

THE
NON-CLINICAL
ENGINE

SFT 2019 Paris

Pascal CHAMPEROUX
CSO





THE
NON-CLINICAL
ENGINE

Dernières évolutions en pharmacologie de sécurité cardiovasculaire

Analyse des performances translationnelles de l'approche ICH S7B (hERG, potentiel d'action, QT) vers les études cliniques (TQT: thorough QT) à partir de 150 dossiers de la base de données FDA

Park et al. 2018, BJP

Performance parameter	hERG			APD			In vivo QTc		
	1x-10x	30x-100x	300x-1000x	1x-10x	30x-100x	300x-1000x	1x-10x	30x-100x	300x-1000x
Sensitivity	Low	Mod	Mod	Low	Low	Mod	Low	Mod	Mod
Specificity	High	High	Mod	High	High	Mod	High	High	Mod
Concordance	Mod	High	Mod	Mod	Mod	Mod	High	High	Mod
PPV	Low	Mod	Mod	Low	Mod	Low	High	Mod	Mod
NPV	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod
	Low = 0.0-0.3, Mod = 0.3-0.7 and High = 0.7-1.0								
LR+	Low	Mod	Low	Low	Low	Low	Low	Mod	Low
LR-	Low	Mod	Mod	Low	Low	Low	Low	Mod	Mod
	For LR+: Low = 1-3, Mod = 3-10 and High >10			For LR-: Low = 1.0-0.3, Mod = 0.3-0.1 and High <0.1					
ROC overall AUC	Mod			Low			Mod		
	Low = 0.5-0.7, Mod = 0.7-0.85 and High = 0.85-1.0								

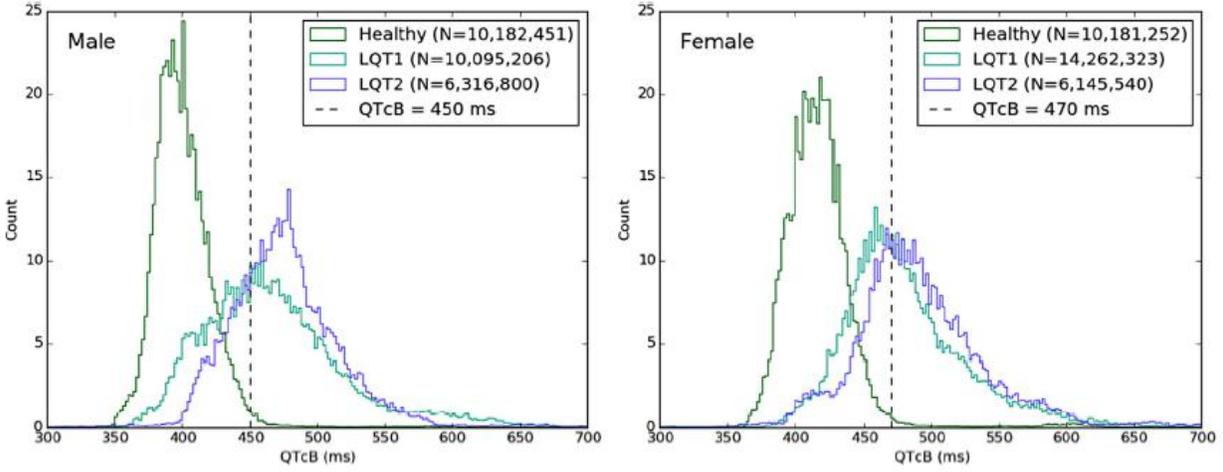
- **Sensibilité** : représente la proportion de molécules identifiées comme prolongeant le QT dans les études TQT cliniques correctement identifiées dans les essais non cliniques
- **Spécificité** : représente la proportion de molécules identifiées comme ne prolongeant pas le QT dans les études TQT cliniques correctement identifiées dans les essais non cliniques

- L'approche non clinique ICH S7B ne permet pas d'identifier correctement les molécules prolongeant le QT dans les études TQT cliniques (faible sensibilité) aux niveaux d'exposition plasmatique clinique (x1-x10)
- Inversement, l'approche non clinique ICH S7B permet d'identifier correctement les molécules ne prolongeant pas le QT dans les études TQT cliniques (bonne spécificité) aux niveaux d'exposition plasmatique clinique (x1-x10)



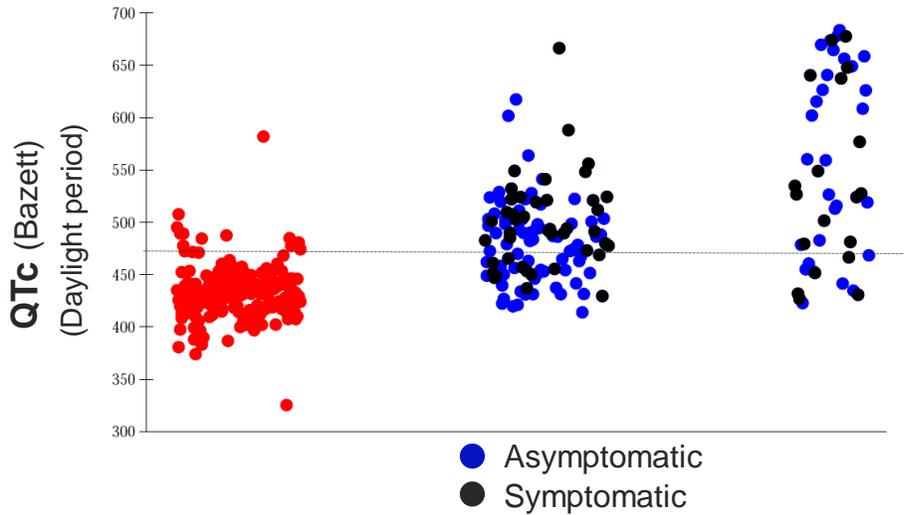
Prolongation du QT chez les patients LQT1 (KCNQ1 mutation: IKs) et LQT2 (hERG mutation: IKr)

