

Considérer la biodisponibilité par voie orale (**F**)
des inhibiteurs de protéine kinase (**ITK**) est
essentiel à la compréhension de leurs interactions
médicamenteuses (**DDI**)

Etienne CHATELUT

Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopole

Introduction: propriétés des ITKs

- Lipophiles, diffusion intracellulaire, site de liaison de l'AMP des RTK
- Substrats du CYP3A4, élimination hépatique
- Risques d'interactions médicamenteuses avec inducteurs et inhibiteurs des cytochromes P450

EMA:

Guideline on the investigation of drug interactions

A) Interaction studies with inhibitors of cytochrome P450 enzymes

If cytochrome P450 enzymes are identified as candidate enzymes involved in the main elimination pathways of the drug (or in major formation or elimination pathways of clinically relevant active metabolites), evaluation of the pharmacokinetics of the investigational drug with and without concomitant administration of a strong enzyme inhibitor (see Appendices IV and V) is recommended to verify and quantify the involvement of a specific enzyme in the investigational drug elimination. If

azolés: kétoconazole

C) Interaction studies with inducers

The effect of enzyme inducers on the pharmacokinetics of the investigational drug also needs consideration. If the drug is eliminated through metabolism mainly catalysed by one or more inducible enzymes, or if elimination is catalysed by CYP3A only to a limited extent, an interaction study with a potent inducer is recommended. This also applies to situations where it may not be excluded that

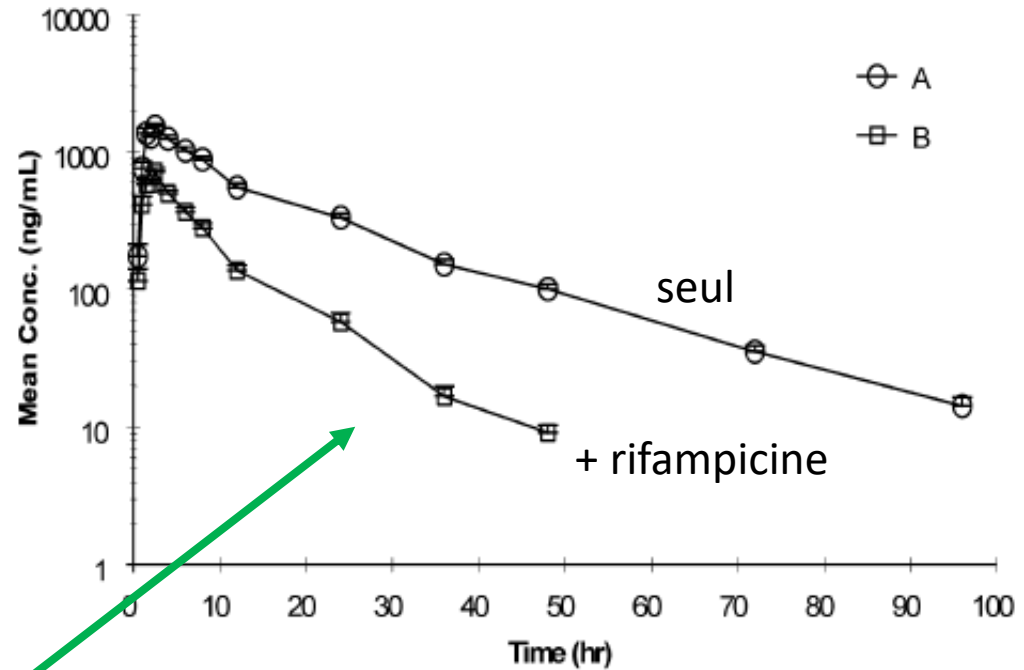
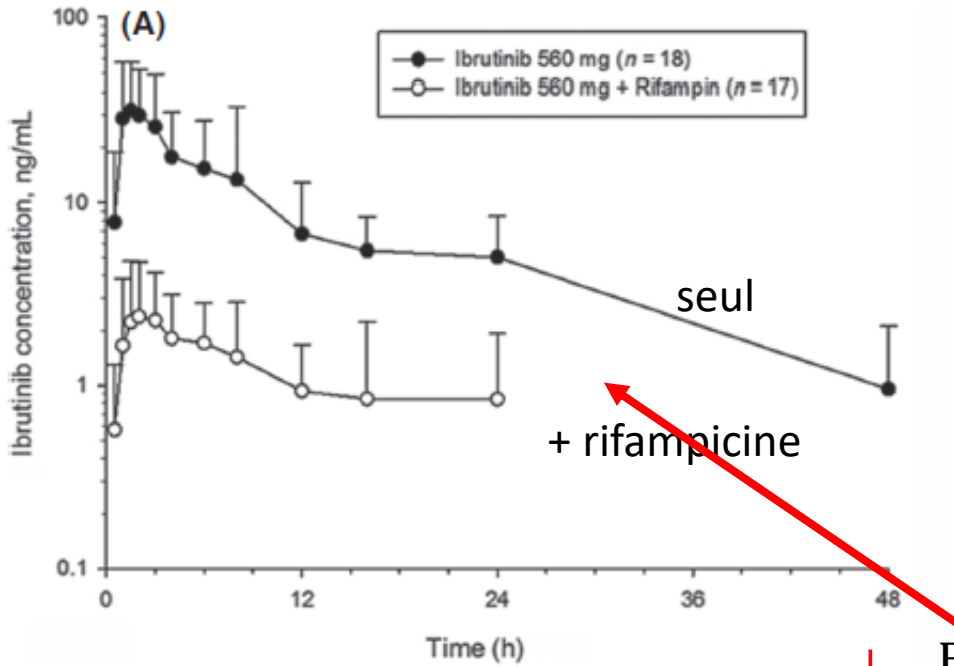
In studies of the effects of potent inducers on an investigational drug, rifampicin is often chosen

