

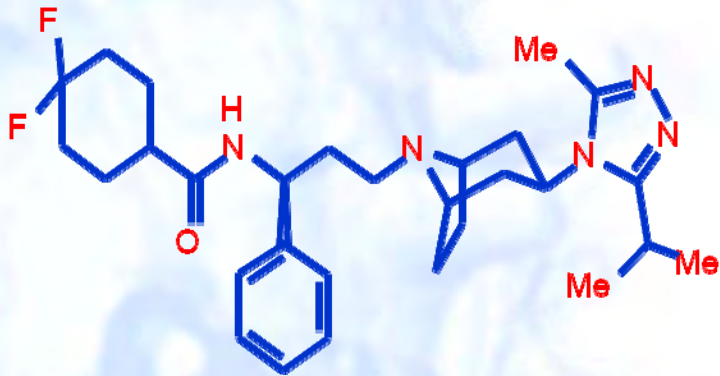
Aspects Pharmacocinétiques des anti-CCR5

Dr Gilles PEYTAVIN



Hôpital X Bichat-CI Bernard
Paris - France

Absorption (1)

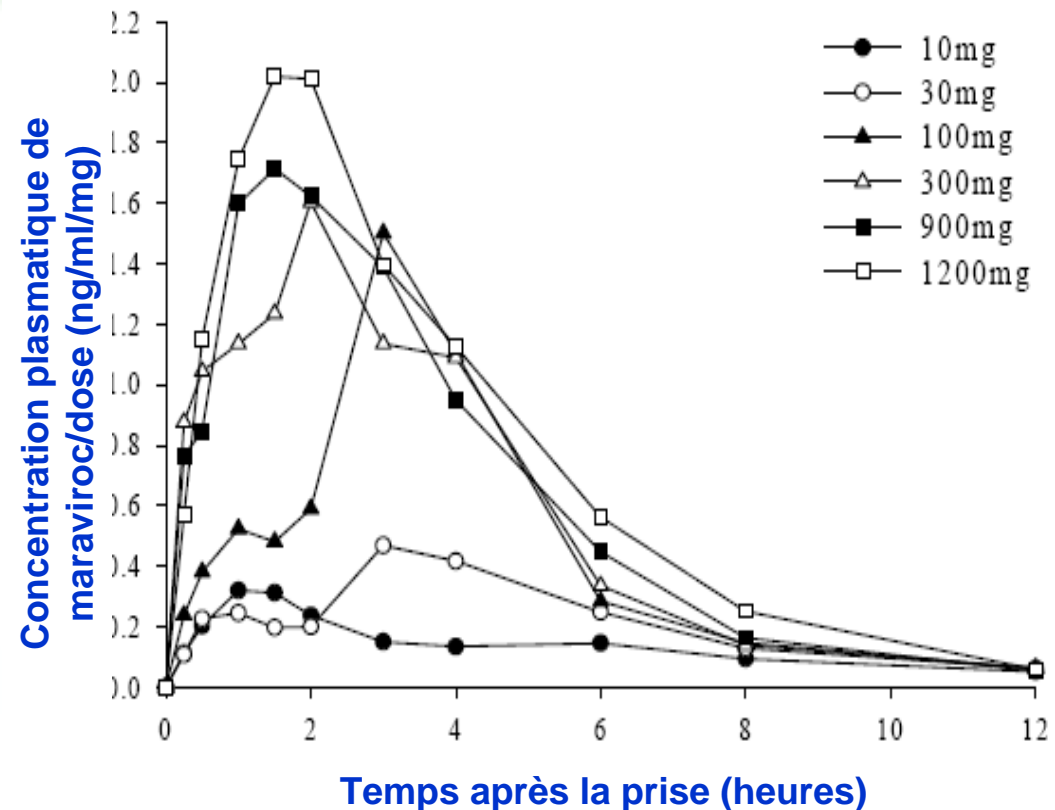


Maraviroc (UK-427,857, MVC)
(MM = 513,67 g/mol)

- **Galénique :**
 - Comprimés à 150 et 300 mg destinés à VO,
 - hautement soluble aux pH physiologiques 1-7,5,
- **Biodisponibilité VO (Modèle de PK population) :**
 - 24 % après une dose de 100 mg,
 - 33 % après une dose de 300 mg,
 - 33 % après une dose de 600 mg,
- **Impact de la prise de nourriture :**
 - L'alimentation (repas riche en lipides) réduit l'exposition du maraviroc 300 mg de 33 %, essentiellement par réduction de la C_{max}.
 - Aucune précaution particulière par rapport à l'alimentation.

Absorption (2)

- Les essais de phase 1 en doses unique ou multiples de maraviroc par VO :
- Absorption rapide (T_{max} 0,5-4h),
- Absence de proportionnalité pharmacocinétique aux doses inférieures à 300 mg.
- Les administrations intraveineuses ont montré un profil PK linéaire.

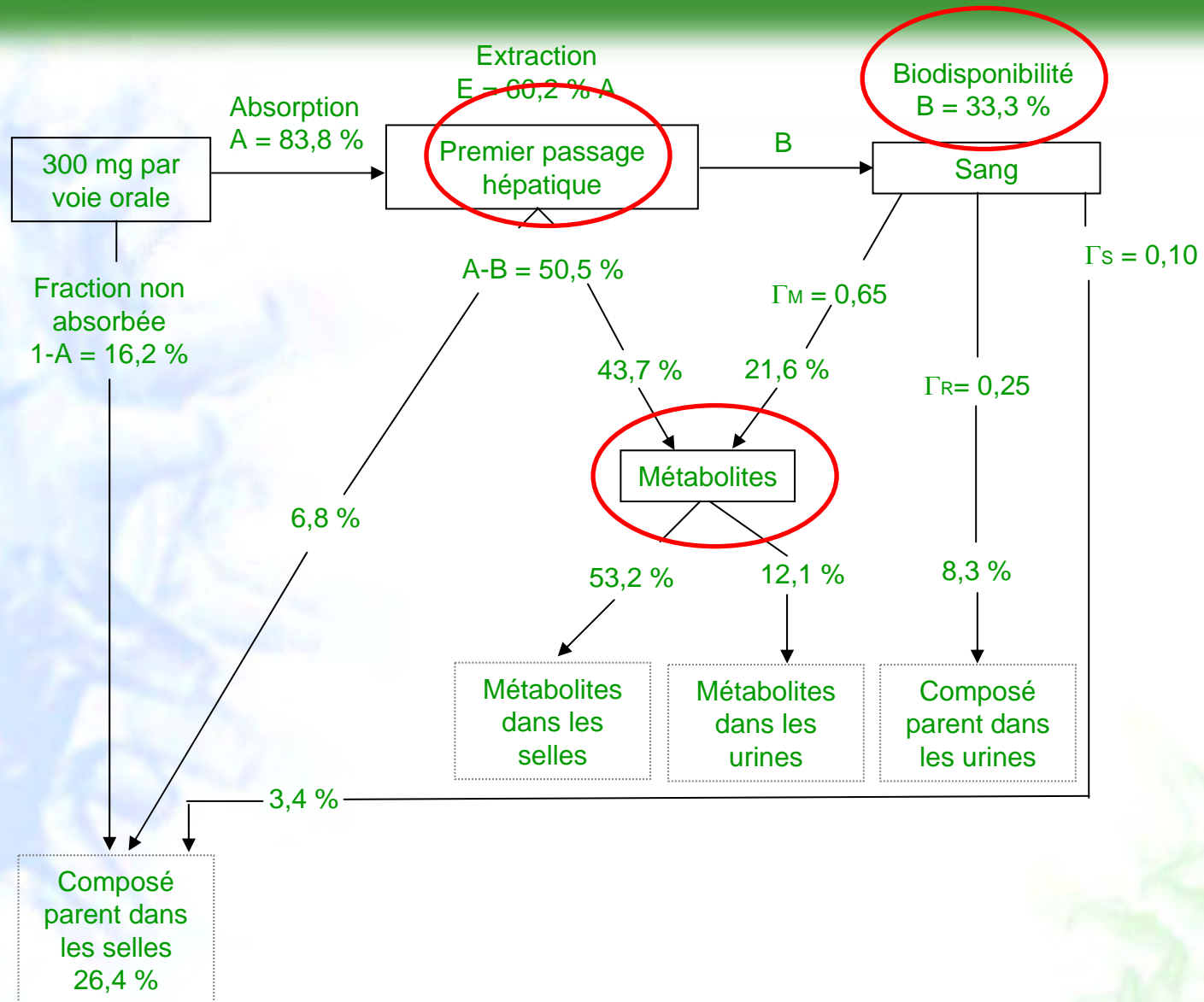


⇒ L'exposition plasmatique de maraviroc augmente de manière supra-proportionnelle avec les doses par VO (saturation des gp-P intestinales ?)