Page et al. 2015, Heart Rhythm



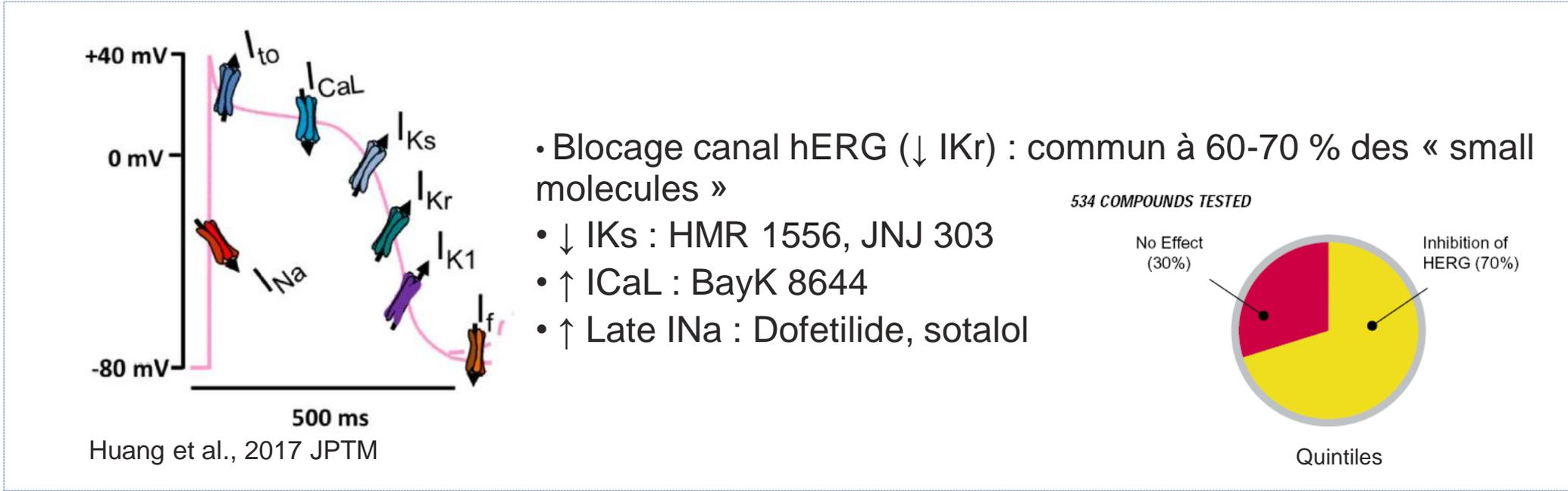
Rochester University Medical Center database (THEW project, New York)

ERBC – Unpublished



- Une proportion non négligeable de patients LQT1 et LQT2 présentent des valeurs de QT normales, y compris chez les patients symptomatiques (syncopes)
- Comme pour les médicaments, la prolongation du QT ne permet pas d'identifier correctement les patients LQT1 et LQT2

Les principaux mécanismes prolongeant la durée de la repolarisation ventriculaire sont maintenant identifiés



- D'où l'idée de proposer d'évaluer le risque arythmique par une approche purement électrophysiologique in vitro et in silico : CIPA - Comprehensive In vitro Proarrhythmia Assays

CIPA : Comprehensive In vitro Proarrhythmia Assays

Components of CiPA		CIPA	
<p>Drug Effects on Multiple Human Cardiac Currents</p>	<p>In Silico Reconstruction Cellular Human Ventricular Electrophysiology</p> $I_{stim} = C \frac{dV_m}{dt} + I_m$	<p>In Vitro Effects Human Stem-Cell Derived Ventricular Myocytes</p>	<p>Clinical Evaluation Unanticipated Electrophysiology</p>
<p>Characterize/Classify Effects</p>		<p>Check for Missed or Unanticipated Effects</p>	
<p>abbvie</p>		<p>FDA Clin Pharm Advisory Cmte Mtg. – CIPA – March 15, 2017 Gintant 8</p>	

- Principes :**
- Patch-clamp sur les principaux courants cardiaques : IKr, IKs, fast INa, late INa, ICaL, IK1, ITo
 - Couplé à modélisation in silico du potentiel d'action ventriculaire (EAD: Early After Depolarization)
 - Cardiomyocytes dérivés de cellules souches humaines pour anticiper un mécanisme non étudié en patch-clamp
 - Les évaluations QT précliniques et cliniques sont conservées pour anticiper un mécanisme non détecté par les modèles in vitro et in silico

Gary Gintant 2017

- Des études multisites ont été conduites à l'initiative de plusieurs compagnies pharmaceutiques et soumises aux agences

CIPA : statut actuel

- Nombreuses questions de la part des agences : l'approche CIPA ne semble pas conduire à un processus d'harmonisation (ICH) à court terme
- Standardisation des modèles dérivés de cellules souches ?
- Quel modèle(s) in silico ?
- Patch-clamp : manuel ou automatisé ?
- Liste des canaux/courants à étudier ?
- Quel rationnel pour classer une molécule à risque arythmique ?

Comment expliquer le manque de sensibilité de l'approche QT préclinique (ICH S7B) pour détecter une prolongation du QT chez l'homme ?

