



Group of Metabolism and Pharmacokinetics

GMP is an organization gathering together scientists from the industry or the university involved in the practice of bioanalytic, pharmacokinetic and metabolism studies, whatever the areas of application (pharmacy, agro-chemistry, agro-veterinary, environment).

GMP
Newsletter

Janvier 2021

NUMERO 7

NUMERO 5

L'EDITORIAL DU PRESIDENT

Chers collègues, chers membres du GMP,

En dépit des contraintes liées au COVID-19, nous avons réussi cette année à maintenir notre congrès aux dates initiales. Même sous un format virtuel, cela a été un vrai plaisir d'interagir avec vous. Vous avez participé nombreux aux 5 sessions scientifiques (entre 50 et 150 participants par session) et les séances de Questions/Réponses après chaque conférence ont été riches et l'occasion d'échanges fructueux.

Votre présence lors de ces sessions virtuelles témoigne de l'intérêt que vous portez à notre association et à la qualité du programme scientifique proposé. Nous devons cette réussite particulièrement à **Jérôme Henri** (Président du CS) et à **Florence Gattacceca** (Présidente du CA) que nous remercions chaleureusement. Nous remercions également Simulations Plus et Elsevier pour leur support dans l'organisation de deux des sessions scientifiques.

La nouvelle équipe du CA vous a été présentée lors de notre AG. Jérôme Henri (Président du CS) et Florence Gattacceca (Présidente du CA) arrivaient au terme de leur quatrième et dernière année au service du GMP. Le GMP a pu compter sur le dévouement et le dynamisme de Jérôme et Florence durant ces 4 années : mille mercis !! Florence a gentiment accepté d'être conseillère logistique pour le GMP en 2021 pour nous faire profiter de son expérience dans la mise en place des Journées 2021.

Le CA a eu le plaisir d'accueillir deux nouveaux membres, **Yannick Parmentier et Madani Rachid**, qui nous apporte déjà par leur engagement et leur motivation.

Nous avons constitué notre comité scientifique (CS) et décidé d'intégrer cette année une étudiante qui, associée à des membres du CS et du CA aura un rôle dédié dans les interactions entre le GMP et les étudiants. De plus, des « bourses/aides étudiant GMP » pour faciliter l'accès au congrès GMP 2021 seront proposées à quelques étudiants particulièrement actifs et prometteurs dans nos domaines d'activité.

Nous avons commencé à travailler sur le congrès GMP 2021, qui se déroulera à l'Institut Pasteur (Paris), pour vous proposer le meilleur format possible avec par exemple des sessions satellites. L'équipe travaille aussi actuellement à la préparation d'un congrès européen récurrent en liaison avec d'autres associations scientifiques, pour l'(es) année(s) à venir.

Vous trouverez dans cette lettre une analyse de vos commentaires suite au congrès 2020. Nous avons beaucoup apprécié votre soutien en 2020. Il est central, car la vitalité de notre association repose sur nos échanges et nos interactions et reste la base de notre engagement au sein du CA et du CS. Vos commentaires sur les actions mises en place sont donc souhaités et attendus par nos équipes.

Deux articles scientifiques vous sont présentés dans cette lettre. Le premier, écrit par le Pr Olivier Fardel, parle de la relation entre l'inflammation, les protéines thérapeutiques anti-inflammatoires et le risque de DDI associé au métabolisme CYP450. Le second, écrit par le Dr Antoine Coquerel (membre du CA), parle de la vaccination contre la Covid-19 et l'émergence des vaccins à ARN. Merci à vous deux pour votre contribution scientifique essentielle à cette Newsletter.

Vous trouverez aussi dans cette lettre les photos de vos équipes CS et CA 2021. Mais avant toute chose, nous vous souhaitons une très très bonne année 2021 pleine de santé, de bonheur et de succès pour vous et pour tous vos proches.

