



Réduire l'exposition médicamenteuse

Gilles PEYTAVIN

Réduire l'exposition médicamenteuse

Gilles Peytavin



université
**PARIS
DIDEROT**
PARIS 7

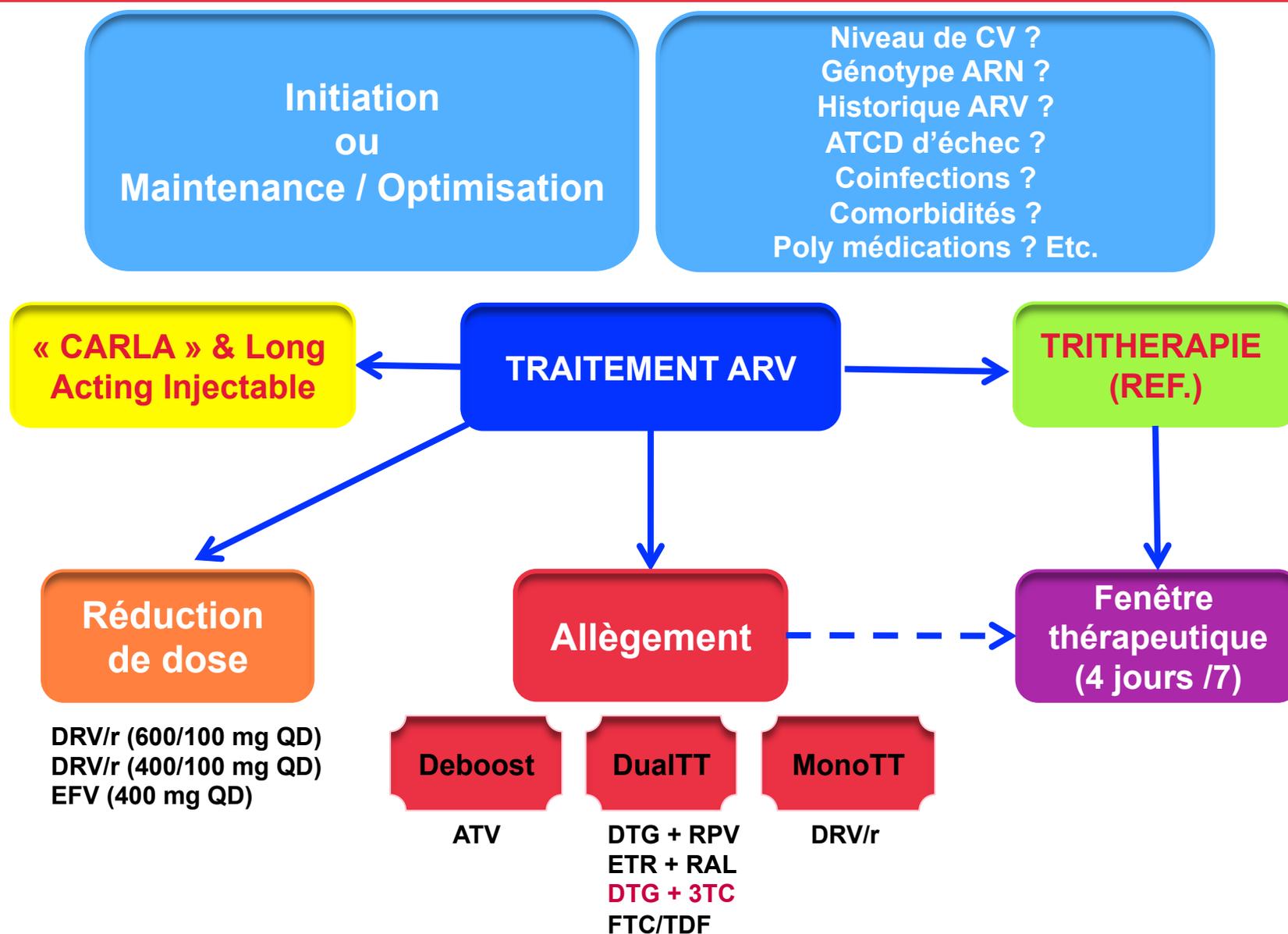


Liens d'intérêt

Subventions pour participations à des conférences scientifiques, des formations continues et des honoraires pour des travaux d'expertise et bourses de recherches de différentes firmes pharmaceutiques

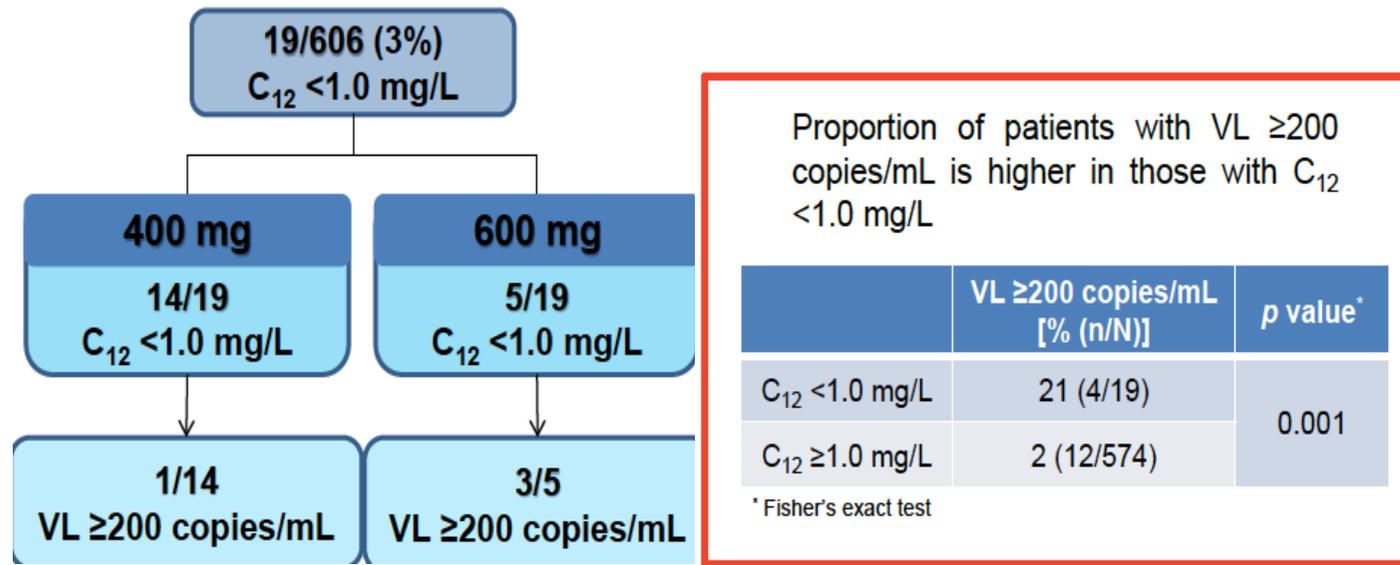
- Gilead Sciences
- Janssen
- Merck
- ViiV Healthcare
- Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hépatites

Situations d'allègement ou de réduction de la « charge chimique » : Optimiser le traitement dans une approche multidisciplinaire



Baisse de dose d'EFV de 600 à 400 mg QD Essai ENCORE1

Résultats



Conclusion

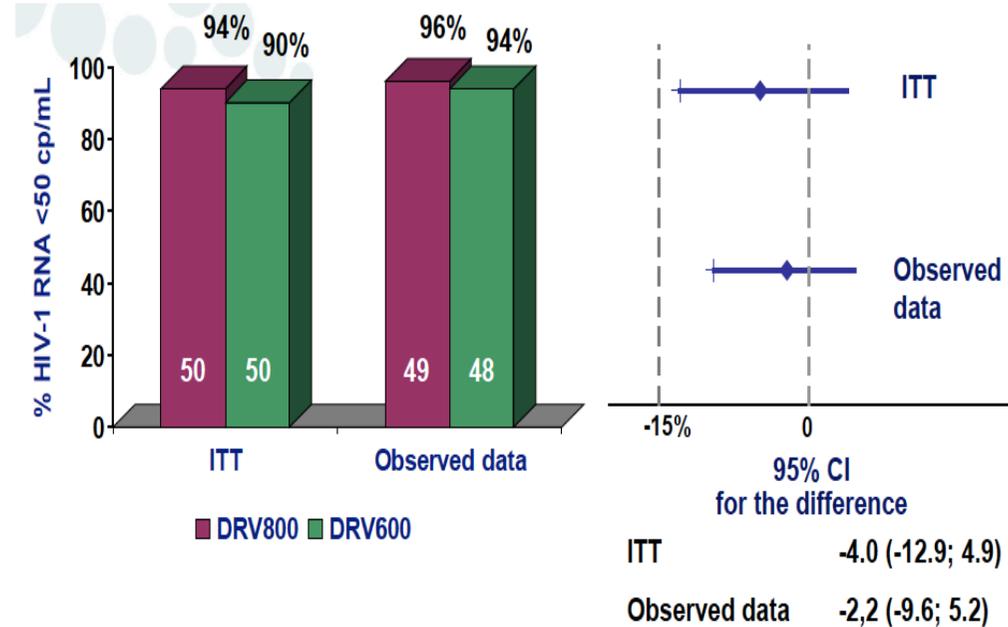
- **Analyse multivariée** : non réalisable du fait du peu d'échecs virologiques
- **Analyse univariée** : ni la dose, ni le polymorphisme génétique du CYP2B6, ni la CV à J0 n'était significatif ($p > 0,05$)
- À S48 en termes de CV < 200 c/ml : 400 mg QD s'est révélée non inférieure à la dose de 600 mg QD (94 % vs 92 %)
- En revanche, EFV logC_{24h} était associée à l'obtention de CV < 200 c/ml à S48 (OR, IC95% : 3,8 (2,0-7,0; $p = 0,0001$)
- A S96, diminution significative de la survenue d'effets indésirables liés à EFV (48% vs 39%)

