

Microdosing Plan

- Nouveaux paradigmes
- Caractéristiques de l'AMS
- Comparaison des cinétiques à micro / macro-dose
- Non-linéarité de l'absorption à microdose
- Avantages et inconvénients du microdosing

Introduction

Nouveaux paradigmes (1)

- Les études First In Human pourraient être plus faciles et plus précoces si des doses très faibles étaient administrées.
- Le développement de méthodes de dosage très sensibles le permet : Acceleration Mass Spectrometry
- Cette dose très faible donne des informations sur la PK mais pas sur la PD.
- Cette étude de phase 0 permet de sélectionner plus tôt les molécules à développer.
- Les autorités d'enregistrement y sont favorables.

Introduction

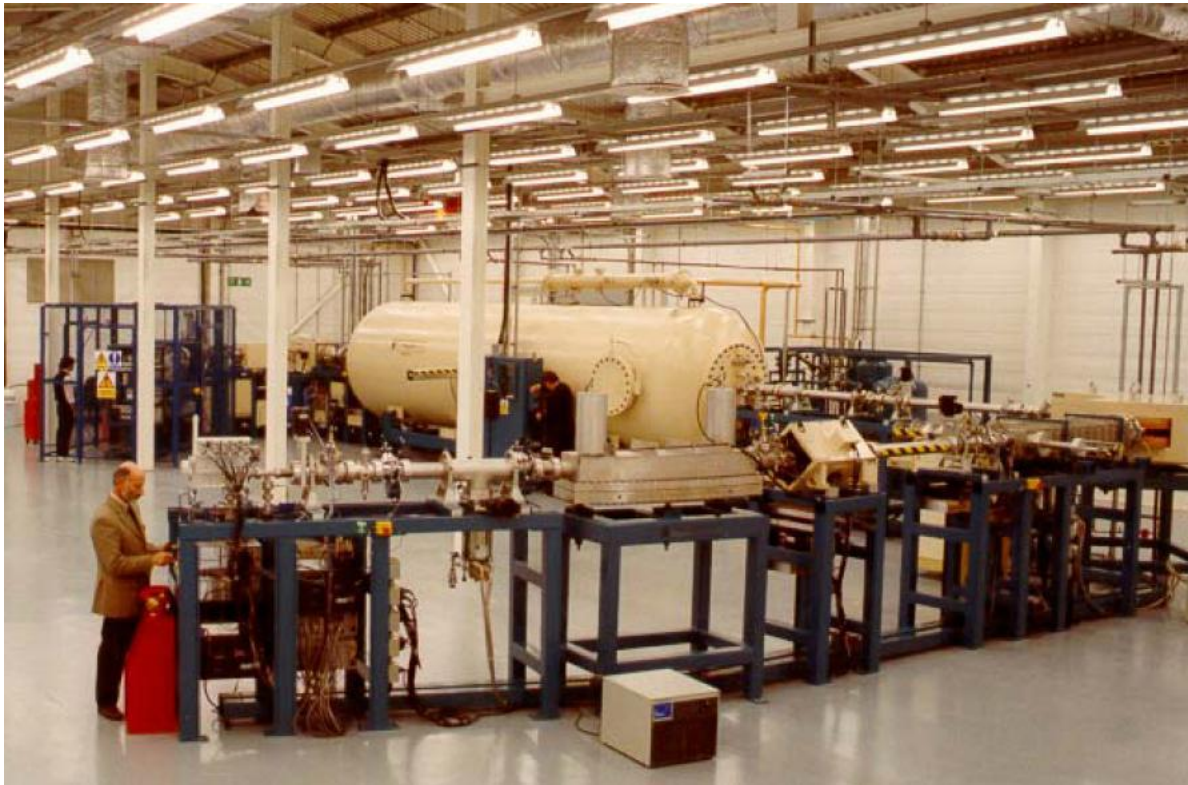
Nouveaux paradigmes (2)

- Position paper de l'EMA en 2004 sur "Non-clinical safety studies to support clinical trial with a single microdose"
- Définition d'une microdose selon EMA:
 - 1/100 de la dose pharmacologique chez l'animal ou *in vitro*
 - OU une dose inférieure à 100 µg
- On estime que le microdosing peut raccourcir le délai de sélection de 12 mois et réduire d'un facteur 10 le coût de développement des molécules abandonnées en phase I.