Yann Courbebaisse, Président du GMP

CONGRES GMP 2021

Le Congrès GMP 2021 se déroulera à l'**Institut Pasteur (Paris) du 20 au 22 octobre 2021.**

Vous pouvez d'ores et déjà bloquer la date dans vos calendriers !











Nous comptons sur chacun de vous.

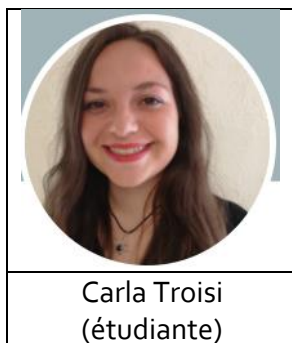
2021 COMITE SCIENTIFIQUE

Le comité Scientifique 2021 vient de se constituer en Janvier. Ce comité scientifique est composé de **8 membres de divers horizons** (sociétés pharmaceutiques et de biotechnologie, organisations de recherche privées, fournisseurs de logiciels et services scientifiques ainsi que d'universitaires) avec des spécialités variées et complémentaires, afin d'élaborer un programme 2021 passionnant et stimulant avec des sujets à la pointe de l'actualité.

Il inclut des membres qui étaient déjà présents l'année dernière au Comité Scientifique et de nouveaux membres La **présidente du comité scientifique, Quyen Nguyen (Ipsen) et son vice-président, Antoine Coquerel (CHU de Caen)**, ont eu le plaisir d'accueillir, en plus des membres du conseil d'administration du GMP.

			
Etienne Chatelut (Oncopole, Toulouse)	Nicolas Grégoire (Université Poitiers),	Olivier Nicolas (Sanofi)	Vassilios Aslanis (Ipsen)
			
Vincent Duval (Certara)	Rola Barcham (Oroxcell)	Olivier Barberan (Elsevier)	Christine Bain (Active Biomarkers)

Pour la première fois, nous avons le plaisir d'accueillir Carla Troisi, étudiante en thèse en plus des membres du comité scientifique. Carla aura un rôle satellite se portant sur les activités concernant les étudiants et le GMP.



Nous les remercions tous pour leur engagement et leur énergie !!

EVENEMENTS GMP 2021

Nous avons plusieurs projets en préparation dont nous pouvons vous donner quelques éléments. Un ou plusieurs membres du CA/CS sont leaders par projet. Vous pouvez les contacter directement pour faire part de vos idées ou suggestions.

- Un **webinar scientifique** serait organisé au printemps 2021. La date exacte et le thème sont en cours de réflexion (contact : Fabrice : Fabrice.Hurbin@sanofi.com).

Comme nous l'avons fait aux journées GMP de Lyon en 2019, nous travaillons sur l'organisation d'un **Workshop pré-Journées GMP 2021**. Le thème choisi sera un sujet en évolution et à la pointe de l'actualité (contact : Madani, Quyen, Yann : m.rachid@genosciencepharma.com, quyen.nguyen@ipsen.com, y.courbebaisse@adocia.com)

PROJET CONGRES COMMUN EUROPEEN

En avant-première, nous avons le plaisir de vous annoncer que les bureaux du GMP travaillent actuellement sur le projet de création d'un Congrès Européen récurrent (tous les 4 ans) en liens avec d'autres associations européennes. Ce Congrès est prévu après 2021. Nous vous tiendrons au courant de l'avancée de cet excitant projet.

COMPTE RENDU DE L'ENQUÊTE 2020

Au total, 22 participants ont partagé leurs avis et suggestions suite symposium virtuel organisé par le GMP en septembre et octobre 2020.

Le format de ces journées virtuelles a été globalement apprécié. La qualité des différentes sessions virtuelles a été jugée bonne ou excellente à la quasi-unanimité des participants. Merci aux intervenants et organisateurs ! Vous avez également souhaité que les thérapies innovantes, les interactions médicamenteuses, l'évaluation in vitro et la pédiatrie soient des thèmes davantage développés lors de nos journées 2021.