ITKs et rifampicine: e.g. Ibrutinib vs. Imatinib

Diminution de l'AUC d'un facteur:
ibrutinib ≈7 vs. imatinib ≈4

Cancer Chemother Pharmacol (2004) 53: 102–106

Pharma Res Per, 3(4), 2015,

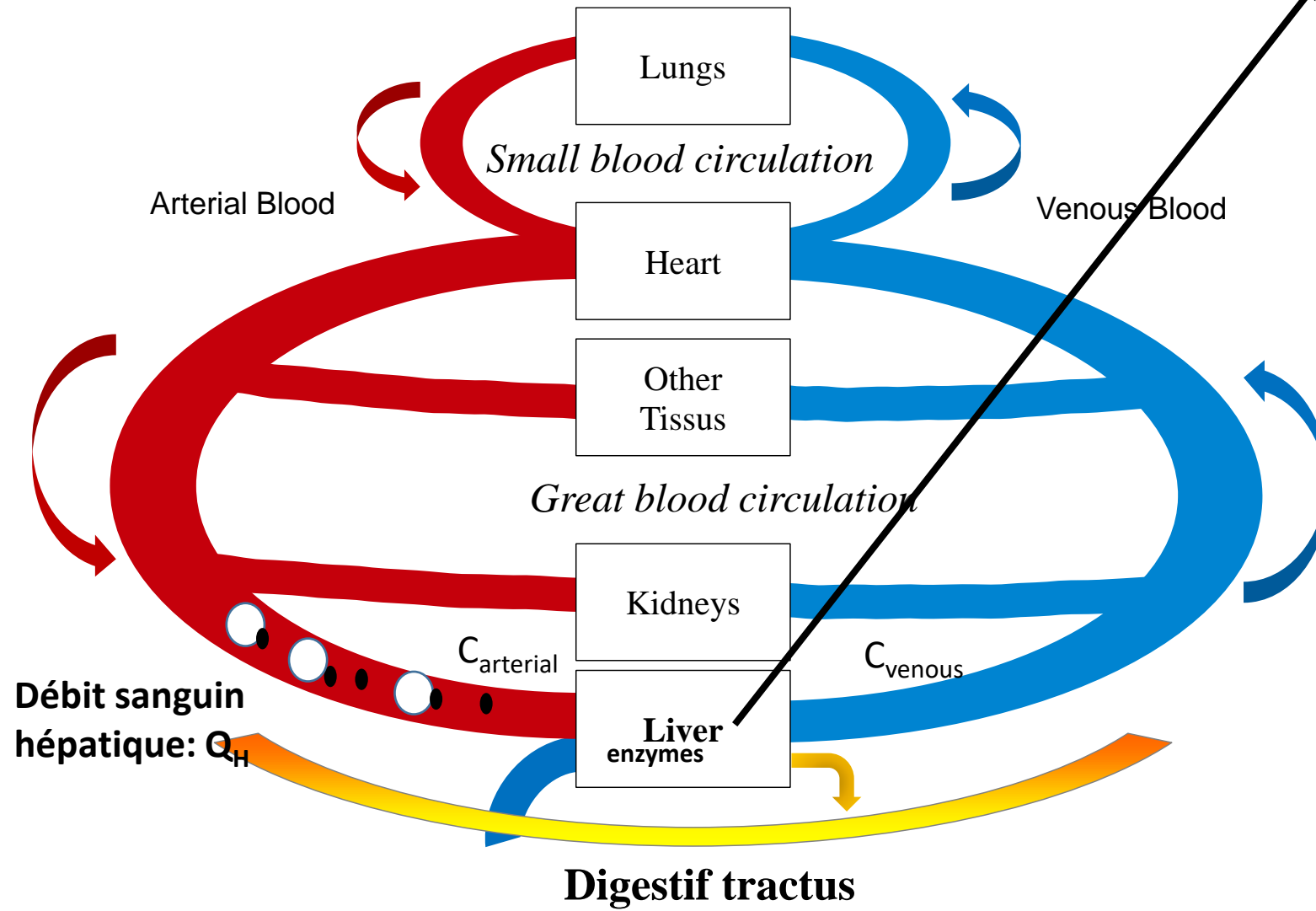


F: oral bioavailability
CL: elimination clearance
T1/2: elimination half-life

$$AUC \downarrow = \frac{F \downarrow \cdot Dose}{CL \uparrow}$$

$$T1/2 \downarrow = \frac{0.7 \cdot Vd}{CL \uparrow}$$

Fig. 1 Mean plasma concentrations of imatinib following oral administration of imatinib alone (A) and combined with rifampicin (B)



Coefficient d'extraction hépatique:

$$E_H = \frac{C_{arterial} - C_{venous}}{C_{arterial}}$$

élevé (>70%) ex., ibrutinib
faible (<30%) ex., imatinib

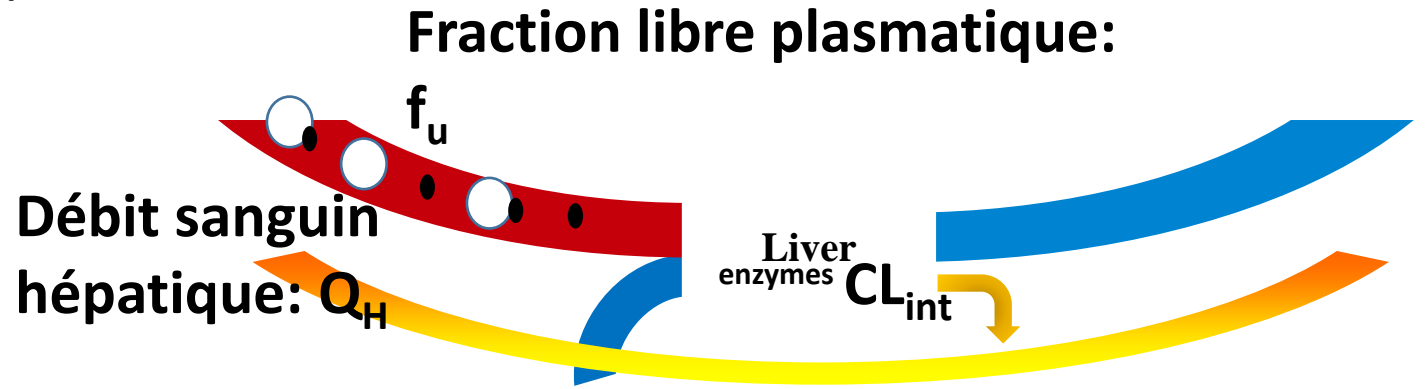
E_H est fonction de l'affinité de l'ITK pour les enzymes hépatiques (CYP) (= fonction de CL_{int})

Élimination: $CL = E_H \cdot Q_H$
ibrutinib \approx 80 L/h vs. imatinib \approx 15 L/h

Absorption: Oral $F \leq 1 - E_H$
ibrutinib \approx 5% vs. imatinib \approx 95%

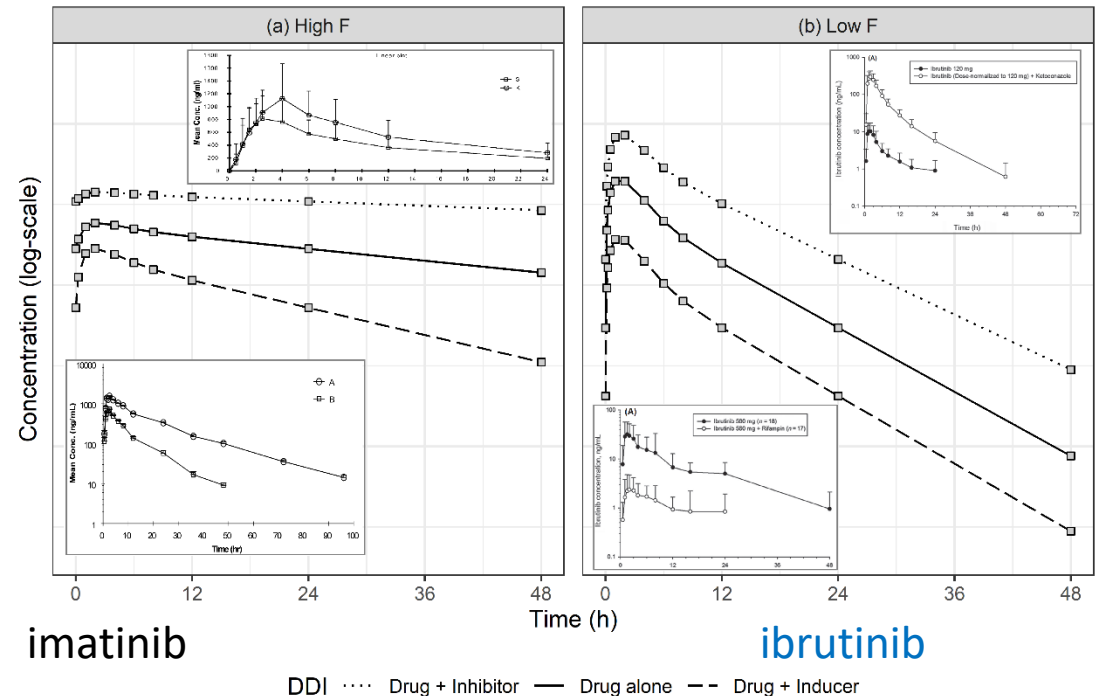
Théorie “well-stirred model”