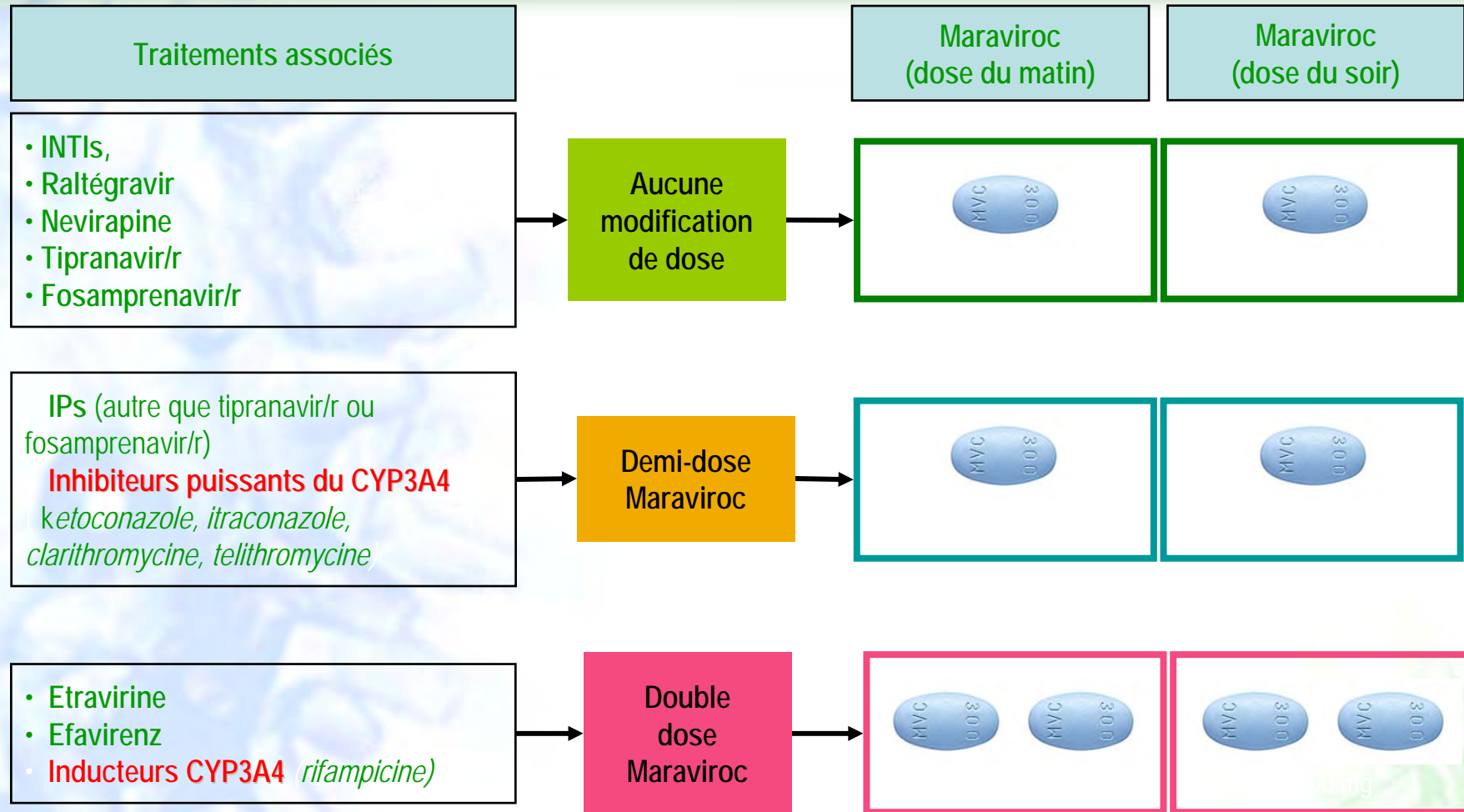
Distribution

- A l'état d'équilibre, le **volume de distribution du maraviroc est d'environ 194 L.**
- **Liaison aux protéines plasmatiques à environ 75 %** (affinité modérée pour albumine et α -1 glycoprotéine).
- Le rapport sang/plasma était de 0,6,
- Le passage de la BHE est influencé par la prise concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs des transporteurs d'efflux.

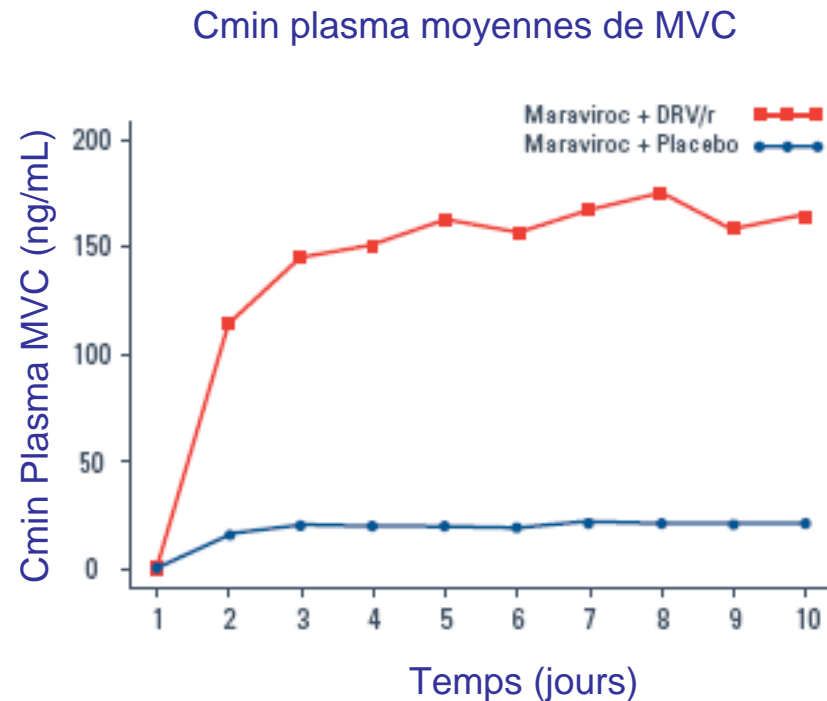
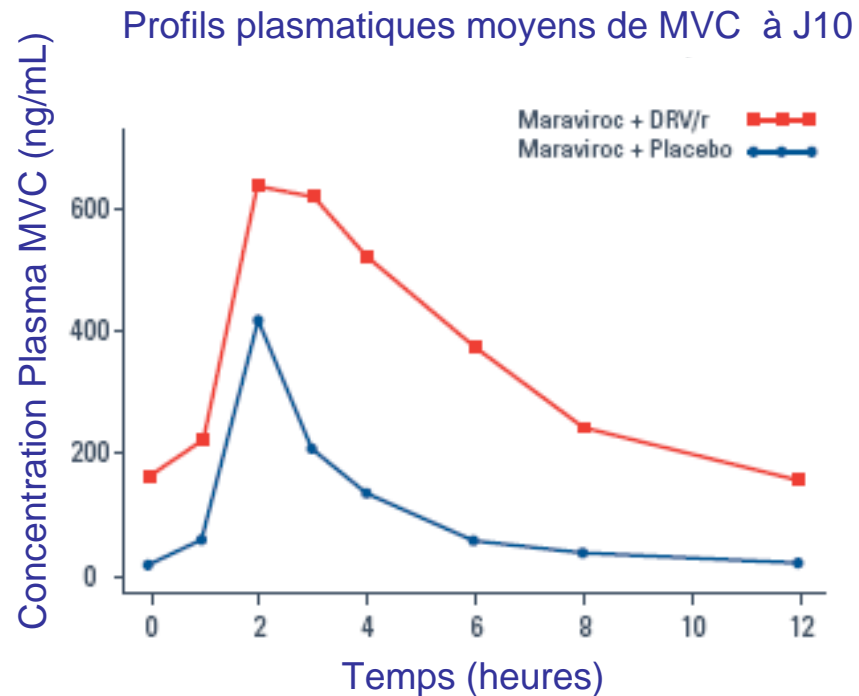
Métabolisme et excrétion