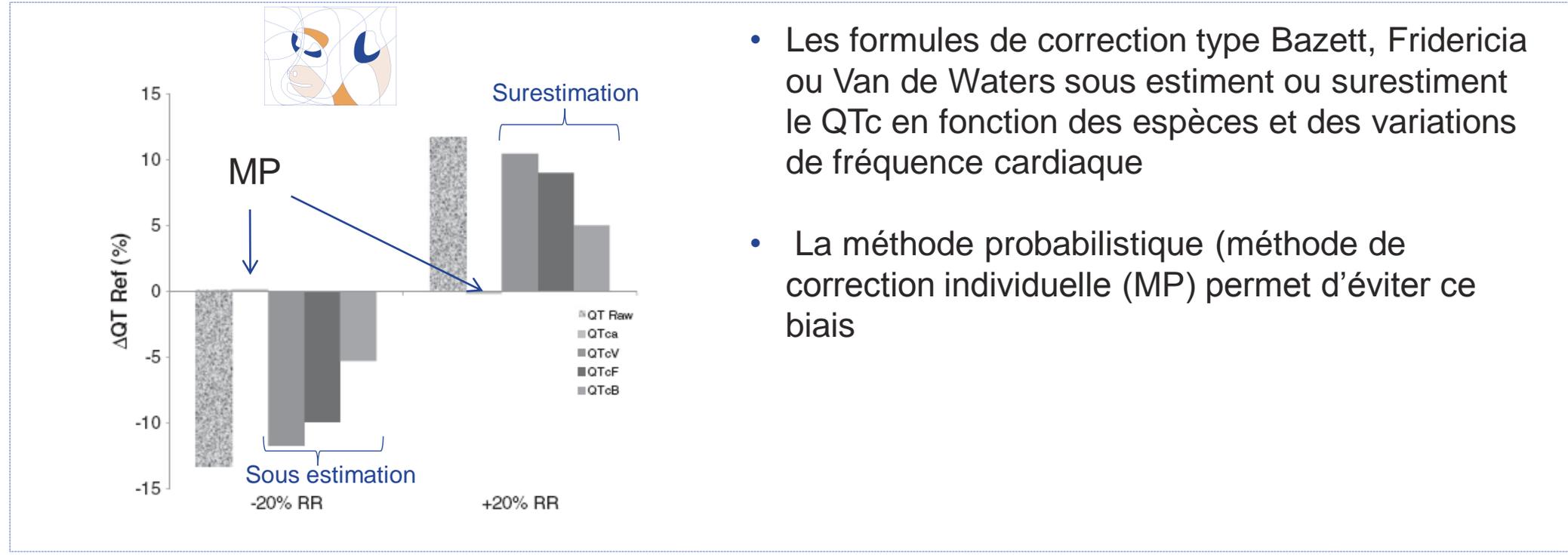
- Puissance statistique : n=4 animaux (standard CRO) contre plusieurs dizaines de sujets dans les études clinique TQT => sensibilité statistique différente entre les essais précliniques (> 10 ms) et cliniques (\leq 10 ms). Or très peu de molécules torsadogènes chez l'homme provoquent des prolongations de QT > à 10 ms en préclinique chez le chien et le cynomolgus.
- Les formules de correction du QT
- Le profil ionique multiple des médicaments torsadogènes
- Le rôle du système nerveux autonome :
 - Le concept de « réserve de repolarisation »
 - Le triangle de Coumel
 - Le concept de « conflit autonome »

Les formules de correction du QT

Holzgefe et al. 2014, JPTM

Preclinical QT safety assessment: Cross-species comparisons and human translation from an industry consortium

Henry Holzgrefe ^{c*}, Georg Ferber ^h, Pascal Champeroux ^b, Michael Gill ^a, Masaki Honda ^d, Andrea Greiter-Wilke ^e, Theodore Baird ^f, Olivier Meyer ^e, Muriel Saulnier ^g



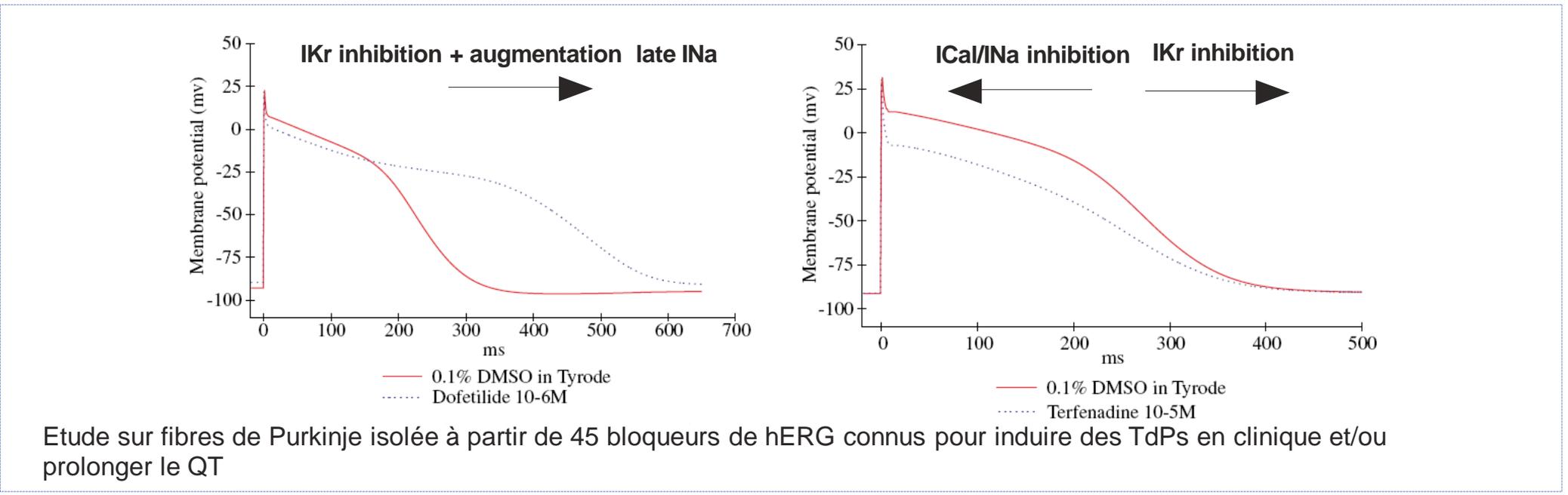
- Les formules de correction type Bazett, Fridericia ou Van de Waters sous estiment ou surestiment le QTc en fonction des espèces et des variations de fréquence cardiaque
- La méthode probabilistique (méthode de correction individuelle (MP) permet d'éviter ce biais