$$CL = \frac{f_u \cdot CL_{int} \cdot Q_H}{f_u \cdot CL_{int} + Q_H}$$



Ibru.: Fort E_H : $CL \approx QH$ $F \approx \frac{Q_H}{f_u \cdot CL_{int}}$

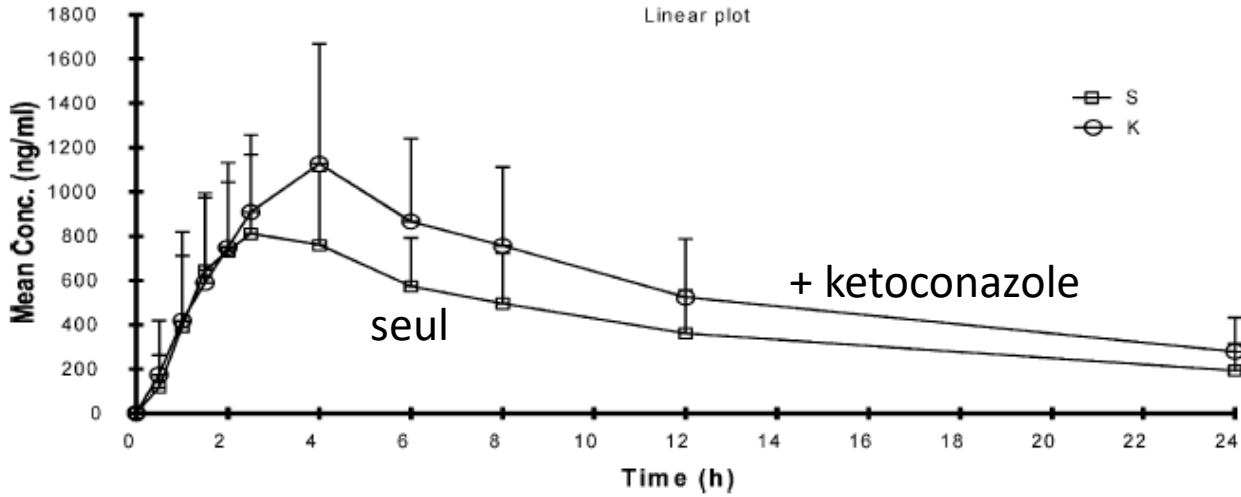
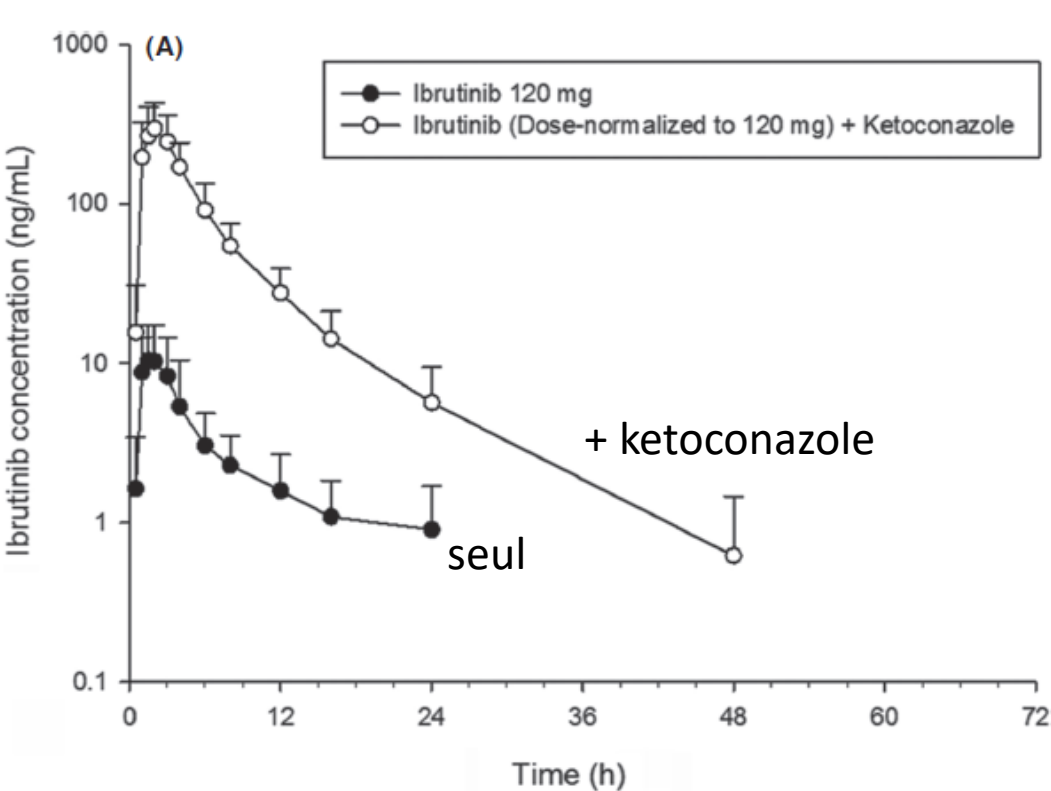
Ima.: faible E_H : $CL \approx f_u \cdot CL_{int}$ $F \approx 1$



ITKs et inhibiteur enz.: e.g. Ibrutinib vs. Imatinib

Cancer Chemother Pharmacol (2004) 54: 290–294

Pharma Res Per, 3(4), 2015,



Augmentation de l'AUC d'un facteur:
ibrutinib ≈ 30 vs. imatinib ≈ 2

Lien entre ampleur de DDI et coefficient de biodisponibilité par voie orale: faible F est associée avec fortes interactions

faible F (Fort E_H)

drug	Oral F	AUC _{inD} /AUC	AUC _{inH} /AUC
ibrutinib	0.04	0.15	26.20
ceritinib	0.25	0.30	2.90
acalabrutinib	0.25	0.21	4.96
nilotinib	0.30	0.18	3.11
bosutinib	0.34	0.08	8.15
alectinib	0.37	0.26	1.75
crizotinib	0.43	0.18	3.16
entrectinib	0.50	0.23	6.04
axitinib	0.58	0.21	2.06
mean	0.34	0.20	6.48

Fort F (faible E_H)