Interactions et adaptations des doses de maraviroc



Interaction PK entre MVC et DRV/r (2)

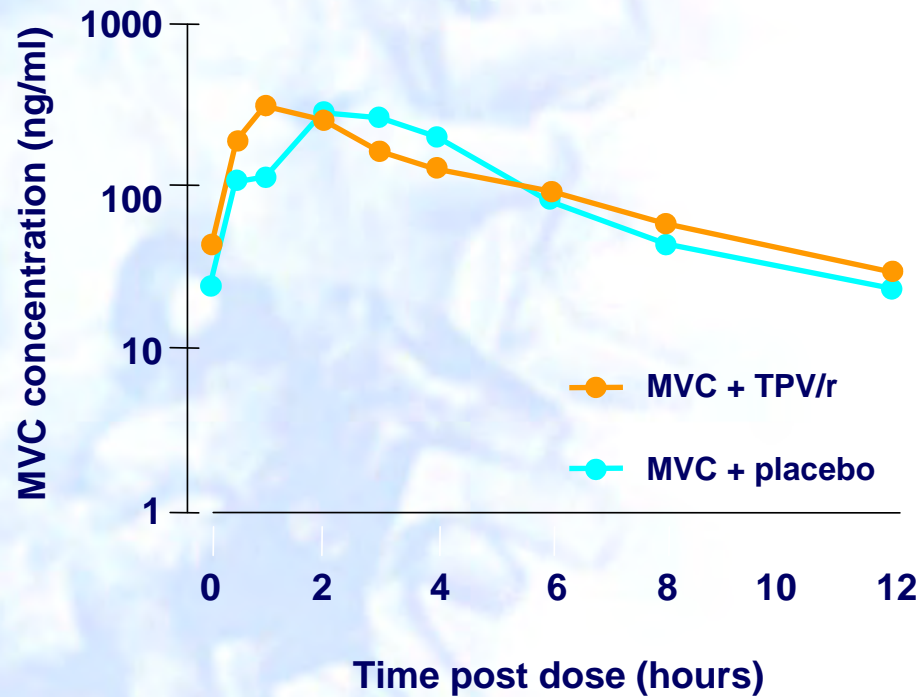


Conclusion :

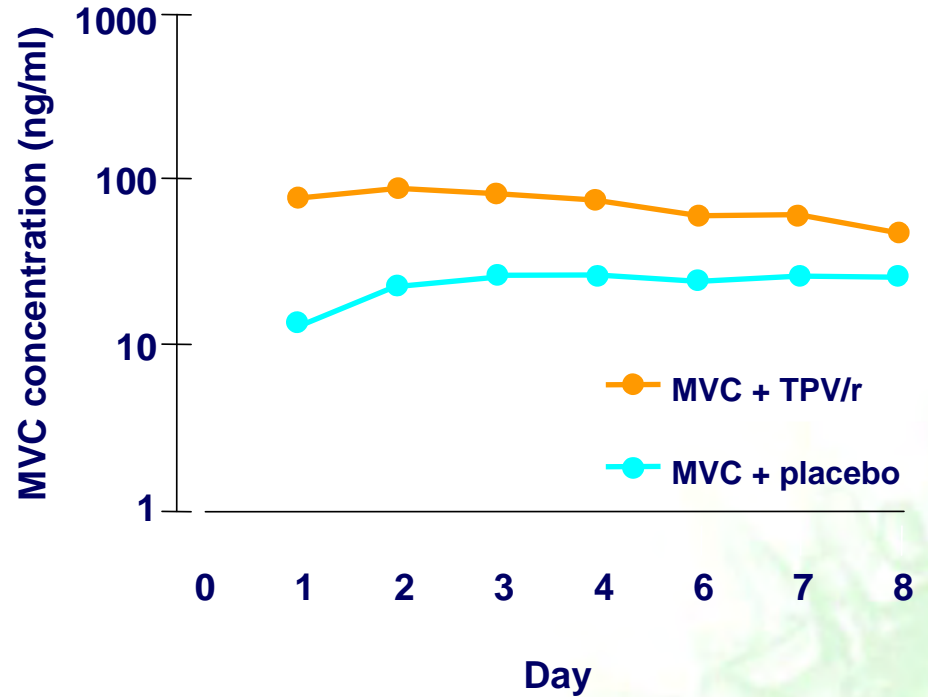
- DRV/r majore les $ASC_{0 \rightarrow 12hr}$ et C_{max} plasmatiques du MVC de 405% (294-559%) et 229% (146-359%) respectivement,
- Aucune modification du T_{max} du MVC ni de l'exposition du DRV ou du RTV,
- Une diminution des doses de MVC de moitié est recommandée en association au DRV/r.

Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetics of maraviroc (UK-427.857) in healthy volunteers

Mean MVC plasma concentrations when dosed with and without TPV/r (500/200 mg BID)

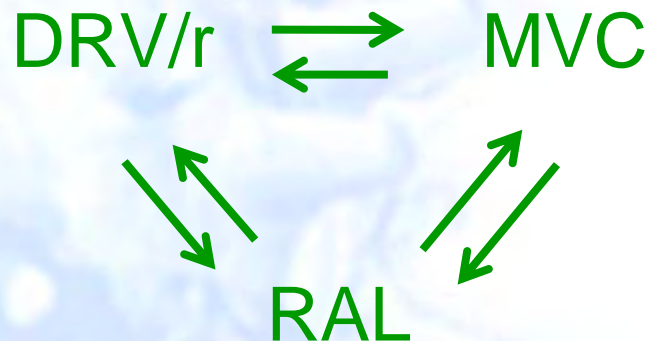


Mean MVC trough concentrations when dosed with and without TPV/r (500/200 mg BID)

