

Bio-equivalentie van een vermalen tablet elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir (Stribild) in combinatie met een gestandaardiseerd ontbijt of sondevoeding

Mieke Jongbloed-de Hoon ^{ab*}, Angela Colbers ^a, Kirsten Velthoven-Graafland ^a, Marjolijn Duisenberg-van Essenberg ^b, Martine Kruijssen ^a, Evertine Abbink ^c, Reinout van Crevel ^a en David Burger ^a

^a Radboudumc, Nijmegen.

^b Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg.

^c Clinical Research Centre Nijmegen, Nijmegen.

* Correspondentie: M.deHoon@etz.nl.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van M. Jongbloed-de Hoon.

Dit artikel is een vertaling van: Jongbloed-de Hoon M, Colbers A, Velthoven-Graafland K, Duisenberg-van Essenberg M, Kruijssen M, Abbink E, van Crevel R, Burger D. Brief report: Pharmacokinetics of crushed elvitegravir combination tablet given with or without enteral nutrition. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 Apr 15;74(5):571-574.

Citeer als: Jongbloed-de Hoon M, Colbers A, Velthoven-Graafland K, Duisenberg-van Essenberg M, Kruijssen M, Abbink E, van Crevel R, Burger D. Bio-equivalentie van een vermalen tablet elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir (Stribild) in combinatie met een gestandaardiseerd ontbijt of sondevoeding. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2017;2:a1651.

Kernpunten

- Van het combinatiepreparaat elvitegravir + cobicistat + emtricitabine + tenofovir (Stribild) vergeleken we de farmacokinetiek van een hele tablet plus ontbijt, een vermalen tablet plus ontbijt en een vermalen tablet plus sondevoeding.
- AUC_{0-32} na een vermalen tablet Stribild plus ontbijt en na een hele tablet Stribild plus ontbijt zijn bio-equivalent.
- Voor de C_{max} is bio-equivalentie van deze twee toedieningen niet aangetoond, maar de afwijking in C_{max} is niet klinisch relevant.
- Vermalen Stribild plus sondevoeding en een hele tablet Stribild plus ontbijt zijn bio-equivalent.

ABSTRACT

Pharmacokinetics of crushed elvitegravir combination tablet given with or without enteral nutrition

We investigated whether a fixed-dose combination tablet of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir disoproxil (Stribild) can be crushed and combined with enteral nutrition without influencing pharmacokinetics. This was an open-label, 3-period, single-dose, randomized, crossover trial in 24 healthy volunteers. Subjects received Stribild whole tablet with breakfast (reference), crushed/suspended Stribild + breakfast, crushed/suspended Stribild + enteral nutrition. Crushed/suspended Stribild + enteral nutrition was bioequivalent (90% confidence interval between 80% and 125%) with a whole Stribild tablet. Crushed/suspended Stribild + breakfast showed bioequivalence for the area under the curve (AUC_{0-32}), but not for maximum concentration (C_{max}) (considered not clinically relevant). Patients with swallowing difficulties or an enteral feeding tube can use crushed and suspended Stribild tablets.

Inleiding

Elvitegravir is een HIV-1-integraseremmer welke in Nederland beschikbaar is als combinatiepreparaat (Stribild) met de booster cobicistat en nucleoside reversetranscriptaseremmers tenofovir disoproxil en emtricitabine. Patiënten met slikproblemen en patiënten met een sonde ondervinden hinder bij het innemen van Stribild wegens de grootte van de tablet. Het vermalen van tabletten kan invloed hebben op de farmacokinetiek, wat kan leiden tot ongewenst hogere of lagere blootstelling, zoals is aangetoond voor het antiretrovirale middel lopinavir + ritonavir [1].

Een bijkomend probleem is dat kationen zoals Ca^{2+} binden aan elvitegravir en absorptie verminderen. Sondevoeding bevat veel calcium en het toedienen van een vermalen tablet via sondevoeding kan dan ook leiden tot lagere blootstelling aan elvitegravir [2, 3].

Er zijn momenteel geen gegevens over het vermalen van Stribild of de invloed van sondevoeding op de

absorptie van (vermalen) elvitegravir. Daarom wordt het vermalen van Stribild afgeraden [4]. Het doel van dit onderzoek is het bestuderen van de bio-equivalentie van een vermalen tablet Stribild in combinatie met ontbijt of sondevoeding ten opzichte van de hele tablet met ontbijt.

Methoden

Dit open-label, single-dose, gerandomiseerd, cross-over, fase-I-onderzoek met drie periodes werd uitgevoerd bij 24 gezonde vrijwilligers. Het onderzoek is goedgekeurd door de CMO regio Arnhem-Nijmegen.