D'autres thèmes variés nous ont été proposés pour de futurs événements scientifiques, autour de la DMPK des conjugués anticorps-médicaments et oligonucleotides, les thérapies cellulaires, les études de bioéquivalence et les biowaivers, le développement pharmacocinétique dans les maladies rares, les populations spéciales et la médecine de précision. Nous ferons notre possible pour intégrer ces sujets dans le programme des prochaines journées ou lors d'autres événements comme les webinaires.

Comme lors de l'enquête 2019, vous souhaitez aussi de nouveaux modes d'interaction scientifiques : table-ronde, rédaction de publications présentant les opinions et propositions du GMP.

Certains d'entre vous ont suggéré l'organisation de webinars en dehors des heures de travail comme par exemple sur la pause de midi ou tôt le matin. Enfin, 3/4 d'entre vous sont prêts à renoncer à des brochures papiers et à utiliser une appli pour les prochaines journées.

Merci pour vos conseils et vos retours. Ces retours sont essentiels à notre association pour mieux adapter son activité à vos attentes. Nous allons faire de notre mieux pour les intégrer dès cette année et pour vous proposer le meilleur congrès 2021.

COIN ETUDIANTS

ADHESION ETUDIANT : 10 €

Accueillir les étudiants dans notre communauté scientifique est au cœur des missions du GMP. Il a été décidé de réduire encore cette année le prix d'adhésion étudiant à 10 €.

Nous espérons que vous serez nombreux à profiter de cette offre et à nous rejoindre. N'hésitez pas à la diffuser !

SESSION ETUDIANTS ET REMISE DES PRIX 2020

La « Student Presentation Blitz » a eu un format novateur cette année. Un grand merci à tous les étudiants qui ont participé en présentant leurs travaux sur la chaîne Youtube du GMP. Nos chaleureuses félicitations à **Carla Troisi, Anna Chan-Kwong et Nina Choublier**, gagnantes des Student Presentation Blitz Awards GMP 2020.

RELAJ ETUDIANT AU SEIN DU GMP

Le CA du GMP travaille sur plusieurs projets impliquant les étudiants. Dans ce but, nous **recherchons des étudiants volontaires** pour contribuer à la réalisation de différents projets durant l'année 2021. Carla Troisi (carla.troisiz@unibo.it) (membre satellite du CS) sera en charge de coordonner ces activités entre le GMP et les étudiants :

L'organisation d'un webinaire spécifiquement dédié aux étudiants durant l'année 2021 (période à définir) (contact : Carla, Max, Yann, Quyen : Massimiliano.Fonsi@crl.com, quyen.nguyen@ipsen.com, y.courbebaisse@adocia.com)

- Le suivi pour l'attribution des bourses étudiants pour le Symposium GMP 2021 (contact : Carla, Florence, Fabrice, Madani : Fabrice.Hurbin@sanofi.com, m.rachid@genosciencepharma.com, florence.gattacceca@univ-amu.fr)
- L'organisation de la session Posters Etudiants lors du Symposium GMP 2021 (contact : Carla, Yannick : yannick.parmenier@servier.com)

APPEL A SPONSORS POUR LE CONGRES GMP 2021

Un appel à sponsors est disponible sur notre site internet. N'hésitez pas à le distribuer autour de vous, pour nous permettre de vous proposer un congrès exceptionnel.

Pour toutes informations complémentaires n'hésitez à vous rapprocher de Fabrice (fabrice.hurbin@sanofi.com) ou Massimiliano (Massimiliano.Fonsi@crl.com).

Nous comptons sur chacun de vous.

THEME SCIENTIFIQUE: Inflammation-related regulation of drug detoxifying proteins as a source of potential drug-drug interactions: Time to evaluate according to a regulatory point of view?