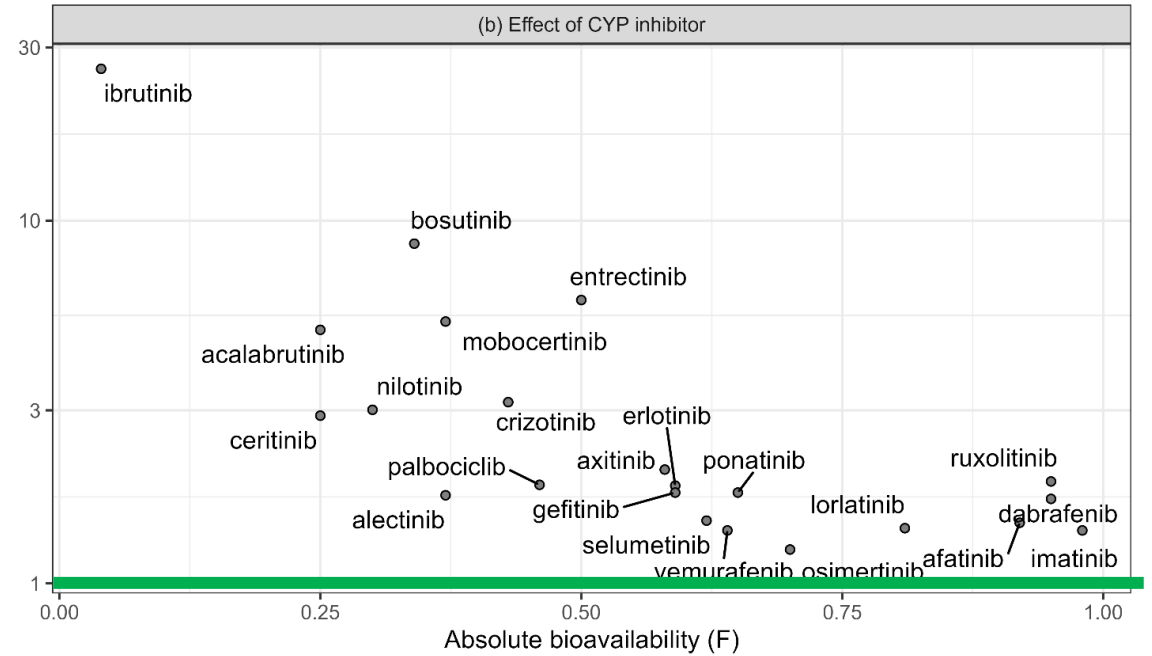
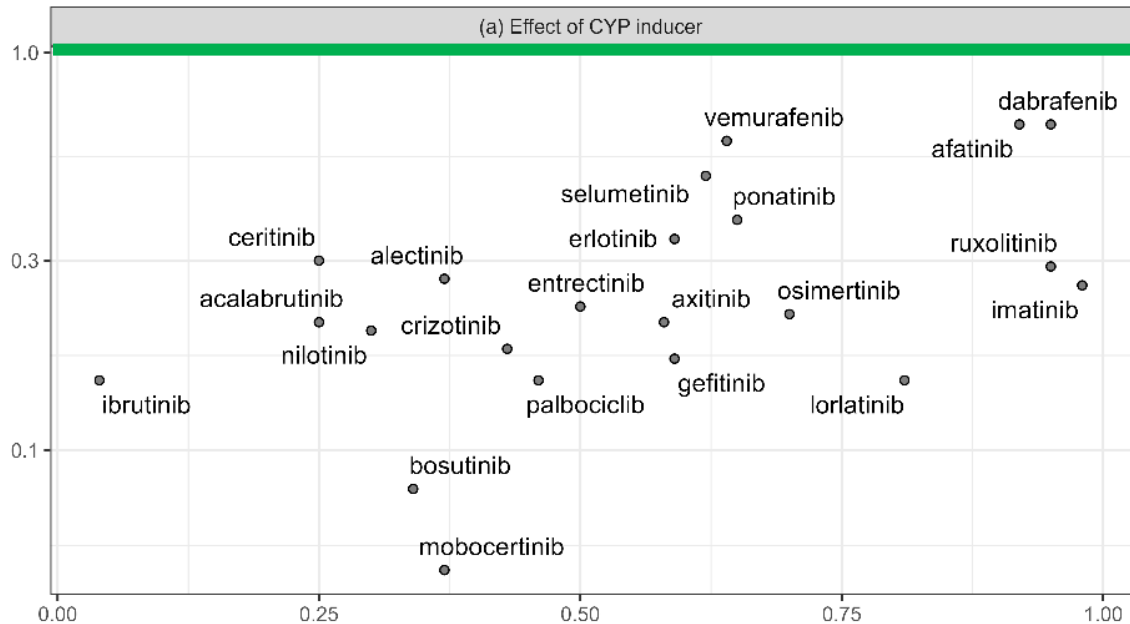
drug	Oral F	AUC _{inD} /AUC	AUC _{inH} /AUC
erlotinib	0.59	0.31	1.69
gefinitib	0.59	0.17	1.58
vemurafenib	0.64	0.53	1.31
ponatinib	0.65	0.37	1.66
osimertinib	0.70	0.20	1.26
lorlatinib	0.81	0.15	1.42
afatinib	0.92	0.67	1.47
ruxolitinib	0.95	0.30	1.91
imatinib	0.98	0.26	1.38
mean	0.76	0.33	1.52



Plus d'impact de DDI que pour:

AUCinter/AUCseul en fonction de F

[Le Louedec et al, Clinical Pharmacokinetics 2023]



Considérer uniquement E_H ne permet pas d'expliquer cette relation entre F et DDI

- Ex., si rifampicine augmente l'expression de CYP3A4 d'un facteur 4:
- pour TKI avec faible E_H : CL augmente d'un facteur ≈ 4 (et F est \approx inchangée)
- pour TKIs avec Fort E_H : F diminue d'un facteur ≈ 4 (et CL est \approx inchangée)

$$AUC = \frac{F \cdot Dose}{CL}$$

Et diminution de AUC d'un facteur ≈ 4 pour les deux médicaments

Lien entre F et DDI: deux hypothèses

Hypothèse 1: *“d’autres enzymes peuvent être impliqués ... ou non”*

ITKs avec Fort E_H ont une affinité supérieure pour CYP3A4 que ceux avec faible $E_H \Rightarrow$ ceux avec faible E_H sont métabolisés par autres enzymes non (ou moins) modifiés par inducteurs/inhibiteurs enzymatiques

Ex., ibrutinib (CYP3A4) vs. erlotinib (CYP3A4 et CYP1A2)

drug	Oral F	AUC _{inD} / AUC	AUC _{inH} / AUC
ibrutinib	0.04	0.15	26.20

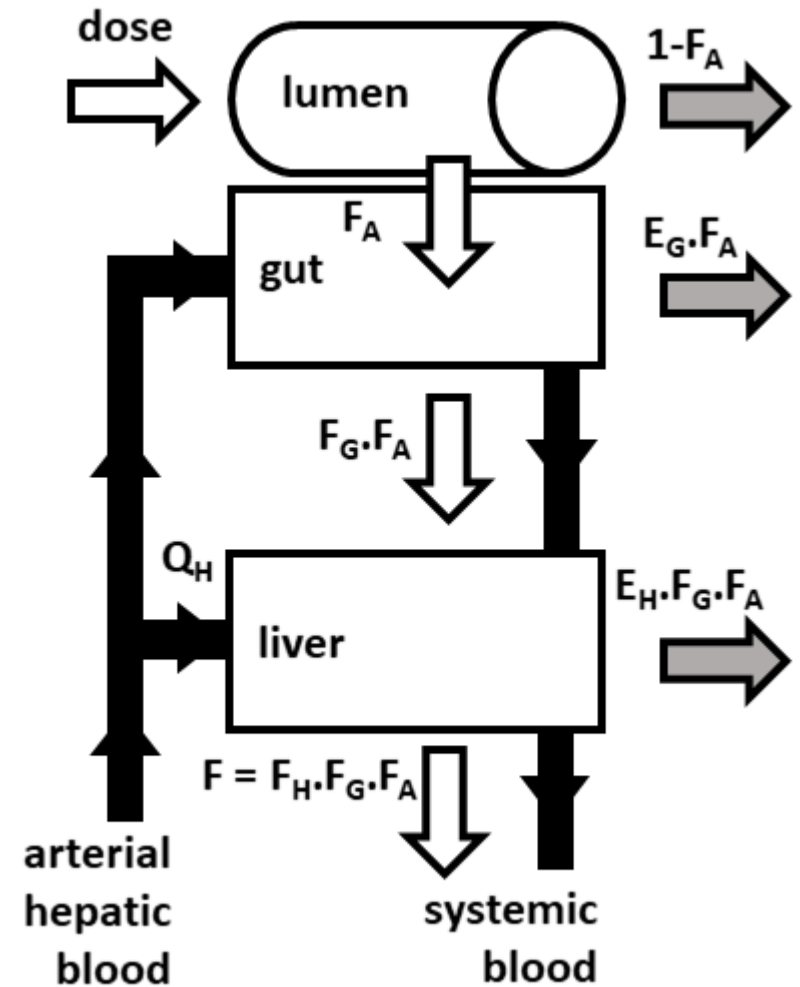
drug	Oral F	AUC _{inD} / AUC	AUC _{inH} / AUC
erlotinib	0.59	0.31	1.69