Proefpersonen kregen in willekeurige volgorde drie verschillende behandelingen, met een *washout*-periode van zeven dagen. De referentiebehandeling bestond uit een hele tablet Stribild ingenomen met een gestandaardiseerd ontbijt (circa 350 kCal). Interventie I bestond uit een vermalen en opgeloste tablet Stribild met hetzelfde ontbijt. Interventie II bestond uit een vermalen en opgeloste tablet Stribild samen met 350 ml sondevoeding (Nutrison 350 kCal).

Een farmacokinetische curve werd bepaald gedurende 32 uur na inname ($t = 0$ [voor inname], 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 6, 8, 10, 12, 24 en 32 uur). Om bio-equivalentie aan te tonen tussen de twee verschillende interventies en de referentiebehandeling werden de verhoudingen van de meetkundig gemiddelden (*geometric mean ratio*; GMR) en het bijbehorende 90%-betrouwbaarheidsinterval bepaald voor de AUC en de C_{\max} door middel van WinNonlin. Conform de *EMA Guideline on the investigation of bioequivalence* [5] kunnen twee behandelingen als bio-equivalent worden beschouwd als na toediening van een enkele dosis het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de GMR's van AUC_{0-t} en C_{\max} tussen 80 en 125% liggen. Daarnaast werden de veiligheid en de verdraagbaarheid van een enkele dosis Stribild onderzocht.

Resultaten

In dit onderzoek werden 24 gezonde vrijwilligers geïnccludeerd, 12 mannen en 12 vrouwen, waarvan 23 kaukasisch en één van gemengde afkomst. De mediane leeftijd was 37 jaar (spreiding 20-54) en de mediane *body mass index* (BMI) 23,8 kg/m² (spreiding 19-29). Alle proefpersonen hebben het onderzoek volledig doorlopen. In tabel 1 zijn de farmacokinetische parameters van alle middelen weergegeven en de GMR's van de interventies I en II versus de referentiebehandeling.

Voor interventie I (vermalen tablet met ontbijt) is te zien dat deze op basis van de AUC_{0-32} bio-equivalent is aan de referentiebehandeling, aangezien de betrouwbaarheidsintervallen van alle middelen tussen 80 en 125% vallen. Voor de C_{\max} van interventie I kan geen bio-equivalentie met de referentiebehandeling aangetoond worden voor elvitegravir, cobicistat en tenofovir. Het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de C_{\max} van elvitegravir ligt met 105-127% gedeeltelijk buiten de gestelde eis van 80-125%. Voor

cobicistat en tenofovir ligt het 90%-betrouwbaarheidsinterval van de C_{\max} met respectievelijk 76-91% en 71-92% gedeeltelijk onder de gestelde eisen.

In tabel 1 is tevens te zien dat voor interventie II (vermalen tablet met sondevoeding) ten opzichte van de referentiebehandelingen alle betrouwbaarheidsintervallen tussen 80 en 125% vallen. Dit betekent dat voor zowel elvitegravir, cobicistat, tenofovir als emtricitabine de AUC_{0-32} en de C_{\max} van een vermalen tablet gecombineerd met sondevoeding bio-equivalent zijn aan de hele tablet gecombineerd met ontbijt.

Tijdens het onderzoek zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen. In totaal zijn 89 bijwerkingen gemeld, waarvan 7 volgens de onderzoeksarts gerelateerd aan Stribild, dit waren allemaal klachten over de slechte smaak van de vermalen tablet. Daarnaast waren er 2 bijwerkingen die waarschijnlijk veroorzaakt waren door de inname van Stribild, dit betrof één melding van diarree en één verhoogde amylasewaarde.

Beschouwing

Interventie I is op basis van de AUC_{0-32} bio-equivalent aan de referentiebehandeling. Echter de betrouwbaarheidsintervallen van de C_{\max} van elvitegravir, cobicistat en tenofovir vallen buiten de grenswaarden van 80-125%, waardoor bio-equivalentie van interventie I aan de referentiebehandeling formeel niet aangetoond kan worden. Interventie II is wel geheel bio-equivalent aan de referentiebehandeling.

