

Elbasvir/grazoprevir tablet mag worden vermalen

Daniëlle W.M. Jacobs-Pijnenburg ^{a*}, Minou van Seyen ^b, Evertine J. Abbink ^c, Angela Colbers ^a, Joost P.H. Drenth ^d en David M. Burger ^a

^a Afdeling Apotheek, Radboudumc & Radboud Institute for Health Sciences, Nijmegen.

^b Afdeling Apotheek, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's-Hertogenbosch.

^c Clinical Research Centre Nijmegen.

^d Afdeling Maag-Darm-Leverziekten, Radboudumc, Nijmegen.

* Correspondentie: d.w.m.pijnenburg@gmail.com.

Medicatie voor dit onderzoek werd gedoneerd door Merck Sharp & Dohme.

David Burger heeft subsidies ontvangen van en heeft opgetreden in adviesraden voor Merck Sharp & Dohme.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Pijnenburg DWM, van Seyen M, Abbink EJ, Colbers A, Drenth JPH, Burger DM. Pharmacokinetic similarity demonstrated after crushing of the elbasvir/grazoprevir fixed-dose combination tablet for HCV infection. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Sep 1;75(9):2661-2665.

Citeer als: Jacobs-Pijnenburg DWM, van Seyen M, Abbink EJ, Colbers A, Drenth JPH, Burger DM. Elbasvir/grazoprevir tablet mag worden vermalen. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2022;7:a1760.

KERNPUNTEN

- Het vinden van een geschikte behandeling voor chronische hepatitis C (HCV)-patiënten met slikstoornissen is een grote uitdaging.
- Het vermalen van HCV-medicatie kan leiden tot een veranderde farmacokinetiek en wordt daarom afgeraden indien gegevens hierover ontbreken.
- Het vermalen van elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) tablet had geen invloed op de totale blootstelling (*area under the curve* [AUC]) en farmacokinetische gelijkwaardigheid is daarmee aangetoond.
- Voor patiënten met slikstoornissen of een sonde is behandeling met een vermalen EBR/GZR-tablet geschikt.

INLEIDING

Wereldwijd lijden ongeveer 71 miljoen mensen aan een chronische hepatitis C-virus (HCV)-infectie. Dit is één van de belangrijkste oorzaken van chronische leverziekte. Onbehandeld kan chronische HCV leiden tot leverdecompensatie, hepatocellulair carcinoom en overlijden. Met de komst van de direct werkende antivirale middelen (*direct acting antivirals*, DAA's) is chronische HCV een behandelbare ziekte geworden met een slagingspercentage van meer dan 90% [1].

Het vinden van een geschikte behandeling voor HCV-patiënten met slikstoornissen is een grote uitdaging. Naar schatting heeft 10-40% van de volwassenen in de algehele populatie moeite met het slikken van vaste orale medicatie [2-5]. Incidenteel is toediening via een sonde nodig. In de praktijk worden DAA's regelmatig vermalen ingenomen zonder dat bekend is of dit de farmacokinetiek (PK) beïnvloedt. Het onderzoek van Oberoi et al. toonde aan dat het vermalen van glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB)-tabletten resulteerde in een significant lagere plasmaconcentratie-tijdcurve ($AUC_{0-\infty}$) voor GLE (36%) en een hogere $AUC_{0-\infty}$ voor PIB (33%) [6].

Elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) is als combinatietablet geregistreerd voor de behandeling van een HCV-infectie met genotype 1a, 1b en 4 en is één van de aanbevolen combinaties in de Nederlandse HCV Richtsnoer [7]. Er is momenteel geen informatie beschikbaar over het vermalen van EBR/GZR-tabletten. Dit wordt daarom niet aanbevolen, maar er is ook geen alternatieve behandeling [8]. De EBR/GZR-tablet (21 x 10 mm) is een geschikte kandidaat om te vermalen, omdat het preparaat geen specifiek afgifteprofiel bevat [1]. In dit onderzoek is onderzocht of de inname van een vermalen EBR/GZR-tablet farmacokinetisch gelijkwaardig is aan de inname van een hele tablet bij gezonde proefpersonen.

METHODEN

Dit gerandomiseerde, open-label, *cross-over*, fase I-onderzoek bestond uit twee periodes en is uitgevoerd in april

ABSTRACT

Pharmacokinetic similarity demonstrated after crushing of the elbasvir/grazoprevir fixed-dose combination tablet for HCV infection

Background

Finding a suitable treatment for hepatitis C virus (HCV) patients with swallowing disorders is still a major challenge. In practice, direct-acting antivirals (DAAs) are crushed without knowledge of adequate absorption. Crushing can alter drug exposure, possibly leading to treatment failure, development of resistance or toxicity. Currently, there is no information about crushing of the fixed-dose combination tablet of elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR); therefore, crushing of this tablet is not recommended.

