

Actualités sur la prise en charge des hépatites virales

Session thématique « Hépatites virales » - 13èmes JNl TOURS 14 juin 2012

Interactions entre les inhibiteurs de protéase anti-VHC et les antirétroviraux (ARV)



Dr Gilles PEYTAVIN PharmD PhD
CHU X Bichat-CI Bernard
Paris - France

Déclaration Publique d'intérêts pour 2011

L'auteur de cette présentation a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et des bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Roche et ViiV Healthcare et de l'Association Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites.

Rappels pharmacocinétiques sur les ARV

| | Absorption intestinale | Métabolisme | Elimination | Interaction médicamenteuse |
|-----------------|------------------------|-----------------------------------|---------------|---------------------------------|
| IN(t)Tis | ++ | Intracellulaire (Prodrogues) | Urine | + (Intra & extra cellulaire) |
| INNTIs | ++ | Foie +++ | Urine/bile | +++ |
| IPs | ++ | Foie +++ | Bile | +++ |
| T20 | - (SC) | Foie + | Urine | - |
| Anti-CCR5 | + | Foie ++ | Bile | +++ |
| Anti-intégrases | ++ | Foie ++ (CYP450) + (UGT1A1) | Bile Urine | +++ + |

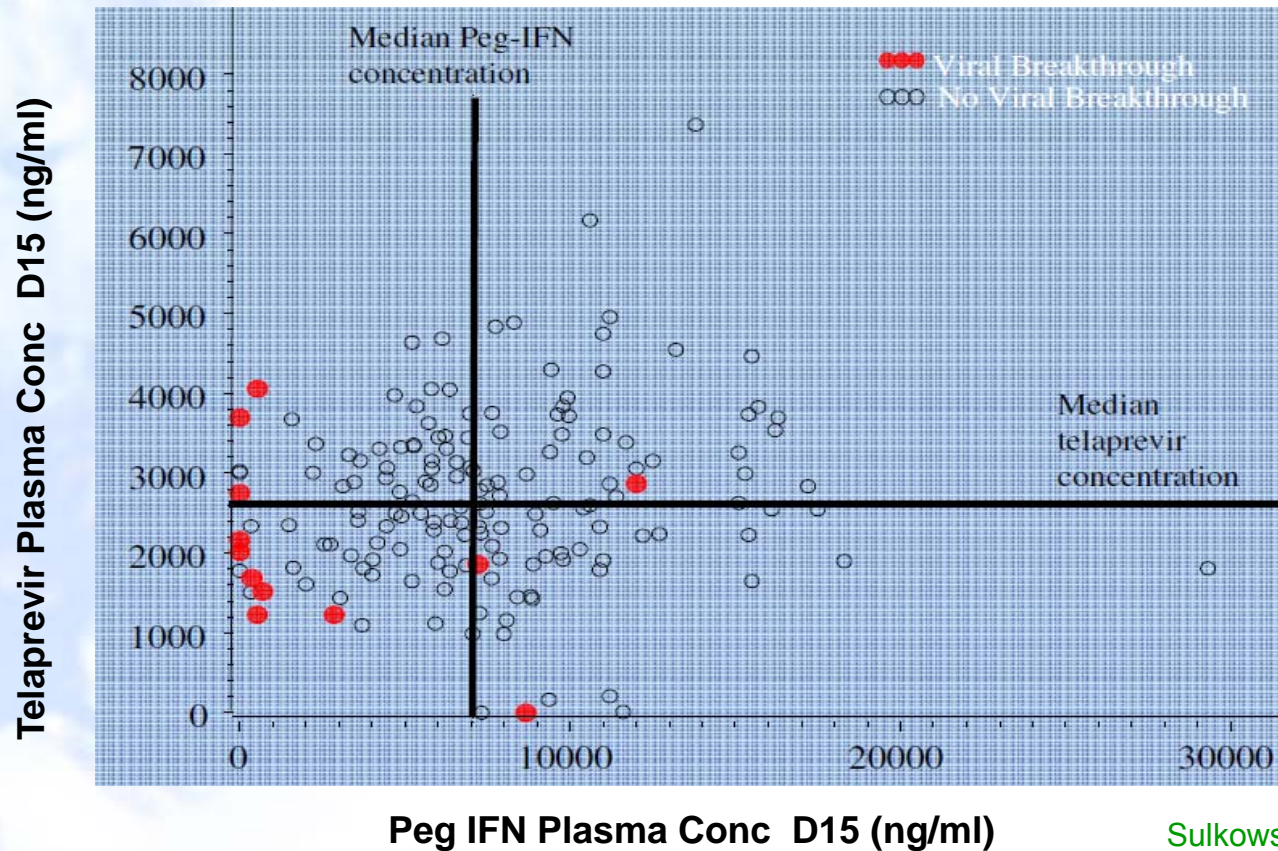
Pharmacologie clinique de bocéprévir et télaprévir

| | Bocéprévir (VICTRELIS®) | Télaprévir (INCIVO®) |
|---|---|--|
| Activité anti-VHC | Génotype 1 (et 2) | Génotype 1 (et 2) |
| CI ₉₀ (réplicons VHC) | 200 ng/ml | - |
| Unités disponibles VO Dose (mg/jour) Conservation | Gélules à 200 mg 800 x 3 2-8° C (8 semaines à + 25° C) | Cp pelliculés à 375 mg 750 mg x 3 À température ambiante |
| Conditions de prise | Aliments ++ (↗ 60 %) | Aliments ++ (↗ 73 %) |
| Métabolisme hépatique | Aldo-kétoréductase (AKR) Substrat et inhibiteur du CYP 3A4/5 et Pgp | Interconversion (plasma) en R- diastéréoisomère VRT-127394 Substrat et inhibiteur du CYP 3A4/5 et Pgp |
| Distribution Rapport foie/plasma Fixation protéique | ~ 30 75 % | ~ 35 60-76 % |
| Élimination Fèces Urines | 79 % (dont BOC inchangé 8 %) 9 % (dont BOC inchangé 3 %) | 82 % (dont TVR inchangé 32 %) 1 % |

Zeuzem S, CROI 2011, Abs 121 ; Kassera C, Abs. 118 ; Van Heeswijk R, Abs. 119 ; Garg V, Abs 629

Relation PK/PD *in vivo* (efficacité antivirale)

