

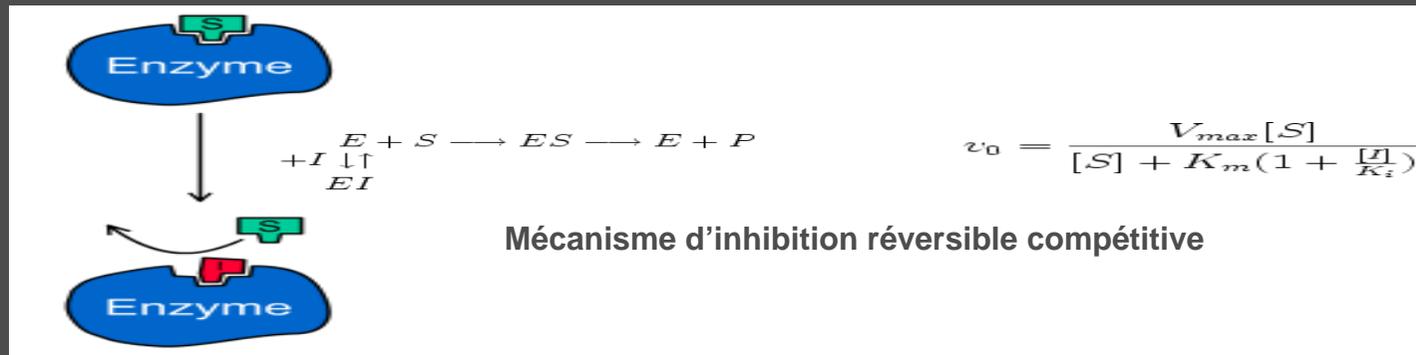
# L'optimisation du traitement antirétroviral en 2008 : les conseils du pharmacologue

**Professeur Dominique BREILH**

Laboratoire de pharmacocinétique et de pharmacie  
clinique Université Victor Segalen Bordeaux 2 et  
pharmacie hôpital Haut-Lévêque CHU de Bordeaux  
Pessac

# Pré-requis pharmacodynamique à l'optimisation des ARV :

## 1 – Notion d'affinité d'un inhibiteur pour sa cible pharmacologique



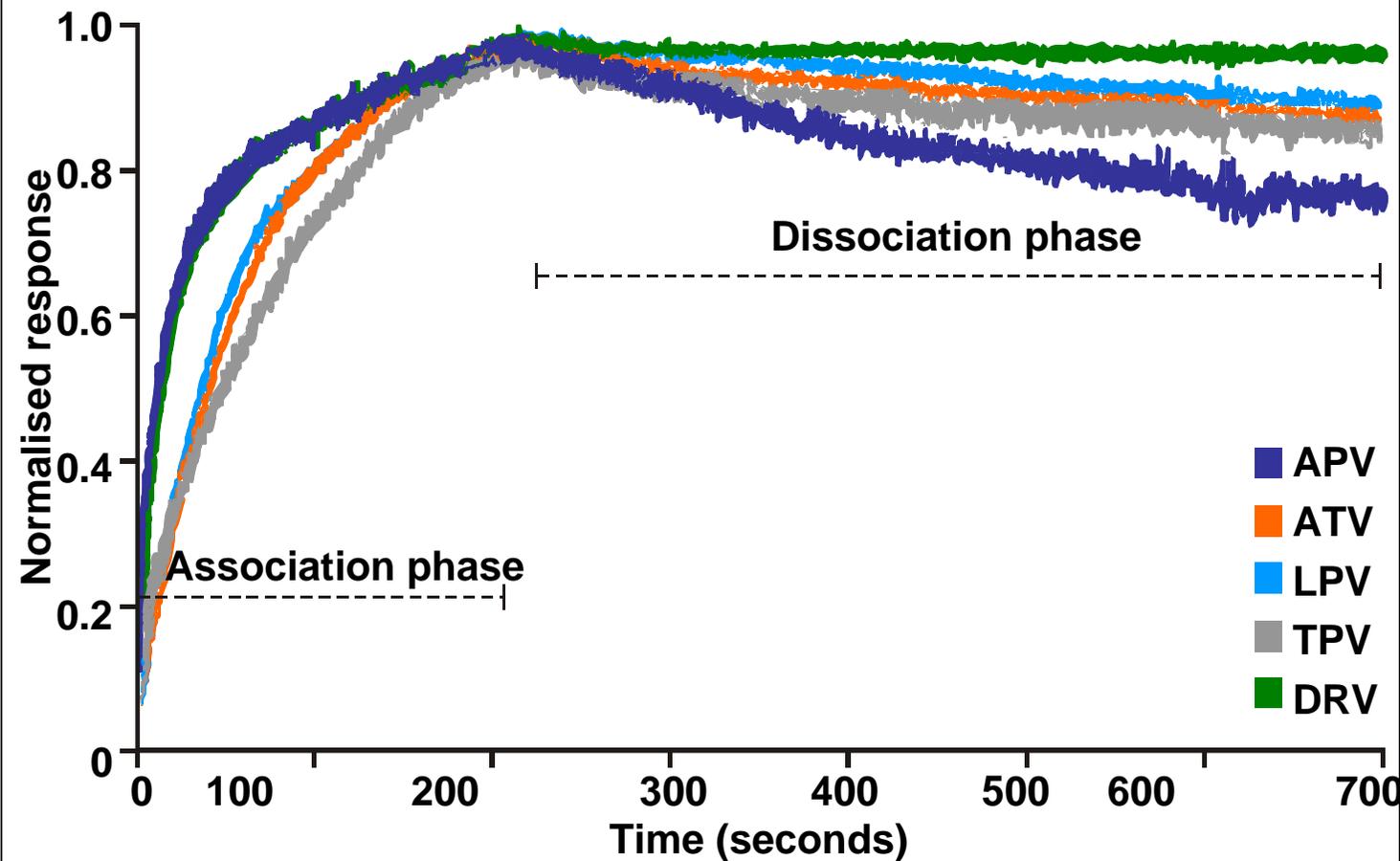
- Définition et connaissance des paramètres de *binding* lors du développement d'un ARV?
  - Constante d'affinité de l'inhibiteur vis-à-vis de l'enzyme,
  - Constante de dissociation de l'inhibiteur vis-à-vis de l'enzyme
- Définition de la « puissance » pharmacologique
- Hiérarchisation des interactions médicamenteuses sur les isoformes du CYP450 et mesure de l'effet booster
- Notions de toxicité en fonction des affinités vis à vis des autres enzymes

