

Itinéraires :

Hospitalo-universitaire en médecine: francois.gueyffier@chu-lyon.fr

Chercheur INSERM en pharmacométrie : pascal.girard@adm.univ-lyon1.fr

Hospitalo-universitaire en pharmacie: michel.tod@chu-lyon.fr



Itinéraire d'un hospitalo-universitaire en médecine



Fonctions actuelles

1. Professeur de pharmacologie à la faculté de médecine
 - Enseignement de la pharmacologie, de la méthodologie d'évaluation des médicaments et de la lecture critique d'articles aux étudiants et internes en médecine
 - Recherche en modélisation pharmacologique cardiovasculaire
2. Praticien hospitalier dans le service de pharmacologie clinique des Hospices Civils de Lyon
 - ½ journée de consultation de cardiologie – hypertension artérielle
 - Gestion d'une plateforme de recherche clinique (CIC)
 - Animation d'une équipe en modélisation thérapeutique

Aspect recherche : cadre de travail

1. Faculté de médecine Lyon-Est
2. UMR 5558 CNRS – UCBL1 / Centre d'Investigation Clinique
 - Évaluation des thérapeutiques
 - Essais cliniques
 - Méta-analyse
 - Modélisation des médicaments et des maladies
3. Axes de recherche prioritaires
 - Pédiatrie
 - Prévention cardiovasculaire
 - Accident vasculaire cérébral
 - Choc septique