Onze gegevens laten zien dat het innemen van een vermalen tablet Stribild met ontbijt geen invloed heeft op de totale opname, maar wel op de C_{\max} . De C_{\max} van elvitegravir is na inname van een vermalen tablet Stribild in combinatie met ontbijt hoger dan na inname van een hele tablet in combinatie met ontbijt, wat een verhoogde kans op toxiciteit geeft. Voor tenofovir is de C_{\max} na inname van een vermalen tablet Stribild in combinatie met ontbijt lager dan na inname van een hele tablet, wat zou kunnen leiden tot resistentie. De afwijkingen in C_{\max} zijn echter niet groot: +16% bij elvitegravir, -16% bij cobicistat en -18% bij tenofovir. Deze afwijkingen van de C_{\max} beschouwen wij als niet klinisch relevant aangezien de interpatiëntvariatie veel groter is [3, 6]. De spiegel tenofovir die bereikt wordt met Stribild ligt ruim boven de minimale effectieve concentratie, dus ongeveer 20% daling van de C_{\max} zal niet leiden tot subtherapeutische spiegels. Daarnaast wordt het antivirale effect voornamelijk bereikt op basis van een voldoende hoge C_{\min} . De AUC, welke bio-equivalent is, is sterker gecorreleerd met de C_{\min} dan met de C_{\max} . Op basis van de in deze studie gevonden gegevens kan geconcludeerd worden dat het niet bio-equivalent zijn van de C_{\max} van elvitegravir, cobicistat en tenofovir niet klinisch relevant is.

Inname van een vermalen tablet Stribild in combinatie met sondevoeding is bio-equivalent aan inname van een hele tablet Stribild in combinatie met ontbijt. Naast

Tabel 1 Farmacokinetische parameters van referentie- en interventiebehandelingen

Farmacon	Parameter	Referentie*†	Interventie I*‡	Interventie II*§	Interventie I t.o.v. referentie	Interventie II t.o.v. referentie
Elvitegravir	AUC ₀₋₃₂ (h·mg/L)	17,27 (37%)	18,83 (30%)	18,02 (31%)	109,0 (99-120)	104,3 (95-114)
	AUC _{0-∞} (h·mg/L)	17,84 (38%)	19,56 (32%)	18,85 (32%)	109,6 (100-120)	105,6 (96-116)
	extrapolatie (%)	2,31 (94%)	2,18 (136%)	2,71 (134%)		
	C _{max} (mg/L)	1,40 (32%)	1,62 (31%)	1,47 (31%)	115,8 (105-127)	104,5 (95-115)
	t _{max} (h)	3,75 (1,00-6,03)	6,00 (3,00-6,28)	4,00 (1,52-10,00)		
Cobicistat	t _{1/2} (h)	5,76 (28%)	5,68 (32%)	6,10 (36%)		
	AUC ₀₋₃₂ (h·mg/L)	5,88 (39%)	5,26 (43%)	6,02 (34%)	89,4 (82-97)	102,4 (94-111)
	AUC _{0-∞} (h·mg/L)	5,98 (38%)	5,35 (42%)	6,11 (34%)	89,4 (82-97)	102,2 (94-111)
	extrapolatie (%)	1,50 (56%)	1,52 (51%)	1,34 (47%)		
	C _{max} (mg/L)	0,87 (37%)	0,73 (29%)	0,88 (27%)	83,3 (76-91)	100,9 (92-111)
Tenofovir	t _{max} (h)	2,25 (1,00-6,00)	3,25 (2,00-4,00)	3,00 (2,00-6,00)		
	t _{1/2} (h)	4,15 (24%)	3,76 (25%)	3,77 (22%)		
	AUC ₀₋₃₂ (h·mg/L)	2,76 (27%)	2,67 (24%)	2,78 (22%)	96,7 (91-103)	100,7 (95-107)
	AUC _{0-∞} (h·mg/L)	3,61 (31%)	3,59 (24%)	3,77 (23%)	99,5 (92-107)	104,6 (97-113)
	extrapolatie (%)	21,72 (40%)	24,27 (24%)	24,87 (25%)		
Emtricitabine	C _{max} (mg/L)	0,45 (35%)	0,37 (29%)	0,43 (27%)	81,0 (71-92)	94,2 (83-107)
	t _{max} (h)	1,28 (0,53-3,00)	1,00 (0,50-2,00)	1,76 (1,50-2,50)		
	t _{1/2} (h)	15,98 (29%)	17,23 (22%)	17,12 (24%)		
	AUC ₀₋₃₂ (h·mg/L)	11,58 (18%)	11,47 (15%)	11,65 (15%)	99,1 (95-103)	100,6 (97-105)
	AUC _{0-∞} (h·mg/L)	11,79 (18%)	11,69 (15%)	11,88 (15%)	99,1 (95-103)	100,8 (97-105)
	extrapolatie (%)	1,55 (58%)	1,63 (54%)	1,68 (61%)		
	C _{max} (mg/L)	2,30 (22%)	2,07 (16%)	2,25 (15%)	89,9 (83-97)	97,6 (91-105)
	t _{max} (h)	1,51 (1,00-3,50)	1,50 (0,97-2,50)	2,00 (1,50-3,53)		
	t _{1/2} (h)	6,24 (19%)	6,30 (19%)	6,15 (18%)		

* AUC₀₋₃₂, AUC_{0-∞}, extrapolatiepercentage, C_{max} en t_{1/2} zijn weergegeven als geometrisch gemiddelde met de variatiecoëfficiënt in %; t_{max} is weergegeven als mediaan en spreiding.