... mais, imatinib (principalement par CYP3A4)

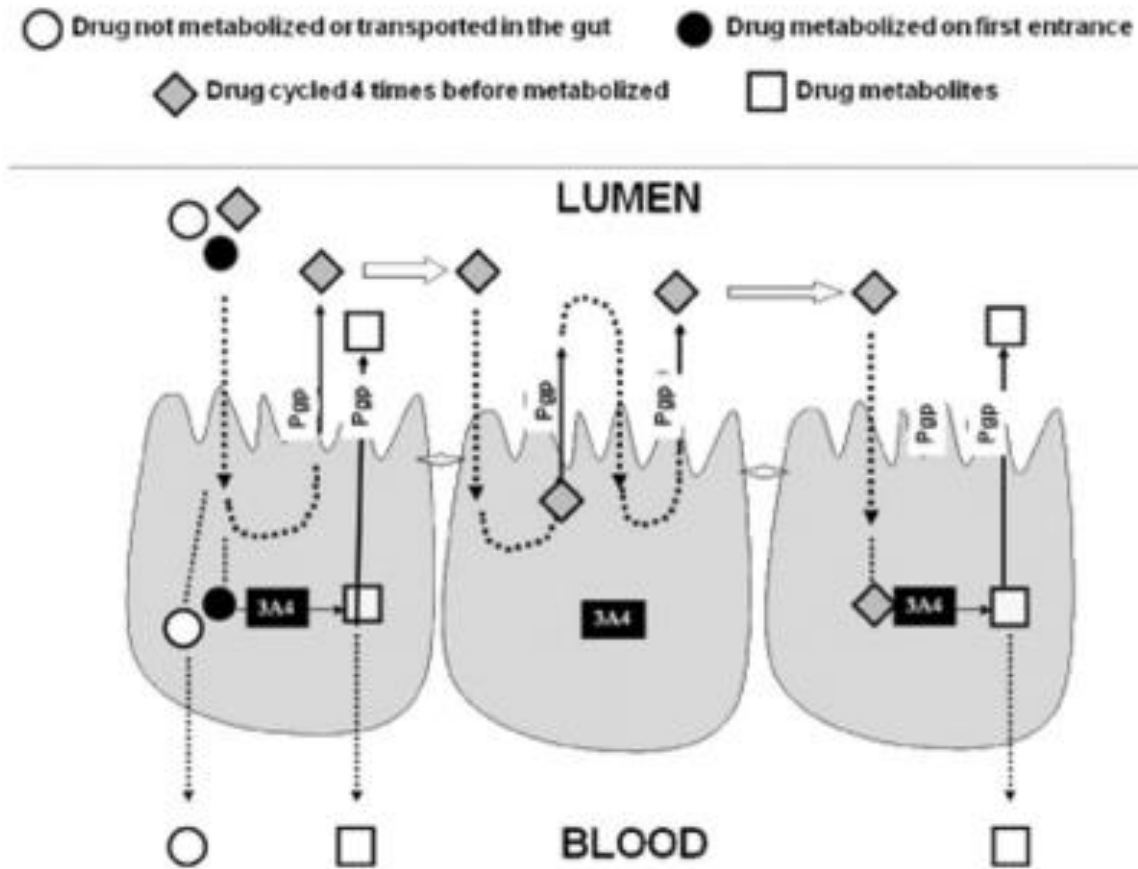
drug	Oral F	AUC _{inD} / AUC	AUC _{inH} / AUC
imatinib	0.98	0.26	1.38

2nd hypothèse : « *il y a aussi possiblement une interaction au niveau de l'effet de premier passage entérique* »

- ITKs avec Fort E_H ont (aussi) un effet de premier passage entérique (E_G) puisque CYP3A4 sont les enzymes exprimés au niveau des enterocytes
- Cet effet de premier passage entérique (E_G) est lui-aussi modifié par inducteurs/inhibiteurs enzymatiques
- Cela représente un site supplémentaire de DDI pour les ITKs ayant un Fort E_H (ex., ibrutinib) par rapport à ceux ayant faible E_H (ex., imatinib)