# Constante d'inhibition (affinité pharmacologique pour la cible) des IPs

DCI	$K_i$
<b>Darunavir</b>	<b>0,000411</b>
Tipranavir	0,019
<b>Lopinavir/r</b>	<b>0,10</b>
Saquinavir	0,19
Ritonavir	0,33
Amprénavir	0,39
Fosamprénavir	Sans objet
<b>Atazanavir</b>	<b>0,40</b>
Indinavir	0,40
Nelfinavir	3,7

# Interaction entre la protéase sauvage du VIH-1 et ses inhibiteurs

DRV	<i>890,000*</i>
APV	810
ATV	5,000
LPV	4,300
TPV	6,300



↑  
 $t_{1/2}$  (secondes) WT  
 Demi vie de dissociation  
 Des complexes IP / protéase

The sensorgrams were normalised to a maximum response of 1

\* Italicised values are outside the detection limits and considered less accurate

# Pré-requis pharmacodynamique à l'optimisation des ARV :

2 – Temps de demi-vie d'élimination : plasmatique voire intracellulaire pour les pro-drogues

3 – Adaptation individuelle des schémas posologiques en fonction des objectifs à atteindre spécifiques du profil génotypique du virus et du paramètre temps de demi-vie d'élimination.

# Demi-vies plasmatiques IPs et INNTIs

<i>Principe actif</i>	<i>Demi-vie plasmatique naturelle (heures)</i>	<i>Principe actif</i>	<i>Demi-vie plasmatique en situation de boost avec le RTV (heures)</i>
Indinavir	1,5 – 2	Lopinavir/r	5 – 6
Saquinavir	1 – 2	Amprénavir	7 – 11
Ritonavir	3 – 5	Atazanavir/r	10 – 12
Nelfinavir	3,5 – 5	Tipranavir/r	10
Atazanavir	4	Darunavir/r	15
Névirapine	25 – 30		
Efavirenz	40 – 55		
Etravirine	30 – 40		

# Optimisation des schémas : vers le une fois par jour

Critère de sélection principal une longue demi-vie plasmatique d'élimination ( $T_{1/2\beta}$ )

– Longue = > 10 heures

- Le schéma QD est alors un schéma « naturel », qui nécessite un développement spécifique

– Courte = < 10 heures

- « travailler la PK pour allonger la  $T_{1/2\beta}$  »
  - Modifier la galénique : processus L.P.
  - Réaliser une interaction médicamenteuse avantageuse : inhibition enzymatique, effet booster du RTV sur les autres IPs

