

Pharmacocinétique des antirétroviraux et principales interactions



Dr Gilles PEYTAVIN
PharmD PhD
CHU X Bichat-Cl Bernard
Paris - France

Généralités

HIV pipeline 2021: targets in the HIV lifecycle

Stages in the HIV lifecycle

- 1 HIV attaches to a CD4 cell.
- 2 HIV enters a CD4 cell and the capsid is released into the cell.

...id enters the cell
...re HIV proteins
...are released.*
...riptase (RT)
...strand HIV.
...les HIV DNA
...DNA.
...rial is made.
...and
...ew HIV.
...uces
...ew virions.



Monoclonal antibodies (mAb)

Traitement antirétroviral

- Multi-thérapies
- Plusieurs classes thérapeutiques avec cibles différentes
- Complémentarité virologique
- MAIS propriétés PK différentes

Contexte

- Population vieillissante
- Co-morbidités
- Polymédications

➡ Risque élevé d'interactions médicamenteuses

NRTIs/NRTTIs (nukes)
islatravir (EFC)

NNRTIs (non-nukes)
elsulfavirine
MK-8507

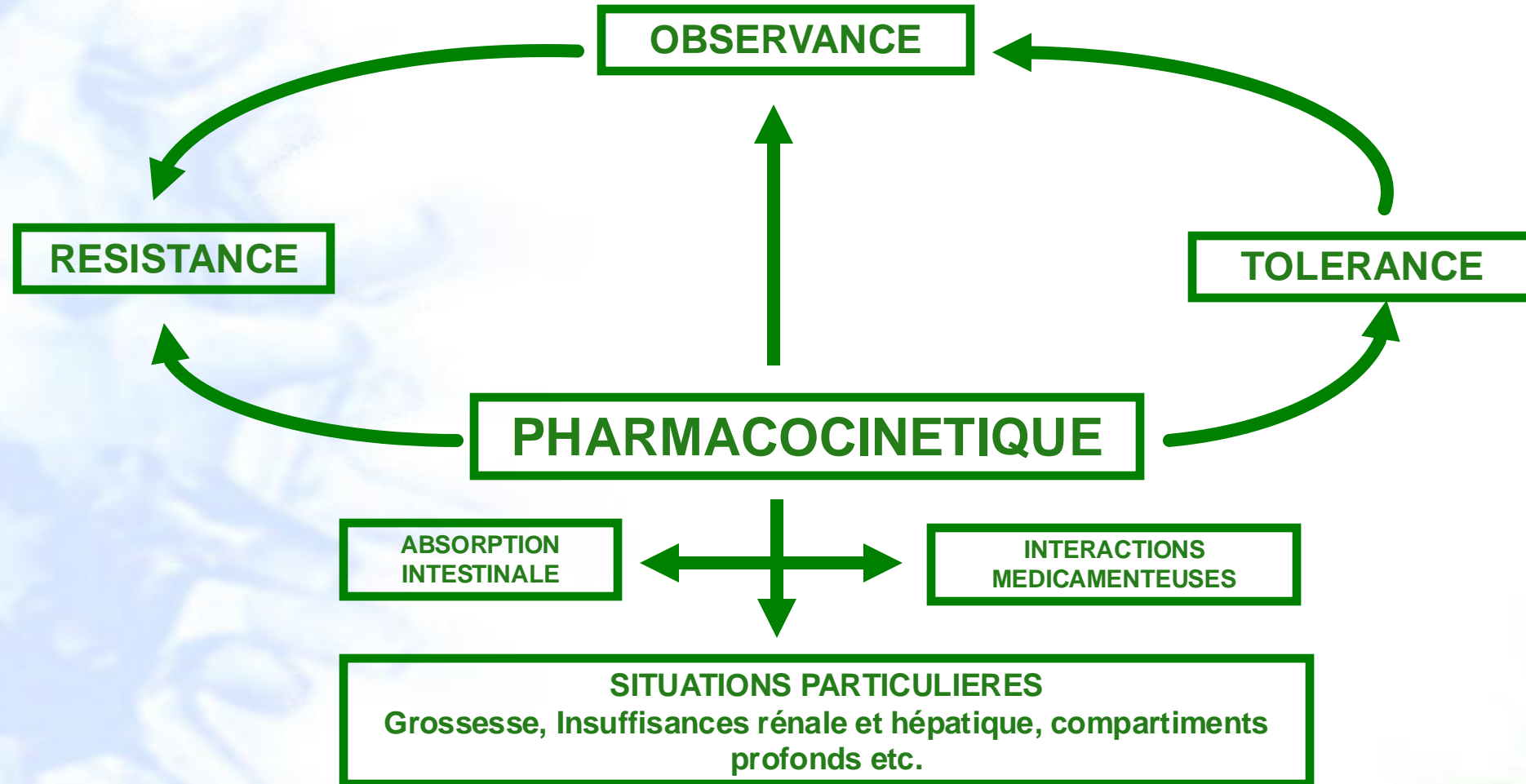
INIs (INSTIs)
cabotegravir LA

...hbitors
...vir (GS-6207)
...clinical)

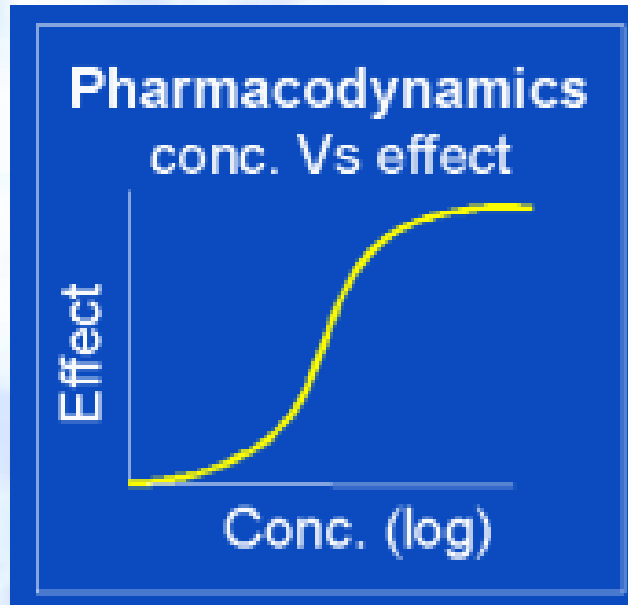
...ation
...hbitors
GSK'254 (oral)
GSK'937 (LA)



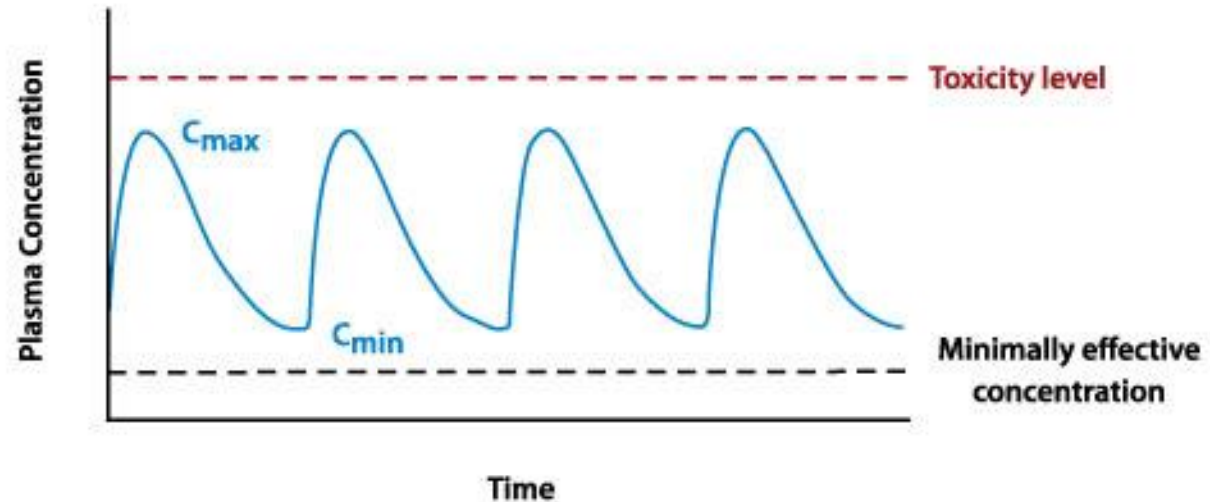
Les déterminants de l'efficacité antivirale



Quelle pertinence clinique des interactions médicamenteuses ?



Relation PK-PD

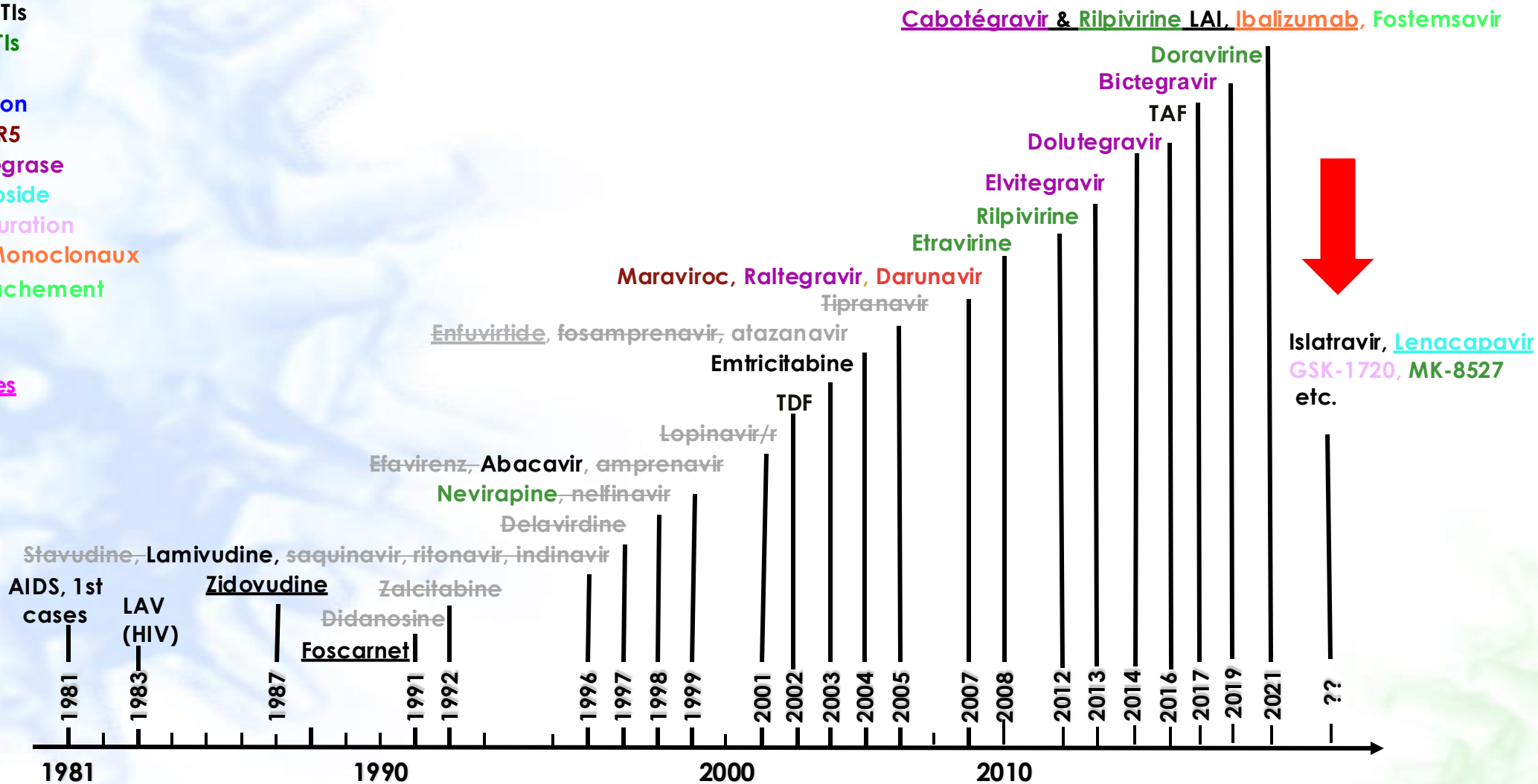


Fenêtre Thérapeutique

Antirétroviraux : > 30 ans de R & D, > 15 ARVs, ≥ 10 classes thérapeutiques...

- IN(t)TIs
- INNTIs
- IPs
- IFusion
- ICCR5
- Intégrase
- ICapside
- IMaturation
- Ac Monoclonaux
- IAttachement

Injectables



Les différents types de formulations utilisées dans la PrEP et le traitement de l'infection par le VIH



Comprimés



Long acting



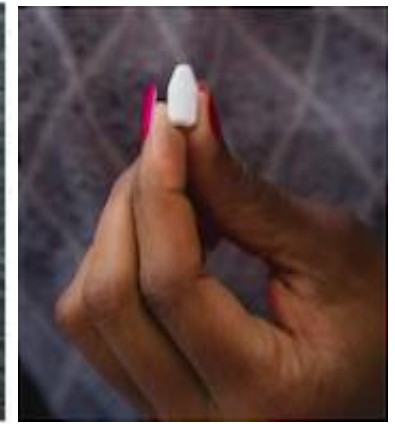
Implants



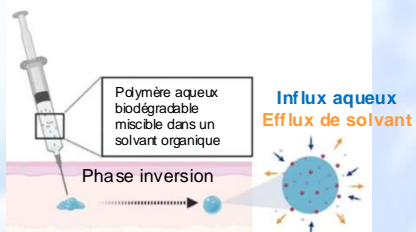
Ac monoclonaux



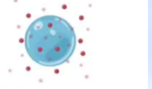
Anneau vaginal



Insert Vaginal



Mécanismes de libération du principe actif

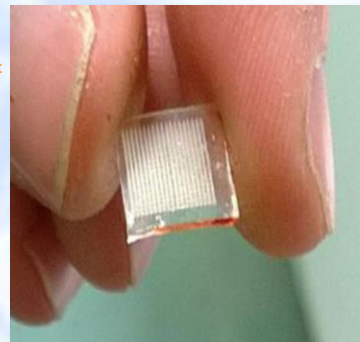


Par diffusion



Par dégradation du polymère

ISFI
(*in situ forming implant*)



Micro needles array
Patch (MAPs)



Gel vaginal/rectal



Film vaginal

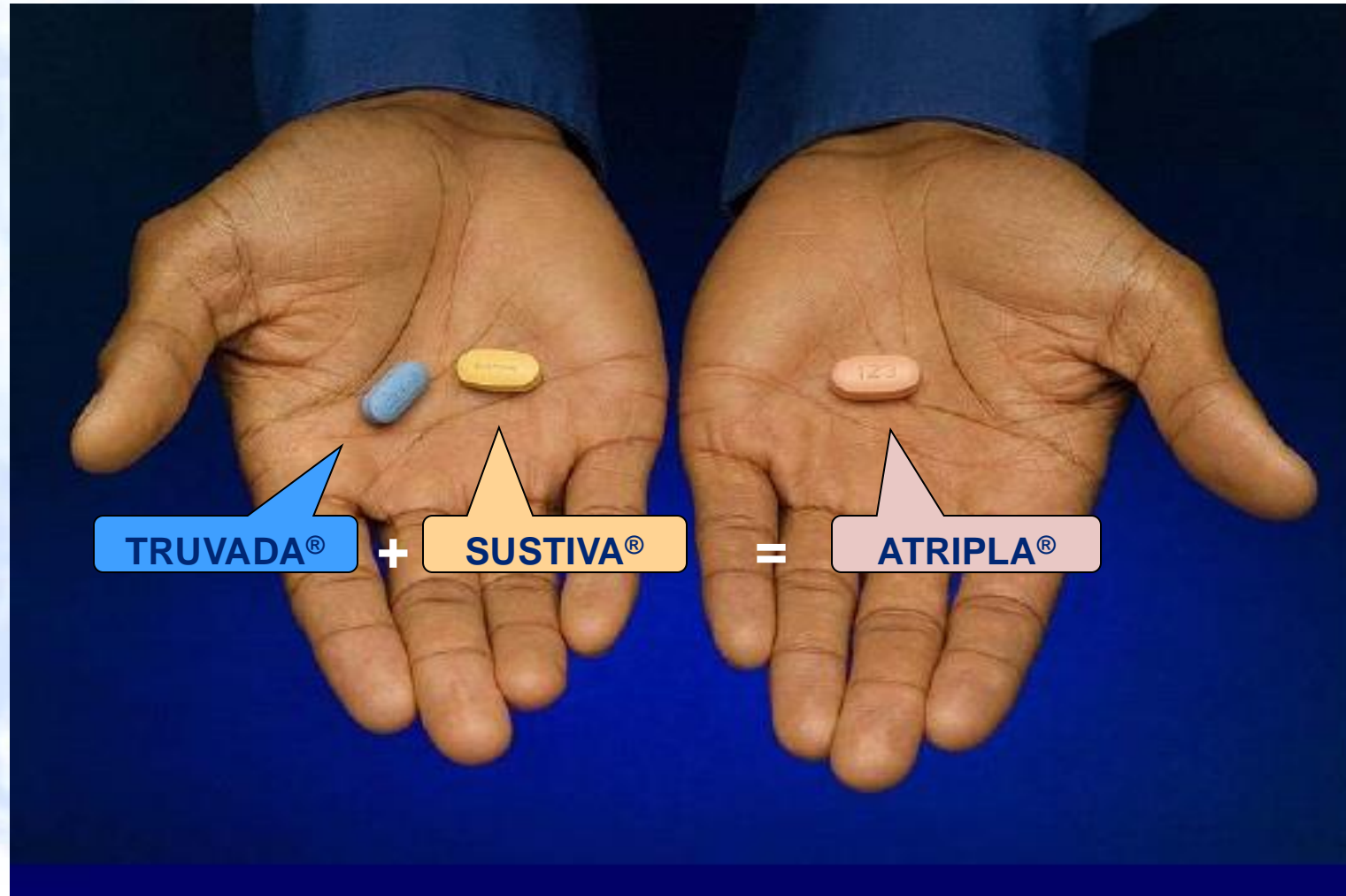


Lubrifiant



Douche

ATRIPLA® : EFV/FTC/TDF en 1 comprimé en monoprise quotidienne



Great Oral Fixed-Dose Combinations

Two-drug
single-tablet
regimens

ISL/LEN qs

ISL/DOR qd

DTG/3TC qd

BIC/LEN qd

DTG/RPV qd

EFV/FTC/TDF

RPV/FTC/TDF

RPV/FTC/TAF

EVG/COBI/FTC/TDF

BIC/FTC/TAF

TDF/3TC/DTG (TLD)

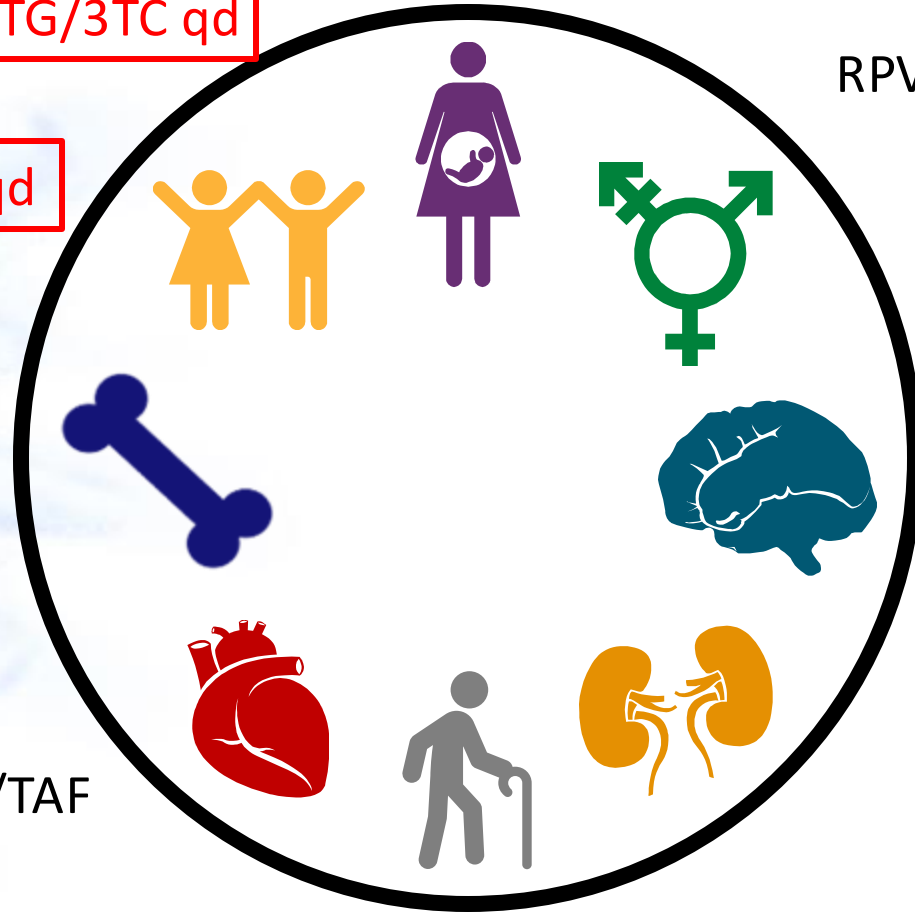
TDF/3TC/EFV (TLE)

DRV/COBI/FTC/TAF

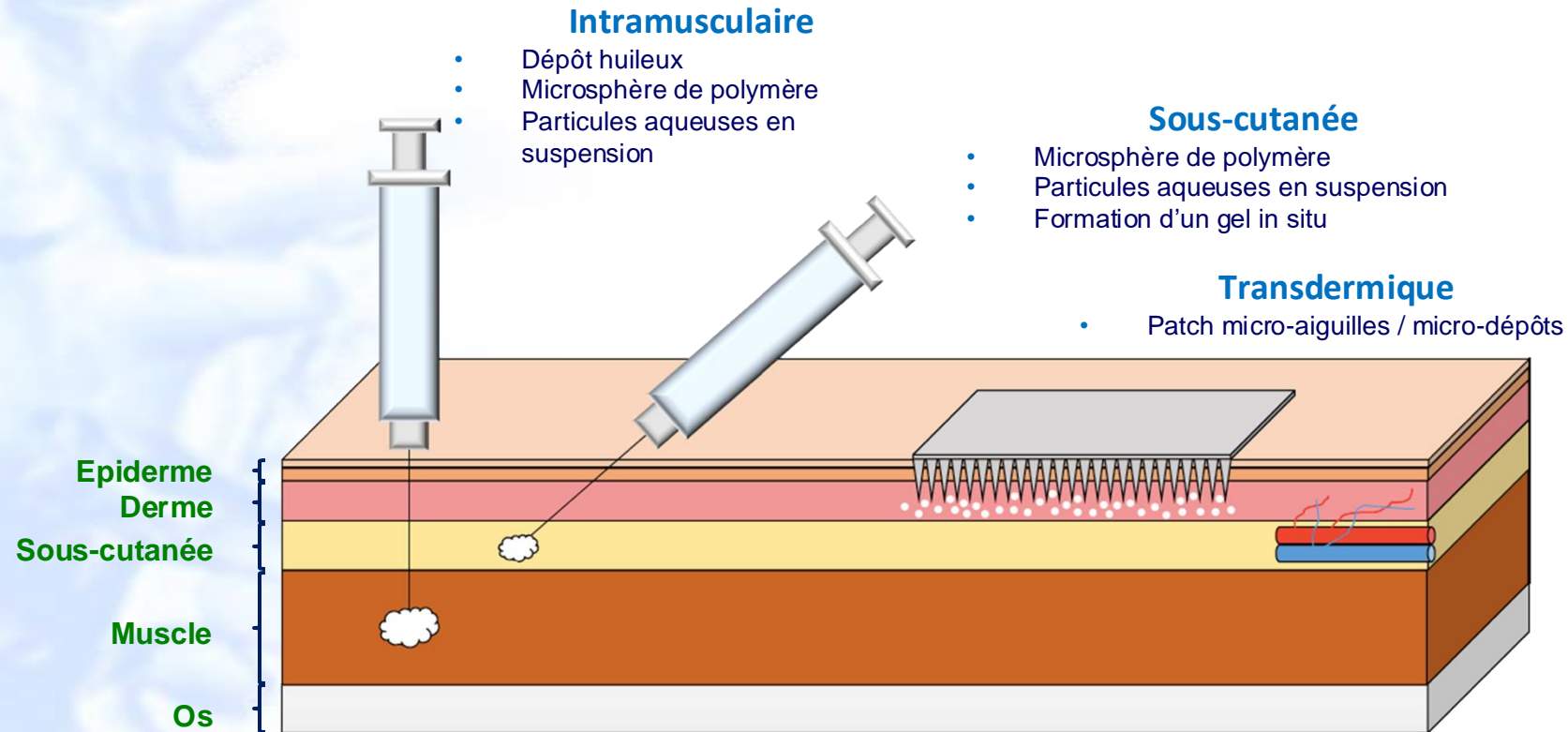
DTG/ABC/3TC

EVG/COBI/FTC/TAF

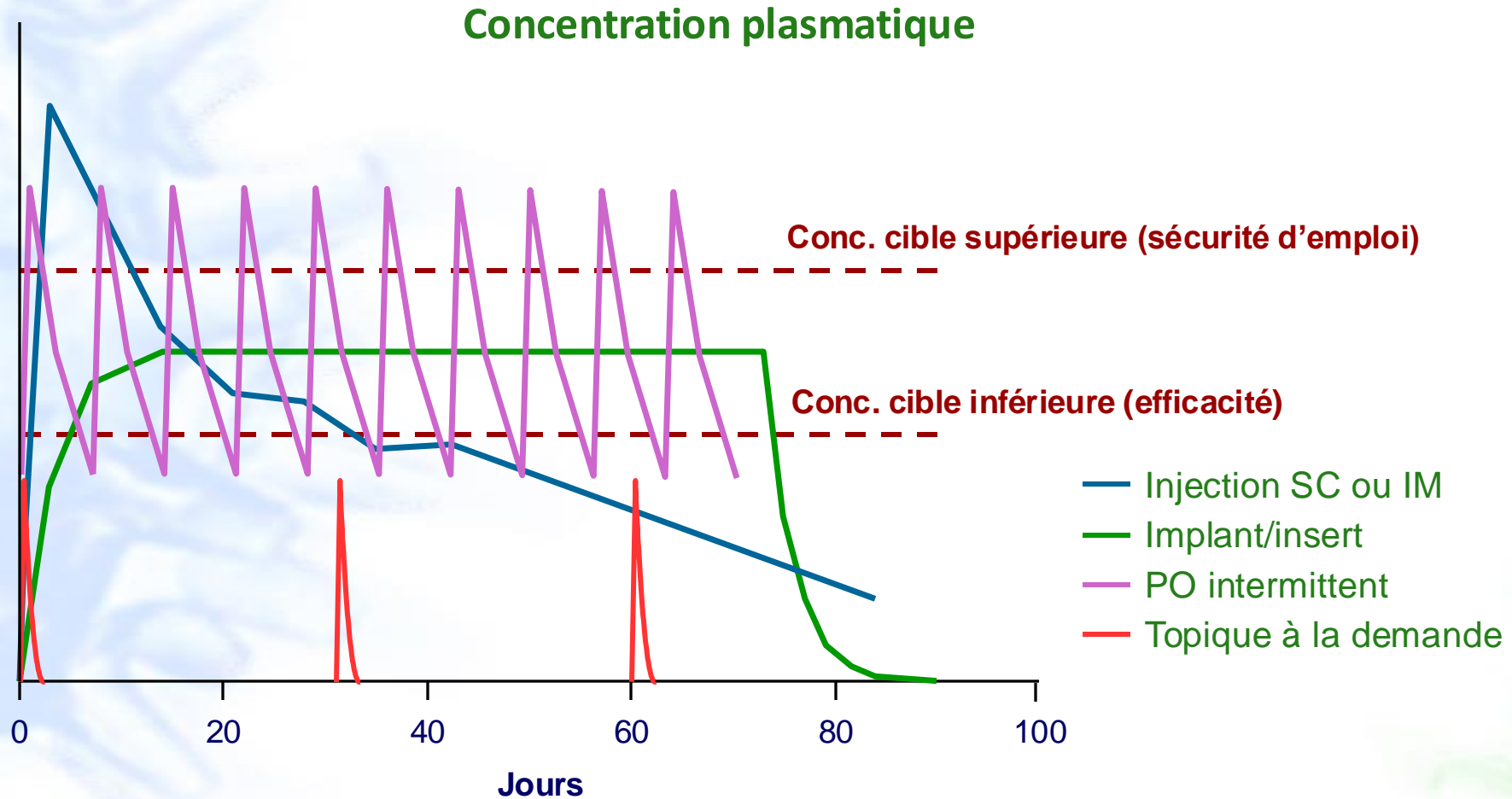
DOR/3TC/TDF



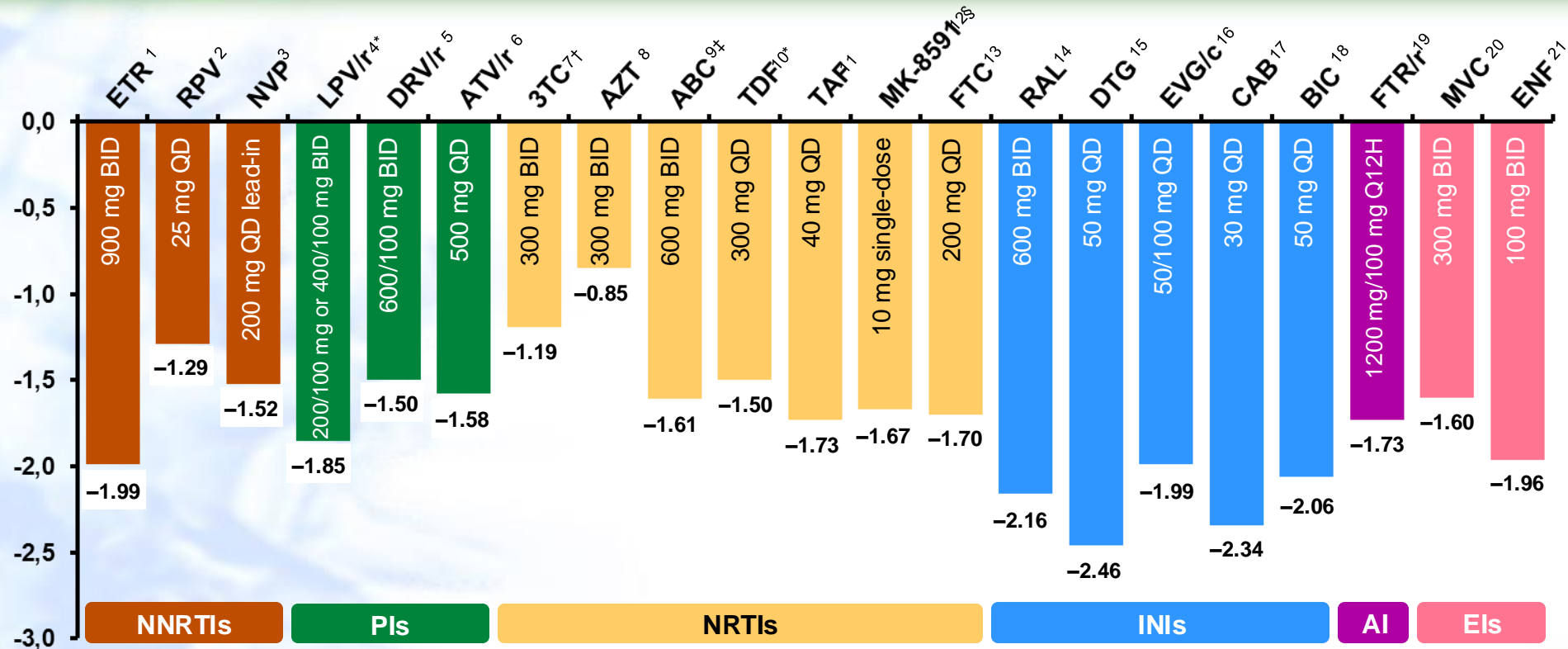
ARV long acting : voies injectables/parentérales