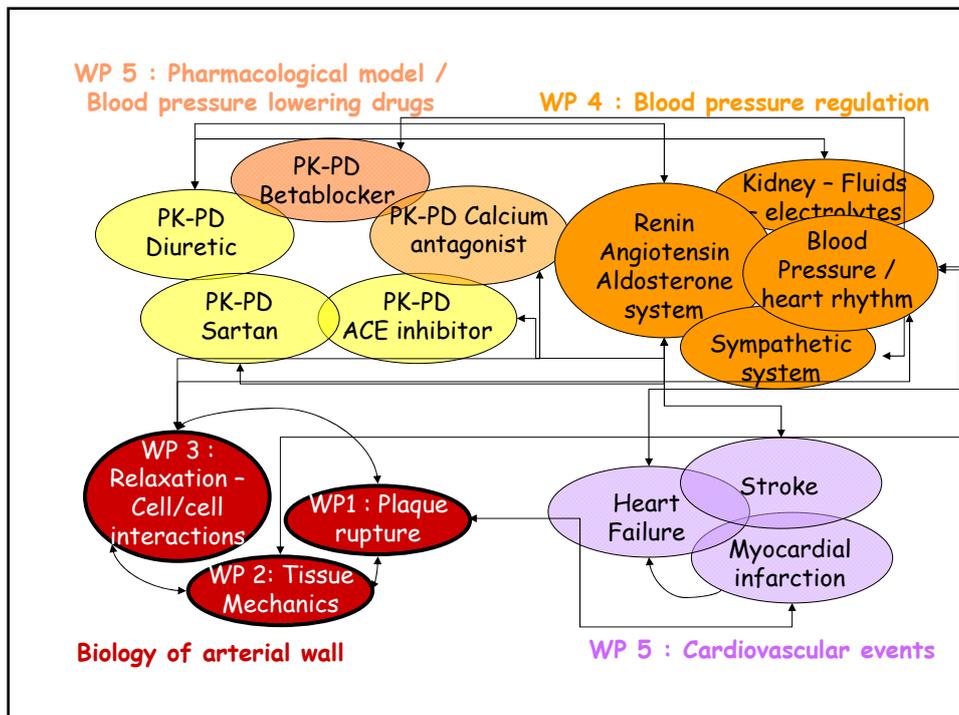
Aspect recherche : thématiques

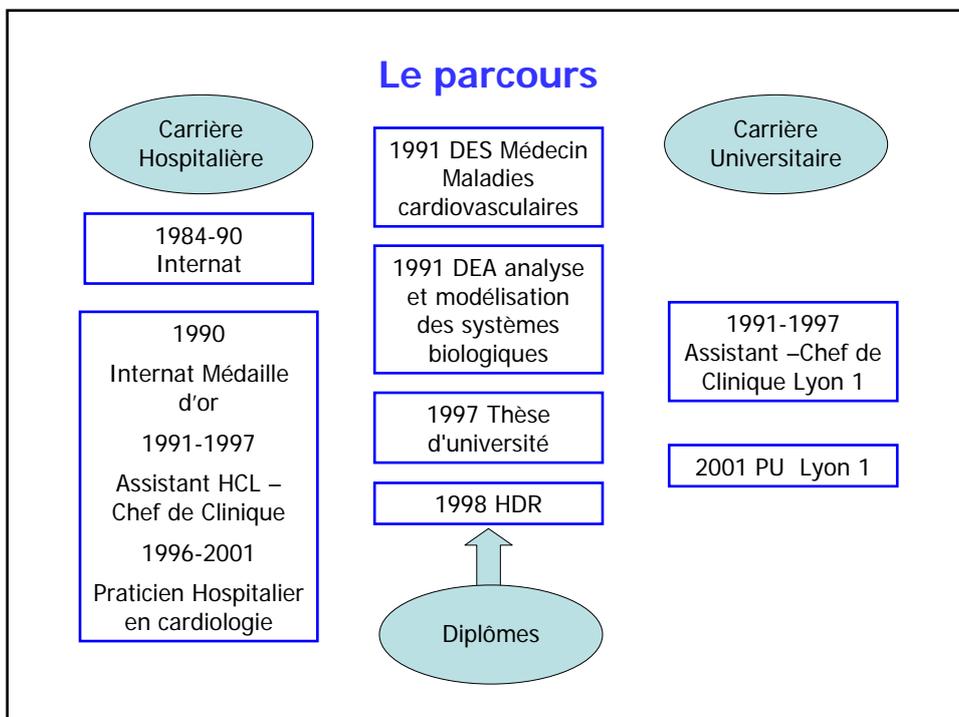
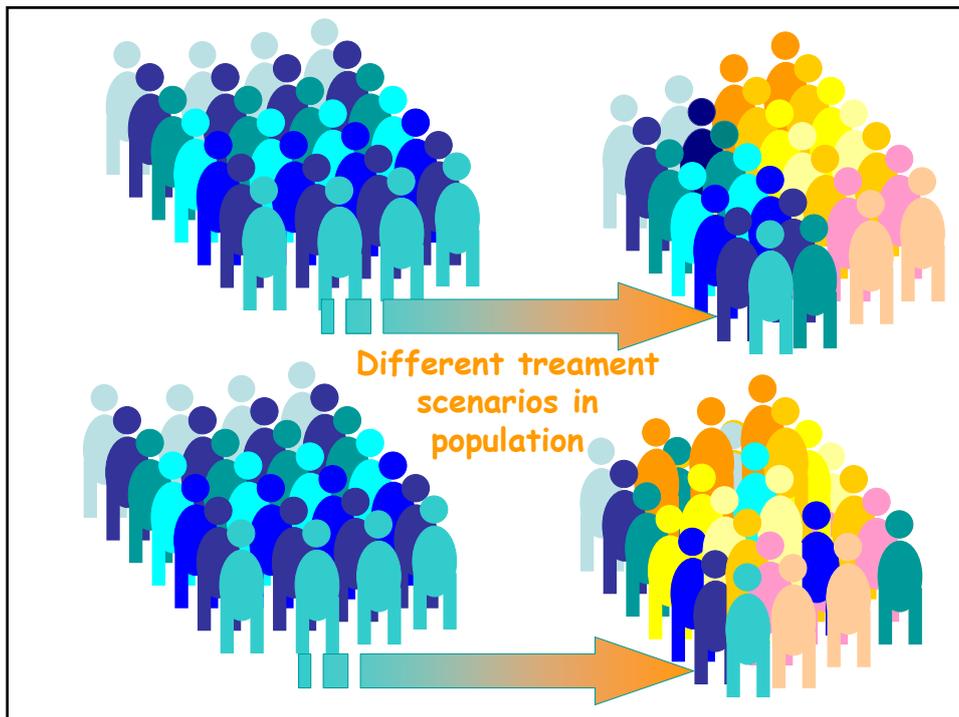
1. Méta-analyse sur données individuelles dans l'hypertension artérielle
 1. Marqueurs de réponse
 2. Évolution temporelle
 3. Simulation de l'impact de santé publique, comparaison de scénarios
2. Choc septique
3. Pédiatrie
4. Accident vasculaire cérébral

