

32^{èmes} Journées du GERICCO

(Les jeudi 5 et vendredi 6 avril 2012 – Village de Keravel, Erdeven)

A-t-on encore besoin des dosages avec les traitements disponibles en 2012 ?



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

Déclaration Publique d'intérêts pour 2011

L'auteur de cette présentation a reçu des subventions pour participations à des conférences scientifiques, des formations continues, des honoraires pour des travaux d'expertise et des bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques : Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Roche et ViiV Healthcare et de l'Association Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites.

**A-t-on encore besoin des dosages
avec les traitements disponibles
en 2012 ?**

OUI !!

mais avec une certaine adaptation à l'évolution de la situation...

L'évolution de la prise en charge du VIH...

- Infection par le VIH est **une maladie chronique**
- Objectif du traitement antirétroviral à titre individuel :
 - Empêcher la progression vers le Sida en maintenant ou en restaurant un nombre de CD4 > 500/mm³
 - Pour atteindre ce but, le traitement antirétroviral doit rendre la charge virale plasmatique < 50 copies/mL, ce qui maximalise la restauration immunitaire et minimalise le risque de sélection de virus résistants
- **En 2008, 83 % des patients traités avaient une charge virale plasmatique < 50 copies/mL (FHDH ANRS CO4)**
- **Stabilité de la transmission de virus résistants aux antirétroviraux à environ 10 % (ANRS AC11)**
- Persistance des **difficultés d'observance** des traitements antirétroviraux malgré l'amélioration des galéniques
- **Evolution vers des problèmes de tolérance et d'interactions médicamenteuses dans une population vieillissante**

Indications du TDM en routine en 2012

| ARV | INTI | | | | | | INNTI | | | | | IP | | | | | II | IE | IF | | | | |
|------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Routine | ABC | AZT | d4T | ddl | 3TC | FTC | TFV | EFV | NVP | ETR | RPV | APV | ATV | DRV | IDV | RTV | SQV | TPV | RAL | DTG | MVC | ENF | |
| Observance Plasma | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Observance Cheveux | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relation PK/PD EI | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Relation PK/PD Viro | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Interactions PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Insuffisance rénale/HD | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Insuffisance hépatique | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Grossesse | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diffusion dans SNC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pharmacovigilance | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Légende :  Indication démontrée  Indication partagée  Indication moins pertinente

Indications du TDM en Recherche Clinique

| ARV | INTI | | | | | | | INNTI | | | | IP | | | | II | IE | IF | | | | | |
|--------------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Recherche | ABC | AZT | d4T | ddl | 3TC | FTC | TFV | EFV | NVP | ETR | RPV | APV | ATV | DRV | IDV | RTV | SQV | TPV | RAL | DTG | MVC | ENF | |
| Résistances « Primaires » | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Enquêtes de Prévalence VIH* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diffusion dans Compartiments** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Stratégies*** « Cure » | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PrEP**** | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

*Enquête InVs PREVAGAY, Essai ANRS-12126 Orange Farm

**Liquide séminal dans l'essai MONOI, sécrétions cervico-vaginales dans l'essai DIVA

***Essais MUCOVIR et ERAMUNE

****Essai IPERGAY

Ce que dit le Rapport du Groupe d'Experts 2010

- IP/r et INNTI selon les composés → **AII à BII**
- Nouveaux antirétroviraux → **C**
- Mesurer les Cmin plasmatiques des IP et/ou des INNTI dans un certain nombre de situations, quand il s'agit d'adapter les doses pour optimiser la réponse virologique ou diminuer/prévenir la toxicité :
 - *Interactions médicamenteuses* → **AII**
 - Co-infections par le VHC ou le VHB → **AII**
 - Insuffisance hépatique ou rénale → **AII**
 - Echec et toxicité concentration dépendante → **AI**
 - Chez l'enfant → **AII**
 - Femme enceinte → **BIII**
- **Gradation des recommandations :**
 - *A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé*
 - *B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire*
 - *C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation*
 - *II : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle*
 - *III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles*