Baisse de dose de DRV/r de 800/100 à 600/100 mg QD (1)

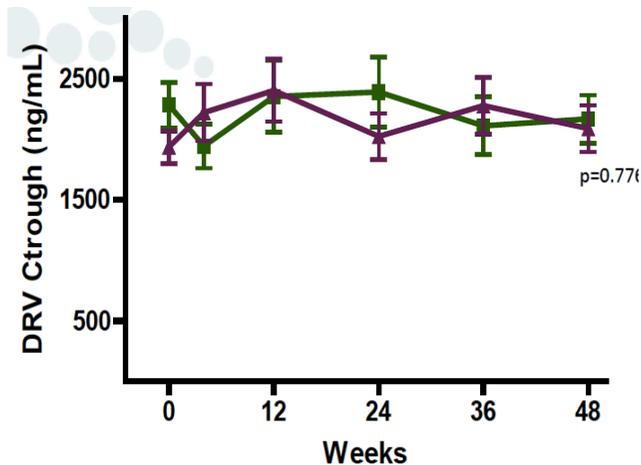
Caractéristiques des patients à J0

	DRV 800 n=50	DRV 600 n=50
Age, years	44.8 (10.5)	45.6 (10.8)
Sex, male	41 (82%)	40 (80%)
BMI, kg/m ²	24.9 (3.5)	25.3 (3.4)
HCV antibody positive	7 (14%)	13 (26%)
CD4 cell count, cells/mm ³	591 (272)	523 (331)
NRTIs		
TDF/FTC	34 (68%)	32 (64%)
ABC/3TC	16 (32%)	17 (34%)
Protocol defined treatment failure at w48, n (%)	3 (6%)	5 (10%)
Confirmed HIV RNA elevation	2	3
Lost to follow-up	1	1
Exitus	-	1*

Résultats virologiques à S48



Résultats PK



Résultats de tolérance

Drug-related AEs	DRV 800 n=12	DRV 600 n=7
Gastrointestinal disturbances	6	4
Dislipidemia	5	-
Other <5%	1	3

Baisse de dose de DRV/r de 800/100 à 600/100 mg QD (2)

Diffusion dans le LCR

BASELINE CHARACTERISTICS								CD4 CONCENTRATION AND VIRAL LOAD RESPONSE							
Number	Age	Gender	Risk group	CD4 Count (cel/mmol)	Months under DRV	Plasma VL (cop/ml)	cART	cART	Number	Post doses time (Hours)	Plasma VL copies/mL	Plasma DRV (ng/ml)	CSF VL copies/mL	CSF DRV (ng/ml)	CSF:Plasma Ratio
1	71	Male	Heterosexual	207	12	<40	600/100+ TDF/FTC	600/100+ TDF/FTC	1	26	<40	896	<40	16.62	0.012
2	36	Male	Homosexual	247	12	<40	600/100+ TDF/FTC		2	27	<40	802	280	5.79	0.008
3	48	Male	Homosexual	330	11	<40	600/100+ TDF/FTC		3	28	<40	326	<40	7.14	0.039
4	50	Male	Drug user	617	8	<40	600/100+ TDF/FTC		4	25	<40	1390	<40	23.04	0.016
5	27	Female	Heterosexual	527	10	<40	600/100+ TDF/FTC		5	24	<40	1957	<40	10.56	0.009
6	43	Male	Heterosexual	190	10	<40	600/100+ TDF/FTC		6	26	<40	3235	<40	30.19	0.007
7	58	Male	Heterosexual	360	7	<40	600/100+ TDF/FTC		7	26	<40	3742	<40	17.54	0.003
8	64	Female	Heterosexual	1394	7	<40	600/100+ TDF/FTC		8	26	<40	2363	<40	23.99	0.008
Median (range)	49 (27-71)			345 (190-1394)	10 (7-12)	< 40		cART	Median (range)	26 (24-28)	<40	1674 (326-3742)	<40 (40-280)	17.08 (5.79-30.19)	0.008 (0.003-0.039)
9	34	Female	Heterosexual	549	12	<40	800/100+ TDF/FTC	800/100+ ABC/3TC	9	26	<40	1890	<40	11.42	0.002
10	61	Male	Unknown	451	9	<40	800/100+ TDF/FTC		10	26	<40	1569	<40	13.81	0.015
11	41	Male	Homosexual	674	9	<40	800/100+ ABC/3TC		11	24	<40	3910	<40	32.98	0.003
12	69	Male	Homosexual	1380	6	<40	800/100+ TDF/FTC		12	26	<40	1258	<40	17.96	0.026
13	38	Male	Heterosexual	300	11	<40	800/100+ TDF/FTC		13	24	<40	958	159	3.47	0.017
14	48	Female	Heterosexual	1000	7	<40	800/100+ ABC/3TC		14	26	<40	1876	<40	12.02	0.003
15	17	Male	Heterosexual	536	7	<40	800/100+ ABC/3TC		15	28	<40	1845	<40	12365	0.006
16	52	Male	Heterosexual	612	7	<40	800/100+ ABC/3TC		16	25	<40	1389	<40	23.12	0.022
Median (range)	44 (17-69)			581 (300-1380)	8 (6-12)	< 40		cART	Median (range)	26 (24-28)	<40	1707 (958-3910)	<40 (40-159)	13.23 (3.47-32.98)	0.010 (0.002-0.026)

Conclusion :

- Concentrations de DRV et CV dans le LCR sont comparables entre les 2 doses de DRV
- Concentrations de DRV basses dans le LCR semblent associées à une réplication virale dans le LCR, en particulier pour les schémas de DRV/r en monoprise quotidienne

Baisse de dose de DRV/r de 800/100 à 400/100 mg QD

Essai ANRS-165 DARULIGHT

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dky193

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Pharmacokinetic modelling of darunavir/ritonavir dose reduction (800/100 to 400/100 mg once daily) in a darunavir/ritonavir-containing regimen in virologically suppressed HIV-infected patients: ANRS 165 DARULIGHT sub-study

Minh P. Lê^{1,2*}, Marie-Laure Chaix³, Sylvie Chevret⁴, Julie Bertrand¹, François Raffi⁵, Sébastien Gallien⁶, El Mountacer Billah El Abbassi⁴, Christine Katlama⁷, Pierre Delobel⁸, Yazdan Yazdanpanah¹⁻⁹, Juliette Saillard¹⁰, Jean-Michel Molina¹¹ and Gilles Peytavin^{1,2} on behalf of the ANRS 165 DARULIGHT Study Group†

BJCP British Journal of Clinical Pharmacology
Br J Clin Pharmacol (2018) ••••• 1

LETTER TO THE EDITOR

Once-daily darunavir/ritonavir 400/100 mg in triple therapy: efficacy and penetration in seminal compartment in ANRS-165 DARULIGHT study

Correspondence Dr Minh P. Lê, AP-HP, Hôpital Bichat-Claude Bernard, Laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France. Tel.: +33 1 40 25 84 54; Fax: +33 1 40 25 88 12; E-mail: minh.le@aphp.fr

Received 12 June 2018; Revised 28 September 2018; Accepted 12 October 2018

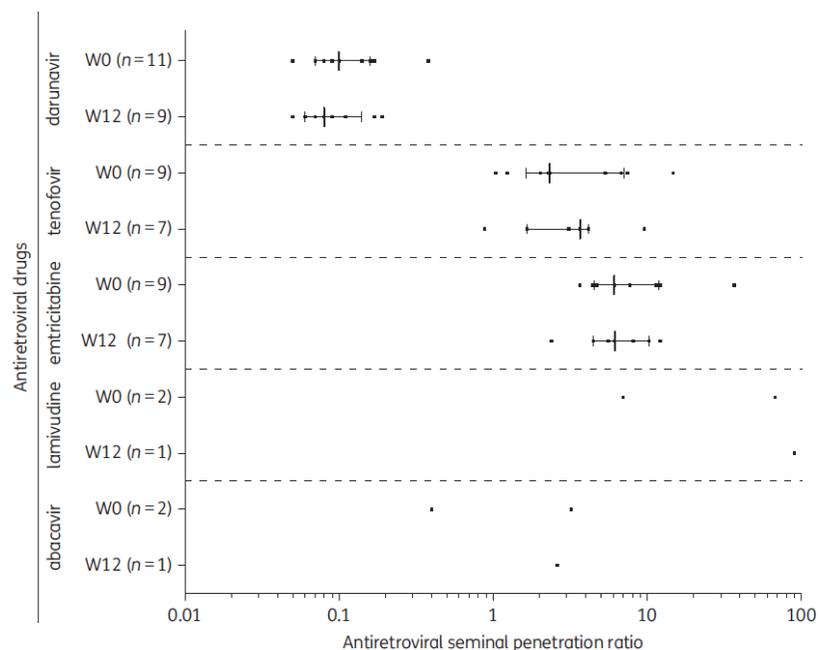


Figure 3. Total antiretroviral seminal plasma/blood plasma ratios [median (IQR)] for both darunavir/ritonavir dosing regimens: 800/100 mg q24 h (W0) and 400/100 mg q24h (W12).