Aspect recherche : compétences

1. Identifier les questions cliniquement pertinentes au contact des patients (consultations, gardes en service d'urgence cardiologique)
2. Identifier les facteurs de variation de l'effet des médicaments antihypertenseurs
 1. Essai clinique spécifique
 2. Analyse génomique
 3. Méta-analyse des grands essais cliniques de prévention
3. Modéliser l'effet des médicaments antihypertenseurs
 1. Exploitation d'un modèle physiologique
 2. Détournement du modèle physiologique vers la situation « hypertension artérielle »
 3. Introduction des mécanismes d'action des médicaments antihypertenseurs dans le modèle physiopathologique
 4. Simulation de l'impact de stratégies différentes d'utilisation des médicaments antihypertenseurs

Exemple de recherche en cours :
**Construction d'un modèle d'Impact de
 Santé Publique des médicaments
 antihypertenseurs : du gène à la
 population**





Spécialité PhIT

Évaluation des médicaments

Méthodologie de l'essai clinique

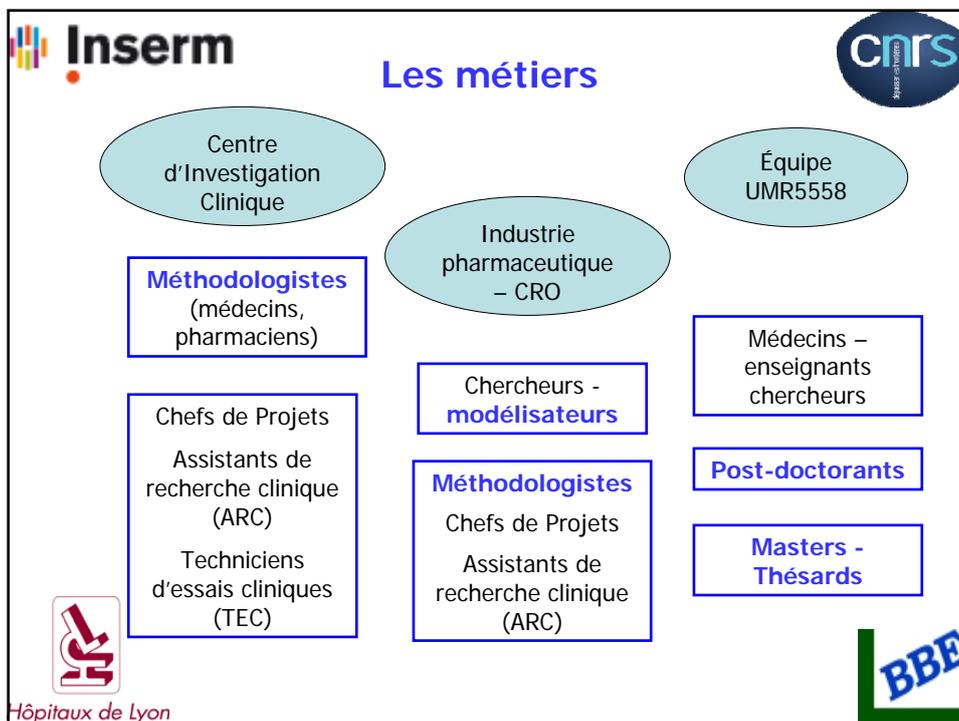
Méta-analyse (synthèse des essais cliniques)

Modélisation des effets des thérapeutiques

Modèle d'effet

Modèles des maladies

Impact de Santé Publique



Itinéraire d'un Chercheur INSERM en pharmacométrie

pascal.girard@adm.univ-lyon1.fr

Fonctions actuelles

1. Chargé de Recherche INSERM

- Enseignement en
 - Master recherche Santé et Populations, parcours PhIT (Pharmacologie Innovation Thérapeutique)
 - Master professionnel Ingénierie de la Santé Eudipharm
 - INSA : 4 BIM, et 5 BB
- Recherche en pharmacologie des anti-cancéreux
- Encadrement de thèses et de masters

2. Consultant pour l'industrie pharmaceutique

3. Organisation de congrès : PAGE, Workshops ...

Pharmacométrie (d'après la FDA)

- **Définition:** analyse pharmaco-statistique quantitative pour répondre à des problématiques de développement clinique de médicament, de prise de décision industrielle en fonction des contraintes réglementaires (FDA, EMEA, ...) et financières
- **Compétences requises**
 - Pharmacologie clinique
 - Biostatistique
 - Biochimie, Biomathématique, bioinformatique
 - Aspects réglementaires

Aspect recherche : thématiques

1. Période 1983-94:

- Modèle pharmacocinétiques-pharmacodynamiques de population en cardio et en endocrinologie
- Méthodologie des modèles dits de population

2. Période 1994 – 1998 :

- Modélisation de l'observance au traitement en lien avec la PK-PD des anti-rétroviraux