Simulations PK plasma selon les formulations et la voie d'administration dans la PrEP



Proof-of-concept ART monotherapy: maximum change in plasma HIV-RNA (\log_{10}) over 7–15 days



References

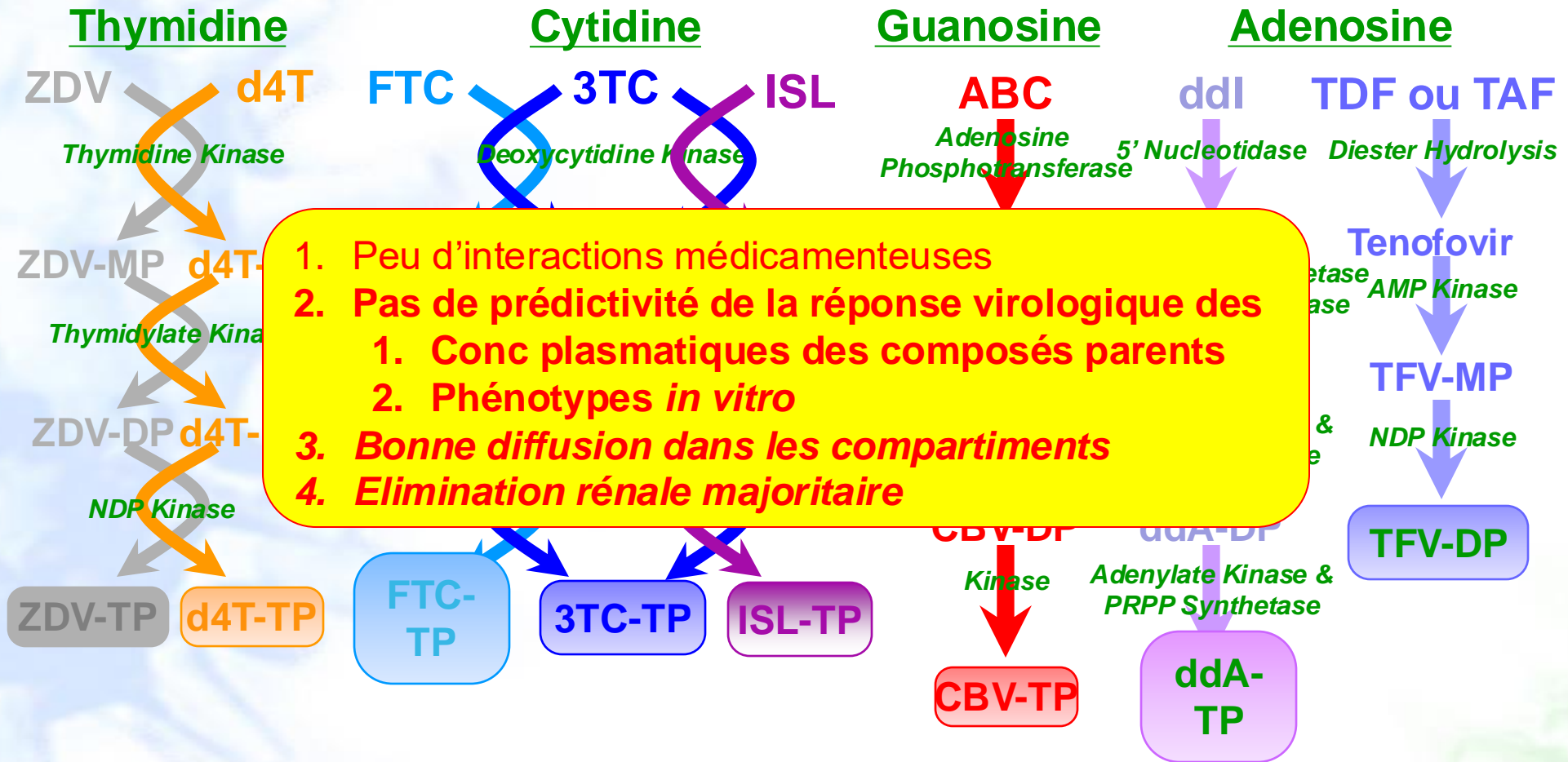
- Gruzdov et al. *AIDS* 2003;17:2487–94.
- Goebel et al. *AIDS* 2006;20:1721–6.
- de Jong et al. *J Infect Dis* 1997;175:966–70.
- Murphy et al. *AIDS* 2001;15:F1–9.
- Arastéh et al. *AIDS* 2005;19:943–7.
- BMS Clinical Study Report AI424007, August 2002.
- Eron et al. *N Engl J Med* 1995;333:1662–9.
- Ruane et al. *Pharmacotherapy* 2004;24:307–12.
- Staszewski et al. *AIDS* 1998;12:F197–202.
- Louie et al. *AIDS* 2003;17:1151–6.
- Ruane et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;63:449–55.
- Friedman et al. CROI 2016; Abstract 437LB.
- Rousseau et al. *J Infect Dis* 2003;188:1652–8.
- Markowitz et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:509–15.
- Min et al. *AIDS* 2011;25:1737–45.
- DeJesus et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:1–5.
- Spreen et al. *HIV Clin Trials* 2013;14:192–203.
- Gallant et al. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;75:61–6.
- Nettles et al. *J Infect Dis* 2012;206:1002–11.
- Fätkenheuer et al. *Nat Med* 2005;11:1170–2.
- Kilby et al. *Nat Med* 1998;4:1302–7.

Rappels pharmacocinétiques

| | Absorption intestinale | Métabolisme | Élimination | Interaction médicamenteuse |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|
| IN(t)Tis | ++ | Intracellulaire (Prodrogues) | Urine | + (In) Victimes |
| INNTIs | ++ | Foie +++ | Urine/bile | Prédateurs |
| IPs | ++ | Foie +++ | Bile | Prédateurs |
| T20 | - (SC) | Foie + | Urine | - |
| Anti-CCR5 | + | Foie ++ | Bile | Victimes |
| Anti-intégrases | ++ | Foie ++ (CYP450) + (UGT1A1) | Bile Urine | Victimes Sf EVG/c Prédateur |
| Inhibiteur d'attachement | ++ | Foie ++ (CYP450) | Bile | Victimes |
| Inhibiteur de Capside | ++ | Pgp + (UGT1A1) | - | + Victimes |

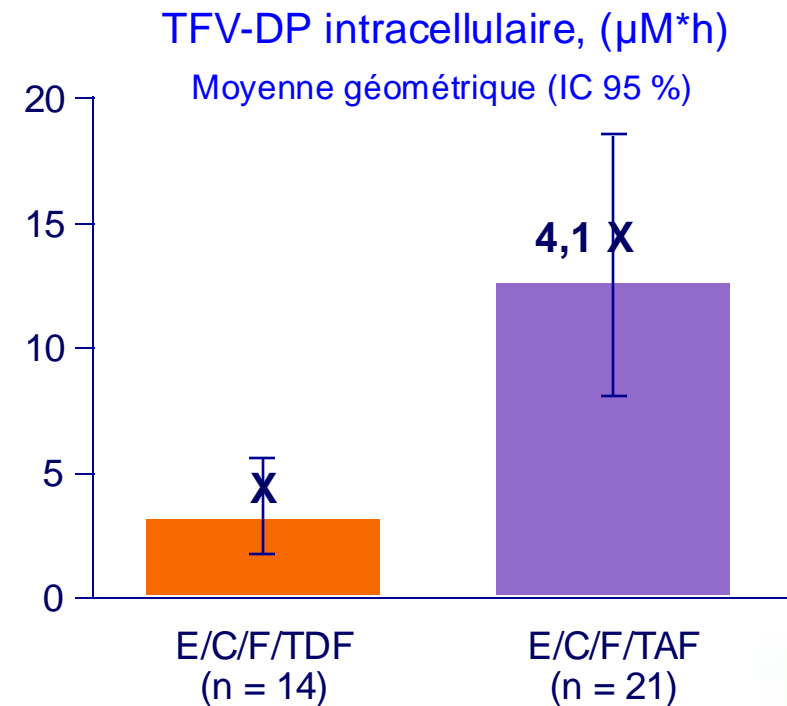
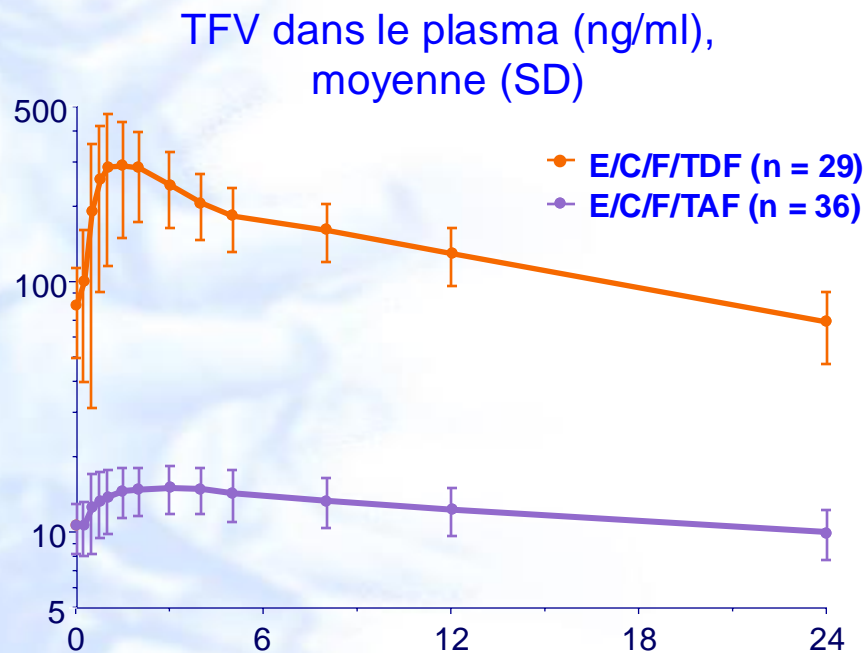
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse

Voies d'activation intracellulaires des IN(t)TIs



Tenofovir alafenamide (TAF, GS-7340) Prodrogue de ténofovir (2)

Concentrations plasmatiques et intracellulaires de TFV et TFV-DP



| PK TFV à l'équilibre | E/C/F/TDF (n = 29) | E/C/F/TAF (n = 36) | % réduction vs TDF |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Moyenne ASC_{tau} , $\text{ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (% CV) | 3 410 (25) | 297 (20) | 91 |

Pharmacokinetics of Long-Acting Tenofovir Alafenamide (GS-7340) Subdermal Implant for HIV Prophylaxis



TABLE 1 Physical characteristics of long-acting TAF implant used in the dog study

| Physical characteristic | Value for TAF LA implant ^a |
|--|---------------------------------------|
| Appearance | Orange-brown |
| Drug loading (mg; means \pm SD) | 42.9 \pm 0.3 |
| OD (mm) | 1.9 |
| Length (mm) | 40 |
| No. of delivery channels | 14 |
| Diameter of delivery channels (mm) | 1.0 |
| PVA content (%; wt/wt) | 7.3 |
| Membrane thickness (μ m) | 31.2 \pm 3.8 |
| <i>In vitro</i> release rate (mg day ⁻¹) | 0.92 (0.86–0.98) |
| <i>In vivo</i> release rate (mg day ⁻¹) | 1.07 (1.04–1.10) |

^a Data in parentheses are the 95% confidence intervals.

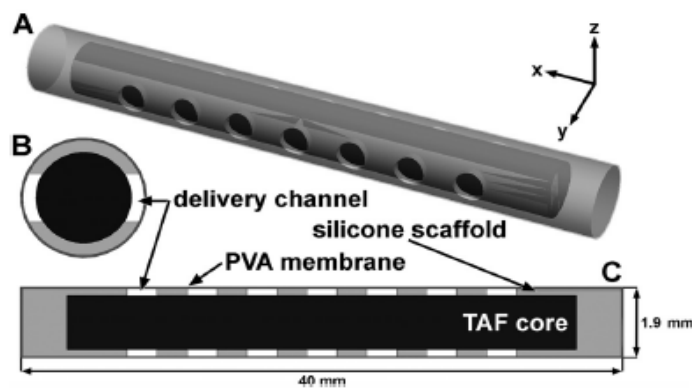
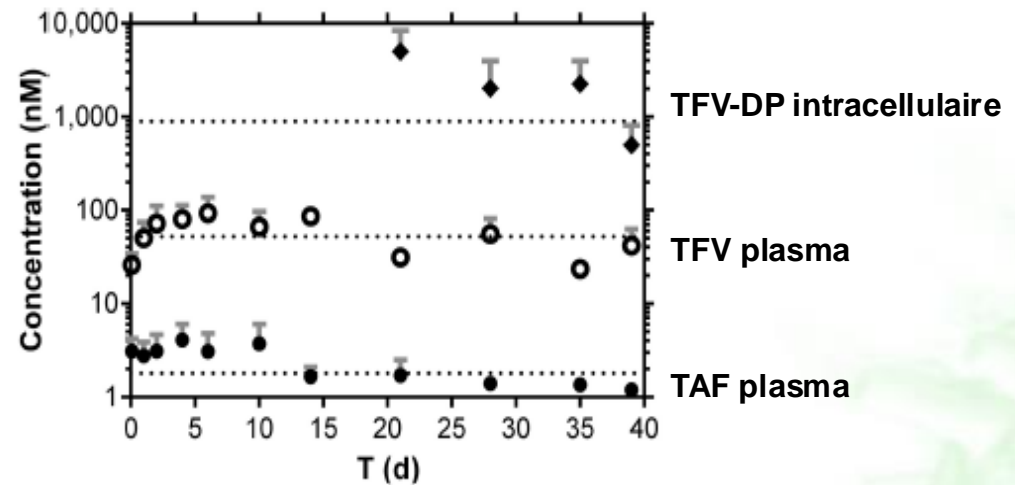


FIG 1 Three-dimensional model (A) and cross-sectional drawings (B and C) of TAF implant. The TAF core (black) inside the silicone scaffold with PVA membrane coating is shown (not to scale). Cross sections were sliced through the y-z (B) and x-y planes (C).

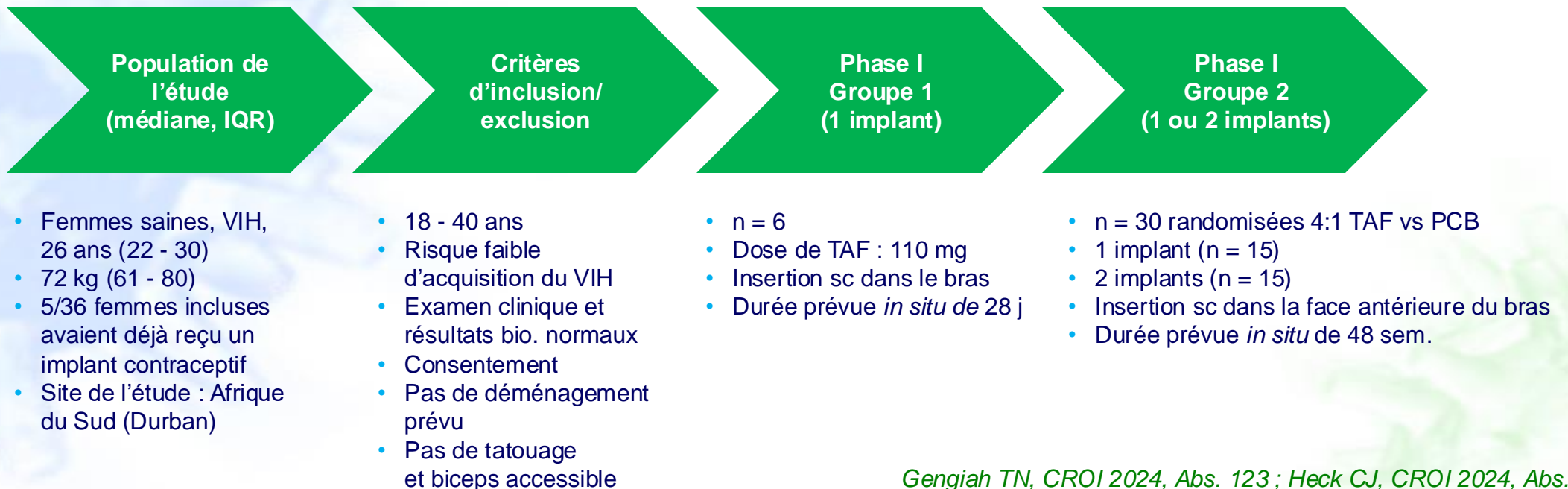


Implants de TAF en PrEP : PK et tolérance chez des femmes africaines (1)

- **Objectif** : Essai CAPRISA018 (Phase I)
- **Méthode**
 - Dispositif sc implantable en silicone (L 40 mm x diam 2,5 mm), percé de 2 canaux et contenant 110 mg de TAF base, libérant le TAF à $\pm 0,25$ mg/j
 - Critères de jugement : tolérance systémique, réactions au site d'implant, accessibilité, PK et évaluation du comportement



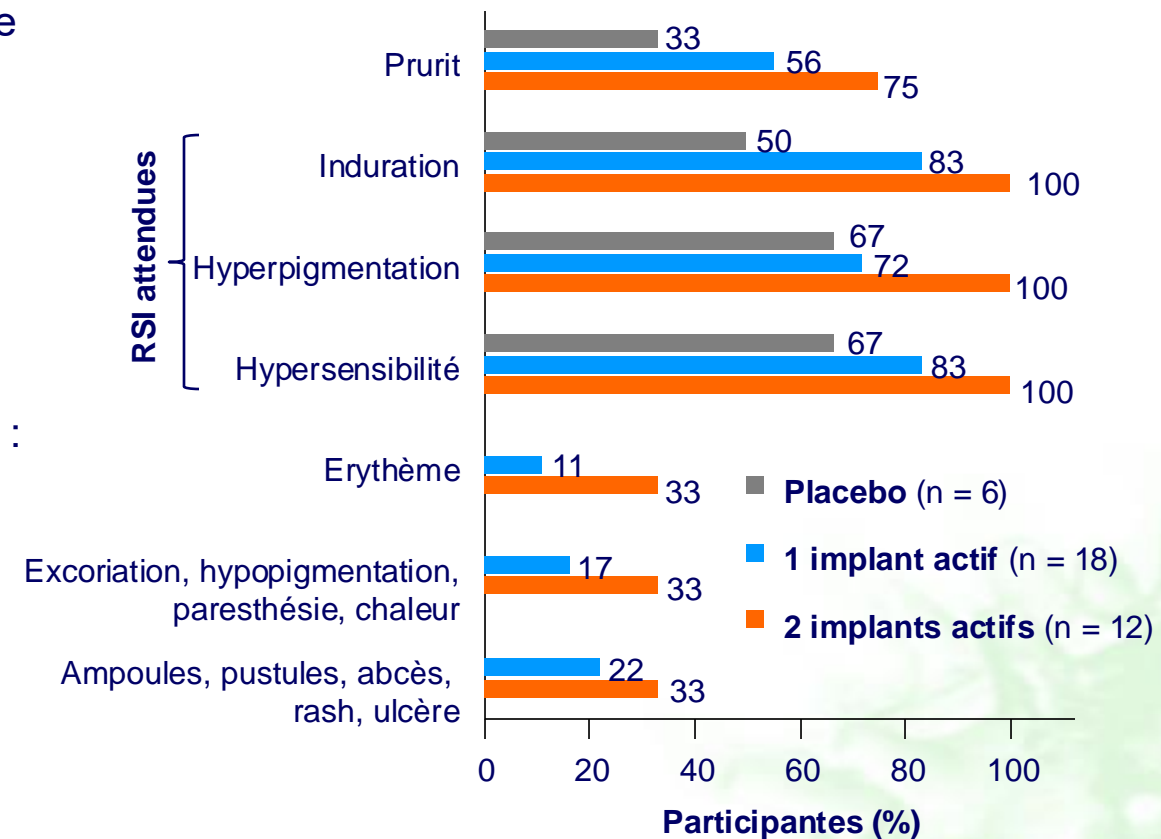
Schéma de l'étude (n = 36 incluses / 245 screenées)



Implants de TAF en PrEP : PK et tolérance chez des femmes africaines (2)

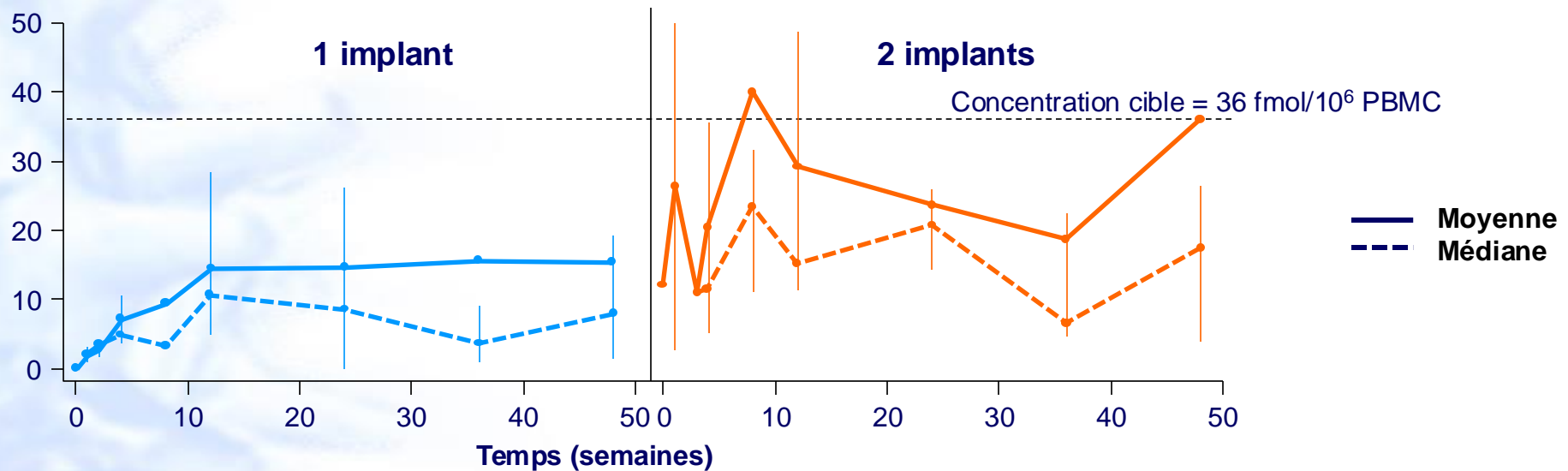
- **Sévérité des EI au site local d'implant**
 - Grade 1 : 90,9 %
 - Grade 2 : 8,3 %
 - Grade 3 : 0,8 % (abcès au site justifiant l'exérèse précoce de l'implant chez 2 participantes)
- **Au total**
 - 31 % (11/36) des implants ont été retirés précocement (médiane 19 sem.)
 - 33 % des implants TAF et 17 % des implants PCB
 - 22 % si 1 implant et 50 % si 2 implants
 - Incidence (IC 95 %) des réactions au site d'implant (RSI) : 2,1 % (1,8 - 2,6) pour retraits précoces vs 0,8 % (0,6 - 0,9) pour retraits prévus à terme

Réactions au site d'implant (%)



Implants de TAF en PrEP : PK et tolérance chez des femmes africaines (3)

Concentrations intracellulaires de TFV-DP (fmol/10⁶ PBMC)



• Conclusions

- Aucune intolérance systémique rapportée mais plus de RSI de grade 2/3 pour les implants de TAF conduisant au **retrait prématuré des implants chez 31 % des participantes** alors que l'acceptabilité était bonne
- Libération de TAF plus faible que prévue dans les modèles animaux et concentrations insuffisantes de TFV-DP puisque même avec 2 implants de TAF, les concentrations intracellulaires de TFV-DP étaient d'environ 14,8 fmol/10⁶ PBMC pour une cible de 36 fmol/10⁶ PBMC
- L'objectif futur est d'améliorer la libération de TAF et diminuer les RSI afin de permettre une PrEP par implant(s) annuelle

Proposition d'adaptation de doses des IN(t)TIs en fonction de la clairance de la créatinine

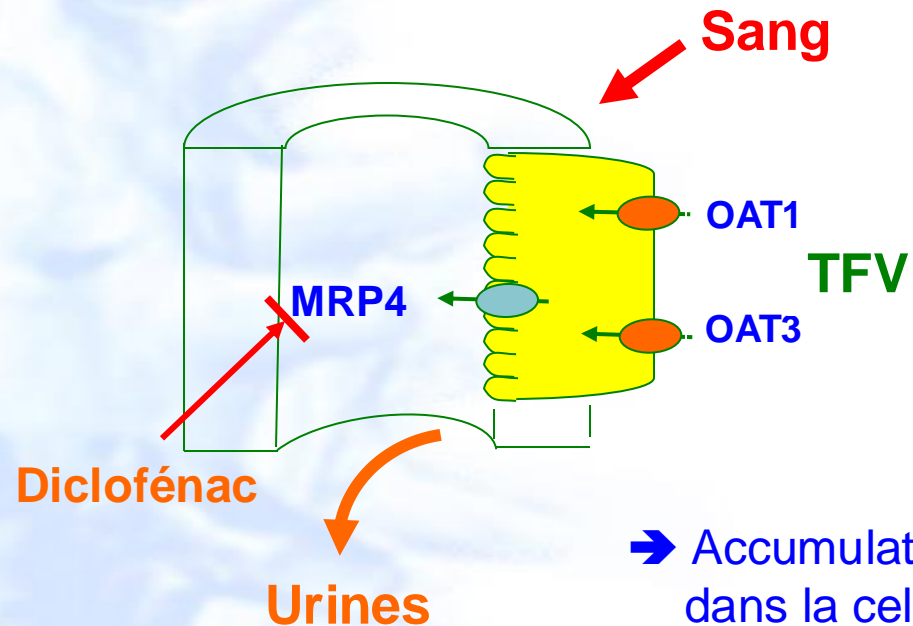
| | | Clairance de la créatinine (MDRD, ml /min) | | | | |
|----------------------------|-------|--|-------------|-------------|----------------|---------------|
| | | >50 | 30 -49 | 10-29 | <10 | Hémodialyse |
| Adéfovir | | 10 mg/j | 10 mg/2j | À discuter | Contre-indiqué | 10 mg/7j* |
| Ténofovir d fumarate (TDF) | | | | | | 300 mg/7j* |
| Lamivudine | | | | | | 150 mg/7j* |
| Telbivudine | | | | | | 300 mg/7j* |
| Entécavir | Naïf | 0,5 mg/j | 0,25 mg/j** | 0,15 mg/j** | | 0,05 mg/j*/** |
| | Lam-R | 1 mg/j | 0,5 mg/j** | 0,3 mg/j** | | 0,1 mg/j*/** |

1. Espacement des doses en fonction de la clairance de la créatinine
2. TDF princeps : 5 formulations galéniques (123 à 300 mg) mais disponibilité limitée sous la forme de génériques
3. TAF : pas d'ajustement de dose pour des clairances de la créatinine ≥ 30 ml/min mais baisse de doses de 25 mg à 10 mg QD si association à IP/b

*Après dialyse, ** solution buvable.