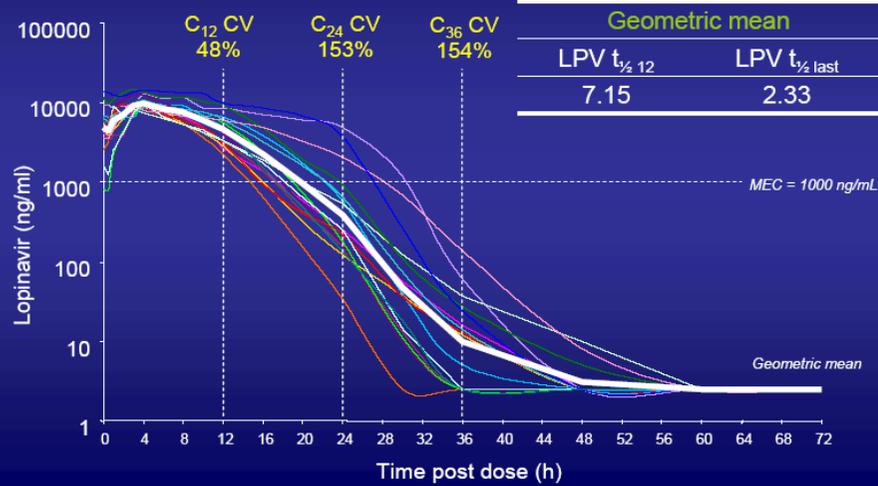
# Les candidats IP au schéma d'administration optimisé QD

- **AUCUN** au sens strict du terme en considérant leurs propriétés PK
  - Développement d'IP dits optimisés du point de vue PK, très faiblement métabolisés et dont la demi-vie d'élimination est longue (CROI 2003)
- **RENDU POSSIBLE** grâce à l'effet booster du ritonavir qui réalise l'inhibition enzymatique pré et post-systémique de l'IP associé :
  - augmentation du temps de demi-vie d'élimination
  - diminution de la clairance totale
  - amélioration de la biodisponibilité via l'inhibition du métabolisme pré-systémique intestinal

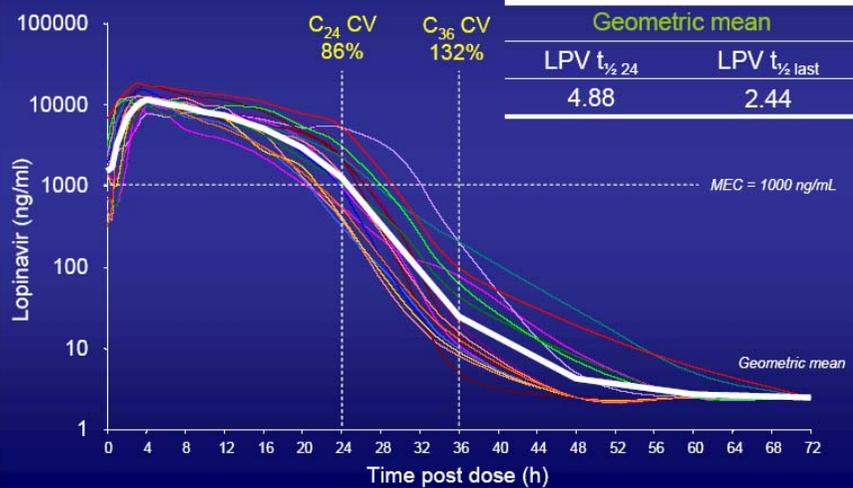
# Les conditions nécessaires à l'optimisation du schéma QD des IPs

- QD dépend de la qualité du boost observé « l'augmentation des paramètres PK est-elle suffisante pour permettre le QD »
- Grande variabilité inter-individuelle sur la qualité du boost : AMM difficile à obtenir et définition des patients susceptibles de passer d'un schéma BID en QD
- QD est possible si le profil de tolérance est indépendant de la dose, la demi-vie intermédiaire, l'effet booster significatif
- QD devient un schéma issu d'une adaptation individuelle en fonction des paramètres PK et virologiques du patient