By Olivier Fardel, Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET/INSERM U 1085), Université de Rennes 1, France (olivier.fardel@univ-rennes1.fr)

Inflammation is well-known to repress expression of cytochromes P-450 (CYP) and drug transporters, notably at the hepatic level. This reduces the clearance of drugs substrates for these detoxifying proteins and increases their exposure levels. Such an impairment of pharmacokinetics usually occurs in patients suffering from acute or chronic inflammatory diseases, including viral infections, cancers or autoimmune diseases. It can be the source of drug-drug interactions (DDIs), notably for therapeutic proteins (TPs). Indeed, TPs, that are proinflammatory cytokines by themselves (such as peginterferon) or that increase proinflammatory cytokine levels, can theoretically enhance levels of exposure to co-administrated drugs, through decreasing their metabolism and membrane transport. Conversely, TPs that reduce proinflammatory cytokine levels and/or effects, such as monoclonal antibodies directed against cytokines or cytokine receptors, can relieve CYP and transporter down-regulation caused by inflammatory diseases, thereby enhancing clearance of co-administrated drugs and reducing exposure to these compounds. Such a DDI mechanism has been clinically described for the TP anti-interleukin (IL)-6 receptor tocilizumab, as a perpetrator, and simvastatin, as a victim, in patients suffering from rheumatoid arthritis, with an AUCR=0.43, reflecting induction of simvastatin metabolism/clearance through the relieve of IL-6 repressing effects. These potential TPs-mediated DDIs have now to be considered according to the US FDA guidance "Drug-Drug Interaction Assessment for Therapeutic Proteins" (released as a draft on August 10, 2020), through a systematic risk-based approach. For TPs acting as a pro-inflammatory cytokines, the sponsor should perform DDI potential evaluation. For TPs increasing proinflammatory cytokine levels, the sponsor should first characterize the time course and the extent of the increase in cytokine levels, in order to determine the need for a DDI study, its design and an appropriate mitigation strategy, if necessary; any low risk of DDIs should be justified. For TPs repressing proinflammatory cytokines, the nature and severity of the targeted diseases exhibiting increased proinflammatory cytokine levels are important to take into account and it may be challenging to design a DDI study that can be extrapolated beyond the study population. In this context, the sponsor has the possibility of including labelling language indicating potential for CYP/transporter-mediated DDI and no further action is then required. Alternatively, the sponsor can provide justification for no interaction potential or can conduct DDI evaluation, with labeling describing study results and any clinical actions. When performing DDI studies, sponsors have to primarily consider the putative mechanisms of the TP-related DDIs. The types of DDI assessments are (1) in vitro and animal studies, (2) clinical studies, (3) population pharmacokinetics modeling (nested DDI studies) and/or (4) physiologically-based pharmacokinetics modeling. FDA nevertheless indicates that the translocation of in vitro data or animal data to humans remains yet limited and further validation of relevant in vitro and animal models is required. Like TPs, cells-based therapies, including the use of chimeric antigen receptor T-cells (CAR T cells), can deeply modify the inflammatory status of patients; they have therefore to be additionally considered for potential DDIs according to the FDA. Besides TPs and other biological products, some small molecules drugs can also drastically impair activity of proinflammatory cytokines. This is notably the case for Janus kinase (JAK) inhibitors like ruxolitinib or tofacitinib, which potently blocks the signaling pathways of cytokines like IL-6 and type

I interferons. Like TPs, these JAK inhibitors are thus expected to prevent cytokine-mediated repression of CYPs and transporters, which may deserve dedicated studies, especially in targeted populations, even if there is currently no recommendation for this from drug agencies. Overall, inflammation-related regulation of CYPs and transporters appears now as a potential source of DDIs for TPs, cell-based therapies and small molecules. This has likely to be considered during the pharmaceutical development of TPs and other biological products according to a regulatory point of view, even if the exact clinical relevance of the incriminated DDIs remains to be fully characterized.