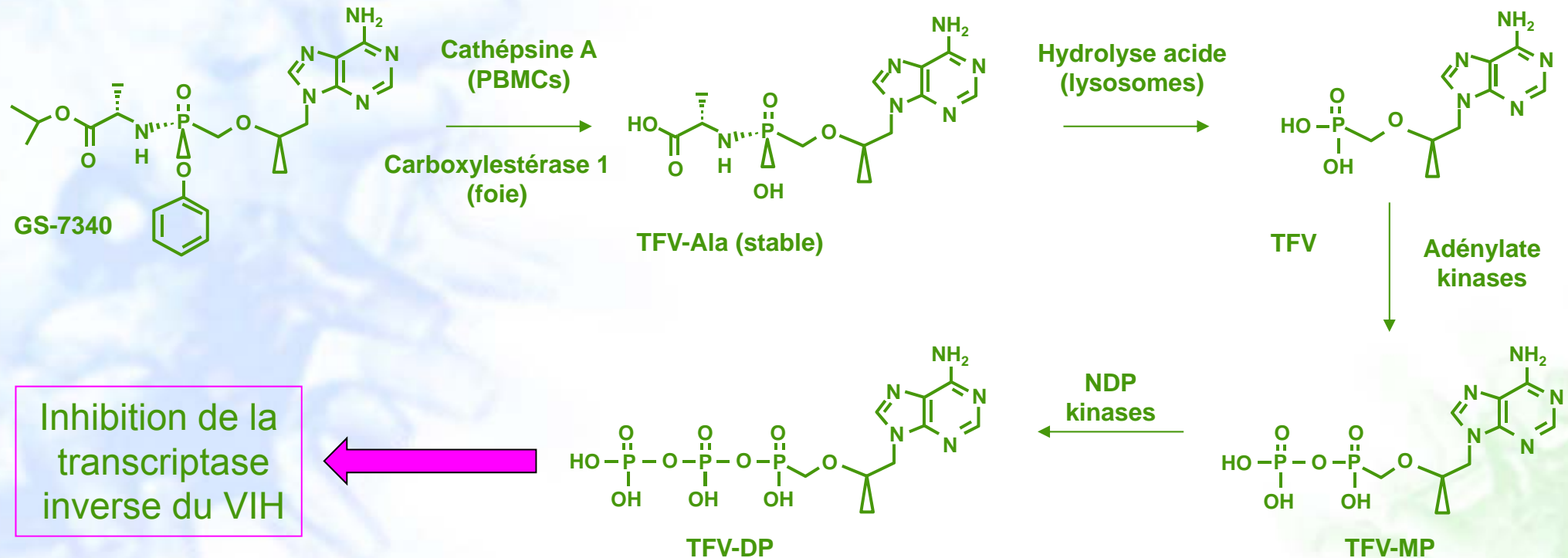
Etude PROVE-1 : triple association de Telaprevir 750 mg x 3/j + PEG-IFN α 2a 180 μ g/sem + RBV 1 000-1 200 mg/j



Sulkowski M et al, Abst V1383, ICAAC 2007

Voie d'activation intracellulaire de la nouvelle prodrogue du TFV (GS-7340) (1)

- Le GS-7340 est une nouvelle génération de prodrogue du TFV (phosphono-amidate) présentant une meilleure biodisponibilité par voie orale
- En raison d'une stabilité plasmatique accrue et d'un mécanisme original d'activation intracellulaire via une sérine protéase lysosomiale (cathépsine A), la biodisponibilité du nucléotide parent et du métabolite actif diphosphate est améliorée



Birkus G, CROI 2012, Abs. 577

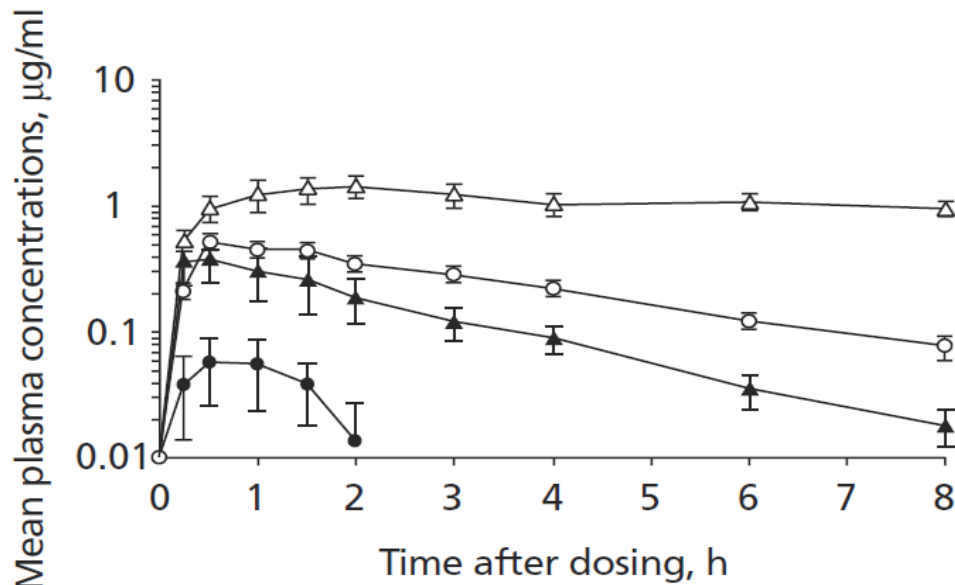
Interactions réciproques entre ARV et télaprévir (TVR) (1)

| ARV | TVR → ARV (Cmin) | ARV → TVR (Cmin) |
|------------------|-----------------------|--|
| APV/r | ↘ 56 % | ↘ 30 % |
| ATV/r | ↗ 85 % | ↘ 15 % |
| DRV/r | ↘ 42 % | ↘ 32 % |
| LPV/r | ↗ 14 % | ↘ 52 % |
| RTV (100 mg bid) | - | ↘ 75 % (TVR 250 mg bid) ↘ 32 % (TVR 750 mg bid) |
| EFV | ↘ 10 % ↘ 11 % | ↘ 25 % (TVR 1125 mg tid) ↘ 48 % (TVR 1500 mg bid) |
| ETR | ↔ | ↗ 25 % |
| RPV | ↗ 89 % | ↗ 13 % |
| RAL | ↗ 31 % (↗ 37 % G-RAL) | ↔ |

Van Heeswijk R, 18th CROI 2011, Abs. 119; Garg V, 18th CROI 2011 Abs 629; DDL AFSSAPS Fev 2012; Van Heeswijk R, 51st ICAAC 2011, Abs. 1738a; Kakuda T, 13th IWCPHT 2012, Abs. 018