3. 1998-2003 :

- Optimisation des essais thérapeutiques par simulation de Monte-Carlo

3. 2003-2010 :

- PK-PD des anti-cancéreux
- Modélisation des toxicités exprimées sous forme de scores
- Optimisation des anti-cancéreux
- Observance des traitements anti-cancéreux oraux

Aspect recherche : compétences

1. Analyser les sources de variabilité de la réponse thérapeutique pour:
 - Optimiser la posologie des médicaments au niveau population
 - Optimiser les associations de médicaments
2. Modéliser l'action des médicaments pour :
 - Caractériser leur action de manière quantitative
 - Conduire leur développement préclinique et clinique
3. Développer de nouveaux algorithmes ou logiciels pour :
 - Optimiser la conception des études ou l'estimation des paramètres
 - Optimiser les doses au niveau patient

Le parcours

Diplômes

- 1982: Maitrise MASS
- 1983: DEA biométrie
- 1989: Thèse de doctorat
- 1997: HDR

Carrière recherche

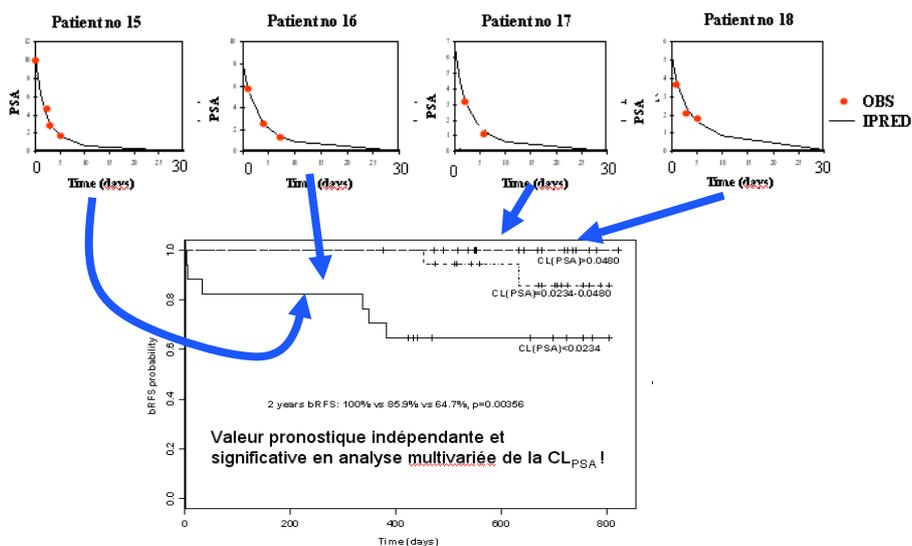
- 1984-1990: statisticien *Service Pharmacologie Clinique*
- 1991-auj : Chercheur INSERM
- (1994-96): visiting assist. Prof UCSF, San Francisco USA
- (2000-2003): consultant Europe Société Pharsight

Carrière Privée

Exemple de recherche passées ou en cours :

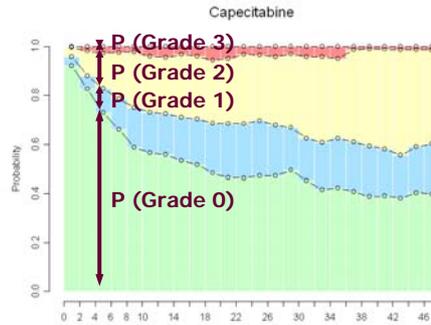
- Prédiction des effets cliniques par la modélisation des biomarqueurs
- Observance au traitement et toxicité

3) Model for biomarkers to predict survival (Benoit You PhD)



Evolution of Hand Foot Syndrom in 603 patients treated with daily capecitabine (2 wks on, 1 wk off) for breast or Colorectal Cancer

Hénin E, You B, Van Cutsem E, Hoff P, Cassidy J, Dartois C, Freyer G, Tod M, Girard P. *Clin Pharmacol Ther.* 85(2009) 418-425.