- Contribue aux problèmes de discordance entre préclinique et clinique
- Solution : serait d'utiliser systématiquement une méthode de correction individuelle type « méthode probabilistique » dans les études précliniques



Profils ioniques multiples des bloqueurs de hERG torsadogènes

Champéroux et al. 2005, BJP



- Seuls 20 % environ des bloqueurs de hERG torsadogènes augmentent franchement la durée de la repolarisation ventriculaire grâce à des propriétés additionnelles (ex: augmentation late INa – dofetilide)
- Les 80 % restant sont des bloqueurs de hERG avec des profils ioniques multiples qui ne prolongent pas ou peu la durée de la repolarisation ventriculaire (effets opposés raccourcissement et prolongation)

Patch-clamp : démonstration du profil ionique multiple

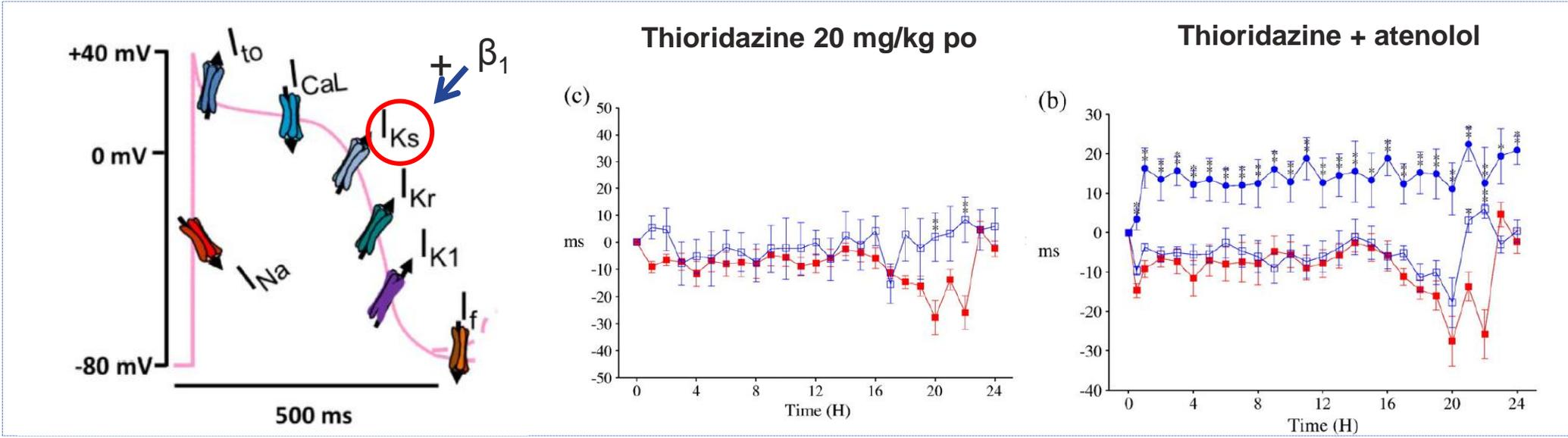
Champéroux et al. 2011, JPTM

Group	Drug	I _{Kr}	I _{Ks}	I _{K1}	I _{CaL}	I _{Na}
A1	Sotalol	E _{max} = 43% at 100 μM	0	0	0	0
	Dofetilide	IC ₅₀ = 0.01 μM	0	0	0	0
A2	Thioridazine	IC ₅₀ = 0.45 μM	IC ₅₀ = 7.5 μM	E _{max} = 16% at 10 μM	IC ₅₀ = 2.3 μM	IC ₅₀ = 4.1 μM
	Terfenadine	IC ₅₀ = 0.15 μM	IC ₅₀ = 2 μM	E _{max} = 12% at 10 μM	IC ₅₀ = 2.3 μM	IC ₅₀ = 1.2 μM
	Quinidine	IC ₅₀ = 0.23 μM	E _{max} = 8% at 100 μM	E _{max} = 16% at 100 μM	IC ₅₀ = 49 μM	IC ₅₀ = 21 μM
B	Moxifloxacin	E _{max} = 37% at 100 μM	0	0	E _{max} = 10% at 100 μM	E _{max} = 20% at 100 μM
	Verapamil	IC ₅₀ = 0.50 μM	E _{max} = 14% at 10 μM	E _{max} = 8% at 10 μM	IC ₅₀ = 59 μM	IC ₅₀ = 22 μM
	Risperidone	IC ₅₀ = 0.25 μM	E _{max} = 7% at 10 μM	E _{max} = 7% at 10 μM	E _{max} = 35% at 10 μM	E _{max} = 9% at 10 μM
C	Phenytoin	E _{max} = 34% at 100 μM	E _{max} = 20% at 100 μM	0	E _{max} = 26% at 100 μM	E _{max} = 21% at 100 μM
	Propranolol	IC ₅₀ = 9 μM	0	IC ₅₀ = 30 μM	IC ₅₀ = 53 μM	IC ₅₀ = 7.8 μM
	Nicardipine	IC ₅₀ = 1.3 μM	IC ₅₀ = 10 μM	0	IC ₅₀ = 0.25 μM	IC ₅₀ = 4.3 μM

