

SUMMARIES PBC

SICUREZZA, TOLLERABILITÀ ED EFFETTI FARMACOCINETICI DELLA SOMMINISTRAZIONE CONTEMPORANEA DI ELAFIBRANOR CON SIMVASTATINA: UNO STUDIO DI FASE I IN APERTO

Benjamin Miller *et al.*

Genfit Corp, Cambridge, MA

Introduzione

- Il doppio agonista del recettore attivato dal perossisoma proliferatore (PPAR) α/δ è in fase di sviluppo per il trattamento della colangite biliare primaria (PBC).
- Studi in vitro hanno dimostrato che elafibranor e il suo principale metabolita attivo, GFT1007, non hanno effetti rilevanti sull'attività del CYP450.
- I pazienti con PBC spesso ricevono terapie anti-iperlipidemiche concomitanti come la simvastatina, un substrato sensibile del CYP3A4.

Metodi

- In questo studio di fase I, in aperto, sulle interazioni tra farmaci (DDI) (EudraCT: 2009-012523- 28) che ha studiato elafibranor e simvastatina, i partecipanti sani sono stati randomizzati in due gruppi.
- Il gruppo 1 ha ricevuto dosi orali singole di simvastatina 20 mg (giorni 0 e 16) e dosi orali una volta al giorno di elafibranor 80 mg (giorni 2-17); il gruppo 2 ha ricevuto dosi orali singole di elafibranor 80 mg (giorni 0 e 28) e dosi orali una volta al giorno di simvastatina 20 mg (giorni 14-41).
- I parametri farmacocinetici derivati per elafibranor, GFT1007 e simvastatina includevano la massima concentrazione plasmatica osservata del farmaco (C_{max}) e l'area sotto la curva concentrazione-tempo dal tempo 0-24 ore ($AUC(0-24)$), che sono stati analizzati utilizzando un modello ANOVA. Gli eventi avversi (AE) sono stati descritti secondo le classificazioni MedDRA (versione 12.0).
- Sono stati registrati gli effetti collaterali del trattamento (TEAE), i segni vitali, la sicurezza di laboratorio e i parametri ECG.

Risultati

- Sono stati randomizzati 31 partecipanti maschi bianchi; i dati sono riportati per i 28 che hanno completato lo studio. L'età media (deviazione standard) era di 27,2 (6,1) anni.
- Le stime puntuali e gli intervalli di confidenza al 90% per i valori di C_{max} e $AUC(0-24)$ di elafibranor, GFT1007 e simvastatina sono presentati nella tabella; non sono state riportate differenze significative.

Table: Pharmacokinetic parameters of elafibranor, GFT1007, and simvastatin single dose and concomitant treatment

	Group 1 (elafibranor as the perpetrator)			Group 2 (simvastatin as the perpetrator)					
	Simvastatin			Elafibranor			Elafibranor main metabolite (GFT1007)		
	Arithmetic Mean (SD)		Point estimate (90% CI)	Arithmetic Mean (SD)		Point estimate (90% CI)	Arithmetic Mean (SD)		Point estimate (90% CI)
	Simvastatin + elafibranor	Simvastatin alone		Elafibranor + simvastatin	Elafibranor alone		Elafibranor + simvastatin	Elafibranor alone	
C_{max} (ng/mL)	8.63 (5.87)	11.78 (5.53)	0.64 (0.44, 0.93)	680 (354)	835 (345)	0.77 (0.59, 1.00)	2,430 (974)	2,510 (524)	0.91 (0.76, 1.09)
AUC_{0-24} (ng/mL·h)	23.70 (15.05)	23.98 (14.51)	0.94 (0.76, 1.17)	1,360 (477)	1,320 (340)	1.00 (0.92, 1.09)	7,940 (1,190)	7,390 (1,290)	1.07 (1.02, 1.13)

To investigate the impact of elafibranor on the simvastatin PKs, Group 1 received single oral doses of simvastatin 20 mg on Days 0 and 16, and once daily oral doses of elafibranor 80 mg from Day 2 to Day 17. To investigate the impact of simvastatin on elafibranor PKs, Group 2 received single oral doses of elafibranor 80 mg on Days 0 and 28, and once daily oral doses of simvastatin 20 mg from Day 14 to Day 41. Arithmetic mean values for Group 2 are presented to 3 significant figures. AUC_{0-24} , concentration-time curve from time 0–24 hours; CI, confidence interval; C_{max} , maximum observed plasma drug concentration; PK, pharmacokinetic; SD, standard deviation

- 28 TEAE sono stati riportati da 17 partecipanti; 24/28 erano lievi/moderati, 4/28 erano gravi. 3 TEAE sono stati considerati correlati al trattamento, 6 probabilmente correlati e 19 non correlati.
- Nessuna TEAE è stata considerata correlata alla co-somministrazione. I TEAE più comuni sono stati mal di testa (n = 6) e diarrea (n = 4).
- Si è verificata 1 TEA grave, prima di qualsiasi trattamento dello studio.
- Nessun risultato di sicurezza clinicamente rilevante è stato collegato all'assunzione di elafibranor e/o simvastatina, a eccezione di una diminuzione attesa dei parametri lipidici.

🔗 Conclusioni

- La co-somministrazione di simvastatina ed elafibranor è stata ben tollerata in partecipanti sani di sesso maschile.
- La somministrazione di elafibranor non ha avuto effetti clinicamente significativi sulla Cmax o sull'esposizione giornaliera della simvastatina o viceversa. Pertanto, non si prevede che la co-somministrazione di elafibranor con substrati del CYP3A4 dia luogo a DDI clinicamente significative.