Caractéristiques de l'AMS

Acceleration Mass Spectrometry

- L'AMS mesure le ^{14}C dans l'échantillon.
- Sensibilité de 1 pg / ml (100 fois plus bas que LC-MS-MS).
- La dose de radiations reçue par le sujet est équivalente à celle reçue pendant 10 min de marche.



Problèmes potentiels avec l'AMS

- L'AMS mesure le ^{14}C dans l'échantillon (parent + métabolites).
- Ce n'est pas une méthode séparative.
- Le couplage hors-ligne avec l'HPLC ne garantit pas une spécificité totale.
- L'adsorption de la microdose sur le matériel d'administration peut entraîner un biais majeur dans l'estimation de la clairance.
- Les processus de liaison de haute affinité – basse capacité du médicament à des protéines (transporteurs, enzymes) peuvent entraîner une non-linéarité majeure de la PK.
- Cette non-linéarité fausse l'extrapolation de la PK aux doses pharmacologiques.

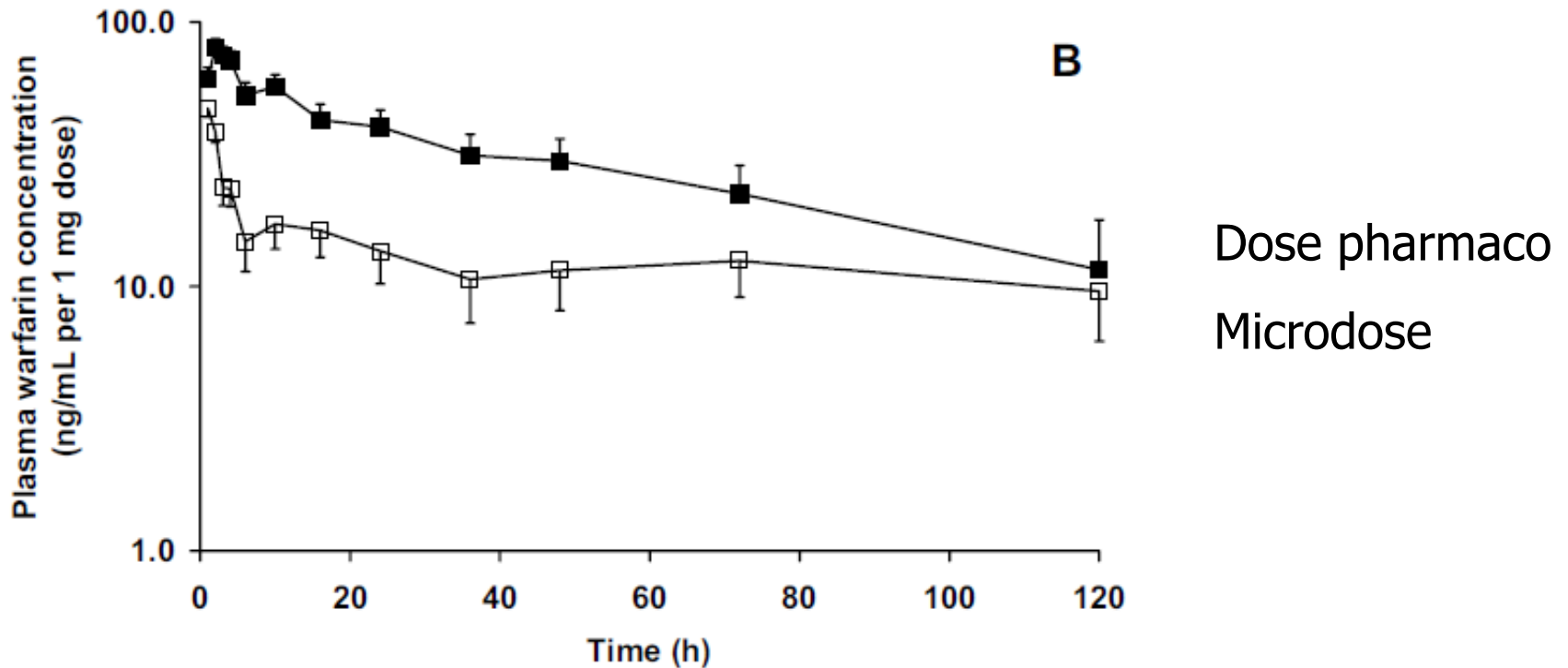
Comparaison des cinétiques

Microdose vs dose pharmacologique

Caractéristiques des molécules testées

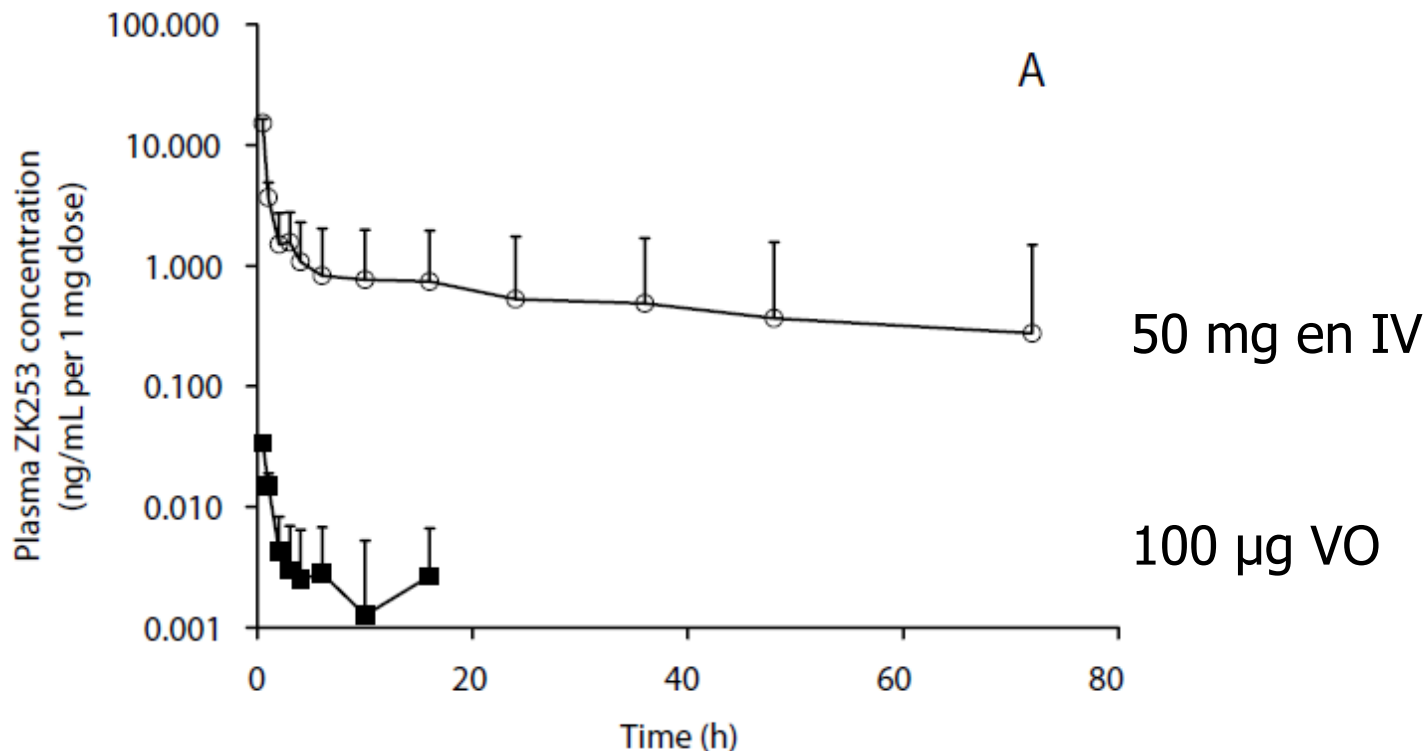
Molécule	Microdose	Dose pharmaco	Caractéristiques
Warfarine	100 µg VO	5 mg VO	Très métabolisée
ZK253	100 µg IV, VO	50 mg VO	Faible absorption
Diazepam	100 µg IV	10 mg IV	Non-linéarité possible
Midazolam	100 µg IV, VO	7.5 mg VO	Effet de premier passage intense
Erythromycine	100 µg IV, VO	250 mg VO	Instable en milieu gastrique + PgP