- Ces 80 % de bloqueurs de hERG torsadogènes inhibent I_{CaL} et fast I_{Na} : confirmé sur de plus grandes séries de bloqueurs de hERG (Kramer et al., 2013; Crumb et al., 2016)
- Ce profil ionique multiple limite la capacité à prolonger la durée du potentiel d'action résultant du blocage du canal hERG (et donc du QT)
- Explique en partie pourquoi une grande majorité de bloqueurs de hERG torsadogènes n'augmentent pas ou peu le QT en préclinique

Le concept de réserve de repolarisation

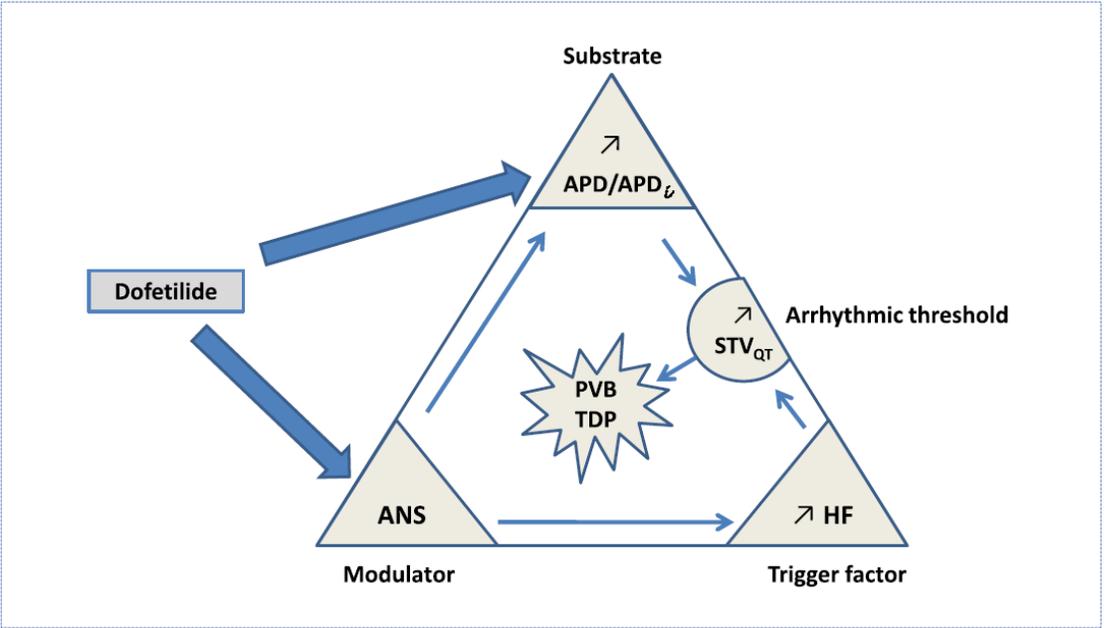
Champéroux et al. 2010, JPTM



- Le courant I_{Ks} constitue la principale réserve de repolarisation quand le courant I_{Kr} (canal hERG) est bloqué. Le système nerveux sympathique mobilise cette « réserve de repolarisation » via un effet β_1 adrénergique (Jost et al., 2005)
- Le blocage des récepteurs β adrenergiques (ex: atenolol) bloque cette mobilisation de la réserve de repolarisation et démasquent la prolongation de QT induit par la thioridazine
- Tous les bloqueurs de hERG torsadogènes (n=15) que nous avons testés provoquent une légère activation sympathique qui masquent leurs propriétés de prolongation de QT (ex : thioridazine) ou réduit son amplitude
- Contribue aussi à expliquer pourquoi de nombreux bloqueurs de hERG torsadogènes n'augmentent pas ou peu le QT en préclinique (en + du profil ionique multiple)