Objective

To investigate the influence of crushing on the pharmacokinetics (PK) of EBR/GZR fixed-dose combination tablet.

Design and methods

We conducted an open-label, two-period, randomized, crossover, phase I, single-dose trial in 11 healthy adult volunteers. Subjects randomly received whole-tablet EBR/GZR or crushed and suspended EBR/GZR in a fasted state. Pharmacokinetic similarity criteria (90% confidence intervals lie within 70-143% acceptance range) were used for $AUC_{0-\infty}$ and AUC_{0-72} .

Results

Mean plasma concentration-time curves of EBR and GZR showed similar pharmacokinetic profiles. The primary PK parameters $AUC_{0-\infty}$ and AUC_{0-72} of EBR and GZR after intake of a crushed tablet were on average 12-16% higher compared to the whole tablet, but 90% confidence intervals were all within the predefined boundaries of pharmacokinetic similarity. Crushing leads to higher C_{max} of GZR (42%); no significant difference was found between treatments with regard to C_{max} of EBR. No serious adverse events were reported during the trial.

Conclusion

Pharmacokinetic similarity could be demonstrated for a crushed and suspended tablet compared with whole tablet, without impacting drug safety or efficacy. Crushed and suspended administration of EBR/GZR can be used in patients with swallowing disorders.

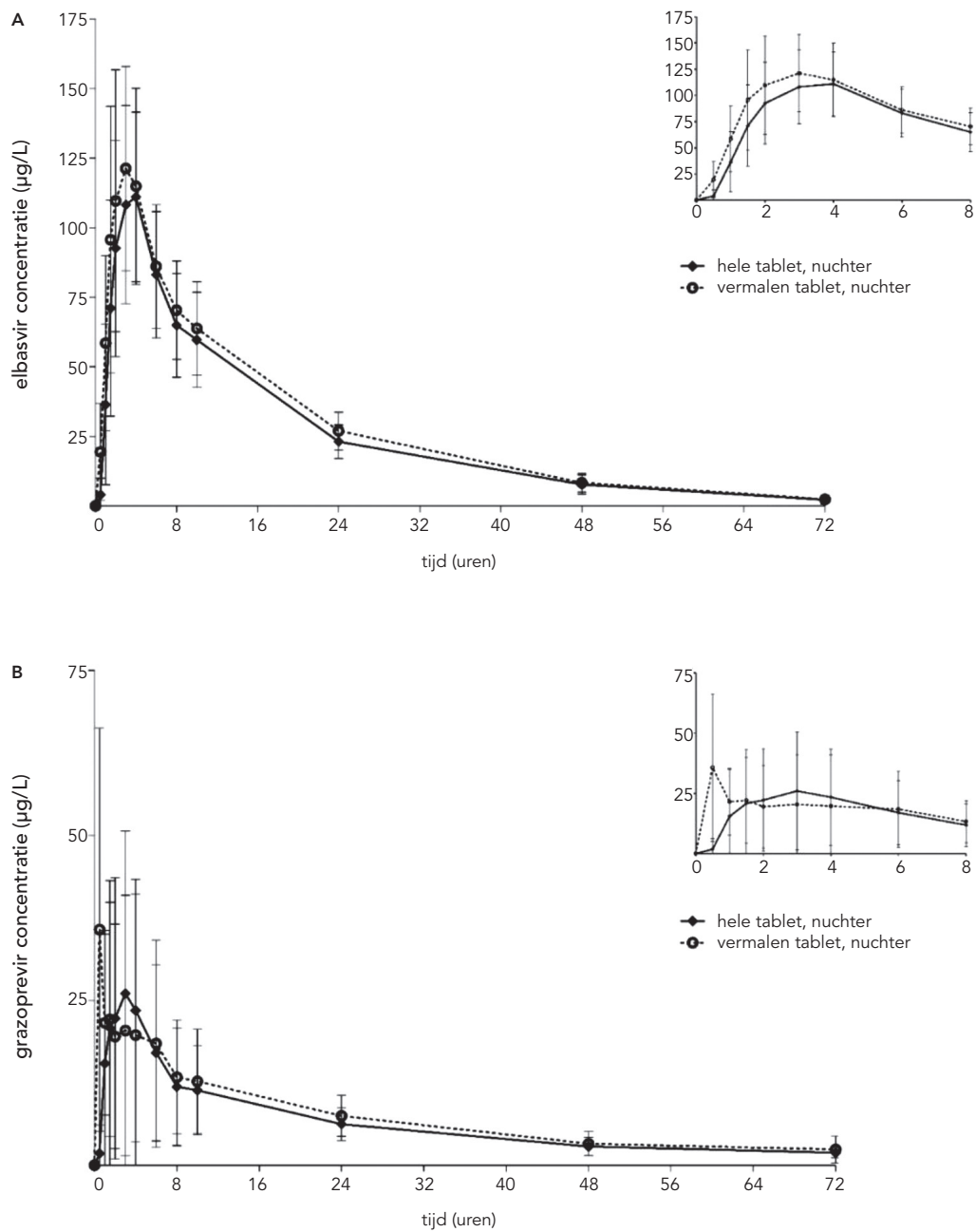
2019 in het Radboudumc, Nijmegen na goedkeuring van de medisch-ethische toetsingscommissie (METC). De gegevens zijn verzameld in een gevalideerd datamanagementsysteem. Een populatie van 9 proefpersonen was nodig voor een onderscheidend vermogen van 80% om een verschil van 30% te kunnen aantonen. Om te anticiperen op uitval zijn 11 gezonde proefpersonen geïncludeerd.