Mécanisme d'interaction entre TFV et AINS

Inhibition du transport du TFV dans la cellule tubulaire proximale via MRP4 par diclofénac

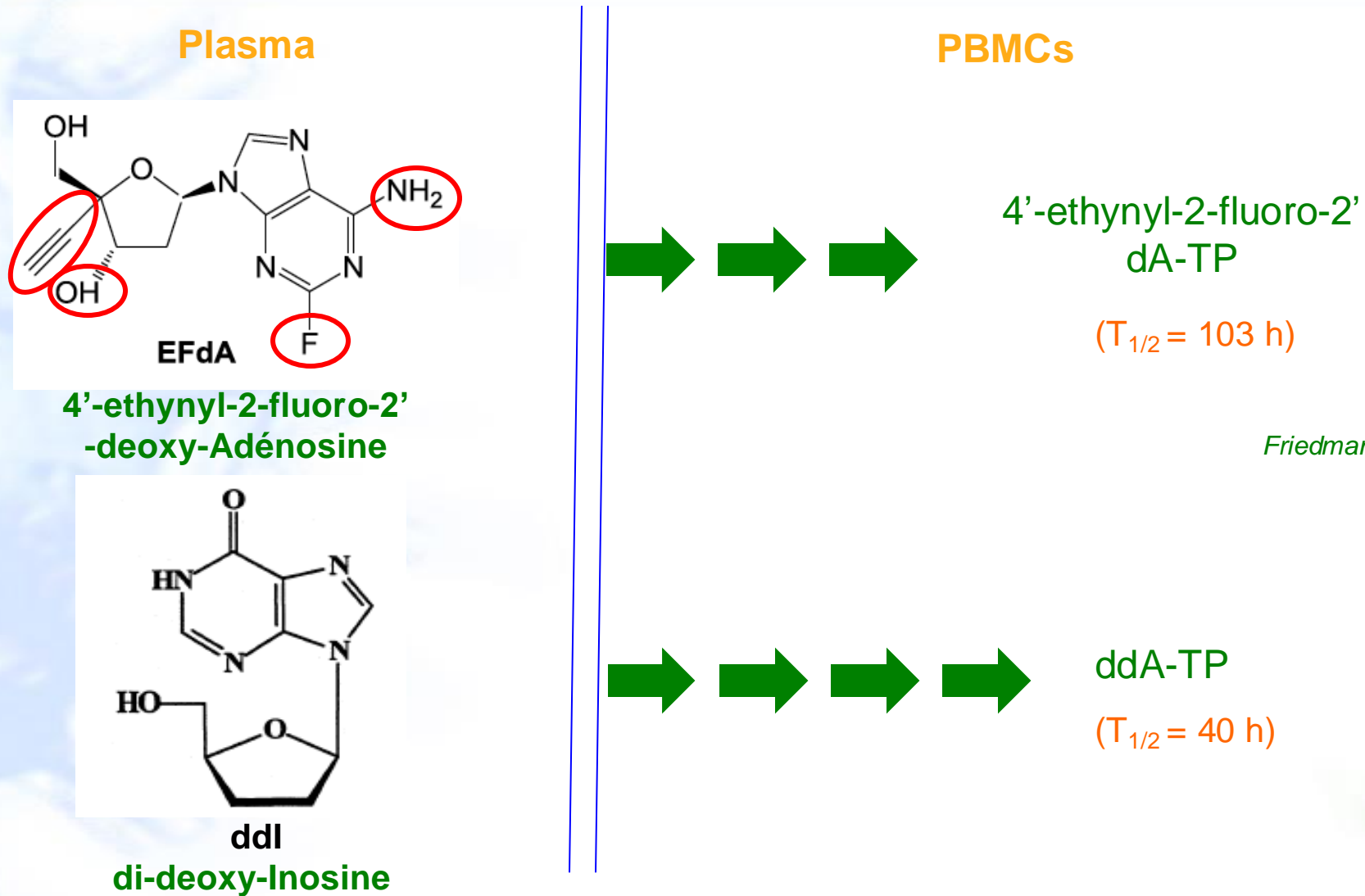


Concentrations inhibitrices du transporteur MRP4 par différents AINS

| AINS | CI ₅₀ MRP4 (µM) |
|-------------------|----------------------------|
| Diclofénac | 0,006 |
| Indométhacine | 6,1 |
| Ibuprofène | 26,3 |
| Naproxène | 42,3 |
| Piroxicam | 216 |

- Les facteurs de risque de néphrotoxicité identifiés avec les AINS sont :
 - la durée d'exposition
 - la pré-existence d'une dysfonction rénale
 - un faible poids corporel
 - l'association à des composés majorant l'exposition de TFV

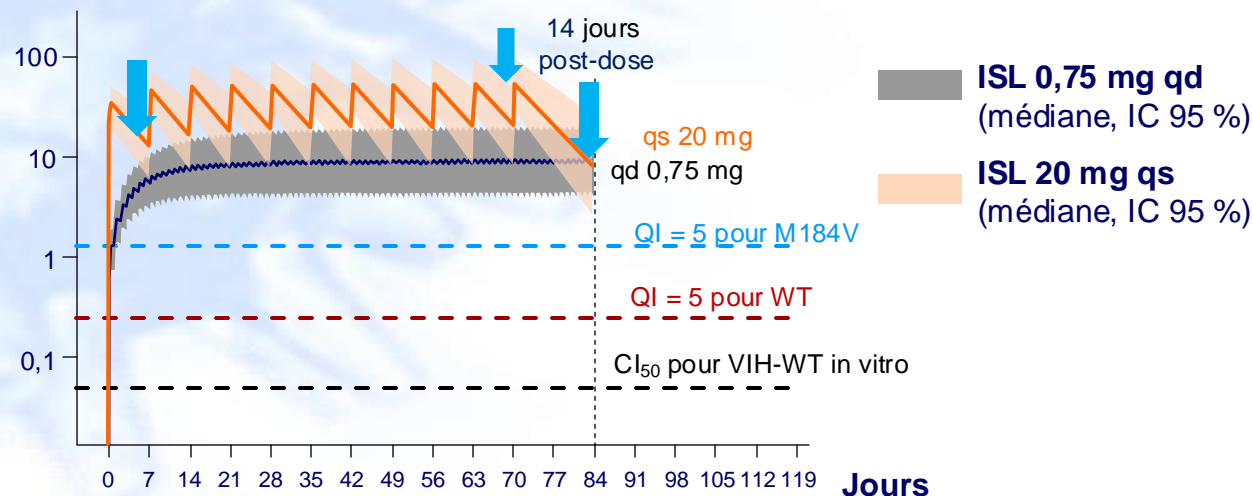
Nouvel INTI à longue durée d'action : MK-8591



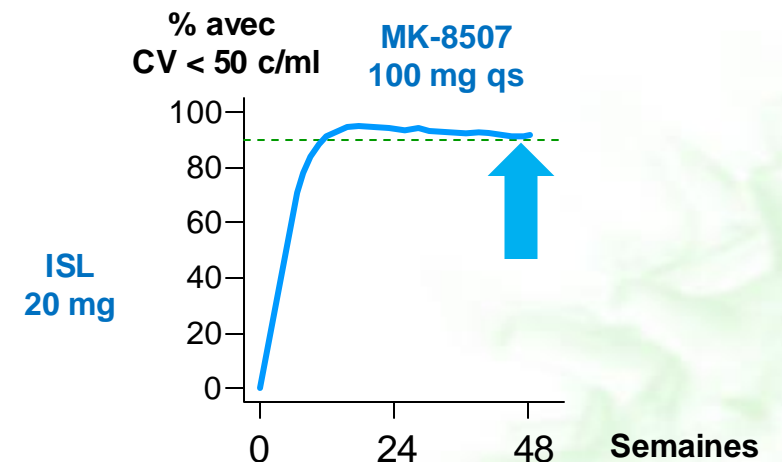
Nouvelle dose hebdomadaire d'islatravir en traitement : étude de modélisation PKPD (1)

- Rappels **ISL** : 1^{er} antiviral d'une nouvelle classe les inhibiteurs de translocation (INTTI)
 - Indications visées : traitement et prévention de l'infection par VIH-1
 - Activité antivirale sur VIH-1 habituellement résistant aux INTI et INNTI
 - Longue demi-vie intracellulaire (~190 h) du dérivé triphosphorylé (ISL-TP)
- **Etudes de Phase 2** : ISL 20 mg/MK-8507 100-200-400 mg qs
- **Choix de la dose orale d'ISL 20 mg qs**
 - C_{min} d'ISL-TP comparables à 0,75 mg qd après la 1^{ère} dose
 - Meilleure pardonance (14 jours) après l'oubli d'une dose
 - Efficacité à S48 > 90 % et activité antivirale sur la plupart des VIH-1 résistants

Concentrations intracellulaires ISL-TP (μM)



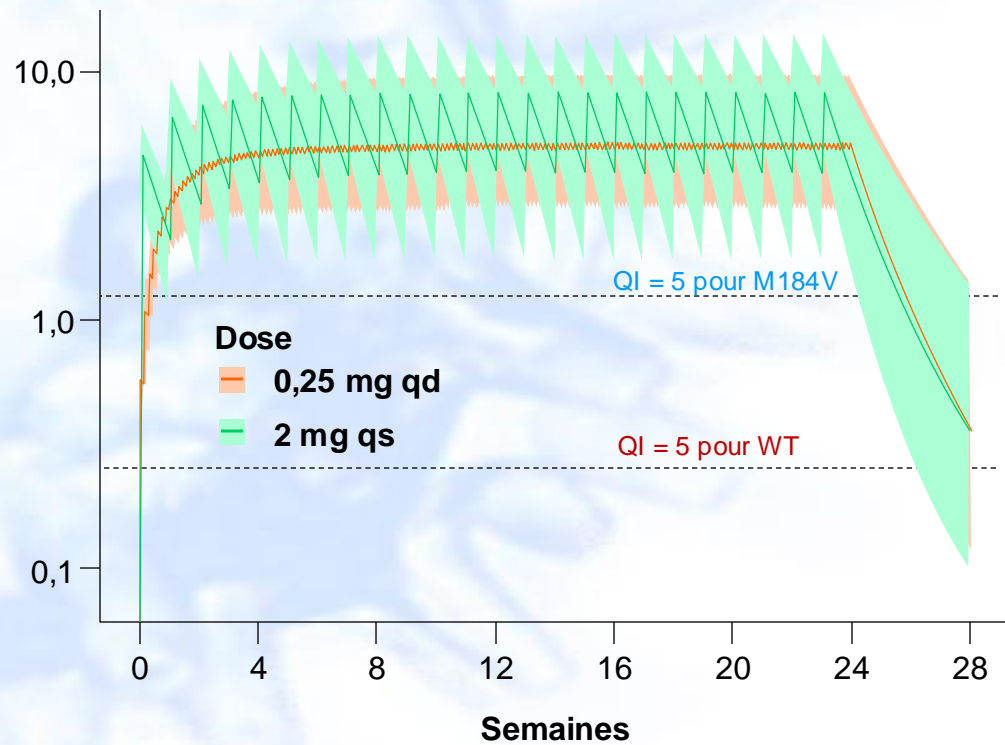
Simulation PKPD des CV < 50 c/ml à S48 sous ISL + MK-8507 qs



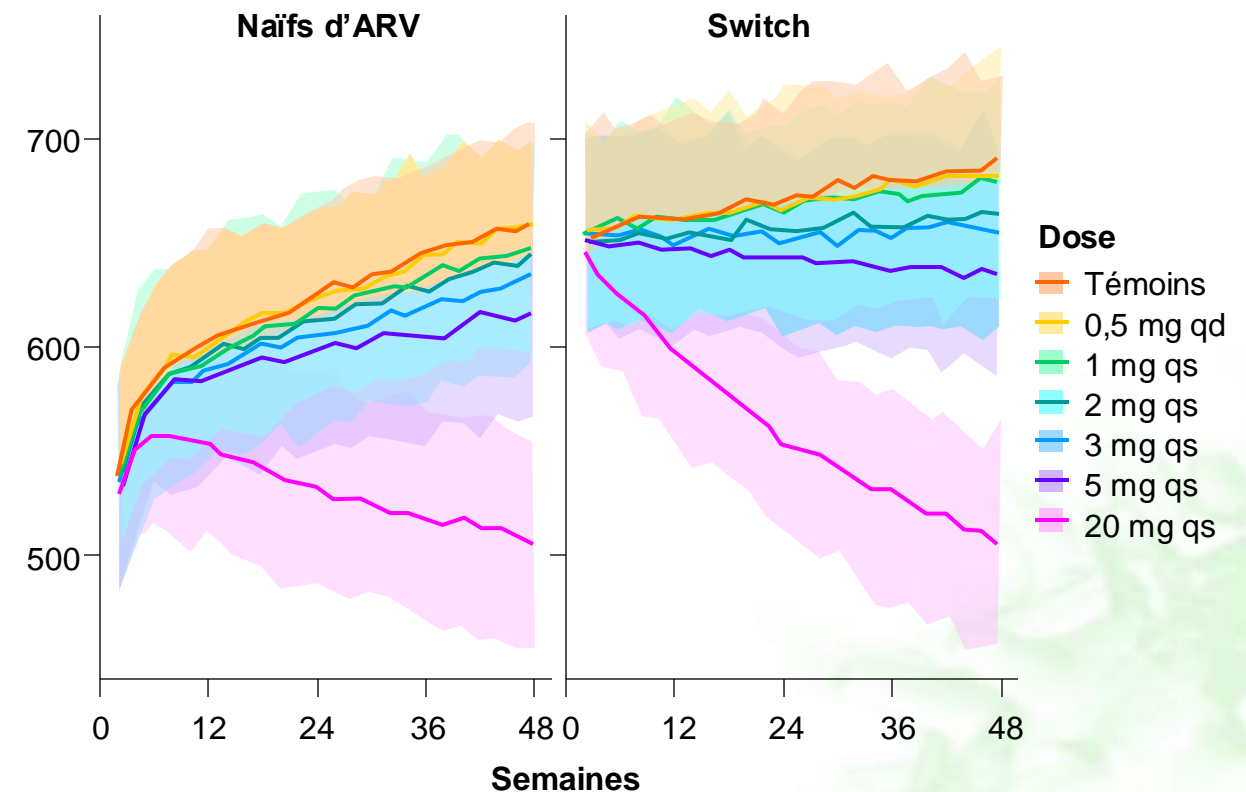
Nouvelle dose hebdomadaire d'islatravir en traitement : étude de modélisation PKPD (2)

- Développement d'un nouveau modèle PKpop d'ISL et PKPD incorporant les données longitudinales de CD4 et lymphocytes totaux

Concentrations intracellulaires ISL-TP (μM)

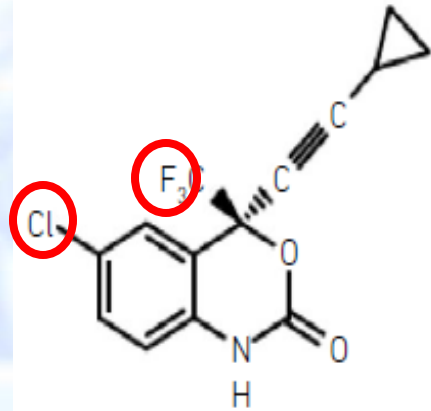


Simulation des changements de CD4+ après différentes doses hebdomadaires (qs) d'ISL

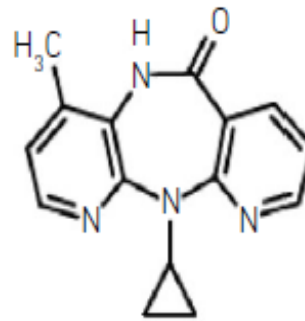


Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

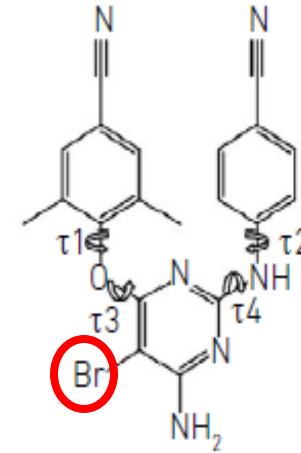
Place des substituants halogénés dans les formules chimiques développées des INNTIs actuels



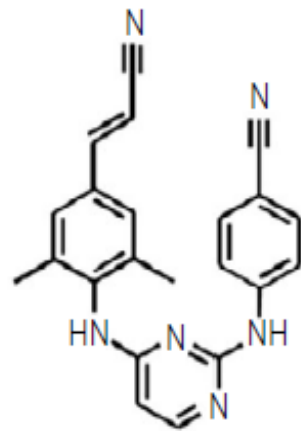
Éfavirenz



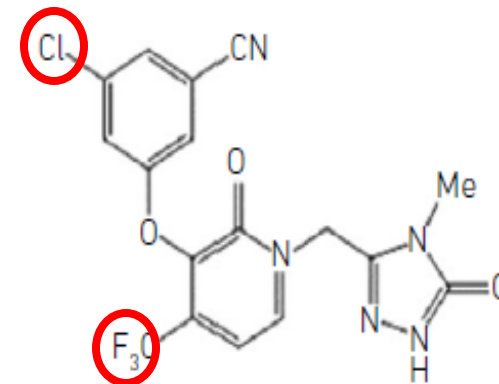
Névirapine



Étravirine



Rilpivirine

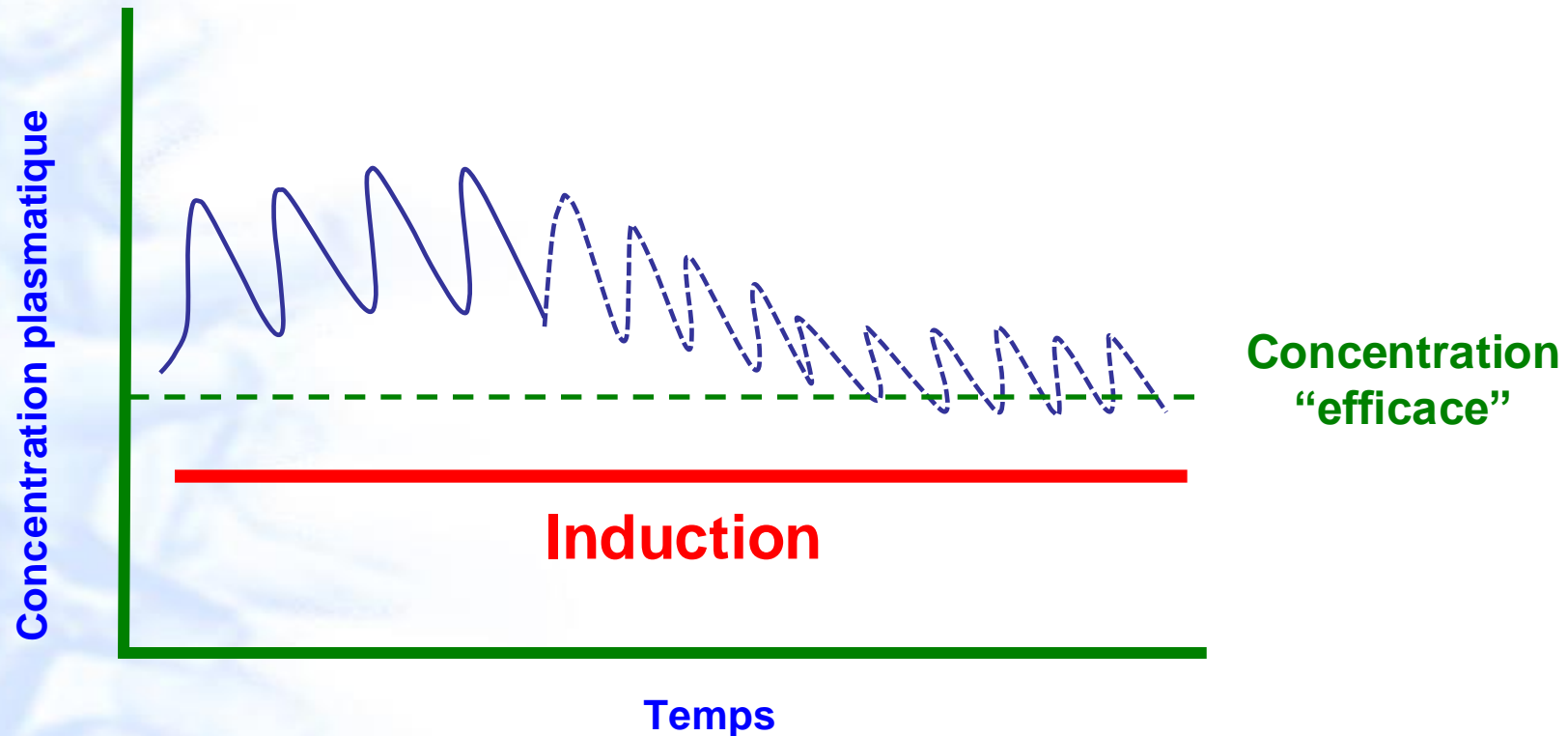


Doravirine

Caractéristiques PK des INNTIs

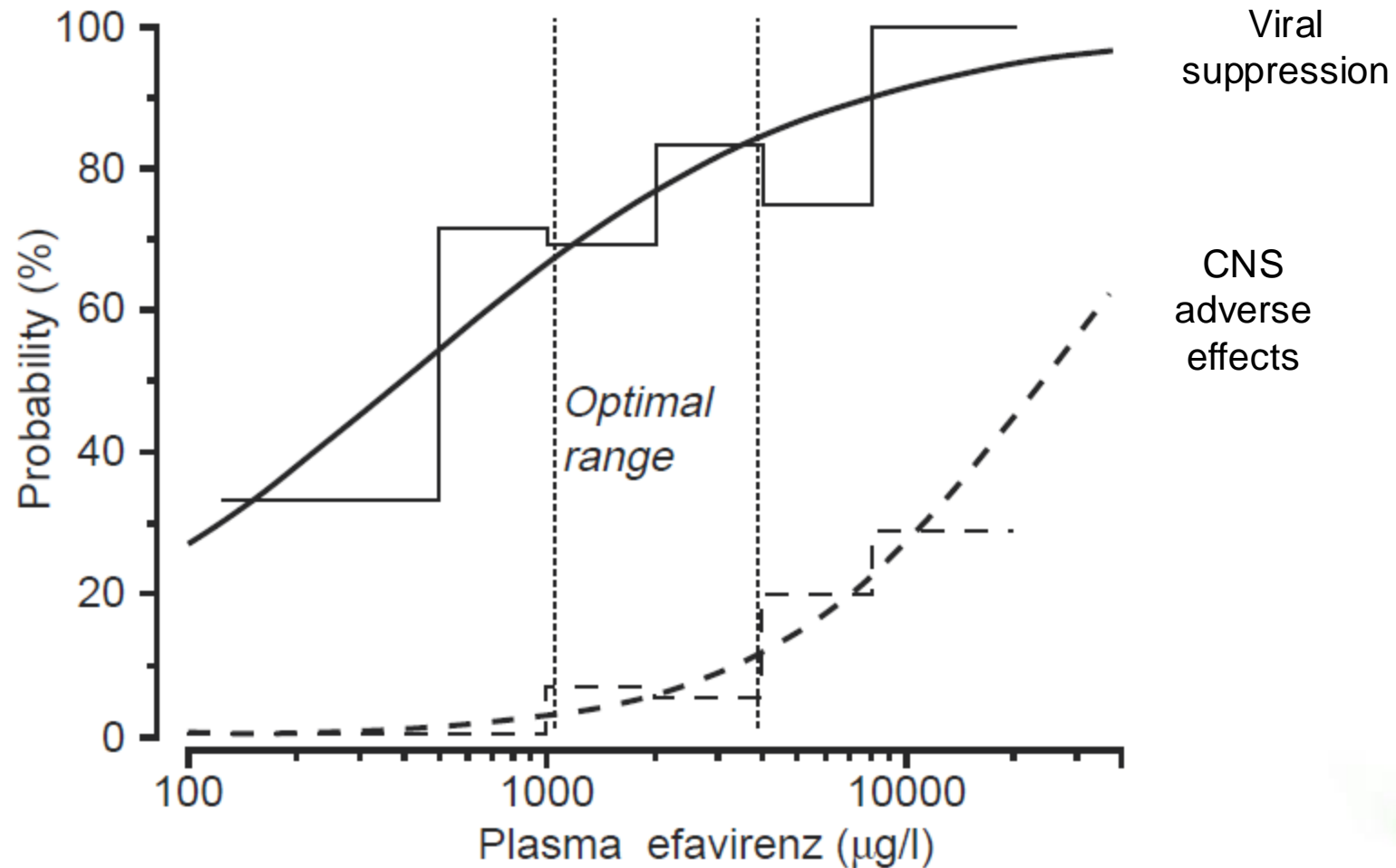
| | DOR | EFV | ETR | NVP | RPV |
|---|---|---|--|--|--|
| STR/FDC | DOR ou DOR/3TC/TDF | EFV ou EFV/FTC/TDF | ETR seule | NVP seule | RPV ou RPV/FTC/TDF ou RPV/FTC/TAF ou DTG/RPV |
| QD INNTI | 100 mg | 600 mg ou 400 mg (OMS) | 400 mg (2 x 200 mg QD) | 400 mg LP (après progression de doses) | 25 mg |
| Biodisponibilité orale | 64 % | 50 % | 50 % | 75 % | - |
| Demi-vie | 11-19 h | 40-55 h | 30-40 h | 25-30 h | 45 h |
| Fixation protéique | 76,0 % | 99,5 % | 99,9 % | 60,0 % | 99,7 % |
| Métabolisme hépatique (Substrat) | CYP4540 3A4 puis glucuroconjugaison | CYP4540 3A4 & 2B6 puis glucuroconjugaison | CYP4540 3A4 (majoritaire) & 2C (minoritaire) puis glucuroconjugaison | CYP4540 3A4 puis glucuroconjugaison | CYP4540 3A4 puis glucuroconjugaison |
| Métabolisme Inducteur | Néant | CYP4540 3A4, 2B6 & UGT1A1 | CYP4540 3A4 | CYP4540 3A4 & auto-induction | Néant |
| Métabolisme Inhibiteur | Néant | CYP4540 2C9, 2C19 & 3A4 | CYP4540 2C | - | Néant |
| Transporteurs | PgP (sans influence connue sur absorption ou élimination) | Inhibiteur de BCRP, MRP1, MRP2 & MRP3 | - | Inhibiteur de BCRP, MRP1, MRP2 & MRP3 | Inhibiteur de PgP (<i>in vitro</i> ?) |
| Élimination | Rénale (6,0 %) | Rénale (14-34 %) | Rénale (1,2 %) | Rénale (< 3 %) | Rénale (6,1 %) |

Induction enzymatique

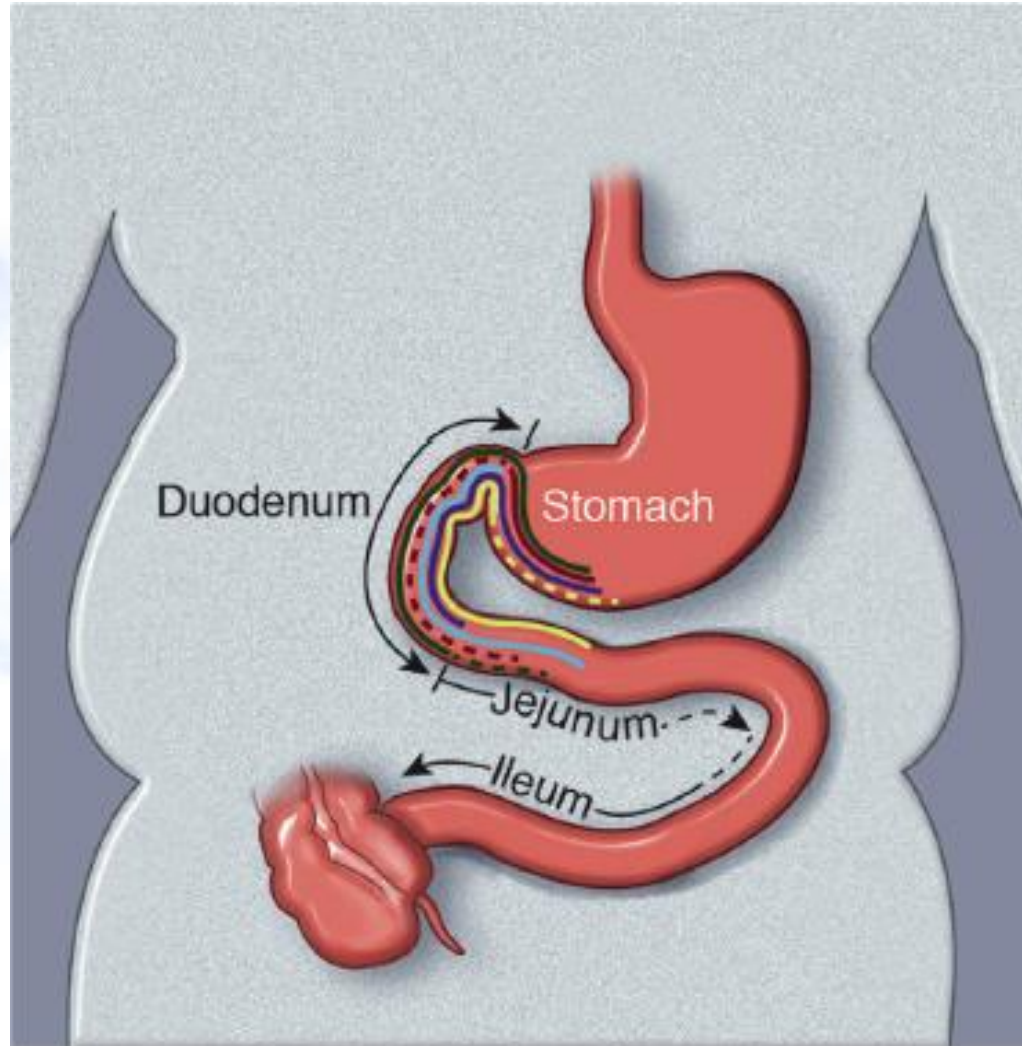


- **Induction** : augmentation des capacités métaboliques de A sous l'effet de B \Rightarrow diminution des ASC des concentrations plasmatiques de A.