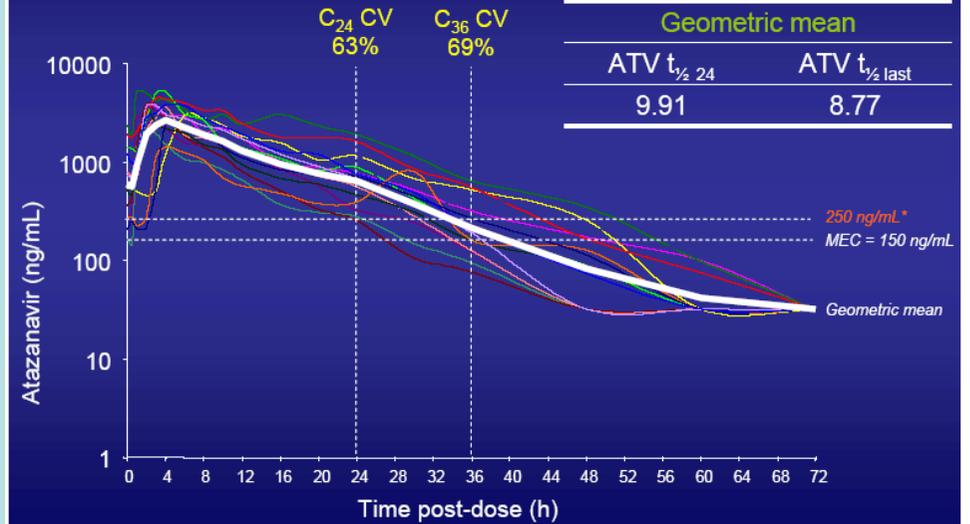
## 72h LPV BD concentrations



## 72h LPV OD concentrations

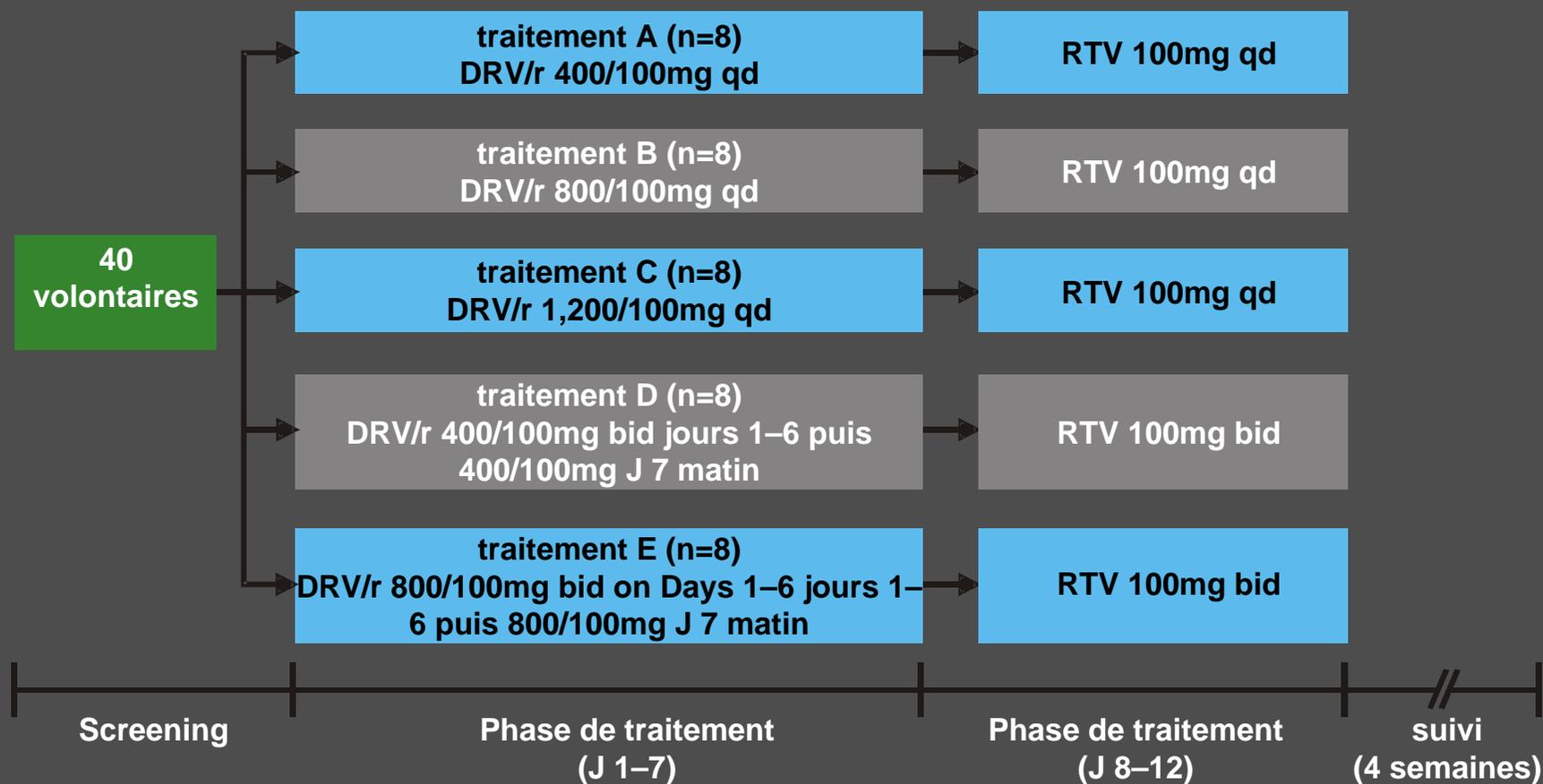


## 72h ATV concentrations

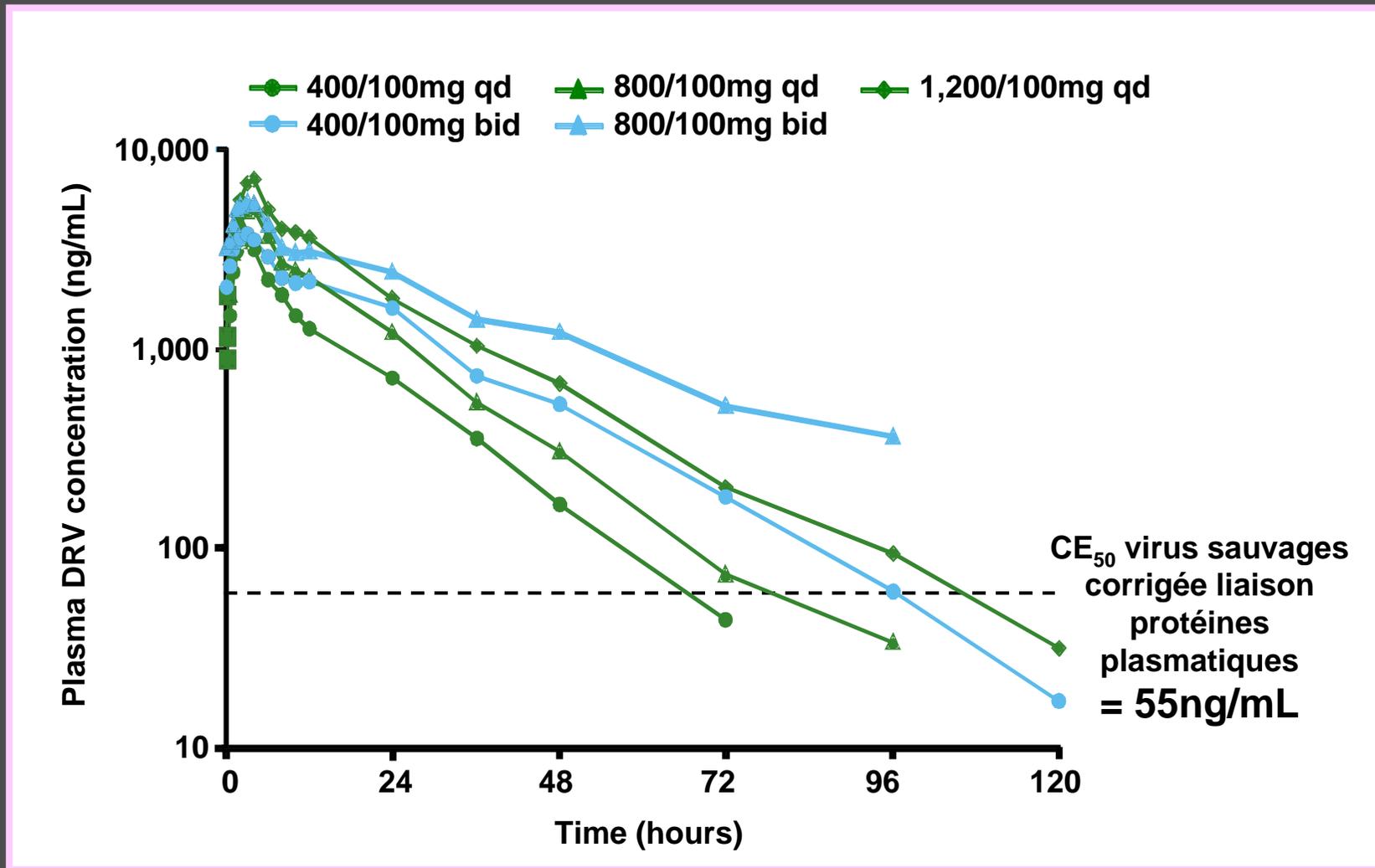


\*[ATV] is slightly lower in HIV+ subjects compared to HIV- subjects

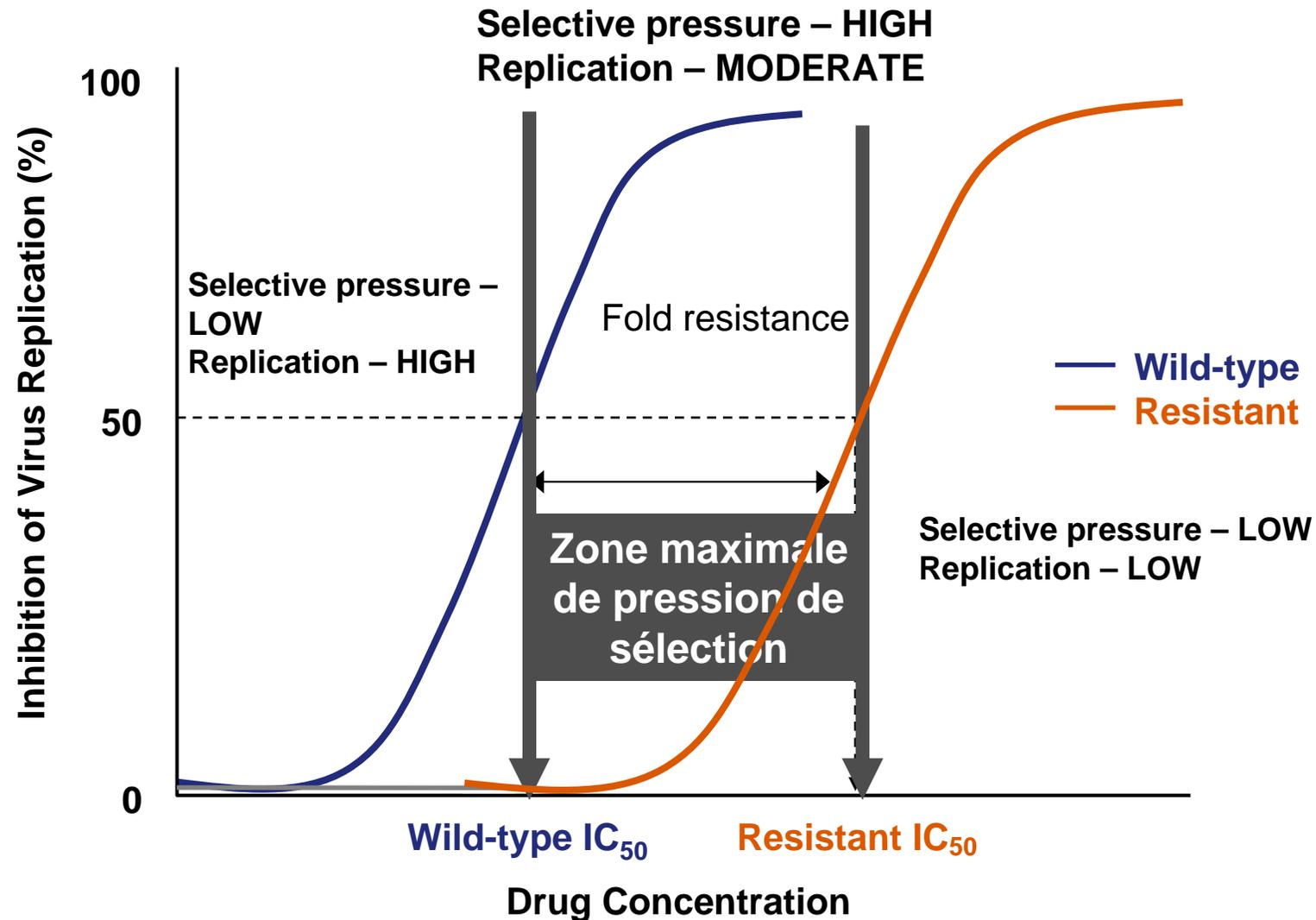
# Etude PK de phase I Volontaires sains DRV/r



# Suivi concentrations DRV jusqu'à 120 heures post dose J 7



# Sensibilité phénotypique : relation entre [ARV] et charge virale



# Barrière