De proefpersonen kregen in willekeurige volgorde een eenmalige gift EBR/GZR 50/100 mg (Zepatier) als hele tablet (referentiebehandeling) en een vermalen en gesuspendeerde tablet (testbehandeling) ter inname op nuchtere maag, met een *washout*-periode van 14 dagen. Tabletten werden vermalen conform de *Procedures for Crushing Zepatier for NG or Stomach tube administration* [9]. Op dag 1 en 15 werd een PK-curve afgenomen na inname op de tijdstippen: $t = 0$ (pre-dosis), 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 24, 48 en 72 uur. De EBR- en GZR-concentraties werden geanalyseerd in plasma met een gevalideerde ultra-performance vloeistofchromatografie massaspectrometrie methode (LC-MS/MS). Het bereik was 3,0-1500 $\mu\text{g/L}$ voor beide componenten [15,16].

De primaire PK-parameters ($AUC_{0-\infty}$ en AUC_{0-72}) en de secundaire PK-parameters (C_{max} , t_{max} en $t_{1/2}$) werden berekend met een non-compartmentele analyse conform de *Guideline on the Investigation of Bioequivalence* van de European Medicines Agency (EMA) [13]. Extrapolatie van de AUC werd valide geacht indien de AUC_{0-t} meer dan 80% van de berekende $AUC_{0-\infty}$ betrof en een schatting van de $t_{1/2}$ mogelijk was. Voor een betrouwbare schatting van de $t_{1/2}$ werd vereist dat ten minste drie meetpunten in de terminale log-lineaire fase lagen en de bepalingcoëfficiënt (R^2) > 0,8 was.

Voor het aantonen van farmacokinetische gelijkwaardigheid tussen de referentie- en de testbehandeling werd de ratio van de geometrisch gemiddelde (GMR) met 90%-betrouwbaarheidsinterval (BI) berekend voor de $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-72} en de C_{max} . De twee behandelingen werden als farmacokinetisch gelijkwaardig beschouwd als het 90%-BI van de GMR's van de $AUC_{0-\infty}$ en AUC_{0-72} tussen de 70-143% lag. Deze grenzen zijn ook door de Food and Drug Administration (FDA)/EMA gehanteerd bij interpretatie van interactieonderzoeken met EBR/GZR [8]. De Wilcoxon-rangsomtoets werd uitgevoerd voor het vaststellen van een significant verschil ($P < 0,05$) tussen de t_{max} van beide groepen.

FIGUUR 1 GEMIDDELDE PLASMACONCENTRATIE VERSUS TIJD CURVES MET STANDAARDDEVIATIE VAN ELBASVIR (A) EN GRAZOPREVIR (B)



De inserts laten het verloop over de eerste 8 uur zien.

Tot slot is gekeken naar de veiligheid en verdraagbaarheid van de medicatie. Bijwerkingen werden beoordeeld met de *Division of AIDS Table* (versie 2.1, juli 2017).