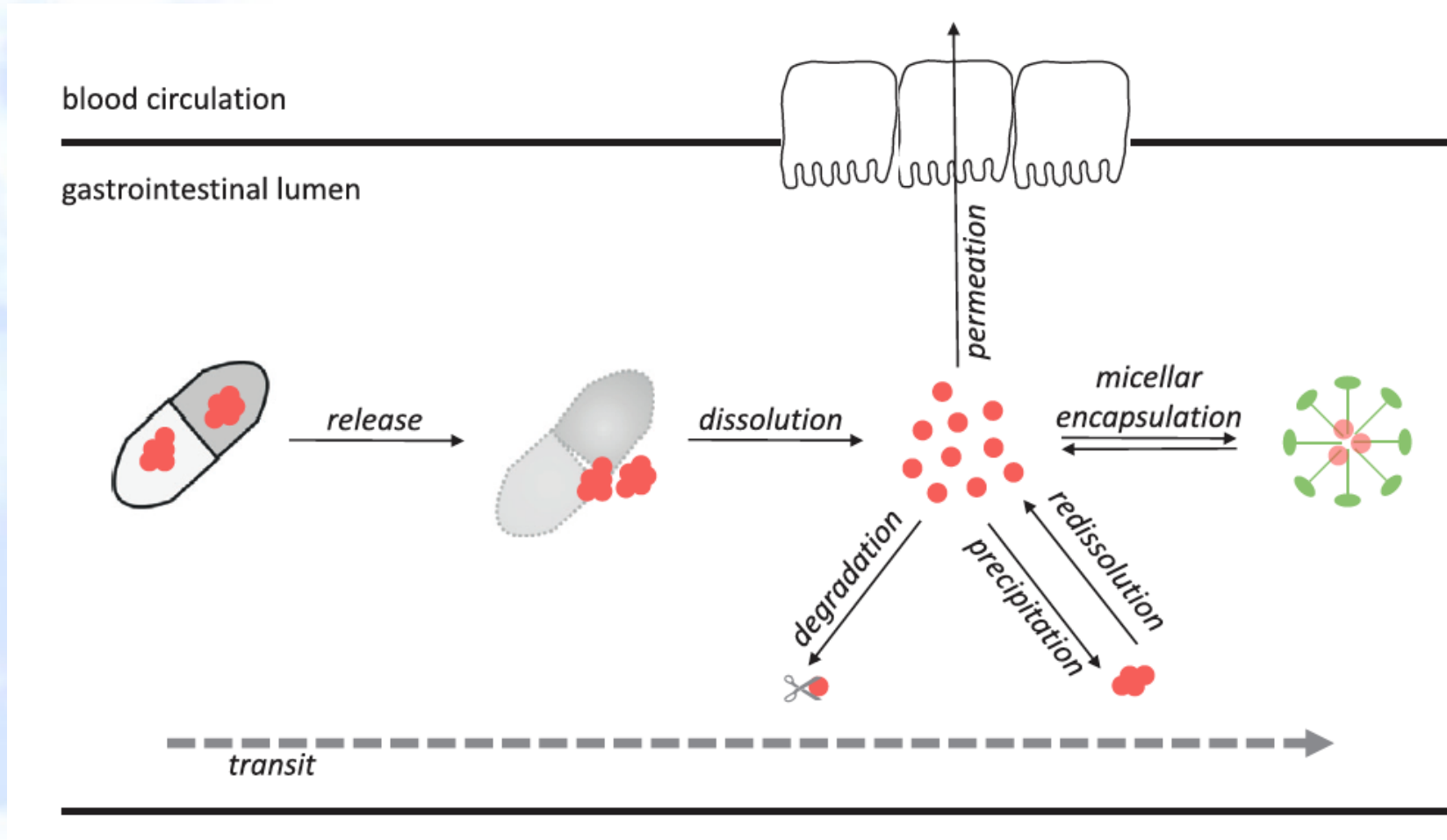
Predictive value of efavirenz concentrations for viral suppression and CNS adverse effects



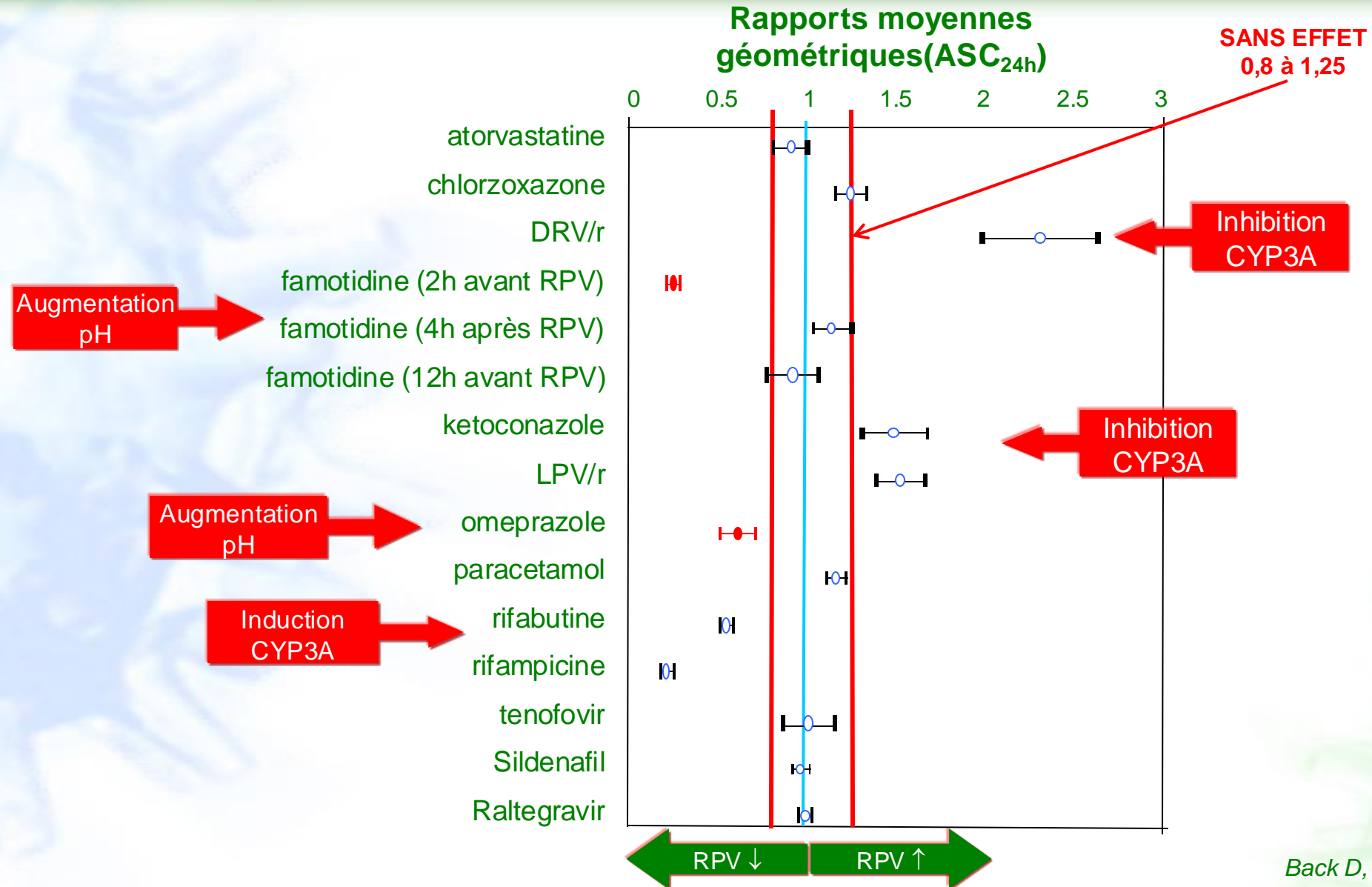
Sites d'absorption des médicaments



Schematic and simplified representation of intraluminal processes determining intestinal absorption

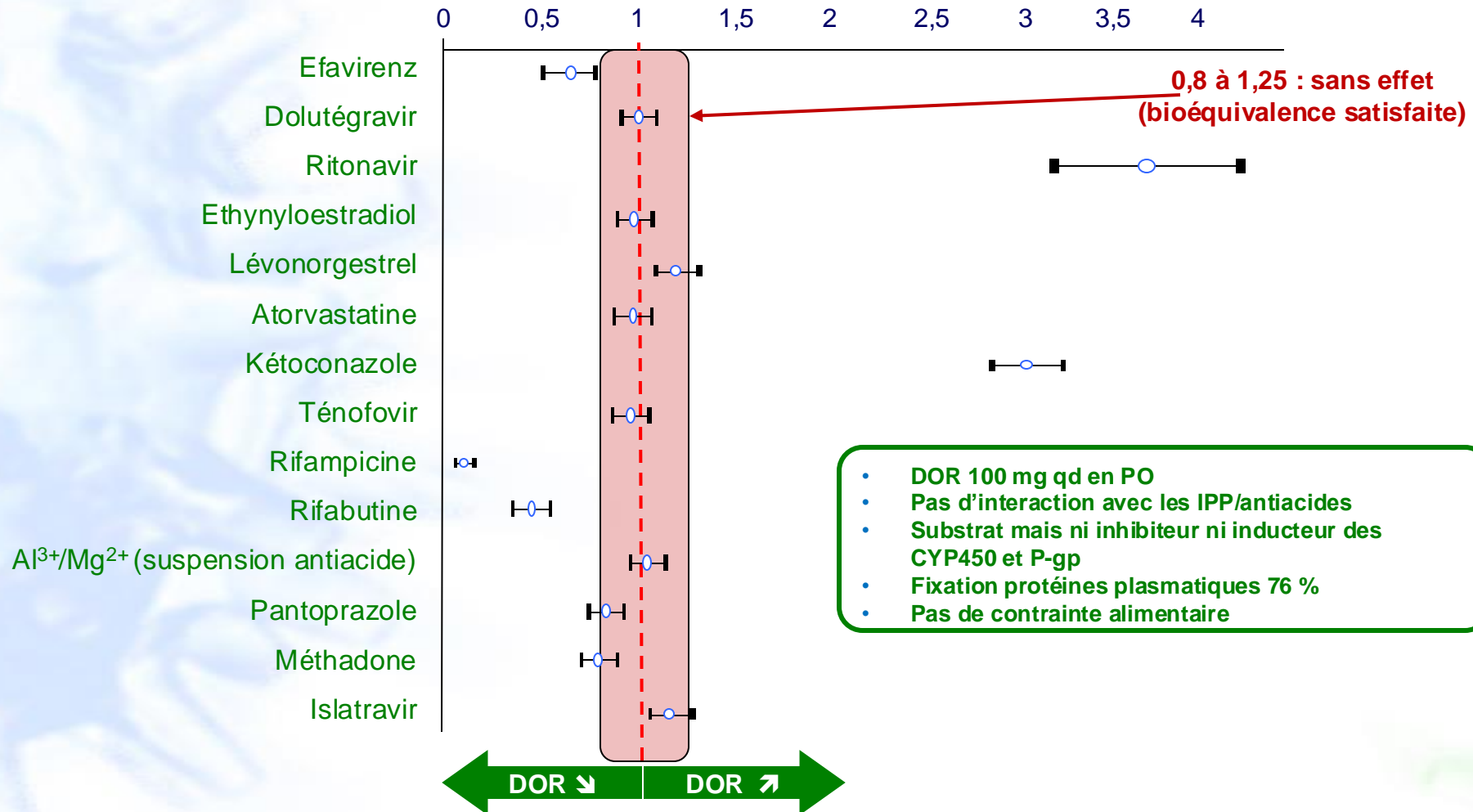


Influence des co-médications sur la PK de rilpivirine



Influence des co-médications sur la PK de doravirine

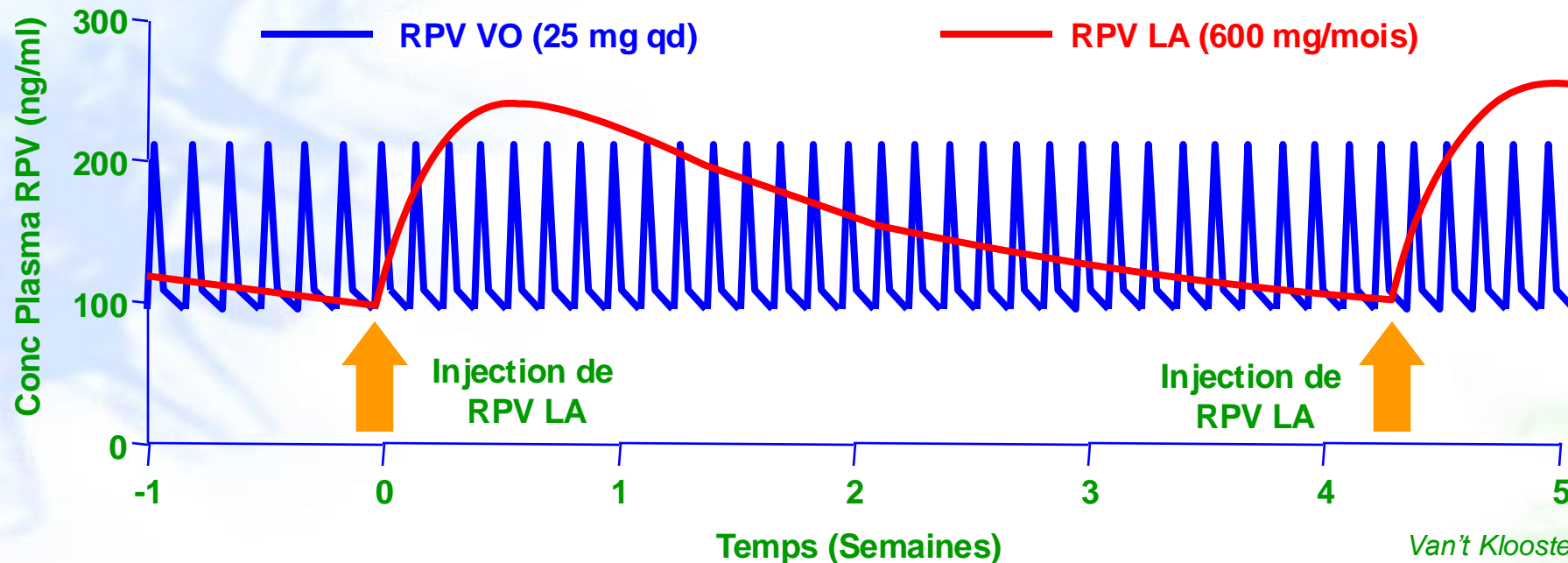
Rapports des moyennes géométriques (ASC_{24h}) de DORA + médicament testé/DORA



Rilpivirine IM à libération prolongée

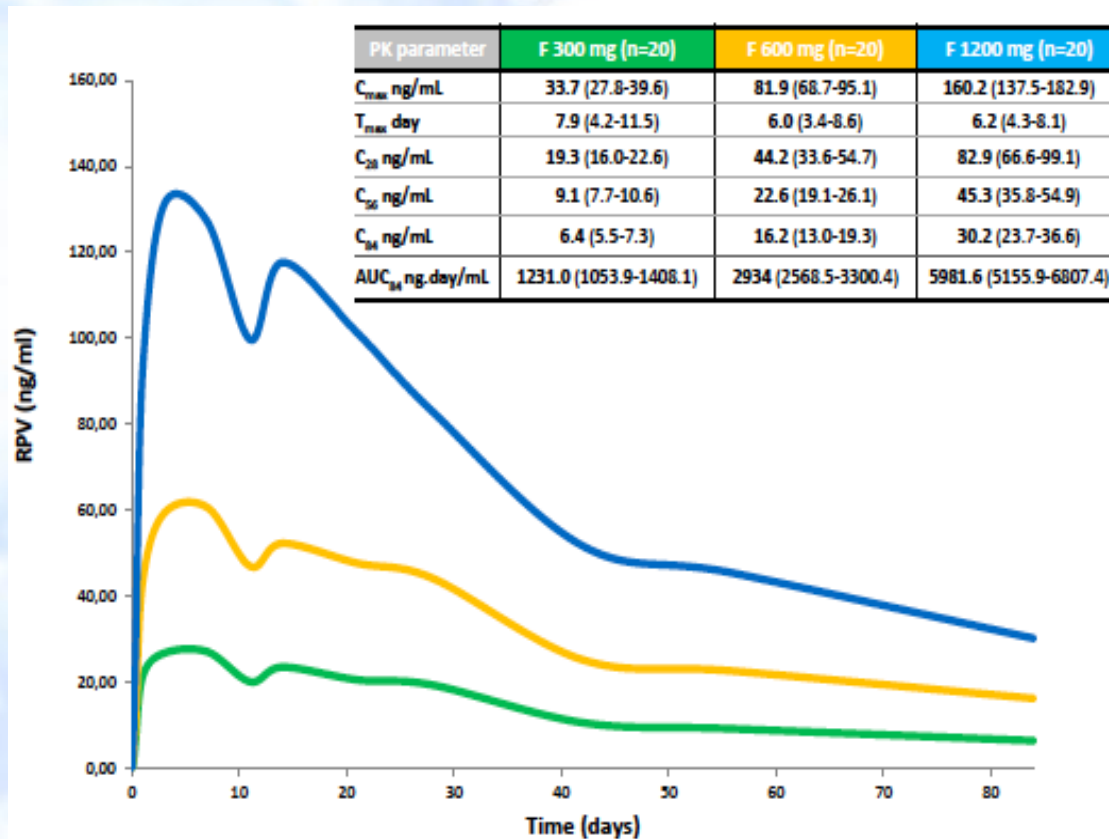
- Résultats chez l'homme :
 - Expositions PK plasmatiques similaires pour les 2 voies SC et IM,
 - La dose de 600 mg/mois IM est celle qui a permis l'obtention de Cmin plasmatiques de RPV comparables à la dose de 25 mg qd PO,
 - Meilleure tolérance de IM vs SC en terme d'évènements indésirables,
 - Bonne tolérance de IM sur le plan des réactions au site d'injection et rash

Simulation PK plasmatiques après administrations répétées de RPV

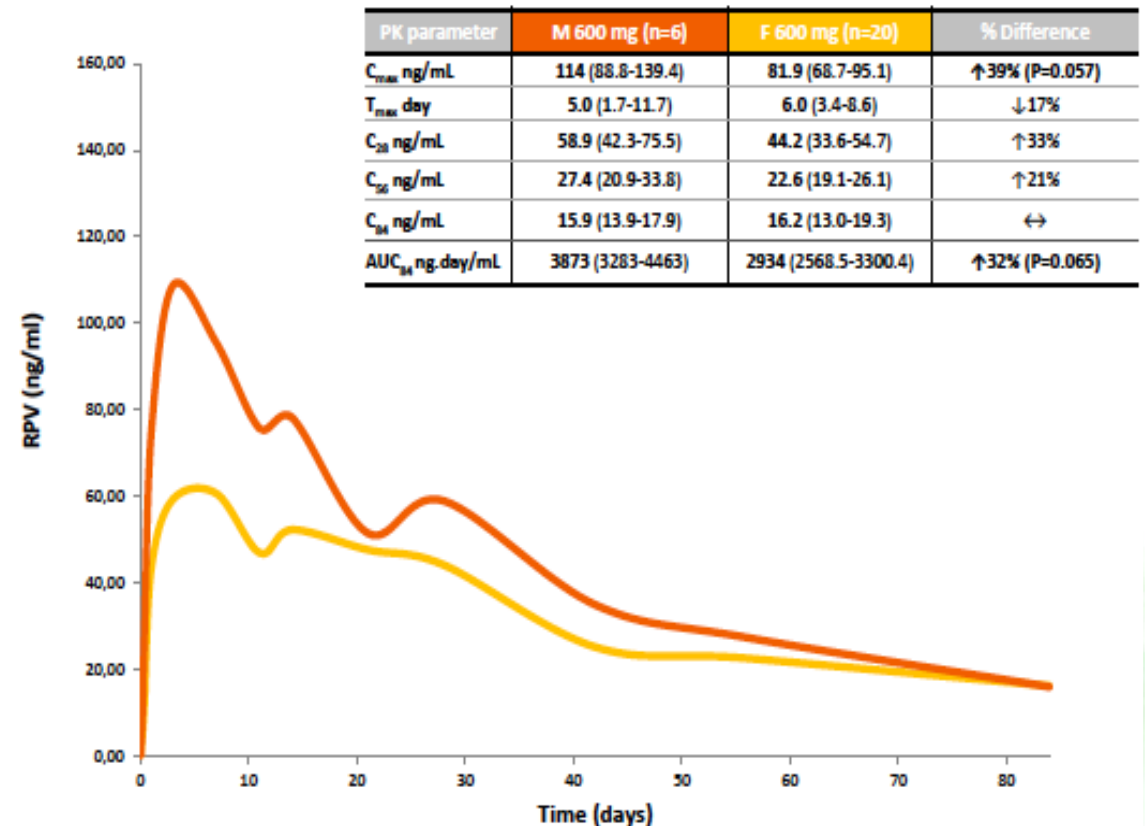


Etudes PK de RPV post administration de RPV-LA

Femmes du 300, 600 et 1200 mg IM



Hommes du 600 mg IM



Ce qu'il faut savoir sur les INNTIs actuels...