Diffusion séminale d'ETR et RAL dans l'essai ANRS-163 ETRAL

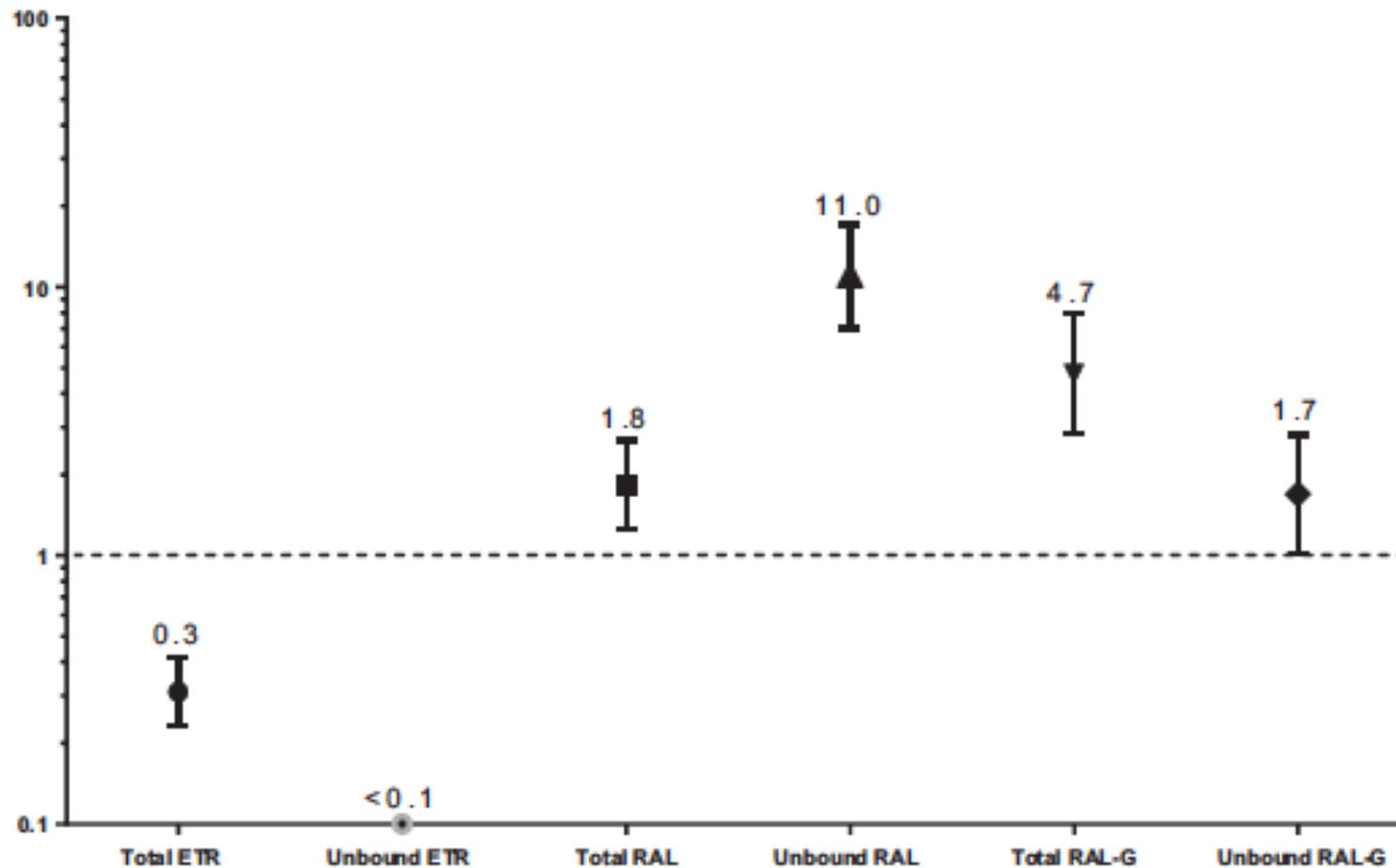
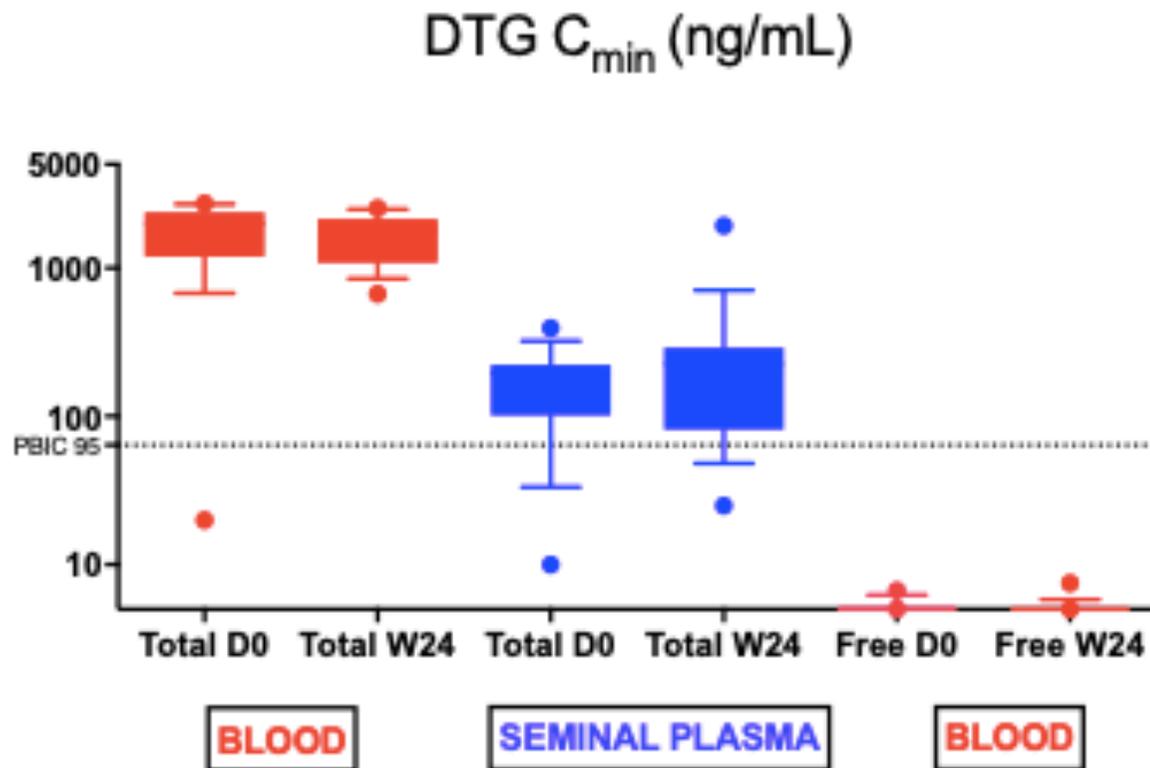


Figure 1. Seminal/blood plasma ratios for total and unbound etravirine, raltegravir, and raltegravir glucuronide at week 48 ($n = 21$). Symbols and whiskers show geometric means and 95% confidence intervals. Ratios < 1 are interpreted as moderate seminal penetration, and ratios > 1 as good seminal penetration.

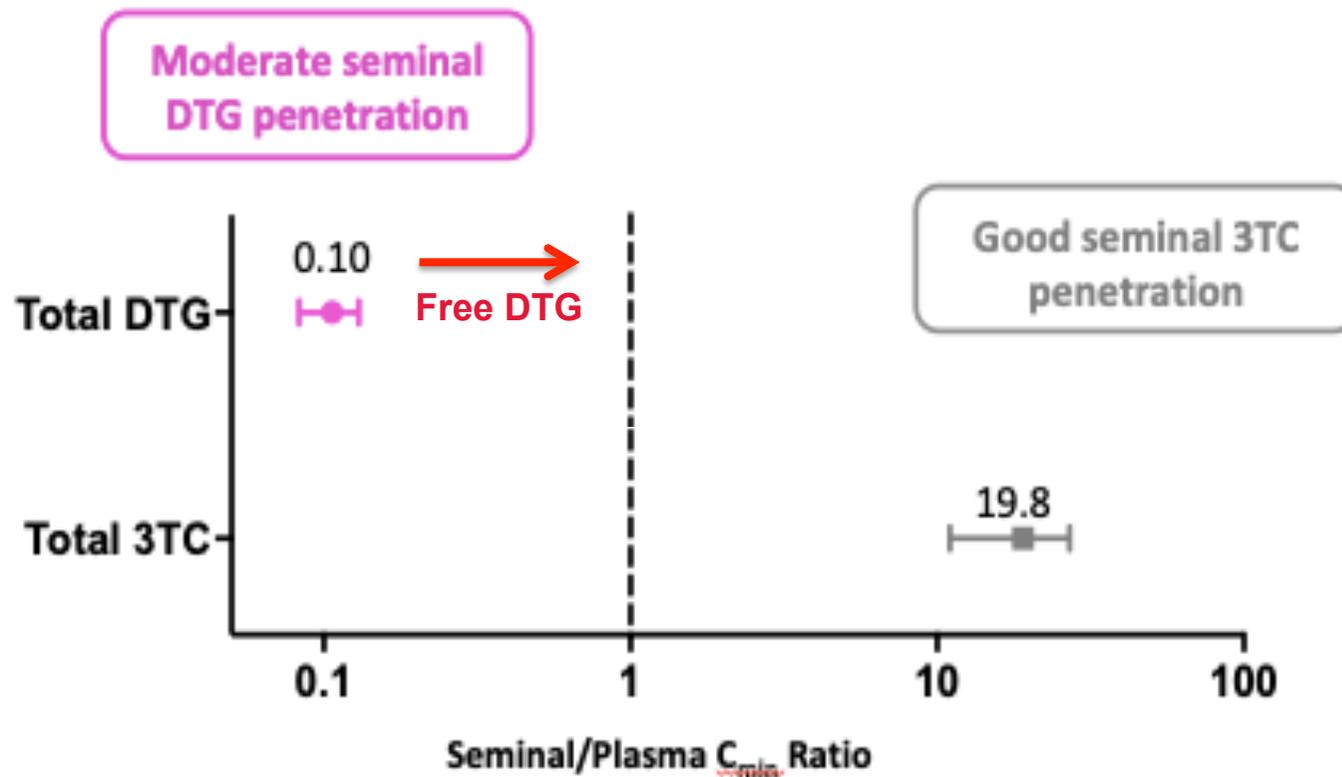
Seminal HIV-1 RNA & Drug concentrations in DTG + 3TC Dual Therapy (ANRS 167 LAMIDOL) (1)