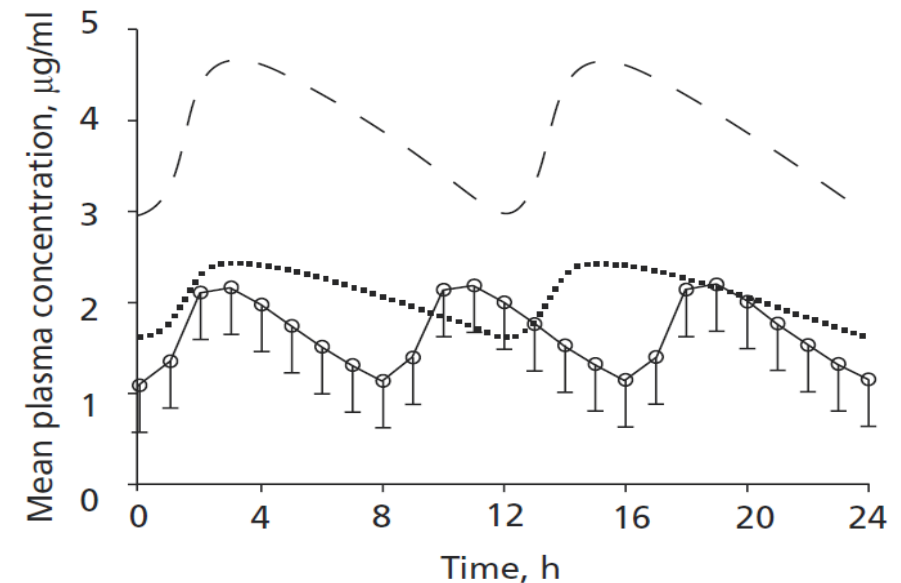
PK enhancement of the hepatitis C virus PI VX-950 and SCH 503034 by co-dosing with RTV

Figure 1. Pharmacokinetic enhancement of VX-950 and SCH 503034 in rats



Closed symbols: oral dosing (5 mg/kg) alone; open symbols: oral co-dosing with ritonavir (5 mg/kg each); triangles: VX-950; circles: SCH 503034. Values represent mean (\pm SEM).

Figure 2. Human pharmacokinetic simulation of VX-950/ritonavir



Values represent mean (\pm SD) predicted VX-950 plasma concentrations following administration of 750 mg thrice daily. The dotted and dashed lines represent mean predicted VX-950 plasma concentrations following administration of 250 mg and 500 mg twice daily, respectively, when dosed with ritonavir 100 mg twice daily.

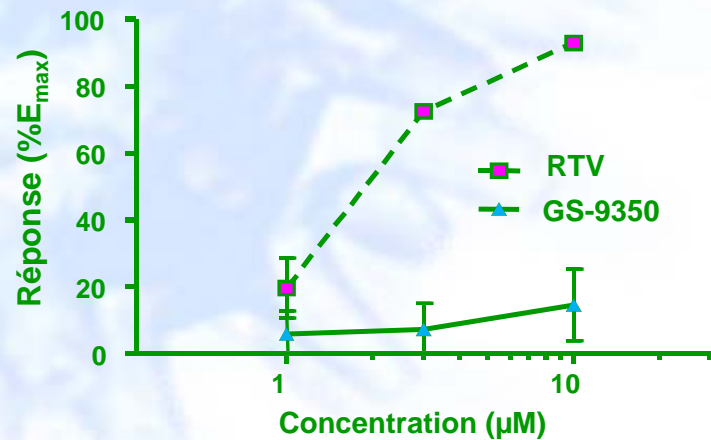
Kempf D et al, AAC 2007

Nouveau « booster » : GS-9350

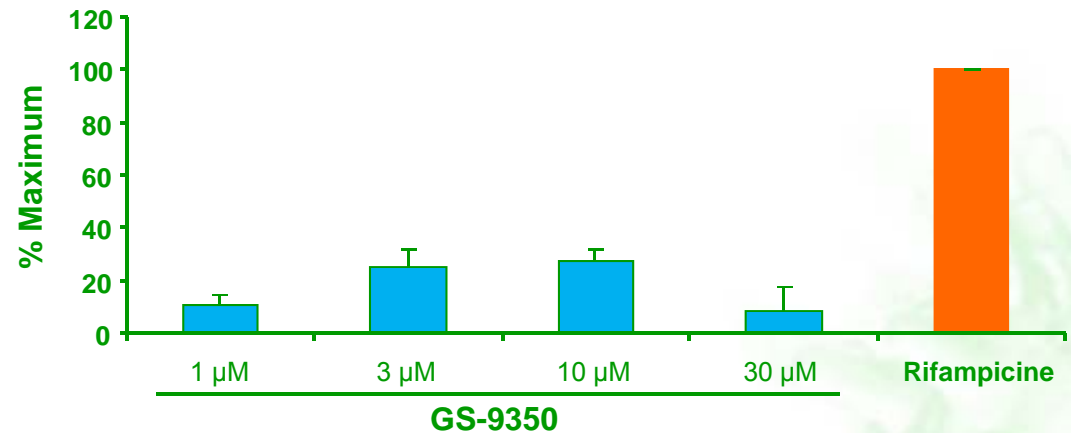
Caractéristiques *in vitro*

- Structure chimique confidentielle
- Caractéristiques *in vitro* :
 - absence d'activité anti-VIH
 - inhibition puissante, irréversible et spécifique du CYP3A
 - faible potentiel lipidogène *in vitro*
 - soluble en milieu aqueux → formulation galénique « sèche »
 - absence d'activité inductrice du CYP3A et des transporteurs

Activation des “Pregnane X Receptor” (PXR)