Caractéristiques communes

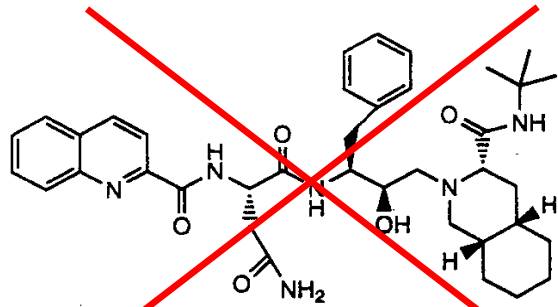
- **Aucune activité sur VIH-2**
- Faible barrière à la résistance (VIH-1)
- **Demi-vie d'élimination permet QD**
- **Métabolisme hépatique +++
(Substrat des CYP450)**
- **Victimes d'interactions
médicamenteuses**
- Élimination rénale minoritaire
- **Relation(S) PK/PD établie(S)**

Caractéristiques spécifiques

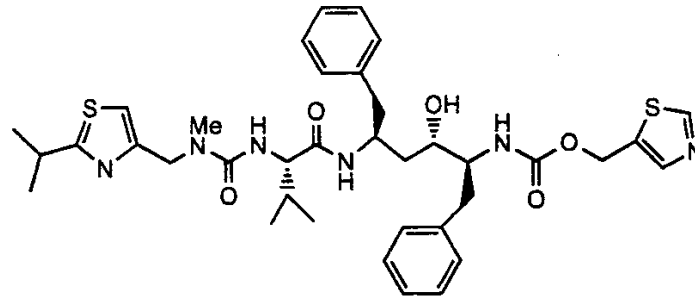
- STR/FDC QD non disponible : ETR & NVP
- Faible pardonance : EFV, NVP & RPV
- **Absorption intestinale pH dépendante : RPV**
- **Moindre fixation protéique : DOR & NVP
(bonne diffusion dans compartiments +++)**
- **Induction enzymatique +++ : EFV & ETR & NVP**
- Seul EFV compatible avec RFP
- **Long Acting (nanoparticules IM) : RPV**
- Intolérances : NVP & EFV

Inhibiteurs de la Protéase

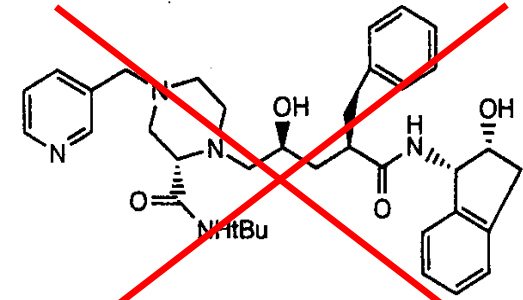
Chemical Structures of HIV protease inhibitors



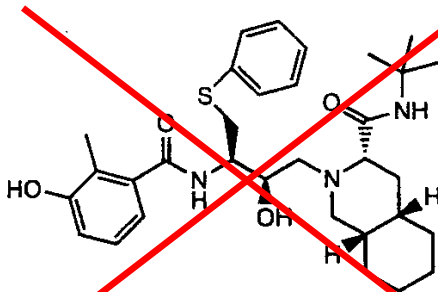
Saquinavir



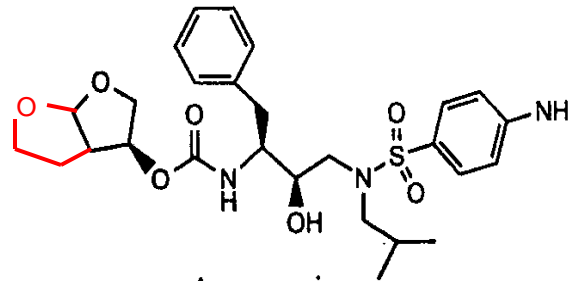
Ritonavir



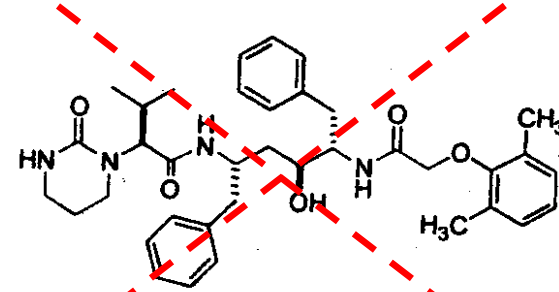
Indinavir



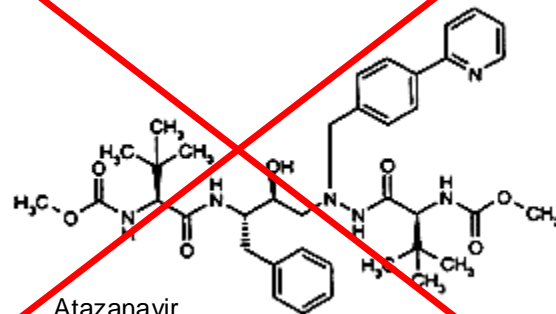
Nelfinavir



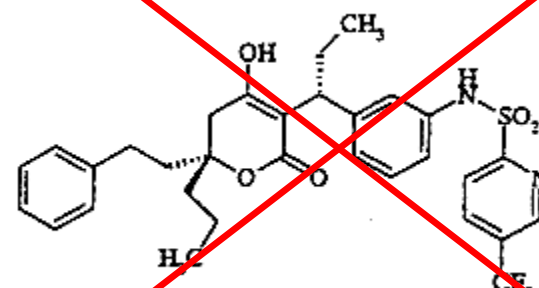
~~Ampronavir~~
Darunavir



(ABT-378)



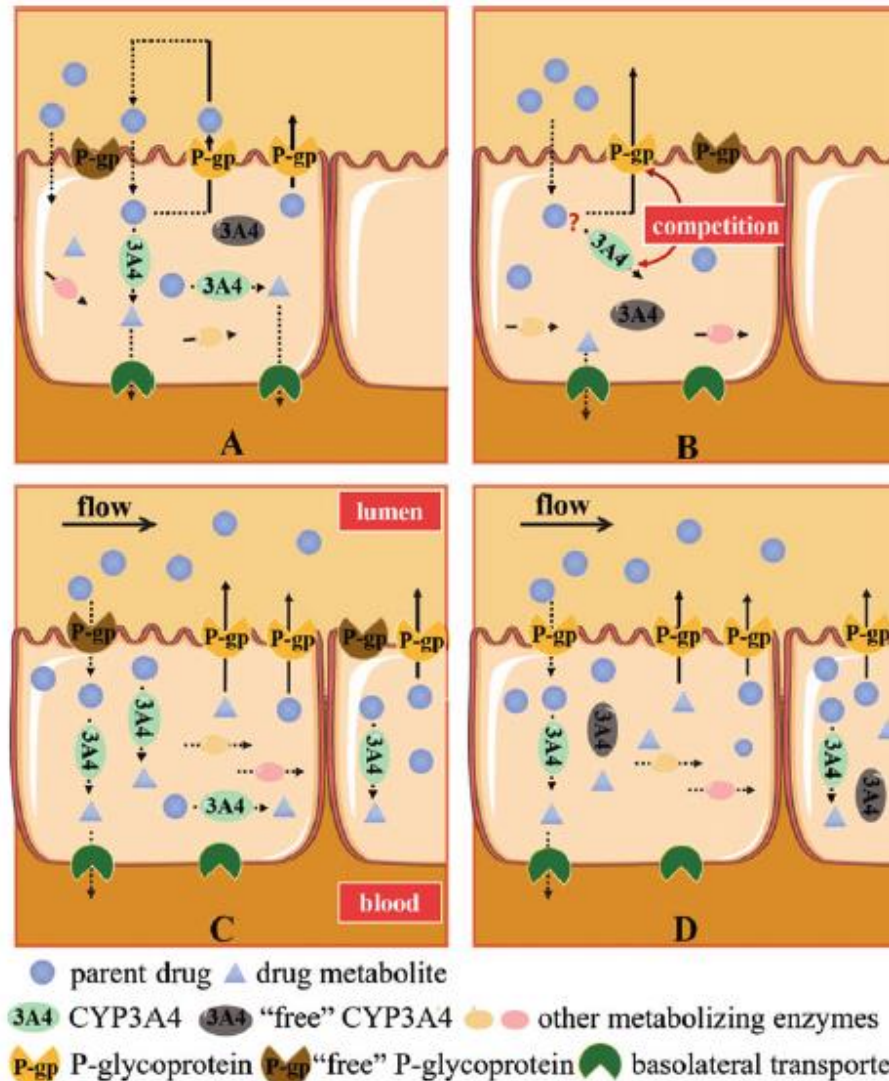
Atazanavir



Tipranavir

Intestinal Transporter-Associated Drug Absorption and Toxicity

(A) Model depicting the “cycling” process of Benet’s hypothesis



(B–D) Other models illustrating the potential interplay between CYP3A4 and P-gp can also be envisaged. These include the possibility for P-gp and CYP3A4 to compete for binding their dual substrates (B), under conditions where either P-gp or CYP3A4 activity is subject to saturation (C, D, respectively)

Safety and Pharmacokinetics of Once-Daily Regimens of Soft-Gel Capsule Saquinavir plus Minidose Ritonavir in Human Immunodeficiency Virus-Negative Adults

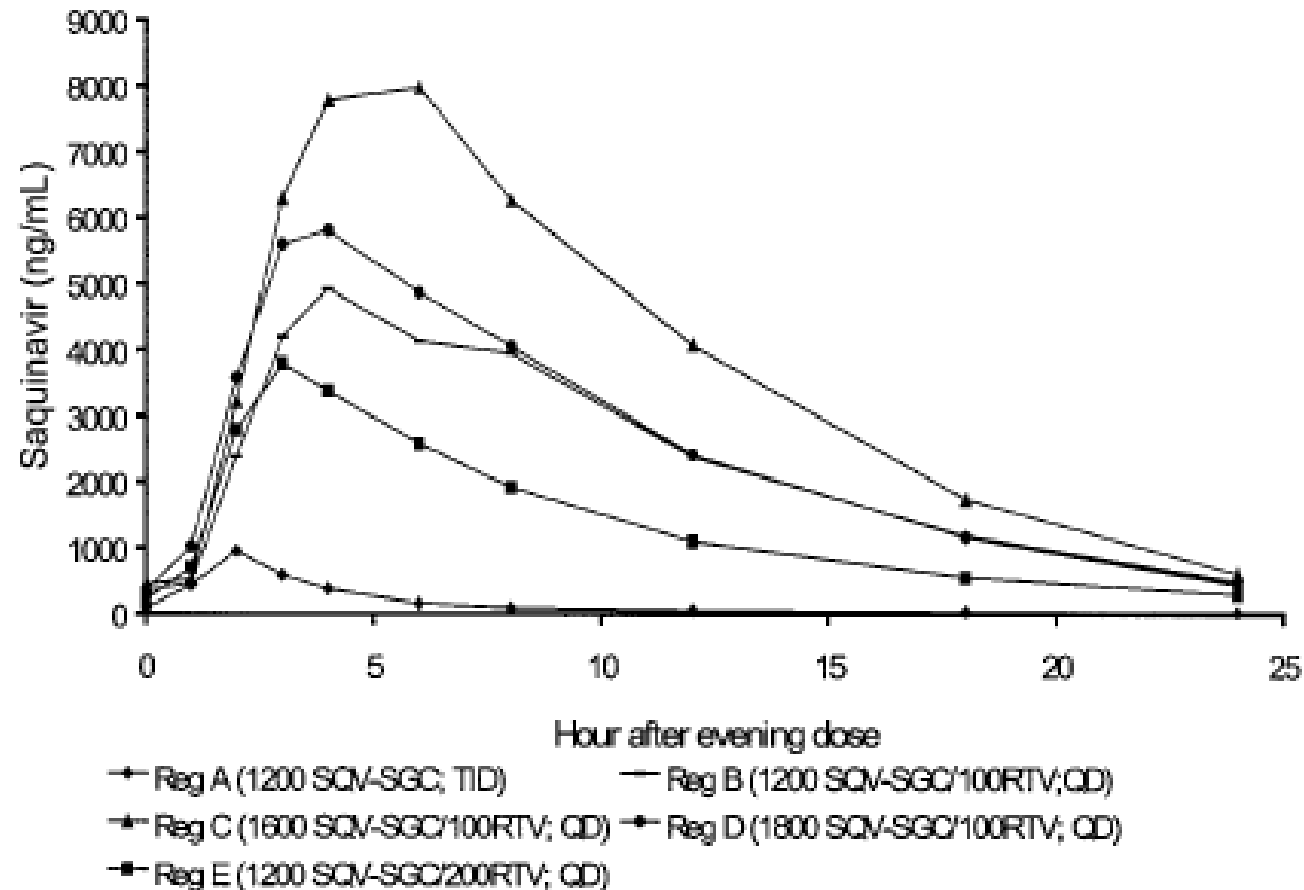
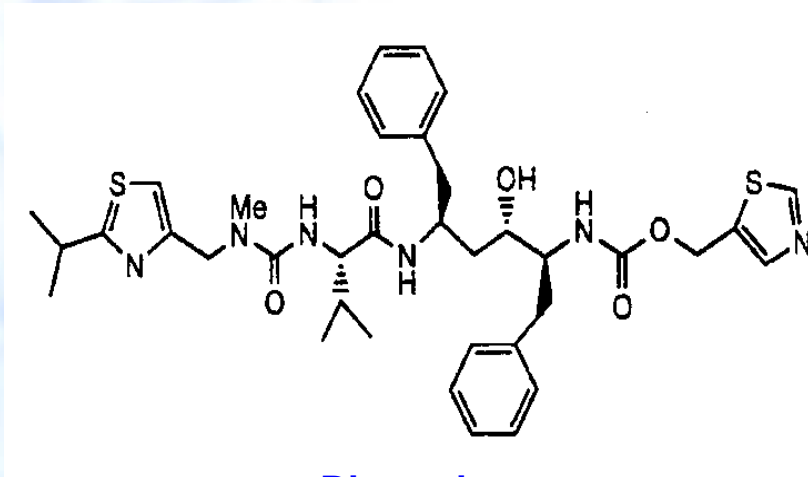


FIG. 1. Mean plasma saquinavir concentration-time profiles on day 13 for regimens A to E in healthy HIV-negative volunteers.

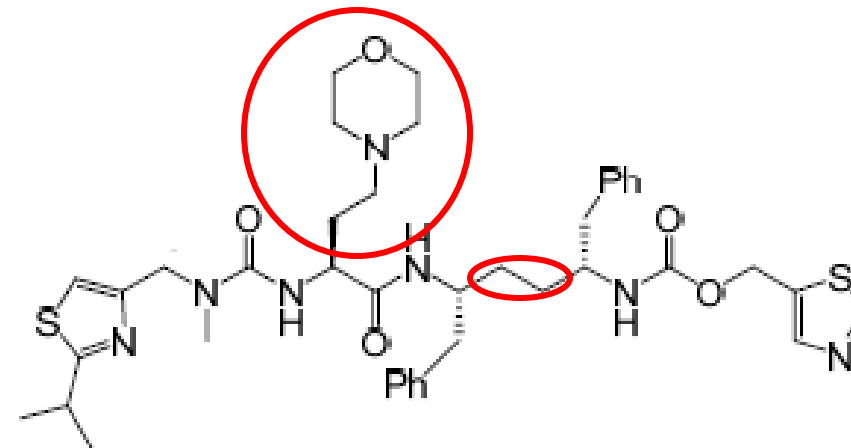
Ritonavir vs Cobicistat (GS-9350)



Ritonavir

Modification de la conformation spatiale, de la structure tridimensionnelle et de la polarité de cobicistat

- disparition de l'activité anti-VIH
- spécificité d'inhibition du CYP3A4 (150 mg qd)
- galénique plus facile et plus stable



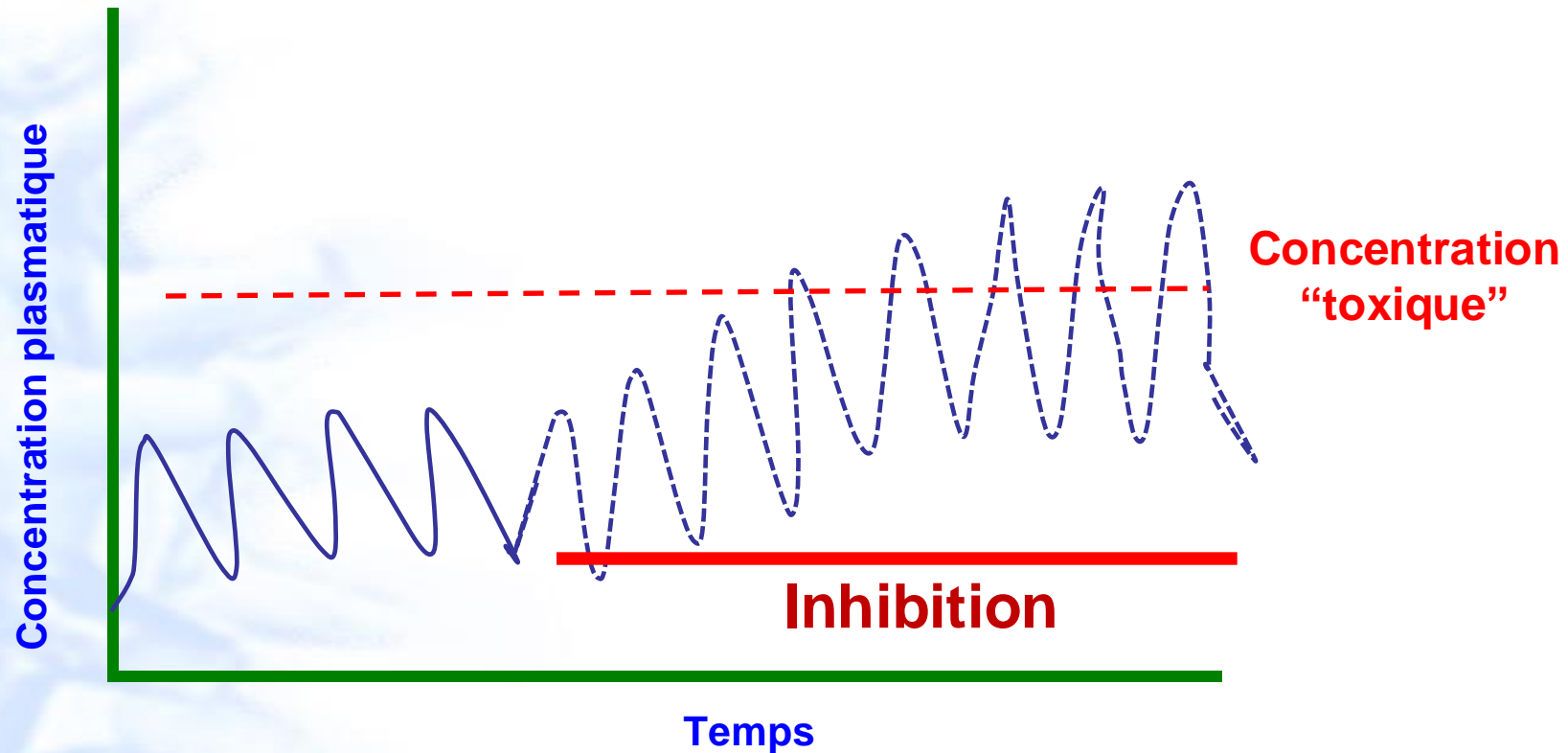
Cobicistat (GS-9350)

Bonne tolérance de

- Cobicistat
- IPs associés anti-VIH, anti-VHC & anti-SARS-CoV-2



Inhibition enzymatique

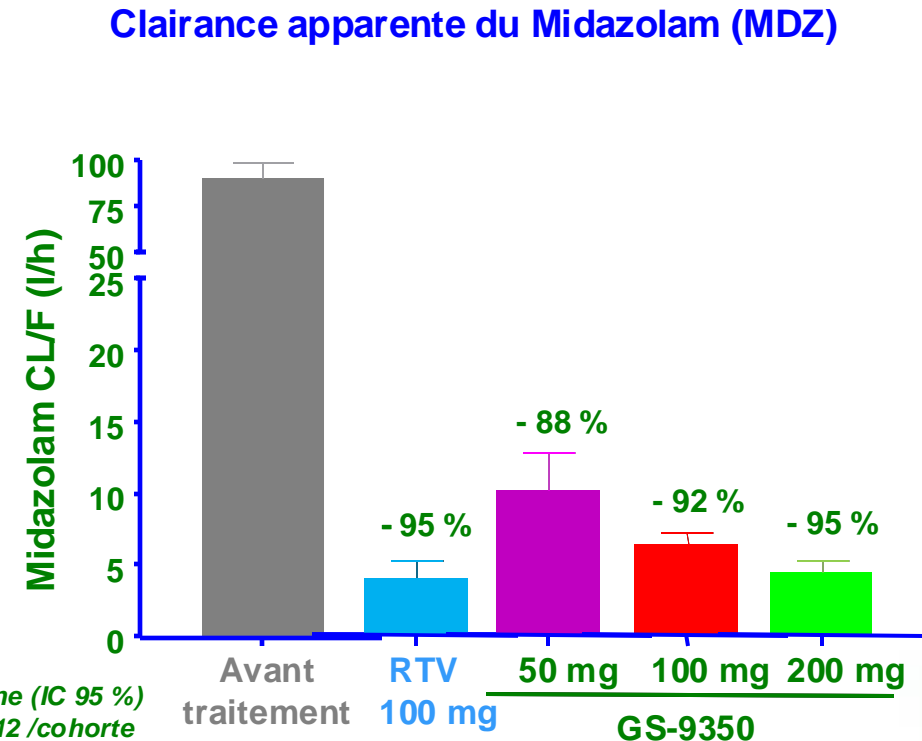
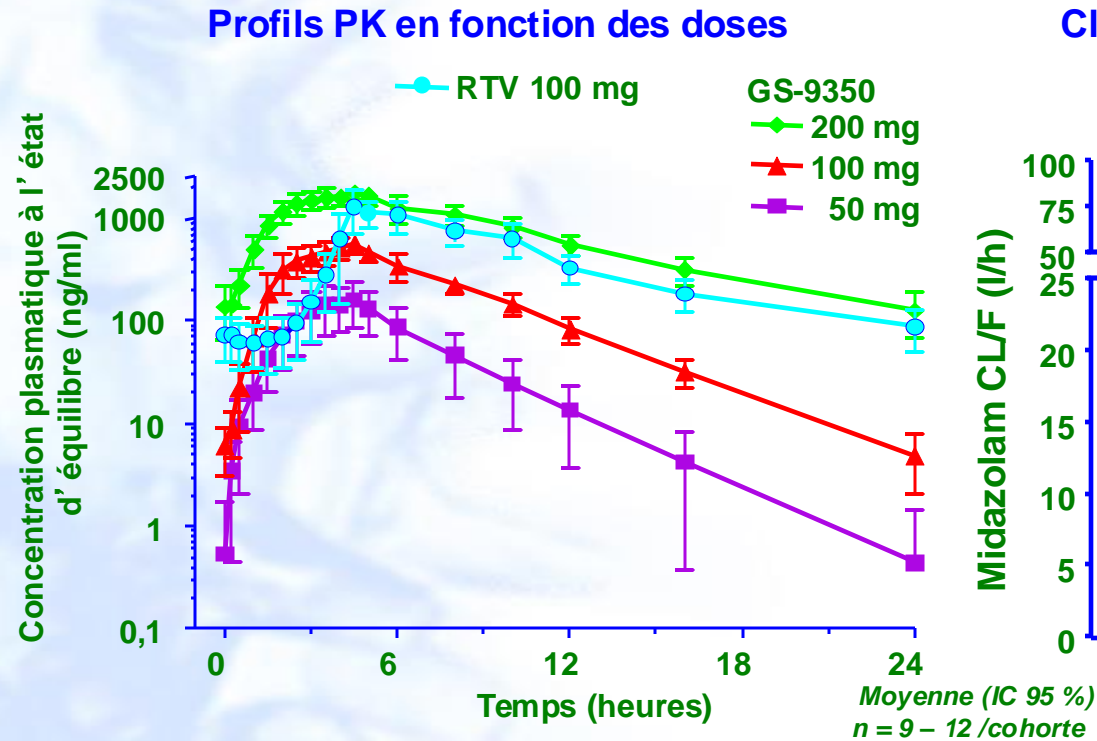


- **Inhibition** : diminution du métabolisme d'un composé A sous l'effet d'un composé B \Rightarrow élévation des ASC des concentrations plasmatiques de A,

Nouveau « booster » : GS-9350 (2)

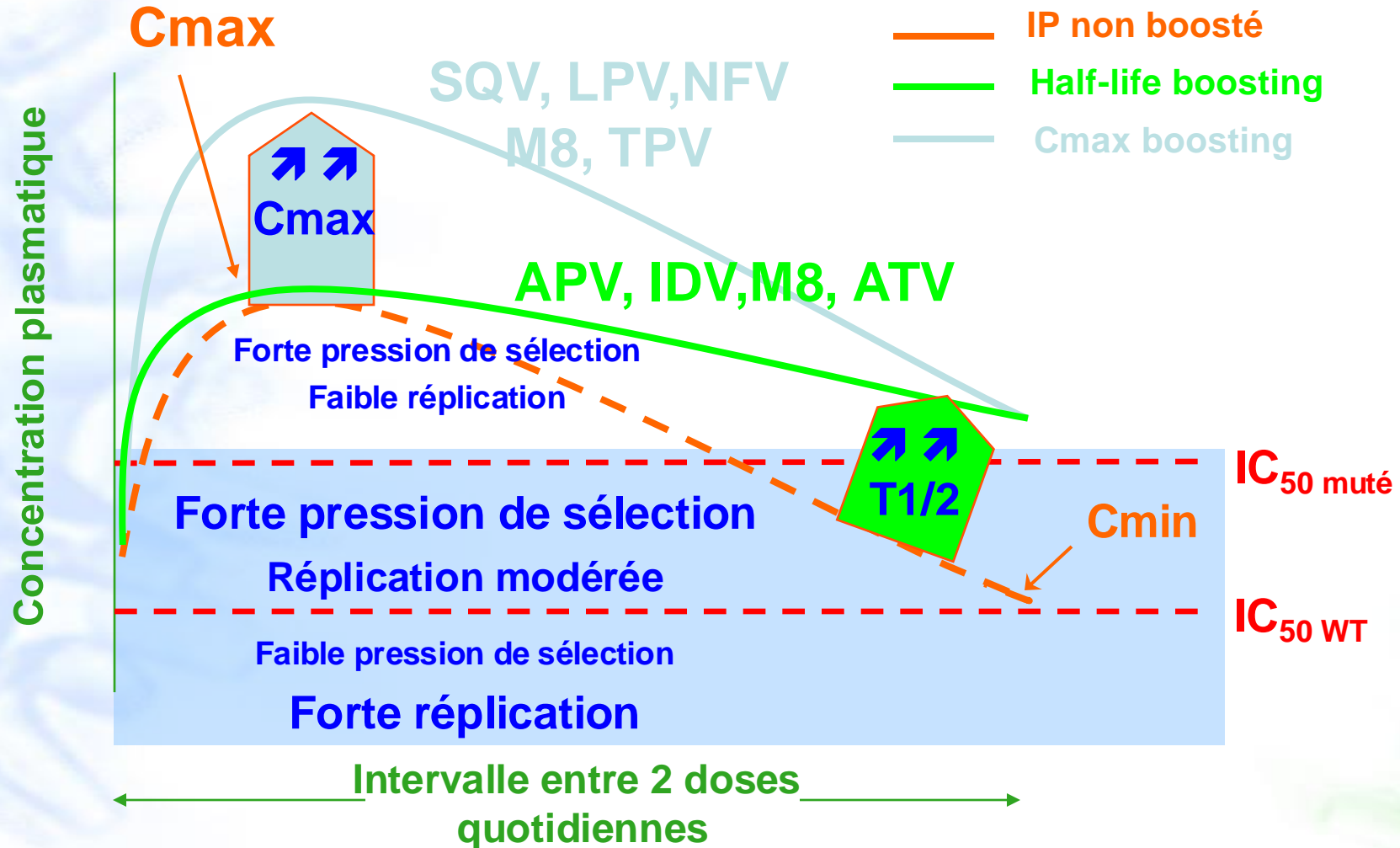
Étude GS-216-0101

- Administration à l'homme :



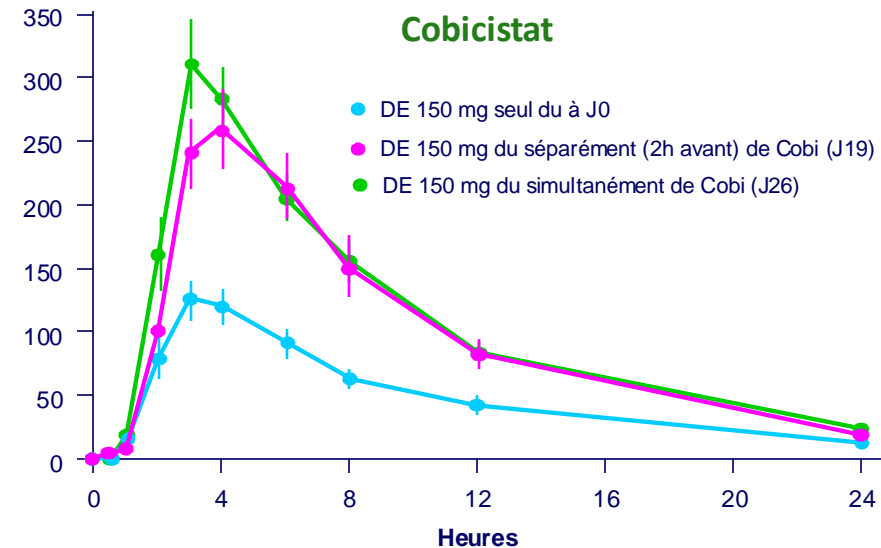
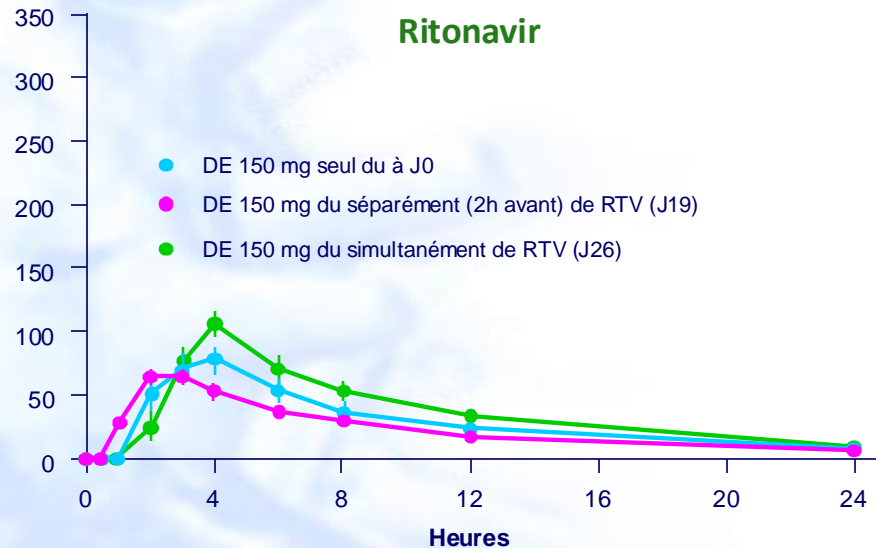
- GS-9350 présente une augmentation de la PK plasmatique non linéaire en fonction des doses et du temps, compatible avec un mécanisme d'inhibition enzymatique
- GS-9350 démontre une activité inhibitrice du CYP3A maximale à des doses proches de 100 mg/j

Inhibition enzymatique des cytochromes P450



Interaction PK entre cobicistat ou ritonavir et dabigatran (2)