Les interactions médicamenteuses

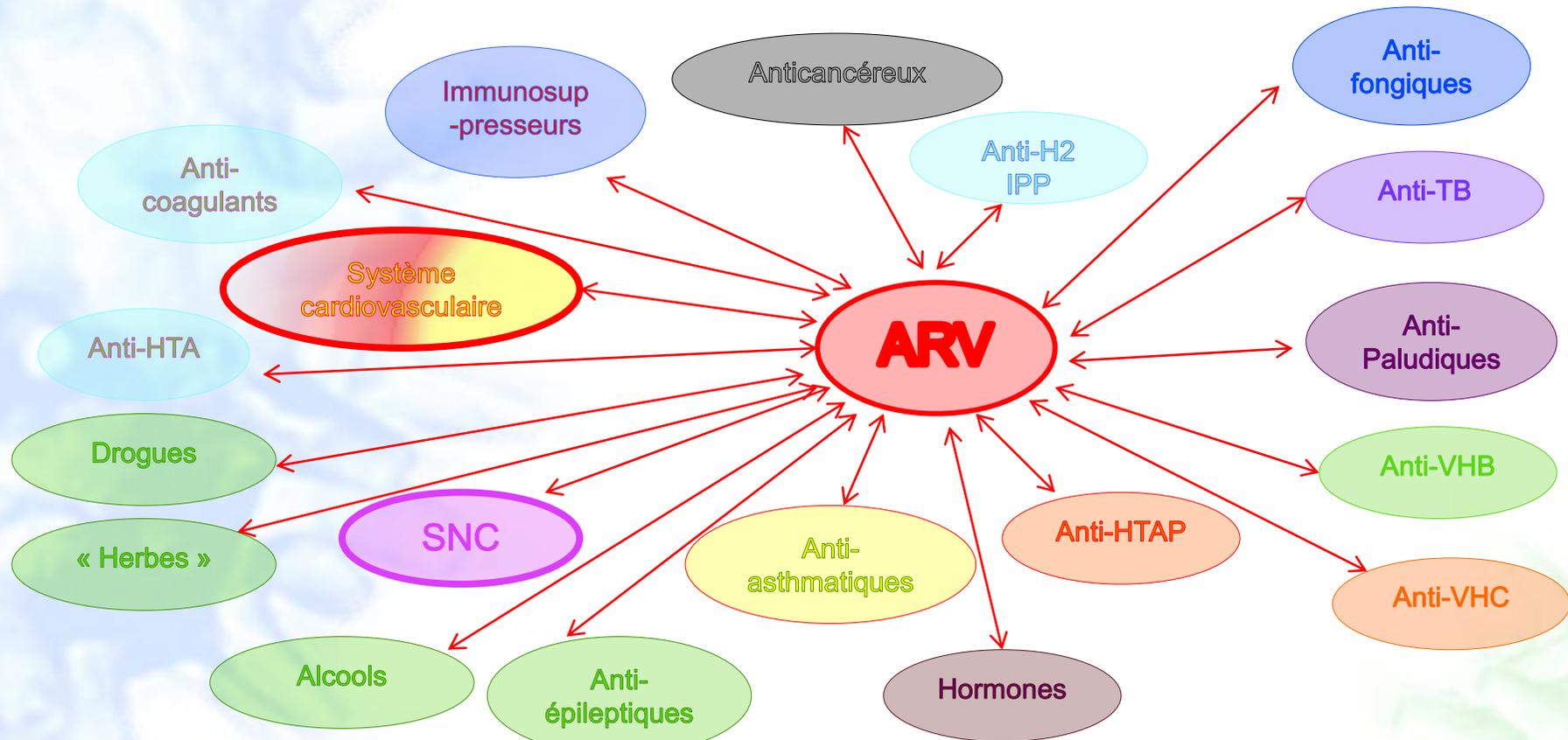
- Conséquences (en terme d'effets délétères) fonction de :
 - Leur anticipation
 - Leur connaissance (« Précarité » des études d'enregistrement chez sujets sains, microdoses)
 - Des alternatives à disposition (analyse multidisciplinaire)
 - Des compétences respectives et de la réactivité des acteurs en présence (Equipe Médicale)
- Souvent complexes, inattendues, intriquées (que le modèle simple...)



- Souvent d'ordre PK (métabolique) avec mise en jeu de transporteurs d'efflux et notions de Pharmacogénétique
- Accentuées par les co-morbidités
- Quelle pertinence clinique ?
- S'agit-il d'effets de classe ?

Les interactions médicamenteuses et apparentées

➔ Sur les 3 derniers mois, environ 60 questions d'interactions médicamenteuses



Une 1^{ère} histoire inattendue...

- Mr D. 70 ans, VIH+ connu depuis 1987 et traité depuis 1996
- **ARN VIH Plasma** toujours indétectable
- Episodes d'effets indésirables aux traitements successifs (Lithiase rénale à IDV, Lipodystrophie à d4T, Toxicité hématologique à AZT, **Troubles neuropsychiatriques à EFV**)
- **Mycosis fongoïde** de la joue en 2003 traité sans succès par Radiothérapie locale, puvathérapie, caryolysine, corticothérapie locale et IFN- α
- Traitement actuel **ABC/3TC + EFV (400 mg qd)**

Table 1. Immunovirological and pharmacological findings.

| Date | Treatment | CD4 ⁺ (cells/mm ³) | CD4 ⁺ /CD4 ⁺ × 10 ⁶ (%) | CD4 ⁺ /CD4 ⁺ × 10 ⁶ (range) | CD4 ⁺ /CD4 ⁺ × 10 ⁶ (range) | Plasma concentrations (ng/ml) | |
|---------------|---------------------------|---|--|--|--|-------------------------------|-----|
| | | | | | | EFV | BXR |
| August 1996 | | | | | | – | – |
| March 2006 | | | | | | 4254 | – |
| February 2007 | | | | | | 2046 | – |
| March 2009 | | | | | | 2143 | – |
| June 2009 | ABC/3TC/EFV (400 mg q.d.) | <50 | 120 | 415 (33) | 0.72 | 1478 | – |
| October 2009 | Initiation of BXR | <50 | 120 | 415 (33) | 0.72 | – | – |
| December 2009 | ABC/3TC/EFV (400 mg q.d.) | 120 | 340 | 386 (36) | 0.86 | 595 | 61 |
| February 2010 | ABC/3TC/EFV (600 mg q.d.) | 340 | 340 | 553 (45) | 1.45 | 508 | 81 |
| April 2010 | ABC/3TC/EFV (800 mg q.d.) | 1354 | 340 | 694 (52) | 1.94 | 2230 | 39 |

- Induction enzymatique réciproque de :
 - BXR → EFV
 - EFV → BXR
- Inefficacité antivirale d'EFV (et émergence de résistance)
- Efficacité partielle de BXR

3TC, lamivudine; ABC, abacavir; BXR, bexarotene; d4T, stavudine; ddC, zalcitabine; EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine.