génétique et IP boostés

- Barrière génétique la plus importante pour IP boosté
- Existe un effet de classe qui dépend de la qualité du boost observé
- Cette réponse dépend :
  - **IP associé au RTV,**
  - **temps de demi-vie d'élimination (vers QD),**
  - **paramètres de binding pharmacologique au niveau de la cible avec vitesse d'association, de dissociation et constantes d'affinité et de dissociation**

## Nouveaux ARV : propriétés pharmacocinétiques optimisées?

	DRV	ETR	MVC	RAL
<b>Voie de métabolisme</b>	CYP3A4	CYP3A4, (CYP 2C9 et CYP2C19 ) et glucurono-conjugaison	CYP3A4	UGT1A1
<b>Bio-disponibilité</b>	82 % à la dose de 600/100 mg	ND	33 % à la dose de 300 mg	ND
<b>Temps de <math>\frac{1}{2}</math> vie d'élimination</b>	15 h	30 à 40 h	13 h	9 h

<b>ENF</b>	<b>DRV/r</b>	<b>ETR</b>	<b>MVC</b>	<b>RAL</b>
<b>ENF</b>	POWER (1, 2, 3)	DUET (1, 2)	MOTIVATE (1, 2)	BENCHMRCK (1, 2)
	<b>DRV/r</b>	DUET (1, 2)	<i>No data</i>	BENCHMRCK (1, 2)
		<b>ETR</b>	<i>No data</i>	TRIO ANRS + DRV/R
			<b>MVC</b>	<i>No data</i>
				<b>RAL</b>