† Gestandaardiseerd ontbijt (351-361 kCal) gevolgd door een hele tablet Stribild.

‡ Gestandaardiseerd ontbijt gevolgd door een vermalen en opgeloste tablet Stribild.

§ 350 ml sondevoeding (350 kCal) gevolgd door een vermalen en opgeloste tablet Stribild.

|| Verhouding van meetkundige gemiddelden met 90%-betrouwbaarheidsinterval.

een mogelijk effect van het vermalen zou er ook nog een interactie kunnen plaatsvinden tussen de kationen uit de sondevoeding en de tablet Stribild, waardoor de opname van elvitegravir vermindert. Dit blijkt echter niet het geval; een mogelijke verklaring is dat de concentratie kationen in de sondevoeding te laag is om een relevante binding aan elvitegravir te veroorzaken. Er zijn voor zover ons bekend geen gegevens van een eventuele interactie tussen sondevoeding en andere integraseremmers zoals raltegravir en dolutegravir.

Voor het aantonen van bio-equivalentie moeten metingen verricht zijn die ten minste 80% van de AUC_{0-∞} bestrijken (minder dan 20% mag worden geëxtrapoléerd). De curves zijn geëxtrapoléerd vanaf de laatst meetbare concentratie, met behulp van de hellingscoëfficiënt van de curve. De extrapolatie is gedaan op de loggetransformeerde concentraties in WinNonlin. In tabel 1 is te zien dat voor

tenofovir 22, 24 en 25% van de AUC_{0-∞} curve geëxtrapoléerd is. Daarmee voldoet tenofovir formeel niet aan de eisen voor bio-equivalentiebepaling.

Echter, er wordt wel voldaan aan de andere twee voorwaarden voor het bepalen van bio-equivalentie. Zo bevat de curve telkens minstens drie meetmomenten in de terminale log-lineaire fase en is de gevonden t_{1/2} voor tenofovir met circa 17 uur gelijk aan waarden uit de literatuur, welke variëren van 12 tot 18 uur. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat de AUC binnen de eisen voor bio-equivalentie valt [4].

Geconcludeerd kan worden dat inname van een vermalen en opgeloste tablet Stribild in combinatie met sondevoeding bio-equivalent is aan inname van een hele tablet Stribild gecombineerd met een gestandaardiseerd ontbijt. Daarnaast kan geconcludeerd worden dat bio-equivalentie

tussen een vermalen en opgeloste tablet Stribild in combinatie met een gestandaardiseerd ontbijt en een hele tablet Stribild gecombineerd met een gestandaardiseerd ontbijt is aangetoond op basis van AUC_{0-32} maar niet op basis van C_{max} . Echter deze afwijking in C_{max} is niet klinisch relevant. Inname van een eenmalige gift Stribild is in dit onderzoek veilig gebleken. Concluderend: als patiënten slikproblemen of een sonde hebben kan Stribild vermalen worden. ■

Literatuur

1. Best BM, Capparelli EV, Diep H, et al. Pharmacokinetics of lopinavir/ritonavir crushed versus whole tablets in children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Dec 1;58(4):385-91.
2. Ramanathan S, Mathias A, Wei X, et al. Pharmacokinetics of once-daily boosted elvitegravir when administered in combination with acid-reducing agents. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013 Sep 1;64(1):45-50.
3. Shiomi M, Matsuki S, Ikeda A, et al. Effects of a protein-rich drink or a standard meal on the pharmacokinetics of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine and tenofovir in healthy Japanese male subjects: a randomized, three-way crossover study. *J Clin Pharmacol.* 2014 Jun;54(6):640-8.
4. Samenvatting van de productkenmerken Stribild. Cambridge: Gilead Sciences International; 2013 mei 24 [geraadpleegd 2014 jan 9]. http://www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002574/WC500144272.pdf.
5. Committee for medicinal products for human use. Guideline on the investigation of bioequivalence. London: European Medicines Agency; 2010 jan 20 [geraadpleegd 2017 apr 28]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf.
6. German P, Warren D, West S, Hui J, Kearney BP. Pharmacokinetics and bioavailability of an integrase and novel pharmacoenhancer-containing single-tablet fixed-dose combination regimen for the treatment of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010 Nov;55(3):323-9.