Induction de ARNm CYP3A4 hépatocytaire

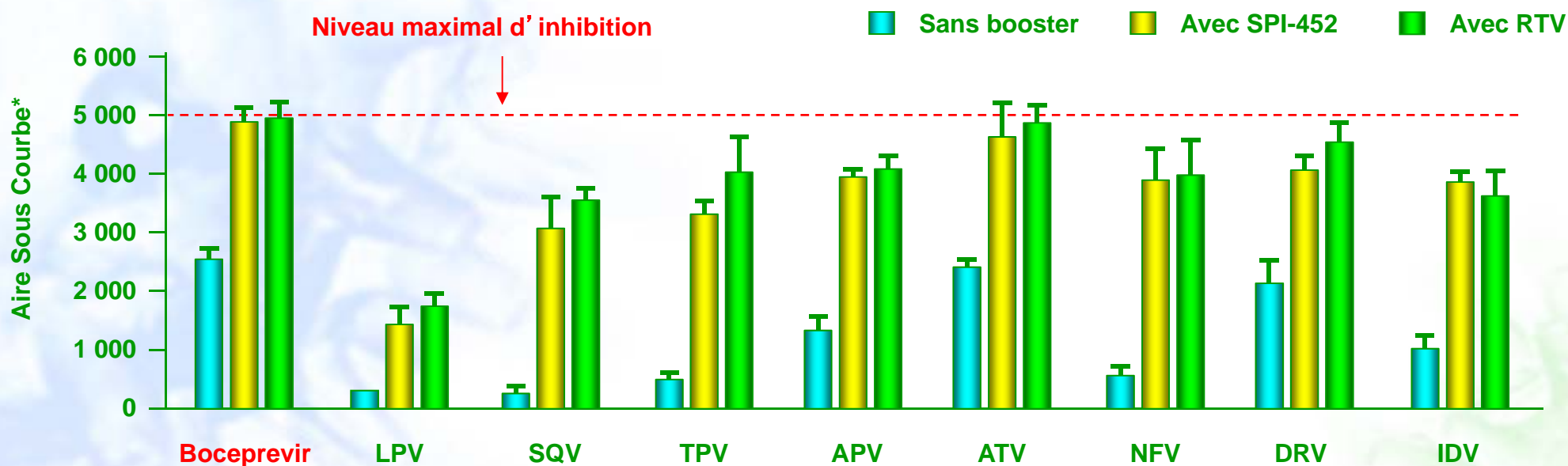


Mathias A, CROI 2009, Abs. 40

Nouveau « booster » : SPI-452

Caractéristiques *in vitro*

- Structure chimique confidentielle
- Caractéristiques *in vitro* :
 - absence d'activité anti-VIH
 - inhibition puissante et préférentielle du CYP3A sur les microsomes hépatiques humains comparable au RTV



* Calculée sur la base du % de substrat restant en fonction du temps

Gulnick S, CROI 2009, Abs. 41

Interaction PK entre immunosuppresseurs et anti-VHC

4 CHARLTON

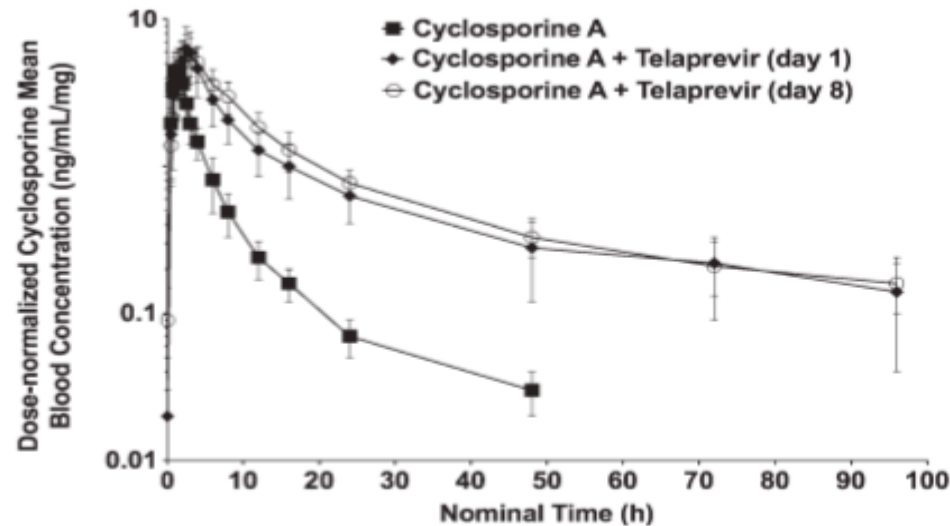
HEPATOLOGY, July 2011

EDITORIALS

Telaprevir, Boceprevir, Cytochrome P450 and Immunosuppressive Agents — A Potentially Lethal Cocktail

Interaction PK entre immunosuppresseurs et anti-VHC (3)

- Résultats : interaction entre cyclosporine et TVR



↗ x 4,6 ASC de cyclosporine en association à TVR

Table 1. Mean (SD) of PK Parameters and Statistical Analysis of Cyclosporine Following Administration of Cyclosporine Alone (Day 1, Period 1) and with Telaprevir (Day 1 and Day 8, Period 2)

| PK Parameter | Cyclosporine 100 mg (n = 10) | Cyclosporine 10 mg + Telaprevir Day 1 (n = 9) | | Cyclosporine 10 mg + Telaprevir Day 8 (n = 9) | |
|--------------------------------------|------------------------------|---|--------------------------|---|--------------------------|
| | Mean (SD) | Mean (SD) | GLS Mean Ratio‡ (90% CI) | Mean (SD) | GLS Mean Ratio‡ (90% CI) |
| AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)* | 1880 (489) | 805 (306) | 0.41 (0.35, 0.49) | 853 (218) | 0.46 (0.39, 0.55) |
| DN_AUC _{0-∞} (ng·hr/mL/mg)* | 18.8 (4.89) | 80.5 (30.7) | 4.11 (3.49, 4.85) | 85.3 (21.8) | 4.64 (3.90, 5.51) |
| C _{max} (ng/mL) | 489 (142) | 65.7 (24.9) | 0.14 (0.11, 0.17) | 62.2 (18.9) | 0.13 (0.11, 0.16) |
| DN_C _{max} (ng/mL/mg) | 4.89 (1.42) | 6.57 (2.49) | 1.36 (1.12, 1.65) | 6.22 (1.89) | 1.32 (1.08, 1.60) |
| t _{1/2} (hr)* | 12.0 (1.67) | 52.5 (20.5) | — | 42.1 (11.3) | — |
| t _{max} (hr)† | 1.50 (0.75, 2.00) | 2.50 (2.50, 4.28) | — | 2.50 (1.50, 3.05) | — |
| V _z /F (L)* | 955 (195) | 1010 (444) | — | 735 (198) | — |
| CL/F (L/hr)* | 56.3 (14.0) | 14.3 (5.86) | — | 12.5 (3.33) | — |