- Among the 104 enrolled patients, seminal plasma samples were collected from 18 participants, including 16 paired samples at D0 and W24 of DTG + 3TC



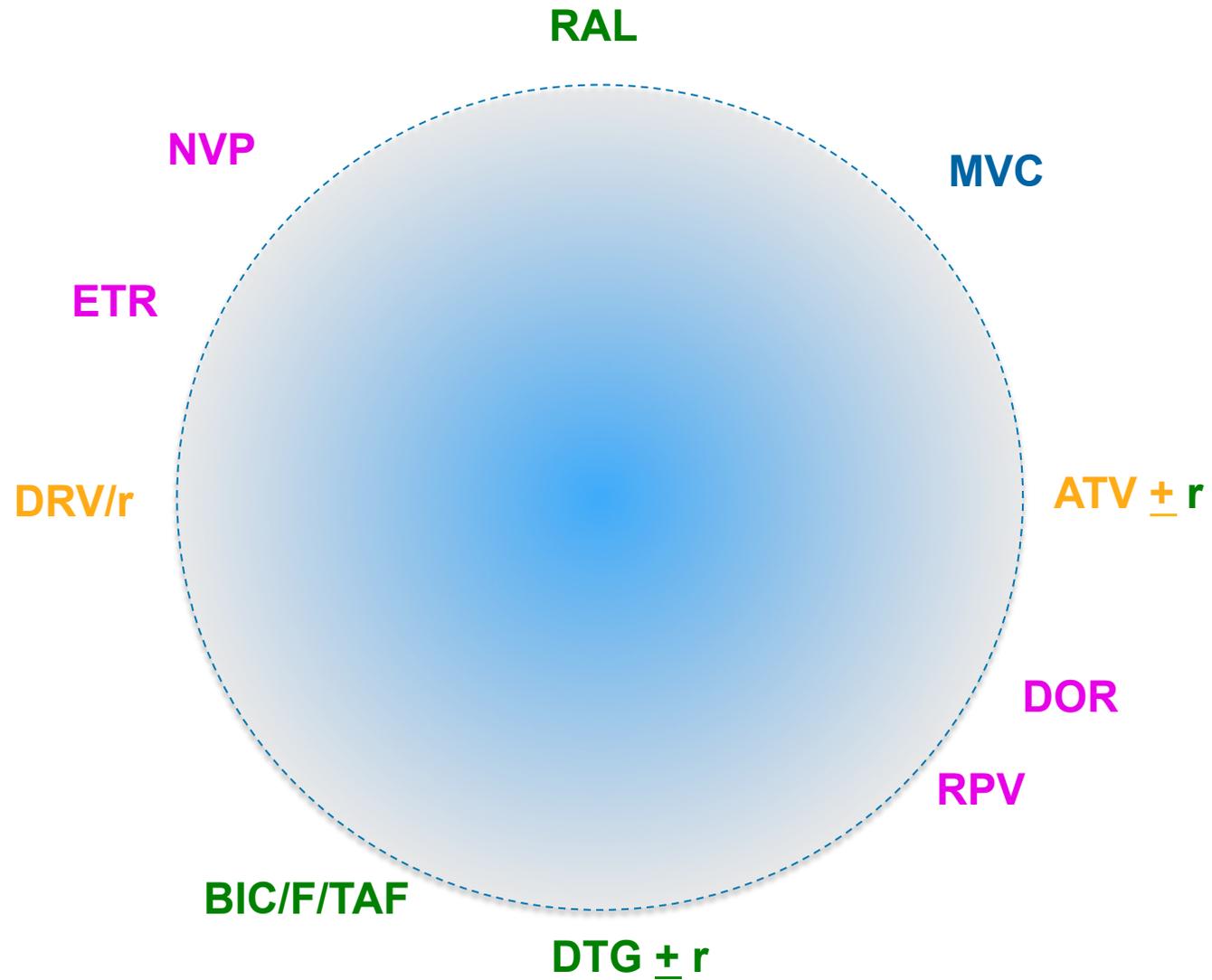
- Median total DTG blood plasma C_{min} was 1 838 ng/mL (IQR = 1 207 – 2 336; n = 34)
- Median total DTG seminal plasma C_{min} was 198 ng/mL (IQR = 94 – 239; n = 34)
- The unbound/total DTG blood plasma C_{min} ratio was 0.21% (IQR = 0.17 – 0.25%; n = 29)

Seminal HIV-1 RNA & Drug concentrations in DTG + 3TC Dual Therapy (ANRS 167 LAMIDOL) (2)

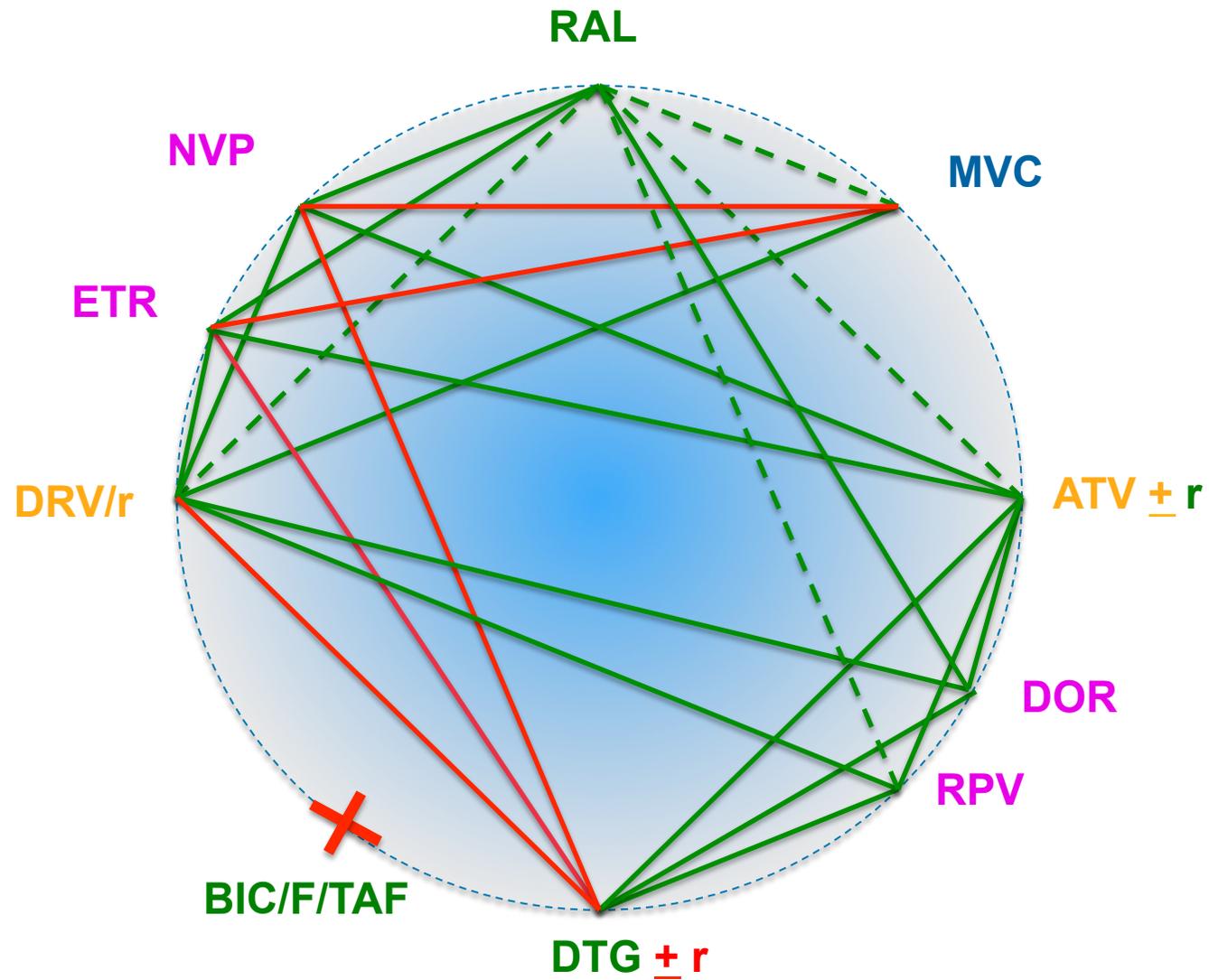


- The seminal plasma/blood plasma total DTG C_{min} ratio was 12 % (IQR = 8-15 %; n = 29), suggesting a DTG accumulation in the male genital tract

