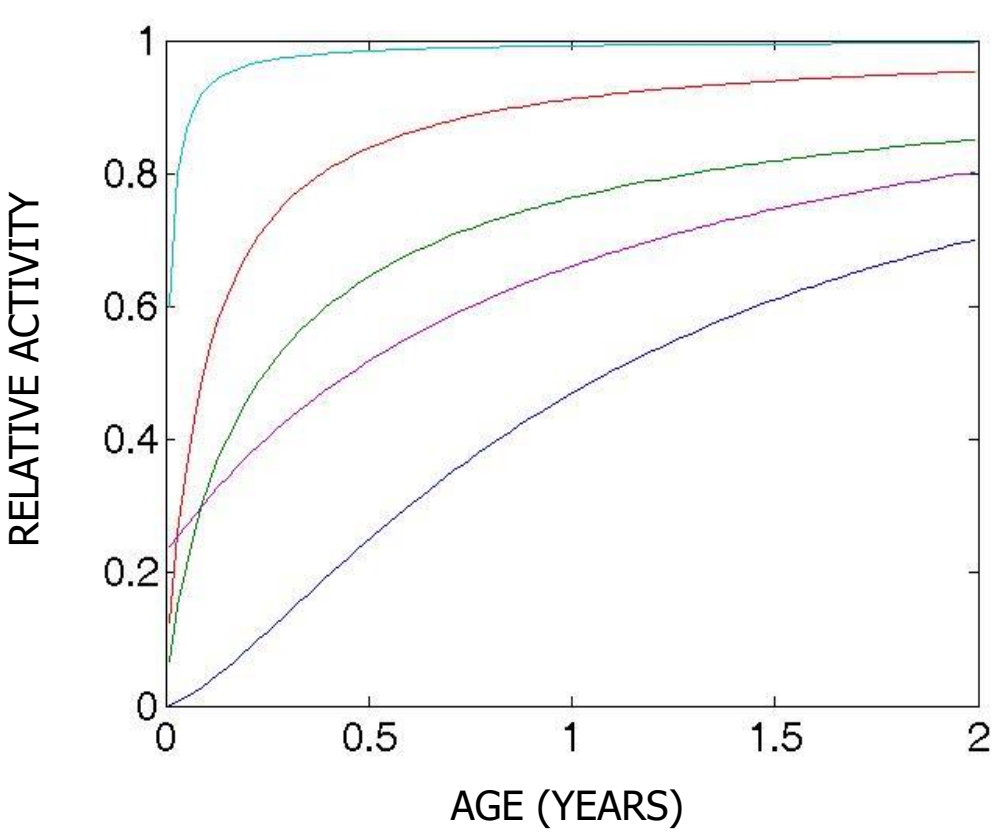
$$IR = \frac{I_{h,u} / Ki}{1 + \left(I_{h,u} / Ki \right)}$$