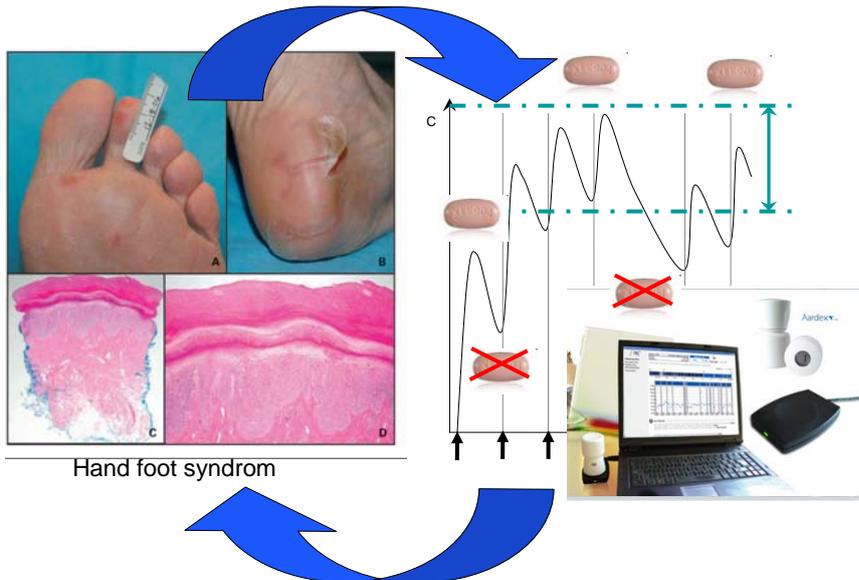


$$\begin{cases} \text{Logit} \{P(Y = 0)\} = B_0 - \frac{E_{MAX} \cdot (Q \cdot K)}{(Q \cdot K) + ED_{50}} + \theta_{CLCR_b} \cdot (CLCR_b - 75.5) + \eta_1 \\ \text{Logit} \{P(Y \leq 1)\} = B_0 + B_1 - \frac{E_{MAX} \cdot (Q \cdot K)}{(Q \cdot K) + ED_{50}} + \theta_{CLCR_b} \cdot (CLCR_b - 75.5) + \eta_1 \\ P(Y = 2) = 1 - P(Y \leq 1) \end{cases}$$

- A long
-
- to adapt dosage regimen in clinical routine

OCTO study: measure electronic compliance

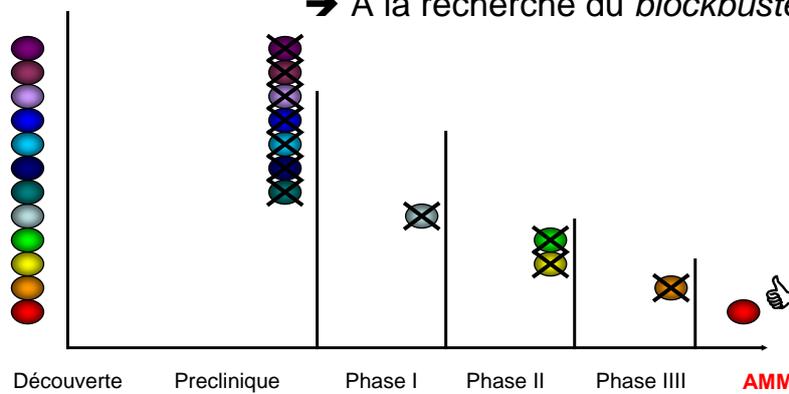
Expected results build a feedback model for dose-compliance-toxicity



