



Corinne Seng Yue

« Utilisation et développement de techniques pharmacocinétiques avancées afin d'améliorer le développement de molécules pharmaceutiques »

**Vendredi, 3 octobre 2014
à 10h00, Pavillon Roger Gaudry (salle P-310)
Université de Montréal
2900 Boul. Édouard-Montpetit, Montréal**

Jury de thèse

**Président-rapporteur : Jacques Turgeon
Directeur : Murray Ducharme
Codirecteur: Line Labbé
Membre du jury : France Varin
Examinateur externe : David Z. D'Argenio
Représentant du doyen de la FESP : à confirmer**

Résumé

Malgré le progrès technologique et nos connaissances pharmaceutiques et médicales croissantes, le développement du médicament demeure un processus difficile, dispendieux, long et très risqué. Ce processus mérite d'être amélioré pour faciliter le développement de nouveaux traitements. À cette fin, cette thèse vise à démontrer l'utilité de principes avancés et d'outils élaborés en pharmacocinétique (PK), actuels et nouveaux. Ces outils serviront à répondre efficacement à des questions importantes lors du développement d'un médicament, sauvant ainsi du temps et des coûts. Le premier volet de la thèse porte sur l'utilisation de la modélisation et des simulations et la création d'un nouveau modèle afin d'établir la bioéquivalence entre deux formulations de complexe de gluconate ferrique de sodium en solution de sucrose pour injection. Comparé aux méthodes courantes, cette nouvelle approche proposée se libère de plusieurs présuppositions, et requiert moins de données. Cette technique bénéficie d'une robustesse scientifique tout en étant associée à des économies de temps et de coûts. Donc, même si développé pour produits génériques, elle pourra également s'avérer utile dans le développement de molécules innovatrices et « biosimilaires ». Le deuxième volet décrit l'emploi de la modélisation pour mieux comprendre et quantifier les facteurs influençant la PK et la pharmacodynamie (PD) d'une nouvelle protéine thérapeutique, la pegloticase. L'analyse a démontré qu'aucun ajustement posologique n'était nécessaire et ces résultats sont inclus dans la monographie officielle du produit. Grâce à la modélisation, on pouvait répondre à des questions importantes concernant le dosage d'un médicament sans passer par des nouvelles études ni d'évaluations supplémentaires sur les patients. Donc, l'utilisation de cet outil a permis de réduire les dépenses sans prolonger le processus de développement. Le modèle développé dans le cadre de cette analyse pourrait servir à mieux comprendre d'autres protéines thérapeutiques, incluant leurs propriétés immunogènes. Le dernier volet démontre l'utilité de la modélisation et des simulations dans le choix des régimes posologiques d'un antibiotique (TP-434) pour une étude de Phase 2. Des données provenant d'études de Phase 1 ont été modélisées au fur et à mesure qu'elles devenaient disponibles, afin de construire un modèle décrivant le profil pharmacocinétique du TP-434. Ce processus de modélisation exemplifiait les cycles exploratoires et confirmatoires décrits par Sheiner. Ainsi, en se basant sur des relations PK/PD d'un antibiotique de classe identique, des simulations ont été effectuées avec le modèle PK final, afin de proposer de nouveaux régimes posologiques susceptibles d'être efficace chez les patients avant même d'effectuer des études. Cette démarche rationnelle a mené à l'utilisation de régimes posologiques avec une possibilité accrue d'efficacité, sans le dosage inutile des patients. Ainsi, on s'est dispensé d'études ou de cohortes supplémentaires coûteuses qui auraient prolongé le processus de développement. Enfin, cette analyse est la première à démontrer l'application de ces techniques dans le choix des doses d'antibiotique pour une étude de Phase 2. En conclusion, cette recherche démontre que des outils de PK avancés comme la modélisation et les simulations ainsi que le développement de nouveaux modèles peuvent répondre efficacement et souvent de manière plus robuste à des questions essentielles lors du processus de développement du médicament, tout en réduisant les coûts et en épargnant du temps.