RESULTATEN

Er werden 11 gezonde volwassen proefpersonen (5 mannen, 6 vrouwen, 100% Kaukasisch) geïncubeerd. De mediane leeftijd van de proefpersonen was 26 jaar (22-54) en een *body mass index* (BMI) van 24,3 kg/m² (18,1-27,1). Alle proefpersonen hebben het onderzoek afgerond. De gemiddelde concentraties op elk meetmoment zijn per middel voor zowel de referentie- als de test-behandeling weergegeven in figuur 1. De PK-parameters en de GMR's zijn weergegeven in tabel 1. Alle 22 AUC's van EBR waren valide. Omdat bij 7 van de 22 AUC's van GZR in 4 proefpersonen de meerderheid van de meetpunten onder de bepalingsgrens lag, kon geen betrouwbare extrapolatie van de AUC_{0-∞} worden berekend. Dit gold ook bij 3 van de 22 AUC's in 2 proefpersonen voor de extrapolatie van de AUC₀₋₇₂.

AUC

In tabel 1 is te zien dat zowel de AUC_{0-∞} als de AUC₀₋₇₂ van EBR na vermalen van de tablet 12% hoger ligt dan na inname van de hele tablet. De AUC_{0-∞} en AUC₀₋₇₂ van GZR waren respectievelijk 13% en 16% hoger na het vermalen van de tablet. Het 90%-BI van de GMR's van zowel AUC_{0-∞} als AUC₀₋₇₂ van EBR en GZR valt binnen de vooraf vastgestelde grens van 70-143%.

C_{MAX} EN T_{MAX}

De C_{max} van GZR steeg met 42% en van EBR met 10% na inname van de vermalen tabletten in vergelijking met de hele tablet. Deze verschillen in C_{max} voor EBR lagen binnen de gestelde grens van 70-143%. Voor GZR geldt dat de 90%-BI buiten de gestelde grenzen valt. Ook werd voor GZR een significant verschil in t_{max} gevonden na inname van de vermalen tablet, vergeleken met de hele tablet (P = 0,02). De t_{max} werd verkort van 3 naar 0,5 uur na inname. Er werd geen verschil waargenomen in t_{max} van EBR.

TABEL 1 FARMACOKINETISCHE PARAMETERS WEERGEGEVEN ALS GEOMETRISCH GEMIDDELDE (%CV) OF MEDIAAN (MIN-MAX) IN GEVAL VAN T_{MAX}

	PK-parameter	n	hele tablet, nuchter	n	vermalen tablet, nuchter	vermalen versus hele tablet GMR (90%-BI)
GZR	AUC _{0-∞} (µg/L*h)	7†	489 (44)	8†	523 (47)	113 (99-129)
	AUC ₀₋₇₂ (µg/L*h)	9†	411 (47)	10†	456 (50)	116 (98-138)
	C _{max} (µg/L)	11	21 (144)	11	30 (70)	142 (99-202)
	t _{max} (h)†	11	3 (1,5-6)	11	0,5 (0,5-6)	‡P _{Wilcoxon} = 0,02
	t _{1/2} (h)	8†	19 (49)	9†	19 (25)	
EBR	AUC _{0-∞} (µg/L*h)	11	1718 (30)	11	1913 (29)	112 (98-128)
	AUC ₀₋₇₂ (µg/L*h)	11	1673 (29)	11	1863 (29)	112 (98-128)
	C _{max} (µg/L)	11	115 (28)	11	126 (32)	110 (92-132)
	t _{max} (h)†	11	3 (2-6)	11	3 (2-6)	‡P _{Wilcoxon} = 0,67
	t _{1/2} (h)	11	14 (18)	11	13 (18)	

† Vrijwilligers werden geëxcludeerd, omdat de t_{1/2} niet betrouwbaar kon worden geschat en/of het geëxtrapolerde gebied van de *area under the curve* (AUC) groter dan 20% was.

‡ P-waarde van de Wilcoxon-rangsoets.

PK: farmacokinetiek, GMR: ratio van het geometrische gemiddelde, BI: betrouwbaarheidsinterval, GZR: grazoprevir, EBR: elbasvir.

BIJWERKINGEN

Tijdens het onderzoek zijn geen ernstige bijwerkingen waargenomen. Vier proefpersonen meldden in totaal 5 bijwerkingen. Hiervan werden er 3 beoordeeld als waarschijnlijk of mogelijk gerelateerd aan EBR/GZR. Eén vrijwilliger liet na beide toedieningen een voorbijgaande asymptomatische stijging van alanine-aminotransferase (ALAT) en aspartaat-aminotransferase (ASAT) zien, waarbij de hoogste verhoging werd gedefinieerd als graad 2. Verder werd hoofdpijn (graad 1), hematoom- en sinuspijn gerapporteerd als niet-gerelateerd (graad 1).