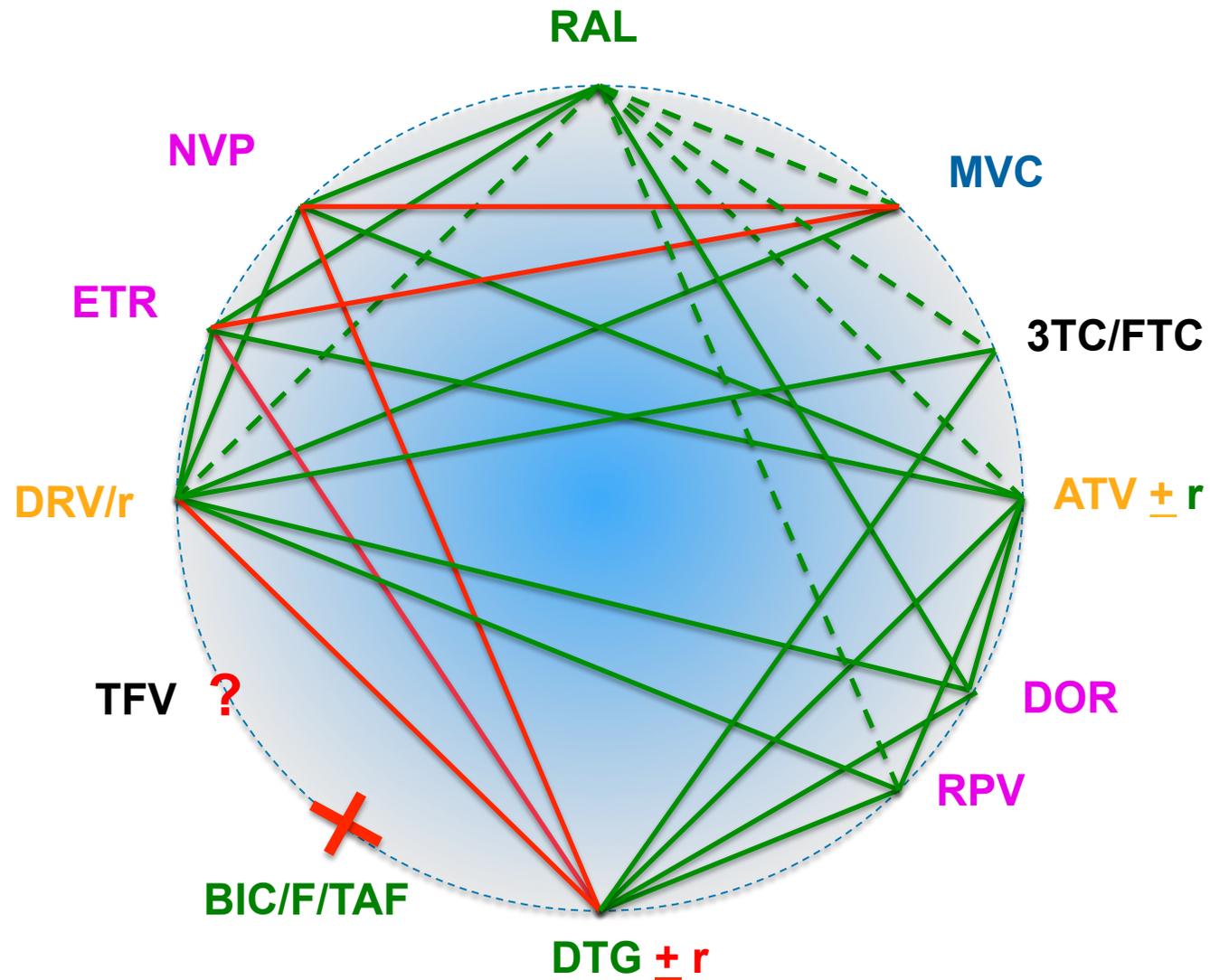
Stratégies d'allègement en termes PK (1)



Stratégies d'allègement en termes PK (2)

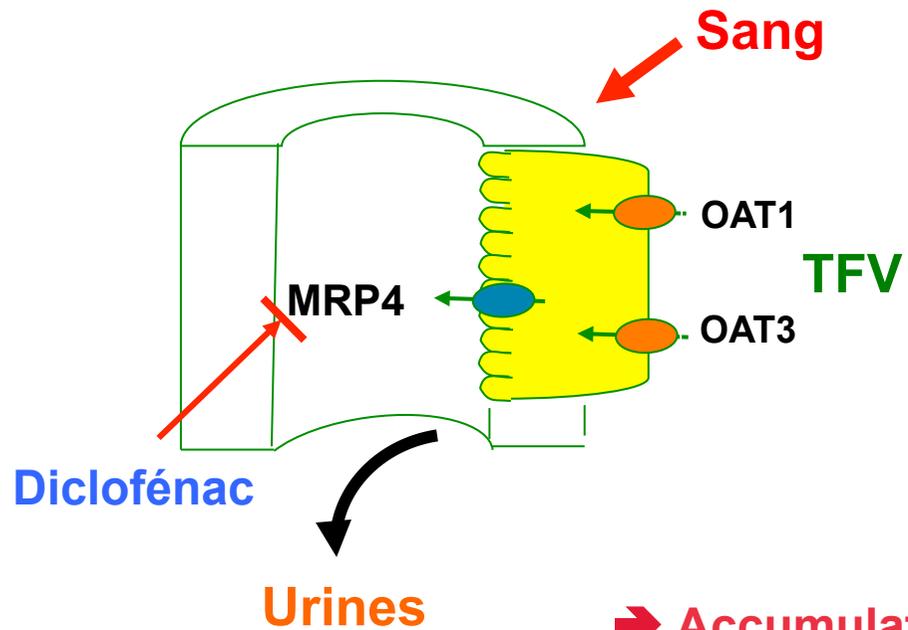


Stratégies d'allègement en termes PK (3)



Interaction entre TFV_{TDF} 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

→ Accumulation de TFV dans la cellule tubulaire proximale ré

- 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

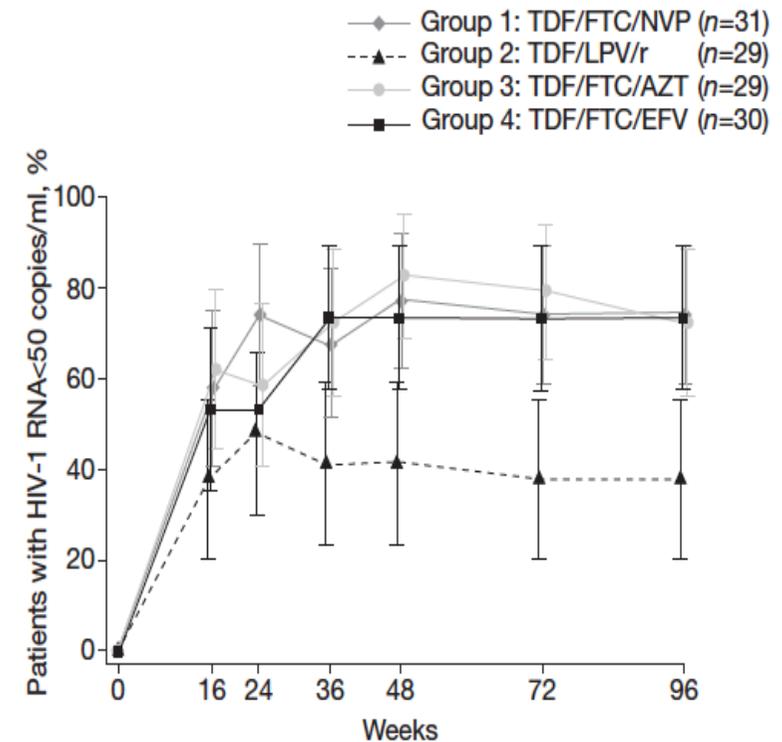
Evaluation of 4 TDF-containing regimens as 1st-line treatments in Cameroon and Senegal: the ANRS 12115 DAYANA Trial