THEME SCIENTIFIQUE : la vaccination contre la COVID-19, émergence des vaccins à ARN (par Dr Antoine Coquerel, CHU Rouen, France)

Historique de la vaccination et ses évolutions

Depuis les travaux initiaux de Jenner qui utilisa des croutes de vaccine bovine pour immuniser par scarification des sujets à risque de variole humaine, différentes approches ont été développées pour induire une réponse immunitaire protectrice d'une infection bactérienne ou virale. Cette stratégie est utile comme alternative à des antibiotiques ou des antiviraux et devient indispensable quand on n'en possède pas en particulier en cas de pandémie hautement contagieuse. Classiquement on vaccine avec des virus atténués (donc 'vivants') ou inactivés (non capable de reproduction) ou plus récemment des virus anodins modifiés génétiquement pour exprimer une ou des protéines de l'agent infectieux ou encore on peut administrer des protéines purifiées d'origine virale ou obtenues par biotechnologie. Enfin on peut utiliser des acides nucléiques qui administrés dans des cellules humaines vont produire des protéines virales. Toutes ces stratégies sont applicables au coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la pandémie de COVID-19.

La vaccination pour sortir de la pandémie

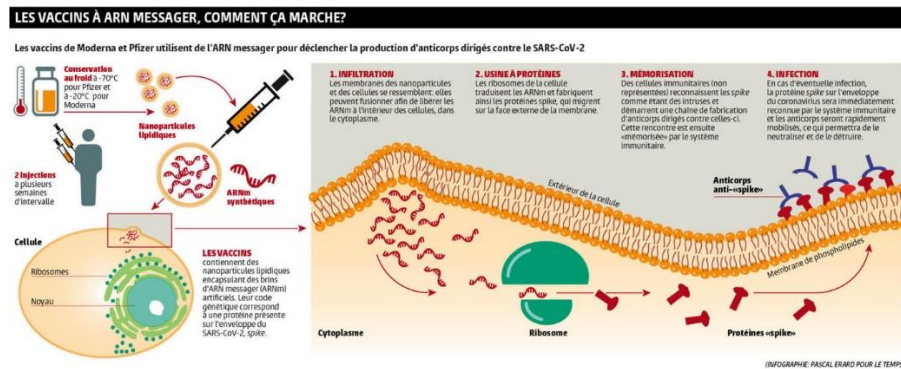
La pandémie COVID-19 a déjà tué 2 millions de personnes depuis décembre 2019. La course au vaccin est devenue une priorité mondiale d'autant qu'aucun médicament antiviral n'a fait preuve d'une réelle efficacité... On a donc assisté à une véritable course aux vaccins [1] : Selon l'OMS, il y a au début 2021 plus de 60 vaccins phase d'étude clinique, et près de 200 candidats en recherches précliniques. Suite aux travaux novateurs de Katalin Kariko dans les années 1990 on a pu créer des vaccins à ARNm, qui sont utilisés depuis près de 10 ans pour les animaux d'élevage. Leur avantage est la rapidité de leur obtention : à partir du génome du virus on peut sélectionner la séquence codante d'une protéine d'intérêt [2] qui produite par le tissu inoculé va induire très vite une immunisation contre cette protéine (fig. 1) ; quand ce schéma est confirmé on obtient des anticorps spécifiques (immunisation de type B) mais aussi une immunisation cellulaire par des lymphocytes T₄ et T₈ et des lymphocytes à mémoire. Toutefois pour maîtriser cette technologie il aura fallu faire de nombreux développements, en particulier sur 3 points (1) choix de la séquence cible. Pour les 2 grands laboratoires occidentaux qui viennent d'obtenir les AMM le choix a porté sur la protéine 'Spike' clé de la réponse immunitaire car elle reconnaît le récepteur ACE₂ sur lequel les virus s'accrochent avant de pénétrer [3, 4] ; (2) la protection de l'ARNm et la facilitation de son transport jusqu'au lieu d'inoculation ; cela implique la maîtrise de nanoparticules faites de lipides complexes tels des esters d'acides gras C₁₆, de la phospho-choline, etc mais aussi du PEG, du saccharose et des sels tamponnés. Il persiste ici une contrainte logistique importante : ces ARNm encapsulés doivent être conservés et transportés congelés. (3) contrôler l'efficacité et la sécurité depuis des modèles animaux (par chance nombre de rongeurs et petits mammifères sont sensibles au SARS-Cov-2). Ces étapes franchies on entre dans les phases cliniques classiques : en phase I, ici atypique, on évalue la tolérance mais aussi la production de Spike puis la transformation des cellules immunocompétentes. Les phases I et II s'étant très bien passées on a abouti très vite à la phase III contre un groupe contrôle. Toutes les étapes nécessaires pour une AMM ont été respectées et si les délais d'obtention de celle-ci n'ont jamais été aussi courts c'est aussi grâce à une intensification du travail des agences comme la FDA et l'EMA.