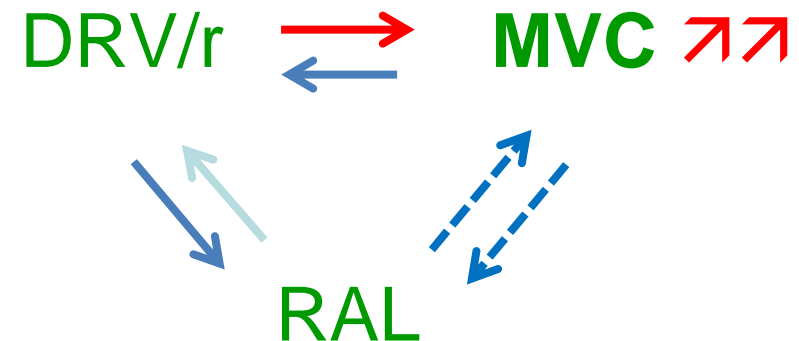


Interactions entre DRV/r, MVC, RAL

Question



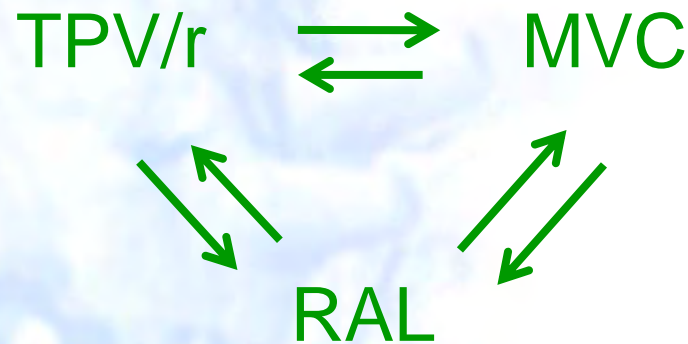
Réponse



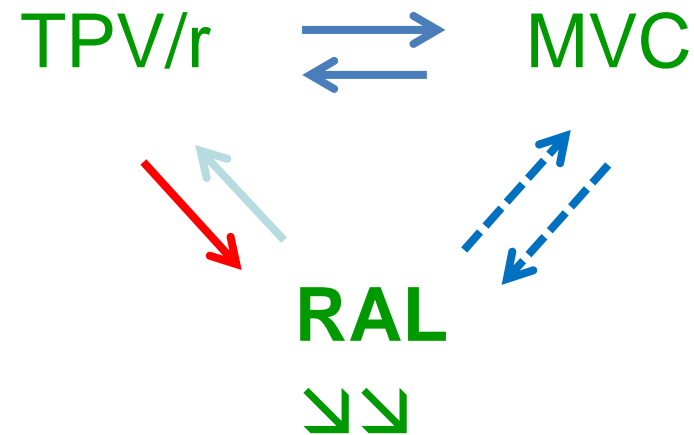
Explication concernant l'interaction entre DRV/r + MVC + RAL : aux doses habituelles, DRV/r majore l'ASC de MVC obligeant à la diminution par deux des doses de MVC (soit 150 mg bid) alors que pas d'interaction entre RAL et MVC autorisant l'association triple sous couvert d'ajustement de doses de MVC.

Interactions entre TPV/r, MVC, RAL

Question



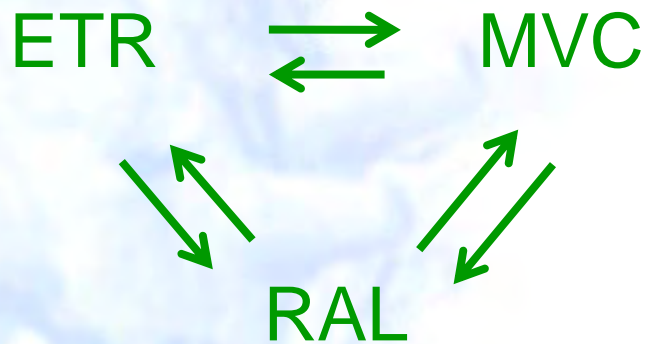
Réponse



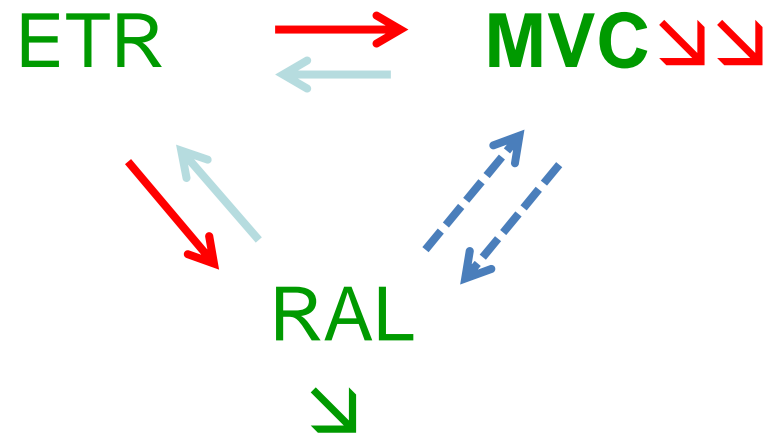
Explication concernant l'interaction entre TPV/r + MVC + RAL : aux doses habituelles, TPV/r baisse l'ASC de RAL sans pertinence clinique alors que pas d'interaction entre RAL et MVC autorisant l'association triple.

Interactions entre MVC, ETR, RAL

Question



Réponse



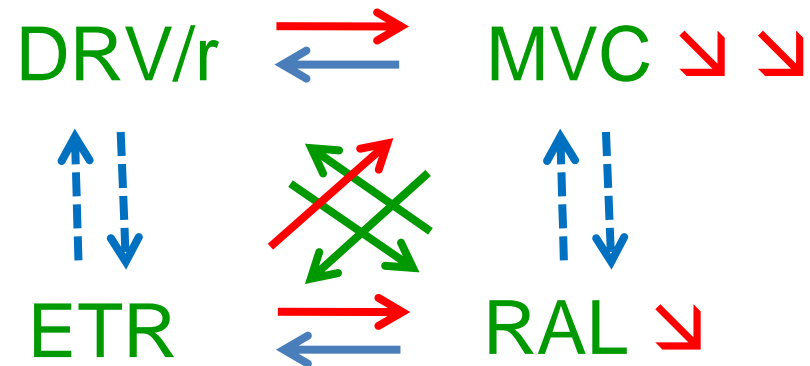
Explication concernant l'interaction entre ETR + MVC + RAL : aux doses habituelles, ETR baisse l'ASC de RAL sans pertinence clinique, ETR baisse l'ASC de MVC obligeant au doublement des doses de MVC (soit 600 mg bid) et pas d'interaction entre RAL et MVC autorisant l'association triple sous couvert d'ajustement de doses de MVC.

Interactions entre DRV/r, ETR, MVC, RAL

Question



Réponse



Explication concernant l'interaction entre DRV/r + ETR + MVC + RAL : aux doses habituelles, DRV/r majore l'ASC de MVC obligeant à la diminution par deux des doses de MVC (soit 150 mg bid) et ce quelque soit la présence d'ETR qui n'agit plus sur MVC lorsqu'il est boosté par RTV alors que pas d'interaction entre RAL et MVC autorisant l'association sous couvert d'ajustement de doses de MVC.

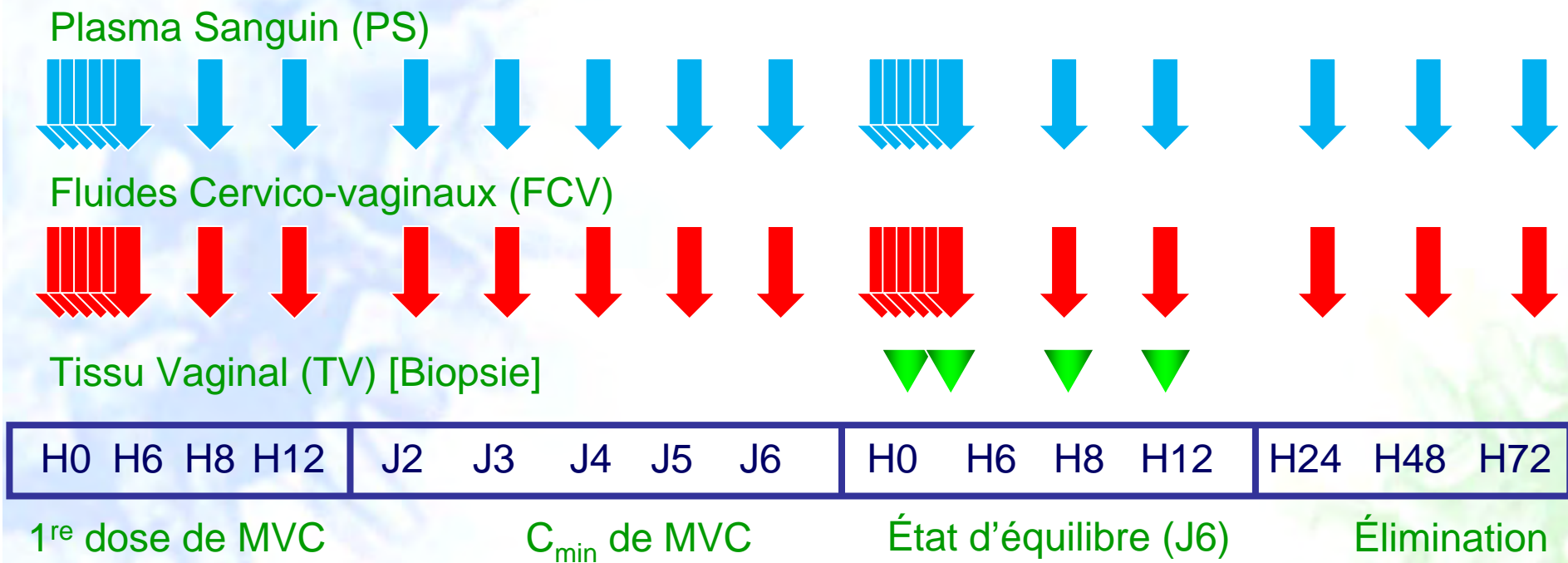
Distribution des nouveaux ARV dans le LCR