Le triangle de Coumel

Champéroux et al. 2015, BJP

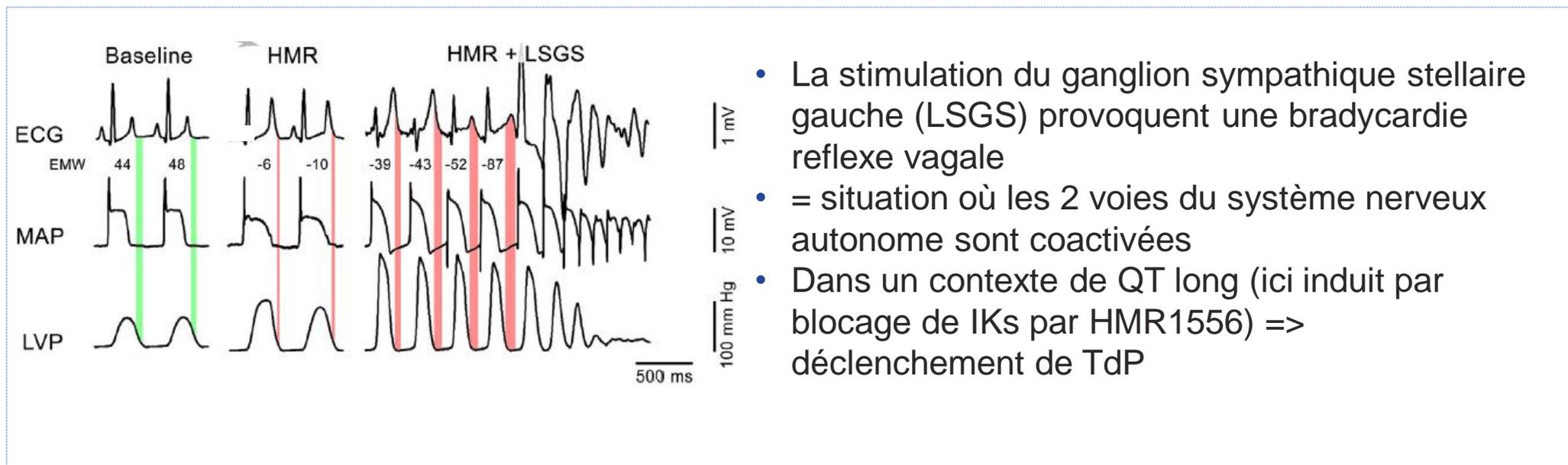


- Rhythmologie : la plupart des arythmies suivent le concept du triangle de Coumel : Modulateur + Substrat + Déclencheur
- Le système nerveux autonome (ANS) joue très souvent le rôle de Modulateur (ex: réserve de repolarisation)
- 2015 : 1^{ère} démonstration de l'application du triangle de Coumel au dofélitilide : substrat = prolongation de la repolarisation ventriculaire – Déclencheur : augmentation des oscillations haute fréquence (HF) du SNA



Le concept de conflit autonome

Bekke al. 2019, Int. J. Cardiol.

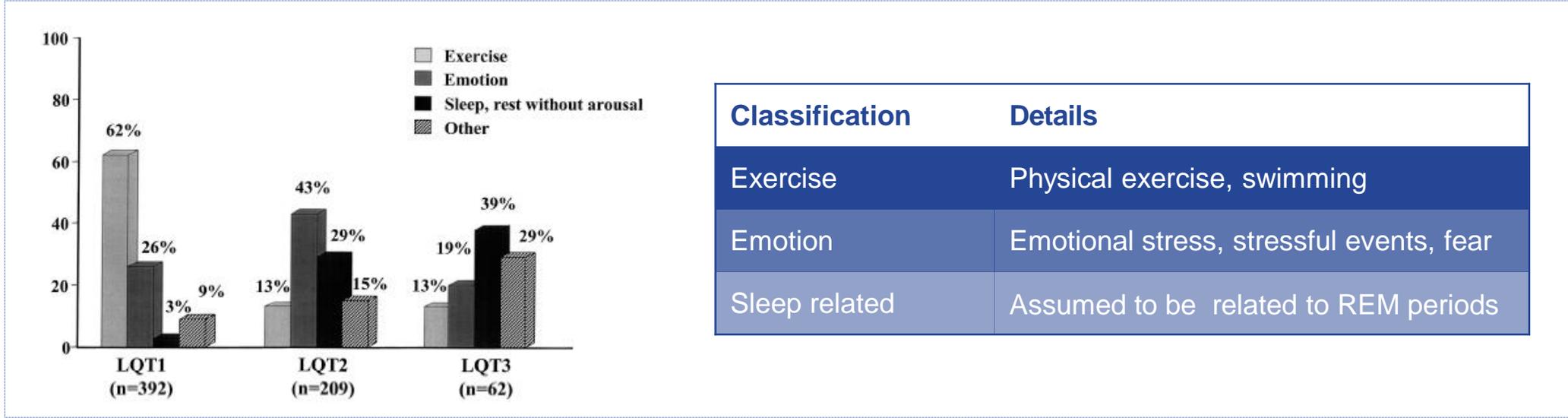


- Constitue la première évidence qu'une coactivation des voies accélératrice (sympathique) et décélératrice (parasymphatique) provoque une situation de conflit autonome à l'origine du déclenchement de TdP dans un contexte de prolongation de la repolarisation ventriculaire
- Fournit un rationnel à la technique d'ablation du ganglion stellaire gauche appliquée chez les patients atteint de syndrome LQT à risque le plus élevé de mort subite



Conflit autonome : les déclencheurs de TdP dans les syndromes de LQT

Schwarz al. 2001, Circulation

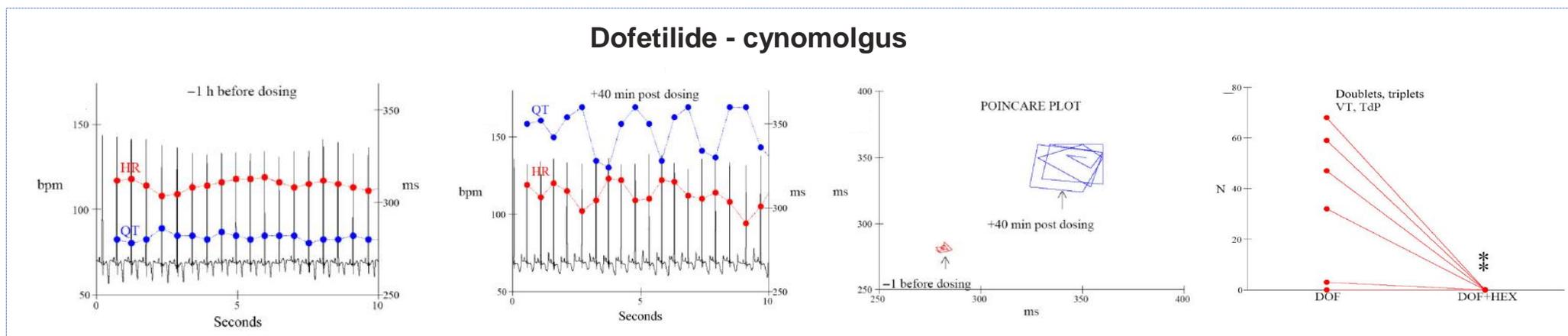


Classification	Details
Exercise	Physical exercise, swimming
Emotion	Emotional stress, stressful events, fear
Sleep related	Assumed to be related to REM periods

- Les situations qui déclenchent des TdP dans le contexte de LQT sont connues depuis longtemps et reflètent toutes des situations de coactivation sympatho-vagale et de potentiel conflit autonome : stress émotionnel, nage, exercice physique, période de REM pendant le sommeil, etc...