Comparaison des cinétiques normalisées Warfarine



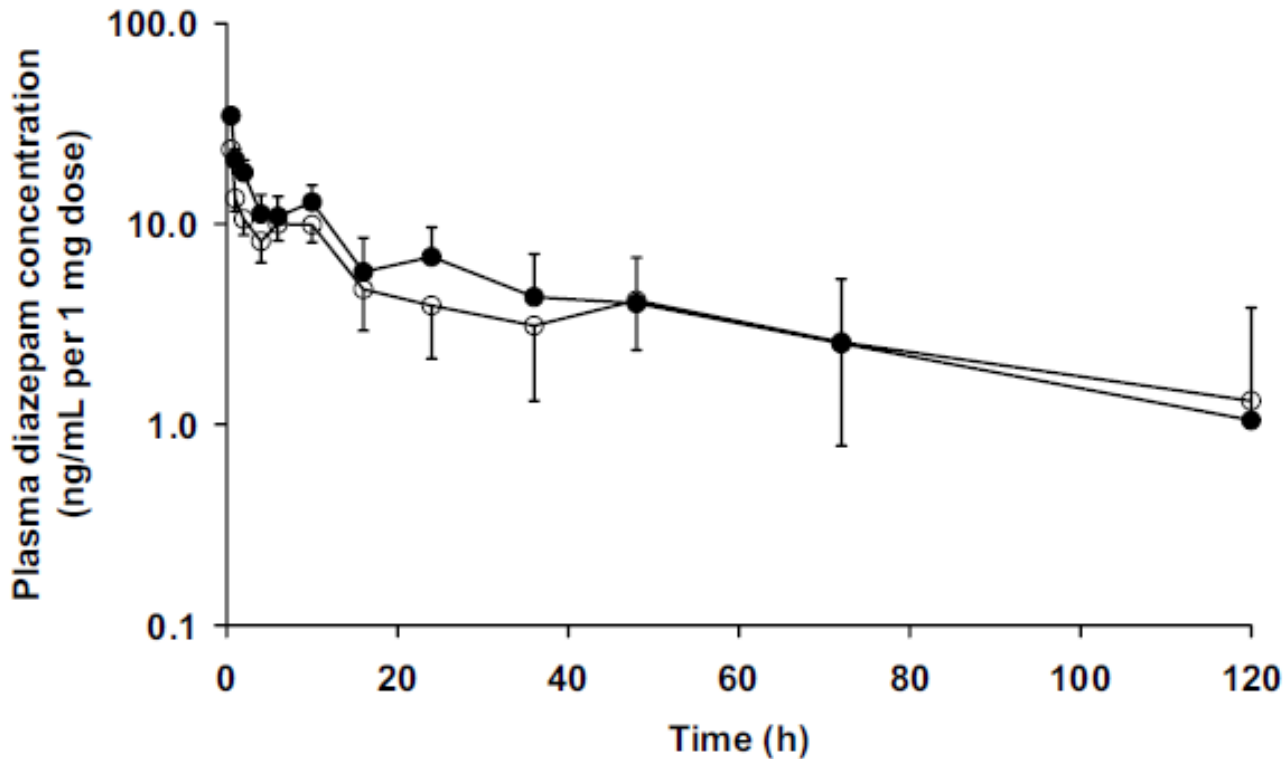
- Les cinétiques sont différentes (courbes non superposées)
- V_d microdose = 67 L vs V_d dose pharmaco = 15 L
- Liaison saturable à la VKOR hépatique