- IR est compris entre 0 et 1

Activité des cytochromes selon la sévérité de la cirrhose



Age : activité relative des CYP chez l'enfant



Derived from Johnson TN, CPK 2006

Insuffisance des recommandations officielles

Etude Pharmacie GHN HCL 2017

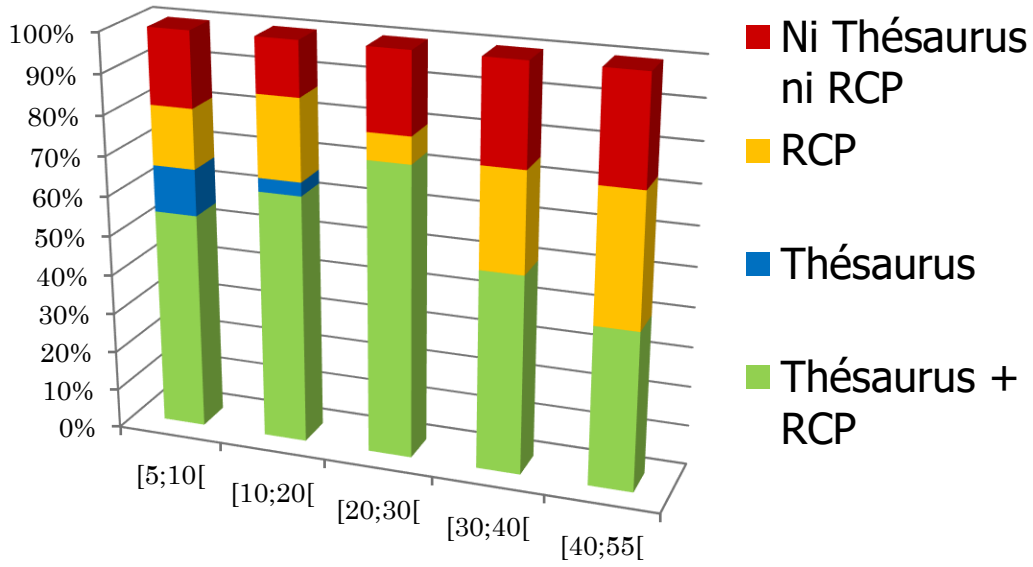
Extraction de DDI Predictor: 278 IAM impliquant 47 substrats et 29 inhibiteurs, ratios d'AUC prédits compris entre 5 et 50

Thésaurus de l'ANSM :
- 180 IAM identifiées (65%)
- 8 % de façon précise (DCI des 2 médicaments).

RCP des substrats:
- 204 IAM (73%)

Ni l'un ni l'autre:
- 47 IAM (17%) citées ni dans RCP ni dans Thésaurus.

Identification des interactions par ratio d'AUC

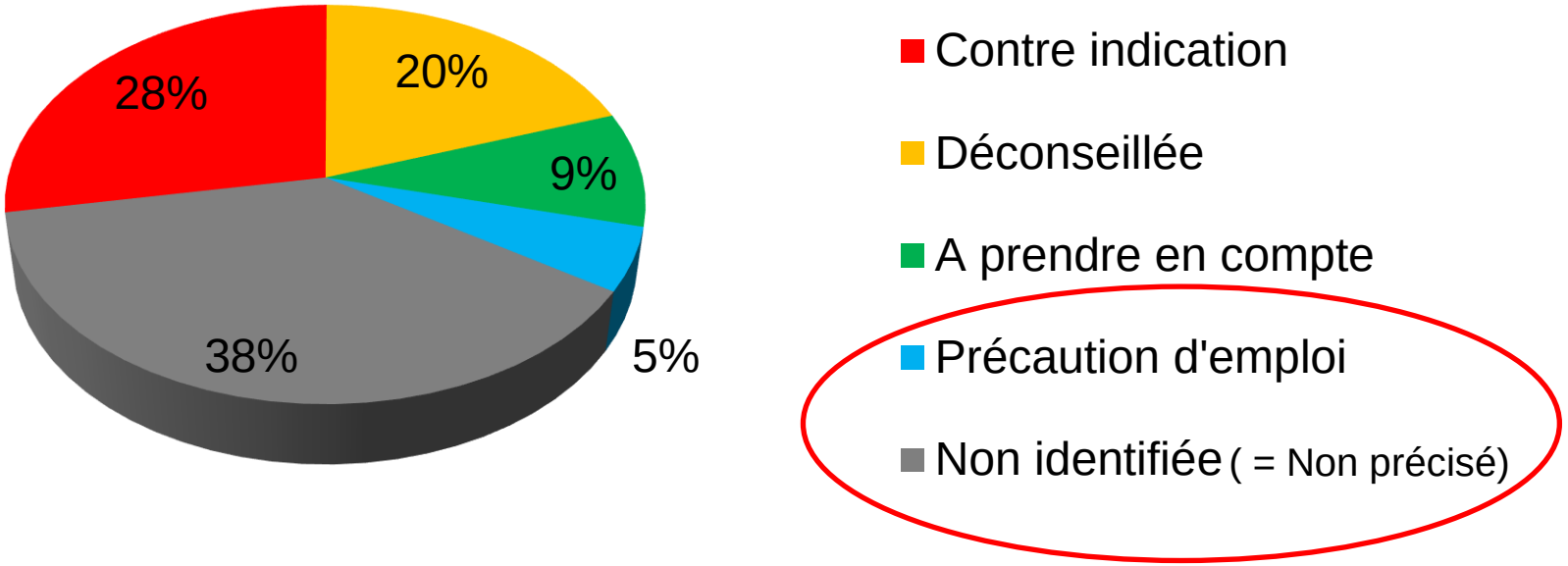


Boisramé et al. 2017

Etude Pharmacie GHN HCL 2017

Quel niveau de précaution est affecté par le Thésaurus aux interactions avec un ratio d'AUC ≥ 10 ?