Interaction PK entre immunosuppresseurs et anti-VHC

- Résultats : interaction entre tacrolimus et TVR

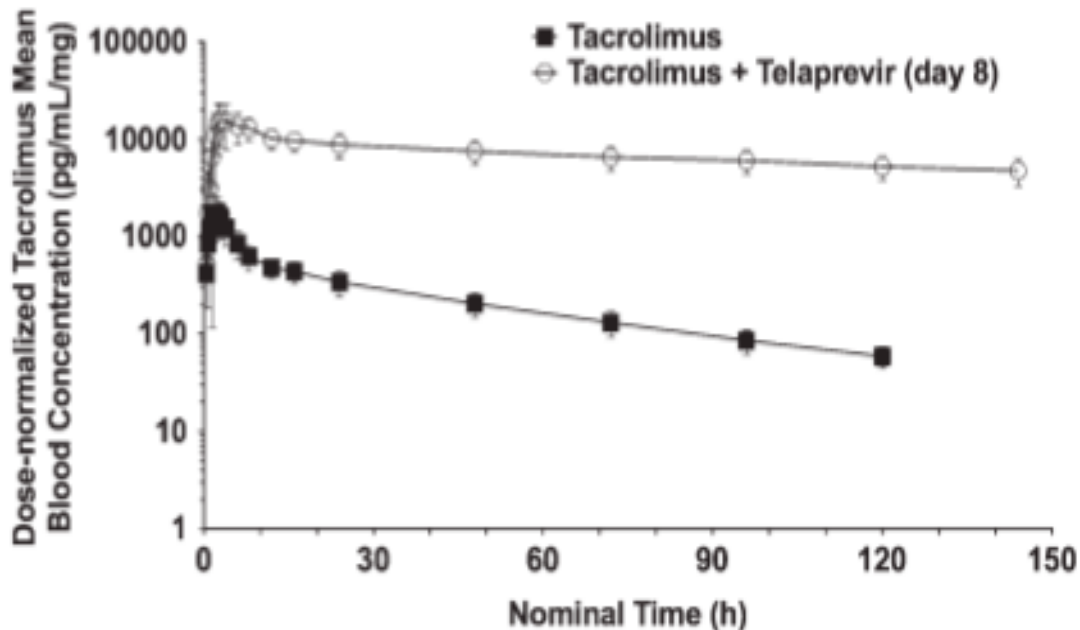


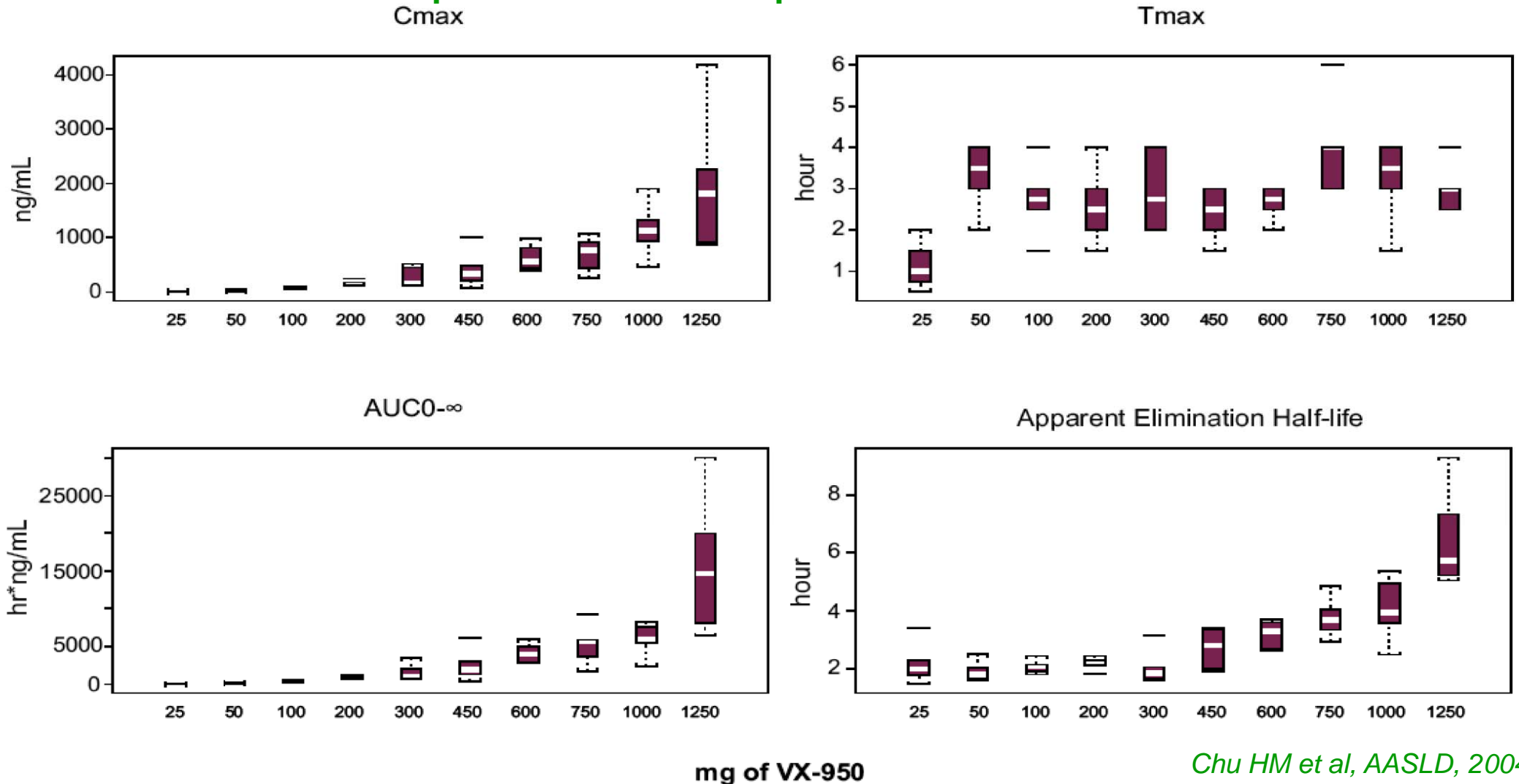
Table 2. Mean (SD) PK Parameters and Statistical Analysis of Tacrolimus Following Administration of Tacrolimus Alone (Day 1, Period 1) and with Telaprevir (Day 8, Period 2)

| PK Parameter | Tacrolimus 2 mg (n = 10) | Tacrolimus 0.5 mg + Telaprevir Day 8 (n = 9) | |
|---|-----------------------------|---|-----------------------------|
| | Mean (SD) | Mean (SD) | GLS Mean Ratio‡ (90% CI) |
| AUC _{0-∞} (ng-hr/mL)* | 67.3 (17.3) | 1310 (866) | 17.6 (13.2, 23.3) |
| DN_AUC _{0-∞} (ng-hr/mL/mg)* | 33.6 (8.64) | 2620 (1730) | 70.3 (52.9, 93.4) |
| C _{max} (ng/mL) | 3.97 (1.82) | 8.70 (3.23) | 2.34 (1.68, 3.25) |
| DN_C _{max} (ng/mL/mg) | 1.99 (0.91) | 17.4 (6.47) | 9.35 (6.73, 13.0) |
| t _{1/2} (hr)* | 40.7 (5.85) | 196 (159) | — |
| t _{max} (hr)† | 2.25 (1.50, 12.0) | 3.03 (2.50, 24.0) | — |
| V _d /F (L)* | 1910 (859) | 106 (34.2) | — |
| CL/F (L/hr)* | 32.0 (10.2) | 0.48 (0.19) | — |