Deux autres 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 ↗

→ C_{13h40} plasma (M2) : ATV < LOQ;
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)

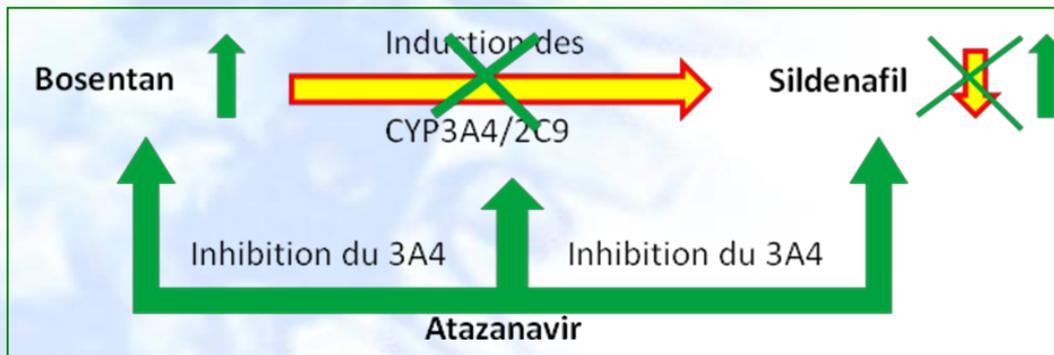
ATCD de **Toxicomanie IV, VHC+** en 1996 (CV VHC = 6,12 log₁₀; Cirrhose Child A, Gastropathie d'hypertension portale, Hb10.5 g/dL, Carence martiale supplémentée; foie **d'hépatopathie chronique avec dérivations porto-systémiques**, doutes sur image (IRM) de **cholangiocarcinome : fibrose +++**)

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

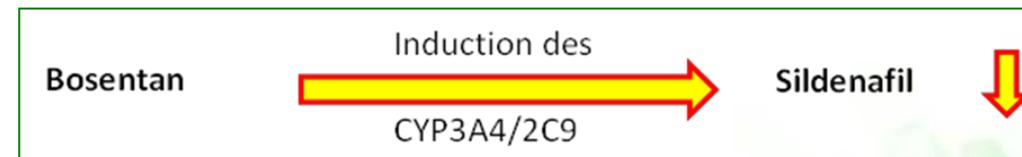
Une dernière histoire paradoxale...

- Mr M 42 ans, co-infecté VIH-VHC depuis 1992, bien contrôlé sous ATV/r + TVD
- HTAP bien contrôlée par bosentan (TRACLEER[®]) + sildénafil (REVATIO[®])
- En 2009, décision de switch de ATV/r vers RAL pour « s'affranchir du risque d'interaction médicamenteuse »
- ➔ **Dégradations clinique et hémodynamique importantes de l'HTAP après switch pour RAL : suspicion d'interaction entre RAL et anti-HTAP ?**
- **Hypothèse mécanistique de l'interaction :**