Comparaison des cinétiques normalisées ZK253



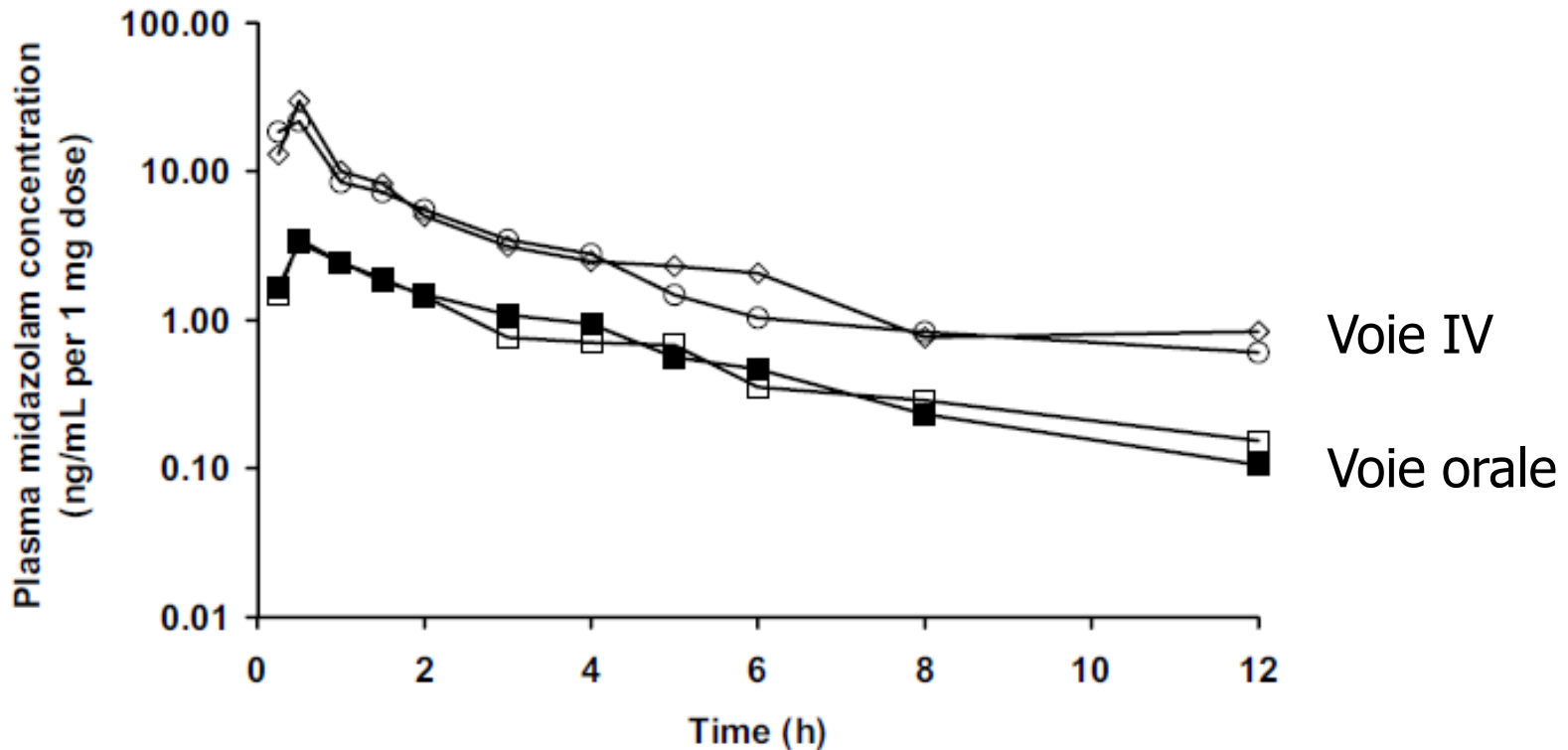
- Le microdosing confirme que la biodisponibilité est $< 1\%$
- Produit abandonné