➔ x 70 ASC de tacrolimus en association à TVR

Single-dose, dose-escalation Phase Ia study of VX950 Plasma Pharmacokinetics

Boxplots of Derived Telaprevir PK Parameters



Chu HM et al, AASLD, 2004

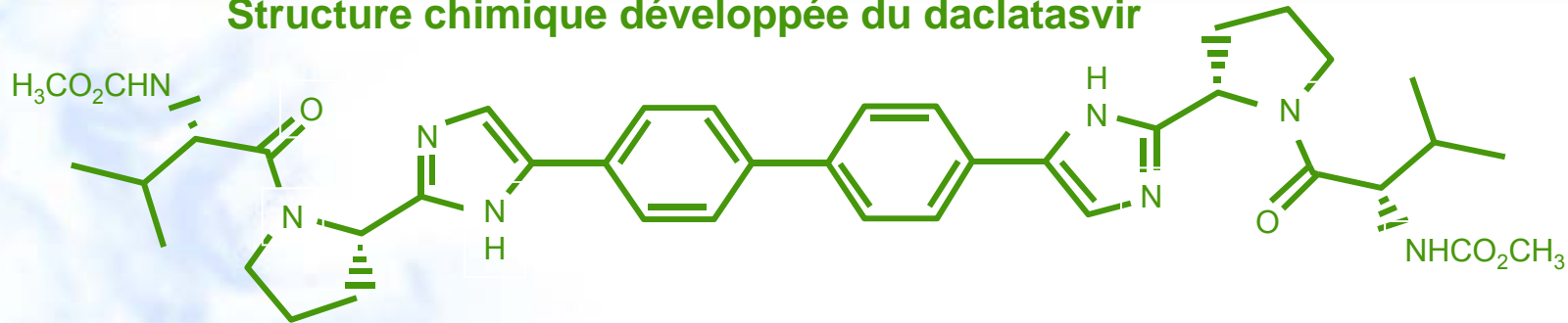
Interactions réciproques entre ARV et bocéprévir (BOC) (2)

| ARV | BOC → ARV (Cmin) | ARV → BOC (Cmin) |
|-------|------------------|------------------|
| APV/r | - | - |
| ATV/r | ↘ 49 % | ↔ |
| DRV/r | ↘ 59 % | ↘ 32 % |
| LPV/r | ↘ 43 % | ↘ 45 % |
| EFV | - | ↘ 44 % |
| ETR | ↘ 29 % | ↘ 12 % |
| RPV | - | - |
| RAL | ↔ | ↔ |

Van Heeswijk R, *CROI 2011, Abs. 119*; Kassera C, *CROI 2011, Abs 118*; DDL AFSSAPS *Fev 2012*; de Kanter CTMM. 19th CROI 2012, Abs. 772LB; Hammond KP, 13th IWCPHT 2012, Abs. 015

Interactions PK entre daclatasvir (BMS-790052) et ARV (1)

Structure chimique développée du daclatasvir

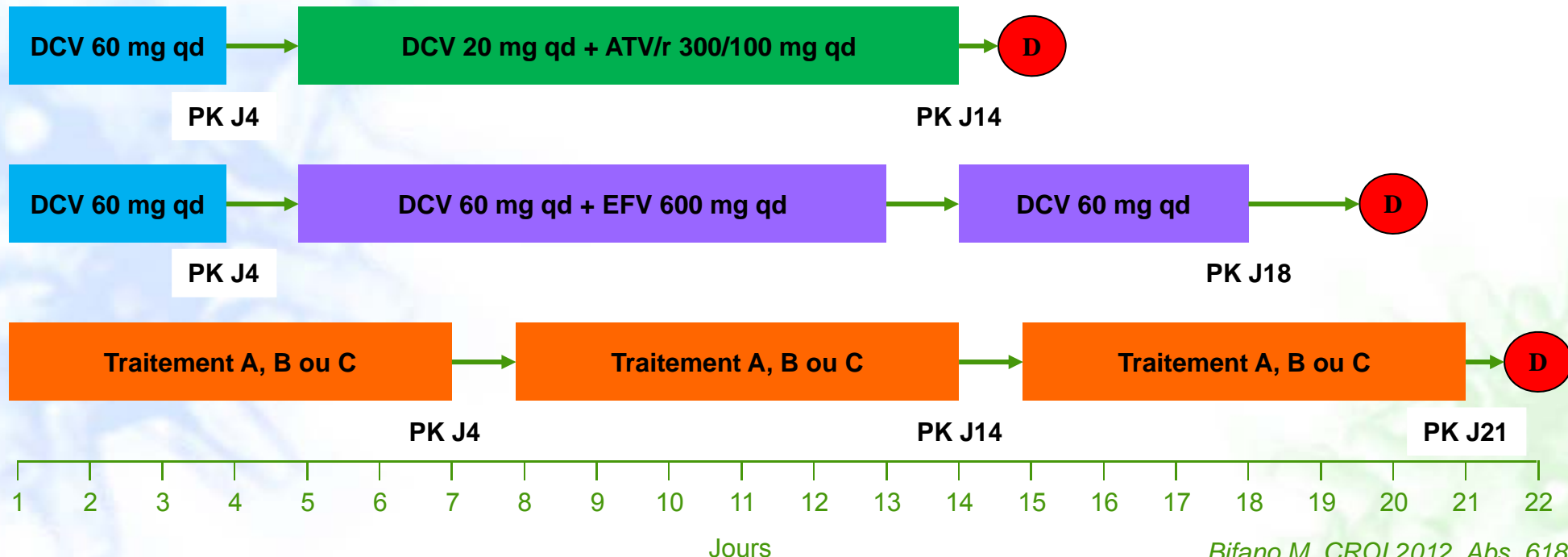


- **Daclatasvir (DCV, BMS-790052)** est un anti-VHC inhibiteur NS5A sélectif, administré par VO
- Activité *in vitro* sur les génotypes 1a ($CE_{50} \approx 50$ picomol/l) et 1b ($CE_{50} \approx 9$ picomol/l)
- Efficacité *in vivo* marquée par une baisse de l'ARN VHC plasmatique de $-3,6 \log_{10}$ à J2 d'une dose unique de 100 mg
- **DCV est substrat et inhibiteur des Pgp et substrat du CYP3A4**
- **Objectifs** : synthèse de 3 études (A1444032, A1444033, A1444034) visant à appréhender les interactions PK à l'état d'équilibre avec ARV
- Les doses de DCV ont été choisies de manière à anticiper les interactions :
 - ➡ dose à 20 mg en association à ATV/r
 - ➡ dose à 60 mg en présence à EFV

Interactions PK entre daclatasvir (BMS-790052) et ARV (2)

- Trois études ouvertes d'interaction PK chez sujets sains
 - AI444032 : entre DCV et ATV/r
 - AI444034 : entre DCV et EFV
 - AI444033 : entre DCV et TDF avec traitement A (DCV 60 mg qd), traitement B (TDF 300 mg qd) et traitement C (DCV 60 mg qd + TDF 300 mg qd)

Schémas des études



Bifano M, CROI 2012, Abs. 618

Interactions PK entre daclatasvir (BMS-790052) et ARV (3)