Avant switch

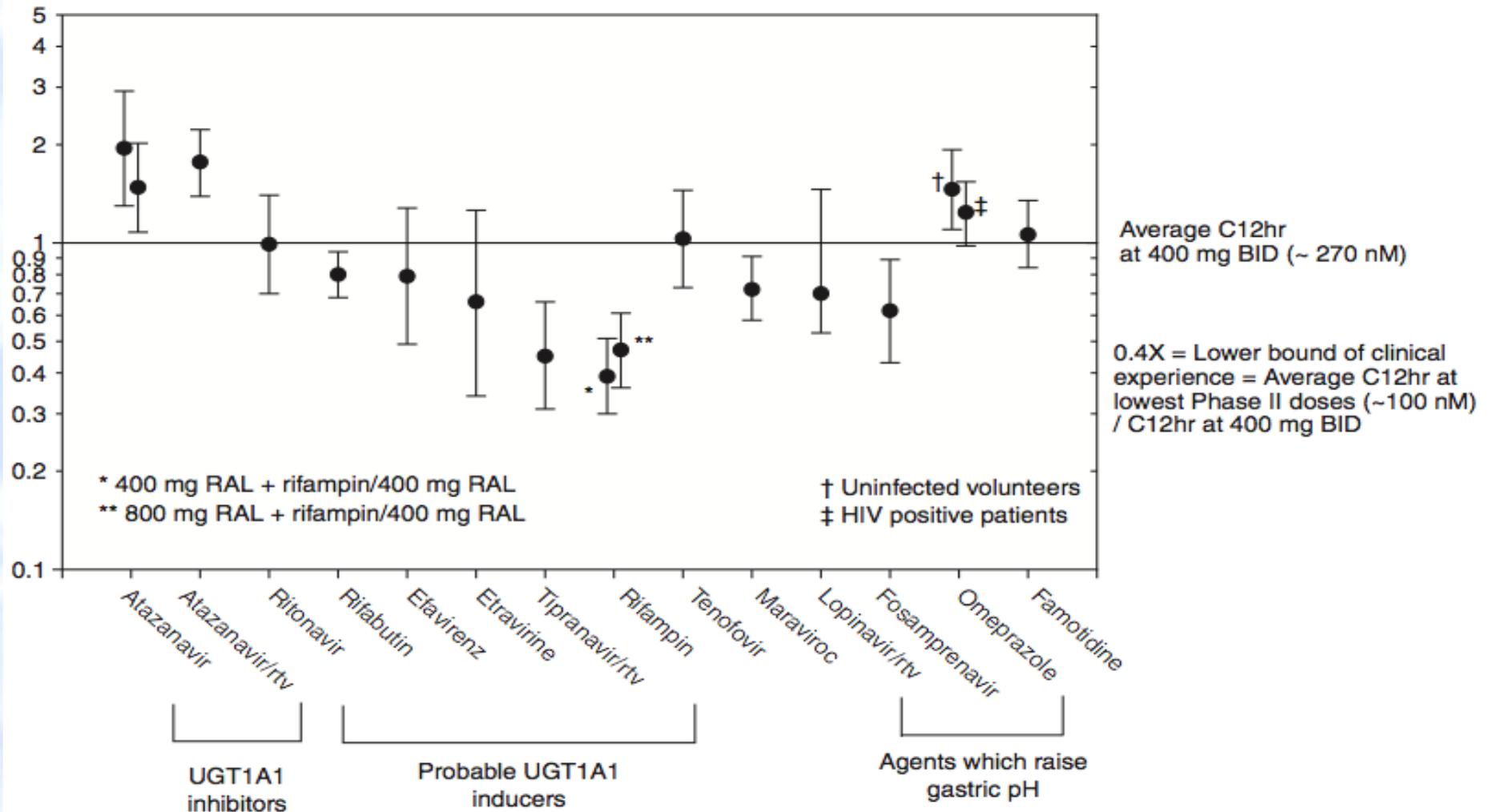


Après switch

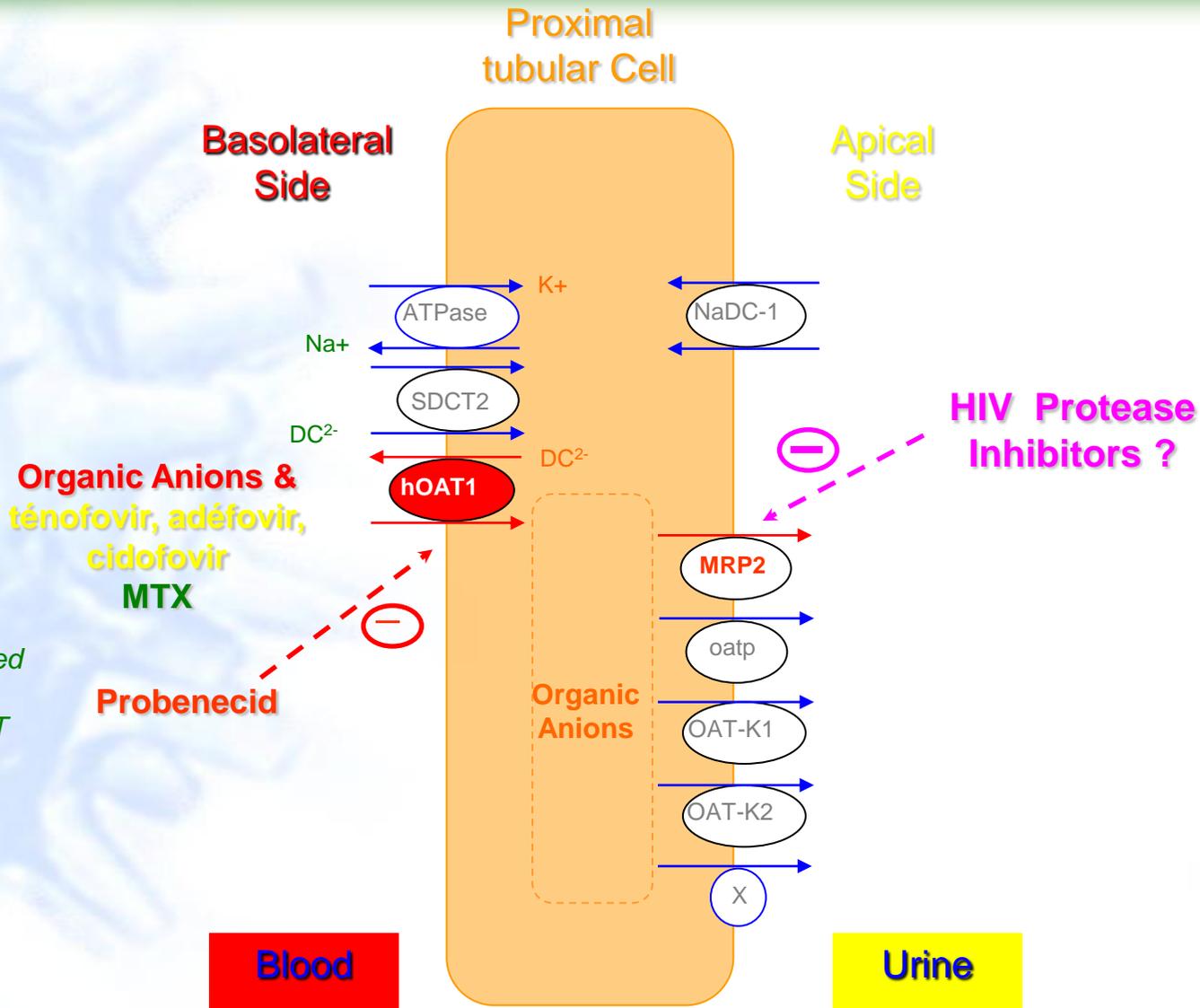


- ➔ **Induction PK majeure de bosentan sur sildénafil**
- ➔ **Monothérapie anti-HTAP ??**
- ➔ **Inhibition PK favorable d'ATV sur bosentan et sildénafil**
- ➔ **Bonne efficacité de la bithérapie anti-HTAP**

