

Journées Scientifiques en Infectiologie - Jeudi 29 novembre 2012, Paris

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC
en vue de la rédaction d'une position d'experts

Aspects pharmacologiques des molécules anti-VHC



Caroline SOLAS
*Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie
CHU Timone, Marseille
CRO2, INSERM U911
Faculté de Pharmacie, Marseille*



Principales Caractéristiques PK

	TELAPREVIR	BOCEPREVIR
Métabolisme	CYP3A4/5	AKR1C2, 1C3 et CYP3A4/5
Transporteurs	P-gp	P-gp, non substrat OATP1B1
Inhibition CYP in vitro	CYP3A Pas d'effet sur CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6	CYP3A Pas d'effet sur CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1
Induction CYP in vitro	Faible inducteur sur CYP2C, 3A, 1A	Non inducteur sur CYP 1A2, 2B6, 2C8/9, 2C19, 3A
Inhibition transporteurs in vitro	P-gp	P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 Pas MRP2
Liaison protéique	59-76%	68-75%

Quelle place pour la pharmacologie ?

- Interactions médicamenteuses
- Existe t'-il une relation PK-PD ?
- Un STP peut il être une aide pour
 - optimiser de l'efficacité ?
 - prévenir et limiter les toxicités ?
 - l'observance ?

BOC et TPV sont **substrats CYP3A**

- BOC and TVR PK affected by CYP3A inhibitor (ketoconazole) and inducer (efavirenz)

	BOC			TVR		
	Cmax	AUC	Cmin	Cmax	AUC	Cmin
Ketoconazole ^a	1.41 ¹	2.31 ¹	NR	1.24 ²	1.62 ²	NR
Efavirenz ^b	0.92 ¹	0.81 ¹	0.56 ¹	0.91 ³	0.74 ³	0.53 ³

^a BOC: ketoconazole 400mg BID x 6 days, BOC single 400mg dose

TVR: ketoconazole single 400mg dose, TVR single 750mg dose

^b BOC: EFV 600mg QD x 16 days, BOC 800mg TID x 6 days

TVR: EFV 600mg QD x 20 days, TVR 750mg Q8H x 10 days

- AKR inhibitors, diflunisal¹ and ibuprofen⁴, do not increase BOC exposures

¹Kasserra C, et al. CROI 2011, Abstract 118, ²Garg V, et al. 6th IWCP Hepatitis Therapy, 2011, abstract PK-13, ³van Heeswijk R, 18th CROI 2011, abstract 119, ⁴boceprevir prescribing information

L'exposition plasmatique du BOC et TPV peut

- ⇒ **augmenter (risque toxique)** avec un inhibiteur du CYP3A
- ⇒ **diminuer (risque d'échappement)** avec un inducteur du CYP3A

BOC, TPV sont Inhibiteurs du CYP3A

Ciclosporine, Tacrolimus, Everolimus

CSA and TAC are CYP3A and P-gp substrates

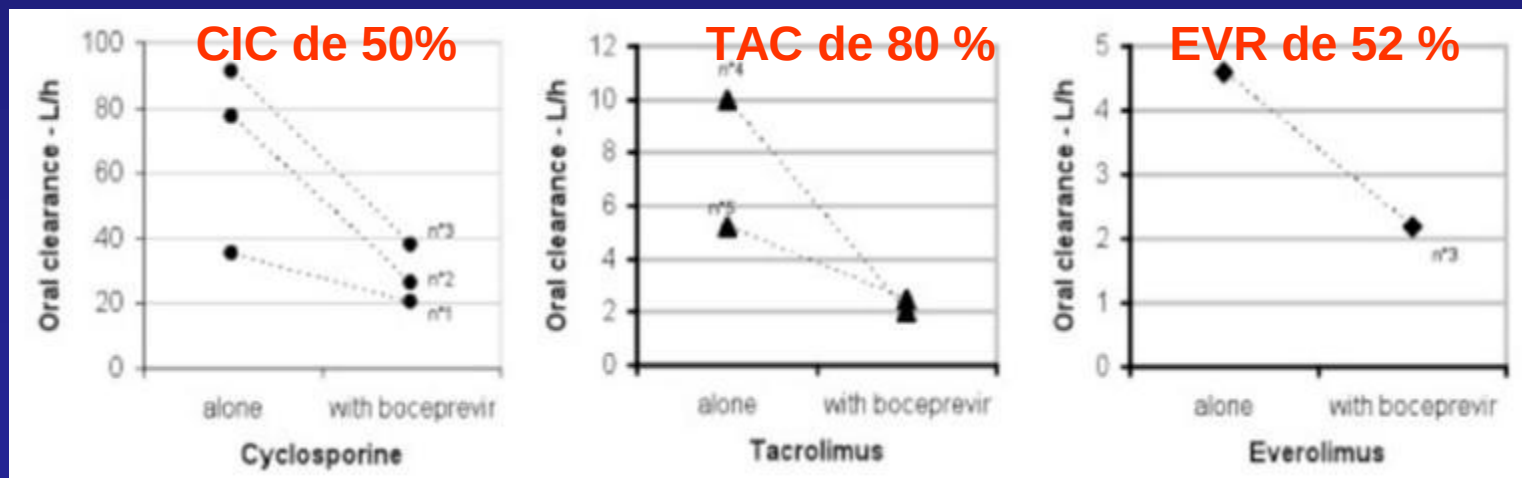
	Study Design	IS AUC GMR	IS Cmax GMR
CSA			
TVR ¹	CSA 100mg (n=10), CSA 10mg + TVR (n=9)	4.64*	1.32*
BOC ²	CSA 100mg (n=10), CSA 100mg+ BOC (n=10)	2.7	2.01
TAC			
TVR ¹	TAC 2mg (n=10), TAC 0.5mg + TVR (n=9)	70.3*	9.35*
BOC ²	TAC 0.5mg (n=12), TAC 0.5mg + TVR (n=12)	17.1	9.9