Paramètres PK plasmatiques moyens de DCV en association à ATV/r ou EFV

| | Moyenne géométrique | | Rapports des moyennes géométriques (IC 90 %) | | | Moyenne géométrique | | Rapports des moyennes géométriques (IC 90 %) | | |
|--------------------------|--------------------------|----------------------------|--|-----------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------------|--|-----------------------------|----------------------|
| | DCV 20 mg + ATV/r (test) | DCV 60 mg seul (référence) | Test/référence | Dose normalisée (60 mg DCV) | DCV 30 mg (projetée) | DCV 120 mg + EFV (test) | DCV 60 mg seul (référence) | Test/référence | Dose normalisée (60 mg DCV) | 90 mg DCV (projetée) |
| C _{max} (ng/ml) | 438 | 973 | 0,45 (0,4 - 0,5) | 1,35 (1,2 - 1,5) | 0,68 (0,6 - 0,7) | 1 655 | 993 | 1,67 (1,5 - 1,8) | 0,83 (0,8 - 0,9) | 1,25 (1,1 - 1,4) |
| ASC (h.ng/ml) | 6 640 | 9 495 | 0,70 (0,7 - 0,8) | 2,10 (2,0 - 2,3) | 1,05 (1,0 - 1,1) | 14 068 | 10 278 | 1,37 (1,2 - 1,6) | 0,68 (0,6 - 0,8) | 1,03 (0,9 - 1,2) |
| C _{24h} (ng/ml) | 179 | 147 | 1,22 (1,1 - 1,4) | 3,65 (3,3 - 4,1) | 1,83 (1,6 - 2,1) | 153 | 185 | 0,83 (0,7 - 1,0) | 0,41 (0,3 - 0,5) | 0,62 (0,5 - 0,8) |

- Interaction ATV/r → DCV
 - Sous estimation des ASC et C_{max} de DCV inférieures de 30 % et 55 % avec ATV/r. La normalisation à 60 mg de DCV montre une prédiction moindre que l'augmentation de 200 % initialement attendue
 - **Une dose de DCV de 30 mg en association à ATV/r devrait être équivalente à 60 mg sans ATV/r**
- Interaction EFV → DCV
 - Surestimation des ASC et C_{max} de DCV supérieures de 37 % et 67 % avec EFV. La normalisation à 60 mg de DCV montre une prédiction exagérée par rapport à la diminution de 50 % initialement attendue
 - **Une dose de DCV de 90 mg en association à EFV devrait être équivalente à 60 mg sans EFV**

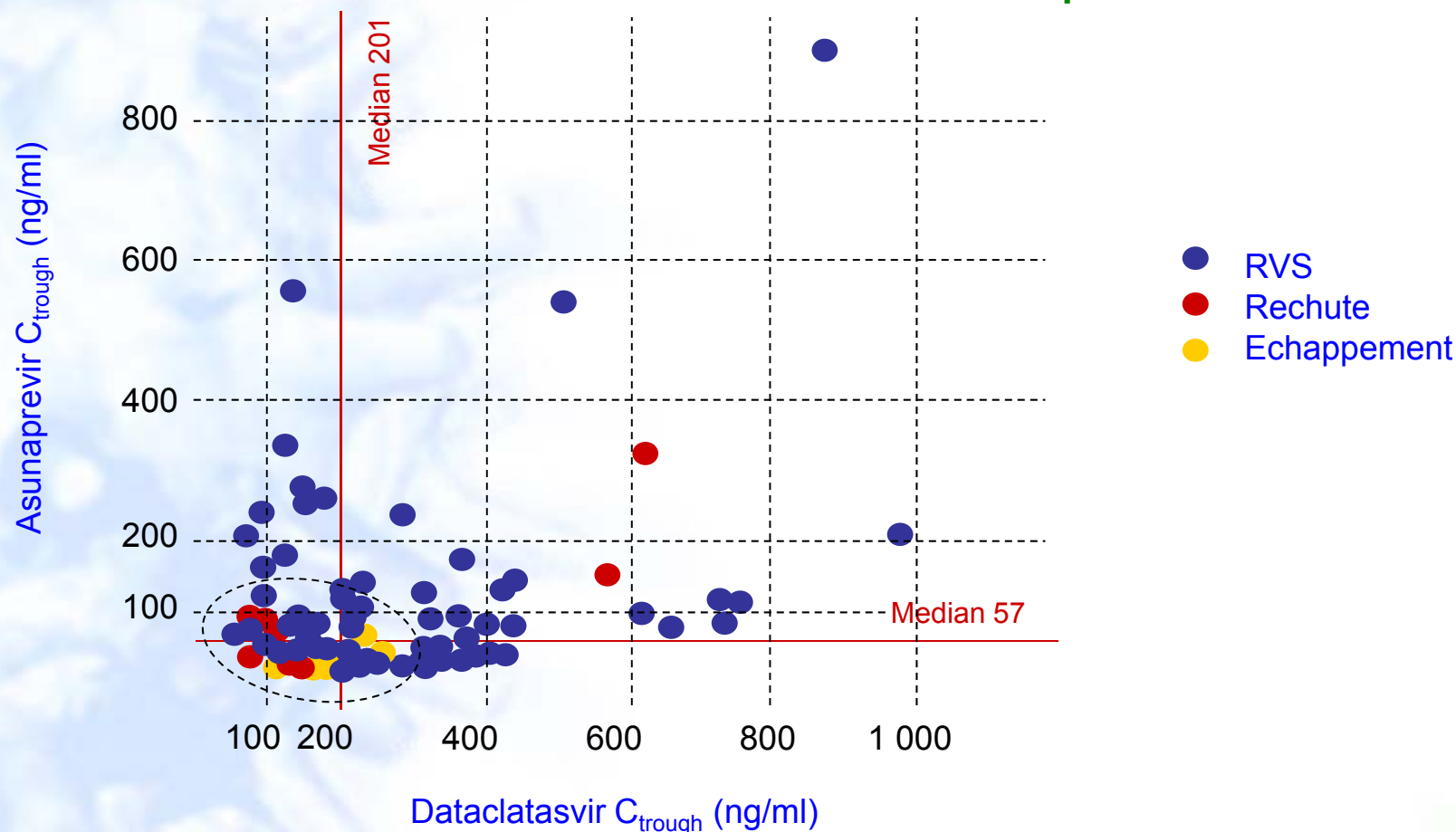
Interactions avec les nouveaux anti-VHC ?