Interactions médicamenteuses avec RAL

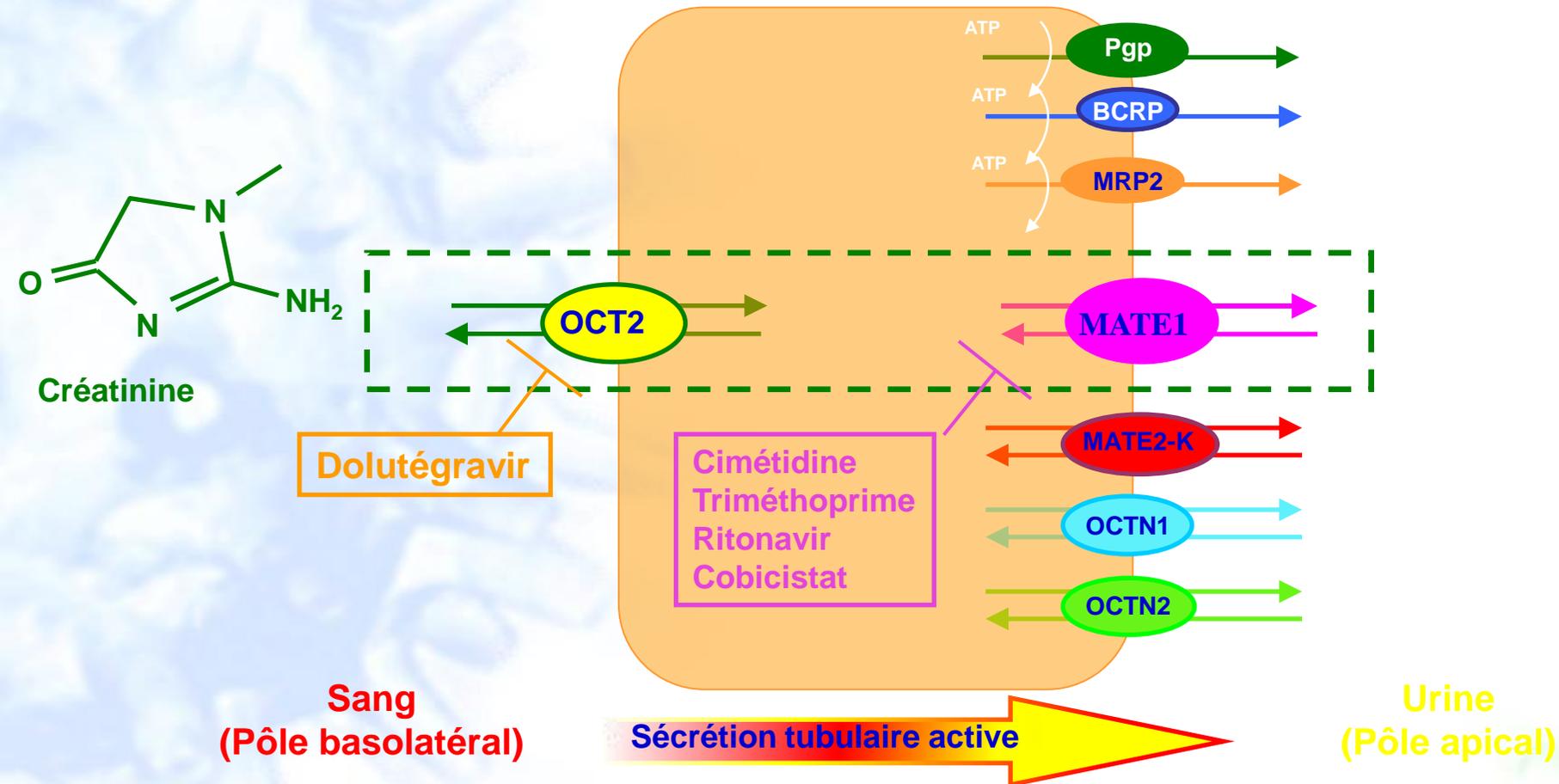


Mechanistic hypothesis of the renal interactions with TFV



*Interaction of NAIs
Drugs with
MRP2/ABCC2- and
MRP4/ABCC4-Mediated
MTX Transport.
El-Sheikh A et al, JPET
2007.*

Effets de cobicistat et RTV sur les transports dans la cellule tubulaire proximale rénale



Switch de TDF/FTC/EFV par TDF/FTC/RPV : efficacité, tolérance et évaluation PK

• Schéma de l'essai

- 49 sujets sous 1^{er} traitement ARV par TDF/FTC/EFV depuis ≥ 3 mois souhaitant changer de traitement pour intolérance
- Pas d'antériorité d'échec virologique, CV < 50 c/ml depuis ≥ 8 semaines et pas de résistance génotypique avant le début du traitement
- Critère principal de jugement : % sujets avec CV < 50 c/ml à S12