* dose normalized

⇒ Ajustement de dose

RECOMMANDE

BOC $\searrow$ clairance in vivo



avec un effet **inhibiteur plus puissant du TPV** sur CYP3A et P-gp

	Midazolam GMR		Atorvastatin GMR		Digoxin GMR	
	AUC	Cmax	AUC	Cmax	AUC	Cmax
BOC	$AUC_{12} = 5.3^1$	2.8^1	2.3^3	2.7^3	1.19	1.18
TVR	$AUC_{24} = 9.0^2$	2.9^2	7.9^4	10.6^4	1.9^2	1.5^2

¹BOC: midazolam single 4mg oral dose, BOC 800mg TID x 6 days

²TVR: midazolam single 2mg oral dose, TVR 750mg Q8H x 11 days,

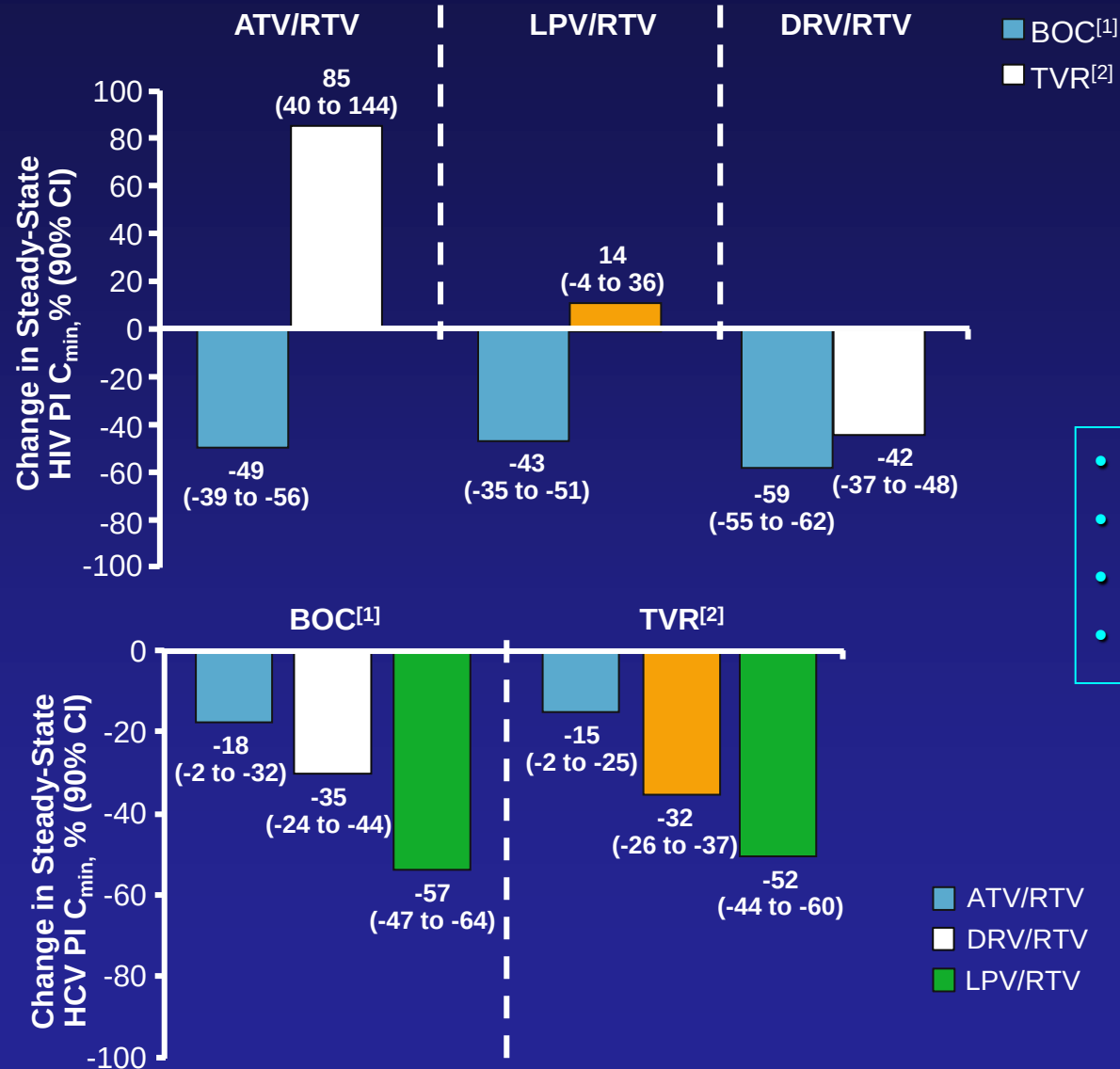
³40mg single dose

⁴20mg daily

des IM attendues qui se confirment

	Mechanism for Potential Interaction	Predicted	Observed
Ketoconazole	Inhibits CYP3A	↑HCV PI	↑HCV PI
Efavirenz	Induces CYP3A	↓HCV PI	↓HCV PI
Cyclosporine	CYP3A and P-gp substrate	↑CSA	↑CSA
Tacrolimus	CYP3A and P-gp substrate	↑TAC	↑TAC
Midazolam	Substrate for CYP3A	↑MDZ	↑MDZ
Atorvastatin	Substrate for CYP3A	↑ATORVA	↑ATORVA
Digoxin	Substrate for P-gp	↑DIG	↑DIG with TVR, BOC no data
Diflunisal	Inhibits AKR	↑BOC	↔BOC
Ibuprofen	Inhibits AKR	↑BOC	↔BOC
Raltegravir	Substrate for UGT1A1	↔RAL	↑RAL with TVR, ↔ RAL with BOC
Tenofovir	Not metabolized	↔TFV	↑ TFV Cmax with BOC, ↑TFV with TVR

Et d'autres moins ... effet **inducteur *in vivo*** avec les IP/r du VIH !



- Incohérent
- Inattendu
- Difficile à expliquer
- Probablement multifactoriel



Hypothèses: effet inducteur ?

- In vitro data suggest no CYP enzyme induction, no data on transporter induction
- But exposures of the following are reduced by BOC and TVR

	Escitalopram AUC	Ethinyl Estradiol AUC
Route of metabolism	CYP2C19, with a minor contribution by CYP3A4 and CYP2D6	CYP3A4 and CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19, CYP1A2 contribute to a lesser extent
BOC	↓ 21% ($t_{1/2}$ ↓ from 31 to 22 hrs) ¹	↓ 24% ³
TVR	↓ 35% ²	↓ 28% ⁴