	% fraction protéique plasma libre	Masse Moléculaire (Da)	Cmin plasma (ng/mL)	IC50 In vitro (ng/mL)	IQ (fu) (Cmin/IC50)	LogP	P-gp
ETR	0,1%	435	393	0,6	0,7	>5	Oui
RIL	1,0%	366	200	0,4	4,9	Elevé	Non
DRV	5%	548	3539	5,0	35,4	1,62	Oui
MVC	24%	514	117	0,3	100,3	-	Oui
VCV	16%	650	199	0,3	106,1	0,04	-
RAL	17%	444	107	7,0	2,6	0,49	Oui
EVG	-	448	-	-	-	-	Oui

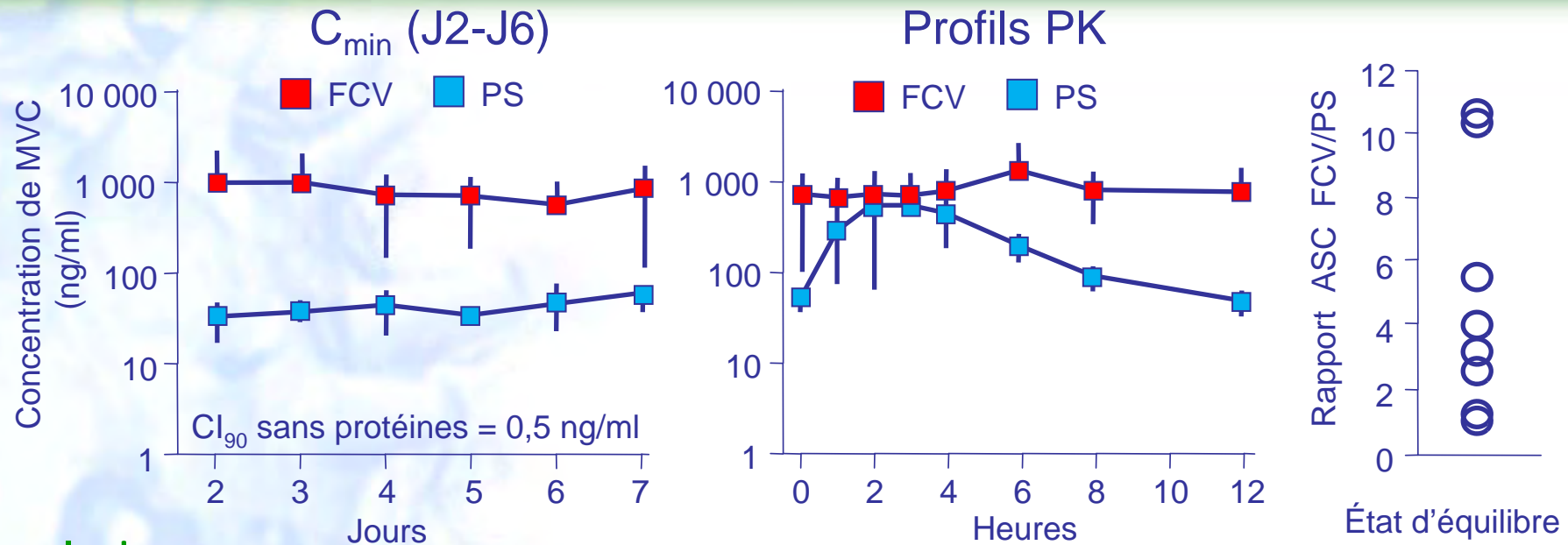
- ⇒ Données préliminaires en faveur de pénétration dans les compartiments,
- ⇒ Tropicisme CXCR4/CCR5 dans les compartiments ?

Pénétration du MVC dans le tractus génital féminin (1)

- Étude PK descriptive de MVC dans le plasma sanguin, les fluides cervico-vaginaux et le tissu vaginal de 12 femmes VIH(-) recevant MVC (300 mg bid) de J1 à J6,
- Mesure des concentrations de MVC par LC/MS/MS (LOQ ~ 0,5 ng/ml)
- Schéma de l'étude et séquence des prélèvements :



Pénétration du MVC dans le tractus génital féminin (2)



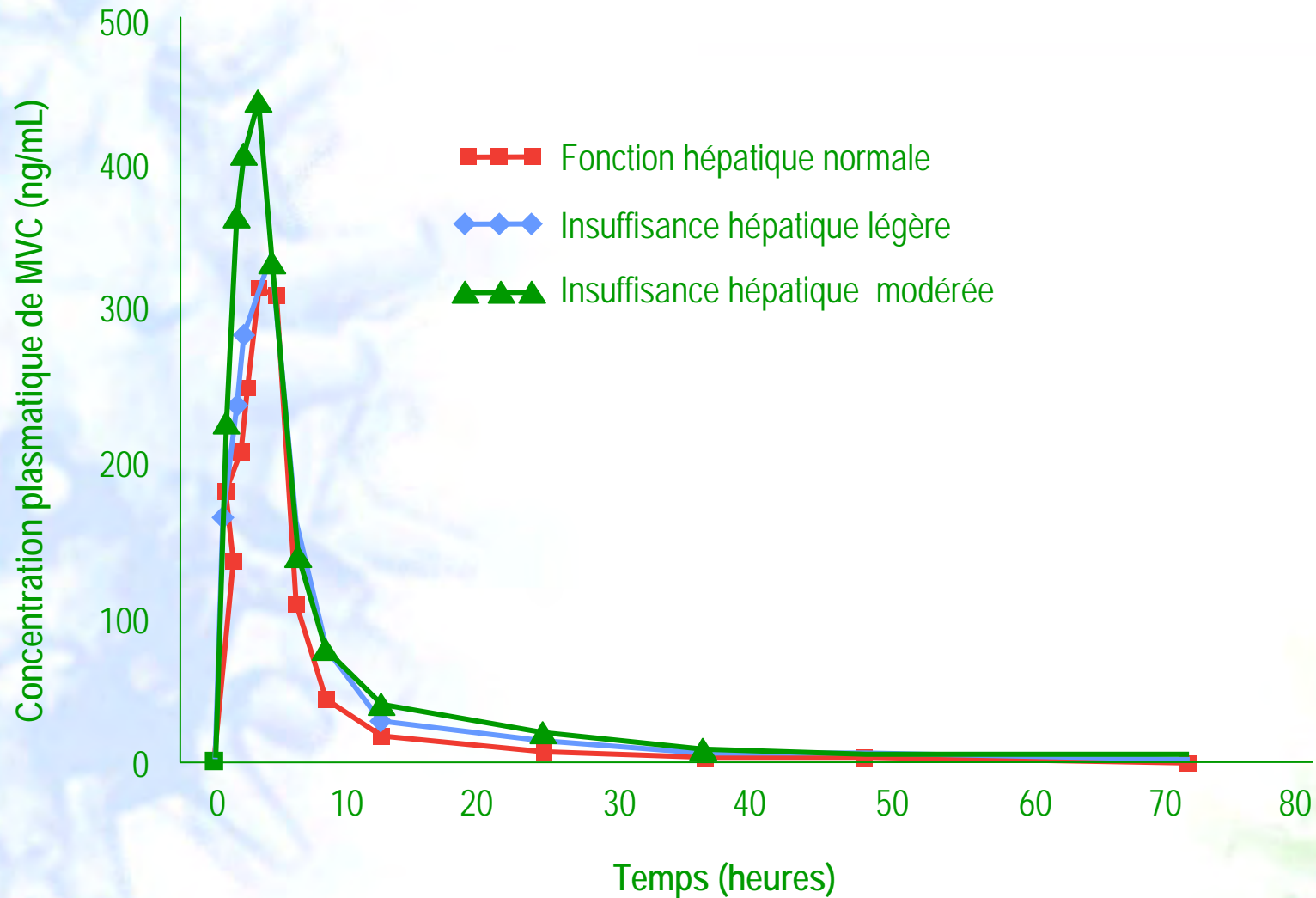
Conclusion :