Bloqueurs de hERG torsadogènes et coactivation autonome

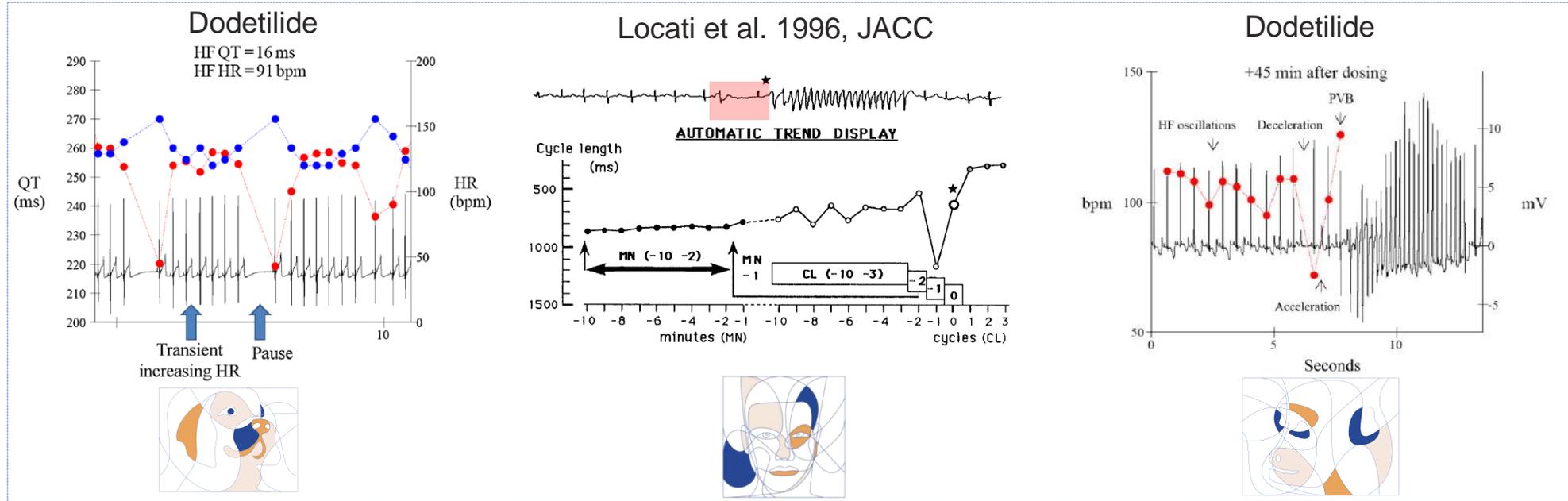
Champéroux et al. 2015, BJP



- Avec les bloqueurs de hERG torsadogènes, la coactivation autonome se traduit par une augmentation des rythmes parasympathique haute fréquence (>0.1 Hz)
- En retour les oscillations du QT (HFQT) sont également amplifiées (relation QT/RR) = augmentation rythmique (et non chaotique) de la BVR (Beat to beat Variability of Repolarisation)
- Le blocage du SNA par un ganglioplégique supprime totalement les effets arythmiques du dofetilide (y compris les TdP)

Coactivation autonome et pause dépendance des TdP

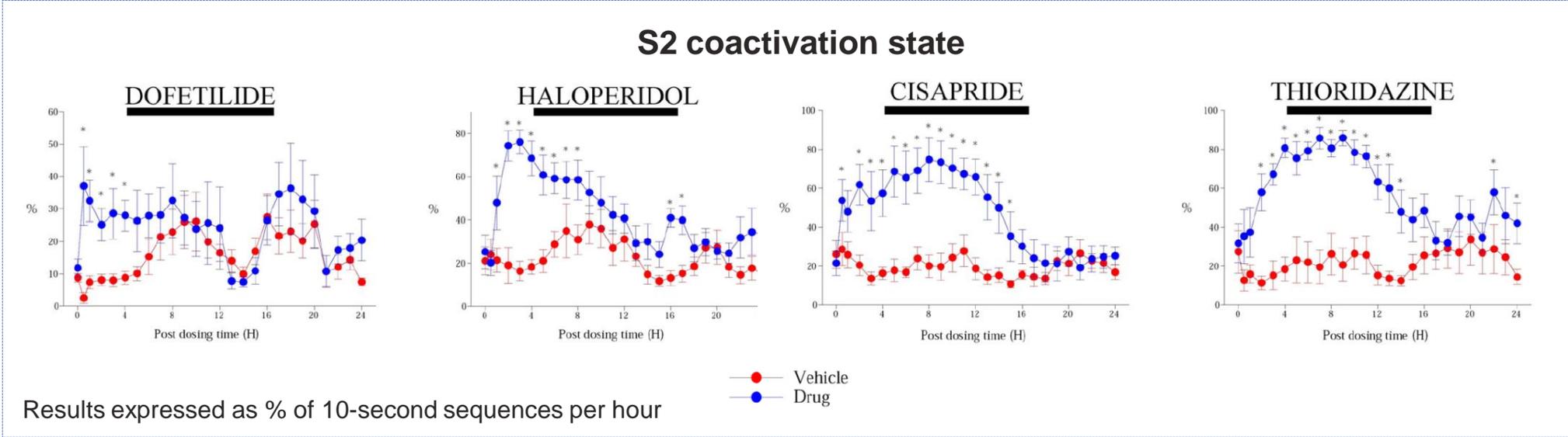
Champéroux et al. 2016, BJP



- Chien : la coactivation autonome (dofetilide) se manifeste par l'alternance de larges pauses suivies de phases d'accélération marquées (pas de TdP chez le chien sain)
- Chez l'homme (80 % des TdP publiées dans la littérature) comme chez le cynomolgus (dofetilide), les TdP sont précédées par une large pause suivie d'une brusque accélération