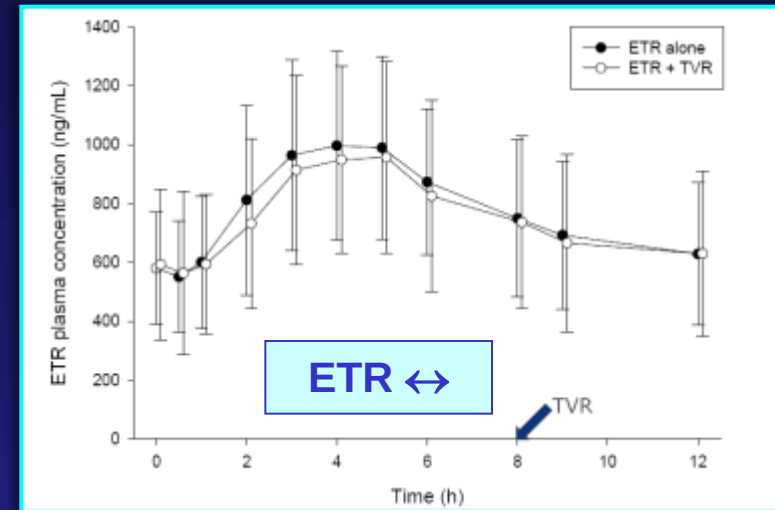
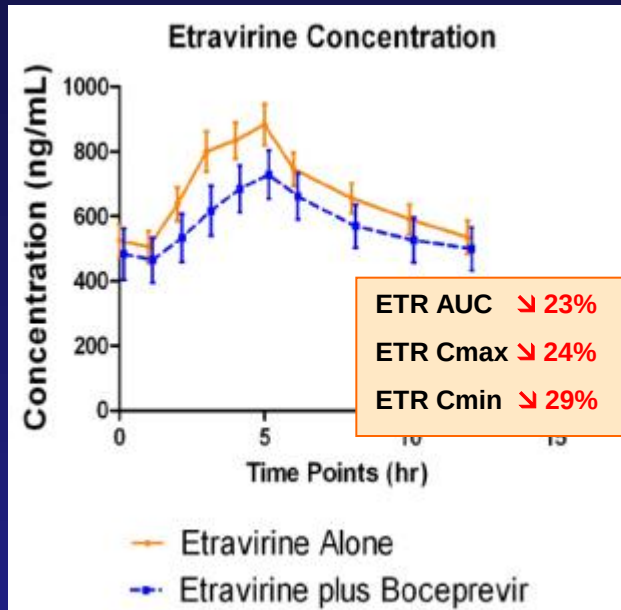
^{2,3,4} half-life not reported

!! Induction enzymatique in vitro peut être masquée par un effet inhibiteur
⇒ effet inducteur sur **ARNm**

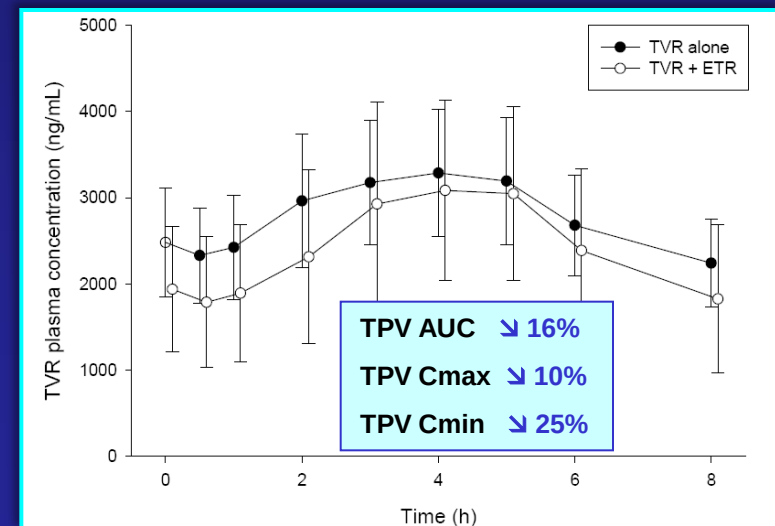
¹Hulskotte EGJ, HepDART 2011; ²van Heeswijk R, 5th IWCP Hepatitis Therapy 2010, Abs.12