Comparaison des cinétiques normalisées Diazepam



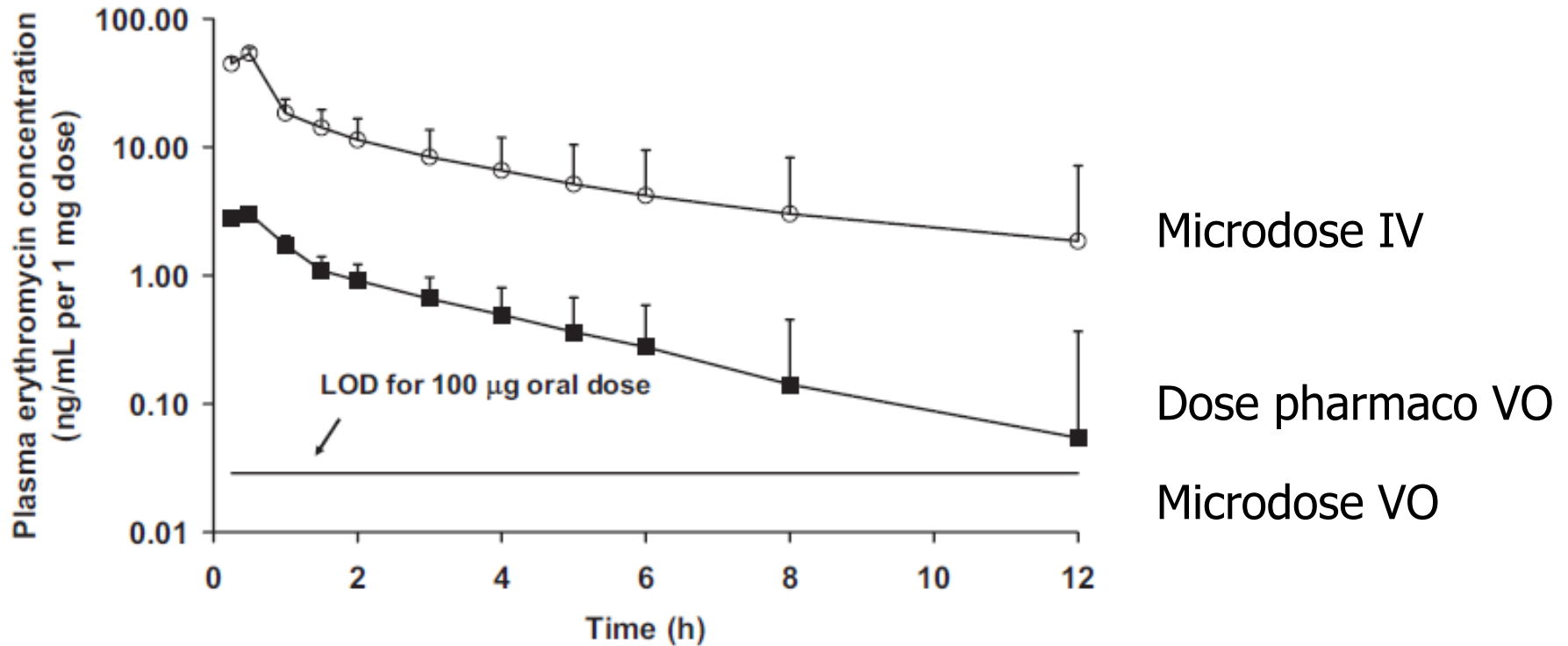
- Excellente linéarité, résultats superposables