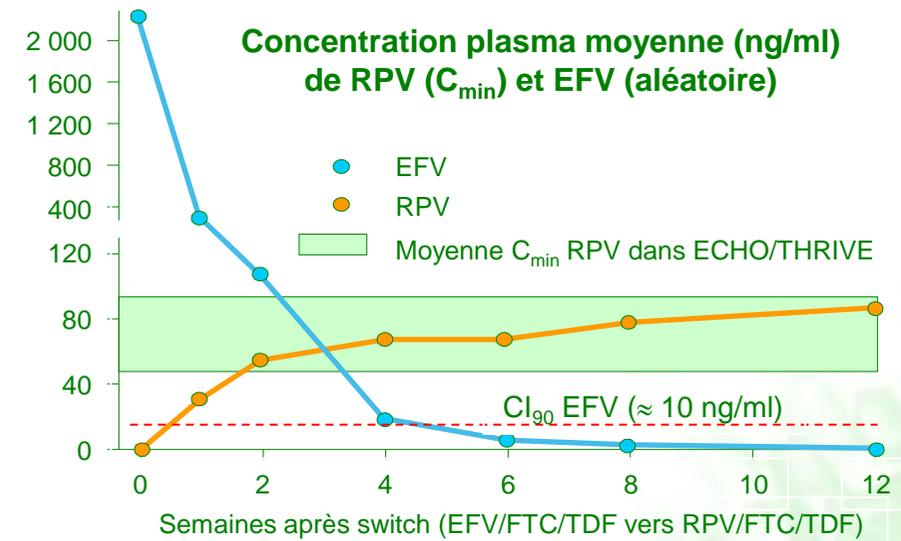
• Après switch pour TDF/FTC/RPV

- Maintien CV < 50 c/ml à S12 chez tous les patients
- Pas d'effets indésirables ayant nécessité l'arrêt du traitement
- C_{\min} de RPV dans les valeurs attendues dès S2
- C_{\min} d'EFV $> CI_{90}$ pendant environ 4 semaines

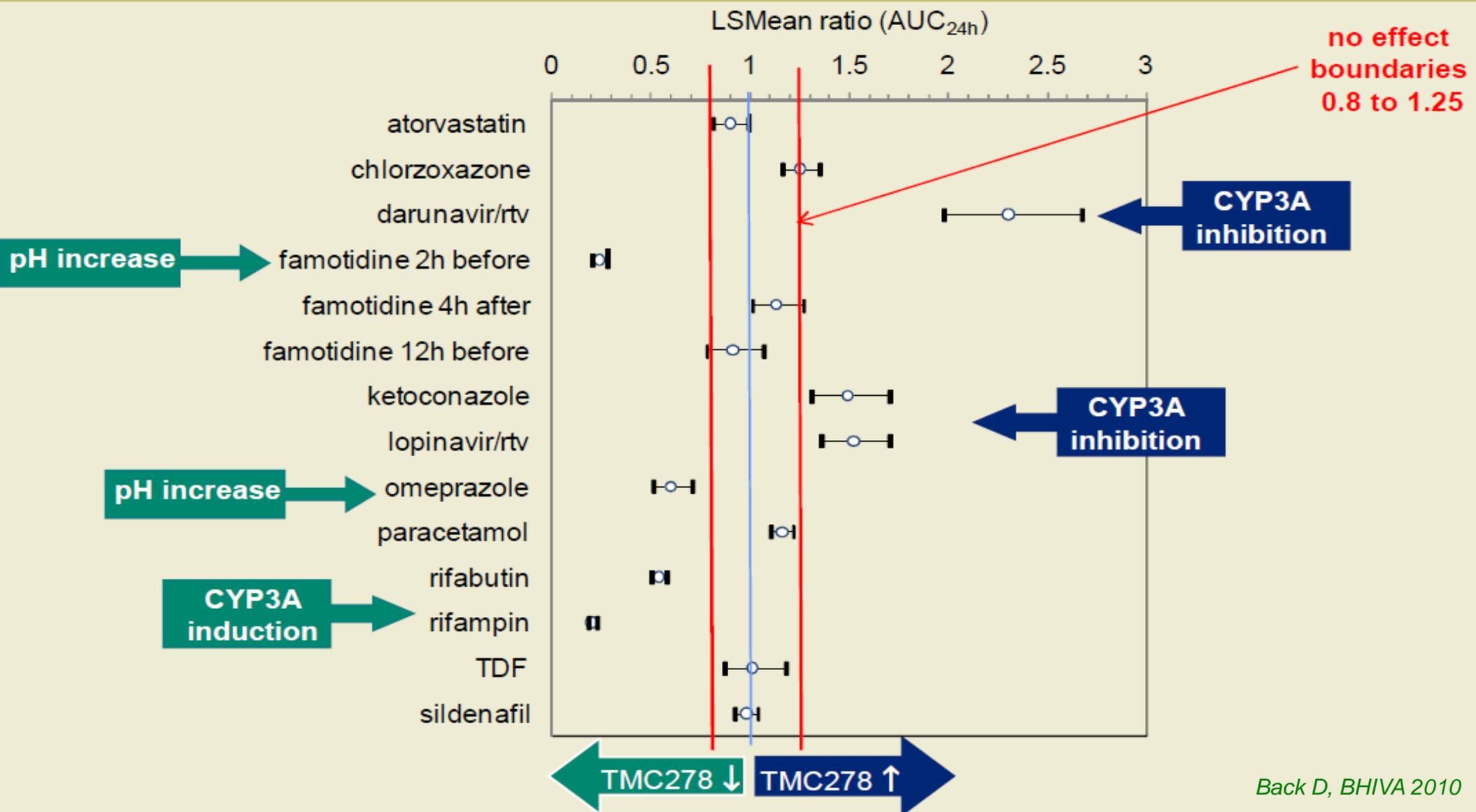
• L'effet inducteur de EFV sur le métabolisme

de RPV n'a pas eu de conséquences virologiques chez des patients en succès

- Les concentrations résiduelles de RPV sont dans les valeurs souhaitées quand celles de EFV deviennent inférieures à la CI_{90}