³Kassera C, CROI 2011. Abs 118; ⁴Garg V. J Clin Pharm 2011

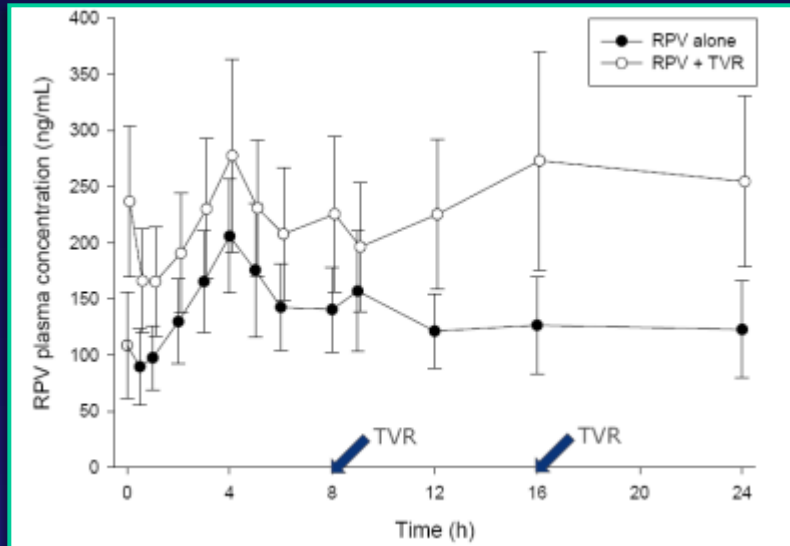
Association possible avec ETRAVIRINE



	Mean (CV%)		
	AUC _(0,1) (ng*h/mL)	C _{max} (ng/mL)	C ₈ (ng/mL)
BOC	4601 (47%)	BOC $\leftrightarrow$	106 (64%)
BOC + ETV	5047 (30%)		94 (98%)
GMR (BOC + ETV vs. BOC)	1.10	1.10	0.88
Percent Change	$\uparrow$ 10%	$\uparrow$ 10%	$\downarrow$ 12%
90% CI	0.94-1.28	0.94-1.29	0.66-1.17



Et aussi Rilpivirine + TPV



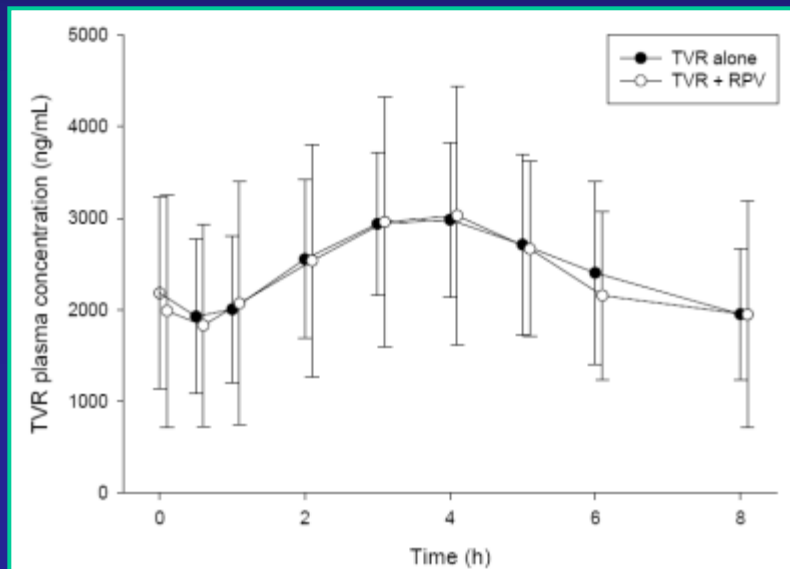
AUC $\nearrow$ 79 % ~ x1.8

Cmax $\nearrow$ 47 % ~ x1.5

Cmin $\nearrow$ 89 %



- Augmentation exposition RPV non relevant sur l'intervalle QT
- Pas d'ajustement recommandé



En résumé ... à ce jour!

ARV et IP VHC

BOCEPREVIR

- **Autorisé (data disponible):**
 - TDF
 - RAL
 - ATV/r (STP++)
 - ETR
- **Non recommandé (data disponible):**
 - LPV/r, DRV/r
 - EFV
- **A priori possible :**
 - NRTI, T20
 - MVC, RPV (STP++)

TELAPREVIR

- **Autorisé (data disponible):**
 - TDF
 - Raltegravir
 - ATV/r
 - EFV + TVR 1125 mg bid
 - ETR, RPV
- **Non recommandé (data disponible):**
 - DRV/r, LPV/r, FAPV/r
- **A priori possible:**
 - NRTI, T20
 - MVC (STP++)

Recommendation EMA : Bocéprevir et ATV/r



16 February 2012
EMA/CHMP/117973/2012
EMA/H/C/002332/II/0004

What are the recommendations for prescribers?

- Doctors treating patients for hepatitis C and HIV should be aware that concentrations of ritonavir-boosted HIV protease inhibitors are reduced when given with Victrelis, which could reduce their effectiveness. Concentrations of Victrelis are reduced when given with ritonavir-boosted darunavir or lopinavir, which could reduce its effectiveness.
- Doctors should not co-administer Victrelis with ritonavir-boosted darunavir or lopinavir. Co-administration with ritonavir-boosted atazanavir may be considered on a case-by-case basis if deemed necessary in patients with suppressed HIV viral loads and with an HIV strain without any suspected resistance to the HIV regimen. Increased clinical and laboratory monitoring is warranted.