Le modèle HFAM (High Frequency Autonomic Modulation) appliqué aux bloqueurs de hERG torsadogènes

Champéroux et al. 2018, BJP



- HFAM : modèle conçu pour permettre de quantifier l'état autonome de coactivation sympatho-vagal : applicable au chien, au cynomolgus et à l'homme
- A permis de montrer que cet état de coactivation (S2) est très largement augmenté par les bloqueurs de hERG torsadogènes



Q3 2019: Résumé du programme de recherche ERBC en cours

Drugs	hERG (µM)	QTc	S2	HFQT (BVR)	Redfern (2003)
Dofetilide	0.03	+++	++	+++	1
Ibutilide	0.018	++	++	+++	1
Sotalol	111	++	0	+	1
Quinidine	0.72	++	+	++	1
Terfenadine	0.05	+	+	+	2
Cisapride	0.02	+	+++	+++	2
Sertindole	0.033	0	+++	+++	2
Droperidol	0.06	0	++	+	2
Haloperidol	0.04	++	+++	+++	3
Pimozide	0.04	0	+++	+++	3
Thioridazine	0.5	0	+++	+++	3
Chlorpromazine	1.5	0	+++	+	3
Ciprofloxacin*	966	0	0	0	4
Risperidone	0.26	0	+++	++	5
Ebastine*	0.14	0	0	0	5
Phenytoin	147	0	0	0	5
Verapamil	0.25	0	0	0	5
Moxifloxacin	86	++	0	0	NC
Ranolazine	8	0	0	0	NC
Nicardipine*	1.3	0	0	0	NC

- Redfern categories (2003)
 - 1: anti-arrhythmic drugs, high incidence of TdPs or discontinued after clinical trials
 - 2: drugs withdrawn from the market due to TdPs (lower incidence than category 1)
 - 3: several or numerous reports of TdPs
 - 4: isolated reports of TdPs
 - 5: hERG blockers without reports of TdPs
- S2, HFQT (BVR): positif pour catégories 1 to 3
- Positif à faible doses (dose moyenne 1 mg/kg iv ou po) qui ne prolongent pas nécessairement le QT = sensibilité > prolongation de QT
- Négatif pour catégories 4 et 5 excepté rispéridone (même à hautes doses) = bonne spécificité

hERG IC50 from Kramer et al., 2013 except nicardipine (Champéroux et al. 2011), ebastine (Ko et al., 1997), Ciprofloxacin (Kang et al., 2001)



Next steps

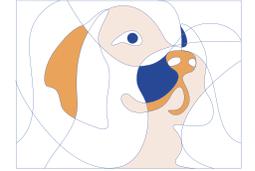
**Expanding the list
of tested hERG blockers**

**Understanding the mechanism of action
leading to autonomic coactivation**
2 MoA have already been identified

- The first one is related to QT prolongation properties (majority of drugs of the Redfern category 1)
- The second one is not related to QT prolongation (majority of drugs of the Redfern categories 2 & 3)

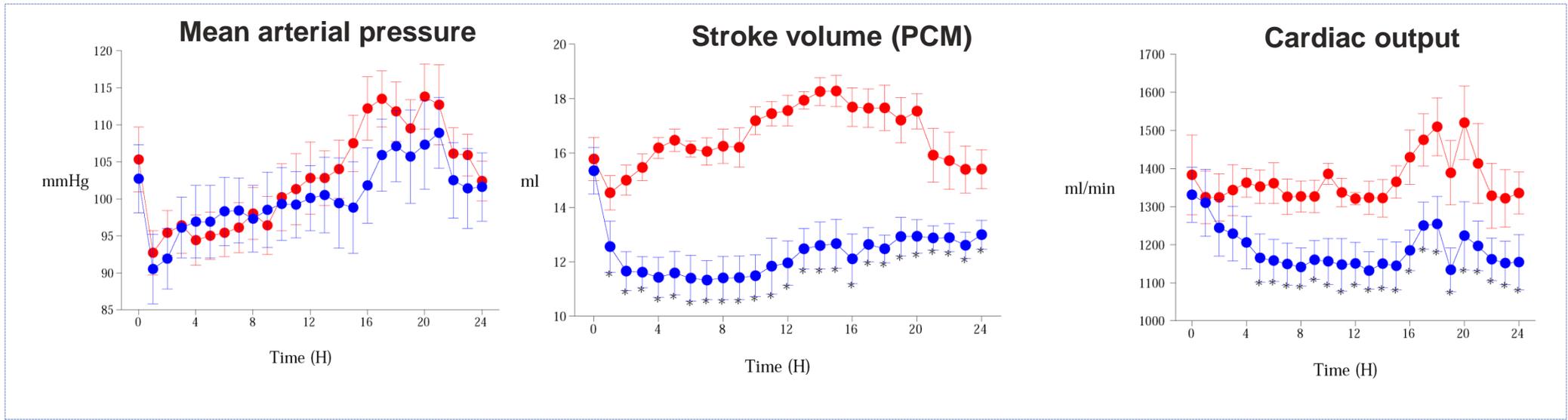


**Next publication planned
for Q1 2020**



L'hémodynamique cardiovasculaire en pharmacologie de sécurité

Compound X



- Avec la télémétrie, l'hémodynamique cardiovasculaire se résume maintenant à la mesure de la pression artérielle en pharmacologie de sécurité = paramètre peu sensible pour détecter un effet cardiovasculaire : exemple du produit X
- Il est possible de modéliser le volume d'éjection et les paramètres hémodynamiques dérivés (débit cardiaque, résistances périphériques vasculaires avec la PCM (Pulse Contour Method)
- Publication prévue Q1 2020

E R B C

THE
NON-CLINICAL
ENGINE

Thank you