Publications durant le doctorat :

Manuscrits publiés:

- **Seng Yue C**, Philippe P, Ducharme MP. More efficient drug development through modeling and simulations can save sponsors time and money: Stop costly Phase III failures. *Applied Clinical Trials* 2009 (special supplement June 2009)
- Ghannoum M, Lavergne V, **Seng Yue C**, Ayoub P, Perreault MM, Roy L. Successful treatment of lithium toxicity with sodium polystyrene sulfonate: a retrospective cohort study. *Clin Toxicol* 2010; 48(1): 34-41
- Colucci P, Grenier J, **Seng Yue C**, Turgeon J, Ducharme MP. Performance of different population pharmacokinetic algorithms. *Ther Drug Monit* 2011; 33 (5): 583-91
- **Seng Yue C**, Christie M, Lavergne V, Sikaneta T, Taskapan H, Mardini K, Tam P, Ting R, Ghannoum M. Aluminum toxicokinetics in peritoneal dialysis patients. *Clinical Toxicology* 2011; 49: 659-663
- Christie M, Lavergne V, Sikaneta T, **Seng Yue C**, Taskapan H, Tam PW, Ayoub P, Ting R, Leblanc D, Ghannoum M. Hyperaluminemia during long-term dialysis: still relevant today. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(5): 861-3
- **Seng Yue C**, Scarsi C, Ducharme MP. Pharmacokinetics and Potential Advantages of a New Oral Solution of Levothyroxine vs. other Available Dosage Forms. *Arzneimittelforschung* 2012; 62: 631-636
- **Seng Yue C**, Huynh HH, Raymond C, Charbonneau L, Roy L. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling of Acetazolamide in Peritoneal Dialysis Patients and Healthy Volunteers. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16(1): 89-98.
- **Seng Yue C**, Gallicano K, Labbé L, Ducharme MP. Novel Population Pharmacokinetic Method Compared to the Standard Noncompartmental Approach to Assess Bioequivalence of Iron Gluconate Formulations. *J Pharm Pharm Sci* 2013; 16(3): 424-440
- Colucci P, **Seng Yue C**, Ducharme M, Benvenga S. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *European Endocrinology* 2013; 9(1): 40-7

Manuscrits en voie de soumission:

- **Seng Yue C**, Maroli AN, Lavigne J, Teuscher N, Huang W, Wright D, Horowitz ZD, Waltrip RW, Benet LZ, Labbé L. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of pegloticase administered by intravenous infusion in two dose regimens to subjects with chronic gout. Soumis à *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.
- **Seng Yue C**, Sutcliffe JA, Colucci P, Sprenger CR, Ducharme MP. Optimizing Drug Development of TP-434, a Novel Fluorocycline, with Adaptive Learn & Confirm Cycles of Modeling & Simulation Using Single Ascending Dose Data. Préparé pour soumission à: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*
- **Seng Yue C**, Sutcliffe JA, Colucci P, Sprenger CR, Ducharme MP. Population Pharmacokinetic Modeling of TP-434 Following Multiple Dose Administration. Préparé pour soumission à: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*

Chapitre de livre publié:

- **Seng Yue C**, Ducharme MP, D'Angelo P. Pharmacodynamics. In: Cartwright AC, Matthews BR, editors. *International Pharmaceutical Product Registration*. 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009. p. 537 - 53.

Résumés publiés:

- **Seng Yue C**, Colucci P, Joyce MA, Andolina VP, Deepen PM, Ducharme MP. Population pharmacokinetic methods to establish bioequivalence between two formulations of injectable sodium ferric gluconate complex in sucrose. *Pharmacotherapy* 2009; 29(4): 111e
- Colucci P, **Seng Yue C**, Bouziane A, Ang A, Ducharme MP. An innovative multidimensional dose-response relationship to optimize piperacillin/tazobactam dosing regimens. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87(Suppl 1): PI-78
- **Seng Yue C**, Colucci P, Dirven H, O'Brien SM, Giles FJ, Jacobsen TF, Halls PA, Hagen S, Ducharme MP. Initial characterization of the toxicity and efficacy of elacytarabine (CP-4055), a novel antileukemic agent, using a multi-dimensional exposure-response relationship model. *J Clin Oncol* 2012; 30(Suppl): 6619