Comparaison des cinétiques normalisées Midazolam



- Excellent linéarité, résultats superposables en IV et VO

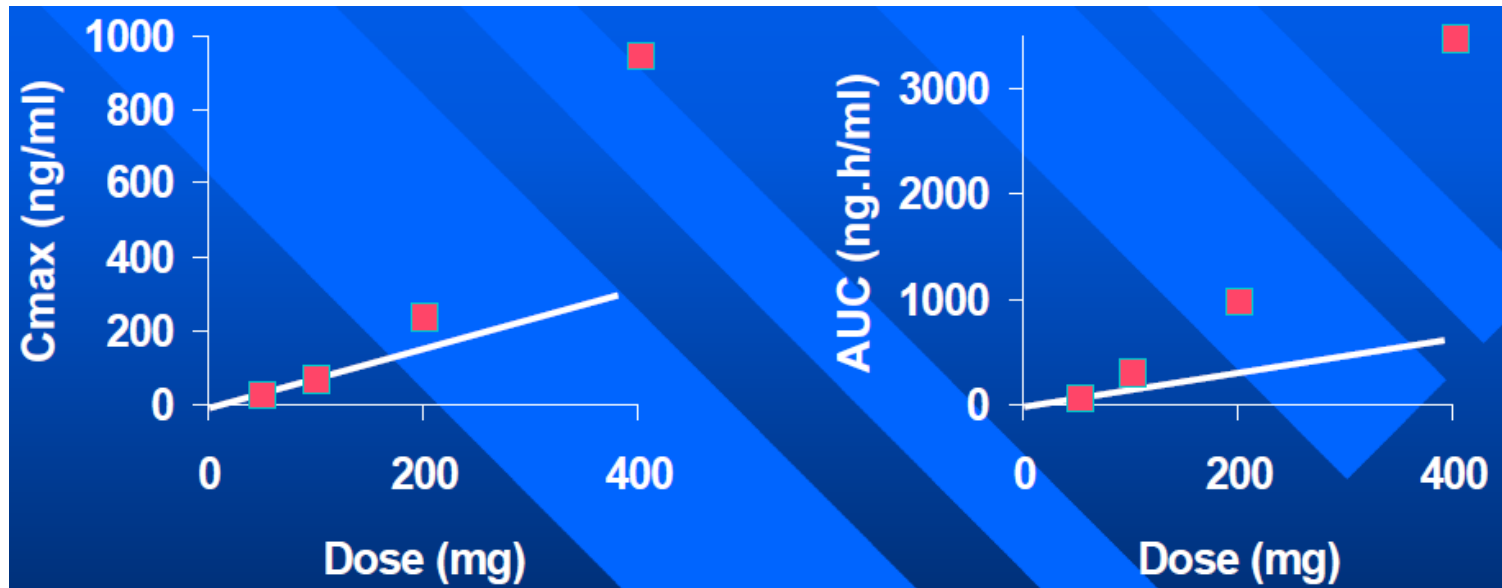
Comparaison des cinétiques normalisées Erythromycine



- La microdose orale est indétectable : dégradation, efflux par la PgP

Non-linéarité au niveau de l'absorption

- Efflux par la Pgp au niveau intestinal
- Métabolisme dans la lumière ou la paroi de l'intestin
- Effet majeur à microdose = faible absorption
- Effet négligeable à dose pharmaco = bonne absorption
- L'augmentation de F avec la dose fausse la prédiction de la PK



Non-linéarité due à l'efflux par la PgP au niveau intestinal

Expériences sur des substrats de la PgP

Compound	Low dose (mg)	C_{max} (ng/ml)	"Therapy" dose (mg)	C_{max} (ng/ml)	Non-proportional factor
UK-343,664	10	1.3	200	255	9.8
UK-224,671	15	7.7	200	268	2.6
UK-294,315	1	0.25	50	55.1	4.4
UK-427,857	3	0.64	300	652	10.2

A dose pharmacologique, la biodisponibilité est très supérieure en raison de la saturation de l'efflux

Conclusions

Avantages du microdosing

- Permet le recueil d'informations PK à un stade très précoce, avec des prérequis toxicologiques réduits
- Permet de sélectionner plus rapidement les molécules candidates
- Permet de mieux choisir la dose FIH en phase I

Problèmes potentiels

- Donne des informations limitées : absorption, demi-vie
- L'extrapolation à des doses pharmacologiques repose sur l'hypothèse de linéarité.
- Nécessite une technique ultra-sensible qui est parfois insuffisante

Pour aller plus loin

Clin Pharmacokinet (2016) 55:1–15
DOI 10.1007/s40262-015-0308-9



LEADING ARTICLE

To Apply Microdosing or Not? Recommendations to Single Out Compounds with Non-Linear Pharmacokinetics

Sieto Bosgra¹ · Maria L. H. Vlaming^{1,2} · Wouter H. J. Vaes¹

Citation: Clin Transl Sci (2016) 00, 1–15; doi:10.1111/cts.12390
© 2016 ASCPT. All rights reserved

REVIEW

Microdosing and Other Phase 0 Clinical Trials: Facilitating Translation in Drug Development

T Burt^{1,*}, K Yoshida^{2,3}, G Lappin⁴, L Vuong^{5,6}, C John², SN de Wildt⁷, Y Sugiyama⁸ and M Rowland^{9,10}