Il faut vacciner mais aussi répondre aux craintes !

Les essais des vaccins BNT-Pfizer et Moderna sont rendus publics par leurs parutions dans les meilleurs journaux médicaux [5, 6]. Outre une efficacité (baisse du nombre de cas graves, hospitalisés), qui est de 90-95 %, on a des études de tolérance avec un recul de plus de 2 mois sans événement indésirable grave (EIG) sauf de très rares réactions allergiques, compensables. Les 2 vaccins ont porté sur des populations >> 10.000 personnes vaccinées et suivies. Comme pour tout autre vaccin, et même tout médicament, on ne peut garantir qu'il n'y aura jamais d'EIG quand on doit vacciner des millions de personnes. Les accidents idiosyncrasiques observés avec les vaccins modernes sont néanmoins très rares et, d'un point de vue collectif, sans commune mesure avec les risques encourus par les maladies dont ces vaccins nous protègent. Dans le cas de la COVID si la mortalité

générale semble inférieure à 0,5 % elle atteint 15-20 % dans les populations à risques c'est-à-dire âgées et/ou avec des facteurs de comorbidité. En revanche, on doit écarter les angoisses aberrantes sur les risques d'intégration au génome humain voire aux lignées germinales ce qui est un non-sens puisque l'ARNm est un polymère fugace et fragile, pur esclave de sa fonction de traduction en protéines ! Quant au choix de la voie IM et du muscle deltoïde ce sont les plus rationnels à ce jour.

Figure 1 : schéma du mécanisme d'action des vaccins à ARNm anti-COVID-19 ('Le temps' [CH] 12 2020). <https://assets.letemps.ch/sites/default/files/styles/original/public/media/2020/11/30/file7dffwt35qmsy6gtc6nc.jpg?itok=aJCDzuF>



Références

- 1) Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature* 2020 ; 580, DOI [10.1038/d41586-020-01221-y](https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y)
- 2) Chi X, Yan R, Zhang J, et al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-Cov-2. *Science* 2020; 369 (6504), 650-5. DOI: 10.1126/science.abc6952
- 3) Jeyanathan, M., Afkhami, S., Smaill, F. et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 20, 615–632 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00434-6>
- 4) Seo SH, Jang Y. Cold-Adapted Live Attenuated SARS-Cov-2 Vaccine Completely Protects Human ACE2 Transgenic Mice from SARS-Cov-2 Infection. *Vaccines* 2020; 8(4): 584; <https://doi.org/10.3390/vaccines8040584>
- 5) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- 6) Mahase E. Covid-19: Moderna vaccine is nearly 95% effective, trial involving high risk and elderly people shows. *BMJ* 2020;371:m4471 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4471>

Le Bureau du GMP 2021

Président Yann Courbebaïsse (Adocia)	Secrétaire Fabrice Hurbin (Sanofi)	Trésorier Massimiliano Fonsi (Charles River)	Présidente Comité Scientifique Quyen Nguyen (Ipsen)	Adjoint Comité Scientifique Antoine Coquerel (Université Caen Normandie)	Trésorier Adjoint Ashwani Sharma (Senzagen)	Conseiller Yannick Parmentier (Servier)	Conseiller Madani Rachid (Genoscience Pharma)	Conseillère Logistique Florence Gattacceca (Aix – Marseille Université)	Webmaster Eric Helmer (Galapagos)