Table 1. Baseline characteristics in the DAYANA Study

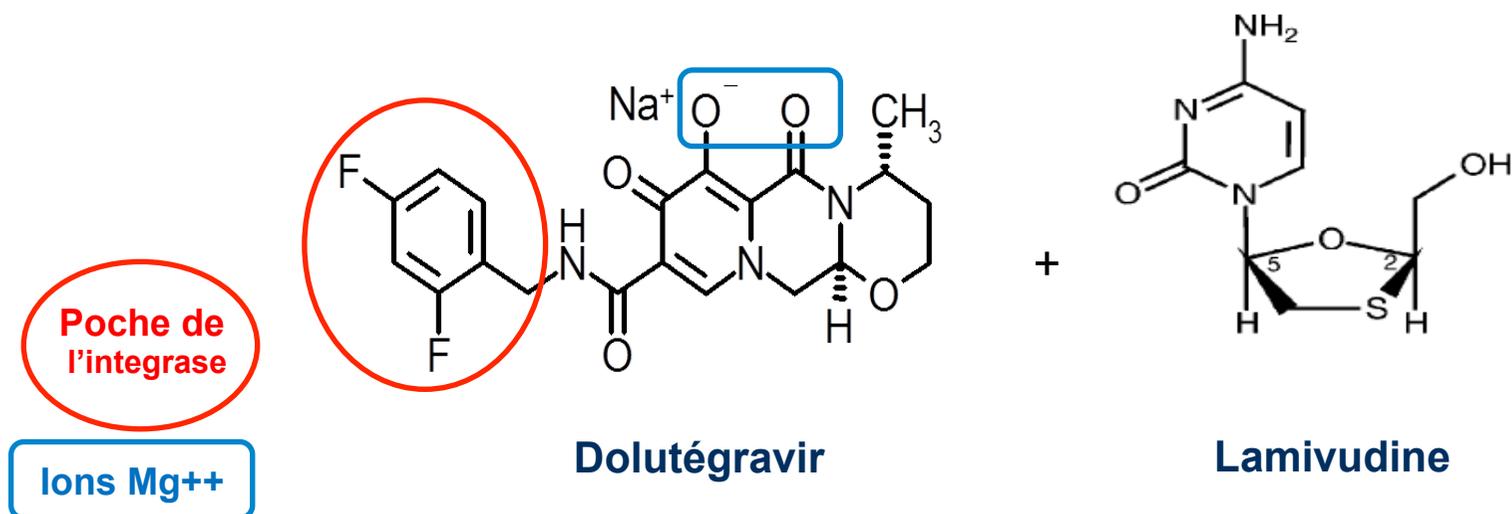
Characteristic	Group 1 (TDF/FTC/NVP; n=31)	Group 2 (TDF/LPV/r; n=29)	Group 3 (TDF/FTC/AZT; n=29)	Group 4 (TDF/FTC/EFV; n=30)	Total (n=119)
Male gender, n (%)	14 (45)	9 (31)	9 (31)	8 (27)	40 (34)
Median age, years (range)	37 (22-56)	42 (25-62)	39 (23-55)	40 (26-56)	39 (22-62)
Median weight, kg (range)	62 (41-82)	63 (42-82)	60 (44-86)	65 (39-99)	63 (39-99)
CDC stage C, n (%)	2 (6)	1 (3)	1 (3)	6 (20)	10 (8)
Plasma HIV-1 RNA $\geq 10^5$ copies/ml, n (%)	21 (68)	22 (79)	17 (59)	24 (80)	84 (71)
Median plasma HIV-1 RNA, log ₁₀ copies/ml (range)	5.4 (3.6-6.3)	5.4 (3.5-6.8)	5.1 (3.6-6.9)	5.6 (4.0-7.0)	5.4 (3.5-7.0)
Median CD4 ⁺ T-cell count, cells/mm ³ (range)	191 (53-345)	208 (63-336)	203 (77-358)	201 (55-308)	200 (53-358)
Median neutrophils, cells/mm ³ (range)	1,370 (580-4,000)	1,970 (820-5,770)	1,650 (1,010-3,700)	1,830 (650-6,300)	1,700 (580-6,300)
Median haemoglobin, g/dl (range)	11.8 (9.8-16.5)	11.3 (8.2-14.7)	11.4 (8.1-16.7)	11.5 (8.1-14.6)	11.6 (8.1-16.7)
Median creatinine clearance, ml/min (range) ^a	80 (57-132)	78 (51-117)	86 (56-133)	81 (51-168)	81 (51-168)

Conclusions: Three efficient and safe tenofovir-based triple regimens were identified; the two-drug regimen (tenofovir/lopinavir/ritonavir) did not achieve the protocol-defined virological threshold of efficacy.

Figure 2. Proportion of patients with plasma HIV-1 RNA <50 copies/ml from baseline to week 96

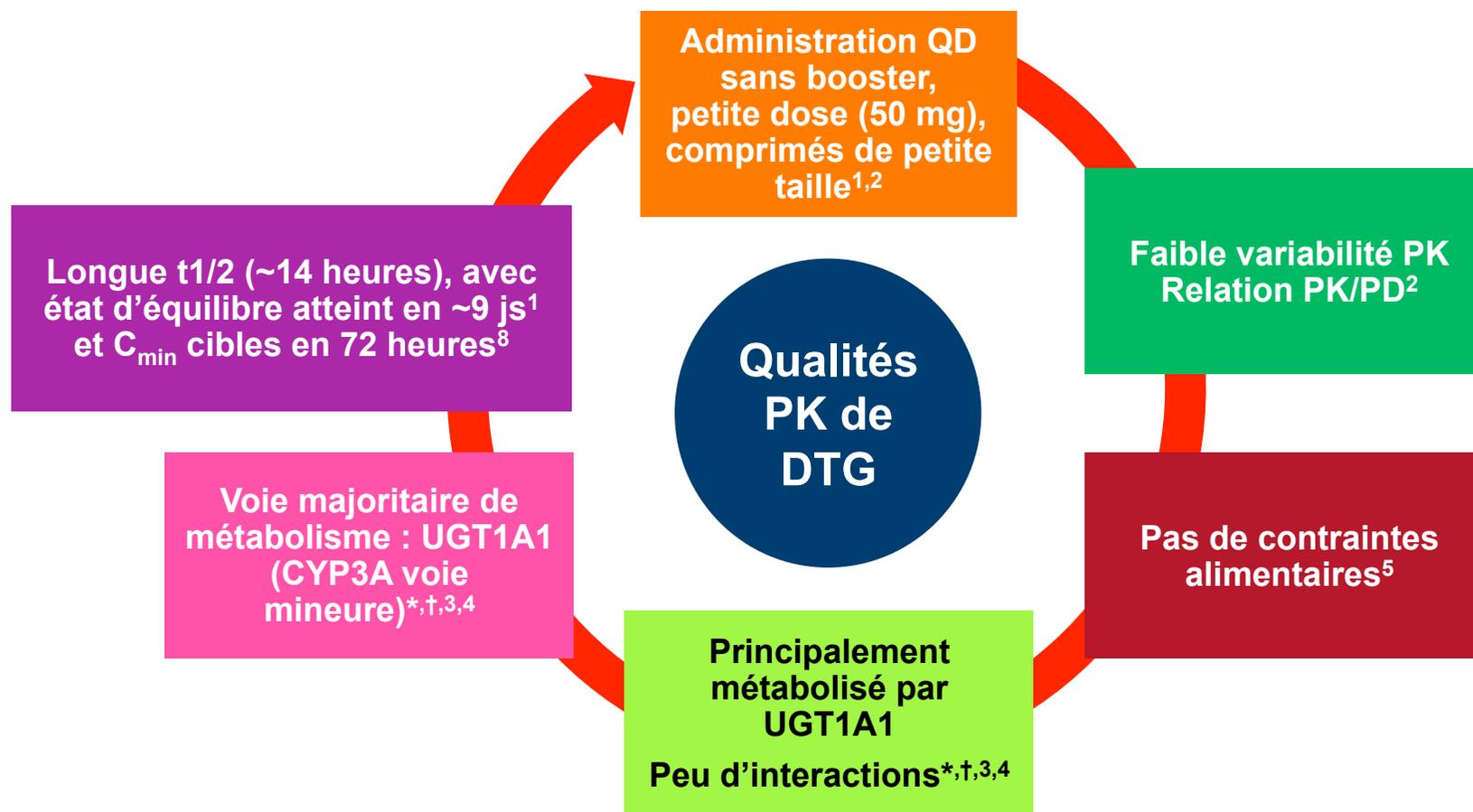


L'association DTG + 3TC



- « **Souplesse** » : galéniques fixe (DTG/3TC) comme séparées (DTG et 3TC)
- « **Contraintes** » :
 - DTG : Surtout victime d'interactions médicamenteuses
 - 3TC : Eventuellement dysfonction rénale préexistante
- « **Bénéfices** » :
 - DTG : Puissance antirétrovirale & barrière génétique à la résistance (2^{ème} G)
 - 3TC : Puissance sur souche sensible et Diffusion dans les compartiments