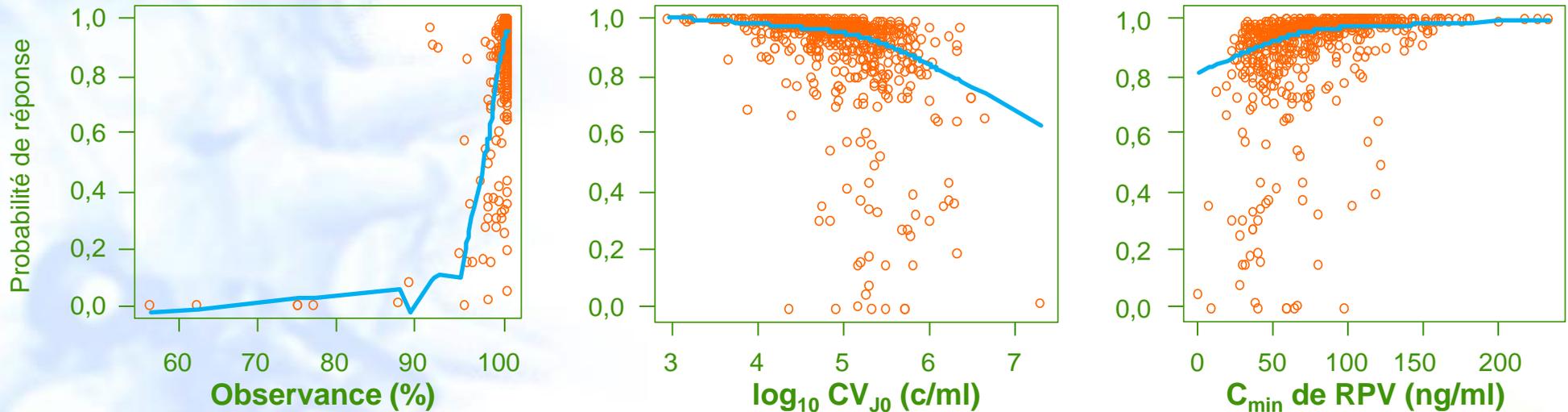


Influence des co-médications sur la PK de rilpivirine



Essais ECHO & THRIVE (RPV vs EFV) : déterminants de la réponse virologique

Analyse MAG prédisant la réponse virologique à la RPV



- Conclusion
 - L'observance au traitement par RPV, la CV à J0 et les concentrations plasmatiques de RPV sont les facteurs les plus prédictifs de la réponse virologique

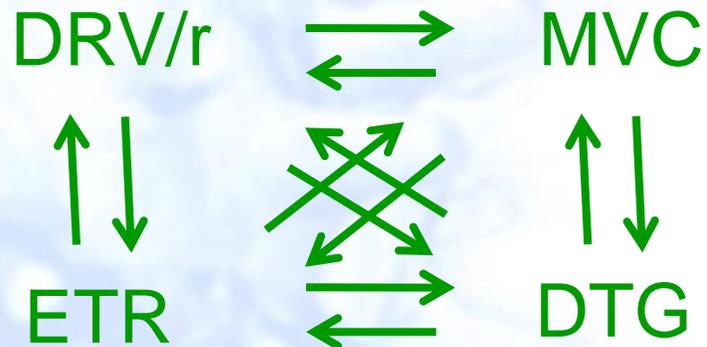
Ressources en ligne

- **Listes des CYP450 (Substrats, inhibiteurs et inducteurs) :**
 - <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddls>
- **Interactions médicamenteuses :**
 - http://www.drugs.com/drug_interactions.html
 - <http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker>
 - <http://www.drugstore.com/pharmacy/drugchecker/>
 - <http://drugchecker.aol.com/>
- **HIV co-infection :**
 - <http://www.hiv-druginteractions.org>
 - <http://www.hep-druginteractions.org>
- **Summary of Product Characteristics**
 - <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human>
 - <http://www.fda.gov>
- **Medline :**
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

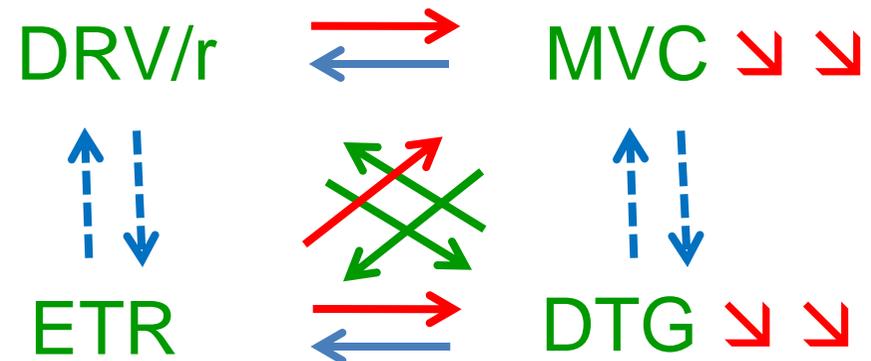
etc.