*Associer  
les nouveaux  
ARVs : data cliniques*

ENF	DRV/r	ETR	MVC	RAL
	DRV/r	<i>Scholler-Gyure Antiviral therap 2007 :</i> <i>Pas d'ajustement selon auteurs</i>	<i>Davis et al EACS 07</i> MVC 150 mg BID	<i>No data</i>
		ETR	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Davis et al EACS 07</i></li> <li>•MVC 600 mg BID</li> <li>• MVC 150 mg BID si + DRV/r</li> </ul>	<i>Anderson et al IAS 2007 :</i> <i>Pas d'ajustement selon auteurs</i>
			MVC	<i>No data</i>
				RAL

**Associer  
les nouveaux  
ARVs : data interactions**

# Conclusions

## Conseils :

- Temps de demi-vie d'élimination plasmatique : paramètre fondamental qui témoigne de la PK de l'ARV dans sa globalité
- Toute optimisation nécessite un temps de demi-vie d'élimination plasmatique long afin de pouvoir être développé selon des schémas simplifiés (QD)
- Il s'agit d'une propriété « naturelle » (INNTIs) ou « travaillée » (IPs) et l'utilisation du boost avec le RTV est alors indispensable

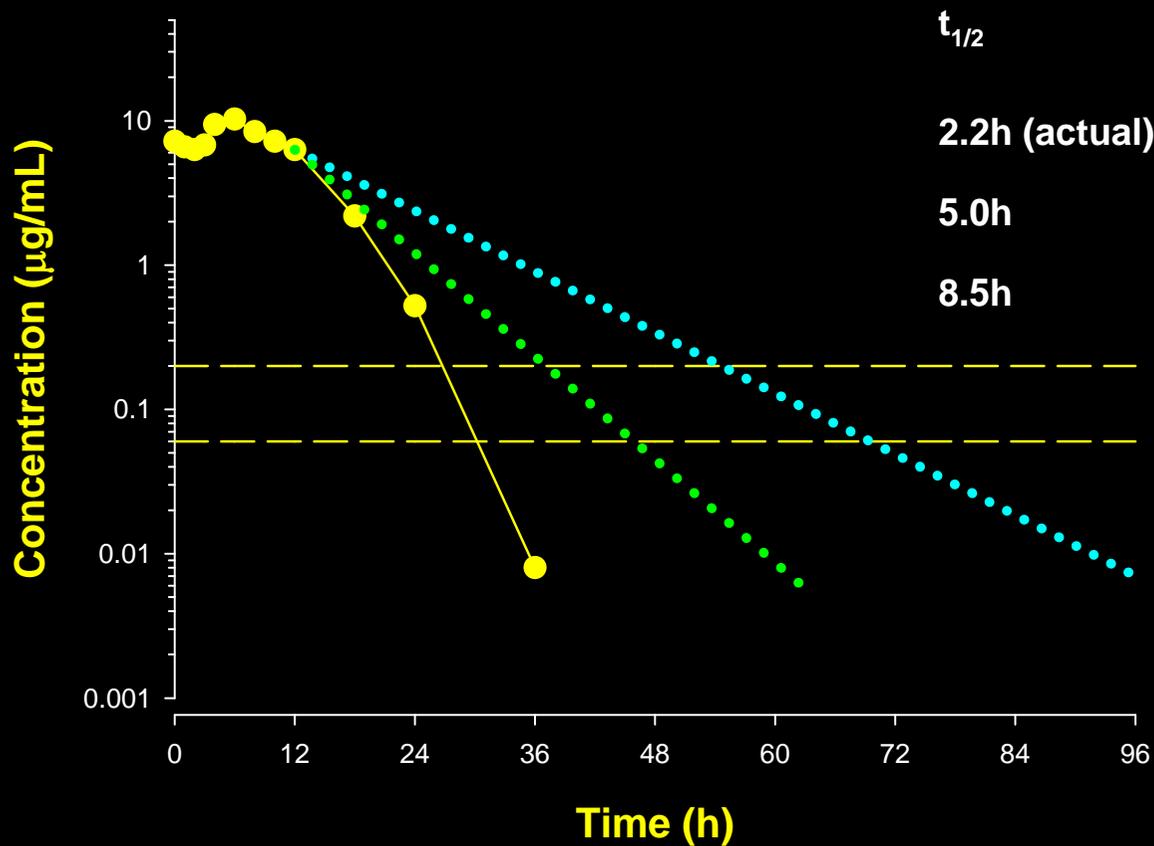
# Conclusions

## Conseils :

- Il faut s'attendre à ce que les concentrations plasmatiques et/ou l'exposition des nouveaux ARV aient moins d'impact sur la réponse immuno-virologique
- Les paramètres de binding pharmacologique revêtent alors un aspect majeur sur la réponse thérapeutique et l'explique en intégrant les notions de barrière génétique en rapport avec les concentrations et la demi-vie de l'ARV
- La PK reste cependant incontournable car l'optimisation concerne un individu et même si des essais cliniques sont mis à disposition, l'optimisation doit être envisagée et réalisée à l'échelle individuelle