- L'ASC de MVC dans les fluides cervico-vaginaux est 4 x plus élevée que dans le plasma sanguin et l'ASC de MVC dans le tissu vaginal 2 x plus élevée que dans le plasma sanguin
- La C_{min} de MVC mesurée à 72 h dans les fluides cervico-vaginaux est de l'ordre de celle mesurée à 12 h dans le plasma sanguin
- La fixation protéique du MVC dans les fluides cervico-vaginaux est 10 x plus faible que dans le plasma sanguin

PK plasmatiques du MVC et insuffisance hépatique (1)

- **Etude ouverte, de 3 groupes parallèles de sujets non infectés par le VIH :**
 - à fonction hépatique normale (n=8),
 - insuffisants hépatiques légers (Child-Pugh A) (n=8),
 - insuffisants hépatiques modérés (Child-Pugh B) (n=8)
- **PK plasmatiques intensives** (14 points sur 72 h) après une **dose unique de 300 mg** de MVC et collection des urines de 24 heures
- **Dosage du MVC** par méthode LC/MS/MS (LLQ = 0,5 ng/mL)
- **Comparaison des PK plasmatiques du MVC des groupes entre eux appariés sur l'âge (± 5 ans), le poids corporel (± 10 kg) et le sexe,**
- Les paramètres PK : T_{max} , C_{max} , $ASC_{0 \rightarrow 72h}$, $ASC_{0 \rightarrow \infty}$, CL/F, CLR, $t_{1/2}$

PK plasmatiques du MVC et insuffisance hépatique (2)



PK plasmatiques du MVC et insuffisance hépatique (3)

Groupe de traitement	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC _{inf} (ng.h/ml)	CL/F (l/h)	CL _R (l/h)	t _{1/2} (h)
Fonction hépatique normale (n = 8)	2,75	410	1 959	153	11,5	15,8
Insuffisance hépatique légère (n = 8)	3,00	436	2 009	149	11,6	13,4
Insuffisance hépatique modérée (n = 8)	2,81	534	2 336	129	15,2	16,4

Conclusion :

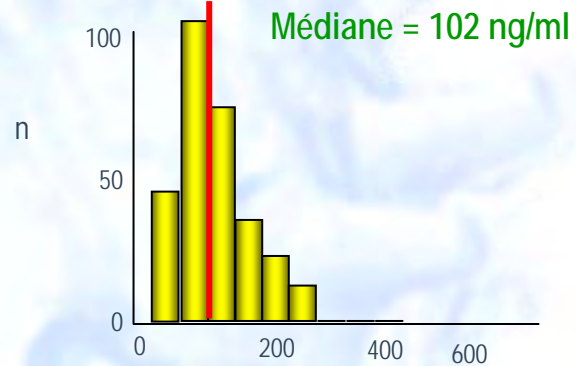
- Chez les sujets insuffisants hépatiques légers et modérés, des majorations des ASC_{0→72h} de 25 % et 46 % et des C_{max} de 11 % et 32 % ont été observés,
- De manière attendue, la CL/F diminue avec l'insuffisance hépatique,
- **De manière inexpliquée, la CL rénale est plus importante chez les insuffisants hépatiques modérés que chez les sujets à fonction hépatique normale,**
- La dose unique de 300 mg s'est révélée bien tolérée au cours de l'étude.

Maraviroc : relation PK-PD chez des patients prétraités (1)

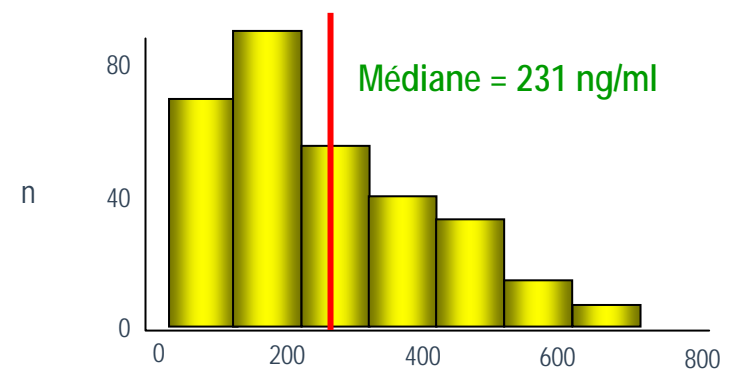
- Sous étude **PK-PD du MVC dans les études MOTIVATE 1 et 2**
- Traitement : MVC 150 ou 300 mg, qd ou bid (soit 4 schémas de doses) selon l'interaction avec IP/r + traitement optimisé
- **Détermination des concentrations plasmatiques de MVC chez tous les patients** (9 prélèvements par patient à 7 reprises entre J0 et S24) et obtention des paramètres PK par modélisation bayésienne
- **Echec virologique : CV > 50 c/ml à S24 ou arrêt de traitement avant S24**
- Analyse portant sur **973 patients** (84 % caucasiens, 89 % hommes, CV moyenne à J0 : **4,9 log₁₀ c/ml** et CD4 médians **170/mm³**) ayant les critères de l'analyse PK et de la collecte des co-variables

Maraviroc : relation PK-PD chez des patients prétraités (2)

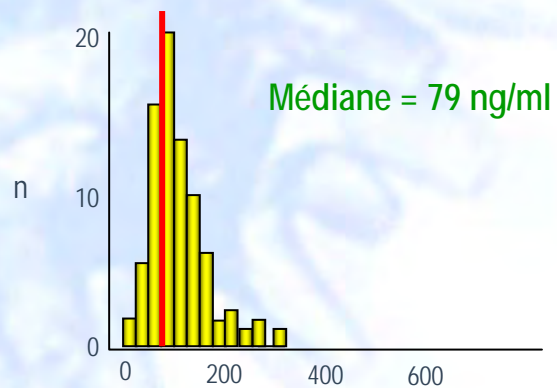
MVC 150 mg qd



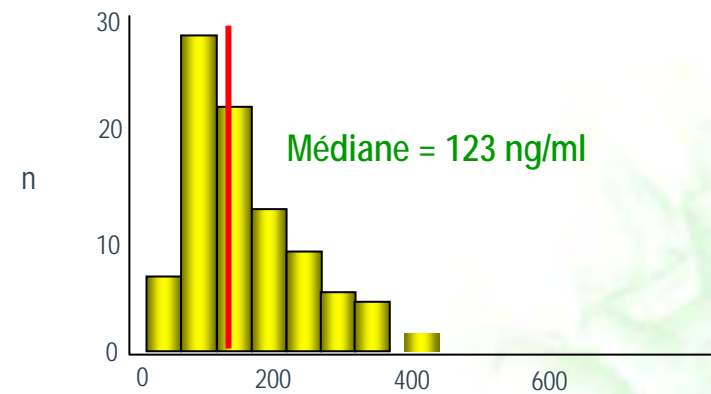
MVC 150 mg bid



MVC 300 mg qd



MVC 300 mg bid



Concentration moyenne de MVC (ng/ml)

Schéma posologique en 2 prises par jour : basé sur la relation entre Cmin et succès virologique