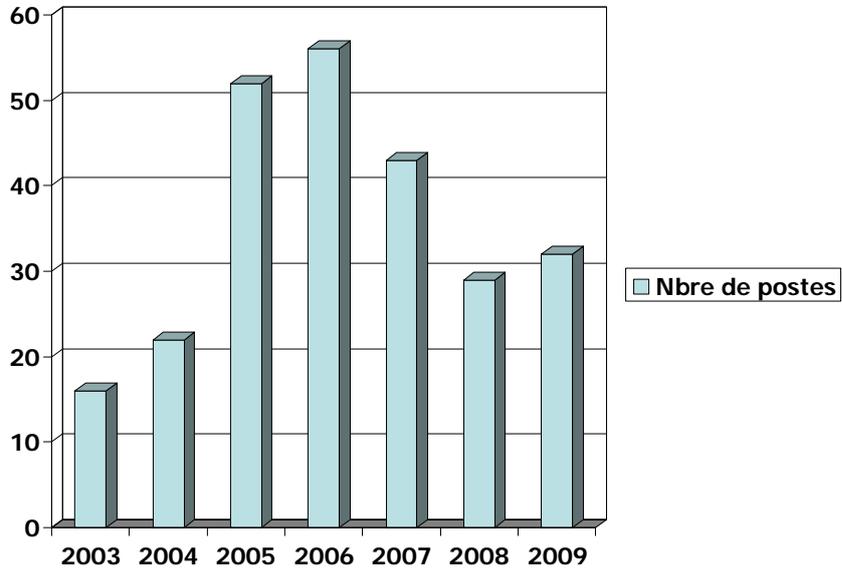
L'emploi en pharmacométrie

Le long chemin qui mène à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

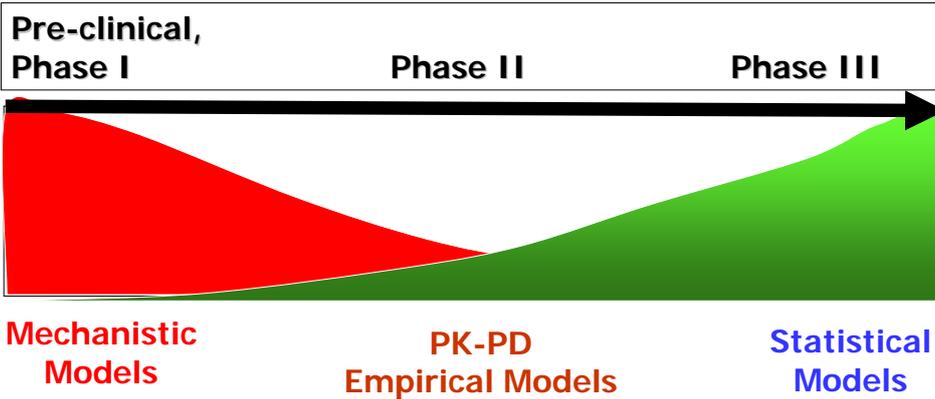
- 10-12 ans et 800M € d'invest.
- A la recherche du *blockbuster* ...



**L'emploi au niveau international
sur le NONMEM user groupe**



**Numerous (big) Pharma Cies as
Novartis have integrated M&S in clinical R&D**



- Lily, Pfizer, Roche, AZ, GSK, Merck and also Sanofi Aventis, Servier, Novo, ... have adopted same organisation

People wanted at FDA!



- ↑ Demand → ↑ People (Industry, FDA, Academics)
- ~25-50 new PM people/year in 5 years
- Skill Attributes
 - Clinical pharmacology/pharmacokinetics
 - Biostatistics
 - Judgment
 - Medicine
 - Drug development
 - Regulatory decisions
 - Influential
 - Negotiation
 - Presentation
- Training
 - On the job
 - Fellowships
 - Ph.D.



(From Bob Powel, Director of Pharmacometric at FDA)

Congrès du PAGE:

<http://www.page-meeting.org/default.asp>

Population Approach Group Europe

What is PAGE?

1. The Community

PAGE is a group of individuals with a common interest in data analysis using the population approach. If you want to be a part of this community then please register by clicking on **my profile** on your left. If you have entered your personal information before at this web-site but no longer know your password, it can be mailed to you automatically using the **my profile** link. If you've both changed your e-mail address and do not know your password, please contact Rik Schlemmer (rs@page-meeting.org) - do not create a new profile!

2. The Meeting

Each year a meeting is held in June at a different European location. The upcoming meeting will be held in **Berlin, Germany, from June 8 to June 11, 2010.**

THE PAGE MEETING IS CURRENTLY FILLED UP: NEW REGISTRATIONS WILL BE PUT ON A WAITING LIST

If you are on the waiting list you will be notified as soon as a place becomes available.

3. The Online Journal

This web-site is also home of the official online journal **PAGE Abstracts of the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe, ISSN 1873-6032**. All the abstracts for the past PAGE meetings can be accessed online through either the **search** function on the left or by going to the relevant PAGE meeting. Each abstract is formally and uniformly referenced as indicated when viewing the abstract.

Links to other Population Approach Resources

NONMEM:

- NONMEM software from ICON Development Solutions
- NONMEM **Software and Support**
- NONMEM Users **Net Archive**
- NONMEM **Http Repository at ICON/GlobetMax**
- NONMEM **Project Group, ICHSE**
- Introduction to NONMEM: **in French**

Phoenix NLME:

is Pharsight's powerful new data processing and modeling software for population PK/PD analysis. Phoenix NLME 1.0 includes flexible tools to create models from an extensive built-in library of models, graphically, or via user-supplied code. Features include graphical workflows that integrate data preparation, model selection and generation of tables and figures, and parallelized model estimation engines designed to take advantage of significant speed gains available on modern computers running multiple processors.