Gestion des Interactions

- Impact sur AVD (BOC, TPV)
 - Perte d'efficacité avec les **inducteurs puissants** (CI): *rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, St John's wort*
 - Augmentation de la toxicité avec les **inhibiteurs puissants** : *azolés, C/C, ...*
⇒ adaptation de dose, monitoring clinique et STP++
- Impact sur la molécule associée:
 - CI ou non
 - Soit alternative
 - Soit monitoring clinique ± adaptation de dose ± STP

www.thériaque.org
www.hep-druginteractions.org
www.hiv-druginteractions.org
RCP, Pharmacologue référent !!!

Quelques exemples d'associations sous **haute surveillance**

Molécules	Recommandations
Immunosuppresseur	ajustement dose IS avec STP ++
Antifongiques	- < 200mg/j de fluconazole et itraconazole - voriconazole et posaconazole: STP ++
Clarythromycine	monitoring ECG++ alternative par azithromycine ++
Corticoïdes inhalés	alternative béclo méthasone (éviter fluticasone/budenoside)
Methadone	monitoring clinique ++, alternative par buprenorphine
Antidépresseurs Escitalopram Autres	Monitoring clinique ± adaptation de dose; préférer BOC à TPV Peu de données : risque potentiel d'↗ ou ↘ les concentrations
Midazolam IV	réduction de dose de 50%
Statines	alternative pravastatine ou BOC+atorvastatine à 10mg (<20mg/j) ou arrêt temporaire

Quel impact sur le VHC ?

Relation PK-PD

- Télaprévir:

- **Cmin**, facteur **prédictif de la réponse virologique** durant la 2^{ème} phase de décroissance virale

⇒ **Cmin > 1000 ng/ml** ($CI_{99} = 1093$ ng/ml)

En pratique: Cmin ~ 1100-2690 ng/ml (moyenne: 2030 ng/ml) >> CI_{99}

- 74% RVS (phase 2) VIH-VHC avec ATV/r et EFV: **exposition OK**

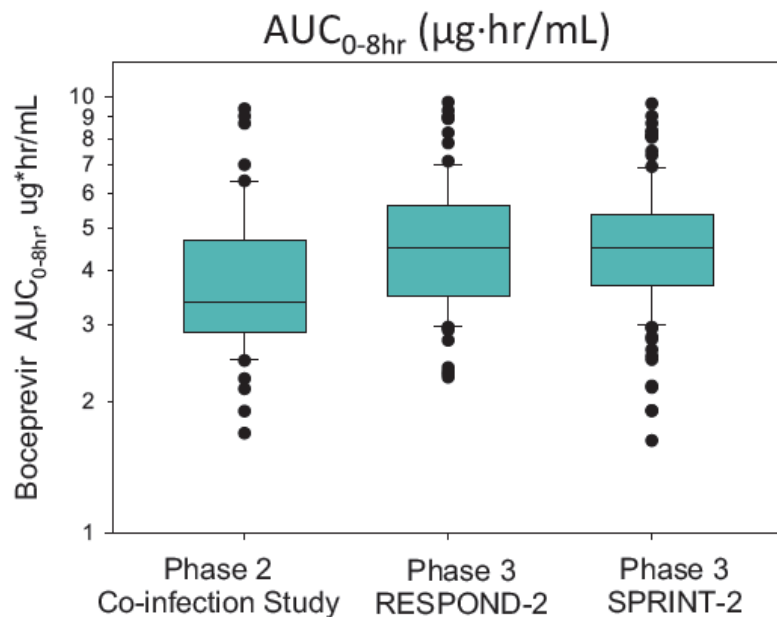
- Bocéprévir :