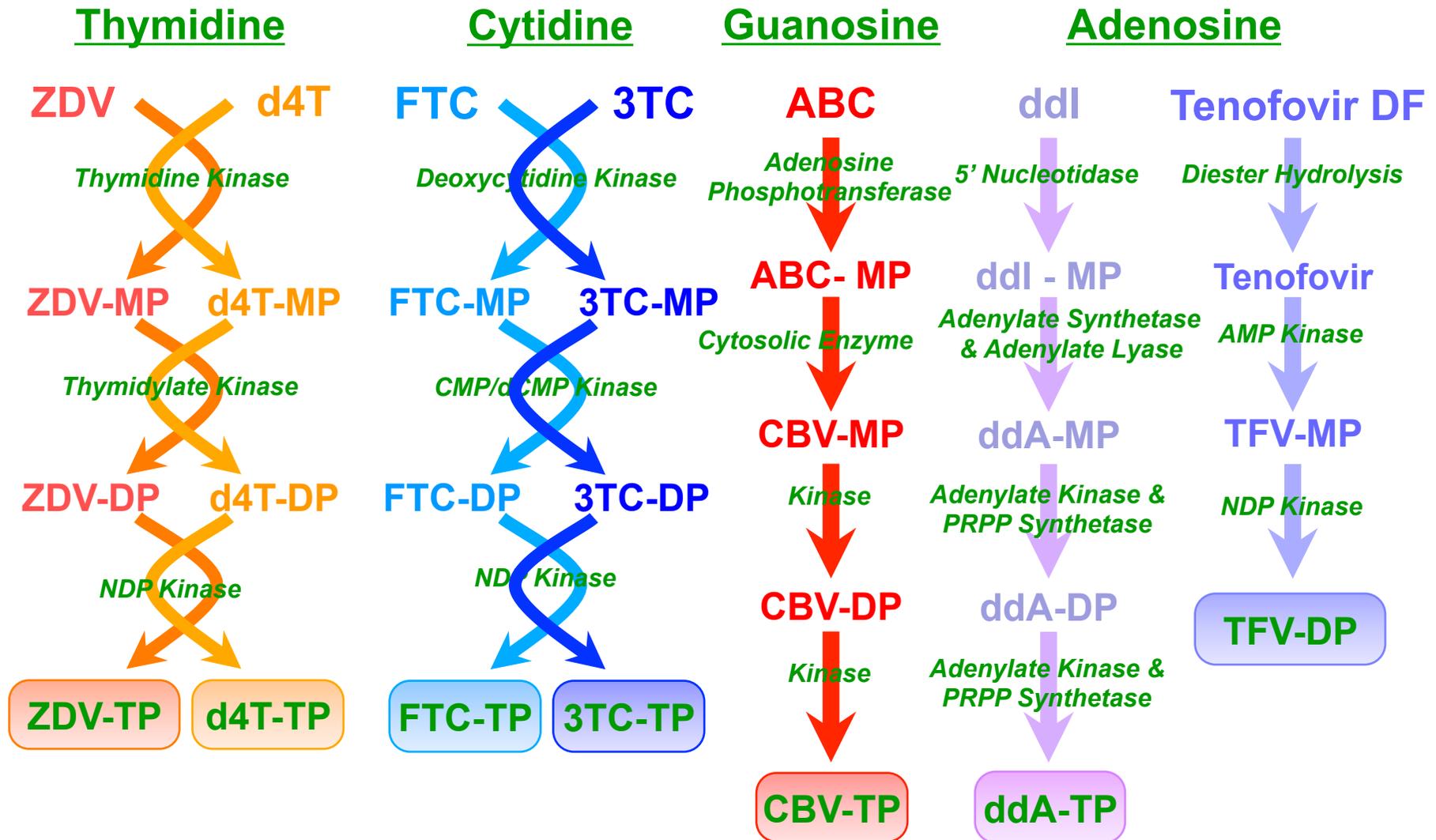
Qualités Pharmacologiques du DTG



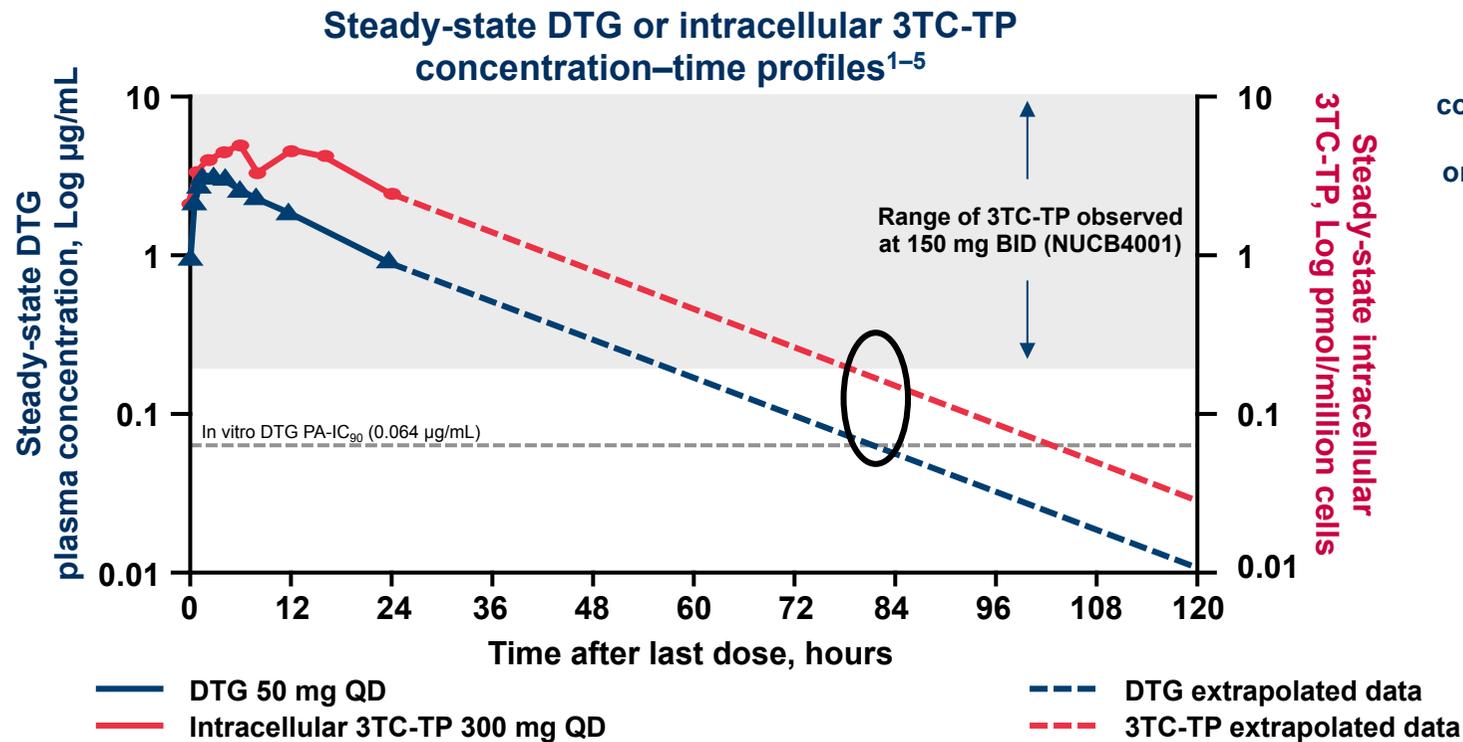
neur ni inducteur des CYP, UGT ou transporteurs, mais inhibiteur d'OCT^{3,4,6}
plupart des patients naïfs d'INI, incluant ceux avec une insuffisance hépatique^{4,7}

1. Min S, et al. JAC 2010;54:254–8; 2. Min S, et al. AIDS 2011;25:1737–45; 3. Reese MJ, et al. DMD 2011;13:100–10; 4. Song I, et al. IWCP 2012. Abstract 007; 5. Song I, et al. JAC 2012;56:1627–9; 6. Koteff J, et al. BJCP 2012;14:100–10; 7. Song I, et al. CROI 2012. Abstract 608; 8. Elliot E, et al. JAC 2011;13:100–10