Profils PK plasmatiques (moy ± ET) de dabigatran (ng/ml) ± RTV ou Cobi

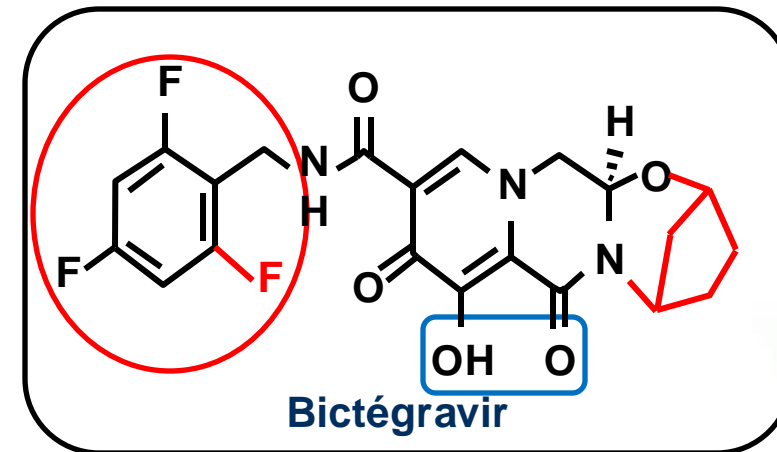
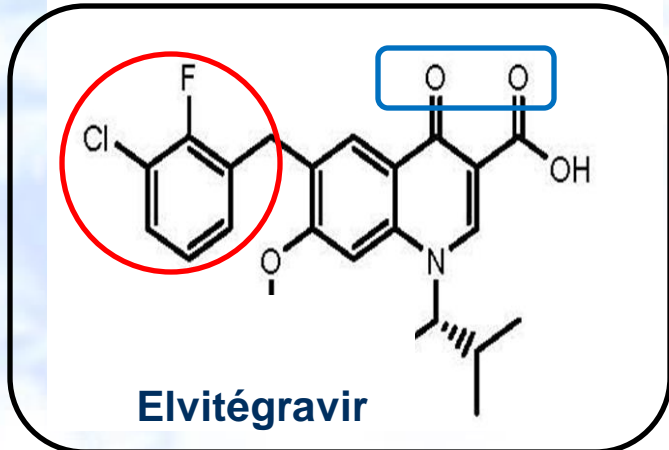
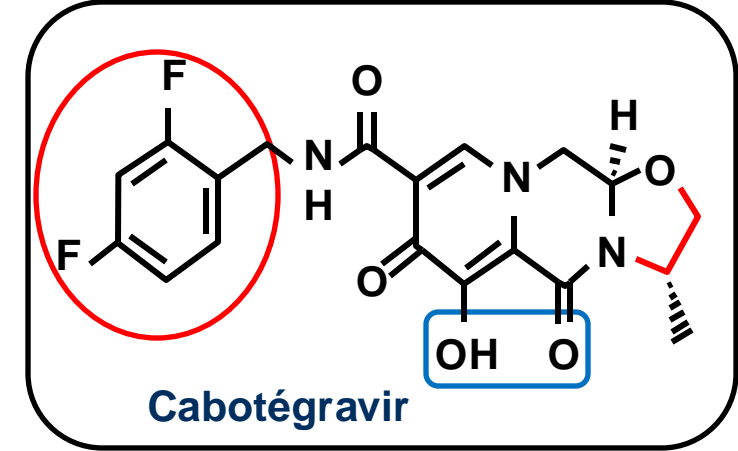
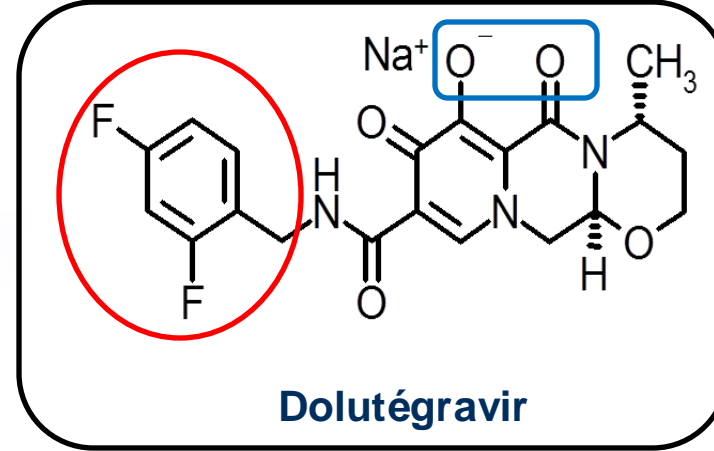
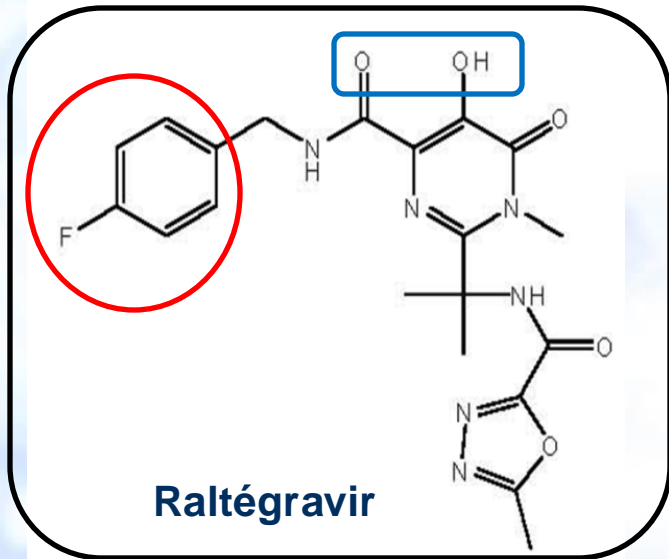


Conclusions

- **Avec RTV** : pas de différence significative d'exposition plasmatique de dabigatran, probablement en raison d'un effet mixte inducteur et inhibiteur des P-gP du RTV
- **Avec Cobi** : ↗ significative de l'exposition plasmatique de dabigatran due à l'inhibition des P-gP intestinales par Cobi et ceci, quelque soit le moment d'administration, engendrant une majoration de l'effet anti-thrombine
- Les résultats de cette étude suggèrent que RTV peut être associé à DE mais que l'interaction avec Cobi nécessite soit une baisse des doses de DE soit une séparation des prises > 4 heures + surveillance prudente de l'effet anticoagulant

Inhibiteurs de l'intégrase

Structures des anti-intégrases



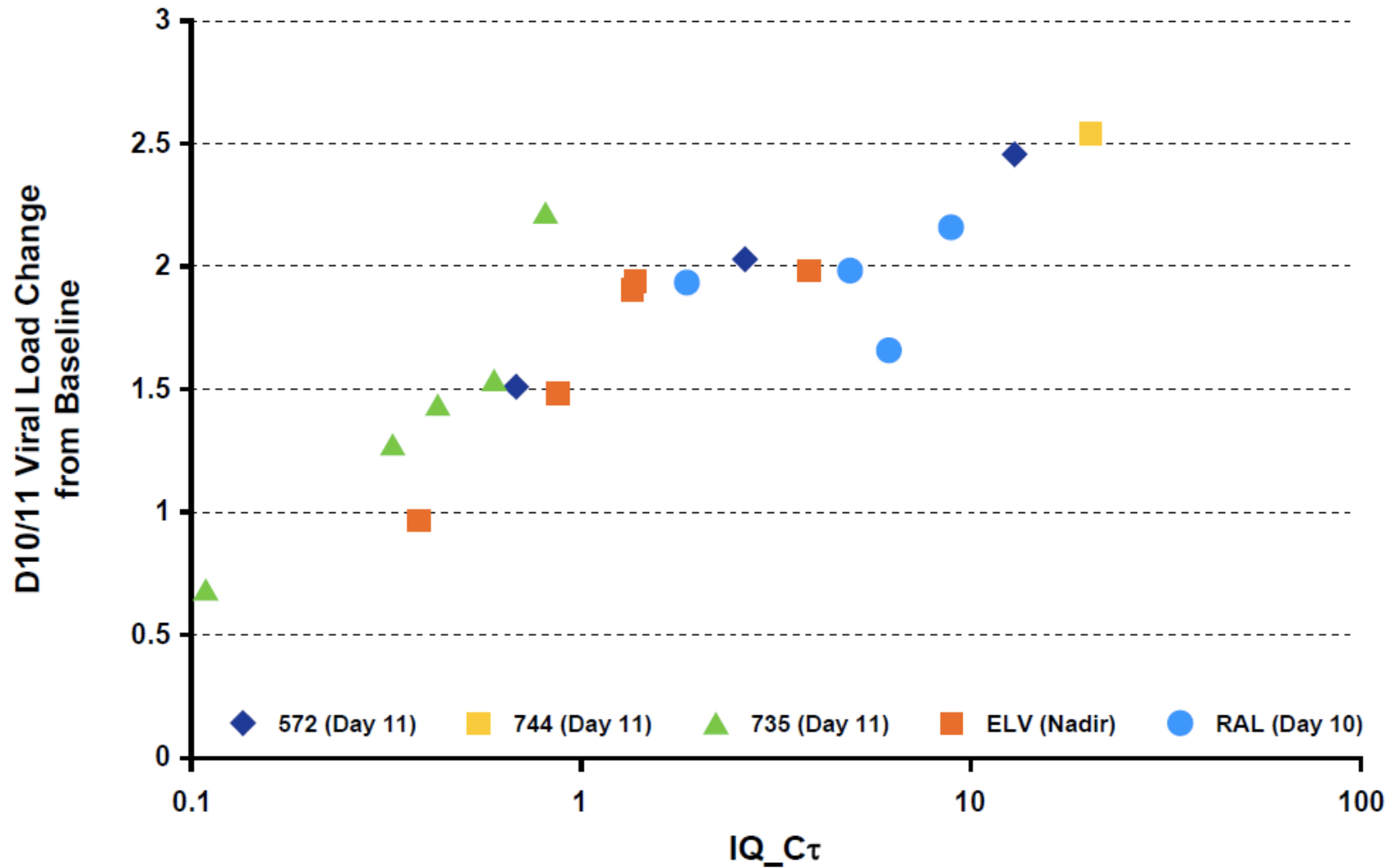
Poche de l'intégrase

Ions Mg⁺⁺

Caractéristiques PK comparées des anti-intégrases

| | DTG (2G) | EVG/c (1G) | RAL (1G) |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Solution | Sans « booster » mais interactions | Facilité (STR) « booster » + interaction | Sans booster et sans interaction |
| Doses de l'AMM | 50 mg QD (VIH sauvage d'INI) 50 mg BID (VIH résistants à INI) | 85-150 mg QD potentialisé par 150 mg de Cobicistat | 400 mg BID |
| Relation PK-PD | Oui (C _{24h}) | Oui (C _{24h}) | Oui (C _{12h}) |
| t_{1/2} | ~14 heures | ~9,5 heures | ~9 heures |
| Variabilité PK | Faible à modérée CV inter et intra (~ 20 - 40 %) | Faible à modérée CV Inter (41 %) | Élevée CV Inter (212 %) et Intra (122 %) |
| Effet des aliments | Aucune restriction alimentaire sauf si résistance aux INI, DTG à prendre avec des aliments pour ↗ l'ASC | Prise avec des aliments | Aucune restriction alimentaire, mais les lipides ↘ l'absorption et ↗ variabilité PK |
| Liaison aux protéines | Élevée : ≥ 98,9 % | Élevée : 98 à 99 % | Modérée : 83 % |
| Métabolisme et excrétion | UGT1A1 (voie majeure) CYP3A (voie mineure) élimination rénale < 1 % | CYP3A (voie majeure), UGT1A1/3 (voie mineure), élimination rénale 6,7 % | UGT1A1 élimination rénale ~9 % |
| Valeur des Cmin aux doses AMM | C _{24h} après 50 mg - QD : 1 110 +/- 511 ng/mL - BID : 2 120 +/- 996 ng/mL | C _{24h} après 150/150 mg EVG/c QD ≈ 450 +/- 260 ng/mL | C _{12h} après 400 mg BID ≈ 63 ng/ml (29-118) |
| Valeur Cible | ≥ 1000 ng/mL | ≥ 200 ng/mL | ≥ 15 ng/mL |

Relation PK/PD des anti-intégrases



Anti-intégrases et Interactions à l'échelon intestinal

Poche de l'intégrase

- Absorption intestinale pH-dépendante
- Oméprazole majore la biodisponibilité orale de RAL

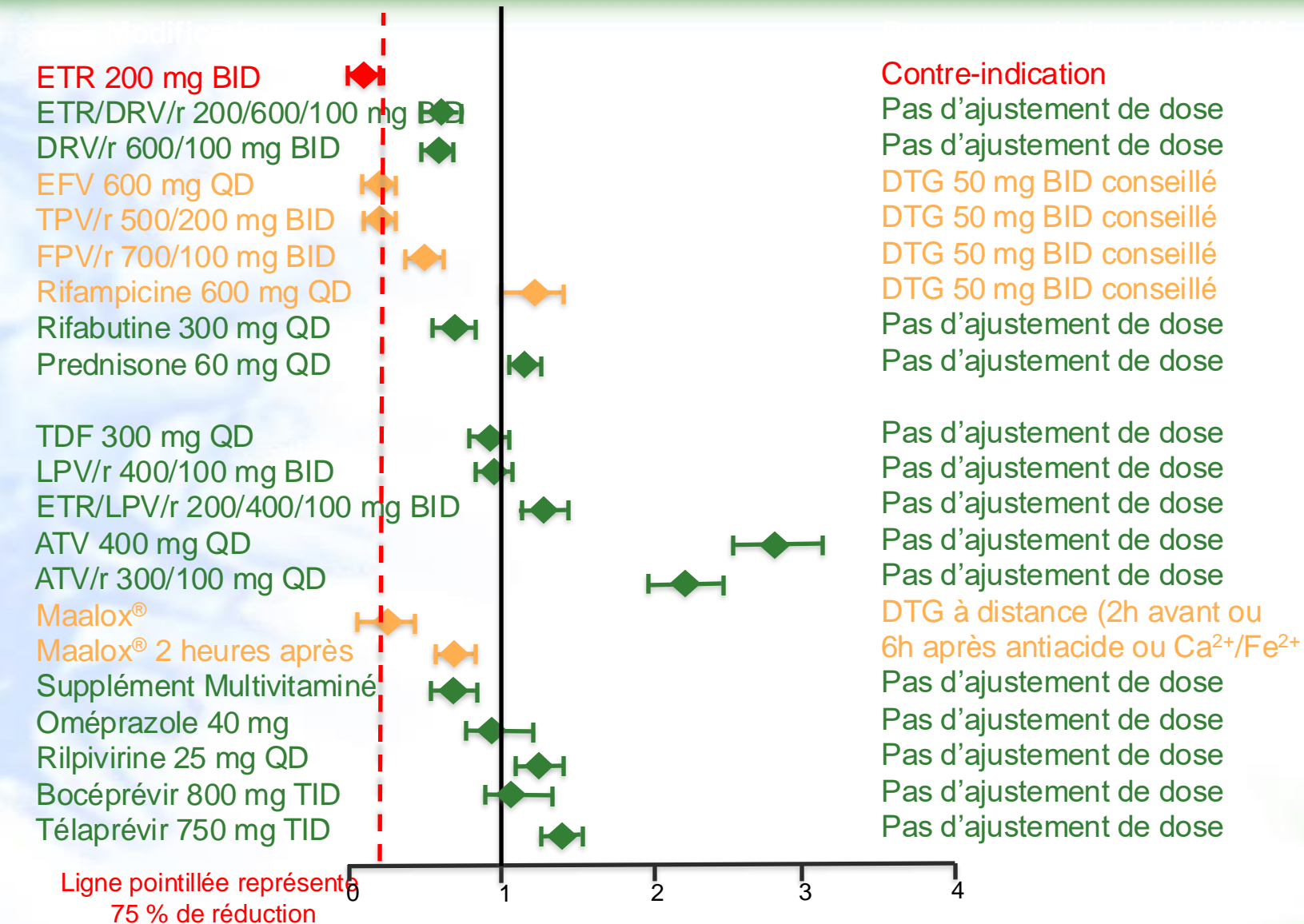
Ions Mg⁺⁺

- DTG/BIC complexe les cations divalents
- Ca²⁺/Fe²⁺ baisse la biodisponibilité orale de RAL

Quelles recommandations sur les interactions entre BIC/FTC/TAF et les antiacides ou suppléments cationiques ?

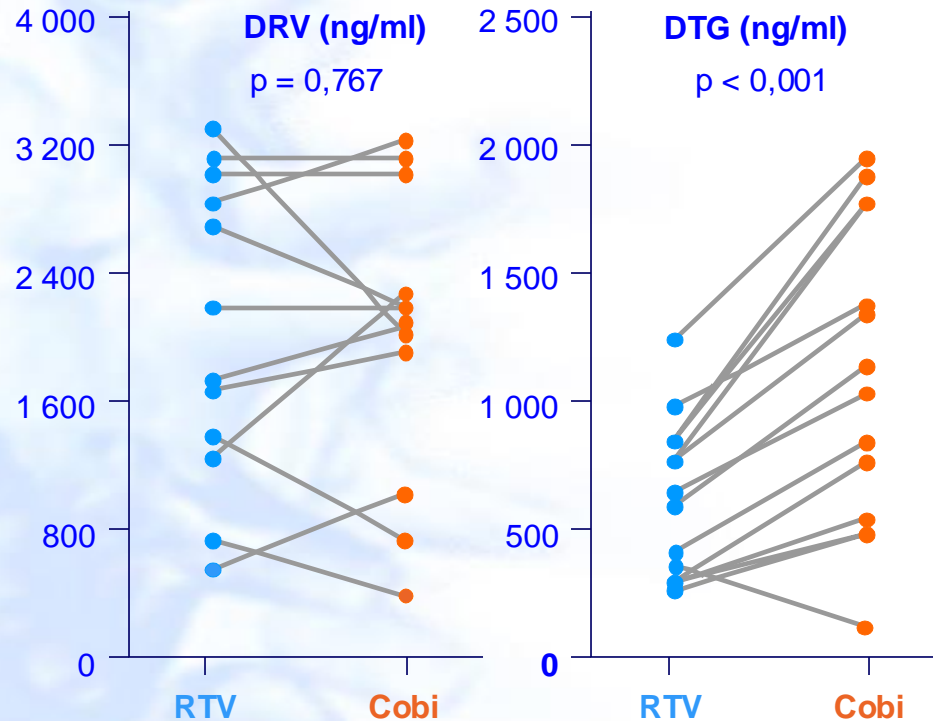
| Scénario | Interaction | ↘ Moyen ASC BIC | Recommandation FDA |
|--|--|-----------------|---|
| Administration concomitante (à jeun) | BIC/F/TAF + antiacide contenant Al/Mg | ↘ 79 % | Administration simultanée non recommandée |
| | BIC/F/TAF + supplément de carbonate de Ca | ↘ 33 % | |
| | BIC/F/TAF + supplément Fe | ↘ 63 % | |
| Administration concomitante (avec repas) | BIC/F/TAF + antiacide contenant Al/Mg | ↘ 47 % | Non recommandée |
| | BIC/F/TAF + supplément de carbonate de Ca | ↗ 3 % | Co-administration possible avec repas sans ajustement de dose |
| | BIC/F/TAF + supplément Fe | ↘ 16 % | |
| Administration échelonnée | BIC/F/TAF (à jeun) 2 h avant l'antiacide contenant Al/Mg | ↘ 13 % | Co-administration possible sans ajustement de dose |
| | BIC/F/TAF (à jeun) 2 h après l'antiacide contenant Al/Mg | ↘ 52 % | Non recommandée |

Résumé des effets des molécules associées sur la C_{min} (C_{τ}) du DTG



Interaction PK entre cobicistat ou ritonavir et DTG (2)

Distribution des C_{min} de DRV et DTG \pm RTV ou Cobi (n = 12)
Valeurs individuelles appariées et moyennes (+ ET)



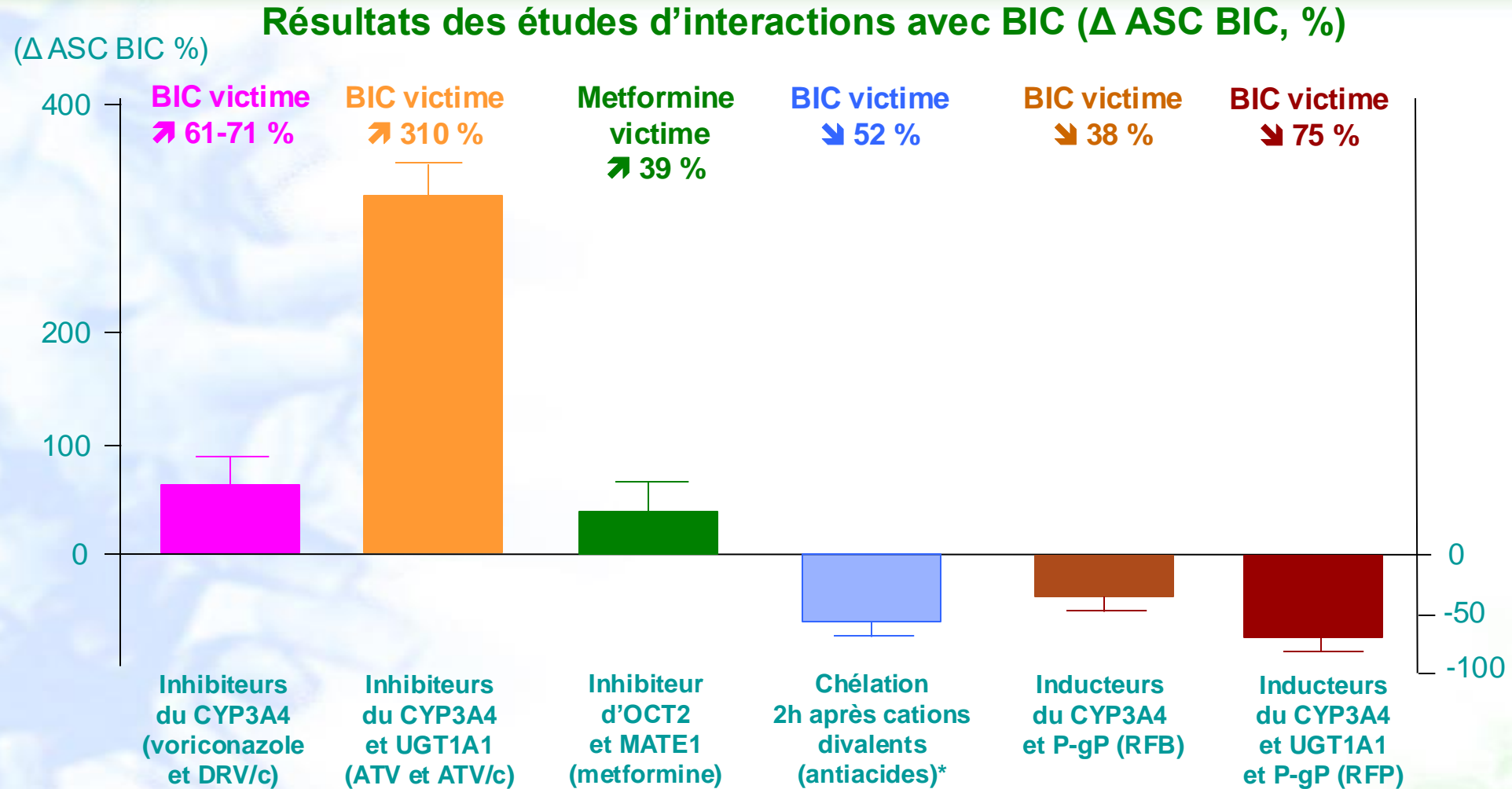
| C_{min} (ng/ml) | DRV/r | DRV/c |
|-------------------|-----------------|------------------|
| DRV | 2 033 \pm 976 | 1 979 \pm 940 |
| DTG | 599 \pm 317 | 1 149 \pm 605* |

* p < 0,001

• Conclusions

- Cobi et RTV sont des inhibiteurs comparables du CYP3A4 et du métabolisme de DRV
- Cobi majore les concentrations plasmatiques minimales de DTG en présence de DRV probablement en raison d'une induction moindre du CYP3A4 comparée au RTV
- Ni RTV ni Cobi ne modifient la créatininémie

Bictégravir : pharmacologie clinique



Aucune interaction avec midazolam, norgestimate, ethinyloestradiol, lédipasvir, sofosbuvir

*Administration de BIC à jeun 2h avant les cations divalents (antiacides), l'exposition plasmatique de BIC diminue de 13 %

AMM de cabotégravir et rilpivirine IM Q2M

« Uniquement en association, dans le traitement de l'infection par le VIH de type 1 chez les adultes virologiquement contrôlés, sous traitement antirétroviral stable, sans preuve de résistance actuelle ou antérieure et sans antécédent d'échec virologique aux agents de la classe des INNTI et INI »

Comprimés



Cabotégravir 30 mg
(Vocabria®)



Rilpivirine 25 mg
(Edurant®)

Suspensions injectables à libération prolongée



Cabotégravir 600
mg/3mL - Rilpivirine
900 mg/3mL
(VOCABRIA®)



~~Cabotégravir 400
mg/2mL - Rilpivirine
600 mg/2mL
(REKAMBYS®)~~

Schéma posologique recommandé pour l'instauration orale et l'administration tous les 2 mois chez les patients adultes

| | Instauration orale | Injections d'initiation IM | Injections d'entretien IM |
|--------------|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Médicament | | | IM |
| Rilpivirine | Oral Leading initiation (OLI) D0-M1 | IM Loading dose* M1-M2 | Maintenance dose** M2-M4 |
| Cabotégravir | | | |

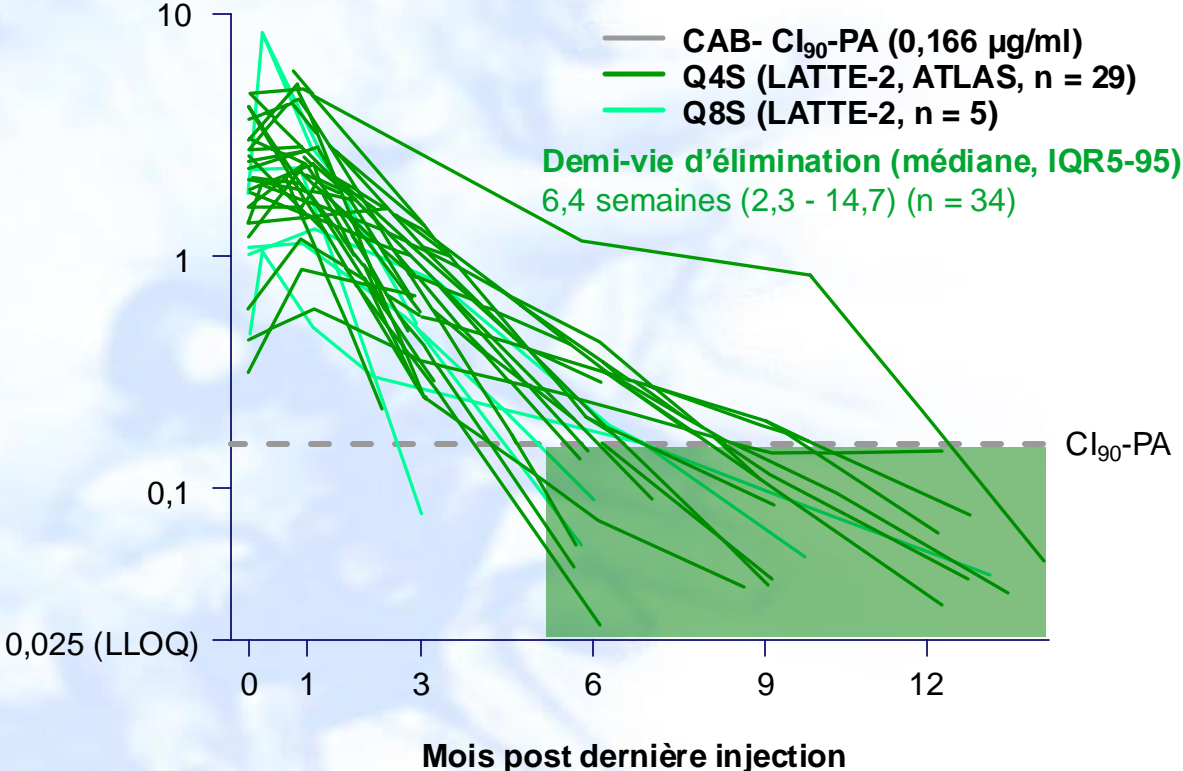
*Doses de charge : CAB 600 mg / 3 mL & RPV 900 mg / 3 mL **pdt 1 mois**