Itinéraire d'un hospitalo- universitaire en pharmacie

michel.tod@chu-lyon.fr

Fonctions actuelles

1. Professeur de pharmacologie à la faculté de pharmacie
 - Enseignement de la pharmacologie aux étudiants et internes en pharmacie (1 j / semaine)
 - Recherche en pharmacologie des anti-cancéreux (1.5 j / semaine)
2. Praticien hospitalier à la pharmacie de l'hôpital de la Croix-Rousse (2.5 j / semaine)
 - Analyse d'ordonnance
 - Réflexion sur l'adaptation de posologie (génétique, interactions)
 - Encadrement de travaux de recherche hospitalière

Aspect recherche : cadre de travail

1. Faculté de médecine Lyon-sud
2. EA3738 "Ciblage thérapeutique en oncologie"
 - Equipe 1 : chirurgie / carcinose péritonéale
 - Equipe 2 : modélisation de la chimiothérapie
 - Equipe 3 : radiothérapie
 - Equipe 4 : radiobiologie, radiorésistance, hadronthérapie
3. Structures directement associées :
 - Plateforme des essais cliniques de phase I en cancérologie
 - Laboratoire de dosage des anticancéreux

Aspect recherche : thématiques

1. Période 1985-90:
 - Dosage de traces par HPLC couplé à la chimiluminescence
2. Période 1990 – 2007 :
 - Pharmacocinétique et pharmacodynamie des anti-infectieux
3. Depuis 2008 :
 - Pharmacocinétique et pharmacodynamie des anti-cancéreux

Aspect recherche : compétences

1. Analyser les sources de variabilité de la réponse thérapeutique pour:
 - Optimiser la posologie des médicaments au niveau population
 - Optimiser les associations de médicaments
2. Modéliser l'action des médicaments pour :
 - Caractériser leur action de manière quantitative
 - Conduire leur développement préclinique et clinique
3. Développer de nouveaux algorithmes ou logiciels pour :
 - Optimiser la conception des études ou l'estimation des paramètres
 - Optimiser les doses au niveau patient

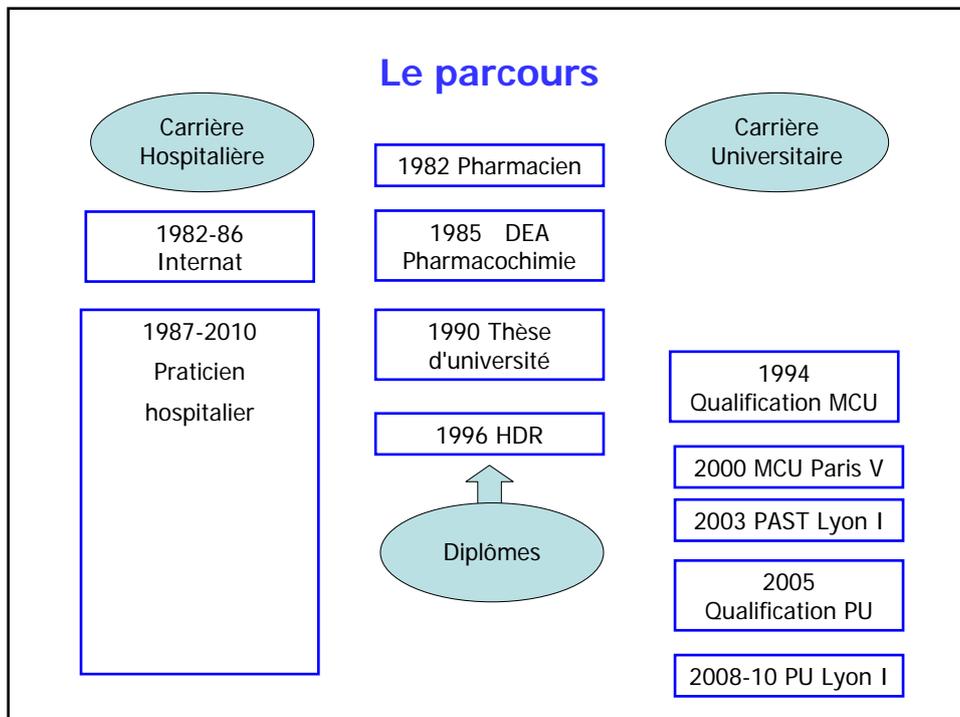
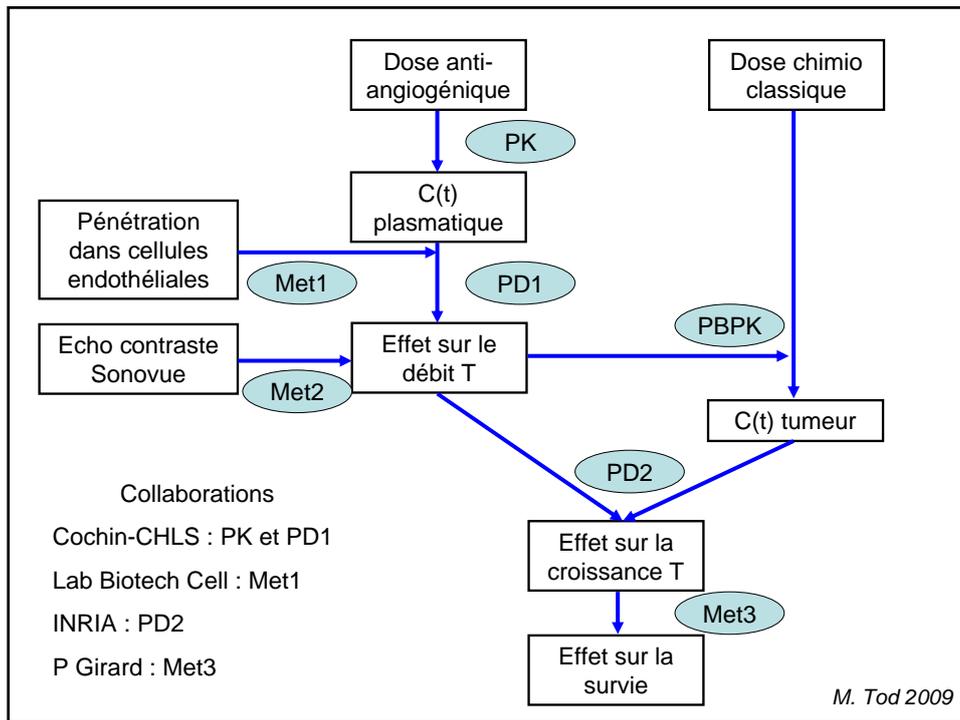
Université Claude Bernard  Lyon 1