(97 IAM avec un ratio d'AUC ≥ 10 d'après DDI-predictor, retrouvées dans le Thésaurus)



Prédiction de la fréquence des effets indésirables lors d'une interaction PK

Predicting the impact of DDIs on Adverse Events frequency (2)

Under the assumption of a logistic model :

$$OR(AE)_{combo\ predicted} = [1 + (OR_{drug\ A} - 1).Rauc].OR_{drug\ B}$$

AUC ratio
DDI-Predictor

ROR of AE	Parameter to estimate	Calibration	Validation
Drug A vs control	$OR_{drug\ A}$	RCT or FAERS	-
Drug B vs control	$OR_{drug\ B}$	RCT or FAERS	-
Combo A+B vs control	$OR_{combo\ predicted}$	-	$OR_{combo\ observed}$ FAERS

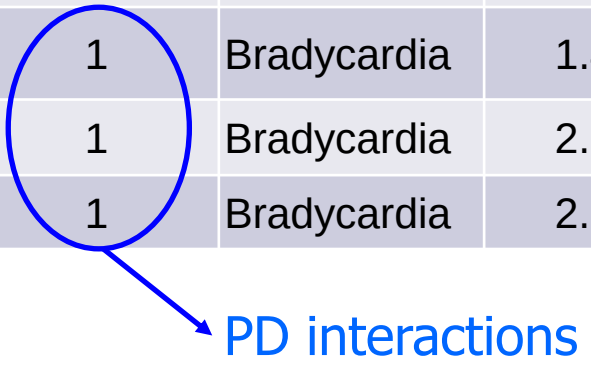
RCT: Randomized Controlled Trial

FAERS : FDA pharmaco-vigilance database

Results

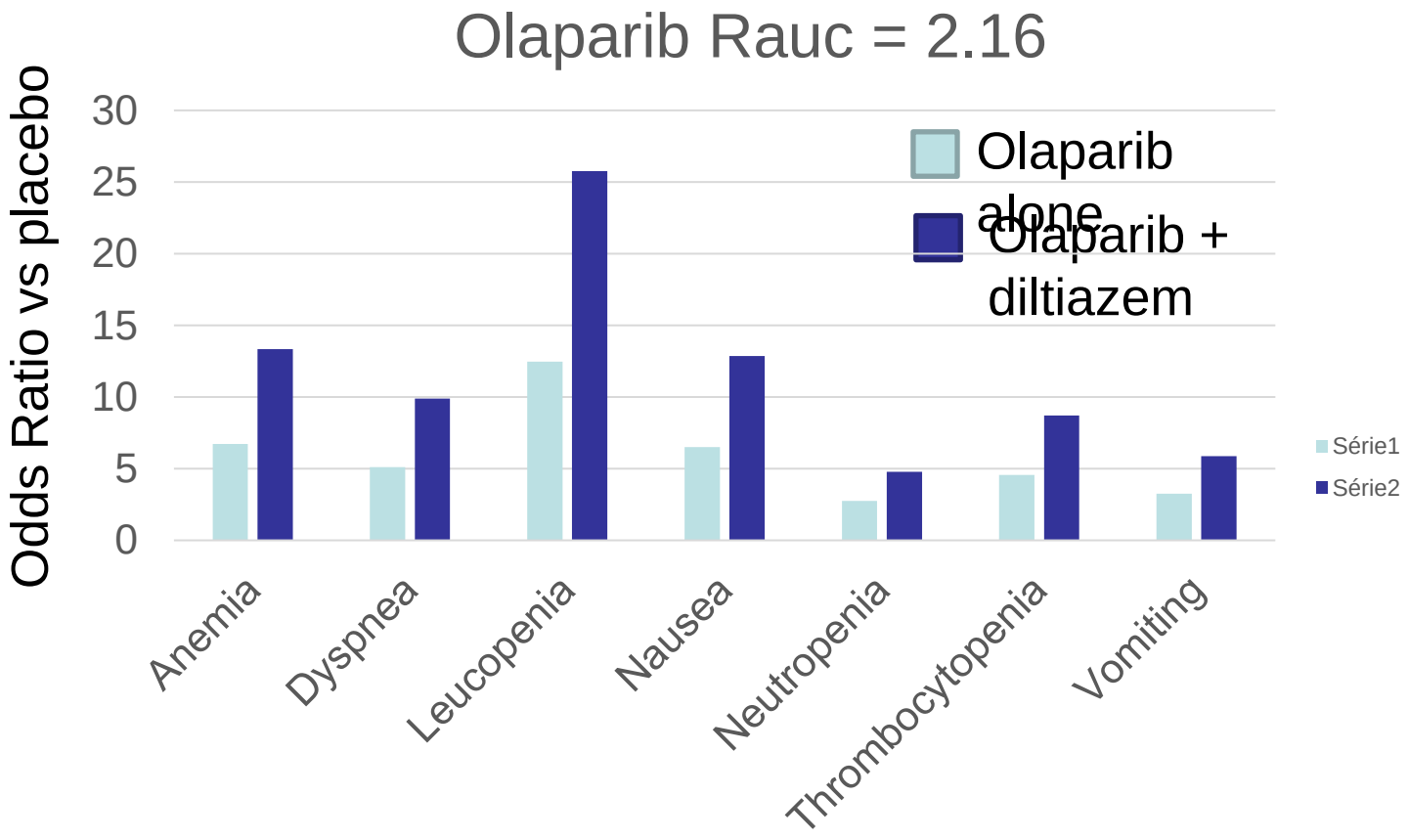
Some examples

Substrate	Interactor	AUC ratio	Adverse event	ORcombo_obs	ORcombo_pred
Metoprolol	Paroxetine	3.37	Bradycardia	1.64	1.25
Metoprolol	Bupropion	2.94	Bradycardia	1.4	2.65
Metoprolol	Ritonavir	1.55	Bradycardia	1.19	1.37
Digoxin	Clarithromycin	1.7	Bradycardia	5.74	3.99
Digoxin	Diltiazem	1.5	Bradycardia	2.37	4.75
Digoxin	Verapamil	1.6	Bradycardia	2.41	6.40
Clonidine	Metoprolol	1	Bradycardia	1.42	2.26