Interactions entre DRV/r, ETR, MVC, DTG

Question



Réponse



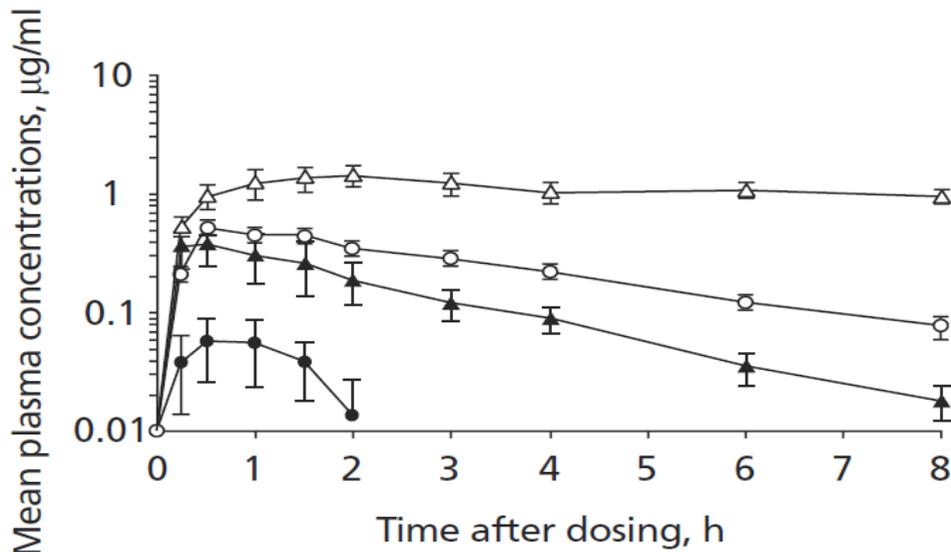
Explication concernant l'interaction entre DRV/r + ETR + MVC + DTG : aux doses habituelles, DRV/r majore l'ASC de MVC obligeant à la diminution par deux des doses de MVC (soit 150 mg bid) et ce quelque soit la présence d'ETR qui n'agit plus sur MVC lorsqu'il est boosté par RTV alors que pas d'interaction entre DTG et MVC autorisant l'association sous couvert d'ajustement de doses de MVC.

Short communication

Pharmacokinetic enhancement of the hepatitis C virus protease inhibitors VX-950 and SCH 503034 by co-dosing with ritonavir

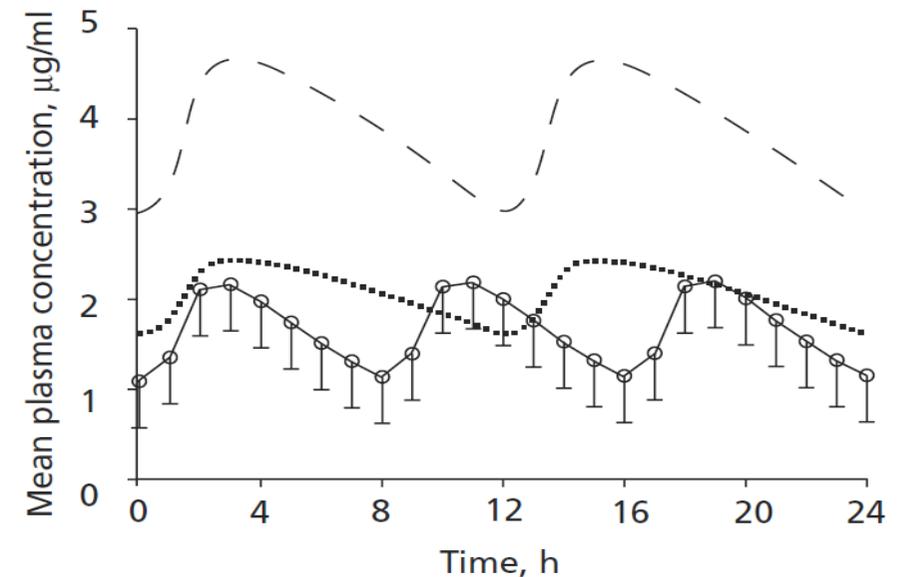
Dale J Kempf*, Cheri Klein, Hui-Ju Chen, Larry L Klein, Clinton Yeung, John T Randolph, Yau Y Lau, Linda E Chovan, Zhiwen Guan, Lisa Hernandez, Teresa M Turner, Peter J Dandliker and Kennan C Marsh

Figure 1. Pharmacokinetic enhancement of VX-950 and SCH 503034 in rats



Closed symbols: oral dosing (5 mg/kg) alone; open symbols: oral co-dosing with ritonavir (5 mg/kg each); triangles: VX-950; circles: SCH 503034. Values represent mean (\pm SEM).

Figure 2. Human pharmacokinetic simulation of VX-950/ritonavir



Values represent mean (\pm SD) predicted VX-950 plasma concentrations following administration of 750 mg thrice daily. The dotted and dashed lines represent mean predicted VX-950 plasma concentrations following administration of 250 mg and 500 mg twice daily, respectively, when dosed with ritonavir 100 mg twice daily.

Interactions réciproques entre IP/r et bocéprévir (BOC) et télaprévir (TVR)

| IP/r | TVR → IP/r (Cmin) | IP/r → TVR (Cmin) |
|-------|-------------------|-------------------|
| APV/r | ↘ 56 % | ↘ 30 % |
| ATV/r | ↗ 85 % | ↘ 15 % |
| DRV/r | ↘ 42 % | ↘ 32 % |
| LPV/r | ↗ 14 % | ↘ 52 % |

| IP/r | BOC → IP/r (Cmin) | IP/r → BOC (Cmin) |
|-------|-------------------|-------------------|
| ATV/r | ↘ 49 % | ↔ |
| DRV/r | ↘ 59 % | ↘ 32 % |
| LPV/r | ↘ 43 % | ↘ 45 % |

Risque d'interaction médicamenteuse ?

- **Bien définir le contexte clinique :**
 - 1^{er} cas : connaître TOUS les médicaments reçus par le patient
 - 2^{ème} cas : connaître TOUTES les pathologies du patient
 - 3^{ème} cas : 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)
 - Nécessité d'un « Therapeutic Drug Monitoring »
 - Conséquences immuno-viro-cliniques...
 - Coût de la stratégie (RFP + DTG vs RFB + DTG)

Remerciements



GH Pitié-Salpêtrière



GH Bichat-Cl Bernard



AC5, AC11, AC33



Institut de recherche
pour le développement

Merci de votre attention !