- Corrélation **diminution ARN-VHC et Cmin BOC** phase I monothérapie

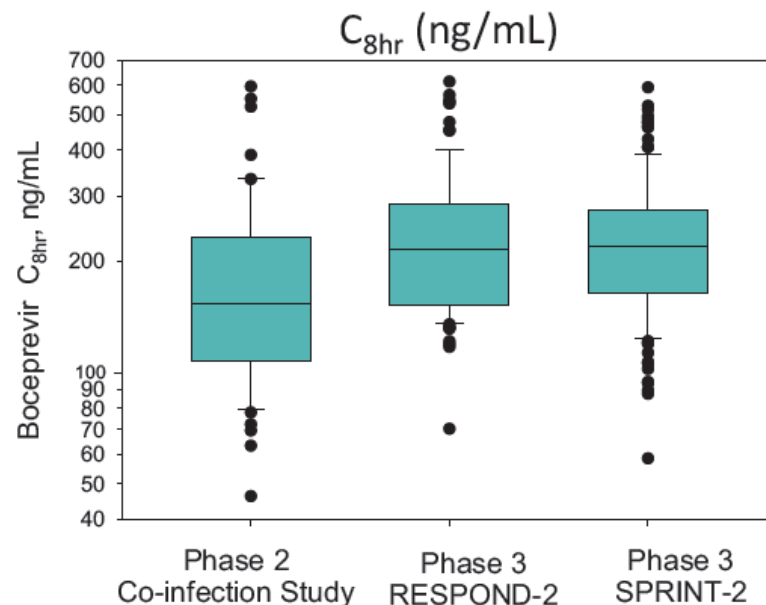
- Exposition BOC **non corrélée** à l'incidence de l'**anémie**

- 61% RVS₁₂ (phase 2) VIH-VHC avec IP/r non recommandé

Exposition BOC **plus faible** chez les co-infectés **VIH-VHC**



Study	N	Geometric Mean	%CV
Co-infection	51	3.67	40
RESPOND-2	84	4.55	34
SPRINT-2	125	4.52	33

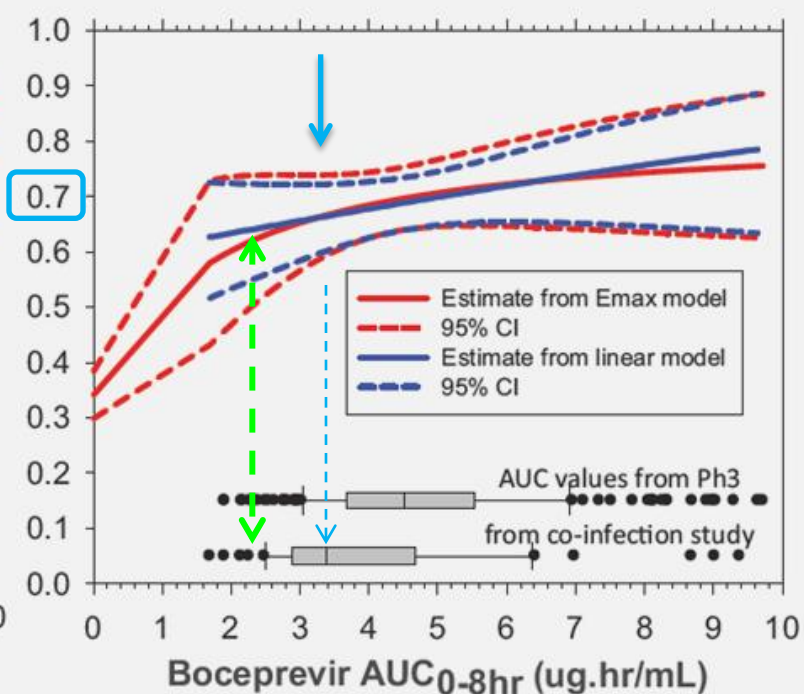
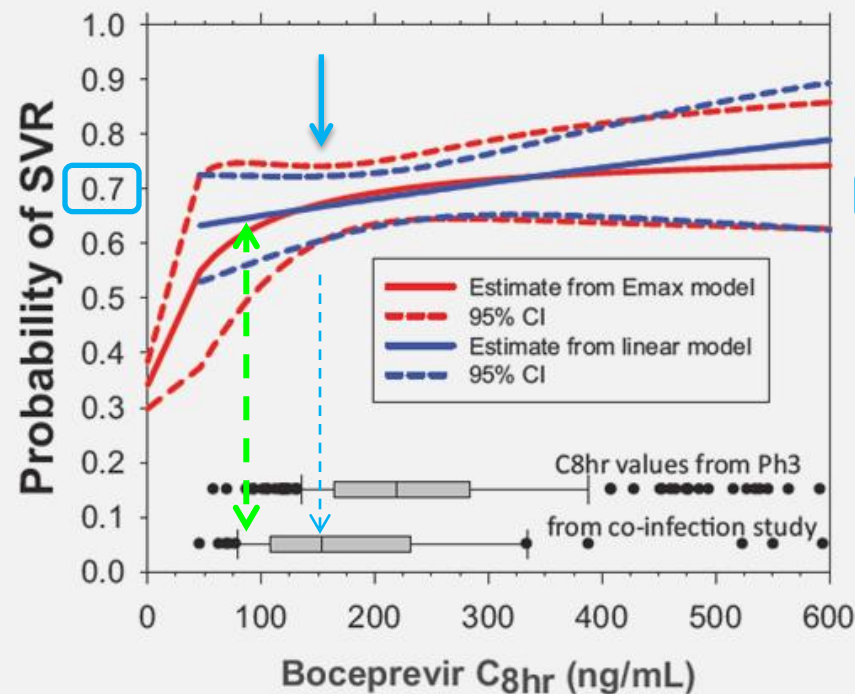