Voies d'activation intracellulaires des IN(t)Tis



Plasma DTG & Intracellular 3TC-TP

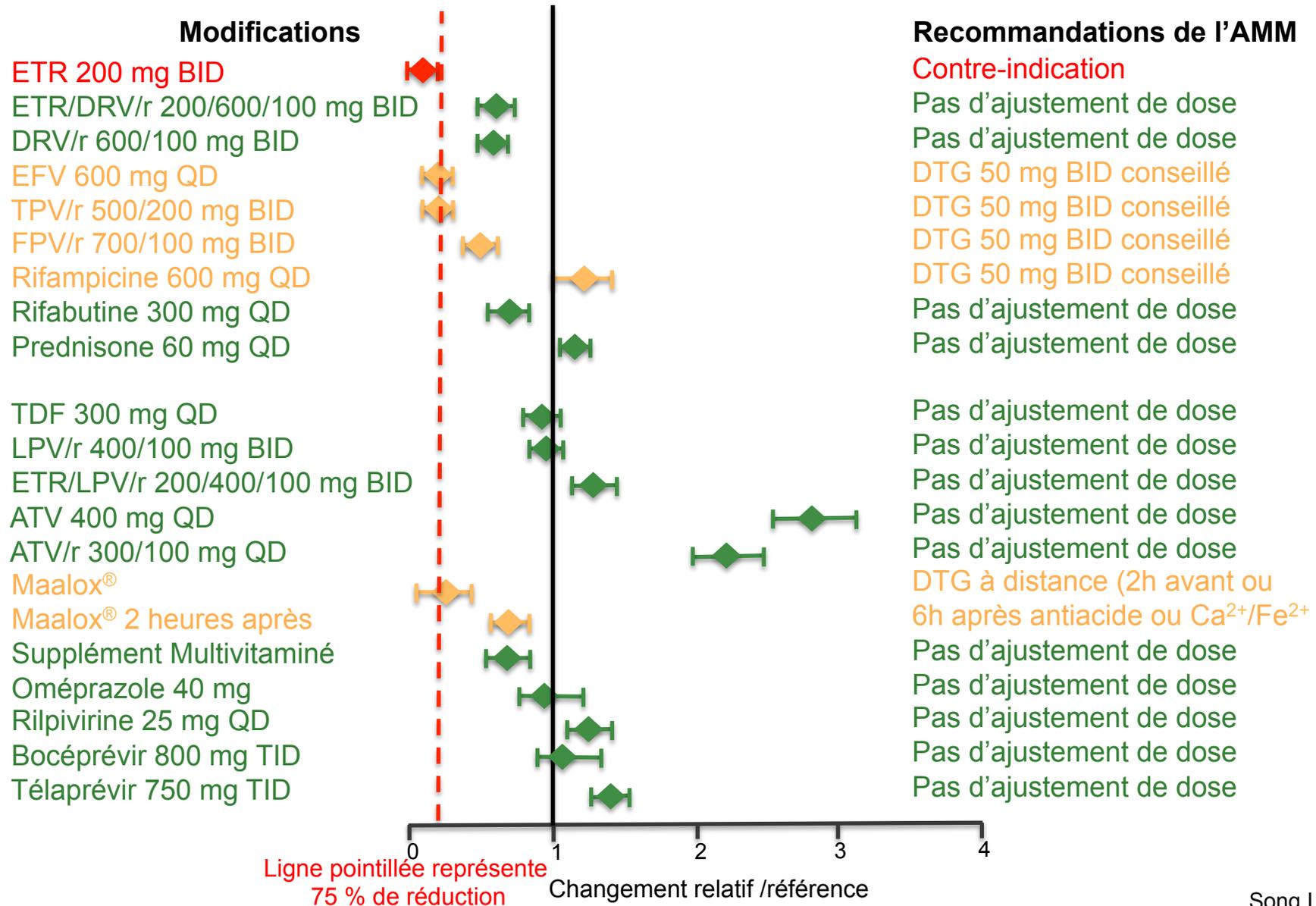


Intracellular 3TC-TP concentrations following the 3TC 300 mg once-daily regimen stay within this range for

Approx
3.5
days

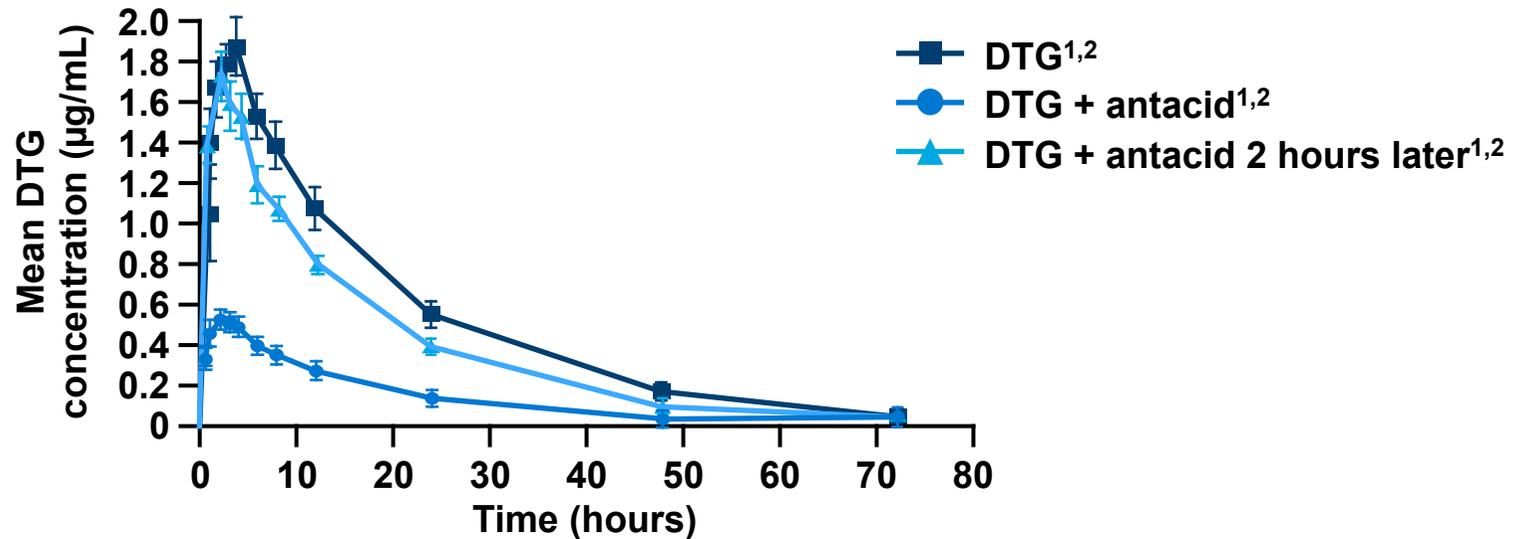
1. Moore KH, et al. AIDS 1999;13:2239–50; 2. Yuen GJ, et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:100–104; 3. Min S, et al. AIDS 2011;25:1737–45; 4. Tivicay PI, September 2018; 5. Song I, et al. IAS 2009. Abstract 1001

Effets des différentes co-prescriptions sur la C_{min} (Ct) du DTG



Study of the interaction between DTG* and antacids in healthy subjects

DTG should be taken 2 hours before or 6 hours after taking antacids containing polyvalent cations^{1,2}



Regimen	C_{max} (µg/mL) ^{1,2}	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL) ^{1,2}	C_{24} (µg/mL) ^{1,2}
DTG vs DTG + antacid 20 mL	0.28 (0.23–0.33)	0.26 (0.22–0.32)	0.26 (0.21–0.31)
DTG vs DTG 2 hours before antacid 20 mL	0.82 (0.69–0.98)	0.74 (0.62–0.90)	0.70 (0.58–0.85)

own are GLS mean ratio (90% CI)
en as 50 mg QD in study

1. Adapted from Patel P, et al. J Antimicrob Chemother 2011;66:
2. Adapted from Song I, et al. ICAAC 2009. Abstract



Quizz

Parmi les co-médications, quelles sont celles à redouter avec DTG/3TC ?

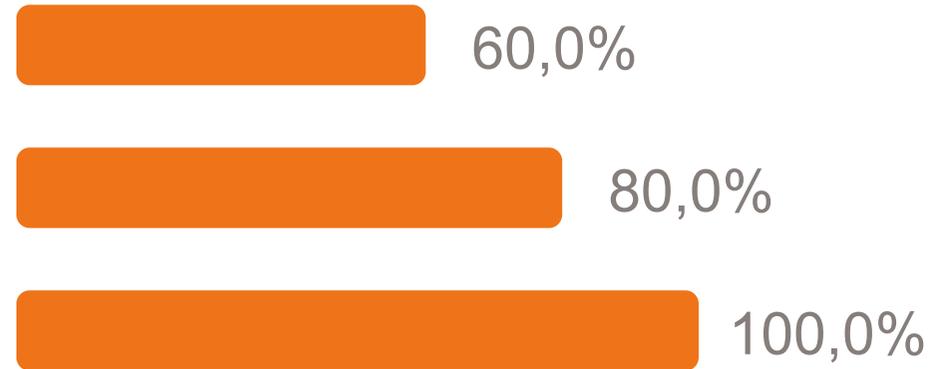
- A. Les antiacides contenant des cations divalents
- B. Les inducteurs des CYP450 (type Phénobarbital ou Phénytoïne)
- C. Les inhibiteurs de l'UGT1A1 (type ATV)
- D. L'association DRV/r QD ou BID
- E. Les inhibiteurs de la pompe à protons (type oméprazole)

Parmi les co-médications, quelles sont celles à redouter avec DTG/3TC ?

- A. Les antiacides contenant des cations divalents
- B. Les inducteurs des CYP450 (type Phénobarbital ou Phénytoïne)
- C. Les inhibiteurs de l'UGT1A1 (type ATV)
- D. L'association DRV/r QD ou BID
- E. Les inhibiteurs de la pompe à protons (type oméprazole)

Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.

En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).



 Fermé



Parmi les co-médications, quelles sont celles à redouter avec DTG/3TC ?

- A. Les antiacides contenant des cations divalents**
- B. Les inducteurs des CYP450 (type Phénobarbital ou Phénytoïne)**
- C. Les inhibiteurs de l'UGT1A1 (type ATV)
- D. L'association DRV/r QD ou BID**
- E. Les inhibiteurs de la pompe à protons (type oméprazole)

Pourquoi DTG + 3TC en termes PK ?

Pourquoi DTG ?

- INI sans boost, QD en 1 cp
- Pas de contraintes alimentaires
- Peu d'interaction (Victime)
- Pardonance (96h > IC₉₀ = 64 ng/mL)
- Faible variabilité PK

Pourquoi 3TC ?

- Galénique & générique
- Pas de contraintes alimentaires
- Pas d'interaction
- PK intracellulaire +++
- Elimination rénale

DTG + 3 TC ?

- Synergie antivirale
- Peu d'interaction
- Maniabilité : DTG/3TC & DTG + 3TC
- Pardonance

Merci de votre attention !

FECTION VIH : E L'INITIATION À L'OPTIMISATION



La personne représentée est un mannequin-photo, uniquement utilisée à des fins d'illustration.