Doses de maintenance : CAB 600 mg / 3 mL & RPV 900 mg / 3 mL **tous les 2 mois

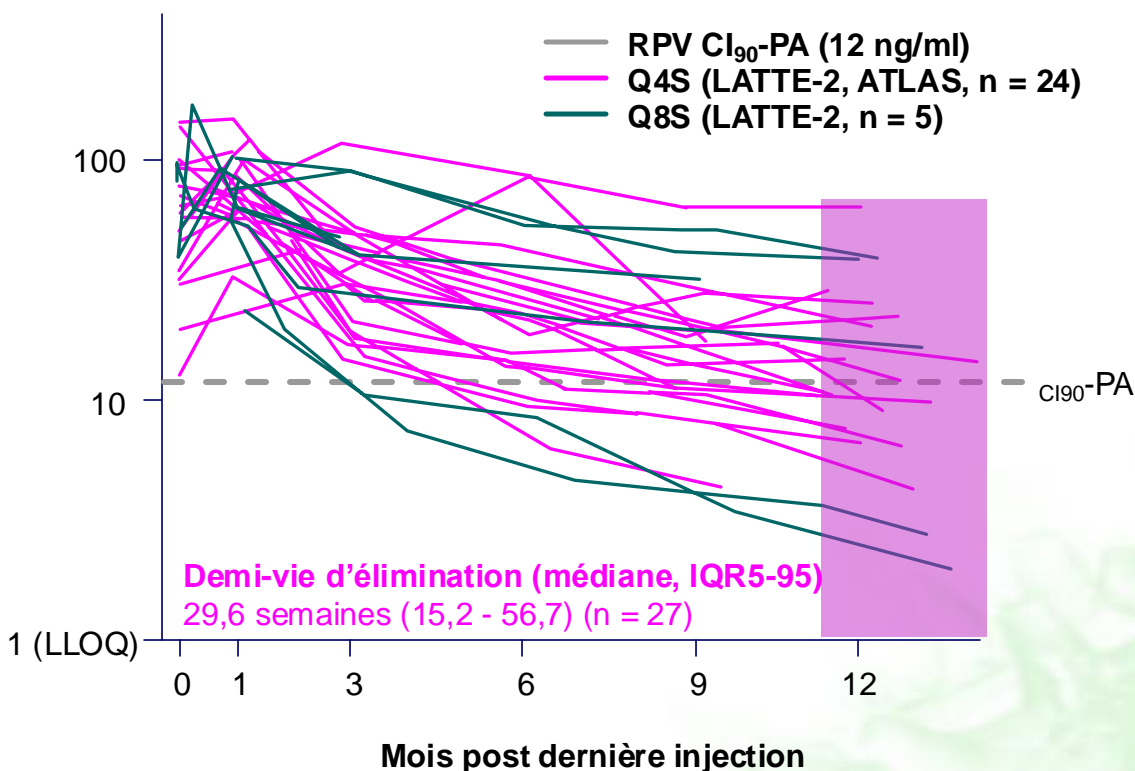
Cinétique d'élimination PK de CAB et RPV après interruption de Cabenuva®

Profils PK plasma individuels de CAB & RPV

CAB (µg/ml)



RPV (µg/ml)

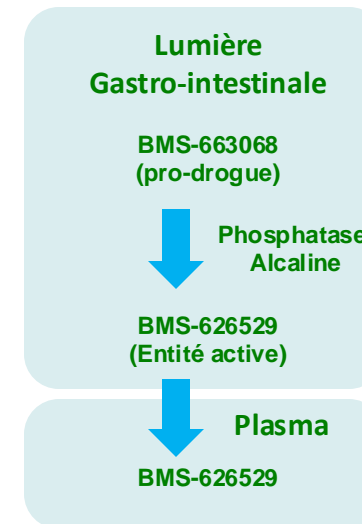
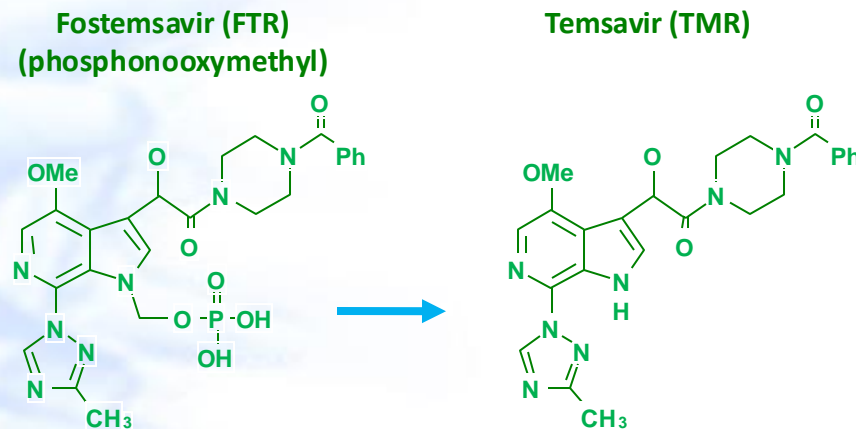


Cl_{90} -PA : Cl_{90} ajustée sur la fixation protéique

Inhibiteur d'attachement

Temsavir, inhibiteur d'attachement

- Fostemsavir (historiquement BMS-663068) est une **prodrogue** de Temsavir (BMS-626529) destinée à la voie orale, nouvel inhibiteur d'attachement agissant en se liant à la glycoprotéine d'enveloppe gp120 et interférant ainsi sur l'attachement du VIH au récepteur cellulaire CD4



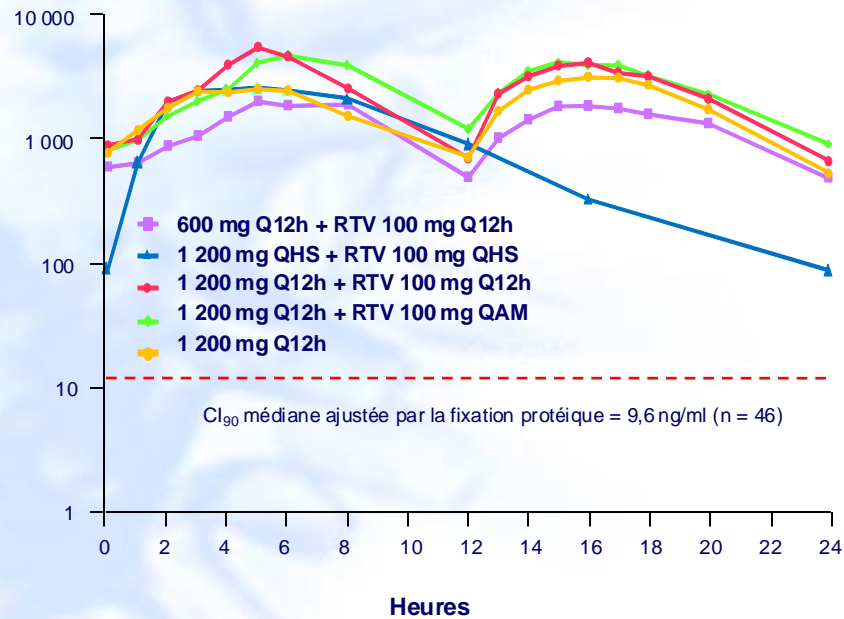
- Fostemsavir est rapidement hydrolysé en Temsavir (actif)**
- Métabolisme majoritaire par estérases et en partie par CYP3A4**
- FTR en monothérapie boosté par RTV, la décroissance de CV est d'environ $-1,6 \log_{10}$ c/ml à J8

Temsavir, données PK et PK/PD (1)

- **Données PK**
 - T_{max} 4-5 h
 - Alimentation : $\nearrow C_{min}$ 70% *mais pas de C_{max} et de l'ASC*
 - Liaison aux protéines plasmatiques : 92 %
 - Elimination mixte : féces (20-36 %) et urinaire (44-58 %)
 - Demi-vie d'élimination 7-10 h
 - Allongement du QT à dose supra-thérapeutique (2400 mg QD)
 - Choix de la dose : 600 mg bid basée sur
 - Relation exposition-réponse
 - Relation exposition-QT
- **Métabolisme**
 - Fostemsavir est rapidement et majoritairement hydrolysé par des estérases (36 %) et oxydé (CYP450 3A) en temsavir (actif) (21 %)
 - L'effet du RTV est limité et variable (majoration de 53 % sur C_{max} de TMR)
 - *In vitro*, il n'est ni inducteur, ni inhibiteur des CYP450 ou de l'UGT

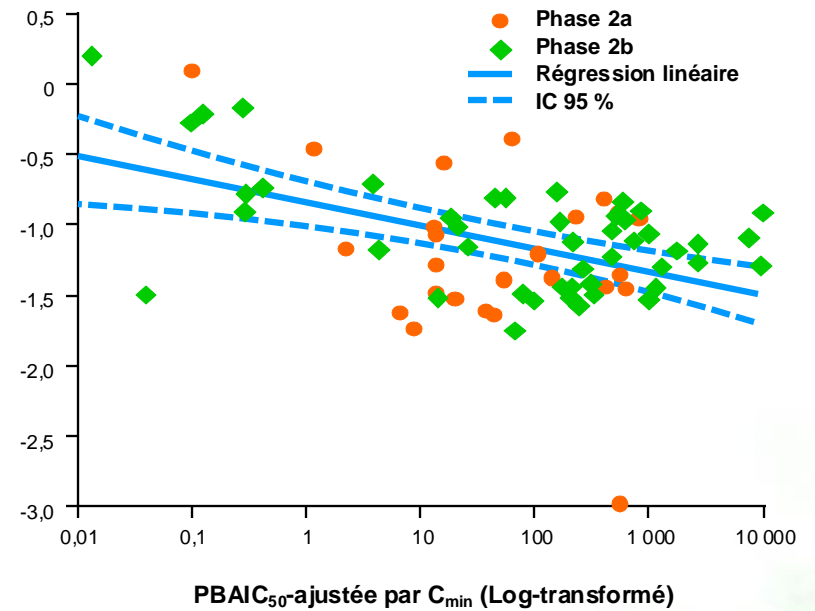
Temsavir, données PK et PK/PD (2)

Concentrations plasmatiques moyennes (ng/ml)
du temsavir à J8 selon les doses



Nettles R, CROI 2011, Abs. 49

Relation entre le quotient inhibiteur
($PBAIC_{50}$ ajusté sur la C_{min}) et la décroissance de la CV
plasmatique (\log_{10} c/ml) entre J0-J7 après monothérapie de
fostemsavir



Savant Landry I, CROI 2015, Abs. 509

Inhibiteur de capside

Lenacapavir : PK après administration orale (1)

- **Objectifs**

- Évaluer la tolérance et la PK plasma d'une dose orale unique de LEN (inhibiteur de capsid) en comprimés
- Evaluer les effets de l'alimentation sur la PK de LEN

- **Méthode**

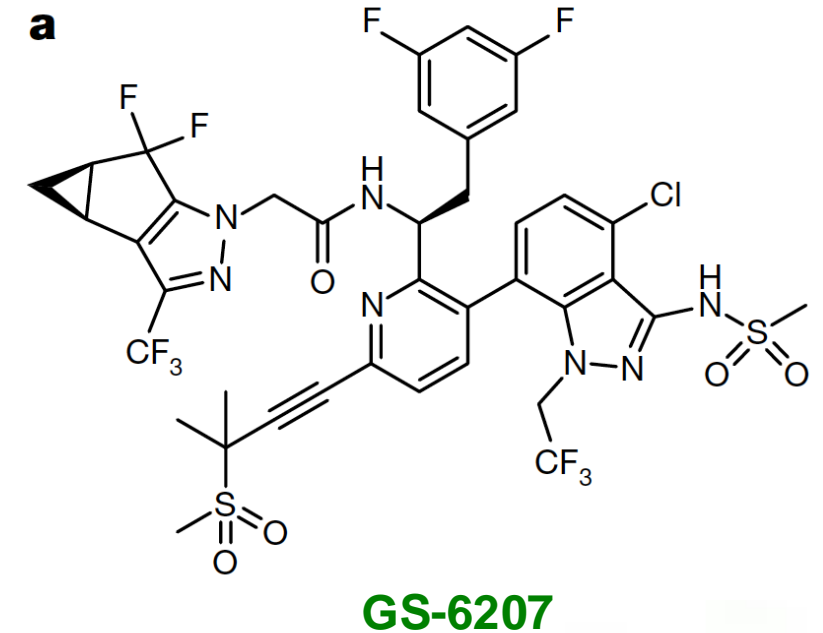
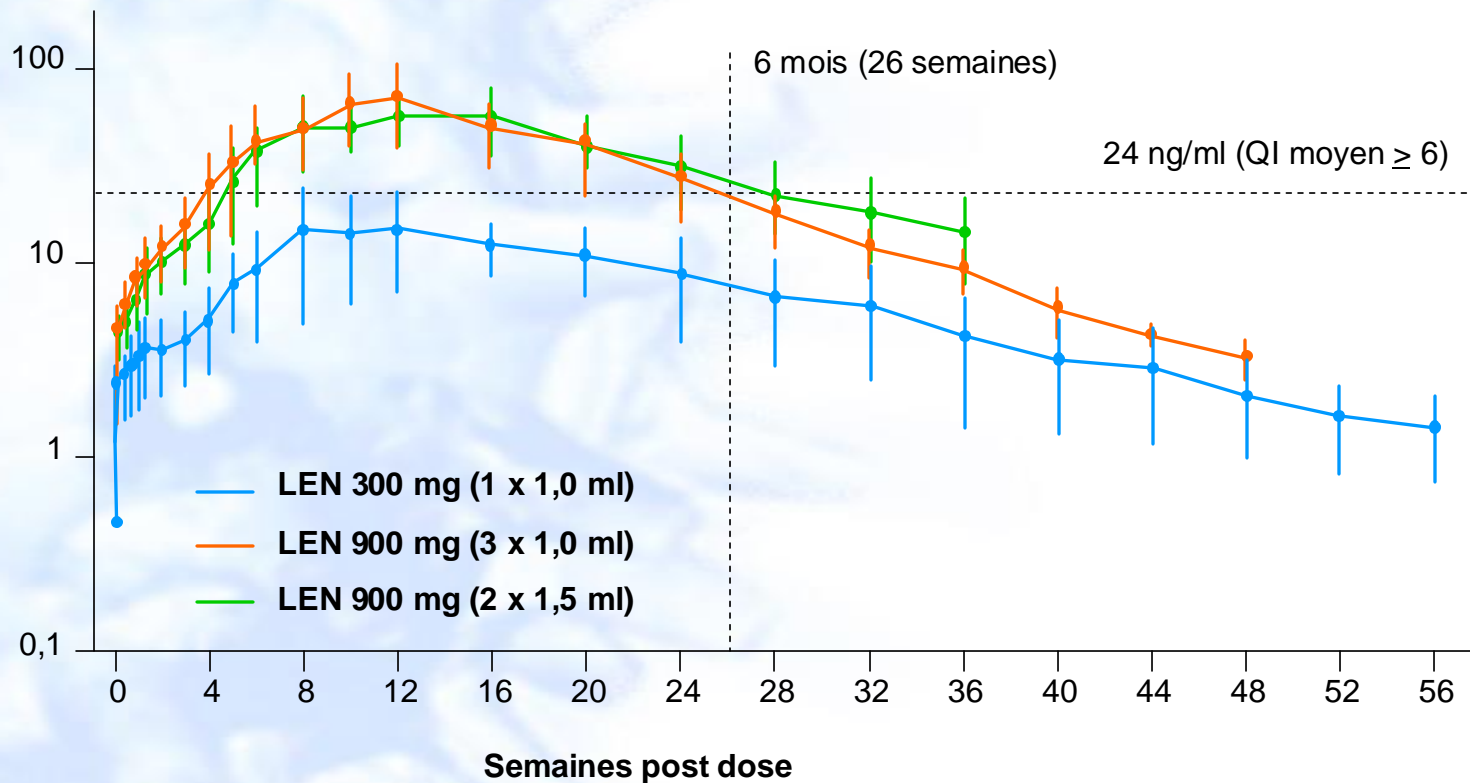
- Etude randomisée, en aveugle
 - en dose unique et escalade de doses uniques chez des sujets sains recevant LEN (n = 8) vs PCB (n = 2) à jeun soit (50 mg, 300 mg, 900 mg, 1 800 mg)
 - en dose unique LEN (n = 8) avec effet de l'alimentation riche en lipides (~ 1 000 kcal ; ~ 50 % lipides) et pauvre en lipides (~ 400 kcal ; ~ 25 % lipides) soit 300 mg
- Mesure des concentrations plasmatiques par HPLC-MS/MS
- Estimation des paramètres PK par méthodes non compartimentales (WinNonlin®)
- Evaluation de la proportionnalité de la dose en fonction des ASC et C_{max} plasmatiques avec comme référence la dose de 50 mg de LEN

- **Résultats (médians)**

- Age ~ 34 ans, IMC ~ 25 kg/m²
- Aucun événement indésirable grave chez les sujets sains
- **T_{max} ~ 4-8h et t_{1/2} ~ 11-13 jours**
- Les expositions plasmatiques de LEN augmentent moins vite que les doses de 50 à 1 800 mg
- L'alimentation n'a pas d'effet sur la PK de LEN

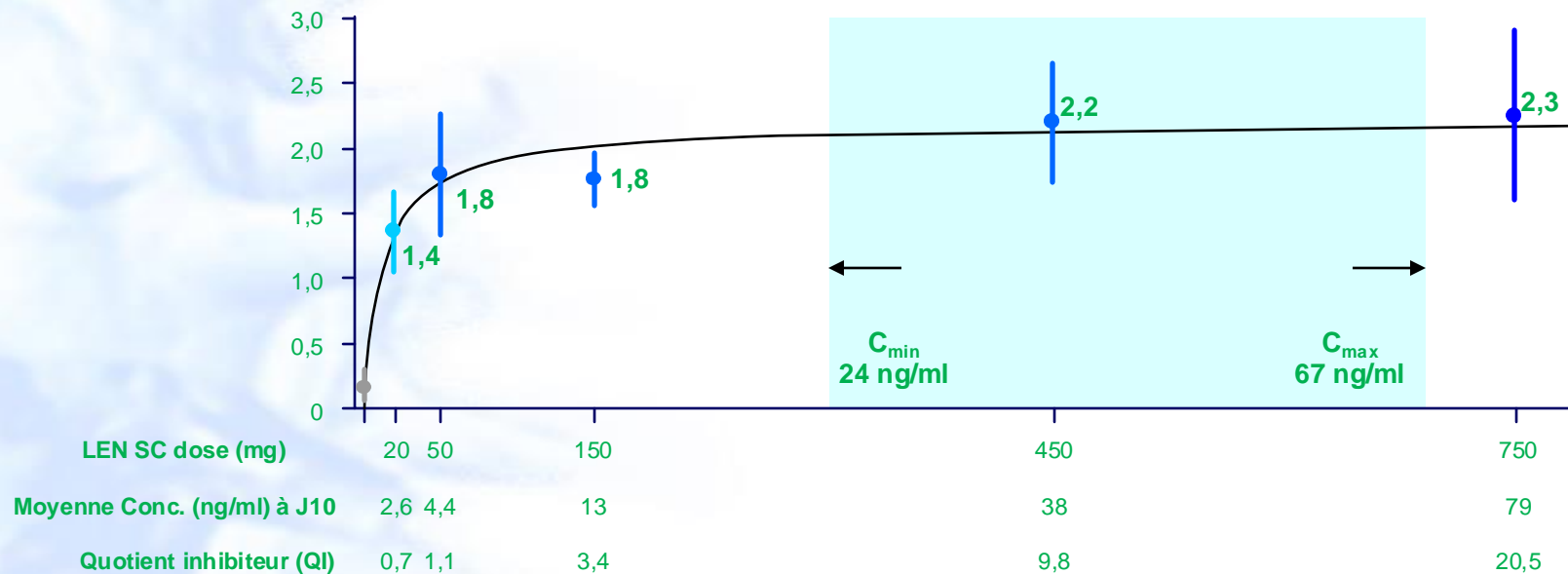
Schéma d'administration biannuelle de lenacapavir SC

Profils PK plasma de LEN (ng/ml) selon la dose unique SC administrée (moyenne, ET)



Lenacapavir, phase 1b : relation dose-réponse en injection sous-cutanée (2)

Relation dose-réponse (moyenne de réduction maximale de CV, $\log_{10} c/ml \pm ET$)

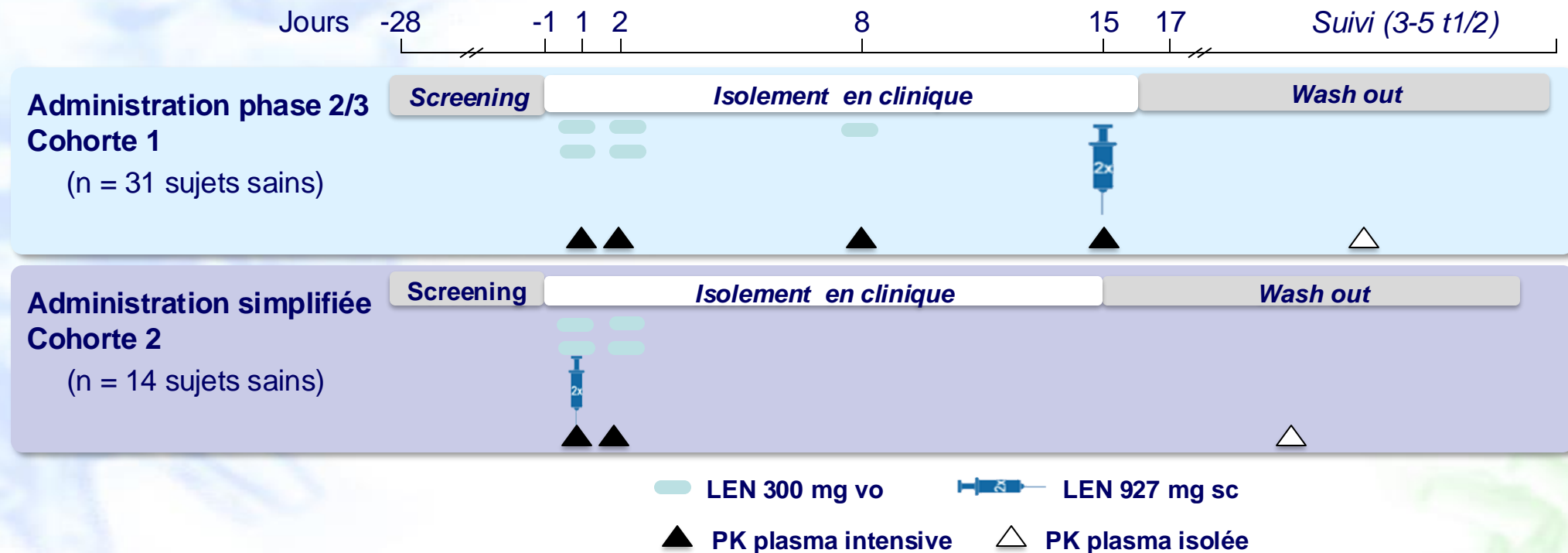


- Réduction maximale de la CV observée entre les doses 50 et 150 mg (correspondant à des concentrations $\geq 4,4$ ng/ml ; QI $> 1,1$)
- La dose retenue pour les essais de phase 2/3 permettra d'obtenir des concentrations de 24 ng/ml et un QI > 6

Flexibilité des schémas d'administration sc de LEN basée sur l'analyse PKpop (1)

- Rappels
 - Evaluation PK plasma et tolérance d'un nouveau schéma simplifié (cohorte 2) dans lequel administrations orales et sc de LEN sont concomitantes vs schéma d'administration initial de phase 2/3 (cohorte 1) avec des résultats très comparables (C_{max} et ASC ne diffèrent que de $\pm 8\%$ et $\pm 11\%$)

Schéma de l'étude



Profil d'interactions médicamenteuses de Lenacapavir (1)

Schémas des études PK chez volontaires sains*

LEN victime d'interaction

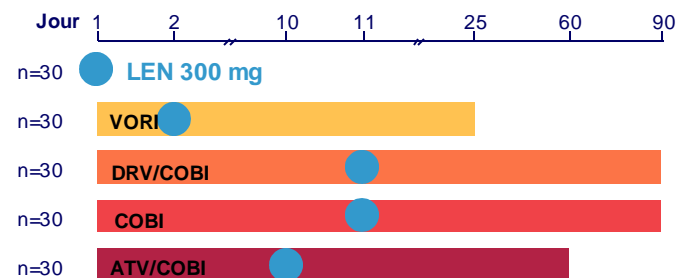
| Co-médication | Puissant inhibiteur |
|-----------------------|-----------------------|
| Voriconazole (VORI) | CYP3A |
| Darunavir (DRV)/COBI | CYP3A / P-gp |
| Cobicistat (COBI) | CYP3A / P-gp |
| Atazanavir (ATV)/COBI | CYP3A / P-gp / UGT1A1 |

LEN victime d'interaction

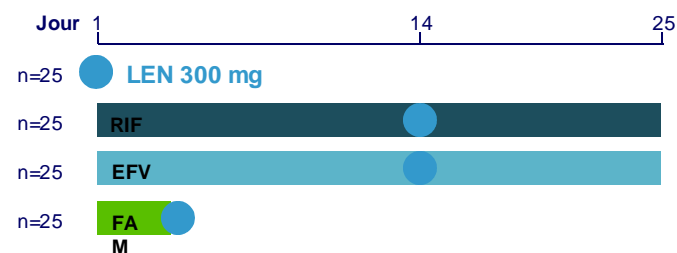
| Co-médication | Inducteur |
|---|-----------|
| Rifampicine (RIF) | Puissant |
| Efavirenz (EFV) – Données non disponibles | Modérée |

LEN générateur d'interaction

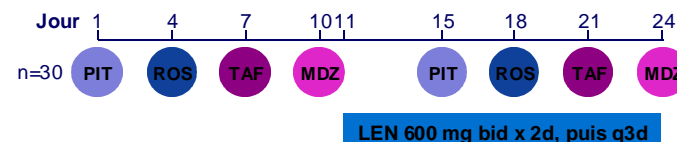
| Co-médication | Substrat |
|-----------------------------|-------------|
| Pitavastatine (PIT) | OATP |
| Rosuvastatine | BCRP / OATP |
| Ténofovir alafénamide (TAF) | P-gp |
| Midazolam (MDZ) | CYP3A |



*Inhibiteurs à l'état d'équilibre
VORI (400 mg bid); DRV (800 mg qd); Cobi (150 mg qd) et ATV (300 mg qd)



*Inducteurs à l'état d'équilibre
EFV (600 mg qd); RIF (600 mg qd);
*FAM du (40 mg qd) et LEN 2h post-dose FAM



*PIT 2 mg; ROS 5 mg; TAF 25 mg, MDZ 2,5 mg

Profil d'interactions médicamenteuses de Lenacapavir (3)

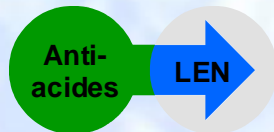
Interactions avec LEN et recommandations



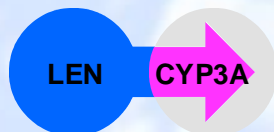
- La majoration de l'exposition plasmatique de LEN par la co-administration d'inhibiteurs puissants de CYP3A4/P-gp ne semble pas pertinente. **Ces associations médicamenteuses ne justifient pas de modification de doses**



- En l'absence de données supplémentaires, **la co-administration de LEN avec des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 n'est pas recommandée**
- Les inducteurs puissants de CYP3A4 / P-gp / UGT (comme RIF) doivent être évités (↓ ASC LEN de 85 %)