Exemple de recherche en cours :

**Modèle de l'effet anticancéreux des associations
chimiothérapie classique +
inhibiteur de l'angiogénèse**





Master 2 mixte "Santé et population"
Spécialité "Pharmacologie et Innovation Thérapeutique"

<http://master-sante-pop.univ-lyon1.fr/>

1. 5 UE *obligatoires* (5 x 3 ECTS):

- Modélisation en Pharmacologie (base)
- Evaluation des Thérapeutiques (base)
- Modèle thérapeutique – Relation structure activité – Caractérisation des cibles
- Modèles d'effet – Prédiction de l'impact de Santé Publique
- Pharmacogénétique – Pharmacogénomique - Identification des répondeurs

Master 2 mixte "Santé et population"
Spécialité "Pharmacologie et Innovation Thérapeutique"

<http://master-sante-pop.univ-lyon1.fr/>

2. 2 UE *optionnelles* (2 x 3 ECTS) parmi :

- Modèles linéaires et non linéaires à effets mixtes
- Modélisation diagnostique et pronostique
- Propriétés prédictives des modèles
- Algorithmes et calcul intensif pour la simulation et la statistique
- Transcriptome – Protéome – Bioinformatique structurale

3. Stage de 5 mois en laboratoire ou dans l'industrie (39 ECTS)

Master 2 mixte "Santé et population"
Spécialité "Pharmacologie et Innovation Thérapeutique"
Débouchés

Les étudiants pourront se présenter en thèse de doctorat, ou intégrer des postes en :

1. secteur industriel :

- Chef de projet clinique,
- Analyste en pharmacocinétique et pharmacométrie,
- Pharmacovigilance, Pharmacoépidémiologie,
- Responsable d'études cliniques, Chef de Produit, Affaires Rég.

2. secteur publique :

- Agences d'enregistrement,
- Ingénieur d'étude (universités, organismes de recherche).

Mon apport dans PhiT

1. Enseignement de la pharmacocinétique

- Analyse compartimentale et non-compartimentale
- Modèles physiologiques ("PBPK")
- Sources de variabilité de la pharmacocinétique

2. Encadrement d'étudiants de master

- Modèle PBPK de la vindésine pour extrapolation rat-homme
- Estimation du débit sanguin tumoral par échographie de contraste
- Modèle de pénétration du sorafénib dans les cellules endothéliales