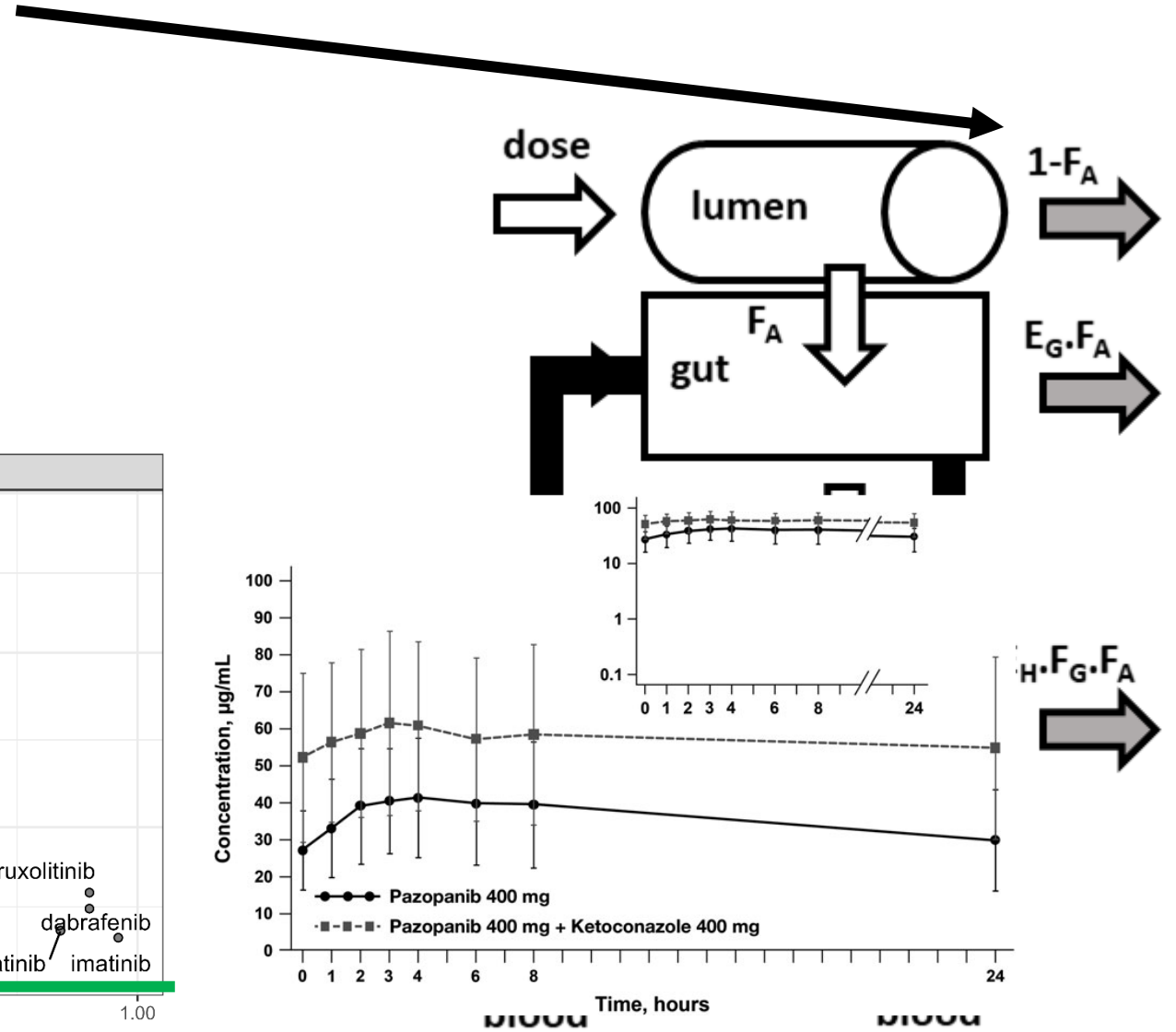
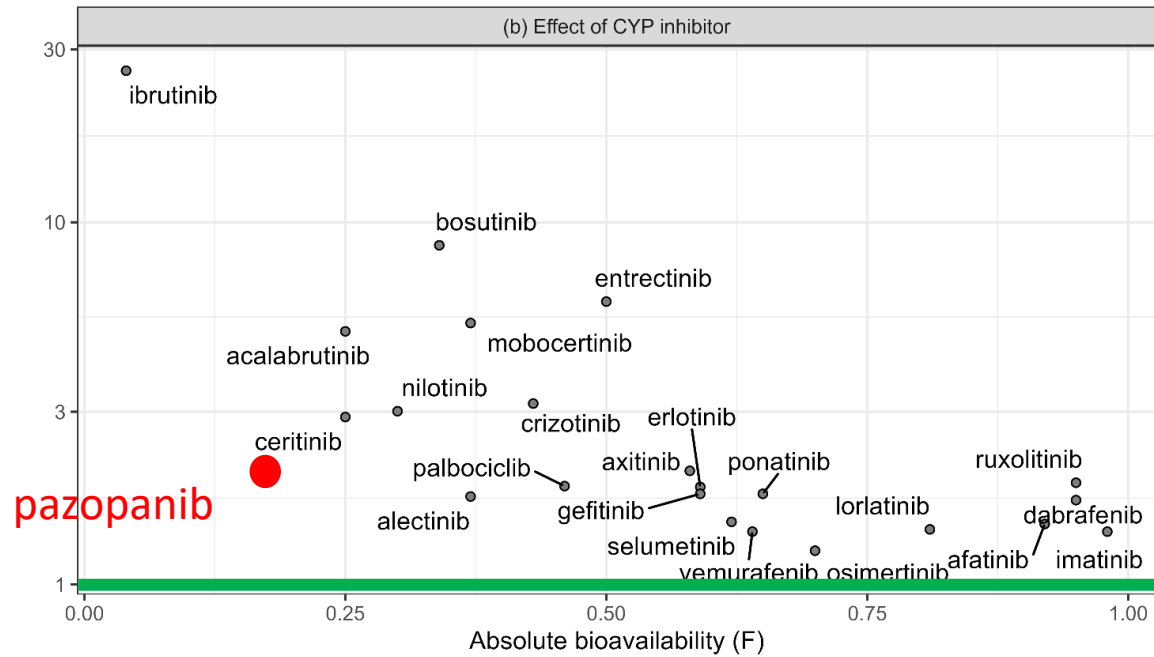


Effet important au niveau entérocytaire bien que CYP3A4 en quantité moindre



[Le Louedec et PAS al]

Certains ITKs avec perte importante au niveau du tube digestifs (ex. pazopanib): faible F du fait d'une faible solubilisation



Pazopanib

- Influence de l'alimentation: F augmenté si pris avec aliment
- DDI avec inhibiteurs de la pompe à proton

Clinical Trials: Targeted Therapy

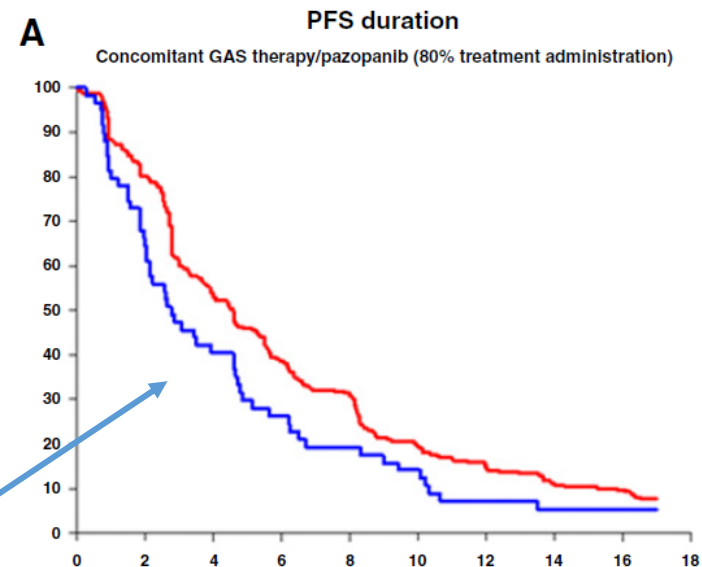
Impact of Concomitant Administration of Gastric Acid-Suppressive Agents and Pazopanib on Outcomes in Soft-Tissue Sarcoma Patients Treated within the EORTC 62043/62072 Trials

Olivier Mir¹, Nathan Touati², Michela Lia², Saskia Litière², Axel Le Cesne¹, Stefan Sleijfer³, Jean-Yves Blay⁴, Michael Leahy⁵, Robin Young⁶, Ron H.J. Mathijssen³, Nielka P. Van Erp⁷, Hans Gelderblom⁸, Winette T. Van der Graaf^{7,9}, and Alessandro Gronchi¹⁰