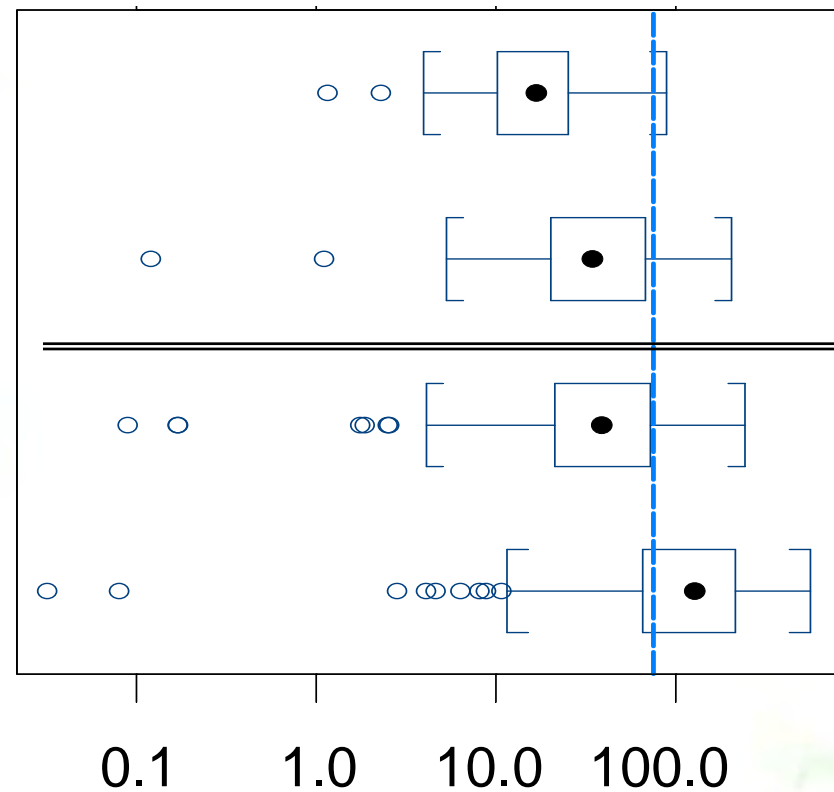
Aux doses proposées (150 et 300 mg en 2 prises par jour, 60 % des patients sont à > 75 ng/ml par rapport au dosage en 1 prise par jour (18 %)

300mg QD
(sans PI)

300mg BID

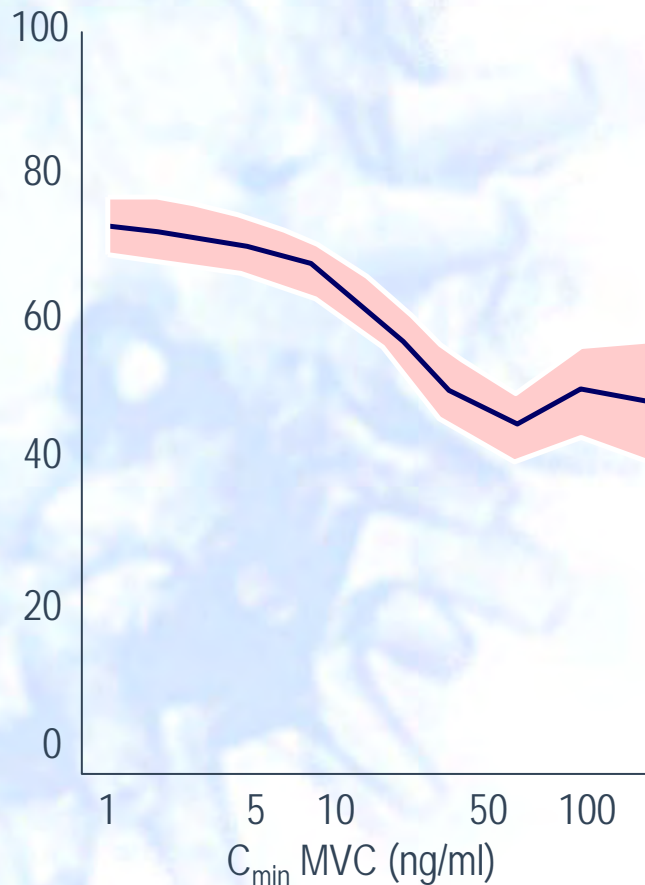
150mg QD
(avec PI)

150mg BID



Maraviroc : relation PK-PD chez des patients prétraités (3)

Probabilité d'échec virologique
(CV > 50 c/ml à S24) : prédictions médianes
(IC 95 %) selon les C_{\min} de MVC



Conclusions :

- L'administration bid de MVC est à l'origine de $C_{12h} \geq 100$ ng/ml dans 83 % pour la dose de 150 mg bid (+ IP/r) et 59 % pour la dose de 300 mg bid
- Facteurs les plus prédictifs de la réponse virologique à S24 chez les patients prétraités dans les études MOTIVATE 1 et 2 :
 - Taux de CD4 à J0
 - Exposition plasmatique de MVC (C_{\min} et ASC),

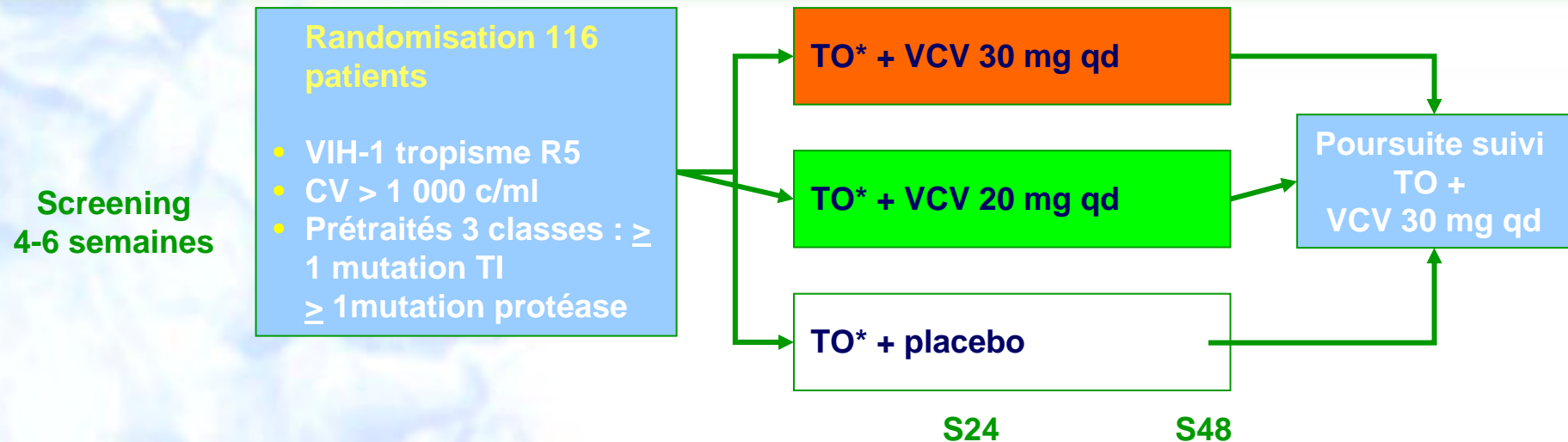
Etude MERIT : caractéristiques des patients en échec sous MVC 300 mg bid avec tropisme viral R5

Pays	Race	Sexe	Clade	Résistance au MVC*	Résistance aux INTI**	PK BLO
Belgique	Noire	M	AG	Oui	M184V	
Australie	Blanche	M	B			Oui
Porto Rico	Blanche	M	B			(Note 1)
Polande	Blanche	M	B		M184V	
Etats Unis	Blanche	M	B		M184V	
Grande Bretagne	Blanche	M	B			
Argentine	Blanche	M	BF	Oui	M184V, M41M/L	
Afrique du Sud	Noire	M	C			Oui
Afrique du Sud	Noire	M	C			Oui
Afrique du Sud	Noire	F	C			Oui
Afrique du Sud	Noire	M	C		M184V	
Afrique du Sud	Autre	M	C			

*par phénotype, **par génotype, PK BLO = concentrations plasmatiques de MVC en dessous de la limite de quantification (rebond de la charge virale).

Note 1: Non adhérence documentée entre les visites coïncidant avec un rebond de la charge virale.