Study	N	Geometric Mean	%CV
Co-infection	51	160	60
RESPOND-2	84	223	45
SPRINT-2	125	218	45

Incidence de l'anémie associée à l'exposition du Bocéprevir ... mais impact de l'exposition de la RBV non pris en compte

Co-infection Study Polled with Phase 3 Studies (Boceprevir Arms Only)				
SVR	178/258	AUC _{0-8hr}	1.21 (0.88, 1.67)	0.247
SVR	178/258	C _{8hr}	1.19 (0.88, 1.62)	0.267
Anemia	136/260	AUC _{0-8hr}	1.52 (1.12, 2.07)	0.007
Anemia	136/260	C _{8hr}	1.44 (1.08, 1.92)	0.012
Severe Anemia	23/260	AUC _{0-8hr}	1.01 (0.61, 1.67)	0.979
Severe Anemia	23/260	C _{8hr}	1.04 (0.65, 1.64)	0.878
Odds ratio reflects the fold change in odds of event occurring going from the 25th to 75th percentile of the boceprevir PK parameter				

Relation exposition-réponse Bocéprevir : **OUI**
... mais pas de facteur prédictif significatif dans les phases 2/3 du
fait d'une **exposition optimale** chez les patients



Quel Impact sur le VHC

- Exposition **optimale** des AVD
- **Marge thérapeutique 'peu étroite'** : des variations minimales ou modérées de l'exposition semblent a priori ne pas impacter la réponse
- Seule une diminution très importante de l'exposition (**$\searrow$ >50-80% AUC ou Cmin**) pourrait affecter la réponse antivirale des anti-VHC
 - inducteurs puissants: **Rifampicine**
 - AUC $\searrow$ de 57% (BOC) et 52% (TPV) avec **LPV/r**

Quel impact sur
le VIH ?

le VIH ?
Sécheresses

Impact sur le VIH

- Peu d'échec VIH dans les essais phase 2
 - effectif trop faible, manque de puissance
 - patients peu expérimentés: réduction de l'exposition non significative ?
- Activité anti-VIH de l'INF ?
- **Durée du traitement et barrière génétique élevée des IP ?**
 - Exposition sub-optimale sur une durée probablement pas suffisamment longue pour impacter l'efficacité antivirale des IP
 - Mutations à l'échec post-ttmt ?
- Impact probablement
 - **faible chez le patient naïf** ou peu expérimenté
 - **à considérer chez le pré-traité !**

À propos d'un cas

- F, VIH-VHC, cirrhose Child-Pugh A
 - Traité par TVD + RAL , CV<40, 800-1000 T4
- Boceprevir-Peg-IFN-RBV pour 48S, J0= 02/03/2012
 - Troubles digestifs et élévation des TG, 1 mois après l'intro. du BOC

	BOC Cmin <i>ng/ml</i>	BOC, mg	RBV Cmin <i>µg/ml</i>	RBV, mg	CV VHC
S4	107	800x3	1.1	400/600 ⇒ ↗ 600x2	
S8	275	800x3 ⇒ ↘ 600x3	2.6	600x2	<12
S12	144	600x3	6.8	600x2 ⇒ ↘ 400x2	<12
S16	89	600x3	3.7	400x2	<12
S28					<12

En conclusion, la pharmacologie ...

- Permet d'évaluer et de gérer les interactions médicamenteuses
- Permet d'évaluer les relations PK-PD et d'appréhender l'impact de ces interactions sur l'efficacité et/ou la tolérance
- La mise en place d'un STP peut être utile dans certaines situations:
 - Suspicion de non observance
 - Gestion de certaines IM et si IM non connue
 - Gestion des effets secondaires : anémie et adaptation ?
 - Gestion des IM avec les ARV:
 - Adaptation des posologies
 - Évaluation du bénéfice-risque d'une situation « non recommandée »

Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC en vue de la rédaction d'une position d'experts

*Journées Scientifiques en Infectiologie
Jeudi 29 novembre 2012, Paris*