Clinical
Cancer
Research



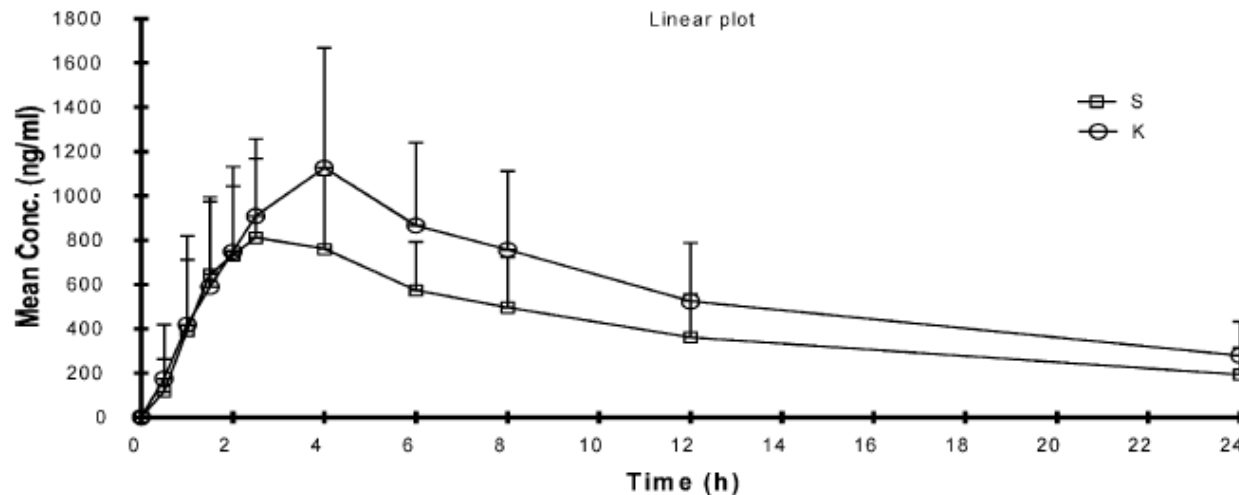
Avec IPP



Implications cliniques (conclusion 1/3)

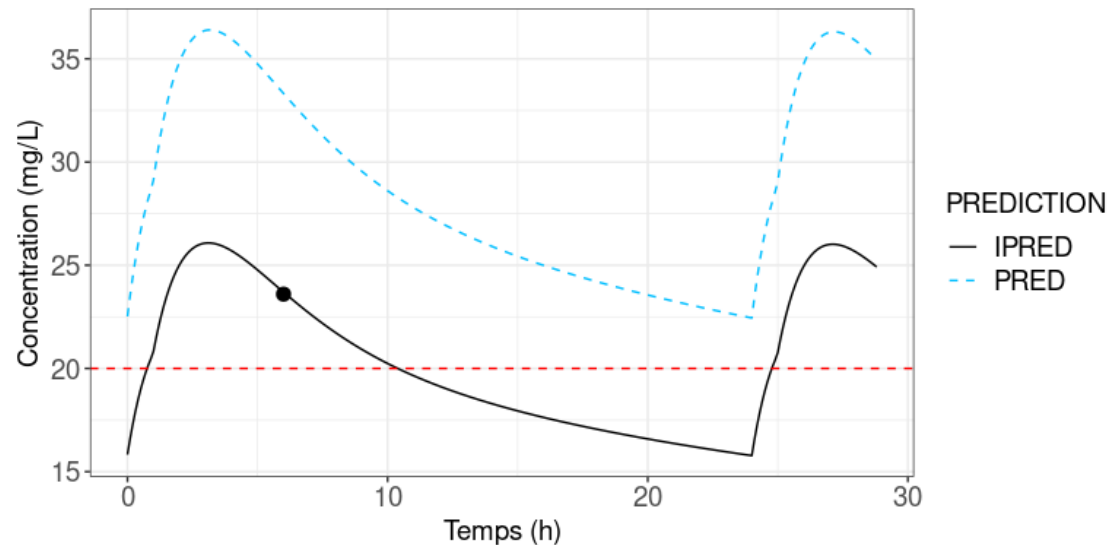
- Recommandations : contre-indication ou modifications de dose
- Justification du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (TDM) des ITKs

Augmentation de l'AUC d'un facteur ≈ 1.4 imatinib **en moyenne**



Implications cliniques (conclusion 2/3)

- Analyse Bayésienne TDM pour estimer $C_{\min,ss}$ ou $AUC_{\tau,ss}$ à partir d'un prélèvement durant l'interprise
- Ex. pazopanib : « Une concentration résiduelle de pazopanib supérieure à 20mg/L est requise pour obtenir une efficacité optimale (Suttle B et al., Br J Cancer, 2014). »



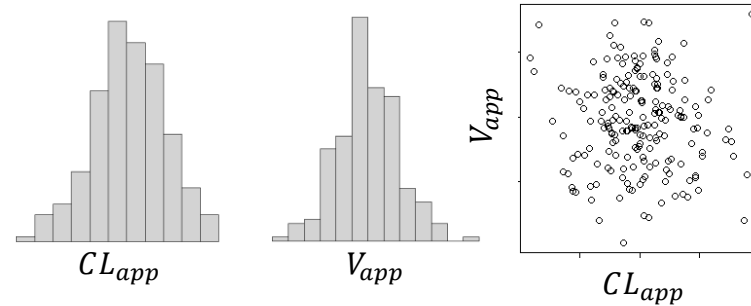
Implications cliniques (conclusion 2/3)

- Analyse Bayésienne TDM pour estimer $C_{\min,ss}$ ou $AUC_{\tau,ss}$ à partir d'un prélèvement durant l'interprise

Choix du modèle PK ("structural model"): CL ou F modifié par DDI (?)