| | CYP3A substrate? | Interaction Potential | ARV DDI data |
|-------------|------------------|--|---|
| BI 201335 | ✓ | No data on CYP effects, ✗ UGT1A1 ¹ | No data |
| TMC435 | ✓ | Mild ✗ CYP1A2 and intestinal 3A4, ² ✗ OATP1B1 and MRP2 ³ | EFV ↓ TMC435 71%, ↔ TDF, RPV, and RAL ⁴ , no data with HIV PIs |
| Daclatasvir | ✓ | Substrate and ✗ of P-gp | ATV/r ↑ DCV EFV ↓ DCV TDF ↔ DCV ⁵ |
| GS-7977 | X | Transporters? Intracellular phosphorylation? | No data |
| Alisporivir | ✓ | ✗ P-gp, BSEP, MRP2, OATPs ⁶ | No data |

¹Sane R, 46th EASL 2011, ²Sekar V, 45th EASL 2010, ³Huisman MT, 61st AASLD 2010, ⁴Ouwerkerk-Mahadevan S, 19th CROI 2012, ⁵Bifano M, 19th CROI 2012, ⁶Crabbe R, et al. Exp Opin Inv Drugs 2009;18(2):211-20

Daclatasvir + asunaprevir chez des Japonais G1b, répondeurs nuls ou inéligibles/intolérants à la bithérapie pégylée (3)

Concentrations ASV et DCV en fonction de la réponse



- La plupart des concentrations ASV et DCV étaient inférieures à la concentration médiane chez les malades en échec virologique

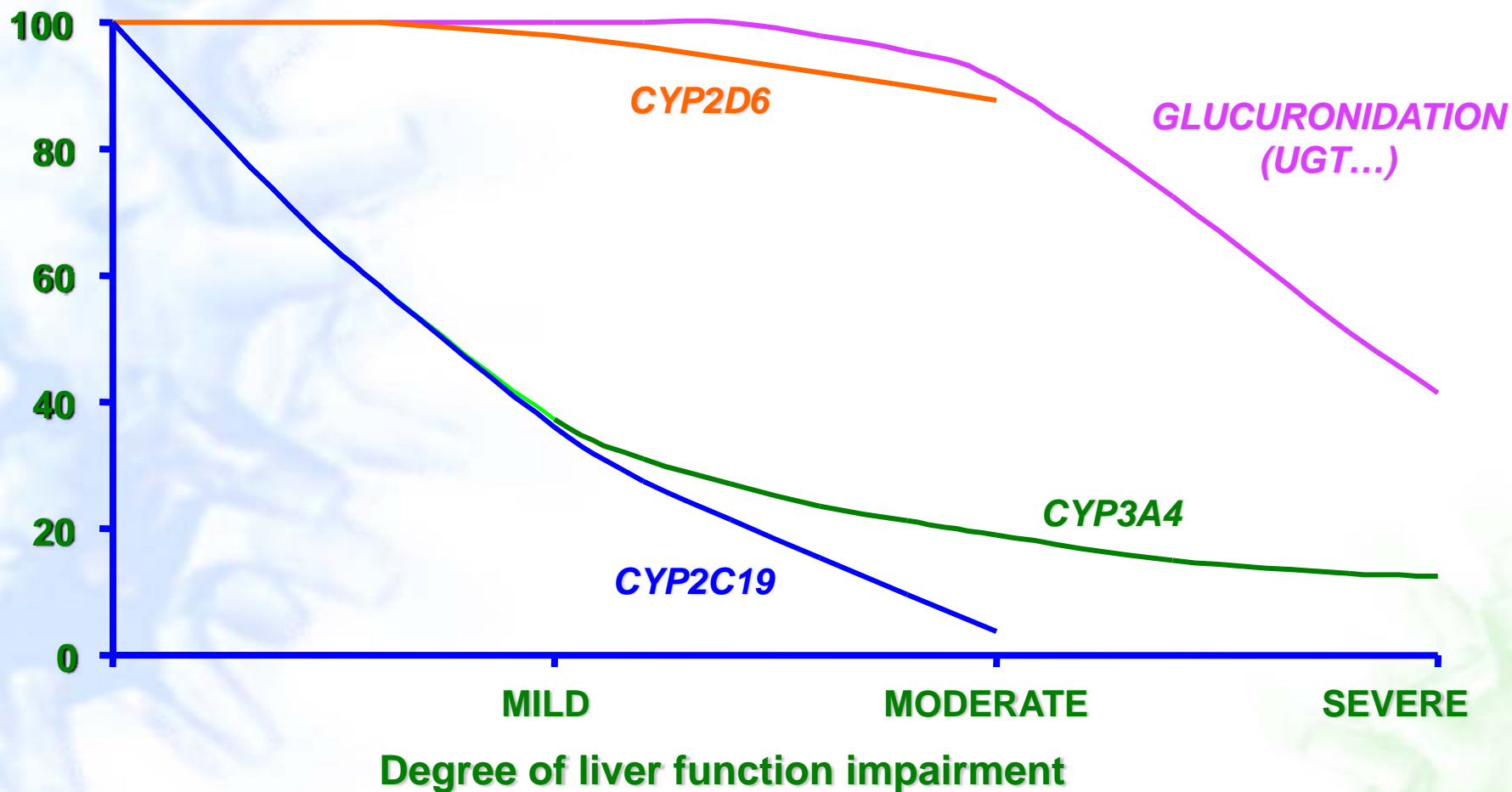
Suzuki F, EASL 2012, Abs. 14

Ce que dit le Rapport du Groupe d' Experts 2010

- IP/r et INNTI selon les composés → **AII à BII**
- Nouveaux antirétroviraux → **C**
- Mesurer les Cmin plasmatiques des IP et/ou des INNTI dans un certain nombre de situations, quand il s' agit d' adapter les doses pour optimiser la réponse virologique ou diminuer/prévenir la toxicité :
 - Interactions médicamenteuses → **AII**
 - Co-infections par le VHC ou le VHB → **AII**
 - Insuffisance hépatique ou rénale → **AII**
 - Echec et toxicité concentration dépendante → **AI**
 - Chez l' enfant → **AII**
 - et la femme enceinte → **BIII**
- **Gradation des recommandations :**
 - *A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé*
 - *B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire*
 - *C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation*
 - *II : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d' études cas-contrôle*
 - *III : Analyses d' experts sur la base d' autres données disponibles*

Restrictively Metabolized Drugs : Effect of Cirrhosis on CL_{int}

% Normal Intrinsic Clearance



Conclusion

- Nombreuses interactions d'ordre PK, complexes et réciproques entre ARV et IP anti-VHC
- Prédiction difficile et hasardeuse du sens des interactions à partir des données PK *in vitro* et *in vivo*
- Pertinence des résultats d'interactions obtenues chez des sujets à fonction hépatique normale ?
- Recommandations des Etudes d'enregistrements des Agences inadaptées ?
- Nuances des résultats au regard de l'expérience pratique :
 - Therapeutic Drug Monitoring des anti-VHC (Cmin)
 - Insister sur l'éducation thérapeutique des patients (importance de l'alimentation +++)

Merci de votre attention !