BESCHOUWING

Het vermalen van EBR/GZR had geen invloed op de totale blootstelling (AUC). Farmacokinetische gelijkwaardigheid met inname van een hele tablet is daarmee aangetoond.

Het vermalen van de tablet leidde wel tot een 1,5 maal hogere C_{max} van GZR. Dit overschreed de vooraf vastgestelde grenzen voor het 90%-BI. De t_{max} werd significant verkort van 3 naar 0,5 uur. Deze verhoogde C_{max} wordt klinisch als niet relevant beoordeeld, omdat in een fase II-onderzoek de veiligheid en verdraagzaamheid werd aangetoond van een 12-weekse dosering tot 800 mg per dag [10]; in ons onderzoek werd 100 mg GZR gebruikt. Wij vonden ook geen verschil in bijwerkingen gerapporteerd door de proefpersonen na inname van een vermalen of hele tablet. Bovendien werd in een ander onderzoek [11] voornamelijk de AUC gerelateerd aan het risico op stijging van ALAT en de AUC bleef bij ons na vermalen gelijk.

Oberoi et al. toonden aan dat het vermalen of breken van tabletten van een andere DAA-combinatie, namelijk GLE/PIB, grote invloed had op de blootstelling bij gezonde proefpersonen. Het vermalen van de tabletten resulteerde in 36% lagere $AUC_{0-\infty}$ voor GLE en 33% hogere $AUC_{0-\infty}$ voor PIB. De exacte oorzaak werd niet duidelijk, maar werd mogelijk veroorzaakt door een verschil in desintegratie en oplosbaarheid van de stoffen [6]. GLE/PIB-tabletten hebben een zogenaamde Meltrex-formulering. Ook uit ander onderzoek blijkt dat deze formulering niet geschikt is om te vermalen [12]. De EBR/GZR-tablet heeft geen specifiek afgifteprofiel, waardoor vermalen waarschijnlijk een minder groot probleem blijkt te zijn.

In de huidige onderzoek werden de tabletten vermalen volgens een gestandaardiseerd protocol en met bijbehorende tablettenvermaler in een gecontroleerde omgeving. De proefpersonen waren gezond en in nuchtere toestand. Het is onbekend of een andere tablettenvermaler, voedselinname of de patiëntenpopulatie invloed kan hebben op de farmacokinetische eigenschappen van EBR/GZR. Er zijn echter geen aanwijzingen dat dit de resultaten beïnvloedt.

Opmerkelijk was de exclusie van respectievelijk 7 en 3 curves bij de $AUC_{0-\infty}$ en AUC_{0-72} , omdat de meerderheid van de datapunten onder de bepalingsgrens lag. De exacte oorzaak is onbekend, maar dit lijkt te worden veroorzaakt door de grote interindividuele variabiliteit, zoals blijkt uit het hoge geometrisch gemiddelde (CV%) van 144% en 70% voor de C_{max} van GZR. Bovendien is bekend dat de AUC van GZR bij gezonde proefpersonen 2 keer lager is dan bij HCV-geïnfekteerde patiënten, 1,5 keer lager op een nuchtere maag en 2 keer lager bij Kaukasisch ras in vergelijking tot het Aziatische ras [8,11,13]. Onze opzet met gezonde Kaukasische proefpersonen die EBR/GZR nuchter innamen, kan gezien worden als een *worst case*-scenario voor de hoogte van GZR-spiegels. De analysemethode was ontwikkeld voor de patiëntenzorg met als enigszins onverwachte consequentie dat deze methode niet voor alle proefpersonen toereikend was na een enkele dosis van 100 mg GZR op een nuchtere maag [14]. Wij zijn van mening dat de ontbrekende meetpunten geen klinisch relevante gevolgen hebben voor de conclusie. Met in totaal 9 evalueerbare proefpersonen had het onderzoek voldoende onderscheidend vermogen om ook bij GZR een valide conclusie te trekken en farmacokinetische gelijkwaardigheid aan te tonen.

CONCLUSIE

Op basis van dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat het vermalen van een EBR/GZR-tablet farmacokinetisch gelijkwaardig is aan de hele tablet op de nuchtere maag. Er is geen indicatie dat dit de veiligheid of de effectiviteit nadelig beïnvloedt. Patiënten met slikstoornissen of patiënten met een sonde kunnen de EBR/GZR-tablet vermalen. ■