$$CL_{app} \sim N(TVCL_{app}, \omega_{CL}^2)$$

$$V_{app} \sim N(TVV_{app}, \omega_V^2)$$



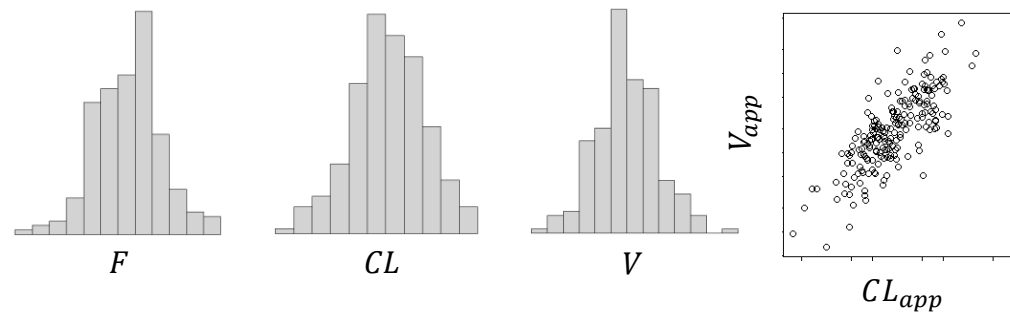
$$CL_{app} = \frac{CL}{F}$$

$$V_{app} = \frac{V}{F}$$

$$CL \sim N(TVCL, \omega_{CL}^2)$$

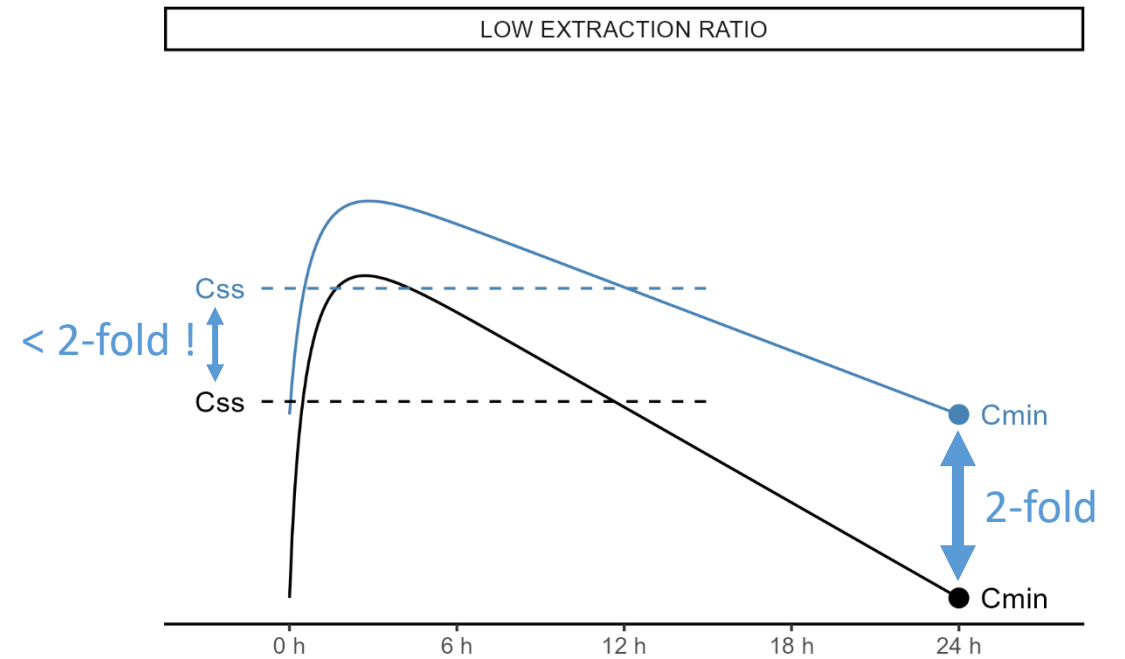
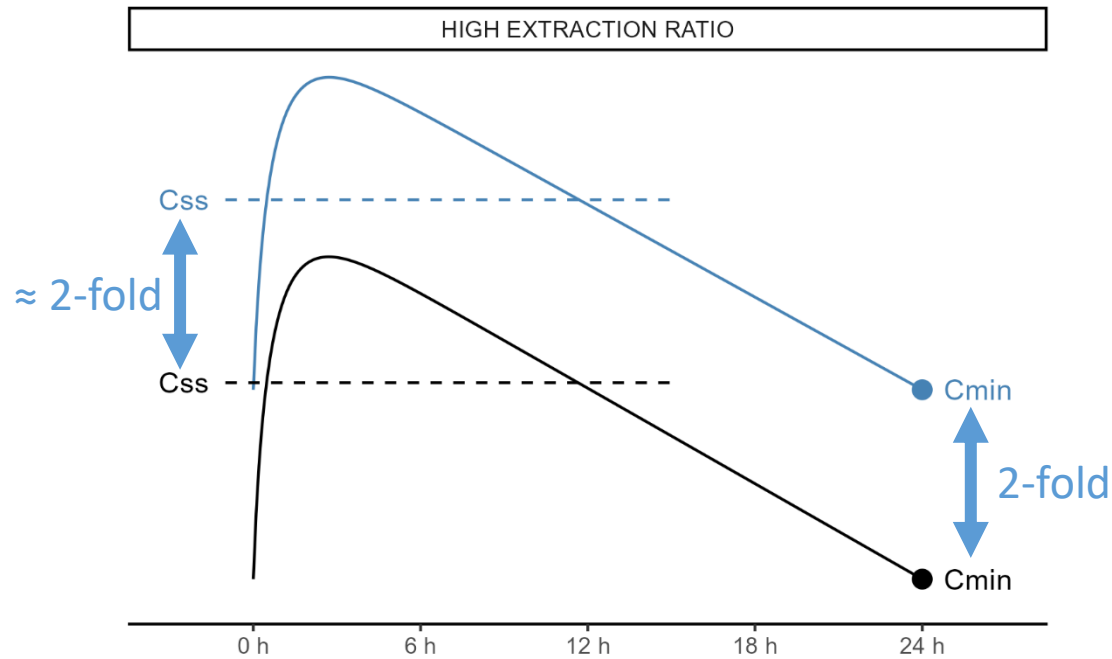
$$V \sim N(TVV, \omega_V^2)$$

$$F \sim N(TVF, \omega_F^2)$$



Implications cliniques (conclusion 3/3)

Interprétation quand on ne dispose que du $C_{\min,ss}$ et qu'une modification est observée



→ Intérêt de l'estimation Bayésienne et adaptation de la dose basée sur l'AUC (plutôt que seule $C_{\min,ss}$)



Considering the Oral Bioavailability of Protein Kinase Inhibitors: Essential in Assessing the Extent of Drug–Drug Interaction and Improving Clinical Practice

Félicien Le Louedec^{1,2} · Florent Puisset^{1,2} · Etienne Chatelut^{1,2} · Michel Tod^{3,4}

Accepted: 11 December 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2023

Abstract

Protein kinase inhibitors share pharmacokinetic (PK) pathways among themselves. They are all metabolized by several cytochromes P450 (CYP). For most of them, CYP3A4 is the predominant metabolic pathway. However, their oral bioavailability differs. For example, the oral bioavailability of imatinib has been estimated at nearly 100%, but that of ibrutinib averages 3% due to its high hepatic first-pass effect. Overall, the smaller the oral bioavailability, the larger its interindividual PK variability. Indeed, for drugs with low oral bioavailability, the extent of their absorption is an additional cause (along with elimination variability) of differences in drug exposure among patients. The impact of drug–drug interaction (DDI) also differs between drugs with low or high oral bioavailability. We describe and explain why the impact of CYP3A4 inhibitors and inducers is much greater for protein kinase inhibitors with low oral bioavailability. The effect of food on protein kinase inhibitors and DDIs corresponding to plasma protein binding will also be considered. Finally, the benefits of these concepts in clinical practice (including therapeutic drug monitoring) will be discussed. Overall, our main objective was to apply fundamental PK concepts to understanding the main clinical issues of these oral anticancer drugs.

Key Summary Points

The impact of cytochrome P450 (CYP) 3A4 inhibitors and inducers is much greater for protein kinase inhibitors with low oral bioavailability. The extent of protein kinase inhibitor exposure changes due to drug–drug interaction requires consideration of their enteric processes. There are several benefits in considering the oral bioavailability of protein kinase inhibitors for clinical practice.

1 Introduction

Overall, protein kinase inhibitors (PKIs) are lipophilic drugs that diffuse passively within their target cells. PKIs compete reversibly (or, for some, irreversibly [1]) with ATP in binding to the intracellular catalytic kinase domain of several membrane receptors (e.g. epidermal growth factor receptor [EGFR] [2], vascular epidermal growth factor receptor [VEGFR] [3], etc.) or the cytosolic protein products of fusion genes (e.g., Bcr-Abl [4]). By decreasing the number of intracellular signaling pathways downstream from these receptors leading to anti-apoptosis, mitogenesis or proangiogenesis in tumor cells, PKIs have a cytostatic and/or antiangiogenic effect [5]. Some of the latter are relatively specific, such as imatinib, which inhibits Bcr-Abl and c-kit [6], while others have a high affinity for a broad spectrum of tyrosine kinase receptors, e.g., sunitinib that inhibits c-kit, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), and VEGFR [7]. PKIs represent a key treatment of various solid tumors and hematological cancers: VEGFR inhibitors such as cabozantinib [8] and axitinib [9] for advanced renal cell cancer or

✉ Etienne Chatelut
chatelute@iuct-oncopole.fr

¹ Institut Claudius-Regaud, Institut Universitaire du Cancer Toulouse, Oncopole, 31059 Toulouse, France

² CRCT, Cancer Research Center of Toulouse, Inserm U1037, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

³ Hospices Civils de Lyon, GH Nord, Service de Pharmacie, 69004 Lyon, France

⁴ Université Claude Bernard Lyon 1, UMR CNRS 5558, LBBE-Laboratoire de Biométrie et Biologie Évolutive, 69622 Villeurbanne, France