Clonidine	Diltiazem	1	Bradycardia	2.26	3.19
Clonidine	Verapamil	1	Bradycardia	2.69	4.16



OR predictions based on RCT

Interaction with diltiazem



Impact des polymorphismes génétiques sur les interactions métaboliques

Practical application: an example

Imagine a patient traited by fluoxetine (antidepressant). He suffers from mycosis. His doctor prescribes terbinafine (antifungal). Is there a risk of drug-drug interaction ?

SUBSTRATE

FLUOXETINE

Fraction metabolized by each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.00	0.40	0.00	0.59	0.00

INHIBITOR

TERBINAFINE 150-250 MG/D

Inhibition potency with respect to each CYP				
cyp3A4	cyp2D6	cyp2C9	cyp2C19	cyp1A2
0.00	-0.92	0.00	0.00	-0.23

Answer : Yes, on CYP2D6, but the AUC ratio is expected to be low (1.59)

Practical application: an example, ctd.

Fluoxetine is metabolized mainly by CYP2C19. Is the interaction with terbinafine different in CYP2C19 poor metabolizers ?

AUC RATIOS

Phenotype	EM	IM	PM
Genotype	cyp2c19*1*1	cyp2c19*1*2-3	cyp2c19*2-3*2-3
AUC^{XM*}/AUC^{XM}	1.59	2.68	10.25

Answer : the interaction is weak in extensive metabolizers, but much stronger in poor metabolizers.