Essai VICTOR-E1 : vicriviroc 20 et 30 mg qd chez les pré-traités - Sous-étude PK (1)



* Traitement optimisé (TO) devant comporter au moins 100 mg/j de ritonavir et 3 ARV (à l'exclusion d'EFV)

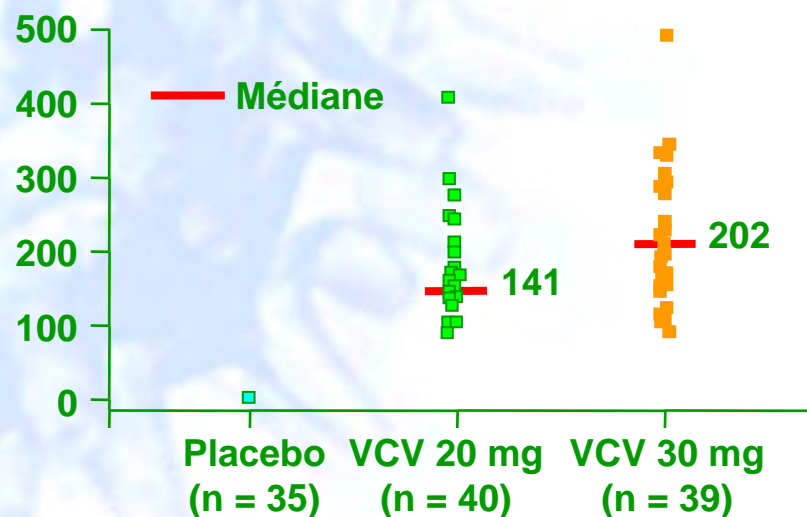
- Analyse principale d'efficacité : réduction de CV à S48
- Stratification : CV à l'inclusion (100 000 c/ml) et présence ou non d'ENF dans le TO
- PK de population : C_{\min} , C_{\max} et ASC de VCV à S4, S12 et S24
- Analyse PK-PD en intégrant les variables suivantes : l'adhérence, un modèle viral dynamique, un modèle E_{\max} décrivant la puissance antivirale du VCV, la résistance au vu des données phénotypiques

Essai VICTOR-E1 : vicriviroc 20 et 30 mg qd chez les pré-traités - Sous-étude PK (2)

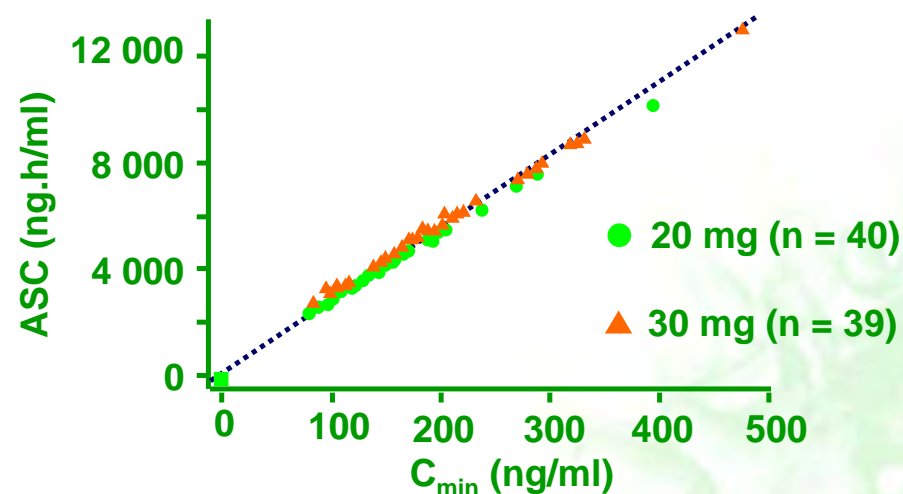
Réponse virologique à S24 et S48

	VCV 20 mg	VCV 30 mg	Placebo
Réduction moyenne CV (\log_{10} c/ml) à S24	- 2,04	- 2,04	- 0,96
CV < 50 c/ml à S24	64 %	58 %	26 %
CV < 50 c/ml à S48	52 %	56 %	14 %

Relation entre C_{\min} (ng/ml) et dose de VCV

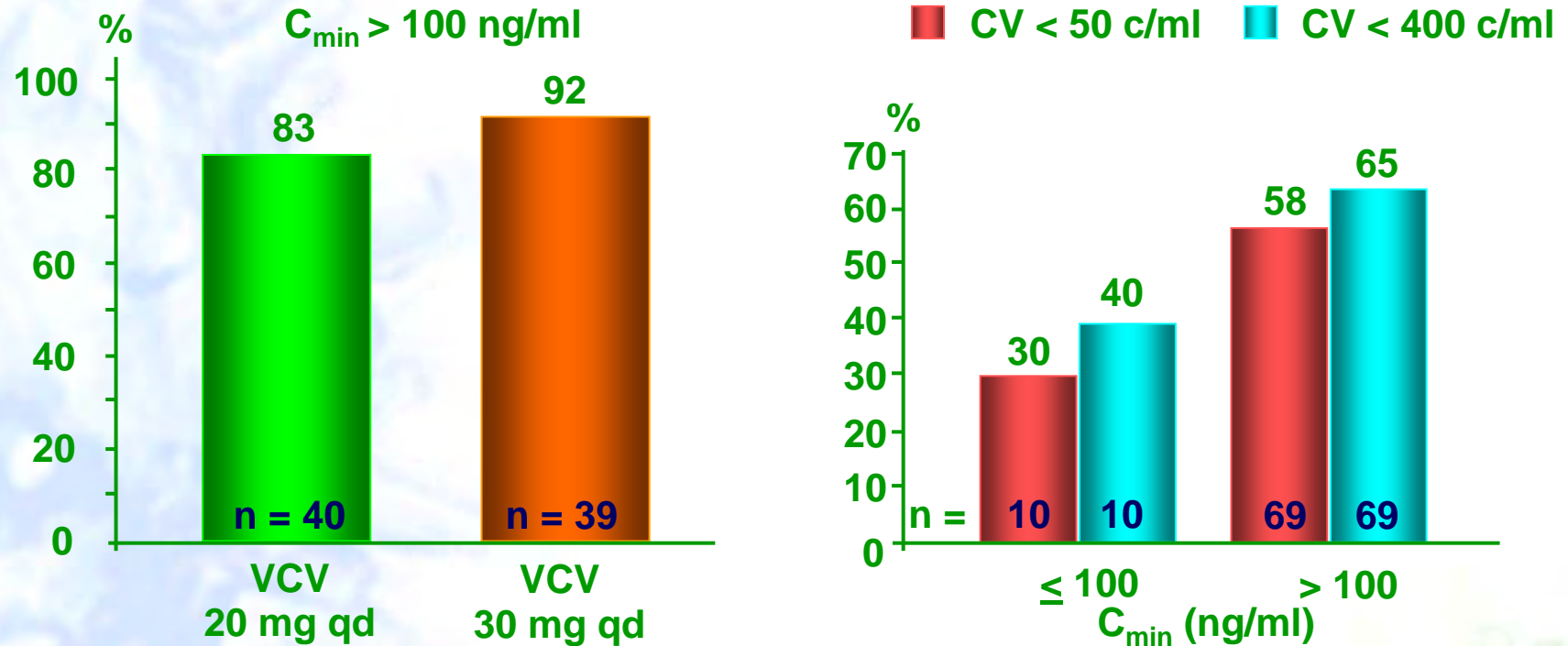


Relation entre C_{\min} et ASC de VCV



Essai VICTOR-E1 : vicriviroc 20 et 30 mg qd chez les pré-traités - Sous-étude PK (3)

Relation entre C_{min} et réponse virologique à S48



Conclusion :

- Une C_{min} de VCV > 100 ng/ml est un facteur prédictif de la réponse virologique à S48
- La dose de 30 mg de VCV paraît plus adaptée pour obtenir des C_{min} efficaces

Conclusion

- La dose optimale de maraviroc est de **300 mg en 2 prises par jour** : cette dose et les ajustements préconisés ont pour conséquences d'optimiser la PK du maraviroc et ainsi d'optimiser son efficacité et sa tolérance
- Cette dose doit être **réduite de moitié en association à des inhibiteurs de son métabolisme hépatique IP/r** (sauf TPV/r et FPV/r), et **doublée en association à des inducteurs** (EFV, ETR)
- L'absorption intestinale du maraviroc est indépendante de la présence d'aliments, si bien que **le maraviroc peut être administré indifféremment lors ou hors des repas**
- **L'intérêt du suivi thérapeutique sur la mesure des Cmin plasmatiques est supporté par sa valeur prédictive sur la réponse virologique**
- Les données préliminaires sur la pénétration du maraviroc dans le tractus génital féminin (et le LCR ?) suggèrent une efficacité dans les compartiments.