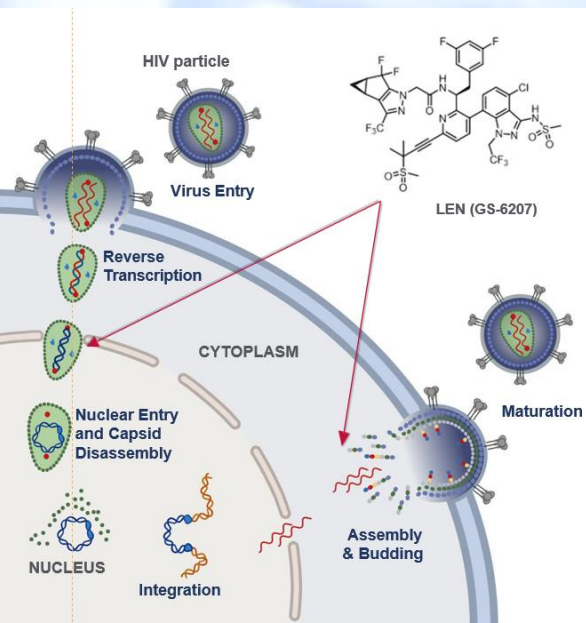
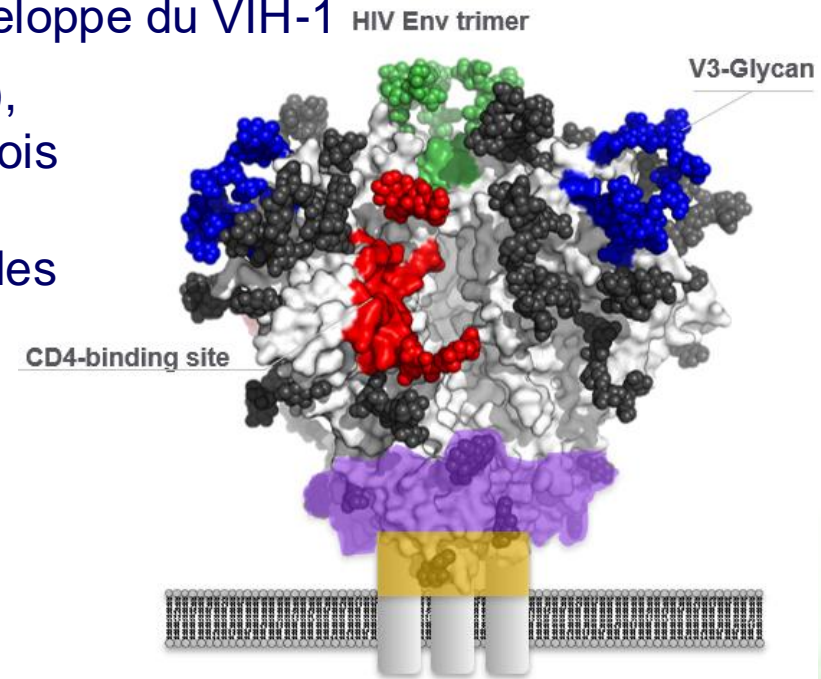
- Co-administration de LEN et les agents diminuant l'acidité gastrique (IPP, anti-H2) est autorisée



- **Prudence dans la co-administration avec les substrats du CYP3A4** mais pas avec les substrats de P-gp, BCRP ou OATP

Lenacapavir (LEN) associé aux bNabs teropavimab (TAB, GS-5423) et zinlirvimab (ZAB, GS-2872) : résultats à S26 phase 1b (1)

- Teropavimab (TAB, GS-5423, 3BNC117-LS) et zinlirvimab (ZAB, GS-2872, 10-1074-LS) sont des anticorps neutralisant à large spectre (bNabs) dirigés respectivement contre le site de liaison du CD4 de la gp120 et un épitope de la boucle V3 de l'enveloppe du VIH-1
- Ces bNabs ont été modifiés pour augmenter leur demi-vie (60 à 80 jours), pour permettre une thérapie Long Acting administrable tous les 6 mois
- Environ 50 % des souches virales de sous-type B sont hautement sensibles aux 2 bNabs avec des concentrations inhibitrices 90 % (CI₉₀) < 2 mg/l



- L'association de ces 2 bNabs à l'inhibiteur de capsid LEN pourrait constituer une thérapie LA administrable tous les 6 mois

Ibalizumab (IBA) chez des patients en échec virologique avec un VIH multirésistant : essai pilote (1)

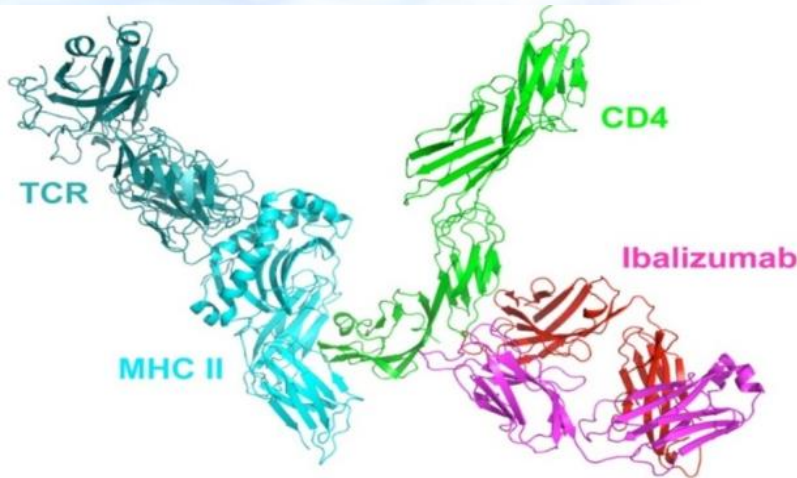
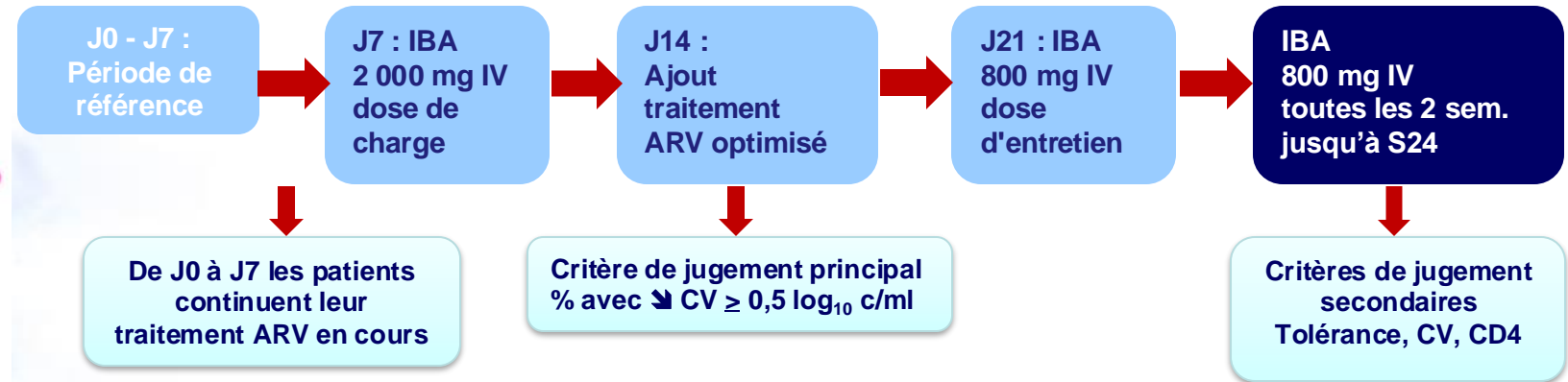


Schéma de l'étude et critères de jugement



• Principaux critères d'inclusion

- > 6 mois de traitement ARV, non modifié depuis > 8 sem. et CV > 1 000 c/ml
- Résistance documentée à ≥ 3 classes d'ARV
- Sensibilité conservée à ≥ 1 ARV

• Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (n = 40)

- Age moyen : 51 ans, sous ARV depuis en moyenne 21 ans
- CV moyenne : 5 log₁₀ c/ml, 18 % des patients avec CV > 5 log₁₀ c/ml
- Chez 43 % des patients, nécessité d'utiliser un ARV en développement (fostemsavir) car aucun autre ARV actif disponible

• Résultats

- Efficacité virologique à J14 (J7 post-dose de charge d'IBA)
 - ↓ CV > 0,5 log₁₀ c/ml : 83 %
 - ↓ CV > 1 log₁₀ c/ml : 60 %
 - Moyenne de réduction de la CV : 1,1 log₁₀ c/ml
- Efficacité virologique à S24
 - Moyenne de réduction de la CV : 1,6 log₁₀ c/ml
 - ↓ CV > 1 log₁₀ c/ml : 55 %
 - ↓ CV > 2 log₁₀ c/ml : 48 %
 - CV < 50 c/ml : 43 %
- Evénements indésirables
 - 17 EIG chez 9 patients, 1 lié au traitement (IRIS)
 - Pas d'apparition d'anticorps anti-IBA

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses d'ordre métabolique

Inhibition Enzymatique

Dose dépendante,
Rapidité d'installation &
de disparition,
Spécificité enzymatique,
Métabolites actifs (!)
Auto-inhibition

Les interactions médicamenteuses d'ordre métabolique

Inhibition Enzymatique

Dose dépendante,
Rapidité d'installation &
de disparition,
Spécificité enzymatique,
Métabolites actifs (!)
Auto-inhibition

Induction Enzymatique

Dose et temps dépendante,
Délais d'installation &
de disparition,
Non spécificité enzymatique,
Métabolites actifs (!)
Auto-induction

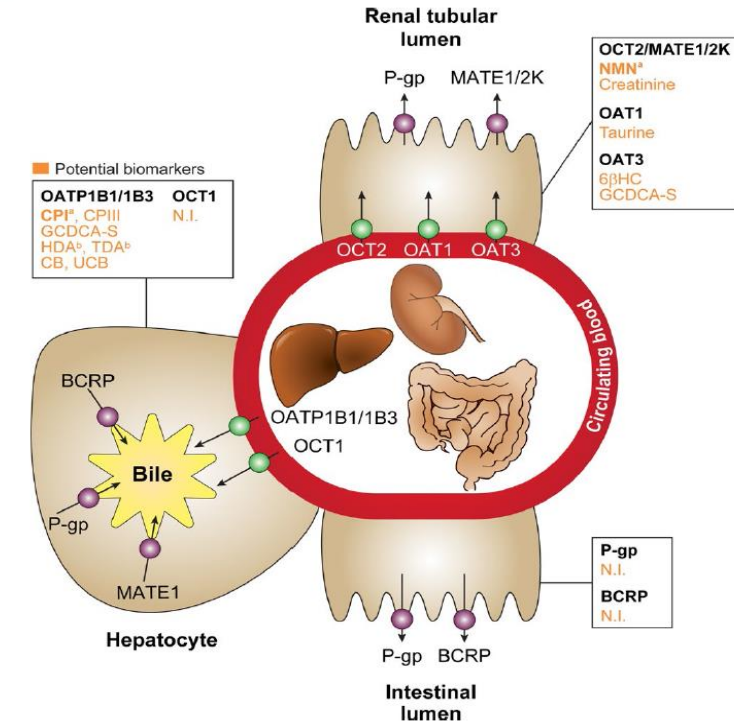
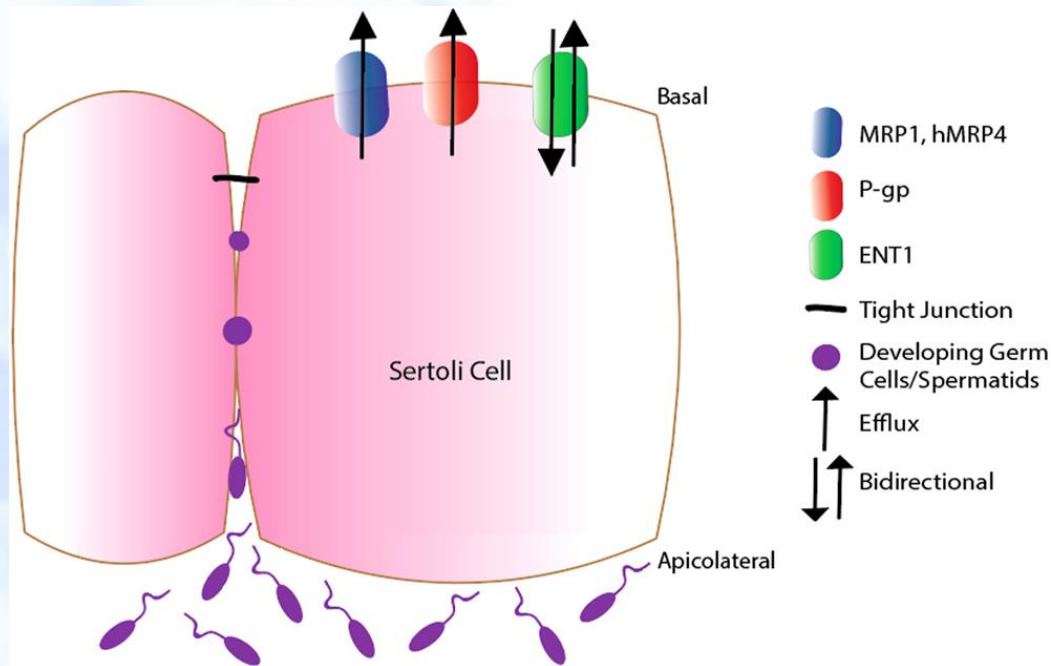
Les transporteurs d'efflux : localisation et rôle

Ex : super-famille ATP-binding cassette (ABC)

Représentant majoritaire : glycoprotéine P (P-gp)

Où les trouve t-on ?

Au niveau intestinal, hépatique ou rénal, cardiaque, cerveau, placenta ou génital



Quel est leur rôle ?

Eliminer les xénobiotiques hors de la cellule et permettre la formation d'une **barrière physiologique** contre les **substances toxiques**

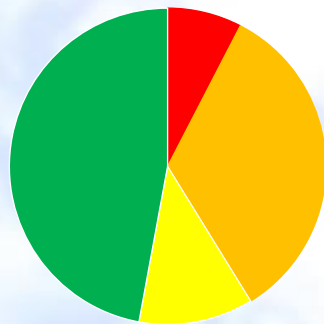
Ex : **Barrière** hémato-encéphalique, placentaire ou **hémato-testiculaire**

Quelques conseils pour « éviter/anticiper » les interactions médicamenteuses

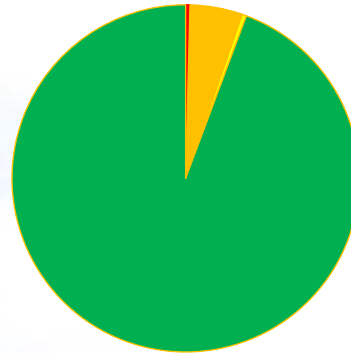
- **Bien définir le contexte clinique :**
 - 1 : connaître TOUS les médicaments reçus par le patient
 - 2 : connaître TOUTES les pathologies du patient
 - 3 : **attention aux effets d'annonce** : l'utilisation d'un ARV réputé dénué d'interactions peut avoir des conséquences délétères inattendues
- **Anticiper et « choisir » l'interaction médicamenteuse :**
 - Voie(s) d'élimination des différents médicaments co-administrés
 - Si métabolisme hépatique, préciser quels enzymes sont concernés
 - Préciser le type d'interaction (inhibition ou induction enzymatique)
 - Ne pas oublier les autres types d'interaction (transporteurs d'efflux...)
- **Connaître le niveau d'interaction et savoir si celle-ci est « gérable »**
 - Modification des doses respectives (TPV/r + ETR)
 - Conséquences immuno-viro-cliniques...
 - Nécessité d'un « **Therapeutic Drug Monitoring** »
 - Coût de la stratégie (RFP + DTG vs RFB + DTG)

Drug-Drug Interaction Risk: Differences Among ARVs

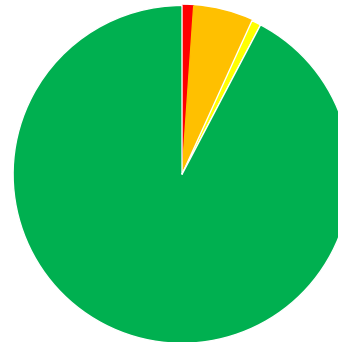
Boosted ARV



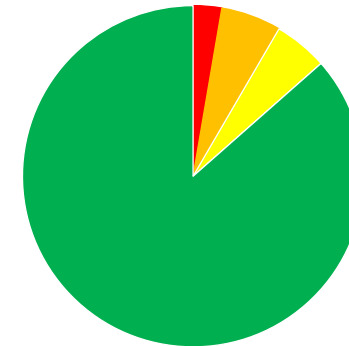
Raltegravir



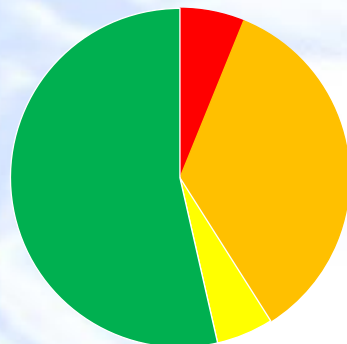
Dolutegravir



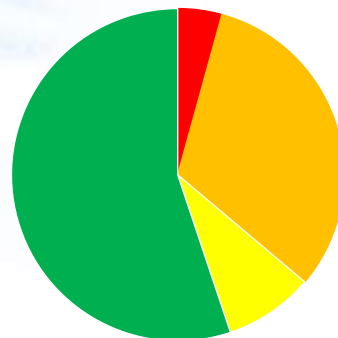
Bictegravir



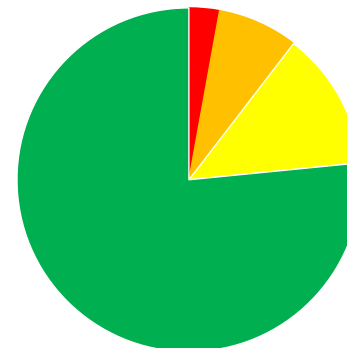
Efavirenz



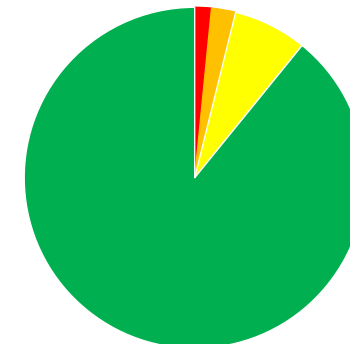
Etravirine



Rilpivirine



Doravirine



■ No interaction ■ Potential weak interaction ■ Interaction of clinical relevance ■ Drugs should not be coadministered

L'approche « réglementaire » dans la gestion des interactions médicamenteuses

- Informations disponibles dans les mentions légales → échelon national Vidal® (monographie, thesaurus ANSM) ou européen (EMA) ou USA (FDA)
- **Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses**
<https://ansm.sante.fr/documents/referance/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
Index des substances, Index des classes thérapeutiques, thesaurus différentiel (mise à jour 25/05/2021)
- **Pour être retenue, une interaction doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave** c'est-à-dire de :
 - provoquer ou majorer des effets indésirables
 - ou entraîner par réduction de l'activité une moindre efficacité des traitements
- **4 niveaux de contraintes :**

| | |
|---------------------------------|---|
| Contre-indication | Revêt un caractère absolu. Ne doit pas être transgressée |
| Association déconseillée | Doit être le plus souvent évitée, sauf après examen approfondi du rapport bénéfice/risque. Surveillance étroite du patient. |
| Précaution d'emploi | Cas le plus fréquent. Association possible à condition de respecter les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction (adaptation, surveillance et.) |
| A prendre en compte | Risque d'interaction médicamenteuse existe correspondant le plus souvent à une addition d'effets indésirables. Aucune recommandation pratique proposée. Médecin doit évaluer l'opportunité de l'association |

Ressources en ligne utiles pour les interactions médicamenteuses

- **Listes des CYP450 (Substrats, inhibiteurs et inducteurs) :**

- <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddls>

- **Quelle que soit le résultat de la recherche :**

- 1- Confirmer l'information via plusieurs sources différentes

- 2- Vérifier les « incontournables » (Autorités)

- 3- **Prudence** si aucune étude d'interaction disponible !

- 4- Approche « probabiliste » basée sur les PK respectives + vérification précoce par TDM

- - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human>

- - <http://www.fda.gov>

etc.

- **Medline :**

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

Deux histoires parallèles...

- Mme V, 46 ans, HIV+ en 1996
- **J0 : 2720 c/ml et 269 CD₄/mm³**
- CV jamais indétectable sous ARV (Tous INTI, Tous PI/r et EFV)
- Génotypes cumulés : **M184V**, **K103N**, I15V, G16E, E35D, H69K

~~ATV + ETR → Exposition ATV →~~

ATV/r + ETR → Exposition ATV ↗

ETR = 570 et TFV = 130 ng/ml

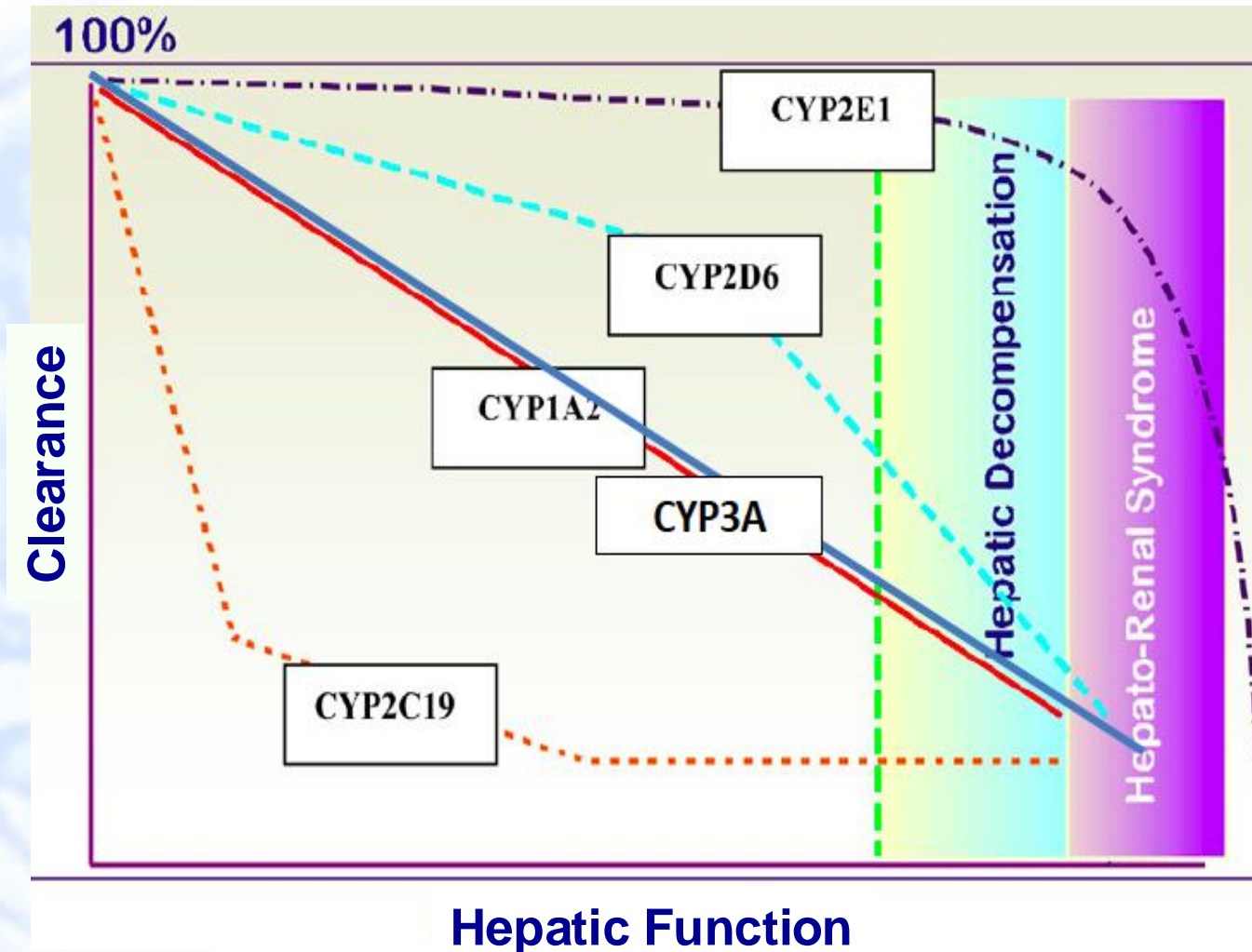
- **Echec virologique + acquisition d'une mutation Y181C en relation avec l'induction d'ETR sur ATV non boosté**

- Mme F, 51 ans, HIV+ en 1988
- **J0 : 110 100 c/ml et 168 CD₄/mm³**
- CV jamais indétectable sous ARV (Tous INTI, Tous PI/r et EFV)

ATCD de **Toxicomanie IV, VHC+ en 1996** (CV VHC = 6,12 log₁₀; Cirrhose Child A
Gastropathie d'hypertension portale, Hb10.5 g/dL, Carence martiale
supplémentée; foie **d'hépatopathie chronique avec dérivations porto-systémiques**, doutes sur image (IRM) de **cholangiocarcinome : fibrose +++**)

- **Succès virologique en présence d'une potentielle induction d'ETR sur ATV non boosté !!!**

Restrictively Metabolized Drugs : Effect of Cirrhosis on CL_{int}

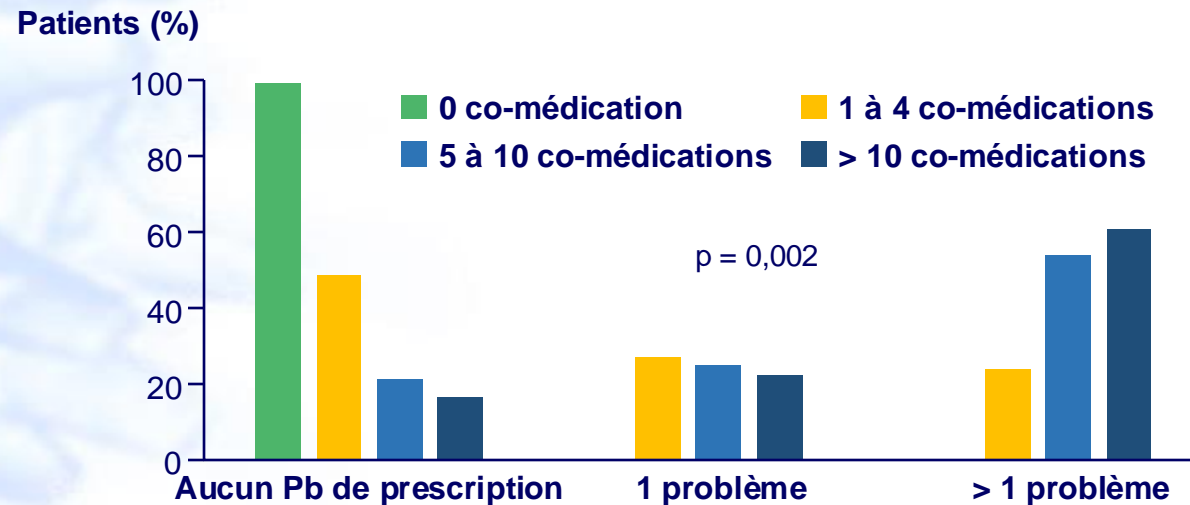


Polymédications, prescriptions inappropriées et interactions chez les sujets âgés VIH+

Traitements ARV et prescriptions (suite)

| Traitements ARV (répartition par % participants) | | | |
|--|-------------|-------------|---|
| Pas d'ARV 1,8 % | Mono- 2,7 % | Dual- 8,1 % | Trithérapie : 83,8 % des traitements ARV |
| IP boosté 28 % | INNTI 36 % | INI 48 % | → 59 % reçoivent des ARV agissant comme des « prédateurs » |

Prévalence des problèmes de prescriptions rapportés au nombre de co-médications



• Conclusions

- Limite : étude rétrospective
- ↗ prévalence des polypharmacies et prescriptions chez les sujets âgés
- Développer éducation dans la population âgée pour ↘ les polymédications et les prescriptions inappropriées

Chemsex : interactions avec ARV

- Questionnaire chez 286 patients VIH+ à Marseille (HSH : 52 %, UDIV : 28 %, hétérosexuels : 13 %)
- Utilisation de chemsex, n = 93 (33 %), dont 41 % utilisent plus d'un produit
- Contexte du chemsex : sexuel (18 %), non-sexuel (35 %), non rapporté (47 %)

Augmentation de la sévérité de l'interaction ↑

| Produits chemsex | ARV | Mécanisme | Effets | N |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------------|---|---|
| Kétamine | Ritonavir Cobicistat | Inhibition CYP3A4 | ↗↗ Exposition drogue | 2 |
| MDMA, Cathinones, Méthamphétamines | | Inhibition CYP2D6 | | 7 |
| GHB/GBL | | GHB DH CYP ? | Inconnu ? Spectre thérapeutique étroit | 1 |
| Cannabis | EFV, ETR | Inhibition CYP2C9 | ↗ Exposition drogue | 5 |
| Cocaïne | RPV | Prolongation QT | Torsade de pointe | 9 |
| Cocaïne | Ritonavir | Inhibition CYP3A4 | ↗ Exposition drogue | 6 |
| Poppers | Cobicistat | Non CYP médiée | | 7 |
| Cannabis | NVP | Induction CYP3A4 | ↗ Exposition drogue | 1 |

- Interactions dans 38 cas (41 %) dont 24 cas, modérées ou sévères (26 %)

Merci de votre attention !