BACK UP

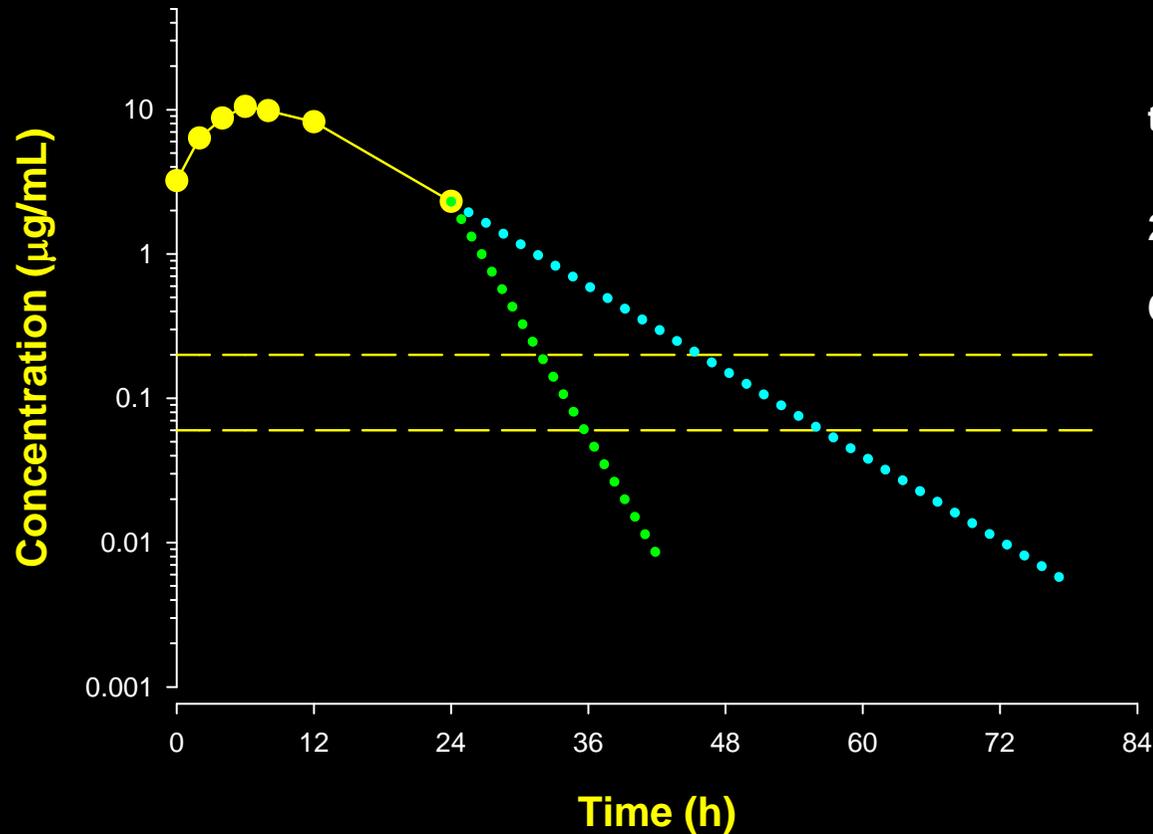
# Lopinavir Concentration-Time Profile for LPV/r BID Regimen and Extrapolated Theoretical Profiles Assuming a Longer Terminal Half-Life



$t_{1/2}$	Time to Reach zone	Time in Zone
2.2h (actual)	24.6h	3.8h
5.0h	37h	9h
8.5h	54h	16h

- LPV/r 400/100 mg BID (N=12)
- — — LPV Zone of HSP
- ..... Extrapolation assuming  $t_{1/2} = 8.5h$
- ..... Extrapolation assuming  $t_{1/2} = 5.0h$

# Lopinavir Concentration Profile through 24 Hours for LPV/r QD Regimen and Extrapolated Theoretical Profiles Using Terminal and Peak-to-Trough Half-Life



$t_{1/2}$	Time to Reach Zone	Total Time in Zone
2.2h	31.8h	3.7h
6.2h	45.5h	10.5h

- LPV/r 800/200 mg QD (N=24)
- — — LPV Zone of HSP
- ..... Extrapolation assuming  $t_{1/2} = 6.2h$
- ..... Extrapolation assuming  $t_{1/2} = 2.2h$